

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

(Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur
transkoronaren Stimulation**

Habilitation

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin
(Dr. med. habil.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von
Dr. med. Konstantin Heinroth,
geboren am 19.05.1969 in Magdeburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. Erland Erdmann
 2. Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Breithardt
 3. Prof. Dr. Hugo A.. Katus

Verteidigung: 22.11.2011

Meinem Bruder

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielstellung

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Untersuchungen beschäftigen sich mit bradykarden Rhythmusstörungen bei Koronarinterventionen und deren Therapie - speziell durch eine transkoronare Stimulation über den im intervenierten Koronargefäß befindlichen Führungsdraht.

Methodik

Die temporäre transkoronare Myokardstimulation wurde in einer prospektiven klinischen Studie unter Verwendung hydrophil beschichteter Koronardrähte während perkutaner Koronarinterventionen (PCI) evaluiert. Es wurden neben der Reizschwelle die elektrischen Parameter Impedanz und epikardiale R-Welle bei unipolarer Stimulation gegen eine epikutane Patch-Elektrode vor und nach PCI mit Stentimplantation bestimmt.

Im Tiermodell Schwein erfolgte experimentell eine systematische Analyse der optimalen Konfiguration der transkoronaren Stimulation. Hierzu wurde der Einfluss verschiedener Patch-Positionen sowie einer zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes durch Ballonkatheter bzw. eine spezielle Beschichtung des Drahtes auf die Effizienz und die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation ermittelt. Als neues Konzept für die transkoronare Stimulation wurden verschiedene intravasale Coil-Elektroden als indifferente Elektrode getestet. Die Effizienz der Methode sollte unter Myokardischämie und nach Stentimplantation belegt werden.

Ergebnisse:

Die transkoronare Stimulation ist im klinischen Einsatz auch unter Verwendung aktueller hydrophil beschichteter Standard-Koronardrähte eine sichere und zuverlässige Methode für eine temporäre antibradykarde Stimulation im Rahmen von Koronarinterventionen.

Im Tiermodell konnte ein signifikanter Einfluss der Patchposition auf die Stimulationseffizienz gezeigt werden.

Das Prinzip einer unipolaren Stimulation gegen epikutane Patch-Elektroden konnte durch vergleichende Messungen gegen eine transvenöse Sonde validiert werden. Intravasale Coil-Elektroden mit ausreichender Oberfläche sind als neues indifferentes Elektrodenkonzept für die transkoronare Stimulation geeignet.

Durch eine zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes mittels Angioplastieballon können der transvenösen Stimulation vergleichbare Reizschwellen erzielt werden. Ein speziell isolierter Führungsdraht (VisionWire) liefert optimale Ergebnisse der transkoronaren Stimulation.

Die Implantation eines Koronarstents hat keinen messbaren Einfluss auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation

Die transkoronare Stimulation unter optimalem Setup ist auch unter Myokardischämie zuverlässig.

Schlussfolgerungen

Für die Therapie passagerer Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen steht mit der transkoronaren Stimulation ein sicheres und verlässliches Verfahren zur Verfügung, welches in seiner Effizienz unter optimalem Setup einer transvenösen Stimulation vergleichbar ist, ohne dessen Risiken zu tragen.

Neben der antibradykarden Stimulation, insbesondere bei Verwendung eines radialen Zugangsweges, bestehen mit der antitachykarden Überstimulation bei ventrikulären Tachykardien während einer Koronarintervention sowie in der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik weitere potentielle Einsatzgebiete des transkoronaren Stimulationskonzeptes, welche Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte sind.

Dr. med. Konstantin Heinroth, Habilitation zum Thema „Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur transkoronaren Stimulation“ Halle, Universität, Medizinische Fak., Diss., 142 Seiten, 2011.

Inhalt

	Seiten
1. Einleitung	10
1.1. Bradykardien bei Koronarinterventionen	10
1.2. Etablierte temporäre Stimulationsverfahren	13
1.2.1. Passagere Schrittmachertherapie – Indikationen und Verfahren	13
1.2.2. Transkutane temporäre Stimulation	16
1.2.3. Transösophageale temporäre Stimulation	18
1.2.4. Transvenöse temporäre Stimulation	19
1.3. Transkoronare Stimulation	24
2. Zielstellung	27
3. Klinische Evaluation der transkoronaren Stimulation	27
3.1. Experimentelle Optimierung der transkoronaren Stimulation	28
4. Methodik	29
4.1. Transkoronare Stimulation bei Koronarinterventionen – klinische monozenrische Studie	29
4.1.1. Patienten	29
4.1.2. Methodik der transkoronaren Stimulation	29
4.1.3. Statistik	34
4.2. Transkoronare Stimulation – tierexperimentelle Untersuchungen	35
4.2.1. Charakteristik der Versuchstiere	35
4.2.2. Methodik der transkoronaren Stimulation	35
4.2.3. Durchführung der transkoronaren Stimulation	41
4.2.4. Statistik	47
5. Ergebnisse	48
5.1. Klinische Studie: Transkoronare Stimulation bei Koronarinterventionen	48
5.1.1. Patientencharakteristik	48
5.1.2. Prognosefaktoren für das Auftreten relevanter Bradykardien bei Koronarinterventionen	49
5.1.3. Stimulationsreizschwellen und Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation vor und nach Koronarintervention	53

5.1.4. Stimulationssimpedanzen der transkoronaren Stimulation vor und nach Koronarintervention	55
5.1.5. Transkoronares epikardiales EKG	55
5.1.6. Stimulationsreizschwellen und Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation – akuter Myokardinfarkt	56
5.1.7. Komplikationen	57
5.2. Transkoronare und transvenöse Stimulation am Tiermodell	58
5.2.1. Charakteristik der Versuchstiere	58
5.2.2. Transkoronare Stimulation gegen epikutane Patch-Elektroden	59
5.2.3. Transvenöse Stimulation	67
5.2.4. Transkoronare Stimulation gegen indifferente intravasale Elektroden	72
5.2.5. Einfluss eines Koronarstents auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation	77
5.2.6. Transkoronare Stimulation unter Myokardischämie	81
5.2.7. Transkoronare Stimulation mit beschichtetem Führungsdraht	85
6. Diskussion	93
6.1. Bradykardien bei Koronarinterventionen	93
6.2. Problem der Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens relevanter Bradykardien bei Koronarinterventionen	96
6.3. Transkoronare Stimulation unter klinischen Bedingungen	
6.3.1. Stimulationseffizienz	99
6.3.2. Sicherheit der Methode	103
6.4. Transkoronare Stimulation im Tierlabor	104
6.4.1. Elektrische Widerstände: Führungsdraht vs. transvenöse Schrittmachersonde	104
6.4.2. Modifikation der externen Anode - Optimale Position der epikutanen Patch-Elektrode	105
6.4.3. Modifikation der Kathode - Einfluss einer zusätzlichen Isolation des Standard-Führungsdrahtes mit einem Angioplastie-Ballon	110
6.4.4. Neues anodales Konzept – intravasale Elektroden	112
6.4.5. Neues kathodales Konzept – beschichteter Führungsdraht	113
6.4.6. Optimales Setup für eine transkoronare Stimulation	114

6.4.7. Einfluss von Ischämie und Stentimplantation auf die transkoronare Stimulation	115
6.5. Klinische Anwendungsgebiete für die transkoronare Stimulation	118
6.5.1. Transkoronare Stimulation bei radialem Zugang	118
6.5.2. Vitalitätsbeurteilung im Rahmen von Koronarinterventionen	119
6.5.3. Ischämiediagnostik im Rahmen von Koronarinterventionen	119
6.5.4. Antitachykarde Überstimulation bei ventrikulären Tachykardien	121
6.5.5. Stentimmobilisation bei komplizierten Koronarinterventionen	121
7. Schlussfolgerung	122
8. Zusammenfassung	123
9. Referenzen	125

Anhang

		Seiten
I	Thesen	139
II	Lebenslauf	140
III	Eidesstattliche Erklärung	141
IV	Danksagung	142

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arterie
AV-Block	atrioventrikuläre Leitungsstörung
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT III	Antithrombin III
BMI	Body mass index
Demand-Mode	Bedarfs-Modus eines Herzschrittmachers
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	funktionelle Flussreserve
CFR	koronare Flussreserve
i.v.	intravenös
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
ICR	Intercostalraum
LAD	linkskoronares Vorderwandgefäß (left anterior descendens)
LAH	linksanteriorer Hemiblock
LPH	linksposteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
PM	„Pacemaker“ = Herzschrittmacher
PCI	Percutane Transluminale Coronarangioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylen
P-Welle	atriales Elektrogramm im Oberflächen-EKG
PQ-Zeit	atrioventrikuläre Überleitungszeit im Oberflächen-EKG
QRS-Komplex	ventrikuläres Elektrogramm im Oberflächen-EKG
RCA	rechtes Koronargefäß (right coronary artery)
RCX	linkskoronares Seitenwandgefäß (Ramus circumflexus)
RIVP	Ramus interventricularis posterior (Endast der RCA)
RSB	Rechtsschenkelblock
R-Welle	lokales ventrikuläres Elektrogramm
RV	rechter Ventrikel
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
VVI-Mode	ventrikulärer Schrittmacherstimulationsmodus
V.	Vene
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung

1.1. Bradykardien bei Koronarinterventionen

Die koronare Herzerkrankung als Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen ist die häufigste Todesursache in den entwickelten Industrieländern. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes waren 2009 in Deutschland 16 % aller Todesfälle durch eine ischämische Herzerkrankung bedingt – über die Hälfte davon im Zusammenhang mit einem akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt ²⁶.

Aktueller Standard für die Diagnosesicherung einschließlich Therapie bei entsprechender Anamnese und Vordiagnostik ist die Koronarangiographie mit der Option einer sofortigen perkutanen Koronarintervention (PCI) ^{12, 139, 157}.

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich ca. 300 000 derartige Koronarinterventionen an über 400 Zentren durchgeführt - bei über 85 % der Interventionen werden koronare Stents implantiert ¹².

Eine schwerwiegende Komplikation bei der Durchführung von Koronarinterventionen ist das plötzliche unerwartete Auftreten hämodynamisch relevanter, medikamentös therapierefraktärer Bradykardien, welche eine unmittelbare temporäre Elektrostimulation des Herzens erfordern ⁹⁵.

In den aktuellen Leitlinien der einschlägigen Fachgesellschaften für Koronarinterventionen ist diese Problematik nicht berücksichtigt – es gibt weder dezidierte Hinweise zur Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens dieser Bradykardien noch eindeutige Empfehlungen bezüglich des Einsatzes einer temporären Stimulation ^{12, 139, 157}.

So ist es dem interventionellen Kardiologen überlassen, entweder prophylaktisch eine temporäre transvenöse Stimulation mit allen damit verbundenen Risiken zu etablieren (s.u.), oder bei unvorhergesehenen Bradykardien - unter meist ungünstigen Bedingungen (kardiopulmonale Reanimation ⁹⁵) - eine Notfallstimulation zu etablieren (Abb. 1.1).

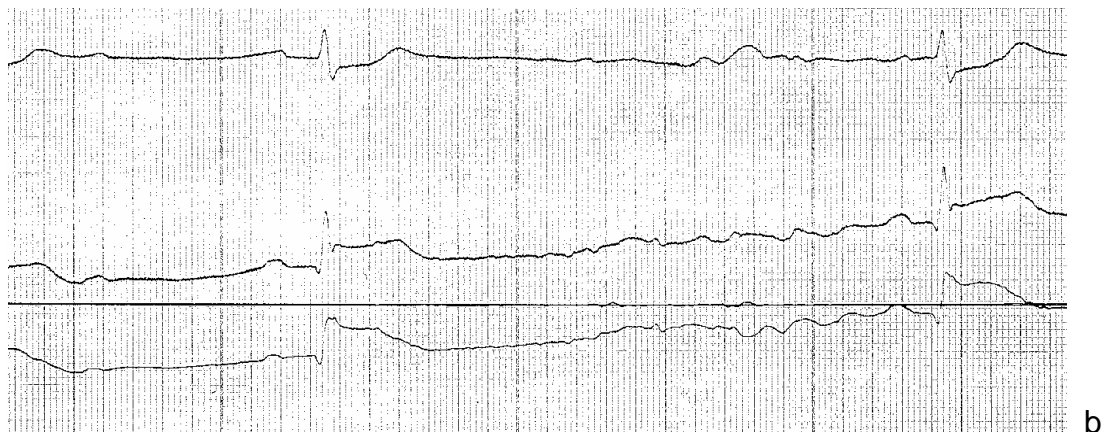
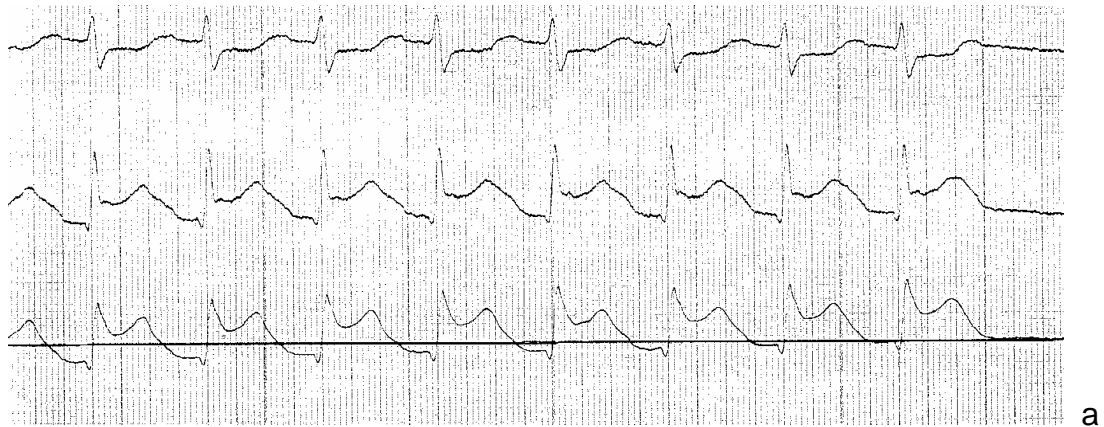


Abb. 1.1: EKG-Aufzeichnung bei einem Patienten mit inferiorem ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI; von oben nach unten: Einthoven-Ableitungen I, II, III): Die ST-Strecken-Hebung ist in den Ableitungen II und III (a) korrespondierend zu einem Verschluss der rechten Koronararterie zu erkennen. Nach Passage des Verschlusses mit dem Koronardraht kommt es zum AV-Block III mit junctionalem Ersatzrhythmus (b). Unter Reanimationsbedingungen wird eine venöse Punktion durchgeführt und eine temporäre Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel platziert. Letzlich konnte eine suffiziente transvenöse Stimulation erzielt werden (c).

Die Datenlage in der Literatur hinsichtlich des Risikos des periprozeduralen Auftretens therapiepflichtiger Bradykardien im Zusammenhang mit Koronarinterventionen ist bisher recht uneinheitlich. In einem frühen PCI-Register des National Heart, Lung and Blood Institutes wurde 1983 das Auftreten relevanter Bradykardien im Zusammenhang mit Koronarinterventionen mit einer Häufigkeit von 1-2 % beschrieben³⁴ und später von Killeavy et al.⁸⁸ in einer Vergleichsstudie mit vs. ohne prophylaktische Installation einer temporären transvenösen Stimulation bei Koronarinterventionen bestätigt. Von einer vergleichbaren Inzidenz um 2 % stimulationspflichtiger Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen wurde ebenfalls in der bisher größten klinischen Studie zur transkoronaren Stimulation bei 300 konsekutiven Patienten berichtet²⁵.

Anhand dieser Daten kann bei der Durchführung von ca. 300 000 Koronarinterventionen/Jahr in Deutschland mit 3000-6000 interventionsassoziierten, stimulationspflichtigen Bradykardien/Jahr gerechnet werden.

Im Vergleich zu „Standard-Koronarinterventionen“ sind relevante Bradykardien bei der Durchführung einer rheolytischen Thrombektomie (katheterbasierte Technik, bei der durch einen Hochgeschwindigkeits-Jet aus Kochsalzlösung ein Unterdruck in der Katheterspitze erzeugt wird und dadurch eine Thrombusaspiration erfolgt)^{1, 105, 144} deutlich häufiger dokumentiert: 30 % bei einer Intervention an der RCA bzw. 16 % bei Interventionen im Bereich der LAD^{156, 163}. Wird der Abgang der Sinusknotenarterie aus der proximalen RCA während der Koronarintervention okkludiert, ist in ca. 30 % mit einem konsekutiven Sinusknotenstillstand zu rechnen⁹². Nicht nur das betroffene Gefäß, sondern auch die Stenoselokalisierung scheint für das Bradykardierisiko bedeutsam zu sein: so lag in einer großen Untersuchung bei 1521 Infarktpatienten, welche einer Koronarintervention zugeführt worden waren, bei Lokalisation der Zielstenose im Bereich der RCA die Inzidenz relevanter Bradykardien bei proximalen Läsionen mit 30 % deutlich höher als bei medialen und peripheren RCA-Läsionen mit 23 %⁶².

Das höchste Risiko für Bradykardien scheinen Patienten mit einem ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) aufzuweisen: Daten aus großen randomisierten Studien zeigten eine Inzidenz des Auftretens eines AV-Blocks bei 6-7 %^{52, 111} sowie anhaltende Schenkelblockierungen bei 5 %¹²² aller ST-Hebungsinfarkte. Mit einer relevanten Sinusbradykardie ist bei 9-25 % aller ST-Hebungsinfarkte zu rechnen⁵⁶,

insbesondere bei inferiorer Infarktlokalisierung. Dennoch sind auch bei Vorderwandinfarkten passagere komplette AV-Blockierungen beschrieben worden ⁷⁵.

Bei Infarktpatienten mit dokumentierter hoher intrakoronarer Thrombuslast zeigten sogar 50 % der Patienten relevante Bradykardien, die Hälfte hiervon erforderte eine temporäre Stimulation ¹⁴⁰. Vergleichbare Daten lieferte auch die VeGAS II Studie ⁹³ zur rheolytischen Thrombektomie (s.o.): bei 24 % der Patienten traten periinterventionell signifikante Bradykardien auf. Unter Verwendung des Angio Jet Katheters zur Thrombuselimination wurde sogar bei 64 % der Patienten eine temporäre Stimulation aufgrund von Bradykardien erforderlich ¹¹⁴, so dass bei Einsatz dieses Verfahrens generell die Etablierung einer temporären Stimulation empfohlen wird.

Zusammenfassend scheinen anhand der vorliegenden Daten der Literatur patientenseitig das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes (höchstes Risiko: Verschluss der proximalen RCA) sowie der angiographische Nachweis einer hohen intravasalen Thrombuslast ^{55, 154} und interventionseits die Durchführung einer rheolytischen Thrombektomie das Risiko für periprozedurale Bradykardien zu erhöhen.

1.2. Etablierte temporäre Stimulationsverfahren

1.2.1. Passagere Schrittmachertherapie – Indikationen und Verfahren

Durch den Einsatz eines passageren (externen) Schrittmachers kann die therapeutische Lücke zwischen medikamentös nicht beherrschbaren Bradykardien und der Versorgung des Patienten mit einem permanenten implantierbaren Herzschrittmacher geschlossen werden ^{9, 13, 15, 29, 31, 36, 45, 60, 66, 94, 135, 151, 155}.

Nicht alle akut behandlungsbedürftigen Bradykardien – z.B. passagere Bradykardien bei einem Akuten Koronarsyndrom ⁷⁵ – erfordern eine permanente Schrittmacherimplantation, so dass insbesondere die passagere transvenöse Stimulation auch als eigenständiges Behandlungskonzept angesehen werden kann. Die Verfügbarkeit des sogenannten „Demand-Mode“ (Bedarfs-Modus) ermöglicht den prophylaktischen Einsatz der passageren Stimulation bei erhöhtem Risiko des Auftretens relevanter Bradykardien, z.B. im Rahmen katheterinterventioneller

Revaskularisationsmaßnahmen⁷⁵, um im Bedarfsfalle eine sofortige Stimulation zu gewährleisten (Tab. 1.1).

Tab. 1.1:

Passagere Schrittmacher: Indikationen in der Notfall- und Intensivmedizin

Generelle Indikationen für eine passagere Schrittmachertherapie^{67, 68, 133, 152}

- Asystolie bei Herz-Kreislauf-Stillstand
 - Symptomatische Bradykardie (Hypotonie, Angina pectoris, Lungenödem, Schock) ohne ausreichendes Ansprechen auf Atropin/(Beta-2-Sympathomimetika)
 - AV-Block III. Grades, neu aufgetreten oder unbekanntes Alter
 - Symptomatischer AV-Block II. Grades Typ Mobitz
-

Indikation für passagere Schrittmachertherapie bei akutem Herzinfarkt^{9, 31, 151}

Klasse I

- AV-Block III. Grades
- AV-Block II. Grades Typ Mobitz
- (Intermittierender) bifaszikulärer Block (LSB; RSB +LAH/LPH), neu aufgetreten oder unklar wie lange bestehend
- LSB oder RSB mit AV-Block I. Grades

Klasse IIa

- Asymptomatische, stabile Bradykardie
- RSB, neu aufgetreten oder unklar wie lange bestehend

Klasse IIb

- AV-Block I. Grades, neu aufgetreten oder unklar wie lange bestehend

Klasse III (Keine Indikation zur temporären Stimulation bei akutem Herzinfarkt)

- Bekannter Schenkelblock oder AV-Block I. Grades
 - AV-Block II. Grades Typ Wenckebach
 - Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus
-

LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; LAH = linksanteriorer Hemiblock; LPH = linksposteriorer Hemiblock.

Für eine temporäre Elektrostimulation des Herzens stehen bisher– geordnet nach zunehmender Invasivität - drei Verfahren zur Verfügung: die transkutane, die transösophageale und die transvenöse Elektrostimulation (Tab. 1.2). Jedes dieser Verfahren hat seine Vor- und Nachteile hinsichtlich Installationsdauer, Effektivität, Komplikationsmöglichkeiten und Beeinträchtigung des Patienten, so dass die Auswahl eines dieser Verfahren von der jeweiligen Situation abhängig ist ⁷².

Tab. 1.2:

Passagere Schrittmacher: Stimulationsverfahren im Vergleich

Stimulationsverfahren	transvenös	transkutan	transösophageal
Demand-Funktion	+	+	∅
Punktionskomplikationen	+	∅	∅
Stimulation schmerzhaft	∅	+	(+)
Lernkurve	++	(+)	+
Erfolgreiche Anwendung	80-90 % §	43 % *- 100 % #	> 90 %*
Schwellenstromstärke (mA)	< 1 bei 40 ms < 1 bei 10 ms	55 bei 40 ms* 75 bei 10 ms*	15 bei 40 ms* 25 bei 10 ms*
Patientenkooperation notwendig	∅	∅	+
Durchleuchtung	+/(+)	∅	∅
Analgesedierung	∅	++	+/(+)

§ Die Angaben stammen aus einer Studie mit Intensivpatienten ¹¹⁹.

* Die Angaben stammen aus einer kontrollierten Studie an wachen Intensivpatienten ¹⁰⁷.

Die Angaben stammen aus kontrollierten Studien an narkotisierten Patienten ^{28, 85, 85}.

Eine effiziente und komplikationsarme Durchführung der passageren Schrittmachertherapie erfordert eine entsprechende Ausbildung und ausreichende Erfahrung des Anwenders ^{23, 119, 120, 158}. Unabhängig vom gewählten Stimulationsverfahren sollten für eine temporäre Stimulation folgende Voraussetzungen geschaffen werden:

- i.v.-Zugang
- EKG-Monitoring, ggf. Pulsoximetrie
- betriebsbereiter Defibrillator, Reanimationsbereitschaft
- situationsangepasste Patientenaufklärung

Auch wenn die transvenöse Stimulation unter den Gegebenheiten einer Koronarintervention aktuell die Methode der Wahl ist, werden im Folgenden alle temporären Stimulationsverfahren mit Vor- und Nachteilen dargestellt.

1.2.2. Transkutane temporäre Stimulation

Die transkutane Schrittmacherstimulation ist einfach und schnell zu installieren^{41, 65}. Als nicht invasives Verfahren kaum komplikationsträchtig, kann sie ohne Risiko als prophylaktische Stimulationsmöglichkeit bereitgehalten werden. Diesen Vorteilen stehen eine zum Teil erhebliche Beeinträchtigung des wachen Patienten (schmerzhafte Stimulation¹²⁷) und der im Vergleich geringste Effizienzgrad - angegeben zwischen 22 -91 %^{37, 134} - gegenüber.

Die transkutane Stimulation erfolgt über zwei großflächige Klebeelektroden, welche anterior-posterior (anterior: Kathode [-] über V₄; posterior: Anode [+] dorsal unter der linken Scapula, genau gegenüberliegend der anterioren Elektrode) aufgeklebt werden⁴². Alternativ können die Elektroden auch anterior-anterior (Anode rechts subclaviculär, Kathode auf den 5. ICR links in der mittleren Axillarlinie) positioniert werden. Vor Aufbringen der Elektroden sollten, soweit dies in der Notfallsituation möglich ist, eventuell vorhandene Brusthaare entfernt werden¹⁶⁴. Durch Reinigung der Haut mit Äthanol kann der transkutane Widerstand reduziert werden.

Für die transthorakale Stimulation werden meist Gerätekombinationen bestehend aus EKG-Teil, Monitor, Defibrillator und Stimulationsmodul verwendet^{37, 65}. Die erforderliche Energie für eine transthorakale Stimulation ist relativ hoch: bei einer Impulsdauer von 10-40 ms ist häufig ein Ausgangsstrom von > 70 mA erforderlich⁵⁹. Die Schmerzschwelle der transkutanen Stimulation variiert patientenabhängig, sie liegt bei ca. 80 mA, also im Bereich der Stimulationsreizschwelle, so dass bei entsprechender überschwelliger Stimulation aus der klinischen Erfahrung heraus eine transkutane Stimulation für die meisten Patienten schmerzhaft ist¹³⁴.

Die Bestimmung der Reizschwelle erfolgt aufgrund der Schmerzhaftigkeit der Stimulation durch langsame Steigerung einer unterschwelligen Ausgangsstromstärke, bis eine regelmäßige Beantwortung des Stimulationsimpulses erzielt wird (Abb. 1.2). Bei einer Stimulationsfrequenz von 60-90/min (mind. 10-20/min über der Eigenfrequenz des Patienten) sind im EKG bei unterschwelliger Stimulation regelmäßige, mit 20-40 ms relative breite Schrittmacherspikes sichtbar, die nicht von einem Kammerkomplex gefolgt werden. Die Ausgangsstromstärke wird nunmehr soweit gesteigert, bis jeder Schrittmacherspike von einer Kammererregung gefolgt wird.

Aufgrund der erheblichen Beeinträchtigung des wachen Patienten ist die transkutane Stimulation nur für einen kurzzeitigen Einsatz geeignet³⁷, auch wenn bei den relativ hohen Stimulationsenergien selbst bei längerer transkutaner Schrittmacherstimulation keine Schädigung der Herz- und Skelettmuskulatur zu erwarten ist^{103, 143}.

Besonderheiten der transkutanen Stimulation

Die häufig als schmerzhaft empfundene Stimulation bedingt eine adäquate Analgosedierung^{76, 89, 164}; nicht tolerierbare Skelettmuskelkontraktionen können bei nicht weiter reduzierbarer Stimulationsleistung eine Umpositionierung der Elektroden oder den Wechsel auf eine invasive Stimulationsform erfordern. Durch die Schmerzhaftigkeit einer transthorakalen Stimulation kann es zu einer zusätzlichen Sympathikusaktivierung mit konsekutiver Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs kommen, was gerade in der Situation eines Akuten Koronarsyndroms zu einer Zunahme der Myokardischämie führen kann.

Durch die transthorakale Stimulation werden, wahrscheinlich aufgrund unterschiedlicher Reizschwellen von Vorhöfen und Ventrikeln, meist primär die Ventrikel stimuliert. Die hierfür erforderliche Stromdichte in der Ventrikelwand liegt bei ca. 20 mA/cm²¹²⁷. Die Vorhöfe können retrograd^{43, 103} oder simultan erregt werden oder völlig von der Ventrikelkontraktion dissoziieren. Dies kann vor allem bei kritisch Herzkranken die Pumpleistung beträchtlich reduzieren³². Dennoch ist die hämodynamische Effektivität der transkutanen Stimulation der externen Herzdruckmassage deutlich überlegen^{35, 65}.

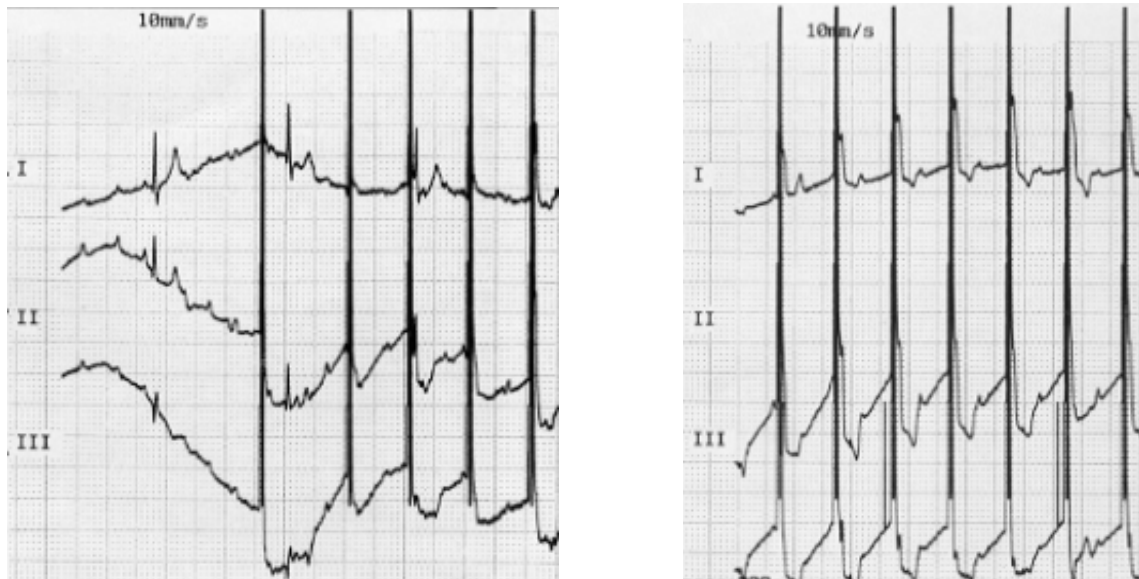


Abb. 1.2: EKG bei transkutaner Stimulation (Einthoven-Ableitungen I, II, III): Im linken EKG liegt ein AV-Block III – plötzlich während einer Koronarintervention aufgetreten – vor. Die transkutane Stimulation ist zunächst unerschwellig (erster Stimulationsspike nicht von einem QRS-Komplex gefolgt). Die Steigerung der Ausgangsleistung auf 90 mA führt zu einer kontinuierlichen Stimulation (rechtes EKG) - jeder Stimulationsspike wird von einem verbreiterten QRS-Komplex gefolgt.

1.2.3. Transösophageale temporäre Stimulation

Im Vergleich zur transkutanen Stimulation ist die transösophageale Stimulation schwieriger zu installieren. Darüber hinaus erfordert das Einführen der transösophagealen Sonde bei wachen Patienten eine ausreichende Kooperation.

Aufgrund der anatomischen Nähe von Ösophagus und Vorhöfen eignet sich die transösophageale Stimulation insbesondere für eine hier nicht weiter ausgeführte Vorhofstimulation^{14, 77, 101}. Mit nicht angulierbaren Sonden kann eine ventrikuläre Stimulation problematisch sein¹⁴⁹; erst durch die Verfügbarkeit angulierbarer transösophagealer Sonden¹⁰⁷ konnte ein hoher Effizienzgrad der ventrikulären Stimulation erzielt werden.

Das ca. 5-6 cm lange Endstück einer solchen angulierbaren Sonde lässt sich über einen Hebelmechanismus um 90° anwinkeln, was bei gastraler Sondenposition eine Ventrikelstimulation ermöglicht. Diese kann uni- oder bipolar erfolgen. Bei unipolarer Stimulation bildet die Elektrodenspitze die (aktive) Kathode; die indifferente Anode besteht aus einer großflächigen, links parasternal aufgeklebten Patch-Elektrode.

Bipolare Sonden besitzen eine weitere Ringelektrode etwas proximal der Sondenspitze (distal Kathode, proximal Anode).

Die Stimulation erfolgt ebenfalls mit relativ großer Impulsbreite (10-40 ms) und Stromstärken um 10-20 mA über spezielle Ösophagusschrittmacher mit ausreichender Ausgangsleistung.

Analog dem Vorgehen bei der transkutanen Stimulation erfolgt die Bestimmung der Reizschwelle durch langsame Steigerung einer unterschwelligen Ausgangsstromstärke, bis eine regelmäßige Beantwortung jedes Stimulationsimpulses erzielt wird (siehe dort).

Besonderheiten der transösophagealen Stimulation

Aufgrund der anatomischen Nähe zum Diaphragma kann durch Stimulation des N. phrenicus ein stimulationssynchrones Zwerchfellzucken auftreten. Bei unipolarer Elektrodenkonfiguration ist - wie bei der transkutanen Stimulation - eine Stimulation der Skelettmuskulatur häufig, ebenfalls mit zum Teil erheblicher subjektiver Beeinträchtigung des wachen Patienten. In beiden Fällen sollte die Stimulationsamplitude, soweit das eine sichere Stimulation erlaubt, reduziert werden. Das Risiko der Induktion einer Emesis mit Aspirationsgefahr beschränkt den Einsatz des Verfahrens auf kooperative nüchterne oder analgosedierte intubierte Patienten. Als mögliche Komplikation sind nach transösophagealer Stimulation Ösophagus-Schmerzen berichtet worden ^{5, 91}.

1.2.4. Transvenöse temporäre Stimulation

Die transvenöse Stimulation ist – insbesondere unter den Gegebenheiten des Herzkatheterlabors – der bisherige „Goldstandard“ für eine temporäre Myokardstimulation ^{49, 156}. Bei der transvenösen Stimulation werden die Vorteile - hohe Effizienz der Stimulation mit geringer Ausgangsleistung; Stimulation ist über mehrere Tage möglich - mit den Risiken bedingt durch eine venöse Punktion und die intrakardiale Sondenlage einschließlich Blutungs- und Infektionsrisiko erkauft.

Für eine temporäre transvenöse Stimulation wird eine sterile bipolare Schrittmachersonde mit distaler Kathode (Elektrodenspitze) und ca. 0,5-1 cm proximal davon gelegener Ringanode über eine venöse Schleuse mit

hämostatischem Ventil in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Soweit möglich sollte dies mit Hilfe einer Durchleuchtungseinrichtung erfolgen. In der Notfallsituation ohne verfügbare Röntgendurchleuchtungsmöglichkeit erweist sich ein flexibler Ballon-Einschwemmkatheter als vorteilhaft.

Da eine Vielzahl externer temporärer Schrittmachergeräte zur Verfügung steht, ist die Kompatibilität von Elektroden, Schrittmacher und ggf. erforderlichen Verbindungskabeln obligat vor der Installation zu prüfen.

Als Zugangsweg der ersten Wahl – insbesondere im Notfall ohne Verfügbarkeit einer Röntgendurchleuchtung – bieten sich die rechte V. jugularis interna sowie die linke V. subclavia an^{10, 135}. Alternativ stehen die Vv. femorales bds. sowie die Vv. basilicae bds. zur Verfügung, wobei hier die Dislokationsrate in der genannten Reihenfolge zunimmt. Die Gefäßpunktion erfolgt unter den für zentralvenöse Punktionen gültigen sterilen Bedingungen. Zugang der Wahl im Herzkatheterlabor ist die V. femoralis unter bereits vorhandenen sterilen Bedingungen. Problematisch ist die transvenöse Stimulation jedoch bei Verwendung des radialen Zugangsweges, da hier kein vergleichbarer venöser Zugangsweg vorliegt, so dass die Schaffung eines zusätzlichen sterilen Areals im Bereich der Leistenregion erforderlich wird.

Für die Platzierung der Schrittmacherelektrode ist eine stabile EKG-Ableitung unabdingbar (Kontrolle der Schrittmacherfunktion, Überwachung von bei der Elektrodenpositionierung auftretenden Rhythmusstörungen); die Verfügbarkeit einer Röntgendurchleuchtung erleichtert das Platzieren erheblich, ohne jedoch die EKG-Überwachung zu ersetzen. Die Elektrodenspitze wird idealerweise in den rechtsventrikulären Apex platziert (Abb. 1.3).

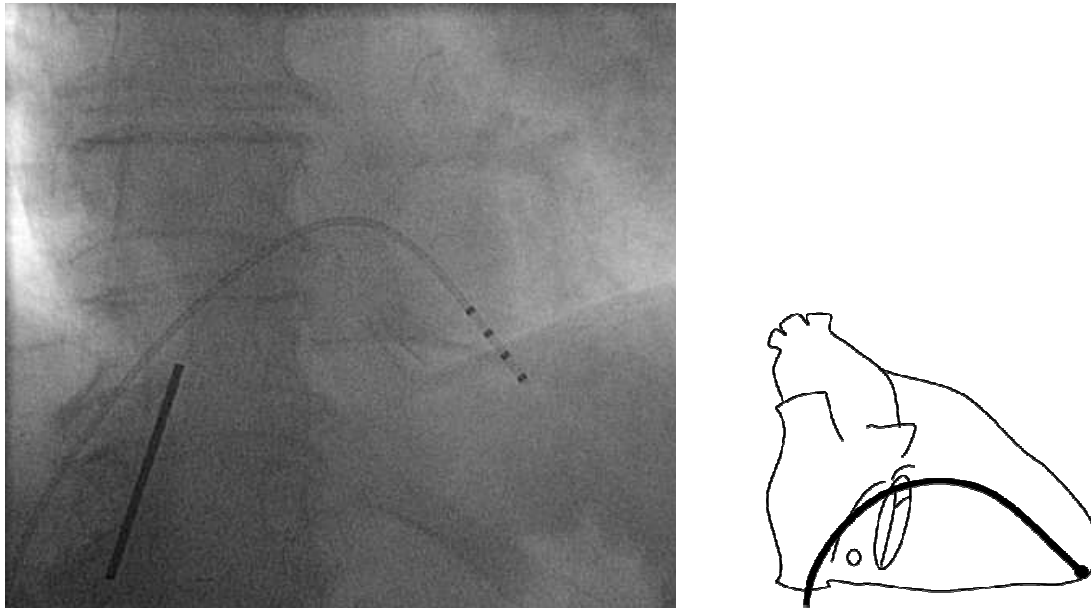


Abb. 1.3 Links radiologische Darstellung einer korrekten Lage einer über die V. femoralis in die Spitze des rechten Ventrikels platzierten temporären transvenösen Schrittmacherelektrode. Rechts Schemazeichnung der Elektrodenposition.

Bei adäquater Lage des Elektrodenkatheters findet man unter Stimulation im EKG einen Schrittmacherspike, gefolgt von einem verbreiterten Kammerkomplex ($\geq 0,11$ ms) mit Linksschenkelblock (LSB)-Morphologie und superiorer Achse (Abb. 1.1 c). Eine inferiore Achse weist auf eine Lage im rechtsventrikulären Ausflusstrakt hin. Tritt hingegen eine Rechtsschenkelblock-Morphologie auf, so liegt der Katheter entweder im linken Ventrikel (bei ASD oder VSD oder in Folge einer Septumperforation) oder im Koronarvenensinus.

Zur Bestimmung der Reizschwelle wird eine Stimulationsfrequenz von 80-90/min (10-20/min über der Eigenfrequenz) gewählt. Je nach Schrittmachertyp können entweder die Ausgangsspannung oder die Ausgangsstromstärke modifiziert werden. Zu Beginn des Reizschwellentests mit dem mittleren verfügbaren Ausgang (ca. 5 V oder 5 mA) bei einer Impulsdauer von 0,5 ms erscheint im EKG bei effektiver Stimulation ein Schrittmacherspike, gefolgt von einem verbreiterten Kammerkomplex mit LSB-Morphologie. Die Ausgangsenergie wird schrittweise vermindert, bis keine Überleitung des Schrittmacherimpulses auf die Kammer erfolgt (Schrittmacherspike ohne anschließende Kammerdepolarisation) = Reizschwelle. Nach erfolgtem Reizschwellentest sollte die Ausgangsspannung bzw. die Ausgangsstromstärke auf den 2,5-3fachen Wert der Reizschwelle eingestellt werden.

Zur Vermeidung der fälschlichen Wahrnehmung von Myopotentialen der Skelettmuskulatur („Oversensing“) wird für den Ventrikel eine Empfindlichkeit von mindestens 2,5 mV vorgegeben.

Bei der prophylaktischen Installation einer transvenösen Stimulation im Rahmen einer potentiell risikobehafteten Koronarintervention ist der „Demand-Mode“ die Stimulationsform der Wahl. Hierfür ist eine adäquate Wahrnehmung der kardialen Eigenaktion erforderlich. Abb.1.4 zeigt ein klinisches Beispiel für den Einsatz der temporären transvenösen Stimulation im „Demand-Mode“.

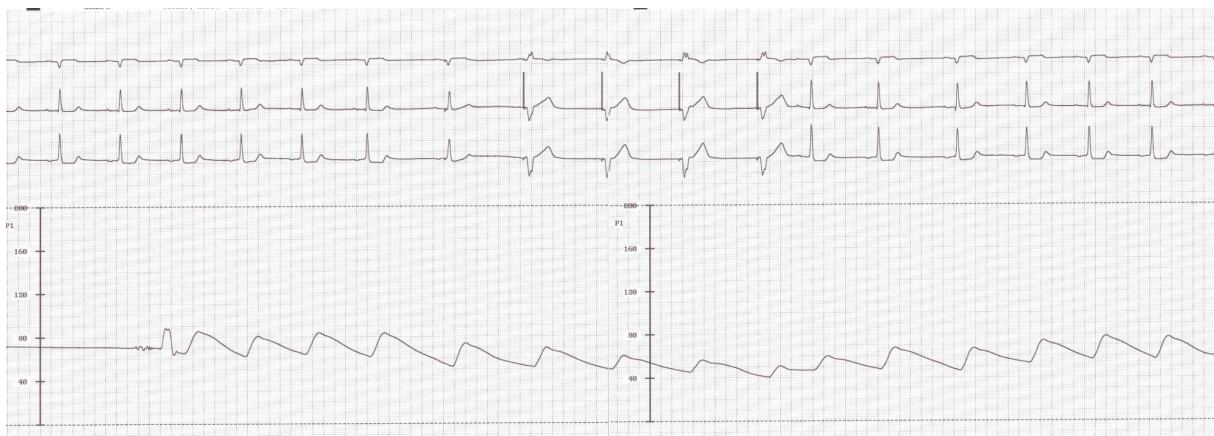


Abb. 1.4: Transvenöse Stimulation im „Demand-Mode“

EKG-Aufzeichnung (Einthoven-Ableitungen I, II, III) und invasive Blutdruckmessung während einer Koronarintervention mit Auftreten einer Bradykardie. Bei Abfall der Herzfrequenz unter die voreingestellte untere Grenzfrequenz des externen temporären Schrittmachers erfolgt eine vorübergehende Schrittmacherstimulation. Bei Wiedereinsetzen des normalen Herzrhythmus sistiert die Schrittmacherstimulation.

Besonderheiten der transvenösen Stimulation

Im Gegensatz zur elektiven Schrittmacherimplantation unter sterilen OP-Bedingungen stellt die passagere transvenöse Stimulation meist eine Notfallmaßnahme dar, nicht selten aus vitaler Indikation heraus, verbunden mit großem Zeit- und Erfolgsdruck sowie häufig suboptimalen Arbeitsbedingungen, insbesondere hinsichtlich der Sterilität des Vorgehens. Dennoch sollten diese Umstände nicht zu einer Zunahme der häufig unterschätzten, dabei jedoch nicht unerheblichen Komplikationsrate³³ führen. Die möglichen Komplikationen erwachsen

zum einen aus der notwendigen venösen Punktion (arteriovenöse Fisteln bei inguinalem Zugang, schwere Blutungskomplikationen ¹⁶¹). Gerade bei häufigem Einsatz einer aggressiven Thrombozytenaggregationshemmung mit Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, wie sie leitlinienkonform bei Interventionen bei akutem Myokardinfarkt durchgeführt wird ¹², kann potentiell das Risiko lokaler Blutungskomplikationen ansteigen ^{8, 11, 106}. Hinzu kommen die speziellen Komplikationen einer Rechtsherzkatheterisierung sowie diejenigen durch die Schrittmachersonde selbst ^{10, 15, 158}: Perforationen in das Perikard ^{6, 54, 63, 79, 150} oder in den linken Ventrikel, Verletzung des Koronarvenensinus, Pneumo- oder Hämatothorax, ventrikuläre Arrhythmien ^{22, 53, 88} bis hin zu Kammerflimmern ^{34, 81, 116}, Sondendislokation, Infektionen oder Venenthrombosen ¹²⁴. In einer multizentrischen Fallbeobachtungsstudie (194 Schrittmachersondenplatzierungen) ¹¹⁹ zeigte sich eine relativ hohe Komplikationsrate der transvenösen Elektrostimulation (Tab. 1.3).

Tab. 1.3

Komplikationen bei temporärer transvenöser Elektrostimulation

(nach Murphy) ¹¹⁹

Komplikation	Häufigkeit (%)
Frühkomplikationen	6,1
- defibrillationspflichtige Kammertachykardie/- flimmern	3,1
- arterielle Fehlpunktion	1,5
- Pneumothorax	1,0
- Plexus-brachialis-Verletzung	0,5
Spätkomplikationen	11,0
- defibrillationspflichtige ventrikuläre Arrhythmien	5,2
- Septikämie mit Bakteriämie	3,6
- Verdacht auf Septikämie (ohne Bakteriämie)	1,5
Definitive oder mögliche Septikämie bei Sondenlage > 48h	19,0
Sondenrevisionen	19,6
Gesamtrate an Komplikationen und Sondenrevisionen	35,1

Vor dem Hintergrund des Einsatzes der transvenösen Stimulation bei Koronarinterventionen wird dieses Stimulationsverfahren aufgrund der beschriebenen z.T. schwerwiegenden Komplikationsmöglichkeiten nicht als prophylaktische Routinemaßnahme bei einer Koronardiagnostik und –intervention empfohlen^{57, 64}.

Um die Komplikationen einer temporären rechtsventrikulären Stimulation – insbesondere die Sondenperforation – zu vermeiden, wurde von McNulty et al.¹⁰⁸ als Alternative eine temporäre transvenöse linksventrikuläre Stimulation über den Koronarvenensinus vorgeschlagen. Auch wenn in einer kleinen Serie mit 10 Patienten eine Erfolgsrate von 80 % bei Implantationszeiten < 5 min erzielt werden konnte, ist dieses Konzept nicht für eine sofortige Notfallstimulation bei akut auftretenden Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen geeignet.

1.3. Transkoronare Stimulation

Die Möglichkeit einer transkoronaren Myokardstimulation wurde erstmals 1984 von B. Meier¹⁰⁹ kasuistisch beschrieben. Im Zusammenhang mit einer Koronarintervention trat nach Passage der Stenose mit dem Führungsdraht eine Bradykardie mit junctionalem Ersatzrhythmus um 35/min auf. Durch Stimulation über den im Koronargefäß liegenden Führungsdraht als Kathode gegen eine epikutane Patch-Elektrode (Anode) konnte die Bradykardie erfolgreich therapiert werden.

1985 erfolgte die erste systematische Untersuchung zur transkoronaren Myokardstimulation an einem kleinen Patientenkollektiv¹¹⁰. Durch dieses Stimulationsverfahren sollte eine zusätzliche venöse Punktion für eine eventuell erforderliche temporäre Stimulation bei Auftreten von Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen vermieden werden, da zum damaligen Zeitpunkt der prophylaktische Einsatz einer temporärereren transvenösen Stimulation bei Koronarinterventionen empfohlen worden war⁶⁴.

Für die transkoronare Stimulation wurde der für die Intervention im Koronargefäß positionierte metallische – und somit elektrisch leitende - Führungsdraht als differente unipolare Elektrode verwendet. Als indifferente Elektrode wurde eine selbstklebende großflächige Hautelektrode (Patch-Elektrode) eingesetzt. Das

Verfahren der transkoronaren Stimulation wurde im klinischen Einsatz in 25 Koronargefäßen bei 22 Patienten im Rahmen einer Koronarintervention evaluiert¹¹⁰. In 24 der 25 getesteten Gefäße konnte mit diesem Konzept eine effektive Myokardstimulation erzielt werden. Die maximale Stimulationsdauer betrug 8 min. Die erforderliche Stromstärke variierte zwischen 1-15 mA (Median 5,7 mA). Bei einem Patienten wurde die transkoronare Stimulation aufgrund einer relevanten Bradykardie im Rahmen der Koronarintervention therapeutisch eingesetzt.

Bereits bei der ersten klinischen Beschreibung der Methode konnten keine relevanten stimulationsassoziierten Komplikationen beobachtet werden. Von einigen Patienten wurde lediglich ein leichtes Kribbeln unter der epikutanen Patch-Elektrode empfunden. Alle Gefäße, die für eine Stimulation verwendet worden waren, zeigten in der abschließenden Kontrollkoronarangiographie keine Auffälligkeiten.

In derselben klinischen Untersuchung wurde bei zehn Patienten eine direkte Stimulation des linksventrikulären Myokards über 0,035 Inch-Draht, welcher über einen Pigtail-Katheter in den linken Ventrikel platziert wurde, durchgeführt. Dieses Prinzip kann als Option für den Fall des Auftretens relevanter Bradykardien vor Positionierung des Führungsdrahtes im Koronargefäß respektive bei Nichtpassierbarkeit eines Koronarverschlusses (insbesondere der RCA, da hier nicht - wie bei der LCA - auf ein zweites Gefäßgebiet ausgewichen werden kann) hilfreich sein.

Die größte klinische Studie zur transkoronaren Stimulation mit 300 Patienten wurde 1992 von de la Serna²⁵ aus derselben Arbeitsgruppe publiziert. Bei mittleren Stimulationsreizschwellen von $3,2 \pm 2,7$ mA konnte eine hohe Stimulationseffizienz von 97 % erzielt werden.

Tierexperimentell wurde die transkoronare Stimulation von Chatelain et al.²¹ bei 6 anästhesierten Schweinen in der linken Koronararterie evaluiert. Die Stimulation wurde bei Reizschwellen zwischen 3-15 mA gut toleriert. Eine mehrtägige Stimulation (2-5 Tage) – wie für eine Koronarintervention am Menschen in keinem Falle realistisch – führte jedoch zur intrakoronaren Thrombusbildung.

Allen diesen Untersuchungen ist gemeinsam, dass im Vergleich zur transvenösen Stimulation (üblicherweise mit Ausgangsspannungen um 1 –2 V bei einer Impulsdauer von 0,5 ms) verhältnismäßig hohe Stimulationsamplituden bzw. Stromstärken bis 20 mA bzw. 15 V für eine effektive transkoronare Stimulation eingesetzt worden sind²⁵.

Weiterhin waren die damaligen Koronardrähte meist nicht speziell beschichtet (aktuelle Koronardrähte weisen in der Regel eine hydrophile PTFE-Beschichtung auf), oder es wurden fixe Kombinationen aus Führungsdraht mit Ballonkatheter eingesetzt²⁵, so dass diese Daten nicht auf den heutigen Interventionsstandard übertragbar sind. Darüber hinaus werden aktuell bei den meisten Koronarinterventionen entsprechende metallische Koronarstents implantiert – Daten zu deren Einfluss auf die transkoronare Stimulation waren ebenfalls nicht verfügbar.

2. Zielstellung

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Untersuchungen beschäftigen sich mit bradykarden Rhythmusstörungen bei Koronarinterventionen und deren Therapie – speziell durch eine transkoronare Stimulation über den im intervenierten Koronargefäß befindlichen Führungsdraht.

In einer klinischen Studie werden zahlreiche klinische und paraklinische Parameter hinsichtlich einer möglichen prognostischen Wertigkeit für eine präinterventionelle Risikostratifizierung periinterventioneller Bradykardien diskutiert und die Effizienz und Praktikabilität einer transkoronaren Stimulation im klinischen Einsatz unter Verwendung aktueller hydrophil beschichteter Führungsdrähte und einer 100%igen Stentimplantationsrate evaluiert.

Anhand dieser klinischen Daten erfolgt eine systematische Untersuchung der transkoronaren Stimulation in zwei experimentellen Studien am Tiermodell Schwein mit dem Ziel der Optimierung dieses Verfahrens. Hierbei werden Modifikationen sowohl der Kathode (zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes) als auch der Anode (Position der Patch-Elektrode, intravasale Elektroden) vorgenommen und der Effekt auf die Effizienz und die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation untersucht. Weiterhin soll die Sicherheit der Methode unter Ischämiebedingungen sowie nach Implantation von Koronarstents gezeigt werden.

2.1. Klinische Evaluation der transkoronaren Stimulation

Durch die klinischen Untersuchungen im Kontext von elektiven und Notfall-Koronarinterventionen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- In welcher Häufigkeit kommt es zu stimulationspflichtigen Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen?
- Gibt es Prognosefaktoren, anhand derer die Stimulationsnotwendigkeit abgeschätzt werden kann?
- Ist die transkoronare Stimulation mit den aktuell eingesetzten hydrophil beschichteten Koronardrähten sicher und komplikationsarm durchführbar?

- Ist die transkoronare Stimulation nach Implantation eines metallischen Koronarstents effektiv?
- Limitationen des Verfahrens

2.2. Experimentelle Optimierung der transkoronaren Stimulation

Tierexperimentell soll die Abhängigkeit der Stimulationseffizienz sowie der messbaren Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation von verschiedenen Modifikationen sowohl der Anode als auch der Kathode ermittelt werden. Ziel dieser tierexperimentellen Untersuchungen ist die Optimierung der Stimulationskonfiguration, um den klinischen Einsatz der Methode zuverlässiger zu gestalten.

Hierfür sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Gibt es systematische Unterschiede der Stimulationsparameter in Abhängigkeit vom Zielgefäß?
- Welchen Einfluss hat die Position der epikutanen Patch-Elektrode auf die Stimulationseffizienz?
- Kann durch die zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes durch einen Ballonkatheter die Stimulationseffizienz erhöht werden?
- Kann durch den Einsatz intravasaler indifferenten Elektroden die Stimulationseffizienz erhöht werden?
- Können neue Drahttechnologien die Sicherheit und Effizienz der transkoronaren Stimulation verbessern?
- Welchen Einfluss hat die Implantation eines metallischen Koronarstents auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation?
- Ist die transkoronare Stimulation auch unter passagerer Ischämie im stimulierten Myokardareal effektiv?

3. Methodik

3.1. Transkoronare Stimulation bei Koronarinterventionen – klinische monozentrische Studie

3.1.1. Patienten

Die klinische Studie zur transkoronaren Myokardstimulation wurde im Herzkatheterlabor der Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Jahre 2003 durchgeführt. In diese Studie wurden nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 70 konsekutive Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingeschlossen, welche einer Koronarintervention bedurften⁷⁰. Hierbei handelte es sich um Patienten, die mit der Fragestellung des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung einer invasiven Koronardiagnostik zugeführt worden waren und die der Durchführung einer Koronarintervention bei interventionell therapierbaren Stenosen zugestimmt hatten. Weiterhin wurden Patienten mit Akutem Koronarsyndrom eingeschlossen, die notfallmäßig einer Koronardiagnostik einschließlich Intervention zugeführt worden waren. Von allen Patienten lag nach umfassender Aufklärung über den Inhalt und die Ziele der Studie das schriftliche Einverständnis vor.

Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme waren neben dem fehlenden bzw. nicht erteilten Einverständnis das Vorliegen eines implantierten Herzschrittmachers oder Defibrillators, eine dekompensierte hochgradige Aortenklappenstenose sowie bereits vorbestehende schrittmacherpflichtige Bradykardien.

3.1.2. Methodik der transkoronaren Stimulation

Die invasive Koronardiagnostik sowie die erforderliche Koronarintervention wurden entsprechend dem klinischen Standard durchgeführt¹³⁹. Alle Patienten erhielten zu Beginn der Intervention 70 IE/kg KG unfraktioniertes Heparin intravenös. Als Kontrastmittel für die Koronarangiographie wurde für alle Patienten Iopamidol 370 (vorgewärmt auf 37 °C) verwendet. Zur Prophylaxe⁸⁰ respektive bei erforderlicher

Therapie von Koronarspasmen ¹¹⁷ wurden 0,1-0,2 mg Glyceroltrinitrat intrakoronar appliziert.

Vor Beginn der geplanten Koronarintervention wurde nach Entscheidung des Untersuchers bei entsprechender Indikationsstellung eine transvenöse Stimulationsmöglichkeit etabliert. Hierzu wurde eine temporäre Schrittmacherelektrode nach venöser Punktion der V. femoralis in den rechten Ventrikel platziert. Die korrekte Elektrodenlage wurde radiologisch dokumentiert. Zur Gewährleistung einer sicheren Stimulation wurden Reizschwellen- und Wahrnehmungstest durchgeführt und die Messwerte dokumentiert. Ein externer Schrittmacher blieb für die gesamte Prozedur an der Elektrode angeschlossen, um im Bedarfsfalle eine sofortige Stimulation zu gewährleisten.

Die transkoronare Stimulation erfolgte unipolar über den im zu behandelnden Koronargefäß befindlichen Führungsdraht (Kathode, differenter Pol) gegen eine indifferente epikutane Patch-Elektrode (Anode). Die Isolation des Koronardrahtes gegen die Umgebung war durch den Führungskatheter gegeben.

Nach Platzierung des Führungskatheters in das Ostium der zu behandelnden Koronararterie wurde ein koronarer Führungsdraht (Hi-Torque Floppy, Guidant Corp., St. Pauls, USA) in die proximale Koronararterie vorgebracht. Nach Passage der zu behandelnden Koronarstenose wurde der Draht mit seiner Spitze bis in einen peripheren Endast des Koronargefäßes vorgeschoben.

Die großflächige Patch-Elektrode (indifferenter Pol, ca. 100 cm² Oberfläche) wurde im Bereich der linken Leistenregion positioniert ²⁵, um einen einfachen Zugriff (Konnektion mit Anschlusskabel) zu gewährleisten.

Für die transkoronare Stimulation wurde ein externer Stimulator (Modell 3105, Guidant Corp. St. Pauls, USA) mit einer maximalen Ausgangsspannung von 10 V bei 2,5 ms Impulsdauer verwendet. Dieses Gerät ermöglichte gleichzeitig die Messung der Stimulationsimpedanz sowie des lokalen epikardialen Elektrokardiogramms (R-Welle). Der externe Stimulator wurde über spezielle sterile Anschlusskabel mittels Alligatorklemmen mit dem unbeschichteten Ende des Koronardrahtes und mit der Patch-Elektrode verbunden (Abb. 3.1).

Definitionsgemäß wurde die Kathode des Stimulators mit dem Koronardraht verbunden, da eine anodale Stimulation, wie aus der Schrittmachertherapie bekannt, meist höhere Reizschwellen bedingt ¹¹⁰.

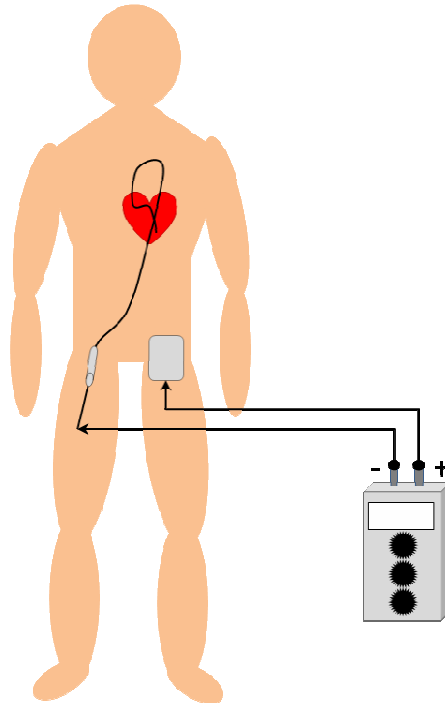


Abb. 3.1: Schema der unipolaren transkoronaren Stimulation in der klinischen Studie. Der externe Schrittmacher wurde über spezielle Anschlusskabel sowohl mit dem distalen Ende des Koronardrahtes (Kathode) als auch mit der epikutanen Patch-Elektrode im Bereich der linken Leiste (Anode) verbunden.

Nach Anschluss des Stimulators wurde zunächst das maximale epikardiale lokale ventrikuläre Elektrogramm abgeleitet (R-Welle). Für die Bestimmung der Reizschwelle wurde der Stimulator auf die maximal verfügbare Ausgangsleistung eingestellt (10 V; 2,5 ms Impulsdauer) und die Stimulation mit einer Frequenz von 20/min über der Eigenfrequenz des Patienten gestartet. Nach Messung der Stimulationsimpedanz wurde die Ausgangsleistung des Stimulators schrittweise reduziert, bis die Stimulation ineffektiv wurde (Reizschwelle). Konnte mit maximaler Ausgangsleistung des Stimulators keine effektive transkoronare Stimulation erzielt werden, wurde versucht, den Draht weiter distal im gewählten Koronargefäß zu positionieren, oder es wurde ein anderer – möglichst intramyokardialer Seitenast sondiert. Konnte nach zweimaliger Umpositionierung des Koronardrahtes keine

effektive transkoronare Stimulation erreicht werden, galt das betroffene Gefäß als transkoronar nicht stimulierbar. Die Position des Führungsdrahtes bei effektiver Stimulation wurde angiographisch dokumentiert (Abb. 3.2-3.4).

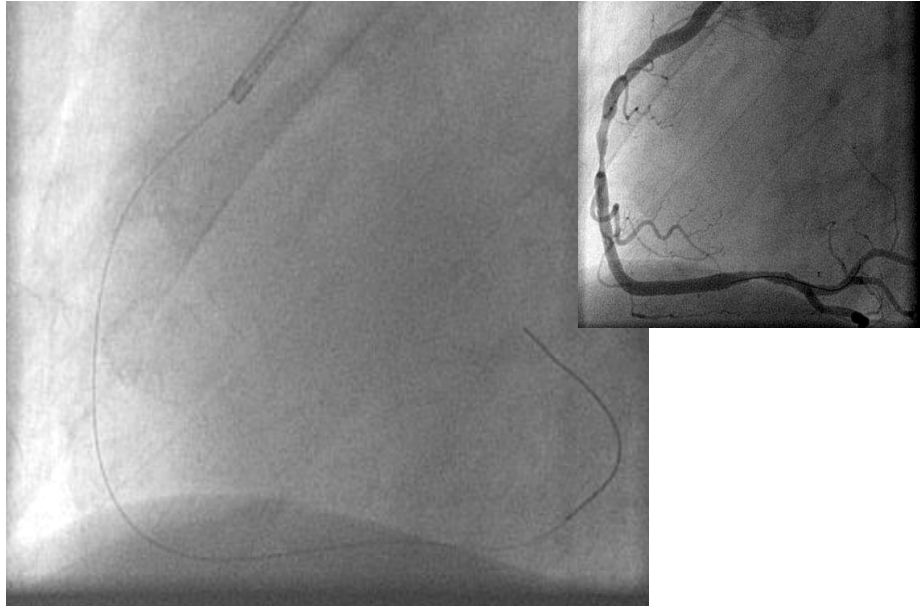


Abb. 3.2: Position des Führungsdrahtes in einem myokardialen Endast der RCA. Rechts Angiographie der RCA mit Darstellung einer signifikanten proximalen Stenose.

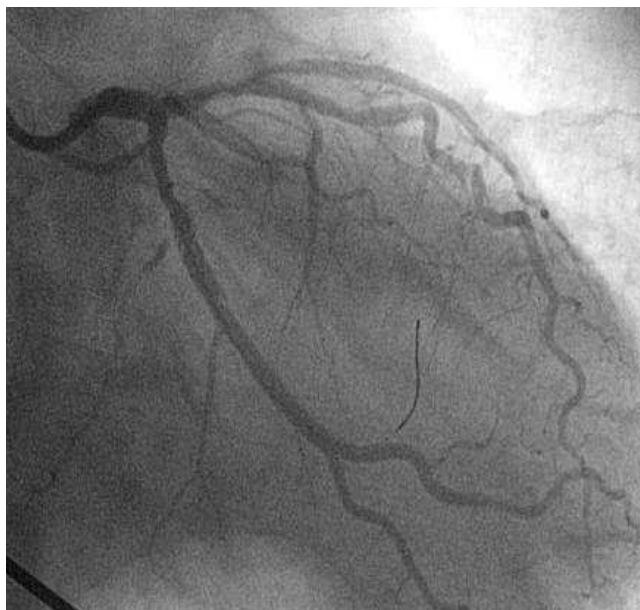


Abb. 3.3: Position des Führungsdrahtes in einem Seitenast des 1. Marginalastes des RCX.

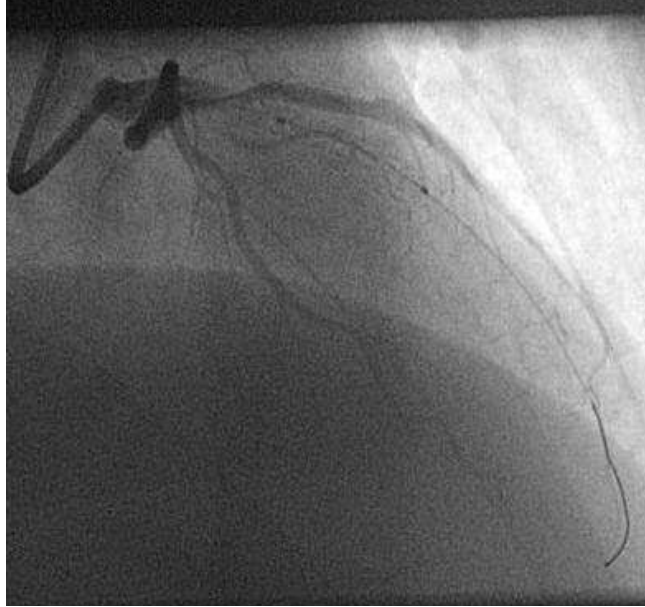


Abb. 3.4: Position des Führungsdrahtes in einem peripheren septalen Seitenast der LAD.

Die Koronarintervention erfolgte entsprechend den klinischen Erfordernissen unabhängig von der Durchführung der Studie. Bei allen Patienten wurde die Zielstenose mit einem Koronarstent versorgt.

Die Indikation für eine temporäre Stimulation war definiert als hämodynamisch relevante Bradykardie (Herzfrequenz $< 40/\text{min}$ oder abrupter Herzfrequenz-Abfall mit Auftreten klinischer Symptome wie Schwindel, Schweißausbruch, Blässe, Bewusstlosigkeit; abruptes Auftreten eines AV-Blocks II Typ Mobitz oder eines AV-Blocks III), durch Atropin i.v. bis max. 1 mg oder Orciprenalin i.v. bis max. 0,5 mg nicht ausreichend therapierbar.

Bei Auftreten einer stimulationspflichtigen Bradykardie während der Intervention erfolgte primär eine transkoronare Stimulation. Bei anhaltenden Bradykardien wurde unter laufender transkoronarer Stimulation eine transvenöse Stimulation etabliert (siehe Abb. 3.5).

Nach Durchführung der Koronarintervention wurde der Führungsdraht wieder in die initial dokumentierte Position gebracht. Erneut wurden R-Welle, Impedanz und Reizschwelle gemessen und dokumentiert.

Am Ende der Intervention wurde regulär eine abschließende Darstellung des dilatierten Koronargefäßes mit und ohne Koronardraht durchgeführt.

Bestand nach Abschluss der Intervention kein weiterer Stimulationsbedarf mehr, so wurde sämtliches Kathetermaterial entfernt. Bei weiterhin bestehendem Stimulationsbedarf wurde die transvenöse Schrittmachersonde im rechtsventrikulären Apex belassen und an der Schleuse entsprechend fixiert.

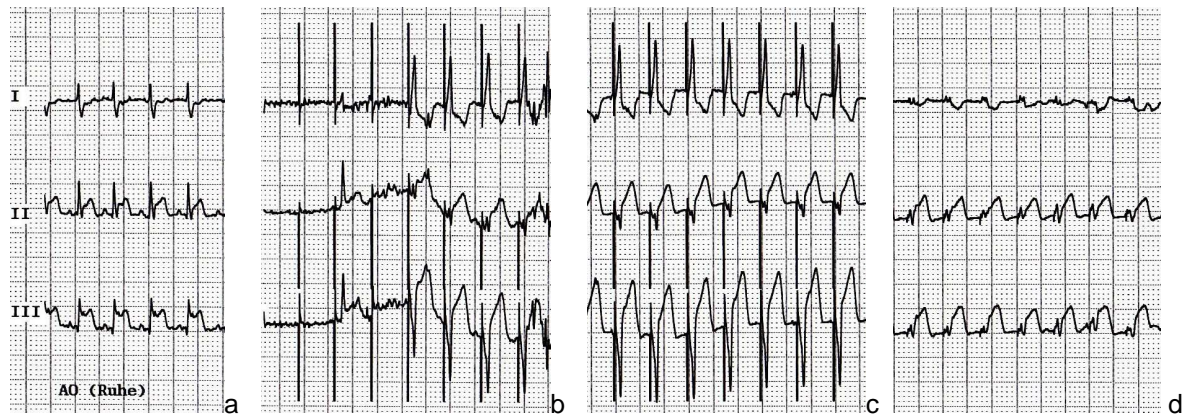


Abb. 3.5: EKG-Aufzeichnung bei einem Patienten mit inferioren ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI; Einthoven-Ableitungen I, II, III). Die ST-Strecken-Hebung ist in den Ableitungen II und III korrespondierend zu einem Verschluss der rechten Koronararterie zu erkennen (a). Während der Intervention Auftreten einer Asystolie (b) mit sofortigem Beginn der transkoronaren Stimulation (ab dem 4. Spike effektiv). Unter stabiler transkoronarer Stimulation (c) wird bei anhaltender Asystolie eine transvenöse Stimulation etabliert (d).

3.1.3. Statistik

Alle Auswertungen der klinischen Studie beruhen auf SAS for Windows, Version 8.02. sowie SPSS for Windows Version 11.0.

Folgende statistische Verfahren wurden verwendet:

- ANOVA zum Vergleich normalverteilter Werte in mehr als 2 Untergruppen mit mindestens 10 Personen
- T-Test zum Vergleich normalverteilter Werte in 2 Untergruppen mit jeweils mind. 10 Personen
- Kruskal-Wallis zum Vergleich nicht normalverteilter Werte in Untergruppen
- Fisher's Exakter Test zum Vergleich von Häufigkeiten in Mehrfeldertafeln.

3.2. Transkoronare Stimulation– tierexperimentelle Untersuchungen

3.2.1. Charakteristik der Versuchstiere

Die transkoronare Myokardstimulation wurde nach Genehmigung durch die Tierschutzbehörde unter Laborbedingungen in zwei separaten Versuchsreihen in einem hierfür zertifizierten Tierlabor (IMTR Rottmersleben) durchgeführt^{69, 71}. In der ersten Serie (2007) wurde das Tiermodell der transkoronaren Stimulation etabliert und bei insgesamt 8 adulten Schweinen Messungen zur transkoronaren und zur transvenösen Stimulation vorgenommen. Die zweite Versuchsserie unter Verwendung eines speziell beschichteten Führungsdrahtes erfolgte 2010 bei 15 adulten Schweinen. Die Tiere wurden jeweils vor Versuchsbeginn über 4 Wochen unter identischen Bedingungen gehalten.

3.2.2. Methodik der transkoronaren Stimulation

Die Untersuchung der Tiere erfolgte in Vollnarkose. Die Schweine wurden analgosediert, intubiert und beatmet auf dem Untersuchungstisch eines monoplanen Herzkathetermessplatzes in Rückenlage positioniert (Abb. 3.6).

Das experimentelle Setting für die transkoronare Myokardstimulation entsprach dem bei den klinischen Untersuchungen eingesetzten Prinzip der unipolaren Stimulation über den intravasalen Koronardraht gegen indifferente epikutane Patch-Elektroden. Neben dem Einfluss verschiedener Positionen der epikutanen Patch-Elektroden auf die Größe des epikardialen Signals (R-Welle), die Stimulationsimpedanz und die Stimulationsreizschwelle sollte der Effekt einer zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes durch einen über diesen vorgeschobenen Monorail-Ballonkatheter evaluiert werden. Als alternatives Stimulationskonzept zu den epikutanen Patch-Elektroden wurde der Einfluss von Konfiguration und Position verschiedener intravasaler indifferenter Elektroden auf die elektrischen Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation untersucht.



Abb. 3.6: Analgosediertes, intubiertes und beatmetes Versuchstier (adultes Schwein) in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch eines monoplanen Herzkathetermessplatzes im Tierlabor. Im Bereich der linken Leiste sowie auf dem Thorax des Tieres sind die Patch-Elektroden zu erkennen.

In der zweiten Versuchsreihe wurde ein Führungsdraht mit einer speziellen Beschichtung zur elektrischen Isolation (VisionWire, Biotronik, Berlin, Germany) im Vergleich zu einem Standard-Führungsdraht und der Kombination Führungsdraht-Ballonkatheter hinsichtlich seiner Eignung für die transkoronare Stimulation getestet. Dieser 175 mm lange Draht weist eine elektrisch isolierende PTFE-Beschichtung auf. Distal sind 15 mm und proximal 40 mm ohne Isolation.

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten des gewählten Tiermodells wurde die A. carotis als arterieller Zugang gewählt. In diese wurde eine 6-F-Schleuse für den koronaren Führungskatheter eingeführt. Über eine weitere 6-F-Schleuse in der V. jugularis wurde eine konventionelle temporäre Schrittmachersonde (Cordis, 370-320, 5 F) in den rechten Ventrikel platziert.

Um die ideale Patch-Position zu ermitteln, wurden drei epikutane Patch-Elektroden mit ca. 100 cm² Oberfläche nach entsprechender Hautreinigung am Versuchstier aufgebracht (siehe Abb. 3.6 und 3.7): neben der in der klinischen Studie verwendeten inguinalen Patch-Elektrode je eine Elektrode anterior und eine

Elektrode posterior am Thorax. Diese Elektrodenpositionen sind von Panescu et al. in Verbindung mit einer Elektrodenoberfläche von ca. 90 cm² als für die transkutane Stimulation optimal ermittelt worden¹²⁷. Alle Patch-Elektroden wurden mit einer Umschaltseinheit verbunden (Abb. 3.8).

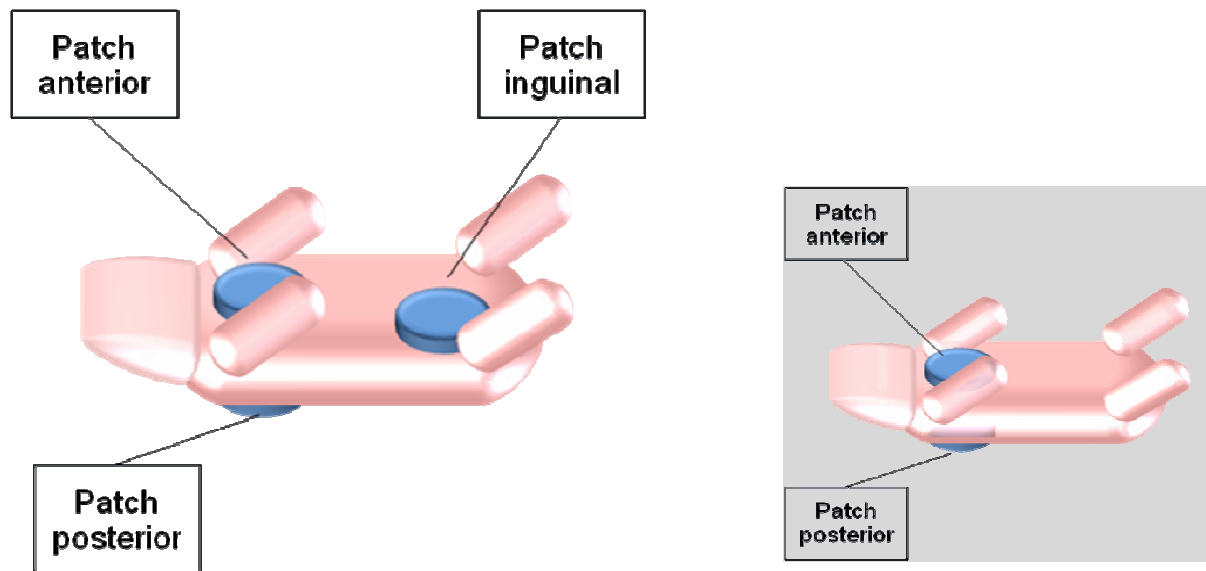


Abb. 3.7: Darstellung der Patch-Positionen am Tiermodell: Je eine Patch-Elektrode wurde im Bereich der Leiste, anterior und posterior auf dem Thorax des Versuchstieres aufgeklebt. In der zweiten Versuchsserie wurden nur eine anteriore und eine posteriore Patch-Elektrode verwendet (kleines Bild).

Als zu den epikutanen Patch-Elektroden alternatives Stimulationskonzept wurden verschiedene intravasale indifferente Elektrodenkonfigurationen getestet, da die Leitfähigkeit des Blutes im Vergleich zur Thoraxwand deutlich höher ist^{40, 127}. Mit diesem Ansatz sollte der Einfluss von Position und Oberfläche intravasaler indifferenter Elektroden auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation untersucht werden. Hierzu wurden spezielle Elektroden verwendet (Endotac Reliance G, Boston-Scientific, St. Pauls, USA), wie sie bei der Therapie mit implantierbaren Defibrillatoren eingesetzt werden. Diese Sonden besitzen zwei separate großflächige Coil-Elektroden (sogenannte Schock-Wendeln), über die beim implantierbaren Defibrillator die Schockenergie abgegeben wird. Zusätzlich haben die verwendeten Elektroden eine distale („Tip“)-Elektrode für die antibradykarde Stimulation.

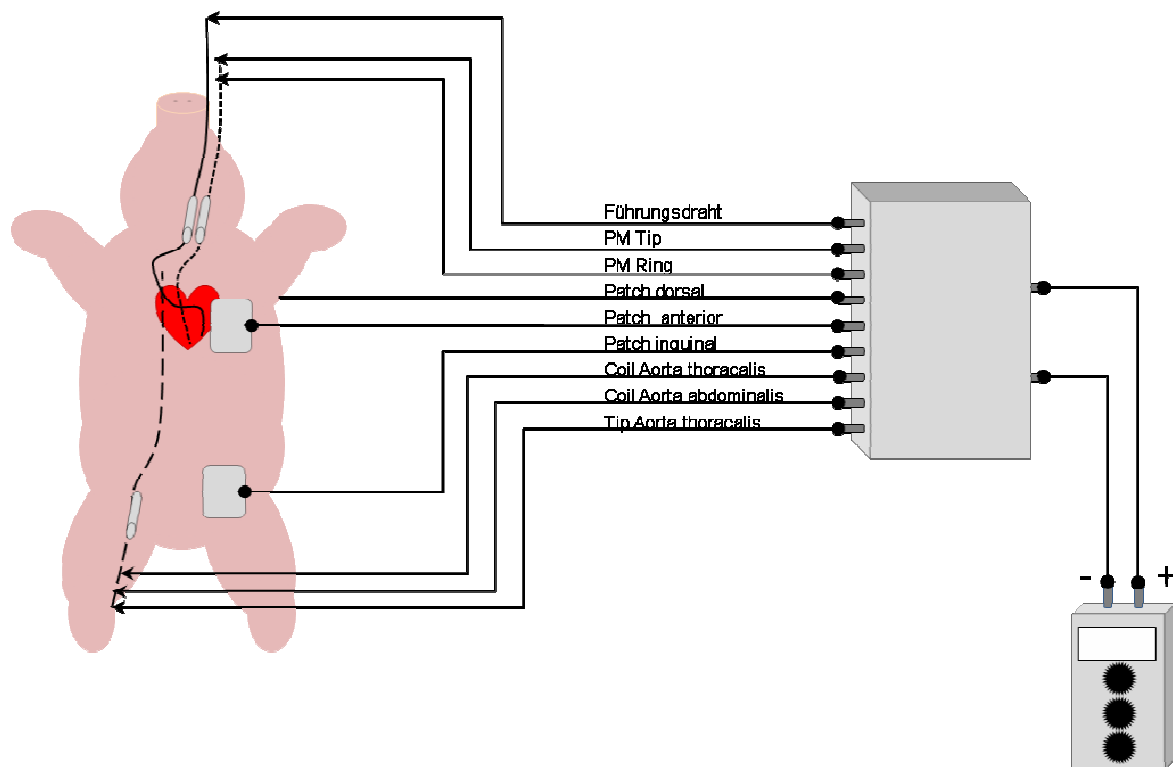


Abb. 3.8: Schema des Versuchsaufbaus der transkoronaren Stimulation am Tiermodell. Über eine Umschaltbox wurden der Führungsdraht, die transvenöse Schrittmacherelektrode sowie die indifferenten Elektroden mit einem externen Schrittmacher verbunden (Details siehe Text).

Die Oberfläche der distalen Coil-Elektrode ist mit 450 mm^2 und die der proximalen Coil-Elektrode mit 660 mm^2 angegeben. Die Oberfläche der Tip-Elektrode am distalen Ende der Sonde betrug 2 mm^2 .

Nach Einbringen einer 9-F-Schleuse in die A. fem. wurde eine derartige Dual-Coil-Elektrode in die Aorta vorgeschoben, so dass die distale Coil und die Tip-Elektrode im Bereich der Aorta thoracalis und die proximale Coil im Bereich der Aorta abdominalis lagen (siehe Abb. 3.9-3.11). Hierbei war die Elektrode ohne aktive Fixierung frei flottierend in der Aorta.

Die distale Coil, die proximale Coil sowie die Tip-Elektrode am distalen Ende der Elektrode wurden wie die im rechtsventrikulären Apex befindliche Schrittmachersonde analog den epikutanen Patch-Elektroden mit einer Umschalteinheit verbunden (Abb. 3.8).

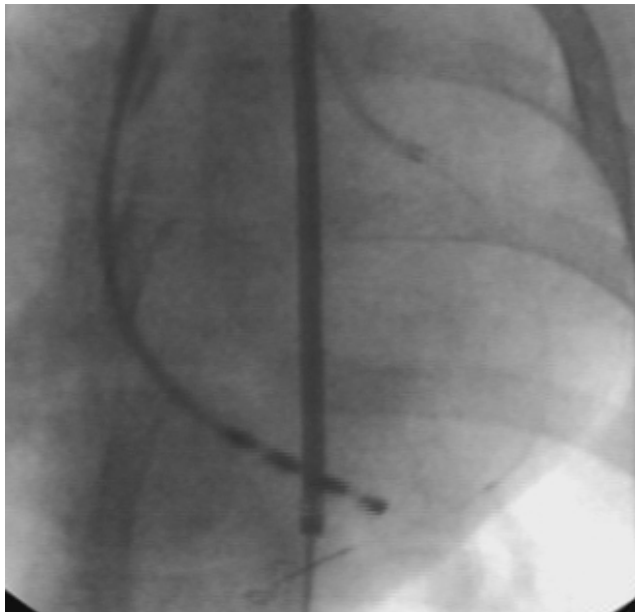


Abb. 3.9: Position des Führungsdrahtes in einem myokardialen Endast des RCX eines Versuchstieres. Zusätzlich Darstellung der aortalen Coil-Elektrode sowie der 4poligen temporären Schrittmachersonde im rechtsventrikulären Apex.

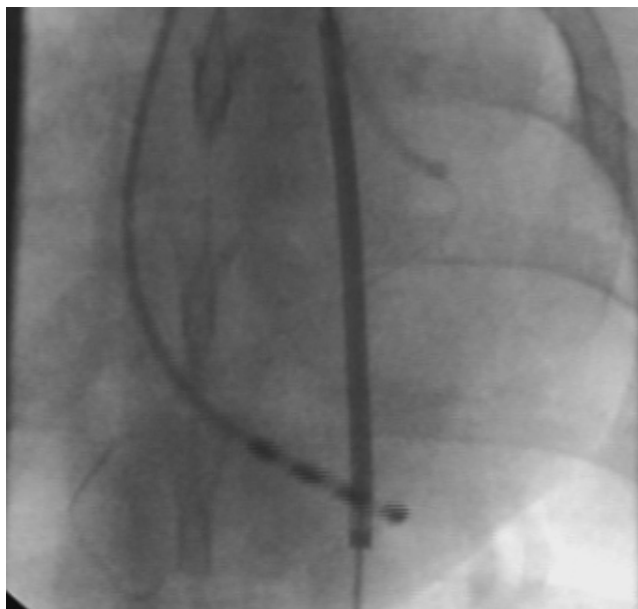


Abb. 3.10: Position des Führungsdrahtes in einem myokardialen Endast der LAD eines Versuchstieres. Zusätzlich Darstellung der aortalen Coil-Elektrode sowie der 4poligen temporären Schrittmachersonde im rechtsventrikulären Apex.

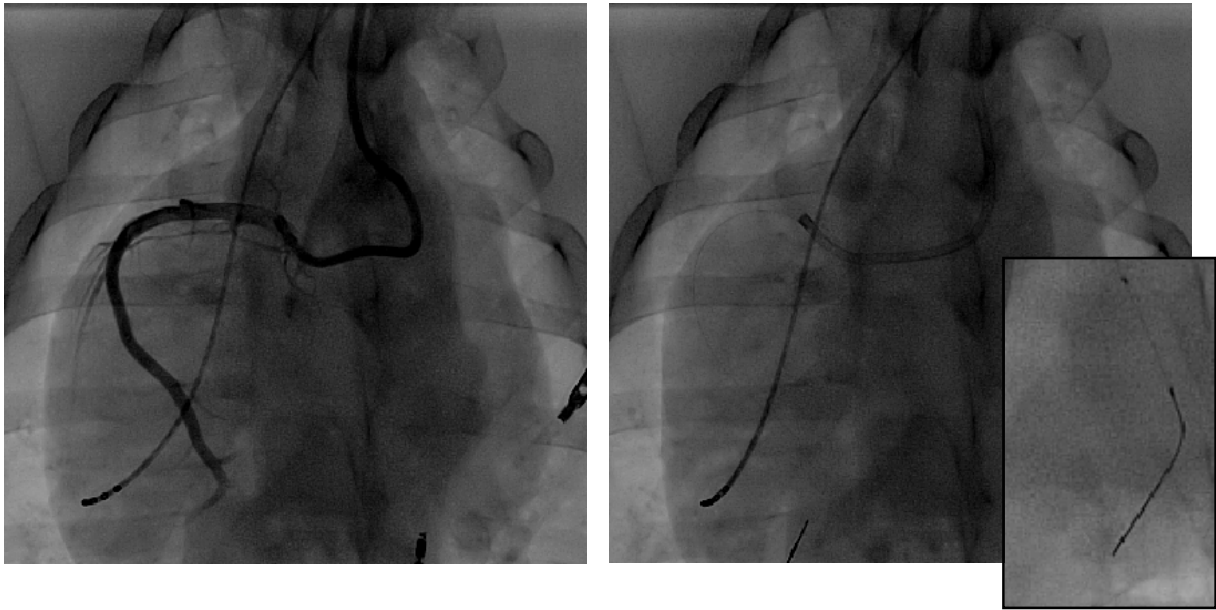


Abb. 3.11: Linkes Bild: Angiographie der rechten Koronararterie (RCA) eines Versuchstieres sowie Darstellung der 4poligen temporären Schrittmachersonde im rechtsventrikulären Apex. Rechtes Bild: Position des Führungsdrahtes in einem myokardialen Endast der RCA. Im kleinen Bild Darstellung des Führungsdrahtes in der Gefäßperipherie und des über diesen vorgeschobenen, nicht inflatierten Ballonkatheters. Die Position des Ballons ist durch die beiden Röntgenmarker (schwarze Punkte) gekennzeichnet – dieser ist bis zum Beginn des distalen radiopaquen Anteils des Drahtes vorgeschoben worden.

Nach Anlage der Zugangswege erhielten die Tiere 70 IE/kg KG unfraktioniertes Heparin i.v.. Vor Beginn der Stimulationsuntersuchungen erfolgte eine Angiographie beider Koronararterien zum Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie bzw. des Vorliegens einer Koronaranomalie. Weiterhin wurde ein Ausgangs-EKG (Extremitätenableitungen nach Einthoven) mit simultaner Blutdruckmessung dokumentiert (Abb. 3.12).



Abb. 3.12: Ausgangs-EKG eines adulten Schweins (Extremitätenableitungen) mit Sinusrhythmus sowie invasive arterielle Blutdruckmessung in mm Hg.

3.2.3. Durchführung der transkoronaren Stimulation

Der Führungskatheter wurde im ersten Zielgefäß positioniert. Für die Messungen wurde in der ersten Versuchsreihe bei allen Tieren ein Floppy-Tip Führungsdraht (Hi-Torque Floppy, Guidant Corp., St. Pauls, USA) verwendet. In der zweiten Versuchsreihe wurde neben einem Floppy-Tip Führungsdraht (Galeo Floppy, Biotronik, Berlin, Germany) ein speziell elektrisch isolierend beschichteter Führungsdraht (VisionWire, Biotronik, Berlin, Germany) getestet. Der jeweilige Führungsdraht wurde - analog der klinischen Studie - unter angiographischer Kontrolle in die Peripherie des Zielgefäßes vorgebracht (siehe Abb. 3.9-3.11).

Für die transkoronare Stimulation wurde dasselbe externe Stimulatoremodell (3105, Guidant Corp. St. Pauls, USA) mit einer maximalen Ausgangsspannung von 10 V bei 2,5 ms Impulsdauer verwendet, welches bei den klinischen Untersuchungen zum Einsatz kam.

Das freie Ende des Drahtes wurde mit der Kathode des externen Stimulators mittels steriler Alligatorzange verbunden. Der Anschluss der jeweils zu testenden anodalen Elektrode erfolgte über die Umschalteneinheit, an die alle indifferenten Elektroden angeschlossen waren (Abb. 3.8).

Die transkoronare Stimulation erfolgte anhand definierter Protokolle. Stets wurde zunächst das epikardiale ventrikuläre Signal – die R-Welle – registriert. Anschließend erfolgte eine Myokardstimulation mit maximaler Ausgangsleistung des Stimulators bei einer Frequenz von ca. 20 Schlägen/min über der Eigenfrequenz des Versuchstieres. Eine effektive ventrikuläre Stimulation zeigte sich anhand des verbreiterten QRS-Komplexes nach dem Stimulationsartefakt im EKG (Abb. 3.13). Simultan erfolgte eine invasive Blutdruckmessung, so dass neben der elektrischen Ankopplung an die Stimulation (QRS-Komplex) eine elektromechanische Kopplung (Myokardkontraktion nach elektrischer Erregung des Myokards) dokumentiert werden konnte (Abb.3.13). Nach Messung der Stimulationsimpedanz für das betreffende Setting wurde die Ausgangsleistung des externen Schrittmachers bis zum Erreichen der Reizschwelle reduziert und diese dokumentiert.



Abb. 3.13: Effektive unipolare transkoronare Stimulation am Tiermodell adultes Schwein (Extremitätenableitungen): jeder Stimulationsspike wird von einem QRS-Komplex gefolgt. Durch die asynchrone ventrikuläre Stimulation ist der gemessene Blutdruck niedriger als unter Sinusrhythmus.

Folgende Einflussfaktoren auf die Stimulationseffizienz sowie die messbaren Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation sollten ermittelt werden:

- Zielgefäß
- Position der indifferenten epikutanen Patch-Elektrode
- zusätzliche Isolation des Koronardrahtes durch einen Ballonkatheter

- Größe und Position der indifferenten intravasalen Elektrode
- Vorhandensein eines metallischen Koronarstents
- passagere akute Myokardischämie
- Einsatz eines speziell beschichteten Führungsdrahtes

Als Referenz für das transkoronare Stimulationskonzept wurde eine bipolare transvenöse Stimulation als aktueller „Goldstandard“ für eine temporäre Stimulation sowie eine unipolare transvenöse Stimulation gegen die verschiedenen indifferenten anodalen Elektroden eingesetzt.

Zur systematischen Beantwortung dieser Fragestellungen wurden sieben standardisierte Stimulationsprotokolle verwendet.

Protokoll 1

Einfluss der Position der epikutanen Patch-Elektrode auf die Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation in Abhängigkeit vom Zielgefäß

Ziel dieses Protokolls war die Ermittlung der optimalen Position der epikutanen Patch-Elektrode als indifferente Anode für die transkoronare Stimulation. Neben der in der klinischen Studie verwendeten inguinalen Patch-Position wurden eine anteriore und eine posteriore thorakale Patch-Position getestet (siehe Abb. 3.7).

Alle drei Patch-Elektroden wurden in variierender Reihenfolge als indifferente Anode für die transkoronare Stimulation angeschlossen. Nach Ableitung der epikardialen R-Welle wurden die Stimulationsimpedanz und die Stimulationsreizschwelle in allen drei Koronargefäßen gemessen.

Protokoll 2

Einfluss einer zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes durch einen Ballonkatheter auf die Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation – differenziert nach Patch-Position und Zielgefäß

Mit diesem Protokoll sollte evaluiert werden, ob durch eine zusätzliche Isolation des Koronardrahtes im Gefäßverlauf die Stimulationsreizschwelle gesenkt und die Stimulationseffizienz gesteigert werden kann.

Über den im zu untersuchenden Koronargefäß liegenden Führungsdraht wurde ein Ballonkatheter als zusätzliche Isolation bis zum Beginn des radiopaquen distalen Anteils des Drahtes vorgeschoben (Abb. 3.11). Der Ballon wurde für die Stimulation nicht inflatiert, um die Myokardperfusion nicht zu beeinträchtigen. Da Bradykardien während Koronarinterventionen häufig im Moment der Reperfusion eines verschlossenen Gefäßes – also nach der ersten Ballondilatation - auftreten, wäre die zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes durch den gerade verwendeten Ballonkatheter in der klinischen Anwendung praktikabel.

Alle drei Patch-Elektroden wurden in variierender Reihenfolge als indifferente Anode für die transkoronare Stimulation angeschlossen und die jeweilige R-Welle sowie die Stimulationsimpedanz und die Stimulationsreizschwelle in allen drei Koronargefäßen über den zusätzlich mit einem Monorail-Ballon isolierten Führungsdraht gemessen.

Protokoll 3

Validierung des unipolaren Stimulationskonzeptes durch Vergleich einer unipolaren transvenösen Stimulation jeweils gegen die einzelnen Patch-Elektroden mit einer bipolaren transvenösen Stimulation als Referenzmethode

Ziel dieses Protokolls war die Validierung des unipolaren Stimulationskonzeptes gegen epikutane Patch-Elektroden im Vergleich zur konventionellen temporären bipolaren Schrittmacherstimulation. Gleichzeitig sollte die optimale Patch-Position unabhängig von Form und Lage der Kathode (Führungsdraht intrakoronar vs. temporäre Schrittmachersonde in der Spitze des rechten Ventrikels) evaluiert werden.

Analog der transkoronaren Stimulation wurden die drei epikutanen Patch-Elektroden als indifferente Anode gegen die Spitze der im rechten Ventrikel befindlichen Ventrikelelektrode (Kathode) angeschlossen und die o.g. Messungen durchgeführt. Als Referenz erfolgte eine bipolare transvenöse Schrittmacherstimulation über Spitzen- und Ringelektrode der Sonde im rechten Ventrikel.

Protokoll 4

Testung der transkoronaren Stimulation gegen intravasale anodale Elektroden in Aorta thoracalis und Aorta abdominalis in Abhängigkeit vom Zielgefäß als Alternative zu epikutanen anodalen Patch-Elektroden

Zusätzlich zur Testung der optimalen Position der epikutanen Patch-Elektroden erfolgte die Validierung eines neuen Stimulationskonzeptes – die Verwendung einer indifferenten intravasalen Anode. Hierzu wurden eine Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis bzw. eine Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis als indifferente Anode verwendet (Abb. 3.9 -3.11). Weiterhin wurde zur Evaluation des Einflusses der Anodenoberfläche gegen die Spitze der intravasalen Elektrode stimuliert (gleiche Position wie Coil-Elektrode in Aorta thoracalis, jedoch nur geringe Oberfläche und kein Wandkontakt). Derartige indifferente intravasale Elektroden könnten sowohl in den Führungskatheter (Aorta thoracalis) bzw. in die arterielle Schleuse (Aorta abdominalis) integriert sein und damit das zusätzliche Aufbringen von epikutanen Patch-Elektroden erübrigen.

Alle drei intravasalen Elektroden wurden in variierender Reihenfolge als indifferente Anode für die transkoronare Stimulation angeschlossen und die jeweilige R-Welle sowie die Stimulationsimpedanz und die Stimulationsreizschwelle in allen drei Koronargefäßen gemessen. Als Kathode wurde ein mit einem Angioplastieballon isolierter Führungsdraht verwendet.

Protokoll 5

Einfluss der Implantation eines metallischen Stents auf die Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation

Nach Abschluss der o.g. Protokolle wurde der Einfluss eines implantierten (metallischen) Stents auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation getestet. Da hierbei durch die Stentimplantation eine – wenn auch kurzzeitige - Myokardischämie auftritt, wurde aufgrund der bekannten Vulnerabilität des verwendeten Tiermodells ¹²⁹ nur exemplarisch das rechte Koronargefäß getestet. Hierzu wurde ein dem Gefäßlumen angemessener unbeschichteter Koronarstent medial in die RCA implantiert und anschließend die Parameter R-Welle, Impedanz und Reizschwelle gemessen.

Protokoll 6

Einfluss einer akuten Myokardischämie auf die Stimulationsparameter der transkoronaren Stimulation

Aufgrund der mit einer prolongierten Myokardischämie verbundenen hämodynamischen und rhythmologischen Instabilität des verwendeten Tiermodells¹²⁹ wurden die Messungen unter Ischämie jeweils am Ende der Stimulationsversuche durchgeführt. Hierzu wurde im Bereich der medialen RCA durch Inflation eines Ballons im Koronargefäß (kompletter Verschluss, angiographisch dokumentiert) eine Myokardischämie induziert (Abb. 3.14) und die Parameter R-Welle, Impedanz und Reizschwelle erhoben. Um den Einfluss der Ischämiedauer auf die Messwerte zu minimieren, erfolgte die Messung nur für die drei effektivsten Stimulationskonfigurationen der unipolaren transkoronaren Stimulation: die posteriore Patch-Elektrode sowie die beiden intravasalen Coil-Elektroden in Aorta thoracalis und Aorta abdominalis.



Abb. 3.14: Transkoronare Stimulation unter Ischämie der RCA am Tiermodell adultes Schwein (Extremitätenableitungen). Wie anhand der ST-Elevation in den inferioren Ableitungen zu erkennen ist, wurde durch einen Angioplastieballon eine Myokardischämie induziert. Die Abbildung belegt eine effektive transkoronare Myokardstimulation trotz Ischämie im stimulierten Versorgungsgebiet. Aufgrund der bei diesem Tier nicht vorhandenen retrograden AV-nodalen Leitung (keine regelmäßige retrograde P-Welle nach Ventrikelstimulation) treten sogenannte „Capture-beats“ auf (eigene Überleitung des Sinusrhythmus, 7. QRS-Komplex nach Beginn der Stimulation), die nicht als ineffektive Stimulation interpretiert werden dürfen.

Protokoll 7

Vergleich eines speziell elektrisch isolierend beschichteten Führungsdrahtes mit einem Standard-Führungsdraht sowie der Kombination Standard-Führungsdraht mit zusätzlicher Isolation durch einen Ballonkatheter (zweite Versuchsreihe, n=15)

Analog Protokoll 2 sollte untersucht werden, ob eine auf dem Koronardraht aufgebrauchte Isolation die Stimulationsreizschwelle senken und die Stimulationseffizienz steigern kann. Die transkoronare Stimulation erfolgte zunächst über den Führungsdraht ohne Ballon (VisionWire mit spezieller Beschichtung bzw. Galeo Floppy Standard-Führungsdraht). Anschließend wurde über den unbeschichteten Führungsdraht ein Monorail-Ballonkatheter bis zum Erreichen des radiopaquen Endes des Drahts vorgeschoben, um die elektrische Isolation dieses Drahtes zu verbessern. Als Anode wurden eine anteriore und eine posteriore epikutane Patch-Elektrode verwendet. Für alle Kombinationen wurden R-Welle, Stimulationsimpedanz und Stimulationsreizschwelle in allen drei Koronargefäßen ermittelt.

3.2.4. Statistik

Alle Auswertungen der tierexperimentellen Studie beruhen auf SAS for Windows, Version 9.2. sowie SPSS for Windows Version 11.0.

Folgende statistische Verfahren wurden verwendet:

- ANOVA zum Vergleich normalverteilter Werte
- T-Test zum Vergleich normalverteilter Werte in 2 Untergruppen
- Pearson Korrelation zur Beschreibung eines linearen Zusammenhangs zwischen Stimulationsreizschwellen, Impedanzen und R-Wellen

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen zur transkoronaren Stimulation zeigen die Problematik der schwierigen Vorhersagbarkeit des Auftretens relevanter Bradykardien während Koronarinterventionen anhand präinterventioneller klinischer und paraklinischer Parameter.

Die transkoronare Stimulation wurde in der klinischen Studie bei allen Patienten hinsichtlich der Sicherheit, Praktikabilität und Effizienz der Methode unter den aktuellen Bedingungen bei Koronarintervention evaluiert.

Vor dem Hintergrund der hierbei ermittelten Möglichkeiten und Limitationen der Methode konnte unter tierexperimentellen Bedingungen durch komplexe Modifikationen von Kathode und Anode das Verfahren der transkoronaren Stimulation optimiert und dessen sicherer und effizienter Einsatz auch unter Myokardischämie sowie nach Implantation eines Koronarstents belegt werden.

4.1. Klinische Studie: transkoronare Stimulation bei Koronarinterventionen

4.1.1. Patientencharakteristik

70 konsekutive Patienten mit koronarer Herzerkrankung, welche einer invasiven Koronardiagnostik einschließlich Koronarintervention bedurften, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Hierunter befanden sich 34 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag bei 63 ± 8 Jahren. Bei einem mittleren Körpergewicht von 83 ± 15 kg ergab sich ein Body-Mass-Index (BMI) von 28 ± 4 korrespondierend zum vorhandenen kardiovaskulären Risikoprofil des Patientenkollektivs ⁴.

Die demographischen Daten der untersuchten Patienten sind in Tab. 4.1 dargestellt. Die Differenzierung des Patientenkollektivs erfolgte entsprechend der intervenierten Zielgefäßregion. Bei allen Patienten konnte die Zielstenose mit dem Führungsdraht passiert und dieser in die Gefäßperipherie positioniert werden (siehe Abb. 3.2-3.4). Die geplante Koronarintervention war bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt worden. Im linken Koronarsystem erfolgte eine Intervention bei 30 Patienten im

Bereich der LAD oder eines Diagonalastes und bei 19 Patienten im RCX oder einem Marginalast. Bei 19 Patienten lag die Zielstenose in der RCA.

Tab. 4.1: Demographische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten (Mittelwert \pm SD) differenziert nach Zielgefäßregion der Koronarintervention. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Demographie	LAD	RCX	RCA	p	Gesamt
Alter (Jahre)	65,0 \pm 9,3	63,8 \pm 7,8	60,3 \pm 7,5	ns	63,3 \pm 8,5
Körpergewicht (kg)	81,3 \pm 13,3	82,7 \pm 17,2	85,9 \pm 14,2	ns	83,1 \pm 14,7
Körpergröße (cm)	171,4 \pm 7,4	170,9 \pm 7,1	171,4 \pm 8,1	ns	171,3 \pm 7,5
BMI	27,7 \pm 3,5	28,2 \pm 4,8	29,2 \pm 4,8	ns	28,3 \pm 4,2
Geschlecht (m/w)	24/ 6	15/ 4	17/ 4	ns	56/14
Gesamtanzahl n (%)	30 (42,9)	19 (27,1)	21 (30,0)		70 (100,0)

Die demographischen Daten der Patienten für die jeweilig intervenierten Gefäßregionen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. In allen Gruppen dominierte das männliche Geschlecht analog der höheren Prävalenz der koronaren Herzerkrankung bei Männern^{30, 51, 73}.

4.1.2. Prognosefaktoren für das Auftreten relevanter Bradykardien bei Koronarinterventionen

Relevante therapiepflichtige Bradykardien traten während der Koronarinterventionen bei insgesamt 7 Patienten (10 %) auf. In drei Fällen wurde eine passagere transkoronare Stimulation über maximal 3 min Dauer zur Therapie der Bradykardie erforderlich.

Als potentielle Prognosefaktoren für das Auftreten periinterventioneller Bradykardien wurden folgende anamnestische, klinische und paraklinische Angaben evaluiert:

Anamnestic Angaben:

- Angaben zu einer früheren PCI
- Angaben zu einem stattgehabten Myokardinfarkt
- Begleiterkrankungen (Diabetes, Niereninsuffizienz)
- Vormedikationen (insbesondere bradykardisierende Medikation)

Aktuelle Klinik und Paraklinik:

- Laborwerte: Elektrolyte, Retentionswerte, Gerinnung
- Ausgangs-EKG: Erregungsleitungsstörungen, Ischämiezeichen
- Herzfrequenz vor und während der PCI
- Blutdruck vor, während und nach der PCI
- Lokalisation der Zielstenose

Frühere PCI

4 der 7 Patienten (57 %) mit relevanter Bradykardie und 43 der 63 Patienten (68 %) ohne relevante Bradykardie hatten mindestens eine vorherige Koronarintervention. Eine bereits stattgehabte PCI in der Anamnese der Patienten hatte somit keinen prognostischen Einfluss auf das Auftreten einer Bradykardie bei der aktuellen Koronarintervention.

Alter Myokardinfarkt

4 der 7 Patienten (57 %) mit relevanter Bradykardie und 29 der 63 Patienten (46 %) ohne relevante Bradykardie hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten, so dass ein bereits stattgehabter Myokardinfarkt in unserem Patientenkollektiv nicht als spezifischer Risikofaktor für das Auftreten einer Bradykardie zu werten war.

Begleiterkrankungen

Weder das Vorliegen eines Diabetes mellitus noch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz waren für das Risiko des Auftretens einer Bradykardie bei der PCI prädiktiv.

Vormedikation

Antiarrhythmika und β -Blocker besitzen einen negativ chronotropen Effekt und können somit per se relevante Bradykardien verursachen.

Da insbesondere β -Blocker zur Standard-Medikation bei allen Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung gehören, war erwartungsgemäß keine prognostische Relevanz der Einnahme eines β -Blockers hinsichtlich des Auftretens relevanter Bradykardien zu erwarten ($p=0,9$).

Laborparameter

Von den Routine-Laborparametern, welche bei jedem Patienten standardisiert vor einer invasiven Diagnostik vorliegen, wurden folgende Parameter im Sinne einer normalen Funktion respektive Dysfunktion von Organsystemen bei Patienten mit vs. ohne periinterventionelle Bradykardie verglichen:

- Serum-Elektrolyte im Hinblick auf potentiell proarrhythmogene Effekte bei ausgeprägten Entgleisungen, insbesondere Hypo- und Hyperkaliämien;
- Gerinnungsfaktoren (ggf. erhöhtes thrombembolisches Risiko bei aktivierter Gerinnung oder bei AT-III-Mangel - Reperfusionstörung ?);
- Hämatokrit (rheologischer Faktor – Reperfusionstörung ?);
- CRP als einfacher Inflammationsmarker;
- Serumglucose (Diabetes – autonome Dysfunktion ?);
- Retentionswerte (Niereninsuffizienz ?) sowie
- Cholesterin (Endothelfunktionsstörung ?).

Für keinen der untersuchten Laborparameter konnte zwischen der Patientengruppe mit vs. ohne periprozedurale Bradykardie ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (alle $p>0,05$); somit lieferten diese Laborwerte keinen verwertbaren Hinweis für das Auftreten relevanter Bradykardien während der Koronarintervention.

Ausgangs-EKG

Das Ausgangs-EKG vor Beginn der Intervention war ebenfalls nicht prädiktiv für das Auftreten relevanter Bradykardien. Nur ein Patient in der Bradykardiengruppe hatte einen inkompletten Rechtsschenkelblock; alle Patienten mit relevanter interventionsassoziiert Bradykardie waren zuvor im Sinusrhythmus mit normaler PQ-Zeit und QRS-Breite. Bei den Patienten ohne periinterventionelle Bradykardie fanden sich hingegen 11 Patienten mit AV-Block I. Grades, zwei Patienten mit linksanteriorem Hemiblock, drei Patienten mit Rechtsschenkelblock und 7 Patienten

mit Linksschenkelblock; 4 Patienten hatten statt eines Sinusrhythmus ein Vorhofflimmern.

Akuter Myokardinfarkt

Ein akuter Myokardinfarkt lag bei 4 der 7 Patienten (57 %) mit relevanter Bradykardie vor (je zwei Hinterwand- bzw. Vorderwandinfarkte). Von den 63 Patienten ohne relevante Bradykardie wiesen 30 (48 %) einen akuten Myokardinfarkt auf (10 Hinterwand und 20 Vorder- und Lateralwandinfarkte). Ein akuter Myokardinfarkt erhöhte tendenziell das Risiko für Bradykardien ($p=0,78$), stellt aber keinen spezifischen Parameter zur Risikostratifizierung dar.

Zielstenose

Relevante Bradykardien traten bei 4 der 49 Patienten mit einer Koronarintervention im Bereich der LCA (8,2 %) und bei 3 der 21 Patienten mit einer rechtskoronaren Intervention auf (14,3%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen linkem und rechtem Koronargefäß konnte nicht gezeigt werden ($p=0,67$).

Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz vor der PCI war bei den Patienten mit relevanter Bradykardie mit 69 ± 9 /min im Vergleich zu den Patienten ohne Auftreten einer Bradykardie mit 72 ± 13 /min nicht signifikant vermindert ($p=0,49$) und daher im untersuchten Patientenkollektiv nicht als Prognoseparameter verwertbar.

Bei den Patienten mit relevanter Bradykardie während der Intervention fiel die Herzfrequenz (Hauptzielkriterium) auf 37 ± 19 /min signifikant ($p=0,004$) ab, während die übrigen Patienten periinterventionell eine stabile Herzfrequenz von 72 ± 13 /min aufwiesen.

Blutdruck

Die Messung des systemischen Blutdrucks der Patienten erfolgte nichtinvasiv vor Beginn der Intervention sowie invasiv vor Beginn der PCI und während der Dilatation. Weder der nichtinvasiv vor der PCI noch der invasiv zu Beginn der PCI gemessene systemische Blutdruck zeigte relevante Unterschiede zwischen Patienten mit vs. ohne Bradykardie (Tab. 4.2).

Tab. 4.2: Blutdruckwerte bei Patienten mit vs. ohne relevante Bradykardie während der Koronarintervention (Mittelwert \pm SD).

Blutdruck (mm Hg)	Mit Bradykardie	Ohne Bradykardie	p (syst./diast.)
Nichtinvasiv vor PCI	137 \pm 17 / 81 \pm 5	145 \pm 26 / 79 \pm 12	0,31 / 0,36
Invasiv vor PCI	127 \pm 22 / 78 \pm 6	138 \pm 25 / 75 \pm 11	0,23 / 0,17
Minimal während PCI	87 \pm 29 * / 56 \pm 22	110 \pm 24 / 70 \pm 16	* 0,01 / 0,08

* Signifikanz mit vs. ohne Bradykardie

Statistische Signifikanz ($p=0,01$) konnte für den minimalen systolischen Druck während der Intervention gezeigt werden: Patienten mit erforderlicher Stimulation wiesen im Mittel einen um 23 mm Hg geringeren minimalen systolischen Blutdruck als die Vergleichsgruppe ohne notwendige Stimulation auf (Tab. 4.2).

Somit war nur ein Abfall des systolischen Blutdrucks während der Intervention mit dem Auftreten relevanter Bradykardien assoziiert – der präinterventionelle Blutdruck lieferte keine Anhaltspunkte für das Bradykardierisiko.

Zusammengefasst konnte von den erhobenen anamnestischen, klinischen und paraklinischen Daten der klinischen Untersuchung kein Parameter zur sicheren präinterventionellen Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens interventionsassoziierter Bradykardien beitragen.

4.1.3. Stimulationsreizschwellen und Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation vor und nach Koronarintervention

Bei allen Patienten der klinischen Studie wurde die Effizienz der transkoronaren Stimulation zu Beginn der Koronarintervention getestet. Entsprechend dem standardisierten Stimulationsprotokoll erfolgte die Platzierung des Koronardrahtes distal der Zielstenose in der Peripherie des Koronargefäßes. Die Stimulationsreizschwelle wurde vor und nach Durchführung der Koronarintervention gemessen. Die Position des Führungsdrahtes im Zielgefäß wurde angiographisch dokumentiert, um nach Intervention für die Messungen eine möglichst identische Position des Führungsdrahtes wie vor der Intervention zu erzielen.

Die Stimulationsreizschwelle lag vor der PCI bei $6,6 \pm 2,3$ V, gemessen mit einer Impulsdauer von 2,5 ms (siehe Tab. 4.3). Nach erfolgter Intervention war die transkoronare Stimulationsreizschwelle identisch bei $6,6 \pm 2,2$ V ($p > 0,05$). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Reizschwellen der transkoronaren Stimulation zwischen den verschiedenen Gefäßregionen.

Tab. 4.3: Transkoronare Stimulationsreizschwellen vor und nach PCI differenziert nach Zielgefäßen (Mittelwert \pm SD). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach PCI sowie zwischen den Zielgefäßregionen.

Reizschwelle (V)	LAD	RCX	RCA	p	Alle Gefäße
Vor PCI	$6,5 \pm 2,4$	$6,5 \pm 2,0$	$7,0 \pm 2,6$	0,75	$6,6 \pm 2,3$
Nach PCI	$6,4 \pm 2,4$	$7,1 \pm 2,0$	$6,4 \pm 2,1$	0,64	$6,6 \pm 2,2$

Die transkoronare Stimulation wurde als ineffektiv gewertet, wenn mit maximalem Ausgang des verwendeten externen Schrittmachers (10 V bei 2,5 ms Impulsbreite) trotz maximal zweimaliger Umpositionierung des Führungsdrahtes distal im Zielgefäß keine zuverlässige Stimulation erzielt werden konnte.

Die höchste Stimulationseffizienz konnte mit 90 % im Versorgungsgebiet der LAD erreicht werden. In der RCA war die Effizienz der transkoronaren Stimulation mit 81 % am niedrigsten, ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,69$). Für alle Gefäße zusammen lag die mittlere Stimulationseffizienz bei 85,7 % (Tab. 4.4).

Tab. 4.4: Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation differenziert nach Zielgefäßen. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gefäßregionen ($p = 0,69$).

Stimulationseffizienz	LAD	RCX	RCA	p	Alle Gefäße
(%)	90,0	84,2	81,0	0,69	85,7

4.1.4. Stimulationsimpedanzen der transkoronaren Stimulation vor und nach Koronarintervention

Bei allen Patienten mit effektiver Stimulation wurden die korrespondierenden unipolaren Stimulationsimpedanzen vor und nach der PCI ermittelt (Tab. 4.5). Analog den Stimulationsreizschwellen zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied der Impedanzen ($p > 0,05$) vor PCI ($404 \pm 88 \Omega$) vs. nach erfolgter PCI ($390 \pm 100 \Omega$) sowie zwischen den verschiedenen Zielgefäßregionen.

Tab. 4.5: Stimulationsimpedanzen vor und nach PCI differenziert nach Zielgefäßen (Mittelwert \pm SD). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach PCI sowie zwischen den Zielgefäßregionen.

Impedanz (Ω)	LAD	RCX	RCA	p	Alle Gefäße
Vor PCI	380 ± 90	415 ± 89	428 ± 82	0,28	404 ± 88
Nach PCI	373 ± 98	425 ± 83	378 ± 116	0,24	390 ± 100

4.1.5. Transkoronares epikardiales EKG

Wie bei der temporären transvenösen Elektrode lassen sich auch über den Koronardraht Ventrikelpotentiale (R-Welle) – aufgrund der Anatomie der Koronargefäße jedoch von epikardial – ableiten. Die Signalamplituden der gemessenen R-Wellen für die jeweiligen Gefäßregionen sind in Tab. 4.6 zusammengefasst. Erwartungsgemäß lagen die gemessenen R-Wellen im Bereich des muskelkräftigeren linken Ventrikels – abgeleitet in der LAD sowie dem RCX - tendenziell höher als im Bereich des rechten Ventrikels. Zwischen der R-Wellen-Amplitude vor ($4,5 \pm 3,0 \text{ V}$) und nach ($4,1 \pm 1,9 \text{ V}$) Koronarintervention zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Tab. 4.6: R-Welle vor und nach PCI differenziert nach Zielgefäßen (Mittelwert \pm SD). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach PCI sowie zwischen den Zielgefäßregionen.

R-Welle (mV)	LAD	RCX	RCA	p	Alle Gefäße
Vor PCI	4,7 \pm 3,3	4,4 \pm 2,2	3,9 \pm 3,5	0,09	4,5 \pm 3,0
Nach PCI	4,3 \pm 1,8	4,4 \pm 2,2	3,0 \pm 0,9	0,09	4,1 \pm 1,9

4.1.6. Stimulationsreizschwellen und Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation – akuter Myokardinfarkt

Bei 34 der untersuchten Patienten lag ein akuter Myokardinfarkt vor, welcher mittels Koronarintervention therapiert werden musste. Im Vergleich zur Patientengruppe ohne akuten Myokardinfarkt zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Stimulationsreizschwellen – weder vor noch nach PCI (Abb.4.1 und Abb. 4.2). Die Stimulationseffizienz war bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit 90 % vs. 80 % bei Patienten ohne Myokardinfarkt ohne signifikanten Unterschied ($p=0,31$).

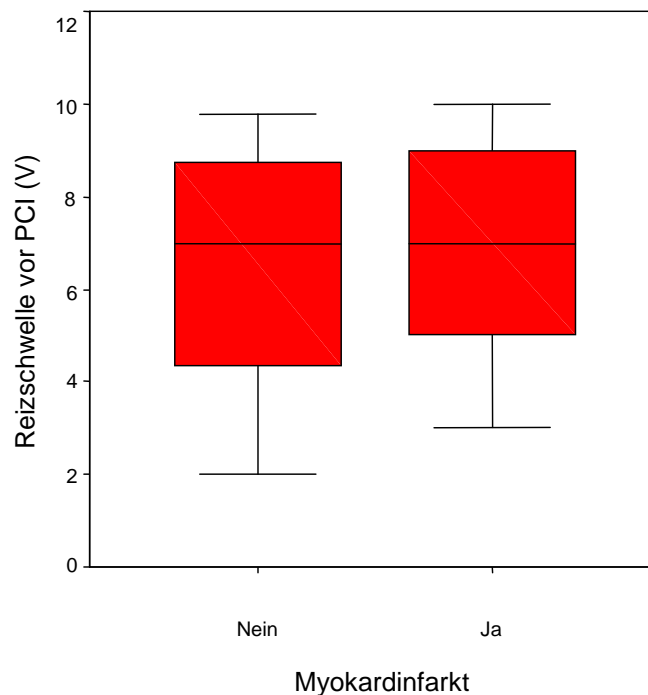


Abb. 4.1: Stimulationsreizschwellen vor PCI differenziert nach Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes mit Median, Quartilen und Minimum/Maximum. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,58$) zwischen Patienten mit vs. ohne Myokardinfarkt.

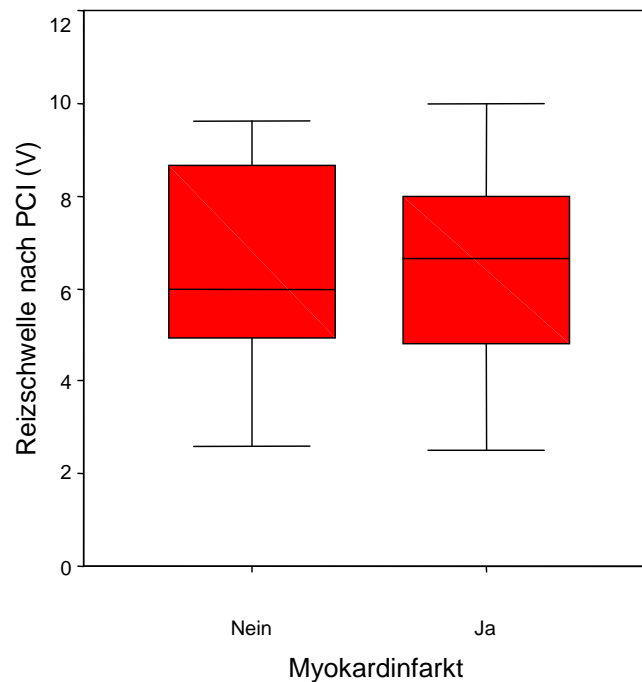


Abb. 4.2: Stimulationsreizschwellen nach PCI differenziert nach Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes mit Median, Quartilen und Minimum/Maximum. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,81$) zwischen Patienten mit vs. ohne Myokardinfarkt.

4.1.7. Komplikationen

Die transkoronare Stimulation konnte bei allen Patienten unserer klinischen Studie komplikationslos durchgeführt werden.

Bei 3 Patienten (4,3%) kam es während der Koronarintervention zu einem peripheren Spasmus der Koronararterie, welcher nach intrakoronarer Applikation von Glyceroltrinitrat reversibel war. In der Abschlussangiographie der Koronarintervention zeigte sich die Gefäßperipherie bei allen Patienten unauffällig.

Alle Koronardrähte wurden nach Beendigung der Intervention inspiziert; am Führungsdraht adhärentes Thrombusmaterial war in keinem Falle nachweisbar.

4.2. Transkoronare und transvenöse Stimulation am Tiermodell

Anhand der Ergebnisse der klinischen Studie wurden die tierexperimentellen Untersuchungen dahingehend konzipiert, die transkoronare Stimulation so zu optimieren, dass eine der transvenösen Stimulation vergleichbare Effizienz erzielt werden kann. Hierzu wurden sowohl die kathodale als auch die anodale Stimulationskonfiguration modifiziert sowie der Einfluss einer Myokardischämie und eines implantierten Koronarstents auf die transkoronare Stimulation systematisch analysiert.

4.2.1. Charakteristik der Versuchstiere

Die transkoronare Stimulation wurde am Tiermodell adultes Schwein unter Laborbedingungen auf einem monoplanen Herzkathetermessplatz durchgeführt.

In der ersten Versuchsreihe zur Untersuchung verschiedener anodaler indifferenter Elektrodenkonfigurationen, des Einflusses einer zusätzlichen Isolation des Koronardrahtes sowie von Myokardischämie und Stentimplantation auf die transkoronare Stimulation unter Berücksichtigung der verschiedenen Koronargefäßregionen wurden 8 adulte Schweine untersucht. Das mittlere Körpergewicht dieser Tiere lag bei $29,3 \pm 2,7$ kg bei einer Körperlänge von 104 ± 2 cm.

In der zweiten Versuchsreihe zur Evaluation der Effizienz des speziell beschichteten VisionWire in Verbindung mit verschiedenen anodalen Elektrodenkonfigurationen erfolgte eine transkoronare Myokardstimulation bei 15 adulten Schweinen mit einem mittleren Körpergewicht von $26,4 \pm 1,1$ kg und einer Körperlänge von 120 ± 2 cm.

Bei allen Tieren konnte in beiden Serien komplikationslos eine Angiographie von rechtem und linkem Koronarsystem durchgeführt werden. Keines der Tiere hatte eine Koronaranomalie oder Hinweise auf eine koronare Herzerkrankung.

4.2.2. Transkoronare Stimulation gegen epikutane Patch-Elektroden

Führungsdraht ohne zusätzliche Isolation durch Ballonkatheter

Analog der klinischen Studie erfolgte die transkoronare Stimulation unter tierexperimentellen Bedingungen zunächst unter Verwendung des nicht zusätzlich isolierten Standard-Führungsdrahtes jeweils gegen eine von drei indifferenten anodalen epikutanen Patch-Elektroden. Neben der in der klinischen Studie verwendeten inguinalen Patch-Elektrode wurde je eine Patch-Elektrode anterior und posterior am Thorax aufgebracht (siehe Abb. 3.7), um den Einfluss der Position der epikutanen Patch-Elektrode auf die Effizienz und die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation unter Berücksichtigung der verschiedenen Zielgefäßregionen zu ermitteln.

Stimulationsreizschwellen

Die Stimulationsreizschwellen der unipolaren transkoronaren Stimulation über den in der Peripherie des Koronargefäßes positionierten Führungsdraht (Hi-Torque Floppy, Guidant Corp., USA) gegen die einzelnen Patch-Positionen sind in Tab. 4.7 zusammengefasst. Konnte trotz zweimaliger Umpositionierung des Führungsdrahtes im Zielgefäß keine effektive Stimulation mit 10 V Ausgangsspannung bei 2,5 ms Impulsdauer erzielt werden, wurde die Stimulation als nicht erfolgreich gewertet.

Die mittlere Stimulationsreizschwelle bei unipolarer transkoronare Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode war mit $3,4 \pm 2,4$ V signifikant niedriger ($p < 0,001$) als gegen die anteriore Patch-Elektrode (Reizschwelle $7,6 \pm 2,8$ V) und die inguinale Patch-Elektrode (Reizschwelle $8,3 \pm 2,2$ V). Hierbei zeigte sich kein Einfluss der verschiedenen Gefäßregionen auf die Stimulationsreizschwellen bezogen auf die jeweilige anodale Patch-Elektrode – für alle Gefäße wurde mit der posterioren Patch-Elektrode die niedrigste Reizschwelle ermittelt (Tab. 4.7).

Tab. 4.7: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen differenziert nach Zielgefäßen und Position der indifferenten Patch-Elektrode: Koronardraht ohne Ballonkatheter (Mittelwert \pm SD).

Reizschwelle (V)	Patch anterior	Patch inguinal	Patch posterior	p
RCA	8,9 \pm 1,8	9,3 \pm 1,4	3,5 \pm 1,3 *	* 0,0015
RCX	6,5 \pm 3,1	7,1 \pm 2,6	3,7 \pm 3,4 *	* < 0,001
LAD	7,5 \pm 3,0	8,4 \pm 2,3	2,8 \pm 2,1 *	* < 0,001
Alle Gefäße	7,6 \pm 2,8	8,3 \pm 2,2	3,4 \pm 2,4 *	* < 0,001

* Signifikanz gegenüber Patch anterior und Patch inguinal

Korrespondierend zu den signifikant niedrigeren Stimulationsreizschwellen im Vergleich zur anterioren und inguinalen Patch-Position lag die Stimulationseffizienz bei unipolarer transkoronarer Stimulation über den Standard-Führungsdraht gegen die posteriore Patch-Elektrode bei 100 %. Die Stimulationseffizienz der beiden anderen Patch-Positionen war mit 54 % deutlich geringer, wobei sich hier eine Abhängigkeit vom Gefäßgebiet zeigte: die höchste Effizienz konnte mit 75 % im Versorgungsbereich des RCX erzielt werden, gefolgt von der LAD mit 50 % und der geringsten Stimulationseffizienz im Versorgungsgebiet der RCA mit 37,5%.

Stimulationsimpedanzen

Der Vergleich der Stimulationsimpedanzen zeigte signifikant niedrigere Werte für die posteriore Patch-Position – die Position mit der geringsten Stimulationsreizschwelle und der höchsten Stimulationseffizienz (Tab.4.8). Die höchste Impedanz wurde gegen die inguinale Patch-Elektrode gemessen, einhergehend mit der höchsten Stimulationsreizschwelle.

Tab. 4.8: Unipolare transkoronare Impedanzen differenziert nach Zielgefäßen: Koronardraht ohne Ballonkatheter (Mittelwert \pm SD).

Impedanz (Ω)	Patch anterior	Patch inguinal	Patch posterior	p
RCA	467 \pm 102	495 \pm 96	159 \pm 29 *	* 0,003
RCX	385 \pm 172	469 \pm 74	175 \pm 25 *	* 0,0029
LAD	363 \pm 182	317 \pm 85	170 \pm 26 *	* 0,046
Alle Gefäße	396 \pm 157	438 \pm 104	168 \pm 26 *	* < 0,001

* Signifikanz gegenüber Patch anterior und Patch inguinal

Epikardiale R-Welle

Im Gegensatz zum Reizschwellenverhalten respektive der Impedanz war die Amplitude des epikardial messbaren Signals – der R-Welle – unabhängig von der gewählten Patch-Position (Tab.4.9). Analog den klinischen Untersuchungen war die R-Welle im Bereich des muskelkräftigeren linken Ventrikels (RCX und LAD) tendenziell höher als im Bereich des rechten Ventrikels, ohne dass jedoch statistische Signifikanz erzielt werden konnte ($p > 0,05$).

Tab. 4.9: Unipolare epikardiale R-Welle differenziert nach Zielgefäßen: Koronardraht ohne Ballonkatheter (Mittelwert \pm SD). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

R-Welle (mV)	Patch anterior	Patch inguinal	Patch posterior	p
RCA	3,7 \pm 1,8	3,8 \pm 2,0	4,0 \pm 2,2	ns
RCX	4,6 \pm 2,4	4,7 \pm 2,0	3,9 \pm 1,1	ns
LAD	5,8 \pm 2,5	6,7 \pm 2,4	6,4 \pm 1,6	ns
Alle Gefäße	4,7 \pm 2,3	5,1 \pm 2,5	4,8 \pm 2,0	ns

Führungsdraht mit zusätzlicher Isolation durch Ballonkatheter

Aufgrund der hohen Stimulationsreizschwellen und der vergleichsweise geringen Stimulationseffizienz bei Verwendung der anterioren und der inguinalen indifferenten Patch-Elektrode sollte untersucht werden, ob eine zusätzliche elektrische Isolation des Führungsdrahtes durch einen Ballonkatheter zu einer Reduktion der Stimulationsreizschwelle und damit zu einer Erhöhung der Stimulationseffizienz führt.

Stimulationsreizschwellen

Zur Verbesserung der elektrischen Isolation des Führungsdrahtes wurde ein Monorail-Angioplastie-Ballonkatheter über den Draht vorgeschoben, bis die Spitze des Ballons den radiopaquen Anteil des Drahtes erreichte. Die hierdurch erzielten Stimulationsreizschwellen gegen die verschiedenen Patch-Positionen sind in Tab. 4.10 dargestellt.

Erneut lag die Reizschwelle bei Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode mit $1,0 \pm 0,7$ V signifikant ($p < 0,001$) niedriger als bei Stimulation gegen die beiden anderen Patch-Positionen (Patch anterior: Reizschwelle $2,0 \pm 1,1$ V; Patch inguinal: Reizschwelle $2,7 \pm 1,5$ V). Hierbei zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Stimulationsreizschwellen hinsichtlich der verschiedenen Gefäßregionen.

Tab. 4.10: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen nach zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mit einem Angioplastieballon differenziert nach Zielgefäßen (Mittelwert \pm SD).

Reizschwelle (V)	Patch anterior	Patch inguinal	Patch posterior	p
RCA	$2,4 \pm 0,9$	$3,3 \pm 1,0$	$1,3 \pm 0,8$ *	* 0,0018
RCX	$1,5 \pm 1,0$	$1,9 \pm 1,3$	$0,7 \pm 0,4$ *	* 0,046
LAD	$2,2 \pm 1,4$	$2,8 \pm 2,0$	$1,0 \pm 0,6$	0,057
Alle Gefäße	$2,0 \pm 1,1$	$2,7 \pm 1,5$	$1,0 \pm 0,7$ *	* < 0,001

* Signifikanz gegenüber Patch anterior und Patch inguinal

Die Verwendung eines Ballonkatheters zur zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes erhöhte die Effizienz transkoronaren unipolaren Stimulation unabhängig vom Koronargefäß sowie der verwendeten Patch-Elektrode auf 100 %.

Stimulationsimpedanzen

Der Vergleich der Stimulationsimpedanzen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Patch-Positionen auf. Die entsprechenden Stimulationsimpedanzen lagen – analog der Stimulation gegen den nicht zusätzlich isolierten Koronardraht – bei Verwendung der posterioren Patch-Position tendenziell niedriger ($p > 0,05$) als bei den beiden anderen Patch-Positionen (Tab. 4.11).

Tab. 4.11: Unipolare transkoronare Stimulationsimpedanzen nach zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mit einem Angioplastieballon differenziert nach Zielgefäßen (Mittelwert \pm SD). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Impedanz (Ω)	Patch anterior	Patch inguinal	Patch posterior	p
RCA	330 \pm 62	425 \pm 58	283 \pm 67	ns
RCX	375 \pm 102	440 \pm 84	304 \pm 102	ns
LAD	416 \pm 103	520 \pm 125	300 \pm 54	ns
Alle Gefäße	374 \pm 94	462 \pm 99	296 \pm 75	ns

Epikardiale R-Welle

Die Amplitude des epikardial messbaren Signals – der R-Welle – war analog den Messungen ohne Ballonkatheter unabhängig von der gewählten Patch-Position (Tab. 4.12). Erneut lagen die R-Wellen über dem muskelkräftigeren linken Ventrikel – abgeleitet via LAD und RCX – tendenziell höher als die vom rechten Ventrikel ableitbaren Signale.

Tab. 4.12: Unipolare epikardiale R-Welle nach zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mit einem Angioplastieballon differenziert nach Zielgefäßen (Mittelwert \pm SD). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

R-Welle (mV)	Patch anterior	Patch inguinal	Patch posterior	p
RCA	8,4 \pm 3,7	7,5 \pm 3,0	8,0 \pm 3,5	ns
RCX	8,7 \pm 5,0	9,6 \pm 5,0	11,6 \pm 7,5	ns
LAD	7,9 \pm 4,4	8,9 \pm 5,0	9,3 \pm 4,8	ns
Alle Gefäße	8,4 \pm 4,2	8,7 \pm 4,4	9,6 \pm 5,5	ns

Vergleich der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation ohne versus mit Ballonisation des Führungsdrahtes

Um die Verbesserung der transkoronaren Stimulation durch die zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter zu belegen, wurden die Stimulationsparameter des blanken Führungsdrahtes mit denen verglichen, die nach zusätzlicher elektrischer Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter ermittelt werden konnten.

Stimulationsreizschwellen

Durch die zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter konnten für alle getesteten Patch-Positionen signifikant niedrigere Reizschwellen ($p < 0,001$) im Vergleich zum nicht isolierten Führungsdraht erzielt werden (Abb. 4.5). Dabei waren die durch die zusätzliche Ballonisation bei Stimulation gegen die anteriore und inguinale Patch-Elektrode erzielten Reizschwellen vergleichbar denen, die mit der optimalen – posterioren – Patch-Position bereits ohne zusätzliche Ballonisation gemessen werden konnte. Die niedrigste Reizschwelle wurde bei transkoronarer Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode unter Verwendung des Führungsdrahtes mit zusätzlicher Isolation durch einen Angioplastieballon erzielt.

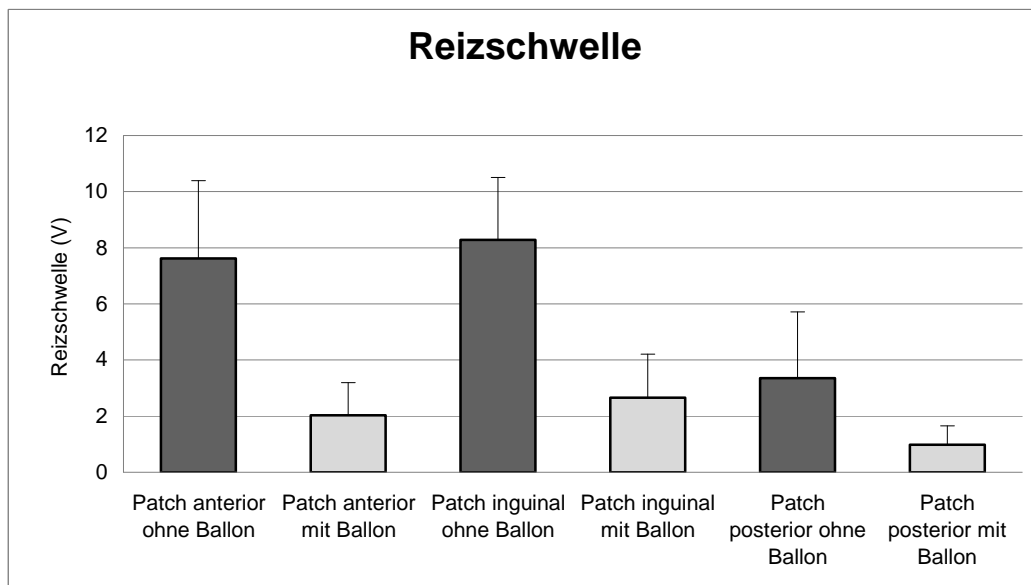


Abb. 4.5: Transkoronare unipolare Reizschwellen ohne versus mit zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter differenziert nach Patch-Position. Durch die Ballonisolierung konnte die Reizschwelle für alle Patch-Positionen signifikant gesenkt werden ($p < 0,001$ ohne vs. mit Ballon für alle Patch-Positionen).

Stimulationsimpedanzen

Im Gegensatz zum ausgeprägten Einfluss der zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes mittels Angioplastieballon auf die Stimulationsreizschwellen änderten sich die Stimulationsimpedanzen durch die Ballonisolierung außer bei der posterioren Elektrodenposition ($p = 0,0036$) nicht signifikant ($p > 0,05$). Insgesamt lagen die Impedanzen bei Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode mit $168 \pm 26 \Omega$ ohne Ballon bzw. $296 \pm 75 \Omega$ am niedrigsten, während die beiden übrigen Patch-Elektroden (Bereich von $374 \pm 94 \Omega$ bis $462 \pm 99 \Omega$) vergleichbar hohe Werte zeigten (Abb. 4.6).

Epikardiale R-Welle

Die Amplitude der epikardial messbaren R-Welle verhielt sich diametral zu den entsprechenden Reizschwellen: im direkten Vergleich ohne vs. mit Ballon lagen die messbaren R-Wellen mit zusätzlicher Ballonisolierung bei allen Patch-Positionen signifikant ($p < 0,001$) höher als ohne Isolation (Abb. 4.7).

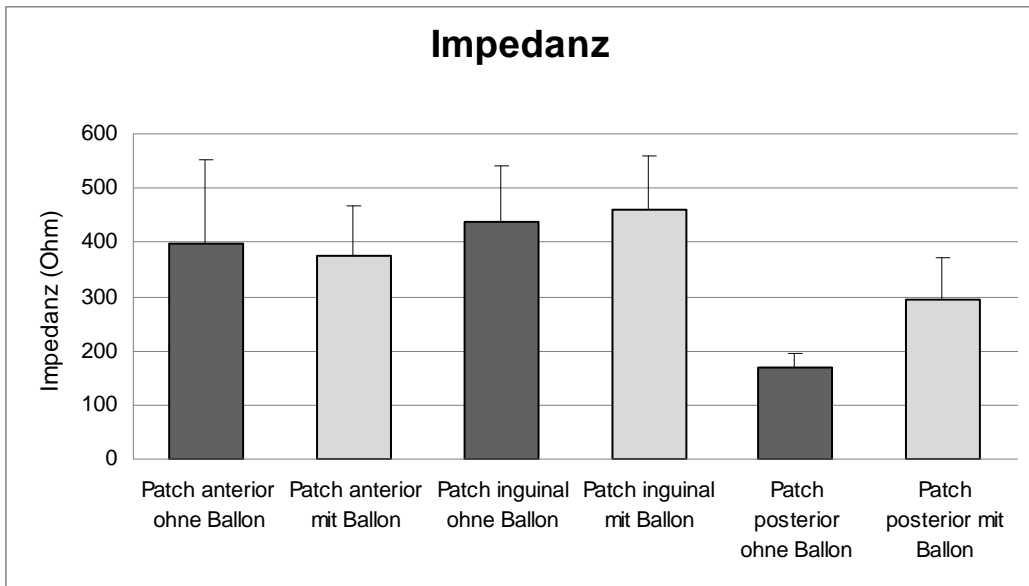


Abb. 4.6: Transkoronare unipolare Impedanzen ohne versus mit zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter differenziert nach Patch-Position ($p = 0,0036$ Patch posterior ohne vs. mit Ballon; $p = ns$ für die beiden übrigen Patch-Positionen).

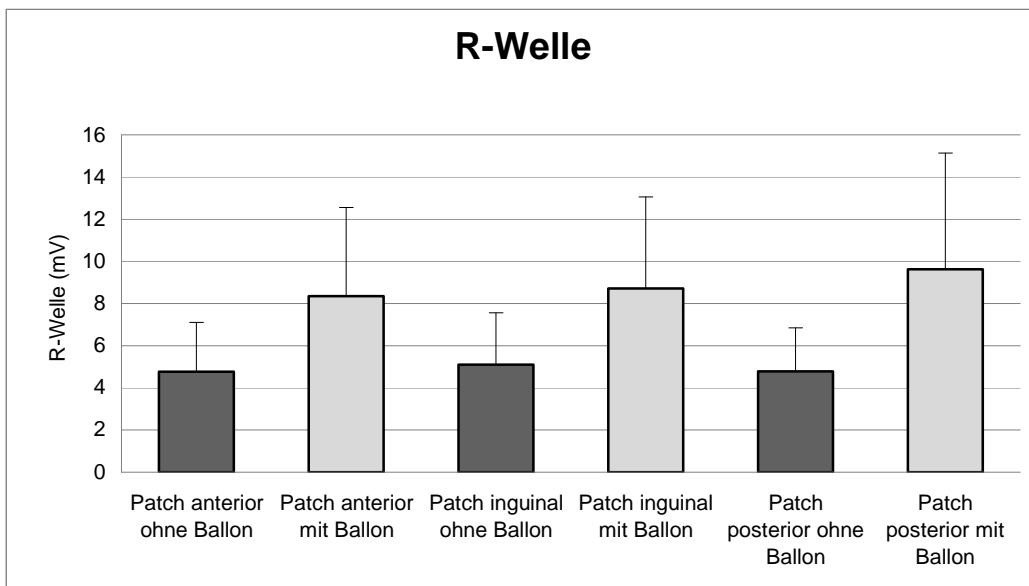


Abb. 4.7: Transkoronare R-Welle ohne versus mit zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter differenziert nach Patch-Position. Nach Ballonisolierung konnten für alle Patch-Positionen signifikant höhere R-Wellen abgeleitet werden ($p < 0,001$ ohne vs. mit Ballon für alle Patch-Positionen).

4.2.3. Transvenöse Stimulation

Als Referenz zur transkoronaren Stimulation diente die transvenöse bipolare Stimulation über eine Elektrode in der Spitze des rechten Ventrikels (RV-Elektrode). Zur Validierung des unipolaren Stimulationskonzeptes gegen die epikutanen Patch-Elektroden wurde zusätzlich eine unipolare Stimulation mit der Spitze der RV-Elektrode als (differente) Kathode und den einzelnen Patch-Elektroden als (indifferente) Anode durchgeführt.

Bipolare Stimulation versus unipolare transvenöse Stimulation gegen epikutane Patch-Elektroden

Stimulationsreizschwellen

Die über die transvenöse Schrittmacherelektrode im rechten Ventrikel ermittelte Stimulationsreizschwelle lag bipolar bei $1,2 \pm 0,8$ V.

Analog der transkoronaren Stimulation lagen die Stimulationsreizschwellen bei unipolarer Stimulation gegen die anteriore Patch-Elektrode mit $1,5 \pm 1,0$ V und bei Stimulation gegen die inguinale Patch-Elektrode mit $1,6 \pm 1,2$ V tendenziell höher als bei Verwendung der posterioren Patch-Elektrode mit $0,8 \pm 0,5$ V. Im Vergleich der unipolaren Stimulation zum „Gold-Standard“ – der temporären bipolaren Stimulation - zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,28$; Abb. 4.8).

Stimulationsimpedanzen

Die Stimulationsimpedanzen der temporären Sonde in der Spitze des rechten Ventrikels zeigten weder zwischen den einzelnen Patches bei unipolarer Konfiguration (Patch anterior $414 \pm 72 \Omega$; Patch inguinal $468 \pm 129 \Omega$; Patch posterior $380 \pm 76 \Omega$) noch im Vergleich zur bipolaren Stimulation ($468 \pm 72 \Omega$) signifikante Unterschiede ($p=0,19$). Tendenzuell lag die Impedanz gemessen gegen die posteriore Patch-Elektrode – analog der transkoronaren Stimulation - niedriger als bei allen anderen Konfigurationen.

Intrakardiale R-Welle

Die über die transvenöse Schrittmacherelektrode im rechten Ventrikel gemessenen R-Wellen waren für alle Stimulationskonfigurationen vergleichbar: unipolar gegen Patch anterior bei $6,4 \pm 2,5$ mV, unipolar gegen Patch inguinal bei $5,7 \pm 2,2$ mV, und unipolar gegen Patch posterior bei $6,5 \pm 2,5$ mV. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur bipolar im rechten Ventrikel mit $5,8 \pm 3,3$ mV gemessenen R-Welle ($p=0,91$).

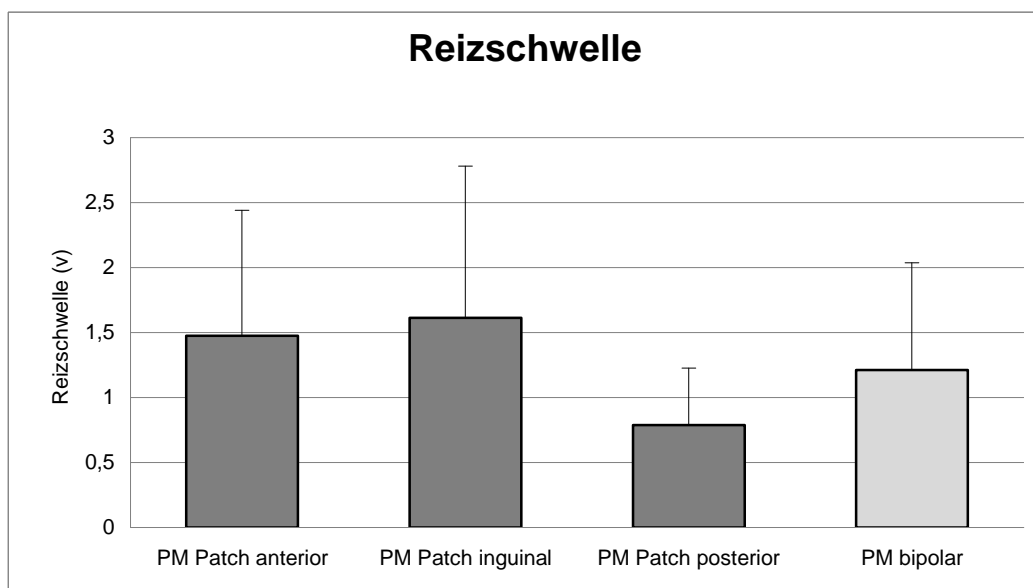


Abb. 4.8: Stimulationsreizschwellen der transvenösen Stimulation unipolar gegen die einzelnen Patch-Elektroden sowie bipolar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,28$). (PM= transvenöse temporäre Sonde)

Vergleich der transvenösen Stimulation mit der transkoronaren Stimulation

Ziel der tierexperimentellen Untersuchungen war die Optimierung der transkoronaren Stimulation dahingehend, die Effizienz und das Reizschwelniveau der transvenösen Stimulation zu erreichen. Im Folgenden sind die gemessenen Stimulationsparameter bei unipolarer transkoronarer und transvenöser Stimulation denen der transvenösen bipolaren Stimulation gegenübergestellt.

Stimulationsreizschwellen

Abb. 4.9 zeigt den Vergleich der unipolaren transkoronaren Stimulation bei Isolation des Führungsdrahtes mit einem Angioplastieballon vs. unipolare rechtsventrikuläre transvenöse Stimulation differenziert nach Position der verwendeten Patch-Elektroden. Die niedrigsten Reizschwellen wurden bei Verwendung der posterioren Patch-Elektrode erzielt, unabhängig davon, ob gegen den mit einem Ballon isolierten Koronardraht oder die Spitze der rechtsventrikulären Schrittmacherelektrode stimuliert wurde. Diese Reizschwellen waren vergleichbar niedrig wie unter bipolarer transvenöser Stimulation, dem aktuellen „Goldstandard“ für eine temporäre Stimulation ($p=0,45$).

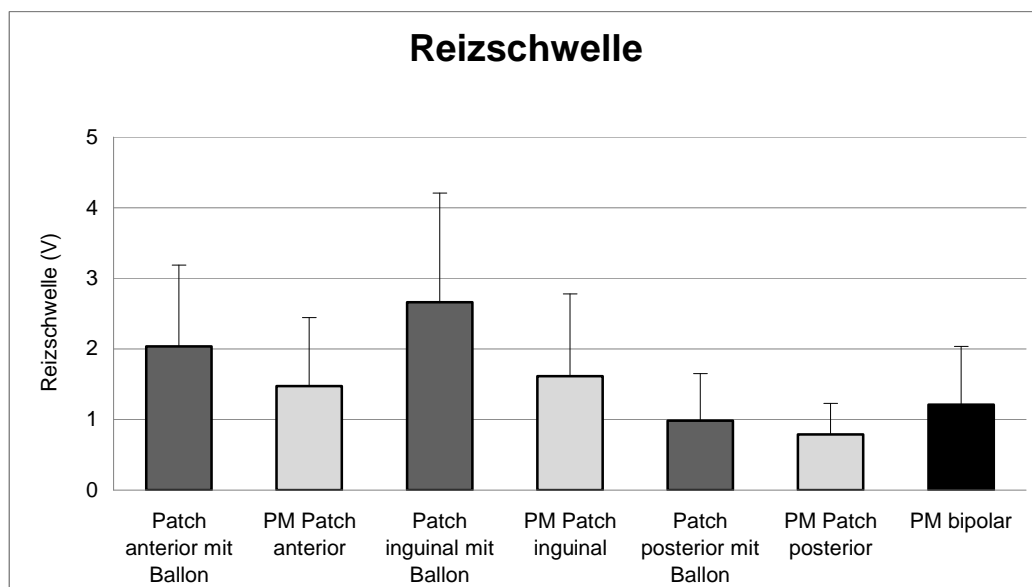


Abb. 4.9: Vergleich der Stimulationsreizschwellen unter unipolarer transkoronarer Stimulation (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung) mit unipolarer transvenöser Stimulation in Abhängigkeit von der verwendeten Patch-Elektrode sowie mit bipolarer transvenöser Stimulation. (PM= transvenöse temporäre Sonde)

Stimulationsimpedanzen

Die Stimulationsimpedanzen lagen sowohl unipolar als auch bipolar im Bereich von 300 bis 470 Ω , ohne dass sich zwischen transkoronarer Stimulation bei zusätzlicher Ballonisolierung des Führungsdrahtes und transvenöser Stimulation signifikante Unterschiede zeigten (Abb. 4.10). Analog den Stimulationsreizschwellen war die Impedanz gegen die posteriore Patch-Elektrode am niedrigsten.

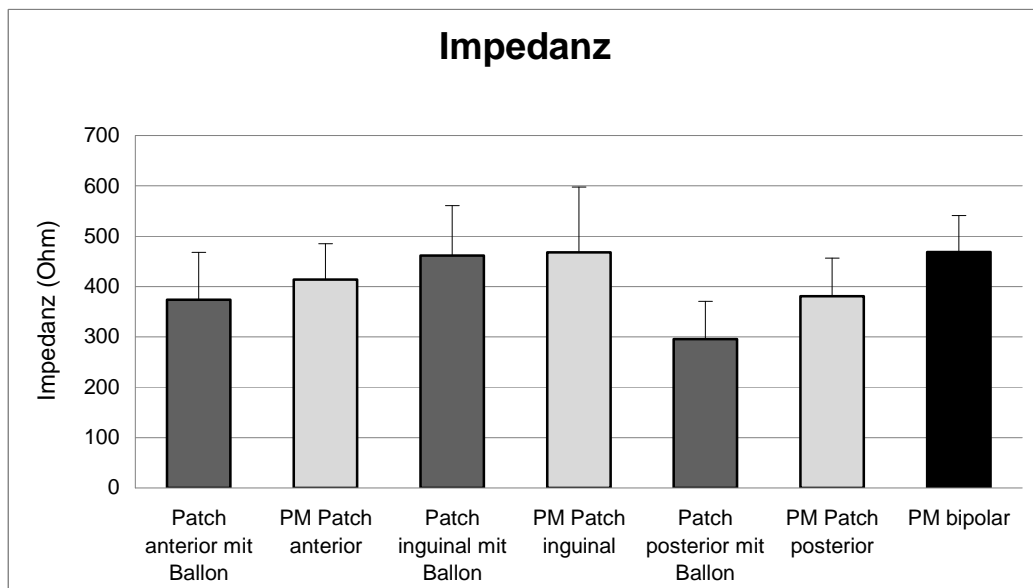


Abb. 4.10: Vergleich der Stimulationsimpedanzen unter unipolarer transkoronarer Stimulation (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung) mit unipolarer transvenöser Stimulation in Abhängigkeit von der verwendeten Patch-Elektrode sowie mit bipolarer transvenöser Stimulation. (PM= transvenöse temporäre Sonde)

Sowohl die verwendeten Koronardröhte als auch die eingesetzte transvenöse Elektrode wurden extern mittels eines handelsüblichen Ohmmeters vermessen. Dabei war der Widerstand der transvenösen Schrittmachersonde PM-Sonde (Cordis, 370-320, 5 F) mit 15-25 Ohm ebenso niedrig wie die der verwendeten Koronardröhte mit 25-35 Ohm.

R-Welle (epikardial vs. intrakardial)

Abb. 4.11 zeigt die Gegenüberstellung der epikardial vs. intrakardial gemessenen R-Wellen zugeordnet den verschiedenen Patches sowie im Vergleich zur intrakardialen R-Welle gemessen über die bipolare temporäre Schrittmachersonde im rechten Ventrikel. Hierbei lag das über den Koronardraht mit Ballonisolierung gemessene epikardiale Signal tendenziell höher als das über die Schrittmachersonde gemessene intrakardiale Signal, ohne dass statistische Signifikanz gezeigt werden konnte ($p=0,12$).

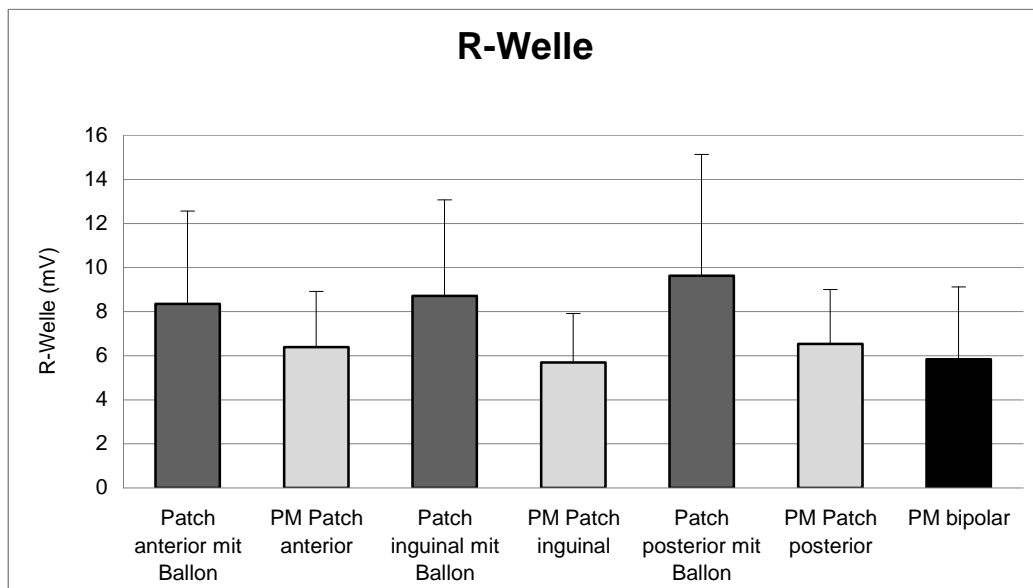


Abb. 4.11: Vergleich der epikardialen R-Welle unipolar transkoronar abgeleitet (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung) mit unipolarer transvenöser rechtsventrikulärer Ableitung in Abhängigkeit von der verwendeten Patch-Elektrode sowie mit bipolarer rechtsventrikulärer Ableitung. (PM= transvenöse temporäre Sonde)

Da hier bei der transkoronaren Messung jedoch alle Gefäßregionen – also via LAD und RCX auch linksventrikulär abgeleitete Signale - einbezogen wurden, erfolgte ein direkter Vergleich zwischen den intrakardial gemessenen rechtsventrikulären Signalen (PM-Sonde) mit den Signalen, die transkoronar epikardial über die RCA vom rechten Ventrikel abgeleitet werden konnten (Abb. 4.12). Dennoch lag das transkoronar über den Führungsdraht mit Ballonisolierung gemessene Signal tendenziell etwas höher als das über die transvenöse Sonde abgeleitete Signal, ohne dass statistische Signifikanz gezeigt werden konnte ($p > 0,05$).

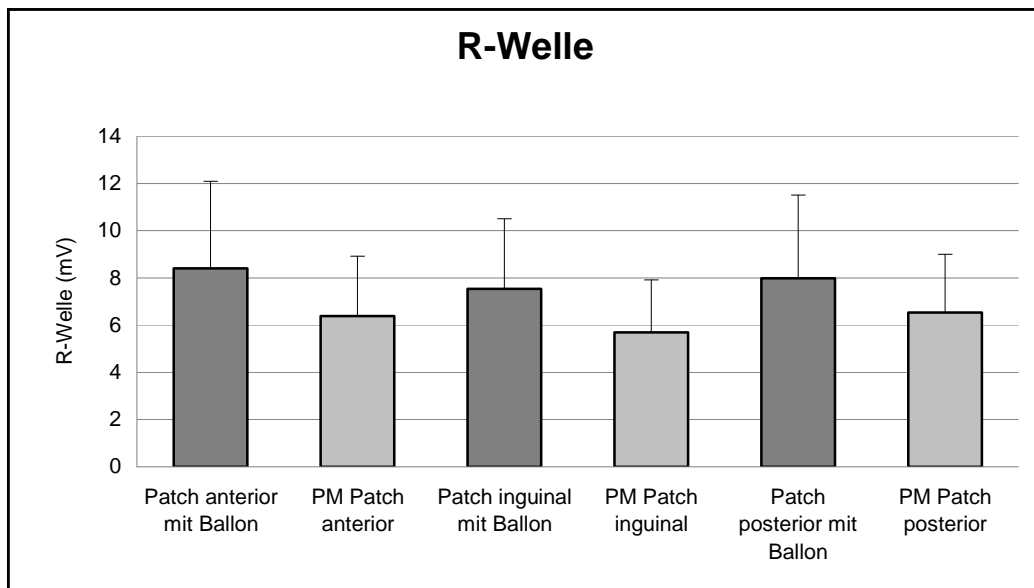


Abb. 4.12: Vergleich der epikardialen R-Welle, abgeleitet aus der RCA unipolar transkoronar (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung) mit unipolarer transvenöser rechtsventrikulärer Ableitung in Abhängigkeit von der verwendeten Patch-Elektrode.

4.2.4. Transkoronare Stimulation gegen indifferente intravasale Elektroden

Parallel zur unipolaren transkoronaren Stimulation gegen verschieden positionierte epikutane Patch-Elektroden wurde als alternatives Konzept die transkoronare Stimulation gegen intravasale indifferente Elektroden evaluiert. Hierbei sollten sowohl der Einfluss der Elektrodenoberfläche als auch der der Position der indifferenten Elektrode untersucht werden, um die Effizienz der transkoronaren Stimulation weiter zu verbessern.

Stimulationsreizschwellen

Die Stimulationsreizschwellen der unipolaren transkoronaren Stimulation über den in der Peripherie des Koronargefäßes positionierten und durch einen Ballonkatheter zusätzlich isolierten Führungsdraht gegen die verschiedenen intravasalen Elektroden sind in Tab. 4.12 zusammengefasst. Die mittlere Reizschwelle bei unipolarer transkoronarer Stimulation gegen die beiden großflächigen Coil-Elektroden war mit $0,8 \pm 0,5$ V (Coil Aorta thoracalis) und $0,8 \pm 0,5$ V (Coil Aorta abdominalis) signifikant ($p < 0,05$) niedriger als bei Stimulation gegen die distale Tip-Elektrode im Bereich der Aorta thoracalis (Reizschwelle $2,0 \pm 1,3$ V). Analog der Stimulation gegen die Patch-

Elektroden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der verschiedenen Gefäßregionen – für alle Gefäßregionen wurden mit den beiden Coil-Elektroden signifikant niedrigere Reizschwellen als gegen die Tip-Elektrode ermittelt.

Tab. 4.12: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen bei Stimulation gegen intravasale Elektroden differenziert nach Zielgefäßen: Koronardraht mit Ballonkatheter (Mittelwert ± SD).

Reizschwelle (V)	Coil Aorta thoracalis	Coil Aorta abdominalis	Tip Aorta thoracalis	p
RCA	1,1±0,7	1,0±0,5	2,3±1,2 *	* p=0,015
RCX	0,6±2,5	0,6±1,2	1,3±0,6 *	* p=0,003
LAD	0,8±0,5	0,9±0,6	2,5±1,6 *	* p=0,006
Alle Gefäße	0,8±0,5	0,8±0,5	2,0±1,3 *	* p<0,001

* Signifikanz gegenüber den beiden aortalen Coil-Elektroden

Stimulationsimpedanzen

Die transkoronar gegen die intravasalen Elektroden gemessenen Impedanzen verhielten sich invers zu den entsprechenden Stimulationsreizschwellen: die Impedanzen gemessen gegen die großflächigen Coil-Elektroden mit den niedrigeren Reizschwellen waren signifikant niedriger ($p < 0,05$) als die gegen die Tip-Elektrode mit der höheren Reizschwelle gemessenen Werte (Tab. 4.13).

Tab. 4.13: Unipolare transkoronare Stimulationsimpedanzen bei Stimulation gegen intravasale Elektroden differenziert nach Zielgefäßen: Koronar Draht mit Ballonkatheter (Mittelwert \pm SD).

Impedanz (Ω)	Coil Aorta thoracalis	Coil Aorta abdominalis	Tip Aorta thoracalis	p
RCA	254 \pm 37	258 \pm 32	624 \pm 230 *	* p<0,001
RCX	314 \pm 80	334 \pm 70	651 \pm 320 *	* p=0,005
LAD	286 \pm 58	289 \pm 54	858 \pm 160 *	* p<0,001
Alle Gefäße	285 \pm 63	293 \pm 61	717 \pm 254 *	* p<0,001

* Signifikanz gegenüber den beiden aortalen Coil-Elektroden

Epikardiale R-Welle

Die über den Koronar Draht gegen die intravasalen Elektroden gemessenen epikardialen R-Wellen sind in Tab. 4.14 zusammengefasst. Analog den Messungen gegen die Patch-Elektroden war die über dem rechten Ventrikel gemessene R-Welle (Draht in RCA) tendenziell niedriger als die über dem linken Ventrikel gemessene R-Welle. Weder zwischen den untersuchten Gefäßregionen noch zwischen den intravasalen Elektroden konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p>0,05$).

Tab. 4.14: Unipolare transkoronare R-Welle gemessen gegen die intravasalen Elektroden differenziert nach Zielgefäßen: Koronar Draht mit Ballonkatheter (Mittelwert \pm SD). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

R-Welle (mV)	Coil Aorta thoracalis	Coil Aorta abdominalis	Tip Aorta thoracalis	p
RCA	8,2 \pm 3,2	9,6 \pm 9,8	8,2 \pm 7,8	ns
RCX	11,6 \pm 9,7	11,9 \pm 11	10,0 \pm 7,9	ns
LAD	11,6 \pm 4,8	9,1 \pm 4,7	7,3 \pm 3,2	ns
Alle Gefäße	10,1 \pm 6,4	11,2 \pm 8,3	8,6 \pm 6,6	ns

Vergleich der transkoronaren Stimulation gegen Patch-Elektroden versus intravasale Elektroden

Zur Ermittlung der effizientesten indifferenten anodalen Elektrodenkonfiguration für eine transkoronare Stimulation wurden die Daten der Stimulation gegen die unterschiedlich positionierten epikutanen Patch-Elektroden mit denen der Stimulation gegen die intravasalen Elektroden verglichen.

Stimulationsreizschwellen

Abb. 4.13 zeigt den direkten Vergleich der mit den Patch-Elektroden erzielten Stimulationsreizschwellen mit den bei Stimulation gegen die intravasalen Elektroden ermittelten Werten. Die beiden großflächigen indifferenten intravasalen Elektroden zeigen ein der optimalen Patch-Position vergleichbar gutes Reizschwellenverhalten im Bereich von 1 V. Die anteriore als auch die inguinale Patch-Elektrode und die intravasale Tip-Elektrode wiesen hingegen signifikant höhere Stimulationsreizschwellen auf ($p < 0,001$). Somit konnten die beiden intravasalen Coil-Elektroden und die posteriore epikutane Patch-Elektrode als für eine transkoronare Stimulation optimale indifferenten anodale Elektrodenkonfiguration ermittelt werden.

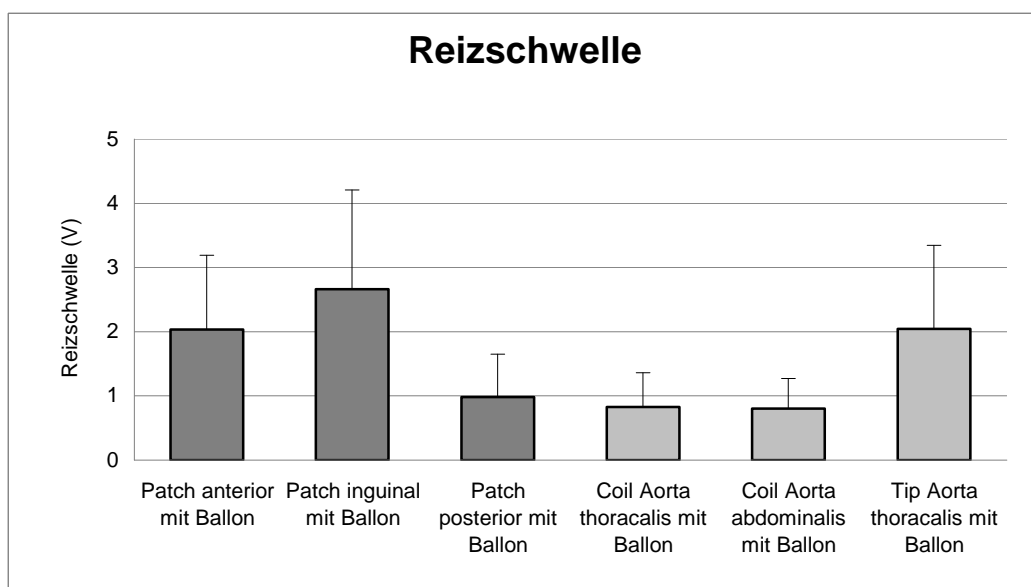


Abb. 4.13: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung): Patch-Elektroden vs. intravasale Elektroden ($p < 0,001$ Patch posterior, Coil Aorta thoracalis und abdominalis vs. übrige Elektroden).

Stimulationsimpedanzen

Abb. 4.14 zeigt den Vergleich der transkoronaren Stimulationsimpedanzen gegen die epikutanen Patch-Elektroden sowie die intravasalen Elektroden. Parallel zu den niedrigeren Reizschwellen, die gegen die intravasalen Coil-Elektroden und die als optimal ermittelte dorsale Patch-Elektrode gemessen werden konnten, wiesen diese Elektroden ebenfalls signifikant geringere Stimulationsimpedanzen als die übrigen Elektroden auf ($p < 0,001$).

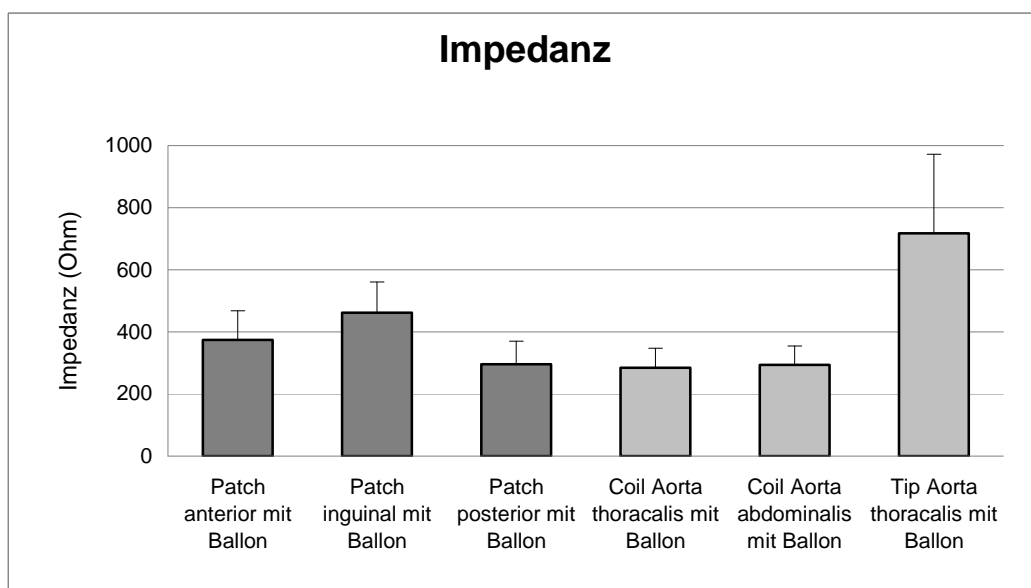


Abb. 4.14: Unipolare transkoronare Stimulationsimpedanzen (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung): Patch-Elektroden vs. intravasale Elektroden ($p < 0,001$ Patch posterior, Coil Aorta thoracalis und abdominalis vs. übrige Elektroden).

Epikardiale R-Welle

Die epikardial abgeleiteten R-Wellen lagen bei den indifferenten Elektroden mit den niedrigeren Reizschwellen (Coil-Elektroden und posteriore Patch-Elektrode) tendenziell höher als bei den Elektroden mit den höheren Reizschwellen (Abb. 4.15). Aufgrund der großen Variabilität konnte jedoch keine Signifikanz gezeigt werden ($p < 0,05$).

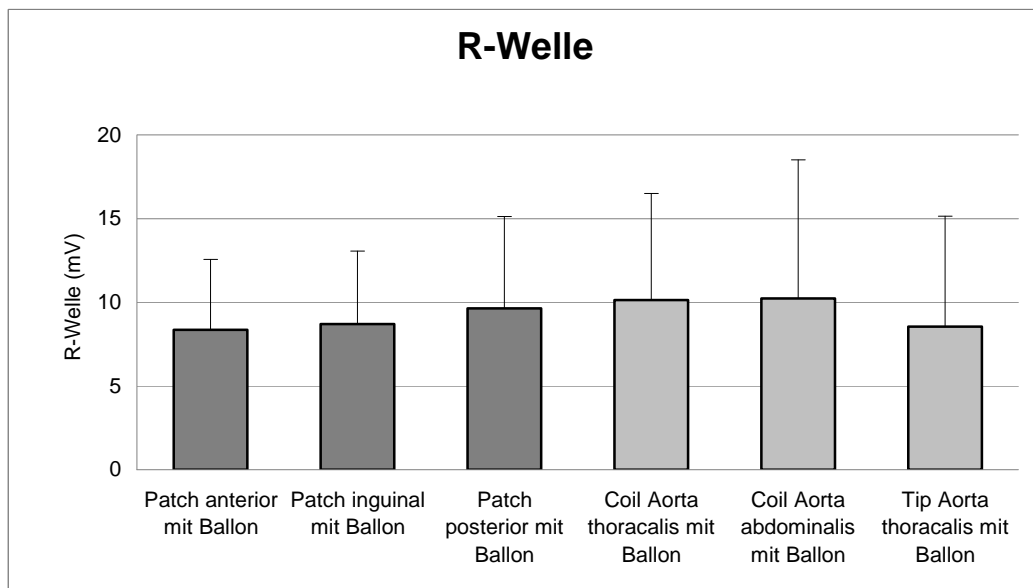


Abb. 4.15: Unipolare transkoronare R-Wellen (Führungsdraht mit zusätzlicher Ballonisolierung): Patch-Elektroden vs. intravasale Elektroden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2.5. Einfluss eines Koronarstents auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation

Durch die Implantation eines metallischen, somit elektrisch leitfähigen Koronarstents könnte die transkoronare Stimulation beeinflusst werden. Auch wenn die Stimulationsreizschwellen in der klinischen Studie nach erfolgter Koronarintervention mit Stentimplantation im Vergleich zu den gemessenen Werten vor der Intervention ohne statistisch signifikanten Unterschied waren, galt es, den fehlenden Einfluss derartiger Koronarstents auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation tierexperimentell zu belegen.

Elektrische Parameter nach Stentimplantation in die RCA

Bei sieben der acht untersuchten Tiere konnte erfolgreich ein konventioneller unbeschichteter Koronarstent in die mediale RCA implantiert werden. Nach Stentimplantation wurden die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation nur für die drei effektivsten Stimulationskonfigurationen – Patch dorsal, Coil Aorta thoracalis und Coil Aorta abdominalis in Kombination mit dem Ballon-isolierten Führungsdraht gemessen.

Stimulationsreizschwellen

Nach Stentimplantation lagen die Stimulationsreizschwellen bei unipolarer transkoronarer Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode bei $0,9\pm 0,4$ V, bei Stimulation gegen die Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis bei $0,8\pm 0,4$ V und bei Stimulation gegen die Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis bei $1,0\pm 0,4$ V ohne signifikanten Unterschied ($p > 0,05$; Tab. 4.15). Auch nach Stentimplantation konnte bei allen Tieren eine 100 %ige Stimulationseffizienz gezeigt werden.

Stimulationsimpedanzen

Die Stimulationsimpedanzen der unipolaren transkoronaren Stimulation zeigten nach Stentimplantation zwischen den der dorsalen Patch-Elektrode (262 ± 63), der Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis ($212\pm 45\Omega$) und der Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis (226 ± 46) keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$; Tab. 4.15).

Epikardiale R-Welle

Analog den Stimulationsimpedanzen waren die nach Stentimplantation gegen o.g. indifferente Elektroden gemessenen epikardialen R-Wellen ohne signifikanten Unterschied: gegen die posteriore Patch-Elektrode bei $10,9\pm 9,8$ mV, gegen die Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis bei $10,7\pm 8,8$ mV, und gegen die Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis bei $10,1\pm 9,7$ mV ($p > 0,05$; Tab. 4.15).

Tab. 4.15: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen, Impedanzen und epikardiale R-Welle gemessen in der RCA über den mit einem Ballon isolierten Führungsdraht nach Implantation eines Koronarstents (Mittelwert \pm SD). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

RCA nach Stentimplantation	Patch posterior	Coil Aorta thoracalis	Coil Aorta abdominalis	p
Reizschwelle (V)	$1,0\pm 0,4$	$0,8\pm 0,4$	$1,0\pm 0,4$	ns
Impedanz(Ω)	262 ± 63	212 ± 45	226 ± 46	ns
R-Welle (mV)	$10,9\pm 9,8$	$10,7\pm 8,8$	$10,1\pm 9,7$	ns

Vergleich der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation vor versus nach Stentimplantation

Stimulationsreizschwellen

Abb. 4.16 zeigt den Vergleich der Stimulationsreizschwellen ohne Stent vs. nach erfolgter Stentimplantation bei identischem transkoronarem Stimulationssetup. Der implantierte Koronarstent hatte bei allen Stimulationskonfigurationen keinen Einfluss auf die Stimulationsreizschwellen ($p > 0,05$). Auch nach Stentimplantation konnte unter optimalem Setup der transkoronaren Stimulation eine 100 %ige Effizienz der transkoronaren Stimulation erzielt werden.

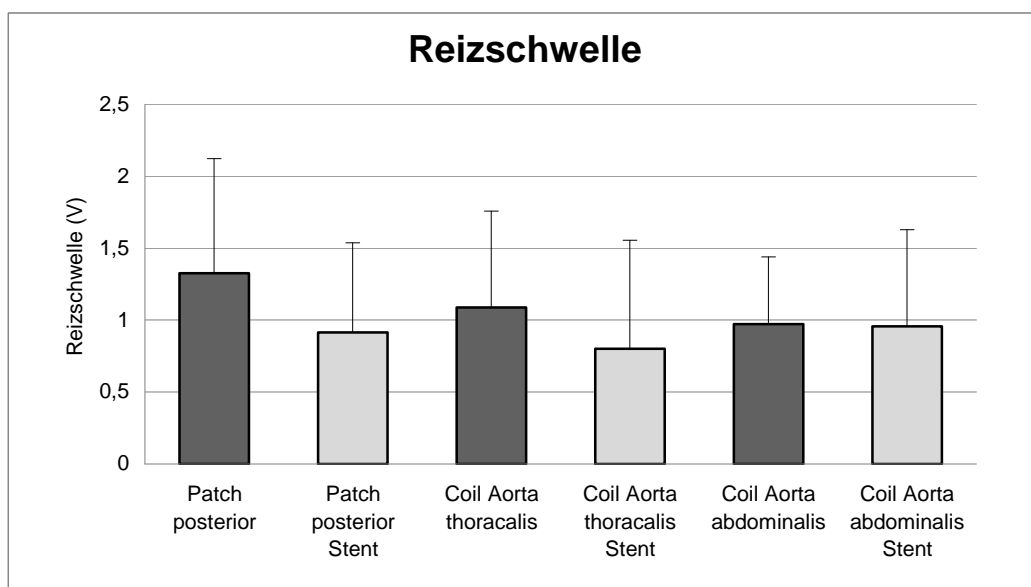


Abb. 4.16: Vergleich der Reizschwellen der transkoronaren Stimulation (gegen Patch posterior und aortale Coil-Elektroden) ohne Stent vs. nach Stentimplantation. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Stimulationsimpedanzen

Die transkoronaren Stimulationsimpedanzen (Abb. 4.17) wurden durch den implantierten Koronarstent ebenfalls nicht beeinflusst. Eine minimale Tendenz zu niedrigeren Werten nach Stentimplantation war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

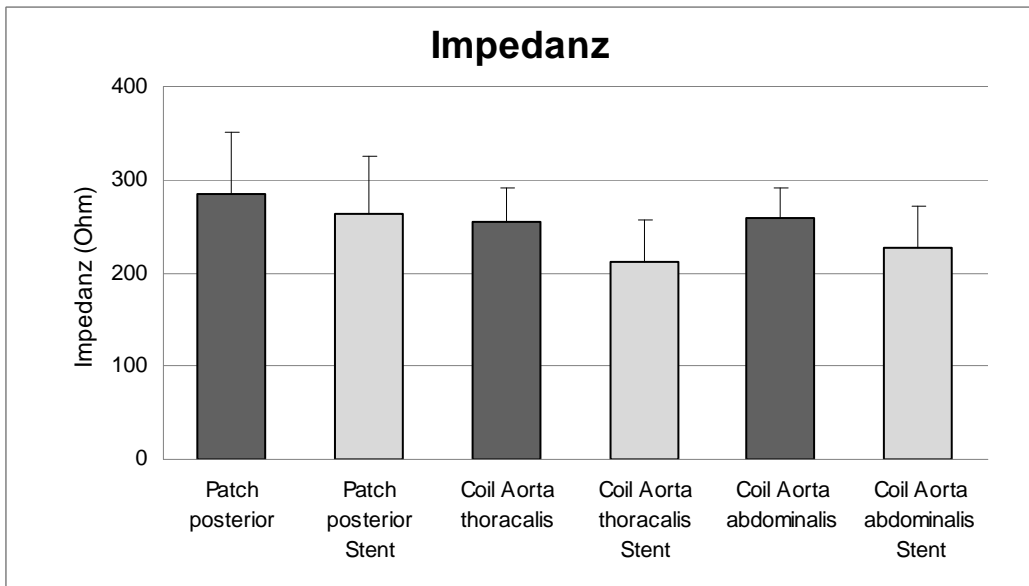


Abb. 4.17: Vergleich der Stimulationsimpedanzen der transkoronaren Stimulation (gegen Patch posterior und aortale Coil-Elektroden) ohne vs. nach Stentimplantation. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Epikardiale R-Welle

Die Höhe des über den Koronardraht ableitbaren Ventrikelpotentials wurde durch die Implantation des Koronarstents nicht signifikant beeinflusst ($p > 0,05$; Abb. 4.18).

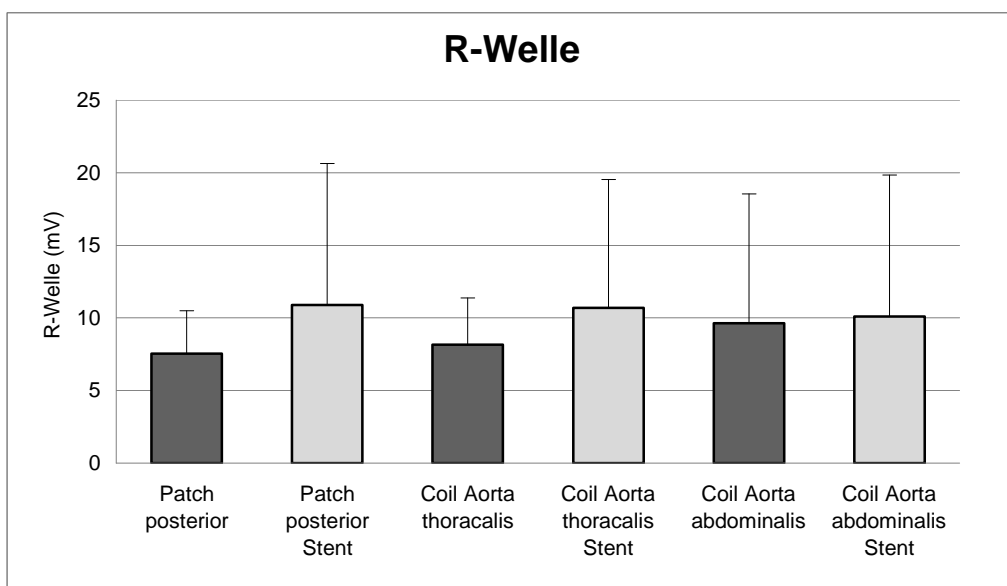


Abb. 4.18: Vergleich der transkoronaren epikardialen R-Welle (gegen Patch posterior und aortale Coil-Elektroden) ohne vs. nach Stentimplantation. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2.6. Transkoronare Stimulation unter Myokardischämie

Der Einsatz der transkoronaren Stimulation bei Koronarinterventionen bedingt den Nachweis der Effizienz der Methode unter den Bedingungen einer akuten Myokardischämie - als Interventionsindikation vorliegend oder während der Intervention auftretend.

Elektrische Parameter der transkoronaren Stimulation unter Ischämie der RCA

Unter anhaltender Myokardischämie wurden die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation nur für die drei effektivsten Stimulationskonfigurationen – Patch dorsal, Coil Aorta thoracalis und Coil Aorta abdominalis - in der RCA gemessen. Ein vollständiger Verschluss des Gefäßes durch einen dem Gefäßlumen entsprechenden Ballon konnte in allen untersuchten rechten Koronararterien erzielt werden. Konsekutiv zeigte sich stets eine ST-Elevation in den inferioren Ableitungen II und III (siehe Abb. 3.14). Bei einem Tier kam es unter Myokardischämie zu sofortiger rhythmologischer Instabilität (Kammerflimmern), so dass die Messungen nur bei 7 Tieren protokollgemäß durchgeführt werden konnten.

Stimulationsreizschwellen

Unter Myokardischämie lagen die Stimulationsreizschwellen bei unipolarer transkoronarer Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode bei $2,0 \pm 0,8$ V, bei Stimulation gegen die Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis bei $1,5 \pm 0,75$ V und bei Stimulation gegen die Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis bei $1,6 \pm 0,7$ V ($p > 0,05$; Tab. 4.17). Die Stimulationseffizienz unter Myokardischämie lag bei diesen Stimulationskonfigurationen bei allen Tieren bei 100 %.

Stimulationsimpedanzen

Die Stimulationsimpedanzen der unipolaren transkoronaren Stimulation zeigten unter Myokardischämie zwischen den der dorsalen Patch-Elektrode ($137 \pm 39 \Omega$), der Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis ($126 \pm 26 \Omega$) und der Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis ($150 \pm 19 \Omega$) vergleichbar niedrige Werte (Tab. 4.17) ohne signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

Epikardiale R-Welle

Analog den Stimulationsimpedanzen lagen die unter Ischämiebedingungen gegen o.g. indifferente Elektroden gemessenen epikardialen R-Wellen vergleichbar niedrig: gegen die posteriore Patch-Elektrode bei $3,8 \pm 1,0$ mV, gegen die Coil-Elektrode in der Aorta thoracalis bei $3,6 \pm 1,3$ mV, und gegen die Coil-Elektrode in der Aorta abdominalis bei $4,1 \pm 3,3$ mV ($p > 0,05$; Tab. 4.17).

Tab. 4.16: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen, Impedanzen und epikardiale R-Welle gemessen in der RCA über den mit einem Ballon isolierten Führungsdraht *vor* Myokardischämie (Mittelwert \pm SD). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei indifferenten Elektroden.

RCA ohne Ischämie	Patch posterior	Coil Aorta thoracalis	Coil Aorta abdominalis	p
Reizschwelle (V)	$1,3 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,5$	ns
Impedanz (Ω)	283 ± 67	254 ± 37	258 ± 32	ns
R-Welle (mV)	$7,5 \pm 3,0$	$8,2 \pm 3,2$	$9,6 \pm 8,9$	ns

Tab. 4.17: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwellen, Impedanzen und epikardiale R-Welle gemessen in der RCA über den mit einem Ballon isolierten Führungsdraht *während* Myokardischämie (Mittelwert \pm SD). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei indifferenten Elektroden.

RCA unter Ischämie	Patch posterior	Coil Aorta thoracalis	Coil Aorta abdominalis	p
Reizschwelle (V)	$2,0 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,7$	ns
Impedanz (Ω)	137 ± 39	126 ± 26	150 ± 19	ns
R-Welle (mV)	$3,8 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,3$	$4,1 \pm 3,3$	ns

Vergleich der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation vor versus unter Ischämie

Stimulationsreizschwellen

Abb. 4.19 zeigt den Vergleich der Stimulationsreizschwellen ohne vs. während Myokardischämie bei identischem transkoronaren Stimulationssetup. Es fand sich unter Myokardischämie systematisch ein signifikanter Anstieg der Stimulationsreizschwellen bei allen Stimulationskonfigurationen (Patch posterior $p=0,007$; Coil Aorta thoracalis $p=0,03$; Coil Aorta abdominalis $p<0,001$). Dennoch konnte – wie oben angeführt – auch unter Myokardischämie eine 100 % Effizienz der transkoronaren Stimulation erzielt werden.

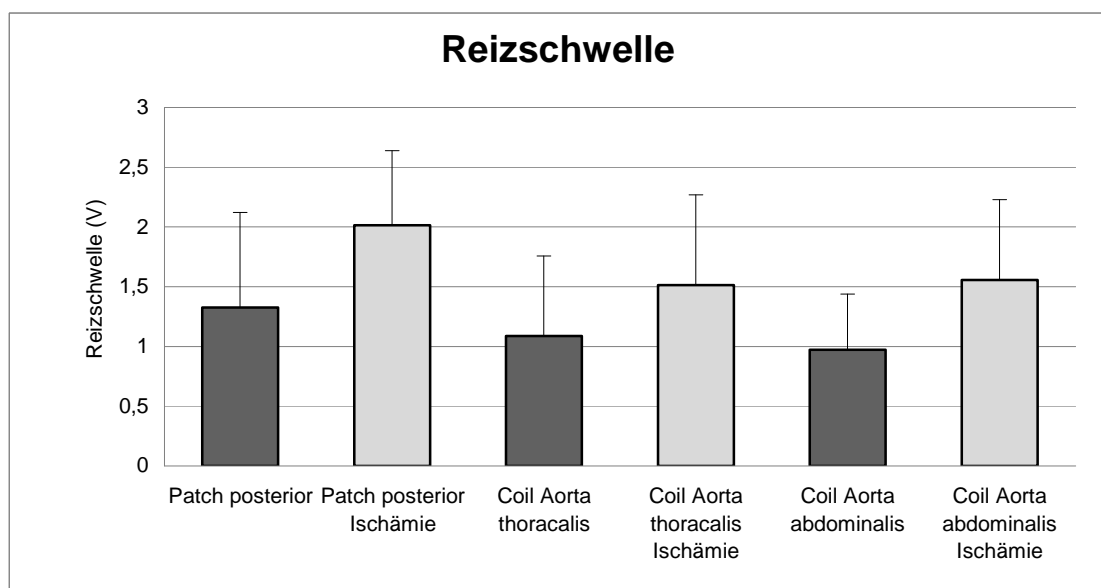


Abb. 4.19: Vergleich der Stimulationsreizschwellen der transkoronaren Stimulation (gegen Patch posterior und aortale Coil-Elektroden) ohne vs. unter Myokardischämie mit einem signifikanten Anstieg der Reizschwellen unter Ischämie (Patch posterior $p=0,007$; Coil Aorta thoracalis $p=0,03$; Coil Aorta abdominalis $p<0,001$).

Stimulationsimpedanzen

Die transkoronaren Stimulationsimpedanzen verhielten sich unter Myokardischämie diametral zu den Stimulationsreizschwellen: unter Ischämiebedingungen kam es unter allen untersuchten Konfigurationen zu einem signifikanten Abfall (Patch posterior $p=0,006$; Coil Aorta thoracalis $p=0,005$; Coil Aorta abdominalis $p=0,002$) der Stimulationsimpedanzen (Abb. 4.20).

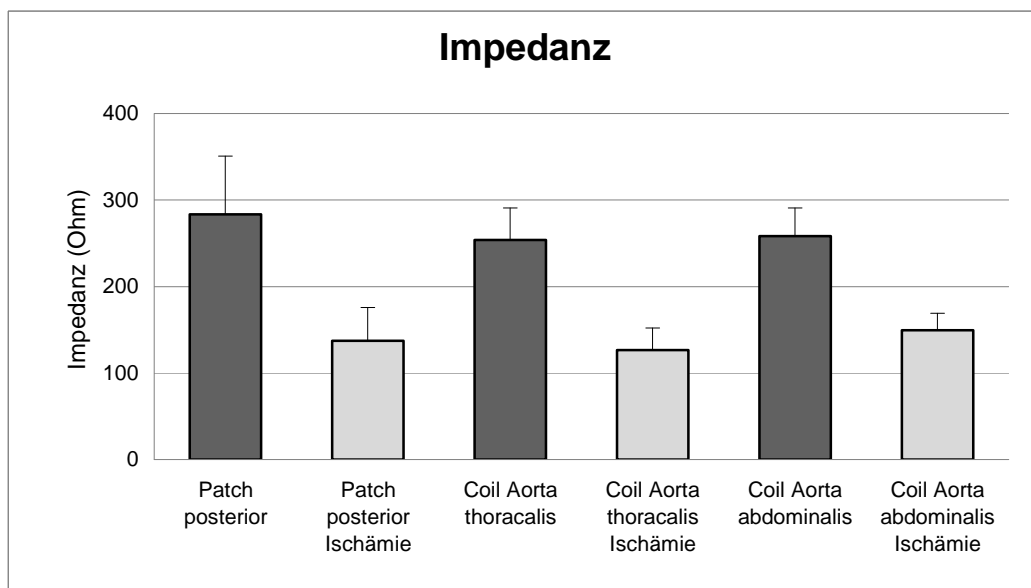


Abb. 4.20: Vergleich der Stimulationsimpedanzen der transkoronaren Stimulation (gegen Patch posterior und aortale Coil-Elektroden) ohne vs. unter Myokardischämie mit einem signifikanten Abfall der Impedanzen unter Ischämie (Patch posterior $p=0,006$; Coil Aorta thoracalis $p=0,005$; Coil Aorta abdominalis $p=0,002$).

Epikardiale R-Welle

Die Höhe des über den Koronardraht ableitbaren Ventrikelpotentials fiel – parallel zum Abfall der Stimulationsimpedanz – unter Myokardischämie ebenfalls deutlich ab (Abb. 4.21). Statistische Signifikanz konnte jedoch nur für die posteriore Patch-Elektrode und die aortale Coil-Elektrode gezeigt werden (Patch posterior $p=0,036$; Coil Aorta thoracalis $p=0,01$).

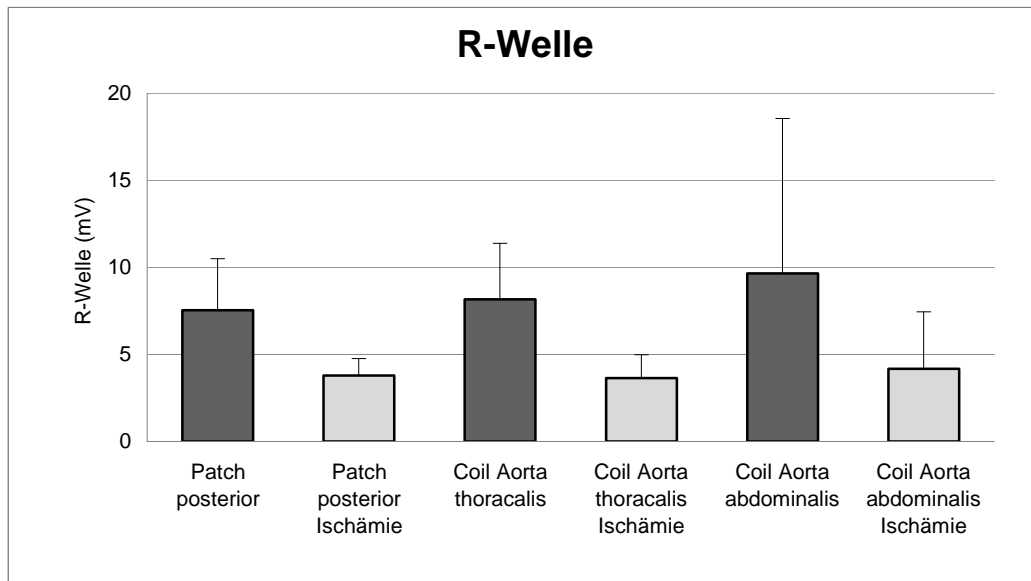


Abb. 4.21: Vergleich der transkoronaren epikardialen R-Welle (gegen Patch posterior und aortale Coil-Elektroden) ohne vs. unter Myokardischämie mit deutlichem Abfall der R-Welle unter Ischämie (Patch posterior $p=0,036$; Coil Aorta thoracalis $p=0,01$; Coil Aorta abdominalis $p=0,14$).

4.2.7. Transkoronare Stimulation mit beschichtetem Führungsdraht

In der ersten tierexperimentellen Serie konnte eine deutliche Verbesserung der elektrischen Parameter und konsekutiv der Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation durch eine zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes durch einen Angioplastieballon belegt werden. Durch weitere Untersuchungen sollte evaluiert werden, ob eine elektrisch isolierende Beschichtung des Führungsdrahtes zu einer zusätzlichen Effizienzsteigerung der transkoronaren Stimulation beitragen kann.

In einer zweiten Versuchsreihe bei 15 adulten Schweinen wurde daher ein speziell hinsichtlich einer elektrischen Isolation beschichteter Führungsdraht (VisionWire) gegen einen Standard-Führungsdraht (Galeo Floppy) ohne und mit zusätzlicher Isolation durch einen Ballonkatheter getestet. Der elektrische Widerstand des 175 cm langen VisionWire über die nicht isolierten Enden gemessen beträgt ca. 34-36 Ohm. Im Bereich der elektrisch isolierenden PTFE-Beschichtung war der Widerstand erwartungsgemäß gegen unendlich.

Stimulationsreizschwellen

Die Stimulationsreizschwellen der unipolaren transkoronaren Stimulation über den in der Peripherie des Koronargefäßes positionierten VisionWire sowie über einen Standard-Floppy-Führungsdraht ohne und mit zusätzlicher Isolation durch einen Ballonkatheter gegen eine anteriore und eine posteriore epikutane Patch-Elektrode sind in Tab. 4.18 zusammengefasst.

Die mittlere Reizschwelle bei unipolarer transkoronarer Stimulation gegen die anteriore Patch-Elektrode war mit $1,6 \pm 0,7$ V für den beschichteten Führungsdraht VisionWire signifikant niedriger ($p < 0,001$) als die bei Stimulation über den Standard-Führungsdraht mit $6,7 \pm 2,9$ V erzielte Reizschwelle. Durch die Ballonisation des Standard-Führungsdrahtes konnte die Reizschwelle auf $2,4 \pm 1,6$ V gesenkt werden, lag jedoch weiterhin signifikant höher als die mit dem VisionWire erzielte Reizschwelle ($p < 0,001$; Abb. 4.22).

Bei Verwendung der posterioren Patch-Elektrode wurde mit dem VisionWire eine Stimulationsreizschwelle von $1,0 \pm 0,6$ V gemessen. Mit $4,1 \pm 3,0$ V lag die Reizschwelle für den Standard-Führungsdraht signifikant höher ($p < 0,001$) und wurde durch die Ballonisation auf $1,6 \pm 1,3$ V reduziert – dennoch signifikant höher als die mit dem VisionWire erzielte Reizschwelle ($p < 0,001$; Abb. 4.22).

Zwischen den einzelnen Gefäßregionen konnten für die jeweiligen Stimulationskonfigurationen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,584$) ermittelt werden. Im Vergleich der beiden Patch-Elektroden zeigte die posteriore signifikant niedrigere Stimulationsreizschwellen ($p < 0,001$) als die anteriore.

Tab. 4.18: Unipolare transkoronare Stimulationsreizschwelle: VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit zusätzlicher Isolation durch Angioplastieballon differenziert nach Zielgefäßen und Patch-Position (Mittelwert ± SD).

Reizschwelle (V)	VisionWire Patch anterior	Floppy Patch anterior	Floppy Ballon Patch anterior
RCA	1,4±0,7	7,0±2,4 *	2,5±1,7 **
RCX	1,6±0,9	6,2±3,3 *	2,3±1,9 **
LAD	1,6±0,5	7,0±3,1 *	2,4±1,2 **
Alle Gefäße	1,6±0,7	6,7±2,9 *	2,4±1,6 **

(* p<0,001 vs. VisionWire und Standard-Floppy-Draht mit Ballonisolierung; ** p<0,001 vs. VisionWire und Standard-Floppy-Draht)

Reizschwelle (V)	VisionWire Patch posterior	Floppy Patch posterior	Floppy Ballon Patch posterior
RCA	1,1±0,8	4,5±2,8 *	1,6±1,3 **
RCX	1,0±0,7	4,0±3,4 *	1,5±1,8 **
LAD	0,9±0,4	4,0±3,1 *	1,5±0,8 **
Alle Gefäße	1,0±0,6	4,1±3,0 *	1,6±1,3 **

(* p<0,001 vs. VisionWire und Standard-Floppy-Draht mit Ballonisolierung; ** p<0,001 vs. VisionWire und Standard-Floppy-Draht)

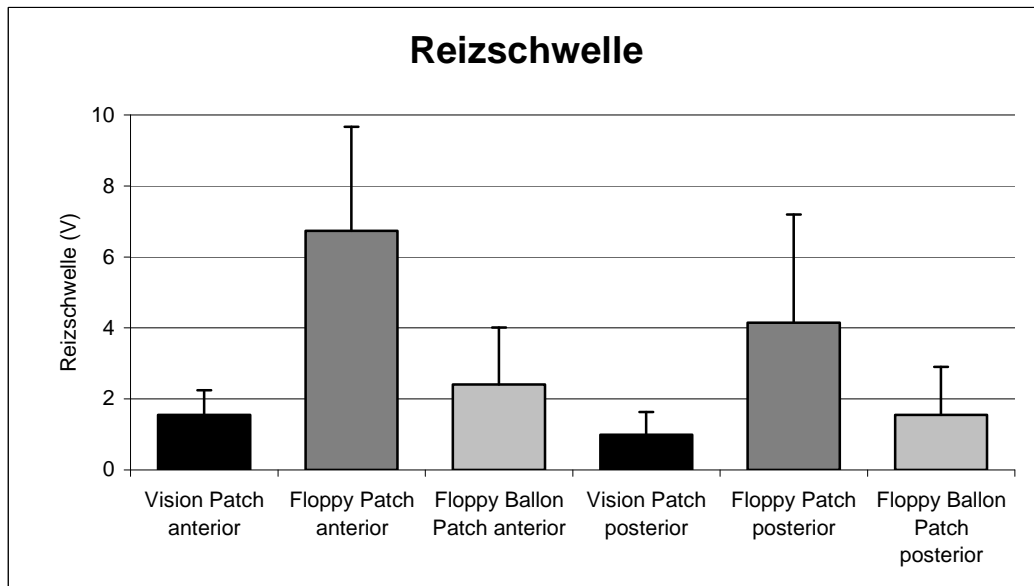


Abb. 4.22: Vergleich der unipolaren transkoronaren Stimulationsreizschwellen: VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit zusätzlicher Isolation durch Angioplastieballon differenziert nach Patch-Position. Der VisionWire erzielte stets signifikant niedrigere Reizschwellen ($p < 0,001$ VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit Ballonisolierung).

Stimulationsimpedanzen

Hinsichtlich der Stimulationsimpedanzen zeigten sich zwischen den verschiedenen kathodalen Drähten unter Verwendung der anterioren Patch-Elektrode keine Unterschiede (Tab. 4.19). Lediglich bei Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode war die über den Standard-Führungsdraht ohne zusätzliche Isolation gemessene Impedanz signifikant niedriger ($p < 0,001$; Abb. 4.23). Zwischen den einzelnen Gefäßregionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,23$).

Tab. 4.19: Unipolare transkoronare Stimulationsimpedanzen: VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit zusätzlicher Isolation durch Angioplastieballon differenziert nach Zielgefäßen und Patch-Position (Mittelwert \pm SD).

Impedanz (Ω)	VisionWire Patch anterior	Floppy Patch anterior	Floppy Ballon Patch anterior
RCA	317 \pm 49	342 \pm 111	371 \pm 200
RCX	350 \pm 85	267 \pm 118	335 \pm 72
LAD	314 \pm 80	326 \pm 119	335 \pm 102
Alle Gefäße	327 \pm 74	313 \pm 116	347 \pm 132

Impedanz (Ω)	VisionWire Patch posterior	Floppy Patch posterior	Floppy Ballon Patch posterior
RCA	349 \pm 118	217 \pm 69 *	380 \pm 213
RCX	360 \pm 102	217 \pm 142 *	362 \pm 96
LAD	322 \pm 124	173 \pm 50 *	324 \pm 146
Alle Gefäße	344 \pm 113	203 \pm 98 *	355 \pm 156

(* $p < 0,001$ vs. VisionWire und Standard-Floppy-Draht mit Ballonisolation)

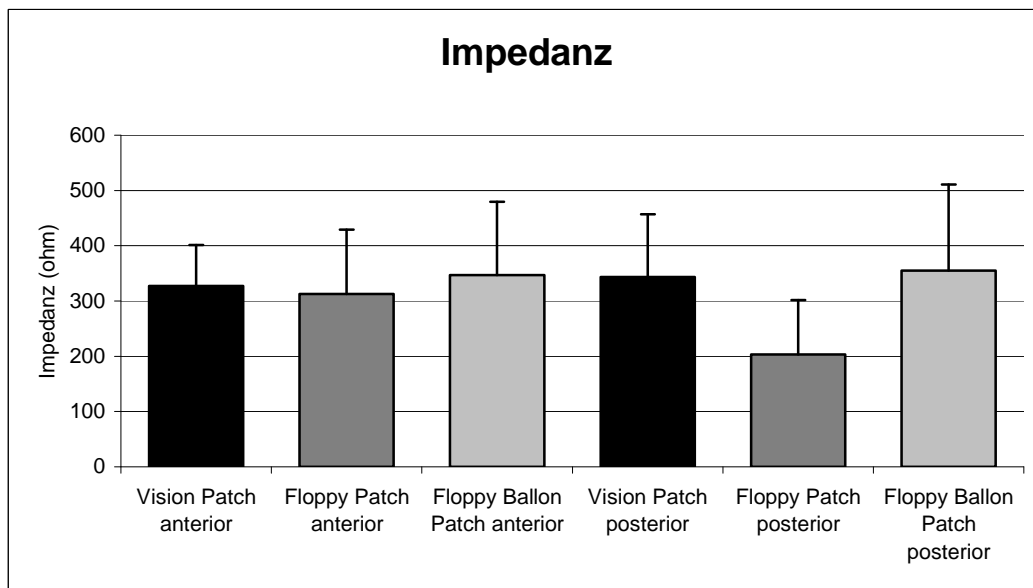


Abb. 4.23: Vergleich der unipolaren transkoronaren Stimulationsimpedanzen: VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit zusätzlicher Isolation durch Angioplastieballon differenziert nach Patch-Position (Mittelwert \pm SD). Die Impedanz des Floppy-Drahtes gemessen gegen die posteriore Patch-Elektrode lag signifikant ($p < 0,001$) unter den übrigen Stimulationsimpedanzen.

Epikardiale R-Welle

Die höchsten Amplituden des epikardial gemessenen Ventrikelpotentials wurden unabhängig von der Patch-Position über den VisionWire gemessen (Tab. 4.20). Über den nicht isolierten Standard-Führungsdraht konnte nur eine signifikant niedrigere R-Welle abgeleitet werden. Das Vorbringen eines Angioplastie-Ballons verbesserte die Wahrnehmung der R-Welle, ohne dass die Werte des VisionWire erreicht werden konnten (Abb. 4.24). Zwischen den drei verschiedenen Drahtkonfigurationen konnte mit $p < 0,001$ ein signifikanter Unterschied der transkoronar gemessenen R-Welle gezeigt werden, wohingegen die Position der Patch-Elektrode keinen signifikanten Einfluss auf die Amplitude der R-Welle hatte ($p = 0,07$).

Tab. 4.20: Unipolare transkoronare R-Wellen: VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit zusätzlicher Isolation durch Angioplastieballon differenziert nach Zielgefäßen und Patch-Position (Mittelwert \pm SD).

R-Welle (mV)	VisionWire Patch anterior	Floppy Patch anterior	Floppy Ballon Patch anterior
RCA	9,4 \pm 5,0	3,7 \pm 1,0 *	7,9 \pm 3,9 **
RCX	11,1 \pm 5,2	5,5 \pm 2,7 *	7,4 \pm 5,2 **
LAD	7,9 \pm 3,2	3,9 \pm 1,9 *	7,2 \pm 3,1 **
Alle Gefäße	9,5 \pm 4,6	4,5 \pm 2,2 *	7,5 \pm 4,1 **

(* p<0,001 vs. VisionWire und Galeo Floppy Ballon; ** p<0,001 vs. VisionWire und Galeo Floppy)

R-Welle (mV)	VisionWire Patch posterior	Floppy Patch posterior	Floppy Ballon Patch posterior
RCA	10,1 \pm 4,7	4,7 \pm 3,0 *	8,3 \pm 4,3 **
RCX	11,3 \pm 4,7	4,8 \pm 2,1 *	8,3 \pm 5,0 **
LAD	9,6 \pm 3,5	5,1 \pm 2,3 *	7,3 \pm 2,0 **
Alle Gefäße	10,4 \pm 4,3	4,9 \pm 2,4 *	8,0 \pm 3,9 **

(* p<0,001 vs. VisionWire und Galeo Floppy Ballon; ** p<0,001 vs. VisionWire und Galeo Floppy)

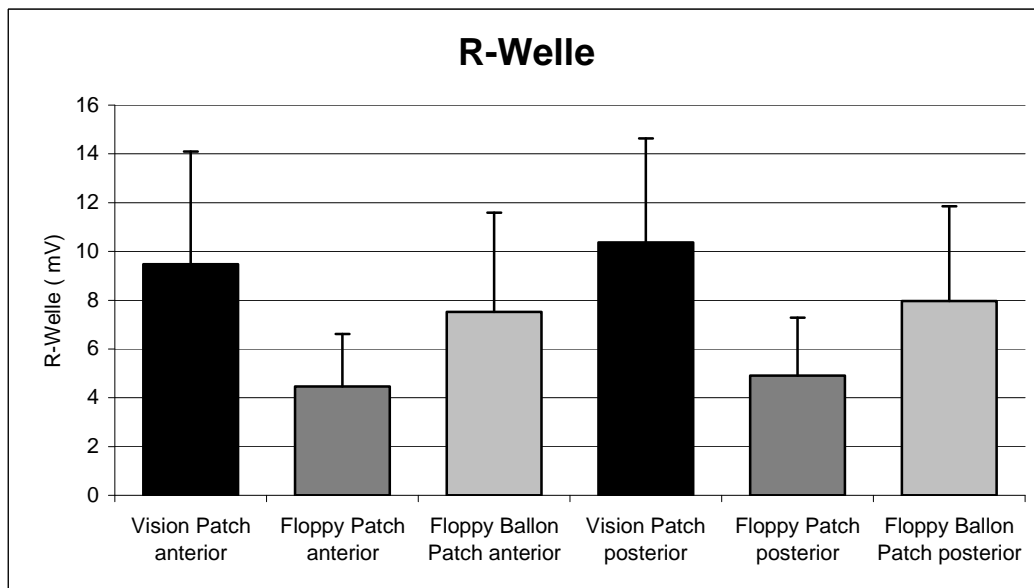


Abb. 4.24: Vergleich der transkoronaren R-Wellen: VisionWire vs. Standard-Floppy-Draht vs. Standard-Floppy-Draht mit zusätzlicher Isolation durch Angioplastieballon differenziert nach Patch-Position (Mittelwert \pm SD). Über den VisionWire wurde in allen Konstellationen eine signifikant höhere R-Welle ($p < 0,001$) gemessen.

Korrelationen zwischen den elektrischen Parametern der transkoronaren Stimulation

Zwischen der Stimulationsreizschwelle und der Amplitude des epikardialen Signals – der R-Welle - konnte eine moderate inverse Korrelation von -0,537 ermittelt werden ($p < 0,001$). Deutlich schwächer war die Korrelation der Stimulationsreizschwelle mit der Stimulationsimpedanz (-0,247; $p < 0,001$) sowie der Stimulationsimpedanz mit der R-Welle (0,317; $p < 0,001$).

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde das Prinzip der transkoronaren Stimulation anhand klinischer und tierexperimenteller Daten unter den heutigen Bedingungen von Koronarinterventionen mit einer über 85%igen Stentimplantationsrate¹² und der Verwendung beschichteter Koronardrähte evaluiert.

Hierzu wurde initial eine klinische Studie zur transkoronaren Stimulation bei Koronarinterventionen an Patienten durchgeführt. Neben der Ermittlung der Stimulationseffizienz sowie der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation wurde versucht, anhand klinischer und paraklinischer Parameter eine Risikostratifizierung hinsichtlich periinterventioneller Bradykardien durchzuführen.

Zur Optimierung des transkoronaren Stimulationskonzeptes folgten zwei Tierversuchsserien am Schweinmodell, um verschiedene Einflussfaktoren auf die Effizienz sowie die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation zu prüfen und ein optimales Setup für eine transkoronare Stimulation zu entwickeln.

5.1. Bradykardien bei Koronarinterventionen

Das Risiko des Auftretens relevanter stimulationspflichtiger Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen wird in der Literatur sehr heterogen eingeschätzt. Bei der Durchführung von Standard-Koronarinterventionen wird deren Inzidenz mit 1-2 % angegeben^{25, 34}. Durch den Einsatz von Koronarstents – dem aktuellen Therapiestandard entsprechend¹² – konnte das Auftreten von Myokardinfarkten bei Koronarinterventionen reduziert werden, jedoch treten statistisch signifikant häufiger periinterventionelle Bradykardien im Vergleich zur PCI ohne Verwendung von Koronarstents auf⁷⁴.

Die zunehmende Komplexität der durchgeführten Eingriffe unter Einsatz von Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Eptifibatide, Abciximab, Tirofiban)^{50, 112, 118, 138, 160} und die Durchführung von Mehrgefäß-Interventionen in einer Sitzung^{83, 136, 137} können zu einer weiteren Zunahme kritischer klinischer Situationen führen.

So geht die interventionelle Therapie von Infarktpatienten mit hoher Thrombuslast belegbar mit einer sehr hohen Rate relevanter Bradykardien einher^{140, 146}.

Insbesondere der Einsatz spezieller Systeme zur rheolytischen Thrombektomie ist

mit einer deutlich höheren Inzidenz relevanter Bradykardien assoziiert ^{156 2, 27, 93, 115, 131}.

Weiterhin ist die Rekanalisation eines total oder subtotal verschlossenen Koronargefäßes bei einem ST-Hebungsinfarkt – durch zahlreiche Studien belegt ^{16, 55, 153, 154} - mit einem hohen Risiko für das Auftreten relevanter Bradyarrhythmien verbunden.

Pathophysiologisch werden speziell bei Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes verschiedene Ursachen periinterventionell auftretender Bradykardien diskutiert. Hier sind zum einen der Moment der Reperfusion sowie das Auftreten eines „No-Reflow-Phänomens“ als risikobehaftet hinsichtlich des Auftretens von Bradykardien anzusehen.

Reperfusion

Der Moment der Reperfusion nach Wiedereröffnung eines zuvor verschlossenen Infarktgefäßes ist eine kritische Phase für das Auftreten von klinisch relevanten Rhythmusstörungen ^{99, 153}. In der Thrombolyse-Ära der Therapie des akuten Myokardinfarktes galt das Auftreten einer Bradykardie als Hinweis auf eine erfolgreiche Reperfusion ^{55, 154}.

Die Art auftretender Reperfusionarrhythmien wurde in einer aktuellen dänischen Studie an 490 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt ¹⁴⁶ analysiert: neben 42 % akzelerierten junctionalen Rhythmen wurden bei 28 % der Patienten Sinusbradykardien < 50/min und bei 8 % der Patienten junctionale Bradykardien < 50/min beobachtet.

Folgende Risikofaktoren für das Auftreten von Reperfusionarrhythmien (schwere Bradykardien mit Hypotension, lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen) konnten in einer weiteren systematischen Untersuchung von 228 Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarktes einer primären Koronarintervention zugeführt worden waren, evaluiert werden ^{99, 100}: Zeitintervall von Infarktbeginn bis zur Reperfusion ≤ 6 h, inferiore Infarktlokalisierung, kein antegrader Fluss im Infarktgefäß vor PCI (funktioneller Verschluss), Mehrgefäß-KHK und Niereninsuffizienz. Weiterhin zeigten Patienten mit Reperfusionarrhythmien niedrigere Kreatin-Kinase-Spiegel. Insgesamt wurde von den Autoren das Auftreten

von Reperfusionsarrhythmien als Indiz für größere nicht irreversibel geschädigte Myokardareale gewertet. Auch wenn dieses langfristig als prognostisch günstig zu werten ist, stellt die akute Reperfusionsarrhythmie während der Koronarintervention ein relevantes klinisches Problem dar und erfordert häufig eine temporäre Stimulation.

Pathophysiologisch liegen den Reperfusionsarrhythmien komplexe zelluläre und humorale Reaktionen zugrunde. Durch freie Sauerstoffradikale, aber auch Calcium, Thrombin, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Inositol-Triphosphat, Angiotensin II und weitere Faktoren kann die zelluläre Elektrophysiologie – insbesondere auf der Ebenen der Ionenkanäle – beeinflusst werden ⁸².

Als weiterer wesentlicher Mechanismus reperfusionsbedingter Bradykardien wird der Bezold-Jarisch-Reflex ¹⁵⁴ diskutiert: durch Aktivierung kardialer Rezeptoren – vorwiegend im inferioren linken Ventrikel lokalisiert, kommt es zu einem vagal vermittelten Blutdruck- und Herzfrequenzabfall, wie er auch in unseren klinischen Untersuchungen dokumentiert werden konnte (signifikanter Blutdruckabfall in der Patientengruppe mit interventionsassoziierten Bradykardie).

„No-Reflow“

Eine weitere kritische Situation bei Koronarinterventionen, insbesondere bei hoher Thrombuslast, wird durch das sogenannte „No-Reflow“-Phänomen bedingt. Hierunter ist die Nichtwiederherstellung eines normalen antegraden Flusses trotz adäquater interventioneller Therapie der Zielstenosen zu verstehen ^{46, 86, 87, 90}. Besonders häufig tritt dieses Phänomen bei Interventionen an Bypass-Grafts, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie bei Rotablationstherapie auf ^{38, 46}. Pathophysiologisch werden eine gesteigerte Plättchenaggregation, distale Embolisationen, Gefäßspasmen im Bereich der Mikrozirkulation, Gewebeödem oder eine Kombination aus diesen Faktoren diskutiert ^{118, 147}. Neben den typischen Zeichen einer akuten Myokardischämie wie ST-Elevation und Angina pectoris ist das „No-Reflow“-Phänomen häufig mit Hypotonie und AV-Blockierungen assoziiert ¹¹⁸ – somit ist in dieser Situation vermehrt mit stimulationspflichtigen Bradykardien zu rechnen. Auch die empfohlene intrakoronare Applikation von 10-20 µg Adenosin oder 50-200 mg Verapamil zur Therapie des „No-Reflow“-Phänomens kann per se Bradykardien

verursachen, so dass hier das Vorhalten einer temporären Stimulation empfohlen wird ¹¹⁸.

5.2. Problem der Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens relevanter Bradykardien bei Koronarinterventionen

Aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Risiken, die mit einer temporären transvenösen Stimulation verbunden sind, kann die prophylaktische Installation einer temporären transvenösen Stimulation vor Durchführung einer Standard-PCI nicht empfohlen werden ⁶⁴. Die Komplikationsmöglichkeiten dieses Vorgehens reichen – bedingt durch die intrakardiale Sonde - von einer Perforation des rechten Ventrikels mit erforderlicher Perikardpunktion oder kardiochirurgischer Intervention ⁶ über die Induktion ventrikulärer Arrhythmien ^{53, 88} einschließlich Kammerflimmern ^{34, 81} bis hin zu tiefer Beinvenenthrombose mit konsekutiver Lungenembolie. Durch die zusätzliche venöse Punktion ist das Risiko arterio-venöser Fisteln sowie von Blutungskomplikationen ¹⁶⁰ gegeben. Insbesondere der zunehmende Einsatz von Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, wie in den aktuellen Leitlinien bei der Therapie des akuten Myokardinfarktes als Standard fixiert ^{139, 148}, führt zu einer Zunahme des Risikos von Blutungskomplikationen im Bereich der Zugangswege ^{11, 106, 160}. Diese Komplikationen wiegen umso schwerer, wenn im Verlauf der Intervention keine Myokardstimulation erforderlich war.

Andererseits ist die Etablierung einer transvenösen Stimulation unter Reanimationsbedingungen mit hohem Erfolgsdruck verbunden, im Einzelfalle schwierig und somit insgesamt ebenfalls komplikationsträchtig.

Vor diesem Hintergrund war die Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten von Bradykardien im Zusammenhang mit Koronarinterventionen eine wichtige Fragestellung an die klinische Studie zur transkoronaren Stimulation. Hierzu wurden zahlreiche potentielle Prognosefaktoren evaluiert: Lokalisation der Zielstenose, Vorliegen eines Myokardinfarktes, Vorliegen von Begleiterkrankungen, klinische Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck und paraklinische Parameter wie EKG und Laborveränderungen.

Insgesamt traten bei 10 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten therapiebedürftige Bradykardien auf. Das Risiko periinterventioneller Bradykardien

war bei Koronarinterventionen im Bereich der RCA aus pathophysiologischen Überlegungen heraus (Blutversorgung des Sinus- und meist auch des AV-Knotens durch Seitenäste der RCA) höher als bei Interventionen an RCX und LAD zu erwarten gewesen.

In unseren klinischen Untersuchungen war jedoch das Auftreten von Bradykardien - analog zu den Angaben in der Literatur^{48, 75, 156} nicht auf Interventionen im Bereich der RCA beschränkt, sondern wurde auch bei der PCI im Bereich der beiden anderen Koronargefäßgebiete beobachtet.

Von den evaluierten, in der Routine ohnehin erfassten klinischen Parametern lieferten weder Blutdruck noch Herzfrequenz vor Beginn der Intervention Hinweise auf das Auftreten periinterventioneller Bradykardien. Lediglich ein periprozeduraler Blutdruckabfall war mit einer erhöhten Bradykardieinzidenz assoziiert. Da dieser im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Bradykardie auftrat, ist dieser Blutdruckabfall nicht zur Risikostratifizierung vor Beginn der Intervention geeignet.

Überraschenderweise war das Vorhandensein von vorbestehenden Leitungsstörungen im Ausgangs-EKG vor der Intervention ebenfalls nicht prädiktiv hinsichtlich des Auftretens periinterventioneller Bradykardien: Nur ein Patient in der Bradykardiegruppe hatte vorbestehend einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Alle anderen Patienten mit vorbestehenden Leitungsstörungen zeigten keine periinterventionellen Bradykardien. Diese Befunde stützen die Hypothese, dass periinterventionelle Bradykardien neben den oben diskutierten humoralen Mechanismen durch eine Aktivierung des Bezold-Jarisch-Reflexes induziert werden¹⁵⁴.

Neben den erwähnten Parametern Blutdruck und Herzfrequenz wurden auch zahlreiche Laborparameter zur Charakterisierung der Organfunktionen hinsichtlich einer Risikostratifizierung für periinterventionelle Bradykardien analysiert: Veränderungen der Serum-Elektrolyte können potentiell proarrhythmogene Effekte hervorrufen. Insbesondere Hyperkaliämien können per se Bradykardien induzieren. Eine - in der Regel pharmakologisch induzierte - verminderte Gerinnungsaktivität, gemessen anhand des Quick-Wertes sowie der PTT, könnte das Risiko peripherer Mikroembolien als einen möglichen Pathomechanismus periinterventioneller Bradykardien verringern. Ein eventuell vorhandener AT-III-Mangel – verbunden mit einer verminderten Wirkung des für die Interventionen verwendeten unfraktionierten

Heparins – sowie ein erhöhter Hämatokrit – würden wiederum das Risiko thrombembolischer Ereignisse erhöhen und ggf. zu einer Reperfusionstörung nach Koronarintervention führen. CRP als Inflammationsmarker⁸⁴ sowie erhöhte Serumcholesterinspiegel können über eine endotheliale Dysfunktion ebenfalls Reperfusionstörungen begünstigen. Letztlich kann das Vorliegen eines Diabetes mellitus (erhöhte Serumglukose) über die bei diesem Krankheitsbild auftretende autonome Dysfunktion zu einer gestörten Herzfrequenzregulation beitragen.

Es zeigte sich in der klinischen Studie jedoch keinerlei Korrelation des Auftretens relevanter periinterventioneller Bradykardien mit den angegebenen Laborparametern, so dass auch hier Abweichungen vom Referenzbereich nicht als Risikofaktor verwertbar waren - einschränkend ist hier jedoch die geringe Fallzahl der klinischen Studie zu diskutieren.

Weiterhin wurde auch das Vorhandensein einer antiarrhythmischen Medikation aufgrund deren bradykardisierender Wirkung als potentieller Risikofaktor evaluiert. Da jedoch nahezu alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung leitliniengerecht eine therapeutische Betablockade aufwiesen, konnte erwartungsgemäß das Vorliegen einer Betablocker-Medikation nicht zur Risikostratifizierung verwendet werden.

Den Daten der Literatur folgend sollte das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes (s.o.) mit entsprechenden Reperfusionsschäden ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Bradykardien implizieren⁹⁹. In unserer klinischen Studie lag bei 4 der 7 Patienten (57 %), die periinterventionell eine relevante Bradykardie zeigten, ein akuter Myokardinfarkt vor. Da jedoch auch bei 48 % der Patienten ohne periprozedurale Bradykardien ein akuter Myokardinfarkt zur Koronarintervention führte, konnte anhand dieses Kriteriums keine Risikostratifizierung vorgenommen werden. Zu berücksichtigen ist jedoch auch hier die vergleichsweise geringe Anzahl behandelter Patienten in unserer klinischen Studie.

Zusammengefasst ist eine Risikostratifizierung hinsichtlich periinterventioneller Bradykardien basierend auf den vorliegenden Daten der klinischen Untersuchung - im Einklang mit den Daten der Literatur - nicht sicher möglich. Somit lässt sich das Auftreten von Bradykardien während Koronarinterventionen nicht anhand objektiver Parameter prognostizieren, so dass die Entscheidung des Interventionalisten hinsichtlich einer prophylaktischen Etablierung einer temporären Stimulationsoption eine subjektive bleibt.

Vor diesem Hintergrund stellt die Option einer transkoronaren temporären Stimulation über den im Zielgefäß platzierten metallischen Führungsdraht eine attraktive Alternative zur transvenösen Stimulation dar, zumal, wie oben angeführt, Bradyarrhythmien während der Koronarintervention meist im Moment der Reperfusion oder im Zusammenhang mit einem „No-Reflow“-Phänomen (s.o.) auftreten, während der Führungsdraht also im Zielgefäß positioniert ist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der transkoronaren Stimulation in der klinischen Anwendung und unter tierexperimentellen Bedingungen diskutiert.

5.3. Transkoronare Stimulation unter klinischen Bedingungen

5.3.1. Stimulationseffizienz

Die transkoronare Stimulation in der klinischen Studie erfolgte unipolar unter Verwendung eines Floppy-Tip Führungsdrahtes (Hi-Torque Floppy, Guidant Corp., USA), welcher zum Zeitpunkt der klinischen Studie in der täglichen Routine als Standard-Führungsdraht für Koronarinterventionen eingesetzt wurde. Als elektrische Isolation des Drahtes gegen seine Umgebung diente der im Koronarostium platzierte Führungskatheter. Die indifferente epikutane Klebelektrode wurde aus Praktikabilitätsgründen (schnelle Erreichbarkeit) bei rechtsseitigem femoralen Standardzugang im Bereich der linken Leiste aufgeklebt. Eine vergleichbare Position im Bereich des linken Beines wurde von der Arbeitsgruppe von de la Serna eingesetzt²⁵. Unter diesen Bedingungen konnte in unserer Studie insgesamt eine Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation von 85,7 % bei maximaler Ausgangsspannung des externen Schrittmachers von 10 V erzielt werden. Dabei wurde eine verhältnismäßig hohe Stimulationsreizschwelle von $6,6 \pm 2,3$ V ermittelt. Auch wenn sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich der verschiedenen Gefäßregionen zeigte, war die Stimulationseffizienz im Bereich der LAD mit 90 % tendenziell höher als im Bereich der RCA mit 81 %. Dieser – wenn auch nur tendenzielle Unterschied – lässt sich am ehesten durch die Gefäßanatomie erklären: im Bereich der LAD kann bei Positionierung des Koronardrahtes in einem septalen Ast ein guter Kontakt zum Myokard hergestellt werden, was im Bereich der RCA nur bei Lage des Drahtes in RIVP möglich ist. Eine etwas geringere Stimulationseffizienz im Bereich der RCA wurde ebenfalls von de la Serna et al. berichtet²⁵ und auch hier

auf die anatomischen Unterschiede des Verlaufes – insbesondere der Gefäßperipherie von RCA und LAD – zurückgeführt.

In den initial publizierten Untersuchungen zur transkoronaren Stimulation war mit 96-97 % jedoch insgesamt eine deutlich höhere Stimulationseffizienz als in unserer klinischen Studie erzielt worden^{25, 110}.

Für die geringere Stimulationseffizienz in unserer klinischen Untersuchung im Vergleich zu den Daten der Literatur können verschiedenen Ursachen diskutiert werden:

- Höhere eingesetzte Stimulationsenergie in früheren Studien
- Hydrophile Beschichtung aktueller Führungsdrähte
- Art und Position der indifferenten Elektrode

Höhere eingesetzte Stimulationsenergie in früheren Studien

In den bisher publizierten Untersuchungen zur transkoronaren Stimulation wurden meist externe Schrittmacher eingesetzt, bei denen bei fixer Ausgangsspannung von 12 V die Stromstärke variiert worden ist, so dass sich die tatsächlich für die elektrische Myokardstimulation applizierte Gesamtenergie möglicherweise von den eigenen Daten unterscheidet. Sowohl in der klinischen als auch in der tierexperimentellen Studie wurde ein externer Standard-Schrittmacher verwendet, dessen Ausgangsspannung auf 10 V bei 2,5 ms Impulsdauer limitiert war. In diesem Spannungsbereich ist üblicherweise sowohl in der invasiven Elektrophysiologie als auch in der temporären und permanenten transvenösen Schrittmachertherapie eine effektive Myokardstimulation möglich. Insofern lässt sich weder belegen noch ausschließen, ob mit einer deutlich höheren Ausgangsleistung in der klinischen Studie nicht doch eine höhere Stimulationseffizienz erzielt worden wäre. Diese Fragestellung ist jedoch ohne praktische Relevanz, da die Verwendung spezieller Schrittmachersysteme mit sehr hoher Ausgangsleistung die breite klinische Anwendung der transkoronaren Stimulation deutlich limitieren würde.

Ein weiteres Argument gegen den Einsatz höherer Stimulationsenergien ist die von verschiedenen Autoren bei höheren Stimulationsenergien beschriebene Stimulation des Diaphragmas^{25, 96, 114}. Dieser Effekt führt nicht nur zu einer subjektiven

Beeinträchtigung des Patienten, sondern würde die Koronarintervention – insbesondere die korrekte Platzierung eines Koronarstents - durch die zusätzliche Bewegung des Herzens komplizieren.

Hydrophile Beschichtung der aktuell verwendeten Drähte

Im Vergleich zu den Initialen Untersuchungen zur transkoronaren Stimulation wurden aktuelle PTFE-beschichtete Koronardrähte verwendet. Diese Drähte bestehen aus einer Kombination aus Elastin und Edelstahl. Die Oberfläche der Drähte ist mit einer hydrophilen Beschichtung versehen, um die Gleitfähigkeit des Drahtes zu erhöhen und hierdurch auch bei schwierigen Koronargefäßanatomien respektive komplexen Stenosemorphologien deren Passage zu erleichtern. Üblicherweise haben diese Führungsdrähte einen Durchmesser von 0,014 Inch, sind 190 cm lang und weisen eine ca. 20 mm lange, flexible radiopaque Spitze auf. Da jedoch proximales und distales Ende der verwendeten Drähte nicht beschichtet waren, sollte die hydrophile Beschichtung keinen nennenswerten Einfluss auf die Stimulation haben.

Hinweise darauf, dass die aktuelle PTFE-Beschichtung üblicher Führungsdrähte (ausgenommen VisionWire, s.u.) nicht relevant zur elektrischen Isolation beiträgt, lieferte die Arbeit von Mixon et al.¹¹⁴: Da in dieser Studie sogenannte „Over-the-wire“ Ballons verwendet worden sind, waren Führungsdrähte mit 300 cm Länge eingesetzt worden, um einen Wechsel des Ballons bei liegendem Draht zu ermöglichen. Bei der Messung des elektrischen Widerstandes der verwendeten Drähte wurde nicht nur von der Spitze des Drahtes bis zu dessen Ende gemessen, sondern durch einfaches Anlegen einer Alligatorklemme auch der Widerstand bei einer Länge von 150 und 225 cm bestimmt. Entsprechend dem Ohm'schen Gesetz nahm der Widerstand mit zunehmender Drahtlänge zu. Im Falle einer elektrischen Isolation durch die PTFE-Schicht wäre hingegen zu erwarten gewesen, dass der Widerstand bei den Messungen bei 150 cm und 225 cm – also im hydrophil beschichteten Bereich – höher ausfallen sollte als bei Messung über die unbeschichteten distalen Enden. Da dies nicht der Fall war, muss davon ausgegangen werden, dass diese hydrophile Beschichtung nicht nennenswert zu einer elektrischen Isolation des Führungsdrahtes beiträgt.

Die Bedeutung der speziellen, elektrisch isolierenden Beschichtung des VisionWire wird später diskutiert.

Art und Position der indifferenten Elektrode

In der bisher quantitativ größten klinischen Studie zur transkoronaren Stimulation bei 300 Patienten²⁵ wurde als indifferente Anode eine epikutane Patch-Elektrode mit einer Oberfläche von 20 cm² am linken Bein verwendet. Die in dieser Studie erzielten Reizschwellen lagen im Bereich von 3,2± 2,7 mA bei 12 V Ausgangsspannung des eingesetzten externen Schrittmachers mit einer Stimulationseffizienz von 97 %.

Die Arbeitsgruppe um Mixon et al.¹¹⁴ verwarf jedoch dieses Konzept der epikutanen Patch-Elektrode aufgrund hoher Stimulationsreizschwellen und verwendete stattdessen als indifferente Anode ein chirurgisches Stahl-Monofilament, welches im Bereich der anästhesierten Punktionsstelle des arteriellen Zugangsweges verankert wurde. Die Autoren vermuteten, dass eine hohe Stimulationsimpedanz bei Verwendung einer epikutanen Patch-Elektrode für die hohen Reizschwellen verantwortlich wäre, jedoch wurden in dieser Arbeit nur die elektrischen Widerstände zahlreicher Koronardrähte angegeben. Vergleichende Daten der Stimulationsimpedanzen in vivo zwischen Patch-Elektrode und Monofilament wurden nicht erhoben.

In unserer klinischen Studie wurde eine epikutane Patch-Elektrode mit einer Oberfläche von 100 cm² im Bereich der linken Leiste verwendet. Hiermit wurde in vivo eine Gesamtimpedanz der transkoronaren Stimulation um 404±88 Ohm ermittelt und eine Stimulationseffizienz von 85,7 % erzielt (s.o.), so dass das Konzept der Patch-Elektrode als indifferente Anode für eine transkoronare Stimulation aus Sicht unserer Arbeitsgruppe durchaus praktikabel ist.

Dennoch führten diese diskrepanten Befunde zu einer gezielten tierexperimentellen Evaluation verschiedener Positionen der epikutanen Patch-Elektrode hinsichtlich der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation sowie im direkten Vergleich zur transvenösen Stimulation – sowohl bipolar als auch unipolar gegen epikutane Patch-Elektroden. Weiterhin wurden alternative anodale Stimulationskonfigurationen (intravasale Elektroden, s.u.) untersucht.

5.3.2. Sicherheit der Methode

In unserer klinischen Studie trat bei 3 der 70 Patienten während der Intervention ein Spasmus der Koronararterie auf, der nach in solchem Falle empfohlener intrakoronarer Nitratgabe⁹⁷ sofort reversibel war.

Koronarspasmen sind jedoch ein bekanntes Phänomen bei Koronarinterventionen und werden in einer Inzidenz von 4,8 %⁸⁰ bis 15 %¹¹⁷ berichtet. Sie können bereits durch das Einführen des Koronardrahtes hervorgerufen werden, im Einzelfall wurde sogar ein Koronarspasmus im der Intervention kontralateralen Bereich beschrieben, also ohne direkten Kontakt mit dem Koronardraht¹⁴⁵. Insofern liegt die in unserer Studie mit 4,3 % beobachtete Inzidenz dieses Phänomens im Bereich des bei Koronarinterventionen Üblichen und kann nicht primär auf die transkoronare Stimulation zurückgeführt werden.

Von Chatelain et al.²¹ wurde nach 2-5 tägiger transkoronarer Stimulation im Tiermodell eine Thrombusbildung berichtet. Ein derartig langes Belassen eines Führungsdrahtes in einer Koronararterie ist für die klinische Anwendung jedoch völlig irrelevant. Die Arbeitsgruppe um Mixon¹¹⁴ berichtete über eine zuverlässige transkoronare Stimulation über 30 min, ohne dass hierbei Komplikationen aufgetreten waren. In unserer klinischen Studie erfolgte die transkoronare Stimulation maximal über 3 min Dauer. Weder in diesen Fällen noch bei allen übrigen Patienten der klinischen Studie war bei der Inspektion des Führungsdrahtes daran anhaftendes Thrombusmaterial nachweisbar.

Sowohl in der klinischen als auch in der tierexperimentellen Studie wurde stets der kathodale Pol mit dem Koronardraht verbunden, da eine anodale Stimulation einerseits höhere Stimulationsreizschwellen bedingen¹¹³ und andererseits ventrikuläre Rhythmusstörungen induzieren kann¹²⁵. Durch die transkoronare Stimulation verursachte ventrikuläre Arrhythmien wurden in keiner unserer Studien dokumentiert, so dass anhand dieser Daten kein proarrhythmogener Effekt einer transkoronaren Stimulation zu erwarten ist.

5.4. Transkoronare Stimulation im Tierlabor

Ziel der tierexperimentellen Untersuchungen war es, das Konzept der transkoronaren Stimulation zu optimieren, um die Stimulationseffizienz und die Stimulationsreizschwellen des aktuellen „Goldstandards“- der temporären transvenösen Stimulation - zu erreichen. Hierfür wurden Modifikationen sowohl der indifferenten Anode als auch der differentiellen Kathode untersucht.

Den pathophysiologischen Hintergrund für die Modifikation der anodalen Stimmulationskonfiguration lieferten die Untersuchungen zur transkutanen Stimulation von Panescu et al. an einem dreidimensionalen Modell des menschlichen Thorax^{126, 127}. Hier konnte eine anterior-posteriore Positionierung der epikutanen Patch-Elektroden für die Erzielung einer hohen – für eine suffiziente Myokardstimulation ausreichenden Energiedichte – als optimal ermittelt werden, so dass diese Elektrodenpositionen in unseren tierexperimentellen Studien hinsichtlich ihrer Eignung für eine transkoronare Stimulation evaluiert wurden. Der deutlich geringere elektrische Widerstand des Blutes im Vergleich zur Thoraxwand¹²⁷ führte zu der Überlegung, indifferente intravasale Elektroden innerhalb der Aorta einzusetzen.

Wesentliche Grundlage der Modifikation der Kathode (des intrakoronaren metallischen Führungsdrahtes) war die Annahme, dass durch den nicht isolierten Führungsdraht bei dessen Verlauf im Koronargefäß ein „Leckstrom“ auftritt, welcher für die relativ hohen Stimulationsreizschwellen im Vergleich zur transvenösen Stimulation verantwortlich sein könnte. Daraus resultierte das Konzept, den Koronardraht in seinem intravasalen Verlauf durch einen Ballonkatheter zusätzlich zu isolieren, um die Stimulationsreizschwellen zu senken und somit die Stimulationseffizienz zu steigern. In konsequenter Verfolgung dieses Konzeptes wurde letztlich ein speziell elektrisch isolierend beschichteter Führungsdraht für die transkoronare Stimulation eingesetzt.

5.4.1. Elektrische Widerstände: Führungsdraht vs. transvenöse Schrittmachersonde

Wesentlich für das Prinzip der transkoronaren Stimulation sind die elektrischen Eigenschaften der für die Stimulation genutzten Führungsdrähte. Diese sollten

idealerweise keinen höheren elektrischen Widerstand als temporäre transvenöse Sonden aufweisen, um eine effiziente Stimulation zu ermöglichen

Die elektrischen Widerstände der für die tierexperimentellen Versuche eingesetzten Floppy-Drähte (erste Serie: Hi-Torque Floppy, Guidant Corp., USA; zweite Serie Galeo Floppy und VisionWire, Biotronik, Germany) lagen mit 28-35 Ohm im Bereich konventioneller bipolarer temporärer Schrittmachersonden, welche mit 15-25 Ohm (bipolare 5-F Schrittmacher-Elektrode Cordis 370-320) bis 40-80 Ohm (bipolare 5-F Schrittmacherelektrode Osypka TUA-II) ermittelt worden sind. Diese Daten sind auch mit den Messungen von Parakh et al.¹²⁸ für andere aktuell eingesetzte Koronardrähte vergleichbar: über die gesamte Drahtlänge wurden von dieser Arbeitsgruppe Widerstände zwischen 24 und 31 Ohm gemessen. Interessanterweise wiesen die in den früher publizierten Studien verwendeten Koronardrähte ebenfalls einen Widerstand im Bereich von 15-34 Ohm auf²⁵, so dass der elektrische Widerstand der Koronardrähte durch die aktuell eingesetzte Drahttechnologie nicht erhöht worden ist. An dieser Stelle ist anzumerken, dass einige Drähte aufgrund ihres speziellen Aufbaus („Rotablationsdrähte“) einen unendlich hohen elektrischen Widerstand aufweisen und somit für eine transkoronare Stimulation nicht geeignet sind^{114, 115}. Da jedoch die üblichen Standard-Führungsdrähte, wie oben angeführt, elektrische Widerstände vergleichbar üblichen transvenösen temporären Schrittmachersonden aufweisen, stellt dies keine wesentliche Limitation der Methode der transkoronaren Stimulation dar. Letztlich besteht bei Einsatz spezieller, elektrisch nicht leitfähiger Drähte die Möglichkeit, im Falle einer plötzlichen Bradykardie während einer Koronarintervention einen bekannt gut leitenden Führungsdraht (s.o.) zum Zwecke einer transkoronaren Stimulation zusätzlich über den Führungskatheter in das Koronargefäß vorzubringen.

5.4.2. Modifikation der externen Anode - Optimale Position der epikutanen Patch-Elektrode

Die transkoronare Stimulation erfolgte in der klinischen Studie, wie oben angeführt, mit einem Standard-Floppy-Führungsdraht als Kathode und einer inguinalen epikutanen Patch-Elektrode als Anode²⁵.

Hinsichtlich der indifferenten Elektrode wurde zunächst der Einfluss verschiedener Positionen der epikutanen Patch-Elektrode auf Reizschwelle, Impedanz und Amplitude des epikardial ableitbaren Elektrogramms - der R-Welle - evaluiert. Um das von Mixon et al. ¹¹⁴ kritisierte Konzept der Verwendung epikutaner Patch-Elektroden zu validieren, wurde ein direkter Vergleich der unipolaren transkoronaren Stimulation mit einer unipolaren transvenösen Stimulation gegen dieselben Patch-Elektroden vorgenommen. Als Referenz diente die bipolare transvenöse Stimulation. Wie eingangs beschrieben, wurden in der tierexperimentellen Studie zusätzlich zur inguinalen Patch-Elektrode zwei weitere Elektrodenpositionen getestet. Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus wurden dabei eine anteriore und eine posteriore Position der Patch-Elektrode auf dem Thorax des Versuchstieres gewählt (siehe Abb. 3.7). Die Wahl der Elektrodenposition orientierte sich an den Daten der Untersuchungen zur transkutanen Stimulation an einem Modell des humanen Thorax ¹²⁷ und entspricht der anterior-posterioren Platzierung von externen Defibrillationselektroden, wie sie für Kardioversionen eingesetzt wird.

In der ersten tierexperimentellen Versuchsserie zeigte die inguinale Patch-Position, welche in der klinischen Studie mit einer Stimulationseffizienz von 85,7 % eingesetzt worden war, am Tiermodell lediglich eine Stimulationseffizienz von 54 % bei vergleichsweise hohen Stimulationsreizschwellen. Hingegen lag die mittlere Stimulationsreizschwelle bei unipolarer transkoronarer Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode unabhängig vom Zielgefäß deutlich niedriger als bei Stimulation gegen die beiden anderen Patch-Elektroden inguinal bzw. anterior. Nur unter Verwendung der posterioren Patch-Elektrode konnte eine 100 %ige Stimulationseffizienz gezeigt werden bei signifikant niedrigerer Stimulationsimpedanz im Vergleich zu den beiden anderen Patch-Positionen.

Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse in der zweiten tierexperimentellen Versuchsserie: auch hier konnte mit der posterioren Patch-Elektrode – ebenfalls unabhängig vom Zielgefäß - eine signifikant niedrigere Reizschwelle im Vergleich zu einer anterioren Patch-Elektrode erzielt werden. Die inguinale Patch-Position wurde in der zweiten tierexperimentellen Studie aufgrund der geringen Stimulationseffizienz und der hohen Stimulationsreizschwellen nicht weiter verwendet.

Diese Daten beider tierexperimenteller Studien belegen somit eine große Abhängigkeit der Stimulationseffizienz und der Stimulationsreizschwelle von der

Lokalisation der epikutanen Patch-Elektrode. Der Ansicht der Arbeitsgruppe um Mixon et al.¹¹⁴, dass die Verwendung von epikutanten Patch-Elektroden für eine transkoronare Stimulation prinzipiell nicht geeignet wäre, kann tierexperimentell so nicht gefolgt werden.

Zur weiteren Validierung des unipolaren Stimulationskonzeptes gegen epikutane Patch-Elektroden wurden diese als indifferente anodale Elektroden für eine transvenöse Stimulation getestet. Die Stimulationseffizienz lag – unabhängig von der verwendeten Patch-Elektrode, bei 100 %. Analog der transkoronaren Stimulation wurde auch hier mit der posterioren Patch-Elektrode die niedrigste Stimulationsreizschwelle erzielt. Der direkte Vergleich der Reizschwellen zwischen transkoronarer Stimulation über den Führungsdraht (bei dessen zusätzlicher Isolation durch einen Angioplastieballon, s.u.) mit der transvenösen Schrittmachersonde zeigte bei Verwendung der anterioren und der inguinalen Patch-Elektrode leichte Vorteile für die transvenöse Sonde, wohingegen die posteriore Patch-Elektrode identische Reizschwellen für die transvenöse und die transkoronare Stimulation erzielte. Damit wurde gleichzeitig bestätigt, dass von den untersuchten Positionen der indifferenten Patch-Elektroden eine Positionierung auf der dorsalen Thoraxwand für eine unipolare Stimulation des Herzens unabhängig von der kathodalen Elektrodenkonfiguration als optimale Position anzusehen ist. Weiterhin erscheint eine epikardiale transkoronare Stimulation genauso effektiv zu sein wie eine endokardiale rechtsventrikuläre transvenöse Stimulation. Wichtig ist bei beiden Stimulationsformen ein ausreichender Kontakt der Kathode zum Myokard, um so lokal eine für eine Myokarddepolarisation ausreichende Energiedichte erzielen zu können¹²⁷.

Wie aus der Schrittmachertherapie seit langem bekannt^{123, 142} lag die Stimulationsreizschwelle bei bipolarer transvenöser Stimulation etwas über der unipolaren Stimulationsreizschwelle. Daher könnte auch bei der temporären transvenösen Stimulation bei hohen bipolaren Reizschwellen, z.B. durch Myokardnarben nach Infarkt oder Myokarditis bedingt, eine unipolare transvenöse Stimulation über eine posteriore Patch-Elektrode eine Alternative zu mehrfachen Umpositionierungen der rechtsventrikulären Sonde mit entsprechend assoziiertem Perforationsrisiko darstellen.

Die vergleichsweise hohen Stimulationsreizschwellen bei der klinischen Untersuchung sind anhand der tierexperimentellen Daten somit zum einen dadurch

erklärbar, als dass in der klinischen Studie von den drei tierexperimentell untersuchten Patch-Position diejenige mit der höchsten Reizschwelle zum Einsatz kam. Offensichtlich lag das elektrische Feld zwischen der inguinalen Patch-Elektrode und der Spitze des in der Gefäßperipherie liegenden Koronardrahtes derart ungünstig, dass verhältnismäßig viel Energie für die effektive Depolarisation des Ventrikelmyokards erforderlich war. Überraschend waren die verhältnismäßig hohen Reizschwellen bei Verwendung der anterioren Patch-Elektrode: Trotz vergleichbaren Abstandes zum Herzen war die posteriore Patch-Elektrode deutlich effektiver. Diese tierexperimentellen Befunde müssen im klinischen Einsatz bestätigt werden.

Bei Verwendung eines Führungsdrahtes ohne zusätzliche Isolation (durch Ballonkatheter oder Beschichtung des Drahtes, s.u.) zeigte sich, dass die Patch-Positionen mit den höheren Reizschwellen (Patch inguinal und Patch anterior) eine signifikant höhere Stimulationsimpedanz aufwiesen als die posteriore Patch-Position. Diese Daten waren in der zweiten tierexperimentellen Serie reproduzierbar:

Somit zeichnete sich ab, dass bei Einsatz eines nicht isolierten Führungsdrahtes zur transkoronaren Stimulation eine niedrigere Impedanz mit einer niedrigeren Reizschwelle assoziiert ist. Allerdings zeigte sich bei der Verwendung einer zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes kein derartiger Zusammenhang zwischen Stimulationsreizschwelle und Stimulationsimpedanz, so dass eine niedrige Stimulationsimpedanz nicht prinzipiell eine niedrige Stimulationsreizschwelle implizieren muss.

Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich aus dem Vergleich der Stimulationsimpedanzen zwischen unipolarer transkoronarer (epikardialer) Stimulation mit einer unipolaren transvenösen (endokardialen) Stimulation: diese lagen im vergleichbaren Bereich und unterstützen das transkoronare Stimulationskonzept dahingehend, als dass die epikardiale Impedanz der endokardialen vergleichbar ist und somit kein höherer Übergangswiderstand durch eine transkoronare Stimulation vorliegt: die Impedanz wird somit überwiegend durch die Lage der Patch-Elektrode zum Herzen und nicht durch den Stimulationsort der Kathode beeinflusst. Hiermit ist die These von *Mixon et al.*¹¹⁴ – dass eine hohe Impedanz durch die epikutanen Patch-Elektroden für im Vergleich zur transvenösen Stimulation erhöhten Stimulationsreizschwellen verantwortlich ist - anhand der vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar.

Fasst man die Ergebnisse hinsichtlich der Positionierung der epikutanen Patch-Elektrode für eine unipolare Stimulation – transvenös oder transkoronar - zusammen, so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von Stimulationseffizienz und Stimulationsreizschwelle von der Lokalisation der Patch-Elektrode. Anhand der vorliegenden Daten sollte die indifferente epikutane Patch-Elektrode dorsal am Thorax positioniert werden, um eine möglichst hohe Stimulationseffizienz bei vergleichsweise niedrigen Reizschwellen zu erzielen.

Die reproduzierbar niedrigeren Reizschwellen bei Stimulation gegen die posteriore im Vergleich zur anterioren Patch-Elektrode – unabhängig von der kathodalen Elektrodenkonfiguration – ist bei anzunehmender gleicher Leitfähigkeit der Thoraxwand aus pathophysiologischen Überlegungen heraus am ehesten dadurch zu erklären, dass in Rückenlage eine entsprechende Umverteilung der intrapulmonalen Flüssigkeit in die dorsalen Lungenabschnitte erfolgt und hier somit eine bessere elektrische Leitfähigkeit im Vergleich zu den anterioren Lungenabschnitten vorliegt.

Theoretisch wäre eine Abhängigkeit der Stimulationsreizschwelle von der Gefäßregion in Relation zur thorakalen Patch-Position denkbar: So liegt anatomisch bedingt die Peripherie des rechten Koronargefäßes (RCA) näher zur posterioren Patch-Elektrode bzw. das linke anteriore Gefäß (LAD) näher zur anterioren Patch-Elektrode. Ein Zusammenhang zwischen besagter Koronaranatomie und Effizienz der transkoronaren Stimulation in Abhängigkeit von der Position der Patch-Elektrode konnte anhand der tierexperimentellen Daten jedoch nicht bestätigt werden – der Vorteil einer posterioren Position der Patch-Elektrode hinsichtlich Stimulationseffizienz und Stimulationsreizschwelle war unabhängig von der Zielgefäßregion. Dieser Aspekt verdient dahingehend besondere Beachtung, als dass die Notwendigkeit einer Variation der Patch-Elektrode abhängig vom zu intervenierenden Zielgefäß die transkoronare Stimulation limitieren würde: zum einen ist vor Beginn der invasiven Diagnostik das letztlich interventionell zu versorgende Gefäß nicht sicher bekannt, zum anderen wäre bei einer Mehrgefäß-Intervention die Verwendung mehrerer – jeweils in Bezug auf das betreffende Gefäß optimal positionierter Patch-Elektroden - erforderlich. Da die transkoronare Stimulation unter anderem durch die Einfachheit ihrer Anwendung besticht, ist der Nachweis einer für alle Gefäße gleichsam optimalen Patch-Position von großer Bedeutung.

5.4.3. Modifikation der Kathode - Einfluss einer zusätzlichen Isolation des Standard-Führungsdrahtes mit einem Angioplastieballon

Neben der Testung verschiedener Positionen der anodalen epikutanen Patch-Elektrode wurde der Einfluss einer zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes auf die Stimulationseffizienz und die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation untersucht.

Die Arbeitsgruppe um Mixon et al.¹¹⁴ beschrieb – ohne dies systematisch verfolgt zu haben – eine Verbesserung der Stimulationsreizschwelle, wenn über den liegenden Führungsdraht ein Angioplastieballon vorgeschoben wurde. Von dieser Arbeitsgruppe wurden, wie oben beschrieben, „Over-the-wire“ Angioplastieballons verwendet. Diese werden in ihrer gesamten Länge über den Führungsdraht vorgeschoben, der daher eine Länge von 300 cm aufweist. Hierdurch wird der Führungsdraht in seinem gesamten intracorporalen Verlauf durch den Ballonkatheter isoliert. In unseren Versuchsreihen wurden im Gegensatz dazu sogenannte „Monorail“ oder „Rapid-Exchange“-Angioplastieballons eingesetzt. Bei diesen Ballons verläuft der Führungsdraht nur in den distalen 20-30 cm im Lumen des Ballons und tritt dann lateral aus, so dass eine zusätzlich elektrische Isolation des Führungsdrahtes durch den Ballon nur auf diesem distalen Anteil erfolgt. Vorteilhaft am „Monorail“-System ist die Möglichkeit der Verwendung kürzerer Führungsdrähte (meist 175-190 cm lang) mit deutlicher Vereinfachung des Einbringens und Wechsels von Ballon- und Stentkathetern. In einer vergleichenden Studie beider Konzepte konnte durch Linnemeier et al.⁹⁸ für das „Monorail“-System eine eindrucksvolle Reduktion sowohl der Strahlendosis als auch der gesamten Prozedurdauer gezeigt werden, so dass aktuell überwiegend „Monorail“-Angioplastie-Ballonkatheter für Koronarinterventionen eingesetzt werden.

Wie in Abbildung 4.5 dargestellt, konnten die Stimulationsreizschwellen durch das Vorbringen eines „Monorail“- Angioplastieballons zur Isolation des Führungsdrahtes im Vergleich zu einem nicht zusätzlich isolierten Führungsdraht signifikant gesenkt werden. Bei Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode als Anode konnte mit dem durch einen Ballon isolierten Standard-Führungsdraht (Hi-Torque Floppy) eine Stimulationsreizschwelle von $1,0 \pm 0,7$ V erzielt werden – identisch einer transvenösen Stimulation über spezielle Schrittmachersonden in der Spitze des rechten Ventrikels. Die entsprechenden transkoronaren Stimulationsreizschwellen bei Verwendung der

anterioren und der inguinalen Patch-Elektrode lagen – wie bei der Verwendung des nicht zusätzlich isolierten Führungsdrahtes – signifikant höher als bei Stimulation gegen die posteriore Patch-Elektrode, womit der Einfluss einer optimalen Patch-Position für die Erzielung einer guten Stimulationsreizschwelle, wie oben diskutiert, erneut belegt werden konnte. Diese Ergebnisse konnten in der zweiten Versuchsserie entsprechend reproduziert werden.

Aufgrund der eindrucksvollen Reduktion der Stimulationsreizschwellen durch das Vorbringen eines „Monorail“-Angioplastieballons bis zum Beginn der radiopaquen Spitze des Führungsdrahtes wurden von unserer Arbeitsgruppe keine „Over-the-Wire“-Systeme getestet. Die mit der distalen Isolation des Führungsdrahtes durch einen „Monorail“-Ballon erzielten Stimulationsreizschwellen erreichten bei optimaler Patch-Position einer transvenösen Stimulation vergleichbare Werte. Ob vor diesem Hintergrund eine komplette Isolation des gesamten Drahtverlaufes durch einen „Over-the-Wire“ Ballon eine weitere – klinisch nicht relevante – Reduktion der Stimulationsreizschwelle hätte erzielt werden können, wurde daher nicht untersucht. Von entscheidender Bedeutung für eine breite Anwendung des transkoronaren Stimulationskonzeptes war der Beweis, dass ein „Monorail“-Ballonkatheter, wie in den meisten Herzkatheterlaboren üblich, für die Isolation des Führungsdrahtes in seinem intrakoronaren Verlauf ausreichend ist, um eine 100 % Stimulationseffizienz und das Reizschwellenniveau der transvenösen temporären Stimulation zu erzielen.

Interessanterweise hatte der über den Führungsdraht vorgeschobene Angioplastieballon trotz der deutlichen Reduktion der Stimulationsreizschwellen nur einen geringen Einfluss auf die Stimulationsimpedanz. Unter Verwendung eines Ballonkatheters zur Isolation des Koronardrahtes waren die Stimulationsimpedanzen ohne signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Patch-Elektroden, so dass dieser Parameter für den klinischen Einsatz von untergeordneter Bedeutung ist und nicht mit der Stimulationsreizschwelle korreliert.

Im Gegensatz hierzu war die Amplitude des über den im Koronargefäß positionierten Führungsdraht gemessenen epikardialen Signals – der R-Welle – durch die zusätzliche Isolation des Ballonkatheter signifikant größer als bei Messung über den nicht weiter isolierten Führungsdraht.

Diese Daten können darauf hinweisen, dass im Falle einer transkoronaren Stimulation über einen nicht zusätzlich mit einem Ballon isolierten Führungsdraht

wahrscheinlich im Bereich des intrakoronaren Verlaufs des Führungsdrahtes ein Energieverlust („Leckstrom“) auftritt, welcher höhere Stimulationsenergien erfordert, um dennoch an der Spitze des Drahtes eine effektive Stimulation zu gewährleisten. Dies scheint auch in umgekehrter Richtung bei Messung des epikardialen Signals - der R-Welle - der Fall zu sein: Wahrscheinlich tritt ohne die Ballonisolierung ein entsprechender Signalverlust auf, so dass das am distalen Ende des Drahtes messbare Signal geringer ausfällt.

5.4.4. Neues anodales Konzept – intravasale Elektroden

Auf der Suche nach einer weiteren Optimierung des transkoronaren Stimulationskonzeptes wurde neben der Modifikation der Position der indifferenten epikutanen Patch-Elektroden ein neues Konzept der transkoronaren Stimulation über indifferente intravasale Elektroden evaluiert. Insbesondere sollte der Einfluss von Position und Größe einer intravasalen indifferenten Elektrode auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation getestet werden. Diese intravasalen Elektroden könnten idealerweise in den Führungskatheter oder die Schleuse integriert sein und somit die Etablierung einer transkoronaren Notfallstimulation weiter vereinfachen.

Für die Untersuchungen der intravasalen anodalen Elektroden wurde aufgrund der oben diskutierten Daten (signifikant bessere Stimulationsreizschwellen) als Kathode stets ein mittels Ballonkatheter zusätzlich isolierter Führungsdraht verwendet.

Im Gegensatz zu den epikutanen Patch-Elektroden fand sich zwischen den unterschiedlich positionierten Coil-Elektroden kein signifikanter Unterschied der Stimulationsreizschwellen. Unabhängig davon, ob die indifferente Coil-Elektrode im Bereich der thorakalen oder abdominalen Aorta positioniert war, lag die Stimulationsreizschwelle mit $0,8 \pm 0,5$ V für beide Coil-Elektroden vergleichbar niedrig wie unter Verwendung der posterioren epikutanen Patch-Elektrode sowie der transvenösen rechtsventrikulären Sonde.

Erwartungsgemäß war die Stimulationsreizschwelle bei Verwendung der intravasalen Tip-Elektrode mit der verhältnismäßig geringen Oberfläche signifikant höher als bei Stimulation gegen die großflächigen Coil-Elektroden. Da sich die Spitze der Tip-Elektrode in unmittelbarer Nachbarschaft der distalen Coil-Elektrode somit an

anatomisch vergleichbarer Position befand, ist zu schlussfolgern, dass für eine niedrige Reizschwelle eine ausreichend große Oberfläche der intravasalen indifferenten Elektrode erforderlich ist.

Die Stimulationsimpedanz bei Verwendung der beiden großflächigen Coil-Elektroden lag signifikant niedriger als bei Stimulation gegen die Tip-Elektrode. Analog der Verwendung epikutaner Patch-Elektroden war auch bei den intravasalen Elektroden eine hohe Impedanz mit einer hohen Stimulationsreizschwelle assoziiert (Abb. 4.14 und 4.13).

Fasst man die Ergebnisse der Untersuchungen zu den intravasalen indifferenten Elektroden zusammen, so zeigt sich hier im Gegensatz zu den epikutanen Patch-Elektroden kein erkennbarer Einfluss der Position der Coil-Elektrode innerhalb der Aorta auf die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation, sofern eine ausreichende Elektrodenoberfläche - anhand der vorliegenden tierexperimentellen Befunde $> 450 \text{ mm}^2$ - vorhanden ist. Somit könnte eine großflächige indifferente Elektrode sowohl auf dem Führungskatheter oder auf der Schleuse aufgebracht werden. Da während der Intervention gelegentlich ein Wechsel des Führungskatheters erforderlich wird, wäre die Verwendung einer „Stimulationsschleuse“ sinnvoller, zumal das Aufbringen einer elektrisch leitenden Beschichtung bei den materialtechnisch im Vergleich zu einem Führungskatheter einfacher aufgebauten Schleusen leichter umsetzbar erscheint.

5.4.5. Neues kathodales Konzept – beschichteter Führungsdraht

Aufgrund der signifikanten Verbesserung von Stimulationsreizschwellen und Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation bei zusätzlicher Isolation des Führungsdrahtes mittels eines Angioplastieballons wurde in der zweiten Versuchsreihe ein Draht mit spezieller elektrisch isolierender Beschichtung (VisionWire) hinsichtlich seiner Eignung für eine transkoronare Stimulation getestet. Wie von de Cock et al. ²⁴ gezeigt, ist dieser Führungsdraht für eine *transvenöse* epikardiale Stimulation sowie eine Messung des epikardialen Signals geeignet und lieferte hier vergleichbar gute Stimulations- und Wahrnehmungswerte (R-Welle) wie eine speziell für die koronarvenöse linksventrikuläre Stimulation gefertigte permanente Schrittmacherelektrode.

In unseren Untersuchungen konnten mit dem VisionWire stets signifikant niedrigere Stimulationsreizschwellen als mit dem nicht beschichteten Standard-Führungsdraht erzielt werden, selbst wenn letzterer zusätzlich mit einem Ballon isoliert war. Auch bezüglich der Ableitung der epikardialen R-Welle war der VisionWire dem Standarddraht, sowohl ohne als auch mit Ballonisolierung, deutlich überlegen.

Von allen in den vorliegenden Untersuchungen tierexperimentell getesteten Koronardrähten erwies sich somit der VisionWire als der für eine transkoronare Stimulation hinsichtlich seiner elektrischen Eigenschaften optimale Draht. Leider ist dieser Draht bislang lediglich für eine transvenöse epikardiale Stimulation via Koronarvenensinus zugelassen. Eine wesentliche Limitation ist jedoch, dass der VisionWire nur in einer Konfiguration mit verhältnismäßig steifer Spitze („Extra Support“) zu Verfügung steht, welche bei Standardinterventionen eher selten genutzt wird.

5.4.6. Optimales Setup für eine transkoronare Stimulation

Unter Berücksichtigung der getesteten Optionen sowie für die Kathode als auch für die indifferente Anode wäre ein speziell hinsichtlich einer guten elektrischen Isolation beschichteter Führungsdraht mit möglichst atraumatischer weicher „Floppy“-Spitze in Verbindung mit einer elektrisch leitenden „Stimulationsschleuse“ die optimale Konfiguration für eine transkoronare Backup-Notfallstimulation. Bei Bereitstellen eines externen temporären Schrittmachers mit zwei sterilen Kabeln auf dem Herzkathetermessplatz wären bei im Koronargefäß liegendem Führungsdraht lediglich die Stimulationsschleuse mit der Anode und das distale Drahtende mit der Kathode des Schrittmachers (der beispielsweise auf eine Frequenz von 80/min mit maximaler Ausgangsspannung voreingestellt ist) zu verbinden, um eine sofortige Stimulation innerhalb von Sekunden gewährleisten zu können. Anhand der vorliegenden Daten sollte so eine 100%ig effiziente Myokardstimulation durchführbar sein.

Solange das „ideale“ Setup kommerziell nicht verfügbar ist, kann derzeit eine effektive transkoronare Stimulation bei Verwendung einer auf der dorsalen Thoraxwand platzierten Patch-Elektrode als Anode und eines „Standard“-Führungsdrahtes, idealerweise durch einen beliebigen Ballonkatheter zusätzlich

isoliert, etabliert werden. Kann über den im Koronargefäß liegenden „blanken“ Führungsdraht nicht effektiv stimuliert werden, sollte ein Ballonkatheter über den Draht vorgeschoben werden, um dessen Isolation zu verbessern. Als Alternative könnte auch ein speziell beschichteter Führungsdraht – aktuell nur in Form des VisionWire verfügbar, als zweiter Draht über den Führungskatheter in ein beliebiges Koronargefäß gelegt werden und über diesen Draht eine Stimulation aufgenommen werden. Das Vorschieben eines zweiten Drahtes durch den Führungskatheter ist dennoch deutlich schneller praktikabel als eine zusätzliche venöse Punktion, Einlegen einer Schleuse und Vorbringen einer temporären Schrittmachersonde (wofür meist auch noch die Röntgenanlage auf eine a.p.-Projektion umpositioniert werden muss).

Letztlich besteht im Falle einer Dislokation des Führungskatheters aus dem Koronargefäß die bereits 1985 von Meier und Rutishauser¹¹⁰ beschriebene Option, einen Draht durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel zu positionieren und hier eine unipolare Stimulation zu etablieren.

Werden für die Koronarintervention spezielle Führungsdrähte verwendet, von denen die elektrische Impedanz nicht bekannt ist, kann der Widerstand des betreffenden Drahtes mittels eines einfachen Ohmmeters ermittelt werden.

5.4.7. Einfluss von Ischämie und Stentimplantation auf die transkoronare Stimulation

Die tierexperimentellen Untersuchungen zur Optimierung des transkoronaren Stimulationskonzeptes erfolgten unter „Normalbedingungen“, d.h. ohne Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung sowie ohne Vorliegen einer Myokardischämie. Da temporäre Bradykardien, wie oben diskutiert, häufig während der Koronarintervention, insbesondere unter Myokardischämie auftreten, musste die Zuverlässigkeit der Methode auch hierunter demonstriert werden, um sie für den breiten Einsatz bei Koronarinterventionen empfehlen zu können. Weiterhin galt es, einen Einfluss von im stimulierten Gefäß implantierten metallischen Koronarstents auf die Effizienz der transkoronaren Stimulation auszuschließen. Theoretisch könnte über einen derartigen elektrisch leitfähigen metallischen Stent ein Energieverlust eintreten mit konsekutivem Anstieg der Reizschwelle. Da Koronarstents jedoch nur

bis zu einem minimalen Diameter von 2,25 mm verfügbar sind und die Myokardstimulation über das distale Ende des Führungsdrahtes in der Gefäßperipherie mit direktem Kontakt des Führungsdrahtes zum Myokard erfolgt, sollte keine relevante Beeinträchtigung der transkoronaren Stimulation erfolgen.

Myokardischämie

Von besonderer Relevanz für die Zuverlässigkeit der Methode der transkoronaren Stimulation waren letztlich die Untersuchungen unter anhaltender Myokardischämie. Da das verwendete Tiermodell sehr empfindlich mit malignen ventrikulären Arrhythmien auf eine prolongierte Myokardischämie reagiert ⁴⁷, wurden unter Ischämiebedingungen nur die posteriore Patch-Elektrode sowie die beiden intravasalen Coil-Elektroden getestet. Der Führungsdraht war aufgrund der Induktion der Ischämie durch einen vollständigen proximalen Verschluss der rechten Koronararterie mit einem Ballonkatheter durch diesen entsprechend zusätzlich isoliert.

Unter Ischämiebedingungen kam es unabhängig von der verwendeten anodalen indifferenten Elektrode zu einem signifikanten Anstieg der Stimulationsreizschwellen um ca. 50 %. Dennoch konnte eine 100% Stimulationseffizienz gezeigt werden. Diese tierexperimentellen Daten belegen die Zuverlässigkeit der transkoronaren Stimulation auch unter kompletter Myokardischämie im Gebiet der transkoronaren Stimulation. Im klinischen Setting könnte dieser Reizschwellenanstieg bei Vorliegen von Kollateralen mit erhaltener Restperfusion des betroffenen Myokardareals möglicherweise geringer ausfallen. Eine interessante Beobachtung stellte der signifikante Abfall der Höhe des epikardial abgeleiteten Ventrikelpotentials (R-Welle) unter Ischämie dar. Dies zeigt zum einen die Sensitivität der Methode der epikardialen Ableitung lokaler Elektrogramme und erschließt dem Konzept der transkoronaren Stimulation weitere Anwendungsmöglichkeiten hinsichtlich Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik (s.u.).

Stentimplantation

Erste Hinweise darauf, dass die Implantation eines Koronarstents die transkoronare Stimulation nicht relevant beeinträchtigt, lieferten die klinischen Untersuchungen: hier waren die Stimulationsreizschwellen vor und nach Koronarintervention mit Implantation mindestens eines metallischen Koronarstents ohne signifikanten Unterschied; obwohl in dieser klinischen Untersuchung keine zusätzliche Isolation des Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter erfolgte, der Führungsdraht also in seinem Verlauf durchaus Kontakt zu dem metallischen Stent haben konnte.

Unter kontrollierten Bedingungen konnte dies im Tierlabor bestätigt werden. Nach Implantation eines Koronarstents in das rechte Koronargefäß wurden bei Verwendung der posterioren Patch-Elektrode sowie der intravasalen Coil-Elektroden identische Stimulationsreizschwellen vor und nach Stentimplantation ermittelt (Abb. 4.16) bei einer unverändert 100%igen Stimulationseffizienz. Ebenfalls unbeeinflusst von einer erfolgten Stentimplantation blieben die gemessenen Stimulationsimpedanzen sowie das epikardial abgeleitete Signal - die R-Welle.

Somit konnte gezeigt werden, dass ein implantierter Koronarstent keinen Einfluss auf Stimulationseffizienz und Stimulationsreizschwelle bei Einsatz der transkoronaren Stimulation hat.

5.5. Klinische Anwendungsgebiete für die transkoronare Stimulation

Primäres Anwendungsgebiet der transkoronaren Stimulation ist die Gewährleistung einer suffizienten Therapie plötzlich während einer Koronarintervention auftretender stimulationspflichtiger Bradykardien. Dieses Konzept kann als eine Art „rhythmologischer Airbag“ aufgefasst werden: auch wenn dieser eher selten benötigt wird, kann hierdurch die Sicherheit einer Koronarintervention deutlich erhöht werden.

Da tierexperimentell unter optimiertem Setup eine 100%ige Stimulationseffizienz der transkoronaren Stimulation bei einer der transvenösen Stimulation vergleichbar niedrigen Reizschwelle erzielt werden konnte, eröffnen sich für dieses Verfahren weitere potentielle klinische Einsatzgebiete, die im Folgenden diskutiert werden.

5.5.1. Transkoronare Stimulation bei radialem Zugang

Die A. radialis als Zugangsweg für die invasive Koronardiagnostik findet aufgrund der hierbei deutlich geringeren Rate an Blutungskomplikationen zunehmende Verbreitung^{19, 159}. Dies gilt nicht nur für diagnostische Prozeduren, sondern auch für Koronarinterventionen, insbesondere bei erhöhtem Blutungsrisiko durch den Einsatz von GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten^{18-20, 39, 141}.

Ungeachtet der geringen Komplikationsrate bei radialem Zugang ergibt sich bei Auftreten einer therapiebedürftigen Bradykardie aus anatomischen Gründen die Problematik eines im sterilen Bereich nicht verfügbaren venösen Zuganges: weder die Cubitalvenen noch die Inguinalvenen sind üblicherweise im sterilen Bereich. Somit ist die schnelle Etablierung einer transvenösen Stimulation im Vergleich zum inguinalen Zugang nicht möglich. Vor diesem Hintergrund bietet sich die transkoronare Stimulation – bei gezeigter hoher Stimulationseffizienz unter optimalem Setup – als ideale Option für die Etablierung einer temporären Notfallstimulation bei radialem Zugangsweg an. Bei persistierender Bradykardie kann im Bedarfsfalle auch hier nach entsprechender Schaffung eines sterilen Zuganges im Bereich der Inguinalvenen eine transvenöse Stimulation etabliert werden.

5.5.2. Vitalitätsbeurteilung im Rahmen von Koronarinterventionen

Über den in der Peripherie des Koronargefäßes platzierten Führungsdraht kann ein epikardiales Potential des Ventrikelmyokards – die R-Welle – abgeleitet werden.

Bei allen Versuchstieren war angiographisch das Vorliegen einer KHK ausgeschlossen – somit war auch nicht vom Vorhandensein von Narbengewebe mit hierdurch konsekutiv reduzierter Amplitude des epikardialen Signals auszugehen. Im klinischen Setting könnte der Messung der R-Welle jedoch eine Bedeutung hinsichtlich einer Vitalitätsdiagnostik zukommen: theoretisch sollte bei Vorliegen einer Infarktnarbe eine deutlich niedrigere R-Welle messbar sein. Diese Problematik ist von der Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren hinlänglich bekannt: wird die Sonde in einem Narbenareal platziert, so ist meist ein schlechtes Sensing – gekennzeichnet durch eine niedrige intrakardiale R-Welle - zu beobachten. In diesen Myokardarealen kann das Erzielen einer adäquaten Sondenposition mit ausreichendem Sensing und akzeptablen Stimulationsreizschwellen erheblich erschwert sein.

Eine epikardiale (transkoronare) R-Wellen-Messung wäre somit als Entscheidungshilfe hinsichtlich des Nutzens einer Koronarintervention – insbesondere bei abgelaufenen Myokardinfarkten - denkbar: ist distal der zu beurteilenden Läsion in mehreren Bereichen über den Koronardraht keine adäquate R-Welle ableitbar, handelt es sich möglicherweise um ein Narbenareal mit fraglichem Nutzen einer Koronarintervention.

Im Gegenschluss wäre nach erfolgreicher Intervention mit Wiederherstellung einer suffizienten Myokardperfusion theoretisch ein Anstieg der R-Welle als Ausdruck vitalen Myokards zu erwarten.

Der mögliche Nutzen einer Beurteilung der epikardial über den Koronardraht ableitbaren R-Welle unter diesen Gesichtspunkten soll im Rahmen weiterer klinischer Untersuchungen evaluiert werden.

5.5.3. Ischämiediagnostik im Rahmen von Koronarinterventionen

Für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer angiographisch darstellbaren Koronarstenose im Herzkatheterlabor - sowohl vor der Intervention als

Entscheidungshilfe für oder gegen diese bzw. nach Intervention als Erfolgsbeurteilung - stehen drei Verfahren zur Verfügung: die Bestimmung der funktionellen Flussreserve (FFR) mittels Druckdrahtmessung, die Messung der koronaren Flussreserve (CFR) mittels Doppler-Draht-Messung sowie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS)^{7, 44, 102}. Die beiden ersten Verfahren erfordern die Applikation von Adenosin; der intravaskuläre Ultraschall erlaubt nur eine anatomische, nicht jedoch eine funktionelle Beurteilung einer Stenose. Allen diesen Verfahren ist gemeinsam, dass sie nicht nur verhältnismäßig kostenintensiv sind, sondern auch potentiell komplikationsträchtig¹³².

Als alternatives Konzept für den Nachweis einer Myokardischämie kann durch eine höherfrequente elektrische Stimulation des Herzens ein Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs induziert werden. Die hierfür meist eingesetzte atriale Stimulation kann sowohl transösophageal⁷⁷ (im Herzkatheterlabor nur eingeschränkt umsetzbar) als auch transvenös erfolgen^{78, 121}. Als Ischämiekriterium wurde bislang eine ST-Elevation im lokalen Elektrogramm gewertet, welches entweder endokardial¹²¹ oder intrakoronar^{78, 130} abgeleitet wurde.

Hier könnte das transkoronare Stimulationskonzept zu einer Vereinfachung des Ischämienachweises beitragen, da kein zusätzlicher Katheter zur Myokardstimulation erforderlich ist. Wie in unserer tierexperimentellen Studie belegt, kommt es unter einer Myokardischämie bei der transkoronaren Stimulation zu einem ca. 50%igen Anstieg der Stimulationsreizschwellen sowie zu einem signifikanten Abfall der Stimulationsimpedanz und der R-Welle. Zur Beurteilung der Relevanz einer Koronarstenose könnte somit eine transkoronare Stimulation distal der zu beurteilenden Stenose mit einer erhöhten Frequenz erfolgen, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu steigern. Ein Verlust der Stimulation bei nur geringfügig überschwelliger transkoronarer Stimulation, ein Abfall der Stimulationsimpedanz während der Stimulation bzw. eine Verminderung der R-Welle unmittelbar nach Beendigung der Stimulation könnten als Ischämie marker dienen.

Dieses Konzept des Ischämienachweises im Vergleich zu den o.g. etablierten Verfahren wird Gegenstand weiterer klinischer Untersuchungen sein.

5.5.4. Antitachykarde Überstimulation bei ventrikulären Tachykardien

Primär infarktbedingt oder als Reperfusionsarrhythmien nach Revaskularisation^{61, 104, 162} können bei Koronarinterventionen monomorphe ventrikuläre Tachykardien auftreten. Diesen liegt oft ein Reentry-Mechanismus zugrunde^{17, 58}. Durch eine hochfrequente transvenöse ventrikuläre Stimulation können diese Tachykardien terminiert werden³.

Auch hier könnte die transkoronare Stimulation zur Vermeidung einer zusätzlichen venösen Punktion mit Insertion einer rechtsventrikulären Schrittmachersonde eingesetzt werden. Bei Auftreten monomorpher ventrikulärer Tachykardien während einer Koronarintervention könnte die Überstimulation direkt über den im Koronargefäß liegenden Führungsdraht in Verbindung mit einem geeigneten externen Schrittmacher erfolgen.

5.5.5. Stentimmobilisation bei komplizierten Koronarinterventionen

Die exakte Implantation eines Koronarstents – insbesondere im Bereich von Gefäßabgängen – kann durch die Myokardkontraktion gelegentlich erschwert sein. Zur Ermöglichung einer dennoch korrekten Platzierung des Stents werden verschiedenen Techniken – entweder durch Induktion einer passageren Asystolie oder Reduktion der Kontraktionsamplitude durch eine passagere hochfrequente ventrikuläre Stimulation beschrieben⁹⁶. Um die für die letztere Option erforderliche Installation einer transvenösen Stimulation zu vermeiden, wurde von der Arbeitsgruppe um Lasa et al.⁹⁶ hierfür die transkoronare Stimulation in einer kleinen Serie eingesetzt. Durch eine Stimulation mit 150/min konnte die zuvor dokumentierte kontraktionsbedingte Dislokation des zu implantierenden Koronarstents von 4 mm auf 0,5 mm reduziert werden. Bei einer Effizienz der transkoronaren Stimulation von 96 % wurden in dieser Studie ebenfalls keine Komplikationen der transkoronaren Stimulation berichtet.

6. Schlussfolgerung

Anhand der klinischen und tierexperimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine temporäre transkoronare Stimulation unter Verwendung aktueller hydrophil beschichteter Koronardrähte eine sichere und zuverlässige Option zur Therapie stimulationspflichtiger Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen ist. Durch eine transkoronare Stimulation können die potentiellen Komplikationen einer transvenösen Stimulation – prophylaktisch oder unter Reanimationsbedingungen etabliert - vermieden werden.

Nach Optimierung des Stimulationssetups sowohl der indifferenten Anode (optimale Positionierung der epikutanen Patch-Elektrode sowie Verwendung intravasaler Coil-Elektroden) als auch der differentiellen Kathode (Isolation des Führungsdrahtes durch Ballonkatheter und Einsatz eines speziell beschichteten Führungsdrahtes) konnte für das Verfahren der transkoronaren Stimulation tierexperimentell eine 100%ige Stimulationseffizienz gezeigt werden. Hierbei wurden identisch niedrige Reizschwellen wie bei der transvenösen Stimulation erzielt. Die Zuverlässigkeit der Methode konnte auch nach Implantation eines metallischen Koronarstents sowie während Myokardischämie gezeigt werden.

Neben der antibradykarden Stimulation, insbesondere bei Verwendung eines radialen Zugangsweges, bestehen mit der antitachykarden Überstimulation bei ventrikulären Tachykardien während einer Koronarintervention sowie in der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik weitere potentielle Einsatzgebiete des transkoronaren Stimulationskonzeptes, welche Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte sind.

7. Zusammenfassung

Durch die Zunahme komplexer Koronarinterventionen, insbesondere bei Verwendung spezieller Techniken zur Thrombektomie, sowie der weitestgehenden Verbreitung der perkutanen Koronarangioplastie als Therapie der Wahl beim akuten Koronarsyndrom, ist mit einer Zunahme des Auftretens interventionsassoziiierter stimulationspflichtiger Bradykardien während der interventionellen Revaskularisation zu rechnen. Andererseits bleibt das individuelle Risiko des Auftretens relevanter stimulationspflichtiger Bradykardien schwer vorhersagbar und ist anhand einfacher klinischer und paraklinischer Parameter nicht sicher zu evaluieren.

Von den bislang zur Verfügung stehenden temporären Stimulationsverfahren ist die transvenöse temporäre Stimulation das effizienteste, jedoch aufgrund seiner Invasivität auch das komplikationsträchtigste Verfahren. Eine prophylaktische Installation einer transvenösen Stimulation kann bei Koronarinterventionen nicht empfohlen werden. Andererseits kann die Etablierung einer transvenösen Stimulation im Notfall jedoch kompliziert sein und ist insbesondere bei radialem Zugang nicht ohne weiteres möglich.

Vor diesem Hintergrund stellt bei bradykarden Rhythmusstörungen eine temporäre Myokardstimulation über den im Koronargefäß liegenden Führungsdraht eine attraktive Alternative zur transvenösen Stimulation dar, zumal Bradykardien meist nach Passage der Zielstenose mit beginnender Reperfusion auftreten. Die in der klinischen Studie erzielte Stimulationseffizienz von lediglich 87,5 % bei vergleichsweise hohen Reizschwellen führte zu einer detaillierten tierexperimentellen Evaluation der transkoronaren Stimulation. Neben verschiedenen Positionen der indifferenten epikutanen Patch-Elektroden und Validierung des unipolaren Stimulationskonzeptes durch eine unipolare transvenöse Stimulation wurde systematisch der Einfluss einer zusätzlichen Isolation des Führungsdrahtes mit einem Angioplastieballon untersucht. Durch Optimierung der transkoronaren Stimulationskonfiguration konnte eine 100%ige Stimulationseffizienz mit Reizschwellen, die der transvenösen Stimulation vergleichbar sind, erzielt werden. Ein speziell isolierend beschichteter Führungsdraht führte zu einer weiteren Senkung der Stimulationsreizschwellen der transkoronaren Stimulation; intravasale indifferente Elektroden können bei ausreichender Oberfläche eine sinnvolle

Alternative zur epikutanen Patch-Elektroden darstellen, so sich diese in Katheter- oder Schleusenmaterial implementieren lassen. Letztlich konnte die Zuverlässigkeit der Methode unter Verwendung aktueller Führungsdrähte auch unter Myokardischämie und nach Stentimplantation nachgewiesen werden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit wird die transkoronare Stimulation als Notfallstimulation bei Koronarinterventionen unter Verwendung einer posterioren Patch-Elektrode und bedarfsweise zusätzlicher Isolation des intrakoronaren Führungsdrahtes mit einem Ballonkatheter erfolgreich in unserem Katheterlabor in der klinischen Routine angewendet.

Neben der Therapie bradykarder Rhythmusstörungen während Koronarinterventionen könnte die Methode hier auch zur antitachykarden Überstimulation eingesetzt werden und erscheint potentiell auch als eigenständiges Konzept zur Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik geeignet. Diese Einsatzmöglichkeiten der transkoronaren Stimulation sind in weiteren Studien zu evaluieren.

8. Referenzen

- (1) Antoniucci D. Rheolytic thrombectomy in acute myocardial infarction: the Florence experience and objectives of the multicenter randomized JETSTENT trial. *J Invasive Cardiol* 2006;18 Suppl C:32C-34C.
- (2) Antoniucci D. Management of dysrhythmias during coronary AngioJet: how to minimize the need for temporary pacemaker during rheolytic thrombectomy. *J Invasive Cardiol* 2008;20(8 Suppl A):22A-24A.
- (3) Arnar DO, Xing D, Martins JB. Overdrive pacing of early ischemic ventricular tachycardia: evidence for both reentry and triggered activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(3):H1124-H1130.
- (4) Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of Body Mass Index and the Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease and Death in Middle-Aged Men. *Circulation* 2009.
- (5) Arzbaecher R, Jenkins JM. A review of the theoretical and experimental bases of transesophageal atrial pacing. *J Electrocardiol* 2002;35 Suppl:137-141.
- (6) Asano M, Mishima A, Ishii T, et al. Surgical treatment for right ventricular perforation caused by transvenous pacing electrodes: a report of three cases. *Surg Today* 1996;26:933-935.
- (7) Aude YW, Garza L. How to prevent unnecessary coronary interventions: identifying lesions responsible for ischemia in the cath lab. *Curr Opin Cardiol* 2003;18(5):394-399.
- (8) Banfic L, Vrkic KM, Vojkovic M, et al. Access site complications following cardiac catheterization assessed by duplex ultrasonography. *Coll Antropol* 2008;32(2):385-390.
- (9) Barold SS, Zipes DP. Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997: pp. 705-741.
- (10) Benjamin GC. Emergency Transvenous Cardiac Pacing. In: Roberts JR, Hedges JR, editors. *Clinical Procedures in Emergency Medicine*. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991: pp. 210-225.

- (11) Blankenship JC, Hellkamp AS, Aguirre FV, et al. Vascular access site complications after percutaneous coronary intervention with abciximab in the Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) trial. *Am J Cardiol* 1998;81:36-41.
- (12) Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, et al. [Percutaneous coronary interventions (PCI)]. *Clin Res Cardiol* 2008;97(8):513-547.
- (13) Brady-WJ J, Harrigan RA. Evaluation and management of bradyarrhythmias in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16(2):361-388.
- (14) Brembilla-Perrot B. Value of oesophageal pacing in evaluation of atrial arrhythmias. *Eur Heart J* 1994;15(8):1085-1088.
- (15) Buckingham TA. Temporary cardiac pacing. In: Parrillo JE, Bone RC, editors. *Critical Care Medicine - Principles of Diagnosis and Management*. St. Louis: Mosby; 1995: pp. 51-57.
- (16) Buckingham TA, Devine JE, Redd RM, Kennedy HL. Reperfusion arrhythmias during coronary reperfusion therapy in man. Clinical and angiographic correlations. *Chest* 1986;90(3):346-351.
- (17) Callans DJ, Hook BG, Josephson ME. Comparison of resetting and entrainment of uniform sustained ventricular tachycardia. Further insights into the characteristics of the excitable gap. *Circulation* 1993;87(4):1229-1238.
- (18) Cantor WJ, Mahaffey KW, Huang Z, et al. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(1):73-83.
- (19) Cantor WJ, Puley G, Natarajan MK, et al. Radial versus femoral access for emergent percutaneous coronary intervention with adjunct glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute myocardial infarction--the RADIAL-AMI pilot randomized trial. *Am Heart J* 2005;150(3):543-549.
- (20) Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94(8):1019-1025.
- (21) Chatelain P, Meier B, Belenger J, et al. Emergency cardiac pacing via coronary vessel during percutaneous coronary angioplasty. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985;78:1583-1587.

- (22) Chin K, Singham KT, Anuar M. Complications of temporary transvenous pacing. *Med J Malaysia* 1985;40(1):28-30.
- (23) Davis GK, Roberts DH. Experience and training in temporary transvenous pacing. *J R Coll Physicians Lond* 1996;30(5):432-434.
- (24) de Cock CC, Res JC, Hendriks ML, Allaart CP. Usefulness of a pacing guidewire to facilitate left ventricular lead implantation in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(4):446-449.
- (25) de la Serna F, Meier B, Pande AK, et al. Coronary and left ventricular pacing as standby in invasive cardiology. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;25:285-289.
- (26) Deckert A, Winkler V, Paltiel A, et al. Time trends in cardiovascular disease mortality in Russia and Germany from 1980 to 2002. *BMC Public Health* 2010;10:488.
- (27) DeLago A, El-Hajjar M, Kirnus M. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy. *J Invasive Cardiol* 2008;20(8 Suppl A):9A-11A.
- (28) Delhumeau A, Granry JC, Moreau X, et al. External cardiac pacing during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987;6:429-433.
- (29) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Richtlinien zur Herzschrittmachertherapie - Indikationen, Systemwahl, Nachsorge. *Z Kardiol* 1996;85:611-628.
- (30) Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95(1):20-26.
- (31) Donovan KD. Cardiac pacing in intensive care. *Anaesth Intensive Care* 1985;13:41-62.
- (32) Donovan KD, Dobb GJ, Lee KY. Hemodynamic benefit of maintaining atrioventricular synchrony during cardiac pacing in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19:320-326.
- (33) Donovan KD, Lee KY. Indications for and complications of temporary transvenous cardiac pacing. *Anaesth Intensive Care* 1985;13(1):63-70.
- (34) Dorros G, Crowley MJ, Simpson AJ, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation* 1983;67:723.

- (35) Dorsch A. *Kardiale Notfallsituationen (Manual Notfallmedizin)*. MMV Medizin-Verl.; 1994.
- (36) Dreifus LS, Fish C, Griffin JC, et al. Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Procedures (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1-13.
- (37) Dunn DL, Gregory JJ. Noninvasive temporary pacing: experience in a community hospital. *Heart Lung* 1989;18(1):23-28.
- (38) Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22(9):729-739.
- (39) Eichhofer J, Horlick E, Ivanov J, et al. Decreased complication rates using the transradial compared to the transfemoral approach in percutaneous coronary intervention in the era of routine stenting and glycoprotein platelet IIb/IIIa inhibitor use: a large single-center experience. *Am Heart J* 2008;156(5):864-870.
- (40) Faes TJ, van der Meij HA, de Munck JC, Heethaar RM. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiol Meas* 1999;20(4):R1-10.
- (41) Faibel HE, Frideensohn A, Hadas E, Schlesinger Z. [External cardiac pacing in a mobile intensive cardiac care unit]. *Harefuah* 1991;120(11):645-647.
- (42) Falk RH. External cardiac pacing. *Crit Care Med* 1986;14:931-932.
- (43) Falk RH, et al. Safety and efficacy of noninvasive cardiac pacing. *N Engl J Med* 1983;309:1166-1168.
- (44) Fearon WF, Yeung AC. Evaluating intermediate coronary lesions in the cardiac catheterization laboratory. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(1):1-7.
- (45) Fitzpatrick A, Sutton R. A guide to temporary pacing. *BMJ* 1992;304(6823):365-369.
- (46) Fu XH, Fan WZ, Gu XS, et al. Effect of intracoronary administration of anisodamine on slow reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2007;120(14):1226-1231.
- (47) Gandra SM, Rivetti LA. Experimental evidence of regional myocardial ischemia during beating heart coronary bypass: prevention with temporary intraluminal shunts. *Heart Surg Forum* 2002;6(1):10-18.

- (48) Gao RL, Yao KB, Chen JL, et al. Reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 1993;106(7):514-517.
- (49) Garcia AA. [Temporary transvenous pacing: a simple and safe technique?]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(11):1014-1016.
- (50) Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, et al. Access-site complications after rescue percutaneous coronary intervention during thrombolysis for acute myocardial infarction. *Z Kardiol* 2005;94:23-27.
- (51) Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, et al. Sex-related differences in the angiographic results of 14,500 cases referred for suspected coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19(1):9-14.
- (52) Giglioli C, Margheri M, Valente S, et al. Timing, setting and incidence of cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction submitted to primary percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2006;22(12):1047-1052.
- (53) Gilchrist IC, Cameron A. Temporary pacemaker use during coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1987;60(13):1051-1054.
- (54) Gilmore PS, Bass TA, Conetta DA, et al. Single site experience with high-speed coronary rotational atherectomy. *Clin Cardiol* 1993;16(4):311-316.
- (55) Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;105(1):26-32.
- (56) Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, et al. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2005;16(5):265-274.
- (57) Green DG, Society for Cardiac Angiography Officers and Trustees (editorial). Right heart catheterization and temporary pacemaker insertion during coronary arteriography for suspected coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984;10:429-430.
- (58) Greenspon AJ, Hsu SS, Borge R, et al. Insights into the mechanism of sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in a closed chest porcine model using a multielectrode "basket" catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(11):1501-1516.
- (59) Gülker H, Haverkamp W, Hindricks G, Ulbricht L. *Leitfaden zur Therapie der Herzrhythmusstörungen*. 3 ed. Berlin, New York: de Gruyter; 1998.

- (60) Haffajee CI. Temporary cardiac pacing: modes, evaluation of function, equipment, and trouble shooting. *Cardiol Clin* 1985;3(4):515-526.
- (61) Han YL, Liang M, Jing QM, et al. Adjunctive anti-tachycardia pacing therapy for patients with acute myocardial infarction during emergency percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2005;118(8):691-694.
- (62) Harjai KJ, Boura J, Grines L, et al. Comparison of effectiveness of primary angioplasty for proximal versus distal right coronary artery culprit lesion during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90(11):1193-1197.
- (63) Harris JP, Nanda NC, Moxley R, Manning JA. Myocardial perforation due to temporary transvenous pacing catheters in pediatric patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984;10(4):329-333.
- (64) Harvey JR, Wyman RM, McKay RG, Baim DS. Use of balloon flotation pacing catheters for prophylactic temporary pacing during diagnostic and therapeutic catheterization procedures. *Am J Cardiol* 1988;62(13):941-944.
- (65) Hatlestad D. The benefits of electricity: transcutaneous pacing in EMS. *Emerg Med Serv* 2002;31(9):38-5.
- (66) Hauser RG, Vicari RM. Temporary pacing. Indications, modes, and techniques. *Med Clin North Am* 1986;70(4):813-827.
- (67) Hedges JR. Developments in transcutaneous and transthoracic pacing during bradyasystolic arrest. *Ann Emerg Med* 1984;13:827-833.
- (68) Hedges JR, Feero S, Shultz B, et al. Prehospital transcutaneous cardiac pacing for symptomatic bradycardia. *Pace* 1991;14:1473-1478.
- (69) Heinroth KM, Carter JM, Buerke M, et al. Optimizing of transcatheter pacing in a porcine model. *J Invasive Cardiol* 2009;21(12):634-638.
- (70) Heinroth KM, Stabenow I, Moldenhauer I, et al. Temporary trans-catheter pacing by coated guidewires: a safe and reliable method during percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol* 2006;95(4):206-211.
- (71) Heinroth KM, Unverzagt S, Carter JM, et al. Transcatheter pacing in a porcine model - impact of guidewire insulation. *J Invasive Cardiol* 2011; 23(3):108-114.
- (72) Heinroth KM, Werdan K. Temporary pacemaker therapy. Transvenous, transcutaneous or transgastric? *Internist (Berl)* 2000;41(10):1019-1030.

- (73) Hesse EP, Perry JJ, Calder LA, et al. Sex differences in clinical presentation, management and outcome in emergency department patients with chest pain. *CJEM* 2010;12(5):405-413.
- (74) Heuser R, Houser F, Culler SD, et al. A retrospective study of 6,671 patients comparing coronary stenting and balloon angioplasty. *J Invasive Cardiol* 2000;12(7):354-362.
- (75) Ho KW, Koh TH, Wong P, et al. Complete atrioventricular block complicating acute anterior myocardial infarction can be reversed with acute coronary angioplasty. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(3):254-257.
- (76) Hoffmann E, Steinbeck G. Transkutane Stimulation zur Notfalltherapie von Herzrhythmusstörungen. *Internist* 1989;30:73-76.
- (77) Hoffmann R, Kleinhans E, Lambertz H, et al. Transoesophageal pacing echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1994;15(6):823-831.
- (78) Jain A. Early detection of myocardial ischemia after successful percutaneous coronary angioplasty. *Cardiology* 1997;88(6):533-539.
- (79) Jeilan M, Richardson G, Gershlick A. Transvenous pacing causing tamponade in patients receiving glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2007;19(2):E40-E42.
- (80) Jeremias A, Kutscher S, Haude M, et al. Chest pain after coronary interventional procedures. Incidence and pathophysiology. *Herz* 1999;24(2):126-131.
- (81) Jowett NI, Thompson DR, Pohl JE. Temporary transvenous cardiac pacing: 6 years experience in one coronary care unit. *Postgrad Med J* 1989;65(762):211-215.
- (82) Jurkovicova O, Cagan S. [Reperfusion arrhythmias]. *Bratisl Lek Listy* 1998;99(3-4):162-171.
- (83) Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(4):486-491.
- (84) Karakas M, Koenig W. CRP in cardiovascular disease. *Herz* 2009;34(8):607-613.

- (85) Kelly JS, Royster RL, Angert KC, Case LD. Efficacy of noninvasive transcutaneous cardiac pacing in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1989;70:747-751.
- (86) Kelly RV, Cohen MG, Runge MS, Stouffer GA. The no-reflow phenomenon in coronary arteries. *J Thromb Haemost* 2004;2(11):1903-1907.
- (87) Kelly RV, Cohen MG, Stouffer GA. Incidence and management of "no-reflow" following percutaneous coronary interventions. *Am J Med Sci* 2005;329(2):78-85.
- (88) Killeavy ES, Ferguson JJ, III. The use of temporary transvenous pacing catheters during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J* 1990;17(1):37-41.
- (89) Klein LS, Miles WM, Heger JJ, Zipes DP. Transcutaneous pacing: Patient tolerance, strength-interval relations and feasibility for programmed electrical stimulation. *Am J Cardiol* 1988;62:1126-1129.
- (90) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54(6):1496-1508.
- (91) Kohler H, Zink S, Scharf J, Koch A. Severe esophageal burn after transesophageal pacing. *Endoscopy* 2007;39 Suppl 1:E300.
- (92) Kotoku M, Tamura A, Naono S, Kadota J. Sinus arrest caused by occlusion of the sinus node artery during percutaneous coronary intervention for lesions of the proximal right coronary artery. *Heart Vessels* 2007;22(6):389-392.
- (93) Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VeGAS 2]). *Am J Cardiol* 2002;89(3):326-330.
- (94) Kusumoto FM, Goldschlager N. Medical progress: Cardiac pacing. *N Engl J Med* 1996;334:89.
- (95) Larsen AI, Hjørnevik AS, Ellingsen CL, Nilsen DW. Cardiac arrest with continuous mechanical chest compression during percutaneous coronary intervention. A report on the use of the LUCAS device. *Resuscitation* 2007;75(3):454-459.
- (96) Lasa G, Larman M, Gaviria K, et al. Coronary stent immobilization during angioplasty by transcatheter ventricular pacing via a guidewire. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(3):288-292.

- (97) Li Y, Honye J, Takayama T, Saito S. Generalized spasm of the right coronary artery after successful stent implantation provoked by intracoronary administration of ergonovine. *Int J Cardiol* 2007;119(2):251-254.
- (98) Linnemeier TJ, McCallister SH, Lips DL, et al. Radiation exposure: comparison of rapid exchange and conventional over-the-wire coronary angioplasty systems. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;30(1):11-14.
- (99) Luo Y, Li GL, Pan YZ, et al. [Reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction do not enhance myocardial injury]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35(2):164-167.
- (100) Luo Y, Lu L, Li GL, et al. [Analysis on correlative factors for occurrence of myocardial ischemia-reperfusion injury during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005;33(8):691-694.
- (101) Mabo P, Gras D, Leclercq C, Daubert C. [The esophageal approach in rhythmology]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88 Spec No 5:43-47.
- (102) MacCarthy P, Berger A, Manoharan G, et al. Pressure-derived measurement of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):216-220.
- (103) Madsen JK, Pederson F, Grande P, Meibom J. Normal myocardial enzymes and normal echocardiographic findings during noninvasive transcutaneous pacing. *Pace* 1988;11:1188-1193.
- (104) Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM, et al. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' in TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias. *Europace* 2008;10(8):988-997.
- (105) Makaryus AN, Garyali S, Day G, et al. Efficacy of rheolytic thrombectomy in early versus late myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2006;19(2):135-140.
- (106) Mandak JS, Blankenship JC, Garnder LH, et al. Modifiable risk factors for vascular access site complications in the IMPACT II trial of angioplasty with versus without eptifibatide. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1518-1524.
- (107) McEneaney DJ, Cochrane DJ, Enderson JA, Adgey AAJ. Ventricular pacing with a novel gastroesophageal electrode: A comparison with external pacing. *Am Heart J* 1997;133:674-680.
- (108) McNulty PH, Rice KS, Saraiya RB, et al. Usefulness of temporary left ventricular pacing through the coronary sinus as an adjunct to transfemoral percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(8):1055-1057.

- (109) Meier B. Coronary pacing for bradycardia during balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1984;311(12):800.
- (110) Meier B, Rutishauser W. Coronary pacing during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1985;71:557-561.
- (111) Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149(4):670-674.
- (112) Meyners W, Peters S, Trümmel M, Koehler B. Successful recanalization of an occluded coronary artery by percutaneous coronary intervention, systemic administration of tirofiban, a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, and intracoronary thrombolysis with alteplase. *Z Kardiol* 2004;93:407-412.
- (113) Mitamura H, Ohm OJ, Michelson EL, et al. Importance of the pacing mode in the initiation of ventricular tachyarrhythmia in a canine model of chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(1):99-103.
- (114) Mixon TA, Cross DS, Lawrence ME, et al. Temporary coronary guidewire pacing during percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61(4):494-500.
- (115) Mixon TA, Dehmer GJ, Santos RA, et al. Guidewire pacing safely and effectively treats bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy and precludes the need for transvenous pacing: the Scott & White experience. *J Invasive Cardiol* 2008;20(8 Suppl A):5A-8A.
- (116) Mooss AN, Ross WB, Esterbrooks DJ, et al. Ventricular fibrillation complicating pacemaker insertion in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8(3):253-259.
- (117) Moukarbel GV, Dakik HA. Diffuse coronary artery spasm induced by guidewire insertion. *J Invasive Cardiol* 2003;15(6):353-354.
- (118) Movahed MR, Butman SM. The pathogenesis and treatment of no-reflow occurring during percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9(1):56-61.
- (119) Murphy JJ. Current practice and complications of temporary transvenous cardiac pacing. *Brit Med J* 1996;312:1134.
- (120) Murphy JJ, Frain JP, Stephenson CJ. Training and supervision of temporary transvenous pacemaker insertion. *Br J Clin Pract* 1995;49(3):126-128.

- (121) Nabel EG, Shook TL, Meyerovitz M, et al. Detection of pacing-induced myocardial ischemia by endocardial electrograms recorded during cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(5):983-992.
- (122) Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94(10):2424-2428.
- (123) Nielsen AP, Cashion WR, Spencer WH, et al. Long-term assessment of unipolar and bipolar stimulation and sensing thresholds using a lead configuration programmable pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5):1198-1204.
- (124) Nolewajka AJ, Goddard MD, Brown TC. Temporary transvenous pacing and femoral vein thrombosis. *Circulation* 1980;62(3):646-650.
- (125) Ohm OJ, Mitamura H, Michelson EL, et al. Ventricular tachyarrhythmia initiation in a canine model of recent myocardial infarction. Comparison of unipolar cathodal, anodal and bipolar stimulation. *Cardiology* 1987;74(3):169-181.
- (126) Panescu D, Webster JG, Stratbucker RA. Modeling current density distributions during transcutaneous cardiac pacing. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994;41(6):549-555.
- (127) Panescu D, Webster JG, Tompkins WJ, Stratbucker RA. Optimisation of transcutaneous cardiac pacing by three-dimensional finite element modelling of the human thorax. *Med Biol Eng Comput* 1995;33(6):769-775.
- (128) Parakh N, Asotra S, Singh S, et al. Transcoronary pacing: are the modern wires effective? *Indian Heart J* 2009;61(2):160-162.
- (129) Parker GW, Michael LH, Entman ML. An animal model to examine the response to environmental stress as a factor in sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1987;60(18):9J-14J.
- (130) Piessens J, Vrolix M, Sionis D, et al. The value of the intracoronary electrogram for the early detection of myocardial ischaemia during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991;12(11):1176-1182.
- (131) Popma JJ. Conclusion: Novel approaches to managing bradycardia during coronary rheolytic thrombectomy. *J Invasive Cardiol* 2008;20(8 Suppl A):25A.
- (132) Qian J, Ge J, Baumgart D, et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. *Am Heart J* 2000;140(3):502-510.

- (133) Quintel M, et al. Nichtinvasive transthorakale Herzschrittmacher in der präklinischen Notfalltherapie (abstract). *Intensivmed* 1991;29:447.
- (134) Rosenthal E, Thomas N, Quinn E, et al. Transcutaneous pacing for cardiac emergencies. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11(12):2160-2167.
- (135) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-1428.
- (136) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961-972.
- (137) Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009;5(1):50-56.
- (138) Sheikh A, Baig K. An audit of the use and complications of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in percutaneous coronary intervention against national UK standards. *Cardiovasc Revasc Med* 2006;7(4):237-239.
- (139) Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-847.
- (140) Silva JA, Ramee SR, Cohen DJ, et al. Rheolytic thrombectomy during percutaneous revascularization for acute myocardial infarction: experience with the AngioJet catheter. *Am Heart J* 2001;141(3):353-359.
- (141) Siudak Z, Zawislak B, Dziewierz A, et al. Transradial approach in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with abciximab results in fewer bleeding complications: data from EUROTRANSFER registry. *Coron Artery Dis* 2010;21(5):292-297.
- (142) Starr DS, Lawrie GM, Morris GC, Jr. Acute and chronic stimulation thresholds of intramyocardial screw-in pacemaker electrodes. *Ann Thorac Surg* 1981;31(4):334-338.
- (143) Syverud SA, Dalsey WC, Hedges JR, et al. Transcutaneous cardiac pacing: Determination of myocardial injury in a canine model. *Ann Emerg Med* 1983;12:745-748.
- (144) Szerlip M, Grines CL. The current role of AngioJet rheolytic thrombectomy in acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2010;22(10 Suppl B):21B-22B.

- (145) Tani S, Watanabe I, Kida T, et al. Unexpected coronary vasospasm of a contralateral artery during balloon angioplasty. *Heart Vessels* 2005;20(2):82-84.
- (146) Terkelsen CJ, Sorensen JT, Kalltoft AK, et al. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;104(12):1641-1646.
- (147) Valero SJ, Moreno R, Reyes RM, et al. Pharmacological approach of no-reflow phenomenon related with percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008;6(2):125-129.
- (148) Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-2945.
- (149) Volkmann H, Dannberg G, Heinke M, Kuhnert H. Termination of tachycardias by transesophageal electrical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 2):1962-1966.
- (150) Von Sohsten R, Kopistansky C, Cohen M, Kussmaul WG, III. Cardiac tamponade in the "new device" era: evaluation of 6999 consecutive percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2000;140(2):279-283.
- (151) Vukmir RB. Emergency cardiac pacing. *Am J Emerg Med* 1993;11:166-176.
- (152) Vukov LF, Johnson DQ. External transcutaneous pacemakers in interhospital transport of cardiac patients. *Ann Emerg Med* 1989;18:738-740.
- (153) Wehrens XH, Doevendans PA, Ophuis TJ, Wellens HJ. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 2000;139(3):430-436.
- (154) Wei JY, Markis JE, Malagold M, Braunwald E. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(4):796-801.
- (155) Werdan K. Akute Koronarsyndrom - Herzinfarkt und instabile Angina pectoris. In: Madler C, Jauch KW, Werdan K, editors. *Das NAW-Buch - Praktische Notfallmedizin*. 2 ed. München Wien: Urban&Schwarzenberg; 1998: pp. 385-439.

- (156) Whisenant BK, Baim DS, Kuntz RE, et al. Rheolytic thrombectomy with the Possis AngioJet: technical considerations and initial clinical experience. *J Invasive Cardiol* 1999;11(7):421-426.
- (157) Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-2555.
- (158) Winner S, Boon N. Clinical problems with temporary pacemaker prior to permanent pacing. *J Royal Coll Physicians* 1989;23:161-163.
- (159) Wiper A, Kumar S, MacDonald J, Roberts DH. Day case transradial coronary angioplasty: a four-year single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(4):549-553.
- (160) Zahn R, Fraiture B, Siegler K-E, et al. Effectiveness of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab during percutaneous coronary interventions (PCI) in clinical practice at a single high-volume center. *Z Kardiol* 2003;92:438-444.
- (161) Zeymer U, Zahn R, Hochadel T, et al. Indications and complications of invasive diagnostic procedures and percutaneous coronary interventions in the year 2003: Results of quality control registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Z Kardiol* 2004;93:392-398.
- (162) Zhou T, Zhou SH, Liu JN, et al. [Prevalence and risk factors of peri-procedure electrical storm in acute myocardial infarction patients underwent emergency percutaneous coronary intervention]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2010;38(4):337-341.
- (163) Zhu DW. The potential mechanisms of bradyarrhythmias associated with AngioJet thrombectomy. *J Invasive Cardiol* 2008;20(8 Suppl A):2A-4A.
- (164) Zoll PM. External noninvasive temporary cardiac pacing: clinical trials. *Circulation* 1995;71:937-944.

I Thesen

- 1) Das individuelle Risiko eines Patienten, während einer Koronarintervention eine stimulationspflichtige Bradykardie zu entwickeln, ist anhand klinischer und paraklinischer Parameter nicht sicher vorherzusagen.
- 2) Eine unipolare transkoronare Stimulation über den im Koronargefäß liegenden Führungsdraht ist bei Bradykardien im Rahmen von Koronarinterventionen eine sichere und zuverlässige Alternative zu transvenösen Stimulation.
- 3) Bei Verwendung epikutaner Patch-Elektroden sind die elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation und die Stimulationseffizienz abhängig von der optimalen Position der Patch-Elektrode.
- 4) Die Isolation des koronaren Führungsdrahtes mittels eines Angioplastieballons führt zu einer deutlichen Verbesserung der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation mit einer 100%igen Stimulationseffizienz.
- 5) Intravasale Coil-Elektroden als indifferente Anode der transkoronaren Stimulation sind bei ausreichender Oberfläche eine Alternative zu epikutanen Patch-Elektroden.
- 6) Ein speziell elektrisch isolierend beschichteter Führungsdraht liefert optimale Ergebnisse der elektrischen Parameter der transkoronaren Stimulation.
- 7) Eine transkoronare Stimulation ist auch nach Implantation eines metallischen Koronarstents sowie während Myokardischämie sicher durchführbar.

II Akademischer Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geboren 19.05.1969 in Magdeburg
Staatsangehörigkeit Deutsch

Universitäre Ausbildung

1989: Aufnahme Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle
Wittenberg
1991: Physikum
1992: 3monatige Anstellung als Guest Researcher im National
Institute for Occupational Safety and Health Cincinnati
(USA) im Rahmen der Promotion
1994: Staatsexamen
1994-1995: Pflichtassistentz an der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg
1996: Promotion zum Dr. med.

Klinisch-wissenschaftlicher Werdegang

1995-1997: Arzt im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin III der Martin-
Luther-Universität Halle-Wittenberg
04/97-09/98: Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin III der Martin-
Luther-Universität Halle-Wittenberg
10/98-05/99: Hospitation im Marienhospital Herne, Medizinische Klinik II
der Ruhr-Universität Bochum
seit 06/99: Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin III
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
seit 2003: Facharzt für Innere Medizin
seit 2005: Subspezialisierung Kardiologie
seit 2005: Oberarzt in der Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg
2006/2007: Europäisches Fellowship Rhythmologie

III Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig war.

Halle, den 10.03.2011

Konstantin Heinroth

IV Danksagung

Für die Unterstützung und Förderung möchte ich mich bei meinen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern Prof. Dr. med. W. Teichmann und Prof. Dr. med. K. Werdan bedanken.

Ich danke Herrn Dr. med. R. Prondzinsky, Frau Dr. med. I. Stabenow und Herrn Prof. Dr. M. Buerke, die mit Ihrer klinischen Erfahrung und konstruktiven Diskussionen wesentlich zur Entwicklung und Umsetzung des Studienkonzeptes der transkoronaren Stimulation beitrugen.

Mein Dank gilt Frau Dr. S. Unverzagt und Frau Dr. I. Moldenhauer stellvertretend für die Mitarbeiter des KKS Halle, welche die klinische Studie begleiteten und die statistische Auswertung unterstützten.

Allen Mitarbeitern des IMTR Rottmersleben danke ich für Hilfe bei der Umsetzung der tierexperimentellen Untersuchungen.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meine Familie richten, die mich auf dem langen Weg zu dieser Arbeit mit viel Verständnis unterstützt hat.