

W. Böttcher
F. Merkle
H.-H. Weitkemper

Historische Entwicklung der künstlichen Stimulation des Herzens

Eingegangen: 6. Dezember 2002
Akzeptiert: 6. Januar 2003

Historical development of artificial cardiac electrostimulation

■ **Zusammenfassung** Mit dem Nachweis der Wirkung des Galvanismus auf das tierische Herz durch Schmuck und Alexander von Humboldt im achtzehnten Jahrhundert begann die Geschichte der künstlichen elektrischen Stimulation des Herzens. Zu Beginn des neunzehnten Jahrhunderts experimentierten Bichat, Nysten und Aldini erstmals mit der Stimulation des menschlichen Herzens. Krimer und Steiner entwickelten erste Möglichkeiten zur Lebenserhaltung durch Elektropunktion des Herzens. Am Ende des neunzehnten Jahrhunderts waren es besonders von Ziemssen und McWilliam, die eine Beeinflussung eines Herzrhythmus durch wiederholte Stimuli beweisen konnten. Lidwill und Hyman entwickelten in den zwanziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts erste externe Herzschrittmacher. Vor genau fünfzig Jahren konnten Zoll und, nach herzchirurgischen Eingriffen, Lillehei Patienten mittels tagelanger externer Stimulation am Leben halten. Wenige Jahre später wurden durch Senning und Elmquist und nachfolgend auch durch Chardack und Greatbatch Herzschrittmacheraggregate entwickelt, die implantiert werden konnten.

■ **Summary** The history of the artificial electrical stimulation of the heart began with Schmuck's and Alexander von Humboldt's evidence of the effect of galvanism on the animal heart. At the beginning of the nineteenth century Bichat, Nysten and Aldini for the first time experimented with stimulation of the human heart. Krimer and Steiner developed first methods for life support by electrical stimulation of the heart. At the end of the nineteenth century von Ziemssen and McWilliam were able to demonstrate an influence on the heart rhythm by repeated stimuli. External pacemakers were developed in the 1920s by Lidwill and Hyman. Exactly fifty years ago, Zoll was able to support cardiological patients and Lillehei patients after cardiac surgery with external stimulation for several days. A few years later, implantable pacemakers were developed by Senning and Elmquist followed by Chardack and Greatbatch.

■ **Schlüsselwörter** Herzschrittmacher – Elektrostimulation – Geschichte – Galvanismus

■ **Key words** Cardiac pacemaker – electrostimulation – history – galvanism

Wolfgang Böttcher (✉) · Frank Merkle
Deutsches Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax-
und Gefäßchirurgie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany
E-Mail: boettcher@dhzb.de

Heinz-Hermann Weitkemper
Herz- und Diabeteszentrum
Nordrhein-Westfalen
Bad Oeynhausen, Germany

Intraoperativ gelegte passagere epikardiale Schrittmacherelektroden sichern nicht selten das Überleben von Patienten mit Defekten des kardialen Reizleitungssystems nach herzchirurgischen Eingriffen. Häufiger kann in der frühen postoperativen Phase mittels temporärer elektrischer Stimulation eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen Situation erzielt werden. Bei dauerhaften Problemen stehen heute miniaturisierte, multiprogrammierbare implantierbare Herzschrittmacher zur Verfügung.

Vor fünfzig Jahren wurde erstmals ein Patient durch eine tagelange elektrische Stimulation des Herzens erfolgreich am Leben gehalten. Ein Anlass, auf die historische Entwicklung dieses heute selbstverständlichen, aber lebenserhaltenden Hilfsmittels, zurückzublicken.

Erste Versuche, das Herz zu stimulieren

Luigi Galvani berichtete 1791 unter dem Titel „De viribus electricitatis in motu musculari commentarius“ über elektrische Stimulation der Muskeln von Fröschen (1) und erwähnte Veränderungen der Geschwindigkeit und der Stärke des Pulses als eine der Auswirkungen der künstlichen Elektrizität (2). Zu dieser Zeit war die direkte Wirkung auf das Herz zunächst noch umstritten. So konnte Eusebius Valli 1791 am Herzen eines Hundes, „obwohl es noch rauchte“, mittels Galvanismus „keine Zusammenziehung bewirken“ (3, 4). Sömmering und Karl August Wilhelm Behrends stellten 1792 in Mainz Experimente an, in der besonderen Absicht, den Einfluss des neuen Reizmittels Galvanismus auf das tierische Herz zu versuchen. Die Resultate ihrer Experimente bei Fröschen, Hunden, Katzen und Kaninchen gingen dahin,

„dass ein Thierherz keine Veränderung vom Galvanismus erleide“. Der Schluss, den sie aus ihren Wahrnehmungen zogen, war, „dass ein Herz ganz nervenlos“ sei (4).

Alexander von Humboldt wies darauf hin, dass Edmund Joseph Schmuck in Mannheim „die Erregbarkeit des Herzens für das galvanische Fluidum zuerst“ bemerkt habe. Schmuck hatte 1792 in seiner Monographie „Beiträge zur nähern Kenntniss der thierischen Elektrizität“ (Abb. 1) beschrieben: „Es ist hinlänglich bewiesen, dass die Elektrizität ein sehr wirksames Reizungsmittel ist“, und dass er einen „bairischen Mops“ durch seine „Elektrisiermaschine wieder in das Leben zurück gerufen“ habe. „Ich glaube daher, dass man beim Scheintode die Elektrizität nicht vernachlässigen soll“, und bemerkte: „dass sie bei vielen die Anzahl der Pulsschläge vermehrt“. Das Herz eines toten Frosches hatte er durch elektrische Stimulation zu schwachen Bewegungen anregen können und bei einem Hund, der schon zu erkalten anfang, zog sich das Herz nach Berührung mit seinem Konduktor zusammen (5).

Im Oktober 1792 stellte Schmuck weitere Versuche über die „Galvanische thierische Electricität“ an und teilte dies in einem Brief an Sömmering am 20. Januar 1793 mit. Schmuck gelang es, „das Herz einer Schildkröte, wenn es eben aufgehört hat sich von selbst zu bewegen“, galvanisch zu stimulieren: „so zeigt das Herz seine Bewegung, sobald man beyde Halbmethalle durch Zink oder Silber in Verbindung bringt“ (6). Auch mit dem Herzen einer Henne gelang ihm ein ähnlicher Versuch (6).

Am 18. März 1793 gelang es auch Richard Fowler am Herzen eines Frosches mit Hilfe von Stäben aus reinem Silber einerseits und Zink andererseits zu stimulieren: „Als ich die entgegengesetzten Enden dieser Stäbe in Berüh-

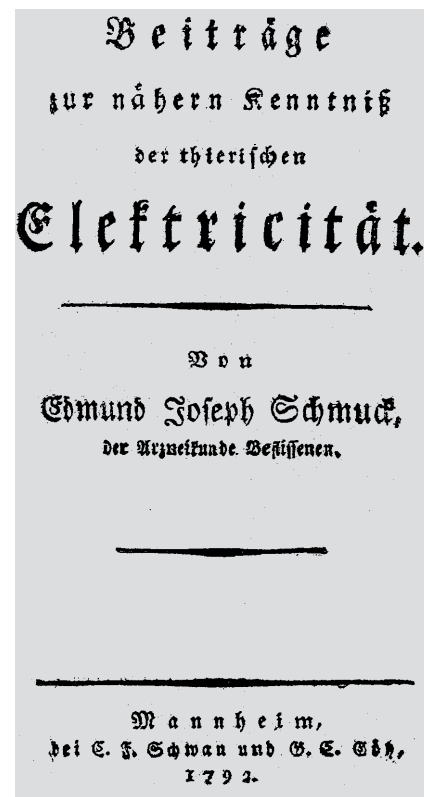


Abb. 1 Titelblatt des Buches von Schmuck (1792), in dem erstmals die Erregbarkeit des Herzens beschrieben wurde (5)

rung mit einander brachte; so zog sich zuerst das Ohr, und dann die Kammer des Herzens augenblicklich zusammen; und dieses Zusammenziehen wurde so oft wiederholt, als die Enden der Metallstäbe in Berührung mit einander gebracht wurden“ (7).

Auch Alexander von Humboldt beschrieb 1797 in Bezug auf den Galvanismus die Idee, dass „eine so heftige Art der Stimulation zur Wiedererweckung vom Scheintode genützt werden könnte“ (8). Er wählte zunächst Vögel für seine Experimente, und konnte mit einem Zinkplättchen im Schnabel und Silber im After im Moment des Kontaktes wiederbeleben. „An zwei Canarienvögeln ist mir ein ähnlicher Versuch gelungen und ich zweifle nicht, dass derselbe ein Mittel in die Hand giebt, Stubenvögel, welche ins Wasser gefallen und scheinbar todt sind, blei-

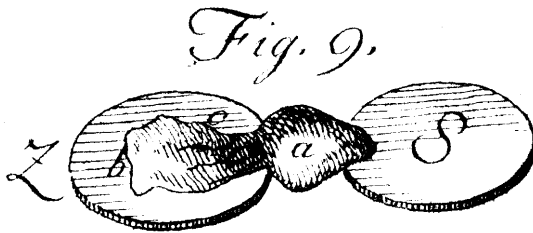


Abb. 2 Webers Versuch (1802): „Man legt nur den Theil, der die Nerven zum Herzen, in sich hält, auf eine Zinkplatte, und deren Herzmuskel über Silber, berührt dann Zink und Silber mit der Pincette: Erfolg. Das Herz, das vorher binnen einer Secunde beiläufig einmal schlug, schlägt itzt siebenmale.“ (4)

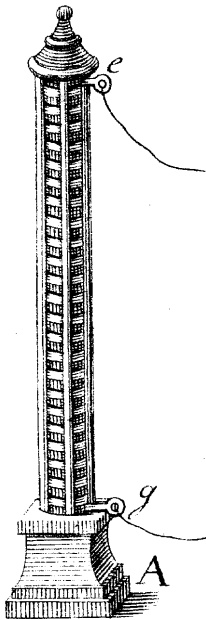


Abb. 3 Die wichtigste Quelle des Galvanismus war die Voltaische Säule: „Diese besteht aus einem Fußgestelle A, auf welchem die Metallplatten und die befeuchteten Scheiben übereinander gelegt werden... Die Zahl der Platten muss immer beträchtlich groß=50 bis 60 etc. sein... Unter den Metallen, die zu Platten gebraucht werden können, hat Silber mit Zink den Vorzug... Die Säule hat, wie es aus ihrem Bau erhellet, zwei Extreme – eine unterste und oberste Endplatte... An die Säulenextreme sind Drähte anzumachen, um das galvanische Agens beliebig leiten zu können... Weil die Wirkung der Voltaischen Säule dem elektrischen Schläge sehr gleich kommt, so beliebte vielen Naturforschern der Name einer galvanischen Batterie.“ (4)

bend ins Leben zurück zu rufen... Durch solche Entdeckungen kann die Physiologie einen Theil der großen Schuld abtragen welche die thierische Schöpfung wegen so vieler (oft unnützer) Metzeleien

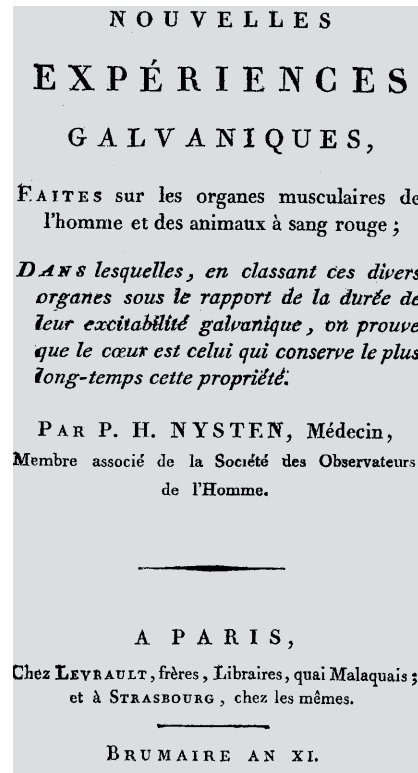


Abb. 4 Titelblatt des Buches von Nysten (1802), in dem erstmals die erfolgreiche galvanische Erregung des menschlichen Herzen beschrieben wurde (10)

an sie zu fordern hat“. Gemeinsam mit seinem Bruder Wilhelm entnahm er einem Fuchs und anschließend Kaninchen die Herzen und führte daran galvanische Experimente durch: „Bei jedem Contacte der Metalle wurde der Tact der Herzschläge sichtbar verändert. Sie nahmen an Schnelligkeit und vorzüglich an Stärke und Höhe zu“ (8).

Im Jahre 1798 versuchte Xavier Bichat das menschliche Herz bei durch die Guillotine Hingerichteten durch die Wirkung des Galvanismus zu stimulieren. Etwa 30–40 Minuten nach der Exekution gelang es ihm jedoch niemals, „die geringste Bewegung auszulösen“ (9).

Erfolgreicher war Pierre Humbert Nysten 1802: Ihm gelang es, den rechten Vorhof und Ventrikel eines hingerichteten Kriminellen 49 Minuten nach dessen Enthauptung durch den Einfluss der Elektrizität zu stimulieren. Er hatte sich zuvor die Erlaubnis des Polizeipräfekten einholen müssen und durfte dann, in einer Grube auf dem Friedhof, nach Thorakotomie seine Experimente durchführen (10).

Giovanni Aldini, ein Neffe Galvanis, versuchte bei im Januar und Februar 1802 zu Bologna Hingerichteten das Herz zu stimulieren: „Nachdem der Herzbeutel geöffnet war, brachte ich den Leiter erst an die Oberfläche und dann in die Substanz des Herzens, um zu sehen, ob die Fibern noch oscillieren würden; aber alle Versuche waren vergebens. Vielleicht war dieser Mangel der Zusammenziehungskraft der fehlenden thierischen Wärme und Feuchtigkeit zuzuschreiben, welche zwey Stunden nach dem Tode nicht mehr vorhanden war; und es wird gut seyn, den Versuch mit Beobachtung gewisser Vorsichtsregeln und Umstände und besonderer Rücksichten zu wiederholen, um den Erfolg zu sichern“ (11).

Bei einem am 17. Januar 1803 zu London Gehenkten, der nach der Hinrichtung, bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt, noch eine Stunde auf dem Platz von Newgate ausgestellt worden war, konnte dann auch Aldini die Wirkung des Galvanismus auf das Herz nachweisen: „Bey diesem Versuche wurde der Bogen in die rechte Herzhöhle gebracht, wo be-

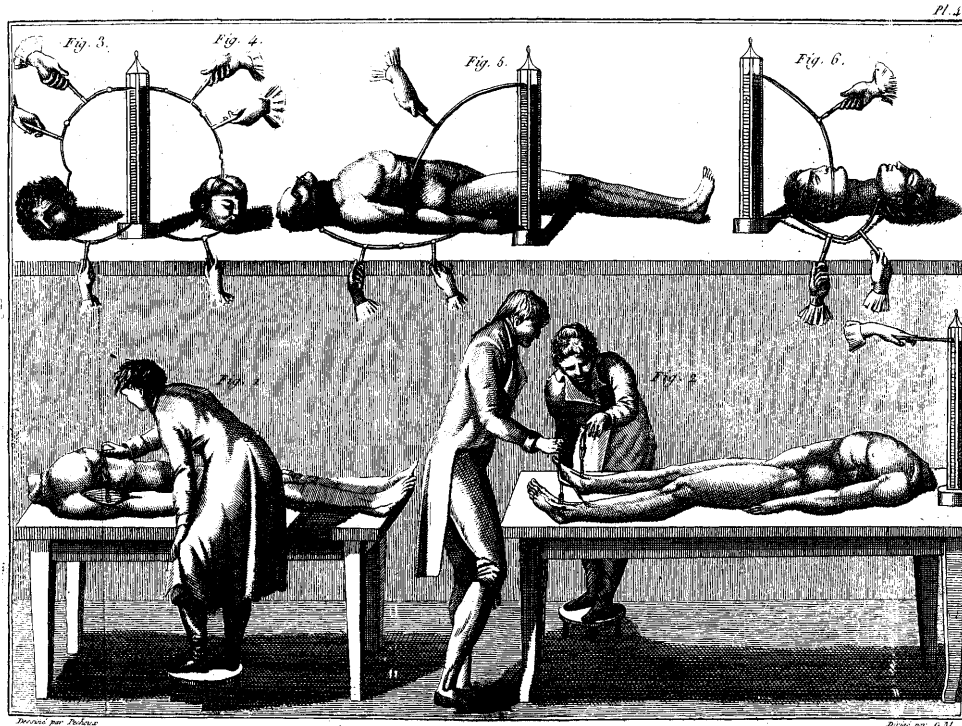


Abb. 5 Darstellung des Aldini, während galvanische Experimente an Enthaupteten durchgeführt wurden. Auch Aldini konnte mit Hilfe einer Voltaschen Säule das menschliche Herz stimulieren (63)

trächtliche Zusammenziehungen, vorzüglich in dem rechten Herzohr, entstanden, dahingegen das linke Herzohr sich viel schwächer zusammenzog“. Er schlussfolgerte: „Der Galvanismus ist ein äußerst wirksames Mittel zur Wiederbelebung der erloschenen Lebenskräfte, und alle gegen den Scheintod anzuwendenden Mittel gewinnen durch die Verbindung mit dem Galvanismus beträchtlich an Thätigkeit und Energie; durch diese Verbindung wird die Heilmittellehre bereichert und verspricht schnellere und gewissere Hülfe, als wenn jedes Mittel besonders angewendet würde“ (11).

Bereits 1829 hatte Krimer in Aachen im Anschluss an die erfolglose Applikation von „Tabackrauchklystiren“ „die in neuerer Zeit bei Versuchen an ersäuftten Thieren so wohlthätig befundene Acupunctur in das Herz vorgenommen“. Er führte bei einem 12-jährigen ertrunkenen Jungen Nadeln

ein, mittels derer „eine elektrische Einwirkung durch dieselben unmittelbar auf das Herz“ ermöglicht werden sollte (12). Seine Bemühungen hatten jedoch keinen Erfolg. Von der Anwendung dieser Art der „Electropunctur des Herzens“ wurde anschließend auch von anderen Autoren berichtet.

Mit der Einführung der Chloroform-Narkose in der Mitte des 19. Jahrhunderts (13) wurde die Situation des plötzlichen Herzstillstandes zum häufigeren Problem. Steiner berichtete 1871, dass sich die Société d’émulation in Paris und die Medical and Chirurgical Society of London im Zeitraum zwischen 1853 und 1864 mit der Frage beschäftigten, wie den häufigen Zwischenfällen während der Narkose mit Chloroform beizukommen sei: „Es ist ein gemeinschaftliches Ergebnis der Untersuchungen der schon genannten Chloroform-Comité’s, dass die Einleitung der künstlichen Respirati-

on, die Einführung von Sauerstoffgas, endlich die Erregung des Herzens mittels des Galvanismus, die geeignetsten Wiederbelebungsmitel in gefährdrohenden Zufällen der Chloroformnarcose seien“ (14). In dem Bericht der Royal Medical and Chirurgical Society heißt es 1864 in Bezug auf Chloroform-Zwischenfälle: „In einigen Umständen, wenn das Herz sich nicht mehr bewegt, wurden verblüffende Erfolge erzielt, indem man den Galvanismus direkt mit einer Nadel ins Herz anwandte“ (15).

Steiner gibt an, dass schon „ein Paar Mal auch vom Galvanismus des Herzens als Wiederbelebungsmitel Gebrauch gemacht wurde, aber immer erst dann, wenn bereits alle anderen durch längere Zeit fortgesetzten Belebungsmitel fruchtlos geblieben waren. In diesen Fällen ist auch der Galvanismus ganz erfolglos geblieben“. Steiner beschreibt in

diesem Zusammenhang einen Fall des Jahres 1870 in Billroths Klinik, bei dem ein Mädchen während der Chloroformnarkose in rasch zunehmende Synkope verfiel: „alle Wiederbelebungs mittel vergeblich, auch der schließlich angewendete Galvanismus des Herzens. Als der Strom eingeleitet wurde, noch eine schwache Nadel drehung, zugleich die letzte. Die Erregbarkeit des Herzens war schon ganz erloschen“. Steiner befürwortete eine frühzeitige Anwendung des Galvanismus des Herzens. „Es ist begreiflich, dass man sich zum Galvanismus des Herzens immer nur im äußersten Fall entschloss, die Anwendung dieses Mittels als das „ultimum refugium“ betrachtete, da man einerseits meinte, die elektrische Reizungsfähigkeit des Herzens erhalte sich noch längere Zeit nach dem Stillstande desselben – Sichereres war darüber nicht bekannt, – andererseits die damit verbundene Herzacupunctur an sich schon für sehr gefährlich erachtete; glaubten und glauben doch noch Manche, dass lebensgefährdende Myo- und Pericarditis unausbleibliche Folgen hiervon sein müssten“. Nach Anregung durch seinen Lehrer Professor Billroth hatte Steiner 1870 „todtchloroformirte“ Katzen, Kaninchen, Hunde und Pferde durch die „Electropunctur des Herzens“ wiederbelebt. Steiner fand jedoch nach Tierexperimenten „bei genauer Untersuchung der Einleitungsstelle des Stromes, sowohl einige Stunden danach, als auch 8–14 Tage später, nie etwas von Verschorfung, Carditis, kurz absolut keine pathologische Veränderung“.

Thomas Green berichtete dann 1872 von mehreren Fällen, bei denen durch Chloroformnarkose eine Paralyse des Herzens auftrat, und die mittels galvanischer Stimulation überlebten. Dabei wurde eine transportable Stromquelle mit Elektroden am Hals und der Region über den linken unteren

Rippen verbunden. In seinem Krankenhaus seien so nach 1858 alle dieser Patienten mit obiger Methode erfolgreich wiederbelebt worden (16).

Hugo Wilhelm von Ziemssen berichtete 1882 von Untersuchungen an der 46-jährigen Tagelöhnerin Catharina Serafin (17). Bei dieser Patientin war vier Jahre zuvor aufgrund eines Tumors ein großer Teil der vorderen Rippenwand entfernt worden. Die äußere Haut der Brustwand war in die sich bildende Höhle eingestülpt. In dieser Höhle konnten nun die Bewegungen des Herzens wahrgenommen werden. Damit war erstmals am lebenden Menschen die Möglichkeit des Nachweises der Wirksamkeit elektrischer Stimulation gegeben. Die Bewegungen konnten zu jener Zeit als „Cardiogramm“ mit einem Ludwig'schen Kymographion oder einer Marey'schen Cardiographentrommel aufgezeichnet werden, indem man die Aufnahmetrommel sanft gegen das Herz andrückte, denn das erste Oberflächen-Elektrokardiogramm konnte Augustus Désiré Waller erst fünf Jahre später präsentieren (18).

Von Ziemssen führte elektrische Stimulationsexperimente aus, indem ein Pol am Herzen appliziert wurde, während der andere Pol mit breiter Elektrodenplatte auf der Scapula oder auf dem Sternum stand. „Schon die ersten Versuche mit höheren Stromintensitäten stellten die Thatsache fest, dass das Herz sehr exact durch den galvanischen Reiz in Energie und Form der Contraction, sowie in Frequenz und Rhythmus der Schlagfolge beherrscht werden kann“. „Auf diese Weise konnte dem Herzen jede beliebige Frequenz und jeder Rhythmus octroyirt werden, zunächst allerdings nur für Frequenzen, welche über der Normalfrequenz liegen“. „Die aus meinen Versuchen sich ergebende Thatsache, dass der galvanische Strom bei genügender Stärke am menschlichen Herzen nicht

nur die Schlagfolge ändern, sondern auch dem jeweiligen Erregbarkeitszustande der Ganglien einen erheblichen Zuwachs verschaffen kann, legte den Gedanken an eine therapeutische Verwerthung des galvanischen Reizes in Zuständen von Herzschwäche etc. nahe“ (17).

In seinem Werk „Die Electricität in der Medicin“ bemerkte von Ziemssen 1887: „Wirksam ist das Verfahren sicherlich, und es wäre im hohen Grade erfreulich, wenn es gelänge, die Bedenken, welche der Herzstich immer erwecken wird, durch percutane Erregung des Herzens zu umgehen, ohne der Wirksamkeit der Procedur zu nahe zu treten. Allein soweit sind wir leider noch nicht“ (19).

John Alexander McWilliam beschrieb 1889 nach Tierexperimenten bei Hund, Katze und Kaninchen, dass ein einzelner Stromstoß einen Herzschlag auslösen konnte, und eine Serie von beispielsweise 60 oder 70 durch ein Metronom

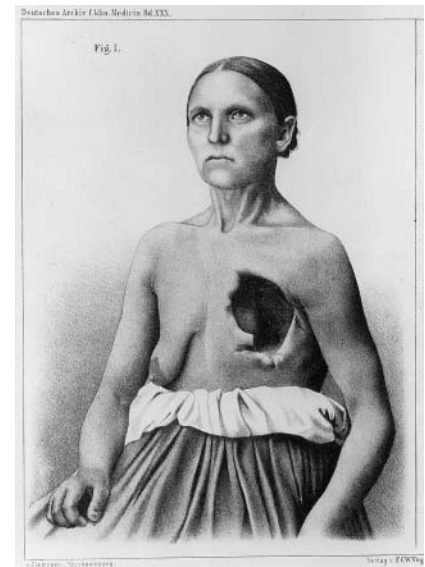


Abb. 6 Catharina Serafin, Tagelöhnerin aus Pless in Oberschlesien (1882). Aufgrund chirurgischer Entfernung eines umfangreichen Echchondrom der Brustwand konnten die Bewegungsvorgänge des freiliegenden Herzens während der elektrischen Stimulation durch v. Ziemssen deutlich beobachtet werden (17)

gesteuerten Stromstößen eine reguläre Serie von Herzschlägen verursachte. Die Kontraktion von Vorhöfen und Ventrikeln zeichnete er zusammen mit dem Blutdruck auf, der sofort mit Beginn der Stimulation anstieg, nachdem er vorher durch den Herzstillstand gefallen war (20). Zum Einsatz dieser Methode am Menschen favorisierte McWilliam eine Anordnung der ausreichend dimensionierten Elektroden vor und hinter dem Herzen, auf zuvor mit Salzwasser befeuchteter Haut, damit die Stromstöße das Herz durchqueren konnten. Diese Methode war seiner Meinung nach die einzig effektive, ein Herz direkt zu stimulieren, das plötzlich durch eine vorübergehende Ursache stillsteht.

In New York, am Beth David Hospital, konstruierte Albert Salisbury Hyman 1927 einen Apparat, der ein Herz-Lungen-Präparat rhythmisch stimulieren konnte. Im April 1928 begann er tierexperimentell mit Untersuchungen zur Reaktivierung des asystolen Herzens mit einem solchen Apparat. Er führte mit seinem Gerät erstmals den Terminus „*artificial Pacemaker*“ ein. (21). Hyman bevorzugte zunächst einen mechanischen Antrieb seines Herzschrittmachers. Mittels einer Handkurbel wurde über einen Generator die Energie produziert. Er fürchtete, dass sein Aggregat möglicherweise nicht funktionieren würde, wenn es am dringendsten benötigt würde, falls nicht ununterbrochen Batterien zur Verfügung stehen würden. Dieses Gerät ließ er sich gemeinsam mit seinem Bruder Charles 1933 patentieren. Später wurden von Adlanc, einer New Yorker Niederlassung von Siemens und Halske, einige Geräte, die „Hymator“ genannt wurden, gebaut.

William Bigelow und John Carter Callaghan beschäftigten sich 1949 in Toronto ausgiebig mit tierexperimenteller Hypothermie bei Hunden, um dem Ziel ei-

ner Operation am offenen Herzen näher zu kommen. Während eines Experimentes kam es nach der Thorakotomie durch den Einfluss der Hypothermie zum wiederholten Male zum Herzstillstand. Bigelow stieß daraufhin den linken Ventrikel jede Sekunde mechanisch an, woraufhin sich wieder ein Blutdruck herstellen ließ. Elektrische Impulse hatten die gleiche Wirkung. Die Applikation von elektrischen Stimuli in der Region des Sinusknotens rief normal erscheinende Herzschläge hervor. Daraufhin entwickelte man in Zusammenarbeit mit dem Elektroingenieur John A. Hopps ein Schrittmachersystem, indem ein zu jener Zeit kommerziell erhältlicher „Grass Physiological Stimulator“ (Grass Instrument Co., Quincy, Mass.) benutzt wurde. Damit konnte von hypothermiebedingt asystolen Herzen seiner Versuchstiere an der Oberfläche stimuliert werden (22). Hopps führte anschließend in einen Standard-Cournand-Katheter eine Elektrode ein, die man dann transvenös in der Nähe des Sinusknoten eines Hundes platzierte (23). Eine zweite Elektrode wurde am Wundrand befestigt. Callaghan versuchte Ende des Jahres 1949 diese Experimente klinisch umzusetzen, hatte jedoch keinen Erfolg (24). Später deutete sich an, dass man die Elektrode nur wenige Zentimeter tiefer hätte platzieren müssen, um dann, wie bei jenen Patienten mit einem AV-Block, durch eine Stimulation des Ventrikels erfolgreich sein zu können (22, 25).

Lebensrettung durch Herzschrittmacher

In Australien berichtete Mark C. Lidwill schon 1929 bei einem Kongress der British Medical Association in Sydney von einem Fall, bei dem nach Herzstillstand

eines Neugeborenen unter Vollnarkose das Herz elektrisch wieder stimuliert werden konnte (26, 27). Er hatte zuvor gemeinsam mit Edgar Booth eine der ersten tragbaren Schrittmachereinheiten entwickelt (26). Zum Betrieb des Schrittmachers wurde eine Elektrode an der Herzkammer fixiert und eine weitere an der Haut.

Paul Maurice Zoll entwickelte zwei Jahrzehnte später am Beth Israel Hospital in Boston gemeinsam mit dem Ingenieur Alan H. Belgard ein externes Schrittmachersystem, bei dem Nadeln unter die Haut oberhalb des Apex und in der Nähe des vierten Interkostalraumes platziert wurden und in Verbindung mit einem „Grass Stimulator“ das Herz kontinuierlich stimuliert werden konnte. Am 28. August 1952 konnte ein 75 Jahre alter Patient mittels extrathorakaler Stimulation nach einer Asystolie am Leben gehalten werden. Das Herz eines weiteren Patienten konnte 52 Stunden lang, vom 7. Oktober 1952 bis zum 9. Oktober, elektrisch stimuliert werden, bis endlich die eigene Erregungsleitung wieder diese Funktion übernahm und der Patient aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte (28). Derartige Elektroden in der Haut benötigten damals jedoch mit 15–100 V sehr hohe Spannungen. Mehrere Berichte von ähnlichen Stimulationstechniken erschienen in den folgenden Jahren von anderen Arbeitsgruppen, die jedoch mit Hautverbrennungen und schmerzhaften Skelettmuskelkontraktionen deutliche Nebenwirkungen hatten (29, 30).

Mit der Einführung der extrakorporalen Zirkulation und der dadurch ermöglichten chirurgischen Korrektur von komplexen Herzfehlern wurde nach der Narkose und der induzierten Hypothermie eine weitere iatrogene Ursache für eine atrioventrikuläre Dissoziation zum Problem. In Minneapolis erwähnte Jack John-

son während der Besprechung eines Todesfalles aufgrund einer postoperativen Asystolie, dass Froschherzen schon seit Jahren elektrisch stimuliert würden. Walton C. Lillehei nahm diesen Vorschlag auf und experimentierte zunächst, wie zuvor schon Callaghan und Zoll, mit einem „Grass-Stimulator“ in Verbindung mit Elektroden, die direkt auf Hundemyokard fixiert worden waren. Die Stimulation des Herzens entwickelten Weirich und Lillehei 1957 derart weiter, dass im Anschluss an eine Herzoperation nach Thorakotomie epikardial positionierte Stimulationselektroden subkutan ausgeleitet wurden, über die dann eine Stimulation zumindest für die unmittelbar postoperative Phase möglich war (31, 32). Am 30. Januar 1957 konnten sie erstmals auf diese Weise einen Patienten nach der Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie am Leben halten, bis das eigene Reizleitungssystem wieder funktionierte (33). Nach einem Beinahe-Zwischenfall mit dem netzabhängigen Schrittmacher-Aggregat während eines Stromausfalls wurde im Winter 1957/58 ein kleineres, batteriebetriebenes Aggregat nach den ärztlichen Vorstellungen durch Earl E. Bakken, einem Elektronikfachmann in der Nähe des Krankenhauses, konstruiert (34). Bakken baute anschließend derartige Schrittmacher in der gemeinsam mit Palmer Hermundslie 1949 gegründeten kleinen Firma Medtronic (35).

Auch in anderen Kliniken konnten anschließend durch elektrische Stimulation Menschenleben gerettet werden. Russel Brock hatte am 3. November 1958 einen Ventrikelseptumdefekt bei einem 7-jährigen Mädchen verschlossen, und 80 Minuten nach Bypassende entwickelte sich eine bedrohliche Bradykardie. Es wurden daraufhin Elektroden mit einem am Guy's Hospital entwickelten Schrittmacheraggregat verbunden, die nach erfolgreicher Stimulation am 21.

postoperativen Tag wieder entfernt werden konnten (36).

Implantierbare Herzschrittmacher

Erst mit der Erfindung des Transistors im Jahre 1948 durch Shockley, Barden und Brattain konnten die zuvor notwendigen großen Röhren ersetzt werden und die Herzschrittmacher-Aggregate eine Dimension einnehmen, die eine subkutane Implantation überhaupt zuließen.

Åke Senning hatte die Technik der myokardialen Stimulation mit Hilfe eines externen Schrittmachers bei Lillehei in Minneapolis kennen gelernt. Nachdem bei Patienten mit externen Schrittmacheraggregaten Infektionen an den Hautdurchleitungen der Elektroden zum Problem wurden, entwickelte Senning ab 1957 zusammen mit Rune Elmquist, einem Ingenieur der Firma Elema-Schönander, einen implantierbaren Schrittmacher. Dessen Schaltung wurde in eine leere Schuhcremedose gelegt und dann mit Epoxyd-Harz, das sich schon als wirksame Isolierung von Unterseekabeln erwiesen hatte, ausgegossen (37).

Am 8. 10. 1958 wurde im Karolinska Hospital in Stockholm der weltweit erste künstliche Herzschrittmacher bei dem 43 Jahre alten Arne Larsson, der nach einer Virusmyokarditis einen totalen AV-Block entwickelt hatte, über eine linksseitige Thorakotomie implantiert (38–40). Zwei myokardiale Elektroden wurden in den linken Ventrikel genäht und mit einem Schrittmacheraggregat verbunden, welches wiederaufladbare Nickel-Cadmium-Akkumulatoren enthielt (40). Dieses erste Aggregat funktionierte jedoch nur wenige Stunden und musste am folgenden Morgen gegen ein gleiches Modell ausgetauscht werden. Der zweite

Schrittmacher funktionierte dann acht Tage lang. Bis zu seinem Tod am 16. Januar 2002 trug Larsson nacheinander 26 Schrittmacher.

Roberto Rubio und Orestes Fiandra implantierten einen von Elmquists Aggregaten am 3. Februar 1960 in Montevideo, Uruguay (41). Fiandra hatte bis 1955 die Entwicklung des Schrittmachers in Stockholm beobachten können. Eine Anfrage bei Elmquist brachte ihnen den erwünschtesten Schrittmacher.

Der Ingenieur Wilson Greatbatch hatte nach der Einführung der Transistoren eher versehentlich einen Herzschrittmacher konstruiert. Während er einen Oszillator kreierte, der eigentlich Herztöne aufzeichnen sollte, griff Greatbatch unbeabsichtigt einen falschen, einen braun-schwarz-grünen, anstatt einen braun-schwarz-orangeroten Widerstandes. Seine Konstruktion pulste, stoppte, und pulste wieder, eine Vorrichtung, notwendig, um einen kontinuierlichen Herzschlag zu erhalten (34). Im Frühjahr 1960 fand er nach längerer Suche in dem Chirurgen William Chardack im Buffalo's Veteran's Administration Hospital endlich jemanden, der daran interessiert war, einen Herzschrittmacher zu entwickeln: „Wenn Sie das bewerkstelligen könnten, würden Sie jedes Jahr tausende von Leben retten können“ (34). Drei Wochen später konnte tierexperimentell das erste Modell eingesetzt werden. Greatbatch und Chardack entwickelten den ersten voll implantierbaren Schrittmacher, der durch Quecksilber-Zink-Batterien betrieben wurde. Chardack implantierte mit Andrew Gage im Millard Fillmore Hospital in Buffalo, New York das erste dieser Schrittmachersysteme in zwei Stufen. Zunächst wurde am 18. April 1960 eine neuartige, von Samuel Hunter und dem Medtronic-Ingenieur Norman Roth entwickelte bipolare Elektrode implantiert. Erst am 6. Juni 1960, nach längerer erfolgreicher Stimulation

mit stabiler Reizschwelle, wurde das Schrittmacheraggregat implantiert (42). Dieser Patient konnte mehrere Jahre überleben. Chardacks erstem Patienten, 65 Jahre alt, war bereits im September 1959 eine Elektrode gelegt worden, und es sollte, nach entsprechender Stabilisierung, auch das Schrittmacheraggregat implantiert werden. Fünf Wochen nach Implantation der Elektrode und zwei Tage, bevor der Schrittmacher implantiert werden sollte, starb dieser Patient jedoch an den Folgen eines Herzinfarktes (42, 43).

„Chardack-Greatbatch Implantable Cardiac Pacemakers“ wurden anschließend, ab Dezember 1960, von Medtronic gefertigt (44).

Steuerbare Stimulation

Durch die festfrequente Stimulation der ersten Schrittmachersysteme führten Stimuli in der vulnerablen Phase des zuweilen vorhandenen patienteneigenen Herzrhythmus häufig zu malignen Rhythmusstörungen. Eine Parasystolie konnte sich außerdem hämodynamisch nachteilig auswirken und wurde vom Patienten häufig als unangenehm empfunden. Erst mit an den patienteneigenen Rhythmus anpassungsfähigen Schrittmachern konnte diesen Nachteilen begegnet werden.

Aubrey Leatham berichtete 1956 erstmals vom Einsatz eines Schrittmachers im St. George's Hospital in London. Dieses Aggregat war mit einer Apparatur gekoppelt, die nach sechs Sekunden ohne detektierbaren QRS-Komplex entweder einen akustischen Alarm auslöste oder aber den Herzschrittmacher stimulieren ließ. Detektierte patienteneigene QRS-Komplexe schalteten den Stimulator aus (45).

David A. Nathan und Sol Center setzten nach tierexperimenteller Erprobung am 27. 6. 1962 bei

einem 74 Jahre alten Patienten einen Schrittmacher ein, der nach Erkennung einer P-Welle mittels einer aufgenähten atrialen Detektor-Elektrode mit einer Verzögerung von 0,1 s über die Ventrikel-elektrode einen Stimulationsimpuls abgab (46, 47). Dadurch konnte die Herzfrequenz auch mit einem Herzschrittmacher den Bedürfnissen des Organismus folgen und die atriale Systole zur Verbesserung der Hämodynamik genutzt werden.

Rodewald zeigte 1965 vorhofgetriggerte Schrittmacher, die mit transvenös-intrakardialer Elektrodenapplikation ohne Thorakotomie implantiert wurden (48). Carlens berichtete im gleichen Jahr ebenfalls von dem Einsatz eines solchen atrial getriggerten Schrittmachers (49). Derartige P-Wellen getriggerte Schrittmachersysteme waren schon 1957 von Folkman und 1959 durch Stephenson konstruiert worden (50, 51).

Castellanos präsentierte den ersten Schrittmacher mit R-Zacken-Inhibierung. Neville konstruierte den ersten Schrittmacher mit R-Zacken-Triggerung (52).

Barouh V. Berkovits präsentierte schließlich 1969 das bifokale demand pacing, womit auch im Falle eines totalen AV-Blocks eine AV-sequentielle Stimulation ermöglicht wurde (53).

1977 entwickelte Berkovits den biventrikulären Schrittmacher, der heute im Rahmen des Managements der eingeschränkten Myokardfunktion eingesetzt wird.

Stromquellen

Um den Problemen der externen Stimulationssysteme wie Infektion durch die Ausleitung der Kabel zu verhindern, wurde bei Glenn und Mauro die Aufladung der Stromquelle des Schrittmachers durch die intakte Haut mittels ei-

ner implantierten Spule ermöglicht. Sie berichteten erstmals von der klinischen Anwendung von Radiofrequenzwellen, die durch die intakte Haut zum subkutan implantierten Schrittmacher gesandt wurden, bei einem 73-jährigen Patienten am 29. Januar 1959 (54). Auch Senning und Elmqvist hatten ihre ersten Schrittmacheraggregate mit wiederaufladbaren Nickel-Cadmium-Akkumulatoren ausgestattet, die regelmäßig mittels einer externen Spule transkutan aufgeladen werden sollten (40). Diese Form der Wiederaufladung erschien jedoch, insbesondere bei älteren Patienten, zu aufwendig, so dass man 1960 die Schrittmacher mit Quecksilberzinkbatterien ausstattete (40). Quecksilberzinkbatterien konnten jedoch nicht ausreichend dicht abgekapselt werden, und dadurch entwich mit der Entladung Wasserstoff aus der Elektrolytlösung. Sie waren, neben einer relativ kurzen Lebensdauer, auch nicht sehr zuverlässig; häufiger wurde von frühzeitiger Batterieerschöpfung mit daraus resultierendem abrupten Abfall der Stimulationsfrequenz berichtet.

Als Alternative wurde an Schrittmacheraggregaten mit nuklearer Stromquelle geforscht. Herzschrittmacher, bei denen als Radionuklide Plutonium-238 oder Promethium-147 eingesetzt wurden, versprachen zwar eine wesentlich längere Lebensdauer, sie waren jedoch mit der Implantation einer radioaktiven Substanz und der Gefahr durch die mögliche Kontamination im Falle einer Freisetzung des radioaktiven Materials durch Korrosion, mechanischer Zerstörung oder Überhitzung umstritten. Der erste Schrittmacher mit nuklearer Stromquelle wurde 1969 tierexperimentell eingesetzt. Klinisch wurde eine derartige Energiequelle erstmals von Laurens und Piwnica am 27. April 1970 genutzt (Alcatel-Medtronic) (55, 56). In Deutschland wurde

der erste isopenbetriebebene Herzschrittmacher (Laurens-Alcatel 9000) durch Reidemeister und Bircks in Düsseldorf am 7. 12. 1971 implantiert (57).

Seit dem Ende der 1970er Jahre wurden fast ausschließlich Lithiumbatterien angewandt, diese stellen auch heute noch den Standard der Energiequellen für Herzschrittmacher dar. Lithiumzellen produzieren im Gegensatz zur Quecksilberzinkbatterie keine Flüssigkeiten oder Gase als Abfallprodukt der Energieerzeugung. Die theoretische Kapazität dieser Energiequelle mit geringeren Abmessungen und Gewicht beträgt etwa das dreifache der zuvor üblichen Quecksilberzinkzelle. Lithiumbatterien waren von Ingenieuren des Batterieherstellers Catalyst Research in Baltimore entwickelt worden und wurden 1970 von Greatbatch für den Einsatz in Herzschrittmachern produziert (56). Den ersten Herzschrittmacher, der von einer Lithium-Energiequelle gespeist wurde, implantierte am 19. Juli 1972 Antonioli in Ferrara (Italien).

Transvenöse Schrittmacher-Elektroden

Erst mit der Einführung transvenöser Herzschrittmacher-Elektroden bedurfte eine Schrittmacherimplantation nicht mehr notwendigerweise einer Thorakotomie unter Vollnarkose.

Seymour Furman hatte am 6. November 1957 am Montefiore

Medical Center in New York mit Experimenten begonnen, bei denen ein Herzblock bei Hunden chirurgisch produziert wurde. Er dachte nach Tätigkeit im Herzkatheterlabor darüber nach, eine Elektrode zur Stimulation des Herzens über eine periphere Vene im rechten Ventrikel zu platzieren. Am 12. März 1958 konnte er erstmals beim Hund erfolgreich die Herzfrequenz kontrollieren.

Bei einem 69 Jahre alten Patienten mit seit 11 Jahren bestehendem komplettem Herzblock und einer Herzfrequenz von 28–30/min wurde am 16. Juli 1958 erfolgreich eine unipolare transvenöse Elektrode positioniert und während einer Kolonresektion über zwei Stunden die Herzfrequenz mittels externer elektrischer Stimulation angehoben. Diese Elektrode wurde anschließend gemeinsam mit der bei unipolaren Elektroden notwendigen indifferenten Elektrode wieder entfernt (58, 59). Mit dieser transvenösen Methode stieg nicht, wie sonst üblich, die erforderliche Spannung zur Stimulation an. Im Vergleich zu anderen Stimulationsarten reichten hierbei Spannungswerte von 1,5–3,2 V aus. Bei einem zweiten Patienten konnte eine solche Elektrode ab dem 17. August 1958 für 96 Tage zur Stimulation genutzt werden, bevor sie wieder entfernt werden konnte (59).

Im Oktober 1958 konnten Leatham, Davies und Robinson bei einem 68-jährigen Patienten nach einem Herzstillstand bei vorherigem häufigem AV-Block eine

Elektrode mittels eines Courmand-Katheters transvenös im rechten Vorhof platzieren, woraufhin über neun Stunden stimuliert wurde. Während dieser Zeit konnte der Patient mit seiner Frau kommunizieren. Nach fünf weiteren Episoden mit fehlender ventrikulärer Erregung verstarb er jedoch. Bei weiteren Patienten wurde mit einer solchen Elektrode über einen Zeitraum von bis zu drei Tagen eine effektive Stimulation aufrechterhalten (60).

Lagergren ließ sich von Eleman-Schönander AB ebenfalls transvenös zu platzierende Elektroden fertigen, die ihm 1962 geliefert wurden. Am 24. Februar 1962 wurde ein 14-jähriger Junge mit einer Myokarditis mit der neuen Elektrode versorgt. Durch die rechte externe Jugularvene wurde eine Elektrode unter Röntgenkontrolle im rechtsventrikulären Apex positioniert. Das andere Ende der Elektrode wurde subkutan am dritten Interkostalraum ausgeleitet, wo auch eine anodale Elektrode platziert wurde (61). Im gleichen Jahr wurde von Ekeström, Johansson und Lagergren die weltweit erste Verbindung einer transvenösen Elektrode mit einem implantierten Schrittmacheraggregat berichtet (62).

Die Kombination von transvenösen Elektroden und implantiertem Herzschrittmacheraggregat hilft heute unzähligen Patienten in jedem Lebensalter mit ihren bradykarden Herzrhythmusstörungen weitgehend ohne Beeinträchtigung zu leben.

Literatur

- Galvani L (1791) De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. Commentarius. De Bononiesi Scientarium et Ertium Instituto atque Academia Commentarii. Bononiae
- Galvani AL (1793) Abhandlung über die Kräfte der thierischen Elektrizität auf die Bewegung der Muskeln nebst einigen Schriften der Valli HH, Carminati und Volta über eben diesen Gegenstand. Calve JG, Prag
- Reinhold JC (1803) Geschichte des Galvanismus. Johann Conrad Hinrichs, Leipzig 40–41
- Weber A (1802) Der Galvanismus. Anton Weber, Landshut 133–134

5. Schmuck EJ (1792) Beiträge zur nähern Kenntniss der thierischen Elektrizität. Schwan & Götz, Mannheim
6. Vermischte Nachrichten (1794) Magazin für das Neueste aus der Physik und Naturgeschichte (Johann Heinrich Voigt) 9:156–157
7. Monro A, Fowler R (1796) Abhandlung über thierische Elektrizität und ihren Einfluss auf das Nervensystem. Weygandsche Buchhandlung, Leipzig 102–113
8. von Humboldt FWHA (1797) Versuche ueber die gereizte Muskel- und Nervenfasern nebst Vermuthungen über den chemischen Process des Lebens in der Thier- und Pflanzenwelt. Decker, Posen
9. Bichat X (1800) Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Brosson, Gabon et Cie, Paris 397–399
10. Nysten PH (1802) Nouvelles expériences galvaniques, faites sur les organes musculaires de l'homme et des animaux sang rouge, dans lesquelles, en classant ces divers organes sous le rapport de la durée de leur excitabilité galvanique, on prouve que le coeur est celui qui conserve le plus longtemps cette propriété. Levrault, Paris
11. Aldini J (1804) Theoretisch-praktischer Versuch über den Galvanismus. Mit einer Reihe von Experimenten, welche in Gegenwart der Commissarien des National-Instituts und in verschiedenen anatomischen Sälen in London angestellt wurden. Mit Zusätzen und Anmerkungen bearbeitet von Franz Heinrich Martens. Hinrichs JC, Leipzig
12. Krimer (1829) Die Acupunctur als Belebungs mittel bei Ersäuf ten und durch Steinkohlendampf Erstickten. Journal der Chirurgie und Augen-Heilkunde 13:520–522
13. Simpson JY (1847) On a new anaesthetic agent more efficient than sulphuric ether. Lancet 2:549–550
14. Steiner F (1871) Über die Electropunctur des Herzens als Wiederbelebungs mittel in der Chloroformsyncope, zugleich eine Studie über Stichwunden des Herzens. Archiv für klinische Chirurgie 12:741–790
15. Report of the committee appointed by the Royal Medical and Chirurgical Society to inquire into the uses and the physiological, therapeutical, and toxic effects of chloroform, as well as into the best mode of administering it, and of obviating any ill consequences resulting from its administration (1864) Medico-Chirurgical Transactions 47:349–350
16. Green T (1872) On death from chloroform: its prevention by galvanism. British Medical Journal 1:551–553
17. von Ziemssen H (1882) Studien über die Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen, sowie über die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Herzens und des Nervus phrenicus, angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catharina Serafin. Archiv für klinische Medizin 30:270–303
18. Waller AD (1887) A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. Journal of Physiology 8:229–234
19. von Ziemssen H (1887) Die Elektrizität in der Medicin. August Hirschwald, Berlin
20. McWilliam JA (1889) Electrical stimulation of the heart in man. British Medical Journal 1:348–350
21. Hyman AS (1932) Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. II. Experimental use of an artificial pacemaker. Archives of Internal Medicine 50:283–305
22. Bigelow WG (1987) The pacemaker story: a cold heart spinoff. Pacing Clin Electrophysiol 10:142–150
23. Hopps JA, Bigelow WG (1954) Electrical treatment of cardiac arrest: a cardiac stimulator-defibrillator. Surgery 36:833–849
24. Callaghan JC (1980) Early experiences in the study and development of an artificial electrical pacemaker for standstill of the heart: view from 1949. Pacing Clin Electrophysiol 3: 618–619
25. Callaghan JC, Bigelow WG (1951) An electrical artificial pacemaker for standstill of the heart. Annals of Surgery 134:8–17
26. Lidwill MC (1929) Cardiac disease in relation to anaesthesia, Transactions of the Third Session of the Australasian Medical Congress (British Medical Association), Sydney, Australia, September 2 to 7, 1929. Alfred James Kent, I.S.O., Government Printer
27. Mond HG, Sloman JG, Edwards RH (1982) The first pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 5:278–282
28. Zoll PM (1952) Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. New England Journal of Medicine 247:768–771
29. Rose LB, Wartonick WP (1955) Treatment of a case of Stokes-Adams disease by external electric stimulation. Journal of the American Medical Association 159:1015–1017
30. Chandler D, Rosenbaum J (1955) Severe Adams-Stokes syndrome treated with Isuprel and artificial pacemaker. American Heart Journal 49:295–301
31. Weirich WL, Gott VL, Lillehei CW (1957) The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker. Surgical Forum 8:360–363
32. Weirich WL, Paneth M, Gott VL, Lillehei CW (1958) Control of complete heart block by use of an artificial pacemaker and a myocardial electrode. Circulation Research 6:410–415
33. Warden HE, Lillehei CW (1989) Pioneer cardiac surgeon. J Thorac Cardiovasc Surg 98:833–845
34. Greatbatch W (1984) Twenty-five years of pacemaking. Pacing Clin Electrophysiol 7:143–147
35. Lillehei CW, Gott VL, Hodges PC (1960) Transistor pacemaker for treatment of complete atrioventricular dissociation. Journal of the American Medical Association 172:2006–2010
36. Clark RM, Ross DN, Taylor DG, George RE (1959) Complete heart block. Successful use of an electronic pacemaker after closure of ventricular septal defect. Lancet 1:392–394
37. Elmquist R, Landegren J, Pettersson SO, Senning Å, William-Olsson G (1963) Artificial pacemaker for the treatment of Adams-Stokes syndrome and slow heart rate. American Heart Journal 65:731–748
38. Elmquist R, Senning Å (1960) An implantable pacemaker for the heart, Medical Electronics; Proceedings of the Second International Conference of Medical Electronics, Paris, June, 24–27. Iliffe and Sons, London
39. Senning Å (1989) Developments in cardiac surgery in Stockholm during the mid and late 1950s. J Thorac Cardiovasc Surg 98:825–832
40. Senning Å (1983) Cardiac pacing in retrospect. Am J Surg 145:733–739
41. Fiandra O (1988) The first pacemaker implant in America. Pacing Clin Electrophysiol 11:1234–1238
42. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W (1960) A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. Surgery 48:643–654
43. Chardack WM (1981) Recollections – 1958–1961. Pacing Clin Electrophysiol 4:592–596
44. Jeffrey K, Parsonnet V (1998) Cardiac pacing, 1960–1985. A quarter century of medical and industrial innovation. Circulation 97:1978–1991
45. Leatham A, Cook P, Davies JG (1956) External electric stimulator for treatment of ventricular standstill. Lancet 2:1185–1189

46. Nathan DA, Center S, Wu C-Y, Keller W (1963) An implantable, synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Circulation* 27:682-685
47. Nathan DA, Samet P, Center S, Wu CY (1964) Long-term correction of complete heart block. Clinical and physiologic studies of a new type of implantable synchronous pacer. *Progress in Cardiovascular Diseases* 6:538-565
48. Rodewald G, Giebel O, Harms H, Scheppokat KD (1965) Vorteile und Probleme der Anwendung vorhofgesteuerter Schrittmacher. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie* 313: 600-605
49. Carlens E, Johansson L, Karlöf I, Lagergren H (1965) Eine neue Methode der Vorhofableitung bei vorhofgesteuerten Schrittmachern. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie* 313:605-607
50. Folkman MJ, Watkins E (1957) An artificial conduction system for the management of experimental complete heart block. *Surgical Forum* 8:331-334
51. Stephenson SE Jr, Edwards WH, Jolly PC, Scott HW Jr (1959) Physiologic P-wave cardiac stimulator. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 38:604-609
52. Neville J, Millar K, Keller W, Abildskov JA (1966) An implantable demand pacemaker. *Clinical Research* 14:256-258
53. Berkovits BV, Castellanos A Jr, Lemberg L (1969) Bifocal demand pacing. *Circulation* 40(Suppl):III-44-52
54. Glenn WWL, Mauro A, Longo E, Lavietes PH, Mackay FJ (1959) Remote stimulation of the heart by radiofrequency transmission. Clinical application to a patient with Stokes-Adams syndrome. *New England Journal of Medicine* 261:948-951
55. Antonioli G, Consiglio F, Lebrun R, Baggioni F, Grassi G, Zanardi F (1973) Stimolatore cardiaco implantabile con nuova batteria a sato solido al litio. *Minerva Med* 64:2298-2304
56. Antonioli GE (1990) Lithium pacemaker: the first clinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 13:363-370
57. Reidemeister JC, Gleichmann U, Schulte HD, Bircks W (1974) Erfahrungen mit Isotopenschrittmachern (Plutonium 238). Indikationen und Ergebnisse. In: Donat K, Kleinert M, Meißner J (eds) *Herzschrittmacher mit nuklearen Batterien*. Symposium im Forschungsinstitut Borstel 2. November 1973. Witzstrock, Baden-Baden Brüssel 23-40
58. Furman S (1994) Recollections of the beginning of transvenous cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 17:1697-1705
59. Furman S, Schwedel JB (1959) An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. *New England Journal of Medicine* 261:943-948
60. Davies JG, Leatham A, Robinson BF (1959) Ventricular stimulation by catheter electrode. *Lancet* 1:583-584
61. Lagergren H (1978) How it happened: my recollection of early pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1: 140-143
62. Ekeström S, Johansson L, Lagergren H (1962) Behandling av Adam Stokes syndrom med intracardiell pacemaker-electrod. *Opuscula Medica* 7:175-176
63. Aldini J (1804) *Essai Théoretique et Expérimental sur le Galvanisme, avec une Série, d'Expériences faites en présence des commissaires de l'Institut national de France, et en divers amphithatres anatomiques de Lourdes*. Fournier fils, Paris