

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Breithardt -

**Retrospektive Analyse der Arrhythmieereignisse und der Mortalitätsdaten
von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und einem
implantierten Kardioverter/Defibrillator**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Stefan Gunia
aus Köln
2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. D. Böcker

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Evers

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Breithardt -
Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Böcker
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Evers

ZUSAMMENFASSUNG

Retrospektive Analyse der Arrhythmieereignisse und der Mortalitätsdaten von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und einem implantierten Kardioverter/Defibrillator

Stefan Gunia

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine multifaktorielle Herzerkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine links- oder biventrikulärer Dilatation der Herzhöhlen und eine Herzinsuffizienz. Die jährliche Letalität liegt bei beträchtlichen 5-10%. Die Prognose für die Patienten ist im Wesentlichen abhängig von der Ausprägung der Erkrankung. Die meisten Patienten versterben infolge der progressiven Herzinsuffizienz. Eine Vielzahl der Patienten verstirbt unerwartet und ohne klinische Vorzeichen. Mehr als 30% aller Patienten versterben am so genannten plötzlichen Herztod (SCD), der meist durch ventrikuläre Tachyarrhythmien ausgelöst wird. Die meisten plötzlichen Herztode ereignen sich bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, aber auch Patienten mit einer milden Ausprägung der Erkrankung oder asymptomatische Patienten sind betroffen.

Ziel der Untersuchung war die Beurteilung des Langzeitverlaufes von Patienten mit einer DCM und implantierten ICD. Ausgewertet wurden die Daten von 192 Patienten bei denen im Zeitraum zwischen 1989 und 2001 ein Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD) implantiert wurde. Anhand der gespeicherten ICD-Elektrogramme wurden alle Arrhythmieereignisse analysiert und bewertet. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 50 ± 39 Monate. Ausgewertet wurden 2502 Episoden, die zur Therapieabgabe führten und die Letalitätsdaten. Verschiedene klinische Parameter wurden statistisch analysiert mit dem Ziel, Risikofaktoren für die Gesamtsterblichkeit und das Auftreten von Arrhythmieereignissen zu identifizieren.

In der statistischen Auswertung konnte anhand der Kaplan-Meier-Kurve eine Sterblichkeit für das gesamte Patientenkollektiv im ersten Jahr von 11%, bis zum zweiten Jahr von 16%, im dritten Jahr von 20%, im vierten Jahr von 21% und im fünften Jahr von 23% berechnet werden.

Durch die Implantation eines ICD ergab sich für die untersuchten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil: für das erste Jahr 16%, für das zweite Jahr 24%, für das dritte Jahr 23%, für das vierte Jahr 18% und für das fünfte Jahr 17%.

In der statistischen Analyse der einzelnen klinischen Variablen war sowohl das Auftreten jeder Form von Arrhythmien als auch die Mortalität vom Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung, der NYHA-Klassifikation und vom Auftreten nicht anhaltender Tachykardien vor der ICD-Implantation abhängig.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM)	4
2.1. Ethiologie der dilatativen Kardiomyopathie	4
2.2 Klinische Manifestationen	7
2.3 Untersuchungsmethoden	8
2.3.1 12-Kanal-EKG	8
2.3.2 Echokardiographie	9
2.3.3 Herzkatheteruntersuchungen und Angiographie	10
2.4 Therapie der dilatativen Kardiomyopathie	11
2.4.1 Nicht medikamentöse Therapie	11
2.4.2 Pharmakotherapie	12
2.4.2.1 β -Blocker	12
2.4.2.2 ACE-Hemmer	13
2.4.2.3 AT1-Rezeptor-Blocker	14
2.4.2.4 Herzglykoside	14
2.4.2.5 Diuretika	15
2.4.2.6 Aldosteronantagonisten	15
2.4.2.7 Kalziumantagonisten	15
2.4.2.8 Antiarrhythmika	16
2.4.2.9 Antikoagulation	17
2.4.3 Operative Verfahren	17
2.4.4 Biventrikuläre Stimulation	17
3. Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD)	20
3.1 Historische Aspekte	20
3.2 Detektion und Redetektion	23
3.2.1 Technische Voraussetzungen	23
3.2.2 Therapiezonen	23
3.2.3 Detektionsalgorithmen	26
3.2.3.1 Plötzlicher Frequenzsprung (Sudden Onset)	26
3.2.3.2 Stabilitätskriterium (Stability)	26

3.2.3.3 Morphologiekriterium	27
3.2.3.4 Zweikammeralgorithmen	27
3.3 Antitachykarde Stimulation (ATP)	28
3.4 Kardioversion und Defibrillation	29
3.5 Komplikationen der ICD-Therapie	30
3.5.1 Inadäquate Therapien	30
3.5.1.1 Supraventrikuläre Tachykardien	31
3.5.1.2 Sondendefekte	32
3.5.1.3 Inadäquate Wahrnehmung (Oversensing)	33
3.5.1.4 Nicht anhaltende Tachykardien	34
4. Patientenkollektiv und Datenerhebung	36
4.1. Patientenkollektiv	36
4.1.1 Patientenstatistik	37
4.2 Klinische Untersuchungen zum Zeitpunkt der Implantation	38
4.2.1 Nicht invasive Untersuchungen	38
4.2.2 Links- und Rechtsherzkatheter	38
4.2.3 Programmierte Stimulation (EPU)	38
4.3 ICD-Implantationen und postoperative Testungen	39
4.4 Postoperative Programmierung	41
4.5 Datenerhebung	41
4.5.1 Episodenauswertung	41
4.5.2 Auswertungen	42
5. Ergebnisse	43
5.1 Mortalität	43
5.2 ICD-Statistiken	44
5.3 Analyse der Arrhythmieereignisse	45
5.4 Mortalitäts- und Arrhythmie-statistiken	47

6. Diskussion	53
6.1 Veröffentlichte Studien	53
6.2 Gesamtmortalität und Überlebensvorteil durch den ICD	59
6.3 Die Wertigkeit der elektrophysiologischen Untersuchung	62
6.4 Arrhythmieereignisse	63
6.5 Notwendigkeit eines ICD-Wechsels	69
6.6 Herztransplantierte Patienten	70
6.7 Risiken der ICD-Therapie	70
6.8 Limitationen	72
7. Schlussfolgerungen	73
8. Literaturverzeichnis	74
9. Curriculum vitae	100
10. Danksagung	102
11. Erklärung	103

1. Einleitung

Die idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine chronische Herzmuskelerkrankung die früher als kongestive Kardiomyopathie bezeichnet wurde. Nach der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahre 1995, hat sich aber die Bezeichnung Dilatative Kardiomyopathie etabliert: Primär oder sekundär myokardiale, nicht durch kongenitale Vitien, Koronare Herzerkrankung oder Hypertonie bedingte Erkrankung mit links- oder biventrikulärer Dilatation und gestörter myokardialer Kontraktionsstörung. Das Krankheitsbild reicht dabei von klinisch asymptomatischen Patienten, bei denen die Erstdiagnose im Laufe einer Routineuntersuchung gestellt wird, bis zu terminal herzinsuffizienten Patienten.

Epidemiologische Studien weisen eine Inzidenz von 25 pro 100.000 pro Jahr und eine Prävalenz von 38 pro 100.000 auf. Bis zu 20% der Erkrankungen sind familiär bedingt und werden im Wesentlichen autosomal dominant sowie in ca. 2-5% der Fälle x-chromosomal vererbt.^{95,293} Die Fünfjahressterblichkeit der fortgeschrittenen DCM ist in den letzten Jahren kontinuierlich aufgrund der verbesserten medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz von 70 % im Jahre 1981⁵⁰ auf ca. 20 % nach der neuesten Datenlage gesunken.^{190,143}

Etwa 30 % aller Patienten mit einer DCM versterben an einem plötzlichen Herztod. Der plötzliche Herztod tritt sowohl bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz als auch bei Patienten mit einer milden Form der Erkrankung auf. Maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen sind dabei der bedeutsamste Einflussfaktor.¹¹² Studien zur Sekundärprävention mittels ICD bei Patienten mit einer DCM haben bewiesen oder vermuten lassen, dass maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen innerhalb der ersten 3 (-5) Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von 50-60% auftreten.^{152,57} Allerdings stellen derartige maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen nicht die einzige Ursache für einen plötzlichen Herztod dar.

In den einzelnen Veröffentlichungen finden sich stark unterschiedliche Angaben dazu, welche anderen Mechanismen zu einem Herzstillstand führen können.

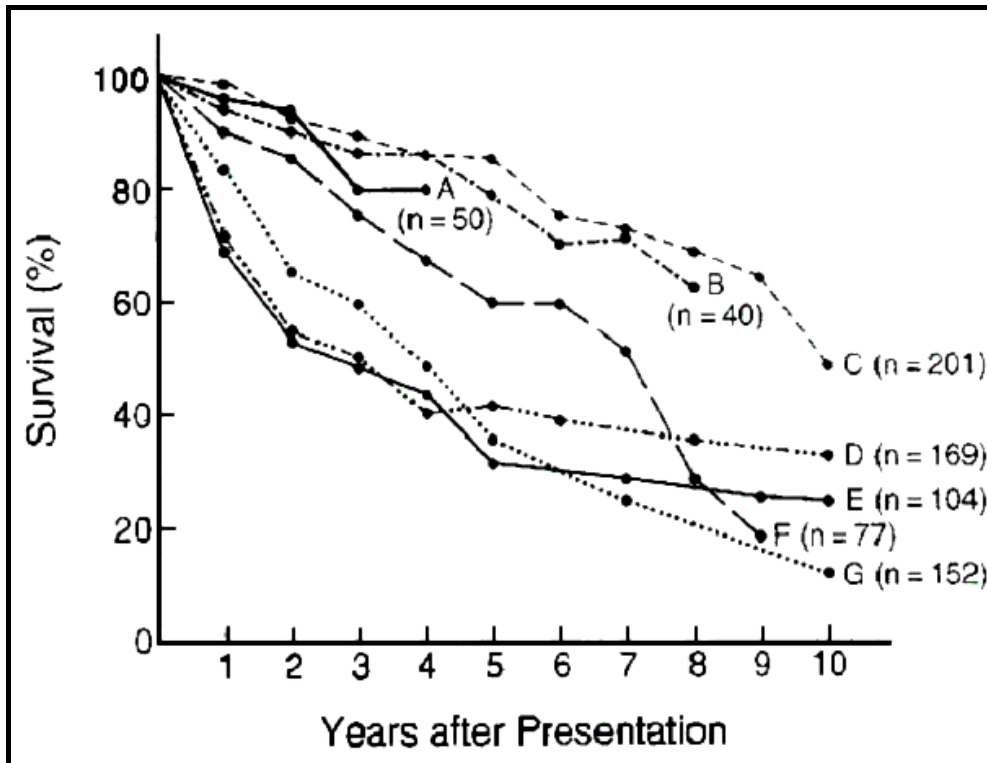


Abbildung 1

Survival among patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in seven series.⁶⁷

A denotes the study by Di Lenarda et al.⁶⁹, 1986 through 1989 (basis for selection unspecified); B, Sugrue et al.²⁵⁵, 1975 through 1984 (population-based); C, Komajda et al.¹⁵⁴, 1973 through 1987 (referral-based); D, Diaz et al.⁷⁰, 1962 through 1982 (referral-based); E, Fuster et al.⁹⁵, 1960 through 1973 (referral-based); F, Ikram et al.¹³³, 1972 through 1982 (referral-based); and WC, Roberts et al.²³¹, 1965 through 1986 (autopsy series). The numbers in parentheses are the numbers of patients studied.

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung stellen Bradyarrhythmien, pulmonale bzw. systemische Embolisationen oder elektromechanische Entkopplungen, als Folge der terminalen Herzinsuffizienz, etwa die Hälfte der Ursachen für den Herzstillstand dar.^{175,146,259}

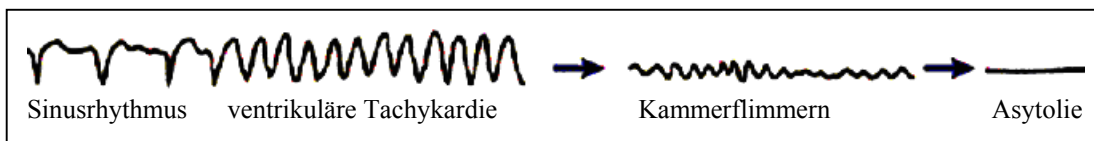


Abbildung 2

Schematische Darstellung des Beginns einer ventrikulären Tachykardie, nach früheinfällender VES, die in Kammerflimmern degeneriert. Die Asytolie ist in diesem Falle Ausdruck des sterbenden Herzens infolge einer anhaltenden Ischämie bei Kammerflimmern.

Die Mehrheit der plötzlichen Herztode bei der Herzinsuffizienz im Allgemeinen und bei der DCM im Speziellen tritt bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung auf. Allerdings ist der Anteil der Patienten, die unerwartet versterben, in der Gruppe mit einer weniger fortgeschrittenen Erkrankung größer.²⁵⁴ Sowohl für die Prognose der DCM als auch für den plötzlichen Herztod wurde eine Vielzahl von Faktoren identifiziert (Abb. 3).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dritter Herzton • Linksschenkelblock²⁶ • Erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke • Fehlen einer linksventrikulären Hypertrophie • Alter über 55 Jahre • Enddiastolische Parameter • Linksventrikuläre Ejektionsfunktion • Erniedrigter Natrium-Serumspiegel • Erhöhte Norepinephrin-Serumspiegel • NYHA-Klasse • Ventrikuläre Rhythmusstörungen • Große Thalliumdefekte • Auffälliger Befund in der Herzmuskelbiopsie • Herzform (auf dem Zwergfell aufsitzend) • Vorhofflimmern • Systemische Hypotension • Männliches Geschlecht • Sinustachykardie • Erhöhte pulmonalarterielle Widerstände • BMP-Erhöhung (bone morphogenetic protein) |
|---|

Abbildung 3

Faktoren die mit einer verringerten Lebenserwartung bei DCM einhergehen.

Es existieren jedoch wenige Daten, die eine Relation zwischen verschiedenen klinischen Variablen und dem plötzlichen Herztod untersuchen. Einen signifikanten Prädiktor für den plötzlichen Herztod bei der DCM stellt das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung oder der Ejektionsfraktion dar.^{127,233,104,150}

Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung einzelner klinischer Prädiktoren sowohl für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und eines plötzlichen Herztodes als auch für das Versterben aufgrund einer terminalen Herzinsuffizienz. Hierzu werden Daten von 192 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie analysiert, bei denen ein Kardioverter/Defibrillator (ICD) im Zeitraum von 1989 bis 2001 implantiert wurde. Retrospektiv wurden sämtliche zugänglichen klinischen Daten der im dreimonatigen Abstand erfolgten ambulanten Routinekontrollen und der eventuellen stationären Aufenthalte hinzugezogen und ausgewertet. Die Analyse der Arrhythmieereignisse erfolgte auf der Grundlage der gespeicherten Elektrogramme der ICD-Abfragen.

2. Die dilatativen Kardiomyopathie (DCM)

2.1 Ethologie der dilatativen Kardiomyopathie

Die Genese der DCM ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch weitgehend unerforscht. Es wird als sehr wahrscheinlich angesehen, dass die idiopathische DCM die Folge einer myokardialen Schädigung darstellt, die auf einer Vielzahl bis jetzt noch nicht eindeutig identifizierter, myokardialer Noxen beruht. Auch wenn die genauen Mechanismen, die zu einer DCM führen können, im Einzelnen noch nicht hinreichend erforscht sind, hat sich eine Gruppe von drei auslösenden Faktoren herauskristallisiert, die in den Mittelpunkt der Forschung gerückt sind: familiäre und genetische Faktoren, virale Myokarditis und andere cytotoxische Faktoren und immunologische Veränderungen.^{191,28,208,205,209,210,137,278,105,165,196,85,117}

Die familiäre Form der DCM liegt weit häufiger vor als in vielen Fällen vermutet wird. Bei circa 20% aller Patienten finden sich bei Familienangehörigen ersten Grades Anzeichen einer DCM. Die meisten familiär bedingten Fälle weisen einen autosomal dominanten Erbgang auf,²⁹³ wobei die Erkrankung genetisch sehr heterogen ausgeprägt vorliegen kann.^{232,6,272,229,246,273,3,27} Ob darüber hinaus Patienten ohne eine familiäre Form der DCM eine genetische Disposition für dieses Krankheitsbild aufweisen, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht hinreichend geklärt. Es besteht derzeit ein sehr großes Interesse an der Entwicklung molekulargenetischer Techniken zur Identifizierung von Risikopatienten und diese in der klinischen Routine zu etablieren.^{9,30} Die Früherkennung solcher Risikopatienten könnte zum Beispiel anhand von molekulargenetischen Markern erfolgen. Ein mögliches Beispiel für einen solchen Marker stellt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE: Genotyp) dar, das sich gehäuft bei Patienten mit einer DCM nachweisen lässt.²²⁸

Die Bedeutung der akut oder chronisch verlaufenden viralen Myokarditis wurde in der Vergangenheit unterschiedlich bewertet. Derzeit werden wieder vermehrte Herzmuskelbiopsien zur Untersuchung im Hinblick auf chronisch persistierende Virusmyokarditiden entnommen.^{182,160} In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit entzündlicher Infiltrate bei Patienten mit einer DCM. Die Fallzahlen sind deutlich abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv und den zugrunde gelegten diagnostischen Kriterien.⁸⁷

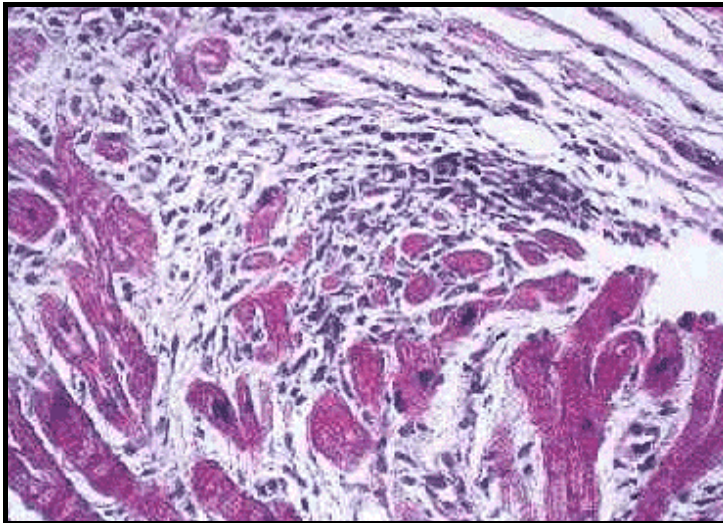


Abbildung 4

The photomicrograph of a right ventricular endomyocardial biopsy specimen from the patient with Lymphocytic Myocarditis: It shows a single, dense focal area of mononuclear cells adjacent to necrotic and degenerating myocytes, as well as irregular myocytic hypertrophy and dense interstitial fibrosis (hematoxylin and eosin, x210).⁶⁷

Weitere Arbeitsgruppen favorisieren das Konzept, dass die DCM ein postvirales Krankheitsbild mit der Persistenz viraler Antikörpertiter,^{67,144} virenspezifischer RNA-Sequenzen oder Viruspartikeln darstellt. Selbst mit Hilfe der äußerst empfindlichen Technik der Polymerase-Kettenreaktion konnten bei den meisten Patienten keine viralen Reste im Myokard nachgewiesen werden. Zum Teil widersprechen sich die veröffentlichten Daten.^{236,38,166} Bei betroffenen Patienten konnten Veränderungen sowohl in der humoralen als auch in der zellulären Immunität nachgewiesen werden.^{17,167,200} Es gibt Hinweise, dass diese Antikörper Ausdruck eines myokardialen Schadens sind und nicht deren Ursache.¹⁶⁸ Dabei scheint ein Zusammenhang zwischen spezifischen HLA-Klasse-II-Antigenen (z. B. TR4 und DQw4) zu bestehen. Dieser weist darauf hin, dass Veränderungen der Immunregulation eine Rolle in der Entstehung der DCM spielen.^{178,218} Es konnten zirkulierende antimyokardiale Antikörper gegen eine Vielzahl verschiedener Antigene, einschließlich der langen Ketten des Myosins, der Betarezeptoren, der Muskarinrezeptoren, Laminin und Mitochondrien, nachgewiesen werden.^{93,37,36,123,270,207} Veränderungen verschiedener T-Zellen, inklusive der cytotoxischen T-Zellen, der T-Suppressorlymphozyten und der natürlichen Killerzellen konnten in mehreren Studien ebenfalls nachgewiesen werden.¹⁰¹ Es wird diskutiert, dass diese Häufung immunologischer Veränderungen Folgen einer zuvor abgelaufenen viralen Myokarditis darstellen.

Im klinischen Alltag sind die Formen der sekundären DCM von besonderer Bedeutung. Sie können durch Alkohol- und Kokainabusus, im Zusammenhang mit dem HIV-Virus^{43,59,123,260}, durch metabolische Erkrankungen und durch die Kardiotoxizität verschiedener Chemotherapeutika bedingt sein.

Infolge einer myokardialen Schädigung durch verschiedene zytotoxische, metabolische, immunologische, genetische und infektiöse Mechanismen entsteht als gemeinsame, finale Endstrecke das Krankheitsbild einer dilatativen Kardiomyopathie.

Auch wenn sich in vielen Fällen die Etiologie der Erkrankung nicht explizit nachweisen lässt, können dennoch über 75 verschiedene Erkrankungen des Herzmuskels in das klinische Bild einer DCM übergehen.

2.2 Klinische Manifestation

Bei erkrankten Patienten entwickeln sich die klinischen Symptome zumeist schleichend. Viele Betroffene bleiben über einen langen Zeitraum asymptomatisch, obwohl sich über Monate oder sogar Jahre eine Dilatation der Ventrikel ausgebildet hat. Die Erstdiagnose wird oftmals erst zum Zeitpunkt einer klinischen Manifestation oder als Zufallsbefund gestellt.

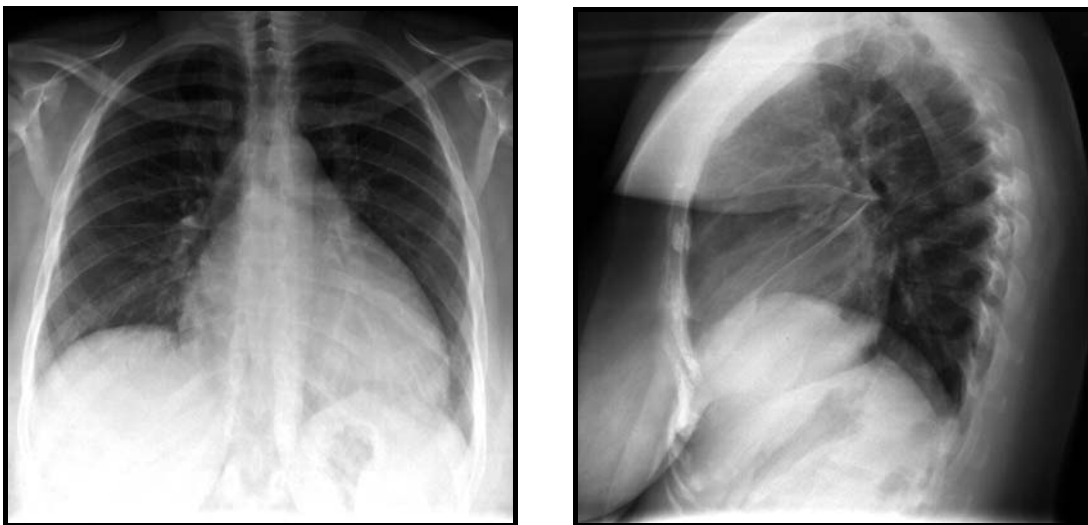


Abbildung 5

Beispiel für einen Zufallsbefund einer Kardiomegalie im Röntgenbild bei einer Patientin mit DCM im p.a. (links) und seitlichen (rechts) Strahlengang.

Andere Patienten entwickeln eine schwere akute Herzinsuffizienz zum Beispiel im Rahmen einer Myokarditis oder sogar innerhalb der Schwangerschaft¹⁹. Ungefähr ein Viertel aller Patienten, die erstmalig symptomatisch werden und bei denen die Diagnose einer DCM gestellt wird, weisen eine spontane Besserung auf. Jedoch ergeben sich auch Krankheitsverläufe, bei denen Patienten unmittelbar nach der Erstdiagnose für eine Herztransplantation evaluiert werden.

Bei betroffenen Patienten stehen die Folgen der linksventrikulären Funktionseinschränkung im Vordergrund. Diese äußern sich klinisch in Form von Müdigkeit und einer allgemeinen Schwäche als Ausdruck der eingeschränkten kardialen Belastungsfähigkeit. Diese Leistungseinschränkung ist sowohl Ausdruck einer verminderten Skelettmuskelperfusion als auch histologischer und biochemischer Veränderungen in der Skelettmuskulatur.³⁹

Eine Rechtsherzinsuffizienz tritt erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf und geht mit einer ausgesprochen schlechten Prognose einher.

Bei circa einem Drittel aller Patienten tritt vermutlich durch eine Verminderung der vasodilatativen Reserve der koronaren Mikrozirkulation eine Angina Pectoris-Symptomatik auf. Diese entsteht infolge einer subendokardiale Ischämie.^{249,18}

2.3 Untersuchungsmethoden

Zur Diagnosesicherung kann eine Vielzahl von nicht-invasiven und invasiven Untersuchungsmethoden herangezogen werden.

Zum Ausschluss einer reversiblen Genese, in deren Folge sich eine DCM ausbildet, sind zahlreiche Untersuchungen notwendig.

2.3.1 12-Kanal-EKG

Das 12-Kanal-EKG zeigt oft eine Sinustachykardie als Ausdruck einer Herzinsuffizienz. Des Weiteren kann das gesamte Spektrum von atrialen und ventrikulären Tachyarrhythmien auftreten. Es zeigt sich häufig eine verzögerte R-Progression über der Vorderwand sowie intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen, insbesondere ein Linksschenkelblock.⁶⁷ Eine anteriore Q-Zacke kann Ausdruck einer ausgeprägten LV-Fibrose sein und ist nicht durch eine myokardialen Narbe bedingt. ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen finden sich recht häufig, ebenso Veränderungen der P-Welle als Folge der atrialen Vergrößerung.¹⁴⁵

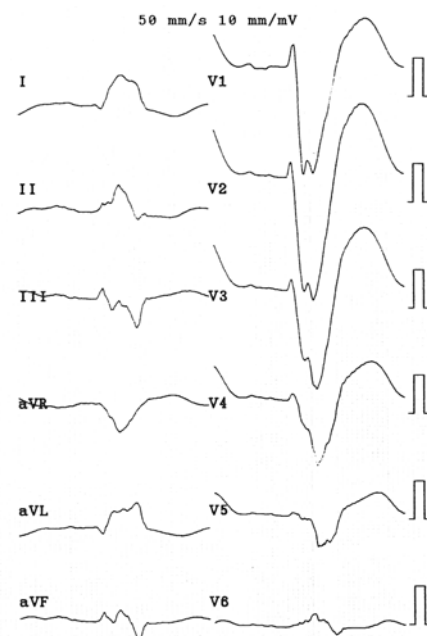


Abbildung 6

Darstellung eines 12-Kanal-EKGs bei einem Patienten mit DCM und einem Linksschenkelblock.

2.3.2 Echokardiographie

In fast allen Fällen wird die Erstdiagnose der Erkrankung mittels Echokardiogramm gestellt. Die Echokardiographie ist derzeit die Standarduntersuchung zur Verlaufsbeurteilung der DCM. Des Weiteren können begleitende Klappen-erkrankungen oder perikardiale Erkrankungen diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Neben der Beurteilung aller vier Herzklappen auf strukturelle bzw. funktionelle Veränderungen können mittels der Echokardiographie die systolische und die diastolische rechts- und linksventrikuläre Größe sowie die Diameter der ventrikulären Wände bestimmt werden.

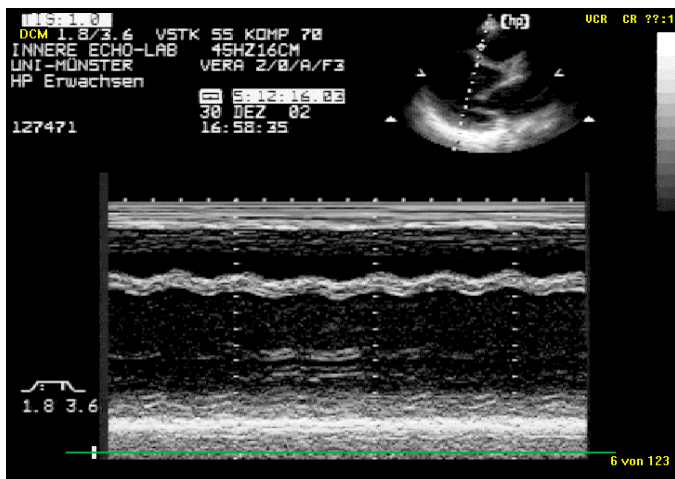


Abbildung 7

Echokardiographie bei einer Patienten mit DCM: Anlotung in derer parasternalen langen Achse im M-Mode. Erkennbar die vergrößerten enddiastolischen und endsystolischen Diameter bei normaler Wanddicke

Die Bestimmung der diastolischen Parameter kann das Ausmaß der diastolischen Funktionsstörung aufzeigen, ein restriktives Füllungsmuster ist als ein Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung zu sehen.²⁴⁰

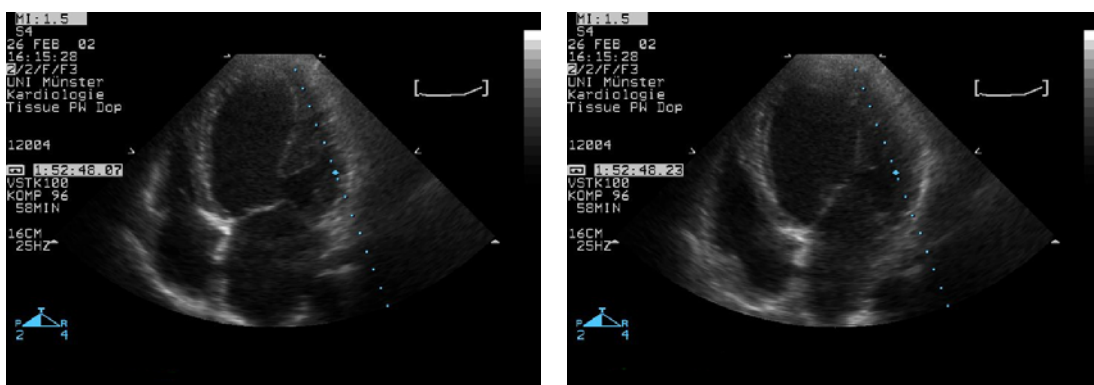


Abbildung 8

Vier-Kammerblick von apikal, (links) Systole, (rechts) Diastole: Deutlich vergrößerter linker Ventrikel bei hochgradig eingeschränkter Funktion.

2.3.3 Herzkatheteruntersuchungen und Angiographie

Im Laevokardiogramm zeigt sich häufig eine Aufweitung der Herzkammer, die in der Regel mit einer diffusen Kontraktionseinschränkung einhergeht. Segmentale Wandbewegungsstörungen treten nur in seltenen Fällen auf und sind in der Regel mit einer koronaren Herzerkrankung assoziiert.²⁵⁶ Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist je nach Ausmaß der Erkrankung vermindert, es zeigt sich eine Vergrößerung des endsystolischen Volumens als Ausdruck der LV-Funktionseinschränkung.

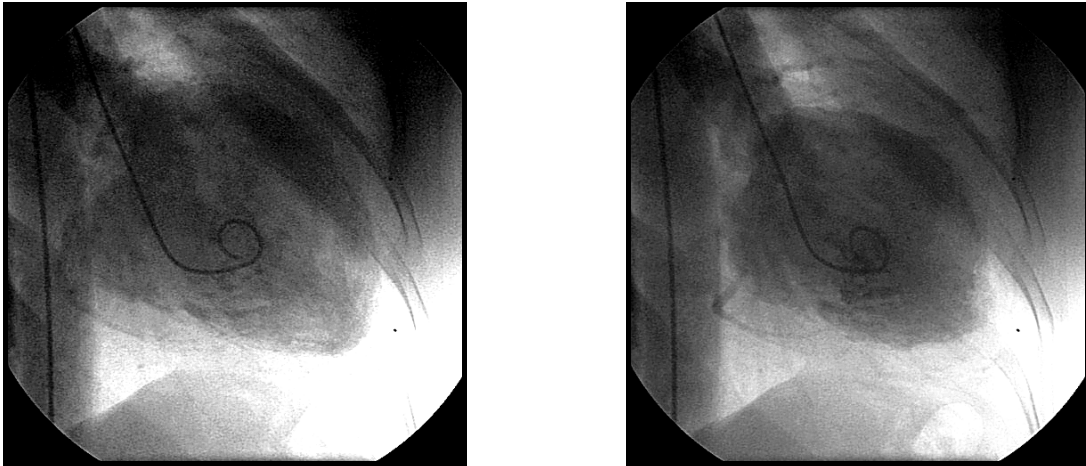


Abbildung 9

Laevokardiogramm eines Patienten mit DCM mit stark vergrößertem enddiastolischen (links) und endsystolischen Volumen.

Vereinzelt können im Laevokardiogramm auch linksventrikuläre Thromben sichtbar gemacht werden, die sich als intracavitäre Füllungsdefekte zeigen. Ebenso kann das Ausmaß der Mitralsuffizienz angiographisch abgeschätzt werden. In manchen Fällen ist es jedoch schwer, angiographisch zu unterscheiden, ob es sich um eine primäre Erkrankung der Mitralklappe handelt mit sekundärer Verschlechterung der LV-Funktion bzw. LV-Vergrößerung oder ob diese sekundär infolge der Dilatation aufgetreten ist. In der Koronarangiographie zeigen sich in der Regel unauffällige Gefäße, auch wenn die koronare Reserve vermindert sein kann.^{277,134,135}

Diese Untersuchung ist zwingend erforderlich zum Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung mit der Möglichkeit einer Revaskularisation.

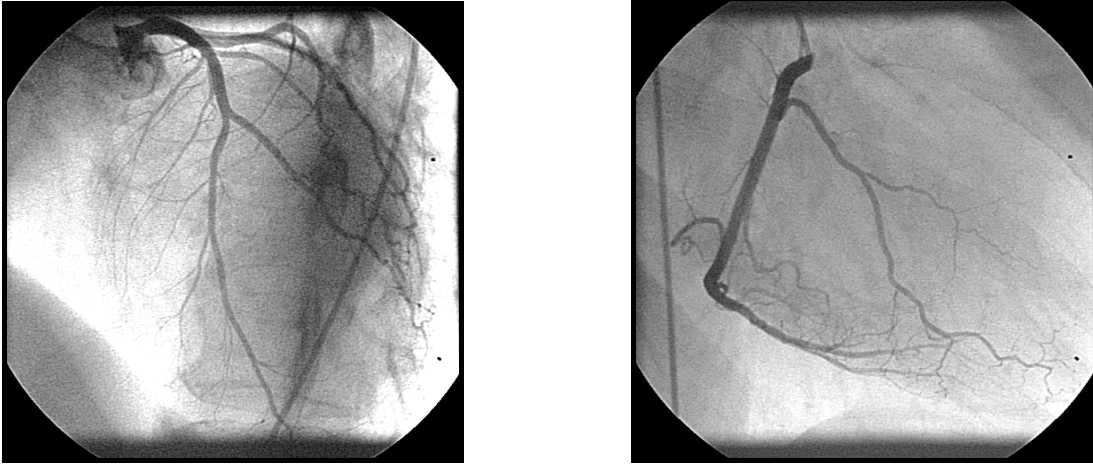


Abbildung 10

Darstellung der Herzkranzarterien bei einem Patienten mit DCM in der Angiographie: (links) Linke Herzkranzarterie mit Aufteilung in den ramus intraventricularis anterior und den ramus circumflexus, (rechts) rechte Herzkranzarterie.

Bei der DCM ist die LV-Funktionsstörung durch eine ausgeprägte myokardiale Fibrose aufgetreten, zum Teil sind die Veränderungen lokalisiert und nur schwer von dem angiographischen Bild einer KHK zu unterscheiden.^{190,143}

2.4 Therapie der DCM

Da die spezifischen Faktoren, die zum Krankheitsbild der DCM führen, bis heute noch nicht bekannt sind, ist eine spezifische Therapie derzeit nicht möglich. Die Behandlung beschränkt sich zur Zeit auf Symptome der Herzinsuffizienz.²⁰⁴ Körperliches Training, Diät mögen die Symptome der DCM verbessern, jedoch nur die Herztransplantation²⁰³ und eine spezifische pharmakologische Therapie führen zu einer Verbesserung der Prognose.^{268,263,53,54,213}

2.4.1 Nicht medikamentöse Therapie

Bei stabiler chronischer, auch schwerer Herzinsuffizienz verbessert eine regelmäßige, moderate und dynamische Betätigung (Gehen, Rad fahren) bei den meisten Patienten die maximale Belastungstoleranz und das subjektive Wohlbefinden.^{48,49,119,51} Durch die Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, der oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur, können eine Verbesserung der endothelialen Funktion und eine Abnahme der autonomen Dysregulation nachgewiesen werden.¹¹⁸

Bei der stabilen Herzinsuffizienz ist daher eine regelmäßige körperliche Tätigkeit zu empfehlen. Die Belastung sollte zwischen 40-80% der maximalen Herzfrequenz bzw. der maximalen Sauerstoffaufnahme liegen.²⁸⁹ Überzeugende Befunde zum Einfluss auf die Prognose liegen jedoch nicht vor.

2.4.2 Pharmakotherapie

In großen pharmakologischen Studien konnte die Wirksamkeit verschiedener Vasodilatoren, Diuretika, Betablocker, sowie Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten nachgewiesen werden. Die einzelnen Studien waren unterschiedlich angelegt. In der Regel lässt sich eine verbesserte Prognose nur für Patienten mit einer deutlich eingeschränkten LV-Funktion nachweisen. Auch wenn der positive Effekt für asymptomatische Patienten derzeit nicht hinreichend durch die gegenwärtige Studienlage belegt ist, sollte eine spezifische Herzinsuffizienz-Medikation bei fehlenden Kontraindikationen gegen die einzelnen Substanzgruppen konsequent durchgeführt werden. Ziel dieser Therapie ist eine positive Beeinflussung der ventrikulären Funktion, um eine progrediente Herzinsuffizienz zu vermeiden oder zu verzögern.

2.4.2.1 β -Blocker

Unter der Vorstellung, dass die Aktivierung des sympathischen Nervensystems einen negativen kardialen Effekt beinhaltet und nicht, wie es historisch gesehen wurde, einen wichtigen kompensatorischen Mechanismus darstellt, wurden im Verlauf der vergangenen Jahre eine Vielzahl von klinischen Studien durchgeführt. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist ein signifikanter Prädiktor für die Prognose herzinsuffizienter Patienten und trägt entscheidend zur Progression der kardialen Dysfunktion bei.⁵⁵ In kontrollierten Studien ist bewiesen worden, dass additiv zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II-IV eine vorsichtig eingeleitete β -Blocker-Therapie nebenwirkungsarm ist und zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führt.^{34,45,75,158,188,214,281,4,174}

Dies wurde für β_1 -selektive Adrenozeptorblocker (z.B. Metoprolol, Bisoprolol)^{34,75,163,72} und auch für vasodilatierende nichtselektive β -Blocker (β_1 -, β_2 -, α_1 -Blockade) (Carvedilol)^{94,189} gezeigt. Unter β -Blocker-Therapie waren im Vergleich zu Placebo weniger Hospitalisationen wegen einer Linksherzdekompensation und weniger Herztransplantationen erforderlich. β -Blocker ohne intrinsische Aktivität reduzieren die Gesamtletalität und plötzliche Herztodesrate herzinsuffizienter Patienten im Stadium NYHA II-IV.^{8,46,116,163,250} β -Blocker-Studien, die eine Senkung der Morbidität oder Letalität bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion belegen, liegen bisher jedoch nicht vor.

Studie	Substanz	Primäre Endpunkte	Erreichte primäre Endpunkte	Weitere Ergebnisse
MDC	Metoprolol*	M+M	P=0,058	Verminderte hsp
Bucindolol MC	Bucindolol	EF dose-response	Ja	Prävention der Verschlechterung LVEF
CIBIS I	Bisoprolol	Letalität	Nein	ICD verminderte Letalität
MOCHA	Carvedilol	Submax Ex	Nein	Verminderte Letalität und hsp
PRECISE	Carvedilol	Submax Ex	Nein	Verminderte hsp and Sx
Mild carvedilol	Carvedilol	HF Reaktion	Ja	Verminderte hsp
Severe carvedilol	Carvedilol	QOL	Nein	Verminderte hsp
ANZ carvedilol-I	Carvedilol	Submax Ex	Nein	Vermindert Remodeling
ANZ carvedilol-II	Carvedilol	M+M	Ja	Verminderte hsp
CIBIS II	Bisoprolol	Letalität	Ja	Verminderte hsp
MERIT-HF	Metoprolol [†]	Letalität	Ja	Verminderte hsp

M+M bedeutet Letalität und Morbidity; MC, Multicenter; HF, Herzversagen; hsp, Hospitalisation; EF, Ejektion Fraktion; LV, links ventrikulär; ICD, Dilatative Kardiomyopathie; Submax Ex, submaximale Belastung; Sx, Symptome; and QOL, Quality of life. *Metoprolol Tartarate; [†]Metoprolol Succinate.

Abbildung 11

Multicenter, Placebo-kontrollierte Studien mit β -Blockern bei chronischer Herzinsuffizienz.³²

2.4.2.2 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer inhibieren die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II und den Abbau von Kininen. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Verstärkung der Kininwirkung und damit der kininvermittelten Prostaglandinsynthese werden als pathophysiologische Mechanismen für die positiven, prognostischen und hämodynamischen (Verminderung des kardialen Remodeling) Effekte von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz angesehen.^{97,169,185,186,257,68} Die relative Bedeutung der ACE-Hemmer-Wirkung auf diese beiden Systeme ist bisher unklar. In mehreren kontrollierten Studien konnte durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II-IV die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessert und die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz vermindert und die Letalität signifikant reduziert werden.^{54,98,263,268}

In diesen Studien wurden überwiegend Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz eingeschlossen. Auch bei asymptomatischen Patienten mit einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion und einer EF <35% vermindert eine ACE-Hemmer-Therapie die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und senkt gleichzeitig die Hospitalisationsrate.²⁶⁹ Eine signifikante Senkung der Letalität konnte für diese Patienten noch nicht verifiziert werden.

2.4.2.3 AT1-Rezeptor-Blocker

Da die Angiotensin II-Bildung nicht nur durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sondern auch durch alternative, lokale Enzyme (z.B. die Chymase) reguliert wird, können ACE-Hemmer die Angiotensin II-Wirkung am Herzen nicht vollständig blockieren.¹³⁸ Die direkte Blockade des AT1-Rezeptors könnte somit den Vorteil einer effektiveren Hemmung schädigender Angiotensin II-Effekte am Myokard haben. Eine Akkumulation von Kininen, denen ein Teil der Nebenwirkungen aber auch der positiven Effekte von ACE-Hemmern zugeschrieben werden, bleibt unter AT1-Rezeptor-Blockern aus. AT1-Rezeptor-Blocker können im Vergleich zum Placebo die Belastungstoleranz und Symptomatik herzinsuffizienter Patienten signifikant verbessern.²³⁰ Sowohl diese Effekte als auch die Senkung der Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienzverschlechterung waren in den NYHA-Stadien II-IV vergleichbar mit einer ACE-Hemmertherapie oder einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Blocker.^{187,221,271}

2.4.2.4 Herzglykoside

Herzglykoside wirken über eine Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase positiv inotrop, senken die Herzfrequenz und vermindern die neurohormonale Aktivierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz.^{100,157} Im Sinusrhythmus und einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion (Ejektionsfraktion <35-40%) kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und einem Diuretikum bei Patienten im NYHA Stadium II-IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und die Notwendigkeit von Hospitalisation aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz vermindern.²⁶⁴ Herzglykoside haben keinen Einfluss auf die Gesamtletalität.^{215,159,226}

2.4.2.5 Diuretika

Diuretika sind bei jeder Form der Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsrestriktion indiziert. In kontrollierten Studien führten Diuretika bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und Beschwerdebesserung.^{29,219} Ergebnisse zu weiteren klinischen Endpunkten, wie z.B. zur Beeinflussung der Letalität, Krankheitsprogression oder Anzahl der Hospitalisierungen, liegen für Diuretika nicht vor. Eine zu geringe Entwässerung des Patienten vermindert die Wirksamkeit einer begleitenden ACE-Hemmer-Therapie.⁵¹ Eine übermäßige Dehydratation steigert sowohl die Inzidenz einer Hypotension unter ACE-Hemmern und Vasodilatoren als auch die einer Niereninsuffizienz unter ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Blockern.^{52,183,216}

2.4.2.6 Aldosteron-Antagonisten

ACE-Hemmer führen nur zu einer unvollständigen Inhibition der Aldosteronsynthese. Eine additive Gabe von niedrig dosiertem Spironolacton (25 mg/Tag) in Kombination mit einer Basistherapie mit einem ACE-Hemmer und einem Schleifendiuretikum führte bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA III-IV, EF = 35%) zu einer Verbesserung der Symptomatik. In klinischen Studien zeigte sich sowohl eine Verbesserung der endothelialen Funktion, als auch eine Reduktion der Anzahl der Hospitalisierungen, der Arrhythmieereignisse unter Belastung, der plötzlichen Herztodesrate und der Letalität infolge eines Pumpversagens.^{83,221,225} Bei normaler Nierenfunktion und unter regelmäßiger Elektrolyt- und Kreatininkontrolle ist bei schwer herzinsuffizienten Patienten die Gabe von Spironolacton auch in Kombination mit ACE-Hemmern sicher und zu empfehlen.²⁶⁶

Inwieweit Spironolacton auch bei gleichzeitiger β -Blockergabe einen positiven Einfluss auf die Prognose hat, ist bisher ungeklärt.

2.4.2.7 Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten können wegen ihrer negativ inotropen Wirkung bei Patienten mit reduzierter systolischer Ventrikelfunktion zu einer Progression der Herzinsuffizienz führen. Auch durch die Langzeitgabe von Kalziumantagonisten konnte bei diesen Patienten die Prognose nicht verbessert werden.

Dies traf sowohl für Dihydropyridine der 1. Generation z.B. Nifedipin⁷⁶, Diltiazem^{102,265}, Verapamil^{88,195} als auch für neuere Dihydropyridinderivate z.B. Nicardipin⁹⁹, Nisoldipin¹⁶, Felodipin^{56,170} zu. Diese Kalziumantagonisten sollten bei Patienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion vermieden werden. Lediglich für die additive Gabe von Amlodipin zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalis fand sich keine Übersterblichkeit bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA III-IV.^{66,212,217}

Eine Ausnahme stellt schnell übergeleitetes Vorhofflimmern dar. Wird unter der Medikation mit einem β -Blocker in Kombination mit einem Digitalispräparat keine ausreichende Frequenzkontrolle erzielt, kann ein Kalziumantagonist zur Verlangsamung der AV-Überleitung eingesetzt werden.

2.5.2.8 Antiarrhythmika

Bis heute konnte in keiner Studie signifikant gezeigt werden, dass eine antiarrhythmische Therapie lebensverlängernd wirkt oder präventiv die Anzahl der plötzlichen Herztode verringert.²⁴⁸ Antiarrhythmika können bei herzinsuffizienten Patienten zur Therapie von Vorhofflimmern oder von ventrikulären Arrhythmien eingesetzt werden. Antiarrhythmika der Klasse I sollten aber wegen ihrer negativ inotropen und möglichen proarrhythmischen Wirkung nicht eingesetzt werden.^{90,211,227,252} Sotalol wird bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion meist gut vertragen, hat jedoch ein Proarrhythmierisiko von etwa 2-4% pro Jahr.¹²¹ β -Blocker in Kombination mit Herzglykosiden eignen sich zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern und vermindern das plötzliche Herztodrisiko bei herzinsuffizienten Patienten.^{163,188}

Amiodaron wirkt bei oraler Gabe nicht negativ inotrop und kann in einigen Fällen die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion geringfügig verbessern.¹⁸⁴ Eine Therapie mit Amiodaron ist effektiv in der Suppression supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien.⁴⁰ In den Studien zur Primärprävention²⁴⁸ des plötzlichen Herztodes bei herzinsuffizienten Patienten zeigte sich keine Überlebensvorteil durch eine Amiodarontherapie.¹⁴⁰

Derzeit besteht keine Empfehlung zur prophylaktischen medikamentösen Therapie mit Amiodaron zur Prävention von malignen Arrhythmien. Unter der Langzeittherapie mit Amiodaron kann bei einem Teil der Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern der Sinusrhythmus wiederhergestellt und langfristig etabliert werden.

2.4.2.9 Antikoagulation

Auch wenn keine kontrollierten Studien zur Effektivität^{44,82} von Antikoagulantien bei Patienten mit einer DCM vorliegen, wird allgemein empfohlen, Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Funktion effektiv zu antikoagulieren.⁶⁷ Diese Therapie sollte in jedem Fall bei Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder nach im Vorfeld aufgetretenen thrombembolische Komplikation (Schlaganfall, Lungenembolie) durchgeführt werden.

2.4.3 Operative Verfahren

Durch eine linksventrikuläre partielle Ventrikuloektomie (Batista Operation) kann bei einigen Patienten mit sonst therapierefraktärer systolischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Dilatation eine Verbesserung der Auswurffraktion und Symptomatik erzielt werden.¹⁰³ Die postoperative Morbidität, Letalität und besonders die Inzidenz ventrikulärer Tachyarrhythmien sind hoch.^{22,63} Die perioperative Letalität elektiver Eingriffe mit Mitralrekonstruktion liegt bei 6-7%, die 1-Jahresüberlebensrate bei 81-86%.^{74,136,155}

2.4.4 Biventrikuläre Stimulation

Bei ca. 30% der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz geht die Erkrankung nicht nur mit einer verminderten kardialen Auswurfleistung, sondern auch mit einer intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung einher. Dieses hat eine Asynchronität der rechts- und linksventrikulären Kontraktion während der Systole zur Folge.^{1,84} Diese Asynchronität stellt sich im EKG als Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer >0,12s dar.

Die intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung führt zu einer weiteren Verminderung der Auswurfsleistung und infolge der Gefügedilatation zu einer Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz.^{292,171,237,151} In zahlreichen Untersuchungen konnte der Zusammenhang zwischen einem verbreiterten QRS-Komplex und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden.^{244,292} Seit Mitte der 90er Jahre steht durch die biventrikuläre Stimulation eine neue Therapieoption für Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einem Linkschenkelblock zur Verfügung. Verschiedene Aggregate zur vorhofabhängigen biventrikulären Stimulation, zur Synchronisation der rechts- und linksventrikulären Kontraktion wurden entwickelt. In einer Vielzahl kleinerer Studien, zum Teil mit sehr unterschiedlichem Studiendesign und kleiner Patientenzahl, konnte gezeigt werden, dass die kardiale Kurz- und Langzeit-Resynchronisation zu einer Verbesserung der kardialen Funktion, der Leistungsfähigkeit¹¹⁵ (six minute walk test), der Lebensqualität und zu einer Reduktion der Anzahl der Hospitalisierungen und zu einer signifikanten Verbesserung der Herzinsuffizienz führt (Abb. 5).^{164,142,7,106,164,79,161,42,31}

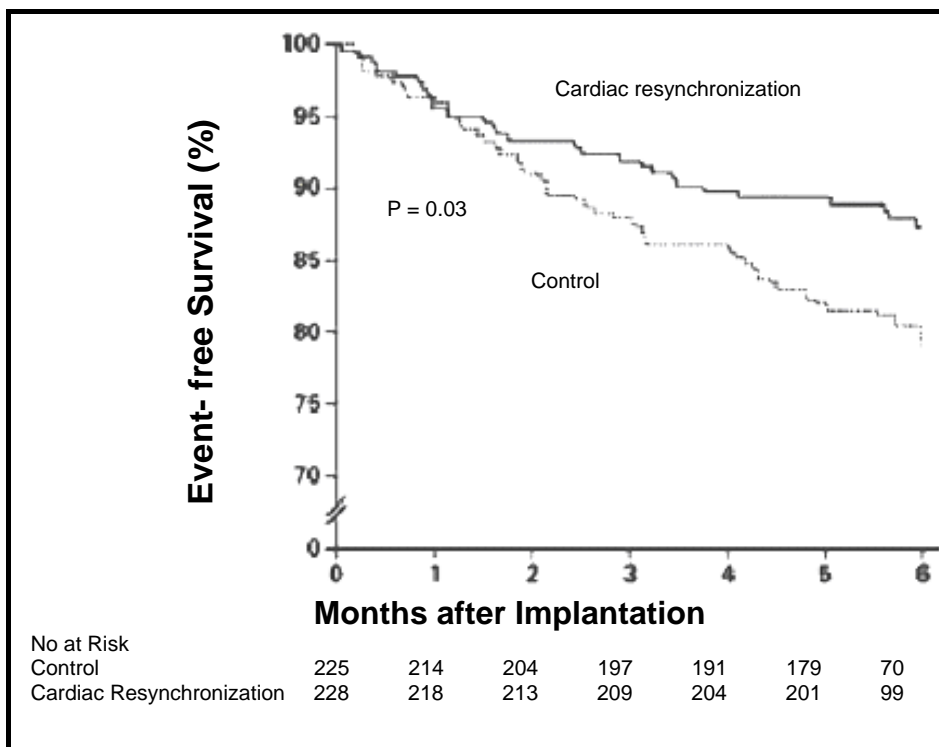


Abbildung 12

Kaplan-Meier estimates of the time to death or hospitalization for worsening heart failure in the control and resynchronization groups.²⁸⁸

Die Implantation eines biventrikulären Systems und insbesondere die Platzierung der linksventrikulären Elektrode im Koronarsinus geht mit einem erhöhten perioperativen Komplikationsrisiko, im Vergleich zu einer konventionellen Schrittmacher- oder ICD-Implantation, einher.⁶⁵ In seltenen Fällen kann die LV-Elektrode nicht optimal oder gar nicht positioniert werden.

Auch wenn die Ergebnisse der bis dato veröffentlichten Studien sehr Erfolg versprechend erscheinen, müssen die Langzeitergebnisse abgewartet werden. Es bedarf weiterer kontrollierter Studien mit großen Patientenzahlen, um die Effizienz der kardialen Resynchronisationstherapie beurteilen zu können.^{33,47}

3. Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD)

3.1 Historische Aspekte

Die erste transthorakale Defibrillation, damals noch mit Wechselstrom, wurde 1944 von Zoll durchgeführt.²⁹⁵ Gleichstrom wurde erstmals 1962 von Lown et al. eingesetzt. Lown konnten ebenfalls zeigen, dass durch den Einsatz von Gleichstrom eine effizientere Stromapplikation möglich ist.¹⁷²

Die ersten Geräte, die in den frühen 60er Jahren auf den Intensivstationen zur Verfügung standen, waren von so erheblicher Größe und Gewicht, dass eine Miniaturisierung mit dem Ziel der Implantation beim Menschen als unmöglich angesehen wurde. Das Konzept einer Miniaturisierung von Defibrillatoren wurde erstmals von Mirowski vorgestellt. Ausgangspunkt dieser Entwicklung war die persönliche Erfahrung des plötzlichen Todes seines Freundes und Lehrers Harry Heller, welcher infolge ventrikulärer Tachykardien am „plötzlichen Herztod“ verstarb. Der erste Prototyp wurde 1969 in Zusammenarbeit mit Mower fertiggestellt. Das Defibrillationssystem bestand aus einer intraventrikulär applizierten Anode und aus einer subkutan implantierten Flächenelektrode als Kathode.¹⁹³ Im gleichen Jahr fanden erste erfolgreiche Testanwendungen im Rahmen von Experimenten an Hunden statt. Trotz dieser im Tierexperiment dokumentierten Erfolge entwickelten sich in den wissenschaftlichen Gremien erhebliche Zweifel an der Seriosität der Versuchsreihen. Aufgrund dieser Widerstände und fehlender finanzieller Unterstützung verzögerte sich die weitere Entwicklung erheblich. Die Erstimplantation beim Menschen gelang schließlich im Februar 1980 im Johns-Hopkins-Hospital in Baltimore, USA.¹⁹⁴ Anschließend folgten 36 weitere Implantationen mit Geräten der ersten Generation. Bis zum Zeitpunkt der endgültigen Zulassung durch die Federal Food and Drug Administration (FDA) 1985 wurde bereits bei 800 Patienten ein ICD implantiert.



Abbildung 13

Röntgen des Thorax in zwei Ebenen eines Patienten mit epicardialen Sonden (Pace/Sense-Elektrode und die Patch-Elektrode zur Schockabgabe sind getrennt) und abdominell implantierten Einkammer-ICD.

Die technische Weiterentwicklung führte bis heute zu einer Perfektionierung der Software und zu einer systematischen Miniaturisierung der Aggregate. Die transvenöse Implantation gilt mittlerweile als Routinetherapie¹⁹⁹ und es werden heute weltweit über 110.000 ICDs jährlich implantiert.

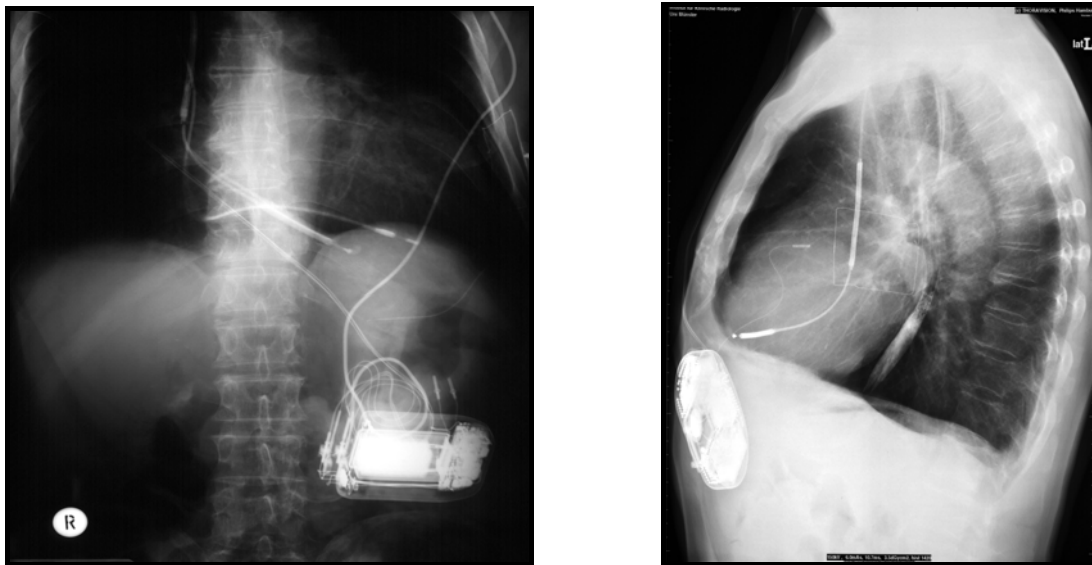


Abbildung 14

Röntgen des Thorax in zwei Ebenen eines Patienten mit subcutan/transvenöser Sonde und abdominell implantierten Einkammer-ICD.

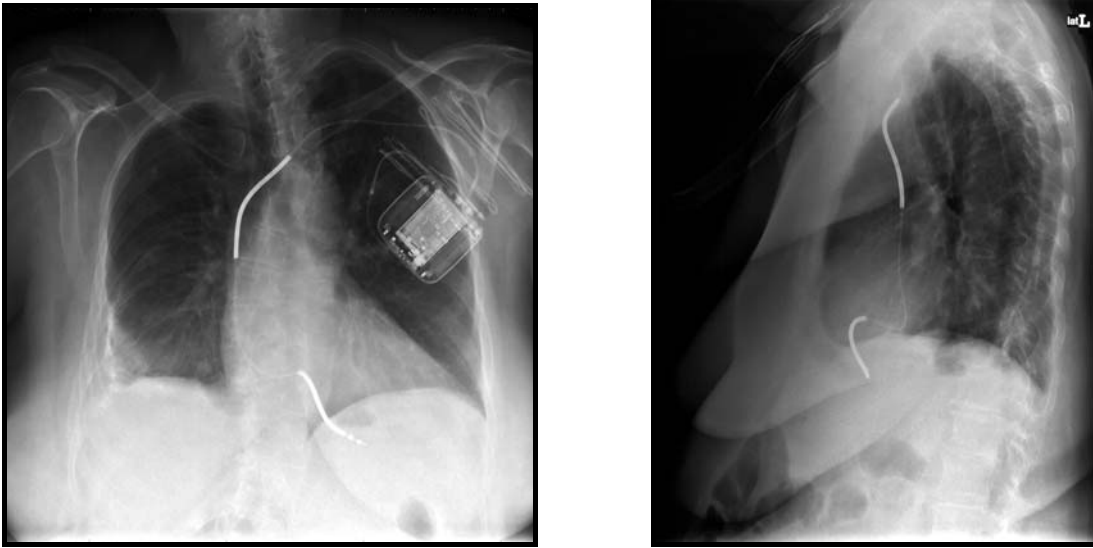


Abbildung 15

Röntgen des Thorax in zwei Ebenen eines Patienten mit transvenöser Sonde und subpectoral implantierten Einkammer-ICD.

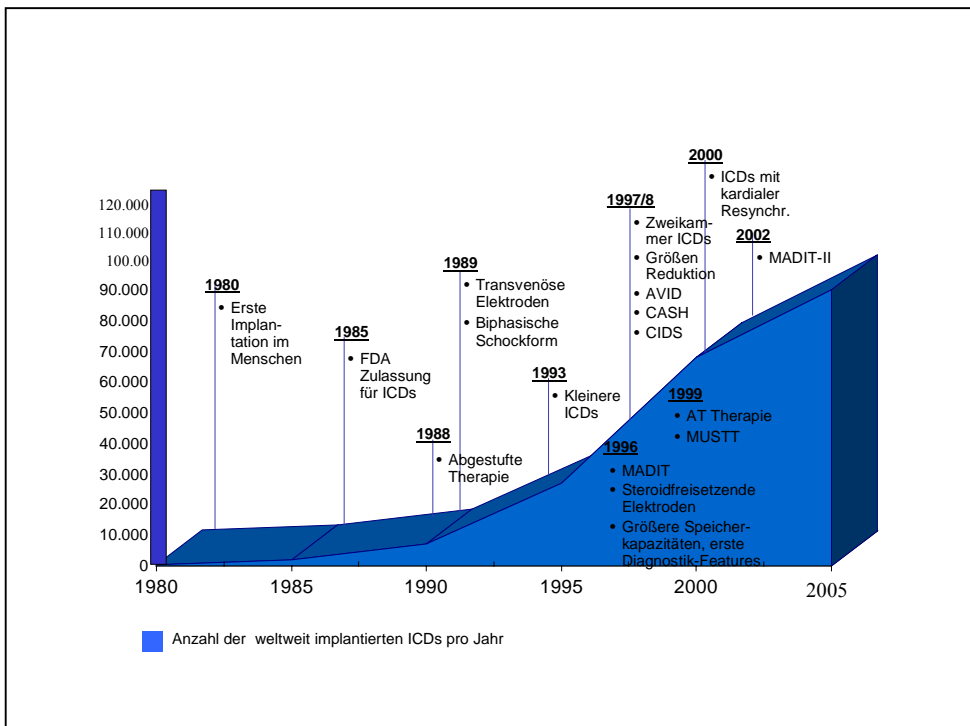


Abbildung 16

Grafische Darstellung der technischen Entwicklung der implantierbaren Defibrillatoren, der wegweisenden Studien zur Defibrillatortherapie und in deren Folge die steigende Anzahl der weltweit durchgeführten Implantationszahlen¹.

¹Quelle: Corporate Market Share Database

3.2 Detektion und Redetektion

3.2.1 Technische Voraussetzungen

Alle gebräuchlichen ICD-Systeme nutzen bipolare Sensing-Elektroden. Diese wurden bis Anfang der 90er Jahre in Form von epimyokardialen Schraubelektroden aufgenäht und in der Folgezeit mittels einer rechtsventrikulären, transvenösen Elektrode im Bereich der Spitze des rechten Ventrikels positioniert. Die Wahrnehmungselektroden übernehmen bei den ICD-Systemen gleichzeitig die Schrittmacherimpulsabgabefunktion. Das Prinzip der bipolaren Elektrode bietet gerade für den ICD mehrere Vorteile. Es handelt sich dabei um Systeme,²⁹⁰ auf denen die Pole eng zueinander angeordnet sind und dadurch kann die Qualität der Wahrnehmung erhöht werden. Alle Hersteller verwenden die Elektrodenspitze als Sensing-Kathode. Darüber hinaus werden die aus den antibradykarden Schrittmachersystemen stammenden bewährten Elektrodenköpfe mit kleiner geometrischer Oberfläche verwendet, die eine Optimierung des Stromverbrauches bei günstigen Schwellenwerten ermöglichen. Das Resultat dieser Konstruktionsmerkmale sind schmale Ventrikelsignale und somit kann die Wahrnehmungswahrscheinlichkeit von Vorhofaktivitäten, Myopotentialen und elektromagnetischen Interferenzen verringert werden. Durch den Gebrauch spezifischer Filter- und Verstärkersysteme wird das Signal der „R-Zacke“ verstärkt und Hintergrundrauschen, Vorhofsignale und die „T-Welle“ herausgefiltert. Ziel ist die Wahrnehmung aller Kammerkomplexe auch bei stark schwankenden Amplituden. Gleichzeitig muss ein Doppelsensing bzw. ein T-Wellensensing vermieden werden. Ebenso muss eine Asystolie zuverlässig von einem niederamplitudigen Kammerflimmern unterschieden werden. Die Signalaufarbeitung erfolgt durch einen Mikroprozessor.

3.2.2 Therapiezonen

Die selektive Wahrnehmung der Kammerkomplexe in Abhängigkeit von der Frequenz führt zu einer Zuordnung in verschiedene Frequenzzonen. Aufgrund dieser Zuordnungen zu bestimmten Frequenzzonen können je nach Programmierung verschiedene therapeutische Aktionen folgen. Mikroprozessoren moderner ICDs bedienen sich hierzu verschiedener, teilweise programmierbarer Algorithmen.

Moderne ICDs können bis zu acht verschiedene durch Frequenzgrenzen von einander getrennte Zonen aufweisen.

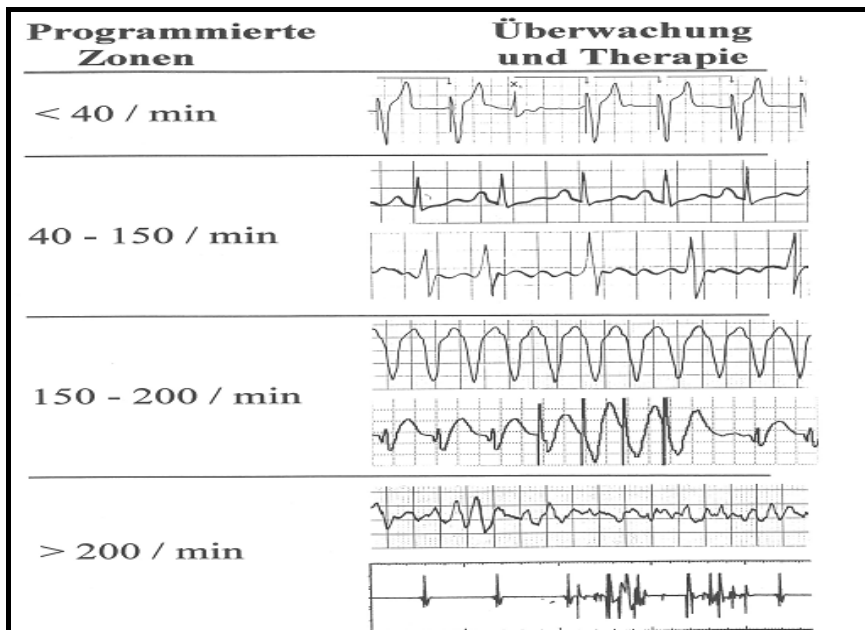


Abbildung 17

Darstellung der verschiedenen Therapiezeiten eines ICDs, hier mit drei programmierten Therapiezeiten: Bradykardiezone mit Abgabe eines Schrittmacherimpulses wenn die Frequenz auf <40/min. abfällt. Tachykardiezone zwischen 150-200/min mit den Therapieoptionen der antitachykarden Stimulation, Kardioversion und Defibrillation. Kammerflimmerzone ab einer Frequenz >200/min in der in fast allen ICDs als einzige Therapieoption ein Defibrillationsschock abgegeben wird.

Zur Detektion einer Tachykardie/Fibrillationsepisode werden je nach Hersteller unterschiedliche Algorithmen herangezogen. Es müssen entweder eine bestimmte Zahl kurzer Intervalle oder eine bestimmte Anzahl kurzer Intervalle innerhalb einer Intervallmenge erreicht werden. Die Einordnung in eine bestimmte Zone zieht dann die entsprechende ebenfalls vom Anwender programmierte Konsequenz nach sich. Die therapeutischen Konsequenzen bestehen entweder in einer antibradykarden Stimulation, einer antitachykarden Stimulation oder einem therapeutischen Kardioversions /Defibrillationsschock mit niedriger oder hoher Energie.

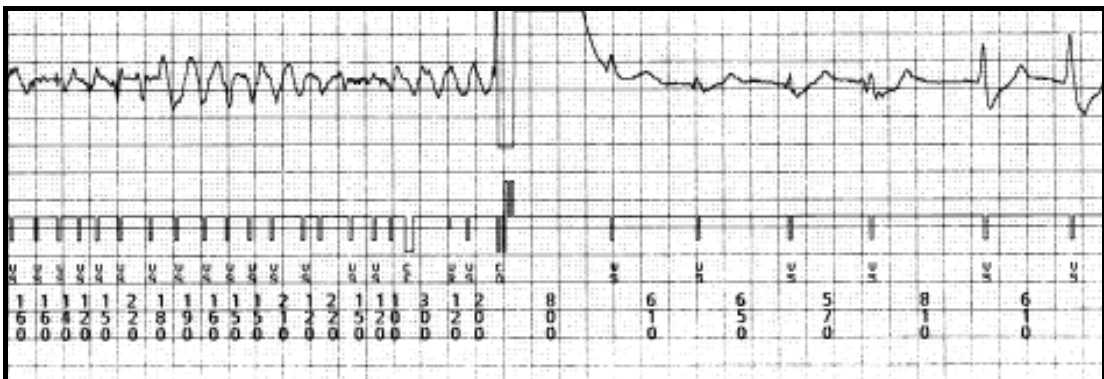
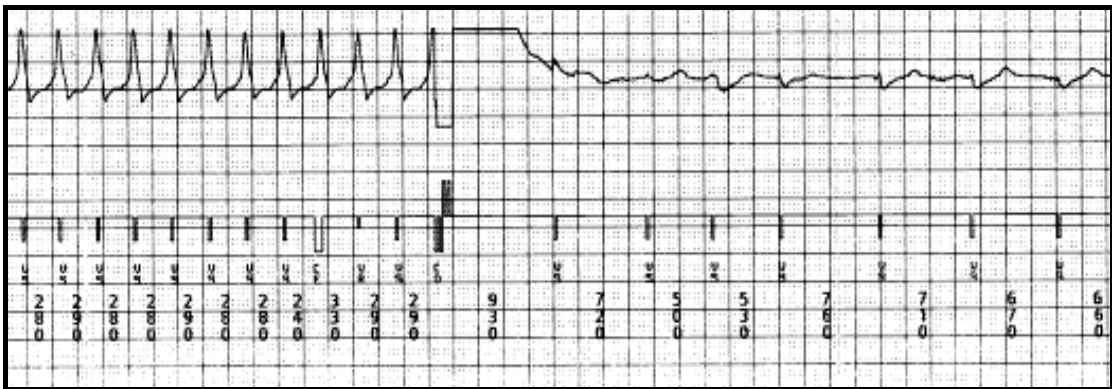
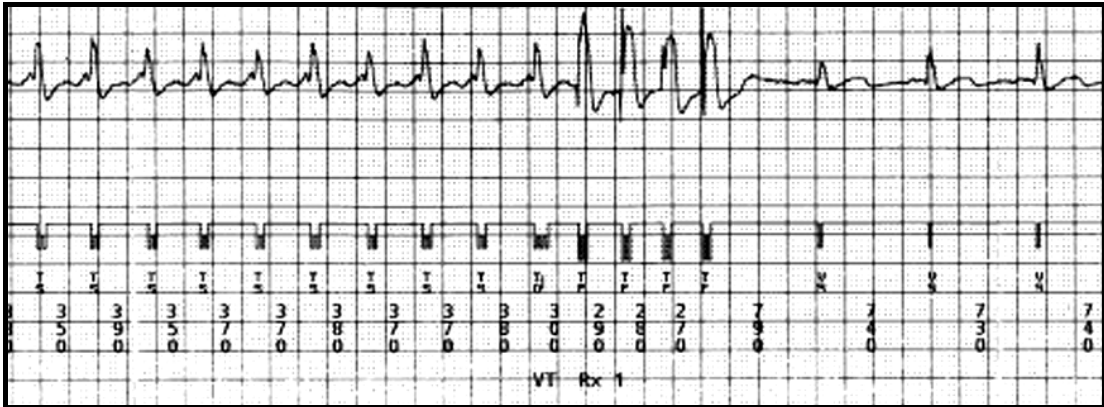


Abbildung 18

Ausdruck gespeicherter Elektrogramme eines ICDs. Therapieformen im Falle ventrikulärer Arrhythmien: (oben) Überstimulation, (Mitte) Kardioversion, (unten) Defibrillation.

3.2.3 Detektionsalgorithmen

3.2.3.1 Plötzlicher Frequenzsprung (Sudden Onset)

Eine korrekte Sensingfunktion vorausgesetzt, bereitet die Zuordnung der vorliegenden Rhythmen zu einer der programmierten Zonen keine Probleme.²⁰ Vorhofflimmern mit schneller Überleitung auf den Ventrikel und Sinustachykardien können allerdings zu unerwünschten therapeutischen Konsequenzen führen. Zur Vermeidung inadäquater Therapien wurden spezielle Detektionsalgorithmen entwickelt. Das Kriterium des plötzlichen Frequenzsprungs (Sudden Onset) dient zur Differenzierung von Sinustachykardien und ventrikulären Tachykardien. Grundlage für diesen Algorithmus ist die Beobachtung, dass ventrikuläre Tachykardien sich mit einem abrupten Frequenzsprung aus dem Sinusrhythmus entwickeln, währenddessen sich eine Sinustachykardie durch einen flacheren Anstieg der Frequenz auszeichnet.

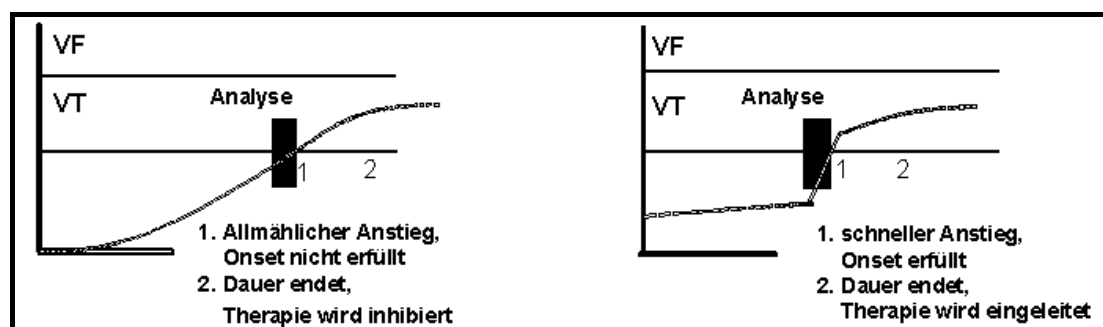


Abbildung 19

Schematische Darstellung des langsamen Anstieges der Herzfrequenz im Falle einer Sinustachykardie unter Belastung (links) und plötzlicher Frequenzsprung beim Auftreten einer ventrikulären Tachykardie (rechts).

Bei Patienten mit belastungsinduzierten ventrikulären Tachykardien und Patienten mit hohem Ruhepuls sollte das Kriterium des Sudden Onset nicht programmiert werden, da lebensbedrohliche Arrhythmien nicht erkannt werden könnten.

3.2.3.2 Stabilitätskriterium (Stability)

Das Stabilitätskriterium dient zur Differenzierung zwischen schnell übergeleiteten Vorhofftachykardien, insbesondere Vorhofflimmern und ventrikulären Tachykardien. Im Gegensatz zu ventrikulären Tachykardien werden im Falle von Vorhofflimmern die Vorhofimpulse mit einer relativ hohen Variation der Zykluslängen von Schlag zu Schlag auf den Ventrikel übergeleitet. Eine ventrikuläre Tachykardie zeichnet sich

durch eine geringe Variationsbreite der Zykluslängen aus.

Sind die Zykluslängen konstant, die Variationsbreite ist in der Regel frei zu programmieren, wird die Rhythmusstörung als therapiebedürftig eingestuft. Limitationen dieses Kriteriums sind langsame ventrikuläre Tachykardien, sowie polymorphe ventrikuläre Tachykardien, die sich in der Regel durch eine höhere Frequenzvariabilität auszeichnen.

3.2.3.3 Morphologiekriterium

Das Morphologiekriterium basiert auf der Analyse der einzelnen QRS-Komplexe, die sich im Sinusrhythmus wesentlich von der Morphologie der QRS-Komplexe einer laufenden Tachykardie unterscheiden. Diese Analyse wird von verschiedenen Herstellern technisch unterschiedlich umgesetzt. Exemplarisch wird das Verfahren der Firma St. Jude[®] erläutert. In diesem Fall werden im Sinusrhythmus mehrere QRS-Komplexe analysiert und als so genanntes Templet eingespeichert. Der QRS-Komplex wird in positive und negative Ausschläge unterteilt und die Fläche und die Amplitude berechnet. Fällt die Frequenz in die programmierte antitachykarde Zone wird die Morphologie jedes QRS-Komplexes mit der des Sinusrhythmus verglichen. Weicht ein QRS-Komplex von dem im Sinusrhythmus eingelesenen Templet um mehr als eine frei zu programmierende Prozentzahl ab, wird der Rhythmus als ventrikulär eingestuft. Liegt eine signifikante Abweichung (10 von 15 QRS-Komplexe) vor, wird der Rhythmus als „nicht Sinusrhythmus“ klassifiziert und die einprogrammierte Therapie abgegeben.

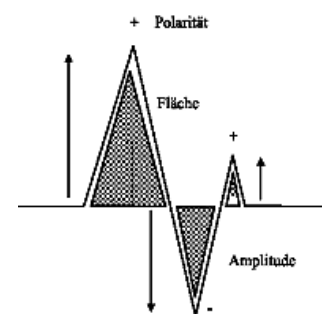


Abbildung 20
Schematische Darstellung eines Templet.

3.2.3.4 Zweikammeralgorithmen

Die Zweikammer-ICDs weisen, je nach Hersteller, unterschiedliche Algorithmen zur Differenzierung von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien auf. Der Vorhofrhythmus wird unabhängig vom ventrikulären Rhythmus analysiert. Nach herstellerspezifischen Algorithmen erfolgt eine Klassifizierung des zugrunde liegenden Rhythmus in ventrikulär oder supraventrikulär.

Wird der Rhythmus als ventrikulär eingestuft, erfolgt eine konsekutive Therapieabgabe, anderenfalls wird die Therapie zurückgehalten.

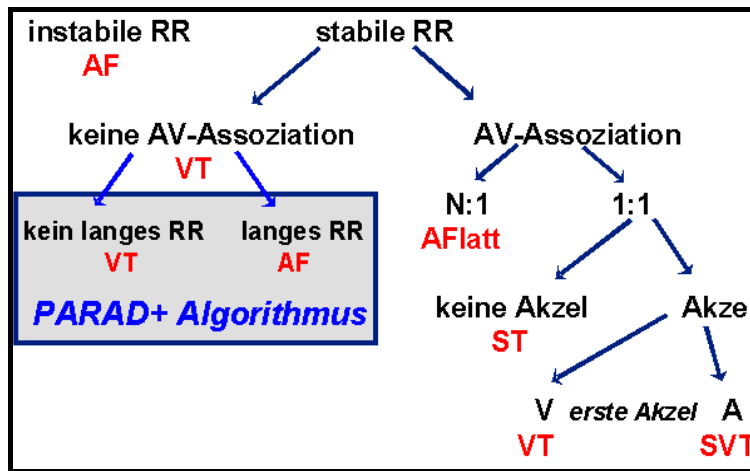


Abbildung 21
Detektionsalgorithmus der Firma ELA[®] zu Differenzierung zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien.

3.3 Antitachykarde Stimulation (ATP)

Eine Terminierung von ventrikulären Reentry-Tachykardien mittels programmierter Stimulation gelingt durch vorzeitige Einzelstimulation, vorzeitige Abgabe von zwei oder mehreren Impulsen und die so genannte Überstimulation.²⁸⁵ Durch eine Steigerung der Stimulationsenergie²⁸² oder durch das Zufügen von Zusatzimpulsen an eine Stimulationsreihe (Burst) können ventrikuläre Tachykardien erfolgreicher terminiert werden.²⁵¹

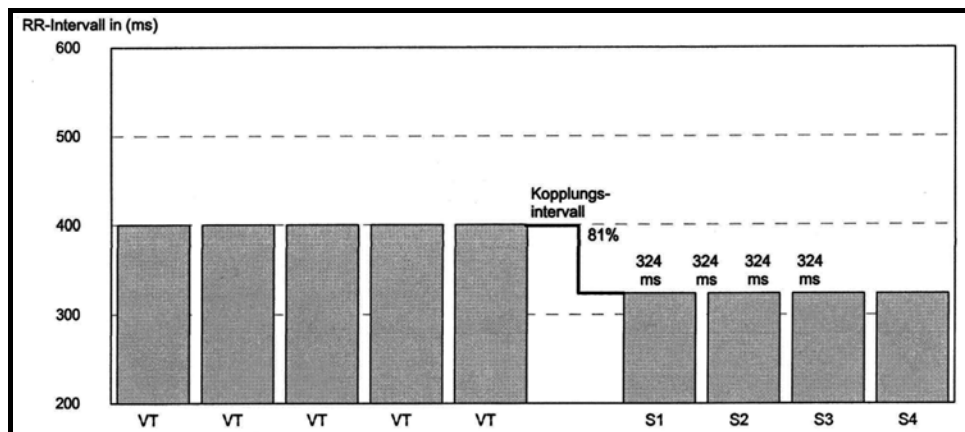


Abbildung 22

Schematische Darstellung einer antitachykarden Stimulation. Die Frequenz der Stimulationsimpulse ist abhängig von der Zykluslänge der ventrikulären Tachykardie (hier 400ms). In diesem Falle beträgt die Zykluslänge der antitachykarden Stimulation 81% (hier 324ms) der registrierten Frequenz.

Der Erfolg der antitachykarden Stimulation ist abhängig von der Frequenz der zugrundeliegenden Tachykardie. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 87% aller Kammertachykardien durch eine antitachykarde Stimulation mit dem ersten Therapieversuch terminiert werden konnten.^{286,91,13,284,156} Diese Art der Therapie wird von fast allen Patienten problemlos toleriert.

3.4 Kardioversion und Defibrillation

Bei den Aggregaten der ersten Generation wurde die Stimulationsenergie über epikardiale Patch-Elektroden, die direkt auf das Herz aufgenäht wurden, abgegeben. Diese Aggregate verfügten zwar ausschließlich über die Möglichkeit der monophasisch singulären Schockform, erreichten bei dieser Elektrodenkonfiguration aber bereits ausgezeichnete Defibrillationsschwellen (DFT).²⁹⁰ Mit der Entwicklung der biphasischen Schockform konnte bei einem Großteil der Patienten eine weitere Absenkung der DFT erzielt werden.^{14,245,291,12} Aufgrund der Vereinfachung der Sondenimplantation und durch die weitere Miniaturisierung der Aggregate konnte sich die ICD-Therapie als Standardtherapie durchsetzen.



Abbildung 23

ICDs der Firma Medtronic[®] von 1989 bis 2000 als Ausdruck des technischen Fortschrittes; CC, Volumenangabe in cm³.

3.5 Komplikationen der ICD-Therapie

Trotz der eindeutig belegten Überlegenheit der Defibrillatortherapie gegenüber einer medikamentösen Therapie, hinsichtlich der Prävention eines plötzlichen Todes bei Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien, ist die Therapieform nicht ohne Risiken und Komplikationen.^{109,202,275,274} Hauptkomplikationen sind inadäquate Therapieabgaben, Fehlfunktionen von Generatoren oder Elektrodensystemen und die operative Letalität.^{81,276,60} Durch die Einführung der transvenösen Sondensysteme und die subpectorale Implantation konnte die operative Letalität deutlich gesenkt werden. Die übrigen technischen Probleme konnten bisher aber nicht vollständig gelöst werden, da die Sondensysteme infolge von Alterungsprozessen und mechanischen Belastungen sehr störanfällig sind.¹⁷³

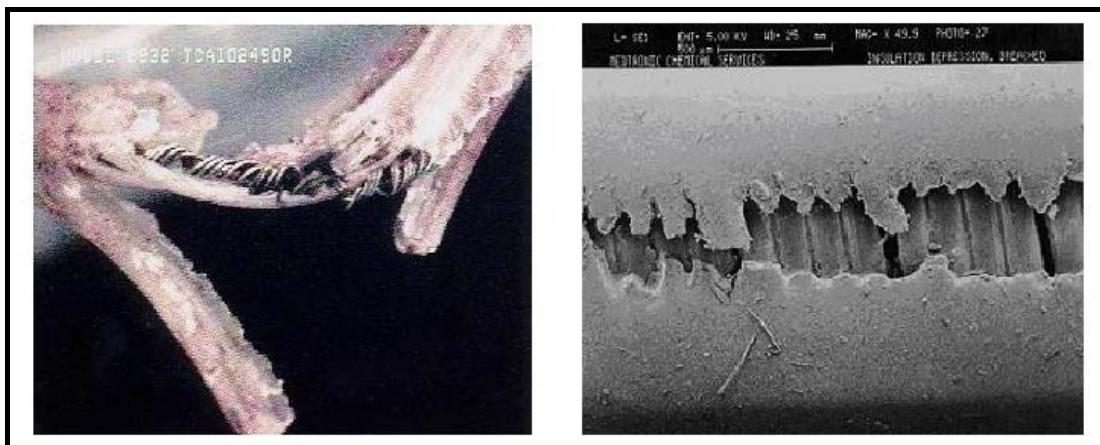


Abbildung 24

Links: Der Isulationsdefekt ist deutlich sichtbar. Die Sondenisolation ist infolge einer mechanischen Belastung abgerieben, die Wendel liegt frei und ist in ihrer Struktur zerstört. Rechts: Mikroskopische Darstellung einer Sonde mit einem alterungsbedingten Isulationsdefekt (umgebungsbedingte Mikrorisse).

Allerdings wurde es durch die technische Weiterentwicklung der ICD-Aggregate und eine immer genauere Analyse und Detektion möglich, eine differenziertere Therapieabgabe zu erreichen und Fehlfunktionen einzuschränken.

3.5.1 Inadäquate Therapie

Die Abgabe inadäquater Therapien kann sowohl Ausdruck einer Fehlfunktion des Defibrillatorsystems sein oder durch Fehlinterpretation des zugrunde liegenden Rhythmusereignisses ausgelöst werden.²⁰²

Eine solche Abgabe inadäquater und oft mehrfacher Entladungen des Defibrillators stellt für die Patienten eine enorme Belastung und Beeinträchtigung dar und führt oft zu einer verminderten Akzeptanz der Therapie.

3.5.1.1 Supraventrikuläre Tachykardien

Die Ursachen inadäquater Therapieabgaben sind supraventrikuläre Tachykardien in Form von Sinustachykardien, paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien und am häufigsten Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern mit schneller atrioventrikulärer Überleitung.^{124,129,242} Oftmals lässt sich schon aus der Anamnese eines Patienten erkennen, dass eine inadäquate Therapie durch supraventrikuläre Tachyarrhythmien ausgelöst wurde. Meist erleiden Patienten, bei denen supraventrikuläre Tachyarrhythmien auftreten, trotz subjektiv empfundenem völligem Wohlbefinden mehrere konsekutive Schocks. Mit einer Inzidenz von etwa 20-30% stellt Vorhofflimmern^{147,148,179} und bzw. oder Vorhofflattern mit schneller Überleitung die häufigste Ursache für eine inadäquate Therapieabgabe dar. Zur Vermeidung weiterer inadäquater Therapien ist in der Regel eine medikamentöse Verlangsamung der AV-Überleitung und eine Einprogrammierung des Stabilitätskriteriums ausreichend.

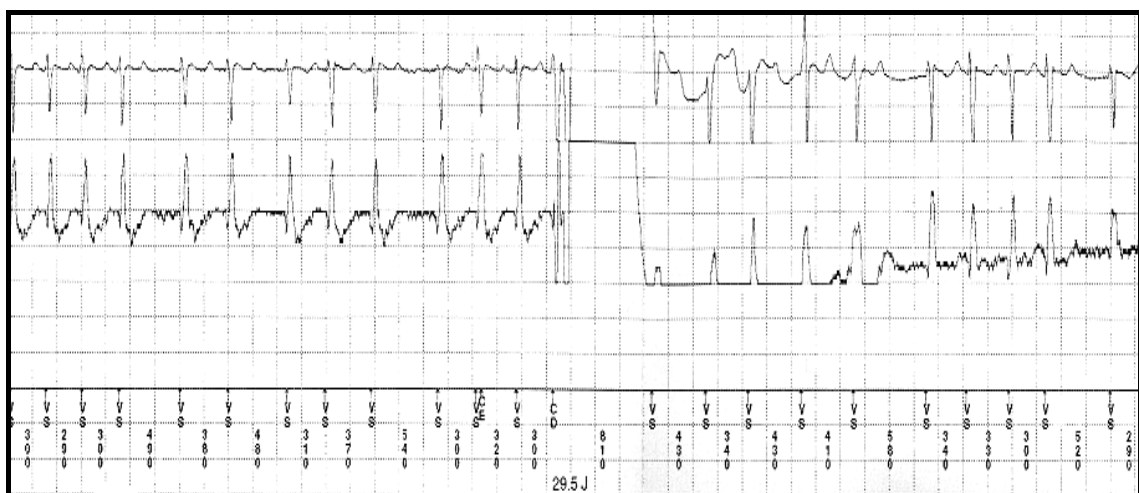


Abbildung 25

Ausdruck einer Arrhythmieepisode mit inadäquater Schockabgabe während Vorhofflimmerns (stark schwankenden Zykluslängen und unveränderte Kammerkomplex nach der Schockabgabe). Das Vorhofflimmern terminiert nicht durch die Schockabgabe. Oben ist das intrakardiale EGM abgebildet, in der Mitte das EKG, das zwischen der Elektrodenspitze und dem Aggregat abgeleitet wird und unten der Markerkanal und die Zykluslängen. VS = wahrgenommener Kammerkomplex; CE = Ende des Ladevorgangs; CD = Schockabgabe.

Es sind aber auch Einzelfälle beschrieben, bei denen erst eine Unterbrechung der AV-Überleitung mittels Katheterablation zur Vermeidung künftiger inadäquater Schocks führte.¹³⁹ Sinustachykardien werden in den meisten Fällen durch körperliche Belastung hervorgerufen und führen zu einer Steigerung der Herzfrequenz, die oberhalb der programmierten Detektionsfrequenz des Defibrillators liegt. Auch dadurch kann es zur Abgabe einer oder mehrerer ICD-Entladungen kommen.

3.5.1.2 Sondendefekte

Inadäquate Entladungen eines Defibrillatorsystems können ebenfalls durch Fehlfunktionen des Elektrodensystems bedingt sein. Hier sind vor allem Elektrodendislokationen, Elektrodenbrüche, Isolationsdefekte und Störungen der Konnexion zwischen Elektrodensystem und Generator zu nennen.^{78,261} Während es bei transvenösen Elektrodensystemen bei etwa 3-11% der Patienten zu einer Dislokation kommt, werden Isolationsdefekte oder Elektrodenbrüche mit einer Häufigkeit von etwa 1-10 % beobachtet.¹⁸⁰ Dislokationen bei transvenösen Systemen ereignen sich meist postoperativ innerhalb der ersten 24-48 Stunden, selten auch zu einem späteren Zeitpunkt. Häufig kommt es zu einer Verlagerung der rechtsventrikulären Sonde und dadurch bedingt zur Wahrnehmung atrialer und ventrikulärer Elektrogramme, oder zu hochfrequenten Störsignalen.^{2,280} Mit der höchsten Komplikationsrate ist bei der Implantation von so genannten Zweikammersystemen zu rechnen.²⁸⁷ Die Dislokationsrate der Vorhofelektrode, die meist nicht zur Abgabe inadäquater Therapien führt, ist bedeutend höher als die der ventrikulären Elektrodendislokation.



Abbildung 26

Röntgen des Thorax in zwei Ebenen eines Patienten mit transvenöser Sonde und subpectoral implantierten Zweikammer-ICD.

Elektrodenbrüche sind insgesamt selten und werden in etwa 1-5% der Fälle beobachtet.^{108,235} Als Ursache solcher Elektrodenbrüche ist eine unsachgemäße Handhabung der Elektrode während der Implantation zu vermuten, selten eine Schlaufenbildung der Elektrode oder ein Fehler im Elektrodenmaterial. Elektrodenbrüche gehen in der Regel mit Isolationsdefekten einher und führen ebenfalls vermehrt zu inadäquaten ICD-Therapien. Isolationsdefekte gehen überwiegend mit unauffälligen radiologischen Befunden einher. Erst Provokationstests mit einer simultanen Registrierung (hochfrequente Störsignale) des Markerkanals sowie des Oberflächen-EKGs führen dann meist zu einer richtigen Diagnose.

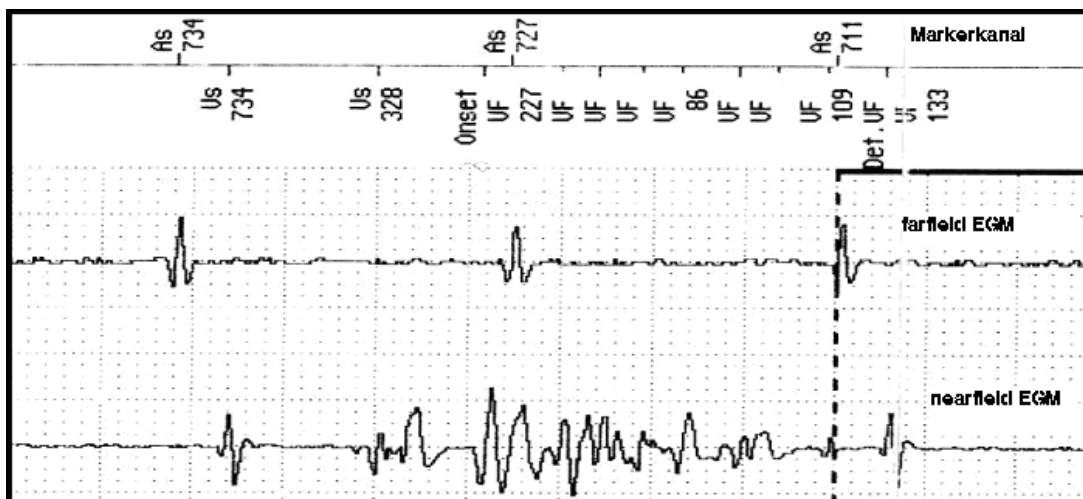


Abbildung 27

Ausschnitt einer ICD-Episode: Im EGM und im Markerkanal hochfrequente Störsignale verursacht durch Oversensing. Der ICD detektiert Kammerflimmern und der Kondensator wird hochgeladen.

Sehr selten treten Probleme in der Verbindung zwischen dem Elektrodensystem und dem Generator auf.

3.5.1.3 Inadäquate Wahrnehmung (Oversensing)

Inadäquate Wahrnehmungen können durch fehlerhafte Registrierungen intrakardialer Elektrogramme (Oversensing) verursacht sein.⁷³ Dabei können, wie bereits bei der Dislokation der rechtsventrikulären Elektrode beschrieben, atriale Elektrogramme registriert werden. Kann durch die Filterfunktion die T-Welle nicht ausgeblendet werden, wird jeder Kammerkomplex doppelt registriert (T-Wellen-Oversensing).²⁴⁷ Auch durch diese fehlerhaften Frequenzwahrnehmungen können inadäquaten Entladungen auftreten.

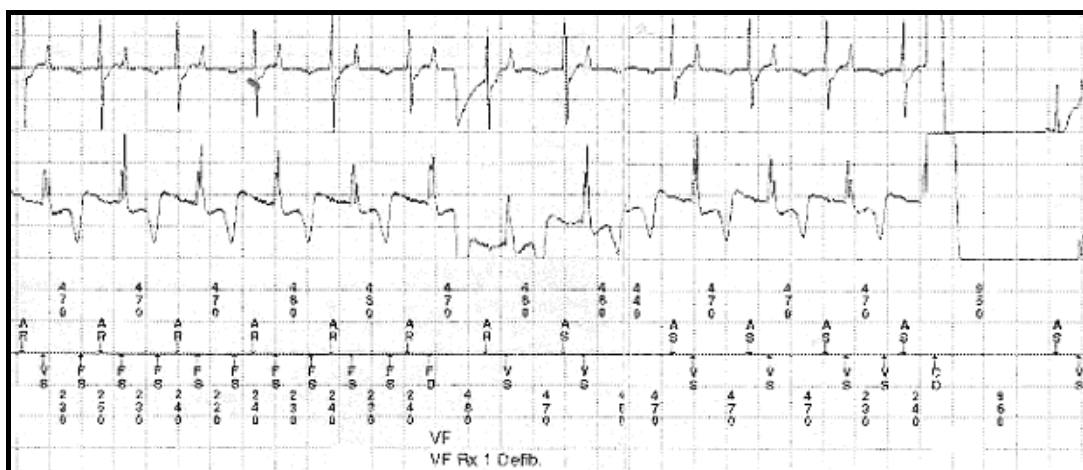


Abbildung 28

Ausdruck einer Arrhythmieepisode mit inadäquater Schockabgabe durch T-Wellenoversensing: Die T-Welle wird intermittierend als eigener Kammerkomplex wahrgenommen und der Kondensator hochgeladen: Nach Ende des Ladevorgangs zeigt sich erneutes T-Wellenoversensing und der Schock wird abgegeben. Oben ist das intrakardiale EGM abgebildet, in der Mitte das EKG, welches zwischen der Elektrodenspitze und dem Aggregat abgeleitet wird. Unten sind der Markerkanal und die Zykluslängen abgebildet. FS = Frequenz fällt in die Kammerflimmerzone; VS = wahrgenommener Kammerkomplex; CE = Ende des Ladevorgangs; CD = Schockabgabe.

Die Analyse der Markerkanäle der Episoden und die Registrierung von Oberflächen-EKGs, Langzeit-EKGs oder gespeicherten Elektrogrammen führt hier zu einer richtigen Diagnose.^{77,181,247}

3.5.1.4 Nicht anhaltende Tachykardien

Auch nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien können Ursache inadäquater Therapieabgaben sein, die Häufigkeit beträgt bis zu 40%.^{96,179} Beim Auftreten von selbstlimitierenden ventrikulären Tachykardien wird die Rhythmusstörung initial regelrecht detektiert. Im Falle einer Programmierung auf „Committed Shock“ erfolgt nach dem Hochladen des Kondensators keine Redetektion und die Therapie wird abgegeben, obwohl die Tachykardie spontan terminiert ist.

4. Patientenkollektiv und Datenerhebung

4.1 Patientenkollektiv

Seit Ende der 80er Jahre wurde in der Medizinischen Klinik C – Kardiologie der Universitätsklinik Münster bei über 1500 Patienten ein Kardioverter/Defibrillator implantiert und bei einem Großteil der Patienten die postoperativen ambulanten Nachsorgen durchgeführt.

Alle patientenrelevanten Daten zum Zeitpunkt der ICD-Implantation werden in einer zentralen Datenbank gespeichert. Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasst 229 Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen November 1988^{II} und August 2000 die Diagnose einer DCM gestellt und ein ICD implantiert wurde. Alle Patienten, die im Langzeitverlauf eine signifikante Koronarsklerose mit der Notwendigkeit einer Koronarintervention entwickelten oder bei denen im Verlauf der Erkrankung die Diagnose revidiert werden musste, wurden nicht berücksichtigt. Es verblieben 192 Patienten, bei denen der Langzeitverlauf lückenlos dokumentiert worden ist.

Alle so erfassten Patienten wurden aufgrund einer anhaltenden ventrikulären Herzrhythmusstörung zur weiteren Diagnostik und Therapie in die Universitätsklinik Münster überwiesen bzw. aufgenommen. Eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie (VT, n=79, 41%) wurde definiert als eine ventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz > 100/min mit der Notwendigkeit einer Intervention zur Terminierung. Ein Herzstillstand (CPR, n=113, 59%) wurde bezeichnet als ein plötzlicher Bewusstseinsverlust aufgrund einer ventrikulären Rhythmusstörung mit der Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation und einer externen Defibrillatorschockabgabe zur Terminierung.

Alle Angaben sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben oder sind anders gekennzeichnet.

^{II} Anfang der systematischen Patientenerfassung.

4.1.1 Patientenstatistik

Tabelle 1 Patientenstatistik

Charakteristik	Alle Patienten (n = 192)	Angaben in Prozent
männlich / weiblich	131 / 61	68,2% / 31,8%
Alter zum Zeitpunkt der Implantation in Jahren	57 ± 12 (21 - 80 Jahre)	
Ejektionsfraktion %	40 ± 14 (10 – 77%)	
NYHA-Klasse		
NYHA-Klasse I-II	109	56,8%
NYHA-Klasse III oder IV	83	43,2%
Arrhythmien		
Überlebter plötzlicher Herztod	119	59%
Ventrikuläre Tachykardie	79	41%
nsVT im LZ-EKG	85	47,5%
Grundrhythmus/EKG		
Sinusrhythmus	128	75,3%
Permanentes Vorhofflimmern	24	14,1%
Intermittierendes Vorhofflimmern	18	10,6%
QRS-Breite in mm	118 ± 31	
Linksschenkelblock ≥ 120ms	75	39,1
Herzfrequenz in Ruhe	76 ± 17	
Familienanamnese		
SCD	41	33,3%
Medikation zum Zeitpunkt der Implantation		
ACE-Hemmer	133	78,2%
β-Blocker	72	42,6%
Digitalis	119	70%
Diuretika	105	61,8%
Aldactone	6	3,7%
Amiodaron	28	25,2%

NYHA = New York Heart Association ; SCD= Sudden Cardiac Death (plötzlicher Herztod); nsVT = non sustained ventricular tachykardia (nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie).

4.2 Klinische Untersuchungen zum Zeitpunkt der Implantation

4.2.1 Nicht invasive Untersuchungen

Initial erfolgte neben der klinische Untersuchung die Erhebung aller relevanten nicht invasiven Befunde (LZ-EKG, 12-Kanal-EKG, Echokardiographie, Röntgen des Thorax, komplette Labordiagnostik). Nicht anhaltende Tachykardien wurden sowohl im LZ-EKG als auch während der kontinuierlichen Monitorüberwachung bis zum Zeitpunkt der ICD-Testung registriert. In der Befundung wurde eine nicht anhaltende Tachykardie wie folgt definiert: mehr als drei konsekutive ventrikuläre Schläge $> 100/\text{min.}$, aber spontane Terminierung der Tachykardie längstens nach 30 Sekunden.

4.2.2 Links- und Rechtsherzkatheter

Bei allen Patienten wurde vor der ICD-Implantation eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt, um eine stenosierende koronare Herzerkrankung (Stenosen $\geq 50\%$) auszuschließen. Im Laevokardiogramm wurden neben dem Kontraktionsverhalten auch die enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser beurteilt. Im Falle einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion wurden die rechtsventrikulären Druckwerte bzw. die Druckwerte im kleinen Kreislauf mit Hilfe eines Rechtsherzkatheters erhoben.

4.2.3 Programmierete Stimulation (EPU)

Vor der Durchführung der invasiven elektrophysiologischen Untersuchung wurden alle rhythmusrelevanten Medikamente für mindestens fünf Halbwertszeiten pausiert. Aufgrund der extrem langen Halbwertszeit, die individuell zwischen 20 und 100 Tagen schwankt, wurde dieses für Amiodaron nicht umgesetzt.

Die programmierte Stimulation wurde nach einem standardisierten Protokoll¹³² durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden alle relevanten elektrophysiologischen Basisparameter (Grundrhythmus, Basisfrequenz, AH-Intervall, AV-Intervall, Wenkebach-Punkt, ORS-Breite) erhoben. Zur Bestimmung der ventrikulären Vulnerabilität wurde eine programmierte Stimulation im Bereich der rechtsventrikulären Spitze und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bei verschiedenen Zykluslängen (500ms, 430ms, 370ms, 330ms) mit maximal drei vorzeitigen Extrastimuli bis zur Refraktärzeit oder bis zu einer maximalen

Ankopplung bis 200ms durchgeführt. Im Falle einer Induktion einer anhaltenden Rhythmusstörung wurde versucht, diese unter identischen Stimulationsbedingungen erneut zu induzieren, unabhängig ob diese Rhythmusstörung durch eine Überstimulation oder einen externen Schock terminiert wurde.

Tabelle 2 Ergebnisse der invasiven elektrophysiologischen Untersuchungen

Elektrophysiologische Untersuchung	Patientenzahl	Anteil in %
Induktion von Kammerflimmern	18	10,3%
Induktion einer polymorphen VT	39	22,4%
Induktion einer monomorphen VT	32	18,4%
Induktion einer anhaltenden VT/VF	86	49,4%

VT = ventrikuläre Tachykardie ;VF = Kammerflimmern

4.3 ICD-Implantationen und postoperative Testungen

Aufgrund der dokumentierten ventrikulären Tachykardien oder der Reanimationsereignisse wurde, nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen, die Indikation zur Implantation eines Defibrillators/Kardioverters gestellt. Nach den im Jahre 2000 veröffentlichten Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren¹²⁸ entspricht dieses einer Klasse I Indikation.

Klasse I:

Behandlung mit einem ICD ist allgemein als effektiv und vorteilhaft für den Patienten akzeptiert. Alternative Therapien haben sich als nicht gleichwertig erwiesen.

Klasse II:

Über den Nutzen, den ein Patient von einer ICD-Therapie erfährt, besteht kein Konsens; alternative Therapien können in Erwägung gezogen werden.

Klasse III:

Behandlung mit einem ICD ist nicht indiziert, da für den Patienten kein Nutzen zu erwarten ist.

Die Implantationen erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Münster unter Intubationsnarkose. Intraoperativ wurde die korrekte Elektrodenkonfiguration durch eine mehrfache künstliche Induktion von Kammerflimmern überprüft. Dabei wurden nur Defibrillationsschwellen (DFT), die 10 Joule unter der maximal abzugebenden Energie des implantierten ICD lagen, akzeptiert. Neben der DFT-Testung wurde intraoperativ die Wahrnehmungs- und Stimulationsfunktion der Elektrode mehrfach überprüft.

Bis Ende der 80er Jahre standen nur epikardiale (n = 12, 6%), seit Anfang der 90er Jahre transvenös-subcutane Elektrodensysteme (n = 44, 22,9%) und ab 1992 transvenöse Sonden zur Verfügung (n = 136, 70,8%). 56 Aggregate wurden intraabdominell (29,2%) und 136 (70,8%) subpectoral implantiert.

Tabelle 3 Operations- und ICD-Statistik

ICD-Hersteller		
Medtronic [©]	61	31,8%
CPI/Guidant [©]	95	49,5%
St-Jude/Ventritex [©]	22	11,5%
Biotronik [©]	9	4,7%
ELA Medical [©]	4	2,1%
Siemens [©]	1	0,5%
Einkammer/Zweikammer-ICD		
Einkammer-ICD	163	84,8%
Zweikammer-ICD	28	14,7%
Biventrikulärer-ICD	1	0,5%
Sondensystem		
Transvenös	136	70,8%
Transvenös-subcutan	44	22,9%
Epikardial	12	6,3%

Bei allen implantierten Aggregate^{III} bestand die technische Möglichkeit, intrakardiale Elektrogramme oder RR-Intervalle der Arrhythmieepisoden zu speichern.

III Guidant, St. Paul, Minnesota, USA: Modelle Ventak P, Ventak P2, Ventak P3, Ventak PRx, Ventak PRx II, Ventak PRX III, Mini I, Mini II, Mini III, Mini IV, Prizm, Ventak AV I, Ventak AV II, Ventak AV III, Prizm VR, Prizm DR, Contak CD; und Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA: Modelle 7216A, 7217B, 7218, 7219B, 7219C, 7220B, 7220C, 7220E, 7221C, 7220B, 7221C, 7223C, 7227C, 7229C, 7250, 7271, 7272, 7273, 7275; Ela Medical, Le Plessis-Robinson, Frankreich: Modell Ela Defender II, Lyra 2021; St. Jude/Ventritex, St. Paul, Minnesota, USA: Modelle, Siemens, Cadet 115C, Contour 145 AC, Contour 175AC, Angstrom 190HV, Profil V 186; Biotronik, Berlin, Deutschland: Modelle Phylax 06, Phylax XM, Mycrophylax, Belos VR

Alle verwendeten Aggregate hatten die technische Voraussetzung antitachykarde Stimulationen abzugeben.

Bei allen Patienten erfolgte frühestens am dritten postoperativen Tag eine erneute Testung des Gesamtsystems. Neben der Überprüfung der Wahrnehmungs- und Stimulationseigenschaften wurde eine erneute standardisierte elektrophysiologische Untersuchung über das Aggregat durchgeführt. In gleicher Sitzung wurden zur Bestätigung der Defibrillationsschwelle Kammerflimmern oder eine schnelle polymorphe Tachykardie ausgelöst.

4.4 Postoperative Programmierung

Die ICD-Aggregate wurden, je nach den technischen Voraussetzungen der einzelnen Hersteller, als 1-, 2- oder 3-Zonen Geräte programmiert. Die Festsetzung der Frequenzgrenzen und die Anzahl der Therapiezonen erfolgte aus rein klinischen Gesichtspunkten (NYHA-Klasse, LV-Funktion) unter Berücksichtigung der dokumentierten Arrhythmien und den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchungen. Wenn die verfügbar, wurde in der unteren Tachykardiezone die antitachykarde Stimulation (ATP) als erste Therapieoption programmiert. Die Programmierung der ATP-Schemata erfolgte rein empirisch als Burst oder Ramp mit einer Ankopplung von 81% bzw. 72%.^{223,89,114} In allen Tachykardiezonen programmierte man als zweite oder dritte Therapieoption eine Schockabgabe (Kardioversion). Die erste Schocktheapie konnte auf mindestens 10 Joule über die intraoperativ bestimmte DFT gesetzt werden. Alle weiteren Schocktherapien waren auf maximale Energie eingestellt. Die Programmierung der Schocktherapien (Defibrillation) in der Kammerflimmerzone erfolgte in gleicher Weise. Alle Therapien wurden als „Noncommitted Shock“ programmiert.

4.5. Datenerhebung

4.5.1 Episodenauswertung

Alle Patienten wurden ausführlich darüber informiert, dass im Falle einer Therapie- oder Signaltonabgabe eine unmittelbare Kontaktaufnahme mit der Universitätsklinik Münster erforderlich sei.

In Abhängigkeit der geschilderten klinischen Symptomatik wurden die Patienten unmittelbar in die Klinik einbestellt.

In der postoperativen Nachsorge erfolgten außerdem regelmäßige ambulante Vorstellungen in drei- bis sechsmonatlichen Intervallen in der ICD-Ambulanz. Neben einer Anamneseerhebung erfolgte eine umfassende Überprüfung des ICD-Systems. Es wurden sowohl die Batteriefunktion, Ladezeit, die Wahrnehmungsfunktionen und die Stimulationseigenschaften getestet. Alle gespeicherten Elektrogramme und Episodendaten wurden ausgelesen und analysiert. Es erfolgte bei allen Patienten eine Episodenbewertung nach standardisierten Kriterien.^{130,181,41} Die Episoden wurden wie folgt klassifiziert:

- Nicht-anhaltende Episoden
- Adäquate antitachykarde Stimulationen
- Adäquate Kardioversionen/Defibrillationen
- Inadäquate Episoden

4.5.2 Auswertungen

Der Zeitraum der Patientenbeobachtung erstreckte sich vom Zeitpunkt der ersten ICD-Implantation im November 1988 bis zum April 2003. Der mittlere Beobachtungszeitraum beträgt 59 ± 39 Monate, maximal 150 Monate und minimal 1 Monat. Im Falle einer Herztransplantation wurde das Transplantationsdatum als Zeitpunkt des letzten Follow-up gewertet.

Die Episodenauswertung erfolgte anhand der Analyse aller Episodendetails und der gespeicherten intrakardialen Elektrogramme und der RR-Intervalle der dokumentierten ICD-Abfragen. Es wurden keine Episoden bewertet, die innerhalb der ersten Wochen nach Implantation auftraten, da es als Operationsfolge zu einer Exazerbation von Arrhythmieereignissen kommen kann.²⁵ Wurden Patienten im Langzeitverlauf in auswärtigen Krankenhäusern stationär behandelt oder von niedergelassenen Kollegen nachkontrolliert und betreut, wurden gezielt bei den Krankenhäusern und behandelnden Ärzten Befragungen durchgeführt und sämtliche Befundberichte und Episodendaten angefordert. Die Mortalitätsdaten wurden anhand von Patienten- und Angehörigenbefragungen komplettiert.

Zur Datenauswertung wurden alle klinischen Angaben der Patienten zum Zeitpunkt der ICD-Implantation, aller ambulanten Verlaufskontrollen und der stationären Aufenthalte herangezogen.

5. Ergebnisse

5.1 Mortalität

Im Verlauf verschlechterte sich der klinische Zustand bei 16 (8,3%) Patienten so weit, dass eine Herztransplantation notwendig wurde. Diese Patienten wurden nicht in der Mortalitätsstatistik erfasst, sondern als Überlebende bis zum Zeitpunkt der Transplantation bewertet. 54 (28,1%) der 192 erfassten Patienten verstarben. Bei insgesamt 16 (8,3%) Patienten konnte die Todesursache nicht sicher eruiert werden, so dass eine Analyse in Bezug auf einen plötzlichen Herztod nicht sinnvoll erschien. Die Mehrzahl verstarb infolge einer progredienten Herzinsuffizienz. Gehäufte VT/VF-Episoden (Cluster) unmittelbar vor dem Tod sind als Ausdruck des „sterbenden Herzens“ zu werten, diese Episoden wurden in der Bewertung der Arrhythmieereignisse nicht berücksichtigt.

Tabelle 4 Patienten Charakteristik zum Zeitpunkt des letzten Follow-up

Patientenstatus	Patienten	Anteil in %
lebt	138	71,9%
verstorben	54	28,1%
Herztransplantation	16	8,3%
Alter zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups in Jahren	61 ± 12	
Intervall zwischen 1. Implantation und letztem Follow-up (Monate)	59 ± 39	

5.2 ICD-Statistiken

Insgesamt wurden 290 ICD-Operationen durchgeführt. Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 120; 62,5%) wurde lediglich ein ICD implantiert. Bei 72 Patienten (37,5%) erfolgten ein oder mehrere Aggregatwechsel infolge einer nachlassenden Batteriespannung oder eines Aggregatdefektes (n = 7; 3,6%).

Aufgrund technischer Defekte des Gesamtsystems, Sondeninfektionen, Anstieg der Defibrillationsschwelle mit nachfolgender ineffektiver Schockabgabe oder operationsbedingt (Hämatom) ergab sich die Notwendigkeit zur Durchführung von 34 Revisionsoperation. In Bezug auf alle implantierten ICDs ergibt sich daraus eine Komplikationsrate von 12%. Die Mehrzahl der technischen Defekte waren sondenbedingt (58,8% aller Komplikationen). Die weiteren Indikationen sind im Einzelnen in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle 5 Operations- und Komplikationsstatistik

Anzahl der implantierten ICD-Aggregate in Verlauf	Anzahl	Angabe in %
1 Aggregat	120	62,5%
2 Aggregate	48	25%
3 Aggregate	22	11,5%
4 Aggregate	2	1%
Gesamtanzahl aller implantierten ICDs	290	
Anzahl der Revisionsoperationen	34	
Anzahl der Revisionsoperationen für alle implantierten ICDs		12%
Perioperative Letalität (bis 30 Tag postoperativ)	2	0,7%
Indikation zur Revisionsoperation		
Aggregatdefekt	7	20,6%
Sondendefekt	20	58,8%
Infektion des ICD-Systems	4	11,8%
Anstieg der DFT postoperativ	2	5,9%
Operationskomplikation	1	2,9%

ICD = Implantierbarer Defibrillator/Kardioverter; DFT = Defibrillationsschwelle

Die perioperative Letalität betrug 0,7% (n = 2) in Bezug auf alle durchgeführten Operationen. Diese Angaben beziehen sich auf den postoperativen Zeitraum bis zu 30 Tagen.

Ein Patient verstarb nach einer Thorakotomie im Rahmen einer Implantation epikardialer Elektroden infolge einer Blutungskomplikation im Multiorganversagen. Eine weitere Patientin verstarb nach einer transvenösen Sondenanlage aufgrund einer nicht zu durchbrechenden ventrikulären Tachykardie.

5.3 Analyse der Arrhythmieereignisse

Retrospektiv wurden über 8000 Episoden analysiert. Bei einem Großteil handelt es sich um so genannte „nicht anhaltende Episoden“ ohne eine Notwendigkeit zur Therapieabgabe. Zu diesen Arrhythmieereignissen kann aus gerätetechnischen Gründen nur bedingt eine Aussage getroffen werden. Im Falle einer Episodenhäufung können aufgrund der erschöpften Speicherkapazität weder Zykluslängen noch intrakardiale Elektrogramme gespeichert werden.

Ausgewertet wurden die 2502 Episoden, die zur Therapieabgabe führten. 96,8% (n = 2426) aller Episoden wurden regelrecht als anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörung detektiert und therapiert. In 76 (3,2%) Fällen wurde eine inadäquate Therapie ausgelöst. Bei der Bewertung der inadäquaten Therapien wurden nur die Episoden erfasst, die zur Schockabgabe führten. Nicht bewertet wurden inadäquate ATP-Abgaben, da häufig zu diesen Episoden keine gespeicherten Elektrogramme oder Episodendetails verfügbar waren. Diese wurden fast ausschließlich durch schnell übergeleitetes Vorhofflimmern oder Oversensing ausgelöst.

Tabelle 6 Analyse aller ICD-Therapien und Rhythmusereignisse

Episodenstatistik	Anzahl	Angaben in %
Gesamtanzahl aller analysierten Episoden	8086	
nicht anhaltende Episoden	5584	
regelrecht therapierte Episoden	2426	96,8%
inadäquate therapierte Episoden	76	3,2%
analysierten VT Episoden	2316	95,5% aller adäquaten Episoden
analysierte pVT Episoden	63	2,6% aller adäquaten Episoden
analysierte VF Episoden	47	1,9% aller adäquaten Episoden

VT = ventrikuläre Tachykardie ; pVT = polymorphe ventrikuläre Tachykardie ; VF = Kammerflimmern

Eine Einschränkung für die Aussage über das Gesamtkollektiv in Bezug auf die Häufigkeit inadäquater Episoden ergibt sich aus der Tatsache, dass bei wenigen Patienten Tachykardie-Cluster (mit bis zu hunderten von Episoden) aufgetreten sind. Bei 59,7% aller Patienten traten anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen auf, die durch den Defibrillator therapiert wurden. In der Tabelle 7 sind die Häufigkeiten der Rhythmusereignisse und der ICD-Therapien für das Gesamtkollektiv aufgeführt:

Tabelle 7 Arrhythmieereignisse

Arrhythmieereignisse	Anzahl der Patienten	Angaben in %	
Adäquate Therapie von Kammerflimmern	36	18,8%	
Adäquate Therapie einer pVT	17	8,9%	
Adäquate Therapie einer mVT	96	50,0%	
Adäquate Therapie einer Episode >240/min	63	32,8%	
Adäquate ATP-Abgabe	57	29,7%	
Adäquate Therapie ICD-Schockabgabe	83	43,2%	
Adäquate Therapie für alle Arrhythmien	114	59,7%	
Inadäquate Schockabgabe	36	18,8%	
• Vorhofflimmern	13	36,1%	
• Oversensing	15	41,7%	
• Sinustachykardie	6	16,7%	
• T-Wellenoversensing	1	2,8%	
• Supraventrikuläre Tachykardie	1	2,8%	
Erste Therapie mit dem ersten ICD	99	51,2%	
Erste Therapie nach dem ersten ICD Wechsel in Bezug auf alle Patienten	15	7,8%	
Erste Therapie nach dem ersten ICD Wechsel für die Patienten mit mehr als einem ICD	15 von 72	21%	
Intervall in Monaten zwischen erster ICD-Implantation und erster ICD-Therapie für alle Patienten	Minimum	Maximum	Mittelwert
	1	128	21±28,2
Intervall in Monaten zwischen erster ICD-Implantation und erster ICD-Therapie nach dem ersten ICD Wechsel für die Patienten mit mehr als einem ICD	39	128	80,6±34,6

mVT = monomorphe ventrikuläre Tachykardie; pVT = polymorphe ventrikuläre Tachykardie; ATP = Antitachykardie Simulation, ICD = Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator.

5.4 Mortalitäts- und Arrhythmiestatistiken

Die Statistiken wurden mit SPSS für Windows[®] Version 10.0 berechnet. Nach der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenskurven (modifiziert nach Kalbfleisch und Prentice¹⁴¹) für die verschiedenen Gruppen generiert. Folgende Endpunkte wurden analysiert: Auftreten von VT, pVT, VF, jeder Form vom Arrhythmie (VT/VF), schnelle VT oder VF (>240/min), Gesamtmortalität und hypothetische Mortalität.

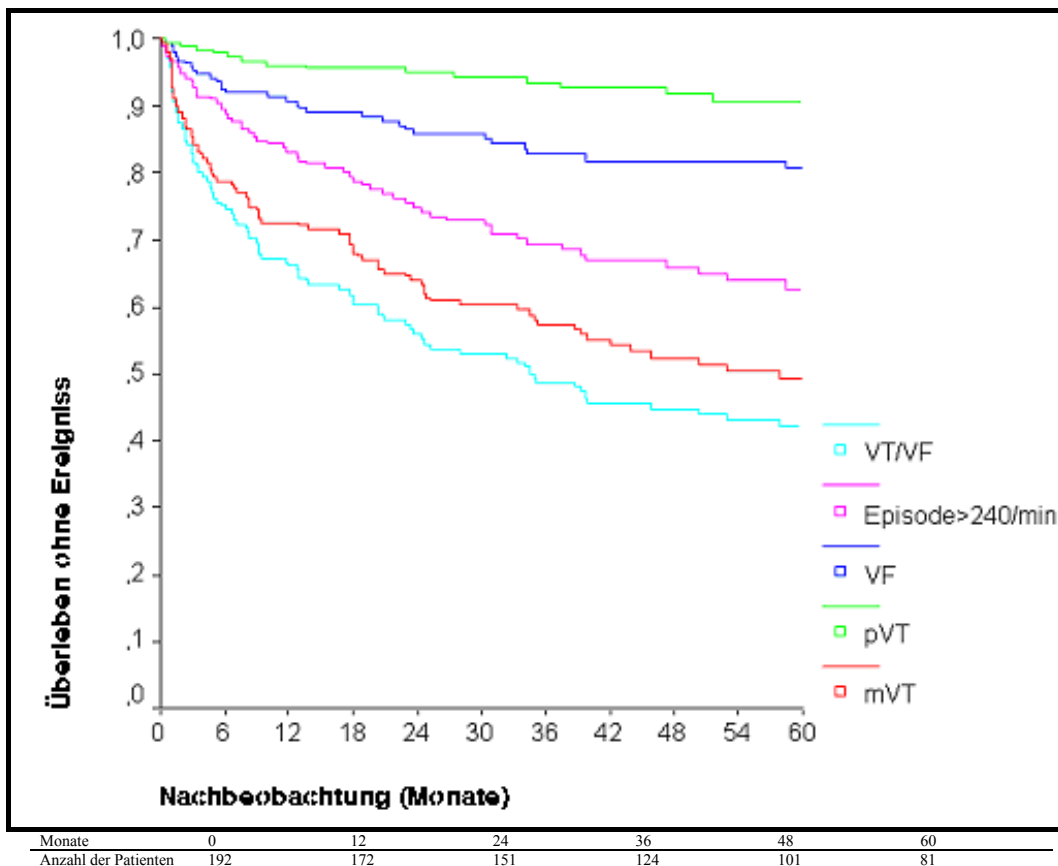


Abbildung 30

Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der verschiedenen Arrhythmieereignisse. VT = ventrikuläre Tachykardie; pVT = polymorphe ventrikuläre Tachykardie; VF = Kammerflimmern; VT/VF = jede Form von Rhythmusereignis die zur Therapieabgabe führte; Episode >240/min = Arrhythmie die als potentiell letal einzustufen ist.

In Analogie zu der im Jahre 1998 veröffentlichten Publikation von Böcker et al.²³ wurde das Auftreten von schnellen ventrikulären Tachyarrhythmien ($> 240/\text{min}$) als potentiell letal eingestuft und eine Kurve für eine hypothetische Mortalität berechnet.

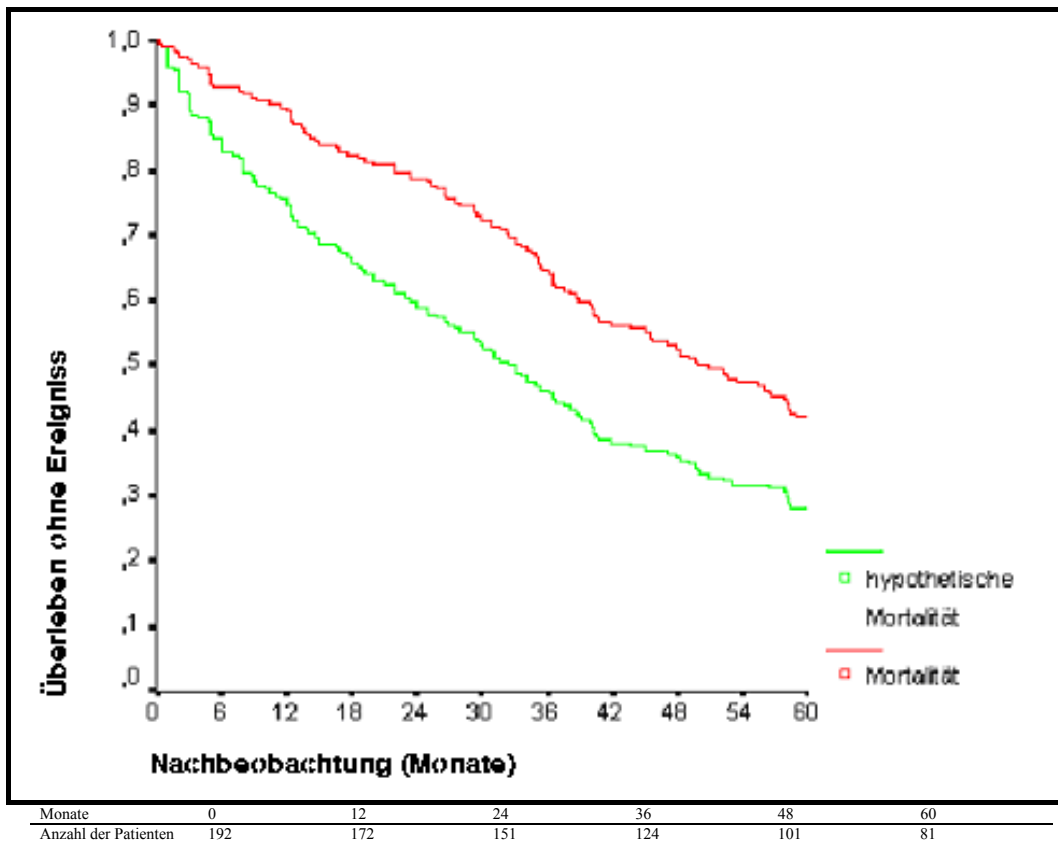


Abbildung 31

Überlebensvorteil durch den ICD, der sich anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die hypothetische Mortalität und die Gesamtmortalität errechnen lässt. Die hypothetische Mortalität ergibt sich aus der Mortalität und den Arrhythmieereignissen die als potential letal einzustufen sind.

Die prognostische Bedeutung der potentiellen Arrhythmierisikoprädiktoren und der Mortalitätsprädiktoren wurde durch eine multivariante Cox-Analyse⁶¹ der klinischen Charakteristika (die vor der ICD-Implantation erhoben wurden) nach einem Verlauf von 5 Jahren bestimmt. Ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet.

Tabelle 8 Mortalitätsprädiktoren für verschiedene klinische Charakteristika

Charakteristika	p Wert
Geschlecht männlich / weiblich	ns
Familiäre DCM	ns
nsVT im Holter prä Implantation	P=0,0071
Vorhofflimmern	ns
NYHA Klasse	P=0.0003
EF ≤40%	P=0,0016
LSB zum Zeitpunkt der Implantation	ns
Indikation zu ICD-Implantation (VT oder CPR)	ns
Induktion einer anhaltenden Arrhythmie (VT/pVT/VF)	ns
Induktion einer VT in der EPU	ns
Induktion einer pVT in der EPU	ns
Induktion von VF in der EPU	ns
Ein-/Zweikammer-ICD	ns
Elektrodenposition EK/TVS/TV	ns
β-Blocker	ns
ACE-Hemmer	ns
Digitalis	ns
Diuretika	ns
Amiodaron	ns

CPR = kardiopulmonale Reanimation bei hämodynamisch nicht tolerierter Arrhythmie; VT = ventrikuläre Tachykardie; pVT = polymorphe Tachykardie; VF = Kammerflimmern, nsVT = nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie; LSB = Linksschenkelblock; EF = Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; EPU = elektrophysiologische Untersuchung, EK = epikardial; TVS = transvenös-subcutan; TV = transvenös; DCM = dilatative Kardiomyopathie, ns = nicht signifikant.

In der multivariaten Analyse der einzelnen klinischen Variablen konnte für die NYHA-Klasse der stärkste prädiktive Wert für die Mortalität ermittelt werden ($p = 0,0003$).

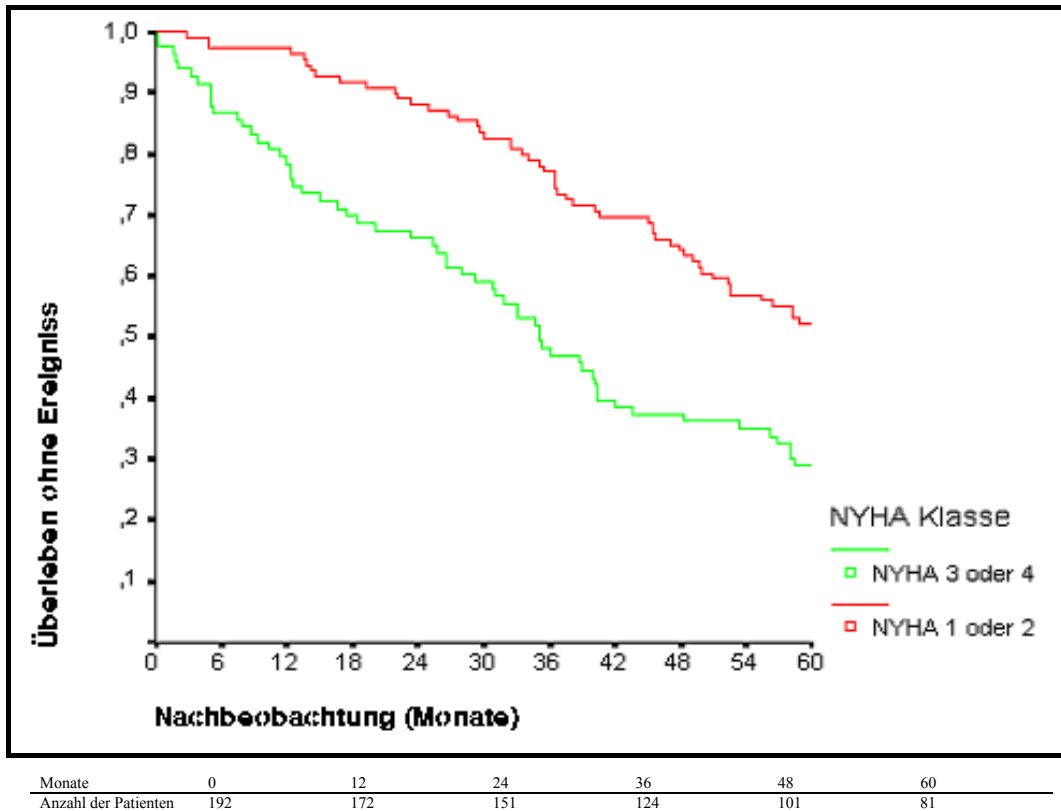


Abbildung 32

Kaplan-Meier-Kurve für die Mortalität in Abhängigkeit der NYHA-Klasse für Patienten mit der NYHA-Klasse 1 oder 2 im Verhältnis zu Patienten mit der NYHA-Klasse 3 oder 4. Die Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse weisen eine statistisch signifikant höhere Mortalität auf ($P=0.0003$).

Außerdem ergab sich eine Signifikanz bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion $\leq 40\%$ ($p = 0,0016$) und im Falle einer dokumentierten nsVT im LZ-EKG vor ICD-Implantation ($p = 0,0071$).

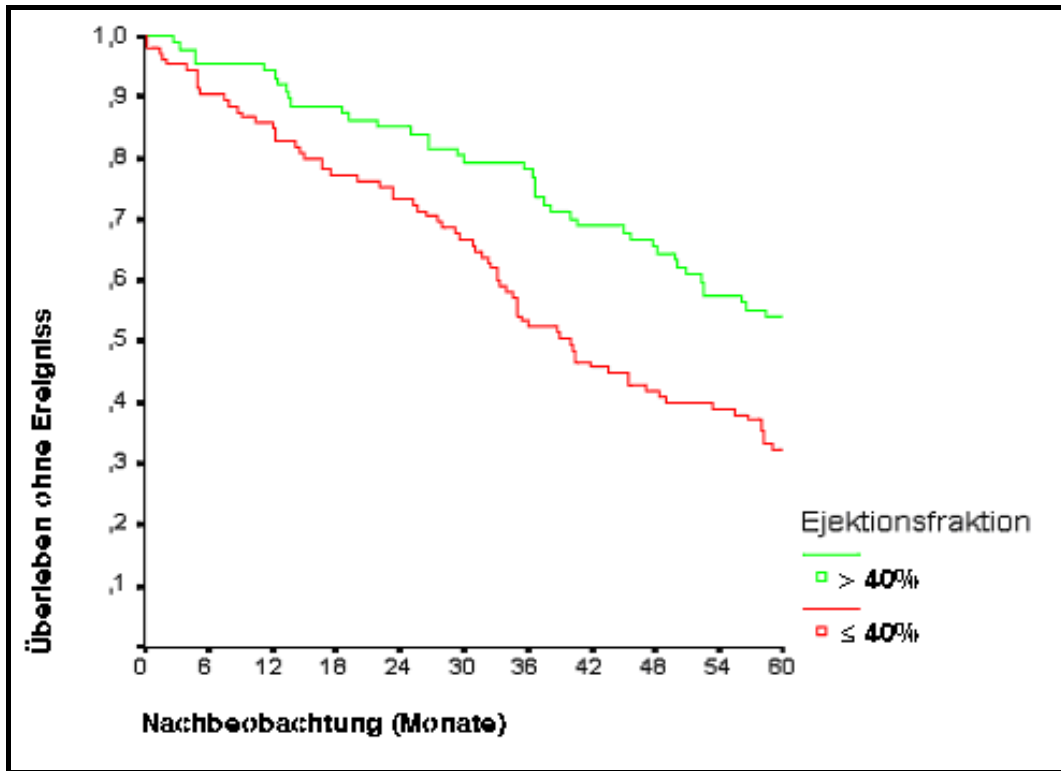


Abbildung 33

Kaplan-Meier-Kurve für die Mortalität in Abhängigkeit der Ejektionsfraktion für Patienten mit EF größer oder kleiner 40%. Die Patienten mit einer EF $< 40\%$ weisen eine statistisch signifikant höhere Mortalität auf ($P=0,0016$).

In Analogie zu den Ergebnissen der Mortalitätsanalyse zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in der Arrhythmieanalyse der einzelnen klinischen Variablen. Die Wertigkeit der einzelnen klinischen Variablen für das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen oder ICD-Therapien sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9 Arrhythmierisikoprädiktoren für verschiedene klinische Charakteristika

Charakteristika	VT/VF	VT	pVT	VF	>240/min	Schock	ATP
Geschlecht m/w	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Familiäre DCM	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
nsVT im Holter	P=0,045	P=0,027	P=0,0062	P=0,0092	ns	P=0,023	P=0,035
Vorhofflimmern	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
NYHA Klasse	P=0,0002	P=0,0037	P=0,0001	P=0,002	P=0,0013	P=0,0016	P=0,0013
Indikation	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
EF ≤40%	P=0,014	P=0,0073	P=0,0005	P=0,019	P=0,0039	P=0,006	P=0,013
LSB ja/nein	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Induktion (VT/pVT/VF)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Induktion VT in der EPU	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Induktion pVT in der EPU	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Induktion VF in der EPU	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
β-Blocker	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ACE-Hemmer	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Digitalis	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Diuretika	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Amiodaron	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

CPR = kardiopulonale Reanimation bei hämodynamisch nicht tolerierter Arrhythmie; VT = ventrikuläre Tachykardie; pVT = polymorphe Tachykardie; VF = Kammerflimmern; nsVT = nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie; LSB = Linksschenkelblock; EF = Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; EPU = elektrophysiologische Untersuchung; EK = epikardial; TVS = transvenös-subcutan; TV = transvenös; DCM = dilatative Kardiomyopathie, ATP = Antitachykardie Stimulation, ns = nicht signifikant.

6. Diskussion

6.1. Veröffentlichte Studien

Im Vorfeld dieser Arbeit wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen versucht, ein Hochrisikokollektiv bei Patienten mit einer DCM zu identifizieren. Ziele der Studien waren, mögliche Risikoprädiktoren anhand von klinischen Untersuchungen für das Auftreten von Arrhythmieereignissen, die Mortalität und den plötzlichen Herztod zu definieren. Zu diesem Thema wurden nur wenige Publikationen, mit zum Teil sehr kleinen Patientenzahlen veröffentlicht. Ein Teil der aufgeführten Arbeiten bezieht sich auf Patienten mit einer prophylaktischen Indikation zur ICD-Implantation. Daraus ergeben sich Einschränkungen der Übertragbarkeit auf die hier untersuchte Patientengruppe. Auch wenn in den Studien unterschiedliche Patientenkollektive untersucht wurden, ist die Analyse der Endpunkte Mortalität und Arrhythmieereignisse, in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Faktoren, vergleichbar mit der Methodik dieser Arbeit. Die wichtigsten Studien zu diesem Thema sind im Folgenden aufgeführt.

In der Publikation von Böcker et al.²³ aus dem Jahre 1998 wurden retrospektiv Daten von 603 Patienten analysiert, bei denen aufgrund einer kardiopulmonalen Reanimation oder einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie ein ICD implantiert wurde. In der Studie sollte untersucht werden, ob Patienten, in Abhängigkeit des Ausmaßes der Herzinsuffizienz, im Langzeitverlauf von der Implantation eines ICD profitieren würden. Erstmals wurde von Böcker et al.²⁴ ein Algorithmus für potentiell letale Arrhythmien festgelegt. Alle Arrhythmieereignisse mit einer Frequenz >240/min wurden als potentiell letal eingestuft, wenn sie nicht vom ICD terminiert worden wären. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 26±19 Monate. Es handelte sich um eine heterogene Patientengruppe in Bezug auf die Grunderkrankungen (KHK 58,5%, DCM 16,3%, ARVCM 6,5%, Herzklappenerkrankungen 4,6%, Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung 7,3%, 6,8% der Patienten hatten andere Formen von Herzerkrankungen). In dem angegebenen Beobachtungszeitraum verstarben 71 (12%) der Patienten, 293 (45,1%) aller Patienten hatten ein Tachyarrhythmieereizidiv.

Anhand von Kaplan-Meier-Kurven wurde für das Auftreten einer potentiell letalen Arrhythmie eine Wahrscheinlichkeit für das erste Jahr von 18,6%, für das dritte Jahr von 30,3% und für das fünfte Jahr von 40,0% berechnet. Im Vergleich der Gesamtmortalität mit der hypothetischen Mortalität ergab sich ein Überlebensvorteil für alle Patienten durch den ICD im ersten Jahr von 15,9% und 23,5% im dritten Jahr. Es konnte kein signifikanter Unterschied für Patienten mit einer KHK in Vergleich zu Patienten mit einer DCM festgestellt werden.

	CAD (n=353)		DCM (n=98)		LV >40% (n=316)		LVEF ≤40% (n=287)	
	Year 1	Year 3	Year 1	Year 3	Year 1	Year 3	Year 1	Year 3
Sudden death %	98,7	95,3	97,3	93,9	98,8	97,5	98,6	94,9
All VT/VF %	50,7	39,0	47,3	31,2	61,7	49,0	46,3	32,0
Fast VT/VF %	82,1	71,5	77,7	68,5	82,4	73,8	79,8	65,3
Total deaths %	93,0	81,6	90,4	80,7	97,0	99,2	89,9	77,5
Hypothetical death % (fast VT/VF) or death from any cause	78,0	61,7	70,9	52,7	81,3	69,7	73,5	53,5

CAD indicates coronary artery disease; DCM, dilated cardiomyopathy; and LVEF, left ventricular ejection fraction

Abbildung 34

Anzahl der Patienten ohne Arrhythmieereignis für die verschiedenen Parameter in Abhängigkeit der Grunderkrankung und der LV-Funktion.²³

In der multivariaten Analyse wurde der Einfluss verschiedener Kovarianten für das Auftreten der in Abbildung 34 aufgeführten Ereignisse analysiert. Sowohl für die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Arrhythmieereignisses ($p = 0,04$), als auch für die Gesamtmortalität ($p = 0,01$) und die hypothetische Mortalität ($p = 0,015$) ergab sich eine Signifikanz in Bezug auf die unterschiedlichen NYHA-Klassen. Das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung (EF) erreichte nur für die Gesamtmortalität ($p = 0,0003$) und die hypothetische Mortalität ($p = 0,009$) Signifikanzniveau. Limitationen der Studie ergaben sich aus der Überlegung, dass die Grenze von $>240/\text{min}$ für eine potentiell letale Arrhythmie frei gewählt und nicht in einer prospektiven Mortalitätsstudie ermittelt wurde. Nur wenige Patienten könnten eine derart schnelle Tachykardie bis zum Zeitpunkt einer medizinischen Versorgung hämodynamisch tolerieren. Für Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz stellen sicher auch ventrikuläre Tachykardien mit einer Frequenz $<240/\text{min}$ potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar.

Einschränkungen für eine Vergleichbarkeit mit dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv resultierten aus der Tatsache, dass sich die multivariante Analyse der verschiedenen Kovarianten auf alle Patienten bezieht und nicht zwischen den einzelnen Krankheitsbildern unterschieden wurde.

In einer von Knight et al.¹⁵³ im Jahre 1999 publizierten Arbeit wurde bei 14 Patienten (mittlere Nachbeobachtungszeit 24 ± 13 Monate) mit einer DCM und einer Synkope ein ICD implantiert. Dieses Kollektiv wurde mit einer Kontrollgruppe von 19 Patienten (mittlere Nachbeobachtungszeit 24 ± 12 Monate) mit DCM, die reanimiert (CPR) wurden, verglichen. Vor der ICD-Implantation wurde bei allen Patienten mit einer Synkope eine programmierte Stimulation durchgeführt. Bei keinem Patienten konnte eine Rhythmusstörung induziert werden. In der Kontrollgruppe konnte nur in 13% der Untersuchungen, bei 15 von 19 untersuchten Patienten, eine anhaltende Tachykardie induziert werden. Im Verlauf erhielten 50% der Patienten mit Synkope einen adäquaten ICD-Schock (Nachbeobachtungszeitraum 10 ± 12 Monate) im Vergleich zu 42% aller Patienten in der Kontrollgruppe (Nachbeobachtungszeitraum 48 ± 47 Monate). In der statistischen Auswertung zeigte sich, dass Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion bzw. höheren NYHA-Klasse eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit für die Inzidenz von ICD-Schocks aufwiesen. Im Verlauf kam es bei keinem Patienten zu einer erneuten Synkope, die nicht im Zusammenhang mit einer ventrikulären Rhythmusstörung stand. Bei einem Patienten kam es zu einer Präsynkope. Der Autor postulierte, dass ein möglicher Zusammenhang mit der Schrittmacher-Funktion der ICDs nicht ausgeschlossen werden kann, da im Vorfeld aufgezeigt wurde, dass ein plötzlicher Herztod auch durch Bradyarrhythmien verursacht sein kann.¹⁷⁵

Auch für das in dieser Arbeit analysierte Patientenkollektiv kann im Einzelfall ein Benefit durch die Schrittmacher-Funktion im Falle von symptomatischen Bradykardien nicht ausgeschlossen werden. Es konnte jedoch dargelegt werden, dass eine alleinige rechtsventrikuläre Schrittmacher-Stimulation keinen Überlebensvorteil für Patienten mit einer hochgradigen Herzinsuffizienz beinhaltet.²³⁹ Durch die alleinige rechtsventrikuläre Stimulation kann die linksventrikuläre Funktionsstörung aggraviert werden und geht bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Funktion mit einer erhöhten Letalität einher.²⁸⁷

In der CAT-Studie¹⁰ wurden zwischen 1991 und 1997 104 Patienten mit einer DCM und einer hochgradig eingeschränkten LV-Funktion eingeschlossen. Der Krankheitsbeginn durfte nicht länger als 9 Monate zurückliegen. Ziel der Studie war zu beweisen, dass durch die prophylaktische Implantation eines ICDs die Mortalität gesenkt werden konnte. Der primäre Endpunkt der Studie war Gesamtsterblichkeit. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: prophylaktische ICD-Implantation (n = 50); versus eine Kontrollgruppe ohne ICD (n = 54). Die Studie wurde nach Einschluss von 104 Patienten gestoppt, da die Gesamtmortalität in der Kontrollgruppe nicht die erwartete 30% Marke erreichte. Im August 2000 wurden die Mortalitätsdaten aktualisiert, der mittlere Beobachtungszeitraum betrug $5,5 \pm 2,2$ Jahre. In der Analyse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ICD-Gruppe und der Kontrollgruppe im Verlauf von einem, zwei und fünf Jahren. Die Mortalität in beiden Gruppen war unerwartet gering (8%, 14%, 27% in der ICD Gruppe und 7%, 14%, 32% in der Kontrollgruppe). Die fehlenden klinischen Ereignisse führten dazu, dass sich zwischen den beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede in Bezug auf die Mortalität und mögliche Arrhythmieprädiktoren ergaben. Allein in der Subanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einer höchstgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion (<21%) eine erhöhte, aber nicht signifikant erhöhte Sterblichkeit ($p = 0,19$) aufwiesen.

Aufgrund dieser Datenlage konnte zu diesem Zeitpunkt keine Empfehlung zur prophylaktischen ICD-Implantation ausgesprochen werden. Die Autoren mutmaßten, dass die ungewöhnlich niedrige Mortalität vielleicht dadurch bedingt sein könnte, dass die Mehrzahl der Patienten (96,2%) mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden und dadurch die Prognose entscheidend verbessert wurde. Die Studie wurde dahingehend kritisiert, dass keine Einschlussphase von 3 Monaten zur Optimierung der medikamentösen Therapie stattgefunden hat. Die Kritik stützte sich auf die Erkenntnis, dass es gerade bei Patienten mit einer neu diagnostizierten symptomatischen DCM innerhalb der ersten drei Monate bei bis zu einem Drittel aller Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der LV-Funktion kommt.¹²⁶ Diese Patienten profitieren sehr wahrscheinlich nicht von einer ICD-Implantation.

In der Arbeit von Grimm et al.¹¹⁰ aus dem Jahre 2002 wurden erstmalig Patienten mit einer DCM hinsichtlich drei verschiedener Indikationen zur ICD-Implantation verglichen. Es wurden 26 Patienten mit einer anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmie, 49 Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion und einer nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie im LZ-EKG und 26 Patienten nach einer Synkope oder Präsynkope zwischen 1993 und 2000 eingeschlossen. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 36 ± 22 Monate. Im Verlauf erhielten 18 von 49 Patienten (37%) in der Gruppe mit der prophylaktischen Indikation eine adäquate ICD-Therapie. In der Gruppe mit Synkope/Präsynkope kam es bei 8 von 26 Patienten (31%) und in der Gruppe mit einer anhaltenden Tachyarrhythmie bei 9 von 26 Patienten (31%) zu adäquaten ICD-Therapien. In allen Gruppen war der Anteil der Interventionen bei potentiell letalen Arrhythmien mit einer Frequenz $>240/\text{min}$ vergleichbar (24-31%). Als Arrhythmierisikoprädiktoren konnten nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien im LZ-EKG vor der Implantation ($p = 0,036$), Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Implantation ($p = 0,009$) und als gewichtigstes Kriterium das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung ($p = 0,00002$) identifiziert werden. Die Autoren begründeten die höhere Inzidenz an ICD-Therapien bei Patienten mit einer prophylaktischen Indikation zur ICD-Implantation mit einer signifikant höhergradig eingeschränkten LF-Funktion in dieser Gruppe. Sie zogen den Schluss, dass das Ausmaß der LV-Funktionsstörung einen wesentlich stärkeren Prädiktor darstellt als die Indikation zur ICD-Implantation.

In der Marburger Kardiomyopathie Studie¹⁰⁷, veröffentlicht im Dezember 2003 von Grimm et al., wurden 343 Patienten mit einer DCM mit einer EF \leq 45% und einem enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser \geq 56mm im Zeitraum zwischen März 1996 und Juni 2001 eingeschlossen. Ziel der Studie war die Identifizierung von nichtinvasiv untersuchten Risikofaktoren für das Auftreten von schwerwiegenden Rhythmusereignissen. Diese Rhythmusereignisse wurden wie folgt definiert: anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern und der plötzlichen Herztod. Bei allen Patienten wurden nach Studieneinschluss die LV-Funktion, alle relevanten echokardiographischen Parameter, die QTc-Dispersion, Spätpotentiale, T-Wellen-Alternans, Barorezeptoren-Sensitivität, sowie das Auftreten von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG untersucht. In dem Beobachtungszeitraum vom 52 ± 21 Monaten traten bei 46 (13%) Patienten schwerwiegende Arrhythmieereignisse auf. Von den eingeschlossenen 343 verstarben 49 (14%) Patienten, bei 10 (3%) Patienten verschlechterte sich der klinische Zustand so weit, dass sie sich einer Herztransplantation unterziehen mussten. In der retrospektiven multivarianten Analyse ergab sich nur für das Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung ein signifikanter bzw. prädiktiver Wert ($p = 0,0001$) für das Auftreten von schwerwiegenden Arrhythmieereignissen. Für Patienten mit einer EF $< 30\%$ und dokumentierten nsVT im Holter ergab sich ein achtfach erhöhtes Risiko für Arrhythmieereignisse. Limitationen der Studie waren die geringe Anzahl an Ereignissen und die Tatsache, dass keine standardisierte β -Blockertherapie durchgeführt wurde. Viele Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht mit einem β -Blocker therapiert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Risikostratifizierung erst zum Zeitpunkt einer optimierten medikamentösen Therapie mit einem β -Blocker und einem ACE-Hemmer durchgeführt werden sollte.

6.2 Gesamtmortalität und Überlebensvorteil durch den ICD

Durch die Fortschritte der Therapie der Herzinsuffizienz und die verbesserte medikamentöse Therapie konnte die Mortalität bei Patienten mit einer DCM in den vergangenen Jahrzehnten erheblich gesenkt werden. Lag die Fünfjahres-Mortalität im Jahre 1981 noch bei 70%⁹⁵ liegt sie derzeit bei 20%.⁶⁷ In neueren Publikationen wird eine Sterblichkeit zwischen 5-10% pro Jahr¹¹² angegeben. Die Prognose der Patienten ist im Wesentlichen abhängig von der Ausprägung der Erkrankung. Die meisten Patienten versterben infolge der progressiven Herzinsuffizienz. Eine Vielzahl der Patienten verstirbt unerwartet und ohne klinische Vorzeichen. Mehr als 30% aller Patienten versterben am plötzlichen Herztod (SCD). Die meisten plötzlichen Herztode ereignen sich bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, aber auch Patienten mit einer milden Ausprägung der Erkrankung oder asymptotische Patienten sind betroffen. Maligne ventrikuläre Arrhythmien sind die häufigsten alleinigen Ursache für den SCD. In der Literatur schwanken die Angaben, in welchem Ausmaß auch andere Ursachen für den plötzlichen Herztod verantwortlich sind. Eine Fragestellung dieser Arbeit war die Beurteilung der Gesamtmortalität für dieses Patientenkollektiv. Anhand der Analyse der Rhythmusereignisse wurde untersucht, ob sich durch die Implantation eines ICDs die Prognose der Patienten entscheidend verbessern lässt.

In der statistischen Auswertung konnte mittels der Kaplan-Meier-Kurve eine Mortalität für das gesamte Patientenkollektiv im ersten Jahr von 11%, bis zum zweiten Jahr von 16%, bis zum dritten Jahr von 20%, bis zum vierten Jahr von 21% und bis zum fünften Jahr von 23% berechnet werden. Die Mortalität des untersuchten Patientenkollektives war in jedem Falle unabhängig von möglichen Arrhythmieereignissen, da diese durch den implantierten ICD effektiv therapiert wurden. In der Marburger Kardiomyopathiestudie (Patientenkollektiv ohne Rhythmusereignis in der Vorgeschichte) lag die Gesamtmortalität nach 52 Monaten bei 14%. Da es sich in dieser Arbeit um eine sehr inhomogene Patientengruppe handelte, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt verallgemeinern.

Derzeit kann noch nicht abschließend beurteilt werden, ob das Auftreten eines lebensbedrohlichen Arrhythmieereignisses bei Patienten mit einer DCM, unabhängig von der LV-Funktion, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht.

Auch für Patienten mit einer Synkope in der Vorgeschichte wurde von Middlekauff et al.¹⁹² und Knight et al.¹⁵³ ein erhöhtes Mortalitätsrisiko postuliert. Ob das Auftreten von lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen oder einer Synkope bei Patienten mit einer DCM als ein unabhängiger Mortalitätsfaktor gewertet werden kann, muss durch weitere prospektive klinische Studien geklärt werden.

Nur wenige Parameter konnten als ein zuverlässiger Prädiktor für die Mortalität, das Auftreten von Arrhythmien und den SCD identifiziert werden. In der Vergangenheit konnte in einer Vielzahl von Studien^{23,153,10,107,111} die herausragende Bedeutung der linksventrikulären Funktion (EF) für die Risikostratifizierung bei Patienten mit einer DCM aufgezeigt werden. Die NYHA-Klassifikation ist eine rein klinische Bewertung der Herzinsuffizienz. In den Arbeiten die von Sweeney et al.²⁵⁸ und Böcker et al.²³ publiziert wurden, hatten Patienten der NYHA-Klasse III oder IV das höchste Mortalitäts- und Arrhythmierisiko. In beiden Studien wurden jedoch zum Großteil Patienten mit einer KHK eingeschlossen.

In dieser Arbeit konnten die Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden. Das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung, welches Ausdruck findet in der Ejektionsfraktion und der NYHA-Klasse, war entscheidend für das Mortalitätsrisiko. Der höchste prädiktive Wert in dieser Arbeit errechnete sich für die unterschiedlichen NYHA-Klassen ($p = 0.0003$). Für Patienten mit einer $EF \leq 40\%$ ($p = 0,0016$) ergab sich ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität.

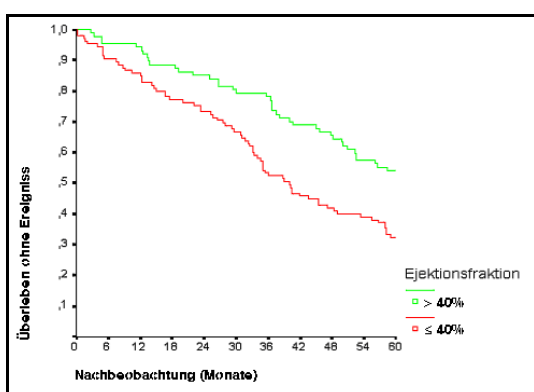


Abbildung 35

Kaplan-Meier-Kurve für die Mortalität in Abhängigkeit der Ejektionsfraktion für Patienten mit EF größer oder kleiner 40%. Die Patienten mit einer EF kleiner 40% weisen eine statistisch signifikant höhere Mortalität auf ($P=0,0016$).

Die Dokumentation einer nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie zur Risikoabschätzung hatte in den meisten Studien keine statistische Relevanz. Aufgrund des Arrhythmieereignisses wurden alle eingeschlossenen Patienten bis zum Zeitpunkt der ICD-Testung kontinuierlich monitorüberwacht. In der Analyse der klinischen Variablen in Bezug auf die Mortalität ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0071$), ob nach dem primären Rhythmusereignis eine nicht anhaltende Tachykardie am Monitor oder im LZ-EKG dokumentiert werden konnte. Diese nicht anhaltenden Tachykardien könnten ähnlich wie das Auftreten von Arrhythmie-Clustern⁶² als ein Ausdruck einer kardialen Instabilität und somit als prognostisch ungünstig gewertet werden.¹¹ In der Metaanalyse⁵⁸ der AVID-, CIDS- und CASH-Studien wird postuliert, dass Patienten mit einer DCM eher von einer ICD-Implantation profitieren als Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie. Durch die Analyse der Mortalitätsdaten und der Arrhythmieereignisse konnte für das untersuchte Patientenkollektiv aufgezeigt werden, dass die Mortalität durch die Implantation eines ICDs deutlich gesenkt werden konnte. Vergleicht man in Analogie zur Arbeit von Böcker et al.²³ die Daten der hypothetischen Mortalität mit den Mortalitätsdaten, ergab sich für die Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Implantation eines ICDs: für das erste Jahr 16%, für das zweite Jahr 24%, für das dritte Jahr 23%, für das vierte Jahr 18% und für das fünfte Jahr 17%.

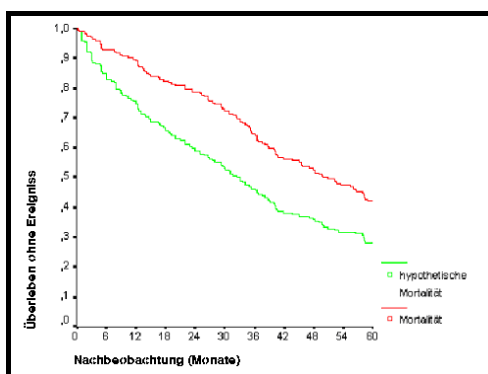


Abbildung 36

Überlebensvorteil durch den ICD, der sich anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die hypothetische Mortalität und die Gesamtmortalität errechnen lässt. Die hypothetische Mortalität berechnet sich aus der Mortalität und den Arrhythmieereignissen die als potential letal einzustufen sind.

Die prophylaktische Implantation eines ICDs zur Primärprävention wird derzeit kontrovers diskutiert und ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Die Überlegenheit der ICD-Therapie zur Sekundärprävention ist unbestritten.

6.3 Die Wertigkeit der programmierten Stimulation (EPU)

In den 90er Jahren wurde die EPU für die Identifizierung von Hochrisikopatienten mit einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auf der Basis großer randomisierter Studien^{197,21,35} eine herausragende Bedeutung beigemessen. Mit der Veröffentlichung der Daten der MADIT II Studie¹⁹⁸ musste für diese Patienten die Wertigkeit der EPU neu definiert werden, da die Risikostratifizierung in dieser Studie allein auf der hochgradig eingeschränkten LV-Funktion nach einem abgeauten Myokardinfarkt basierte. Schon im Vorfeld konnte von mehreren Arbeitsgruppen^{192,64,222} aufgezeigt werden, dass die Wertigkeit der Ergebnisse der programmierten Stimulation bei der dilatativen Kardiomyopathie eher als gering einzustufen sind. Da diese Arbeiten in den 80er Jahren und Anfang der 90er Jahre publiziert wurden und die Datenlage als unsicher galt, wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen neue Studien initiiert.

Author	Year	Patients	Number of extrastimuli	Inducible arrhythmias		Follow-up (months)	Arrhythmic events during follow-up		
				smVT	pmVT/VF		Ind. smVT	Ind. pmVT	Non-inducible
Meinertz et al.	1985	42	1-2	0(0%)	1(2%)	17±7	0(0%)	0(0%)	2(5%)
Stamato et al.	1986	15	1-2	0(0%)	0(0%)	19±4	0(0%)	0(0%)	2(13%)
Poll et al.	1986	20	1-3	2(10%)	4(20%)	17±14	0(0%)	2(50%)	5(36%)
Das et al.	1986	24	1-3	1(4%)	4(17%)	12±6	1(100%)	1(25%)	2(11%)
Gossinger et al.	1990	32	1-3	4(13%)	0(0%)	21	1(25%)	0(0%)	2(7%)
Brenbilla-Perrot et al.	1991	92	1-3	3(3%)	5(5%)	24±8	2(67%)	2(40%)	3(4%)
Kadish et al.	1993	43	1-3	6(14%)	n.a.	20±14	1(17%)	n.a.	6(16%)
Turitto et al.	1994	80	1-3	10(13%)	7(9%)	22±26	3(30%)	0(0%)	6(10%)

Abbildung 37

Programmierte Stimulation bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ohne anhaltende ventrikuläre Tachykardie (VT) oder Kammerflimmern (VF) in der Vorgeschichte. Fu = Verlauf; ind. = induzierbar; n.a. = nicht verfügbar; not-inducible = keine anhaltende VT auslösbar; pmVT = anhaltende polymorphe VT oder VF; smVT = anhaltende monomorphe VT.¹¹¹

Grimm et al.¹¹⁰ veröffentlichten Daten für eine kleine Gruppe von 34 Patienten mit einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 24±13 Monaten, mit im LZ-EKG dokumentierten nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (nsVT) unter der Vorstellung, dass nsVT einen unabhängigen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod und ventrikuläre Rhythmusstörungen darstellt.²⁷⁹ Bei allen Patienten wurde eine programmierte Stimulation durchgeführt und zwischen der Induzierbarkeit in der EPU unterschieden. Im Verlauf traten 9 Arrhythmieereignisse auf, die adäquate ICD-Therapien nach sich zogen, jedoch ergab sich keine statistische Signifikanz mit Bezug auf die Induzierbarkeit in der EPU. In Kenntnis der kleinen Patientenzahl erfolgte durch den Autor keine eindeutige Bewertung des Stellenwertes der EPU für die Risikostratifizierung von Patienten mit einer DCM.

In der CAT-Studie¹⁰, publiziert von Bänsch et al. 2002, wurden 104 Patienten mit einer DCM und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (ohne dokumentiertes Rhythmusereignis) programmiert stimuliert. Bei allen Patienten konnte nur in 12,5% der Fälle eine anhaltende Rhythmusstörung induziert werden. Für den Parameter der Induzierbarkeit ergab sich in der statistischen Auswertung der Ergebnisse weder für die Mortalität noch für die Arrhythmiewahrscheinlichkeit ein prädiktiver Wert.

In dieser Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass sich aus den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchungen sowohl für die Auslösbarkeit jeder Form von Arrhythmien, als auch für die Differenzierung nach der Art der induzierten Arrhythmie (VT/pVT/VF), weder für die Mortalität noch für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rhythmusstörungen, ein prädiktiver Wert ableiten lässt. Da auch die postoperative Programmierung der ICDs rein empirisch erfolgt, ist die klinische Bedeutung der Ergebnisse der programmierten Stimulation bei Patienten mit einer DCM zu vernachlässigen.

6.4 Arrhythmieereignisse

In der Vergangenheit war die einzige Möglichkeit, Erkenntnisse über die Todesursache von Patienten, die plötzlich verstarben zu gewinnen, die zufällige Aufzeichnung ventrikulärer Rhythmusereignisse in Langzeit-EKGs oder in telemetrischen Aufzeichnungen auf Intensivstationen.^{206,149} Diese Aufzeichnungen hatten zum Teil nur anekdotischen Charakter.

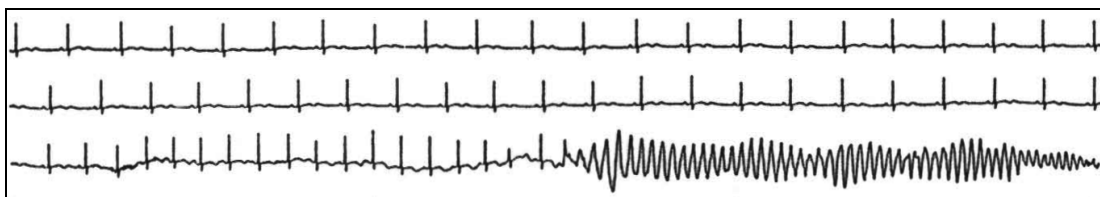


Abbildung 38
Monitorausschrieb eines Patienten mit einer ventrikulären Tachykardie.

Durch die Fortschritte der ICD-Technologie mit der Möglichkeit der Speicherung von Arrhythmieepisoden konnte in den letzten zwei Jahrzehnten ein besseres Verständnis über Mechanismen und Häufigkeit lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen erreicht werden.

Im Gegensatz zur ischämischen Kardiomyopathie sind die anatomischen und elektrophysiologischen Mechanismen, die ventrikulären Rhythmusstörungen bei Patienten mit einer DCM zu Grunde liegen, wenig erforscht und sehr komplex. Histologisch ist das ventrikuläre Myokard bei der DCM gekennzeichnet durch eine mehr oder weniger ausgeprägte interstitielle Fibrose sowie Atrophie oder Hypertrophie der Myozyten. Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass ventrikuläre Tachykardien durch fokale Mechanismen, wie eine gesteigerte fokale Automatie und eine

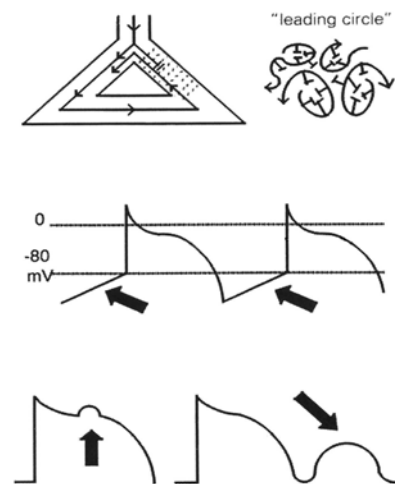


Abbildung 39

Mögliche Mechanismen ventrikulärer Arrhythmien. (oben) Reentry, (Mitte) gesteigerte fokale Automatie, (unten) gesteigerte Aktivität

gesteigerte Aktivität und Reentry-Mechanismen mit anatomischen oder funktionellen Blockbildern, ausgelöst und unterhalten werden.¹²⁵ Die Arrhythmogenese wird beeinflusst von einer Vielzahl nicht vorhersehbarer Interaktionen der strukturellen und funktionellen Veränderungen am Herzen.¹³¹ Durch die Auswertung der Follow-up-Daten von Hochrisikopatienten mit einem implantierten ICD waren eine Risikostratifizierung für einzelne Patientengruppen und eine Beurteilung der Wertigkeit der ICD-Therapie möglich. Trotz der weit verbreiteten Anwendung und der erweiterten Speichermöglichkeiten der ICDs der dritten und vierten Generation wurden nur wenige Daten mit detaillierten Episodenauswertungen publiziert.

In der Literatur^{253,57} wird in den Studien zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes ein Arrhythmierезидивisiko für Patienten mit einem ICD und einer DCM nach fünf Jahren von bis zu 75% angegeben. Im Vorfeld wurden vier Studien zum Langzeitverlauf von Patienten mit einer DCM mit anhaltender ventrikulärer Rhythmusstörung in der Vorgeschichte und einem implantierten ICD publiziert. Fazio et al.⁸⁶ veröffentlichte 1991 Daten zu 39 Patienten, von denen 24 (62%) im Verlauf von 30 Monaten adäquate Therapie erhielten. Grimm et al.¹¹³ publizierte 1995, dass im Verlauf vom 25 Monaten 51% aller Patienten (n = 49) regelrecht therapiert wurden. Die Arbeitsgruppe um Bänsch¹⁰ untersuchte im Jahre 2000 106 Patienten, von denen 69% (n = 73) ein Tachykardiereзидив entwickelten.

Im Gegensatz zu diesen Studien veröffentlichte Grimm et al.¹¹⁰ im Jahre 2002 eine weitere Studie, in der nur 35% der Patienten (9 von 26) eine adäquate ICD-Therapie erhielten. Im Vergleich zu dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv handelt es sich bei den aufgeführten Studien um kleinere Patientenkollektive, die sich zum Teil nur eingeschränkt untereinander und mit der hier untersuchten Patientengruppe vergleichen lassen.

In dieser Arbeit wurden 8086 ICD-Episoden von 192 Patienten analysiert und bewertet. In der Mehrzahl handelte es sich um nicht anhaltende Episoden, zu denen aus gerätetechnischen Gründen nur bedingt eine Aussage gemacht werden konnte. Von den ausgewerteten Episoden waren 2426 anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien, die regelrecht detektiert und therapiert wurden. In 95,5% aller Fälle (n=2316) handelte es sich um monomorphe ventrikuläre Tachykardien. Polymorphe ventrikuläre Tachykardien (n=63; 2,6%) und Kammerflimmern (n=47; 1,9%) führten nur selten zu einer Therapieabgabe.

Tabelle 10 Analyse aller ICD-Therapien und Rhythmusereignisse

Episodenstatistik	Anzahl	Angaben in %
Gesamtanzahl aller analysierten Episoden	8086	
nicht anhaltende Episoden	5584	
therapierte Episoden	2502	
regelrecht therapierte Episoden	2426	96,8%
inadäquate therapierte Episoden	76	3,2%
analysierte VT Episoden	2316	95,5% aller adäquaten Episoden
analysierte pVT Episoden	63	2,6% aller adäquaten Episoden
analysierte VF Episoden	47	1,9% aller adäquaten Episoden

VT = monomorphe ventrikuläre Tachykardie ; pVT = polymorphe ventrikuläre Tachykardie ; VF = Kammerflimmern.

Von den dokumentierten mVT konnten 89% durch eine antitachykarde Stimulation terminiert werden. In Analogie mit den publizierten Daten¹²² zeigte sich eine vergleichbar hohe Erfolgsrate der antitachykarden Stimulation zur Therapie monomorpher ventrikulärer Tachykardien. Auch wenn 84% aller Rhythmusereignisse schmerzlos durch eine ATP beendet werden konnten, erhielten 43,2% (n = 83) aller Patienten einen adäquaten ICD-Schock.

Die Diskrepanz dieser Daten lässt sich dadurch erklären, dass bei wenigen Patienten eine Vielzahl von Episoden auftraten (bis zu mehreren hundert), die erfolgreich mittels ATP-Abgabe therapiert werden konnten. In dieser Arbeit konnte anhand der großen Anzahl der analysierten Arrhythmieereignisse gezeigt werden, dass fast alle Arrhythmien bei Patienten mit einer DCM als ventrikuläre monomorphe Tachykardie beginnen. Durch den ICD konnten diese schnell und effektiv terminiert werden. Es bleibt spekulativ, ob ein Teil

Episodenzähler	Seit letztem Löschen 03-MÄR-1999	Aggregat gesamt
Behandelt		
VF-Therapie	0	4
VT-Therapie	0	87
VT-1-Therapie	0	0
Befohlene Therapie	0	13
Nicht behandelt		
Keine Ther. programmiert	0	0
Nicht anhaltende Episoden	0	88
Episoden insgesamt	0	192

Abbildung 40

Ausdruck einer ICD-Abfrage. Anzahl der Arrhythmieepisoden.

dieser Tachykardien spontan terminiert wären. Bei fast 60% der untersuchten Patienten konnte vor der Implantation Kammerflimmern registriert werden. Man kann davon ausgehen, dass in einer Vielzahl der Fälle eine monomorphe Tachykardie infolge der prolongierten Ischämie sekundär in Kammerflimmern degeneriert wäre.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit war die Frage, ob sich anhand von klinischen Parametern die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen vorhersagen lässt und ob dadurch ein Hochrisikokollektiv definiert werden kann. Diese Fragestellung wurde für verschiedene klinische Variablen untersucht: Geschlecht, familiäre Form der DCM, nicht anhaltende Tachykardien im Holter, Vorhofflimmern, die NYHA-Klassen, die verschiedenen Indikationen zur ICD-Implantation, Ejektionsfraktion, Linksschenkelblock, Medikation zum Zeitpunkt der Implantation und Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen. Die untersuchten Endpunkte waren das Auftreten einer ventrikulären monomorphen oder polymorphen Tachykardie, von Kammerflimmern, einer anhaltenden ventrikulären Rhythmusstörung und Tachyarrhythmien mit einer Frequenz $>240/\text{min}$. In der Auswertung aller Arrhythmieereignisse erhielten 59,7% (114 von 192) aller Patienten in Verlauf eine adäquate ICD-Therapie.

Von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde formuliert, dass das Auftreten von Rhythmusstörungen in gleicher Weise von dem Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung abhängt wie die Mortalität und der plötzliche Herztod.²²⁴ In dieser Arbeit hatten Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion $\leq 40\%$ und/oder Patienten, die klinisch in die NYHA-Klassen III oder IV eingestuft wurden ein statistisch signifikant höheres Risiko für jede Form von Rhythmusstörung, die durch ein ATP oder einen ICD-Schock therapiert wurden.

Andere klinische Variablen blieben ohne statistische Aussagekraft. Einzig Patienten mit einer dokumentierten nicht anhaltenden Tachykardie vor der Implantation wiesen ein statistisch erhöhtes Arrhythmierisiko auf. Die Bewertung dieses klinischen Parameters ist umstritten.²⁶²

Author	Year	Patients	Incidence of non-sustained VT	Follow-up (months)	Arrhythmic events	Nonsustained VT on Holter for arrhythmia risk prediction		
						Sensitivity	Specificity	PPA
Huang et al.	1983	35	21 (60%)	34 ± 17	2 (6%)	50	39	5
von Olshausen et al.	1984	60	25 (42%)	12 ± 5	3 (5%)	33	58	4
Unverferth et al.	1984	69	11 (16%)	12	22 (32%)	23	87	45
Meinertz et al.	1984	74	36 (49%)	11 ± 3	12 (16%)	n.a.	n.a.	n.a.
Gonska et al.	1988	52	33 (63%)	33 ± 11	3 (6%)	100	39	9
Hofmann et al.	1988	110	49 (45%)	39 ± 21	25 (23%)	76	65	39
von Olshausen et al.	1988	73	31 (42%)	≥ 36	14 (19%)	43	58	19
Ohnishi et al.	1989	54	30 (56%)	28	7 (13%)	100	45	52
Romeo et al.	1989	104	19 (18%)	46 ± 42	14 (14%)	64	89	47
Brembilla-Perrot et al.	1991	103	56 (54%)	24 ± 8	10 (10%)	70	47	13
DeMaria et al.	1992	218	67 (27%)	29 ± 16	12 (6%)	42	73	7
Kadish et al.	1993	43	43 (100%)	20 ± 14	7 (16%)	n.a.	n.a.	16
Schoeller et al.	1993	85	27 (32%)	49 ± 37	13 (15%)	69	74	33
Turitto et al.	1994	80	80 (100%)	22 ± 26	9 (11%)	n.a.	n.a.	11

Abbildung 41

Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT) im Langzeit-EKG zur Vorhersage anhaltender VT und des plötzlichen Herztodes bei dilatativer Kardiomyopathie. n.a. = nicht verfügbar; PPA = positiver Vorhersagewert; die Kombination >20 nicht anhaltende VT und linksventrikuläre Ejektionsfraktion $<40\%$ war prädiktiv für arrhythmische Ereignisse.¹¹¹

Getrennt betrachtet wurden Episoden mit einer Frequenz $>240/\text{min}$. Wird der Algorithmus von Böcker et al.²³ zugrunde gelegt, erlitten im Verlauf 32,8% (63 von 192) der hier untersuchten Patienten eine potenziell letale Arrhythmie. Zu dieser Fragestellung finden sich in der Literatur nur sehr wenige Daten. Nur Grimm et al.¹¹¹ und Böcker et al.²³ haben zu dieser Fragestellung Daten veröffentlicht. In der Arbeit von Grimm aus dem Jahre 2002 entwickelten 27% und in der Arbeit von Böcker 31,5% aller Patienten Arrhythmien mit einer Frequenz $>240/\text{min}$. Es bleibt schwer zu beurteilen, ob jede dieser Arrhythmien unweigerlich für den Patienten einen letalen Ausgang genommen hätte.

Unter Umständen wäre ein Teil der Rhythmusstörungen spontan terminiert oder hätte durch eine frühzeitige externe Schockabgabe beendet werden können. Aufgrund der Vielzahl der Patienten mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz muss davon ausgegangen werden, dass für die Mehrzahl aller Patienten auch Rhythmusstörungen mit einer Frequenz $<240/\text{min}$ lebensbedrohlich gewesen wären.

Tabelle 11 Arrhythmierisikoprädiktoren für verschiedene klinische Charakteristika

Charakteristika	VT/VF	VT	pVT	VF	$>240/\text{min}$	Schock	ATP
NYHA Klasse	P=0,0002	P=0,0037	P=0,0001	P=0,002	P=0,0013	P=0,0016	P=0,0013
EF $<40\%$	P=0,014	P=0,0073	P=0,0005	P=0,019	P=0,0039	P=0,006	P=0,013
nsVT im Holter	P=0,045	P=0,027	P=0,0062	P=0,0092	ns	P=0,023	P=0,035

nsVT = nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie; EF = Ejektionsfraktion ; NYHA = New York Heart Association, ns = nicht signifikant.

Das Arrhythmierisiko bei Patienten mit einer DCM ist somit im Wesentlichen abhängig von der linksventrikulären Funktion, andere klinische Parameter haben sich dagegen als unzureichend erwiesen.

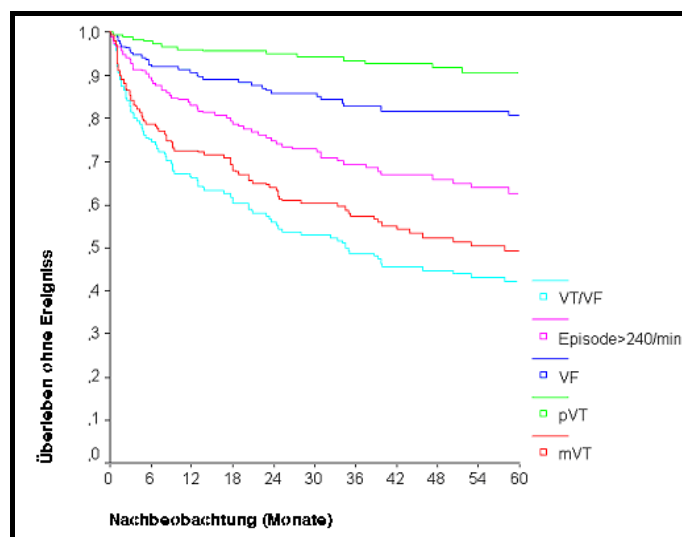


Abbildung 42

Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der verschiedenen Arrhythmieereignisse. VT = ventrikuläre Tachykardie; pVT = polymorphe Tachykardie; VF = Kammerflimmern; VT/VF = jede Form von Rhythmusereignis die zur Therapieabgabe führte; Episode $>240/\text{min}$ = Arrhythmie die als potentiell letal einzustufen ist.

Patienten mit einer DCM und einer anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte weisen ein sehr hohes Arrhythmie rezidivrisiko auf und profitieren mit einer hohen Wahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf von der Implantation eines ICDs.

6.5 Notwendigkeit eines ICD-Wechsels

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ebenfalls untersucht werden, ob bei Patienten, die mit dem ersten ICD keine adäquate Therapie erhielten, die Notwendigkeit eines ICD-Aggregatwechsels besteht. Auch wenn sich die ICD-Therapie durch die technische Weiterentwicklung der Sondensysteme und der ICD-Aggregate zu einer Standardtherapie etablieren konnte, bleibt die ICD-Therapie sehr kostenintensiv. Neuere Studien gehen von 30.181 bis zu 185.000 US Dollar pro gewonnenem Lebensjahr pro ICD-Patient aus.¹⁷⁶

Das Zeitfenster der ersten adäquaten ICD-Therapie reicht bei den untersuchten Patienten von mehreren Therapien innerhalb des ersten Monats, bis zu einem Zeitpunkt 128 Monate nach der ersten ICD-Implantation (für das gesamte Patientenkollektiv im Mittel nach $21 \pm 28,2$ Monate). 15 (7,8%) der 192 Patienten erhielten die erste ICD-Therapie erst nach dem ersten ICD-Wechsel (im Mittel nach $80,6 \pm 34,6$ Monaten). Werden diese 15 Patienten im Verhältnis zu den 72 Patienten betrachtet, bei denen ein ICD-Wechsel notwendig wurde, errechnet sich, dass 21% aller Patienten, die bis zum Zeitpunkt des ersten ICD-Wechsels überlebten, erst im Verlauf vieler Jahre von der ICD-Therapie profitierten. Auch wenn die Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Herzfunktion häufiger adäquate ICD-Therapien erhielten, war die Lebenserwartung infolge der progredienten Herzinsuffizienz und die gehäuften plötzlichen Todesfälle deutlich eingeschränkt. Hier konnte aufgezeigt werden, dass auch Patienten im Langzeitverlauf und mit wenigen Arrhythmieereignissen von der ICD-Implantation profitierten. Die Tatsache, dass über ein längeres Intervall bei einem Patienten, nach anhaltender lebensbedrohlicher Rhythmusstörung keine weiteren Rhythmusereignisse aufgetreten sind, rechtfertigt nicht, auf einen ICD-Wechsel zu verzichten.

6.6 Herztransplantierte Patienten

In einer gesonderten Analyse der 16 Patienten, bei denen eine Herztransplantation notwendig wurde, erhielten bis zum Zeitpunkt der Transplantation 9 Patienten eine adäquate ICD Therapie (56%). Bei 4 Patienten (25%) war die registrierte Arrhythmie schneller als 240/min. Für dieses Patientenkollektiv muss postuliert werden, dass die Mehrzahl aller Arrhythmieereignisse potentiell lebensbedrohlich gewesen wäre. Auch für dieses Hochrisikokollektiv konnte ein Benefit durch die ICD-Implantation erreicht werden. Ein Großteil der Patienten hätte ohne den implantierten ICD nicht bis zum Zeitpunkt der Herztransplantation überlebt. Zur endgültigen Beurteilung der Frage, ob Patienten die zur Herztransplantation gelistet sind von der Implantation eines ICDs zur Primärprävention des SCD profitieren, sind weitere randomisierte Studien notwendig.

6.7 Risiken der ICD-Therapie

Auch wenn der Nutzen der ICD-Therapie zur Sekundärprävention des SCD unbestritten ist, bleibt diese Therapieform nicht ohne Risiken und Komplikationen. In der Literatur²³⁵ werden Komplikationsraten im Langzeitverlauf von bis zu 30% angegeben.

Die perioperative Letalität ist in dieser Arbeit mit 0,7% in Bezug auf alle durchgeführten Operationen gering. Nur ein Patient verstarb an den unmittelbaren Folgen der Operation, die operationsbedingte Letalität ist somit für das gesamte Patientenkollektiv zu vernachlässigen. Auch die operationsbedingten Komplikationen, die eine Revisionsoperation nach sich zogen, sind in Bezug auf die 290 durchgeführten Operationen mit 0,3% unterdurchschnittlich gering.²³⁵ Durch die Komplikationen der ICD-Therapie wurde bei 33 Patienten (12%) eine Revisionsoperation notwendig. In fast 60% der Fälle waren diese Komplikationen sondenbedingt. Die Störanfälligkeit der Sondensysteme bleibt der größte Schwachpunkt der ICD-Systeme.¹⁷³ Überraschenderweise waren diese Sondendefekte statistisch weder von der implantierten Sondenart (epikardial, transvenös-subcutan, transvenös) noch von der Implantationsart (abdominelle, subpectoral) oder von der Art des ICD-Systems (Einkammer-/Zweikammer-System) abhängig.

In den Studien anderer Autoren war die sondenbedingte Komplikationsrate der abdominell implantierten ICDs signifikant erhöht.²⁴³ Sondenrevisionen, die im Rahmen von routinemäßigen Aggregatwechsell durchgeführt wurden, sind in dieser Statistik nicht erfasst. Es wurden nur die Sondendefekte aufgeführt, die unabhängig von der Batteriespannung der ICD-Aggregate eine Revisionsoperation notwendig machten. Alle sieben Aggregatdefekte traten im Rahmen von fehlerhaft produzierten Chargen auf und stellten mit 20,6% einen wesentlichen und unerwartet hohen Anteil der Indikationen zu Revisionsoperationen dar.

In der Betrachtung der 2502 therapierten Episoden erscheint die Anzahl der inadäquaten Schockabgaben (76) mit 3,2% gering. Betrachtet man jedoch das individuelle Risiko, erhielten 18,8% (36) aller Patienten inadäquate ICD-Schocks. In der Mehrzahl wurde die inadäquate Therapie durch Vorhofflimmern (36,1%) und Oversensing (41,7%) ausgelöst, andere Arbeitsgruppen kommen zu vergleichbaren Ergebnissen.²⁸⁴

6.5 Limitationen

Bei der Auswertung der klinischen Daten und der gespeicherten ICD-Episoden handelt es sich um eine retrospektive Analyse, es handelt sich nicht um eine randomisierte prospektive Studie.

Die linksventrikulären Funktionen der einzelnen Patienten wurde nicht nach einem standardisierten Protokoll bestimmt. Ein Großteil der Daten wurde invasiv während der Linksherzkatheteruntersuchungen⁷¹ erhoben, ein kleinerer Teil nichtinvasiv im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen.²⁴¹ Es erfolgte keine standardisierte Einschlussphase zur Optimierung der Medikation mit einem β -Blocker und/oder einem ACE-Hemmer. Die Entscheidung zur einer medikamentösen Therapie lag im Ermessen der behandelnden Ärzte. Es konnte nicht sicher beurteilt werden, ob bei allen Patienten eine konsequente Eindosierung bzw. Einstellung auf einen β -Blocker erfolgte. Daher ist keine eindeutige Aussage möglich, ob durch die hochdosierte Gabe eines β -Blockers die Anzahl der Arrhythmieereignisse signifikant gesenkt werden konnte. Es bleibt ebenfalls unbeantwortet, ob die Mortalitätsrate durch die hochdosierte Gabe eines ACE-Hemmers signifikant gesenkt werden kann. Für verschiedene klinisch relevante Variablen konnte keine statistische Auswertung vorgenommen werden, da diese nicht standardisiert erhoben wurden oder nur für einen Teil der Patienten vorlagen. Somit sind keine Aussagen über die prognostische Bedeutung der diastolischen linksventrikulären Funktionsparameter²⁴⁰ und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes⁵ möglich.

7. Schlussfolgerungen

Die Mortalität von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ist, trotz der deutlichen Therapiefortschritte, immer noch beträchtlich. In der statistischen Auswertung kann anhand der Kaplan-Meier-Kurve eine Mortalität für das gesamte Patientenkollektiv im ersten Jahr von 11%, im zweiten Jahr von 16%, im dritten Jahr von 20%, im vierten Jahr von 21% und im fünften Jahr von 23% berechnet werden.

In der statistischen Analyse der einzelnen klinischen Variablen ist sowohl das Auftreten jeder Form von Arrhythmien als auch die Mortalität vom Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung, der NYHA-Klassifikation und vom Auftreten nicht anhaltender Tachykardien vor der ICD-Implantation abhängig.

Die Überlegenheit der ICD-Therapie zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes aufgrund maligner ventrikulärer Arrhythmien ist unbestritten. Durch die Implantation eines ICDs ergibt sich für die untersuchten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil: für das erste Jahr 16%, für das zweite Jahr 24%, für das dritte Jahr 23%, für das vierte Jahr 18% und für das fünfte Jahr 17%. Die prophylaktische Implantation eines ICDs zur Primärprävention wird derzeit kontrovers diskutiert und ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Um diese Fragestellung abschließend zu beurteilen, sind weitere prospektive randomisierte Studien notwendig.

8. Literaturverzeichnis

1. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM (1997) Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 95: 2660-2667
2. Almeida HF, Buckingham TA (1993) Inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks secondary to sensing lead failure: Utility of stored electrograms. *Pacing clin Electrophysiol* 16: 407-411
4. Andersson B, Hamm C, Persson S et al. (1994) Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 23: 1397-1404
5. Anguita M, Arizon JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F, Gimenez D, Concha M, Valles F (1993) Clinical and hemodynamic predictors of the survival in patients aged <65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Coll Cardiol* 72: 413-417
6. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, Campana C, Scelsi L, Baldini E, Gavazzi A, Tavazzi L (2002) Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C effect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 39: 981-990
7. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J (1999) Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 99: 2993-3001
8. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 349: 375-380
9. Bakker HD, Scholte HR, Luyt-Houwen IE, van Gennip AH, Abeling NG, Lam J (1991) Neonatal cardiomyopathy and lactic acidosis responsive to thiamine. *J. Inherit Metab Dis* 14: 75-79
10. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 26: 1453-1458
11. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M (2000) Clusters of ventricular tachycardia signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 36: 566-573

12. Bardy GH, Ivey TD, Allen MD, Johnson G, Mehra R, Greene HL (1989) A prospective randomized evaluation of biphasic versus monophasic waveform pulses on defibrillation efficacy in humans. *J Am Coll Cardiol* 3:728-733
13. Bardy GH, Poole JE, Kudenchuk PJ, Dolack GL, Kelso D, Mitchell R (1993) A prospective randomized repeat-crossover comparison of antitachycardia pacing with low-energy cardioversion. *Circulation* 87(6): 1889-1896
14. Bardy GH, Troutman C, Johnson G, Mehra R, Poole JE, Dolack GL, Kudenchuk PJ, Gartman DM (1991) Electrode system influence on biphasic waveform defibrillation efficacy in humans. *Circulation* 84(2): 665-671
15. Barry GH (1994) Mechanisms of immune-mediated myocyte injury. *Circulation* 89: 2421-2432
16. Barjon JN, Rouleau JL, Bichet D, Juneau C and DeChamplain J (1987) Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 9: 622-630
17. Barry WH (1994) Mechanisms of immune-mediated myocyte injury. *Circulation* 89: 2421-2432
18. Bender JR: Idiopathic dilated cardiomyopathy (1991) An immunologic, genetic, or infectious disease, or all of the above? *Circulation* 83: 704
19. Bernstein PS, Magriples U (2001) Cardiomyopathy in pregnancy: a retrospective study. *Am J Perinatol* 18(3): 163-168
20. Berul CI, Callans DJ, Schwartzman DS, Preminger MW, Gottlieb CD, Marchlinski FE (1995) Comparison of initial detection and redetection of ventricular fibrillation in a transvenous defibrillator system with automatic gain control. *J Am Coll Cardiol* 25(2): 431-436
21. Bigger JT Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators (1997) Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 337: 1569 –1575
22. Bocchi EA, Bellotti G, de Moraes AV, Bacal F, Moreira LF, Esteves-Filho A, Fukushima JT, Giumaraes G, Stolf N, Jatene A (1997) Clinical outcome after left ventricular surgical remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation. Short-term results. *Circulation* 96(suppl. II): II-165-171
23. Böcker D, Bänsch D, Heinecke A, Weber M, Brunn J, Hammel D, Borggrefe M, Breithardt G, Block M (1998) Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation* 98:1636–1643

24. Böcker D, Block M, Isbruch F, Wietholt D, Hammel D, Borggreffe M, Breithardt G (1993) Do patients with an implantable defibrillator live longer? *J Am Coll Cardiol* 21(7): 1638-1644
25. Böcker D, Block M, Isbruch F, Wietholt D, Hammel D, Scheld HH, Borggreffe M, Breithardt G (1993) Comparison of frequency of aggravation of ventricular tachyarrhythmias after implantation of automatic defibrillators using epicardial versus nonthoracotomy lead systems. *Am J Cardiol* 71(12): 1064-1068
26. Bode-Schnurbus L, Böcker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A, Breithardt G, Borggreffe M (2003) QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure. *Heart* 89(10): 1157-1162
27. Borggreffe M, Block M, and Breithardt G (1994) Identification and management of the high risk patient with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 72: 42-45
28. Bowles KR, Gajarski R, Porter P, Goytia V, Bachinski L, Roberts R, Pignatelli R, Towbin JA (1996). Gene Mapping of Familial Autosomal Dominant Dilated Cardiomyopathy to Chromosome 10q21-23. *J. Clin Invest* 98: 1355-1360
29. Brater DC (1996) Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Safety* 14: 104-120
30. Bratton SL, Garden AL, Bohan TP et al.(1992) A child with valproic acid-associated carnitine deficiency and carnitine-responsive cardiac dysfunction. *J Child Neurol* 7: 413-416
31. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Ryden L (2000) Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2: 399-406
32. Bristow MJ (2000) β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation* 101: 558-569
33. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA (2000) Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 6: 276-285
34. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, Orie JS, Marshall G, Kelly P, Deitchman D, Anderson JL for the Bucindolol and Investigators (1994) Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 89: 1632-1642

35. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 341: 1882-1890
36. Caforio AL (1994) Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 72: S30-34
37. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM et al. (1992) Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 85: 1734-1742
38. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E et al. (1994) Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 344: 773-777
39. Caforio AL, Rossi B, Risaliti R et al. (1989) Type 1 fiber abnormalities in skeletal muscle of patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy: Evidence of subclinical myogenic myopathy. *J Am Coll Cardiol* 14: 1464-1473
40. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M (1997) Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 349: 675-682
41. Callans DJ, Hook BG, Marchlinski FE (1991) Use of bipolar recordings from patch-patch and rate sensing leads to distinguish ventricular tachycardia from supraventricular rhythms in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 14: 917-922
42. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 344: 873-880
43. Chariot P, Perchet H, Monnet I, Malnick S, Golland S, Flotats A, Domingo P, Carrio I, Barbaro G, Barbarini G, Miller TL, Lipshultz SE (1999). Dilated Cardiomyopathy in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 340: 732-735
44. Cheng JW and Spinler SA (1994) Should all patients with dilated cardiomyopathy receive chronic anticoagulation? *Ann Pharmacother* 28: 604- 609
45. CIBIS Investigators and Committees (1994) A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90: 1765-1773
46. CIBIS-II Investigators and Committees (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13

47. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. (2001) The CARE-HF study (Cardiac REsynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 3: 481-489
48. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P (1990) Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 335: 63-66
49. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, Conway J, Sleight P (1992) Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 85: 2119-2131
50. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ (1989) Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 80: 564–572
51. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH, Sealey JE and Feldschuh J (1986) Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 77: 1441-1452
52. Cody RJ, Franklin KW and Laragh JH (1982) Postural hypotension during tilt with chronic captopril and diuretic therapy of severe congestive heart failure. *Am Heart J* 103: 480-484
53. Cohn JN (1996) ACE inhibitors in non-ischaemic heart failure: Results from the MEGA trials. *Eur Heart J* 16 (Suppl O): 133-136
54. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman B, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Flechter RD, Doherty J, Hughes V, Carson P, Cintron G, Shabetai R and Haakenson C (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310
55. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823
56. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P and Loss L (1997) Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure. *Circulation* 96: 856-863
57. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101: 1297–1330

58. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. (2000) Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 21: 2071–2080
59. Côté H CF, Brumme ZL, Craib KJP, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. (2002) Changes in Mitochondrial DNA as a Marker of Nucleoside Toxicity in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 346: 811-820
60. Coumel P, Thomas O, Leenhardt A (1995) Holter functions of the implantable cardioverter defibrillator : what is still missing? *Pacing clin. Electrophysiol* 18: 560-568
61. Cox DR (1971) Regression models and life tables. *J R Stat Soc B34*: 187-200
62. Credner SC, Klingenheben T, Mauss T, Sticherling C, Hohenloser S (1998) Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators. Incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 32: 1909-1915
63. Cury PM, Higuchi ML, Gutierrez PS, Moreira LF, Bocchi EA, Stolf NA and Jatene AD (2000) Autopsy findings in early and late postoperative death after partial left ventriculectomy. *Ann Thorac Surg* 69: 769-731
64. Das SK, Morady F, Dicarlo L et al. (1986) Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 58: 998 –1000
65. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H et al. (1998) Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 239-245
66. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ and Dunselman PH (2000) Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with secondgeneration dihydropyridines. *Am Heart J* 139: 185-194
67. Dec GW, Fuster V (1994) Medical progress: idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 331: 1564–15752
68. Dei Cas L, Metra M, Nodari S, Dei Cas A, Gheorghide M (2003) Prevention and management of chronic heart failure in patients at risk *Am J Cardiol* 91(9A): 10-17
69. Di Lenarda A, Lardieri G, Mestroni L et al. (1990) Dilated cardiomyopathy: changing survival in the last 20 years. *Circulation* 82:Suppl III: 38
70. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM (1987) Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987 58: 393-399

71. Dodge HT, Sheehan FH (1984) Quantitative contrast angiographie for the assessment of ventricular performance in the heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1: 73-76
72. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, Murray D, Oren R, Rosenberg Y, Young J, Zile M, Eichhorn E; BEST Investigators (2003) A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS *J Card Fail*(5) :354-363
73. Dorwarth U, Frey B, Dugas M, Matis T, Fiek M, Schmoeckel M, Remp T, Durchlaub I, Gerth A, Steinbeck G, Hoffmann E (2003) Transvenous defibrillation leads: high incidence of failure during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*14(1): 38-43
74. Dowling RD, Koenig S, Laureano MA and Gray LA (1999) Intermediate-term results of partial left ventriculectomy. *J Card Surg* 14: 214-217
75. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, Alvarez LG, Fass SM, Grayburn PA, Hatfield BA, Marcoux LG, Malloy CR (1994) Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 24: 1310-1320
76. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L and Rahimtoola SH (1990) A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 82: 1954-1961
77. Ellenbogen KM; Wood B, Stambler et al. (1992) Measurement of ventricular electrogram amplitude during intraoperative induction of ventricular tachyarrhythmias. *Amer J Cardiol* 70: 1017-1022
78. Epstein AE, Shepard RB (1993) Failure of one conductor in a non-thoracotomy implantable defibrillator lead causing inappropriate sensing and potentially ineffective shock delivery. *Pacing clin Electrophysiol* 16: 796-800
79. Etienne Y, Mansourati J, Touiza A et al. (2001) Evaluation of left ventricular function and mitral regurgitation during left ventricular-based pacing in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 3: 441-447
80. Etoch SW, Koenig SC, Laureano MA, Cerrito P, Gray LA and Dowling RD (1999) Results after partial left ventriculectomy versus heart transplantation for idiopathic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 952-959

81. Fahy GJ, Kleeman JM, Wilkoff BL, Morant AV, Pinski SL (1995) Low incidence of lead-related complications associated with non-thoracotomy implantable cardioverter defibrillator systems. *Pacing Clin Electrophysiol* 18: 172-178
82. Falk RH (1990) A plea for a clinical trial of anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 65: 914-915
83. Farquharson CA and Struthers AD (2000) Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 101: 594-597
84. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. (2000) How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 21: 1246-1250
85. Fatkin D, Graham RM (2002) Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies. *Physiol Rev* 82: 945-980
86. Fazio G, Veltri EP, Tomaselli G, et al. (1991) Long-term follow-up of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and ventricular tachyarrhythmias treated by implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 14 II:1905-1910
87. Feldmann AM, McNamara D (2000). Myocarditis *N Engl J Med* 343: 1388-1398
88. Ferlinz J, Citron PD(1983) Hemodynamic and myocardial performance characteristics after verapamil use in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 51(8): 1339-1345
89. Fiek M, Hoffmann E, Dorwarth U, Muller D, Steinbeck G (1999) Long-term efficacy of antitachycardia pacing for treatment of ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter/defibrillator *Z Kardiol* 88(10): 815-822
90. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL and Hart RG (1992) Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 20: 527-532
91. Fromer M, Brachmann J, Block M, Siebels J, Hoffmann E, Almendral J, Ohm OJ, den Dulk K, Coumel P, Camm AJ, Touboul P (1992) Efficacy of automatic multimodal device therapy for ventricular tachyarrhythmias as delivered by a new implantable pacing cardioverter-defibrillator; results of a European multicenter study of 102 implants. *Circulation* 86: 363-374

92. Fruhwald FM, Dusleag J, Eber B et al. (1994) Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy. Preliminary results. *Angiology* 45: 763-770
93. Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH et al. (1993) Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 91: 1964-1968
94. Furberg CD, Psaty BM (2003) Carvedilol was more effective than metoprolol tartrate for lowering mortality in chronic heart failure. *Lancet* 362(9377): 7-13
95. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL (1981) The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 47: 525-531
96. Gabry MD, Brofman R, Johnston D et al. (1987) Automatic implantable cardioverter defibrillator: patient survival, battery longevity and shock delivery analysis. *J Amer Coll Cardiol* 8: 1349-1356
97. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ and Brown NJ (1998) Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 339: 1285-1292
98. Garg R, Yusuf S (1995) for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 273: 1450-1456
99. Gheorghide M, Hall V, Goldberg D, Levine TB and Goldstein S (1991) Longterm clinical and neurohormonal effects of nicardipine in patients with severe heart failure on maintenance therapy with angiotensine converting enzyme inhibitors. *J Am Coll cardiol* 17(suppl A): 274
100. Gheorghide M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H and Goldstein S (1995) Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 92: 1801-1807
101. Gilbert EM, Olsen SL, Renlund DG, Bristow MR (1993) Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 71: 23C-29C
102. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D and Nattel S (1991) Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 83: 52-60

103. Gorcsan III J, Feldman AM, Kormos RL, Mandarino WA, Demetris AJ and Batista RJV (1998) Heterogeneous immediate effects of partial left ventriculectomy on cardiac performance. *Circulation* 97: 839-842
104. Gradman A, Deedwania P, Cody R et al. (1989) Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14: 564-570
105. Graham RM, Owens WA (1999) Pathogenesis of Inherited Forms of Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 341: 1759-176
106. Gras D, Mabo P, Tang T et al. (1998) Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 2249-2255
107. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller H-H, Maisch B (2003) Noninvasive Arrhythmia Risk Stratification in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 108: 2883-2891
108. Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE (1992) Electrocardiographically documented unnecessary, spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 15: 1667-1673
109. Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE (1993) Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy: follow-up of 241 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 16: 218-222
110. Grimm W, Hoffmann J J, Muller HH, Maisch B (2002) Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 39: 788-799
111. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Müller HH, Maisch B (2000) Prediction of Major Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Dilated Cardiomyopathy. *Herz* 25: 189-199
112. Grimm W, Maisch B (2002) Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy-therapeutic options. *Herz* 2002 27: 750-759
113. Grimm W, Marchlinski FE. (1995) Shock occurrence and survival in 49 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 16: 218-222
114. Grosse-Meininghaus D, Siebels J, Wolpert Ch, Schulte B, Vogt J, Korte T, Duckeck W, Langes K; German Ventritex MD-Investigators (2002) Efficacy of antitachycardia pacing confirmed by stored electrograms. A retrospective analysis of 613 stored electrograms in implantable defibrillators. *Z Kardiol* 91(5): 396-403

115. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. (1985) The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132: 919-923
116. Haim M, Shotan A, Boyko V, Reicher-Reiss H, Benderly M, Goldbourt U and Behar S (1998) Effect of beta-blocker therapy in patients with coronary artery disease in New York Heart Association classes II and III. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 81: 1455-1460
117. Hajjar RJ, MacRae CA (2002) Adrenergic-Receptor Polymorphisms and Heart Failure. *N Engl J Med* 347: 1196-1199
118. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G (1998) Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98: 2709-271
119. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G (1995) Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscle. *J Am Coll Cardiol* 25: 1239-1249
120. Hammond EH, Menlove RL, Anderson JL (1987) Predictive value of immunofluorescence and electron microscopic evaluation of endomyocardial biopsies in the diagnosis and prognosis of myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 114: 1055-1065
121. Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, Lammers A, Mühlkamp S, Wichter, T, Breithardt G and Borggrefe M (1997) Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 30: 487-495
122. Heisel A, Neuzner J, Himmrich E, Pitschner HF, Liebrich A, Jung J, Sen S (1995) Safety of antitachycardia pacing in patients with implantable cardioverter defibrillators and severely depressed left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 18(1 Pt 2): 137-141
123. Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S et al. (1993) Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 71: 955-958
124. Hii JT, Gillis AM, Wyse DG, Sheldon RS, Duff HJ, Mitchell LB (1993) Risks of developing supraventricular and ventricular tachyarrhythmias after implantation of a cardioverter-defibrillator, and timing the activation of arrhythmia termination therapies. *Amer J Cardiol* 71: 565-568

125. Hisa H, Marchlinski FE (2002) Characterization of the electroanatomic substrate for polymorphic ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *PACE* 25: 1114-1127
126. Hoffmann J, Grimm W, Weinlich J, Maisch B (2002) Relation between serial echocardiographic evaluation and outcome in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 3: Suppl: A148
127. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W et al. (1988) Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 116: 1455-1463
128. Hohnloser S H, Andresen D, Block M, Breithardt G, Jung W, Klein H, Kuck H, Lüderitz B, Steinbeck G (2000) Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Z Kardiol* 89: 126-135
129. Hook BG, Callans DJ, Kleiman RB, Flores BT, Marchlinski FE (1993) Implantable cardioverter-defibrillator therapy in the absence of significant symptoms. Rhythm diagnosis and management aided by stored electrogram analysis. *Circulation* 8: 1897-1906
130. Hook BG, Marchlinski FE (1991) Value of ventricular electrogram recordings in the diagnosis of arrhythmias precipitating electrical device shock therapy. *J Am Coll Cardiol* 17: 985-990
131. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ (2001) Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 345: 1473-1482
132. Hummel JD, Strickberger SA, Daoud E, et al. (1994) Results and efficacy of programmed ventricular stimulation with four extrastimuli compared with one, two, and three extrastimuli. *Circulation* 90: 2827-2832
133. Ikram H, Williamson HG, Won M, Crozier IG, Wells EJ (1987) The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. *Br Heart J* 57: 521-527
134. Inoue T, Sakai Y, Morooka S et al. (1993) Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 125: 93-98
135. Inoue T, Sakai Y, Morooka S et al. (1994) Vasodilatory capacity of coronary resistance vessels in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 127: 376-381
136. Isomura T, Suma H, Horii T, Sato T, Kikuchi N and Iwahashi K (1999) The Batista operation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Surg* 14:124-128

137. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F (1999). Autoantibodies Activating Human β 1-Adrenergic Receptors Are Associated With Reduced Cardiac Function in Chronic Heart Failure. *Circulation* 99: 649-654
138. Johnston CI (1995) Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 346: 1403-1407
139. Jordaens L, Caenepeel A, Calle P (1992) His bundle ablation for supraventricular arrhythmias to avoid spurious shocks of an implantable defibrillator. *Clin Cardiol* 15: 693-695
140. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. (1997) Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 349: 667-674
141. Kalbfleisch JD, Prentice RL (1980) *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, NY: John Wiley & Sons
142. Kass DA, Chen CH, Curry C et al. (1999) Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 99: 1567-1573
143. Keeling PJ, Gang Y, Smith G et al. (1995) Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 73: 417-421
144. Keeling PJ, Jeffery S, Caforio AL et al. (1992) Similar prevalence of enteroviral genome within the myocardium from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and controls by the polymerase chain reaction. *Br Heart J* 68: 554-559
145. Kelly DP, Strauss AW (1994) Inherited cardiomyopathies. *N. Engl J Med.* 330: 91380
146. Kelly P, Coats A (1997) Variation in mode of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 5: 879-880
147. Kelly PA, Cannom DS, Garan H et al.: (1988) The automatic implantable cardioverter-defibrillator: efficacy, complications and survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *J Amer Coll Cardiol* 11: 1278-1286
148. Kelly PA, Mann DE, Reiter MJ, Harken AH (1995) A trial fibrillation after implantable cardioverter defibrillator implantation. *Pacing clin. Electrophysiol.* 18 379-385
149. Kempf FC, Josephson ME (1984) Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. *Am J Cardiol* 53: 1577-1582

150. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB (1990) Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 65: 903–908
151. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW et al. (2000) Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 35: 1221-1227
152. Klein RC, Raitt MH, Wilkoff BL, Beckman KJ, Coromilas J, Wyse DG, Friedman PL, Martins JB, Epstein AE, Hallstrom AP, Ledingham RB, Belco KM, Greene HL; AVID Investigators (2003) Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14(9): 940-948
153. Knight BP, Goyal R, Pelosi F et al. (1999) Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 33: 1964–1970
154. Komajda M, Jais JP, Reeves F et al. (1990) Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 11: 824-831
155. Konertz W, Hotz H, Khoynzhad A, Zytowski M and Baumann G (1999) Results after partial left ventriculectomy in a European heart failure population. *J Card Surg* 14: 129-135
156. Kouakam C, Lauwerier B, Klug D, Jarwe M, Marquie C, Lacroix D, Kacet S (2003) Effect of elevated heart rate preceding the onset of ventricular tachycardia on antitachycardia pacing effectiveness in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol* 92(1): 26-32
157. Krum H, Bigger T, Goldsmith RL and Packer M (1995) Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 25: 289-294
158. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, Levin HR, Neuberger GW, DeLong G, Packer M (1995) Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe heart failure. *Circulation* 92: 1499-1506
159. Lader E, Egan D, Hunsberger S, Garg R, Czajkowski S, McSherry F (2003) The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 9(1): 4-12
160. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R et al. (1989) Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: Incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* 117: 876-882

161. Lau CP, Yu CM, Chau E et al. (2000) Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 23: 1722-1725
162. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T and Boissel JP (1998) Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a metaanalysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 98: 1184-1191
163. Lechat PP (2003) Beta-Blocker Efficacy According to Heart Rate and Rhythm in Patients with Heart Failure. Commentary on the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II Analysis. *Card Electrophysiol Rev* 7(3): 233-235
164. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H et al. (1998) Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 32: 1825-1831
165. Lemire I, Ducharme A, Tardif J-C, Poulin F, Jones LR, Allen BG, Hebert TE, Rindt H (2001) Cardiac-directed overexpression of wild-type α_1B -adrenergic receptor induces dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol* 281: 931-938
166. Limas C, Limas CJ, Boudoulas H et al. (1994) Anti-beta-receptor antibodies in familial cardiomyopathy: Correlation with HLA-DR and HLA-DQ gene polymorphisms. *Am Heart J* 127: 382-386
167. Limas C, Limas CJ, Boudoulas H et al. (1994) HLA-DQA1 and -DQB1 gene haplotypes in familial cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 74: 510-512
168. Limas CJ, and Limas C (1992) Immune-mediated modulation of sarcoplasmic reticulum function in human dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 87(Suppl. 1): 269-276
169. Linz W and Scholkens BA (1992) A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol* 105: 771-772
170. Littler WA and Sheridan DJ (1995) Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 73: 428-433
171. Littmann L, Symanski JD (2000) Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 33:Suppl: 115-121

172. Lown BJ, Neumann R, Amarasingham et al. (1962) Comparison of alternating current with direct current electroshocks across the chest. *Amer J Cardiol* 10: 223-233
173. Luria D, Glikson M, Brady A, Lexvold NY, Rasmussen MJ, Hodge DO, Chugh SS, Rea RF, Hayes DL, Hammill SC and Friedman PA (2001) Predictors and Mode of Detection of Transvenous Lead Malfunction in Implantable Defibrillators *Am J Cardiol* 87: 901-904
174. Luria MH, Adelson EI, Miller AJ (1966) Acute and chronic effects of an adrenergic beta-receptor blocking agent (propranolol) in treatment of cardiac arrhythmias. *Circulation*. 34(5): 767-73
175. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J (1989) Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 80: 1675–1680
176. Lynd LD, O'Brien BJ (2003) Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator: a review of current evidence. *J Cardiovasc Electrophysiol* (9 Suppl): 99-103
177. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ (1999) Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 33: 924-931
178. Magnusson Y, Wallukat G., Waagstein F et al. (1994) Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 89: 2760-2767
179. Manolis AS, Tan-DeGuzman W, Lee MA et al. (1989) Clinical experience in seventy-seven patients with the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Amer Heart J* 118: 445-449
180. Marchlinski FE, Flores BT, Buxton AE et al. (1986) The automatic implantable cardioverter-defibrillator. Efficacy, complications and device failures. *Ann intern Med* 104: 481-488
181. Marchlinski FE, Gottlieb CD, Sarter B et al. (1993) ICD data storage: value in arrhythmia management. *Pacing Clin Electrophysiol* 16 II: 527–534
182. Mason JW (2003) Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 60(1): 5-10
183. Massie B, Kramer B and Haughom F (1981) Postural hypotension and tachycardia during hydralazine-isosorbide dinitrate therapy for chronic heart failure. *Circulation* 63: 658-664

184. Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC, Singh BN, Flechter RD, Singh SN for the CHF-STAT and Investigators (1996) Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 93: 2128-2134
185. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, Francis GS, Hauer K, Hunter DW, Parish T, Stillman A and Cohn JN (1994) Relative effects of alpha 1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 90: 3034-3046
186. McDonald KM, Mock J, D'Aloia A, Parrish T, Hauer K, Francis G, Stillman A and Cohn JN (1995) Bradykinin antagonism inhibits the antigrowth effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation* 91: 2043-2048
187. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J and Pogue J (1999) Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 100: 1056-1064
188. MERFIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-2007
189. Metra M, Nardi M, Giubbini R, and Dei Cas L (1994) Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am Coll Cardiol* 24: 1678
190. Michels VV, Moll PP, Miller FA et al. (1992) The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 326: 77-82
191. Michels VV, Moll PP, Rodeheffer RJ et al. (1994) Circulating heart autoantibodies in familial as compared with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 69: 24-27
192. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA (1993) Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 21: 110-116
193. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI (1970) Standby automatic defibrillator: an approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med* 126: 158-161

194. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott LV, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt LM (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implantable automatic defibrillator in human beings. *New Engl J Med* 303: 322-324
195. Mohindra SK and Udeani GO (1989) Long-acting verapamil and heart failure. *JAMA*. 261: 994
196. Morimoto S, Lu Q-W, Harada K, Takahashi-Yanaga F, Minakami R, Ohta M, Sasaguri T, Ohtsuki I (2002) Ca²⁺-desensitizing effect of a deletion mutation Delta K210 in cardiac troponin T that causes familial dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci* 99: 913-918
197. Moss AJ, Hall J, Cannom DS et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335: 1933– 1940
198. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346: 877-883
199. Mower MM (1995) Automatic implantable cardioverter-defibrillator: History and future developments. *Z Kardiol* 84Suppl.2: 123-126
200. Neumann DA, Burek CL, Baughman KL et al. (1990) Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 16: 839-846
201. Nisam S, Fogoros RN (1994) Trouble-shooting of patients with implantable Cardioverter Defibrillators. Futura Publishing Company, Mount Kisco/N.Y., 1994 (pp433-455)
202. Nisam S, Kaye SA, Mower MM, Hull M (1995) AICDTM automatic cardioverter defibrillator clinical update: 14 years experience in over 34000 patients. *Pacing clin Electrophysiol* 18: 142-147
203. O'Connell JB, Breen TJ, Hosenpud JD (1996) Heart transplantation in dilated heart muscle disease and myocarditis. *Eur Heart J* 16 (Suppl O): 137-139
204. O'Connell JB, Moore CK, Waterer HC (1994) Treatment of end stage dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 72: 52-56
205. Oakley C (1997). Aetiology, diagnosis, investigation, and management of the cardiomyopathies. *BMJ* 315: 1520-1524

206. Olshausen KW, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J (1991) Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 67: 381-386
207. Okada I, Matsumori A., Kyu B (1992) Detection of viral RNA in experimental coxsackievirus B3 myocarditis of mice using the polymerase chain reaction. *Int J Exp Pathol* 73: 721-731
208. Olson TM, Keating MT (1996). Mapping a Cardiomyopathy Locus to Chromosome 3p22-p25. *J Clin Invest* 97: 528-532
209. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai Y, Keating MT (1998). Actin Mutations in Dilated Cardiomyopathy, a Heritable Form of Heart Failure. *Science* 280: 750-752
210. Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin JA (1997). Evidence for a Dystrophin Missense Mutation as a Cause of X-Linked Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 95: 2434-2440
211. Packer M (1991) Hemodynamic consequences of antiarrhythmic drug therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2(suppl): 240-247
212. Packer M (2000) Prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE-2). *J Am Coll Cardiol* 36: 322-323
213. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. (1995): Effect of carvedilol on the survival of patients with chronic heart failure. *Circulation* 92(Suppl. I): 142
214. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-1355
215. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith, LK, VanVoorhees L, Gourley LA, Jolly MK for the RADIANCE Study. (1993) Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 329:1-7
216. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M and Kessler PD (1987) Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106: 346-354
217. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin, RN, Miller, AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL for the Prospective Randomised, Amlodipine Survival Evaluation Study Group. (1996) Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 335: 1107-1114

218. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE et al. (1989) A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 321: 1061-1068
219. Patterson HJ, Adams KF and Applefeld MM (1994) Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 14: 514-521
220. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI on behalf of ELITE Study Investigators (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349: 747-752
221. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-717
222. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME (1986) Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 58: 992-997
223. Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibber ML, Reiffel JA, Schumann A, von zur Mühlen F, Gonska B-D, Kreuzer H (1996) Enhanced detection criteria in implantable cardioverter defibrillators to avoid inappropriate therapy. *Am J Cardiol* 78: 42-50
224. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJJ and Zipes DP (2001) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 22: 1374-1450
225. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhao M, Gruppi CJ, Mady C and Ramires JA (2000) Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 85: 1207-1211
226. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM (2002) Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 347(18):1403-1411
227. Ravid S, Podrid PJ, Lampert S and Lown B (1989) Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 14:1326-1330

228. Raynolds MV., Bristow MR, Bush EW et al.: (1993) Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1073-1075
229. Remes AM, Hassinen IE, Ikaheimo MJ et al. (1994) Mitochondrial DNA deletions in dilated cardiomyopathy: A clinical study employing endomyocardial sampling. *J Am Coll Cardiol* 23: 935-942
230. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H, von Behren V, George M and Arens H (1999) Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 100: 2224-2230
231. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM (1987) Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 60: 1340- 1355
232. Roden DM (2002) The problem, challenge and opportunity of genetic heterogeneity in monogenic diseases predisposing to sudden death. *J Am Coll Cardiol* 40: 357-359
233. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Reale A. (1989) Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 63: 138-140
234. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F (1998) Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. European 7219 Jewel ICD investigators. *Circulation* 98(23): 663-670
235. Saksena S, Poczobutt N, Johanos M et al. (1992) Long-term multicenter experience with a second-generation implantable pacemaker-defibrillator in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Amer Coll Cardiol* 19: 490-499
236. Satoh M, Tamura G, Segawa I et al.(1994) Enteroviral RNA in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 15: 934-939
237. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK et al. (1998) Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:13-21
238. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR et al. (1993) Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 72: 62-65

239. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW (1993) Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am Heart J* 125: 1306–1310
240. Schannwell CM, Schoebel FC, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE (2001) Prognostic relevance of left ventricular diastolic function parameters in dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 90(4): 269-279
241. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al., for the American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358–367
242. Schmitt C, Montero M, Melichercik J (1994) Significance of supraventricular tachyarrhythmias in patients with implanted pacing cardioverter defibrillators. *Pacing clin. Electrophysiol* 17: 295-302
243. Schwacke H, Drogemuller A, Siemon G, Werling C, Saggau W, Senges J, Seidl K (1999) Lead-related complications in 340 patients with an implantable cardioverter/defibrillator. *Z Kardiol* 88(8): 559-565
244. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M et al (1998) Intraventricular conduction delay. A predictor of mortality in chronic heart failure? [abstract] *Eur Heart J* 19: 926
245. Siebels J, Schneider MAE, Kuck KH (1993) Niederenergetische Kardioversion mittels implantierbarer Kardioversions-Defibrillationsgeräte (ICD) zur Behandlung von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern. *Z Kardiol* 82: 683-691
246. Silvestri G, Santorelli FM, Shanske S et al. (1994) A new mtDNA mutation in the tRNA(Leu(UUR)) gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mutat* 3: 37-43
247. Singer I, Adams L, Austin E (1993) Potential hazards of fixed gain sensing and arrhythmia reconfirmation for implantable cardioverter defibrillators. *Pacing clin Electrophysiol* 16: 1070-1079
248. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG for the CHF-STAT Investigators (1995) Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 333: 77–82
249. Siu SC, Sole M.J (1994) Dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 9: 33775
250. Slatton ML and Eichhorn EJ (1996) β -blocker therapy for heart failure. *Current Opinion Cardiol* 11: 263-268

251. Sowton E, Holt P (1986) Strategies for the management of tachyarrhythmias
Pacing Clin Electrophysiol 9: 1304-138
252. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP and Heger JJ
(1989) Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: A study of 506
patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. J Am Coll Cardiol
14: 209-215
253. Steinberg J, Ehlert F, Cannon D (1997) Dilated cardiomyopathy versus
coronary artery disease in patients with VT/VF: differences in presentation
and outcome in the arrhythmics versus implantable defibrillators (AVID)
registry (Abstr). Circulation 96(Abstr Suppl): 15
254. Stewart RA, McKenna WJ, Oakley CM (1990) Good prognosis for dilated
cardiomyopathy without severe heart failure or arrhythmia. Q J Med 74: 309–
318
255. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ (1992)
The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: a population-based
study. Ann Intern Med 117: 117-123
256. Sunnerhagen KS, Bhargava V, Shabetai R. (1990) Regional left ventricular wall
motion abnormalities in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 65:
364-370
257. Swartz SL, Williams GH, Hollenberg NK, Levine L, Dluhy RG and Moore TJ
(1980) Captopril-induced changes in prostaglandin production: relationship to
vascular responses in normal man. J Clin Invest 65: 1257-1264
258. Sweeney MO, Ruskin JN, Garan H, McGovern BA, Guy ML, Torchiana DF,
Vlahakes GJ, Newell JB, Semigran MJ, Dec GW (1995) Influence of the
implantable cardioverter/defibrillator on sudden death and total mortality in
patients evaluated for cardiac transplantation. Circulation 92: 3273–3281
259. Tamburro P, Wilber D (1992) Sudden death in idiopathic dilated cardiomyo-
pathy. Am Heart J 124: 1035–1045
260. Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kimura S, Hiroe M, Oka S:
Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-
positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen.
Clin Infect Dis. 2003 Oct 1;37(7): 109-111
261. Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Revishvili AS, Hedge SS, Lowe JE (1993)
Sensing lead fractures following implantable cardioverter-defibrillator
placement. ASAIO Trans 39: 711-714

262. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kucin ML, Eichhorn EJ, Francis G, Packer M, Massie BM (2000) Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 101(1): 40-46
263. The CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-1435
264. The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336: 525-533
265. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (1988) The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 319: 385-392
266. The RALES Investigators (1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 78: 902-907
267. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Ninth official report 1992 (1992) *J Heart Lung Transplant* 11: 599-606
268. The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302
269. The SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 327: 685-691
270. Tomita T, Murakami T, Iwase T et al. (1994) Chronic dynamic exercise improves a functional abnormality of the G stimulatory protein in cardiomyopathic BIO 53.58 Syrian hamsters. *Circulation* 89: 836-845
271. Tonkon M, Awan N, Niazi I, Hanley P, Baruch L, Wolf RA and Block AJA (2000) study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 54: 11-14
272. Towbin JA., Hejtmanick JF, Brink P et al. (1993) X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 87: 1854-1865

273. Tranchant C, Mousson B, Mohr M et al.(1993) Cardiac transplantation in an incomplete Kearns-Sayre syndrome with mitochondrial DNA deletion. *Neuromuscul Disord* 3: 561-566
274. Trappe HJ, Klein H (1994) Clinical results with implantable cardioverter defibrillators. In Singer, I.: *Implantable Cardioverter Defibrillator*. Futura Publishing Company, Mount Kisco/N. Y., (pp. 487-505)
275. Trappe HJ, Klein H, Fieguth HG, Wenzlaff P, Lichtlen PR (1993) Probleme und Komplikationen nach Implantation automatischer Defibrillatoren. *Med Klein* 8: 619-628
276. Trappe HJ, Pfitzner P, Klein H, Wenzlaff P (1995) Infections after cardioverter-defibrillator implantation: observations in 335 patients over 10 years. *Brit Heart J* 73: 20-24
277. Treasure CB, Vita JA, Cox DA et al. (1990) Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 81: 772-779
278. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, Zintz C, Titus J, Muhonen L, Bowles NE, Towbin JA (2000) Mutations in the human δ -sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 106: 655-662
279. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, et al. (1994) Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 24: 1523–1528
280. Vlay SC, Moser SA, Seifert F (1988) Sensing aberration by the automatic implantable cardioverter defibrillator during intraoperative testing. *Pacing clin Electrophysiol* 11: 331-335
281. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 342: 1441-1446
282. Waxman HL, Cain ME, Greenspan AM et al. (1983) Termination of ventricular tachykardia with ventricular stimulation: salutary effect of increased current strength. *Circulation* 65: 800-804
283. Weber M, Block M, Bansch D, Castrucci M, Gradaus R, Schriever C, Breithardt G, Böcker D (2001) Antitachycardia pacing for rapid VT during ICD charging: a method to prevent ICD shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 24: 345-351

284. Weber M, Block M, Brunn J, Bänsch D, Böcker D, Hammel D, Gietzen F, Breithardt G Inappropriate ICD therapies (1996) incidence, causes, riskfactors and prevention. *Z Kardiol* 85: 809–819
285. Wellens HJ, Bär FW, Brogels AP et al. (1978) Electrical management of arrhythmias with emphasis on tachykardias. *Amer J Cardiol* 41: 1025-1035
286. Wietholt D, Block M, Isbruch F, Böcker D, Borggreffe M, Shenasa M, Breithardt G (1993) Clinical experience with antitachycardiac pacing and improved detection algorithms in a new implantable cardioverter-defibrillator. *J Amer Coll Cardiol* 21: 885-894
287. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A (2002) Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 288(24): 3115-3123
288. William T. Abraham, et al. for the MIRACLE Study Group. (2002) Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 346: 1845-1853
289. Wilson JR, Groves J, Rayos G (1996) Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 94: 1567-1572
290. Winkle RA, Bach SM, Echt DS et al. (1983) The automatic implantable defibrillator: local sensin to detect ventricular tachycardia and fibrillation. *Amer J Cardiol* 52: 265-270
291. Wyse DG, Kavanagh KM, Gillis AM, Mitchell LB, Duff HJ, Sheldon RS, Kieser TM, Maitland A, Flanagan P, Rothschild J et al. (1993) Comparison of biphasic and monophasic shocks for defibrillation using a nonthoracotomy system. *Am J Cardiol* 71(2): 197-202
292. Xiao HB, Brecker JD, Gibson DG (1992) Effect of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 68: 403–407
293. Zachara E, Caforio AL, Carboni GP et al. (1993) Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy: Clinical features and pedigree analysis in 14 families. *Br Heart* 69: 129-135
294. Zachara E, Caforio AL, Carboni GP et al. (1993) Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy: Clinical features and pedigree analysis in 14 families. *Br Heart* 69: 129-135
295. Zoll P, Linenthal A, Gigson W et al. (1956) Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 254: 727-732

9. Curriculum vitae

Name		Stefan Gunia
Anschrift		Brunnenweg 18 48153 Münster
Geburtsdatum/ort		11.05.1967 in Köln
Nationalität		Deutsch
Familienstand		ledig
Konfession		römisch-katholisch
Eltern		Herbert Gunia, Oberstudienrat Jutta Gunia, geb. Frisch, Lehrerin
Schulbildung	03/74-07/77	Albert-Schweitzer-Grundschule in Köln
	08/77-06/86	Georg-Büchner-Gymnasium in Köln
	08/83-06/84	Thomas Jefferson High School Federal Way, Washington/USA
	06/84	Graduation
	06/86	Allgemeine Hochschulreife, Georg-Büchner-Gymnasium in Köln
Studium	04/87	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn
Examina	04/89	Ärztliche Vorprüfung
	04/90	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	04/95	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	06/96	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Pflegepraktikum	9/86-11/86	St. Katharinen-Hospital in Frechen

Famulaturen	9/90-10/90	Innere Medizin, Praxis in Köln Dr.med J. Levejohan
	2/91-4/91	Innere Medizin, Marien-Hospital in Erftstadt Chefarzt Dr. med. W.-R. Zoll
	8/91-9/91	Neurologie, Universitätsklinik und Poliklinik Bonn Direktor: Prof. Dr. med. F. Jerusalem
	9/91-10/91	Neuroradiologie, Radiologische Universitätsklinik Bonn Leiter: Prof. Dr. med. L.Solymosi
Praktisches Jahr	04/95-03/96	Chirurgische Universitätsklinik Bonn Direktor: Prof. Dr. med. A. Hirner
		Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Bonn Direktor: Prof. Dr. med. B. Lüderitz
		Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik Bonn Komm. Direktor: Prof. Dr. med. F. Ries
Arzt im Praktikum	10/96-4/98	Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Bonn Schwerpunkt Kardiologie und Pneumologie Direktor: Prof. Dr. med. B. Lüderitz
Assistenzarzt	8/98-	Medizinische Klinik C Kardiologie und Angiologie Westfälische Wilhelms-Universität Münster Direktor.: Prof. Dr. med. G. Breithardt

Münster, den 25.06.2004

Stefan Gunia

10. Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Böcker gilt mein besonderer Dank für die freundschaftliche und erfolgreiche Betreuung, sowohl im Verlauf der Datenerhebung, als auch während der Niederschrift. Seine Ideen und Anregungen haben die diese Arbeit wesentlich mitbestimmt.

Herrn Univ. Prof. Dr. med. B. Breithardt danke ich für die Schaffung der Voraussetzungen die diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich bedanke mich bei allen, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit auf die ein oder andere Art geholfen haben, insbesondere bei Michael.

Schließlich danke ich meiner Familie für die Liebe, Unterstützung und Geduld die diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

11. Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Retrospektive Analyse der Arrhythmieereignisse und der Mortalitätsdaten von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und einem implantierten Kardioverter/Defibrillator

im Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik C -
Kardiologie und Angiologie

unter der Anleitung von: Leit. OA Priv. Doz. Dr.med. D. Böcker

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Stefan Gunia
Brunnenweg 18

48153 Münster

Münster, 25. Juni 2004
