

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Kardiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Jux-

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Feder, Sebastian

aus Münster

2017

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hans Gerd Kehl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lars Eckardt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Kardiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Jux -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Hans Gerd Kehl
Koreferent: Prof. Dr. med. Lars Eckardt

ZUSAMMENFASSUNG

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren
bei Kindern
Sebastian Feder

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Single-Center-Studie, welche den Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) bei Kindern am Universitätsklinikum Münster im Zeitraum vom 10.10.1994 bis zum 29.10.2013 retrospektiv analysiert.

Bei 58 Patienten wurden insgesamt 117 ICDs implantiert. Das mediane Alter der Patienten bei der ersten Implantation betrug 14,8 Jahre (Spannweite 3,4 bis 19,5 Jahre). Die Patienten konnten den Diagnosegruppen a) ventrikuläre Tachykardie/ventrikuläres Flimmern (VT/VF) bei angeborenem Herzfehler (12%), b) Ionenkanalerkrankungen (43%), c) Kardiomyopathien (31%) und d) VT/VF idiopathischer Genese (14%) zugeordnet werden. 49 Patienten erhielten einen ICD zur Sekundärprophylaxe, 9 Patienten zur Primärprophylaxe. Transvenöse ICDs wurden bei 54 Patienten eingesetzt, jeweils 2 Patienten erhielten epikardiale oder subkutane ICD-Systeme.

Adäquate Schockereignisse (n=149) zur Terminierung ventrikulärer Tachyarrhythmien traten bei 28 Patienten im Median nach 69,7 Monaten (Spannweite 0,1 bis 225,4 Monate) auf. Inadäquate Schockereignisse (n=49) traten bei 17 Patienten auf. Die häufigsten Ursachen hierfür waren in 53% der Fälle supraventrikuläre Tachykardien. Im Beobachtungszeitraum konnte keine Veränderung der Frequenz inadäquater Schockereignisse festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 27 Patienten insgesamt 98 mal auf. Inadäquate Schockereignisse (n=49) machten die Hälfte dieser Ereignisse aus. Inadäquates antitachykardes Pacing (n=29), Sonden- oder Kabelbrüche (n=15), Herstellerrückruf eines ICD (n=3) oder Infektionen des ICD (n=2) machten die übrigen Komplikationen aus.

Die mediane Dauer bis zu einer Device-Revision betrug im Beobachtungszeitraum 42,4 Monate (Spannweite 0,7 bis 100,3 Monate). In der ersten Periode (Jahrgänge 1994-2003) waren es 38,2 Monate, in der zweiten Periode (2004-2013) waren es 45,5 Monate (p=0,405). Die häufigsten Ursachen für Device-Revisionen waren Erschöpfungen der Batterien (66%).

Trotz der unerwünschten Ereignisse erwies sich der Einsatz von ICDs bei Kindern im untersuchten Patientenkollektiv als effektive Therapieoption zur Behandlung lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2017

Eidesstattliche Erklärung

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

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren
bei Kindern

in dem Universitätsklinikum Münster (UKM) in der Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin - Pädiatrische Kardiologie

unter der Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hans Gerd Kehl

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.

Münster, den 29.11.2016

Ort, Datum

Unterschrift

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorwort	1
1.2	Historische Entwicklung implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren	1
1.3	Aufbau und Funktion eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) ...	3
1.3.1	Aufbau eines ICD und unterschiedliche ICD-Typen.....	3
1.3.2	Funktionsprinzip	3
1.3.3	Ein- vs.- Zweikammer-ICDs	4
1.4	Indikationen zur ICD-Therapie.....	4
1.4.1	Primär- vs. Sekundärprävention	4
1.4.2	Kontraindikationen	5
1.5	Komplikationen unter ICD-Therapie	5
1.6	Adäquate vs. inadäquate Schockereignisse	5
1.7	Besonderheiten bei Kindern.....	5
1.8	Zentrale Fragestellungen der Arbeit.....	7
2	Methodik.....	8
2.1	Genutzte Informationsquellen.....	8
2.2	Datensatzaufbereitung.....	8
2.3	Lagemaß- und Häufigkeitsvergleiche, Korrelations- und Regressionsanalysen..	11
2.4	Modellanpassung für das Item "Anzahl inadäquate Schockereignisse".....	11
2.5	Statistische Methodik	11
3	Ergebnisse	14
3.1	Auswertung der epidemiologischen Daten	14
3.2	Schockereignisse und das Auftreten von antitachykardem Pacing.....	31
3.2.1	Schockereignisse insgesamt	31
3.2.2	Adäquate Schockereignisse	32
3.2.3	Inadäquate Schockereignisse	33

3.2.4	Zeitliches Auftreten der Schockereignisse	36
3.2.5	Gruppenvergleiche zu Schockereignissen	39
3.2.6	Antitachykardes Pacing.....	42
3.3	Device-Revisionen	45
4	Diskussion.....	49
4.1	Patientencharakteristika.....	50
4.2	Implantationszeitraum.....	54
4.3	Implantierte Aggregate	54
4.4	Schockereignisse und ATP-Ereignisse	56
4.4.1	Adäquate Schockereignisse	56
4.4.2	Inadäquate Schockereignisse	58
4.4.3	Adäquate ATP-Ereignisse.....	63
4.4.4	Inadäquate ATP-Ereignisse.....	63
4.5	Komplikationen	64
4.6	Device-Revisionen	65
4.7	Zusammenfassung.....	67
4.8	Limitationen.....	68
4.9	Ausblick.....	69
5	Literaturverzeichnis	70
6	Abkürzungsverzeichnis	77
7	Danksagung	78
8	Lebenslauf.....	79
9	Anhang.....	I
9.1	ICD-Aggregate und Hersteller.....	I
9.2	Auflistung der eingesetzten Software	II
9.3	Erwartete Anzahl inadäquater Schockereignisse - Formel	II

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Die Therapie mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) bei Kindern zur Prophylaxe von ventrikulären Tachyarrhythmien hat in den vergangenen Jahren bei verschiedenen Erkrankungen wie angeborenen Herzfehlern mit immer komplexeren Behandlungen, idiopathischen ventrikulären Tachykardien, Kardiomyopathien oder angeborenen Ionenkanalerkrankungen vor dem Hintergrund technischer Fortschritte immer breiteren Einzug in den klinischen Behandlungsalltag gehalten (6,30,66,69). Es konnte gezeigt werden, dass implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren nach überlebter anhaltender ventrikulärer Tachykardie (VT) oder ventrikulärem Flimmern (VF) zusammen mit der bestmöglichen medikamentösen Therapie die Mortalität dieser Patientengruppe senken (12,19).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Single-Center-Studie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums Münster in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Rhythmologie des Department für Kardiologie und Angiologie und der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Münster. Das Ziel war es, den Einsatz implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern am Universitätsklinikum Münster mitsamt Follow-Up darzustellen.

1.2 Historische Entwicklung implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren

Dr. Michel Mirowski und Dr. Morton Mower konzipierten in den 1970er Jahren die Idee des ICD. Innerhalb eines Zeitraums von zehn Jahren testeten sie den Einsatz an Tieren (49) und brachten 1980 diese Geräte zum ersten Mal zum klinischen Einsatz an Menschen. Die Funktion des ICD war es, ventrikuläres Flimmern zu detektieren und automatisch unter Abgabe eines elektrischen Impulses zu beenden (48,50). Frühe Geräte hatten durch ihre Größe (der erste verwendete ICD wog 293 Gramm und hatte

ein Volumen von 162cm³) und der Notwendigkeit zur Thorakotomie zur Platzierung der epikardialen Elektrodensysteme einen großen Implantationsaufwand mit hoher Komplikationsrate (8,80). Seit der Einführung transvenöser oder subkutaner ICDs sind die Komplikationen deutlich geringer geworden. Im Jahr 1988 wurde zum ersten Mal ein transvenöses Elektrodensystem implantiert (52). Dies machte den Einsatz eines ICD auch bei schwer kranken Menschen möglich (8). Nicht nur die Implantationstechnik veränderte sich im Verlauf, sondern auch die Algorithmen zur Detektion von Tachykardie-Ereignissen durch die ICDs wurden verbessert (8). Neu hinzugefügte Funktionen umfassten die Telemetrie durch die ICDs, Möglichkeiten zum Pacing bei Bradykardie und seit Ende der 1990er Jahre auch die Behandlung von VT durch antitachykardes Pacing (ATP) und Schocks mit niedriger Energie als sogenannte abgestufte Therapie (16,20). Es sollte sich in späteren Jahren herausstellen, dass durch ATP die Anzahl notwendiger Schockabgaben stark reduziert werden konnte und die Patienten auf diesem Wege eine höhere Lebensqualität erreichen können (79). In der Anfangszeit der ICD-Therapie machten inadäquate Schockereignisse durch unzureichende Möglichkeiten zur Diskriminierung von supraventrikulären bzw. Sinustachykardien von ventrikulären Tachyarrhythmien einen großen Anteil der Komplikationen aus. Diese Probleme verringerten sich mit besseren Detektionsalgorithmen (57,58,72). Die aktuellsten Entwicklungen von ICDs sind Systeme mit subkutanen Elektroden. Erste Implantationen solcher Geräte bei Kindern fanden im Jahr 2001 statt (4,23). Der Vorteil dieser ICDs ist die Vermeidung von vaskulären Komplikationen wie thrombotischen Ereignissen durch transvenöse Elektroden. So können auch Patienten mit ICDs versorgt werden, die bei geringer Körpergröße und entsprechend kleinen Venen oder anderen anatomischen Besonderheiten nicht gut mit einem transvenösen ICD versorgt werden könnten (39,70).

1.3 Aufbau und Funktion eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD)

1.3.1 Aufbau eines ICD und unterschiedliche ICD-Typen

Die Technik von einem ICD besteht aus dem Aggregat mit der Elektronik und Batterie und ein oder zwei Elektrodeneinheiten, welche sowohl die Defibrillierungs-Spule als auch Elektroden für Pacing und Sensing enthalten. In bestimmten Konfigurationen fungiert das metallene Gehäuse auch als Elektrode (active can) (16,32). Es kann zwischen drei Typen von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren unterschieden werden. Die historisch ältesten ICDs hatten eine epikardiale Elektrode für Sensing und/oder Pacing und eine Schockelektrode im perikardialen Raum (14). Die transvenösen ICDs mit Pace/Sense-Elektroden, die meist durch zuführende Gefäße zur Vena cava superior in das Herz eingeführt werden, können als Einkammer-Systeme durch Platzierung einer Elektrode in der Trabekelmuskulatur des rechten Ventrikels implantiert werden, oder als Zweikammer-Systeme mit zusätzlicher Elektrode im rechten Vorhof (14). Das Aggregat wird bei diesen ICDs meist in der pectoralen Region implantiert, kann aber auch im Oberbauch untergebracht werden (16). Als drittes und letztes in die klinische Therapie eingebracht, sind die subkutanen ICDs aufzuführen. Bei diesen wird heutzutage eine Elektrodeneinheit subkutan implantiert und kann dort Schocks zum Herzen abgeben. Das Aggregat kann in der mittleren Axillarlinie in einer subkutanen Tasche platziert werden, die Elektrode wird parasternal subkutan platziert (22). Bedingt durch die Platzierung der Elektroden haben subkutane ICDs keine Möglichkeiten zum Pacing (46).

1.3.2 Funktionsprinzip

Das Funktionsprinzip eines Defibrillators besteht in der permanenten Überwachung des Herzrhythmus mit automatischer Erkennung ventrikulärer Tachyarrhythmien und konsekutiver Abgabe eines elektrischen Schocks zur Terminierung der lebensbedrohlichen Rhythmusstörung (50). Die zur Defibrillierung benötigte Energie wird auch als Defibrillationsschwelle bezeichnet und ist eine individuelle Eigenschaft des Patienten, welche bei Implantation geprüft werden muss (14). Es gibt optionale Betriebsarten wie das ATP, bei welchem zur Vermeidung einer notwendigen

Schockabgabe initial versucht wird eine ventrikuläre Tachykardie (VT) durch überstimulierendes Pacing zu beenden (14,16). Fast alle ICDs bieten inzwischen die Möglichkeit des antibradykarden Pacings (16,32). Eine wichtige Funktion der Geräte ist die Speicherung stattgehabter Arrhythmie-Episoden für spätere Auswertungen, um so adäquate von inadäquaten Schockereignissen differenzieren zu können (32).

1.3.3 Ein- vs.- Zweikammer-ICDs

Zweikammer-ICDs haben eine zusätzliche Elektrode im rechten Vorhof. Diese ermöglicht eine bessere Diskriminierung zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien (16,36). Der höhere Implantationsaufwand und das höhere Risiko für implantationsbezogene oder chronische Komplikationen müssen bei der Indikationsstellung abgewogen werden (15,60). Nicht alle Studien bestätigen erhöhte Risiken bei Zweikammersystemen (36). Chen et al. sind 2014 zu dem Schluss gekommen, dass Zweikammer-ICDs nur bei Patienten mit der Indikation für chronisches antibradykardes Pacing eingesetzt werden und Einkammer-ICDs in allen anderen Fällen weiterhin verwendet werden sollten (9).

1.4 Indikationen zur ICD-Therapie

Eine ICD-Therapie hat sich als die effektivste Methode zur Senkung der Mortalitätsrate bei ventrikulären Tachyarrhythmien erwiesen. Die Indikation zur Implantation eines ICD ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes (30).

1.4.1 Primär- vs. Sekundärprävention

Die klassische Indikation für die Implantation eines ICD ist die Sekundärprävention lebensbedrohlicher Ereignisse. Unter Sekundärprävention versteht man in diesem Zusammenhang die Implantation eines ICD bei Patienten, die durch ventrikuläre Tachyarrhythmien einen funktionellen Herzstillstand erlitten haben, dabei synkopiert sind oder andere schwerwiegende Störungen der Hämodynamik gezeigt haben (11,12,30,40,74). In den letzten Jahren haben die Indikationen zur prophylaktischen Implantation eines ICDs im Rahmen der Primärprävention zugenommen. Mit dem Begriff der Primärprävention wird die Implantation eines ICD bei stark erhöhter

Wahrscheinlichkeit für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien bezeichnet, bevor diese tatsächlich aufgetreten sind. Für gewisse Hochrisikogruppen konnte in randomisierten Studien die Überlegenheit einer ICD-Therapie gegenüber medikamentösen antiarrhythmischen Therapien als Primärprävention gezeigt werden (7,30,53,54).

1.4.2 Kontraindikationen

Die Therapie mit einem ICD muss unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses abgewogen werden. Besteht bei Patienten bedingt durch kardiale oder sonstige Ursachen eine stark eingeschränkte Lebenserwartung, wird entsprechend der Leitlinien oft keine Indikation zur Implantation eines Defibrillators gestellt (16,30).

1.5 Komplikationen unter ICD-Therapie

Mögliche Komplikationen der ICD-Therapie können in perioperative und Aggregat-bezogene Komplikationen eingeteilt werden. Beispiele solcher Komplikationen sind inadäquate Schock- und ATP-Ereignisse, Ablösung der Elektroden, Defekte oder Brüche an den Elektroden, Infektionen der ICDs, Thrombosen und Verschluss von Venen bei endovaskulären Sonden, Perforationen am Herzen oder an Gefäßen, elektromagnetische Interferenzen oder auch Rückrufe durch die Hersteller (16,32).

1.6 Adäquate vs. inadäquate Schockereignisse

Als adäquate Schockereignisse werden alle Ereignisse angesehen, welche bei ventrikulärer Tachykardie (VT) oder ventrikulärem Flimmern (VF) appliziert werden. Alle anderen Schockereignisse werden als inadäquat angesehen (14). Gründe für inadäquate Schockereignisse sind am häufigsten supraventrikuläre Tachykardien (SVT), die von den ICDs fälschlicherweise als VT detektiert werden. Kabel- oder Sondendefekte können ebenfalls zu inadäquaten Schockereignissen führen (32).

1.7 Besonderheiten bei Kindern

Kinder haben eine allgemein höhere Herzfrequenz als Erwachsene. Die Algorithmen der ICD-Therapie für Erwachsene können daher nicht für den Einsatz bei Kindern unangepasst übernommen werden. Gerade in der Anfangszeit der ICD-Therapie bei Kindern war daher die Wahrscheinlichkeit für inadäquate Schockereignisse erhöht, da

in jungem Alter normale Sinustachykardien fälschlicherweise als ventrikuläre Tachykardien detektiert und mit inadäquaten Schocks behandelt wurden (66). Noch immer sind die Raten von inadäquaten Schockereignissen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen höher (6).

Neben dem Problem höherer Herzfrequenzen der Kinder erklärt sich die im Vergleich zu Erwachsenen höhere Anzahl inadäquater Schockereignisse durch die häufigere Frequenz von Sonden- oder Kabeldefekten bedingt durch das Körperwachstum (1,14). Weitere Schwierigkeiten finden sich in den erschwerten Implantationsbedingungen bei Kindern. Bei bestimmten anatomischen Gegebenheiten oder auch bei sehr kleinen Kindern können keine transvenösen ICDs implantiert werden (14). In diesen Fällen müssen epikardiale oder subkutane ICDs verwendet werden.

Gerade bei jungen Patienten müssen Device-Revisionen einfach durchführbar sein. Umso mehr rücken daher transvenöse oder subkutane ICDs in den Vordergrund. Da die Revisionen von endokardialen Elektroden mit Risiken belastet sind (67), stellen subkutane ICDs für Kinder eine wichtige Alternative dar. Herausforderungen sind dennoch die relativ großen Aggregate mit dem Risiko der Höhlenbildung (14).

Ein wichtiger Aspekt sind zudem die psychischen Belastungen, die Kinder als ICD-Träger erfahren können, insbesondere wenn es bereits zu mehreren Schocks gekommen ist. Dabei ist es irrelevant, ob es sich um adäquate oder inadäquate Schocks handelte (65).

1.8 Zentrale Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll durch retrospektive Analyse einen Überblick über den Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern im Zeitraum vom Oktober 1994 bis zum Oktober 2013 am Universitätsklinikum Münster liefern. Für das vorhandene Patientenkollektiv sollen folgende Punkte besonders untersucht werden:

1. Die Häufigkeiten adäquater und inadäquater Schockereignisse, deren Ursachen und mögliche Veränderungen der Frequenz von inadäquaten Schockereignissen über den Beobachtungszeitraum.
2. Die Häufigkeiten von adäquatem und inadäquatem antitachykarden Pacing und deren Ursachen.
3. Die Anzahl von Device-Revisionen, deren Ursachen und eventuelle Veränderungen im Beobachtungszeitraum.
4. Die Anzahl und Ursachen Aggregat-bezogener Komplikationen.

2 Methodik

2.1 Genutzte Informationsquellen

Die Ausgangsbasis der vorliegenden Untersuchung bildeten Patienten, bei denen vor dem Abschluss ihres achtzehnten Lebensjahres im Zeitraum vom 10.10.1994 bis zum 29.10.2013 am Universitätsklinikum Münster die Indikation für die Implantation eines ICD gestellt wurde.

Es wurden die Daten des Patientenkollektivs aus Behandlungsaufenthalten sowie den Nachuntersuchungen am Universitätsklinikum Münster und Arztbriefe von externen weiterbehandelnden Ärzten aus Praxen oder Kliniken ausgewertet. In weit zurückliegenden Fällen wurden mikroverfilmte Akten aus dem Archiv gesichtet. Des Weiteren wurden in persönlichen Telefonaten den Patienten oder Patientenangehörigen standardisierte Fragen zu eventuellen Symptomen (Palpitationen, Schwindel, Präsynkope, Synkope oder Herzstillstand), Schockereignissen und stattgehabten Device-Revisionen gestellt, sowie die aktuelle Medikation der Patienten abgefragt.

2.2 Datensatzaufbereitung

Zur Vorbereitung der statistischen Auswertung wurden die Daten in Tabellen erfasst. Zunächst wurden die demographischen Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum und Alter bei Ende des Follow-Up zur ersten Einordnung erhoben. Des Weiteren wurde die zugrunde liegende Diagnose und die Indikation für die Implantation eines ICD festgehalten und einer von vier Diagnosegruppen zugeordnet (siehe Tabelle 1), um im späteren Verlauf Vergleiche zwischen diesen Gruppen ziehen zu können. Die Indikationen für eine Primär- oder Sekundärprophylaxe wurden getrennt erfasst. Im Zusammenhang mit der Diagnose Long-QT-Syndrom (LQTS) wurde des Weiteren vermerkt, ob die QTc-Zeit ohne Einnahme von Medikamenten kleiner oder größer als

500ms war. Die Absicht lag darin, eine mögliche Einschätzung des Schweregrads der Ionenkanalerkrankung vornehmen zu können, wie es in früheren Publikationen (51,55) vorgeschlagen wurde.

Tabelle 1: Diagnosegruppen mit den häufigsten zugehörigen Diagnosen. (ARVCM=arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, CPVT=katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie, DCM=dilatative Kardiomyopathie, HNOCM=hypertroph-nicht-obstruktive Kardiomyopathie, HOCM=hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, LQTS=Long-QT-Syndrom, TGA=Transposition großer Arterien, VF=ventrikuläres Flattern/Flimmern, VT=ventrikuläre Tachykardie)

Diagnosegruppen	Häufigste Diagnosen innerhalb der Gruppe
1) VT/VF bei angeborenen Herzfehlern	Fallot'sche Tetralogie TGA, TGA mit infundibulärer Pulmonalstenose singulärer Ventrikel mit Transpositionsstellung der Aorta Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
2) Ionenkanalerkrankungen	LQTS Brugada-Syndrom CPVT
3) Kardiomyopathien	DCM HOCM/HNOCM ARVCM
4) VT/VF idiopathischer Genese	VT idiopathischer Genese VF idiopathischer Genese

Erfasst wurden das Datum der Erstvorstellung, das Datum der Diagnose der Grunderkrankung und das Datum der ersten ICD-Implantation. Die daraus ermittelten Zeitspannen wurden zwischen den Diagnosegruppen verglichen. Weiterhin wurde für jeden Patienten festgehalten, ob vor der Erstdiagnose Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen, und Reanimationen auftraten, bzw. ob es vor der Implantation des ICD zum Auftreten von VT oder VF kam.

Zur Darstellung der zeitlichen Entwicklung der Implantationszahlen am Universitätsklinikum Münster, wurde die Anzahl der ICD-Implantationen der einzelnen Jahrgänge erfasst. Alle Implantationen wurden in Primär- und Sekundärprophylaxe aufgeschlüsselt.

Die implantierten ICDs wurden den drei Typen epikardial, transvenös und subkutan zugeordnet. Ferner wurde erfasst, ob eine reine ICD-Funktion vorlag oder ob zusätzlich eine Schrittmacherfunktion gegeben war. Bei gegebener Schrittmacherfunktion wurde zwischen Ein- und Zweikammer-ICD unterschieden. Bei jeder Neuimplantation oder

Device-Revision wurde zudem der Hersteller des Gerätes notiert. Tabelle 25 im Anhang 9.1 zeigt alle eingesetzten Geräte nach Herstellern angeordnet.

Für jeden Patienten wurde die Dauer des Follow-Up dokumentiert. Zusätzlich wurde das Event-freie Überleben eruiert. Als Event wurde ein adäquates Schockereignis oder der Tod des Patienten bewertet. Rückschlüsse auf die erfolgreiche Prophylaxefunktion des ICD ließen verschiedene klinische Merkmale (im Folgenden als "Item" bezeichnet und in Anführungszeichen geschrieben) wie "VT/VF", "Synkope" bzw. "Überleben" zu. Bei allen Patienten wurde eine eventuelle Therapie mit Antiarrhythmika miterfasst.

Um Aussagen zur Komplikationsrate der ICDs machen zu können, wurden alle Device-Revisionen mit dem jeweiligen Datum festgehalten. Anhand dieser Daten konnten die Zeitspannen zwischen Implantation und Device-Revision ermittelt und mögliche Veränderungen über den Beobachtungszeitraum analysiert werden. Ebenso wurden für jeden Patienten die Anzahl der Device-Revisionen sowie der Grund der jeweiligen Revision erfasst. In diesem Zusammenhang ergaben sich die Kategorien "Batterieerschöpfung", "Sonden- oder Kabeldefekte", "Herstellerrückrufe" und "Infektionen".

Das zentrale Anliegen der Arbeit war es für jeden Patienten zu erfassen, ob und wie viele Schockereignisse im Beobachtungszeitraum stattgefunden hatten. Das jeweilige Datum solcher Schockereignisse wurde mit dem Label festgehalten, ob es ein adäquates oder inadäquates Schockereignis war. Die inadäquaten Schockereignisse wurden verschiedenen Ursachen zugeordnet. Unterschieden wurden "supraventrikuläre Tachykardie", "T-Wellen Oversensing", "Defekte an Aggregaten, Kabeln oder Sonden" und "unbekannte Ursachen". Zur genaueren Analyse wurde das Alter der Patienten bei jedem inadäquaten Schockereignis bestimmt.

Da ATP-Ereignisse auch zum Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien führen können (33), wurden im Patientenkollektiv auch die ATP-Ereignisse analog zu den Schockereignissen untersucht. Inadäquate ATP-Ereignisse konnten entweder "ATP bei SVT" oder "ATP bei unbekannter Ursache" zugeordnet werden.

2.3 Lagemaß- und Häufigkeitsvergleiche, Korrelations- und Regressionsanalysen

Für das Ziel mögliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern, den Diagnosegruppen und weiteren epidemiologischen Daten hinsichtlich der Items "Adäquates Schockereignis", "Inadäquates Schockereignis", "Alter bei inadäquatem Schockereignis", "Zeitdauer von der Erstvorstellung bis Diagnose" und "Zeitdauer von der Erstdiagnose bis Implantation eines ICD" darzustellen, wurden die Kenngrößen der deskriptiven Statistik ermittelt und verglichen. Um Veränderungen der Implantationszahlen von ICDs bei Kindern am Universitätsklinikum Münster über den Beobachtungszeitraum abzubilden, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Ebenso wurde eine lineare Regressionsanalyse für das Item "Dauer bis zur Device-Revision" vorgenommen.

2.4 Modellanpassung für das Item "Anzahl inadäquate Schockereignisse"

Für die Anpassung eines Modells, welches das Item "Anzahl inadäquater Schockereignisse" im Beobachtungszeitraum der Studie abzubilden vermochte, wurde auf das Verfahren der negativen binomialen Regression zurückgegriffen. Zur Anwendung dieses Verfahrens musste eine Tabelle entwickelt werden, die für jeden Patienten die Anzahl und das Datum inadäquater Schockereignisse im individuellen Beobachtungszeitraum aufführt. (27).

2.5 Statistische Methodik

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden die Software IBM SPSS Statistics Version 21, Microsoft Excel 2007 und das Statistik-Paket R Version 3.0.3 verwendet (siehe dazu auch Anhang 8.2).

Die Ergebnisse nominalskaliertter Variablen wurden mit Balkendiagrammen oder in Form von Tabellen dargestellt. Für intervallskalierte Variablen wurde die Darstellungsform mit Histogrammen gewählt. Das Item "Dauer des Follow-Up" wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Funktion dargestellt. Bei metrischen Variablen wurden die Mittelwerte jeweils mit ihren Standardabweichungen als statistische Lagemaße angegeben. Für Items die keine Normalverteilung aufwiesen, wurden Medianwerte als

Lagemaß bestimmt. Zur weiteren Veranschaulichung der Verteilungen, wurde teilweise auch der Modalwert mit angegeben.

Vergleiche der Lagemaße wurden zur Detektion möglicher signifikanter Unterschiede mit dem parametrischen Testverfahren t-Test durchgeführt. Für Items mit Ausreißern oder Items ohne Normalverteilung kamen die nichtparametrischen Testverfahren Mann-Whitney-U-Test und H-Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Beim Vergleich von Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen nominalskaliertter Items wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Gruppenvergleiche eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) mit einem Wert von $p < 0,05$ angenommen.

Für Untersuchungen von Zusammenhängen zwischen intervallskalierten Variablen wurde mit Hilfe der linearen Regression geprüft, ob ein Trend in der Verteilung der Wertekombinationen ersichtlich war, definiert über den Regressionskoeffizienten r . Darüber hinaus wurde geprüft, ob der Prädiktor die Varianz in der Verteilung des Kriteriums erklären konnte, definiert über das Bestimmtheitsmaß R^2 . Die Prüfung der Signifikanz ($p < 0,05$) fand in diesem Fall mit dem Testverfahren ANOVA statt.

Das Item "Event-freies Überleben" wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Funktion dargestellt. Es wurde verglichen, ob sich das Event-freie Überleben zwischen den Geschlechtern oder zwischen den Diagnosegruppen unterschied. Unterschiede wurden mit dem Log Rank-Test auf Signifikanz ($p < 0,05$) geprüft. Kam es während des Follow-Up eines Patienten zu keinem Event (ädaquater Schock oder Tod des Patienten), wurde dieser als zensiert gewertet und in der Ereigniskurve am Ende seines Follow-Up mit einem vertikalen Strich gekennzeichnet. Zensiert bedeutet in diesem Fall, dass auch dieser Patient irgendwann ein Event haben wird, das jedoch während des Untersuchungszeitraums nicht aufgetreten ist (34).

Zur Analyse des Items "Anzahl inadäquater Schockereignisse" im Hinblick auf Veränderungen im Beobachtungszeitraum, wurde das Verfahren der negativen binomialen Regression angewendet. Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes generalisiertes gemischtes lineares Modell, bei dem mit Hilfe von Prädiktoren ein

Modell zur Darstellung von Zähldaten angepasst wird. Auf diesem Wege kann ein Kriterium dargestellt werden, dessen Ausprägungen als ganze Zahlen (Anzahl inadäquater Schockereignisse) kodiert werden. Die negative binomiale Regression eignet sich hierbei besonders zur Modellierung von Zähldaten mit einer großen Streuung der Werte, wie es auch beim Item "Anzahl inadäquater Schockereignisse" der Fall ist.

Untersucht werden sollte ferner der Einfluss des Prädiktors "Beobachtungsjahr" auf das Kriterium "Anzahl inadäquater Schockereignisse". Kontrolliert wurde das Modell für das Item "Geschlecht" sowie für den Confounder "Anzahl Schockereignisse insgesamt". Dieser wurde in das Modell aufgenommen, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass bei einer höheren Anzahl von Schockereignissen insgesamt auch die Wahrscheinlichkeit für ein inadäquates Schockereignis steigt.

Die dabei ermittelten Koeffizienten wurden mit dem Likelihood-Quotienten-Test auf Signifikanz ($p < 0,05$) geprüft (27).

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der epidemiologischen Daten

Das Patientenkollektiv der Studie bildeten Kinder, die zwischen dem 10.10.1994 - dem Tag der ersten Implantation - und dem 29.10.2013 am Universitätsklinikum Münster mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator versorgt wurden. Der Beobachtungszeitraum betrug somit 19 Jahre. Die letzte Implantation im Patientenkollektiv fand am 11.07.2013 statt. Der 29.10.2013 markierte das Ende des Follow-Up. Das Patientenkollektiv umfasste 58 Patienten, davon 33 Jungen und 25 Mädchen. Die kumulativen ICD-Implantationen am Universitätsklinikum Münster im Beobachtungszeitraum sind in Abbildung 1 dargestellt.

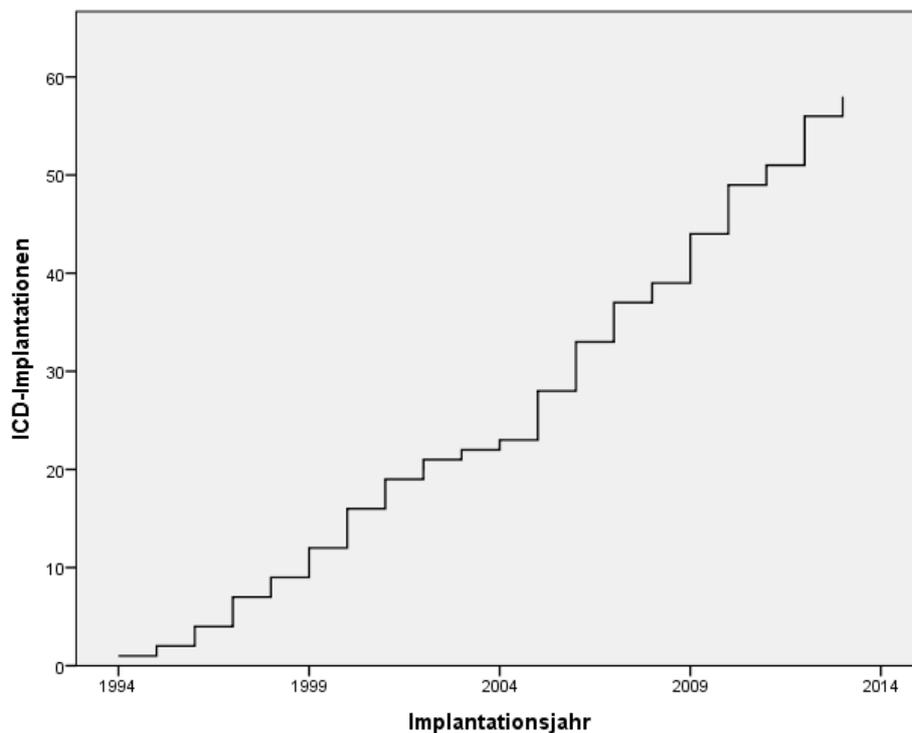


Abbildung 1: Kumulative Häufigkeiten der ICD-Implantationen bei pädiatrischen Patienten am Universitätsklinikum Münster zwischen Oktober 1994 und Oktober 2013

Die Altersverteilung der Patienten bei Erstdiagnose der Grunderkrankung kann Abbildung 2 entnommen werden. Das mediane Alter der Patienten betrug 13,3 Jahre. Der älteste Patient war bei Erstdiagnose 18,0 Jahre alt. Bei den jüngsten Patienten wurde die Diagnose direkt nach der Geburt gestellt. Die Altersgruppe von 15,0 bis 17,5 Jahren war mit 17 Patienten am häufigsten vertreten, der Anteil der Patienten zwischen 12,5 und 17,5 Jahren machte 54% der Patienten aus.

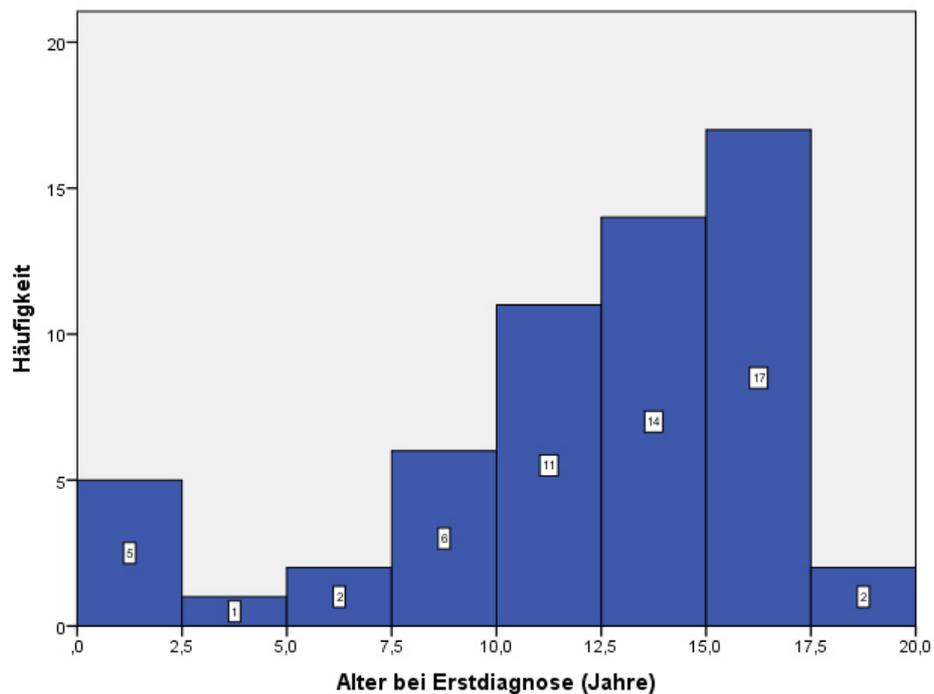


Abbildung 2: Alter bei Erstdiagnose (Jahre), dargestellt als Histogramm für verschiedene Altersgruppen. Die Zahlen in den Säulen entsprechen den jeweiligen absoluten Häufigkeiten.

Für das untersuchte Patientenkollektiv ermittelte sich ein medianes Follow-Up von 70 Monaten [95% Konfidenzintervall: 45 bis 94 Monate; Spannweite 0,1 bis 225 Monate]. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich ist, ergab sich entsprechend der zunehmenden ICD-Implantationen im Beobachtungszeitraum für 74% der Patienten ein Follow-Up von weniger als zehn Jahren. Bei zehn Patienten konnte keine Nachuntersuchung erfolgen. Die Gründe dafür waren in neun Fällen veraltete Kontaktdaten und in einem Fall die Weigerung zur Beteiligung an der Studie durch die Patientenangehörigen.

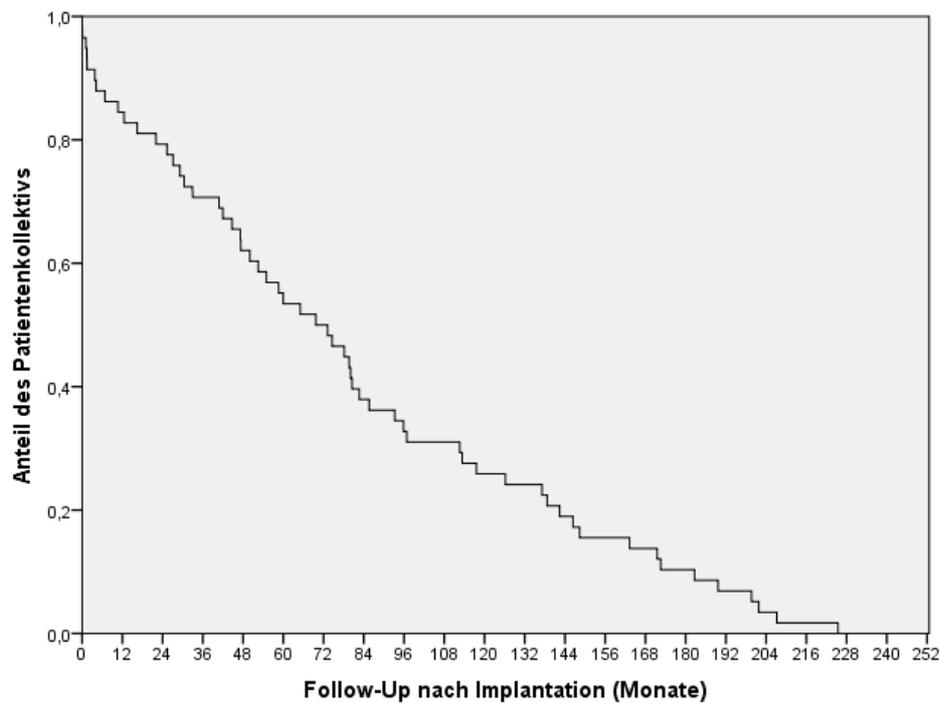


Abbildung 3: Follow-Up nach Implantation (Monate), dargestellt als Kaplan-Meier-Funktion.

Die Verteilung der Patienten auf die vier Diagnosegruppen ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Diagnosegruppe "Ionenkanalerkrankungen" war mit 25 Patienten am häufigsten vertreten. Die Gruppen "VT/VF idiopathischer Genese" (n=8) und "VT/VF bei angeborenen Herzfehlern" (n=7) waren am geringsten besetzt. ICD-Implantationen bei Kardiomyopathien erfolgten bei 18 Patienten. Innerhalb der Gruppe der Ionenkanalerkrankungen wurden Patienten mit Long-QT-Syndrom (LQTS) anhand ihrer QTc-Zeit vor der ersten Medikamenteneinnahme in zwei Untergruppen unterteilt. Die weitere Unterteilung in den jeweiligen Diagnosegruppen ist ebenfalls in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Diagnosegruppen der am Universitätsklinikum Münster implantierten ICDs von 1994 bis 2013. (ARVCM=arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, CPVT=katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie, DCM=dilatative Kardiomyopathie, HNOCM=hypertroph-nicht-obstruktive Kardiomyopathie, HOCM=hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, LQTS=Long-QT-Syndrom, TGA=Transposition großer Arterien, VF=ventrikuläres Flattern/Flimmern, VT=ventrikuläre Tachykardie, ms=Millisekunden, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Diagnosegruppe	n	%
VT/VF bei angeborenen Herzfehlern	7	12
Fallot'sche Tetralogie	2	3
TGA, TGA mit infundibulärer Pulmonalstenose	3	5
singulärer Ventrikel mit Transpositionsstellung der Gefäße	1	2
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	1	2
Ionenkanalerkrankungen	25	43
LQTS	14	24
<500ms	8	14
>500ms	6	10
CPVT	7	12
Brugada-Syndrom	4	7
Kardiomyopathien	18	31
DCM	4	7
HOCM/HNOCM	9	16
ARVCM	5	9
VT/VF idiopathischer Genese	8	14

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Grunderkrankung zeigten 84% der Patienten kardial bedingte Symptome. Das häufigste Symptom war eine stattgehabte Reanimation in 52%, gefolgt von Synkopen in 26%. Leichte Symptome wie Schwindel oder Palpitationen wiesen 7% der Patienten auf. Tabelle 3 zeigt die Verteilung.

Tabelle 3: Symptome bei Erstdiagnose der Grunderkrankung. (n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Symptomklasse	n	%
Mit Symptomen	49	84
Palpitationen	1	2
Schwindel	3	5
Synkope	15	26
Reanimation	30	52
Ohne Symptome	9	16

Vor Implantation des ICD hatten 76% der Patienten eine dokumentierte Episode mit ventrikulärer Tachykardie oder ventrikulärem Flimmern (VT/VF). Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten aufgeschlüsselt für die einzelnen Gruppen.

Tabelle 4: VT/VF vor ICD-Implantation. (ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Diagnosegruppe	VT/VF vor ICD			
	ja		nein	
	n	%	n	%
VT/VF bei angeborenen Herzfehlern	7	12	0	0
Ionenkanalerkrankungen	19	33	6	10
Kardiomyopathien	10	17	8	14
VT/VF idiopathischer Genese	8	14	0	0
Gesamt	44	76	14	24

Die Reanimationsereignisse vor Implantation des ICD werden für die einzelnen Gruppen in Tabelle 5 aufgeschlüsselt.

Tabelle 5: Funktioneller Herzstillstand mit Reanimation vor ICD-Implantation. (ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Diagnosegruppe	Herzstillstand mit Reanimation vor ICD			
	ja		nein	
	n	%	n	%
VT/VF bei angeborenen Herzfehlern	6	10	1	2
Ionenkanalerkrankungen	12	21	13	22
Kardiomyopathien	7	12	11	19
VT/VF idiopathischer Genese	5	9	3	5
Gesamt	30	52	28	48

Nach der Erstvorstellung wurde bei 57% der Patienten innerhalb der ersten Woche die Diagnose der Grunderkrankung gestellt und bei 81% der Patienten innerhalb des ersten Monats (Median 0,2 Monate, Spannweite 0 bis 98 Monate). In einem Fall konnte erst nach acht Jahren die endgültige Diagnose gestellt werden. Es handelte sich hierbei um eine katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT). Die Erstvorstellung fand bei diesem Fall im Jahr 1992 statt, die endgültige Diagnosestellung gelang erst im Jahr 2001. Die mediane Dauer zwischen Erstvorstellung und Diagnosestellung gegliedert für die einzelnen Gruppen ist in Tabelle 6 dargestellt. In der Gruppe "Ionenkanalerkrankungen" war die mediane Dauer bis zur Diagnosestellung mit 0,9 Monaten am längsten. Im Vergleich hierzu waren in den Gruppen "Kardiomyopathien" und "VT/VF bei angeborenen Herzfehlern" die Zeiten zwischen Erstvorstellung und Diagnosestellung erheblich kürzer (Median 0,0 Monate), ebenso in der Gruppe "VT/VF idiopathischer Genese" (Median 0,4 Monate). Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 6: Zeitdauer zwischen Erstvorstellung bis Diagnosestellung (Monate), Lagemaßvergleich. Test zur Überprüfung der Signifikanz: ¹H-Kruskal-Wallis-Test. Höchst-signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) sind mit drei Sternen gekennzeichnet. (VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern)

Zeit Erstvorstellung bis Erstdiagnose (Monate)	Median
Diagnosegruppe	
VT/VF bei angeborenen Herzfehlern	0,0
Ionenkanalerkrankungen	0,9
Kardiomyopathien	0,0
VT/VF idiopathischer Genese	0,4

Signifikanzniveau: ¹ $p < 0,001$ ***

Die Zeitdauer zwischen der Diagnosestellung und der Implantation des ICD ist in Abbildung 4 dargestellt. Nach Diagnosestellung wurde ein ICD in 64% der Fälle innerhalb der ersten sechs Monate implantiert, in 69% innerhalb des ersten Jahres. Bei 26% der Patienten wurde der ICD in einem Zeitraum von einem bis sieben Jahren nach Diagnosestellung implantiert. Am häufigsten kam dies vor bei Ionenkanalerkrankungen (LQTS n=8, CPVT n=1), gefolgt von Kardiomyopathien (HOCM/HNOCM n=3, DCM n=2) und angeborenen Herzfehlern (Fallot'sche Tetralogie n=1). In drei Fällen, die bereits früh nach Geburt diagnostiziert wurden, kam es erst nach 12 Jahren (Romano-Ward-Syndrom), 13 Jahren (HOCM) bzw. nach 14 Jahren (TGA) zur ICD-Implantation. Dennoch betrug die Dauer zwischen der Diagnosestellung und einer ICD-Implantation im Median nur 1,0 Monate. Entsprechend groß war die Spannweite zwischen 0 und 170 Monaten.

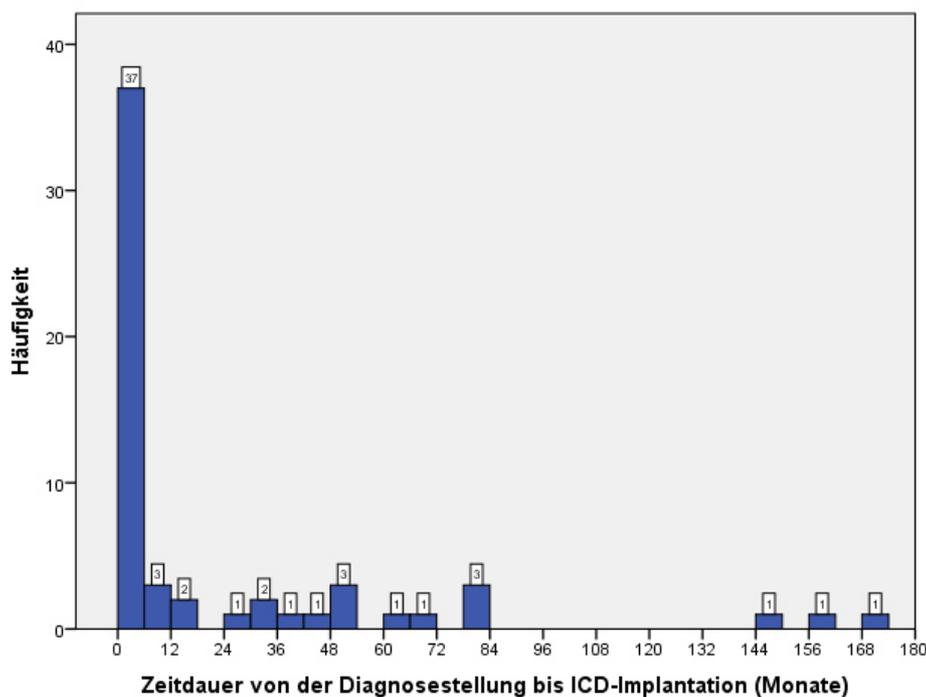


Abbildung 4: Zeitdauer von der Diagnosestellung bis zu einer ICD-Implantation (Monate), dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben jeweils die absoluten Häufigkeiten an.

Die mediane Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und ICD-Implantation, gegliedert für die einzelnen Diagnosegruppen, ist in Tabelle 7 dargestellt. Es zeigte sich bei den Diagnosegruppen "Ionenkanalerkrankungen" und "Kardiomyopathien" eine mediane Dauer von 2,2 bzw. 1,8 Monaten. Dahingegen war in den Diagnosegruppen "VT/VF idiopathischer Genese" und "VT/VF bei angeborenen Herzfehlern" die mediane Dauer mit 0,2 bzw. 0,3 Monaten deutlich kürzer. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($p=0,081$).

Tabelle 7: Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und ICD-Implantation (Monate), Lagemaßvergleich. Test zur Überprüfung der Signifikanz: ¹H-Kruskal-Wallis-Test. (VF= ventrikuläres Flimmern, VT=ventrikuläre Tachykardie)

Zeit Diagnosestellung bis ICD-Implantation (Monate)	Median
Diagnosegruppe	
VT/VF bei angeborenen Herzfehlern	0,30
Ionenkanalerkrankungen	2,20
Kardiomyopathien	1,80
VT/VF idiopathischer Genese	0,20

Signifikanzniveau: ¹ $p=0,081$

Die Indikation zur ICD-Implantation wurde bei 49 Patienten (84%) als Sekundärprophylaxe gestellt, bei neun Patienten (16%) als Primärprophylaxe.

Die implantierten ICDs hatten bei 54 Patienten transvenöse und bei jeweils zwei Patienten epikardiale bzw. subkutane Sonden, siehe dazu Tabelle 8. Die epikardialen ICDs wurden bei einer Patientin mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien (TGA) im Alter von 16 Jahren und bei einem Patienten mit LQTS3 im Alter von drei Jahren implantiert. Bei letzterem Patienten wurde später im Rahmen einer Revision auf eine transvenöse Stimulationselektrode gewechselt und die epikardiale Elektrode als Sense-Elektrode belassen. Diese Implantationen fanden in den Jahren 2002 und 2006 statt. Die beiden subkutanen ICDs wurden im Jahr 2013 implantiert. Die beiden männlichen Patienten hatten als Diagnose ein familiäres LQTS1 bzw. eine familiäre HOCM; die subkutanen ICDs wurden im Alter von 15 bzw. zwölf Jahren implantiert.

Nur vier Aggregate waren reine ICDs, nämlich die beiden subkutanen ICD-Systeme sowie zwei transvenöse ICD-Systeme. Alle anderen ICDs verfügten über eine zusätzliche Schrittmacherfunktion.

Tabelle 8: Initial Implantierte ICD-Typen. (ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

ICD-Typ	n	%
transvenös	54	93
epikardial	2	3
subkutan	2	3

Von den initial implantierten ICDs hatten 48 Patienten (83%) ein Einkammer-System, zehn Patienten (17%) ein Zweikammer-System.

Inklusive aller nachfolgenden Revisionen kamen die Systeme von acht Herstellern zum Einsatz. Es wurden insgesamt 116 Aggregate implantiert. Am häufigsten (n=40) wurden Geräte der Firma Medtronic implantiert, gefolgt von Guidant (n=21) und St. Jude Medical (n=20). Die übrigen Aggregate verschiedener Hersteller sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Die genauen Modellbezeichnungen sind in Tabelle 25 im Anhang 9.1 dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl implantierter ICDs pro Hersteller. (CPI = Cardiac Pacemakers, Inc., ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

ICD-Hersteller	n	%
Biotronik	5	4
Boston Scientific	10	9
Cameron Health	2	2
CPI	11	10
Guidant	21	18
Medtronic	40	34
St. Jude Medical	20	17
Ventitrex	7	6
Gesamt	116	100

Im Beobachtungszeitraum vom Oktober 1994 bis zum Oktober 2013 wurden 40% der Aggregate in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums implantiert, 60% in der zweiten Hälfte ab Mai 2004. Abbildung 5 zeigt die absoluten Häufigkeiten der Implantationen in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraums.

Aus diesen Daten ermittelte sich mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse eine Zunahme von 0,117 Implantationen pro Jahr am Universitätsklinikum Münster. Diese Zunahme war signifikant ($p=0,043$) (Abbildung 5).

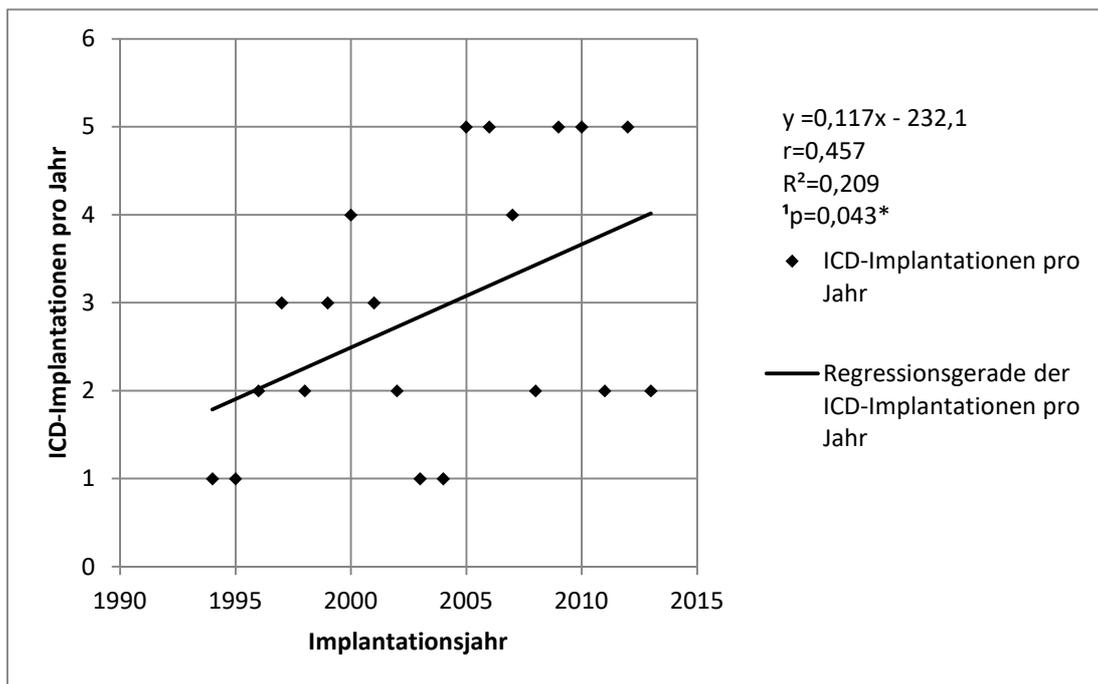


Abbildung 5: Lineare Regressionsanalyse für das Item "ICD-Implantationen pro Jahr", dargestellt in einem Punktdiagramm. Dargestellt sind die einzelnen Wertekombinationen sowie die Regressionsgerade der linearen Regressionsanalyse mit dem Prädiktor "Implantationsjahr" und der Zielgröße "ICD-Implantationen pro Jahr". Test zur Überprüfung der Signifikanz: ¹ANOVA. Alle signifikanten Ergebnisse (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind schwarz gedruckt und mit einem Stern gekennzeichnet. Statistische Parameter: y =Modellgleichung, r =Regressionskoeffizient, R^2 =Bestimmtheitsmaß, p =Signifikanzniveau. (ANOVA=analysis of variance)

Das mittlere Alter bei Implantation betrug $14,0 \pm 3,3$ Jahre, siehe dazu Abbildung 6. Am häufigsten wurden ICDs bei Kindern in der Altersgruppe der 15- bis 17,5-jährigen ($n=21$) implantiert. Vor dem Ende ihres zehnten Lebensjahres erhielten insgesamt neun Patienten einen ICD. Nur ein Patient erhielt einen ICD vor seinem fünften Lebensjahr.

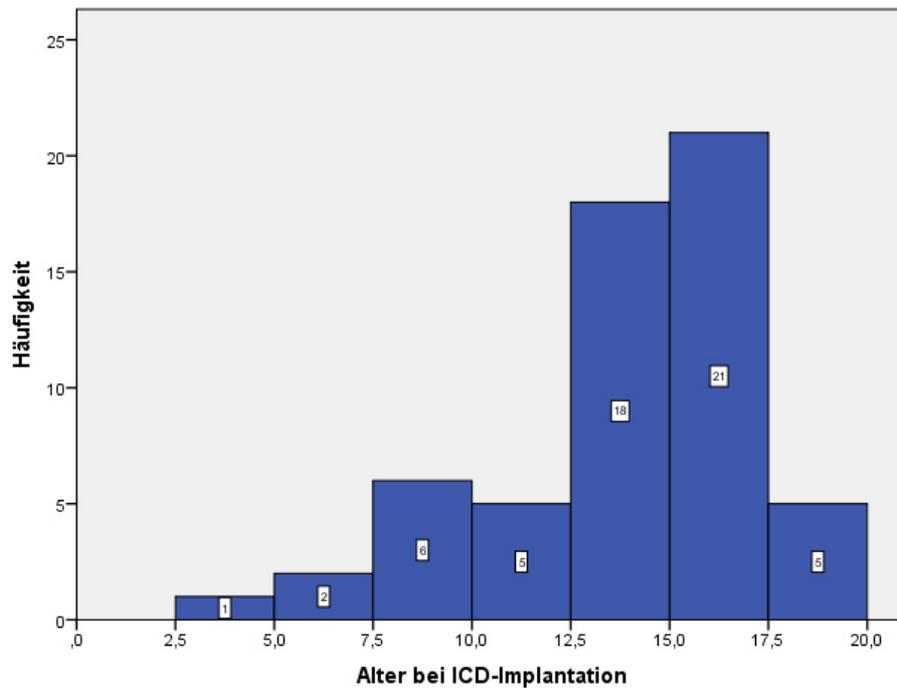


Abbildung 6: Alter bei ICD-Implantation, dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben jeweils die absoluten Häufigkeiten in den verschiedenen Altersgruppen an.

Abbildung 7 zeigt eine Kaplan-Meier-Funktion, welche das Event-freie Überleben des Patientenkollektivs darstellt. 30 der insgesamt 58 Patienten (52%) hatten kein Event im Beobachtungszeitraum und wurden daher als zensierte Daten bezeichnet. Das mediane Event-freie Überleben im Patientenkollektiv betrug 4,8 Jahre (\pm Standardfehler 1,7 Jahre). Es zeigten sich weder zwischen den Geschlechtern ($p=0,361$) noch zwischen den Diagnosegruppen ($p=0,995$) signifikante Unterschiede.

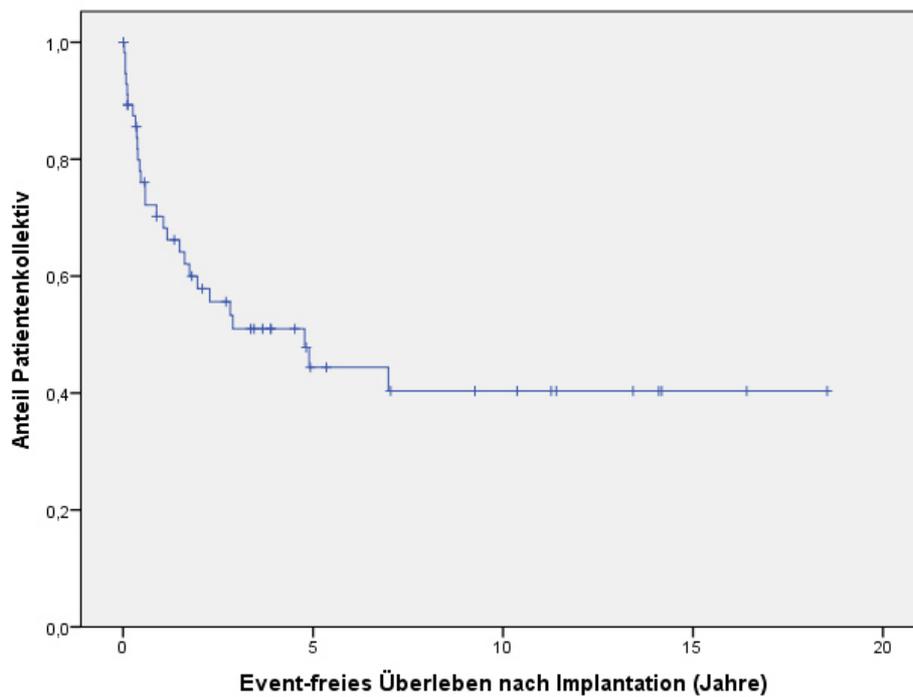


Abbildung 7: Event-freies Überleben nach Implantation (Jahre), dargestellt als Kaplan-Meier-Funktion. Als Event wurde ein adäquates Schockereignis oder der Tod des Patienten gewertet. Zensierte Daten sind durch vertikale Striche gekennzeichnet.

Unerwünschte Ereignisse in Form von inadäquaten Schocks bzw. ATP-Stimulation und sonstige Komplikationen in Zusammenhang mit der ICD-Behandlung traten bei insgesamt 27 Patienten (47%) auf. Die genaue Aufschlüsselung ist in Tabelle 10 dargestellt. Während des Follow-Up wurden 98 Ereignisse dokumentiert. Inadäquate Schockereignisse (n=49) waren am häufigsten. Inadäquate ATP-Ereignisse traten in 29 Fällen auf. Infektionen der ICDs hatten zwei Patienten, die mehr als 30 Tage nach der Implantation auftraten. Bei drei Patienten wurden die Geräte aufgrund bekannt gewordener technischer Probleme der verwendeten Serie durch die Hersteller zurückgerufen. Hierbei handelte es sich um Geräte der Firmen Medtronic, St. Jude Medical und Ventitrex. Zu Sonden- oder Kabeldefekten kam es im Verlauf bei 15 Patienten. Die mediane Dauer von der ICD-Implantation bis zu einem solchen Sonden- oder Kabeldefekt betrug 24,1 Monate.

Tabelle 10: Komplikationen der ICD-Behandlung in der Beobachtungsgruppe. (ATP=antitachykardes Pacing, ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Art der Komplikation	n	%
Inadäquates Schockereignis	49	50
Inadäquates ATP-Ereignis	29	30
Sonden-/Kabeldefekt	15	15
Herstellerrückruf	3	3
Infektion	2	2
Gesamt	98	100

Zum Ende der hier dargestellten Studie erhielten 81% der Patienten eine zusätzliche medikamentöse Therapie. Die eingesetzten Antiarrhythmika sind in Tabelle 11 aufgelistet. Überwiegend handelte es sich um Betablocker (63%).

Tabelle 11: Eingesetzte antiarrhythmische Arzneimittel. Die jeweils angegebene Klasse bezieht sich auf die Klassifikation von Antiarrhythmika nach Vaughan Williams. (n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Art des Arzneimittels	n	%
Propafenon/Flecainid (Klasse Ic)	8	12
Betablocker (Klasse II)	43	63
Amiodaron/Sotalol (Klasse III)	10	15
Verapamil (Klasse IV)	1	1
Digitalis	6	9

Im Follow-Up kam es unter ICD-Behandlung bei 20 Patienten (34%) zu Synkopen und bei 32 Patienten (55%) zu VT/VF (siehe Abbildung 8).

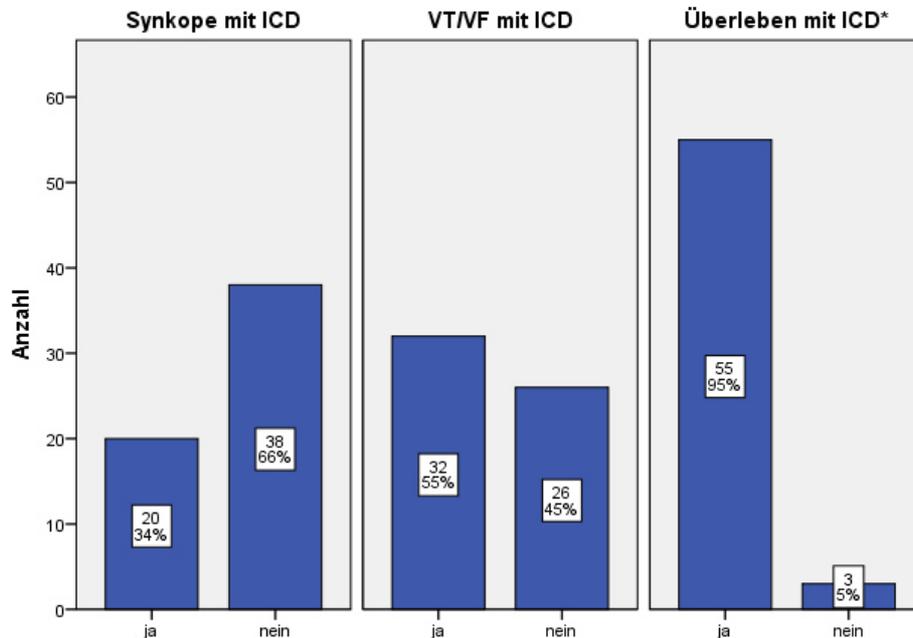


Abbildung 8: Gruppierter Darstellung der Items "Synkope mit ICD", "VT/VF mit ICD" und "Überleben mit ICD" innerhalb des Beobachtungszeitraums. Dargestellt in einem gruppierten Balkendiagramm sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Kategorien. *Bei einem Todesfall war der ICD auf Patientenwunsch im Vorfeld explantiert worden. (ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern)

Drei Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Keiner dieser Todesfälle war durch ein Versagen des ICD oder direkte Komplikationen der ICD-Therapie bedingt. In einem Fall kam es zum Tod unter respiratorischer Insuffizienz bei rezidivierenden Pneumonien. Als kardiale Grunddiagnose bestand eine VT/VF bei singulärem Ventrikel mit Transpositionsstellung der großen Gefäße. Der zweite Todesfall ereignete sich nach einem hypoxischen Hirnschaden bei protrahierter Reanimation vermutlich wegen Herzrhythmusstörungen, die nach Explantation des ICD auftraten. Die Explantation war auf dringenden Wunsch des Patienten und seiner Erziehungsberechtigten vorgenommen worden, nachdem es zu zahlreichen inadäquaten Schockereignissen innerhalb eines Jahres gekommen war. Die Diagnose, welche die Indikation zur Implantation eines ICD stellte, war nach damaligem Wissensstand eine Kardiomyopathie ungeklärter Ursache bei komplexem Brady-Tachy-

Syndrom mit polytoper ventrikulärer Tachykardie. Erst später konnte die Diagnose eines LQTS6 durch molekulargenetische Diagnostik gestellt werden. Der dritte Todesfall ereignete sich im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung zur Untersuchung von Vorhofflattern. Darunter kam es zu ventrikulärer Tachykardie mit rascher myokardialer Dekompensation. Während der weiteren Behandlung auf der Intensivstation entwickelte sich ein septischer Schock mit Multiorganversagen und erneut rezidivierendes Kammerflimmern, welches schließlich nicht terminiert werden konnte. Die Indikation für die ICD-Implantation war eine familiäre dilatative Kardiomyopathie mit ventrikulärer Extrasystolie/VT.

3.2 Schockereignisse und das Auftreten von antitachykardem Pacing

3.2.1 Schockereignisse insgesamt

Schockereignisse konnten während des Beobachtungszeitraums bei 36 Patienten (62%) registriert werden. Tabelle 12 fasst das Auftreten adäquater und inadäquater Schockereignisse zusammen. Die meisten Patienten hatten nur wenige Schockereignisse. Die Patienten mit ein bis zwei sowie drei bis zehn Schockereignissen machten mit jeweils 16 Patienten (28%) den größten Anteil aus. Statistische Lagemaße zur Verteilung der Schockereignisse für das gesamte Patientenkollektiv eingeschlossen der Patienten ohne Schockereignisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit Schockereignissen sowie Anzahl der Schockereignisse pro Patient. (n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Status Schockereignis	n	%
Ohne Schockereignisse	22	38
Mit Schockereignissen, davon	36	62
1x	8	14
2x	8	14
3-5x	9	16
6-10x	7	12
11-20x	3	5
39x	1	1

Tabelle 13: Anzahl der Schockereignisse pro Patient. Obwohl es sich um keine normalverteilten Merkmale handelt, sind zur Veranschaulichung Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. (SD=Standardabweichung)

Anzahl Schockereignisse pro Patient	Mittelwert ± SD	Median	Maximum
insgesamt	3,4 ± 6,3	1,0	39
adäquat	2,6 ± 5,8	0,0	39
inadäquat	0,8 ± 2,4	0,0	16

3.2.2 Adäquate Schockereignisse

Adäquate Schocks wurden an 28 Patienten (48%) abgegeben. Ausschließlich adäquate Schockereignisse traten bei 19 Patienten (33%) auf. Sowohl adäquate wie auch inadäquate Schockereignisse hatten neun Patienten (15%), siehe dazu Tabelle 14. Die meisten Patienten hatten nur ein oder zwei adäquate Schockereignisse (n=13, 22%). Der Median für das gesamte Patientenkollektiv, eingeschlossen der Patienten ohne adäquate Schockereignisse, lag bei 0,0 adäquaten Schockereignissen (siehe Tabelle 13). Der Median in der Gruppe der Patienten mit adäquaten Schockereignissen betrug 3,0 (Spannweite 1-39). Sehr viele Schockereignisse hatten nur einzelne Patienten. In der Gruppe der adäquaten Schockereignisse betraf dies eine weibliche Patientin mit rezidivierender VT/VF im Rahmen eines Andersen-Syndroms einhergehend mit biventrikulärer dilatativer Kardiomyopathie (DCM). Die Patientin hatte ihren ersten ICD im Jahr 1998 erhalten. Während ihres Follow-Up kam es zu 39 adäquaten Schockereignissen. Von diesen traten 25 innerhalb der ersten acht Monate nach der ICD-Implantation auf, allein an zwei Tagen kam es zu fünf bzw. drei Schockereignissen. Inadäquate Schockereignisse wurden bei dieser Patientin nicht dokumentiert. Bei einem männlichen Patienten mit Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom wurden insgesamt 17 adäquate Schockereignisse verzeichnet. Dessen ICD war im Jahr 2005 implantiert worden. Zwischen den Jahren 2007 und 2012 kam es zu den 17 Ereignissen, davon sieben im Jahr 2009. Im Jahr 2008 hatte dieser Patient auch ein inadäquates Schockereignis durch T-Wellen Oversensing.

Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit adäquaten Schockereignissen sowie Anzahl der adäquaten Schockereignisse pro Patient. (n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Status Schockereignis	n	%
Ohne adäquate Schockereignisse	30	52
Mit adäquaten Schockereignissen, davon	28	48
1x	6	10
2x	7	12
3-5x	7	12
6-10x	5	9
11-20x	2	3
39x	1	2

3.2.3 Inadäquate Schockereignisse

Inadäquate Schockereignisse erlitten 17 Patienten (29%). Ausschließlich inadäquate Schockereignisse hatten 8 Patienten (14%). Die meisten Patienten hatten nur ein inadäquates Schockereignis (n=9, 16%), siehe dazu Tabelle 15. Die mediane Anzahl inadäquater Schockereignisse über alle Patienten betrug 0,0, siehe dazu auch Tabelle 13. In der Gruppe der Patienten mit inadäquaten Schockereignissen betrug der Median 1,0 (Spannweite 1-16). Bei einem Patienten kam es zu 16 inadäquaten Schockereignissen. Hierbei handelte sich um den bereits genannten männlichen Patienten, dessen Familie sich aufgrund dieser Ereignisse zur Explantation des ICD entschloss und der im weiteren Verlauf wahrscheinlich an einer Tachykardie verstarb. Die 16 inadäquaten Schockereignisse waren innerhalb von sechs Wochen nach Implantation des ICD im Jahr 1997 aufgetreten. Ursächlich für die inadäquaten Schockereignisse dieses Patienten waren in allen Fällen supraventrikuläre Tachykardien mit Herzfrequenzen von 200-220 Schlägen/min. Damals war es nicht möglich den implantierten ICD so zu programmieren, dass er auf supraventrikuläre Tachykardien dieser Art nicht mit Schockabgabe reagierte. Bei diesem Patienten wurden auch drei adäquate Schockereignisse dokumentiert.

Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit inadäquaten Schockereignissen sowie Anzahl der inadäquaten Schockereignisse pro Patient. (n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Status Schockereignis	n	%
Ohne inadäquate Schockereignisse	41	71
Mit inadäquaten Schockereignissen, davon	17	29
1x	9	16
2x	2	3
3x	2	3
4x	1	2
5x	2	3
16x	1	2

Aus den vorliegenden Daten ließ sich mittels negativ binomialer Regression die zu erwartende Anzahl inadäquater Schockereignisse als Modell mit folgendem Zusammenhang errechnen:

$$\text{Erwartete Anzahl inadäquater Schockereignisse} \sim e^{(-0,056 \cdot \text{Beobachtungsjahr})}$$

Tabelle 16 stellt die vollständigen Modellparameter zusammen:

Tabelle 16: Statistische Kenngrößen für ein allgemeines gemischtes lineares Modell mit dem Kriterium "Anzahl inadäquate Schockereignisse" und den Prädiktoren "Beobachtungsjahr", "Schockanzahl insgesamt" und "Geschlecht (weiblich)". Werte sind auf drei Nachkommastellen gerundet.

Modellparameter	Schätzer	95% Konfidenzintervall		p-Wert
		2.5 %	97.5 %	
Beobachtungsjahr	-0,056	-0,168	0,056	0,323
Geschlecht (weiblich)	-0,408	-1,426	0,610	0,432
Schockanzahl insgesamt	1,069	0,443	1,696	<0,001
(Intercept)	-2,410	-4,204	-0,616	0,008

Für den Prädiktor "Beobachtungsjahr" ergab sich ein Koeffizient von $r=-0,056$ bei einem p-Wert von $p=0,323$. Bedingt durch den hohen p-Wert ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der beobachteten Abnahme der inadäquaten Schockereignisse und dem Beobachtungsjahr herstellen. Der Koeffizient des Prädiktors "Geschlecht (weiblich)" lag bei $r=-0,408$ bei einem p-Wert von $p=0,432$. Daher konnte auch in diesem Fall kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Zahl inadäquater Schockereignisse hergestellt werden. Für den Confounder "Schockanzahl insgesamt" ergab sich ein Koeffizient von $r=1,069$. Bei einem p-Wert von $p \leq 0,001$ handelte es sich um einen hoch-signifikanten Zusammenhang. Im Anhang 9.3 findet sich die vollständige Modellformel unter Einbeziehung der genannten Parameter.

Die Ursachen für inadäquate Schockereignisse waren supraventrikuläre Tachykardien, T-Wellen Oversensing, Sonden- oder Kabeldefekte und unbekannte Ursachen. Supraventrikuläre Tachykardien waren die häufigste Ursache. Die Hälfte der acht Patienten mit mehr als nur einem inadäquaten Schockereignis erlitten dieses wegen supraventrikulärer Tachykardien. Die Verteilung der übrigen Ursachen inadäquater Schockereignisse ist in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Klasse der inadäquaten Schockereignisse. (SVT=supraventrikuläre Tachykardie, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Inadäquate Schockereignisse bei	n	%
SVT	9	53
T-Wellen Oversensing	3	18
Sonden- oder Kabeldefekten	2	11
unbekannt	3	18
Gesamt	17	100

3.2.4 Zeitliches Auftreten der Schockereignisse

Adäquate Schockereignisse traten bei 57% der Patienten zum ersten Mal innerhalb eines Jahres auf, siehe dazu Abbildung 9. Bei zwei Patienten traten diese erst nach vier Jahren, bei einem Patienten erst nach sechs Jahren auf. Die mediane Dauer bis zu dem Auftreten des ersten adäquaten Schocks betrug für das Patientenkollektiv 0,6 Jahre (Spannweite 0,0-7,0 Jahre).

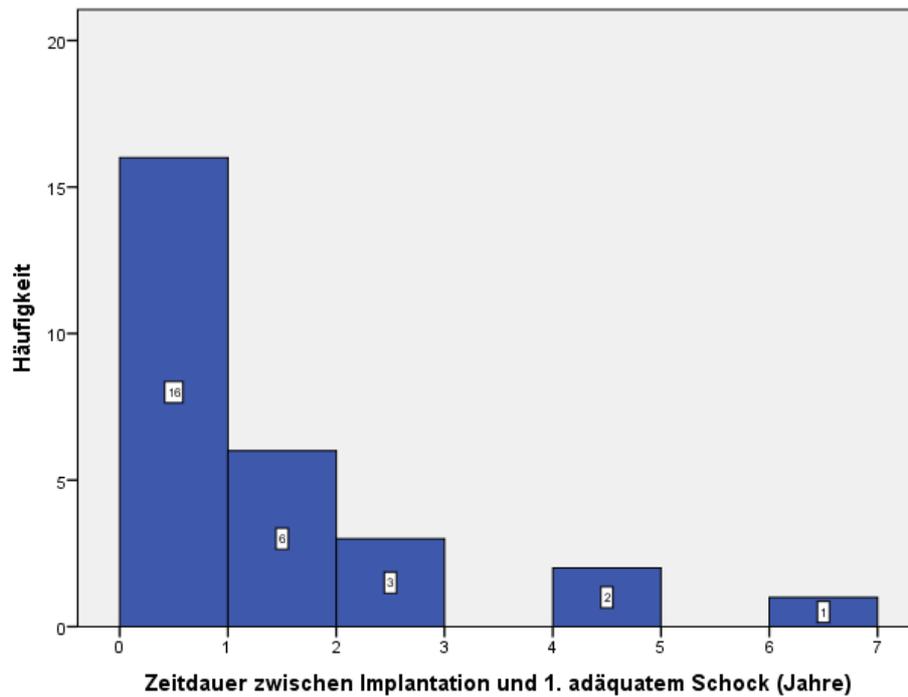


Abbildung 9: Zeitdauer zwischen Implantation und 1. adäquatem Schockereignis (Jahre) im Beobachtungszeitraum, dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben die jeweiligen absoluten Häufigkeiten an.

Für die Zeitdauer zwischen ICD-Implantation und dem ersten inadäquaten Schockereignis zeigt Abbildung 10 ein ähnliches Bild. Innerhalb der ersten beiden Jahre kam es bei 59% der Patienten mit inadäquaten Schockereignissen (n=10) zum ersten inadäquaten Schockereignis. Nur drei Patienten hatten erst fünf Jahre nach der Implantation das erste inadäquate Schockereignis. Es ergab sich für das Patientenkollektiv eine mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten inadäquaten Schocks nach der Implantation von 1,7 Jahren (Spannweite 0,0-7,0 Jahre).

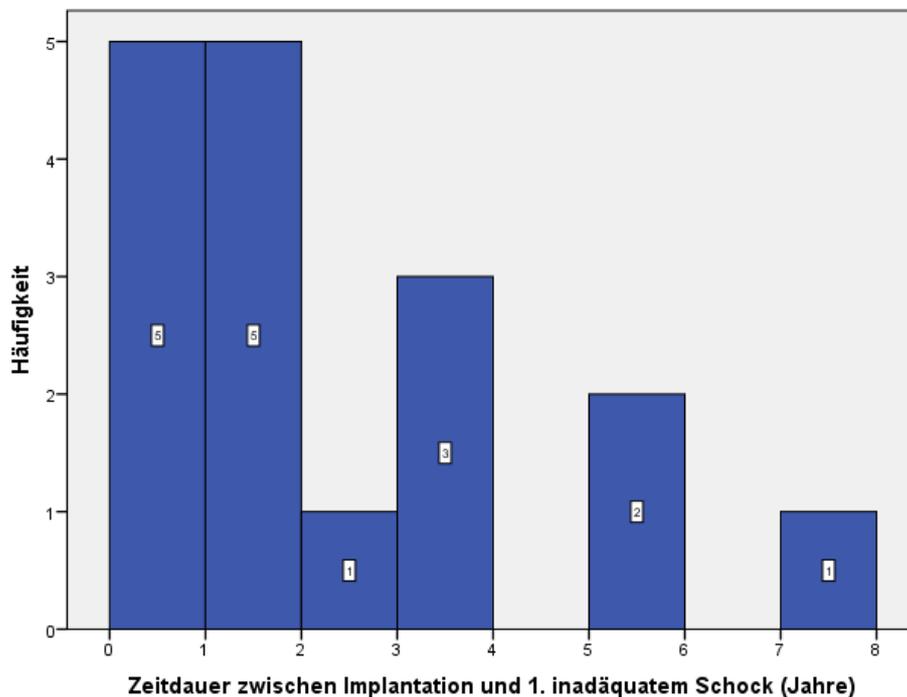


Abbildung 10: Zeitdauer zwischen Implantation und 1. inadäquatem Schockereignis (Jahre) im Beobachtungszeitraum, dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben die jeweiligen absoluten Häufigkeiten an.

Das mediane Alter beim Auftreten inadäquater Schockereignisse betrug im Patientenkollektiv 14,7 Jahre (Spannweite 5,4-23,1 Jahre). Am häufigsten wurden inadäquate Schockereignisse in der Gruppe der 7,5-10-jährigen beobachtet. Genauer ist in Abbildung 11 dargestellt.

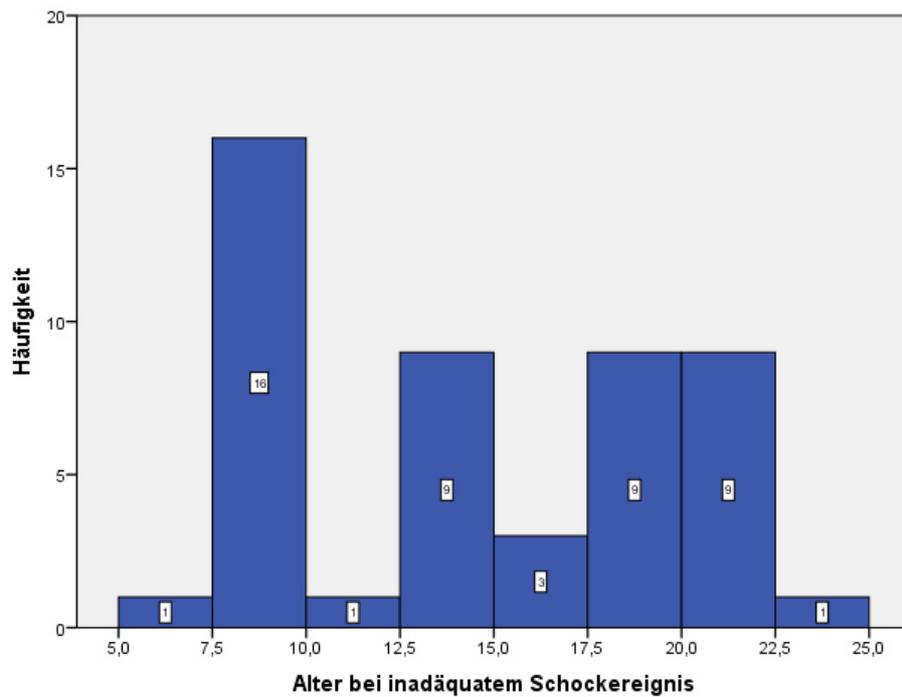


Abbildung 11: Alter bei inadäquatem Schockereignis, dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben die jeweiligen absoluten Häufigkeiten in den Altersgruppen an.

3.2.5 Gruppenvergleiche zu Schockereignissen

Für das Item "Adäquater Schock ja/nein" wurden Gruppenvergleiche durchgeführt, siehe dazu Tabelle 18. Hinsichtlich des Geschlechts und des Alters bei Implantation gab es keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten adäquater Schockereignisse. In der Diagnosegruppe "Ionenkanalerkrankungen" fand sich der höchste Anteil adäquater Schockereignisse (n=13). Hinsichtlich des Items "QTc-Zeit bei LQTS" hatte die Gruppe "QTc <500ms" zwar mehr adäquate Schockereignisse (n=4), statistisch signifikant war dies jedoch nicht (P=1,000).

Zur Sekundärprophylaxe bekamen 49 Patienten einen ICD implantiert, bei 25 von diesen kam es zu adäquaten Schockereignissen. In der Gruppe "Primärprophylaxe" erlebten 3 von insgesamt 9 Patienten adäquate Schockereignisse. Diese Gruppenunterschiede waren bei den insgesamt geringen Zahlen nicht signifikant.

Tabelle 18: "Adäquater Schock ja/nein", Häufigkeits- und Lagemaßvergleiche. Tests zur Überprüfung der Signifikanz: ¹t-Test, ²exakter Test nach Fisher. (LQTS=Long-QT-Syndrom, ms=Millisekunden, MW=Mittelwert, n=absolute Häufigkeiten, QTc=frequenzkorrigierte QT-Zeit, SD=Standardabweichung, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern, y=Jahre)

Merkmale	Adäquater Schock: ja (n=28)	Adäquater Schock: nein (n=30)	Signifikanzniveau
Geschlecht, n			² p=1,000
männlich	16	17	
weiblich	12	13	
Alter bei Implantation, y	MW 13,4 ± SD 3,8	MW 14,5 ± SD 2,7	¹ p=0,186
Diagnosegruppe, n			² p=0,872
VT/VF bei Herzfehler	4	3	
Ionenkanalerkrankungen	13	12	
Kardiomyopathien	8	10	
idiopathische VT/VF	3	5	
QTc-Zeit bei LQTS, n			² p=1,000
<500ms	4	4	
>500ms	3	3	
Prophylaxe, n			² p=0,473
primär	3	6	
sekundär	25	24	

Tabelle 19 stellt für die einzelnen Gruppen das Auftreten inadäquater Schockereignisse zusammen. Es erlitten 10 männliche und 7 weibliche Patienten inadäquate Schockereignisse. Innerhalb der vier Diagnosegruppen konnten in der Gruppe "Ionenkanalerkrankungen" am häufigsten (n=9) inadäquate Schockereignisse registriert werden. Im Gegensatz dazu, erlitten Patienten in der Gruppe "VT/VF idiopathischer Genese" keine inadäquaten Schockereignisse.

Beim Vergleich der ICD-Typen kam es in der Gruppe der subkutanen ICDs nicht zu inadäquaten Schockereignissen. Dahingegen erlitten beide Patienten mit epikardialen ICDs inadäquate Schockereignisse (ein bzw. drei). In der Gruppe der transvenösen ICDs kam es bei 15 Patienten zu inadäquaten Schockereignissen. Hinsichtlich des Alters bei Implantation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne inadäquaten Schockereignissen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen "Einkammer-ICD" und "Zweikammer-ICD" waren nicht signifikant für inadäquate Schockereignisse.

Tabelle 19: "Inadäquater Schock ja/nein", Häufigkeits- und Lagemaßvergleiche. Tests zur Überprüfung der Signifikanz: ¹t-Test, ²exakter Test nach Fisher. (ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, MW=Mittelwert, n=absolute Häufigkeiten, SD=Standardabweichung, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern, y=Jahre)

Merkmale	Inadäquater Schock: ja (n=17)	Inadäquater Schock: nein (n=41)	Signifikanzniveau
Geschlecht, n			² p=1,000
männlich	10	23	
weiblich	7	18	
Alter bei Implantation, y	MW 13,0 ± SD 3,8	MW 14,4 ± SD 3,0	¹ p=0,161
Diagnosegruppe, n			² p=0,067
VT/VF bei Herzfehler	4	3	
Ionenkanalerkrankungen	9	16	
Kardiomyopathien	4	14	
idiopathische VT/VF	0	8	
ICD-Typ, n			² p=0,159
transvenös	15	39	
epikardial	2	0	
subkutan	0	2	
Ein-/Zweikammer-ICD, n			² p=0,050
Einkammer-	11	37	
Zweikammer-	6	4	

Für das Item "Medianes Alter bei inadäquatem Schockereignis" wurden ebenfalls Gruppenvergleiche durchgeführt, siehe dazu Tabelle 20. Männliche Patienten hatten bei einem inadäquaten Schockereignis ein medianes Alter von 9,5 Jahren. Dahingegen lag das mediane Alter der Patientinnen bei einem inadäquaten Schockereignis bei 18,5 Jahren. Dieser Unterschied war hoch-signifikant ($p < 0,001$).

In der Diagnosegruppe "Ionenkanalerkrankungen" war das Durchschnittsalter bei einem inadäquaten Schockereignis mit einem Median von 9,1 Jahren am geringsten. Im Vergleich hierzu lag der Median bei der Diagnosegruppe "Kardiomyopathien" bei 19,3 Jahren, in der Gruppe "VT/VF bei angeborenen Herzfehlern" bei 21,1 Jahren. Diese Unterschiede waren hoch-signifikant ($p < 0,001$).

Im Gruppenvergleich der verschiedenen ICD-Typen ergaben sich für das Item "Medianes Alter bei inadäquatem Schockereignis (Jahre)" keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 20: "Medianes Alter bei Inadäquatem Schock (Jahre)", Lagemaßvergleiche. Tests zur Überprüfung der Signifikanz: ¹Mann-Whitney-U-Test, ²H-Kruskal-Wallis-Test. Alle signifikanten Ergebnisse (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind schwarz gedruckt. Hoch-signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,001$) sind mit drei Sternen gekennzeichnet. (ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläres Flimmern, y=Jahre)

Alter bei inadäquatem Schockereignis (Jahre)	Median	Signifikanzniveau
Geschlecht, y		¹ $p < 0,001^{***}$
männlich	9,5	
weiblich	18,5	
Diagnosegruppe, y		² $p < 0,001^{***}$
VT/VF bei Herzfehler	21,1	
Ionenkanalerkrankungen	9,1	
Kardiomyopathien	19,3	
idiopathische VT/VF	-	
ICD-Typ, y		² $p = 0,672$
epikardial	19,3	
transvenös	14,4	
subkutan	-	

3.2.6 Antitachykardes Pacing

Antitachykardes Pacing (ATP) konnte innerhalb des Beobachtungszeitraums bei 21 Patienten (36%) dokumentiert werden. Ausschließlich adäquate ATP-Ereignisse hatten zehn Patienten. Inadäquate ATP-Ereignisse hatten elf Patienten, davon zehn Patienten ausschließlich inadäquate und nur ein Patient sowohl adäquate als auch inadäquate ATP-Ereignisse, siehe dazu Tabelle 21.

Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit ATP-Ereignissen. (ATP=antitachykardes Pacing, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Status ATP-Ereignis	n	%
Ohne ATP-Ereignisse	37	64
Mit ATP-Ereignissen, davon	21	36
adäquat	10	17
inadäquat	10	17
adäquat und inadäquat	1	2

Bei den ATP-Ereignissen handelte es sich sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Teilgruppen mit adäquaten bzw. inadäquaten ATP-Ereignissen um rechtsschiefe Verteilungen, siehe dazu Tabelle 22. Der Median für ATP-Ereignisse lag für das untersuchte Patientenkollektiv bei 0,0. In der Gruppe der Patienten mit ATP-Ereignissen betrug der Median 2,0 (Spannweite 1-8). Patienten mit ATP-Ereignissen hatten in 57% der Fälle nur ein oder zwei ATP-Ereignisse (n=12). Die maximale Häufigkeit adäquater ATP-Ereignisse eines Patienten betrug acht.

Tabelle 22: Anzahl der ATP-Ereignisse pro Patient. Obwohl es sich um keine normalverteilten Merkmale handelt, sind zur Veranschaulichung Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. (ATP=antitachykardes Pacing, SD=Standardabweichung)

Anzahl ATP-Ereignisse pro Patient	Mittelwert ± SD	Median	Maximum
insgesamt	1,1 ± 2,0	0,0	8
adäquat	0,6 ± 1,6	0,0	8
inadäquat	0,5 ± 1,3	0,0	7

In einer getrennten Betrachtung nach adäquaten bzw. inadäquaten ATP-Ereignissen ergab sich insgesamt ebenfalls ein Median von 0,0. Betrachtete man nur die Gruppe der Patienten mit adäquaten ATP-Ereignissen, betrug der Median 3,0 (Spannweite 1-8). Patienten mit inadäquaten ATP-Ereignissen hatten einen Median von 2,0 (Spannweite 1-7). Insgesamt kam es während des Beobachtungszeitraums zu 36 adäquaten und 29 inadäquaten ATP-Ereignissen. Bei zwei Patienten wurden sechs bzw. sieben inadäquate ATP-Ereignisse registriert. Die Grunddiagnose war in dem Fall mit sechs ATP-Ereignissen eine CPVT, in dem Fall mit sieben inadäquaten ATP-Ereignissen eine DCM. Bei beiden Patienten waren die inadäquaten ATP-Ereignisse durch supraventrikuläre Tachykardien bedingt.

Die Ursachen inadäquater ATP-Ereignisse waren bei zehn Patienten supraventrikuläre Tachykardien. In einem Fall konnte die Ursache nicht ermittelt werden, siehe dazu Tabelle 23. Bei einem männlichen Patienten mit Brugada-Syndrom (ICD-Implantation 2005) wurde im zweiten Jahr nach der Implantation durch inadäquates antitachykardes Pacing unter supraventrikulärer Tachykardie eine ventrikuläre Tachykardie induziert. Diese konnte durch einen konsekutiven Schock terminiert werden.

Tabelle 23: Klasse der inadäquaten ATP-Ereignisse. (ATP=antitachykardes Pacing, SVT=supraventrikuläre Tachykardie, n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Klasse inadäquates ATP-Ereignis	n	%
SVT	10	91
unbekannt	1	9
Gesamt	11	100

Von den Patienten mit einem inadäquaten ATP-Ereignis hatten 55% das erste Ereignis innerhalb von zwölf Monaten nach ICD-Implantation. Bei einem Patienten trat das erste inadäquate ATP-Ereignis im sechsten Jahr nach der ICD-Implantation auf, siehe dazu Abbildung 12. Die mediane Zeitdauer bis zu dem Auftreten des ersten inadäquaten ATP-Ereignisses betrug 0,8 Jahre (Spannweite 0,0-5,2 Jahre).

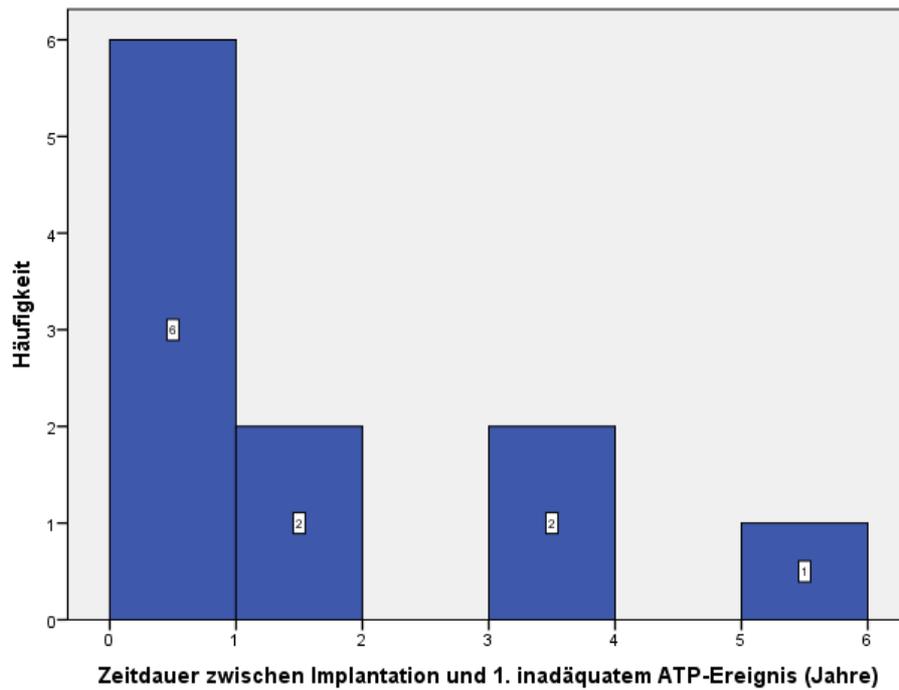


Abbildung 12: Zeitdauer zwischen Implantation und 1. inadäquatem ATP-Ereignis (Jahre) im Beobachtungszeitraum, dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben die jeweils absoluten Häufigkeiten an.

3.3 Device-Revisionen

Im Beobachtungszeitraum waren bei 34 Patienten (59%) insgesamt 59 Device-Revisionen erforderlich. Die mediane Anzahl an Device-Revisionen pro Patient betrug 1,0. Die Verteilung der Device-Revisionen ist Abbildung 13 zu entnehmen.

Während ihres Follow-Up hatten 28 Patienten (48%) entweder eine oder zwei Device-Revisionen. Bei 5 Patienten (9%) musste das Aggregat dreimal revidiert werden. In einem Fall wurden im Verlauf der Behandlung fünf Device-Revisionen notwendig. Bei diesem Patienten war 1996 die Erstimplantation erfolgt. Die fünf Device-Revisionen erstreckten sich über einen Zeitraum von knapp 16 Jahren mit einer durchschnittlichen Tragedauer eines Aggregates von 39,0 Monaten.

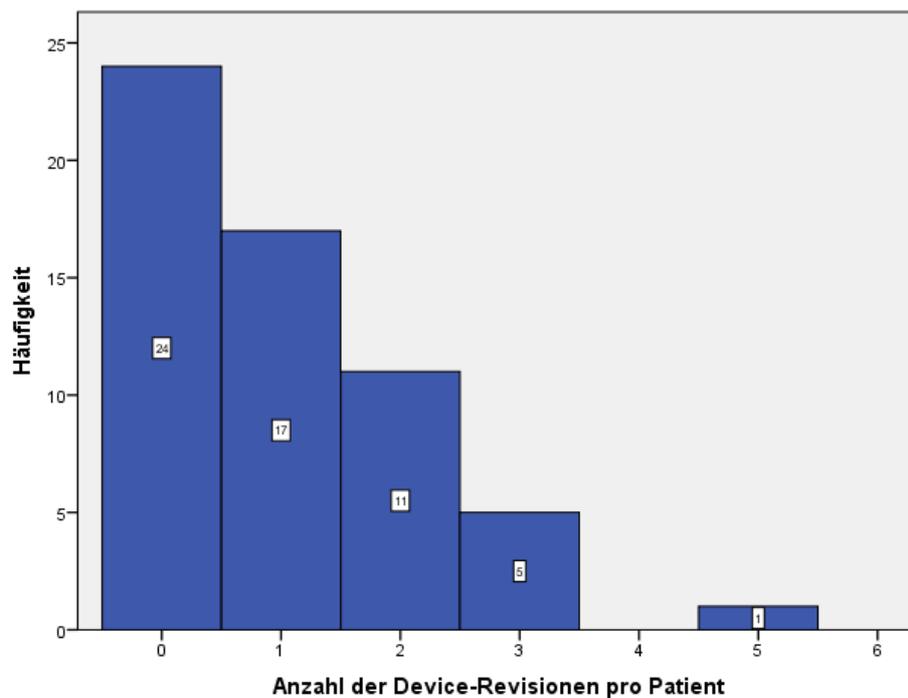


Abbildung 13: Anzahl der Device-Revisionen pro Patient im Beobachtungszeitraum. Die absoluten Häufigkeiten sind in einem Histogramm dargestellt.

Die Zeitdauer zwischen ICD-Implantation und der ersten Device-Revision ist für das untersuchte Patientenkollektiv in Abbildung 14 dargestellt. Der Häufigkeitsgipfel der ersten Device-Revision lag im vierten Jahr nach der ICD-Implantation, der Mittelwert betrug 45 ± 25 Monate. Innerhalb des ersten Jahres mussten ICDs in zwei Fällen gewechselt werden. In einem Fall kam es nach einem Monat zur myokardialen Perforation durch die Defibrillatorsonde. Im anderen Fall kam es nach knapp elf Monaten zu einem Bruch der Sonde. Länger als fünf Jahre hielt der erste ICD in zehn Fällen. Die maximale Zeit bis zu einer Device-Revision betrug acht Jahre und vier Monate. Die Device-Revision war hier durch eine Batterieerschöpfung bedingt.

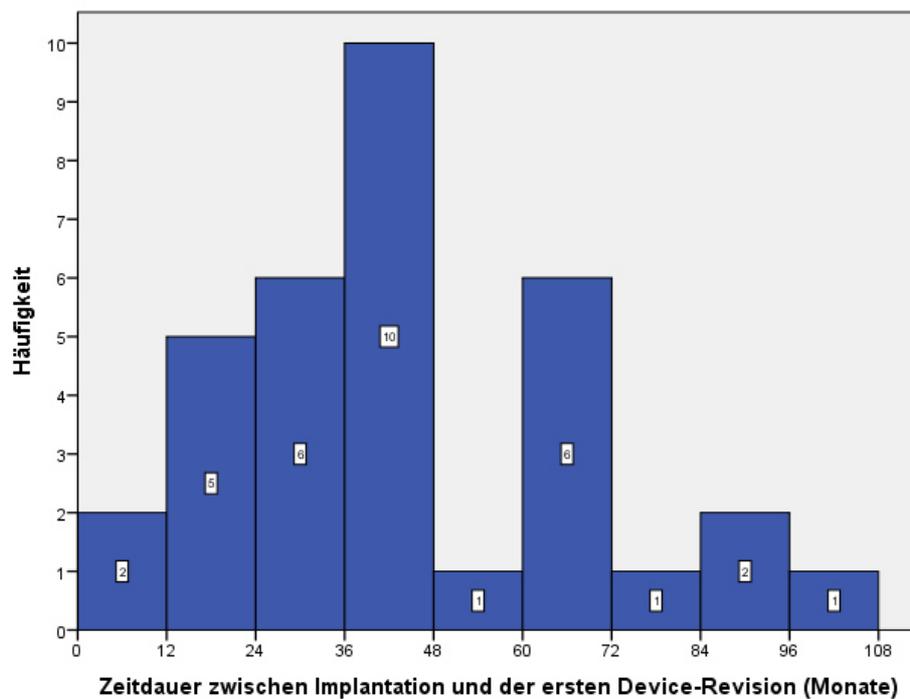


Abbildung 14: Zeitdauer zwischen Implantation und der ersten Device-Revision (Monate), dargestellt als Histogramm. Die Zahlen geben die jeweils absoluten Häufigkeiten an.

Die Ursachen für die Device-Revisionen im untersuchten Patientenkollektiv sind in Tabelle 24 aufgelistet. Die häufigste Ursache war in 66% der Fälle eine Erschöpfung der Batterie. Sonden- bzw. Kabeldefekte traten in 26% der Fälle bei Geräten der Hersteller Biotronik, Boston Scientific, CPI, Guidant, Medtronic und St. Jude Medical auf. In der Kategorie "Herstellerrückrufe" (5%) waren jeweils ein Gerät der Firmen Medtronic, St. Jude Medical und Ventitrex betroffen. Infektionen kamen bei zwei Patienten vor (3%), sie wurden mit Geräten der Hersteller Boston Scientific und Guidant beobachtet.

Tabelle 24: Ursache für Device-Revision. (n=absolute Häufigkeiten, %=relative Häufigkeiten)

Ursache für Device-Revision	n	%
Batterieerschöpfung	39	66
Sonden-/Kabeldefekte	15	26
Herstellerrückrufe	3	5
Infektionen	2	3
Gesamt	59	100

Über alle Device-Revisionen betrachtet, betrug die mediane Zeit zwischen den Device-Revisionen 42 Monate (Spannweite 0,7 bis 100; Mittelwert 46 ± 26 Monate). Für die erste Hälfte des Beobachtungszeitraums (1994-2003) ermittelte sich ein Median bis zu einer Device-Revision von 38 Monaten. In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums (2004-2013) betrug der Median 46 Monate. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,405$, Mann-Whitney-U-Test).

In Abbildung 15 sind in einem Punktdiagramm alle Device-Revisionen aufgetragen, die im Beobachtungszeitraum stattfanden, mit dem zugehörigen Jahr in Relation zur Zeitdauer bis zur jeweiligen Device-Revision. Mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse ermittelte sich eine Zunahme von 2,3 Monaten pro Jahr für das Kriterium "Zeitdauer bis zur Device-Revision". Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Items "Jahr der Device-Revision" und "Zeitdauer bis zur Device-Revision" mit einem Regressionskoeffizienten von $r=0,373$. Dieser Zusammenhang war mit $p=0,004$ sehr signifikant.

Zwischen den Herstellern ergaben sich in Bezug auf das Item "Zeitdauer bis zur Device-Revision" keine signifikanten Unterschiede.

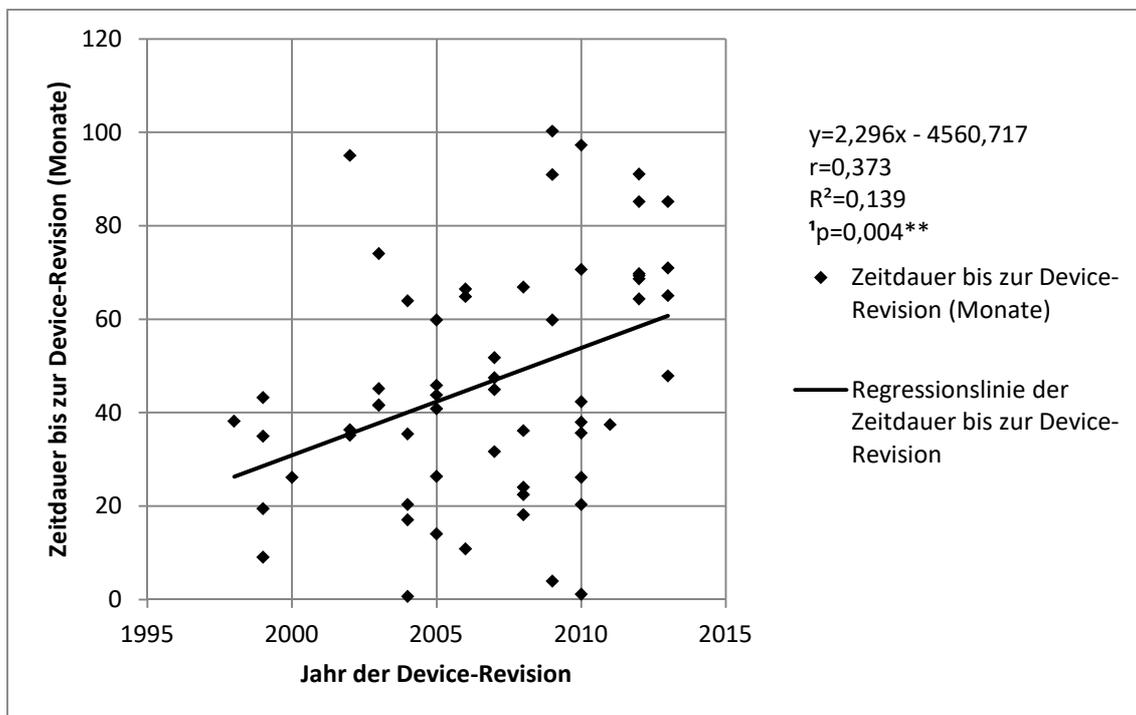


Abbildung 15: Lineare Regressionsanalyse für das Item "Zeitdauer bis zur Device-Revision (Monate)", dargestellt in einem Punktdiagramm. Beinhaltet die einzelnen Wertekombinationen sowie die Regressionslinie der linearen Regressionsanalyse mit dem Prädiktor "Jahr der Device-Revision" und dem Kriterium "Zeitdauer bis zur Device-Revision (Monate)". Test zur Überprüfung der Signifikanz: ¹ANOVA. Sehr-signifikante ($p \leq 0,01$) Ergebnisse sind mit zwei Sternen gekennzeichnet. Statistische Parameter: y =Modellgleichung, r =Regressionskoeffizient, R^2 =Bestimmtheitsmaß, p =Signifikanzniveau. (ANOVA=analysis of variance)

4 Diskussion

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) werden bereits seit 1980 bei Erwachsenen erfolgreich zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes eingesetzt (8). Trotz anfänglicher Bedenken zur Wirksamkeit von ICDs im Vergleich zu klassischen Antiarrhythmika wie Amiodaron als Prophylaxe eines plötzlichen Herztodes, setzte sich der klinische Gebrauch von ICDs zunächst bei der Sekundärprävention maligner Tachyarrhythmien durch. Dies wurde durch eine Reihe randomisierter prospektiver Studien Ende der 1990er Jahre gestützt (11,40,74). Weitere Studien im Bereich der Primärprävention (3,7,31,44,53,54,64) sowie eine verbesserte Risikostratifizierung durch neue Erkenntnisse der molekulargenetischen Grundlagen von Herzrhythmusstörungen (21,63,68) erweiterten die Indikationen auch bei der Primärprävention.

Der technische Fortschritt ließ das operative Trauma der Patienten durch die Behandlung sinken und steigerte so die Akzeptanz (8). Analog zu Erwachsenen verbesserten sich für Kinder die klinischen Einsatzmöglichkeiten von ICDs. Gerade für dieses Patientenkollektiv scheint die Primärprävention vor dem Hintergrund von Krankheitsbildern wie Ionenkanalerkrankungen oder Kardiomyopathien klinisch mindestens ebenso relevant zu sein wie für erwachsene Patienten. Die gestiegenen Implantationszahlen von ICDs zur Primärprävention bei Kindern belegen dies (5). Vor diesem Hintergrund sollen die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studie zu den Erfahrungen am Universitätsklinikum Münster im Einzelnen diskutiert werden.

4.1 Patientencharakteristika

Im Vergleich zu anderen Single-Center-Studien zur Behandlung mit ICDs bei Kindern und Jugendlichen hat die vorliegende Studie mit 58 Patienten einen deutlich größeren Umfang. Vergleichbare Studien hatten eine Grundlage von elf bis 27 Patienten (17,25,29,38,43,69,73). Die meisten Defibrillator-Implantationen wurden in der Gruppe der 15- bis 17,5-jährigen (36%) vorgenommen. Das mediane Alter bei Implantation betrug 14,8 Jahre bei einer Spannweite von 3,4 bis 19,5 Jahren. Diese Daten entsprachen anderen Studien zum Einsatz von ICDs bei Kindern (69,78).

Das mediane Follow-Up der Patienten betrug in der vorliegenden Studie 70 Monate (95% Konfidenzintervall 45,4 bis 94,0 Monate). Studien anderer Zentren hatten kürzere Follow-Ups mit einem Median zwischen 24 und 48 Monaten (1,33,69,78).

Das hier untersuchte Patientenkollektiv gliederte sich nach Diagnosen in Ionenkanalerkrankungen (40%), Kardiomyopathien (23%), angeborene Herzfehler (20%) und ventrikuläre Tachykardie/ventrikuläres Flimmern idiopathischer Genese (17%). Diese Verteilung entspricht in etwa den Angaben in der Literatur. Je nach Studie machten Ionenkanalerkrankungen einen Anteil zwischen 31% bis 44% aus (6,17,69,78). Für Patienten mit angeborenen Herzfehlern ergaben sich Anteile zwischen 31% und 46% (6,17,33). Kardiomyopathien fanden sich bei 13% bis 44% der Patienten (6,17,24). Bemerkenswert ist, dass der Anteil von Ionenkanalerkrankungen in neueren Studien ansteigt. Dies reflektiert einerseits die besseren und häufiger genutzten diagnostischen Möglichkeiten, andererseits aber auch die inzwischen erweiterten Indikationen zur ICD-Implantation bei dieser Patientengruppe (71). Unter den Ionenkanalerkrankungen waren Patienten mit LQTS am häufigsten vertreten (56%), gefolgt von Patienten mit CPVT (28%) und Brugada-Syndrom (16%). Vergleicht man diese Aufteilung mit anderen retrospektiven Studien über den Einsatz von ICDs bei Kindern, so waren auch dort die Patienten mit LQTS mit 43% und 73% am stärksten vertreten (1,17,78). Unter den Ionenkanalerkrankungen machen LQTS den größten Anteil aus (45), dies erklärt den hohen Anteil in der hier untersuchten Gruppe, wie auch in den zitierten Arbeiten. Desweiteren können für Patienten mit LQTS inzwischen relativ klare Aussagen hinsichtlich des möglichen Benefits einer ICD-Behandlung getroffen werden (5,71).

Dies vereinfachte die Indikationsstellung und führte in der Konsequenz zu vermehrten Implantationen in dieser Patientengruppe (78). Eine QTc-Zeit von >500ms wiesen 43% der Patienten auf. Auf diese Tatsache wurde aus unserer Klinik bereits von Mönning et al. 2005 bei einem Langzeit-Follow-Up von damals 27 LQTS-Patienten hingewiesen (51). Eine QTc-Zeit von über 500ms hatten 48% der Patienten.

Im vorliegenden Patientenkollektiv hatte die Gruppe mit CPVT einen Anteil von (12%). In anderen Studien machte diese Patientengruppe einen geringeren Anteil von etwa 6% aus (78). Der Anteil von VT/VF idiopathischer Genese entsprach in anderen Studien dem in der vorliegenden Arbeit von 16% (24).

Bei Erstdiagnose wiesen 84% der Patienten kardial bedingte Symptome auf. Ein mit Reanimation überlebter Herzstillstand war mit 52% das häufigste Symptom. Synkopen oder Präsynkopen vor Implantation präsentierten 31% der Patienten. Palpitationen wurden bei 2% beobachtet. Die meisten Patienten mit Herzstillstand litten an Ionenkanalerkrankungen (40%), gefolgt von Kardiomyopathien (23%). Stefanelli et al. zeigten in ihrer im Jahr 2002 veröffentlichten Studie ähnliche Daten bei den Symptomen der Patienten. Auch dort stellten Patienten mit Ionenkanalerkrankungen mit 47% den größten Anteil bei Reanimationen mit Herzstillstand (69). In der Arbeit von Link et al. aus dem Jahre 1999 hatten 36% der Kinder einen Herzstillstand vor ICD-Implantation, 46% hatten Synkopen oder Präsynkopen und 18% hatten Palpitationen. Der Gesamtanteil pädiatrischer Patienten war in dieser Arbeit mit elf Patienten jedoch sehr begrenzt (43). Dennoch unterstreicht dies zusammen mit den Daten unseres Patientenkollektivs, mit welchen Symptomen Kinder vorstellig werden, die potentiell einen ICD benötigen.

Die Zeit von der Erstvorstellung bis zur Erstdiagnose betrug für unser Patientenkollektiv im Median 0,2 Monate bei einer Spannweite von 0 bis 98 Monaten. In der Gruppe der Ionenkanalerkrankungen war die Zeit bis zur Erstdiagnose mit einem Median bei 0,9 Monaten am längsten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Diagnostik verwundert dies nicht, da gerade bei Ionenkanalerkrankungen in den letzten Jahren neue molekulargenetische Verfahren

entwickelt wurden. Früher konnte in manchen Fällen die endgültige Diagnose erst nach vielen Jahren gestellt werden (21,62).

Die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Implantation eines ICD betrug im Median 1,0 Monate mit einer Spannweite von 0 bis 170 Monaten. Signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen ergaben sich dabei nicht ($p=0,081$). In den Gruppen Ionenkanalerkrankungen und Kardiomyopathien waren die Mediane mit 2,2 Monaten bzw. 1,8 Monaten aber tendenziell länger gegenüber den Gruppen VT/VF idiopathischer Genese oder VT/VF bei angeborenen Herzfehlern (0,2 bzw. 0,3 Monate). Dies kann dadurch erklärt werden, dass Ionenkanalerkrankungen und Kardiomyopathien nicht per se eine Indikation für eine Implantation eines ICD darstellen und häufig erst mit neuen Symptomen der Krankheit bzw. erweiterter molekulargenetischer Diagnostik die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wurde (71).

Als Sekundärprophylaxe wurde bei 84% der Patienten der ICD implantiert. Dies entspricht der Entwicklung in der Indikationsstellung für die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators. Zunächst wurden ICDs nur zur Sekundärprophylaxe implantiert. Primärprophylaktische Indikationen haben sich erst im Verlauf entwickelt (8). Jin et al. berichteten 2013 von einem Anteil von 87% zur Sekundärprophylaxe (29). Von Bergen et al. berichteten einen Anteil von 42% zur Primärprophylaxe (78), wie auch eine weitere Studie (6).

Insgesamt kamen ICDs acht unterschiedlicher Hersteller zum Einsatz. Die ICDs der Firma Medtronic wurden mit 40 Implantationen am häufigsten verwendet. Die Vielzahl unterschiedlicher ICD-Hersteller erklärt sich aus dem langen Beobachtungszeitraum der Studie.

Eine antiarrhythmische Begleitmedikation wurde bei 81% der Patienten eingesetzt. Andere Studien berichteten von Begleitmedikationen in ähnlicher Größenordnung (17). Betablocker waren mit 63% am häufigsten, gefolgt von Amiodaron/Sotalol mit 15%. Der hohe Anteil an Betablockern im vorliegenden Patientenkollektiv kann partiell durch den hohen Anteil an LQTS-Patienten erklärt werden. Betablocker gelten beim

LQTS als vorteilhaft, oft wurden Betablocker in Kombination mit einem ICD eingesetzt (51,71,76). Auch bei der Behandlung von CPVT und HCM besitzen Betablocker einen hohen Stellenwert und werden zusätzlich zur Behandlung mit einem ICD empfohlen (71). Für die Antiarrhythmika Amiodaron und Sotalol konnten Pacifico et al. 1999 zeigen, dass die Einnahme von Sotalol das Auftreten von Schockereignissen verringern kann (59). Darauf aufbauend zeigten Connolly et al. 2006, dass Amiodaron in Verbund mit einem Betablocker noch effektiver als Sotalol Schockereignisse reduzieren kann (10).

Unter der ICD-Therapie kam es bei 34% der Patienten zu Synkopen und bei 55% zu VT oder VF. Link et al. beschrieben 1999 unter ICD-Therapie eine VT oder VF bei 55% ihrer pädiatrischen Patienten (43).

Das Event-freie-Überleben des Patientenkollektivs betrug im Median $4,8 \pm 1,7$ Jahre. Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder den Diagnosegruppen waren nicht feststellbar. In der Studie von Von Bergens et al. war nach 5 Jahren bei 40% der Patienten mindestens ein adäquates Schockereignis aufgetreten, Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen fanden sich auch hier nicht (78). Während des gesamten Follow-Up kam es nur bei 28 Patienten zu einem Event, 30 Patienten (52%) wurden dabei als zensiert gewertet.

Die Mortalitätsrate im untersuchten Patientenkollektiv betrug für das gesamte Follow-Up 5%. Konkret verstarben drei Patienten. Als Todesursachen traten einmal eine respiratorische Insuffizienz bei rezidivierenden Pneumonien, im zweiten Fall ein hypoxischer Hirnschaden bei protrahierter Reanimation, nachdem die Explantation des ICD auf Elternwunsch erfolgt war, und im dritten Fall eine ventrikuläre Tachykardie, ausgelöst durch eine elektrophysiologische Untersuchung im Rahmen der Abklärung von Vorhofflattern mit sekundärem septischem Multiorganversagen, auf. Keiner dieser Todesfälle war auf Komplikationen bei der Implantation des ICD, ein Versagen des ICD oder Infektionen des ICD zurückzuführen. Diese Ergebnisse decken sich mit vergleichbaren Studien, die ebenfalls eine perioperative Mortalitätsrate von 0% berichteten (6,33,69). Daher lässt sich sagen, dass die Implantation der ICDs und das

perioperative Management unter heutigen Kautelen ein sicheres Verfahren darstellt. Bei dem Multicenter-Review von Berul et al. aus dem Jahr 2008 betrug die Gesamtmortalitätsrate 4%, plötzlicher Herztod oder letale Arrhythmien hatten einen Anteil von 1% (6). Beim Vergleich der Mortalitätsraten der ICD-Therapie zwischen Kindern und Erwachsenen ist die Rate bei Kindern in vergleichbaren Follow-Up Zeiträumen geringer (43). Gradaus et al. zeigten 2004 in der damaligen Münsteraner ICD-Gruppe bei Kindern eine Gesamtmortalität von 4% bei einem mittleren Follow-Up von $4,3 \pm 3,4$ Jahren. Ein Patient verstarb an einer akuten pulmonalarteriellen Blutung nach Erosion durch eine epikardiale Patch-Elektrode, bei dem anderen Patienten handelte es sich um den auch in dieser Studie erfassten Patienten mit respiratorischer Insuffizienz bei rezidivierenden Pneumonien (24). Diese Studie untersuchte die Versorgung bis 18jähriger ICD-Patienten am Universitätsklinikum Münster für die Jahre 1989 bis 2001. Sie stellt demnach die Erstpublikation für einen Teil des vorliegenden Patientenkollektives dar.

4.2 Implantationszeitraum

Die Implantationen wurden in einem Zeitraum von Oktober 1994 bis zum Juli 2013 durchgeführt. Von diesen Implantationen wurden 60% in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums, ab Frühling 2004 vorgenommen. Unter der Annahme eines linearen Verlaufs konnte mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse eine jährliche Zunahme von 0,117 Implantationen pro Jahr ($p=0,043$) für das Universitätsklinikum Münster ermittelt werden. Dies reflektiert die Ausweitung der Indikationen für ICD-Implantationen im pädiatrischen Patientenkollektiv im Verlauf der letzten Jahre (5).

4.3 Implantierte Aggregate

Aktuell werden nur noch bei ausgewählten Indikationen epikardiale ICDs eingesetzt. Da subkutane ICDs erst seit kurzem bei pädiatrischen Patienten implantiert werden, handelt es sich bei dem Großteil der momentan bei Kindern eingesetzten ICDs um transvenöse Systeme (8,29). Dementsprechend hatten im vorliegenden Patientenkollektiv 93% der Patienten einen transvenösen ICD. Dies deckt sich mit zeitlich übereinstimmenden Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven (1,33).

Bei zwei Patienten wurden komplett subkutane Defibrillatoren im Jahr 2013 implantiert. Es handelt sich hierbei um eine neuere Technik mit der inzwischen auch Kinder versorgt werden können, bei denen keine Erfordernis für ein Pacing besteht (46). Zwei Patienten wurden mit epikardialen ICDs ausgestattet. Diese Technik wird bedingt durch Nachteile wie eine notwendige Thorakotomie und die höhere Morbidität der Patienten im Vergleich zu transvenösen oder subkutanen ICDs heutzutage nur noch vereinzelt eingesetzt, beispielsweise wenn eine Versorgung mit einem transvenösen oder subkutanen ICD nicht möglich ist. Hierzu zählen die Implantationen von ICDs bei sehr kleinen Kindern aber auch bei Kindern mit speziellen anatomischen Anomalien wie zum Beispiel einer Transposition der großen Arterien mit Vorhofumkehr-Operation nach Mustard oder Senning (8,23). Möglicherweise werden epikardiale ICDs durch subkutane ICDs in Verbund mit epikardialen Pace-/Sense-Elektroden bei zunehmenden klinischen Erfahrungswerten in Zukunft ersetzt werden (23). Vergleicht man ältere Studien mit den aktuellen Daten, so kamen bei Link et al. im Jahr 1999 mit Patientendaten aus den Jahren 1992 bis 1997 immerhin bei 27% der Patienten epikardiale ICDs zum Einsatz. Die restlichen Patienten wurden mit transvenösen ICDs versorgt (43).

Zweikammer-ICDs wurden bei 17% der Patienten implantiert. In einer Single-Center-Studie von Eicken et al. aus dem Jahr 2006 kamen Zweikammer-ICDs nur bei 6% der Patienten zum Einsatz (17). Bei Lawrence et al., welche 2009 in einem Multicenter-Review den Einsatz und den Nutzen von Zweikammer- gegenüber Einkammer-ICDs beschrieben, wurden demgegenüber bei 69% der Patienten Zweikammer-ICDs eingesetzt. Diese boten jedoch keinen therapeutischen Zusatznutzen im Vergleich zu den Einkammer-ICDs bzgl. einer Verminderung inadäquater Schocks (s.u.) (42). In einem weiteren Multicenter Review von 2008 mit Patientendaten aus den Jahren 1992 bis 2004 betrug der Anteil der Zweikammer-ICDs 58% (6).

4.4 Schockereignisse und ATP-Ereignisse

Im Beobachtungszeitraum kam es bei 36 von 58 Patienten (62%) zu mindestens einem Schockereignis. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, in denen ähnliche Häufigkeiten angegeben werden (33). Studien mit geringeren Raten an Schockereignissen in einem Bereich von 41% hatten ein kürzeres Follow-Up (78).

Die vorliegende Untersuchung umfasste ein kumulatives Follow-Up von 384,3 Patientenjahren mit insgesamt 198 Schockereignissen bei allen Patienten zusammengenommen. In der Gruppe der Patienten mit Schockereignissen betrug der Median 3,0 (Spannweite 1-39). Insgesamt 65 ATP-Ereignisse verteilten sich auf 21 von 58 Patienten (36%). Ähnliche Häufigkeiten von ATP-Ereignissen finden sich auch in der Literatur (33). In der Gruppe der Patienten mit ATP-Ereignissen betrug der Median 2,0 (Spannweite 1-8).

4.4.1 Adäquate Schockereignisse

Bei 28 Patienten (48%) traten während des Follow-Up ein oder mehrere adäquate Schockereignisse auf, wodurch eine potentiell lebensbedrohliche Arrhythmie behandelt werden konnte. Dies spricht für eine adäquate Indikationsstellung zur ICD-Implantation bei Kindern am Universitätsklinikum Münster.

Die Gesamtanzahl der adäquaten Schockereignisse in dem untersuchten Patientenkollektiv betrug 149 (75% aller Schockereignisse). In der Literatur finden sich häufig geringere Patientenanteile mit adäquaten Schockereignissen zwischen 15% und 33% (1,6,29,33,42,69,78). Bei dem Multicenter Review von Lawrence et al. kam es während des Follow-Up sogar zu weniger adäquaten als inadäquaten Schockereignissen (42). Die Unterschiede in den Raten adäquater Schockereignisse können sich am besten mit den unterschiedlichen Zeitspannen im Follow-Up erklären lassen. So lag bei Stefanelli et al. der Anteil der Patienten mit adäquaten Schockereignissen insgesamt nur bei 26%, jedoch in der Gruppe der Patienten mit einem Follow-Up von mindestens zwei Jahren bei 44% (69). Da das mediane Follow-Up in der vorliegenden Arbeit 6,5 Jahre betrug, sollte dies bei einem Vergleich mit anderen Studien beachtet werden.

Der vergleichsweise große Patientenanteil mit adäquaten Schockereignissen in der Gruppe der Sekundärprophylaxe spricht eventuell für eine bessere Indikationsstellung bei diesen Patienten. So erfuhren in unserer Studie nur 33% der Patienten mit Indikation zur Primärprophylaxe adäquate Schockereignisse, aber 51% der Patienten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe. Dieser Unterschied war mit $p=0,473$ jedoch nicht signifikant. Eine Begründung dafür könnte sein, dass Patienten, die in der Vergangenheit arrhythmische Ereignisse erlitten haben, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Wiederholung dessen und damit auch für die Abgabe eines adäquaten Schocks haben (12).

Bezüglich der Prophylaxegruppen konnten auch Berul et al. 2008 feststellen, dass Patienten mit der Indikation zur Sekundärprophylaxe eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein adäquates Schockereignis hatten als Patienten mit Indikation zur Primärprophylaxe. So hatten 32% der Patienten mit der Indikation Sekundärprophylaxe ein adäquates Schockereignis aber nur 18% der Patienten mit der Indikation Primärprophylaxe ($p<0,001$) (6). Von Bergen et al. konnten 2011 ähnliche Ergebnisse vorzeigen (78). Im Gegensatz hierzu kam es im vorliegenden Patientenkollektiv wie oben erwähnt zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Jedoch machte die Gruppe Primärprophylaxe mit 16% nur einen kleinen Anteil der Gesamtzahl der Patienten aus, wodurch die statistische Aussagekraft sicherlich begrenzt ist.

Die mediane Anzahl von adäquaten Schockereignissen pro Patient lag für das gesamte Patientenkollektiv bei 0,0. Betrachtete man nur die Patienten mit adäquaten Schockereignissen, wurde ein Median von 3,0 (Spannweite 1-39) festgestellt. Berul et al. konnten 2008 mit einem Median von 2 (Spannweite 1-29) in der Gruppe der Patienten mit adäquaten Schockereignissen ähnliche Werte dokumentieren (6).

Die Zeit von der Implantation bis zum ersten adäquaten Schockereignis betrug in dem untersuchten Patientenkollektiv im Median 0,6 Jahre (Mittelwert $1,4 \pm 1,7$ Jahre, Spannweite 0,0-7,0 Jahre). Alexander et al. hatten 2004 eine mediane Zeit bis zum ersten adäquaten Schockereignis nach Implantation von 1,1 Jahren registriert (1). Jin et

al. gaben 2013 eine durchschnittliche Zeit zwischen Implantation des ICD und erstem adäquaten Schockereignis von $0,9 \pm 0,6$ Jahren an (29).

Weder für das Geschlecht, die Diagnose, die unterschiedlichen Kategorien der QTc-Zeit bei LQTS, Primär- oder Sekundärprophylaxe, noch für das Alter des Patienten bei Implantation, waren signifikante Unterschiede für das Auftreten adäquater Schockereignisse nachweisbar. Auch Berul et al. konnten 2008 keine Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen Ionenkanalerkrankungen, angeborene Herzfehler und Kardiomyopathien für das Auftreten von adäquaten Schockereignissen feststellen (6). In Hinblick auf das Alter bei Implantation fanden Von Bergen et al. 2011 in ihrer Multicenter Review ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Auftreten adäquater Schockereignisse (78).

Für Patienten mit einer QTc-Zeit über 500ms vermutete man einen erhöhten Anteil mit adäquaten Schockereignissen, nachdem in der Literatur gezeigt wurde, dass damit ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien verbunden ist (51,55). Im untersuchten Patientenkollektiv von 14 Patienten mit einem LQTS, von denen sechs Patienten eine QTc-Zeit über 500ms aufwiesen, fand sich ein solcher Zusammenhang nicht.

4.4.2 Inadäquate Schockereignisse

Schockereignisse können sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten durch psychische Belastung auswirken. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang inadäquate Schocks (14). Darüber hinaus gehen inadäquate Schocks mit einer erhöhten Mortalität durch die mögliche Induktion fataler proarrhythmischer Ereignisse einher. Möglicherweise kommt es durch Schocks auch zu Schädigungen im Myokard (13,18,47,56,61,75,77). Kinder haben mit ihren höheren Pulsfrequenzen und häufiger auftretenden Elektrodendefekten, bedingt durch das Wachstum, eine größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten inadäquater Schockereignisse (1,14).

Inadäquate Schockereignisse traten bei 17 von 58 Patienten (29%) auf. Insgesamt wurden 49 inadäquate Schockereignisse im Beobachtungszeitraum registriert. Dies entspricht einem Gesamtanteil von 25% aller Schockereignisse. Ähnliche Anteile (31%) werden in der Literatur präsentiert (13). Jedoch zeigten Korte et al. 2004 in ihrer

Single-Center-Studie noch höhere Ergebnisse inadäquater Schockereignisse (38). Insgesamt erfuhren dort 50% der Patienten inadäquate Schockereignisse, die 47% aller registrierten Schockereignisse ausmachten. Ebenso konnten Gradaus et al. 2004 mit Patientendaten aus den Jahren 1989-2001 in einem Follow-Up von 5 Jahren einen Anteil inadäquater Schockereignisse von 49% bei 40% der Patienten feststellen (24). Gerade letztere Studie lässt interessante Rückschlüsse über die technische Entwicklung von ICDs in den letzten Jahren zu, da diese Untersuchung an dem gleichen Zentrum wie die vorliegende Arbeit entstand und eine Teilpopulation des hier untersuchten Patientenkollektivs enthielt (s.o.). Sowohl der Anteil an Patienten mit, als auch die Gesamtzahl inadäquater Schockereignisse war für den Zeitraum 1994 bis 2013 bereits deutlich niedriger. Die geringeren Werte könnten durch den Fortschritt in den vergangenen Jahren zu erklären sein. Eine bessere Programmierung der ICDs mit besserer Diskriminierung zwischen Sinustachykardien bzw. supraventrikulären Tachykardien von ventrikulären Tachyarrhythmien (35,37) (auch durch den Einsatz von Zweikammer-ICDs (28)), bessere Haltbarkeit von Sonden und Kabeln (26) und eine besser abgestimmte medikamentöse Begleittherapie (10,59) könnten für einen Rückgang der inadäquaten Schockereignisse gesorgt haben (8). Diese Fortschritte repräsentieren auch die Daten in den Studien von Kalra et al. aus dem Jahr 2012 (33) sowie von Von Bergen et al. aus dem Jahr 2011 (78) gegenüber den älteren Arbeiten von Korte et al. aus dem Jahr 2004 (38), Gradaus et al., ebenso aus dem Jahr 2004 (24) und einer Studie aus dem Jahr 2002 von Stefanelli et al. (69). Weitere Beispiele hierfür liefern Berul et al. 2008 mit Patientendaten von 1992 bis 2004 mit einem Patientenanteil von 21% (6).

Die mediane Anzahl von inadäquaten Schockereignissen pro Patient lag für das gesamte Patientenkollektiv bei 0,0. Betrachtete man nur die Patienten mit inadäquaten Schockereignissen, so betrug der Median 1,0 (Mittelwert $2,9 \pm 3,7$; Spannweite 1-16). In der Studie von Alexander et al. aus dem Jahr 2004 ergaben sich diesbezüglich höhere Werte. Dort kam es bei einem medianen Follow-Up von 2 Jahren pro Patient zu durchschnittlich 7 ± 15 inadäquaten Schockereignissen, der Median betrug 2. Trotz des kürzeren Follow-Up erlitten die Patienten durchschnittlich häufiger

inadäquate Schockereignisse (1). In dem Multicenter-Review von Berul et al. aus dem Jahr 2008 wurde eine mediane Anzahl von 4,0 inadäquaten Schockereignissen (Spannweite 1 bis 60) gezeigt (6). Gradaus et al. berichteten $11,6 \pm 14,7$ (Spannweite 1-37) inadäquate Schockereignisse pro Patient (24). Dies legt die Vermutung nahe, dass das Auftreten inadäquater Schockereignisse durch die Entwicklungen der letzten Jahre reduziert werden konnte.

Supraventrikuläre Tachykardien waren bei 53% der Patienten der Auslöser für inadäquate Schockereignisse. Als weitere Ursachen in 18% ein T-Wellen Oversensing und in 11% Sonden- oder Kabeldefekte, 18% hatten keine klar definierten Ursachen. In der Literatur werden je nach Studie Sonden- und Kabeldefekte (6) oder supraventrikuläre Tachykardien und Sinustachykardien als häufigste Ursache inadäquater Schockereignisse genannt (1,69). Korte et al. berichteten 2004 in ihrer Single-Center-Studie eine ähnliche Verteilung der Ursachen für inadäquate Schockereignisse wie in dem untersuchten Patientenkollektiv. Dort waren 69% der inadäquaten Schockereignisse durch supraventrikuläre Tachykardien bedingt, ein T-Wellen Oversensing hatten 17%, Elektrodendefekte 14% der Patienten (38). Dagegen fanden Kalra et al. supraventrikuläre Tachykardien in 35%, Sonden- oder Kabeldefekte in 30%, T-Wellen Oversensing in 25% und elektromagnetische Interferenz in 10% als Ursachen inadäquater Schockereignisse in der von ihnen untersuchten Gruppe (33).

Das Vorkommen inadäquater Schockereignisse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern, den Diagnosegruppen, epikardialen oder transvenösen ICDs, Ein- und Zweikammer-ICDs oder für das Alter des Patienten bei Implantation. In der Arbeit von Korte et al. fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern, den Diagnosegruppen oder der Art des ICD (epikardial oder transvenös) (38). Im Gegensatz hierzu konnten Von Bergen et al. in ihrer Multicenter-Studie von 2011 zeigen, dass Patienten mit operierten angeborenen Herzfehlern ein höheres Risiko für inadäquate Schockereignisse gegenüber Patienten mit Ionenkanalerkrankungen oder Kardiomyopathien hatten (78). Berul et al. fanden bei Patienten mit Ionenkanalerkrankungen und angeborenen Herzfehlern häufiger

inadäquate Schocks als bei Patienten mit Kardiomyopathien (6). Mögliche Gründe hierfür wurden in beiden Studien nicht angegeben. Lawrence et al. fanden 2009 keine Unterschiede zwischen Ein- oder Zweikammer-ICDs beim Auftreten von adäquaten bzw. inadäquaten Schockereignissen (42). In einer aktuellen prospektiven randomisierten Multicenter-Studie aus dem Jahr 2014 wurde hingegen festgestellt, dass Zweikammer-ICDs sowohl die Zeit bis zu dem Auftreten des ersten inadäquaten Schockereignisses signifikant verlängern als auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines solchen Ereignisses signifikant reduzieren. Als Begründung wird eine bessere Diskriminierung zwischen SVTs und VTs bei den Zweikammer-ICDs angegeben. Inadäquate Schockereignisse wurden in dem Zweikammer-ICD-Arm der Studie meist durch Sonden-/Kabeldefekte oder Oversensing ausgelöst (36). Abschließend soll bei der Betrachtung dieser Frage auf ein aktuelles Review ebenfalls aus dem Jahr 2014 verwiesen werden. Dort wurden sechs randomisierte und 14 nicht-randomisierte kontrollierte Studien untersucht, welche in den Verzeichnissen PubMed, Embase und Cochrane Library bis Mai 2013 zu diesem Thema gelistet sind. Es konnte dort keine Reduzierung der inadäquaten Schockereignisse durch den Einsatz von Zweikammer-ICD festgestellt werden, wohl aber eine erhöhte Komplikationsrate. Daher wurde eine Empfehlung für Zweikammer-ICDs nur für Fälle mit notwendigem antibradykardem Pacing ausgesprochen (9). Insgesamt kann unter Einbezug der aktuellen Studienlage somit noch keine abschließende Empfehlung bzgl. dieser Thematik gegeben werden. Die berichteten Unterschiede in den Studien könnten möglicherweise durch die große Anzahl unterschiedlicher Geräte von verschiedenen Herstellern aber auch durch die Unterschiede in der Programmierung dieser Geräte bedingt sein (42). Deshalb werden weitere Optimierungen der Einkammer-ICDs mit neuen Detektionsalgorithmen gesucht (35).

Die Zeit bis zu dem Auftreten des ersten inadäquaten Schockereignisses nach der Implantation des ICD betrug im Median 1,7 Jahre (Spannweite 0,0-7,0 Jahre). Für die verschiedenen Ursachen inadäquater Schockereignisse fanden sich keine Unterschiede in deren zeitlichem Auftreten. Ähnliche Ergebnisse berichteten Alexander et al., die eine mediane Zeit von 1,3 Jahren bis zum Auftreten eines inadäquaten

Schockereignisses registrierten (1). Daubert et al. konnten 2008 bei der Auswertung des zeitlichen Auftretens inadäquater Schockereignisse ebenso keine Unterschiede zwischen den Ursachen Vorhofflimmern, supraventrikulären Tachykardien und Oversensing feststellen (13).

Das mediane Alter der Patienten bei dem Auftreten eines inadäquaten Schockereignisses betrug 14,7 Jahre (Spannweite 5,4-23,1 Jahre). Der Häufigkeitsgipfel lag in der Gruppe der 7,5-10-jährigen mit 32% der inadäquaten Schockereignisse. Dies reflektiert die besonderen Probleme bei der ICD-Therapie von Kindern unter zehn Jahren. Formal fanden sich in der Untersuchungsgruppe signifikante Altersunterschiede beim Auftreten inadäquater Schockereignisse zwischen den Geschlechtern und den Diagnosegruppen, die sich allerdings durch einen einzelnen männlichen Patienten mit Ionenkanalerkrankung erklären lassen. In der Literatur finden sich keine Hinweise für solche Unterschiede, die in der hier untersuchten Gruppe ohne den zitierten Index-Patienten auch nicht mehr nachweisbar waren. Desweiteren konnte zwischen epikardialen und transvenösen ICDs kein Unterschied in Bezug auf das Alter bei inadäquatem Schockereignis festgestellt werden.

Im Beobachtungszeitraum kam es zu keiner statistisch signifikanten Abnahme der inadäquaten Schockereignisse. Es konnte zwar eine leichte Abnahme mit einem Koeffizienten von -0,056 gezeigt werden, jedoch war dies nicht signifikant ($p=0,323$). Auch Von Bergen et al. konnten in ihrer Studie, in der die Rate von inadäquaten Schockereignissen vor dem Jahr 2002 und nach dem Jahr 2002 in ihrem Patientenkollektiv verglichen wurde, keine Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen feststellen (78).

4.4.3 Adäquate ATP-Ereignisse

Adäquate ATP-Ereignisse können die Anzahl der notwendigen Schocks bei der Behandlung von VT reduzieren und damit auch die psychische Belastung der Patienten verringern (33,65,79). Zudem wird vermutet, dass Schockabgaben das Myokard schädigen (18) und auf diesem Wege die Mortalität von den Patienten erhöhen können, was mit antitachykardem Pacing nicht der Fall sein sollte (41). Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, durch den Einsatz von ATP eine Reduktion von Schockereignissen anzustreben. In der Arbeit von Kalra et al. von 2012 wurde in einer retrospektiven Studie unter anderem das Auftreten von ATP-Ereignissen in einem Kollektiv von 79 Patienten, die in den Jahren 1996 bis 2010 einen ICD erhielten, untersucht. Hier konnten bei 18% der Patienten insgesamt 100 adäquate ATP-Ereignisse dokumentiert werden; im Median waren es 3,5 Ereignisse pro Patient, die Spannweite betrug 1-31 (33). Diese Ergebnisse decken sich mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv. So kam es bei elf Patienten (19%) zu insgesamt 36 adäquaten ATP-Ereignissen; im Median waren es 3,0 Ereignisse pro Patient, die Spannweite betrug 1-8. Potentielle Schockabgaben konnten so verhindert und die psychische wie auch physische Belastung für die Patienten vermindert werden.

4.4.4 Inadäquate ATP-Ereignisse

Inadäquate ATP-Ereignisse können im schlimmsten Fall proarrhythmisch wirken (16,33). Bei 11 von 58 Patienten (19%) wurden insgesamt 29 inadäquate ATP-Ereignisse dokumentiert, dies entspricht einem Median von 0,0 pro Patient für das gesamte Patientenkollektiv. Betrachtete man nur die Patienten mit inadäquaten ATP-Ereignissen betrug der Median 2,0 (Spannweite 1-7). Bei einem Patienten wurde eine ventrikuläre Tachykardie durch ein inadäquates ATP-Ereignis ausgelöst und schließlich durch einen Schock terminiert. Inadäquate ATP-Ereignisse konnten somit auch in der untersuchten Gruppe folgenschwere Arrhythmien auslösen. Das Risiko dafür betrug in unserem Patientenkollektiv 4%.

Inadäquate ATP-Ereignisse kamen bei acht von neun Patienten (91%) im Rahmen von SVTs vor. Bei einem Patienten (9%) konnte die Ursache nicht ermittelt werden. Kalra et al. zeigten 2012 eine ähnliche Verteilung der Ursachen inadäquater ATP-Ereignisse. In

dieser Studie wurden die Patienten mit einem inadäquaten ATP-Ereignis in zwei Gruppen eingeteilt, einerseits inadäquates ATP mit nachfolgendem Schock, andererseits inadäquates ATP ohne nachfolgenden Schock. In beiden Gruppen waren in 82% SVTs die Ursache für die inadäquaten ATP-Ereignisse, die übrigen 18% kamen durch T-Wellen Oversensing zustande (33). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass, analog zu den inadäquaten Schockereignissen, der überwiegende Teil der inadäquaten ATP-Ereignisse durch SVTs verursacht wird. Deshalb erscheint eine Verbesserung der Algorithmen zur Diskriminierung zwischen SVTs und VTs eine wichtige Voraussetzung zur Reduzierung von inadäquaten Ereignissen zu sein (56,58). Analog zu unseren Ergebnissen beschrieben Kalra et al. ebenfalls ein proarrhythmisches Ereignis, bei dem eine atriale Tachykardie ein ATP auslöste, welches wiederum eine VT induzierte und anschließend durch einen Schock terminiert wurde. Die Autoren berichteten ein weiteres proarrhythmisches Ereignis, welches durch einen Schock bei Sinustachykardie ausgelöst wurde (33).

4.5 Komplikationen

Im Vergleich zu Erwachsenen zeigen Kinder mit einem implantierten Kardioverter-Defibrillator eine höhere Rate an Komplikationen, die mit dem Wachstum zusammenhängen. Defekte an den Kabeln und Sonden sowie Infektionen sind in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung (43). Während des Beobachtungszeitraumes kam es bei 27 Patienten (47%) zu Komplikationen. Als häufigste Komplikation wurden inadäquate Schockereignisse nachgewiesen, die bei 29% der Patienten auftraten. Bei 14 Patienten (24%) kam es zu Kabel- oder Sondendefekten. Die mediane Zeit zwischen ICD-Implantation bis zu einem solchen Defekt betrug 24 Monate. Diese Daten entsprechen in etwa denen, die Alexander et. al angeben. Hier kam es bei 21% der Patienten zu Defekten, im Median nach 19,2 Monaten. Das Wachstum der Patienten korrelierte in dieser Studie stark mit Sonden-/Kabeldefekten (Odds Ratio 73, $p=0,006$) (1). Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2013 gab eine mittlere Zeit von $24 \pm 16,8$ Monaten zwischen der Implantation eines ICDs bei Kindern und einem Sonden- oder Kabeldefekt an (2). Bei Berul et al. 2008 machten 52% aller chronischen Komplikationen Sonden- oder Kabeldefekte aus (6).

Rückrufe von ICDs durch den Hersteller führten bei drei Patienten (5%) zu einer Revision. Dies waren Geräte von drei verschiedenen Herstellern. Im Vergleich mit anderen Studien machen Herstellerrückrufe einen relativ geringen Anteil der Komplikationen aus (1-4%) (6,69). Bei zwei Patienten (3%) kam es zu einer Infektion des ICD außerhalb des perioperativen Zeitraumes. In der Literatur finden sich diesbezüglich Werte zwischen 7-10% (6,69). Insgesamt spielen Infektionen eher eine untergeordnete Rolle bei den Komplikationen der ICD-Behandlung.

4.6 Device-Revisionen

Im Beobachtungszeitraum wurden bei 34 Patienten (59%) insgesamt 59 Device-Revisionen durchgeführt. Der Median lag bei 1,0 Device-Revisionen pro Patient (Spannweite 0-5). Die Zeit zwischen der Implantation bis zur ersten Device-Revision betrug im Median 38 Monate (Spannweite 1-100 Monate). Betrachtet man nicht nur die jeweils erste Device-Revision, betrug diese Zeitspanne im Median 42 Monate (Spannweite 1-100 Monate). In der Literatur sind teilweise noch kürzere Zeitspannen zwischen Device-Revisionen zu finden (69). Diese Studien repräsentieren jedoch die Anfangsjahre der ICD-Behandlung mit den damals noch schlechteren Batterieleistungen (58). Betrachtet man die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgenommenen linearen Regressionsanalyse mit dem Kriterium Zeit bis zur Device-Revision, so war ein Anstieg dieser Zeitspanne von 2,3 Monaten pro Jahr feststellbar. Dieser Anstieg war signifikant ($p=0,004$). Ein lineares Modell in Bezug auf Batterieleistung und die Effizienz der ICDs bildet die Realität sicherlich nicht zutreffend ab, dennoch hat sich eine deutlich längere Zeitspanne bis zu einer Device-Revision über den Beobachtungszeitraum hinweg ergeben (siehe Abbildung 15).

Der häufigste Grund für eine Device-Revision war mit 66% eine Batterieerschöpfung der Aggregate, gefolgt von Sonden- oder Kabeldefekten mit 26%. Alexander et al. berichteten, dass 52% der Device-Revisionen in ihrer Kohorte auf Sonden- oder Kabeldefekte zurückzuführen waren. Bei Vergleich dieser Daten ist das unterschiedlich lange Follow-Up zu berücksichtigen, das in der zitierten Arbeit im Median nur 1,6 Jahre betrug (1). Die vorliegende Studie betrachtet dagegen ein mehr als 3-fach längeres medianes Follow-Up von 5,8 Jahren. Je länger das mediane Follow-Up ist, desto mehr

sind Device-Revisionen wegen Batterieerschöpfung zu erwarten. In Einzelfällen kam es in dem vorliegenden Patientenkollektiv zu Device-Revisionen bedingt durch Infektionen (3%) oder einen Rückruf der ICDs durch die Hersteller (5%). In der Zusammenschau sind die meisten Device-Revisionen bei Kindern wegen Batterieerschöpfung vorhersehbar. Andere Ursachen sind selten, lassen sich in ähnlicher Größenordnung bezogen auf das untersuchte Patientenkollektiv auch in der Literatur wiederfinden (69) und werden durch den großen Benefit eines ICD aufgewogen.

4.7 Zusammenfassung

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren können auch bei Kindern mit verschiedenen Indikationen, die teilweise bereits durch Leitlinien gestützt sind, effektiv zur Behandlung von malignen Tachyarrhythmien eingesetzt werden.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden bei 48% der Patienten adäquate Schockereignisse abgegeben, wodurch potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen terminiert werden konnten. Inadäquate Schockereignisse und Kabel-/ oder Sondendefekte stellten in dem vorliegenden Patientenkollektiv die häufigsten Komplikationen dar. Es konnte über den Beobachtungszeitraum keine Abnahme der inadäquaten Schockereignisse registriert werden. Adäquates antitachykardes Pacing wurde bei 19% der Patienten registriert, wodurch sonst erforderliche Schocks vermindert wurden. Ebenfalls 19% der Patienten erhielten ein inadäquates antitachykardes Pacing. Die Hauptursache für inadäquate Schock- und ATP-Ereignisse waren supraventrikuläre Tachykardien. Bessere Algorithmen zur Diskriminierung von SVTs und VTs sind vor diesem Hintergrund wünschenswert. Device-Revisionen wurden bei 59% der Patienten erforderlich. Die mediane Zeitspanne zwischen den Device-Revisionen betrug 42 Monate. Mit 66% war eine Erschöpfung der Batterie die Hauptursache für Device-Revisionen.

4.8 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines limitierten Patientenkollektives mit begrenztem Follow-Up. Diese Arbeit gibt nur die Daten eines einzelnen Zentrums für die Implantation von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern wieder. Bedingt durch die relativ geringen Fallzahlen und die unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankungen können keine validen, allgemeingültigen Aussagen oder Empfehlungen zum Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern getroffen werden. Es kann weder ausgeschlossen werden, dass für die analysierten Variablen multiple Confounder bestehen, noch, dass in den geführten Patientengesprächen zur Komplettierung der Daten ein Recall-Bias aufgetreten und es so zu einer Verfälschung der Daten gekommen ist. Durch ein unvollständiges Follow-Up bei 17% der Patienten ist es wahrscheinlich, dass Langzeitkomplikationen nicht in vollständigem Umfang erfasst wurden und die vorgenommenen Auswertungen mit Abweichungen von der Realität behaftet sind.

4.9 Ausblick

Obwohl die vorliegende Arbeit eine Single-Center-Studie ist, handelt es sich doch um ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv, das das breite Spektrum der ICD-Empfänger im Kindesalter repräsentiert. Dennoch werden erst noch größere Patientenzahlen und Metaanalysen zukünftig noch bessere Aussagen und Empfehlungen zum Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern ermöglichen. Große randomisierte prospektive Studien würden zwar genauere Aussagen über den medizinisch indizierten Einsatz von ICDs bei Kindern und auch eine mögliche Verringerung der damit einhergehenden Komplikationen wie inadäquater Schockereignisse zulassen, jedoch sind diese momentan nicht absehbar und durch die relativ geringen Patientenzahlen in allen Zentren auch nicht mit realistischem Aufwand in näherer Zukunft durchführbar. Trotz aller getroffenen Maßnahmen und des bisherigen Fortschritts treten gerade bei Kindern inadäquate Schockereignisse noch relativ häufig auf. Entwicklungsfortschritte im Bereich der Haltbarkeit von ICD-Sonden und -kabeln, eine komplikationsärmere Platzierung der ICDs mittels transvenöser oder subkutaner Aggregate, eine optimierte Programmierung aber auch die medikamentöse Therapie können diese Situation in Zukunft voraussichtlich weiter verbessern. Besonders die Klärung der Frage, ob Zweikammer-ICDs eine bessere Detektion von supraventrikulären Tachyarrhythmien und deren Abgrenzung zu ventrikulären Tachykardien bei gleichzeitig geringerer Komplikationsrate ermöglichen, wird mit Interesse zu verfolgen sein. Gerade zu diesem Thema würden weitere prospektive randomisierte Studien wertvolle Informationen liefern. Unabhängig davon wächst die Liste der Indikationen für die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators als Primärprophylaxe basierend auf neuen molekulargenetischen Erkenntnissen weiter. Die Zukunft wird zeigen, ob gerade jüngere Patienten vor einem plötzlichen Herztod besser geschützt werden können.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Bevilacqua LM, Berul CI (2004) Implications of implantable cardioverter defibrillator therapy in congenital heart disease and pediatrics. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 15 (1): 72-76
- (2) Atallah J, Erickson CC, Cecchin F, Dubin AM, Law IH, Cohen MI, et al. (2013) Multi-institutional study of implantable defibrillator lead performance in children and young adults: results of the Pediatric Lead Extractability and Survival Evaluation (PLEASE) study. *Circulation* 127 (24): 2393-2402
- (3) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N.Engl.J.Med.* 352 (3): 225-237
- (4) Berul CI, Triedman JK, Forbess J, Bevilacqua LM, Alexander ME, Dahlby D, et al. (2001) Minimally invasive cardioverter defibrillator implantation for children: an animal model and pediatric case report. *Pacing and clinical electrophysiology* 24 (12): 1789-1794
- (5) Berul CI (2009) Implantable cardioverter defibrillator criteria for primary and secondary prevention of pediatric sudden cardiac death. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 32 (s2): 67-70
- (6) Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, Dubin AM, Cecchin F, Collins KK, et al. (2008) Results of a Multicenter Retrospective Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry of Pediatric and Congenital Heart Disease Patients. *J.Am.Coll.Cardiol.* 51 (17): 1685-1691
- (7) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N.Engl.J.Med.* 341 (25): 1882-1890
- (8) Cannom DS, Prystowsky EN (2004) The evolution of the implantable cardioverter defibrillator. *Pacing and clinical electrophysiology* 27 (3): 419-431
- (9) Chen B, Liu Q, Wang X, Dang A (2014) Are dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators really better than single-chamber ones? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 39 (3): 273-280
- (10) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. (2006) Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC study: a randomized trial. *JAMA* 295 (2): 165-171

- (11) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101 (11): 1297-1302
- (12) Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. (2000) Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur.Heart J.* 21 (24): 2071-2078
- (13) Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. (2008) Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II: Frequency, Mechanisms, Predictors, and Survival Impact. *J.Am.Coll.Cardiol.* 51 (14): 1357-1365
- (14) DeWitt ES, Abrams DJ (2015) Implantable cardioverter-defibrillators in children. *Arch.Dis.Child.* 100 (3): 265-270
- (15) Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD (2011) Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J.Am.Coll.Cardiol.* 58 (10): 1007-1013
- (16) DiMarco JP (2003) Implantable cardioverter-defibrillators. *N.Engl.J.Med.* 349 (19): 1836-1847
- (17) Eicken A, Kolb C, Lange S, Brodherr-Heberlein S, Zrenner B, Schreiber C, et al. (2006) Implantable cardioverter defibrillator (ICD) in children. *Int.J.Cardiol.* 107 (1): 30-35
- (18) Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Dailey SM, Anderson PG (1998) Gross and microscopic pathological changes associated with nonthoracotomy implantable defibrillator leads. *Circulation* 98 (15): 1517-1524
- (19) Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA (2003) Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann.Intern.Med.* 138 (6): 445-452
- (20) Furman S, Kim SG (1992) The present status of implantable cardioverter defibrillator therapy. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 3 (6): 602-625
- (21) Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ (2008) Long QT Syndrome. *Curr.Probl.Cardiol.* 33 (11): 629-694
- (22) Grace AA, Hood MA, Smith WM, Ardashev A, Cappato R, Bardy GH (2006) P1-65: Evaluation of four distinct subcutaneous implantable defibrillator (S-ICD) lead systems in humans. *Heart Rhythm* 3 (5, Supplement): 128-129
- (23) Gradaus R, Hammel D, Kotthoff S, Böcker D (2001) Nonthoracotomy implantable cardioverter defibrillator placement in children: use of subcutaneous array leads and abdominally placed implantable cardioverter defibrillators in children. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 12 (3): 356-360

- (24) Gradaus R, Wollmann C, Köbe J, Hammel D, Kotthoff S, Block M, et al. (2004) Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in children and young adolescents. *Heart* 90 (3): 328-329
- (25) Hamilton RM, Dorian P, Gow RM, Williams WG (1996) Five-year experience with implantable defibrillators in children. *Am.J.Cardiol.* 77 (7): 524-526
- (26) Haqqani HM, Mond HG (2009) The implantable cardioverter-defibrillator lead: principles, progress, and promises. *Pacing and clinical electrophysiology* 32 (10): 1336-1353
- (27) Hilbe J (2011) *Negative binomial regression*. Cambridge University Press
- (28) Horlbeck FW, Schwab JO (2015) Programming implantable cardioverter/defibrillators and outcomes. *F1000Prime Rep.* 7: 10-10. eCollection 2015
- (29) Jin BK, Bang JS, Choi EY, Kim GB, Kwon BS, Bae EJ, et al. (2013) Implantable cardioverter defibrillator therapy in pediatric and congenital heart disease patients: a single tertiary center experience in Korea. *Korean journal of pediatrics* 56 (3): 125-129
- (30) Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck K, et al. (2006) Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clinical Research in Cardiology* 95: 696-708
- (31) Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NM, Anderson KP, et al. (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N.Engl.J.Med.* 350 (21): 2151-2158
- (32) Kadish A, Mehra M (2005) Heart failure devices: implantable cardioverter-defibrillators and biventricular pacing therapy. *Circulation* 111 (24): 3327-3335
- (33) Kalra Y, Radbill AE, Johns JA, Fish FA, Kannankeril PJ (2012) Antitachycardia pacing reduces appropriate and inappropriate shocks in children and congenital heart disease patients. *Heart Rhythm* 9 (11): 1829-1834
- (34) Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association* 53 (282): 457-481
- (35) Klein GJ, Gillberg JM, Tang A, Inbar S, Sharma A, Unterberg-Buchwald C, et al. (2006) Improving SVT Discrimination in Single-Chamber ICDs: A New Electrogram Morphology-Based Algorithm. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 17 (12): 1310-1319
- (36) Kolb C, Sturmer M, Sick P, Reif S, Davy JM, Molon G, et al. (2014) Reduced Risk for Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks With Dual-Chamber Therapy Compared With Single-Chamber Therapy: Results of the Randomized OPTION Study. *JACC: Heart Failure* 2 (6): 611-619
- (37) Koneru JN, Swerdlow CD, Wood MA, Ellenbogen KA (2011) Minimizing inappropriate or "unnecessary" implantable cardioverter-defibrillator shocks: appropriate programming. *Circ.Arrhythm Electrophysiol.* 4 (5): 778-790

- (38) Korte T, Köditz H, Niehaus M, Paul T, Tebbenjohanns J (2004) High Incidence of Appropriate and Inappropriate ICD Therapies in Children and Adolescents with Implantable Cardioverter Defibrillator. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 27 (7): 924-932
- (39) Kriebel T, Ruschewski W, Gonzalez Y, Gonzalez M, Walter K, Kroll J, Kampmann C, et al. (2006) ICD Implantation in infants and small children: the extracardiac technique. *Pacing and clinical electrophysiology* 29 (12): 1319-1325
- (40) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102 (7): 748-754
- (41) Larsen GK, Evans J, Lambert WE, Chen Y, Raitt MH (2011) Shocks burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm* 8 (12): 1881-1886
- (42) Lawrence D, Von Bergen N, Law IH, Bradley DJ, Dick II M, Frias PA, et al. (2009) Inappropriate ICD Discharges in Single-Chamber Versus Dual-Chamber Devices in the Pediatric and Young Adult Population. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 20 (3): 287-290
- (43) Link MS, Hill SL, Cliff DL, Swygman CA, Foote CB, Homoud MK, et al. (1999) Comparison of frequency of complications of implantable cardioverter-defibrillators in children versus adults. *Am.J.Cardiol.* 83 (2): 263-266
- (44) Maron BJ, Spirito P, Shen W, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. (2007) Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 298 (4): 405-412
- (45) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. (2006) Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113 (14): 1807-1816
- (46) McLeod KA, McLean A (2012) Implantation of a fully subcutaneous ICD in children. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 35 (1): e20-e23
- (47) Messali A, Thomas O, Chauvin M, Coumel P, Leenhardt A (2004) Death due to an implantable cardioverter defibrillator. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 15 (8): 953-956
- (48) Mirowski M, Mower MM (1973) Transvenous automatic defibrillator as an approach to prevention of sudden death from ventricular fibrillation. *Heart Lung* 2 (6): 867-869
- (49) Mirowski M, Mower MM, Langer A, Heilman MS, Schreibman J (1978) A chronically implanted system for automatic defibrillation in active conscious dogs. Experimental model for treatment of sudden death from ventricular fibrillation. *Circulation* 58 (1): 90-94

- (50) Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. (1980) Termination of Malignant Ventricular Arrhythmias with an Implanted Automatic Defibrillator in Human Beings. *N.Engl.J.Med.* 303 (6): 322-324
- (51) Mönnig G, Köbe J, Löher A, Eckardt L, Wedekind H, Scheld HH, et al. (2005) Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: A long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2 (5): 497-504
- (52) Moser S, Troup P, Saksena S (1988) Non-thoracotomy implantable defibrillator system. *Pace* 11: 887
- (53) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N.Engl.J.Med.* 335 (26): 1933-1940
- (54) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N.Engl.J.Med.* 346 (12): 877-883
- (55) Moss AJ (2003) Long QT syndrome. *JAMA* 289 (16): 2041-2044
- (56) Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. (2012) Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N.Engl.J.Med.* 367 (24): 2275-2283
- (57) Nair M, Saoudi N, Kroiss D, Letac B (1997) Automatic arrhythmia identification using analysis of the atrioventricular association. Application to a new generation of implantable defibrillators. Participating Centers of the Automatic Recognition of Arrhythmia Study Group. *Circulation* 95 (4): 967-973
- (58) Nisam S (1997) Technology update: the modern implantable cardioverter defibrillator. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2 (1): 69-78
- (59) Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, et al. (1999) Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N.Engl.J.Med.* 340 (24): 1855-1862
- (60) Peterson PN, Varosy PD, Heidenreich PA, Wang Y, Dewland TA, Curtis JP, et al. (2013) Association of single-vs dual-chamber ICDs with mortality, readmissions, and complications among patients receiving an ICD for primary prevention. *JAMA* 309 (19): 2025-2034
- (61) Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. (2008) Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N.Engl.J.Med.* 359 (10): 1009-1017
- (62) Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. (2001) Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 103 (2): 196-200

- (63) Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. (2002) Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 106 (1): 69-74
- (64) Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. (2007) Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur.Heart J.* 28 (3): 334-344
- (65) Sears SF, Amant JB, Zeigler V (2009) Psychosocial considerations for children and young adolescents with implantable cardioverter defibrillators: an update. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 32 (s2): 80-82
- (66) Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick II M (1993) Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 87 (3): 800-807
- (67) Smith MC, Love CJ (2008) Extraction of transvenous pacing and ICD leads. *Pacing and clinical electrophysiology* 31 (6): 736-752
- (68) Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. (2000) Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 102 (10): 1178-1185
- (69) Stefanelli CB, Bradley DJ, Leroy S, Dick II M, Serwer GA, Fischbach PS (2002) Implantable cardioverter defibrillator therapy for life-threatening arrhythmias in young patients. *J.Interv.Card.Electrophysiol.* 6 (3): 235-244
- (70) Stephenson EA, Batra AS, Knilans TK, Gow RM, Gradaus R, Balaji S, et al. (2006) A multicenter experience with novel implantable cardioverter defibrillator configurations in the pediatric and congenital heart disease population. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 17 (1): 41-46
- (71) Stephenson EA, Berul CI (2007) Electrophysiological interventions for inherited arrhythmia syndromes. *Circulation* 116 (9): 1062-1080
- (72) Swerdlow CD, Chen P, Kass RM, Allard JR, Peter CT (1994) Discrimination of ventricular tachycardia from sinus tachycardia and atrial fibrillation in a tiered-therapy cardioverter-defibrillator. *J.Am.Coll.Cardiol.* 23 (6): 1342-1355
- (73) Ten Harkel ADJ, Blom NA, Reimer AG, Tukkie R, Sreeram N, Bink-Boelkens MT (2005) Implantable cardioverter defibrillator implantation in children in The Netherlands. *Eur.J.Pediatr.* 164 (7): 436-441
- (74) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. (1997) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N.Engl.J.Med.* 337 (22): 1576-1583
- (75) van Rees JB, Borleffs CJW, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, et al. (2011) Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J.Am.Coll.Cardiol.* 57 (5): 556-562

(76) Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, et al. (2009) High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 119 (2): 215-221

(77) Vollmann D, Lüthje L, Vonhof S, Unterberg C (2005) Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2 (3): 307-309

(78) Von Bergen NH, Atkins DL, Dick II M, Bradley DJ, Etheridge SP, Saarel EV, et al. (2011) Multicenter study of the effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in children and young adults with heart disease. *Pediatr.Cardiol.* 32 (4): 399-405

(79) Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al. (2004) Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 110 (17): 2591-2596

(80) Zipes DP, Roberts D (1995) Results of the international study of the implantable pacemaker cardioverter-defibrillator. A comparison of epicardial and endocardial lead systems. The Pacemaker-Cardioverter-Defibrillator Investigators. *Circulation* 92 (1): 59-65

6 Abkürzungsverzeichnis

%	Relative Häufigkeit
ANOVA	analysis of variance
ARVCM	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ATP	Antitachykardes Pacing
CPI	Cardiac Pacemakers, Inc.
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
HNOCM	Hypertroph-nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LQTS	Long-QT-Syndrom
MW	Mittelwert
n	Absolute Häufigkeit
SD	Standardabweichung
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TGA	Transposition großer Arterien
VF	Ventrikuläres Flattern/Flimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
Z.n.	Zustand nach

7 Danksagung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Single-Center-Studie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums Münster, welche retrospektiv den Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern am Universitätsklinikum Münster analysiert hat. Diese ist unter Betreuung von den Herren Priv.-Doz. Dr. med. Hans Gerd Kehl und Dr. med. Volker Debus in Zusammenarbeit mit dem Leiter der Abteilung für Rhythmologie des Department für Kardiologie und Angiologie Herrn Prof. Dr. med. Lars Eckardt und dem dort tätigen Oberarzt Dr. med. Florian Reinke und der Klinik für Herzchirurgie, namentlich dem leitenden Oberarzt Dr. med. Andreas Löher und dem Oberarzt Dr. med. Heinrich Rotering, entstanden.

8 Lebenslauf

9 Anhang

9.1 ICD-Aggregate und Hersteller

Tabelle 25: Auflistung aller zum Einsatz gekommenen implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren nach Herstellern sortiert. Abkürzungen: CPI = Cardiac Pacemakers, Inc., n.n.b = nicht näher bezeichnet

Biotronik	Boston Scientific	Cameron Health	CPI
Belos VR	Energen F540	2x 1010 SQ-RX	2x Prizm AVT 1900
Lumax 340	Teligen TM 100		Prizm DR 1851
Lumax 340 VR-T	Teligen 100 F111		2x Prizm VR HE
Phylax XM	4x Teligen 100 Ref: 102		Prizm VR HE 1853
Phylax 06AC	2x Teligen 100 VR F102		Ventak Mini III
	Vitality 2 EL ICD T177 VR		Ventak Mini IV
			Ventak Mini 1793
			Ventak Prizm DR 1851
			Ventak PRx III
			171831
			n.n.b.
Guidant	Medtronic	St. Jude Medical	Ventitrex
2x Teligen 100 VR F102	2x EnTrust D154AGT	Atlas VCV-193 SM	Atlas VR V-199
3x Ventak Prizm VR HE 1	4x EnTrust D154VRC	Atlas + VR V-193	Contour V-145AC 2x
		2x Current Accel VR 1215-	
Ventak Prizm VR HE1852	EnTrust Escudo D144VR	36	Profile
Ventak Prizm 2 VR	GEM DR 7271	DR CD277-36Q	Profile MD
4x Vitality EL 2	GEM II VR 7227CX	Ellipse VR CD1277-36Q	Profile V-186HV3
		Fortify Assura VR CD1259-	
2x Vitality 1870 VR	2x GEM III VR 7231Cx	40Q	V 175/AC
Vitality 2	GEM, 7227	Fortify DR CD 2233-40	
Vitality 2 EL ICD	2x Intrinsic 7288	FORTIFY® VR	
2x Vitality 2 EL ICD			
T177VR	Jewel	6x Fortify VR CD 1233	
Vitality 2 EL VR	3x Marquis DR 7274	3x Fortify VR CD1233-40Q	
Vitality 2 ICD T175VR	4x Marquis VR 7230Cx	Photon V-194	
Vitality 2T175	3x Maximo VR 7232Cx	V-199	
2x n.n.b.	Maximo II DR D284DRG	1207-36	
	Maximo II VR		
	2x Maximo II VR		
	D284VRC		
	Secura DR		
	2x 7223Cx		
	2x n.n.b.		

9.2 Auflistung der eingesetzten Software

Excel 2007, Version 12.0.6683.5002, Microsoft, Redmond, Washington, USA

IBM SPSS Statistics, Version 22.0.0.0, IBM CORP, Armonk, New York, USA

R, Version 3.0.3, <http://www.r-project.org/>

Word 2007, Version 12.0.6707.5000, Microsoft, Redmond, Washington, USA

Write-N-Cite, Version 4.2.1141, RefWorks - COS/ProQuest, Ann Arbor, Michigan, USA

9.3 Erwartete Anzahl inadäquater Schockereignisse - Formel

$$\begin{aligned} & \textit{Erwartete Anzahl inadäquater Schockereignisse} \\ & = e^{(-0,056 \cdot \textit{Beobachtungsjahr})} \\ & + e^{-0,408} (\textit{falls Geschlecht} = \textit{weiblich}) \\ & + e^{(1,069 \cdot \textit{Anzahl der Schockereignisse insgesamt})} + e^{-2,410} \\ & + e^{(0,5 \cdot 0,0000001836)} \end{aligned}$$