

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Breithardt -

**Prävalenz und prognostische Bedeutung von
Begleiterkrankungen bei Herzinsuffizienzpatienten
mit implantiertem Cardioverter-Defibrillator**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Bruch, Chahrebanu, geb. Ahmadi
aus Kleve
2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Gradaus

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Hoffmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Breithardt -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Gradaus
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Hoffmeier

Zusammenfassung

Prävalenz und prognostische Bedeutung von Begleiterkrankungen bei Herzinsuffizienzpatienten mit implantiertem Cardioverter-Defibrillator

Bruch, Chahrebanu

In den letzten Jahren konnte die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz durch implantierte Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs) zwar verbessert werden, Morbidität und Mortalität dieser Patienten bleiben jedoch weiterhin hoch. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erfassung der Prävalenz und der prognostischen Bedeutung von Begleiterkrankungen in einem Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten, die mit einem ICD versorgt wurden. Dazu wurden prospektiv 146 ICD-Patienten (58 Implantationen im Rahmen einer Primär-, 88 Implantationen im Rahmen einer Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes) mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen, die eine systolische Dysfunktion aufwiesen. Als primärer Studienendpunkt wurde die Gesamtsterblichkeit, als sekundärer Endpunkt die Kombination aus Tod oder adäquater ICD-Episode (antitachykardes Pacing/Schockabgabe wegen anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern) gewählt. In unserem Kollektiv wiesen 75 Patienten (52 %) eine chronische Niereninsuffizienz, 39 Patienten (27 %) eine Anämie und 34 Patienten (23 %) einen Diabetes mellitus auf. Während des Nachbeobachtungszeitraums von 663 ± 400 starben 22 Patienten (15 %). Bei 41 Patienten (28 %) wurde eine adäquate ICD-Episode beobachtet. In der multi-variablen Cox-Analyse waren chronische Niereninsuffizienz ($p = 0,045$), Alter ($p = 0,009$) und NYHA-Klasse ($p = 0,023$) unabhängige Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit. Bei bestehender Niereninsuffizienz war die Prognose signifikant schlechter als bei erhaltener Nierenfunktion (ereignisfreie Überlebensrate 51 % versus 76 %, $p < 0,001$). Unabhängige Prädiktoren von Tod/adäquater ICD-Episode waren chronische Niereninsuffizienz ($p = 0,046$) und Breite des QRS-Komplexes ($p = 0,049$). Die vorliegende Untersuchung zeigt somit, dass Begleiterkrankungen in einem Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten mit ICD häufig sind, jedoch nur die chronische Niereninsuffizienz unabhängig mit Morbidität und Mortalität assoziiert ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 06. 06. 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG.....	6
1.1.	MORBIDITÄT UND MORTALITÄT BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ	6
1.2.	PROGNOSEVERBESSERUNG BEI HERZINSUFFIZIENZPATIENTEN DURCH EINEN ICD.....	8 9
1.3.	RISIKOSTRATIFIZIERUNG BEI ICD-PATIENTEN.....	10
1.4.	ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	12
2.	PATIENTEN UND METHODIK.....	13
2.1.	STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV.....	13
2.2.	ICD-PROGRAMMIERUNG UND ABFRAGE.....	14
2.3.	KLINISCHE EINTEILUNG DES SCHWEREGRADS DER HERZINSUFFIZIENZ	16
2.4.	LABORUNTERSUCHUNGEN UND DEFINITIONEN DER BEGLEIT- ERKRANKUNGEN.....	16 16
2.5.	ANALYSE DES 12-KANAL-EKG'S.....	17
2.6.	ECHOKARDIOGRAPHISCHE BESTIMMUNG DER EJEKTIONSFRAKTION	18
2.7.	STUDIENENDPUNKTE UND NACHBEOBACHTUNGSZEITRAUM.....	18
2.8.	STATISTISCHE ANALYSE.....	19
3.	ERGEBNISSE.....	20
3.1.	KLINISCHE PATIENTENDATEN UND VERGLEICH DER PATIENTEN- GRUPPEN MIT UND OHNE PRIMÄREN STUDIENENDPUNKT.....	20 20
3.2.	LABORUNTERSUCHUNGEN UND PRÄVALENZ VON BEGLEITER- KRANKUNGEN.....	22 22
3.3.	AUSWERTUNG DES 12-KANAL-EKG'S.....	23
3.4.	VERGLEICH DER PATIENTENGRUPPEN MIT UND OHNE KOMBI- NIERTEN SEKUNDÄREN ENDPUNKT (TOD/ADÄQUATE ICD-EPISODE)...	24 24
3.5.	IDENTIFIZIERUNG PROGNOTISCH RELEVANTER FAKTOREN – UNI- UND MULTIVARIATE COX-ANALYSE.....	25 25
3.6.	ÜBERLEBENSANALYSEN NACH KAPLAN-MEIER.....	26 26
4.	DISKUSSION.....	32
4.1.	ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE.....	32
4.2.	ETABLIERTE MARKER ZUR RISIKOSTRATIFIZIERUNG BEI HERZ- INSUFFIZIENZPATIENTEN MIT ICD.....	33 33
4.3.	BEGLEITERKRANKUNGEN ALS PROGNOTISCHE MARKER BEI HERZINSUFFIZIENZPATIENTEN OHNE UND MIT ICD.....	38 38
4.4.	LIMITATIONEN DER STUDIE.....	41
5.	SCHLUSSFOLGERUNG.....	43
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	44
7.	LEBENS LAUF.....	55
8.	DANKSAGUNG.....	56

1. Einleitung

1.1. Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist in den Industrienationen mittlerweile eine Volkskrankheit mit steigender Prävalenz und Inzidenz (16). Typische klinische Symptome sind Luftnot unter Belastung und später auch in Ruhe, Müdigkeit, Leistungsschwäche, aber auch Zeichen der Flüssigkeitsrestriktion wie periphere Ödeme oder Aszites. Pathophysiologisch liegt eine kardiale Funktionseinschränkung zu Grunde, bei der das Herz nicht mehr in der Lage ist, die Gewebe mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebstoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (27).

Das Lebenszeitrisiko, an chronischer Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt bei ungefähr 20 % (37). Die jährliche Inzidenz betrug 1991 nach Angaben der seit 1949 durchgeführten Framingham-Studie für Männer 0,23 % und für Frauen 0,14 % (32). Epidemiologische Untersuchungen der letzten zehn Jahre zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz wie auch der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz (31, 52). Da die Herzinsuffizienz mit zunehmendem Alter häufiger wird, kann dies zum Teil auf die demographische Entwicklung in den westlichen Ländern zurückgeführt werden. Zum anderen führt jedoch auch die Verbesserung der medizinischen Behandlung (beispielsweise die Einführung der Behandlung akuter Herzinfarkte durch katheterinterventionelle Verfahren) zu einer Abnahme der Sterblichkeit bestimmter kardialer Erkrankungen, allerdings um den Preis einer höheren Inzidenz an der später auftretenden chronischen Herzinsuffizienz (52).

Nachdem der arterielle Hypertonus noch vor 40 Jahren die häufigste Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz war (24), liegt heute in überwiegender Zahl der Fälle eine koronare Herzerkrankung zu Grunde (21). Weitere Ursachen sind dilatative Kardiomyopathie, angeborene oder erworbene Herzklappenfehler oder Herzrhythmusstörungen. Die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist ernst. So lag das Fünf-Jahres-Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz im Jahre 2000 bei nur 52 % (52). Trotz Verbesserung des Überlebens durch Einführung der ACE-Hemmer- und β -Blocker-Therapie in den letzten Jahren (48) hat die chronische Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium weiterhin eine schlechtere Prognose als die meisten Tumorerkrankungen (31, 37). Haupttodesursachen sind myokardiales Pumpversagen und der plötzliche Herztod, insbesondere durch tachykarde Herzrhythmusstörungen (51).

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz orientiert sich an der Grunderkrankung. Ein kausaler Ansatz ist jedoch häufig nicht möglich. Neben Allgemeinmaßnahmen wie der täglichen Gewichtskontrolle, Trinkmengenrestriktion, Dosierung der körperlichen Aktivität, regelmäßiger Medikamenteneinnahme u.a. kommt der medikamentösen Therapie eine entscheidende Bedeutung zu. Standardmedikamente bei Herzinsuffizienz sind u.a. β -Blocker, ACE-Hemmer/ AT1-Blocker, Diuretika einschließlich Aldosteronantagonisten sowie - mit Einschränkungen - Digitalispräparate (56).

Weitere therapeutische Optionen mit nachgewiesener Prognoseverbesserung in ausgewählten Kollektiven sind die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICDs), aber auch die eines biventrikulären Schrittmachersystems (s.u.). So genannte mechanische Unterstützungssysteme (Assist devices) werden nur im Endstadium der Herzinsuffizienz und meist zur Überbrückung bis zu einer Transplantation genutzt, nicht zuletzt, da die Komplikationsrate dieser Verfahren beträchtlich ist (59). Die besten Ergebnisse für das Langzeitüberleben von Patienten

mit chronischer Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium liefert die Herztransplantation, die heutzutage weltweit etwa 2500 mal pro Jahr durchgeführt wird. Die aktuellen Ein- und Fünfjahres-Überlebensraten nach einer Herztransplantation liegen bei 85 % bzw. 70 % (59). Da die Herzinsuffizienz allein in Deutschland etwa eine Million Patienten betrifft, reicht die Anzahl der Spenderherzen bei weitem nicht aus, um dem Bedarf gerecht zu werden.

Gesundheitsökonomisch muss berücksichtigt werden, dass durch die hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz und deren beträchtliche Mortalität und Morbidität enorme Kosten für die betroffenen Gesundheitssysteme und deren Träger entstehen.

1.2. Prognoseverbesserung bei Herzinsuffizienzpatienten durch einen ICD

Seit der Einführung von ICDs in die klinische Praxis im Jahre 1980 (42) ist die Implantationsrate weltweit in den letzten Jahren erheblich angestiegen. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass sich ICDs zunächst in der Sekundär- (11, 35, 43), später auch in der Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes (5, 44) in ausgewählten Kollektiven als effektiv und einer medikamentösen Behandlung überlegen erwiesen hatten. Eine Metaanalyse der vorliegenden Daten zur Sekundärprophylaxe (überlebter plötzlicher Herztod oder klinisch signifikante ventrikuläre Tachyarrhythmien) ergab dabei, dass die Mortalität durch die ICD-Implantation grundsätzlich um etwa ein Drittel reduziert wird (35), und dabei insbesondere herzinsuffiziente Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 35 % profitieren (17). Eine Ausdehnung der ICD-Therapie auf die Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes wurde erst in den letzten Jahren möglich, angestoßen u.a. durch die Publikation der MADIT II- und der SCD-HeFT-Studie (5, 44). In MADIT II waren 1232 Postinfarktpatienten (90 % mit länger als 6 Monate zurückliegen-

dem Infarkt) mit reduzierter links-ventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $\leq 30\%$) zu medikamentöser Therapie (n = 490) oder ICD-Therapie (n = 742) randomisiert worden (44). Die ICD-Therapie führte zu einer Senkung der Gesamtleblichkeit von 31 %, allerdings auch zu einer erhöhten Rate an Wiederaufnahmen ins Krankenhaus wegen Herzinsuffizienz. In die SCD-HeFT-Studie wurden 2521 Patienten aufgenommen (52 % mit zugrunde liegender koronarer Herzerkrankung, 48 % mit dilatativer Kardiomyopathie, die klinisch eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II oder III hatten und eine Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ aufwiesen (5). Die Patienten wurden randomisiert zu konventioneller Therapie + Placebo, konventioneller Therapie + Amiodaron oder konventioneller Therapie + ICD. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 45,5 Monaten ergab sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil durch den ICD (relatives Risiko: 0,77; 95 % Konfidenzintervall 0,62-0,96). Am Studienende betrug die Anzahl der Verstorbenen 182 (22 %) in der ICD-Gruppe, 240 (28 %) in der Amiodaron-Gruppe und 244 (29 %) in der Placebo-Gruppe. Keine Unterschiede bezüglich eines Überlebensvorteils durch den ICD wurden zwischen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und koronarer Herzerkrankung als Grunderkrankung gefunden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (im NYHA-Stadium III oder IV) belegen neuere Daten (15), dass bei Patienten mit QRS-Verbreiterung eine weitere Reduktion von Morbidität und Mortalität durch Implantation einer links-ventrikulären Elektrode zur so genannten kardialen Re-synchronisationstherapie (cardiac resynchronisation therapy = CRT) erzielt werden kann.

Trotz des Überlebensvorteils, der durch eine ICD-Implantation in den genannten Kollektiven erzielt wird, bleibt die Prognose der betroffenen Patienten schlecht. So betrug die Sterblichkeit in der MADIT II-Population nahezu 15 % in einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median 20 Monaten (44). Weitere Probleme im Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten mit ICD sind häufige Krankenhausaufnahmen wegen der Herzinsuffizienz sowie adäquate (12), wie auch inadäquate ICD-Schocks (28), die mit einer erheblichen Morbidität assoziiert sind.

Berücksichtigt werden müssen zudem das perioperative Risiko bei der ICD-Implantation sowie potentielle Aggregat-assoziierte Komplikationen im Langzeitverlauf (Elektroden-dysfunktion, Sondeninfektion). Aus den genannten Gründen ist eine Risiko-stratifizierung bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD von erheblicher Bedeutung. Das Ziel sollte sein, die Anzahl unnötiger Implantationen zu reduzieren und diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen kein sicherer Überlebensvorteil durch die ICD-Implantation zu erwarten ist.

1.3. Risikostratifizierung bei ICD-Patienten

Verschiedene Untersucher haben bereits versucht, Prädiktoren erhöhter Sterblichkeit sowie des Risikos von ICD-Episoden bei Patienten mit Herz-insuffizienz zu identifizieren, die mit einem ICD versorgt worden waren. Zu den beschriebenen Risikofaktoren zählen unter anderem das klinische Stadium der Herz-insuffizienz (die funktionelle NYHA-Klasse), die Ejektionsfraktion und die Breite des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG. So war die Sterblichkeit bei den in SCD-HeFT eingeschlossenen Patienten höher und der Überlebensvorteil im Vergleich zum NYHA-Stadium II geringer, wenn sich die Patienten im NYHA-Stadium III befanden (5). Aus anderen Arbeiten geht hervor, dass auch der Ejektionsfraktion prognostische Bedeutung hinsichtlich des Überlebens wie auch des Auftretens ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Patienten mit Herz-insuffizienz, die mit einem Defibrillator versorgt wurden, zu besitzen scheint (33). Ein weiterer prognostisch relevanter Marker bei ICD-Patienten mit Herz insuffizienz ist die Breite des QRS-Komplexes im 12-Kanal-EKG. So konnten Bode-Schnurbus und Mitarbeiter nachweisen, dass die kardiale Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD und einer QRS-Breite ≥ 150 ms mehr als doppelt so hoch war wie bei Patienten, deren QRS-Breite < 150 ms beträgt (2-Jahres-Sterblichkeit 46,6 % versus 18,2 %, $p = 0,04$) (7).

Bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD hingegen wenig untersucht sind Prävalenz und prognostische Bedeutung von Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz, Anämie oder Diabetes mellitus (29, 49, 60). Dies steht im Kontrast zur zunehmenden Bedeutung, die Begleiterkrankungen, insbesondere Niereninsuffizienz und Anämie, bei der Risikostratifizierung anderer Patientengruppen mit Herzinsuffizienz einnehmen. So konnten mehrere große Kohortenstudien bei Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne systolische Funktionseinschränkung belegen, dass sowohl Niereninsuffizienz wie auch Anämie unabhängige Ereignisprädiktoren darstellen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (2, 19, 20, 40). Dries und Mitarbeiter konnten dabei in einer retrospektiven Analyse der SOLVD (= Studies of Left Ventricular Dysfunction)–Studie an über 2500 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion zeigen, dass bereits eine moderate Nierenfunktionseinschränkung (abgeschätzte glomeruläre Filtrations-rate < 60 ml/min/m²) unabhängig eine erhöhte Sterblichkeit bedingt (relatives Risiko: 1,41; $p < 0,001$), vermittelt insbesondere über ein erhöhtes Risiko für einen Tod durch progredientes Pumpversagen (relatives Risiko: 1,68; $p < 0,0001$) (19). In einem noch größeren Kollektiv von nahezu 12.000 Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen Ezekowitz und Mitarbeiter nach, dass eine Anämie (definiert über die WHO-Definition) einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit darstellt (Hazard Ratio: 1,34; 95 % Konfidenzintervall 1,24-1,46) (20). Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang Prävalenzen von bis zu 50 % für die chronische Niereninsuffizienz sowie bis 30 % für eine Anämie, jeweils in Abhängigkeit von den verwendeten Definitionen bzw. den unterschiedlichen Untersuchungskollektiven mit Herzinsuffizienz (20, 39). Auch für einen bestehenden Diabetes mellitus ist die Sterblichkeit bei bestehender manifester Herzinsuffizienz, insbesondere bei Patienten > 70 Jahre, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes signifikant erhöht (14).

In Anbetracht der dargestellten Untersuchungsergebnisse war die Arbeitshypothese der hier vorgestellten Untersuchung, dass sowohl Prävalenz wie auch

prognostische Bedeutung von Begleiterkrankungen, insbesondere von chronischer Niereninsuffizienz, Anämie und Diabetes mellitus, in einem Kollektiv von Patienten mit Herzinsuffizienz und ICD relevant sind.

1.4. Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erfassung der Prävalenz von Begleiterkrankungen, insbesondere chronischer Niereninsuffizienz, Anämie und Diabetes mellitus in einem Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten, die mit einem ICD versorgt wurden. Die prognostische Bedeutung dieser Erkrankungen sollte untersucht und mit der etablierter Marker (NYHA-Klasse, Ejektionsfraktion, QRS-Breite) verglichen werden.

2. Patienten und Methodik

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie untersuchten wir Patienten, die im Zeitraum von Februar 1998 bis zum Januar 2004 einen ICD in unserer Klinik erhalten hatten und die in den Jahren 2002-2004 an die Interdisziplinäre Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik C - Kardiologie und Angiologie und der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster angebunden waren. In dieser Ambulanz werden Patienten in drei- bis sechsmonatigen Abständen untersucht und bezüglich ihrer Herzinsuffizienz evaluiert. Bei ICD-Patienten werden diese Termine mit den routinemäßigen Abfragen des ICD-Speichers kombiniert.

Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren eine chronische Herzinsuffizienz gemäß Framingham-Kriterien (25), eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ sowie klinische Stabilität bzw. stabile Kreatininwerte über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten unter leitliniengemäßer Herzinsuffizienzmedikation. Von 153 ursprünglich rekrutierten Patienten wurden Patienten mit angeborenen Herzfehlern ($n = 3$), malignen Erkrankungen ($n = 2$) und schweren Herzklappenfehlern ($n = 2$) ausgeschlossen, so dass sich ein Kollektiv von 146 Patienten ergab. Bei 88 (60 %) dieser Patienten war die ICD-Implantation zur Sekundärprophylaxe, bei 58 (40 %) dieser Patienten zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes erfolgt. 33 Patienten (23%) hatten einen biventrikulären ICD im Rahmen einer kardialen Resynchronisationstherapie erhalten.

Im Rahmen der Vorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz wurde bei den Studienpatienten eine Anamnese (einschließlich der aktuellen Medikation) erhoben, eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen und eine transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchgeführt sowie ein 12-Kanal-EKG abgeleitet.

2.2. ICD-Programmierung und Abfrage

Bei Patienten, die einen ICD zur Primärprophylaxe erhalten hatten, waren die Detektionszonen auf > 170 Schläge/Minute für eine ventrikuläre Tachykardie und auf > 200 Schläge/Minute für Kammerflimmern programmiert. Bei Patienten, die einen ICD zur Sekundärprävention erhalten hatten, wurde die Detektionszone für Kammertachykardien auf eine Frequenz von 20-30 Schlägen unterhalb der jeweils bekannten langsamsten Tachykardie eingestellt. Bei Postinfarktpatienten, aber auch bei Patienten mit Kammerflimmern als Indexarrhythmie wurden in der Regel 2 Tachykardiezonen programmiert (VT1- und VF-Zone). Eine dritte Detektionszone wurde lediglich bei Patienten mit 2 dokumentierten Tachykardien und deutlich unterschiedlichen Herzfrequenzen programmiert (VT1, VT2- und VF-Zone).

Alle implantierten ICDs waren in der Lage, intrakardiale Elektrogramme abzuspeichern und verfügten über die Möglichkeit einer antitachykarden Stimulation in Verbindung mit Optionen zur Kardioversion bzw. Defibrillation (Abbildung 1 a-c). Alle vom ICD-Speicher aufgezeichneten Episoden der Therapieabgabe wurden von einem erfahrenen Kardiologen (Mitarbeiter der Medizinischen Klinik C) ausgewertet und als adäquat bzw. inadäquat klassifiziert.

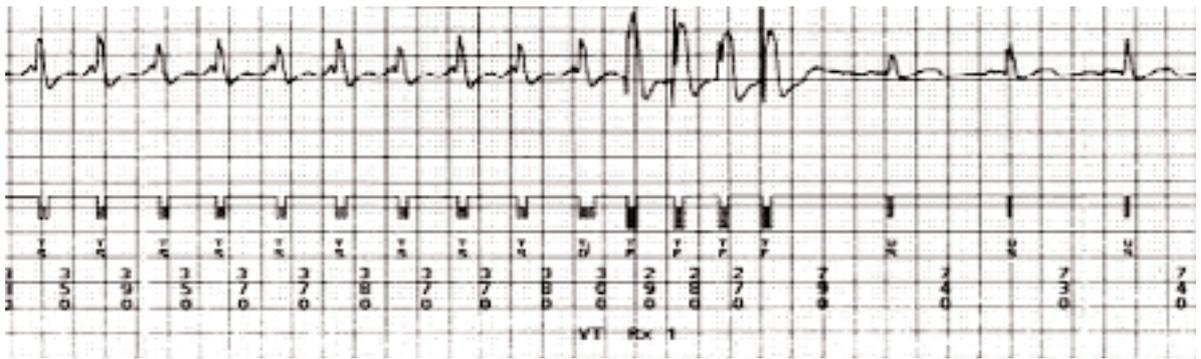


Abbildung 1 a: Intrakardiales EKG (oben) und Markerkanäle (unten) eines ICD. Eine ventrikuläre Tachykardie wird durch 4 Schläge von antitachykardem Pacing (s. kürzere Zykluslänge als laufende Tachykardie) beendet.

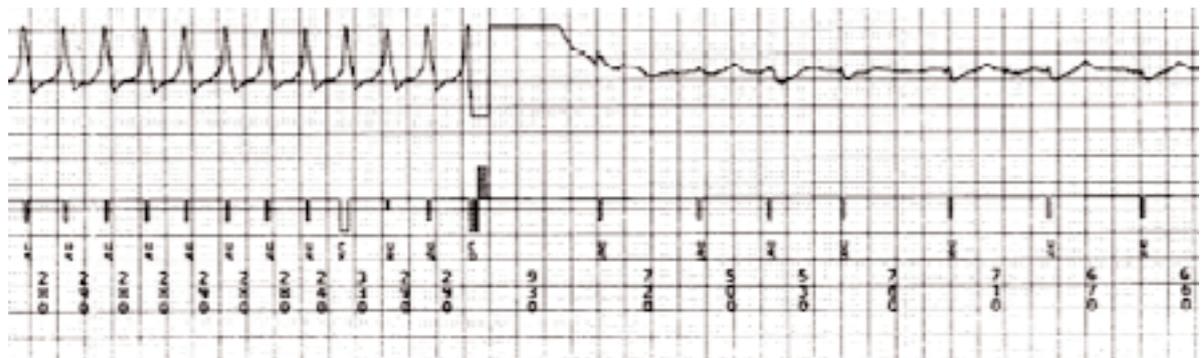


Abbildung 1 b: Beendigung einer schnellen ventrikulären Tachykardie durch intrakardiale Kardioversion.

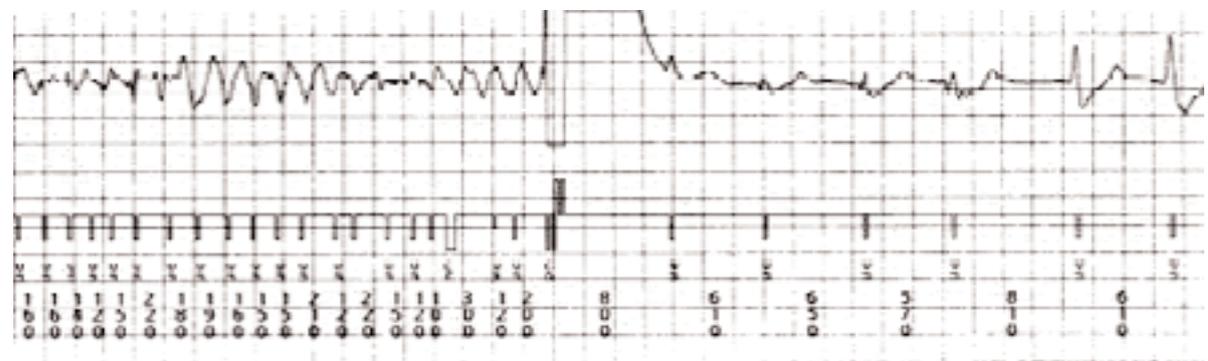


Abbildung 1 c: Beendigung von Kammerflimmern durch Schockabgabe des ICD (Defibrillation).

2.3. Klinische Einteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz

Für die klinische Einteilung der Patienten wurde die Klassifikation der New York Heart Association benutzt. Danach werden Patienten mit objektiver kardialer Dysfunktion ohne Beschwerden bei alltäglicher Belastung der NYHA-Klasse I zugeordnet, Patienten mit Beschwerden (Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris) bei alltäglicher Belastung der NYHA-Klasse II. Patienten mit Beschwerden bei geringer Belastung werden in die Klasse III eingestuft, diejenigen mit Beschwerden bei jeglichen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe in die Klasse IV (30).

2.4. Laboruntersuchungen und Definitionen der Begleiterkrankungen

Serumelektrolyte, Serum-Kreatinin und Serum-Hämoglobinwerte wurden im Zentrallabor des Klinikums gemessen und im Rahmen der Studie erfasst. Dabei erfolgte die Bestimmung jeweils nach Standardmethoden (indirekte Potentiometrie für Serum-Kalium und Serum-Natrium, o-Kresolphthalein-Komplexon-Methode für Serum-Calcium, kinetische Methode nach Jaffé für Serum-Kreatinin, Sodymlaurylsulfat-Photometrie für Serum-Hämoglobin).

Als Maß für die Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate anhand der verkürzten „Modification of Diet in Renal Disease Study Equation“ (MDRD-Formel) abgeschätzt (36). Danach berechnet sich die „estimated GFR“ (eGFR) als:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2 \text{ der Körperoberfläche)} = 186 \times (\text{Serum-Kreatinin in mg/dl})^{-1,154} \times (\text{Alter in Jahren})^{-0,203} \times 0,742 \text{ bei Frauen.}$$

Eine eGFR < 60 ml/min/m² wurde gemäß den Empfehlungen der „National Kidney Foundation“ als chronische Niereninsuffizienz gewertet (46). Für das Vorliegen einer Anämie wurde die WHO-Definition aus dem Jahre 1969 herangezogen. Danach liegt eine Anämie bei männlichen Patienten bei einem Serum-Hämoglobinwert < 13 g/dl und bei Frauen bei einem Hb-Wert < 12 g/dl vor (63).

Da für die Diagnose eines Diabetes mellitus eine Einzelmessung in der Regel nicht ausreichend bzw. weitere Tests (z.B. oraler Glucosetoleranztest) erforderlich sind, wurde das Vorhandensein eines Diabetes mellitus anhand der Aktenlage zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung gestellt. Dabei stützte sich die Diagnose auf die aktuelle Empfehlung der entsprechenden Fach-gesellschaft (58).

2.5. Analyse des 12-Kanal-EKG's

Das 12-Kanal-EKG der Patienten wurde hinsichtlich der QRS-Breite sowie dem Vorkommen eines Links- und Rechtsschenkelblocks bzw. einer diffusen ventrikulären Leitungsstörung analysiert. Dabei wurden alle auswertbaren Ableitungen von Aufzeichnungen eines 12-Kanal-Oberflächen-EKG mit einer Laufgeschwindigkeit von 50 mm/s einbezogen.

Die Messung der QRS-Dauer erfolgte in den simultan registrierten Ableitungen V3-V6. Zur genaueren Bestimmung errechneten wir den Mittelwert von mindestens drei QRS-Komplexen.

Ein Linksschenkelblock war anhand folgender Kriterien definiert: Verlängerung der QRS-Dauer ≥ 120 ms mit einer M-förmigen Konfiguration des QRS-Komplexes in V5 und V6, verzögerte endgültige Negativitätsbewegung in V5 und V6 und fehlende Q-Zacken und eine monophasische rS- oder QS-Konfiguration in V1 und V2 (9). Ein kompletter Rechtsschenkelblock lag vor, wenn eine Verlängerung der QRS-Dauer ≥ 120 ms mit einer M-förmigen Konfiguration des QRS-Komplexes in V1 und V2 vorhanden war (9). Als diffuse ventrikuläre Leitungsstörung wurde eine Verlängerung der QRS-Dauer ≥ 110 ms bezeichnet, die weder typische Rechts- noch Linksschenkelblock Morphologie aufwies, sondern beispielsweise mit QRS-Knotungen und sekundären ST-Strecken-Veränderungen einherging (9).

2.6. Echokardiographische Bestimmung der Ejektionsfraktion

Gemäß den Empfehlungen der "American Society of Echocardiography" (53) wurden enddiastolisches und endsystolisches Volumen durch manuelle Konturierung der endsystolischen (kleinster Durchmesser des linksventrikulären Kavums) und enddiastolischen (größter Durchmesser des linksventrikulären Kavums) Endokardgrenzen in apikalen 4- und 2-Kammer-Blickern mit der modifizierten Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson bestimmt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion errechnet sich als: $EF = EDV/EDV-ESV$ (EDV = enddiastolisches Volumen, ESV = endsystolisches Volumen).

2.7. Studienendpunkte und Nachbeobachtungszeitraum

Als primärer Studienendpunkt wurde die Gesamtsterblichkeit gewählt. Als kombinierter sekundärer Endpunkt wurden Tod oder eine adäquate ICD-

Episode (antitachykardes Pacing oder Schockabgabe wegen anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern) betrachtet.

Als Beginn des Nachbeobachtungszeitraumes wurde der Zeitpunkt der initialen klinischen Vorstellung definiert, zu dem Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen sowie 12-Kanal-EKG-Registerierung und echokardiographische Untersuchung erfolgt waren. Im Februar und März des Jahres 2006 erfolgte eine Verlaufsbeobachtung der eingeschlossenen Patienten, entweder im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolle in der Herzinsuffizienz-Ambulanz oder durch Telefonkontakt mit den behandelnden Hausärzten, in Einzelfällen auch mit den Patienten selbst. Das Auslesen des ICD-Speichers erfolgte entweder im Rahmen der routinemäßigen ICD-Kontrolle zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz oder aber zu gesondert mit den Patienten vereinbarten Terminen.

2.8. Statistische Analyse

Für die statistischen Untersuchungen wurde das Softwarepaket SPSS 12.0 verwendet. Für den Vergleich von Patientengruppen wurde bei numerischen stetigen Variablen, die normalverteilt waren, ein t-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney U Test angewendet. Dichotome Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Mittels univariater Cox-Regression wurde die Assoziation der erhobenen Variablen mit den beiden Studienendpunkten geprüft. Variable mit einer signifikanten Assoziation zum Endpunkt wurden in eine multivariable Analyse mit rückwärts bedingtem Vorgehen einbezogen. Für stetige unabhängige Variablen, die mit der Cox-Methode identifiziert wurden, wurde eine ROC-Analyse zur Ermittlung der Trennwerte mit der größten diagnostischen Genauigkeit durchgeführt. Das ereignisfreie Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens untersucht. Für den Vergleich der verschiedenen Patienten-

gruppen wurde der Log-Rank-Test benutzt. Ein zweiseitiger Signifikanzwert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Patientendaten und Vergleich der Patientengruppen mit und ohne primären Studienendpunkt

In unserer Untersuchung wurden 146 Patienten über einen Zeitraum von im Mittel 663 Tagen (± 400 Tagen) nachbeobachtet. Davon waren 117 Männer (80 %) und 29 Frauen (20 %) mit einem mittleren Alter von 61 Jahren (± 13 Jahren). Ursache der Herzinsuffizienz waren eine koronare Herz-erkrankung bei 91 Patienten (62 %), eine dilatative Kardiomyopathie lag bei 55 Patienten (38 %) vor. Zwei Patienten (1 %) befanden sich im NYHA-Stadium I, 45 Patienten (31 %) im NYHA-Stadium II, 98 Patienten (67 %) im NYHA-Stadium III und ein Patient (1 %) im NYHA-Stadium IV.

Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 22 Patienten (15 %). Dabei waren bei keinem Patienten ein nicht-natürlicher Tod oder ein Tod durch eine extrakardiale Ursache (z.B. Malignom, Pneumonie) zu eruieren. Bei 41 Patienten trat eine adäquate ICD-Episode auf. Die Gesamtzahl der Episoden von antitachykardem Pacing betrug 678, die Anzahl abgegebener Schocks lag bei 53. Bei 4 Patienten kam es durch antitachykardes Pacing zu einer Akzeleration der ventrikulären Tachykardie mit konsekutiver Schockabgabe. Fünf Patienten, die eine adäquate ICD-Therapie erhielten, starben im Verlauf am Pumpversagen. Somit erreichten insgesamt 58 Patienten (40 %) den kombinierten sekundären Endpunkt.

Die klinischen Daten der Patienten (des Gesamtkollektivs wie auch der Vergleich Verstorbene versus Überlebende) sind in Tabelle 1 dargestellt. Verstorbene Patienten waren älter und in einer höheren NYHA-Klasse als überlebende Patienten. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Geschlechterverteilung, Ätiologie der Herzinsuffizienz, Körper-oberfläche, der Häufigkeit eines biventrikulären ICD, linksventrikulärer Ejektions-fraktion oder der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz.

Tabelle 1: Klinische Daten des Studienkollektivs

Variable	Gesamt (n=146)	Verstorbene (n=22)	Überlebende (n=124)	p Wert
Alter (Jahre)	61±13	68±11	60±13	0,04
Männer/Frauen (%)	80/20	80/20	80/20	0,34
KOF (m ²)	2,0±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	0,30
IKM/DKM (%)	62/38	64/36	62/38	0,88
NYHA-Klasse	2,7±0,5	2,9±0,4	2,6±0,5	0,014
SBD (mmHg)	130±28	132±28	129±27	0,55
DBD (mmHg)	84±219	85±20	84±18	0,67
LV EF (%)	29±9	27±10	29±9	0,21
Biv. ICD, n (%)	34 (23)	5 (23)	29 (23)	1,0
Medikamente (%)				
ACE-I oder ARB	96	95	97	0,55
Diuretika	89	90	89	1,0
Herzglykoside	57	51	58	0,32
β-Blocker	92	90	92	0,67
Klasse III-AA	26	40	24	0,165

KOF = Körperoberfläche; IKM = Ischämische Kardiomyopathie;
 DCM = Dilatative Kardiomyopathie; NYHA = New York Heart Association;
 SBD = Systolischer Blutdruck; DBD = Diastolischer Blutdruck; LV-EF = Links-
 ventrikuläre Ejektionsfraktion; Biv. ICD = Biventrikulärer Implantierbarer
 Cardioverter-Defibrillator; ACE-I = Angiotensin-Converting Enzym Inhibitor;
 ARB = Angiotensin Rezeptorblocker; Klasse III-AA = Klasse III-Antiarrhythmika.

3.2. Laboruntersuchungen und Prävalenz von Begleiterkrankungen

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen und die Prävalenz der Begleiterkrankungen im Studienkollektiv fasst Tabelle 2 zusammen. Im Gesamtkollektiv waren 34 Patienten (23 %) Diabetiker, 39 Patienten (27 %) hatten eine Anämie und 75 Patienten (52 %) wiesen eine chronische Niereninsuffizienz auf. Das Spektrum der eGFR reichte von 19,0 ml/min/1,73m² bis zu 98,8 ml/min/1,73 m² (im Mittel 58,6±18,0 ml/min/1,73m²). Eine Hämodialysebehandlung wegen terminaler Niereninsuffizienz war bei keinem Studienpatienten erforderlich.

Verstorbene und überlebende Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich der Serumelektrolyte, des Serum-Hämoglobins und der Prävalenz eines Diabetes mellitus oder einer Anämie. Bei den verstorbenen Patienten lag der Serum-Kreatininwert höher und die eGFR niedriger als bei den Überlebenden. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde signifikant häufiger im Kollektiv der Verstorbenen als bei den Überlebenden gefunden.

Tabelle 2: Ergebnisse der Laboruntersuchungen und Prävalenz der Begleiterkrankungen im Studienkollektiv

Variable	Gesamt (n=146)	Verstorbene (n=22)	Überlebende (n=124)	p Wert
Natrium (mmol/l)	138±3	138±4	139±3	0,21
Kalium (mmol/l)	4,5±0,5	4,5±0,6	4,4±0,5	0,49
Calcium (mmol/l)	4,43±0,13	2,38±0,11	2,44±0,13	0,06
Hämoglobin (g/dl)	13,6±1,5	13,1±1,8	13,7±1,4	0,09
Kreatinin (mg/dl)	1,39±0,42	1,58±0,45	1,36±0,40	0,03
eGFR (ml/min/1.73m ²)	58,6±18,0	47,7±13,1	60,7±18,1	0,002
Begleiterkrankun- gen				
DM, n (%)	34 (23)	6 (27)	28 (23)	0,59
Anämie, n (%)	39 (27)	8 (36)	31 (25)	0,28
CNI, n (%)	75 (52)	19 (86)	56 (45)	<0,001

eGFR= abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate; DM = Diabetes mellitus; CNI= chronische Niereninsuffizienz

3.3. Auswertung des 12-Kanal-EKG's

Im Gesamtkollektiv lag die mittlere QRS-Dauer bei 144±38 ms. Zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung wurden insgesamt 41 Patienten (28 %) mittels eines Schrittmachers stimuliert, davon 33 (23 %) im biventrikulären Modus. Bei insgesamt 48 Patienten (33 %) lag ein kompletter Linksschenkelblock, bei 9 Patienten (6 %) ein kompletter Rechtsschenkelblock und bei 19 Patienten (13 %) eine diffuse ventrikuläre Leitungsstörung vor. Zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten fanden sich keine Unterschiede bezüglich QRS-Breite oder der Präva-

lenz eines Links- oder Rechtsschenkelblocks bzw. einer diffusen ventrikulären Leitungsstörung.

Tabelle 3: Auswertung des 12-Kanal-EKG's im Studienkollektiv

Variable	Gesamt (n=146)	Verstorbene (n=22)	Überlebende (n=124)	p Wert
QRS-Dauer (ms)	144±38	157±38	142±37	0,13
LSB, n (%)	48 (33)	7 (32)	41 (33)	0,77
RSB, n (%)	9 (6)	2 (9)	7 (6)	0,17
DLS, n (%)	19 (13)	3 (12)	16 (13)	0,82

LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; DLS = Diffuse Leitungsstörung

3.4. Vergleich der Patientengruppen mit und ohne kombinierten sekundären Endpunkt (Tod/adäquate ICD-Episode)

Wurden die Patientengruppen mit (n = 58) und ohne sekundären Endpunkt (n = 88) verglichen, fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich der eGFR ($53,6 \pm 16,9$ ml/min/1,73m² versus $61,7 \pm 10,9$ ml/min/1,73m², p = 0,038), der Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz (62 % versus 44 %, p = 0,04) und der QRS-Breite (155 ± 38 ms versus 137 ± 18 ms, p = 0,004). Die übrigen klinischen und laborchemischen Variablen sowie die vom 12-Kanal-EKG abgeleiteten Parameter unterschieden sich zwischen den Kollektiven nicht.

3.5. Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren – uni- und multivariate Cox-Analyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden die zuvor analysierten Parameter (Tabellen 1-3) zunächst auf ihre Assoziation mit dem primären Studienendpunkt (Gesamtsterblichkeit) analysiert. Tabelle 4 zeigt das Ergebnis dieser Analyse. Dabei sind nur diejenigen Parameter aufgeführt, die eine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt aufwiesen ($p < 0,05$).

Tabelle 4: Univariante Cox-Analyse-Assoziation der untersuchten Variablen mit dem primärem Studienendpunkt (Gesamtsterblichkeit)

Variable	Hazard Ratio	95 % KI	p Wert
Alter	1,08	1,03-1,13	<0,001
NYHA class	6,07	1,66-22,2	0,006
eGFR	0,97	0,94-0,99	0,007
CNI	6,93	2,05-23,5	0,002

KI = Konfidenzintervall; Abkürzungen wie in den vorherigen Tabellen

Unabhängige Prädiktoren in der schrittweise rückwärts durchgeführten multivariaten Regression waren Alter, (Hazard ratio: 1,07; 95 % Konfidenzintervall 1,02-1,13; $p = 0,009$), NYHA-Klasse (Hazard ratio: 8,10; 95 % Konfidenz-intervall 1,34-49,2; $p = 0,023$) und chronische Niereninsuffizienz (Hazard ratio: 3,55; 95 % Konfidenzintervall 1,03-12,2; $p = 0,045$). Für das Alter als unabhängige kontinuierliche Variable ergab die ROC-Analyse einen Wert von 64 Jahren, der verstorbene und überlebende Patienten mit der größten Genauigkeit trennte (Fläche unter der ROC-Kurve: $0,70 \pm 0,06$, Sensitivität 73 %, Spezifität 63 %).

In der univariaten Analyse signifikant mit dem sekundären Studienendpunkt (Tod/adäquate ICD-Episode) assoziiert waren eGFR, chronische Niereninsuffizienz und QRS-Breite. Unabhängige Prädiktoren in der multivariaten Analyse waren chronische Niereninsuffizienz (Hazard ratio: 1,73; 95 % Konfidenzintervall 1,004-2,99; $p = 0,046$) und QRS-Breite (HR: 1,008; 95 % Konfidenzintervall 1,001-1,015, $p = 0,049$). Für die QRS-Breite als unabhängige kontinuierliche Variable ergab die ROC-Analyse einen Wert von 138 ms, der Patienten mit und ohne Ereignis (Tod/adäquate ICD-Episode) mit der größten Genauigkeit trennte (Fläche unter der ROC-Kurve: $0,64 \pm 0,05$; Sensitivität 64 %, Spezifität 52 %).

3.6. Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier wurde zunächst die Gesamtsterblichkeit als Ereignis betrachtet. Diesbezüglich war die Prognose signifikant schlechter bei Patienten im Alter über 64 Jahren ($n = 63$) im Vergleich zur Altersgruppe ≤ 64 Jahren ($n = 83$) (ereignisfreies Überleben 22 % versus 88 %, $p < 0,001$) (Abbildung 2).

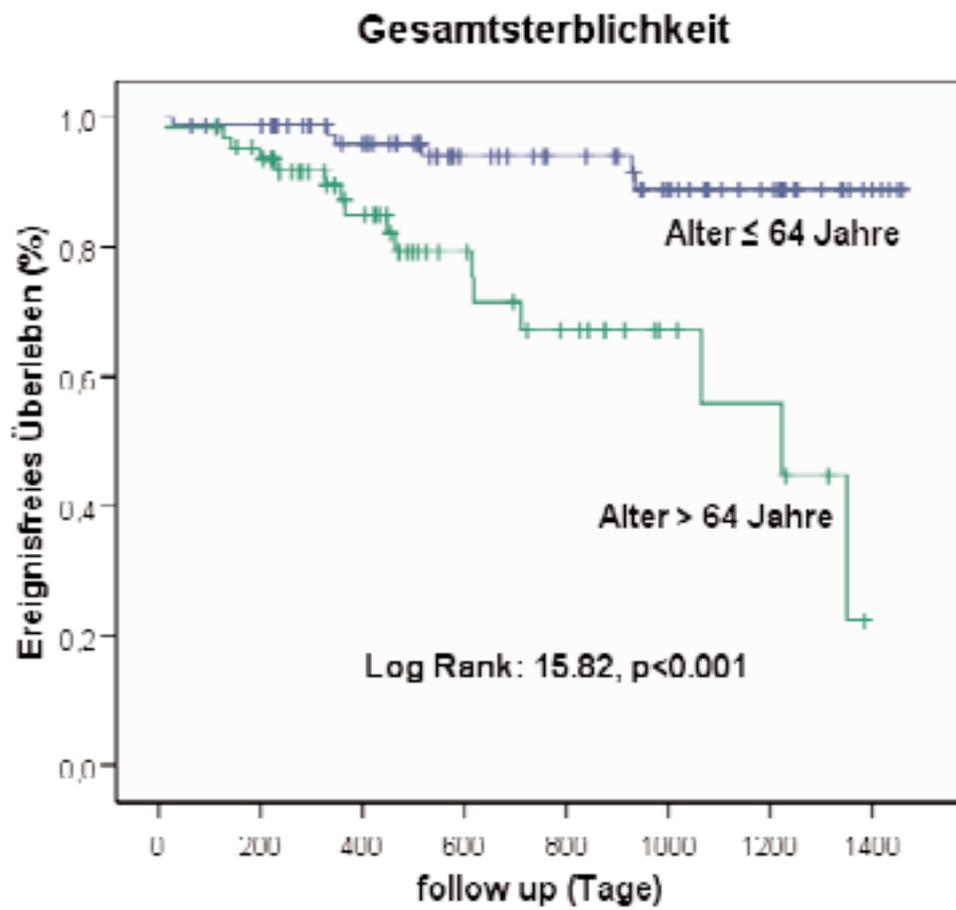


Abbildung 2: Ereignisfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Alter.

Deutlich schlechter war die Prognose auch bei Patienten im NYHA-Stadium III oder IV (n = 99) im Vergleich zu Patienten im NYHA-Stadium I oder II (n = 47) (ereignisfreies Überleben 47 % versus 97 %, p = 0,001) (Abbildung 3).

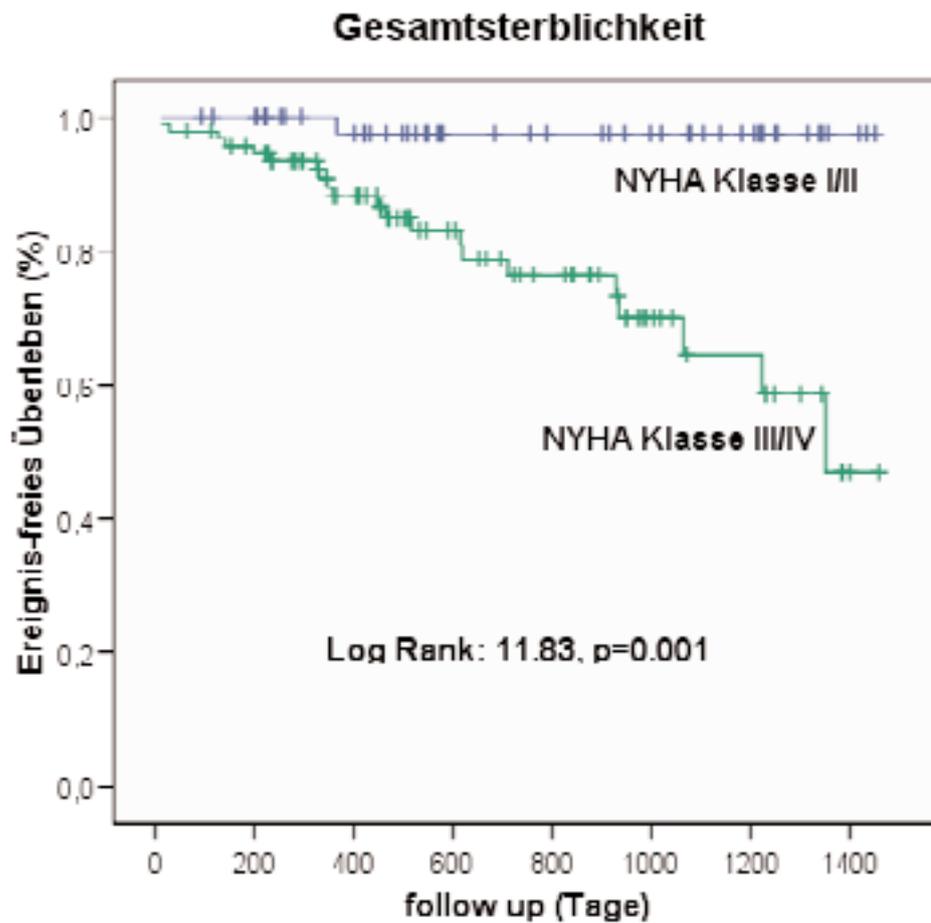


Abbildung 3: Ereignisfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse).

Ebenfalls schlechter war die Prognose auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Niereninsuffizienz (ereignis-freies Überleben 51 % versus 76 %, $p < 0,001$) (Abbildung 4).

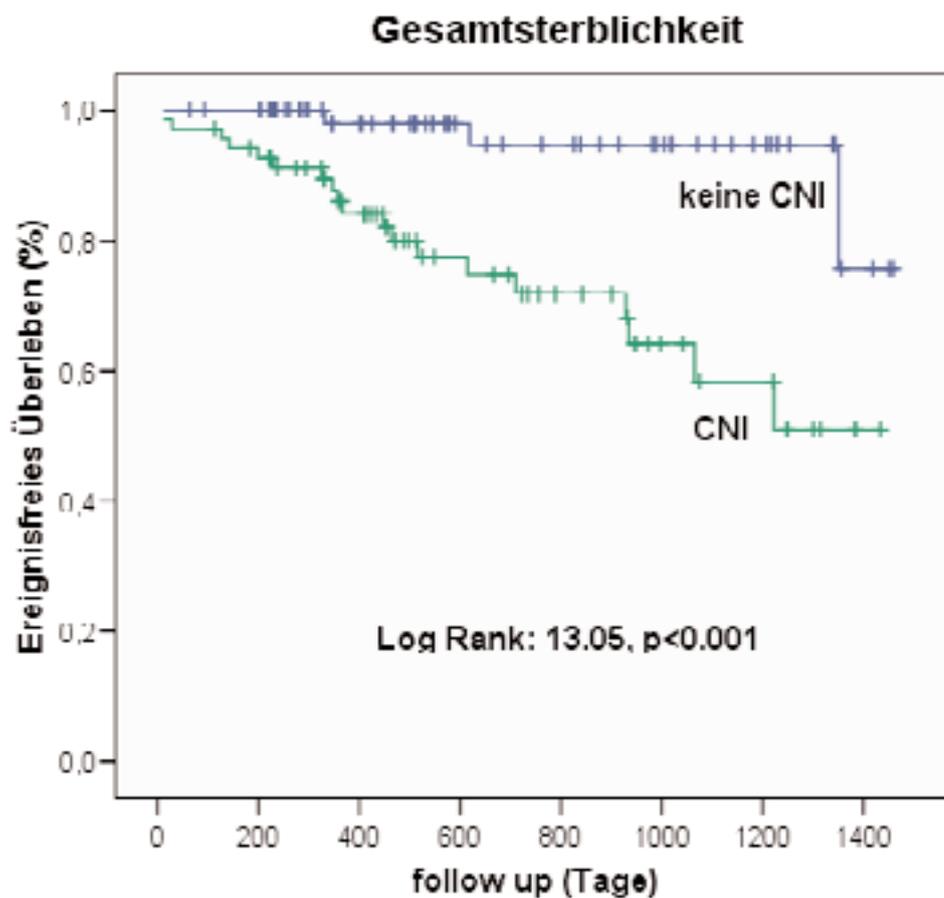


Abbildung 4: Ereignisfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI)

Wurde die Kombination Tod oder adäquate ICD-Episode als Ereignis betrachtet, war die Prognose ebenfalls schlechter bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Niereninsuffizienz (ereignis-freies Überleben 25 % versus 39 %, $p = 0,045$) (Abbildung 5).

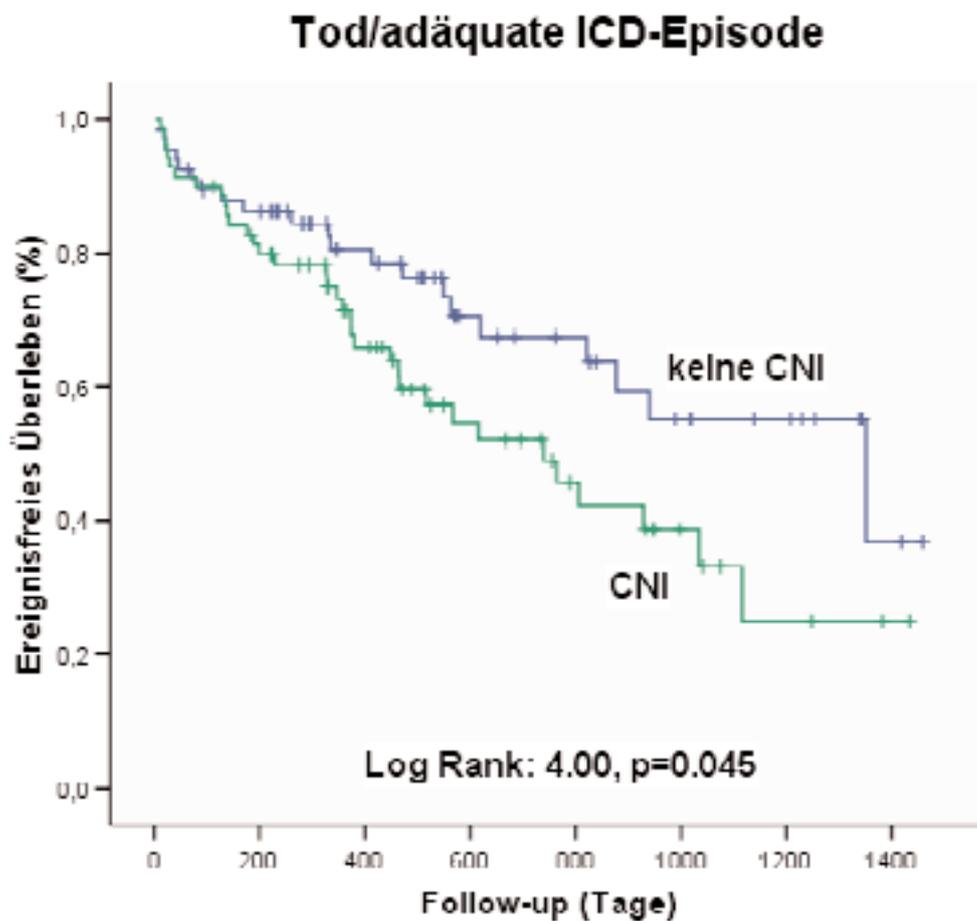


Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben (Tod oder adäquate ICD-Episode) der Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI)

Diesbezüglich ergab sich bei Patienten mit einer QRS-Breite > 138 ms ein Trend zu einer schlechteren Prognose im Vergleich zu Patienten mit einer QRS-Breite ≤ 138 ms (ereignisfreies Überleben 28 % versus 51 %). In der Log-Rank-Analy-

se war der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen jedoch nicht signifikant ($p = 0,18$) (Abbildung 6).

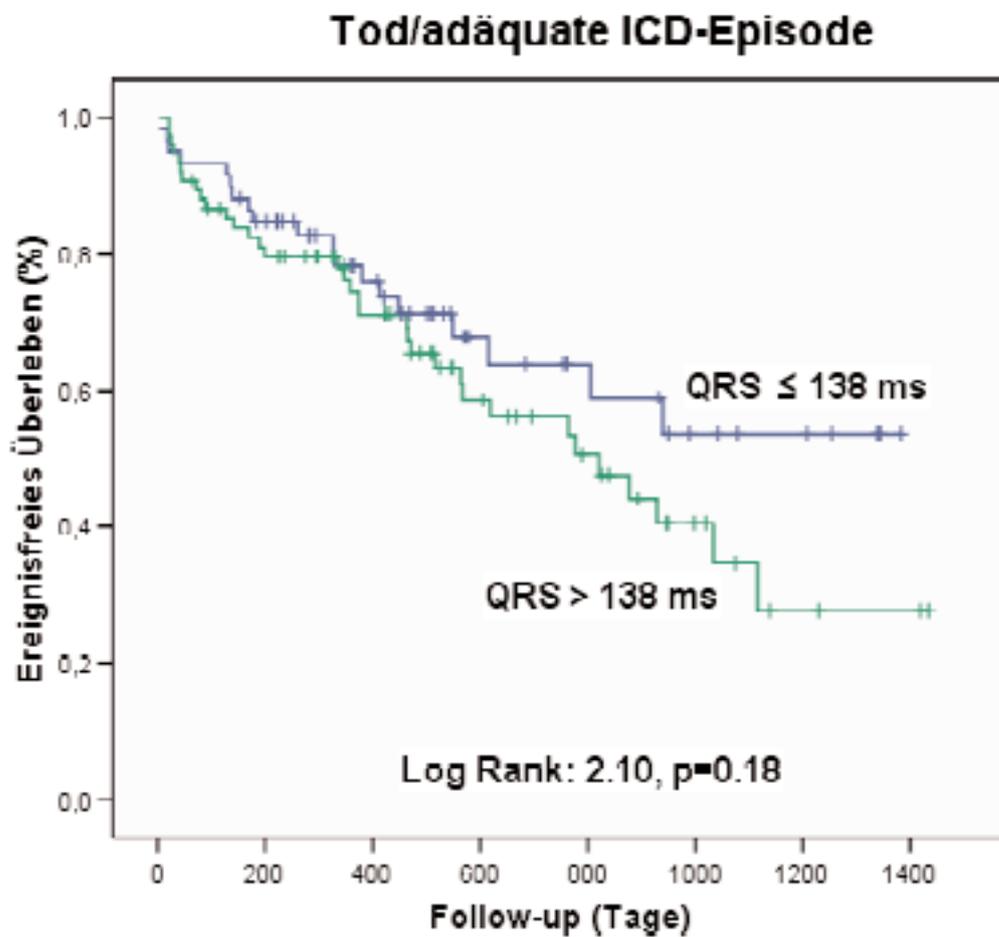


Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben (Tod oder adäquate ICD-Episode) der Patienten in Abhängigkeit von der QRS-Breite

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Prävalenz und die prognostische Bedeutung von Begleiterkrankungen (chronische Niereninsuffizienz, Anämie und Diabetes mellitus) in einem Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten, die zur Primär- (n = 58) oder Sekundärprophylaxe (n = 88) des plötzlichen Herztodes mit einem ICD versorgt worden waren. In dieser Studienpopulation betrug die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz 52 %, die der Anämie 27 % und die des Diabetes mellitus 23 %. Lediglich die chronische Niereninsuffizienz war im untersuchten Kollektiv unabhängig mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. In der multi-variablen Analyse war die chronische Niereninsuffizienz (definiert als Reduktion der eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ein stärkerer Prädiktor der Gesamtsterblichkeit als die Ejektionsfraktion und die QRS-Breite, beides etablierte prognostische Marker in vergleichbaren Kollektiven. Eine signifikante Assoziation bestand auch zwischen dem Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz und dem zweiten Studienendpunkt (Tod oder adäquate ICD-Episode). Unsere Studienergebnisse legen daher nahe, dass die Abschätzung der eGFR über die so genannte MDRD-Formel eine wichtige Ergänzung im Rahmen der Risikostratifizierung dieser Patienten ist und daher im Rahmen routinemäßiger Verlaufsuntersuchungen vorgenommen werden sollte.

4.2. Etablierte Marker zur Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD

Nachdem der klinische Nutzen der Behandlung lebensgefährlicher Tachyarrhythmien durch einen ICD zunächst im Rahmen der Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes etabliert wurde (11, 35, 43), hat sich das Spektrum potentieller ICD-Kandidaten in den letzten Jahren durch die großen Studien zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes erheblich erweitert. Hier sind insbesondere die MADIT II-, SCD-HeFT- und COMPANION-Studie zu nennen (5, 10, 44). Nachdem durch die Daten der MADIT II-Studie zunächst ein Überlebensvorteil für Postinfarktpatienten mit einer Ejektionsfraktion $< 30\%$ (unabhängig von einem klinischen Ereignis oder einer dokumentierten Tachyarrhythmie) durch einen ICD belegt wurde (44), konnte u.a. durch SCD-HeFT auch ein Nutzen für ausgewählte Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion (EF $< 35\%$) gezeigt werden (5). Nicht allein aus gesundheitsökonomischen Gründen ist jedoch eine weitere Risikostratifizierung zur besseren Selektion geeigneter Patienten unabdingbar. So ist am Beispiel von Großbritannien berechnet worden, welche Kosten die Umsetzung der MADIT II- und SCD-HeFT-Kriterien verursachen würde (13). Legt man eine Prävalenz von 2 Millionen Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Funktionseinschränkung in Großbritannien sowie Kosten in Höhe von US \$ 50.000 pro ICD-Implantation zugrunde, entstünden Kosten von etwa 100 Billionen US-Dollar, was in etwa dem Jahresbudget des „National Healthcare Service“ in Großbritannien entspricht. Durch eine geschätzte jährliche Inzidenz von 500.000 potentiellen ICD-Empfängern entstünden in jedem weiteren Jahr Kosten, die etwa einem Viertel des Jahresbudgets entsprechen. Vergleichbare Zahlen existieren für die Mehrzahl der westlichen Industrienationen.

Über den ökonomischen Aspekt hinaus muss berücksichtigt werden, dass die Morbidität im Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten mit ICD erheblich ist, u.a. durch häufige Krankenhauswiederaufnahmen wegen Herzinsuffizienz oder z.T.

multiple Schockabgaben durch den ICD (12). Durch gleichzeitig bestehende atriale Tachyarrhythmien sind diese bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD nicht selten inadäquat (28). Hinzu kommen ein nicht unbeträchtliches perioperatives Risiko bei der ICD-Implantation sowie potentielle Aggregat-assoziierte Komplikationen im Langzeitverlauf (z. B. Elektrodendysfunktion, Sondeninfektion). Aus den genannten Gründen ist eine adäquate Risikostratifizierung erforderlich, die diejenigen Patienten identifiziert, bei denen kein eindeutiger Überlebensvorteil durch einen ICD zu erwarten ist.

Vor diesem Hintergrund haben bereits zahlreiche Untersucher versucht, prognostisch relevante Parameter bei Patienten aufzudecken, die im Sinne einer Sekundär- und insbesondere einer Primärprophylaxe mit einem ICD versorgt wurden. Zu den beschriebenen Prädiktoren einer erhöhten Sterblichkeit zählen unter anderem die Ejektionsfraktion, das klinische Stadium der Herzinsuffizienz (die funktionelle NYHA-Klasse) und die QRS-Breite im Oberflächen-EKG.

Aus epidemiologischen Daten, die in achtziger Jahren gewonnen wurden, ist die inverse Beziehung zwischen Ejektionsfraktion und Sterblichkeit bei Postinfarktpatienten bekannt. So konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass bei Abnahme der EF < 35-40 % das Risiko des plötzlichen (arrhythmiebedingten) wie auch des nicht-plötzlichen (am ehesten durch Herzinsuffizienz bedingten) Todes deutlich ansteigen (6, 18, 45). Auch bei Patienten mit nicht-ischämisch bedingter LV-Funktionsstörung war eine EF < 30 % stärkster Prädiktor der Sterblichkeit und zukünftiger ventrikulärer Tachyarrhythmien im Follow-up von 52 Monaten (22). Diese Beobachtungen hatten u.a. dazu beigetragen, die Selektionskriterien für den Einschluss in die MADIT II-Studie und SCD-HeFT-Studien deutlich zu vereinfachen. Zur weiteren Risikostratifizierung bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF < 30 %) scheint die Ejektionsfraktion jedoch nicht geeignet zu sein.

So ergab eine Subgruppenanalyse der MADIT II-Patienten, dass sich Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 20 %, zwischen 21 % und 25 % oder zwischen 26 % und 30 % nicht bezüglich Sterblichkeit oder des Risikos zukünftiger Rhythmusereignisse unterschieden (64). Dies hängt insbesondere damit zusammen, dass die Ejektionsfraktion bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion (EF < 30 %) keine genauen Rückschlüsse auf die zu erwartende Todesart (Tachyarrhythmie versus Pumpversagen) erlaubt. So konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität und der positive prädiktive Wert der Ejektionsfraktion zur Vorhersage zukünftiger ventrikulärer Tachyarrhythmien mit ~ 24 % bzw. 17-29 % nur gering sind (26). Die Ergebnisse unserer Untersuchung stehen im Einklang mit den genannten Daten. In unserer Patientenpopulation mit systolischer Dysfunktion (EF im Mittel 29 ± 9) und mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz (mittlere NYHA-Klasse 2.7 ± 0.5) unterschieden sich verstorbene und überlebende Patienten bezüglich ihrer EF nicht signifikant (Tabelle 1). In der univariaten Cox-Analyse fanden wir auch keine signifikante Assoziation der Ejektionsfraktion mit dem primären (Gesamtsterblichkeit) oder sekundären Studienendpunkt (Tod/adäquate ICD-Episode).

Im Gegensatz dazu unterschieden sich verstorbene und überlebende Patienten signifikant im Hinblick auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz (Tabelle 1). In unserer Patientenpopulation war die NYHA-Klasse ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Sterblichkeit. So war das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III oder IV) signifikant schlechter als bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I oder II) (Abbildung 5). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der genannten Subgruppenanalyse der MADIT II-Population (64). Hier wurden insgesamt 1232 Patienten über 2 Jahre nachbeobachtet, die im Verhältnis 3:2 zur ICD- bzw. konventionellen medikamentösen Therapie randomisiert worden waren. Insgesamt befanden sich 442 Patienten (36 %) im NYHA-Stadium I, 425 Patienten (35 %) im NYHA-Stadium II und 350 Patienten (29 %) im NYHA-Stadium III. NYHA-IV-Patienten waren a priori

ausgeschlossen worden. Bei Patienten im NYHA-Stadium III war die 2-Jahressterblichkeit signifikant höher als bei Patienten im NYHA-Stadium I oder II, und zwar sowohl im konventionellen Arm (34 % versus 16 % bzw. 18 %, $p < 0.001$) wie auch im ICD-Arm (24 % versus 11 % bzw. 12 %, $p < 0.001$). Wurde die Abgabe einer adäquaten ICD-Therapie (antitachykardes Pacing oder Schockabgabe) im ICD-Arm ($n=742$) separat analysiert, so nahm die Ereignisrate mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz ebenfalls zu (33 % im NYHA-Stadium III versus 30 % im NYHA-Stadium II bzw. 20 % im NYHA-Stadium I, $p = 0.012$). In unserer Analyse fanden wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der NYHA-Klasse und dem sekundär kombinierten Studienendpunkt (Tod/adäquate ICD-Episode). Dies mag durch unsere relativ kleine Fallzahl ($n = 146$) oder durch die Tatsache erklärt sein, dass wir nur wenige Patienten im NYHA-Stadium I eingeschlossen hatte ($n = 2,1$ % der Studienpopulation).

Ein weiterer prognostisch relevanter Marker bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD ist die QRS-Breite im Oberflächen-EKG. Aus Studien an unterschiedlichen Herzinsuffizienzpopulationen weiß man seit längerem, dass eine Verlängerung der QRS-Dauer, mit und ohne begleitenden Linksschenkelblock, prognostische Bedeutung besitzt (1, 4, 54). Auch die Zunahme des QRS-Komplexes im Krankheitsverlauf ist prognostisch relevant (55). Bei ICD-Patienten mit Herzinsuffizienz ist die prognostische Bedeutung der QRS-Breite von Bode-Schnurbus und Mitarbeitern untersucht worden (7): in dieser Studie aus unserer Klinik hatten Herzinsuffizienzpatienten mit ICD und einer QRS-Breite ≥ 150 ms eine doppelt so hohe kardiale Mortalität wie Patienten, deren QRS-Breite < 150 ms betrug (2-Jahres-Sterblichkeit 46.6 % versus 18.2 %, $p = 0.04$).

Im Gegensatz dazu fanden wir in unserer Studie keine signifikante Assoziation der QRS-Breite mit der Gesamtsterblichkeit und auch keine signifikanten

Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich QRS-Breite oder Prävalenz eines Linksschenkelblocks (Tabelle 2). Allerdings war die QRS-Breite unabhängiger Prädiktor des sekundären Studienendpunkts aus Tod oder adäquater ICD-Episode (Hazard ratio: 1.008, 95 % Konfidenz-intervall 1.001-1.015, $p = 0.049$). Wurde die Kombination aus Tod oder adäquater ICD-Episode als Ereignis betrachtet, so war die Prognose bei Patienten mit einer QRS-Breite > 138 ms vom Trend her schlechter als bei Patienten mit einer QRS-Breite ≤ 138 ms (ereignisfreies Überleben 28 % versus 51 %). In der Log-Rank-Analyse war der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen jedoch nicht signifikant ($p = 0.18$) (Abbildung 6).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Guttigoli und Mitarbeiter in einem Kollektiv von 61 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LV-Funktion (mittlere EF 29 ± 8 %), die einen ICD zur Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes erhalten hatten. In dieser Studie unterschieden sich Patienten mit QRS-Breite ≥ 120 ms bzw. < 120 ms im Follow-up von 2.4 ± 2.1 Jahren bezüglich ihrer Mortalität nicht signifikant. Signifikante Rhythmusereignisse (ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern) waren allerdings in der Gruppe mit der QRS-Breite ≥ 120 ms wesentlich häufiger als in der Gruppe mit einer QRS-Breite < 120 ms (ereignisfreies 1- bzw. 2-Jahres-Überleben 64 % und 51 % versus 82 % und 77 %, $p = 0.0092$) (23).

Einschränkend muss zu den Ergebnissen unserer Analyse allerdings gesagt werden, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 41 Patienten (28 %) über ihren Schrittmacher stimuliert wurden, davon 33 (23 %) im biventrikulären Modus. Bei diesen Patienten konnte somit nicht die Breite des QRS-Komplexes im Eigenrhythmus zur Risikostratifizierung herangezogen werden, was eine denkbare Erklärung für die Diskrepanz zu den Untersuchungen von Bode-Schnurbus und Mitarbeitern darstellt.

Andere möglicherweise bei Herzinsuffizienzpatienten mit ICD prognostische relevante Parameter sind 24-h-Holter-Monitoring (50), Herzfrequenzvariabilität (61), Baroreflexsensitivität (34), T-Wellen-Alternans (3) und NT-proBNP (38). In der vorliegenden Analyse wurden diese Messungen jedoch nicht vorgenommen.

4.3. Begleiterkrankungen als prognostische Marker bei Herzinsuffizienzpatienten ohne und mit ICD

Im Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten mit ICD im Gegensatz zu den dargestellten Markern wenig untersucht sind die Prävalenz und prognostische Bedeutung von Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz, Anämie oder Diabetes mellitus. Dies steht im Kontrast zur zunehmenden Bedeutung, die insbesondere chronische Niereninsuffizienz und Anämie bei der Risiko-stratifizierung anderer Patientengruppen mit zugrunde liegender kardio-vaskulärer Erkrankung in der letzten Zeit gewonnen haben. So konnten A-navekar und Mitarbeiter bei über 14.000 Postinfarktpatienten mit Herz-insuffizienz zeigen, dass die Sterblichkeit, aber auch das Risiko nicht-tödlicher kardiovaskulärer Komplikationen mit Abnahme der abgeschätzten eGFR signifikant zunahm (2). So war eine schrittweise Reduktion der eGFR um 10 ml unterhalb einer eGFR von 81.0 ml/min/1.73 m² mit einer Hazard Ratio von 1.1 für Tod und ein nicht-fatales kardiovaskuläres Ereignis verbunden. Auch bei anderen Herzinsuffizienzpopulationen mit und ohne systolische Funktionseinschränkung konnten mehrere große Kohortenstudien in den letzten Jahren belegen, dass sowohl Niereninsuffizienz wie auch Anämie unabhängige Ereignisprädiktoren darstellen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (19, 20, 39, 40). So zeigten Dries und Mitarbeiter in einer retrospektiven Analyse der SOLVD (=Studies of Left Ventricular Dysfunction)-Studie an über 2500 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion, dass bereits eine moderate Nierenfunktionseinschränkung (abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/m²) eine erhöhte Sterblichkeit bedingt (relatives Risiko: 1.41, p < 0.001), vermittelt insbesondere über ein

erhöhtes Risiko für einen Tod durch progredientes Pumpversagen (relatives Risiko: 1.68, $p < 0.0001$) (19). Dies ist unter anderem daher von Interesse, weil der ICD die Entwicklung der Herzinsuffizienz und die dadurch bedingte Sterblichkeit nicht beeinflusst. Da der rhythmusbedingte plötzliche Herztod durch den ICD drastisch reduziert wird, kommt der Mortalität durch die progrediente Herzinsuffizienz umso mehr Bedeutung zu.

In einem noch größeren Kollektiv von nahezu 12.000 Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen Ezekowitz und Mitarbeiter nach, dass eine Anämie (definiert über die WHO-Definition) einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit darstellt (Hazard Ratio: 1.34, 95 % Konfidenzintervall 1.24-1.46) (20). Auch für einen bestehenden Diabetes mellitus ist die Sterblichkeit bei älteren Patienten mit manifester Herzinsuffizienz im Vergleich zu Nicht-Diabetikern signifikant erhöht (14). Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang Prävalenzen von bis zu 50 % für die chronische Niereninsuffizienz sowie bis 30 % für eine Anämie, jeweils in Abhängigkeit von den verwendeten Definitionen bzw. den unterschiedlichen Untersuchungskollektiven mit Herzinsuffizienz (20, 39). In Anbetracht dieser Untersuchungsergebnisse lag daher der vorliegenden Untersuchung die Hypothese zugrunde, dass chronische Niereninsuffizienz, Anämie und Diabetes mellitus in einem Kollektiv von Herzinsuffizienzpatienten mit ICD häufig und wahrscheinlich auch prognostisch relevant sind.

Die in unserer Studienkohorte gefundenen Prävalenzen für chronische Niereninsuffizienz (52 %), Anämie (27 %) und Diabetes mellitus (23 %) sind Ausdruck der erheblichen Morbidität in unserem Kollektiv und von der Größenordnung her vergleichbar mit dem Vorkommen in vergleichbaren Studienpopulationen (20, 39). Wichtigstes Ergebnis unserer Studie ist jedoch, dass lediglich die chronische Niereninsuffizienz unabhängiger Prädiktor der Gesamtsterblichkeit wie auch des kombinierten Endpunkts aus Tod und adäquater ICD-Episode ist.

Unsere Daten zur prognostischen Bedeutung der chronischen Niereninsuffizienz stehen im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen, erweitern deren Befunde jedoch. So konnten Parkash und Mitarbeiter in einer retrospektiven Analyse von 469 ICD-Patienten zeigen, dass Alter > 80 Jahre, NYHA-Stadium III oder IV, Vorhofflimmern in der Anamnese und ein Serum-Kreatinin > 1.8 mg/dl unabhängige Prädiktoren der 1-Jahressterblichkeit nach ICD-Implantation waren (49). In einer kleineren Serie von 95 Patienten, die nach MADIT I-Kriterien mit einem ICD versorgt wurden, waren sowohl chronische Niereninsuffizienz (definiert über eine eGFR < 60 ml/min/m², n = 35) wie auch eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (n = 12) mit erhöhter Gesamtsterblichkeit, arrhythmogenem Tod und höheren Defibrillationsschwellen assoziiert (60). Schließlich konnten Hreybe und Mitarbeiter bei 230 ICD-Patienten zeigen, dass mit Zunahme der Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko einer adäquaten ICD-Episode verbunden ist (29). In dieser Untersuchung wurde die Nierenfunktion allerdings nicht anhand der berechneten eGFR beurteilt, sondern eine Einteilung der Patienten in Tertile anhand ihres Serum-Kreatinins vorgenommen. Die 1-Jahres-Inzidenz adäquater ICD-Schocks betrug dann 3.8 % im ersten Tertil, 11.8 % im zweiten Tertil und 22.7 % im dritten Tertil (p = 0.003).

In keiner der zitierten Untersuchungen (29, 49, 60) war allerdings ein hoher Patientenanteil leitliniengemäß sowohl mit β -Blockern wie auch mit ACE-Hemmern behandelt worden. Im Gegensatz dazu erfolgte die Herzinsuffizienz-medikation bei einem Großteil der Patienten in unserem Kollektiv leitlinien-gerecht (56) (Tabelle 1), so dass die prognostische Relevanz der chronischen Niereninsuffizienz in einer zeitgemäß behandelten Population untersucht werden konnte.

Mögliche Mechanismen, die die erhöhte Sterblichkeit in unserem Kollektiv mit Niereninsuffizienz erklären könnten, umfassen u.a. endotheliale Dysfunktion, Ent-

zündung, Dysbalance zwischen Stickoxid und reaktiven Sauerstoffspezies oder auch vermehrte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, die bei diesen Patienten gefunden wurden (8). Diesbezügliche Analysen bzw. Untersuchungen wurden in unserer Studie jedoch nicht vorgenommen.

In unserer Untersuchung fanden wir keine relevante prognostische Bedeutung eines Diabetes mellitus oder einer Anämie. Zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der prognostischen Relevanz eines Diabetes mellitus kamen Wittenberg und Mitarbeiter in einer Substudie der MADIT II-Studie (62). In dieser Analyse verglichen sie die Effizienz der ICD-Implantation bei 489 Diabetikern mit 743 Nicht-Diabetikern. In dieser Untersuchung war das adjustierte relative Risiko für Tod bei ICD-behandelten Patienten zwar in der Diabetes-Gruppe um 24 % höher als bei Nicht-Diabetikern. Die adjustierten Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten jedoch im 3.5-Jahres-Follow-Up keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern ($p = 0.210$), so dass Diabetes mellitus per se keinen unabhängigen Risikofaktor darstellte. Zur prognostischen Relevanz einer Anämie bei ICD-Patienten mit Herzinsuffizienz liegen bislang keine in MEDLINE publizierten Studien vor, so dass diese interessante Fragestellung in größeren Kollektiven als dem unseren weiter untersucht werden sollte.

4.4. Limitationen der Studie

Da wir Patienten mit angeborenen Herzfehlern und schweren Herzklappen-erkrankungen nicht in unsere Studie aufnahmen, können unsere Ergebnisse nicht auf diese Patientengruppen übertragen werden. Weiteres Einschluß-kriterium war eine Reduktion der EF $< 50\%$. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse nicht auf Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und primär diastolischer Dysfunktion übertragen werden. Im Vergleich zu Patientengruppen aus früheren Studien (25, 31) war die Sterblichkeit in unserer Kohorte mit 15 % innerhalb von knapp 2 Jah-

ren deutlich geringer, lag jedoch im Bereich der Sterblichkeit der MADIT II-Population (44). Insgesamt spricht dies für die Effizienz der ICD-Therapie in Verbindung mit einer leitliniengerechten Medikation (56) sowie der Nachsorge in drei- bis sechsmonatigen Abständen in der Herzinsuffizienz-Ambulanz.

In unserer Studie wurde die Gesamtmortalität als Endpunkt analysiert, wobei nicht zwischen plötzlichem Herztod und Tod durch Progression der Herzinsuffizienz differenziert wurde. Retrospektiv war es jedoch nur in Einzelfällen möglich, die genaue Todesart anhand der Aussagen des Hausarztes und der Angehörigen oder durch Akteneinsicht festzustellen. Diese Beobachtung steht in Einklang mit früheren Untersuchungen, die eine sehr hohe Untersucherabhängigkeit bei der Klassifikation der Todesart chronisch herzinsuffizienter Patienten gezeigt hatten (65).

Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und längeren Nachbeobachtungszeiträumen sind zur Bestätigung unserer Ergebnisse erforderlich und deswegen in unserer Abteilung in einem multizentrischen Ansatz in Vorbereitung.

5. Schlussfolgerung

In unserem Kollektiv von ICD-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz (mittlere NYHA-Klasse 2.7 ± 0.5) und eingeschränkter systolischer Funktion (mittlere EF 29 ± 9 %) waren Begleiterkrankungen häufig. Die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz betrug 52 %, die einer Anämie 27 % und die eines Diabetes mellitus 23 %.

In der multivariaten Cox-Analyse waren Alter ($p = 0.009$), NYHA-Klasse ($p = 0.023$) und chronische Niereninsuffizienz ($p = 0.045$), nicht jedoch Anämie oder Diabetes mellitus, unabhängige Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit. Bei bestehender Niereninsuffizienz war die Prognose signifikant schlechter als bei erhaltener Nierenfunktion (ereignisfreie Überlebensrate 51 % versus 76 %, $p < 0.001$).

Unabhängige Prädiktoren von Tod/adäquater ICD-Episode waren chronische Niereninsuffizienz ($p = 0.046$) und Breite des QRS-Komplexes ($p = 0.049$).

Die Niereninsuffizienz sollte bei der Risikostratifizierung von ICD-Patienten berücksichtigt werden. Strategien zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung der Nierenfunktionseinschränkung könnten das Outcome in diesem Kollektiv möglicherweise verbessern.

Unsere Ergebnisse sollten an größeren Kollektiven mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen überprüft werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T-M, Wong K-L, Goin JE, Mancini DM (1997) Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation. *Circulation*. 95: 2660-2667
2. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA (2004). Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1285–1295.
3. Aroundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD (2002) Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans, *J Am Coll Cardiol* 40: 207–217.
4. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators (2002) Left bundlebranch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 143: 398-405.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH (2005) Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352: 225–237.

6. Bigger JT Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM (1984) The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69: 250–258.
7. Bode-Schnurbus L, Bocker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M (2003) QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure. *Heart* 89: 1157-1162.
8. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B (2005) The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 26: 11-17.
9. Braunwald E. (2004) *Electrocardiography and Vectorcardiography*. In: *Braunwald's heart disease – a textbook of cardiovascular medicine*. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 7th ed.
10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350: 2140-2150.
11. 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: 1882–1890.

12. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, Josephson ME, Otterness MF, Hogan-Miller E, Stark AJ, Degroot PJ; PainFREE Rx II Investigators (2005) QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 46: 310-316.
13. Camm J (2004) Risk stratification for ventricular tachyarrhythmic events by noninvasive methods is possible, Presented at heart rhythm society scientific sessions 2004 San Francisco, California, United States, May 19–22.
14. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefanelli C, Di Lenarda A, Opasich C (2005) Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:1112-1117.
15. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352: 1539-1549.
16. Cleland JG, Khand A, Clark A (2001) The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 22: 623-626.
17. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS (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: 2071-2078.

18. Coromilas J, Bigger JT Jr., Kleiger RE and The MDPIT Research Group (1989) Relations among left ventricular dysfunction, ventricular arrhythmias, and mortality after myocardial infarction, *Circulation* 80 (Suppl. II): 48.
19. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW (2000) The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 35: 681–689.
20. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
21. Gheorghiade M, Bonow O (1998) Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 97: 282-289.
22. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B (2003) Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 108:2883-91.
23. Guttigoli AB, Wilner BF, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Shah BK, Yarlagadda RK, Lerman BB, Mittal S (2005) Usefulness of prolonged QRS duration to identify high-risk ischemic cardiomyopathy patients with syncope and inducible ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 95:391-394.
24. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993) The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22 (4 Suppl A):6A-13A.

25. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. (1993) Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 88: 107-15.
26. Hohnloser SH, Gersh BJ (2003) Changing late prognosis of acute myocardial infarction: impact on management of ventricular arrhythmias in the era of reperfusion and the implantable cardioverter-defibrillator, *Circulation* 107: 941–946
27. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 94:488-509.
28. Hreybe H, Ezzeddine E, Barrington W, Bazaz R, Jain S, Ngwu O, Saba S (2006) Relation of Advanced Heart Failure Symptoms to Risk of Inappropriate Defibrillator Shocks. *Am J Cardiol* 97: 544-546
29. Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M, Barrington W, Bazaz R, Ganz LI, Jain S, Ngwu O, London B, Saba S (2006) Renal insufficiency predicts the time to first appropriate defibrillator shock. *Am Heart J* 151: 852-856.
30. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/Ameri-

can Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 112: 154-235.

31. Kannel WB (2000) Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 5:167-73.
32. Kannel WB, Belanger AJ (1991) Epidemiology of heart failure. *A Heart J* 121: 951-957
33. Kim SG, Fisher JD, Choue CW, Gross J, Roth J, Ferrick KJ, Brodman R, Furman S (1992) Influence of left ventricular function on outcome of patients treated with implantable defibrillators. *Circulation* 85: 1304-1310.
34. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI investigators (1998) Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction, *Lancet* 351: 478–484
35. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA (2003) Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 41: 1573-1582.
36. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-470.

37. Lloyd-Jones DM, Larson Mg, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito MD, Ramachandran SV, Benjamin EJ, Levy D (2002) Lifetime risk for developing congestive heart failure. The Framingham study. *Circulation*. 106: 3068-3072.
38. Manios EG, Kallergis EM, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kambouraki DC, Arfanakis DA, Vardas PE (2005) Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts ventricular arrhythmogenesis in patients with ischemic cardio-myopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Chest* 28: 2604-2610.
39. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW (2004). Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 109: 1004-1009.
40. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R (2002) Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 23:1928-1936.
41. McCullough PA, Sandberg KR (2004). Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif*. 22: 136-142.
42. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*; 303: 322-324.

43. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335: 1933–1940.
44. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002) Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346: 877–883.
45. Mukharji J, Rude RE, Poole WE et al. and The MILIS Study Group (1984) Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up, *Am J Cardiol* 54: 31–36.
46. National Kidney Foundation (2002): Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2(suppl 1):S46-S47.
47. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 2(suppl 1): S46-S47.
48. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL (2001) Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1651–1658.
49. Parkash R, Stevenson WG, Epstein LM, Maisel WH (2006) Predicting early mortality after implantable defibrillator implantation: a clinical risk score for optimal patient selection. *Am Heart J* 151:397-403.

50. Pires LA, Lehman MH, Buxton AE, Hafley GE, Lee KL and MUSTT Investigators (2001) Differences in inducibility and prognosis of in-hospital versus out-of-hospital identified nonsustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: clinical and trial design implications, *J Am Coll Cardiol* 38: 1156–1162.
51. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP; European Society of Cardiology. (2001) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22:1374-1450. Erratum (2002) in *Eur Heart. J* 23:257.
52. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. (2004) Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 292:344-50.
53. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricular by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358–67.
54. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ. (1999) Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 70: 171-8.
55. Shamim W, Yousufuddin M, Cioria M, Gibson DG, Coats AJ, Henein MY. (2002) Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart.* 88:47-51.

56. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 1115-1140.

57. The Antiarrhythmic 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: 1576–1583.

58. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.

59. Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M. (2006) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 25: 880-892.

60. Wase A, Basit A, Nazir R, Jamal A, Shah S, Khan T, Mohiuddin I, White C, Saklayen M, McCullough PA (2004) Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients. *J Interv Card Electrophysiol* 11:199-204.

61. Wichterle D, Simek J, La Rovere MT, Schwartz PJ, Camm AJ, Malik M (2004) Prevalent low-frequency oscillation of heart rate: novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 110: 1183–1190.
62. Wittenberg SM, Cook JR, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Moss AJ (2005) Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 96: 417-419.
63. World Health Organisation. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 1968; 405: 3-37.
64. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, Moss AJ; MADIT II Investigators (2005) Implantable cardioverter-defibrillator efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II population). *Am J Cardiol* 95:1487-1491.
65. Ziesche S, Rector TS, Cohn JN (1995) Interobserver discordance in the classification of mechanisms of death in studies of heart failure. *J Card Fail* 1:127-132.

7. Lebenslauf

Name	Bruch
Vorname	Chahrebanu
Geburtsdatum	21.11.1969
Geburtsort	Kleve
Familienstand	verheiratet
Nationalität	deutsch
Ausbildung	Klinik für Anästhesiologie des Elisabeth- Krankenhaus Essen von 1998 bis 2000 Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikum Münster von 2000 bis 2006 Facharztprüfung im November 2005 Studium der Humanmedizin Medizinische Universität Essen Oktober 1991- Mai 1998 Drittes Staatsexamen Mai 1998 Abitur Mädchengymnasium Essen Borbeck 1981- 1989

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. G. Breithardt für die Möglichkeit des Forschens in seiner Klinik.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Gradaus gilt mein ganz besonderer Dank für die exzellente Betreuung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung und des Archivs.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für ihre Geduld, Zuwendung und immerwährende Unterstützung.