Vergleichende Langzeitbeobachtung

unterschiedlicher Patientengruppen

mit implantierten, automatischen Schrittmacher/Defibrillatoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Nehmer, Klaus Martin
aus Caracas/Venezuela

Gießen 2003

Aus dem Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik I
Abteilung Kardiologie

Leiter: Professor Dr. med. H. Tillmanns

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. B. Waldecker
Gutachter: Prof. Dr. med. D. Schranz

Tag der Disputation: 16.10.2003

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 3
Abkürzungen 4
Definitionen 5
1. Einleitung 6
1.1. Hypothese 10
1.2. Ziel der Untersuchung 10
1.3. Design der Untersuchung 10
1.4. Entstehungsmechanismen ventrikulärer Arrhythmien 11
1.4.1. Normale Erregungsbildung und Fortleitung 11
1.4.2. Gesteigerte und abnorme Automatie 11
1.4.3. Getriggerte Aktivität 12
1.4.4. Reentry 12
1.5. Prinzipien der Behandlung von Patienten mit VT/VF 17
1.5.1. Medikamentös-antiarrhythmische Therapie 17
1.5.2. Antiarrhythmische Kardiochirurgie und Katheterablation 18
1.5.3. Elektrische Therapie 20
1.5.4. Zusammenfassung 22
2. Methodik 24
3. Ergebnisse 26
4. Diskussion 33
5. Zusammenfassung 38
6. Literatur 40
7. Lebenslauf 51
8. Danksagung 52

Abkürzungen

AA	- Antiarrhythmika
AICD	- Automatischer implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
AV-Block	- atrioventrikulärer Block
bzw.	- beziehungsweise
CMP	- Cardiomyopathie
d. h.	- das heißt
EKG	- Elektrokardiogramm
ICD	- Implantierbarer Cardio-Defibrillator
KHK	- Koronare Herzkrankheit
LV	- linker Ventrikel
LZ-EKG	- Langzeit-Elektrokardiogramm (Aufzeichnung über 24 Stunden)
NYHA	- New York Heart Association (Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz)
PHT	- plötzlicher Herztod
PS	- programmierte Ventrikelstimulation
QRS	- Die aus Q-,R- und S-Zacke bestehende Kammeranfangsschwankung des Elektrokardiogramms
RV	- rechter Ventrikel
s.	- siehe
s. o.	- siehe oben
SM	- Schrittmacherrhythmus
VF	- Kammerflimmern
VT	- Kammertachykardie
vs	- versus

Definitionen

Defibrillation	- unsynchronisierte Gleichstromschockabgabe
Ejektionsfraktion	- linksventrikuläre Auswurfleistung
Kammertachykardie	- ventrikulärer Rhythmus mit einer Frequenz von >120/min
Kardioversion	- auf den QRS-Komplex getriggerte Schock-Abgabe eines Gleichstromimpulses
Plötzlicher Herztod	- unerwarteter Todesfall innerhalb von 1 Stunde nach Symptombeginn
Reentry	- kreisende Erregung als Arrhythmieursache

1. Einleitung

Erkrankungen des Herzkreislaufsystems stehen an erster Stelle der Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland und in den anderen westlichen Industriestaaten. Neben dem Schlaganfall und den Komplikationen der peripheren Arterien- oder Venenerkrankungen beherrschen tödlich verlaufende Herzerkrankungen die Todesfallstatistiken. Schwere Herzerkrankungen führen nicht selten zum „plötzlichen Herztod“ (PHT), d.h. die Betroffenen versterben innerhalb von 1 Stunde nach Symptombeginn. Man rechnet in Deutschland mit über 100.000 Opfern eines PHT jährlich. Ursache des PHT ist fast immer eine Herzrhythmusstörung. Eine primäre Asystolie, hervorgerufen durch einen kompletten AV-Block ohne Ersatzrhythmus, kann zum finalen Herz-Kreislaufstillstand führen. Viel häufiger sind aber tachykarde Kammerarrhythmien, d.h Kammertachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF) [4] . VT und VF führen zu einer so hochfrequenten Aktivierung der Kammern, dass eine geordnete, mechanische Kontraktion unmöglich wird. Daraus resultiert ein scharfer Abfall des Schlagvolumens bis hin zum Herz-Kreislaufstillstand. Ursache für diese tödlichen Arrhythmien ist meist ein akuter Myokardinfarkt, der etwa bei 1/3 der Patienten in der prästationären Phase tödliches VF verursacht. Knapp 100.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland werden so verursacht. Regionale, durch die akute Ischämie verursachte Differenzen in der Aktionpotentialdauer werden für dieses „ischämische“ VF angeschuldigt. Weitere mehrere 10.000 PHT pro Jahr ereignen sich außerhalb eines akuten Myokardinfarktes [30;53;79]. Meist sind Patienten betroffen, bei denen wegen einer koronaren Herzerkrankung oder – seltener - einer Kardiomyopathie die links-ventrikuläre Pumpfunktion stark eingeschränkt ist. Patienten mit koronarer Herzerkrankung und VT/VF haben fast alle einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte durchgemacht. Im Gegensatz zum akuten Infarkt ist eine erneute Ischämie meist nicht der Auslöser der VT/VF bei diesen Patienten; es sei denn, sie erleiden einen Zweitinfarkt. Wie unten näher beschrieben, hat sich bei diesen Patienten als Folge des zurückliegenden Infarktes eine Narbe so ausgebildet, dass ein funktionsfähiger Erregungskreis entstanden ist. Getriggert durch eine spontane Extrasystole entsteht ein intraventrikuläres Erregungskreisen („reentry“), wenn krankhafter Weise ein funktionsfähiger Reentrykreis vorliegt. Folge dieses Erregungskreisens ist eine stabile, monomorphe VT. Voraussetzung für das Auftreten einer stabilen VT ist somit das Zusammentreffen eines Triggers (die Kammerextrasystole) und die Präsenz eines Reentrykreises bei einem Patienten.

Eine VT kann alleine aufgrund ihrer hohen Frequenz schon zum weitgehenden Sistieren der kardialen Auswurfleistung führen [27;55]. Etwa ab einer Herzfrequenz von 160/min und dem Vorliegen einer bedeutsamen Funktionseinschränkung des LV und/oder RV reicht das resultierende Herzzeitvolumen während der VT nicht aus, um stabile Kreislaufverhältnisse zu erhalten. Es kommt zum kardiogenen Schock. Aus Langzeit-Ekg-Aufzeichnungen weiß man, dass sich diese VTs meist nicht selbst terminieren, sondern in VF degenerieren und unbehandelt das Schicksal des Patienten besiegeln (s. Abbildung 1). Diese Sequenz der Ereignisse wird nachfolgend im engeren Sinn als PHT bezeichnet.

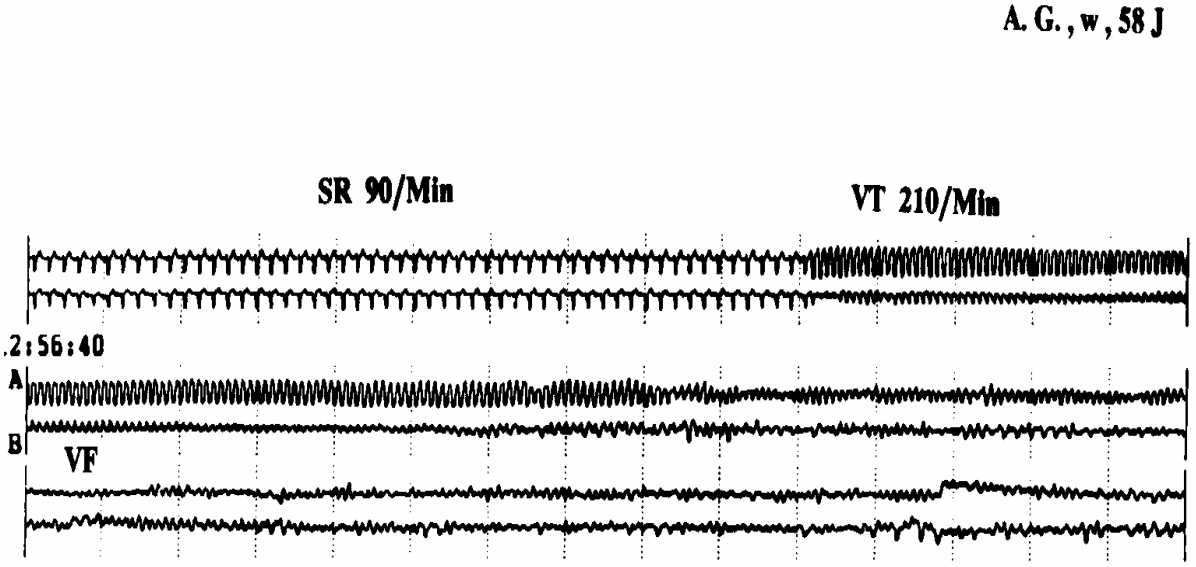

Abbildung 1 zeigt einen plötzlichen Herztod im Langzeit-Ekg. Im ersten Teil der Abbildung ist ein normaler Sinusrhythmus zu erkennen (erstes Drittel der Abbildung). Im Verlauf entwickelt sich eine Kammertachykardie mit Frequenzen von ca 210 Schlägen pro Minute (Ende des ersten Drittels bis Mitte des zweiten Drittels). Diese Kammertachykardie wird zunehmend instabiler und degeneriert in ein terminales Kammerflimmern (letztes Drittel der Abbildung).

Andere Ursachen für einen Herzstillstand sind eine elektromechanische Entkoppelung bei terminaler Herzinsuffizienz, Elektrolytentgleisungen, eine Ventrikelruptur oder eine Perikardtamponade.

Bei Patienten, bei denen VF oder eine VT sofort erkannt und mittels Defibrillation/Kardioversion durchbrochen wurde, kann der plötzliche Herztod noch abgewendet werden. Die Rhythmusstörung hat aber ein hohes Rezidivrisiko [25; 31;59;97;113]. Deshalb ist eine Rezidiv-Prophylaxe unabdingbar. Die in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts versuchte medikamentöse Anfallsprophylaxe mit Klasse I-

Antiarrhythmika erwies sich als unzureichend oder gar proarrhyhtmisch [83;91;100;101]. Sie ist heute verlassen. Medikamentös wird stattdessen das Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron genutzt [44;65;73].

Parallel zur Evaluation einer medikamentösen Therapie wurden von M. Mirowski und Mitarbeitern implantierbare Defibrillator-Systeme (ICD) entwickelt. In Analogie zu antibradykarden Herzschrittmachern überwachen diese Systeme kontinuierlich den Herzrhythmus. Im Falle des Auftretens einer malignen Kammerarrhythmie geben sie eine VF- oder VT-durchbrechende Elektrobehandlung selbstständig ab. Diese besteht entweder in einem defibrillierenden bzw. kardiovertierenden Gleichstromschock oder in einer antitachykarden Stimulation. Die Kardioversion/Defibrillation und die antitachykarde Stimulation sind somit keine prophylaktische, rezidivverhindernde Therapieform, sondern bedarfsorientiert im Sinne einer Anfallsunterbrechung. Zahlreiche Studien bestätigten die Sicherheit und Effizienz dieser ICD-Systeme. Bei sehr häufigen Arrhythmierezidiven können ICDs mit einer anfallsreduzierenden medikamentösen Therapie kombiniert werden.

Randomisierte Vergleichsstudien zwischen Amiodaron und einer ICD-Therapie ergaben einen Trend zugunsten der ICD-Träger [10;98; 99]. Die Implantation eines ICD wird deshalb nach überlebtem VF/VT, sofern es nicht in Zusammenhang mit einem akuten Infarkt aufgetreten war, allgemein empfohlen, sofern die Arrhythmie-Auslöser nicht zuverlässig und dauerhaft beseitigt werden können [32;33;109]. Nachfolgend wird diese ICD-Indikation als „therapeutische“ Indikation bezeichnet.

Unter der Annahme, daß eine VT nur entstehen kann, wenn gleichzeitig (1) eine spontane Extrasystolie und (2) ein funktionsfähiger, intraventrikulärer Reentry-Kreis vorliegen, sollten alle Patienten bezüglich einer VT gefährdet sein, bei denen beide Faktoren (1) und (2) nachweisbar sind. Somit sind Patienten nicht nur dann als gefährdet zu betrachten, wenn sie schon einmal eine VT erlitten hatten, sondern auch alle bisher VT-freien, asymptomatischen Patienten, bei denen eine Extrasystolie und ein Reentry-Kreis vorliegen.

Eine Reihe von Untersuchungen und Daten aus der eigenen Institution stützen diese Vermutung [89]. Eine ungünstige Prognose bezüglich einer VT und des PHT haben generell Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie, deren linksventrikuläre Funktion deutlich reduziert ist. Die eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion ist ein indirekter Indikator für das Vorliegen eines Reentry-Kreises. Trotz der Prognoseverbesserung durch nachlastsenkende Medikamente (z. B. ACE-Hemmer, Nitrate/Hydralazin) [1;15;16;

78;90] bleibt die Mortalität durch Arrhythmien mitbestimmt [15;16;19;56;92]. Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz durch Nachlastreduktion führt zwar zur Verminderung der Gesamtmortalität, vermindert aber nicht notwendigerweise das Risiko für VT/VF bei diesen Patienten [16]. Die Gesamtinzidenz von VT/VF bleibt weitgehend unbeeinflußt von der Nachlastreduktion. Sie ist mit 20% /Jahr sehr hoch und bei Patienten im NYHA-Stadium III der Herzinsuffizienz für etwa die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich [16;19;56;92;]. Besonders bei Patienten, die nicht nur eine einfache Extrasystolie, sondern ventrikuläre Salven im LZ-Ekg aufweisen, besteht ein hohes VT-Risiko. Das Risiko wird weiter erhöht, wenn der definitive Nachweis eines funktionsfähigen Reentry-Kreises gelingt [7;20; 63;84].

Es lag deshalb nahe, bei diesen Hochrisiko-Patienten ohne bis dahin anhaltende VT ebenfalls die Therapie mit einem ICD zu explorieren. Nachfolgend wird diese ICD-Indikation als „prognostische“ Indikation bezeichnet.

ICDs zeichnen vergleichbar mit einem permanenten LZ-Ekg alle spontanen Arrhythmie-Episoden detailliert auf. Eine vergleichende Nachbeobachtung der ICD-Aufzeichnungen und des klinischen Verlaufs beider mit einem ICD versorgten Patientengruppen („therapeutische“ vs „prognostische“ ICD-Indikation) bietet die einzigartige Möglichkeit, die nachfolgend formulierte Hypothese zu prüfen.

1.1. Hypothese

Patienten mit einer ventrikulären, hochgradigen Extrasystolie und nachweisbarem Reentry-Kreis haben eine vergleichbar hohe Inzidenz maligner VT oder VF wie Patienten mit durchgemachter, spontan aufgetretener VT oder VF.

1.2. Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung ist die Prüfung der hier formulierten Hypothese**.**
An der Medizinischen Klinik I der Universität Giessen werden seit 1990 ICDs aus therapeutischer und seit 1997 auch aus prognostischer Indikation implantiert.
Ziel der vorliegenden Untersuchung ist der langfristige Vergleich dieser beiden Patientengruppen bezüglich der Mortalität und Anfallshäufigkeit.

1.3. Design der Untersuchung

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse des klinischen Verlaufes eines konsekutiven, sich in 2 Untergruppen aufteilenden Patientengutes aus der Medizinischen Klinik I der JLU Giessen über 10 Jahre. Methoden der univariaten und multivariaten Analyse sowie die Zeit-Ereignis-Analyse nach Kaplan-Meier-Technik werden eingesetzt.

Grundlage der Arbeitshypothese der vorliegenden Dissertation ist der Befund, dass Patienten mit komplexer Spontanextrasystolie und gleichzeitiger Präsenz eines funktionsfähigen Reentry-Kreises gefährdet sind, eine VT zu erleiden. Nachfolgend werden die Vorstellungen zur normalen Erregungsbildung und –leitung sowie zur Pathogenese ventrikulärer Arrhythmien resumiert.

1.4. Entstehungsmechanismen ventrikulärer Arrhythmien

1.4.1. Normale Erregungsbildung und Fortleitung

Das Herz kann aufgrund von speziellen Gewebestrukturen spontane elektrische Impulse bilden. Normalerweise formiert sich ein Impuls im Sinusknoten, dem primären Schrittmacherzentrum. Dieser Impuls breitet sich über beide Vorhöfe aus. Da Vorhöfe und Kammern durch unerregbares Bindegewebe voneinander isoliert sind, bedarf es des sog. AV-Knotens, um den Impuls von den Vorhöfen ins His-Purkinje-System und zum Ventrikelmyokard weiterzuleiten. Die Erregung läuft dabei über den rechten und linken Tawara-Schenkel und deren Aufzweigungen zum Arbeitsmyokard der Ventrikel. Beide Ventrikel werden nahezu simultan erregt. Arrhythmien entstehen, wenn dieser physiologische Ablauf gestört ist. Man unterscheidet bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien zwischen der gesteigerten oder abnormen Automatie, der getriggerten Aktivität und der kreisenden Erregung (Reentry).

1.4.2. Gesteigerte und abnorme Automatie

Die normale Automatie entsteht in regulären Schrittmacherzentren. Die Fähigkeit zur spontanen Reizbildung (Automatie) durch spontane diastolische Depolarisationen besitzen spezialisierte Gewebestrukturen des Herzens wie Sinus-, AV-Knoten und das His-Purkinje-System. Ist der physiologische Prozeß der diastolischen Depolarisation in den genannten

regulären Schrittmacherzentren gesteigert und beschleunigt, so spricht man von "gesteigerter Automatie". Diese läßt sich vor allem unter dem Einfluß von Katecholaminen oder erhöhter Temperatur beobachten. Unter solchen Bedingungen kann z. B. die Entladungsfrequenz der Ersatzschrittmacherzentren die Frequenz des Sinusknotens überschreiten und so eine Arrhythmie induzieren. Während die gesteigerte Automatie eine pathologische Beschleunigung eines physiologischen Vorgangs darstellt, handelt es sich bei der abnormen Automatie um eine Reizbildungsstörung, die auf Veränderungen der transmembranären Ionenströme selbst beruht [111]. Abnorme Automatie tritt in Herzmuskelzellen auf, die nicht dem normalen Erregungsleitungsgewebe zuzurechnen sind [111]. Eine Arrhythmie durch einen abnormen Fokus kann dann entstehen, wenn die Sinusknotenrate unter die Fokusrate sinkt oder die Fokusrate über der Sinusknotenrate liegt.

1.4.3. Getriggerte Aktivität

Die getriggerte Aktivität beruht auf Nachdepolarisationen, die einem regulärem Aktionspotential folgen [82]. Man unterscheidet zwei Formen von Nachdepolarisationen: a) die frühe Nachdepolarisation, die während der Repolarisation eines Aktionspotentials auftritt und b) die späte Nachdepolarisation, die auftritt, wenn die Repolarisation beendet oder fast beendet ist. Überschreiten diese Nachdepolarisationen oder Nachpotentiale einen bestimmten Schwellenwert, so wird ein erneutes Aktionspotential ausgelöst. Dieses zweite Aktionspotential wird durch das vorangegangene Aktionspotential und dessen Nachpotential verursacht, d. h. getriggert. Mit dieser Voraussetzung unterscheidet sich die getriggerte Aktivität von der eben beschriebenen abnormen bzw. gesteigerten Automatie, die auch spontan entstehen kann. Späte Nachpotentiale wurden experimentell u. a. bei einer starken Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels beobachtet. Eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels kann experimentell durch eine Intoxikation mit Digitalis-Glykosiden oder durch Gabe von Katecholaminen erzeugt werden.

1.4.4. Reentry

Unter normalen Bedingungen erreicht ein Impuls über das Reizleitungssystem das

endokardnahe Myokard. Von dort breitet sich die Erregunsfront von Zelle zu Zelle homogen und mit gleichmäßiger Ausbreitungsgeschwindigkeit von 0,5 – 1m/s in Richtung Epikard aus [Abb. 2]. Die Erregungsfront wird gefolgt von einer Periode absoluter Geweberefraktärität. Die Refraktärität erklärt sich aus dem Zeitverlauf des Aktionspotentials der Myokardzelle. Deshalb findet sich die Erregungsfront nach Aktivierung des gesamten Myokards umgeben von refraktärem Gewebe. Reentryphänomene können nicht auftreten. Die Erregungsfront stirbt aus. Es kann erst zu einer Aktivierung kommen, wenn eine neue Erregungsfront nach Erlangung der Erregbarkeit von außen auf das Gewebe eintritt.

Findet der elektrische Impuls aber unter pathologischen Bedingungen immer wiedererregbares Gewebe vor, so stirbt er nicht aus. Er tritt in eine Kreisbahn ein und kann eine kreisende Erregung (Reentry) auslösen. G. R. Mines hat das in Abbildung 3 illustrierte Konzept von Reentry als Ursache kardialer Arrhythmien formuliert [69;70]. Abbildung 3.1 beschreibt die heute gängigen Modellvorstellungen von Reentry und stellt sie der physiologischen Situation gegenüber (Abb.2), in der Reentry nicht auftreten kann. In Abschnitt 2.1 der Abbildung 2 sind die Leitungsverhältnisse in einem normalen Myokardfaserverband dargestellt. Im oberen Abschnitt der Abbildung 2.1 trifft ein Impuls (dargestellt durch die Pfeilspitze) über die Leitungsbahn "a" auf eine Faserbifurkation. Sie teilt sich auf (Abbildung 2.2) und leitet gleichzeitig und gleich schnell in die Schenkel "b1" und "b2". In der Abbildung 2.3 finden beide Fronten am Ende von "b1" bzw. "b2" erneut eine Verzweigung vor. Beide zweigen sich erneut auf und dringen entlang des Schenkels "c" vor. Etwa in Bildmitte treffen die beiden Erregungsfronten aufeinander (gegenüberstehende Pfeilspitzen). Dadurch löschen sie sich aus. Die durch Pfeilspitzen gekennzeichneten Erregungsfronten schleppen eine Phase absoluter Gewebsrefraktärität hinter sich her (gekennzeichnet durch die an die Pfeilspitzen anschließenden Striche). Die verhindert ein Umkehren oder Wiedereintreten von Erregung.

Erregungsfortleitung

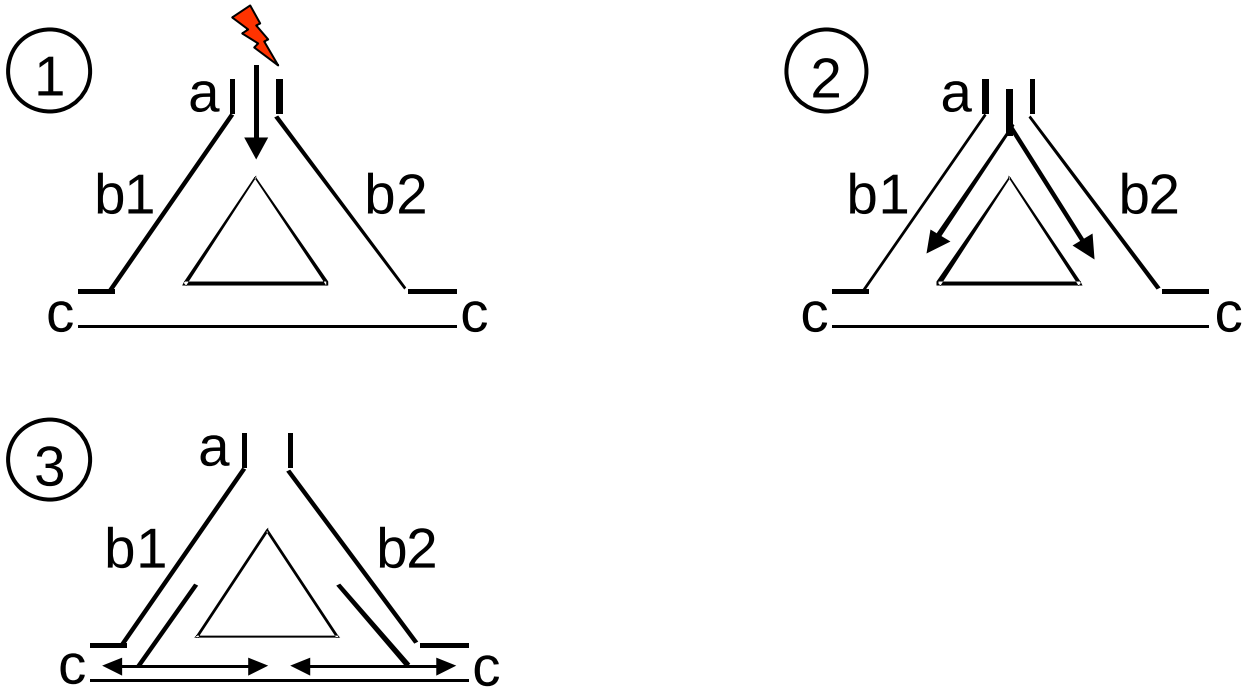

Abbildung 2 zeigt eine Modellvorstellung zur physiologischen Erregungsfortleitung im menschlichen Herzen (nähere Erläuterung siehe Text).

In Abbildung 3 ist der Beginn einer kreisenden Erregung (Reentry) schematisch dargestellt. Eine Erregungsfront trifft wie in Abbildung 2.1 über "a" auf die Verzweigung des Gewebes. Erneut zweigt sie sich auf und leitet in die beiden Schenkel "b1" und "b2". Im Gegensatz zu Abbildung 2.2 kann die Erregungsfront den Schenkel "b2" (Abb.3.2) nicht durchqueren, da Teile des Gewebes dort ihre Erregbarkeit nicht wiedererlangt haben (Verbotsschild). Es liegt ein Leitungsblock vor. Mittlerweile hat die Erregung sich über den Schenkel "b1" in Richtung "c" fortbewegt (Abb. 3.3). Sie verzweigt sich erneut und erregt den gesamten Abschnitt "c" des Synzytiums. Sie trifft auf eine entgegenkommende Erregungsfront wie in Abbildung 2. Danach dringt sie auch von rückwärts (retrograd) (Abb.3.3.) in den Schenkel "b2" ein, der zuvor nur proximal erregt worden war. Nach Eindringen in das Areal vormaligen Erregungsblocks gelingt es dem Impuls diese Region retrograd zu passieren (Abb. 3.4). Die gepunktete Fortleitung im schraffierten Areal soll anzeigen, dass die Erregung verlangsamt wird. An der Aufzweigungsstelle zwischen "b2", "a" und "b1" dringt er erneut in antegrader Richtung in "b1" ein. Sofern das Gewebe in "b1", "c" und entlang der gesamten Kreisbahn

rechtzeitig seine Erregbarkeit wiedererlangt, kann eine kreisende Erregung starten.

Reentry Mechanismus

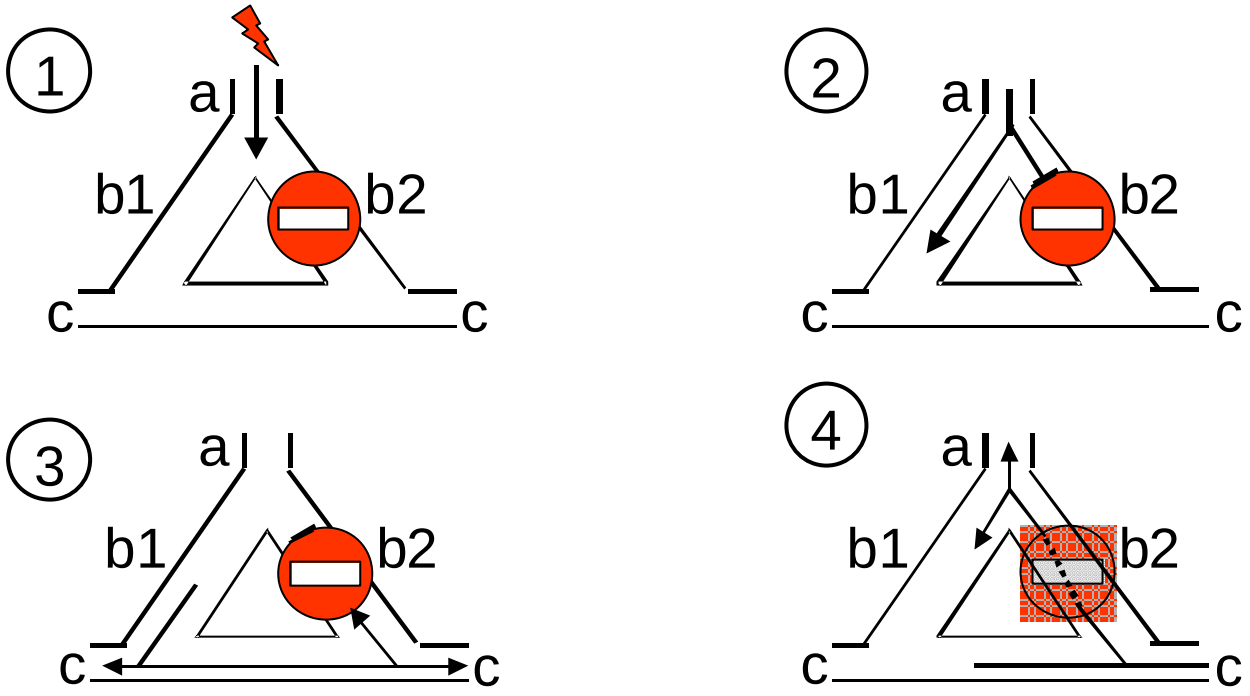

Abbildung 3 zeigt eine Modellvorstellung zum Reentry-Mechanismus (nähere Erläuterungen siehe Text).

Zusammenfassend sind folgende, von G. R. Mines formulierte Bedingungen Voraussetzung für Reentry:

1. Unidirektionaler Leitungsblock zu Beginn des Phänomens (schraffierte Zone in Abbildung 3.4).
2. Umschriebene Zone mit genügend langsamer Fortleitung.
3. Retrograde Fortleitung der Erregung innerhalb der Blockierung.
4. Wiedereintritt der Erregung proximal des Blocks.

Der unidirektionale Leitungsblock und die ausreichend langsame Umlaufzeit sind Grundbedingungen für Reentry. Der Nachweis von Reentry als Ursache einer Tachycardie und der Ausschluß anderer Ursachen (Automatie, getriggerte Aktivität) wird geführt, wenn die physische Durchtrennung des Reentry-Kreises an irgendeiner Stelle die Arrhythmie schlagartig unterbricht. Dieses Verhalten ist bei anderen Ursachen wie Automatie oder getriggerte Aktivität nicht zu erwarten, da nur Reentry von der Integrität einer

Ringverbindung abhängt.

Der Nachweis eines funktionsfähigen Reentry-Kreises unter klinischen Bedingungen gelingt mittels der sog. „Programmierten Ventrikelstimulation“ (PS) [6;50;51]. Hierbei wird ein passageres Schrittmacherkabel in den rechten Ventrikel plaziert. Über diese Sonde werden mit zunehmender Vorzeitigkeit artefiziell ventrikuläre Extrasystolen ausgelöst. Gelingt es, durch diese Extrasystolen eine anhaltende und monomorphe VT zu provozieren, liegt ein funktionsfähiger Reentry-Kreis vor. Die klinische Relevanz dieses Laborbefundes leitet sich aus den Beobachtungen ab, dass bei Patienten mit spontanen, anhaltenden VTs in >90% mittels PS eine anhaltende VT reproduziert werden [51]. Ebenfalls entwickeln Patienten mit durch PS induzierter VT sehr häufig später auch spontan VTs [51].

Ob eine spontane Extrasystolie vorliegt, die ggf. Reentry anstößt, prüft das Langzeit-Ekg. Der Risiko-Patient bezüglich zukünftiger VTs ist somit charakterisiert durch den gleichzeitigen Nachweis einer spontanen Extrasystolie im LZ-Ekg und der Induzierbarkeit von VT bei der PS.

Reentry wird heute als Mechanismus angesehen, der den VTs zugrunde liegt. Konsequenz dieser Annahme sind die nachfolgend beschriebenen Therapieansätze. Prinzipiell könnte eine Therapie auf eine komplette Entfernung des Reentry-Kreises zielen (chirurgische und ablative, kurative Therapieformen), die pharmakologische Modifikation des Triggers und/oder des Reentry-Kreises vornehmen oder eine spontan aufgetretene VT sofort durchbrechen (palliative Therapie, ICD).

1.5. Prinzipien der Behandlung von Patienten mit VT/VF

Bei der Behandlung von Patienten mit VT/VF stehen pharmakologische, chirurgische oder elektrische Optionen zur Verfügung.

1.5.1. Medikamentös-antiarrhythmische Therapie

Ziel der medikamentösen Behandlung mit Antiarrhythmika ist bei Arrhythmien auf dem Boden einer fokalen Aktivität als Arrhythmieursache die Unterdrückung des Fokus oder der arrhythmie-induzierenden Extrasystole im Falle von Reentry. Hierzu sind prinzipiell Antiarrhythmika der Klassen I, II und bedingt auch der Klasse IV der modifizierten Vaughan-Williams Klassifikation [107;40] (Tabelle 1) in der Lage. Klinisch wird allerdings auf den Einsatz von Klasse I-AA heute meist verzichtet. Dies begründet sich in den verheerenden Ergebnissen der sog. CAST-Studie [100], die in der mit Klasse-I-AA behandelten Gruppe von Patienten mit VTs eine Übersterblichkeit gegenüber nicht mit Klasse I-AA behandelten Patienten fand. Die Übersterblichkeit beruhte nicht auf einer primären Ineffektivität der Substanzen; im LZ-Ekg waren die Arrhythmien effektiv unterdrückt. Ursache ist wahrscheinlich die ausgeprägte negative Inotropie dieser Substanzen. Sie wirkt sich bei diesen Patienten gravierend ungünstig aus, da fast immer ohnehin eine deutliche LV-Schwäche vorliegt. Demgegenüber ist ein antiarrhythmischer Effekt von ß-Blockern sowohl bei Hochrisikopatienten mit KHK als auch dilatativer Kardiomyopathie unumstritten [13;68;77]. Ob dieser Effekt allerdings auf die angesprochenen gezielt elekrophysiologischen Effekte oder auf anderen Umständen beruht ist unklar. Insofern wird die ß-Blocker-Wirkung nicht als direkt antiarrhythmisches Wirkprinzip betrachtet. Reentry-bedingte VTs bieten 2 weitere Angriffspunkte für Antiarrhythmika: einerseits könnte der unidirektionale Block (Abb. 2.1) in einen bidirektionalen, kompletten Leitungsblock umgewandelt werden und so Reentry nicht mehr möglich sein. Andererseits könnte die Refraktärzeit einzelner oder aller Strukturen entlang des Reentry-Kreises so verlängert werden, daß die Refraktärität die Umlaufzeit der Erregungswelle erreicht oder gar übersteigt. Dann würde die vorderste Erregungsfront im Reentry-Kreis auf (noch) refraktäres Gewebe (von der Vorgängerfront) treffen und damit aussterben. Eine Verlängerung der Refraktärität durch Blockade der

Kaliumkanäle, wird durch Klasse III-Antiarrhythmika (Tabelle 1) erzielt. Klinisch spielt vor allem die Substanz Amiodaron eine wichtige Rolle. Sie gilt als Referenztherapie mit nachgewiesenem Effekt bei arrhythmiegefährdeten Hochrisikopatienten [8;11;12;21;52]. Alle anderen antiarrhythmischen Therapieformen wurden und werden gegen Amiodaron verglichen.

Medikamente		Kanäle			Rezeptoren	
		Natrium	Kalium	Calzium	a	b
Klasse I	A	–	–			
	B	–––				
	C	–––				
Klasse II						–––
Klasse III		–––	- - -			
Klasse IV		––		- - -		

Tabelle 7 Modifiziert nach "The Sicilian Gambit" [103] zeigt eine schematische Übersicht über die Antiaarhythmika in Beziehung ihrer Wirkweise auf die Kalium-, Natrium-und Kalziumkanäle und die Alpha-und Betarezeptoren. ↓ bedeutet:blockierend; ↑ bedeutet: nicht blockierend

1.5.2. Antiarrhythmische Kardiochirurgie und Katheterablation

Beides sind kurative Therapieansätze mit dem Ziel, eine Reentry-Kreis als VT-Ursache zu eliminieren. An operativen Verfahren sind vor allem die Aneurysmektomie und die subendokardiale Ventrikelresektion zu nennen. Die Aneurysmektomie wird bei Patienten mit gut abgrenzter Infarktnarbe oder Aneurysma, einem relativ großen, zentral-fibrotischen dünnwandigen und dilatierten Myokardareal, durchgeführt [38]. Mit dieser Methode kann die Grenzzone zwischen infarziertem und gesundem Gewebe, wo Reentry-Kreise lokalisiert sein können, entfernt werden [17]. Nach einer medianen Sternotomie und Anschluß an den kardiopulmonalen Bypass wird die Aneurysmektomie durchgeführt. Die Erfolgsrate, d. h. die Beseitigung der malignen Rhythmusstörungen, liegt bei dieser Methode zwischen 30 und 50% [37;64] bei jedoch hoher perioperativer Mortalitätsrate um 42 % [37]. Die relatv niedrige

Erfolgsrate wird damit begründet, dass die Grenzzone, von der die Tachykardie ausgeht, mit der Standardresektionsmethode anscheinend nur schwer erfaßt werden kann [38].
Ein weiteres Verfahren stellt die alleinige subendokardiale Resektion des Reentry-Kreises dar [39]. Bei der subendokardialen Resektion werden prä- und intraoperatives Mapping verwendet, um die Lokalisation des Reentrykreises zu identifizieren. Gewöhnlich werden 40-60 endokardiale Mappingorte untersucht. In der Region der frühesten Aktivität wird das Subendokardium abgehoben und reseziert. Dieses sind in der Regel 6-15 cm^2 große Gewebestücke. Gelegentlich wird noch die Kryochirurgie herangezogen, wenn das Tachykardieursprungsareal mit der Endokardresektion allein nicht zugänglich ist, z. B. am Papillarmuskel [38]. Die Erfolgsrate der subendokardialen Resektion beträgt 59-98%, wobei diese Methode häufig im Zusammenhang mit einer Aneurysmektomie und/oder Kryoablation durchgeführt wird. Die Operationsmortalität wird zwischen 6 und 23% angegeben [3;18;29;34,36;38;58;66;76;96;106].

Ein weiteres Verfahren ist die Katheterablation [28;87;88]. Diese ist jedoch noch als klinisch-experimentelle Behandlungsmethode anzusehen und ist deshalb strengen Indikationen unterworfen. Ziel aller Katheterablationsverfahren ist eine selektive Zerstörung oder Modifikation des Reentry-Kreises. Voraussetzung ist eine niedrige Frequenz der VT und eine hämodynamische Stabilität des Patienten während der Tachykardie. Die exakte Lokalisation des Reentry-Kreises erfordert nämlich aufwendige Mapping-Verfahren bei laufender VT. Als Energiequellen stehen für die Durchführung der Katheterablation Gleichstrom, Hochfrequenz (HF)-Strom, Mikrowellen-Energie und Laserenergie zur Verfügung [35;41;49;60;93;94;95]. Von klinischer Bedeutung ist mittlerweile unter Berücksichtigung des Effektivitäts-/Risiko-Verhältnisses und der Praktikabilität nur die Hochfrequenz-Katheterablation. Die Gleichstrom-Katheterablation wurde aufgrund hoher verfahrensbedingter Komplikationsraten [23;24;26;47;88] nahezu gänzlich verlassen [2;5;23;24;45;46]. Ablationen mit Mikrowellen- und Laserenergie befinden sich immer noch im experimentellen Stadium. Wesentliches Prinzip der Hochfrequenz-Strom-Ablation ist die Erwärmung von Gewebe [35;42;47]. Nach vorausgegangener Lokalisationsdiagnostik mittels endokardialem Mapping wird über den am Endokard plazierten Ablationskatheter ein nichtmodulierter Hochfrequenz-Strom von 300-500 kHz abgegeben, die applizierten Leistungen liegen zwischen 15 und 50 Watt [43]. Dadurch werden Gewebetemperaturen von 50-80°C erreicht [35;41;48] und es resultiert eine Koagulation des Gewebes mit Denaturierung von Proteinen und irreversibler Gewebeschädigung des Reentry-Kreises. Die

Gewebsläsionen haben im Experiment einen Durchmesser von 5-8 mm und eine Tiefe von 4-6 mm [35;41;48]. Die Akut-Erfolgsrate beträgt bei hoch selektierten Patienten bis zu 80% [9;14;57].

1.5.3. Elektrische Therapie

Die mit dem QRS-Komplex getriggerte, transthorakale Abgabe eines Gleichstromimpulses in den QRS-Komplex zur Unterbrechung von VT (oder regelmäßigen supraventrikulären Tachykardien) wird Kardioversion genannt. Beim Vorliegen von VF ist eine Synchronisation der Schockabgabe meist wegen der niedrigen R-Wellen Amplitude nicht möglich, der Schock wird unsynchronisiert appliziert. Die unsynchronisierte Schockabgabe heißt Defibrillation.

Durch eine transthorakale Gleichstromapplikation können VT/VF des Menschen zuverlässig durchbrochen werden [61;62;80,81;114]. Eine etablierte und erfolgversprechende Methode zur Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien stellt der automatische implantierbare Kardioverter-Defibrillator (AICD) dar. Ziel ist es, Hochrisikopatienten vor dem plötzlichen Herztod mit einer Defibrillationstherapie zu schützen. Bei dieser Methode wird der vorliegende Herzrhythmus kontinuierlich überprüft und bei Auftreten einer malignen Kammerarrhythmie ein Gleichstromstoß abgegeben, der eine simultane Depolarisation aller nicht refraktären Herzmuselfasern bewirkt. Aufgrund dieser Depolarisation des gesamten Myokards können sich kreisende Erregungen nicht weiter ausbreiten. Die Folge ist, daß die Tachykardie sistiert und der Sinusknoten die Kontrolle über den Herzrhythmus wieder übernimmt.

Entwickelt wurde der implantierbare Defibrillator in den siebziger Jahren von Michel Mirowski und 1980 erstmals erfolgreich klinisch erprobt. In der folgenden Zeit kam es zur rasanten Weiterentwicklung. Zu Beginn bestand das Gerät aus einem Titangehäuse, war 250 g schwer und hatte ein Volumen von ca. 145 ml. Um die zugehörigen Silikon- und Titanelektroden epikardial aufzunähen, war eine mediane Sternotomie notwendig. Aufgrund der Maße mußte das Gerät abdominell implantiert werden [71]. Diese aufwendige Methode war mit einem hohen operativen und perioperativen Risiko verbunden. Die Mortalitätsrate lag zwischen 1,4 und 8,3 % [68;72;105].

Einen enormen Fortschritt bedeuteten die erstmals 1988 eingesetzten endokardialen Sonden, wofür keine mediane Sternotomie benötigt wurde [86]. Durch die veränderte Technik wurde die perioperative Mortalität auf unter 1% gesenkt [85;105]. Die Fortschritte in der

Weiterentwicklung brachten es mit sich, dass das Gerät deutlich verkleinert werden konnte und eine pektorale Implantation möglich wurde. Die heutigen Systeme haben ein Volumen von <60 ml [Abb. 4].

Abbildung 4 zeigt einen Einkammer ICD . Auf der Abbildung sieht man das Gehäuse mit der dazugehörigen Elektrode. Dieser ICD wiegt ca. 80 g und hat ein Volumen von etwa 40-60 ml.

Es wird eine einzige endokardiale Sonde verwendet, die im rechten Ventrikel plaziert wird und am distalen Ende eine bipolare Stimulations- und Wahrnehmungselektrode sowie proximal davon eine Defibrillationselektrode aufweist. Das Defibrillatorgehäuse fungiert bei diesen Systemen selbst als Defibrillationspol, meist als Anode (sogenannte Active-Can-Geräte). Ebenfalls zur Verfügung stehen 2-Kammer-Geräte, die über eine zusätzliche Vorhofsonde verfügen. Diese erweitert die differentialdiagnostischen Möglichkeiten der Systeme beträchtlich. Weiterhin können sie als antibradykarde DDDR-Schrittmachersysteme der neuesten Generation genutzt werden. Der Prozentsatz von 2-Kammer-ICDs liegt bei >50% im gegenwärtigen Krankengut.

Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit malignen ventrikulären Arrhythmien konnte durch die Implantation eines internen Defibrillators signifikant gesenkt werden. Die 1-Jahres Mortalität für den plötzlichen Herztod liegt in diesem Patientengut bei 1-2% [22;25;54;104;110], die 5-Jahresmortalität liegt zwischen 4 und 6% [25;104;108].

Vergleichsuntersuchungen mit der pharmakologischen „Referenz“-Therapie mit Amiodaron bei Patienten mit nachgewiesener und symptomatischer VT/VF liegen vor. Diese sind nicht-randomisiert [102;25] und auch prospektiv randomisiert durchgeführt [10;98;99]. Alle Untersuchungen zeigen zumindest einen Trend zugunsten einer niedrigeren Mortalität und arrhythmie-bedingten Morbidität zugunsten der mit einem ICD versorgten Patienten. Dies führte zur Formulierung von entsprechenden Richtlinien verschiedener Fachgesellschaften. So ist die Implantation eines ICD indiziert bei: [32;33]

1. Patienten mit dokumentierten ventrikulären Tachycardien, welche elektrophysiologisch reproduzierbar waren, medikamentös mittels Antiarrhythmika aber nicht supprimierbar sind.
2. Patienten mit dokumentierter ventrikulärer Tachyarrhythmie (anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern), welche aufgrund der Rhythmusstörung entweder reanimationspflichtig oder aufgrund der beeinträchtigten Hämodynamik hochgradig symptomatisch geworden sind, wobei eine reversible Ursache als Auslöser der Arrhythmie nicht vorliegt.
3. Patienten mit dokumentierter nicht-anhaltender ventrikulärer Tachycardie, welche eine strukturelle Herzerkrankung (koronare Herzerkrankung, stattgehabter Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie) mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion aufweisen und bei denen elektrophysiologisch anhaltende Tachyarrhythmien (anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern) auslösbar sind.

Kontraindikationen für eine Defibrillator-Implantation bestehen bei Patienten mit vorübergehenden ventrikulären Tachyarrhythmien, die durch reversible Ursachen oder einen akuten Myokardinfarkt bedingt sind und bei Patienten, die aufgrund von konsumierenden Erkrankungen (z. B. Malignome, terminale Herzinsuffizienz) eine eingeschränkte Lebenserwartung von nur wenigen Monaten aufweisen.

1.5.4. Zusammenfassung

Der PHT bedroht alle Post-Infarkt-Patienten und bestimmt deren Prognose neben dem Funktionsgrad der LV-Funktion entscheidend mit. Ursache ist häufig eine monomorphe VT, die direkt zum Kreislaufstillstand führt oder nach Minuten in VF degeneriert. Für das Auftreten einer VT ist einerseits eine spontane Triggerarrhythmie und andererseits ein

funktionsfähiger, intramyokardialer Reentry-Kreis als Folge von durchgemachten Narbenbildungen notwendig. Das Rezidivrisiko einer VT ist hoch. Eine kurative oder palliative Therapie ist deshalb notwendig. Als wirksamste Therapieform steht derzeit der ICD zur Verfügung. Ob und in wieweit Hochrisiko-Patienten mit dem Nachweis von spontanen Triggerarrhythmien und funktionsfähigen, intramyokardialen Reentry-Kreisen, aber ohne bisherige, spontane, anhaltende VTs ebenfalls von der ICD-Therapie profitieren, ist weniger bekannt. Dies ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

2. Methodik

In die vorliegende Untersuchung wurden konsekutiv 210 Patienten eingeschlossen, welche zwischen August 1990 und Juni 2000 der Implantation eines automatischen Defibrillators zugeführt worden waren. Die Indikation zur Behandlung mit einem automatischen Defibrillator und damit das Einschlußkriterium in diese Untersuchung bestand gemäß damaliger und heutiger Kriterien [32;33], falls eine symptomatische, anhaltende, interventionspflichtige Kammertachyarrhythmie spontan aufgetreten war (therapeutische Indikation, Gruppe A). Eine prophylaktische ICD-Indikation aus prognostischer Indikation erfolgte ab 1995, wenn bei (1) Vorhandensein einer invasiv nachgewiesenen strukturellen Herzerkrankung sowohl eine (2) nicht-anhaltende Kammertachykardie im Langzeit-EKG dokumentiert worden war als auch (3) bei der elektrophysiologischen Untersuchung und programmierten Ventrikelstimulation eine anhaltende Kammerarrhythmie auslösbar war (Gruppe B).
Das Implantationskriterium (A) wird nachfolgend als „therapeutische Indikation“ benannt. Die Patienten, auf die dieses Kriterium (A) zutrifft, fallen in die Gruppe A. Das Kriterium (B) wird als „prophylaktische Indikation“ bezeichnet, diese Patienten fallen entsprechend in die Gruppe B.

Insgesamt handelt es sich um ein konsekutives Patientenkollektiv: kein Patient mit ICD wurde von der Nachbeobachtungsuntersuchung ausgeschlossen. Die demographischen, epidemiologischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Das Verteilungsmuster zwischen Männern und Frauen sowie zwischen den strukturellen Herzerkrankungen entsprechen einem in der Literatur üblichen Kollektiv mit Überwiegen der Männer und mit Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. Die Auswurffraktion des li. Ventrikels war bei den meisten Patienten deutlich eingeschränkt. Die mittlere Auswurffraktion beträgt 37% ±17% (10-86%). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten war zum Implantationszeitpunkt im Sinusrhythmus. Das Implantationskriterium A (therapeutische Indikation) lag bei 156/210 Patienten (Gruppe A) vor, das Kriterium B (prophylaktische Indikation) bei 54/210 Patienten (Gruppe B).

Alle Patienten wurden an der Medizinischen Klinik I des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen nachgesorgt und nachuntersucht. Es wurden in

dreimonatlichen Abständen alle Patienten klinisch untersucht. Ein Ruhe-Ekg und ggfs. ein Langzeit-Ekg erfolgte ebenfalls dreimonatlich. Mindestens einmal jährlich wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Bei jeder dreimonatlichen Visite erfolgte eine Abfrage des Defibrillators bezüglich zwischenzeitlich aufgetretener Intervention von Seiten des Gerätes. Falls Patienten die im vorhinein ausgemachten Kontrolluntersuchungen ausließen, wurde aktiv das aktuelle Befinden des Patienten in Erfahrung gebracht. Bei zwischenzeitlichen Todesfällen wurden die Todesumstände und die Todesursachen durch Befragen der Angehörigen bzw. der Hausärzte eruiert und klassifiziert (kardial, nicht-kardial, plötzlich etc.). Im Rahmen dieser Nachbeobachtungsuntersuchung wurden neben dem vitalen Status des Patienten auch alle kardialen Ereignisse einschließlich Arrhythmien, Hospitalisierungen und Herzinsuffizienzgrad, sowie die von den Geräten abgegebenen Therapieformen dokumentiert. Die beschriebenen Informationen wurden in eine Datenbank eingegeben (Filemaker, Claris Corporation). Diese Datenbank eignet sich für eine deskriptive Datenanalyse. Zur Anfertigung univariater und multivariater Analysen und Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden die Daten in das Statistikprogramm PCS der Firma PC Soft Hannover übertragen.

Aufgabe des Dissertanten war es, die Datenbank zu erweitern und für die Datenaufnahme vorzubereiten. Weiterhin wurden alle Daten von ihm übertragen. Datenlücken wurden von ihm durch Aktenstudium und Befragung von Patienten, Angehörigen und Hausärzten beseitigt. Die Übertragung der Daten in die Statistik-Software und die Durchführung der Statistik wurde von dem Doktoranden überwiegend selbständig durchgeführt.

3. Ergebnisse

Der Ergebnisteil vergleicht Eingangs- und Langzeit-Befunde bei Patienten, die entweder aus therapeutischer oder aus prophylaktischer Indikation mit einem implantierbaren Defibrillator versorgt worden waren. In der therapeutischen Indikationsgruppe A sind Patienten, die vor Implantation eine anhaltende, schwer symptomatische Episode von VF/VT überlebt hatten (therapeutische ICD-Implantation, siehe Einleitung). In Gruppe B sind Patienten eingeschlossen, bei denen die ICD-Implantation wegen eines hohen Arrhythmierisikoprofils (spontane Extrasystolie im LZ-Ekg plus auslösbare VT bei der PS) aus prophylaktischer bzw. prognostischer Indikation erfolgte, die aber vor Implantation keine spontane, anhaltende Episode von VF/VT hatten.

Die klinischen und demographischen Ausgangsbefunde für die beiden vorgenannten Patientengruppen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die Gesamtpopulation umfasst 210 Patienten vorwiegend männlichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren. Die meisten Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, hiervon wiederum die meisten einen Myokardinfarkt. Die Auswurffraktion des linken Ventrikels ist bei allen Patienten mit durchschnittlich 37% stark reduziert. Der überwiegende Anteil der Patienten war zum Implantationszeitpunkt im Sinusrhythmus. Tabelle 2 vergleicht ebenfalls die beiden vorbeschriebenen Patientengruppen. Die Gruppe der Patienten mit einer sog. therapeutischen ICD-Implantation umfasst 156 Patienten, die Gruppe der Patienten mit prophylaktischer ICD-Implantation 54 Patienten. Tabelle 2 zeigt, dass in den dort aufgelisteten Parametern keine Unterschiede bzgl. demographischer oder klinischer Befunde in beiden Patientengruppen zu finden waren. Insbesondere Art und Ausmaß der Grunderkrankung sowie das Alter und die Geschlechtsverteilung sind in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Das wesentliche Unterscheidungsmerkmal beider Gruppen liegt somit in der überlebten, schwer symptomatischen Vorepisode von VF/VT in Gruppe I.

PARAMETER	ALLE	GRUPPE A	GRUPPE B
	N=210		
M:F	M:174 (83%)	M:126 (80%)	M:48 (85%)
	F:36 (17%)	F:30 (20%)	F: 6(15%)
Alter (Jahre)	63 ± 11	63 ± 10 (± 9-80)	62 ± 12 (± 18-78)
KHK	152 (72%)	110 (70%)	42 (78%)
KHK und MI	112 (53%)	81 (52%)	31 (57%)
Kardiomyopathie	46 (22%)	34 (22%)	12 (22%)
Andere	12 (6%)	12 (8%)	0
Ejektionsfraktion (%)	37 ±17(10-86)	36 ±17(10-86)	38 ±16 (± 10-80)
Sinusrhythmus	168 (80%)	125 (80%)	43 (80%)
Vorhofflimmern	39 (19%)	28 (18%)	11 (20%)
Schrittmacherrhythmus	3 (1%)	3 (2%)	

Tabelle 2 Demographische und klinische Befunde aller Patienten

Der klinische Verlauf beider Gruppen bezüglich nicht-tödlicher und tödlicher kardialer Ereignisse ist in Tabelle 3 aufgelistet. Tabelle 3 nutzt zum Vergleich die univariate Analyse, die die jeweilige Beobachtungsdauer zunächst außer acht läßt. Bezüglich der in Tabelle 3 aufgelisteten Parameter zeigen sich unter Anwendung der vorgenannten Statistik keine signifikanten Gruppenunterschiede. Es besteht jedoch ein Trend zu einer höheren Gesamtmortalität in der Gruppe A.

PARAMETER	ALLE	GRUPPE A	GRUPPE B	P
N=210		156	54	
Kardiales Ereignis	115 (55 %)	84 (54%)	31 (57 %)	
Kardiales, nicht tödliches Ereignis	104 (50 %)	75 (48 %)	29 (54 %)	
Todesfälle	40 (19 %)	34 (22 %)	6 (11%)	0,1
Schockabgabe	105 (50 %)	76 (49 %)	29 (54%)	
Adäquate Therapie	80 (38%)	60 (38%)	20 (37%)	
(nur) Inadäquate Therapie	24 (11%)	15 (10%)	9 (17%)	0,2
VT/VF<300*	51 (24%)	36 (23%)	15 (28%)	
Rehospitalisation	48 (23%)	33 (21%)	15 (28%)	
Herztod	25 (12%)	22 (14%)	3 (6%)	0,2
PHT	4 (2%)			
Herzinsuffizienz Stadium IV	18 (9%)	15 (10%)	3 (6%)	0,5

Tabelle 3 Klinischer Verlauf, univariat. (***** maligne Herzrhythmusstörung mit einer Frequenz kleiner 300/min)

Eine Zeit-Ereignis-Analyse der Gesamtmortalität, der kardialen Mortalität, der Schockabgabe

durch den ICD, bzw. der adäquaten Schockabgabe (für Kammerarrhythmien) ist in den Tabellen 4a-d dargestellt. Die Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität (Tabelle 4a) bestätigt den Trend zu einer höheren Mortalität bei Patienten mit therapeutischer ICD-Implantation. So beträgt die Gesamtmortalität 1 Jahr nach Implantation in der genannten Gruppe 6% gegenüber lediglich 2% in der Gruppe der Patienten, bei denen ein ICD aus prophylaktischer Indikation implantiert worden war.

	ALLE	GRUPPE A	GRUPPE B	P (A vers.B)
1. Monat	1	2	0	0,4
6 Monate	3	5	2	0,1
1 Jahr	5	6	2	0,2
2 Jahre	9	11	5	0,07
3 Jahre	17	19	11	0,2

Tabelle 4a Mortalität in % (Kaplan Meier Analyse)

Die identisch aufgebaute Tabelle 4b untersucht die kardiale Mortalität nach Kaplan-Meier. Auch hier besteht ein Trend zu einer höheren kardialen Mortalität in der aus therapeutischen Gründen mit einem ICD versorgten Patientengruppe.

	ALLE	GRUPPE A	GRUPPE B	P (A vers.B)
1. Monat	1	1	0	
6 Monate	3	3	0	
1 Jahr	3	4	0	0,2
2 Jahre	6	8	4	0,08
3 Jahre	11	13	10	0,1
4 Jahre	15	16	13	0,2

Tabelle 4b Herztod in % (Kaplan Meier Analyse)

Ebenfalls identisch aufgebaut sind die Teiltabellen 4c und 4d, welche über die Gesamtschockabgabe bzw. die Abgabe adäquater Schocks durch die ICDs berichten. Bezüglich der Gesamtschockabgabe ist kein Trend zu erkennen. Schließt man die Inzidenz von Schockabgaben, welche als inadäquat eingestuft werden müssen (meistens wegen Tachyarrhythmie), ergibt sich erneut der Trend zu häufigeren Schockabgaben, zumindest

innerhalb des ersten Jahres bei Patienten mit therapeutischer ICD-Indikation. Im weiteren Verlauf gleicht sich jedoch offensichtlich die Inzidenz von VF bzw. VT in beiden Gruppen an, so dass nach 2 und 3 Jahren kein Unterschied in der Inzidenz adäquater Schockabgaben mehr zu erkennen ist.

	ALLE	Gruppe A N=105	Gruppe B N=105	P (A vers. B)
1. Monat	10	8	13	0,2
6 Monate	32	32	32	1
1 Jahr	43	43	44	1
2 Jahre	49	48	52	0.8
3 Jahre	55	54	62	0,7

Tabelle 4c alle Schockabgaben, in % (Kaplan Meier Analyse)

	ALLE	Gruppe A	Gruppe B	P (A vers. B)
1. Monat	6	7	6	0,8
6 Monate	20	23	14	0,2
1 Jahr	28	32	20	0,07
2 Jahre	35	36	32	0,2
3 Jahre	42	43	44	0,4

Tabelle 4d Adäquate Schockabgaben, in % (Kaplan Meier Analyse)

Die Tabellen 5 und 6 beleuchten die Langzeit-Beobachtung beider Gruppen aus einem anderen Blickwinkel. Beide Tabellen listen jetzt gemäß des beobachteten Ereignisses auf. Tabelle 5 vergleicht demographische und klinische Befunde bei während des Langzeitverlaufes verstorbenen Patienten und vergleicht diese mit Überlebenden. Innerhalb der Langzeitbeobachtung sind 42 Patienten verstorben. Deutliche Unterschiede zwischen verstorbenen Patienten und Überlebenden zeigen sich bei Betrachtung der linksventrikulären Funktion. Eine niedrige Auswurffraktion ist mit einer hohen Mortalität korreliert. Weiterhin zeigen Patienten, die im Verlauf Rezidive einer schnellen Kammertachykardie bzw. Kammerflimmern hatten, ebenfalls zu einer höheren Gesamtmortalität. Die übrigen

aufgelisteten Parameter, die zum Implantationszeitpunkt erhoben werden konnten, waren nicht prädiktiv für ein späteres Versterben.

PARAMETER	TOD	ÜBERLEBENDE	P
N=210	42	168	
M:F	M: 36 (86%)	M: 138 (83%)	0,5
	F: 6 (14%)	F: 30 (18%)	0,5
Alter (Jahre)	65 ± 8 (9-80)	62 ± 11(9-78)	
KHK und MI	26 (62%)	86 (51%)	0,2
KHK ohne MI	8 (19%)	32 (19%)	0,9
Kardiomyopathie	8 (19%)	38 (23%)	0,05
Gruppe A	36 (86%)	120 (71%)	0,08
Gruppe B	6 (15%)	48 (28%)	0,08
Ejektionsfraktion (%)	30% (± 12%)	39% (± 17%)	
Sinusrhythmus	34 (81%)	134 (80%)	1
Vorhofflimmern	10 (24%)	29 (17%)	0,8
Jemals Schockabgabe	28 (67%)	77 (46%)	0,04
Niemals Schockabgabe	14 (33%)	91 (54%)	0,04
Adäquat	27 (64%)	55 (33%)	0,0001
Inadäquat	7 (17%)	38 (23%)	0,3
VT/VF<300	18 (43%)	33 (20%)	0,0028
Rehospitalisation	24 (57%)	24 (14%)	0,0001

Tabelle 5 Klinischer Verlauf, Todesfälle versus Überlebende

Prinzipiell gleich ist die Überlegung bzw. der Aufbau in Tabelle 6. Hier werden zwei Gruppen gebildet gemäß des Auftretens bzw. Nichtauftretens von tödlichen und nicht-tödlichen kardialen Ereignissen während des Langzeitverlaufs. Es wird ersichtlich, dass Patienten mit therapeutischer ICD-Indikation häufiger in der Patientengruppe vertreten sind, bei denen ein solches Ereignis aufgetreten war.

PARAMETER	EREIGNIS	KEIN EREIGNIS	P
N=210	115	95	
M:F	M: 94 (82%)	M:80 (84%)	0,6
	F: 21 (18%)	F:15 (16%)	0,6
Alter	63± 11 (9-80)	62± 10(29-78)	0,9
KHK und MI	68 (59%)	44 (46%)	0,06
KHK ohne MI	17 (15%)	23 (24%)	0,08
Kardiomyopathie	24 (21%)	22 (23%)	0,7
Gruppe A	84 (73%)	72 (76%)	0,05
Gruppe B	31 (27%)	23 (24%)	0,7
Ejektionsfraktion	35% (± 16%)	39% (± 17%)	0,03
Sinusrhythmus	91 (79%)	77 (81%)	0,7
Vorhofflimmern	23 (20%)	16 (17%)	0,6

Tabelle 6 Klinischer Verlauf, Kardiale Ereignisse versus keine.

Aufgrund der statistischen Auswertung nach univariaten Kriterien bzw. unter Zuhilfenahme der Kaplan Meier-Methodik zeigen sich wie beschrieben Trends zu Gunsten einer höheren Gesamtmortalität und häufigeren Schockabgaben in der Patientengruppe nach therapeutischer ICD-Implantation. Zur weiteren Analyse der Bedeutung der Implantationsindikation wurde eine multivariate Analyse der Mortalität und der Inzidenz adäquater Schockabgaben durchgeführt. Für beide Fragestellungen wurde das Proportional-Hazards-Modell angewandt. In die Analyse wurden insgesamt 5 Parameter einbezogen: das Geschlecht, das Alter der Patienten zum Implantationszeitpunkt, die linksventrikuläre Funktion (gemessen durch die Auswurffraktion), die Grunderkrankung (stattgehabter Myokardinfarkt) und die ICD-Indikation. Geschlecht, Infarktanamnese und ICD-Indikation sind sogenante Dichotomvariablen, d.h. sie können die Werte 0 oder 1 annehmen. Männer wurden bezüglich des Geschlechts mit 0 kodiert, Frauen mit 1. Die Parameter Alter und Auswurffraktion sind kontinuierliche Variablen, sie können bezüglich des Alters Werte zwischen 18 und 80 annehmen, bezüglich der Auswurffraktion etwa 10 bis ebenfalls 80. Die multivariate Analyse in Tabelle 7a zeigt, dass (erwartungsgemäß) das Alter ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich zukünftiger Mortalität darstellt. Dasselbe gilt für die li.-ventrikuläre Auswurffraktion. (Der Wert 0,97 für die Auswurffraktion ist <1. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Grösse des Betrages für die Auswurffraktion die Mortalität abnimmt). Für die übrigen 3 Parameter ergeben sich keine Signifikanzen. Das relative Risiko von 1,4 für die

therapeutische ICD-Indikation erreicht keine statistische Signifikanz.

PARAMETER	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	P
Geschlecht	0,7	0,3	0,4
Alter	1,05	1,01-1,1	0,03
Ejektionsfraktion	0,97	0,95-1	0,03
ICD-Indikation	1,4	0,6-3,3	0,5
Z. n. Herzinfarkt	1,1	0,6-2	0,9

Tabelle 7a: Multivariate Analyse bezüglich der Gesamtmortalität (Proportional Hazards Modell)

Die vorstehenden Bemerkungen bezüglich der Statistik für die Tabelle 7a gelten auch für die Tabelle 7b. Hier zeigen sich keinerlei unabhängige Parameter, die eine zukünftige, adäquate ICD-Schockabgabe voraussagen würden. Lediglich für Infarktpatienten ergibt sich ein deutlicher Trend gegenüber Patienten, die eine Kardiomyopathie haben, bzw. eine koronare Herzerkrankung ohne durchgemachten Infarkt. Der entsprechende P-Wert ist mit 0,1 allerdings nicht signifikant.

PARAMETER	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	P
Geschlecht	1,2	0,7-2,1	0,6
Alter	1	0,97-1,02	0,9
Ejektionsfraktion	1	0,98-1	0,3
ICD-Indikation	1,1	0,6-1,8	0,8
Z. n. Herzinfarkt	1,5	0,9-2,3	0,1

Tabelle 7b Multivariate Analyse bezüglich adäquater Schockabgaben

4. Diskussion

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Analyse ist der fehlende Unterschied bezüglich der Arrhythmie-Morbidität zwischen Hochrisiko-Patienten mit (Gruppe A) und ohne (Gruppe B) Nachweis spontaner, anhaltender VT/VF, sofern alle Patienten mit einem ICD versorgt sind. Die arrhythmiebedingte Morbidität, d.h. das Auftreten maligner VT/VF ist in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4d und Abb. 5).

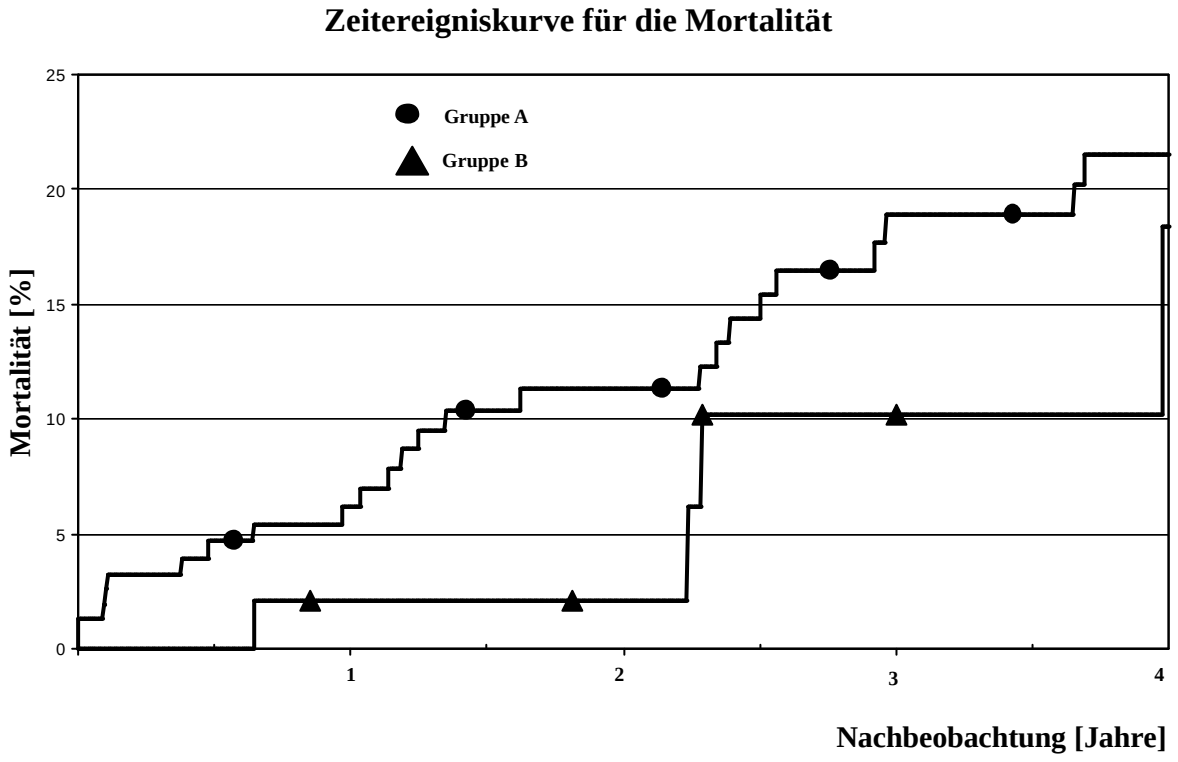

Abbildung 5 zeigt die Zeitereigniskurve nach Kaplan Meier bezüglich der Mortalität. In der Kurve ist sichtbar, dass Patienten der Gruppe A häufiger versterben als Patienten der Gruppe B.

Somit kann die aus den pathophysiologischen Überlegungen abgeleitete Grundhypothese der Untersuchung (s. Kapitel 1) nicht verworfen werden. Sie lautet: „Patienten mit einer ventrikulären, hochgradigen Extrasystolie und nachweisbarem Reentry-Kreis haben eine vergleichbar hohe Inzidenz maligner VT oder VF wie Patienten mit durchgemachter, spontan aufgetretener VT oder VF“ (s.o.). Eine vergleichbare Inzidenz von VT/VF gemessen an adäquaten ICD-Entladungen wurde auch in der AVID [98], CIDS [10] und MADIT-I [74] Untersuchung gefunden.

Zeitereigniskurve für die adäquate Schockabgabe

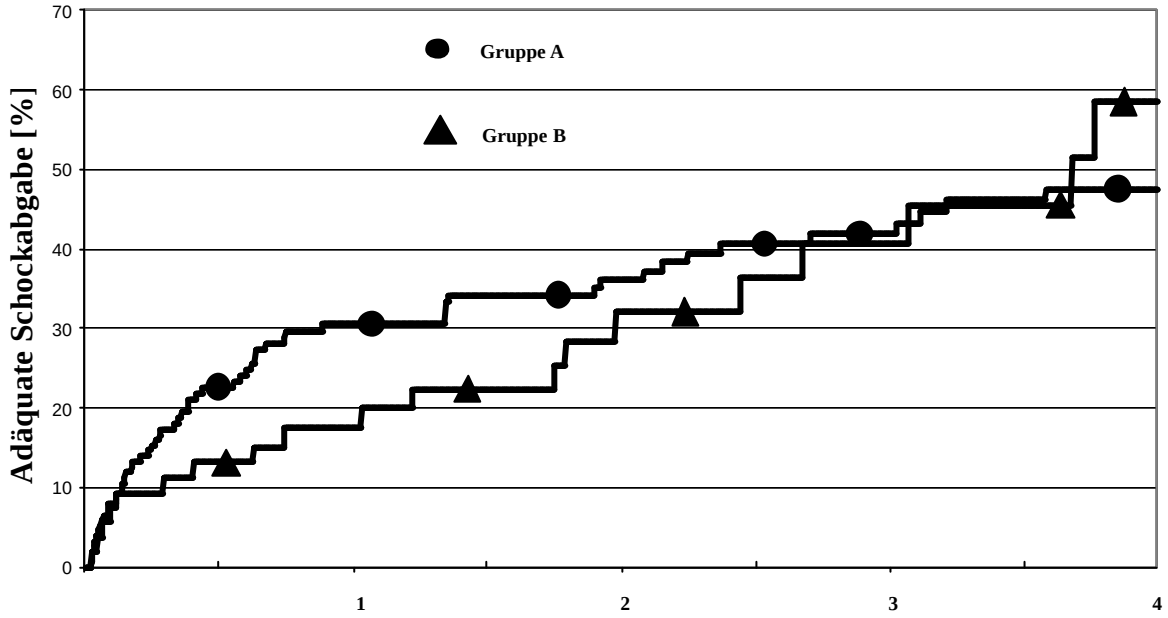

Abbildung 6 zeigt die Zeitereigniskurve nach Kaplan Meier in Beziehung zur adäquaten Schockabgabe.

In der 1997 publizierten AVID Studie (The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Investigators) wurden 1016 Patienten mit lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Inzidenz von VT/VF in der ICD-Gruppe betrug 11% /Jahr.

In der Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS 1999) wurden 310 Patienten mit einem ICD therapiert, 331 Patienten erhielten Amiodaron. Der Endpunkt war wie bei AVID der Tod. Hier zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr eine VT/VF Inzidenz von 9%.

Die Untersuchung (Multicenter Automatic Defibrillator-Implantation Trial, MADIT) aus dem Jahr 1996 untersuchte in einem ähnlichen Studiendesign wie die o. g. Studien 196 Patienten, wobei 95 Patienten mit einem ICD und 101 Patienten mit Amiodaron behandelt wurden. Die VT/VF Inzidenz betrug 5%/Jahr.

Aus theoretischen Gründen kann die Grundhypothese der Untersuchung durch unsere Befunde nicht als bewiesen gelten. Hierzu wäre zunächst ein differenter Untersuchungsansatz notwendig, der für beide Indikationen eine Kontrollgruppe mit Patienten mitführen müßte, die zwar mit einem ICD versorgt wären, der aber nicht aktiviert sein dürfte. Eine solche Untersuchung ist aber aufgrund ethischer Überlegungen bei der bekannten Datenlage zur Effektivität der ICD-Therapie nicht (mehr) möglich. Neben dem zur positiven Beweisführung nicht fähigen Studiendesign ist ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Untersuchung als Limitation zu betrachten: alle ICDs waren in beiden Patientengruppen aktiviert. Das Auftreten einer potentiell malignen VT/VF wurde aus der Analyse der intrakardial aufgezeichneten und abgespeicherten Elektrogramme und den erfolgten Therapien der ICDs gefolgert. Da aber die entsprechende Therapie (Schockabgabe, antitachykarde Stimulation) nach 10-20s erfolgte, ist nicht auszuschließen, dass sich in einer der beiden Patientengruppen überdurchschnittlich häufig die VTs selbst, d.h. auch ohne ICD-Intervention, terminiert hätten. Insofern ist unsere und auch generell in allen Studien gängige Prämisse: adäquate Schockabgabe = anhaltende, maligne VT/VF nicht unumstritten. Weiterhin wären zur indirekten Stütze der Grundhypothese eine viel größere Patientenzahl und eine noch längere Beobachtungszeit wünschenswert. Es ist nicht auszuschließen, dass sich dann doch Unterschiede in der Inzidenz von VT/VF in beiden Gruppen zeigen.

Ungeachtet der genannten Limitationen der vorliegenden Untersuchung und der Tatsache, dass die Grundhypothese nicht bewiesen, sondern nur nicht verworfen werden kann, haben unsere Befunde klinische Konsequenzen. Eigene [87] und andere Voruntersuchungen haben schon darauf hingedeutet, dass Patienten mit der Konstellation schwer eingeschränkte LV-Funktion, nicht-anhaltende VT im LZ-Ekg und mittels PS induzierbare VT, ein hohes, arrhythmiebedingtes Risiko aufweisen. Dies gilt auch, wenn bisher keine anhaltenden VT/VF nachgewiesen werden konnten. Dieses hohe Risiko wurde

durch die beträchtliche Interventionshäufigkeit der ICDs in unserer Gruppe B erneut gestützt. Das bedeutet nun, dass die Implantation eines ICD bei einem so beschriebenen Hochrisiko-Patienten angestrebt werden muß; ungeachtet der Tatsache, dass er bisher bezüglich anhaltender VT/VF asymptomatisch war. Dies wird an vielen Kliniken umgesetzt. Die daraus resultierende Belastung der klinik-internen Logistik und der Budgets wird Gegenstand anstehender Diskussionen sein. Unsere Aussage und unser Vorgehen wird weiterhin ganz entscheidend durch eine internationale Untersuchung gestützt, die im Jahre 2001 nach Abschluß unserer Analysen, vorzeitig abgebrochen wurde [75]. Es zeigte sich in einer randomisierten und prospektiven Untersuchung bei bisher asymptomatischen Patienten, die aber das oben beschriebene Risikoprofil aufwiesen, dass mit ICD versorgte Patienten einen deutlich besseren Langzeitverlauf hatten als die unversorgte Kontrollgruppe.

Die Mortalität bei mit ICD versorgten Hochrisiko-Patienten mit und ohne Nachweis spontaner, anhaltender VT/VF ist niedrig. Durch den ICD wird die arrhythmie-bedingte Mortalität weitgehend eliminiert [diese Studie;96;13;97]. Dies ist unabhängig vom pathophysiologischen Mechanismus des PHT. Sowohl die VT/VF, die in der chronischen Phase eines Herzinfarktes oder einer dilatativen Kardiomyopathie auftritt, als auch die potentiell tödliche Asystolie durch AV-Block, als auch das VF im Rahmen eines akuten (Re-) Infarktes, werden effektiv durch den ICD beseitigt. Nach Elimination des PHT durch den ICD wird die Prognose von kardialen Hochrisiko-Patienten einerseits durch nicht-kardiale Ursachen, vor allem aber durch die progrediente Herzinsuffizienz bestimmt. Wenn die kardiale Prognose durch die Progression der Herzinsuffizienz bestimmt wird, sollte die Auswurffraktion des LV der wichtigste risikoanzeigende Parameter sein. Dies wurde in allen Untersuchungen wieder gefunden. Auch in der vorliegenden Analyse war neben dem Alter als natürlichem „Risiko“-Parameter die LV-EF der einzige unabhängige Risikoparameter (Tabelle 7a). Diese Befunde stützen aus einer anderen Sichtweise die überragende Bedeutung der LV-EF für die Prognoseabschätzung bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung.

Die klinische Bedeutung und gleichzeitig der Ausblick dieser Befunde beinhalten die Notwendigkeit, die Indikation zur ICD-Implantation erneut zu überdenken. Einerseits sollte die Indikation großzügig gestellt werden, um das PHT-Risiko bei entsprechenden Risiko-Patienten auszuschalten. Dieser durch Studien gestützten Überlegung tragen die aktuellen Indikationskriterien verschiedener Fachgesellschaften Rechnung [31]. Andererseits muß bedacht werden, daß mit zunehmender Herzinsuffizienz bzw. mit abnehmender LV-Funktion

diese als Risikoparameter immer weiter in den Vordergrund treten. Je hochgradiger die LV-Einschränkung ist, desto stärker Prognose bestimmend wird dieser Befund. Trotzdem wird beispielsweise in der aktuellen CIDS-Studie eine ICD-Implantation gerade für die Patientengruppe mit sehr stark eingeschränkter LV-Funktion besonders empfohlen. Andererseits muß bedacht werden, ob die ICD-Implantation bei nicht-transplantationsfähigen Patienten mit extremer Funktionseinschränkung des LV und einer refraktären Herzinsuffizienz im Stadium III-IV individuell sinnvoll ist. Möglicherweise wird die effektive Überlebensverlängerung gering sein. Andererseits werden transplantationsfähige Patienten, d.h. Patienten mit starker, nicht verbesserbarer Funktionseinschränkung des LV und einer refraktären Herzinsuffizienz im Stadium III-IV gerade von der ICD-Therapie profitieren während der Wartephase zur Transplantation.

5. Zusammenfassung

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern. Ursache ist zumeist eine in Kammerflimmern degenerierte ventrikuläre Herzrhythmusstörung bei vorbestehender struktureller Herzerkrankung. Die Therapie maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien mittels automatischer implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren stellt eine effektive Methode dar, den plötzlichen Herztod zu verhindern. Bislang wurde diese Therapie für Patienten mit überlebter ventrikulärer Tachyarrhythmie zur Therapie des Rezidivs empfohlen ("therapeutische" Indikation). Bei bisher bezüglich einer Kammerarrhythmie asymptomatischen Patienten, die jedoch ein hohes Arrhythmierisiko aufweisen (stark erniedrigte linksventrikuläre Pumpfunktion, strukturelle Herzerkrankung, nicht anhaltende Kammerarrhythmien im LZ-Ekg, auslösbare VT bei invasiver Testung) wird die prophylaktische ICD-Implantation neuerdings ebenfalls angestrebt ("prophylaktische" Indikation). Ziel dieser Untersuchung war der Vergleich des Langzeitverlaufs von Patienten die aus "therapeutischer" vs "prophylaktischer" mit einem ICD versorgt worden waren. Insbesondere sollte bei ansonsten vergleichbarer Therapie der Grunderkrankung die Arrhythmiemorbidität, die kumulative Mortalität und die Häufigkeit von ICD-Interventionen verglichen werden. Die Hypothese der Untersuchung bestand in der Vermutung, dass die Arrhythmiemorbidität in beiden Gruppen vergleichbar sein werde. Nach Analyse des Langzeitverlaufs über drei Jahre von 156 Patienten in der Gruppe A ("therapeutische" Indikation) und 54 Patienten in der Gruppe B ("prophylaktische" Indikation) zeigte sich eine nahezu identische Inzidenz von VT/VF in beiden Gruppen und eine nicht unterschiedliche Häufigkeit adäquater ICD-Interventionen in beiden Gruppen. Die kumulative Mortalität tendierte jedoch in der Gruppe A höher, obwohl die erhobenen klinischen Krankheitsparameter in beiden Gruppen zum Implantationszeitpunkt nicht signifikant unterschiedlich waren. In der Gruppe B trat kein Fall eines plötzlichen Todes auf. Unsere Langzeitbefunde untermauern die in der kürzlich abgeschlossenen MADIT-II Untersuchung gemachten Beobachtung. Diese mündeten in der Empfehlung, bei entsprechendem Risikoprofil (durchgemachter Infarkt mit stark reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion) prophylaktisch einen ICD zu implantieren unaabhängig davon, ob der Patient schon zuvor bezüglich einer Arrythmie symptomatisch geworden war. Unsere Daten untermauern diese

Empfehlung deshalb, weil wir herausfanden, dass bisher asymptomatische Patienten - sofern ein massives Risikoprofil vorliegt - ebenso häufig eine maligne Arrhythmie entwickeln wie Patienten, die nachgewiesenermaßen schon einmal eine solche anhaltende, beinahe tödliche Arrhythmie entwickelt hatten. Weiterhin sahen wir im Langzeitverlauf über Jahre, dass es in dieser Gruppe von bisher asymptomatischen Patienten durch die Implantation eines ICD gelang, den plötzlichen Herztod zu eliminieren. Die hohe Inzidenz schneller VT/VF in dieser Gruppe bisher asymptomatischer Personen und die beträchtliche Anzahl adäquater ICD-Interventionen lassen vermuten, dass der Spontanverlauf bei diesen Patienten, d. h. ohne ICD-Implantation, weniger günstig gewesen wäre.

Werden die Patienten aus der Gruppe der prophylaktischen Indikation, wie auch unter anderem in der großen MADIT II-Studie empfohlen, einer ICD-Therapie zugeführt, bedeutet dies eine erhebliche finanzielle Belastung für unser Gesundheitssystem.

6. Literatur

1. AIRE Acute Infarction Ramipril Efficacy Study Investigators. Effect of ramipril on mortality And morbitity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence ofheart failure. Lancet 342: 821-828, 1993
2. American College of Cardiology Cardiovaskular Technology Assessment Comittee- Catheter ablation for cardiac arrhythmias; clinical applications, personal and facilities.Journal of American College of Cardiology 1994; 24:828-833
3. Andresen, D., M. Borggrefe, J. Brachmann, D. B. Gonska, S. Hohnloser, K.P. Kunze,K.H. Kuck, N. Treese, H.J. Volkmann - Richtlinien zur Katheterablation bei atienten mit tachykarden Rhythmusstörungen. Zeitschrift für Kardiologie 1994; 83:870-876
4. Bayes de Luna, A., Coumel, P., Leclercq, F., Ambulatory sudden cardiac death: mechanismus of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989;117(1):151-159
5. Borggrefe, M., A. Podczek, J. Ostermeyer, G. Breithardt, and the Surgical Ablation egistry - Long-term results of electrophysiologically guided antitachycardia surgery in entrikular tachyarrhythmias: A collaborative report on 665 patients. In: Breithardt, G., . Borggrefe, D.P. Zipes: Nonpharmacological therapy of tachyarrhythmias. Futura Publ. omp., New York 1987, 109-132
6. Brugada P., M. M. Green, H. Abdollah, H. J. J. Wellens - Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required. Circulation 1984, 69: 87-92
7. Brugada P., M. Green, H. Abdollah, H. J. J. Wellens - Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of premature stimuli required - Circulation 1984; 69 (1): 87-92.
8. Burkhart, F., M. Pfisterer, W. Kiowski, F. Follath, D. Burckhardt, H. Gardi - Effect of Antiarrhythmic Therapy on Mortality in Survivors of Myocardial Infarction With Asymptomatic Complex Ventrcular Arrhythmias: Basel Arrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS).
9. Calkins, H., S.J. Kalbfleisch, R. el-Atassi, J.J. Langberg, F. Morady - Relation between

efficacy of radiofrequency catheter ablation and site of origin of idiopathic ventricular tachycardia. American Journal of Cardiology 1993; 71:827-833

10. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. Circulation, 2000; 101: 1297-1302.
11. Carius, J. A., S. J. Connolly, R. Roberts, M. Gent - Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetive ventricular premature depolarisations: CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet 1997; 349 (9053) 675-682.
12. Ceremuzynski, L., E. Klęczar, M. Krezminska-Pakula, J. Kuch, E. Nartowicz, J Smielak-Koranbel, A. Dyduszynski, J. Maciejewicz, T. Zaleska, E. Lazarczyk-Kedzia, J. Motyka, B. Paczkowska, O. Sczanielka, S. Yusuf - Effect of Amiodarone on Mortality After Myocardial Infarction: A Double-Blind, Placebo Controlled, Pilot Study. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1056-1062.
13. CIBIS-II Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Lancet. 1999; 353:9-13
14. Coggins, D.L., R.J. Lee, J. Sweeney, W.W. Chein, G. Van Hare, L. Epstein, R. Gonzales, J.C. Griffin, M.D. Lesh, M.M. Scheinman - Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventrikular origin. Journal of American College of Cardiology 1994; 23:1333-1341
15. Cohn J., Johnson G., Ziesche S., Francis G., Tristani F. - A comparison of enalapril with Hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure.N ENGL J M 1991; 325: 303-310.
16. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in serve congestive heart Failure. New England Journal of Medicine 1987; 316: 1429-1435
17. Couch O.A. - Cardiac aneurysm with ventrikular tachycardia and subsequent excision of aneurysma. Circulation 1959; 20:251-253
18. Cox, J.L. - Patient selection criteria and results of surgery for refractory ischemic ventricular tachycardia. Circulation 1989; 79:163-177
19. Defibrilat Study group. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation In patients with atherosclerotic heart desease. Am J Cardiol 1991; 68: 545-546
20. Dennis, A. R., D. A. Richards, D. V. Cody, P. A. Russel, A. A. Young, M. J. Cooper, D. L. Ross, J. B. Uther - Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation

induced at programmend stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. Circulation 1986; 74 (4):731-745.

21. Doval, H. C., D. R. Nul, H. O. Grancelli, S. V. Perone, G. R. Bartman, R. Curiel - Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congstive heart failure, Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA).
22. Echt, D., K. Armstrong, P. Schmidt, P. Oyer, E. Stinson, R. Winkle - Clinical experience, complication, and survival in 70 patients with the automatic implantable cardioverter/defibrillator. Circulation 1985; 71: 289-296.
23. Evans, G.T.J., M.M. Scheinman, G. Brady, M. Borggrefe, P. Brugada, J. Fisher, G. Fontaine, S.K.S. Huang, W.H. Huang, M. Josephson, K. Kuck, M.A. Hlatky, S. Levy, J.W. Lister, F. Marcus, F. Morady, P. Tchuo, A.L. Waldo, D. Wood - Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Result of a prospective, international, multicenter study. Circulation 1991; 84:1924-1937
24. Evans, G.T.Jr., M.M. Scheinman, D.P. Zipes, D. Benditt, A.J. Ca, N. el-Sherif, J. Fisher, G. Fontaine, L. German, G. Hartzler et al. - Catheter ablation for control of ventricular tachycardia; a report of the percutaneous cardiac mappping and ablation registry. Pacing and Clinical Electrophysiology 1986; 9:1391-1395
25. Fogoros R.N., Elson J.J., Bonnet C.A., Fiedler S.B., Chenarides J.G. - Long term outcome of survivors of cardiac arrest whose therapy is guided by electrophysiologic testing.Journal of American College of Cardiology 1990; 19: 780-788
26. Fontaine G., R. Frank, J. Tonet, I. Fougier, G. Farenq, Y. Grosogeat - Treatment of rhythm disorders by endocardial fulguration. American Journal of Cardiology 1989; 64: 33J-86J
27. Fozzard, H.A. - Elektromechanical dissociation and ist possible role in sudden cardiac death. American Journal of Cardiology 1985;5,6: 31b-4b
28. Gallagher, J.J. R.H. Svenson, J.H. Kasel, L.D. German, G.H. Bardy, A. Broughton, G. Critelli - Catheter technique for closed-chest ablation of atrioventricular conduction system. New England Journal of Medicine. 1982; 306:194-200
29. Geha, A.S., J.A. Elefteriades, J. Hsu, L.A. Biblo, D.H. Hoch, W.P. Batsford, L.E. Rosenfeld, M.D. Carlson, N.J. Johnson, A.L. Waldo - Strategies in the surgical treatment of malignant ventricular arrhythmics. An 8-year experience. Annals of Surgery 1992; 216(3):309-316

30. Gillum, R.F. Sudden coronary death in the United States, 1980-1985 Circulation 1989; 79:756-65
31. Goldstein, s., W. Rall, R Leighton, G. Ritter, S. Mserokman - Characteristics of the resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. Circulation 1981; 64: 977-984.
32. Gregoratos G., Cheitlin M.D., Conill A., Epstein A.E., Fellows C., Ferguson Jr. T.B. et al.- ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Executive Summary-a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Commitee on Pacemaker Implantation). Circulation 1998; 97(13):1325-1335
33. Gregoratos, Abrams, J., Epstein, A., Freedman, R., Hoyes, D., Hlatky, M., Kerber, N., Naccarelli, G., Schönfeld, M., Winter, S., ACC/AHA/NASPE Guidelines update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia devices. Circulation 2002: 104: 2145-2161.
34. Haines D.E., B.B. Lerman, I.L. Kron, J.P. DiMarco - Surgical ablation of ventricular tachycardia with sequential map-guided subendocardial resection: electrophysiologic assessment and long-term follow-up. Circulation 1988;77:131-141
35. Haines D.E., D.D. Wartson - Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superperfused canine right ventricular free wall. Pacing and Clinical Electrophysiology 1989; 12:962-976
36. Hargrove, W.C., J.M. Miller - Risk stratification and management of patients with recurrent ventricular tachycardia and other malignant ventricular arrhythmias, Circulation 1989; 79:178-181
37. Harken, A.H., L.N. Horowitz, M.E. Josephson - Comparison of standard aneurymectomy and aneurymectomy with directed endocardial resection for the treatment of recurrent sustainted ventricular tachycardia. Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery 1980; 80:527
38. Harken, A.H., M.E. Josephson - Surgical Management of Ventricular Tachycardia. I: Josephson M.E., H.J.J. Wellens (Hrsg.) - Tachycardias: Mechanisms, Diagnosis, Treatment. 3. Aufl. Lea & Febiger; Philadelphia 1984, 475-487
39. Harken, A.H., M.E. Josephson, L.N. Horowitz - Surgical endocardial resction for the treatment of malignant ventricular tachycardia. Annals of Surgery 1979; 190:456-460
40. Harrison D.C.- Antarrhythmic drug classification. New science and practical applications.

American Journal of Cardiology 1985; 56: 185

41. Haverkamp, W., G. Hindricks, H. Gülker, W. Pfennigs, M. Borggrefe, G. Breithardt - Radiofrequency coagulation of myocardial tissue - the temperature guided approach. New Trends Arrhythm. 1990; 4:1061-1064
42. Haverkamp, W., G. Hindricks, H. Gülker,U. Rissel, W. Pfennigs, M. Borggrefe, G. Breithardt - Coagulation of ventricular mycardium using radiofrequency alternation current: bio-physical aspects and experimental findings. Pacing and clinical Electrophysiology 1989; 12:187-195
43. Haverkamp, W., X. Chen, H. Kottkamp, G. Hindricks, T. Wichter, A. Martinez, Rubio, G. Breithardt, M. Borggrefe - Zeitschrift für Kardiologie 1995; 84 Suppl 2: 83-102
44. Heger, J. E. Prystowsky, W Jackman - Amiodarone - Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. N ENGL J M 1981; 305; 539-545.
45. Hindricks, G. - Multicenter European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. European Heart Journal 1993; 14:1644-1653
46. Hindricks, G., Haverkamp, W., M. Borggrefe, U. Karbhenn, A. Martinez Rubiom, Th. Budde, G. Breithardt - Incidence of procedure related complications during radiofrequency ablation - experience from experimental and clinical studies. New Trends Arrhythm. 1990; 4:1075-1082
47. Hoffmann, E., S. Mattke, U. Dornwarth, D. Muller, R. Haberl, G. Steinbeck- Temperaturecontrolled radiofrequency catheter ablation of AB conduction: First clinical experience. European Heart Journal 1993; 14:57-64
48. Huang, S.K., A.R. Graham, R.H. Hoyt, R.C. Odell - Transcatheter desication of the caine left ventricle using radiofrequency energy. A pilot study. American Heart Journal 1987; 114: 42-48
49. Jazayeri, M.R., S.L. Hempe, J.S. Sra, A.A. Dahla, Z.Blanck, S.S. Deshpande, B. Avitall, D.P. Krum, C.J. Gilbert, M. Akhtar - Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathway using radiofreuquency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Circulation 1992; 85 (4):1318-1328
50. Josephson M. E., L. N. Horowitz - Electrophysiologic Approach to Therapy of Recurrent Sustained Ventricular Tachycardia: American Journal of Cardiology 1979; 43: 631 -642
51. Josephson, M. E.: Lea and Febiger - Recurrent ventricular Tachycardia: 417-608

52. Julian, D.G., A. J. Camm, G. Frengin, M. J. Jause, A. Munoz, P. J. Schwartz, P. Seman - Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-venricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet; 349 (9053): 667-674.
53. Kannel, W.B., A.Schatzkin- Sudden death: lessons from subsets in population studies. Journal of American College of Cardiology 1985; 5:141B-9B
54. Kelley, P.A., D.S. Cannom, H. Garan, G.S. Mirabal, J.W. Hawthorne, R.J. Hurvitz, G.J. Vlahakes, M.L. Jacobs, J.P. Ilvento, M.J. Buckley, J.N. Ruskin - The automatic implantable cardioverter-defibrillator: efficacy, complications and survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. Journal of American College of Cardiology 1988; 11: 1278-1286
55. Kempf, F.C., M.E. Josephon- Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. American Journal of Cardiology
56. Keogh A., Baron D., Hickie J., Prognostic guides in patients with idiopathic ot ischemic de-Lated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1990; 65:903-908
57. Klein, L.S., H.Shih, F.K. Hackett, D.P. Zipes, W.M. Miles - Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. Circulation 1992; 85:1666-1674
58. Lee, R., J.D. Mitchell, H. Garan, J.N. Ruskin, B.A. McGovern, M.J.Buckley, D.F. Torchiana, G.J. Vlahakes - Operation for recurrent ventricular tachycardia. Predictors of short- and long-term efficacy. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1994; 107(3):732-742
59. Liberthson R. R., E. L. Nagel, J. C. Hirschman - Prehospital ventricular defibrillation, prognosis and follow up course. N Engl J M 1974; 291: 317-321.
60. Littmann, L. R.H. Svenson, C.H. Chuang, R. Splinter, P. Kepler, H.J. Norton, J.R. Tuntelder, M. Thompson, G.P. Tatsis - Nepodymium: YAG contact laser photocoagulation of the in vivo canine epicardium: Dosimetry, effects of various lasing modes, and histology. Lasers Surg Med 1993; 13:158-167
61. Lown B., Electrical reversion of cardiac arrhythmias. Br Heart J 1967; 29: 469-489.
62. Lown B., R. Amarasingham, J. Newman - New method for terminating cardiac arrhythmias. JAMA 1962; 182: 548-555.
63. Mason J. W., R. A. Winkle - Electrode-Catheter Arrhythmia Induction in the Selection

and Assessment of Antiaarhythmic Drug Therapy for Recuurent Ventricular Tachycardia - Circulation 1978; 58 (6):971-985.

64. Mason, J.W., E.B. Stinson, R.A. Winkle, P.E. Oyer, J.G. Griffin, D.L. Ross - Relative efficacy of blind left ventrikular aneurysm resection for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. American Journal of Cardiology 1982; 49:241
65. Mc Govern B., H. Garan, R. Malacoff - Long-terminal clinical outcome of ventricular tachycardia or fibrillation treated with Amiodarone. American Journal of Cardiology 1984; 53: 1558-1563.
66. McGriffin, D.C., J.K. Kirklin, V.J. Plumb - Relief on life-threatening ventricular tachycardia and survival after direct operation. Circulation 1987; 76:93-103
67. Meesmann M., Factors associated with implantation-related complications. Pacing and Clinical Electrophysiology Vol 15 Part III: 1992; 649-653
68. MERIT HF Study Group. Effect of Metroprolol. CR/XL in chronic heart failure. The MERIT HF trial. Lancet 1999; 355:2002-2007.
69. Mines, G.R.- On circulation excitations in heart muscle and their possible relations to tachycardia and fibrillation. Rans R Soc Can Ser 3 Sect IV 1914; 8:43
70. Mines, G.R.- On dynamic equilibrium in the heart. J Physiol (London) 1913; 46:350-383.
71. Mirowski M., Reid P.R., Watkins L., Weisfeld M.L., Mower M.M. - Clinical treatment of life-threatening ventricular tachyarrhythmias with the automatic implantable defibrillator. American Heart Journal 1981; 102:265-270
72. Mirowski M., Reid P.R., Winkle R.A., Mower M.M., Watkins L., Stinson E.B. Griffith L.S.C., Kallman C.H. Weisfeld M.L. - Mortality in patients with implanted Automatic defibrillators. Annals of Internal Medicine 1983; 98(1): 585-588
73. Morady, F., M. Sauve, P. Malone Long-term efficacy and toxicity of high dose Amiodarone therapy or ventricular fibrillation. American Journal of Cardiology 1983; 52: 975-979.
74. Moss A.J., Hallm W.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Klein H., Levine J.H.,Saksena S., Waldo A.L., Wilber D., Brown M.W., Heo M. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators - Improved survival with an Implanted defibrillator in patients with coronary desease at high risk for ventrikular Arrhythmia (MADIT I). New England Journal of Medicine 1996; 335: 1933-40
75. Moss, A., Zareba, W., Hall, J., Klein, H., Wilbers, D., Cannon, D., Daubert, J., Higgins, S., Brown, M., Andrews, M.. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II

(MADIT-II). Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction.

76. Ostermeyer, J., M. Borggrefe, G.Breithardt, A. Podczek, A. Goldmann, J.D. Schoenen, R. Kolvenbach, E. Godehardt, J.W. Kirklin, E.H. Blackstone, W. Bircks - Direct operations for the management of life-threatening ischemic ventricular tachycardia. Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery 1987; 94:848-865
77. Packer, M., Bristow, MR., Cohn, JN., et al. The effect of carvediol on morbidity in patients with chronic heart faillure: US Carvedilol Heart Failure Staudy Group. N Engl J Med. 1996;334:1349-1355.
78. Pfeffer M.- on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and Morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and enlargement trial (SAVE). N England J M: 1992; 669-677.
79. Rapaport, e- Sudden cariac death. American journal of Cardiology 1988; 62:31-61
80. Resnekov, L. - High-Energy electrical current in the management of cardiac dysrhythmias. In: Cardiac Arrhythmias (Mandel, W., Hrsg.), J. B. Lippincott, Philadelphia; 1980: 589-604.
81. Resnekov, L., L. McDonald - Appraisal of electroconversion in treatment of cardiac dysrhythmias. Br Heart J 1968; 30: 786-811.
82. Rubert, M., Zipes, D., Genesis of cardiac arrythmia: Electrophysiological considerations. 659-699-Braunwald (Hrsg): Heart desease, 6. Ausgabe 2001. W. P. Sounders company, Philadelphia, USA.
83. Ruskin, J.N., Schoenfeld H., Garan H. - Role of elctrophysiologic testing in the selection of antiarrhythmic drug regimes for ventricular arrhythmias. American Journal of Cardiology 1983; 22; 52(6): 41C-46C
84. Ruskins J. N., DiMarco J. P. H. Garan - Electrophysiologic Observations and Selection of Long- Term Antarrhythmic Therapy - N Engl J Med. 1980; 303: 607-613.
85. Saksena S., An H., Krol R.B. Burkhardt E. - Simultaneous biphasic shocks enhance efficacy of endocardial cardioversion defibrillation in man. Pacing and Clinical Electrophysiology 1991; 14: 1935-1942
86. Saksena S., Parsonnet V., - Implantation of a cardiverter/defibrillator without thoracotomy using a triple electrode system. JAMA 1988; 259: 69-72
87. Scheinman, M.M., F. Morady, D.S. Hess, R. Gonzales - Catheter-induces ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. Journal of the

American Miedical Association 1982; 248: 851-855

88. Scheinman, M.M., T. Evans Bell - Catheter ablation of the atrioventricular junction: A report of the percutaneous mapping and ablation registry. Circulation 1984; 70:1024-1029
89. Schmitt H., M. Coch, H. Killat, B. Wunn, B. Waldecker - Non-sustained, asymptomatic ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. Prognosis and incidence of sudden death of patients who are non-inducible by electrophysiologic testing. PACE 2000; 23: 1220-1225.
90. SOLVD Investigators. Effekt of the ACE- inhibitor enalapril on survival in patients with Reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293 -297
91. Steinbeck G., Greene H.L. - Management of Patients with life-threatening sustained ventricular tachyarrhythmias- The role of guided antiarrhythmic drug therapy. Progress in Cardiovascular Deseases 1996;38 (6): 419-428
92. Stevenson W., Stevenson L., Middlekauff H., Saxon L., Sudden death prevention in patients With advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88: 2953-2961
93. Svenson, R.H., J.J. Gallagher, J.G. Selle, S.H. Zimmern, J.M. Fedor, F. Robiczek - Neodyminium:YAG laser phptocoagulation: A successful new map-guided technique for the intraoperative ablation of ventricular tachycardia. Circulation 1987; 76:1319-1328
94. Svenson, R.H., L. Littmann, J.J. Gallagher, J.G. Selle, S.H. Zimmern, J.M. Fedor, P.G. Colavita - Termination of ventricular tachycardia with epicardial laser photocoagulation: A clinical comparison with patients undergoing successful endocardial photocoagulation alone. Journal of American College of Cardiolgy 1990; 15:163-170
95. Svenson, R.H., L. Littmann, R. Splinter, G.P. Tatsis, Chi Hui Chuang - Current status of lasers for arrhythmia ablation. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 1992; 3:345-353
96. Swerdlow, C.D., Mason J.W., E.B. Stinson, P.E. Oyer, R.A. Winkle, G.C. Derby - Results of operations for ventricular tachycardia in 105 patients: Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1986; 92:105-113
97. Swerdlow, C.D., Winkle R.A., Mason J.W. - Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1983; 308: 1436-1442
98. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Investigators (AVID)-A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. N Engl J Med 1997; 22: 1576-

1583.

99. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) - Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resusciatated From Cardiac Arrest. Circulation, 2000; 102:748-754.

100. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators - Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. New England Journal of Medicine 1989; 321:406-412

101. The cardiac Arrhythmia Supression Trial (CAST) II Investigators- Effect of antiarrhythmic agent moicizin on survival after myocardial infarction. New England Journal of Medicine 1992; 327: 227-233.

102. The CASCADE Investigators - Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). American Journal of Cardiology 1993; 72: 280-287

103. The Sicilian Gambit, A new Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms, Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation 1991; Vol 84, No4:1832-1851.

104. Thomas A.C., Moser S.A., Smutka M.L., Wilson P.A. - Implantable defibrillation: eight years clinical experience. Pacing and Clinical Electrophysiology 1988; 11: 2053-2058

105. Trappe H.J., Klein P., Wenzlaff P., Frank G., Siclari F., Fieguth H.-G., Wahlers T., Lichtlen P.R. - Langzeitverlauf nach antitachykarder Operation bei Patienten mit Kammertachykardien. Medizinische Klinik 1993;88(1):1-8

106. Trappe, H.J., H.Klein, P. Wenzlaff, G. Frank, F. Siclari, H.-G. Fieguth, T. Wahlers, P.R. Lichtlen - Langzeitverlauf nach antitachykarder Operation bei Patienten mit Kammertachykardien. Medizinische Klinik 1993; 88(1):1-8

107. Vaughan Williams, E.M. - Classification of antarrhythmic drugs. Pharmac Therap Bull 1975; 1: 115

108. Wilber, D.J., H. Garan, D. Finkelstein, E. Kelley, J. Newell, B. McGovern, J.N. Ruskin - Out-of-hospital cardiac arrest: use of electriophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. New England Journal of Medicine 1988; 318:19-24

109. Winkle R., Mead R., Ruder M. - Improved low enrgy defibrillation efficacy in man

with the use of a biphasic truncated exponential waveform. American Journal of Cardiology 1989; 117: 122-127.

110. Winkle, R., H. Mead, M.A. Ruber, V.Y. Gaudiani, N.A. smith, W.S. Buch, P. Schmidt, T. Shipman - Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. American College of Cardiology 1989; 13:1353-1361

111. Wit, A. L., M. J. Janse - The Ventricular Arrhythmics of Ischemia and Infarction. Electrophysiological mechanismens. Fut. Pub. Inc. 1992, USA.

112. www.medtronic.dot-com.

113. Zipes, D. P., J. J. Wellens - Sudden Cardiac Death. Circulation 1998; 98: 2334-2351.

114. Zoll, P., A. Linenthal, W. Gibson, M. Paul, L. Norman - Termination of ventricular fibrillation in man by externaly applied electrc countershock. N Engl J Med 1956; 254: 727-728.

7. Lebenslauf

Klaus Martin Nehmer

Geburtsdatum:	30.07.1963
Geburtsort:	Caracas / Venezuela
Adresse:	Wilhelmstraße 36, 35392 Gießen
Familienstand:	Verheiratet mit Frau Inge Wennemuth-Nehmer, geb. Wennemuth 26.06.94 Geburt unseres Sohnes Anton Paul Henner 20.02.96 Geburt unserer Tochter Josefine Luise
Schulabschluß:	1984 Abitur an der Gesamtschule in Hungen
Zivildienst:	1984 -1986 im Evangelischen Krankenhaus Gießen mit anschließendem Beginn der Ausbildung zum Krankenpfleger in der Schule des Evangelischen Krankenhauses Gießen bis zur Aufnahme des Studiums
Studium:	April 1988 bis April 1995 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
Beruf:	Mai 1995 bis November 1996 AiP in der Allgemein- und Unfallchirurgie im Evangelischen Krankenhaus Gießen, Leiter: Prof. Dr. med. K. H. Muhrer November - Dezember 1997 Evangelisches Krankenhaus Gießen, Abteilung Innere Medizin, Leiter: Prof. Dr. med. N. Breuer Januar - März 1998 Kreiskrankenhaus Gießen in Lich, Allgemein- und Unfallchirurgie, Leiter: Prof. Dr. med. P. Hild April 1998 - Juli 2003 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses, Leiter: Dr. med. F. F. Hodapp Seit August 2002 Uniklinik Gießen, Medizinische Klinik I, Abteilung Kardiologie, Leiter: Prof. Dr. med. H. H. Tillmanns

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. B. Waldecker, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter: Professor Dr. med. H. Tillmanns) für die Bereitstellung des Themas, der Räumlichkeiten, der Materialien, seiner grenzenlosen Geduld und Hilfsbereitschaft.

Ebenso möchte ich meiner Frau Inge und unseren beiden Kindern Anton und Josefine für ihre Geduld und ihr Verständnis danken. Sie mußten mich während dieses Zeitraums oft entbehren. Ohne ihr Wohlwollen und ihre Hilfe hätte ich diese Arbeit nicht beginnen und weiterführen können. Es ist mir eine große Freude ihnen die vorliegende Arbeit zu widmen.

Frau Dr. med. T. Hurst und Herrn Dr. med. J. Schwab danke ich für die ausgezeichnete Betreuung und die hilfreiche und anregende Diskussion meiner Arbeit.

Meinen Freunden Thomas Reis, Simon Little, Andreas Rupp und Ali Erdogan danke ich für die aufmunternden Worte, die mentale Unterstüzung und die konstruktiven Anregungen.

Klaus Nehmer

"Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten."

Klaus Nehmer