

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Ertl

**Inzidenz gehäufter ventrikulärer Rhythmusstörungen bei Patienten mit
automatischem Kardioverter – Defibrillator (ICD)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius – Maximilians – Universität Würzburg
vorgelegt von
Bernhard Seidl
aus Regensburg
Würzburg, Juni 2007

Referent: Priv.-Doz. Dr. O. Ritter
Koreferent: Prof. Dr. P. Schanzenbächer
Dekan: Prof. Dr. M.Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2007

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Stellenwert der Implantierbaren Kardioverter – Defibrillatoren	1
1.2. Historische Entwicklung	1
1.3. Kardiale Resynchronisationstherapie	3
1.4. Elektrischer Sturm	4
2. Material und Methoden	7
2.1. Patientenpopulation	7
2.2. ICD – Systeme	7
2.3. ICD - Intervention und Ereignisse	7
2.4. Statistische Analyse	8
3. Ergebnisse	9
3.1. Patientenmerkmale	9
3.2. Elektrischer Sturm	11
3.3. Elektrischer Sturm und prädisponierende Faktoren	12
3.3.1. Kardiale Grunderkrankung	12
3.3.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	14
3.3.3. Akutes Ereignis	16
3.3.4. Invasiver medizinischer Eingriff	17
3.3.5. Grundmedikation	18
3.3.6. Frühere Ereignisse	19
3.3.7. Tageszeit	19
3.3.8. Laborwerte	21
3.4. Schrittmacher – Einstellungen und CRT	23

3.5. Therapeutisches Management	25
3.6. Prognose	26
4. Diskussion	30
4.1. Inzidenz und Auslösefaktoren	30
4.2. Therapie	33
4.3. Prognose	36
4.4. Einschränkungen	37
5. Zusammenfassung	39
5.1. Hintergrund	39
5.2. Methoden	39
5.3. Ergebnisse	39
5.4. Schlussfolgerung	40
6. Literaturverzeichnis	41
7. Abkürzungsverzeichnis	49

1. Einleitung:

1.1. Stellenwert der Implantierbaren Kardioverter - Defibrillatoren

Einen immer größeren Stellenwert in der Therapie verschiedener Herz-, Kreislaufkrankungen nimmt seit Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts der implantierbare Kardioverter – Defibrillator (ICD) ein. Ursprünglich wurden ICDs dazu verwendet, um einen plötzlichen Herztod zu verhindern, indem durch diese lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien automatisch und mit großer Zuverlässigkeit terminiert werden können.

Mehrere Verlaufsstudien konnten zeigen, dass durch die Implantation eines Kardioverter – Defibrillator Gerätes der plötzliche Herztod nahezu verhindert werden kann (Powell 1993, Tchou 1988, Winkle 1989). In Deutschland werden momentan ca. 60000 Patienten mit einem ICD behandelt. In letzter Zeit scheint sich auch herauszustellen, dass auch herzinsuffiziente Patienten von einer ICD – Versorgung (im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie) profitieren.

1.2. Historische Entwicklung

Die Erfolgsgeschichte des ICD geht auf die 60er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück. Die Pioniere in der Entwicklung der ICDs waren Mirowski und Mower. 1967 erfolgte erstmals die Konzeption eines solchen Gerätes. 1969 wurde dann das erste Modell entwickelt, bis schließlich 1976 erstmals ein ICD im Tierversuch implantiert wurde (Kastor 1989, Mirowski 1982, Mirowski 1980). Am 04.02.1980 wurde die erste Implantation beim Menschen im John – Hopkins – Hospital in Baltimore (USA) durchgeführt.

Ausgangspunkt dieser Entwicklung war der plötzliche Herztod eines Freundes infolge ventrikulärer Tachykardien. Die Indikation für eine Implantation war damals, dass der Patient mindestens zweimal einen plötzlichen Herztod infolge ventrikulärer Tachykardien oder ventrikulären Flimmerns überlebt hatte. Diese ersten Geräte konnten ventrikuläre Tachykardien / ventrikuläres Flimmern nur

durch monophasische Applikation eines fixen Elektroschockes von 25 – 30 Joule beenden. Der erste programmierbare Defibrillator wurde erst 1988 implantiert (Geräte der zweiten Generation).

Erst in der dritten Generation vereinigten die Systeme notwendige Funktionen wie antibradykarde Stimulation, antitachykarde Stimulation sowie eine graduierte Schockabgabe in einem Gerät. Von besonderer Bedeutung war die Einführung biphasischer Schockformen. Dadurch konnte die intraoperativ gemessenen Defibrillationsschwellen deutlich gesenkt werden (Idecker 1990, Jung 1994). Des Weiteren führte dies zu einer höheren Effektivität der abgegebenen Schocks, so dass die Geräte verkleinert werden konnten (Hammel 1992).

Bis 1991 wurden sogenannte Patch – Elektroden (Defibrillationselektroden) epikardial auf dem Herzmuskel appliziert, kombiniert mit zwei Sensing Elektroden. Der Generator wurde linksabdominell in der Rektusscheide implantiert. Seit 1991 wird zunehmend die endokardiale Implantation der Elektroden bevorzugt. Allerdings wurde der Generator immer noch chirurgisch aufwendig in der Rektusscheide linksabdominell implantiert. Erst seit 1994 wird die subpectorale Implantation mit kleineren Geräten (120 – 180 g) favorisiert (siehe Abbildung 1).

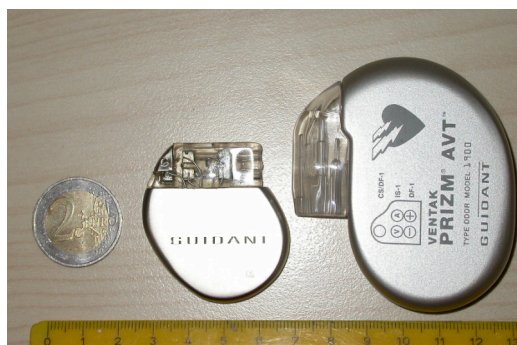


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung eines Schrittmachergerätes und eines ICD im Vergleich zu einem Zwei – Euro – Stück.

Diese Implantationstechnik überzeugt durch eine geringe perioperative Mortalität (unter einem Prozent) und deutlich weniger Komplikationen auch im Langzeitverlauf im Vergleich zu vorhergehenden Techniken (Antretter 1996). Seit 1997 sind Zwei – Kammer – Defibrillatoren verfügbar, bei welchen eine Elektrode sowohl im rechten Vorhof als auch im rechten Ventrikel platziert wird (siehe Abbildung 2).

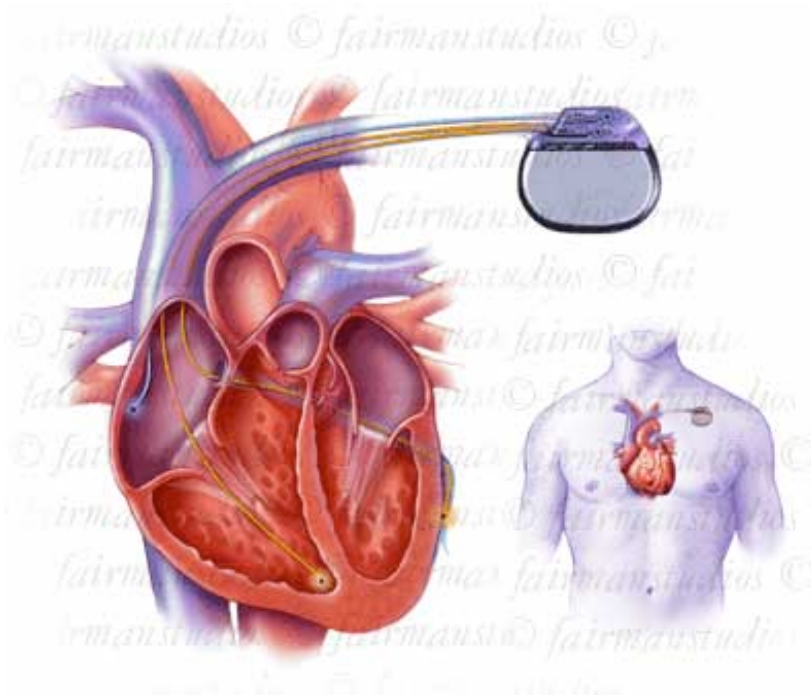


Abbildung 2: Schema der Lage eines ICD. Das Gerät wird thorakal subkutan implantiert. Die Sonden werden über die V. subclavia und die V. cava superior zum Herzen geführt. Eine Sonde verbleibt im rechten Vorhof, eine Sonde im rechten Ventrikel. Im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie wird eine Sonde über den Sinus Venosus auf den linken Ventrikel geführt.

1.3. Kardiale Resynchronisationstherapie

In den letzten Jahren wurde erkannt, dass man mittels biventrikulären Schrittmachern oder ICDs auch eine Herzinsuffizienz positiv beeinflussen kann (Ritter 2005).

Mit dem Ausdruck „Herzinsuffizienz“ beschrieb man traditionellerweise ein klinisches Syndrom, welches aus bestimmten Zeichen und Symptomen besteht, die vor allem auf einem Flüssigkeitsstau und einem niedrigen Ejektionsvolumen des rechten und / oder linken Ventrikels beruhen. Seit neuestem vertritt man eine mehr pathophysiologische Definition, die die Herzinsuffizienz als einen Zustand zeigt, in dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, den metabolischen Bedürfnissen der Peripherie nachzukommen. Letztendlich versterben 50 % der Herzinsuffizienz – Patienten an einem Pumpversagen des Herzens und 50% an Rhythmusstörungen (Bramwald 2000).

Bei diesen biventrikulären Systemen sitzen zwei Stimulationselektroden im rechten Herzen und eine im Koronarvenensinus (siehe Abbildung 2). Die meisten Herzinsuffizienz Patienten weisen intraventrikuläre Reizleitungsstörungen auf, welche die Prognose weiter verschlechtern. Ein Linksschenkelblock führt zu einer Reduktion der Ventrikelfüllungszeit, zu einer Reduktion der Kontraktionskraft und der Ejektionsfraktion (Stellbrink 2003).

Durch die oben beschriebene Sondenlage kann wieder eine gleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel ermöglicht werden, was zu einer längeren Füllungszeit und zu einer Reduktion der Schenkelblock- Symptomatik führt.

Somit wird die Anzahl der Patienten, die mit einem automatischen implantierbaren Kardioverter – Defibrillator (AICD) versorgt werden, noch ansteigen.

1.4. Elektrischer Sturm

Allerdings erhalten 50% - 70% aller Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Implantation eines ICD – Gerätes adäquate Entladungen des Defibrillators (Zipes 1995) (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: IEGM – Ausdruck eines ICD. Ein vorhandenes Kammerflimmern wird erkannt und mittels eines Schockes terminiert.

Ungefähr 40% der Patienten, die ein ICD – Gerät erhalten, erleben rekurrente Arrhythmien. 10% bis 20% dieser Patienten wiederum erleiden mindestens drei Episoden von ventrikulären Tachykardien oder ventrikulärem Flimmern innerhalb von 24 Stunden. Dies bezeichnet man dann auch als einen elektrischen Sturm (Credner 1998, Exner 2001).

Ein elektrischer Sturm wurde bisher nicht auf bestimmte Faktoren zurückgeführt, wie zum Beispiel verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die zugrunde liegende Herzerkrankung oder andere unerwartete Ereignisse, wie zum Beispiel Myokardischämie oder proarrhythmische Medikamentenwirkungen.

Tatsächlich können die bekannten plötzlichen Auslöser einer elektrischen Instabilität einzelne Episoden von ventrikulären Tachykardien oder von ventrikulärem Flimmern verursachen. Aber wieso einige Patienten einen elektrischen Sturm entwickeln, ist völlig unklar. Einige Studien lassen darauf schließen, dass ein elektrischer Sturm eine wichtige Aussage über die

Prognose des Patienten abgibt (Pacifco 1999, Levine 1991). Ventrikuläre Tachykardien / ventrikuläres Flimmern allerdings scheinen nicht mit schlechten Überlebensraten nach ICD – Entladungen vergesellschaftet zu sein, solange kein Zusammenhang besteht zu einem elektrischen Sturm (Young 2003).

Die psychische Bewältigung eines überlebten Herz-, Kreislaufstillstandes wird oft durch das Vertrauen in eine zuverlässige Terminierung arrhythmogener Ereignisse durch den AICD ermöglicht. Im Allgemeinen wird diese Therapieform auch gut akzeptiert (Lüderitz 1993). Allerdings kann eine effektive ICD – Therapie auch eine psychologische Problemsituation darstellen (Vlay 1989). Gerade rezidivierende Episoden von ventrikulären Tachykardien / ventrikulärem Flimmern im Rahmen eines elektrischen Sturmes, die durch Schockabgaben terminiert werden müssen, sind sehr traumatisch für die Patienten. Deshalb scheint es notwendig zu sein, die Arrhythmie - Cluster und die Entwicklung von therapeutischen Optionen zu identifizieren.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenpopulation

415 konsekutive Patienten mit Standardindikationen für eine ICD – Implantation (dokumentierte Episoden erlittener ventrikulärer Tachykardie, überlebter plötzlicher Herztod oder Patienten, die die MADIT I (Block 1999) oder die MADIT II (Moss 2002) Kriterien erfüllten) erhielten ein transvenöses ICD – System im Zeitraum zwischen 1997 und 2003 in unserer Klinik. Die Patienten wurden bis maximal 1751 Tage nach Implantation in Intervallen von höchstens sechs Monaten untersucht. Die Datensammlung erfolgte retrospektiv.

2.2. ICD - Systeme

Die implantierten ICD – Systeme waren VVI – ICDs, DDD – ICDs oder biventrikuläre Schrittmacher mit integrierter ICD – Funktion. 391 Patienten erhielten transvenöse ICD - Ableitungen. Die verbleibenden 24 Patienten erhielten epikardiale Patch - Elektroden. Folgende ICD - Geräte wurden implantiert: CPI Ventak Mini: n = 43; CPI Ventak Prizm: n = 44; CPI Contak CD: n = 58; CPI Contak Renewal: n = 49; Medtronic Jewel: n = 27; Medtronic GEM: n = 67; Medtronic Marquis: n = 31; St Jude Ventritex Cadet: n = 17; St. Jude Ventritex Contour: n = 11; St Jude Medical Photon: n = 9; St Jude Medical Atlas: n = 12; ELA Defender: n = 1; Biotronik Belos: n = 46.

2.3. ICD - Intervention und Ereignisse

Die ICD - Therapieabgaben wurden retrospektiv anhand des gespeicherten Elektrokardiogramms oder des R – R Intervalls als adäquat oder inadäquat charakterisiert. Der elektrische Sturm wurde als ein Auftreten von mindestens drei einzelnen Episoden von ventrikulärer Tachykardie oder ventrikulärem Flimmern innerhalb von 24 Stunden definiert. Als ICD - Therapieabgaben wurden nur abgegebene Schocks gewertet. Die Ereignisse mussten mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Nicht dazugehörige Episoden ventrikulärer Tachykardie oder ventrikulärem Flimmerns wurden nicht als elektrischer Sturm gewertet. Die Inzidenz des elektrischen Sturmes wurde in

verschiedene Gruppen unterteilt, sowohl nach der zugrunde liegenden Erkrankung, als auch in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (> 30% bzw. < 30%).

2.4. Statistische Analyse

Die Daten der Patienten im Längsschnitt / im Verlauf werden als Durchschnitt \pm SD dargestellt und wurden mittels ANOVA verglichen. Um paarweise Vergleiche ziehen zu können, wurde ein „Student`s t test“ benutzt. Die Analysen wurden mittels SPSS 6.1 statistischer Software durchgeführt. Die Schwelle für Signifikanz wurde bei 0.05 gesetzt. Die Werte werden als Durchschnitt \pm SEM präsentiert.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenmerkmale

Wir untersuchten 415 konsekutive Patienten, die einen ICD aufgrund von überlebtem plötzlichen Herztod, zurückliegenden erlittenen ventrikulären Tachykardien oder der MADIT I oder MADIT II Kriterien erhielten. Es handelte sich um 283 Männer und 132 Frauen. Das durchschnittliche Alter lag bei 66 ± 17 Jahren (der jüngste Patient war 18, der älteste Patient 82 Jahre alt). In den meisten Fällen war die zugrunde liegende Erkrankung eine Koronare Herzkrankheit beziehungsweise eine ischämische Kardiomyopathie (277 Patienten). 81 Patienten hatten als kardiologische Grunderkrankung eine Dilatative Kardiomyopathie, zehn Patienten eine hypertrophe Kardiomyopathie, zwei Patienten ein Brugada – Syndrom, vier Patienten ein Langes QT – Syndrom, neun Patienten eine hypertensive Herzerkrankung, neun Patienten eine Herzinsuffizienz in Folge eines Herzklappenfehlers, fünf Patienten eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, 17 Patienten ein idiopathisches ventrikuläres Flimmern und ein Patient hatte bereits eine Herztransplantation erhalten.

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei $44 \pm 15\%$ (zwischen 12% und 74%). Die Studiendauer umfasste 893 ± 176 Tage. 195 Patienten (47%) erhielten eine oder sogar mehrere adäquate ICD – Therapieabgaben (Antitachykarde Stimulation oder Schockabgabe). Bei den Patienten, bei denen eine Therapie notwendig wurde, lag der Zeitpunkt dafür im Mittel 238 ± 57 Tage nach der Implantation.

59 Patienten erhielten im Rahmen einer kardialen Resynchronisationstherapie einen biventrikulären Schrittmacher mit integriertem ICD - System. Die restlichen 356 Patienten wurden mit konventionellen ICD - Systemen ausgestattet (siehe Tabelle 1).

	Elektrischer Sturm	kein elektrischer Sturm
Patienten	35	380
Alter	62±16	68±17
Geschlecht		
Männer	20	263
Frauen	15	117
Krankheiten		
KHK	27	250
DCM	5	76
HCM	-	10
LQTS	-	4
ARVC	2	3
Brugada	-	2
Klappenfehler	1	8
Hypertension	-	9
IFV	-	17
Tx	-	1
LVEF	39±11	43±10
CRT	1	58

Tabelle 1: Patientenmerkmale

3.2. Elektrischer Sturm

35 Patienten (8.4%) entwickelten einen elektrischen Sturm. Die meisten Patienten erlitten einen elektrischen Sturm im zweiten Jahr nach der Implantation (53%). Der durchschnittliche Zeitpunkt lag bei 21 ± 8 Monaten nach Implantation (siehe Abbildung 4).

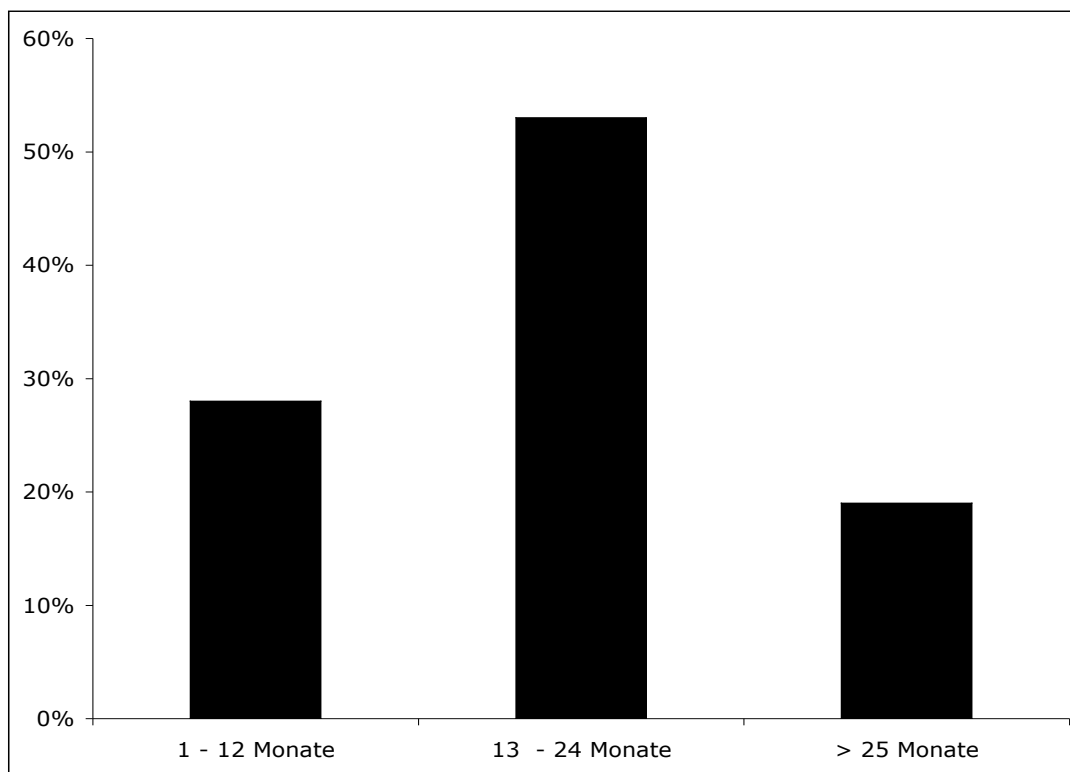


Abbildung 4: Auftreten des elektrischen Sturmes in Abhängigkeit des zeitlichen Abstandes zum Implantationsdatum. Mehr als die Hälfte aller betroffenen Patienten entwickelten einen elektrischen Sturm im zweiten Jahr nach Implantation (53%). Innerhalb des ersten Jahres nach Implantation des ICD entwickelten nur 28% der Patienten einen elektrischen Sturm. Nach dem zweiten Jahr nach Implantation erlitten nur noch 16% der Patienten einen Elektrischen Sturm.

Der früheste elektrische Sturm trat bereits im ersten Monat nach Implantation auf, der späteste entwickelte sich erst nach über neun Jahren. Mittels der IEGM Daten fanden wir heraus, dass die Mehrzahl der initialen Episoden ventrikuläre Tachykardien waren (87%). Die verbleibenden 13% waren ventrikuläres Flimmern als initiale Episode des elektrischen Sturmes. Vier Patienten hatten multiple Episoden eines elektrischen Sturmes, wobei ein Patient sechs Episoden innerhalb von fünf Monaten durchlebte.

Ein Durchschnitt von sieben Ereignissen von ventrikulärer Tachykardie / ventrikulärem Flimmern wurde bei den Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten, aus dem IEGM Speicher ermittelt (zwischen drei und 27). Nur vier Episoden resultierten in einer Synkope. Die Mehrzahl der Ereignisse wurde mit Schocks alleine therapiert (83%). Eine Kombination von antitachykarder Stimulation und Schock - Therapie wurde bei den verbleibenden 13% durchgeführt. Antitachykarde Stimulation alleine ohne Schock - Therapie wurde bei unseren Patienten mit elektrischem Sturm nicht beobachtet.

3.3. Elektrischer Sturm und prädisponierende Faktoren

3.3.1. Kardiale Grunderkrankung

Der Großteil der elektrischen Stürme trat bei Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit auf. Ferner entwickelten Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie, einer Arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie oder einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Klappendysfunktion einen elektrischen Sturm. Diese Patientengruppen stellen allerdings nur einen geringen Anteil an den aufgetretenen elektrischen Stürmen dar (siehe Abbildung 5).

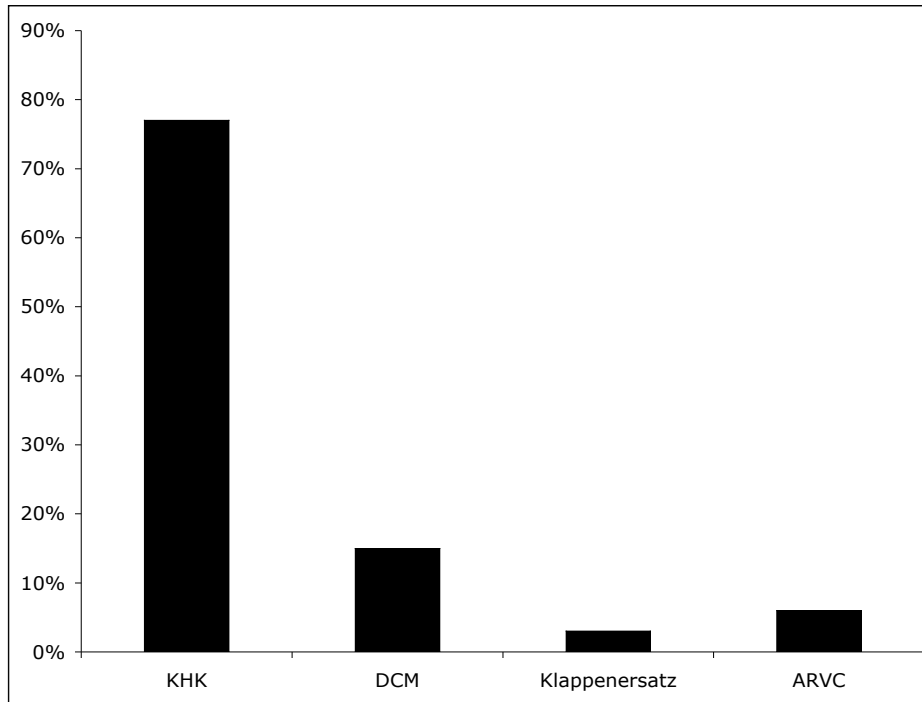


Abbildung 5: Kardiologische Grunderkrankung der Patienten, die einen elektrischen Sturm erlitten haben. 27 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) entwickelten einen elektrischen Sturm, fünf Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie (DCM), zwei Patienten mit Arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC) und ein Patient mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Klappendysfunktion.

27 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit entwickelten einen elektrischen Sturm (12%; $p < 0.05$), fünf Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie (6%; $p < 0.05$) (siehe Abbildung 6) zwei Patienten mit Arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (40%) und ein Patient mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Klappendysfunktion (11%). Der angegebene Durchschnitt ist bei den Patienten mit Arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie und den Patienten mit einer Klappendysfunktion aufgrund der kleinen Anzahl nicht repräsentativ.

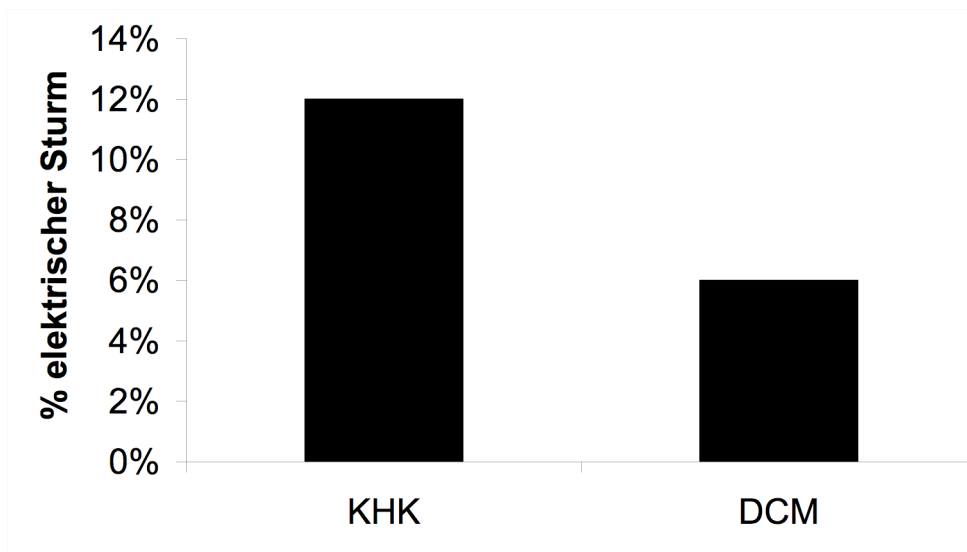


Abbildung 6: Grunderkrankung der Patienten mit einem elektrischen Sturm. 12% der ICD Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) entwickelten einen elektrischen Sturm, verglichen mit nur 6% der Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie (DCM). Somit haben KHK - Patienten ein höheres Risiko, rezidivierende ventrikuläre Arrhythmien zu erleiden.

3.3.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei allen ICD - Empfängern bei $44 \pm 15\%$. Die 35 Patienten, die einen elektrischen Sturm erlitten haben, hatten eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $39 \pm 11\%$ ($p < 0.05$).

Ferner beurteilten wir den Zusammenhang zwischen ventrikulärer Funktion und elektrischem Sturm in der Krankheitsgruppe mit der höchsten Anzahl von

elektrischen Stürmen: bei den Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei den Patienten mit Koronarer Herzkrankheit war $38 \pm 9\%$ (zwischen 17% und 72%). Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und rezidivierenden Episoden ventrikulärer Tachykardie / ventrikulärem Flimmern lag bei $34 \pm 7\%$ ($p < 0.05$). 18 der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, die einen elektrischen Sturm entwickelten (78%), hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$ (siehe Abbildung 7).

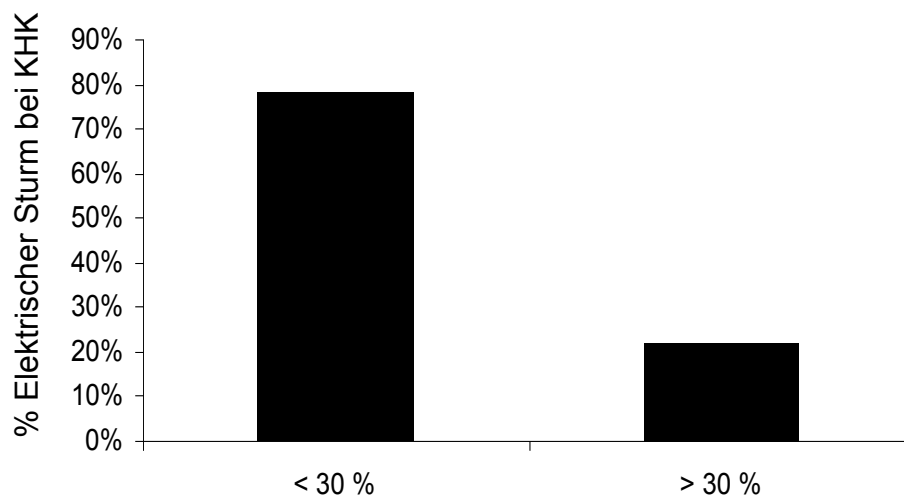


Abbildung 7: Korrelation zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und rezidivierenden ventrikulären Tachykardien / ventrikulärem Flimmern. Von den 27 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, die einen elektrischen Sturm entwickelten, hatten 18 Patienten (78%) eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) kleiner 30%. Bei den verbleibenden 9 Patienten (22%) war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion größer als 30%. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine verminderte ventrikuläre Funktion zur Entstehung eines elektrischen Sturmes beiträgt.

3.3.3. Akutes Ereignis

Des Weiteren untersuchten wir bei den Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, die einen elektrischen Sturm entwickelten, inwieweit dieser während eines akuten Geschehens auftrat. Bei nur einem Patient aus dieser Gruppe entwickelte sich der elektrische Sturm im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes (3%). Bei sieben der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (27%) entstand der elektrische Sturm auf dem Boden einer Dekompensation einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (siehe Abbildung 8).

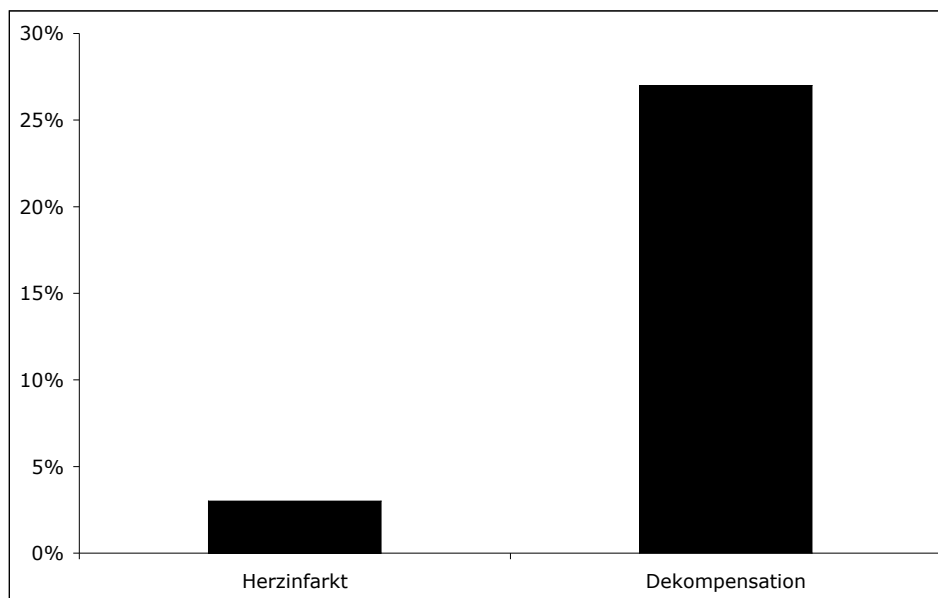


Abbildung 8: Auftreten des elektrischen Sturmes im Rahmen eines akuten Ereignisses. Bei 3% der Patienten lag ein akuter Myokardinfarkt vor. Bei 27% der Patienten trat der elektrische Sturm auf dem Boden einer Dekompensation einer Herzinsuffizienz auf.

3.3.4. Invasiver medizinischer Eingriff

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines elektrischen Sturmes und einem vorangegangenen invasiven medizinischen Eingriff festgestellt werden, da dies nur für 21% der Patienten zutrifft. 79% der Patienten unterzogen sich keines invasiven medizinischen Eingriffs, der in zeitlichem Zusammenhang zum Auftreten eines elektrischen Sturmes stand (siehe Abbildung 9).

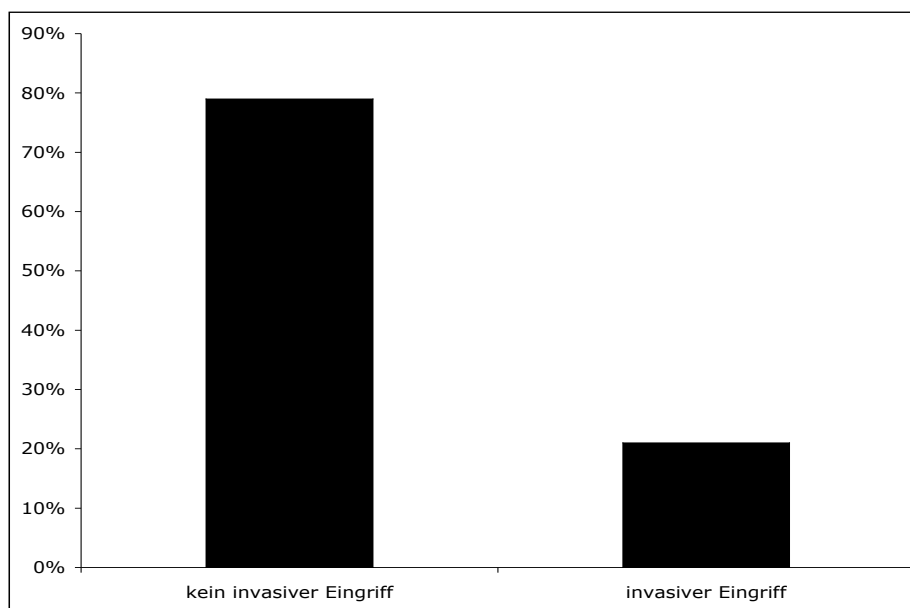


Abbildung 9) Vorhergehender invasiver medizinischer Eingriff. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des elektrischen Sturmes und einem vorangegangenen invasiven medizinischen Eingriffs gefunden werden. Nur 21% der Patienten unterzogen sich in relevantem zeitlichem Abstand zum Auftreten des elektrischen Sturmes einem derartigen Eingriff, wohingegen dies bei der Mehrzahl der Patienten (79%) nicht der Fall war.

3.3.5. Grundmedikation

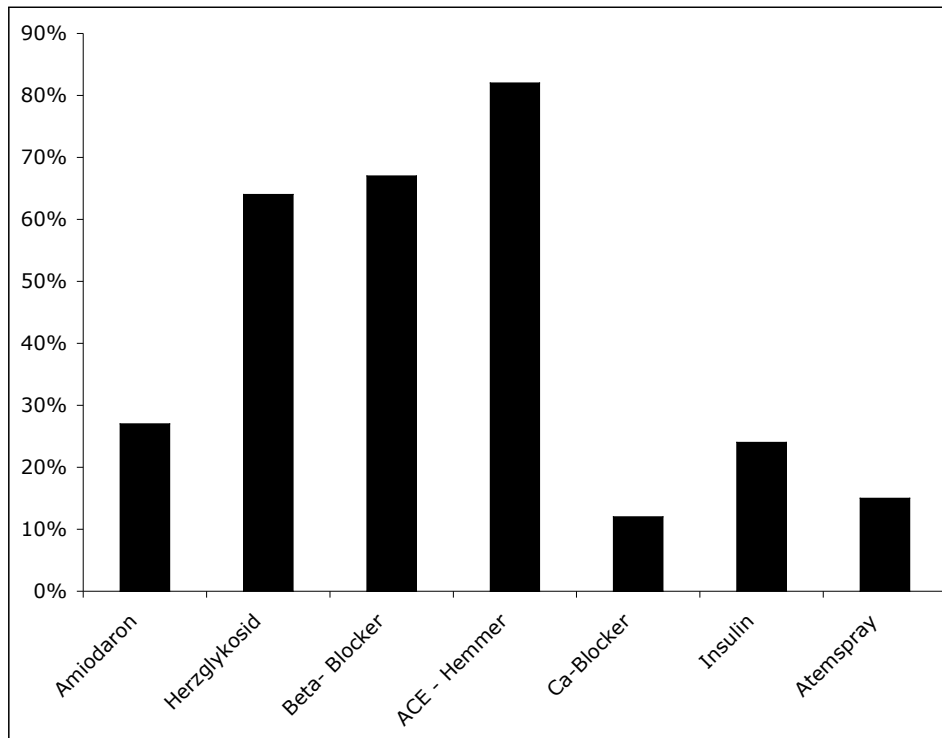


Abbildung 10: Dauermedikation der Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten. 82% der Patienten wurden mit einem ACE – Hemmer behandelt, 67% der Patienten mit β – Blockern, 12% der Patienten mit Ca^{2+} - Kanal - Blockern, 27% der Patienten mit Amiodaron und 64% der Patienten mit einem Herzglykosid. Bei 24% der Patienten bestand ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus. Bei 15% der Patienten musste eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, mit Glukokortikoiden und Sympathomimetika behandelt werden.

Wir analysierten auch, wie viele der Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten, regelmäßig Medikamente einnahmen, die eine Auswirkung auf die Elektrophysiologie des Herzens haben können. 82% der Patienten wurden mit einem ACE – Hemmer behandelt. 67% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt

des elektrischen Sturmes regelmäßig β – Blocker ein. 12% der Patienten hatten als Grundmedikation Ca^{2+} - Kanal – Blocker. 27% der Patienten wurden mit Amiodaron dauertherapiert und 64% der Patienten nahmen regelmäßig ein Herzglykosid ein.

Bei 24% der Patienten bestand ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus. 15% der Patienten litten zusätzlich zur Ihrer Herzerkrankung an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die mit Glukokortikoiden und Sympathomimetika behandelt werden musste (siehe Abbildung 10).

3.3.6. Frühere Ereignisse

Fünf Patienten (14%) hatten einen elektrischen Sturm als Erstmanifestation einer Tachyarrhythmie. Die verbleibenden 30 Patienten (86%) hatten bereits eine ventrikuläre Tachykardie / ventrikuläres Flimmern, bevor sie einen elektrischen Sturm entwickelten. Es gab keine Korrelation zwischen der Anzahl der bereits erlebten Episoden ventrikulärer Tachykardie / ventrikulärem Flimmerns und des Auftretens eines elektrischen Sturmes.

3.3.7. Tageszeit

In dieser Studie untersuchten wir auch, ob es Auffälligkeiten im zeitlichen Auftreten des elektrischen Sturmes gab. Dabei fanden wir heraus, dass die signifikante Mehrzahl der Ereignisse in den Morgenstunden stattfand ($p < 0.05$). Wir unterteilten die Schocks in Gruppen von je mehr als drei Schocks pro Stunde. Das Auftreten des elektrischen Sturmes verringerte sich im Verlaufe des Tages kontinuierlich bis hin zum absoluten Tiefpunkt während der Nacht (siehe Abbildung 11).

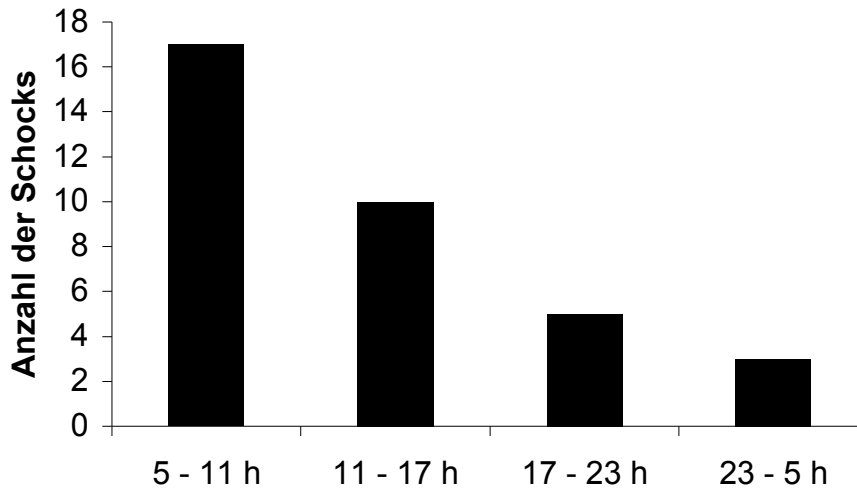


Abbildung 11: Tageszeitliche Verteilung der aufgetretenen elektrischen Stürme. Wenn man die Schocks in Gruppen von je mehr als drei Schocks pro Stunde einteilt, erkennt man, dass die signifikante Mehrzahl der Ereignisse in den Morgenstunden stattfand mit einer Abnahme der Ereignisse über den Rest des Tages.

Dem vermehrten Auftreten des elektrischen Sturmes in den Morgenstunden liegen möglicherweise zwei Effekte zugrunde. Zum einen ist dies dadurch zu erklären, dass die sympathiko – adrenerge Aktivität während des Aufstehens erhöht ist. Zum anderen könnten niedrige medikamentöse Plasmaspiegel während dieser Zeit dafür verantwortlich sein.

3.3.8. Laborwerte

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in der Analyse der auslösenden Faktoren eines elektrischen Sturmes berücksichtigt werden muss, stellt die Situation der Laborwerte während des Ereignisses dar. Folgende Parameter wurden in dieser Studie untersucht: Kalium, Natrium, Calcium, Kreatinin, Kreatinkinase, Hämoglobin, Glukose, Laktatdehydrogenase, C – reaktives Protein und Leukozyten. Signifikante Veränderungen wurden nicht festgestellt.

Der durchschnittliche Natriumspiegel lag bei 140 mmol/l (128 mmol/l – 146 mmol/l), der durchschnittliche Kalziumspiegel war 2,3 mmol/l (1,9 mmol/l – 4,7 mmol/l), der durchschnittliche Kreatininwert war 1,5 mg/dl (0,8 mg/dl – 3,6 mg/dl), der durchschnittliche Hämoglobinwert lag bei 13,5 g/dl (9,5 g/dl – 16,4 g/dl) und die durchschnittliche Aktivität der Laktatdehydrogenase war 225 / μ l (150 / μ l – 388 / μ l).

Der durchschnittliche Serumkaliumspiegel lag bei 3,9 mmol/l. Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten, war dieser zu niedrig beziehungsweise im niedrig normalen Bereich (Kalium < 4 mmol/l bei 53% der Patienten). 28% der Patienten wiesen einen Wert unter 3,6 mmol/l auf. 25% hatten einen Wert zwischen 3,6 mmol/l und 4 mmol/l. Einen Serumkaliumspiegel über 5 mmol/l wiesen nur 6% der Patienten auf. Die übrigen Patienten hatten einen Wert im Normbereich (41%).

Der durchschnittliche Glucosespiegel lag bei 148 mg/dl (29 mg/dl – 368 mg/dl). Einen Wert über 250 mg/dl wiesen 13% der Patienten auf.

Als Entzündungsparameter überprüften wir sowohl das C – reaktive Protein (CRP) als auch die Leukozytenanzahl. Einen CRP – Wert über 5 mg/l beziehungsweise eine Leukozytenzahl über 10000 / μ l wiesen 44% der Patienten auf.

Die durchschnittliche Kreatinkinase – Aktivität lag bei 61 U/l (10 U/l – 264 U/l). Einen Wert über 80 U/l hatten 19% der Patienten (siehe Abbildung 12).

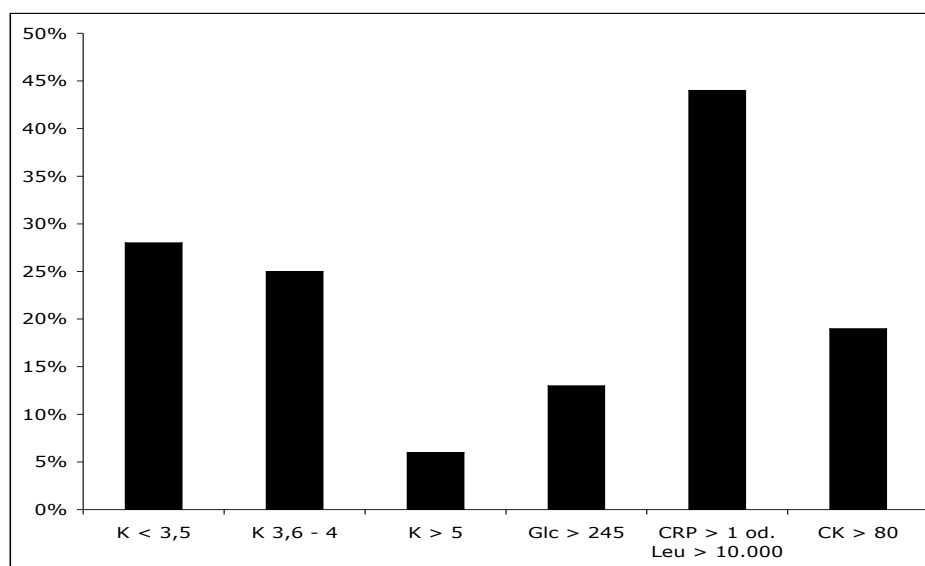


Abbildung 12: Laborparameter beim Auftreten eines elektrischen Sturmes. 28% der Patienten hatten einen Serumkalium – Wert unter 3,6 mmol/l, 25% zwischen 3,6 und 4 mmol/l und 6% über 6 mmol/l. Einen Glukose – Wert über 250 mg/dl wiesen 13% auf, einen C – reaktiven Protein – Wert über 1 mg/l oder eine Leukozytenzahl über 10000 / μ l hatten 44%. Die Aktivität der Kreatinkinase war bei 19% größer als 50 U/l.

3.4. Schrittmacher – Einstellungen und CRT

278 der 356 Patienten (78%), hatten ein Ein – Kammer – ICD implantiert (eine einzige Sonde im rechten Ventrikel), so dass die Schrittmacherfunktion im VVI – Modus programmiert war. 78 dieser Patienten (22%) waren mit einem Zweikammer – System versorgt, d.h. deren Schrittmacher war im DDD - Modus für AV - Sequentielle Stimualtion programmiert.

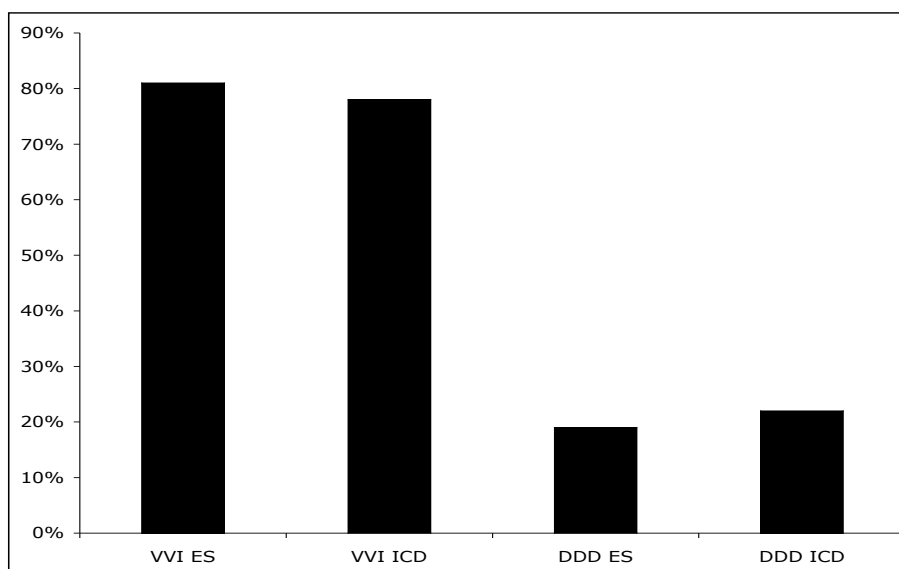


Abbildung 13: Verhältnis Schrittmacherprogrammierung aller ICD – Patienten zu Schrittmacherprogrammierung der Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten.

Nahezu dieselbe Verteilung fand sich auch bei den Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten. 81% dieser Patienten hatten Schrittmacher im VVI – Modus, 19% dieser Patienten ein DDD – System. Es gab also keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz des elektrischen Sturmes in Abhängigkeit von den Schrittmacher – Einstellungen (siehe Abbildung 13).

Eine Untergruppe von 59 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit erhielt einen biventrikulären Herzschrittmacher mit integriertem ICD – Gerät entsprechend den momentan gültigen Empfehlungen, d.h. linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%, QRS – Komplex > 150 ms, Herzinsuffizienz NYHA III. Die Kriterien zur ICD – Therapie entsprachen den MADIT II – Kriterien.

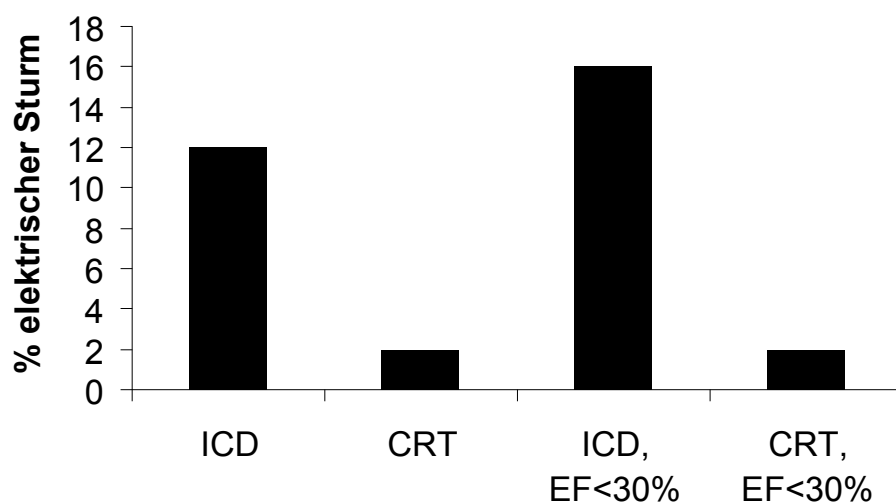


Abbildung 14: Einfluss der Kardialen Resynchronisationstherapie auf das Entstehen eines elektrischen Sturmes. Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) entwickelten einen elektrischen Sturm in 12% der Fälle. Bei Patienten mit KHK, die ein kombiniertes CRT / ICD - Gerät erhielten, entstanden ähnliche Episoden in nur 2% der Fälle. Wenn man die entsprechenden Gruppen mit den gleichen Grundmerkmalen vergleicht, d.h. KHK, EF< 30%, dann hatten 16% der Patienten in der ICD Gruppe und 2% in der CRT / ICD - Gruppe einen elektrischen Sturm ($p<0.05$)

26 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (12%) mit reinem ICD – Gerät entwickelten einen elektrischen Sturm, wohingegen nur ein Patient (2%) in der CRT / ICD - Gruppe ($p < 0.05$) einen elektrischen Sturm erlitt. Um einen biventrikulären Herzschrittmacher mit integriertem ICD – Gerät zu erhalten, mussten diese Patienten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$ aufweisen. Dementsprechend zeigte der Vergleich von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und einer linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$ mit Patienten, die einen biventrikulären Herzschrittmacher mit integriertem ICD – Gerät erhielten (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$), dass Patienten mit einem Herzschrittmacher im back-up VVI - Modus einen elektrischen Sturm in 16% (17 von 107 Patienten) und Patienten mit einem CRT / ICD - System einen elektrischen Sturm in nur 2% ($p < 0.05$) entwickelten (siehe Abbildung 14).

Man kann also vermuten, dass die kardiale Resynchronisationstherapie die elektrische Stabilität der Ventrikel verstärkt.

3.5. Therapeutisches Management

Das therapeutische Management war abhängig von der Grundmedikation der Patienten in der Zeit, in der sie den elektrischen Sturm entwickelten.

Grundsätzlich war die pharmakologische antiarrhythmische Therapie das Mittel der Wahl. Soweit möglich wurde eine Therapie mit β - Blockern gestartet oder intensiviert. Falls dies keinen Erfolg brachte, oder falls die Patienten bereits eine hochdosierte β – Blocker Therapie erhielten, wurde Amiodaron intravenös gegeben. Bei Patienten, die bereits Amiodaron als Grundtherapie erhielten und einen elektrischen Sturm entwickelten, wurde Amiodaron abgesetzt und stattdessen entweder β – Blocker oder Ajmalin intravenös appliziert. Bei unseren Patienten erwies sich Amiodaron als am effektivsten in der Therapie des elektrischen Sturmes.

Ein elektrischer Sturm konnte bei 23 Patienten terminiert werden. Drei Patienten allerdings entwickelten rezidivierende Tachyarrhythmien unter Amiodaron. Drei Patienten erhielten Magnesium intravenös, allerdings ohne signifikanten Effekt auf den elektrischen Sturm.

Zusätzlich wurde falls vorhanden als unterstützende Therapie eine kongestive Herzinsuffizienz (sieben Patienten) oder eine akute Ischämie (ein Patient) behandelt. Der Serum – Kalium – Spiegel wurde zwischen 4.5 und 5 mval / l gehalten

Bei sechs Patienten wurde der Schrittmacher auf eine basale Herzfrequenz von 80 / min gestellt, um permanente Stimulation sicherzustellen. Der elektrische Sturm konnte bei keinem dieser Patienten allein durch diese Intervention beendet werden.

Bei unseren Patienten wurde zur akuten Therapie des elektrischen Sturmes kein rechtsventrikuläres ICD – System mit einer zusätzlichen Sonde zur biventrikulären Stimulation umgewandelt.

3.6. Prognose

Wir beurteilten die Prognose von Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten, und von Patienten, die keine Schocks oder nur einzelne Schocks bekamen. Dreizehn der Patienten (38%), die einen elektrischen Sturm entwickelten, starben. Alle diese Patienten starben innerhalb des ersten Jahres, nachdem die rezidivierenden ventrikulären Tachykardien / das ventrikuläre Flimmern auftrat(en). Von den 195 Patienten (47% aller ICD - Patienten), die mindestens eine adäquate Therapie erfuhren, starben 6% ($p < 0.05$) während

des Beobachtungszeitraumes (davon starben wiederum 4% innerhalb es ersten Jahres nach der erfahrenen arrhythmisches Episode) (siehe Abbildung 15).

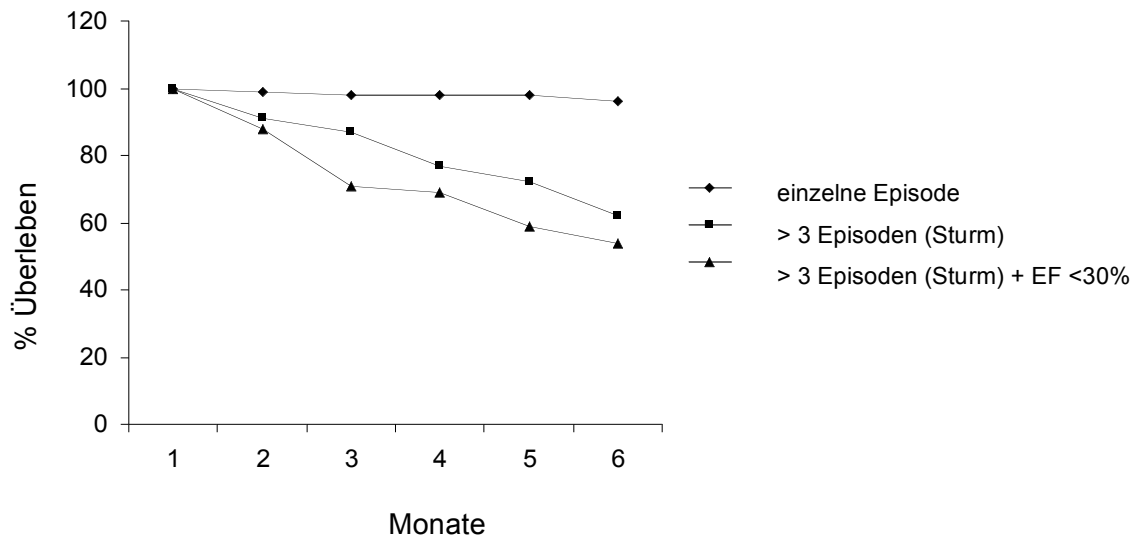


Abbildung 15: Das Ein-Jahres-Überleben der Patienten mit ventrikulären Tachykardien / ventrikulärem Flimmern. 96% der Patienten, die einer einzigen Therapie bedurften (einer ventrikulären Tachykardie oder eines ventrikulären Flimmerns), waren nach einem Jahr am Leben. Von allen Patienten, die einen elektrischen Sturm entwickelten, waren ein Jahr nach der Episode noch 62% am Leben. Bei Patienten, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30% zum Zeitpunkt des elektrischen Sturmes hatten, überlebten nur 54% das erste Jahr nach den rezidivierenden Episoden.

Nur vier Patienten (11%) entwickelten wiederkehrende Episoden eines elektrischen Sturmes. Bei zwei dieser Patienten konnten die Episoden erfolgreich terminiert werden. Fünf Patienten (14%) von allen, die einen

elektrischen Sturm entwickelten, starben direkt in Folge der akuten Episoden (siehe Abbildung 16).

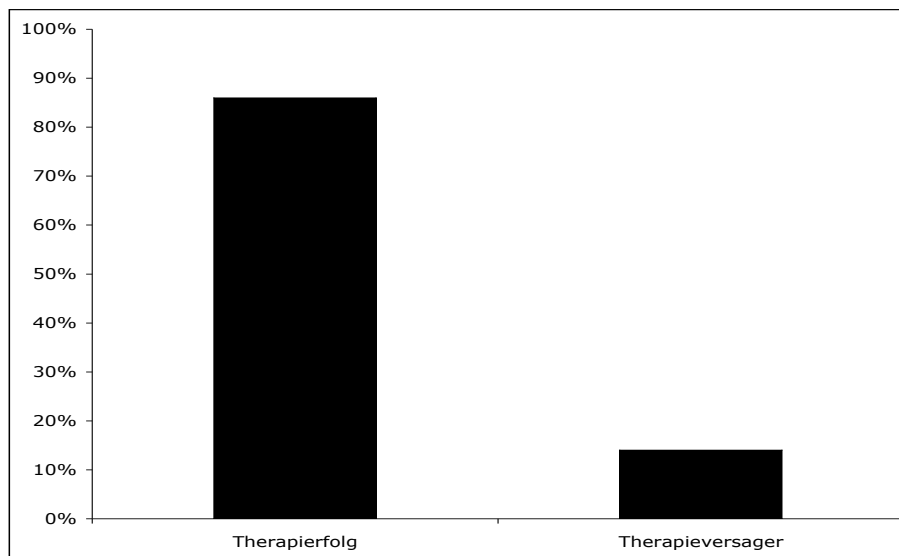


Abbildung 16: Ansprechen der Therapie des elektrischen Sturmes. Fünf Patienten (14%) von allen, die einen elektrischen Sturm entwickelten, starben direkt in Folge der akuten Episoden. Bei den restlichen Patienten (86%) konnte der elektrische Sturm terminiert werden.

Alle Patienten, die direkt am elektrischen Sturm verstarben, erhielten mehr als zehn Schockabgaben. Kein Patient, der weniger als zehn Schockabgaben erhielt, verstarb direkt am elektrischen Sturm (siehe Abbildung 17).

Vier Patienten von allen, die direkt in Folge des elektrischen Sturmes verstarben, litten an Koronarer Herzkrankheit (2% aller Patienten mit Koronarer

Herzkrankheit), zwei Patienten hatten eine Dilatative Kardiomyopathie (1% aller Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie).

Vier Patienten, deren Tod in direktem Zusammenhang mit dem elektrischen Sturm stand, wiesen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$ auf. Ein Patient hatte eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 40% zum Zeitpunkt des Ereignisses.

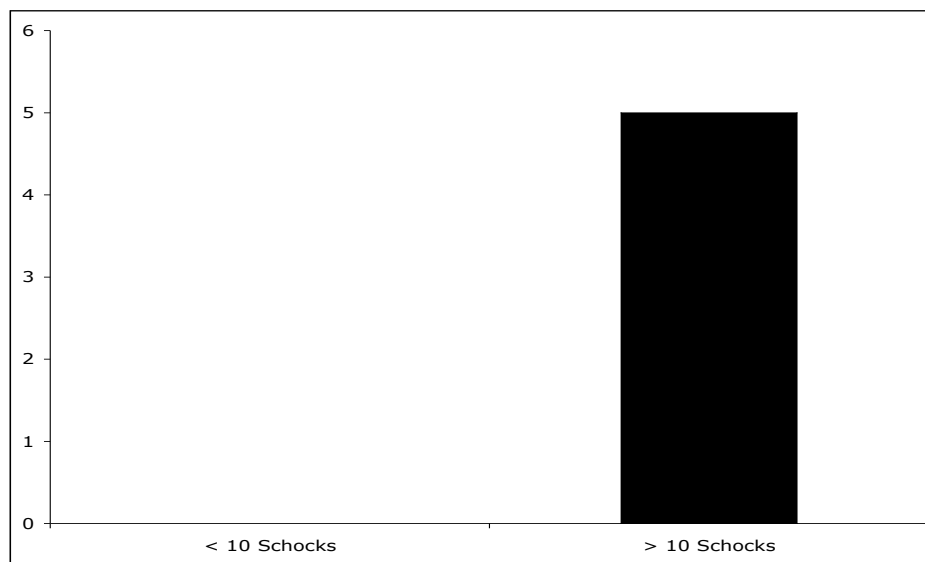


Abbildung 17: Abhängigkeit des letalen Ausgangs von der Quantität der akuten Episoden. Alle Patienten, die direkt am elektrischen Sturm verstarben, erhielten mehr als zehn Schockabgaben. Kein Patient, der weniger als zehn Schockabgaben erhielt, verstarb direkt am elektrischen Sturm

4. Diskussion

4.1. Inzidenz und Auslösefaktoren

Das Auftreten multipler Episoden ventrikulärer Tachykardien / ventrikulären Flimmerns in Clustern, die man einem elektrischen Sturm zuschreibt, stellt für die Patienten eine traumatische Situation dar.

Das Auftreten eines elektrischen Sturmes bei ICD – Empfänger spricht für ein erhöhtes Risiko, einen nicht - plötzlichen, vermutlich nicht – arrhythmischen Tod zu erleiden (Exner 2001). Frühere Studien, welche die prognostische Signifikanz eines elektrischen Sturmes beurteilten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen (Pacifco 1999, Levine 1991, Grimm 1993). Villacastin et al. (Villacastin 1996) beurteilten die prognostische Signifikanz multipler, konsekutiver ICD – Entladungen bei ventrikulärer Tachykardie / ventrikulärem Flimmern. In dieser Studie tendierten Patienten, die multiple, konsekutive ICD – Entladungen überlebten, dazu, ein größeres Risiko für einen folgenden Tod zu haben. Credner et al. (Credner 1998) fanden heraus, dass zehn Prozent aller ICD – Patienten einen elektrischen Sturm entwickelten. Bereits zurückliegende VTs / VFs haben keine prognostische Bedeutung für das spätere Auftreten eines elektrischen Sturmes. Die Patienten in diesen Studien unterschieden sich in den Werten Ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion. Ferner waren ihre zugrunde liegenden Erkrankungen heterogen. Auch die therapeutischen Vorgehensweisen vor Auftreten der elektrischen Instabilität waren unterschiedlich (mit β - Blockern wurden zwischen 53 and 76% der Patienten behandelt). Des Weiteren entwickelten die Patienten einen elektrischen Sturm zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Implantation des ICD (zwischen mittleren vier Monaten (Credner 1998) und neun Monaten (Exner 2001)).

Die meisten Studien über einen elektrischen Sturm bei ICD – Patienten wurden durchgeführt, um die Prognose und das Überleben dieser Patienten zu evaluieren. Es gibt nur spärliche Daten in der Literatur über die Inzidenz eines elektrischen Sturmes bei ICD – Populationen. In den erst kürzlich veröffentlichten Studien hatte die große Mehrzahl der Patienten, denen ein ICD implantiert wurde, eine Koronare Herzerkrankung (Credner 1998, Pacifico 1999, Villacastin 1996, Greene 2000), in wenigen Fällen eine Hypertensive Herzerkrankung (Exner 2001) oder eine nicht – ischämische Kardiomyopathie. Bis jetzt gibt es keine Daten darüber, inwieweit die Inzidenz eines elektrischen Sturmes von der zugrunde liegenden Erkrankung abhängt. Ungeachtet der wachsenden Zahlen von Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie, Hypertropher Kardiomyopathie, Arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie, Langem QT - Syndrom und Brugada Syndrom, die mit einem ICD versorgt werden, bleiben die absoluten Zahlen dieser Patienten ziemlich klein im Vergleich zu den Patienten mit Koronarer Herzkrankheit.

In dieser Studie untersuchen wir die Inzidenz elektrischer Instabilität in unserer Patientenkohorte. Obwohl auch Patienten mit Arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie einen elektrischen Sturm entwickelten, war nur die Anzahl der ICD - Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und Dilatativer Kardiomyopathie groß genug, um sie statistisch evaluieren zu können.

Eine Zahl gut bekannter plötzlicher Faktoren erhöht signifikant die elektrische Instabilität des Herzens. Von diesen ist wahrscheinlich die Myokardischämie der bedeutenste Faktor. Allerdings führen ischämische Episoden eher zu einzelnen Ereignissen, als zu einem elektrischen Sturm (Credner 1998). Unter unseren Patienten gab es nur einen einzigen, bei dem eine elektrische Instabilität durch Myokardischämie getriggert wurde. Andere auslösende Ursachen beinhalten das Entstehen von Elektrolytstörungen, wie z.B. starke Hypokaliämie. Bei unseren Patienten waren die gewöhnlichsten Ursachen einer

erhöhten elektrischen Instabilität Episoden einer akuten Herzinsuffizienz, die vermutlich in einem erhöhten Sympathikotonus mündeten. Vor allem Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz waren anfällig für eine akute Dekompensation.

Die Faktoren, die zu einem elektrischen Sturm beitragen, sind bisher unbekannt. Wiederkehrende Episoden von ventrikulärem Flimmern werden mit erhöhter myokardialer intrazellulärer Kalziumkonzentration in Zusammenhang gebracht (Jones 1998). Diese wiederum wurden mit arrhythmischer Nervenbahnung assoziiert (Zaugg 1998). Dennoch ist bekannt, dass es bei den verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen unterschiedliche Mechanismen gibt, die eine elektrische Instabilität verursachen. Zum Beispiel verursachen Mutationen in Genen, die für Proteine in Sarkomeren (Hypertrophe Kardiomyopathie) oder für Proteine des Zytoskelettes (Dilatative Kardiomyopathie) kodieren, möglicherweise Veränderungen im Kalziumhaushalt der Zelle. Im Gegensatz dazu führen Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren (Brugada Syndrom, Langes QT - Syndrom), möglicherweise zu einer Veränderung des Aktionspotentials und erhöhen über diesen Mechanismus die Anfälligkeit für eine elektrische Instabilität.

In unserer Studie zeigte sich, dass die Koronare Herzerkrankung mit myokardialer Narbenbildung aufgrund eines Herzinfarktes ein klares Risiko darstellte, einen elektrischen Sturm zu entwickeln. Narbenbildung induziert möglicherweise Reentry – Tachykardien der Ventrikel.

Betrachtet man die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines elektrischen Sturmes, so gibt es sich widersprechende Ergebnisse. Einige Studien (Credner 1998, Exner 2001, Pacifico 1999) fanden keine signifikanten Unterschiede in der linksventrikuläre

Ejektionsfraktion bei Patienten, die multiple Schocks entwickelten, verglichen mit Patienten, die nur einzelne Schocks bekamen. Dies steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Wir fanden heraus, dass das Risiko für Schocks in Clustern eindeutig erhöht war, wenn die Patienten eine begleitende Herzinsuffizienz aufwiesen (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%).

4.3. Therapie

Im akuten Management des elektrischen Sturmes wurde die Aufmerksamkeit auf korrekte Potential - Trigger - Faktoren gerichtet, wie z.B. Elektrolytstörungen, evidente Myokardischämie oder Herzinsuffizienz. Entsprechend der Hypothese, dass eine Myokardischämie und ein erhöhter Sympathikotonus möglicherweise eine elektrische Instabilität verursacht, wurde - wann immer möglich - eine Therapie mit β - Blockern begonnen oder intensiviert. Die Bedeutung der antiadrenergen Therapie wurde bei Herzinsuffizienz - Patienten gezeigt (CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999). Wenn wegen wiederkehrender arrhythmischer Episoden eine spezifische medikamentöse antiarrhythmische Therapie notwendig wurde, wurde eine intravenöse Verabreichung von Amiodaron begonnen. Mittels dieses Medikamentenregimes konnte die Mehrzahl der Patienten innerhalb einer relativ kurzen Zeitdauer stabilisiert werden.

Diese Erfahrung stimmt mit Berichten über den Nutzen einer intravenösen Anwendung von Amiodaron bei der Behandlung rezidivierender lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien überein (Kowey 1995). Überdies ist Amiodaron nicht nur darin effektiv, rezidivierende ventrikuläre Tachykardien / ventrikuläres Flimmern zu unterdrücken, sondern beinhaltet auch ein geringes proarrhythmisches Potential (Hohnloser 1994).

Proarrhythmische Nebenwirkungen antiarrhythmischer Medikamente stellen jedenfalls möglicherweise auch einen auslösenden Faktor dar, rezidivierende ventrikuläre Tachykardien / ventrikuläres Flimmern zu entwickeln (Sim 1997, AVID 1999). In dieser Studie entwickelten zwei Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden, einen elektrischen Sturm. Bei einem Patienten wurde die elektrische Instabilität terminiert, nachdem dieses Medikament weggelassen worden war. Der andere Patient bekam zehn Tage lang rezidivierend Schocks, nachdem die Applikation von Amiodaron beendet worden war. Bei diesem Patienten konnten die rekurrenten ventrikulären Tachykardien nicht terminiert werden.

Ein zusätzlicher therapeutischer Ansatz war es, die basale Herzfrequenz der ICD – Patienten hoch zu regulieren, wobei der Schrittmacher so programmiert wurde, dass er ab einer minimalen Herzfrequenz von 80 Schlägen pro Minute eingreift. Die Effekte der Stimulation haben sich bei Hoch – Risiko – Patienten mit einem Langen QT – Syndrom als vorteilhaft erwiesen. Dies lag wahrscheinlich an der Prävention von Bradykardien, so dass lange QT – Intervalle dadurch verkürzt wurden. Es handelt sich hierbei also um Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie bei diesem Syndrom Arrhythmien auslösen können. Permanente kardiale Stimulation reduziert das Auftreten von rezidivierenden synkopalen Ereignissen bei Hoch – Risiko – Patienten mit einem Langen QT – Syndrom. Allerdings sorgt es für keinen kompletten Schutz (Moss 1991).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der DAVID Studie (Wilkoff 2002). Diese zeigte bei Patienten, die lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien erlitten, eine höhere Hospitalisierungsrate und eine höhere Mortalität, wenn sie mit einem Zweikammersystem RV apikal stimuliert wurden. In dieser Studie waren jedenfalls keine Ergebnisse erhältlich, inwieweit permanente RV - Stimulation rezidivierende arrhythmische Episoden verursacht. Bei drei

Patienten wurde die basale Herzfrequenz auf einen Wert von 80 Schlägen pro Minute gesetzt, um Extrasystolen zu verhindern, die möglicherweise eine ventrikuläre Tachykardie auslösen können. Diese Maßnahme hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von sich wiederholenden ventrikulären Tachykardien / ventrikulären Flimmerns bei unseren Patienten.

Es ist ein grundlegendes Prinzip, Arrhythmien vorzubeugen, indem man die ventrikuläre Funktion verbessert. Außer der ACVB - OP, der Klappenersatzoperation und der medikamentösen Therapie, stellt mittlerweile auch die kardiale Resynchronisationstherapie eine etablierte Möglichkeit in der Behandlung der Herzinsuffizienz dar. Bis jetzt gibt es keine bestimmten Berichte darüber, ob das Auftreten ventrikulärer Tachykardien / ventrikulären Flimmerns oder eines elektrischen Sturmes durch die kardiale Resynchronisationstherapie reduziert werden kann. Kleinere unkontrollierte Studien lassen vermuten, dass die kardiale Resynchronisationstherapie möglicherweise ventrikulären Arrhythmien vorbeugt (Higgins 2000, Zagrodzky 2001, Walker 2000).

Eine größere randomisierte Crossover Studie fand jedenfalls heraus, dass Herzinsuffizienz – Patienten mit einer bereits bestehenden Indikation für einen ICD kein längeres Überleben zeigten, wenn ihnen ein biventrikulärer Herzschrittmacher implantiert wurde (Lozano 2000). In der MIRACLE ICD Studie war die Anzahl der Patienten, die ventrikuläre Arrhythmien erlitten, in beiden Behandlungsgruppen gleich groß (Young 2003). Die Companion Studie (Bristow 2004) zeigte, dass die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse (inklusive ventrikulärer Tachykardien / ventrikulären Flimmerns und des elektrischen Sturmes) in der kardiale Resynchronisationstherapie / ICD - Gruppe am niedrigsten war. Es wurde aber keine exakte Spezifikation der kardiovaskulären Ereignisse vorgenommen.

Es gibt einen Fallbericht von einem Patienten, bei dem rezidivierende ventrikuläre Tachykardien dadurch terminiert werden konnten, dass sein rechtsseitiger univentrikulärer Schrittmacher in einen biventrikulären Schrittmacher umgewandelt wurde. In der Untergruppe unserer Patienten, die mit einem CRT / ICD System behandelt wurden, trat ein elektrischer Sturm signifikant seltener auf, als bei Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 30%, die mit einem konventionellem rechtsventrikulärem ICD behandelt wurden. Biventrikuläre Stimulation bei Herzinsuffizienz – Patienten scheint also die elektrische Stabilität und das Remodeling positiv zu beeinflussen.

4.3. Prognose

Inwieweit ein elektrischer Sturm eine Prognose über den Patienten zulässt, wurde in einigen Studien untersucht. Villacastin und Mitarbeiter (Villacastin 1996) beschrieben, dass man mittels multipler konsekutiver hochenergetischer ICD – Entladungen eine unabhängige Vorhersage über eine spätere kardiale oder arrhythmische Mortalität treffen kann. Ebenso fanden Exner et al. heraus, dass ein elektrischer Sturm als Marker für späteren Tod unter ICD – Empfängern benutzt werden kann (Exner 2001).

Zwei andere Arbeitsgruppen fanden entgegengesetzte Ergebnisse heraus. Credner et al. (Credner 1998) und Greene et al. (Greene 2000) demonstrierten, dass Patienten mit multiplen Entladungen gleiche Resultate lieferten, wie Patienten, die nur eine einzige oder gar keine adäquate ICD – Entladung während des Studienzeitraumes erfuhren.

Wir fanden einen klaren Zusammenhang zwischen einem elektrischen Sturm und einer schlechteren Prognose. 38% der Patienten mit einem elektrischen Sturm starben innerhalb eines Jahres nach dem Ereignis. Im Vergleich dazu

traten nur vier Prozent von Todesfällen innerhalb eines Jahres bei Patienten auf, die nur einen einzigen Schock erfuhren.

Aufgrund dieser Daten konnten wir also zeigen, dass Patienten, die multiple, zeitlich zusammenhängende Episoden einer ventrikulären Tachykardie / eines ventrikulären Flimmerns erlebten, ein höheres Risiko haben, zu sterben. Und dieses Risiko besteht vor allem innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten des elektrischen Sturmes.

Ebenso stellt das Ausmaß der linksventrikulären Ejektionsfraktion einen bedeutenden prognostischen Faktor bei Patienten dar, die in der Vergangenheit bereits lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien erlebten (Gradaus 2003). Deshalb spricht das Auftreten eines elektrischen Sturmes bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion dafür, dass ein sehr hohes Risiko für einen späteren Herztod bestehen könnte. Dies wird durch unsere Daten bestätigt. In unserer Studie entwickelten Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 30\%$ am häufigsten einen elektrischen Sturm und verstarben auch am häufigsten innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten eines elektrischen Sturmes

4.4. Einschränkungen

Unsere Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Analyse. Serierendaten über die linksventrikuläre Ejektionsfraktion waren nicht erhältlich. Deshalb kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob der elektrische Sturm aufgrund einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion auftrat, oder ob dies genau umgekehrt der Fall war. Somit konnte nicht nachgewiesen werden, inwieweit einer reduzierten ventrikulären Funktion eine kausale Rolle bei der Entstehung eines elektrischen Sturmes zukommt.

Des Weiteren war die Anzahl der Patienten nur in der Gruppe mit Koronarer Herzkrankheit und Dilatativer Kardiomyopathie groß genug, um eine statistische Auswertung durchführen zu können. Deswegen sind die Daten über das

Auftreten eines elektrischen Sturm bei anderen Grunderkrankungen nicht repräsentativ.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die gegenwärtige Analyse Einblick in die Ursachen eines elektrischen Sturmes gewährt. Wir fanden heraus, dass ein elektrischer Sturm häufig bei ICD - Empfängern auftritt. Ferner stellten wir fest, dass solche Patienten das höchste Risiko für einen elektrischen Sturm aufweisen, die an Koronarer Herzkrankheit leiden und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 30% besitzen. Aufgrund der Tatsache, dass der größte Anteil der hohen Mortalität an nicht - plötzlichen Mechanismen liegt, sind Interventionen nützlich, die die ventrikuläre Funktion optimieren, um die Mortalität zu reduzieren. Die kardiale Resynchronisationstherapie könnte sich sowohl darin als am nützlichsten erweisen, die ventrikuläre Funktion zu verbessern, als auch einen elektrischen Sturm bei Herzinsuffizienz – Patienten vorzubeugen.

5. Zusammenfassung

5.1. Hintergrund

Ein elektrischer Sturm (rezidivierende VT-, oder VF - Episoden innerhalb eines kurzen Zeitraums) tritt in 50% - 70% bei Empfängern von implantierbaren Kardioverttern – Defibrillatoren auf. Die Ursachen dieses elektrophysiologischen Phänomens sind bisher nicht bekannt. In dieser Arbeit untersuchten wir das Auftreten, den Verlauf, therapeutische Möglichkeiten und die Prognose des elektrischen Sturmes.

5.2. Methoden

415 konsekutive Patienten, die aufgrund eines überlebten plötzlichen Herztodes, der MADIT oder der MADIT II Kriterien einen ICD erhalten haben, wurden durchschnittlich für 893 ± 176 Tage begleitet. Der elektrische Sturm wurde als ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläres Flimmern definiert, bei der / dem die Notwendigkeit eines therapeutischen Einschreitens von mindestens drei Mal innerhalb von 24 Stunden gegeben war.

5.3. Ergebnisse:

35 aller ICD Patienten (8.4%) entwickelten einen elektrischen Sturm. Gehäuft trat dieser bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit auf (12%). 195 Patienten (47%) erhielten einen oder mehrere adäquate Entladungen (Schockabgabe \pm ATP). Bei den Patienten, bei denen eine Therapie notwendig wurde, lag der durchschnittliche Zeitpunkt dafür 238 ± 57 Tage nach der Implantation des ICD. Die 415 Patienten hatten eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $38 \pm 15\%$ (zwischen 12% minimale Ejektionsfraktion und 74% maximale Ejektionsfraktion).

18 der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (78%), die einen elektrischen Sturm erlitten haben, hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die kleiner als 30% war. Bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die jeweils eine linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner

30% besaßen und einen Schrittmacher im VVI Modus implantiert hatten, trat ein elektrischer Sturm in 16 % der Fälle (17 von 107 Patienten) auf. Im Vergleich dazu entwickelten Herzinsuffizienz - Patienten, die einen biventrikulären Schrittmacher inklusive eines ICD implantiert hatten, einen elektrischer Sturm in nur 2% ($p < 0.05$).

5.4. Schlussfolgerung:

Der elektrische Sturm ist ein häufiges Ereignis bei Patienten, denen ein ICD implantiert wurde. Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner 30% sind am häufigsten davon betroffen (16%). Beta – Blocker, Amiodaron und die Behandlung einer kongestiven Herzkrankheit falls erforderlich, erscheinen als die erfolgsversprechendsten Maßnahmen in der Therapie des elektrischen Sturmes. Patienten mit einer Herzinsuffizienz ($EF < 30\%$) und einem kombinierten biventrikulären Herzschrittmacher / ICD - Gerät hatten signifikant weniger Episoden mit einem elektrischen Sturm (2%), als Patienten mit Herzinsuffizienz ($EF < 30\%$) und einem konventionellen ICD – Gerät (16%).

6. Literaturverzeichnis

Antretter H, Dapunt OE: Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD): Reduzierte Mortalität und Morbidität durch die Entwicklung hin zum pektoralen Einelektroden – ICD – System. *Herzschrittmacher* 1996; 16: 225 – 233

Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1552-9

Block M, Breithardt G. The implantable cardioverter defibrillator and primary prevention of sudden death: the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Coronary Artery Bypass Graft (CABG)-Patch Trial. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 74D-78D

Braunwald E, Bristow M Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation.* 2000; 102: 14-23.

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: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2140-50

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 9-13

Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH: Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1909-15.

Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, Beckman KJ, Coromilas J, Lancaster S, Hallstrom AP: Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation.* 2001; 103: 2066-71

Gradaus R, Block M, Brachmann J, Breithardt G, Huber HG, Jung W, Kranig W, Mletzko RU, Schoels W, Seidl K, Senges J, Siebels J, Steinbeck G, Stellbrink C, Andresen D: Mortality, morbidity, and complications in 3344 patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the German ICD Registry EURID. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 1511-8

Greene M, Newman D, Geist M, Paquette M, Heng D, Dorian P: Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Outcome of patients with clusters of ventricular tachyarrhythmias. *Europace.* 2000; 2: 263-9

Grimm W, Flores BT, Marchlinski FE: Shock occurrence and survival in 241 patients with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation.* 1993; 87: 1880-8

Hammel D, Block M, Brüssel T et al.: Implantierbare Cardioverter / (ICD): Endocardiale Elektrodensysteme in Verbindung mit subpectoraler Cardioverter / Defibrillatorimplantation. *Herzschrittmacher* 1992; 12: 23 – 28

Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB: Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 824-7

Hohnloser SH, Klingenhöben T, Singh BN: Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 529-35

Ideker RE, Chen PS, Zhou XH: Basic Mechanism of Defibrillation, *Journal of Electrocardiology* 1990, 23: 36 – 38

Jones DL, Narayanan N: Defibrillation depresses heart sarcoplasmic reticulum calcium pump: a mechanism of postshock dysfunction. *Am J Physiol.* 1998, 274: H98-105

Jung W, Manz M, Lüderitz B: Der Einfluss der Impulsform des Defibrillationsschocks auf Effektivität und Gerätetechnik des ICD. *Herz* 19 1994, 5: 251 – 258

Kastor JA, Mirowski M and the Automatic Implantable Defibrillator. *Amer. J. Cardiol.* 1989; 63: 1121 – 1126

Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Pacifico A, Lindsay BD, Plumb VJ, Janosik DL, Kopelman HA, Scheinman MM: Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1995; 92: 3255-63

Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA, Veltri EP, Mower M, Grunwald L, Guarnieri T, Aarons D, Griffith LS: Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 1991; 84: 558-66

Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P: Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1711-2

Lüderitz B., W. Jung, A. Deister, A. Mareneros, M. Manz,: Patient acceptance of the implantable cardioverter defibrillator in ventricular tachyarrhythmias. *Pace* 1993; 16: 1815-1821

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-7

Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implantable automatic defibrillator in human beings. *The New England Journal of Medicine* 1980; 303: 322 – 324

Mirowski M, Mower MM, Reid PR, Watkins Jr. L, Implantable automatic defibrillators: Their potential in prevention of sudden cardiac death. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1982: 371 – 380

Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL: Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation*. 1991; 84: 1524-9

Moss AJ. MADIT-II and implications for noninvasive electrophysiologic testing. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7: 179-80

Pacifico A, Ferlic LL, Cedillo-Salazar FR, Nasir N, Jr., Doyle TK, Henry PD: Shocks as predictors of survival in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 204-10

Powell AC, Fuchs P, Finkelstein DM, Garan H, Canom DS, McGovern VA, Kelly E, Valhakes GJ, Torchiana DF, Ruskin JN: Influence of the automatic implantable cardioverter-defibrillator on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993; 88: 1083 – 1092

Ritter O, Koller ML, Fey B, Seidel B, Krein A, Langenfeld H, Bauer WR: Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing, *Int J Cardiol.* 2005 Nov 15

Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA: Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation.* 1997; 96: 2823-9

Stellbrink C, Auricchio A et al.: Leitlinien und Empfehlungen: Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2003, Heft 1, Band 92

Tchou PJ, Kadri N, Anderson J, Caceres JA, Jazayeri M, Akhtar M: Automatic implantable cardioverter-defibrillators and survival of patients with left ventricular dysfunction and malignant ventricular arrhythmias. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109: 529 – 534

Villacastin J, Almendral J, Arenal A, Albertos J, Ormaetxe J, Peinado R, Bueno H, Merino JL, Pastor A, Medina O, Tercedor L, Jimenez F, Delcan JL: Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 1996; 93: 753-62

Vlay SC, Olson LC, Fricchione GL, Friedman R: Anxiety and anger in patients with ventricular tachyarrhythmias. Response after automatic internal cardioverter defibrillator implantation. *Pace* 1989; 12: 366-373

Walker S, Levy TM, Rex S, Brant S, Allen J, Ilsley CJ, Paul VE. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 231-3

Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama.* 2002; 288: 3115-23

Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, Schmidt P, Shipman T: Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1989; 13: 1353 – 1361

Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama.* 2003; 289: 2685-94

Zagrodzky JD, Ramaswamy K, Page RL, Joglar JA, Sheehan CJ, Smith ML, Hamdan MH. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 1208-10; A7

Zaugg CE, Wu ST, Barbosa V, Buser PT, Wikman-Coffelt J, Parmley WW, Lee RJ: Ventricular fibrillation-induced intracellular Ca²⁺ overload causes failed electrical defibrillation and post-shock reinitiation of fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 1998; 30: 2183-92

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

7. Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Arterio – Koronarer Venenbypass
AICD	Automatischer Implantierbarer Kardioverter – Defibrillator
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ATP	Antitachykardes Pacing
CK	Kreatinkinase
CRP	C – reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DDD ES	Patienten mit elektrischem Sturm und Schrittmachern im DDD – Modus
DDD ICD	Alle Patienten mit Schrittmachern im DDD - Modus
EF	Ejektionsfraktion
Glc	Glukose
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter – Defibrillator
IEGM	Intrakardiales Elektrokardiogramm
IFV	Idiopathisches ventrikuläres Flimmern
K	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
Leu	Leukozyten
LQTS	Langes QT – Syndrom

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Tx	Transplantation
VF	Ventrikuläres Flimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VVI ES	Patienten mit einem elektrischen Sturm mit Schrittmachern im VVI – Modus
VVI ICD	Alle Patienten mit Schrittmachern im VVI – Modus

Danksagung

Ein herzliches "Vergelt's Gott" gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung die Absolvierung meines Studiums nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Ritter für die freundliche Arbeitsatmosphäre und dafür, dass er mich während der ganzen Zeit rat- und tatkräftig unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern der Herzschrittmacherambulanz, der Registratur und der Mikroverfilmung für die Unterstützung während der Datenerhebung danken.

Danke auch an meine Mitpromovendin Beatrix Fey für die gute Zusammenarbeit und Kollegialität.

Ferner danke ich Herrn Prof. Schanzenbächer und Herrn Prof. Schuh für die spontane Zusage, als Gutachter und Prüfer zu fungieren.

Lebenslauf

Name	Bernhard Florian Seidl
Geburtstag	13. August 1981
Geburtsort	Regensburg
Anschrift	Bahnhofstraße 15 93170 Bernhardswald
Schulbesuch	1987 bis 1991 Grundschule Bernhardswald 1991 bis 2000 Regental - Gymnasium Nittenau
Schulabschluss	Allgemeine Hochschulreife (Note: 2,1)
Studium	2001 – 2007 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius – Maximilians – Universität Würzburg
Hochschulabschluss	2003: Ärztliche Vorprüfung (Note: 1,6) 2007: 2. Staatsexamen (Note 1,5)
Veröffentlichungen	Ritter O, Koller ML, Fey B, Seidel B, Krein A, Langenfeld H, Bauer WR: Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing, Int J Cardiol. 2005 Nov 15