

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

Charakterisierung und Langzeitbeobachtung eines Patientenkollektivs mit
Herzinsuffizienz in einer Prä-Herztransplantationsambulanz unter Berücksichtigung
echokardiographischer und elektrokardiographischer Parameter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michelle Flicke
aus
Marktheidenfeld
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Reithmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. P. Überfuhr

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Fiek

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 EINLEITUNG	4
1.1 Definition der Herzinsuffizienz.....	4
1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	4
1.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	5
1.4 Behandlungsstrategien der Herzinsuffizienz	7
1.4.1 Medikamentöse Therapie	7
1.4.2 Mechanische Kreislaufunterstützung	7
1.4.3 Operative Verfahren	9
1.4.4 Implantierbare Defibrillatoren.....	9
1.4.5 Biventrikuläre Stimulation/ kardiale Resynchronisationstherapie.....	10
1.4.6 Herztransplantation.....	12
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Patientenkollektiv.....	13
2.2 Messtechnische Parameter von EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie	15
2.2.1 Elektrokardiogramm (EKG).....	15
2.2.2 Langzeit-Elektrokardiogramm (Langzeit-EKG)	17
2.2.3 Echokardiographie.....	19
2.2.4 Statistische Untersuchungsmethoden	21
2.2.5 Zielsetzung der Arbeit.....	21
3 ERGEBNISSE	22
3.1 Beobachtungszeitraum (Kaplan-Meier).....	22
3.2 Grunderkrankungen, Nebenbefunde, Symptome.....	23
3.3 Technische Befunde	26
3.3.1 Ruhe-EKG	26
3.3.1.1 Herzfrequenz und Rhythmus	26
3.3.1.2 Intraventrikuläre Leitungsstörungen und supraventrikuläre Arrhythmien.....	28

3.3.2	Langzeit-EKG	32
3.3.2.1	Patientenkollektiv	32
3.3.2.2	Rhythmus und Herzfrequenz	32
3.3.2.3	Ventrikuläre Rhythmusstörungen	33
3.3.2.4	Supraventrikuläre Rhythmusstörungen	35
3.3.3	Echokardiographie.....	36
3.3.3.1	Herzhöhlen	36
3.3.3.2	Verkürzungsfraktion.....	36
3.3.3.3	Herzklappenvitien	39
3.4	Messtechnische Parameter in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	41
3.4.1	Elektrokardiographie.....	42
3.4.2	Echokardiographie.....	43
3.5	ICD und kardiale Resynchronisationstherapie.....	44
3.5.1	MADIT-II-Studie:	44
3.5.2	SCD-Heft-Studie	45
3.5.3	COMPANION-und CARE-HF-Studie	46
3.6	Follow-Up.....	47
3.6.1	Patientenkollektiv	47
3.6.2	Mortalität und Todesursachen	47
3.6.3	Elektrische Therapieverfahren (SM/ICD/CRT) und HTx	49
3.6.4	Verkürzungsfraktion und Mortalität	50
4	DISKUSSION.....	52
4.1	Patientenkollektiv.....	52
4.2	Ruhe-EKG	53
4.3	Langzeit-EKG	55
4.4	Echokardiographie.....	56
4.5	Korrelation von hämodynamischen und elektrokardiographischen Parametern.....	57
4.5.1	Verkürzungsfraktion und Linksschenkelblock	57
4.5.2	Verkürzungsfraktion und ventrikuläre Rhythmusstörungen	57
4.5.3	Linksschenkelblock und ventrikuläre Rhythmusstörungen	58
4.5.4	Linksschenkelblock und Mitralinsuffizienz	58

4.6	Messtechnische Parameter in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	58
4.6.1	Sinusrhythmus und Vorhofflimmern.....	59
4.6.2	Linksschenkelblock.....	59
4.6.3	Verkürzungsfraction.....	60
4.6.4	Mitralinsuffizienz	60
4.7	ICD und kardiale Resynchronisationstherapie im Patientenkollektiv	61
4.8	Follow-Up.....	62
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	68
7	ANHANG	80
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	80
7.2	Danksagung	81

1 Einleitung

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz entwickelt sich zu einem immer größeren Kostenfaktor für das Gesundheitssystem in den westlichen Industrienationen [24]. Dies liegt zum einen an der langjährigen medikamentösen Behandlung, zum anderen an den häufigen Krankenhausaufenthalten, die betroffene Patienten benötigen [70]. Doch wie ist das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz definiert?

Die WHO beschreibt die Herzinsuffizienz zum einen nach pathophysiologischen Kriterien, d.h. der Unfähigkeit des Herzens genügend Sauerstoff den Organen bereitzustellen, zum anderen nach klinischen Kriterien, d.h. dem Symptomenkomplex der Luftnot und schnellen Ermüdbarkeit liegt eine kardiale Erkrankung zugrunde [35]. Eine weit verbreitete und von vielen Autoren zitierte Definition ist die aus den Leitlinien der European Society of Cardiology aus dem Jahr 1995. Demnach müssen bei einer Herzinsuffizienz Symptome, typischerweise Atemnot und Müdigkeit, in Ruhe oder unter Belastung vorliegen, als auch ein objektiver Nachweis einer kardialen Dysfunktion gegeben sein [99].

1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Genauere epidemiologische Daten bezüglich der Herzinsuffizienz sind in der medizinischen Literatur im Gegensatz zur koronaren Herzkrankheit nur spärlich vorhanden [22,73]. Diese Tatsache beruht auf methodologischen Problemen, da keine einheitliche Definition der Herzinsuffizienz weltweit vorliegt, und somit einfache statistische Daten wie Mortalität und Inzidenz schwer zu eruieren sind [73]. So ist es auch nicht verwunderlich, dass die Ergebnisse verschiedener Studien erheblich differieren. In einer englischen Untersuchung aus dem Jahr 1998 wurde z.B. eine Inzidenz von 11,6 Fällen pro 1000 Einwohnern und Jahr bei den über 85-jährigen gefunden, während die Framingham Heart Studie von 27 Fällen pro 1000 männlichen Studienteilnehmern und Jahr bei den 80 bis 89-jährigen ausgeht [23,48]. Alle Studien kommen jedoch zu dem gleichen Erkenntnis, dass die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz mit dem Alter zunimmt [24]. Aus diesem Grund wird sich die Problematik in den nächsten Jahren noch ausweiten, da der Anteil der

älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung weiter steigen wird. Hinzu kommt, dass durch verbesserte Behandlungsstrategien die Mortalitätsrate des Herzinfarktes zunehmend gesenkt wird, und somit eine Vielzahl der Überlebenden an einer Herzinsuffizienz erkranken werden [18,22].

Obwohl die Prognose der Herzinsuffizienz durch verbesserte medikamentöse Maßnahmen und neue technische Errungenschaften (z.B. ICD) in den letzten Jahren gesteigert werden konnte, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in der Framingham Heart Studie bei 25% bei den Männern und bei 38% bei den Frauen [48]. Die Mortalitätsrate ist somit bei der Herzinsuffizienz schlechter als bei malignen Erkrankungen [27].

In den letzten Jahren zeigten verschiedene Studien, dass die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz die koronare Herzerkrankung ist (36-70%), die in vielen Fällen von einer arteriellen Hypertonie begleitet wird (35-52%) [23,49,99]. Die idiopathische dilatative Kardiomyopathie (18-28%) und eine isolierte arterielle Hypertonie (9-20%) machen unter den nicht-koronaren Ursachen den größten Anteil aus [46]. Valvulär oder rhythmogen bedingte Herzinsuffizienzen spielen eine weitaus geringere Rolle [73].

1.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Das Herz besitzt verschiedene Anpassungsmechanismen, um das benötigte Herzzeitvolumen für eine ausreichende Organperfusion aufrechtzuerhalten. Einer der wichtigsten ist der Frank-Starling-Mechanismus, der eine Zunahme des Schlagvolumens durch eine Erhöhung des Preloads garantiert. Des Weiteren ist eine Kontraktilitätssteigerung durch eine myokardiale Hypertrophie möglich – ein Prozess, der in Verbindung mit einer Fibrose als Remodeling bezeichnet wird. Eine wichtige Rolle spielt auch die Aktivierung neurohumoraler Systeme, wie z.B. dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

So nützlich diese Kompensationsmechanismen bei einem Blutdruckabfall bei einem gesunden Herzen auch sind, bei einem herzinsuffizienten Patienten führen sie zu negativen Effekten. Die vermehrte Aktivierung des adrenergen Systems führt zu einer Desensibilisierung und Verminderung der Beta-Rezeptoren. Diese Tatsache kann bei körperlicher Belastung negative Folgen haben, da durch die verminderte

Katecholaminempfindlichkeit die Kontraktilität nicht adäquat gesteigert werden kann, um ein ausreichendes Schlagvolumen aufrecht zu erhalten. Des Weiteren führt die übermäßige Ausschüttung von Aldosteron und Angiotensin II zu einer Fibrose des Ventrikels und damit zu einer Abnahme seiner Dehnbarkeit. Der Afterload wird erhöht und es kommt zu einer subendokardialen Ischämie. Diese Sauerstoffmangelversorgung führt zu einer weiteren Abnahme der Kontraktilität, was zu einer weiteren Abnahme des Herzminutenvolumens führt. Es kommt zu einem Circulus vitiosus [3,20,86].

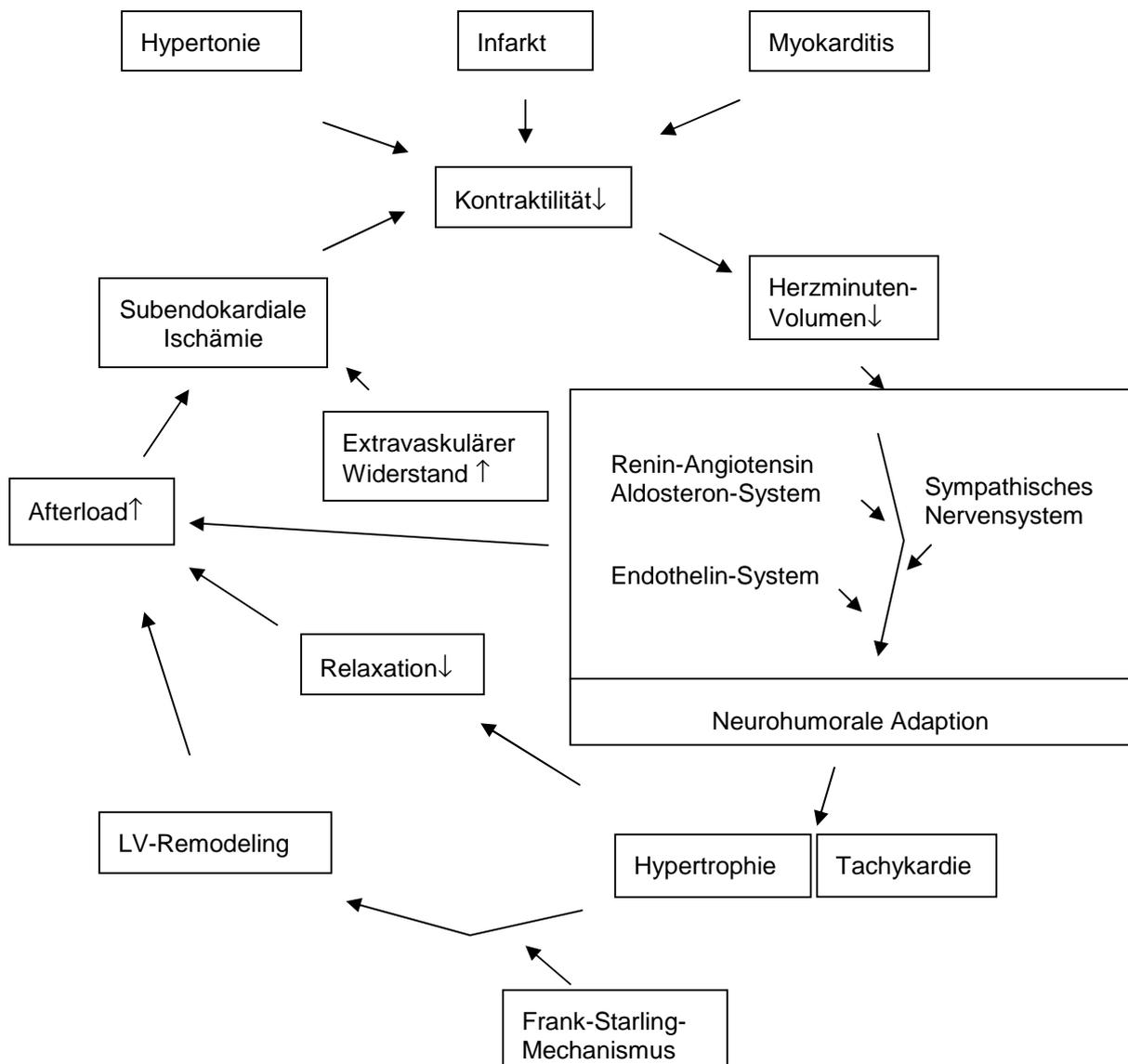


Abbildung 1: Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz

1.4 Behandlungsstrategien der Herzinsuffizienz

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist in erster Linie immer noch eine Domäne der medikamentösen Therapie. Dabei kommen Medikamente aus vier Gruppen (meist in Kombination) zum Einsatz: Diuretika, Vasodilantien (z.B. Nitrate), neurohumorale Inhibitoren (z.B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten) und inotrop wirkende Pharmaka (z.B. Digitalisglykoside) [53]. Zur Überprüfung der Therapieoptionen sind in den letzten Jahren verschiedene Studien veröffentlicht worden. So konnte in der CIBIS-II-Studie für den Beta-Blocker Bisoprolol, verglichen mit Placebo, ein Überlebensvorteil für Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz gezeigt werden [17]. 1991 wurde in der SOLVD-Studie eine geringere Mortalität für den ACE-Hemmer Enalapril [98], zwei Jahre später in der AIRE-Studie für den ACE-Hemmer Ramipril nachgewiesen [96]. Ergänzend müssen noch Aldosteron-Antagonisten, die additiv zu einer Beta-Blocker- und ACE-Hemmer-Therapie bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) zum Einsatz kommen, und die Sterblichkeit bei Patienten nach einem Myokardinfarkt senken können, erwähnt werden [50]. Bei schwerer Herzinsuffizienz können auch überbrückend bis zur Herztransplantation intravenös verabreichte positiv inotrop wirkende Substanzen (z.B. Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, Katecholamine, Calciumsensitizer) eingesetzt werden [50]. Die Darstellung der verschiedenen medikamentösen Möglichkeiten und neuesten Ergebnisse aus der Forschung würden den Rahmen dieser Arbeit sprengen, doch es darf auf weitere Entwicklungen gehofft werden.

1.4.2 Mechanische Kreislaufunterstützung

Auf Grund einer wachsenden Anzahl herzinsuffizienter Patienten und einem Mangel an Spenderorganen ist das Ziel intensiver Forschung, eine Alternative zur Herztransplantation zu finden. Große Hoffnungen beruhen dabei auf den mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen, die erstmals in den 60er Jahren erfolgreich bei Patienten implantiert wurden [28]. Mittlerweile sind diese immer weiterentwickelt worden und aktuell stehen eine Vielzahl an unterschiedlichen Systemen zur Verfügung. Dabei werden ventrikuläre Unterstützungssysteme (ventricular assist device = VAD), bei dem das Patientenherz belassen wird, und der

komplette Herzersatz durch ein Kunstherz (total artificial heart = TAH), unterschieden. Die VADs können noch, je nachdem welcher Ventrikel unterstützt wird, in ein linksventrikuläres (LVAD), rechtsventrikuläres (RVAD) und biventrikuläres System (BVAD) unterteilt werden. Des Weiteren spielt das Prinzip der Blutbeförderung (pulsatil, zentrifugal und axial) und die Art der Implantation (extra-, para- und intrakorporal) eine Rolle. Einige Systeme sind nur für den kurzzeitigen Gebrauch, andere auch langfristig (>1 Jahr) einsetzbar.

Während anfangs diese Systeme als lebensrettende Maßnahme bei einem kardiogenen Schock eingesetzt werden konnten, haben sie in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung als eine „Überbrückung zur Transplantation“ gewonnen [12].

1982 stand als eines der ersten Vertreter das Thoratec VAD für eine breitere klinische Anwendung zur Verfügung [37]. Die ersten intrakorporalen Systeme waren das NovaCor und das HeartMate I [56], die bei einer Vielzahl von Patienten erfolgreich eingesetzt wurden. 1998 fand in Berlin die weltweit erste Implantation eines LVADs mit kontinuierlichem Blutfluss statt (DeBakey) [80]. Weitere wichtige aktuelle Systeme sind z.B. das Jarvik2000, das HeartMate II oder das InCor.

Große Hoffnungen beruhten auch auf den ersten implantierbaren Kunstherzen (TAH). Die Studienergebnisse des AbioCor [38] und CardioWest [85] konnten bisher jedoch noch nicht derart überzeugen, dass sie als echte Alternative zur Herztransplantation für einen langfristigen Gebrauch angesehen werden können.

In der Studie REMATCH-Trial [84] wurde bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eine deutliche Überlegenheit der ventrikulären Unterstützungssysteme vs. einer medikamentösen Therapie hinsichtlich aller Endpunkte der Untersuchung nachgewiesen (z.B. Reduktion der Gesamtmortalität, Verbesserung des NYHA-Status). Die Hauptkomplikationen dieser Systeme sind jedoch immer noch Thrombembolien, Blutungen und vor allem Infektionen [66]. In den nächsten Jahren hofft man auf weitere positive Entwicklungen, so dass sie in Zukunft als echte Alternative zur Herztransplantation in der Langzeittherapie eingesetzt werden können.

1.4.3 Operative Verfahren

Die koronare Bypass-Chirurgie ist sicher als eines der bedeutendsten Verfahren zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei ischämischer Kardiomyopathie zu nennen. Bei der dilatativen Kardiomyopathie, die nicht durch eine koronare Herzerkrankung verursacht ist, wurde in den letzten Jahren das Augenmerk auf eine Wiederherstellung der Geometrie des linken Ventrikels gerichtet. Eines der ersten Operationsverfahren hierzu war die dynamische Kardiomyoplastie, d.h. systolische Kammerwandbewegungen werden durch externe aktive Kompression mittels autologer, durch elektrische Impulse transformierte Skelettmuskulatur (M. latissimus dorsi), verbessert [88]. Da dieses Verfahren jedoch mit einer hohen Mortalitätsrate behaftet war und keine Verbesserung der hämodynamischen Parameter zeigte, ist es wieder verlassen worden. Eine Weiterentwicklung stellt schließlich das Acorn CorCap dar, ein Netz aus dünnen Polyesterfibrillen, das um beide Ventrikel gestülpt wird. Die ersten Ergebnisse klingen vielversprechend, ein Fortschreiten der Dilatation zu verhindern und klinische Symptome zu verbessern [60]. Zusammenfassend sind jedoch die operativen Verfahren sicher noch in den Anfängen, und im Gegensatz zu den anderen Therapiemöglichkeiten weniger bedeutend.

1.4.4 Implantierbare Defibrillatoren

Der plötzliche Herztod, der am häufigsten bei einer koronaren Herzerkrankung auftritt [8], ist für etwa 50% der Todesfälle bei Herzinsuffizienz verantwortlich [82]. So versterben in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 100.000 Menschen am plötzlichen Herztod, der in 65-80% durch eine tachykarde Rhythmusstörung hervorgerufen wird [100]. 1980 wurde durch Dr. Michel Mirowski erstmalig ein Implantierbarer Kardioverter Defibrillator (ICD) bei einem Patienten eingesetzt. Eine ventrikuläre Rhythmusstörung wird dabei entweder durch eine antitachykarde Stimulation, die vom Patienten kaum wahrgenommen wird, oder durch die Abgabe eines Elektroschocks (bis 30 Joule) terminiert. Mittlerweile sind die ICDs vielfach weiterentwickelt worden, so dass eine einfachere Implantation und Handhabung möglich ist. Zur besseren Unterscheidung zwischen supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen, und damit der Vermeidung von unnötigen

Schockabgaben, stehen nun Zweikammersysteme mit atrialer und ventrikulärer Detektion zur Verfügung.

Durch die AVID-, CASH- und CIDS-Studie konnte die Überlegenheit des ICDs verglichen mit Antiarrhythmika, wie z.B. Amiodaron, nachgewiesen werden [21,41,89,97]. Dieser gesicherten Indikation zur Sekundärprophylaxe folgten verschiedenen Studien zur Primärprävention, wobei die wohl bekanntesten die MADIT I und II-Studien sind. So konnte für ein selektiertes Patientengut mit einem Myokardinfarkt und einer schlechten linksventrikulären Funktion und/oder ventrikulären Rhythmusstörungen, eine Senkung der Mortalitätsrate gezeigt werden [43]. In der SCD-Heft-Studie wurden primär Patienten mit einer Herzinsuffizienz, unabhängig von der Grunderkrankung (NYHA II oder III), und einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion ($EF \leq 35\%$) eingeschlossen. Es konnte eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit bei den Patienten mit ICD verglichen zu Amiodaron gezeigt werden [6]. Bezüglich der Studien, die ausschließlich die dilatative Kardiomyopathie betrachteten, wurde bisher kein signifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten mit ICD nachgewiesen (CAT-, AMIOVIRT-, DEFINITE-Studie) [5,54,93].

1.4.5 Biventrikuläre Stimulation/ kardiale Resynchronisationstherapie

Etwa ein Drittel der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie weisen intraventrikuläre Leitungsverzögerungen mit einer QRS-Dauer von ≥ 120 ms auf [14,87]. Reizleitungsstörungen führen zu asynchronen Herzkammeraktionen, die mit paradoxen Septumbewegungen, einer prä systolischen Mitralinsuffizienz und einer verkürzten diastolischen Füllungszeit verbunden sind [88]. Eine Möglichkeit diesen hämodynamischen Effekten entgegen zu steuern, bietet die AV-sequentielle biventrikuläre Stimulation, die in den letzten Jahren entwickelt wurde. Bei dieser kardialen Resynchronisationstherapie werden wie bei einem Zweikammerschrittmacher Elektroden in den rechten Vorhof und Ventrikel und zusätzlich eine linksventrikuläre Stimulationselektrode in eine laterale oder posterolaterale Koronarvene gelegt. Die u.a. Abbildungen zeigen die schematische Darstellung der Implantation im Herzen, die zugehörige Röntgenaufnahme, sowie ein Modell eines biventrikulären Schrittmachers (Abb. 2 und 3).

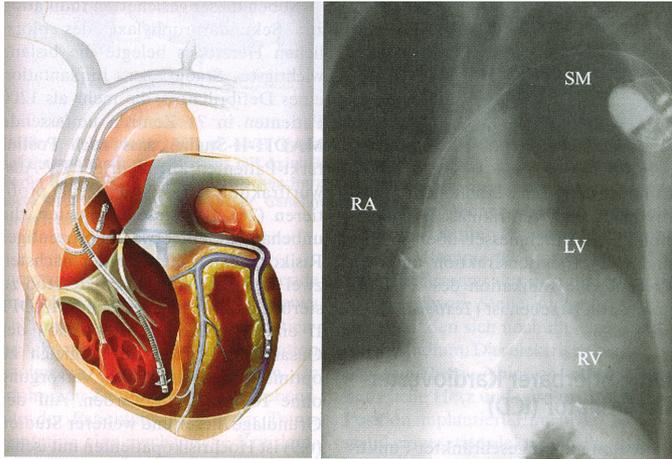


Abbildung 2: linksventrikuläres Schrittmachersystem mit Sonde im rechten Vorhof (RA), im Trabekelwerk des rechten Ventrikels (RV) und in einer postero-lateralen Koronarvene zur linksventrikulären Stimulation (LV); Schrittmacheraggregat (SM)

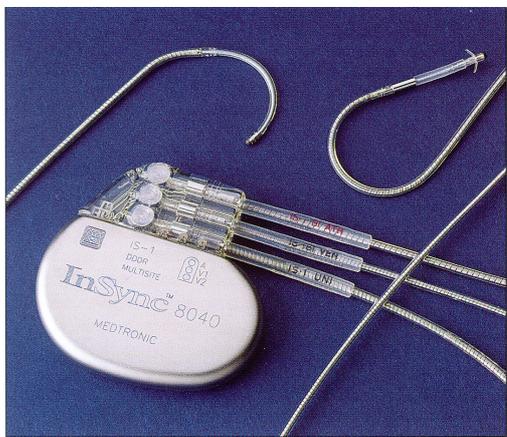


Abbildung 3: InSync™, Modell 8040

Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien (PATH-CHF, MIRACLE, MUSTIC [1,2,15]) sind vielversprechend und konnten eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter und der Lebensqualität zeigen [68]. In der CARE-HF-Studie wurde sogar eine Senkung der Mortalität nachgewiesen [19].

So sind nach den bisher veröffentlichten Studien folgende Kriterien für eine CRT-Therapie in den Leitlinien festgelegt worden [50]. Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-IV trotz optimaler medikamentöser Therapie, einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF) von $\leq 35\%$, einer linksventrikulären Dilatation (LVEDD) von $> 55\text{mm}$ und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer von $120 \geq \text{ms}$.

Ob zusätzliche Kriterien für eine ICD-Implantation bestehen, sollte dabei immer überprüft werden. Mittlerweile stehen Systeme zur biventrikulären Stimulation gekoppelt mit einer Defibrillatorfunktion (CRT-ICD) zur Verfügung. Ob diese jedoch einen Überlebensvorteil bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gegenüber denjenigen ohne Defibrillatorfunktion haben, konnte bisher nicht geklärt werden.

1.4.6 Herztransplantation

Seit der ersten Herztransplantation am 3. Dezember 1967 durch Christiaan Barnard [7] ist diese Therapie Methode der Wahl bei der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Trotzdem nimmt die Anzahl der Transplantationen seit 1996 stetig ab und wird auf etwa 3500 pro Jahr weltweit geschätzt [51]. Etwa 15 bis 30% der Patienten auf der Warteliste versterben, bevor sie ein Spenderorgan erhalten [12]. Dabei sind die fortschreitende Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod als Ergebnis von malignen Rhythmusstörungen die Haupttodesursachen [74]. Diese Tatsache beruht auf dem zunehmenden Spendermangel, der in keiner Weise den Organbedarf zu decken vermag [66]. Die Internationale Gesellschaft für Herztransplantation gibt ein Einjahresüberleben von 79% an [51], die Zehnjahresüberlebensraten werden von verschiedenen Autoren auf 40-50% geschätzt [103]. Eine zunehmende Verbesserung der Lebenserwartung wird sicher in den nächsten Jahren durch Fortschritte auf dem Gebiet der Infektprävention und –therapie sowie der Immunsuppression erreicht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung schloss 120 konsekutive Patienten ein, die sich zwischen 1. August 1999 und 31. Dezember 2000 in der Prä-Herztransplantationsambulanz der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Großhadern in München vorstellten (Beobachtungszeitraum durchschnittlich 8,8 Monate).

Bei jeder ambulanten Konsultation erfolgte eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Bestimmung der Routinelaborparameter und apparative Untersuchungen wie Elektrokardiographie und Echokardiographie. Von einem Teil der Patienten wurde ergänzend ein Langzeit-EKG ausgewertet.

Des Weiteren wurde die Herzinsuffizienz nach klinischen Gesichtspunkten nach der New York Heart Association eingruppiert. Dabei werden vier Schweregrade unterschieden [77].

Stadium	Belastbarkeit nach NYHA
I	Uneingeschränkt belastbar, keine Symptome
II	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung
III	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung
IV	Symptome der Herzinsuffizienz in Ruhe, Verschlechterung bei geringster Belastung

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation

Da es häufig schwierig ist, die Patienten anhand der Anamnese eindeutig einem NYHA-Stadium zuzuordnen, erfolgte in dieser Untersuchung auch eine Einteilung in Zwischenstufen.

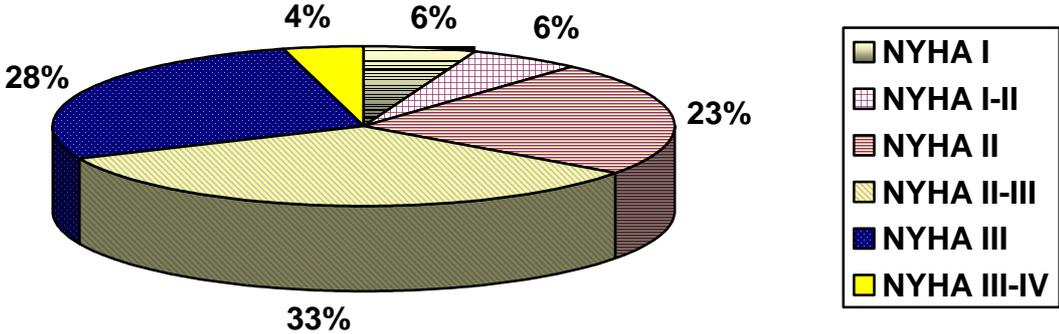


Abbildung 4: Verteilung der NYHA-Stadien im Patientenkollektiv

2.2 Messtechnische Parameter von EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie

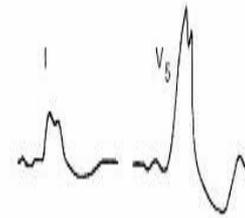
2.2.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Bei jeder ambulanten Vorstellung der Patienten wurde ein Ruhe-EKG geschrieben. Dabei wurde besonderer Wert auf den Rhythmus, die Herzfrequenz, supraventrikuläre Arrhythmien und intraventrikuläre Leitungsstörungen gelegt.

Die intraventrikulären Leitungsstörungen wurden folgendermaßen definiert [35]:

Kompletter Linksschenkelblock:

- QRS-Dauer $\geq 0,12$ s
- Positiver QRS-Komplex mit Aufsplitterung bzw. Knotung und ST-Senkung mit negativem T in I, aVL, V5-6
- Oberer Umschlagspunkt $> 0,055$ s in V5-6
- Breites, tiefes S in V1-2, III, aVF



Inkompletter Linksschenkelblock:

- QRS-Dauer 0,10-0,11 s
- Verspäteter oberer Umschlagspunkt in V5-6
- Verbreiterung oder Knotung des QRS-Komplexes in I, aVL, V5-6

Kompletter Rechtsschenkelblock:

- QRS-Verbreiterung $\geq 0,12$ s
- Aufsplitterung bzw. M-förmige Deformierung des QRS-Komplexes in V1-2
- Oberer Umschlagspunkt $> 0,03$ s in V1-2
- Breites, plumpe S-Zacke in I, aVL, V5-6



Inkompletter Rechtsschenkelblock:

- QRS-Verbreiterung $\leq 0,11$ s
- Verspäteter oberer Umschlagspunkt
- M-förmige Aufspaltung des QRS-Komplexes in V1-2
- Tiefes S in I, aVL, V5-6

Linksanteriorer Hemiblock:

- Lagetyp: überdrehter Linkstyp
- QRS-Dauer $< 0,12$ s
- S-Zacke linkspräkordial

Bifaszikulärer Block:

- Meist Kombination aus komplettem Rechtsschenkelblock und Linksanteriorem Hemiblock

Bei den AV-Überleitungsstörungen wurde der atrioventrikuläre Block (AV-Block) berücksichtigt, der in drei Schweregrade unterteilt wird. Ein AV-Block Grad I ist durch eine Verlängerung des PQ-Intervalls auf > 200 ms definiert [35]. Ein AV-Block Grad II und III oder andere supraventrikuläre Arrhythmien (z.B. sinuatrialer Block) wurden im vorliegenden Patientenkollektiv nicht beobachtet.



2.2.2 Langzeit-Elektrokardiogramm (Langzeit-EKG)

Aufgrund der kurzen ambulanten Vorstellung der Patienten war die Durchführung eines Langzeit-EKGs in diesem Rahmen nicht möglich. Nach Kontaktaufnahme mit den Hausärzten und niedergelassenen Kardiologen der Patienten, konnten jedoch insgesamt 63 Langzeit-EKGs im Beobachtungszeitraum ausgewertet werden. Als schwierig erwies sich die Tatsache, dass unterschiedliche Gerätetypen von den Ärzten und Krankenhäusern verwendet wurden. Diese sollen in u.a. Tabelle näher erläutert werden.

Im Hinblick auf die Zielsetzung der Arbeit galt das besondere Interesse den ventrikulären Rhythmusstörungen. Die u.a. Definitionen berücksichtigen somit nur Schläge ventrikulären Ursprungs. Zu beachten ist außerdem, dass die Schwellenfrequenzen, ab wann z.B. eine Tachykardie erkannt wird, und die Anzahl der Schläge, die z.B. eine ventrikuläre Tachykardie definieren, häufig vom Arzt selbst ausgewählt werden können. Die nachfolgenden Werte geben somit nur die Voreinstellungen des Gerätebetreibers wider.



Abbildung 5: Beispiel eines Langzeit-EKG-Gerätes

Gerätetypen (Firma)	Definition Triplet	Definition Salve	Definition VT
Medilog Excel, Prima PC, Optima (Oxford Instruments) [79]	Keine	3 Schläge	≥ 4 Schläge; HF >110/min
CardioSoft Holter (gemedical system) [63]	Keine	Keine	≥ 3 Schläge
Synesis, Syneview (ELAmédical GmbH) [34]	Keine	≥ 3 Schläge	Keine
Pathfinder 400 u. 600 (Reynolds) [29]	3 Schläge	≥ 4 Schläge	≥ 5 Schläge; HF ≥ 100/min
Custo tera 100 u. 500 (customed GmbH) [25]	Keine	≥ 3 Schläge; HF > 120/min	≥ 5 Schläge; HF > 120/min
EPIcardia (Hellige) [81]	3 Schläge	4-10 Schläge	≥ 11 Schläge

Tabelle 2: Charakteristika der verschiedenen Langzeit-EKG-Geräte

Die Definitionen von ventrikulären Rhythmusstörungen sind auch in der Literatur nicht einheitlich. So ist in der angloamerikanischen Literatur der Begriff der Salve nicht gebräuchlich und eine ventrikuläre Tachykardie ab drei Kammerkomplexen definiert [9]. Im deutschen Sprachraum spricht man von einer ventrikulären Tachykardie ab sieben Kammerkomplexen mit einer Frequenz von über 100/min [33,65].

In Anlehnung an die am häufigsten gebrauchte Definition, wird im Folgenden von einer Salve ab drei QRS-Komplexen mit einer HF >100/min und von einer ventrikulären Tachykardie ab sieben QRS-Komplexen mit einer HF >100/min gesprochen.

2.2.3 Echokardiographie

Zur Verlaufsbeobachtung nimmt die Echokardiographie bei der Beurteilung der Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle ein. Dabei werden mit der eindimensionalen M-Mode-Echokardiographie der zeitliche Ablauf eines bewegten Organs, in diesem Fall des Herzens, abgebildet. So ist eine Bestimmung der Verkürzungsfraction (= fractional shortening = FS), der Myokarddicke und die Messung der Herzhöhlen und herznahen Gefäße möglich. Die simultane EKG-Aufzeichnung ist dabei unerlässlich, um eine eindeutige Zuordnung zum Herzzyklus zu ermöglichen.

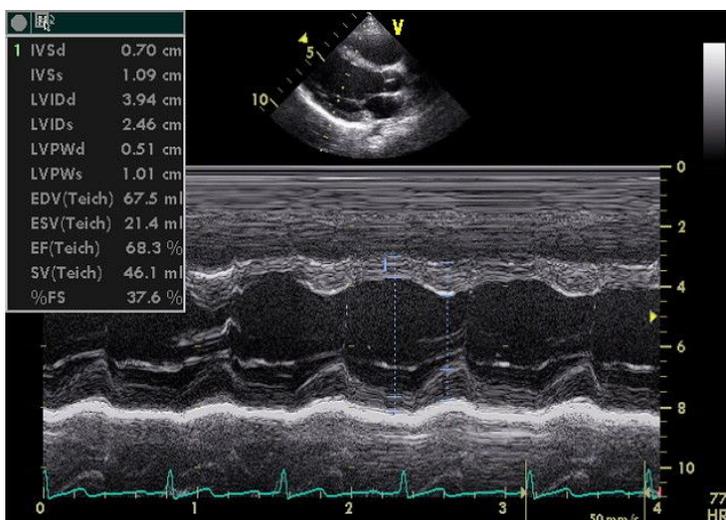


Abbildung 6: Querschnitt durch den linken Ventrikel im M-Mode

Eine bedeutendere Rolle kommt jedoch der zweidimensionalen Echokardiographie (B-Bild) zu, die die räumliche Struktur des Herzens und somit eine genauere Bestimmung der Volumina der Ventrikel und Vorhöfe und somit auch der Ejektionsfraction (= Auswurfraction = EF) erlaubt. Die Dopplerechokardiographie dient mittels der Darstellung von Blutflussgeschwindigkeiten der Beurteilung von Herzklappenvitien.

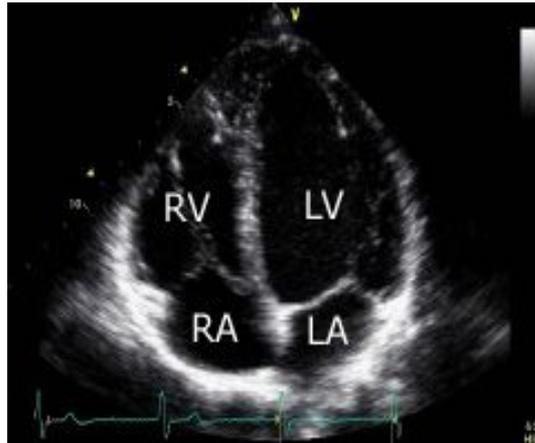


Abbildung 7: B-Bild-Echokardiographie – Vierkammerblick
(RV=rechter Ventrikel, LV=linker Ventrikel, RA=rechter Vorhof, LA=linker Vorhof)

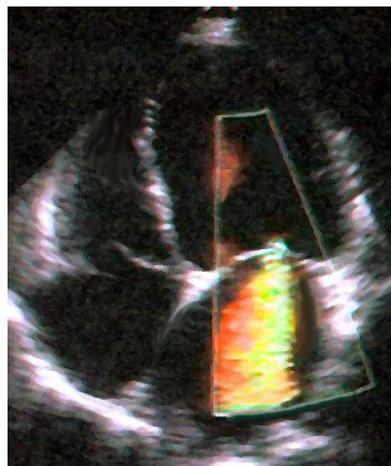


Abbildung 8: Farbdopplerechokardiographie – Akute Mitralinsuffizienz

Im vorliegenden Patientenkollektiv sind folgende Parameter bei jeder ambulanten Vorstellung erhoben worden:

- LVEDD (= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser)
(Normwert: 33-56 mm)
- FS (= fractional shortening) (Normwert: > 30%)
- LA (= linkes Atrium) (Normwert: < 4,0 cm)
- Beurteilung von Klappenvitien

2.2.4 Statistische Untersuchungsmethoden

Nach der Datenerfassung erfolgte die Verarbeitung mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2000. Die vorliegenden Daten wurden u.a. durch den Mittelwert +/- Standardabweichung sowie das Maximum und Minimum charakterisiert. Mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 bzw. 17.0 wurden die statistischen Analysen durchgeführt. Dabei wurde bei zwei unabhängigen Variablen bei metrischer und normaler Verteilung der T-Test verwendet, bei nominalen Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

2.2.5 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, ein Patientenkollektiv mit dem Symptomkomplex der Herzinsuffizienz anhand verschiedener Charakteristika näher zu bestimmen und ggf. unterschiedliche Therapiemodalitäten abzuleiten. Dabei wurde besonderer Wert auf Parameter der Elektrokardiographie, Langzeit-Elektrokardiographie und Echokardiographie gelegt.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- Welche epidemiologischen und anamnestischen Daten charakterisieren ein Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz in einer Prä-Herztransplantationsambulanz?
- Welche Rhythmus- und Leitungsstörungen können beobachtet werden?
- Können Zusammenhänge zwischen elektrokardiographischen und hämodynamischen Parametern gefunden werden?
- Existieren Unterschiede in diesen Parametern in Abhängigkeit von der kardialen Grunderkrankung (ischämische vs. dilatative Kardiomyopathie)?
- Wie viele Patienten können nach den gängigen Studien in einem Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz von elektrischen Therapieverfahren profitieren?
- Wie hoch ist die Mortalität im Patientenkollektiv im Langzeitverlauf und gibt es diesbezügliche prädiktive Faktoren?

3 Ergebnisse

3.1 Beobachtungszeitraum (Kaplan-Meier)

In der vorliegenden Untersuchung wurden 120 konsekutive Patienten in einem Beobachtungszeitraum vom 1. August 1999 bis 31. Dezember 2000 (durchschnittlich 8,8 Monate) eingeschlossen. Das Patientenkollektiv gliederte sich dabei in 105 Männer (87,5%) und 15 (12,5%) Frauen. Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich 51,2 +/- 9,9 Jahre, wobei der jüngste Patient 24 Jahre, der älteste Patient bzw. die älteste Patientin 66 Jahre war.

Von 120 Patienten erhielten 11 (9,2%) eine Herztransplantation, 7 (6,0%) verstarben und 7 (6,0%) befanden sich noch auf der Warteliste zur Herztransplantation. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag somit nach der Kaplan-Meier-Berechnung bei 94,2% im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 8,8 Monaten.

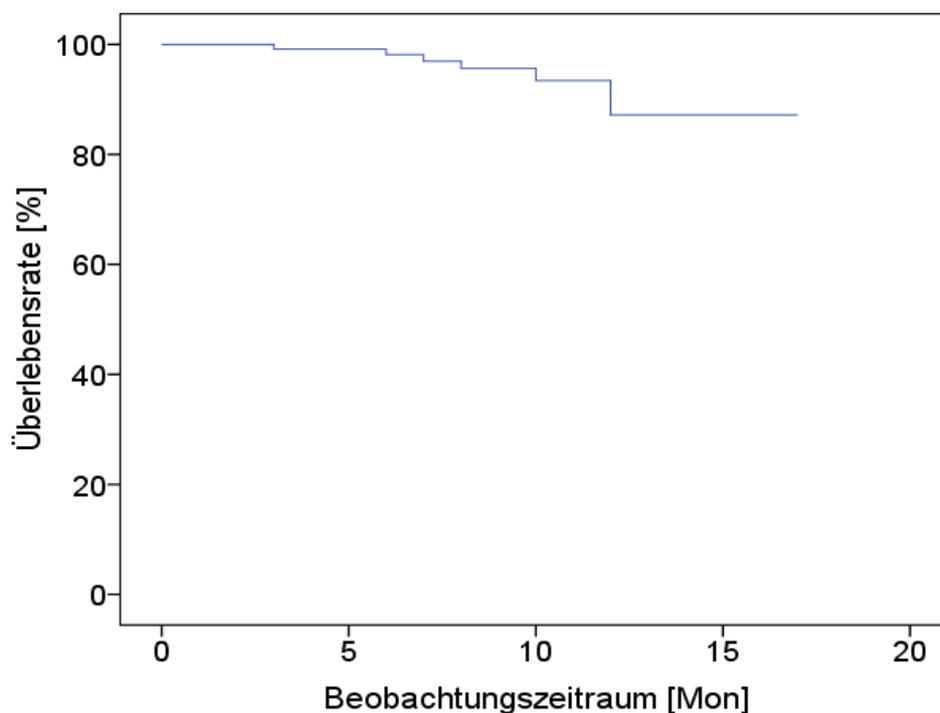


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Patientenkollektiv

3.2 Grunderkrankungen, Nebenbefunde, Symptome

Die zur Herzinsuffizienz führenden Grunderkrankungen waren hauptsächlich die dilatative Kardiomyopathie (40,8%) und die ischämische Kardiomyopathie durch eine koronare Herzerkrankung (34,2%).

Grunderkrankung	Patienten [n]	[%]
Primäre Kardiomyopathie	51	42,5
- dilatativ	49	40,8
- hypertroph	1	0,8
- restriktiv	1	0,8
Sekundäre Kardiomyopathie	69	57,5
- ischämisch	41	34,2
- KHK 1-Gefäß	4	3,3
- KHK 2-Gefäß	10	8,3
- KHK 3-Gefäß	27	22,5
- hypertensiv	8	6,7
- alkohol-toxisch	2	1,7
- medikamentös-toxisch	3	2,5
- viral	14	11,7
- postpartal	1	0,8

Tabelle 3: Grunderkrankungen des Patientenkollektivs

Außerdem wurden folgende kardiale Nebenbefunde erhoben:

Nebenbefunde	Patienten [n]	[%]
Z.n. Myokardinfarkt	29	24,2
ACVB	17	14,2
PTCA/Stent	13	10,8
Herzklappenprothese	6	5,0
Pulmonale Hypertonie	18	15,0
ICD	13	10,8
Schrittmacher	11	9,2
- Zweikammer-Schrittmacher	9	7,5
- Biventrikulärer Schrittmacher	2	1,7

Tabelle 4: Nebenbefunde des Patientenkollektivs

In der Anamnese wurden vor allem klinische Symptome der Herzinsuffizienz abgefragt. Die häufigsten Beschwerden waren dabei die Belastungsdyspnoe (74,2%), Schwindel (48,3%) und Nykturie (40,0%).

Symptome	Patienten [n]	[%]
Belastungsdyspnoe	89	74,2
Ruhedyspnoe	20	16,7
Orthopnoe	25	20,8
Orthostatischer Schwindel	48	40,0
Unspezifischer Schwindel	10	8,3
Nykturie	48	40,0
Periphere Ödeme	18	15,0
Palpitationen	31	25,8
Herzrasen	17	14,2
Synkope	10	8,3
Ventrikuläre Rhythmusstörungen (nsVT/VT/VF)	15	12,5
Z.n. Reanimation	5	4,2
Angina pectoris	18	15,0
Thorakales Druckgefühl	16	13,3

Tabelle 5: Klinische Symptome des Patientenkollektivs

3.3 Technische Befunde

3.3.1 Ruhe-EKG

3.3.1.1 Herzfrequenz und Rhythmus

Bei allen 120 Patienten wurde ein Ruhe-EKG abgeleitet. Die Herzfrequenz lag dabei im Mittel bei 75,4 +/- 16,6/min, wobei eine minimale Herzfrequenz von 47/min und eine maximale Herzfrequenz von 153/min gemessen wurde.

Betrachtet man den Herzrhythmus, zeigten 68,3% der Patienten einen Sinusrhythmus, bei 20,0% der Patienten konnte eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, bei 0,8% der Patienten Vorhofflattern nachgewiesen werden.

9,2% der Patienten hatten einen Schrittmacher implantiert (7,5% Zweikammer-Schrittmacher, 1,7% biventrikulärer Schrittmacher), der bei 1,7% eine regelrechte AV-sequentielle Stimulation, bei 4,2% eine ventrikuläre Stimulation bei Vorhofflimmern und bei 1,7% eine ventrikuläre Stimulation bei regelmäßiger P-Welle zeigte. Bei 0,8% konnte als Eigenrhythmus eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und bei 0,8% als Eigenrhythmus Sinusrhythmus festgestellt werden. 10,8% der Patienten hatten einen ICD implantiert, der bei 1,7% eine AV-sequentielle Stimulation zeigte, bei 0,8% war eine regelmäßige ventrikuläre Stimulation bei Vorhofflimmern, bei 0,8% eine ventrikuläre Stimulation mit regelmäßiger P-Welle nachweisbar. Bei 5,0% zeigte sich als Eigenrhythmus Sinusrhythmus, bei 2,5% Vorhofflimmern.

Rhythmus	Patienten	
	[n]	[%]
Sinusrhythmus	82	68,3
- mit VES	10	8,3
- mit SVES	1	0,8
- Bigeminus	2	1,7
- Sinusarrhythmie	1	0,8
- Eigenrhythmus bei ICD	6	5,0
- Eigenrhythmus bei SM	1	0,8
Vorhofflimmern	24	20,0
- mit VES	3	2,5
- Eigenrhythmus bei ICD	3	2,5
- Eigenrhythmus bei SM	1	0,8
Vorhofflattern	1	0,8
Schrittmacher-Stimulation	9	7,5
- AV-sequentielle Stimulation	2	1,7
- ventrikuläre Stimulation bei AF	5	4,2
- ventrikuläre Stimulation bei SR	2	1,7
ICD-Stimulation	4	3,3
- AV-sequentielle Stimulation	2	1,7
- ventrikuläre Stimulation bei AF	1	0,8
- ventrikuläre Stimulation bei SR	1	0,8

Tabelle 6: Herzrhythmen im Ruhe-EKG

3.3.1.2 Intraventrikuläre Leitungsstörungen und supraventrikuläre Arrhythmien

Bei der Beurteilung der intraventrikulären Leitungsstörungen konnten 107 Patienten berücksichtigt werden, da bei 13 Patienten eine Schrittmacher-/ICD-Kammerstimulation vorlag und somit keine suffiziente Beurteilung möglich war.

Die QRS-Dauer lag dabei im Mittel bei 130 ± 37 ms, wobei ein minimaler Wert von 80 ms und ein maximaler Wert von 220 ms gemessen wurde.

Der Linksschenkelblock war mit 38,3 % die häufigste intraventrikuläre Leitungsstörung, 32,7% der 107 Patienten wiesen kein Blockbild auf.

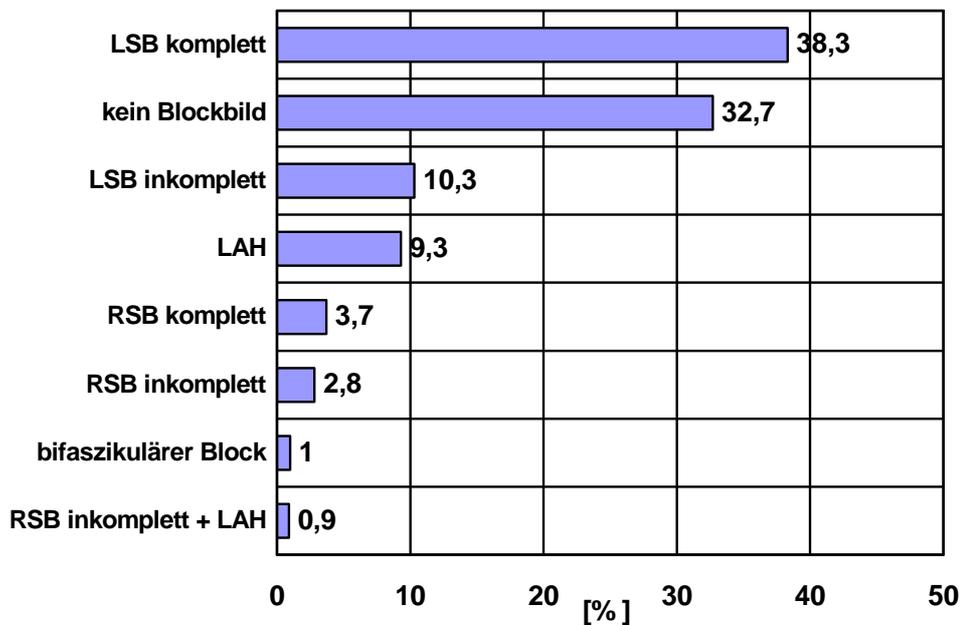


Abbildung 10: Blockbilder im Ruhe-EKG bei 107 Patienten

Bei den unterschiedlichen Leitungsstörungen betrug die QRS-Dauer beim kompletten Linksschenkelblock 168 ± 27 ms und beim kompletten Rechtsschenkelblock 150 ± 15 ms.

Blockbild	QRS-Dauer [ms]
LSB komplett	168 ± 27 (120-220)
LSB inkomplett	114 ± 2 (111-118)
LAH	104 ± 5 (100-110)
RSB komplett	150 ± 15 (134-170)
RSB inkomplett	113 ± 3 (110-115)
Bifaszikulärer Block (RSB+LAH)	171 ± 1 (170-172)
LAH und RSB inkomplett	116

Tabelle 7: QRS-Dauer bei den einzelnen Blockbildern

Weiterhin wurde untersucht, ob die QRS-Dauer bei intrinsischer Überleitung mit fortschreitendem Alter zunimmt. Hierzu erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (beide Variablen normalverteilt, linearer Zusammenhang zwischen den Variablen), der $r=0,309$ beträgt und signifikant ist. Im u.a. Streudiagramm wurde zusätzlich die Regressionsgerade aufgetragen.

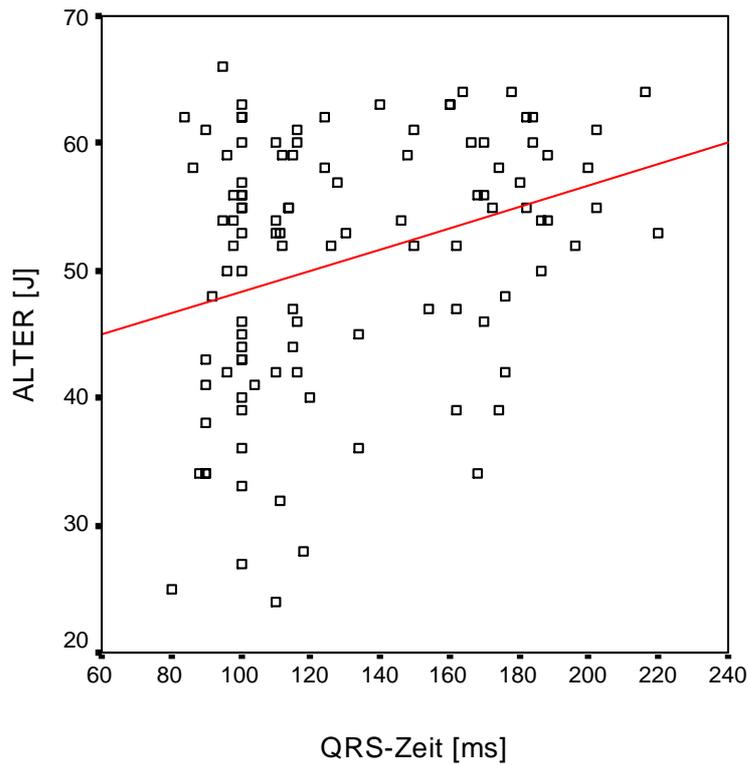


Abbildung 11: QRS-Zeit und Alter

Werden hingegen eine QRS-Dauer ≥ 120 ms und somit eine intraventrikuläre Leitungsstörung (Links- oder Rechtsschenkelblock) und das Patientenalter den Berechnungen zu Grunde gelegt, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,195 bei fehlender Signifikanz.

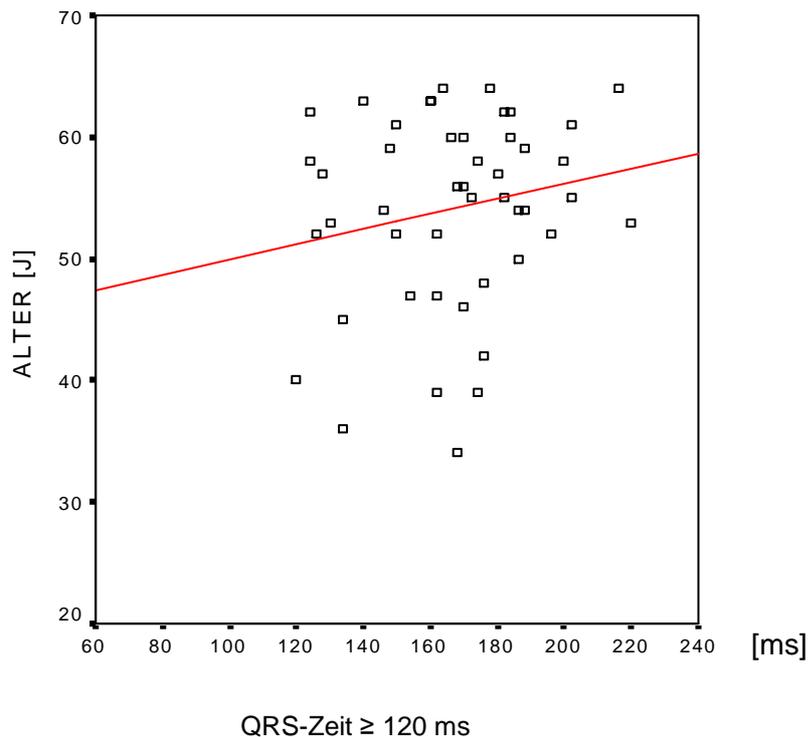


Abbildung 12: QRS-Zeit \geq 120 ms und Alter

Zur Beurteilung von AV-Überleitungsstörungen erfolgte eine Bestimmung der PQ-Zeit, was jedoch nur bei 82 (68,3%) Patienten möglich war. Schrittmacherabhängigkeit oder Vorhofflimmern bzw. -flattern verhinderten bei den übrigen Patienten eine genaue Analyse.

Die PQ-Zeit lag im Mittel bei 186 ± 39 ms, wobei das Minimum 98 ms und das Maximum 400 ms betrug.

Bei 21 (17,5%) Patienten konnte ein AV-Block Grad I mit einer mittleren PQ-Zeit von 235 ± 41 ms (202-400 ms) nachgewiesen werden.

3.3.2 Langzeit-EKG

3.3.2.1 Patientenkollektiv

Bei 63 (52,5%) Patienten konnte ein Langzeit-EKG ausgewertet werden. Das Subkollektiv bestand aus 51 (81,0%) Männern und 12 (19,0%) Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 50,5 +/- 10,6 Jahren, wobei der jüngste Patient 24 Jahre und männlich, die älteste Patientin 66 Jahre und weiblich war.

Die sekundäre Kardiomyopathie war mit 58,7% die häufigste Grunderkrankung (34,9% ischämisch, 9,5% hypertensiv, 11,1% viral, 3,2% medikamentös-toxisch bedingt). Die primäre Kardiomyopathie war mit 41,3% (38,1% dilatative, 1,6% hypertrophe und 1,6% restriktive Kardiomyopathie) vertreten.

Die epidemiologischen und anamnestischen Daten des Subkollektivs unterschieden sich nicht signifikant vom Gesamtkollektiv.

3.3.2.2 Rhythmus und Herzfrequenz

Die mittlere maximale Herzfrequenz lag bei $131 \pm 31/\text{min}$ (83-200/min), wobei die max. Herzfrequenz von 200/min bei einem Patienten wiederholt i.S. einer Vorhofflimmerarrhythmie auftrat. Die mittlere minimale Herzfrequenz lag bei $51 \pm 12/\text{min}$ (21-92/min).

Sinusrhythmus war mit 68,3% der am häufigsten zu beobachtende Herzrhythmus, gefolgt von Vorhofflimmern mit 20,6%. 1,6% der Patienten zeigten Vorhofflattern bzw. intermittierendes Vorhofflimmern, bei 7,9% waren regelmäßige Stimulationen durch einen Schrittmacher bzw. ICD nachweisbar.

Die verschiedenen Rhythmen in den Langzeit-EKGs waren wie folgt verteilt:

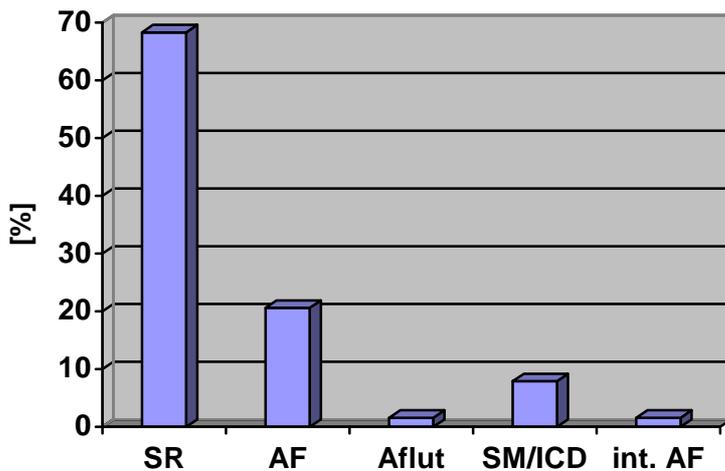


Abbildung 13: Verteilung der Herzrhythmen im Langzeit-EKG

3.3.2.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Von besonderem Interesse waren in der Langzeit-EKG-Auswertung die ventrikulären Rhythmusstörungen. Es wurden die Gesamtzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES), Couplets (Folge von 2 VES), Bigeminie (Wechsel zwischen VES und Normalschlag), Salven (3-6 VES mit HF >100/min) und ventrikuläre Tachykardien (ab 7 VES mit HF >100/min) unterschieden. Bei der ventrikulären Tachykardie erfolgte zusätzlich eine Einteilung in nicht-anhaltende VT (< 30 s) und anhaltende VT (> 30 s).

Ventrikuläre Rhythmusstörungen in Form von VES fanden sich bei 61 (96,8%) Patienten mit mindestens 2 VES/24h und maximal 21181 VES/24h. Die mittlere Anzahl von VES betrug $2730 \pm 4445/24h$.

43 (68,3%) Patienten wiesen Couplets mit einer mittleren Anzahl von $142 \pm 325/24h$ (1-1698/24h) auf. Bei 20 (31,7%) Patienten kamen Bigeminie mit einer mittleren Anzahl von $88 \pm 232/24h$ (1-1183/24h) vor.

Bei 28 (44,4%) Patienten konnten Salven (3-6 Schläge) mit einer mittleren Anzahl von $59 \pm 139/24h$ (1-696/24h) gefunden werden. 8 (17,5%) Patienten zeigten nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien mit einer mittleren Anzahl von $16 \pm 31/24h$

(1-116/24h). Bei einem Patienten (1,6%) wurde eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie nachgewiesen.

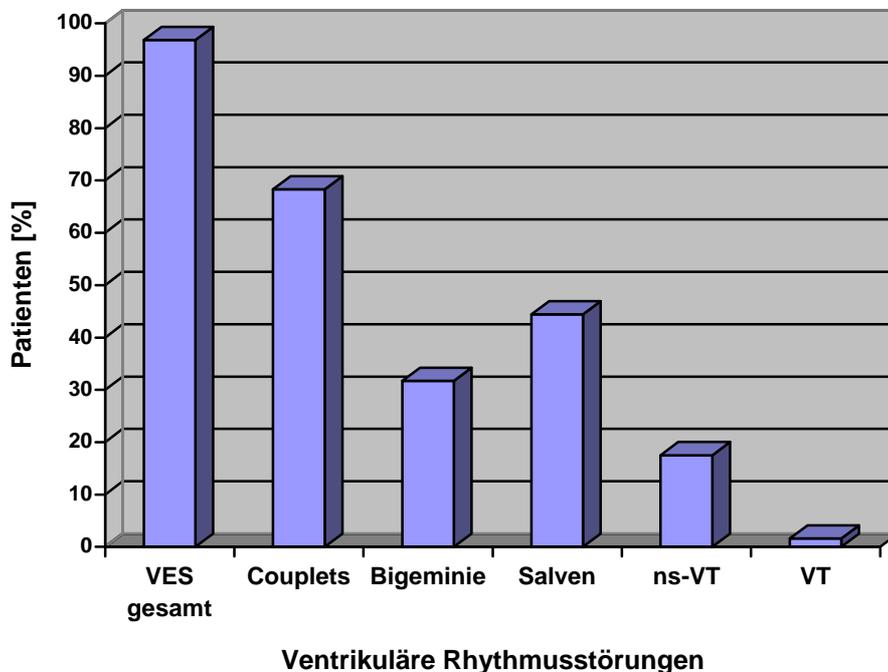


Tabelle 8: Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

Salven und ventrikuläre Tachykardien wurden noch näher betrachtet. Bei ihnen erfolgte ergänzend eine Bestimmung der Schläge sowie der Herzfrequenz bzw. Zykluslänge.

Die mittlere Herzfrequenz der Salven lag bei $137 \pm 29/\text{min}$ entsprechend einer Zykluslänge von $456 \pm 88 \text{ ms}$. Die minimale Herzfrequenz betrug $102/\text{min}$, die maximale $190/\text{min}$.

Bei den nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien betrug die mittlere Herzfrequenz $154 \pm 21/\text{min}$ ($114\text{-}175/\text{min}$). Die mittlere Anzahl an Schlägen lag bei 11 (7-23).

Bei einem Patienten (1,6%) konnte eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie über 2 Minuten mit einer Herzfrequenz von $160/\text{min}$ entsprechend einer Zykluslänge von 375 ms nachgewiesen werden.

Rhythmusstörung	Schläge [n]	N/24h	Herzfrequenz/min	Zykluslänge min-max [ms]
Salven	3-6	59 ± 139 (1-696)	137 ± 29 (102-190)	316-588
Nicht-anhaltende VT	7-23	16 ± 31 (1-116)	154 ± 21 (114-175)	343-526
Anhaltende VT	-	1	160	375

Tabelle 9: Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

Nach Auswertung der wichtigsten Parameter aus dem Ruhe- und Langzeit-EKG wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem Linksschenkelblock und dem Auftreten von Salven und ventrikulären Tachykardien besteht.

Es konnte in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

63 Patienten mit		Salven und/oder VT	
		+	-
Linksschenkelblock	+	62% (13)	38% (8)
	-	40% (17)	60% (25)

┌
p > 0,05
└

Tabelle 10: Salven/VT und Linksschenkelblock

3.3.2.4 Supraventrikuläre Rhythmusstörungen

Die Zuverlässigkeit der Erkennung bzw. Zählung von supraventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG ist eingeschränkt, so dass auf eine weitere Auswertung verzichtet wurde. Des Weiteren sind supraventrikuläre Rhythmusstörungen im Gegensatz zu den ventrikulären weniger bedeutend für die kardiale Funktion oder als prädiktiver Faktor für den plötzlichen Herztod.

3.3.3 Echokardiographie

3.3.3.1 Herzhöhlen

Durch die M-Mode-Echokardiographie erfolgte eine Bestimmung des linksventrikulären diastolischen Durchmessers sowie der Größe des linken Vorhofs.

Der linksventrikuläre diastolische Durchmesser (LVEDD) konnte bei allen Patienten bestimmt werden. Er lag bei $69,8 \pm 9,3$ mm, wobei ein minimaler Wert von 40 mm und ein maximaler Wert von 95 mm gemessen wurde.

Die Größe des linken Vorhofs konnte bei 2 Patienten wegen schlechten Schallbedingungen nicht bestimmt werden. Er lag bei 118 Patienten bei $51,4 \pm 8,0$ (28-72) mm.

3.3.3.2 Verkürzungsfraction

Die Verkürzungsfraction (= fractional shortening) lag bei $17,3 \pm 6,0$ (8-38) %.

Bei den in 3.1.2. genannten intraventrikulären Leitungsstörungen wurden folgende Verkürzungsfractionen gemessen:

Blockbild	Verkürzungsfraction [%]
LSB komplett	$15,0 \pm 5,3$ (8-34)
LSB inkomplett	$17,0 \pm 4,5$ (10-27)
LAH	$18,3 \pm 5,5$ (12-31)
RSB inkomplett	$11,3 \pm 2,3$ (10-14)
RSB komplett	$20,0 \pm 9,8$ (12-34)
Kein Blockbild	$19,7 \pm 5,8$ (10-38)

Tabelle 11: Blockbilder und Verkürzungsfraction

Vergleicht man die Verkürzungsfractionen bei Patienten mit Blockbildern im Ruhe-EKG im Gegensatz zu denjenigen ohne intraventrikuläre Leitungsstörungen, stellt sich die Frage, ob sich diese signifikant unterscheiden. Es konnte tatsächlich ein hoch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0,001$), d.h. Patienten mit einem Linksschenkelblock haben häufiger eine schlechtere Verkürzungsfraction als diejenigen ohne ein Blockbild (in unserem Fall 14,9 vs 18,4%).

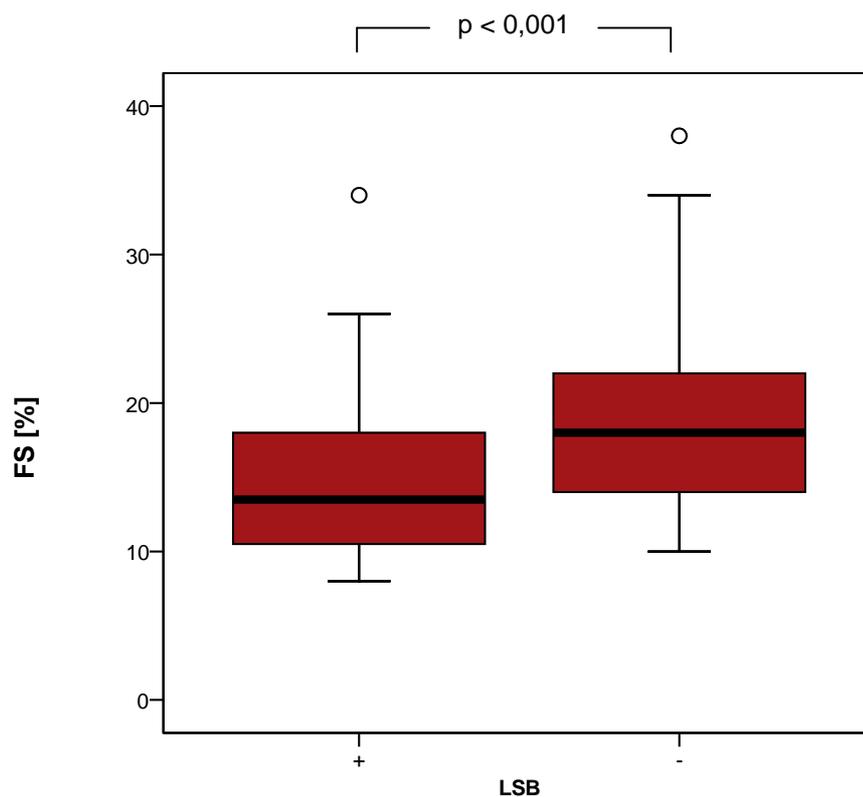


Abbildung 14: Linksschenkelblock und Verkürzungsfraction

Betrachtet man die Verkürzungsfraction und die Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen, konnte bei denjenigen Patienten mit Salven und/oder ventrikulären Tachykardien, eine hoch signifikant niedrigere FS (16,0%) als bei denjenigen Patienten ohne Salven und/oder VTs festgestellt werden (16,0% vs. 19,9%).

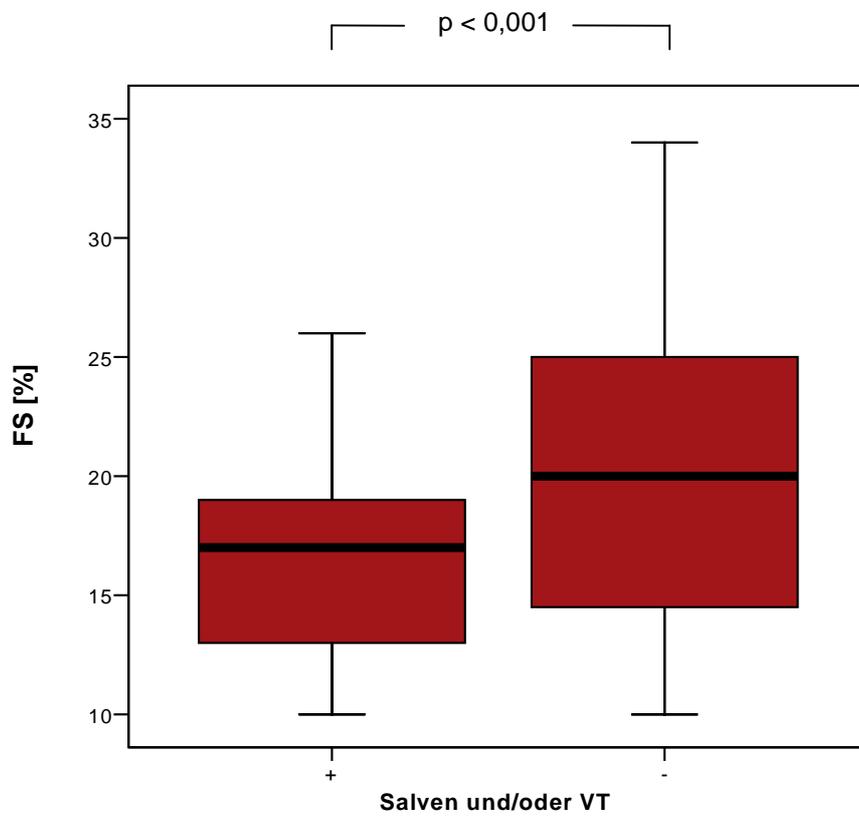


Abbildung 15: FS und Salven und/oder VT

3.3.3.3 Herzklappenvitien

Durch die Farbdopplerechokardiographie wird über eine Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit das Vorhandensein und der Schweregrad von Herzklappenvitien bestimmt. Im beobachteten Patientenkollektiv konnten keine höhergradigen Stenosevitien nachgewiesen werden, so dass im Folgenden nur Klappeninsuffizienzen betrachtet werden. Es werden drei Schweregrade unterschieden:

- Grad I leichtgradig
- Grad II mittelgradig
- Grad III hochgradig

Da teilweise keine eindeutige Zuordnung zu einem Schweregrad möglich war, erfolgte auch eine Einteilung in Zwischenstufen.

Ein Herzklappenvitium konnte bei 106 (88%) Patienten nachgewiesen werden, wobei bei 29 (24%) Patienten zwei Klappen betroffen waren und drei (2,5%) Patienten sogar drei Vitien gemeinsam zeigten.

Die Mitralsuffizienz war bei den betrachteten 106 Patienten das häufigste Vitium mit 94,3%, wobei in den meisten Fällen (38,7%) nur eine leichtgradige Insuffizienz (Grad I) vorlag. Bei 36 (34,0%) Patienten konnte eine Trikuspidalinsuffizienz, bei 5 (4,7%) Patienten eine Aorteninsuffizienz beobachtet werden.

Vitien	Patienten [n]	[%]
Insgesamt	106	88
Mitralinsuffizienz	100	94,3
- Grad I	41	38,7
- Grad I-II	22	20,8
- Grad II	24	22,6
- Grad II-III	13	12,3
- Grad III	0	0
Trikuspidalinsuffizienz	36	34,0
- Grad I	18	17,0
- Grad I-II	5	4,7
- Grad II	9	8,5
- Grad II-III	4	3,8
- Grad III	0	0
Aorteninsuffizienz	5	4,7
- Grad I	3	2,8
- Grad I-II	1	0,9
- Grad II	1	0,9
- Grad II-III	0	0
- Grad III	0	0

Tabelle 12: Herzklappenvitien

Ergänzend konnte nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen Klappenvitien und EKG-Parametern wie z.B. einem Linksschenkelblock besteht. Betrachtet man das häufigste Vitium – die Mitralinsuffizienz - unabhängig von ihrer Graduierung, hatten Patienten mit einem Linksschenkelblock statistisch signifikant häufiger dieses Klappenvitium als Patienten ohne Linksschenkelblock (95 vs 77%, $p < 0,05$).

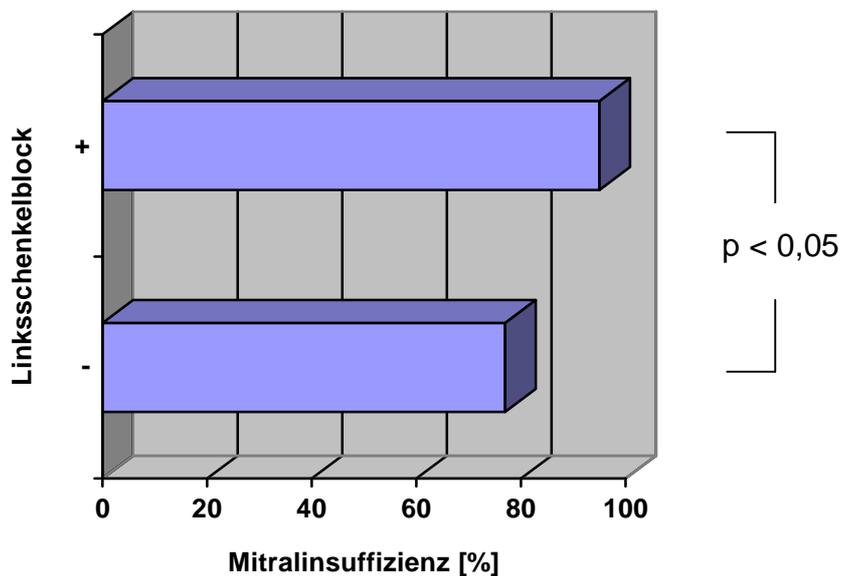


Abbildung 16: Mitralinsuffizienz und Linksschenkelblock

3.4 Messtechnische Parameter in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Zur Beurteilung, ob die der Herzinsuffizienz zugrunde liegende Erkrankung einen Einfluss auf verschiedene elektrokardiographische und echokardiographische Parameter hat, wurde das Patientenkollektiv in Subgruppen unterteilt (DCM/ICM).

In diesem Subkollektiv hatten 49 (40,8%) Patienten eine dilatative Kardiomyopathie mit einem Durchschnittsalter von 50,1 (27-66) Jahren, 41 (34,2%) Patienten wiesen eine ischämische Kardiomyopathie auf und waren durchschnittlich 55,8 Jahre (34-66) alt.

3.4.1 Elektrokardiographie

Bezüglich der wichtigsten EKG-Parameter (Rhythmus und Leitungsstörungen) ließen sich folgende Ergebnisse eruieren.

	n	SR	AF	ICD-/SM-Stimulation	AV-Block	LSB	RSB
DCM	49	26 (53,1%)	14 (28,6%)	10 (20,4%)	6 (12,2%)	21 (42,8%)	3 (6,1%)
ICM	41	32 (78,0%)	7 (17,0%)	2 (4,9%)	10 (24,4%)	17 (41,5%)	2 (4,9%)

Tabelle 13: DCM/ICM und EKG-Parameter

Von den 90 Patienten mit ICM oder DCM war bei 79 (87,8%) eine Rhythmusanalyse möglich (kein Vorhandensein eines Schrittmachers oder ICDs bzw. Eigenrhythmus erkennbar).

Bei 26 (65,0%) Patienten mit DCM konnte ein Sinusrhythmus, bei 14 (35,0%) Patienten Vorhofflimmern als EKG-Grundrhythmus gefunden werden. Die Patienten mit ICM wiesen in 32 (82,1%) Fällen Sinusrhythmus und in 7 (17,9%) Fällen Vorhofflimmern auf. In der statistischen Analyse war der Unterschied zwischen den zwei Gruppen jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

79 Patienten mit	SR	AF
DCM	65,0% (26)	35,0% (14)
ICM	82,1% (32)	17,9% (7)

} $p > 0,05$

Tabelle 14: DCM/ICM und EKG-Rhythmus

Ein Linksschenkelblock konnte bei nahezu gleich vielen Patienten mit ICM oder DCM gefunden werden (41,5% vs. 42,8%, $p > 0,05$). Das gleiche galt für den Rechtsschenkelblock (4,9% vs. 6,1%, $p > 0,05$).

3.4.2 Echokardiographie

Die Verkürzungsfraction (FS) lag in der Echokardiographie bei denjenigen Patienten mit DCM bei $16,4 \pm 6,3$ (8-38)%, während das Kollektiv mit ICM eine FS von $16,9 \pm 5,0$ (10-26)% aufwies. In der statistischen Analyse ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen feststellen ($p > 0,05$).

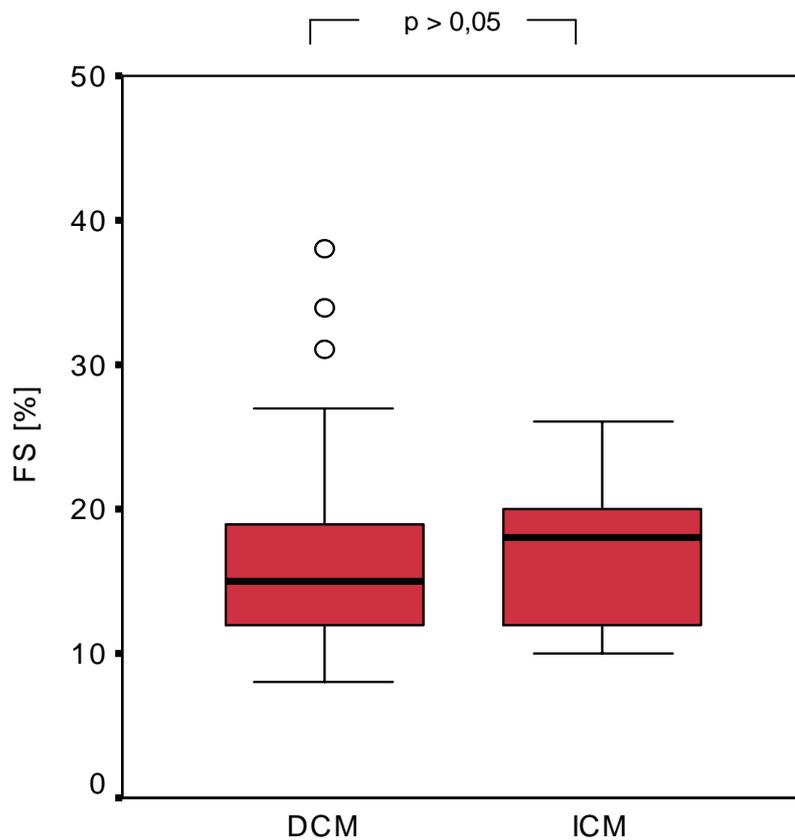


Abbildung 17: FS und DCM/ICM

Eingangs wurde schon festgestellt, dass die Mitralinsuffizienz das häufigste Klappenvitium bei Herzinsuffizienz darstellt. Tatsächlich fand sich diese auch signifikant häufiger bei Patienten mit DCM als bei Patienten mit ICM ($p < 0,05$).

90 Patienten mit	Mitralinsuffizienz	
	+	-
DCM	94% (46)	6% (3)
ICM	71% (29)	29% (12)

\lrcorner
 $p < 0,05$
 \llcorner

Tabelle 15: DCM/ICM und Mitralinsuffizienz

3.5 ICD und kardiale Resynchronisationstherapie

In der Einleitung wurde bereits auf die Möglichkeit elektrischer Therapieverfahren (ICD und kardiale Resynchronisationstherapie) zur Verbesserung der Lebensqualität und Senkung der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz hingewiesen. Im Folgenden sollte untersucht werden, wie viele Patienten in zuvor charakterisierter Präherztransplantationsambulanz für diese Therapieformen in Frage kamen. Die Indikationskriterien wurden anhand der wichtigsten diesbezüglichen Studien festgelegt.

3.5.1 MADIT-II-Studie:

Die wohl bekanntesten Studien bezüglich des Implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD) sind die MADIT-II- und die SCD-Heft-Studie [6,67].

Zur Überprüfung einer prophylaktischen ICD-Implantation wurden bei der MADIT-II-Studie Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und Z.n. Myokardinfarkt einer alleinigen medikamentösen Therapie bzw. einer Versorgung mit einem ICD

zugeführt. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit ICD nachgewiesen werden [67].

Die Einschlusskriterien lauteten wie folgt:

- akuter Myokardinfarkt > 4 Wochen
- EF \leq 30%
- Herzinsuffizienz Stadium NYHA I-III

Während in der vorliegenden Untersuchung nur die Bestimmung der FS in der Echokardiographie erfolgte, wurden ergänzend Daten aus vorangegangenen Koronarangiographien herangezogen, in der die Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) möglich war. Die o.a. Kriterien wurden in unserem Kollektiv nach Datenerhebungsende von 15 (12,5%) Patienten erfüllt.

3.5.2 SCD-Heft-Studie

In der SCD-Heft-Studie wurde der Wert einer ICD-Therapie im Vergleich zu Amiodaron bzw. Placebo untersucht. Dabei wurden sowohl Patienten mit ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie berücksichtigt.

Die Einschlusskriterien lauteten wie folgt:

- Herzinsuffizienz Stadium NYHA II oder III
- EF \leq 35%

Es konnte eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit bei den Patienten mit ICD gefunden werden. Dabei spielte es keine Rolle, ob eine ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie als Grunderkrankung vorlag. In einer Subgruppenanalyse konnte jedoch nur ein günstiger Effekt auf Patienten in der NYHA-Klasse II nachgewiesen werden.

Wendet man die Einschlusskriterien auf unser Patientenkollektiv an, so konnte eine ICD-Indikation für 58 (48,3%) Patienten gestellt werden.

3.5.3 COMPANION-und CARE-HF-Studie

Bezüglich der kardialen Resynchronisationstherapie sind die COMPANION- und CARE-HF-Studie zu erwähnen. Während die COMPANION-Studie den Einsatz einer CRT mit oder ohne Defibrillatorfunktion zusätzlich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie untersuchte [11], wurde in der CARE-HF-Studie eine alleinige CRT untersucht [19].

Die Einschlusskriterien lauteten bei COMPANION:

- Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV
- QRS \geq 120 ms
- EF \leq 35%
- Sinusrhythmus

Bei der CARE-HF-Studie wurde zu den o.a. Kriterien noch ein LVEDD $>$ 30mm/m ($>$ 55mm) berücksichtigt.

Die kardiale Resynchronisationstherapie zeigte bei beiden Studien eine Senkung der Gesamtmortalität, bei COMPANION jedoch mit der Einschränkung in Verbindung mit einer ICD-Therapie (nicht-signifikant ohne Defibrillatorfunktion, signifikant mit Defibrillatorfunktion), im Vergleich zur medikamentösen Therapie.

In unserem Patientenkollektiv erfüllten 18 (15%) Patienten die Kriterien, die von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren könnten. Erweitert man die Einschlusskriterien um die Patienten, die bereits mit einem ICD bzw. konventionellen Schrittmacher versorgt waren und/oder Vorhofflimmern als EKG-Grundrhythmus zeigten, kämen sogar 29 (24,2%) in Frage.

3.6 Follow-Up

3.6.1 Patientenkollektiv

Ergänzend erfolgte eine Nachbeobachtung des Patientenkollektivs vom 01. Januar 2001 bis zum 01. April 2009 (durchschnittlich 78 Monate). Von besonderem Interesse waren dabei die Mortalitätsrate, die Todesursache, die Implantation eines Defibrillators, Schrittmachers oder einer kardialen Resynchronisationstherapie, sowie die Durchführung einer Herztransplantation in diesem Zeitraum. Zur Datenerfassung wurden die Hausärzte bzw. die Patienten selbst telefonisch kontaktiert.

Von den am 01. Januar 2001 noch lebenden 113 Patienten konnten bei 85 (75,2%) die gewünschten Informationen eingeholt werden. Die übrigen 28 Hausärzte bzw. Patienten waren unter der angegebenen Telefonnummer nicht mehr erreichbar, andere Kontaktdaten waren ebenfalls nicht eruierbar.

3.6.2 Mortalität und Todesursachen

Im Subkollektiv der 85 Patienten verstarben 28 (32,9%) im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 78 Monaten. Dies ergibt mittels der Kaplan-Meier-Berechnung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 67,1%. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag dabei bei 92,9%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 72,9%.

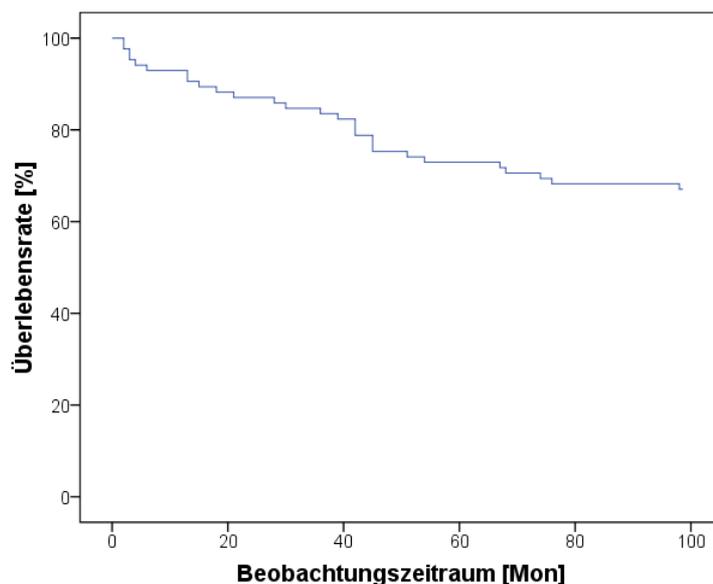


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Subkollektiv

Berücksichtigt man nur diejenigen Patienten, die keine Herztransplantation im Beobachtungszeitraum erhielten, ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 59,3%. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag dabei bei 91,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 62,7%.

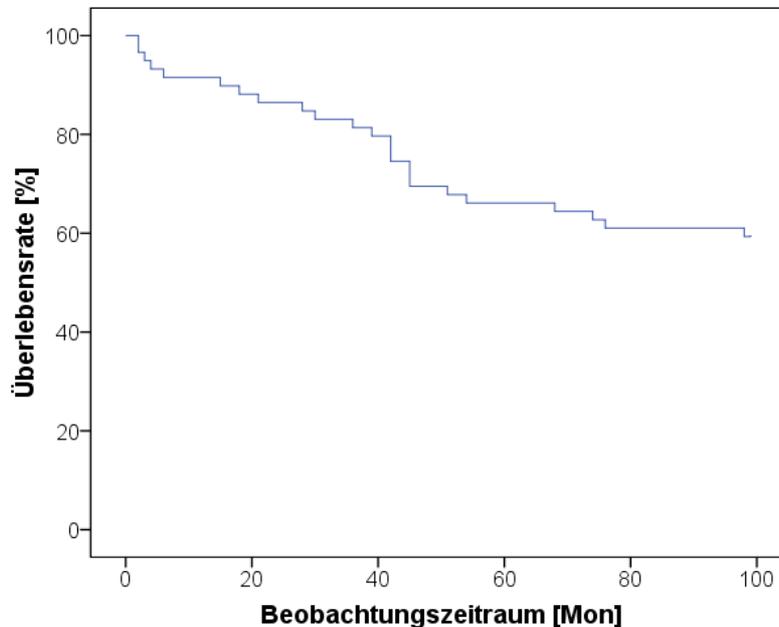


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten ohne HTx

Bezüglich der genauen Todesursache war eine verwertbare Information bei 24 (85,7%) der 28 Patienten möglich. Bei 19 (67,9%) Patienten war eine kardiale Genese ursächlich, wobei eine Differenzierung zwischen einem Myokardinfarkt, einer terminalen Herzinsuffizienz und/oder Rhythmusstörungen auf Grund der ungenauen Angaben nicht möglich war. Die übrigen Todesursachen sind in u.a. Diagramm veranschaulicht.

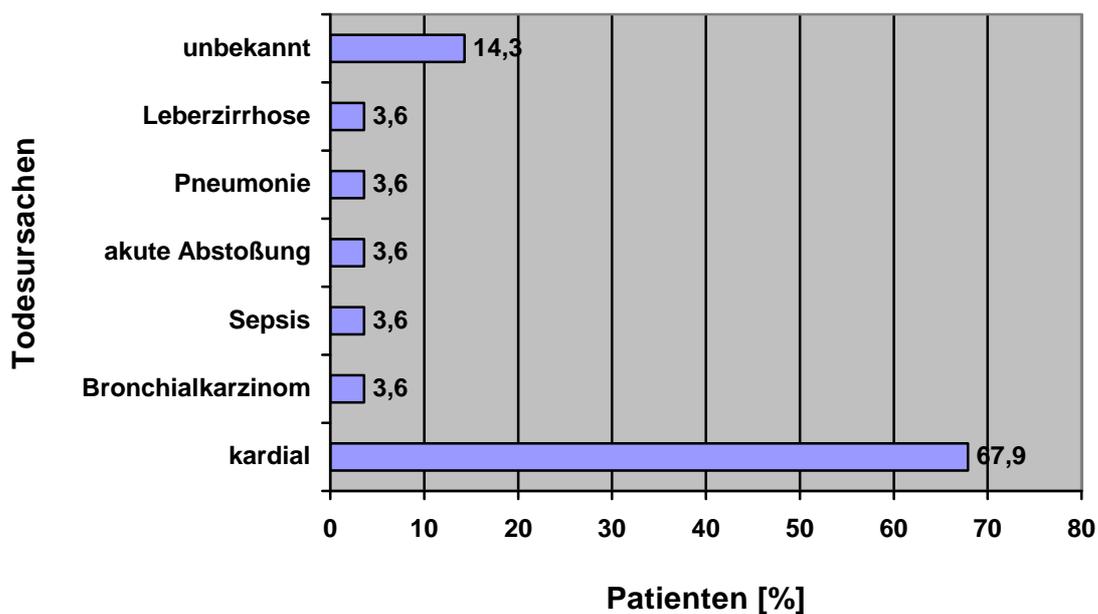


Abbildung 20: Todesursachen des Patientenkollektivs

3.6.3 Elektrische Therapieverfahren (SM/ICD/CRT) und HTx

Des Weiteren wurde nach der Implantation elektrischer Therapieverfahren (SM/ICD/CRT) und/oder der Durchführung einer Herztransplantation (HTx) gefragt. 5 (5,9%) Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum einen konventionellen Schrittmacher, 2 (2,4%) Patienten ein biventrikuläres System, ein Patient (1,2%) noch zusätzlich einen ICD. Bei 9 (10,6%) Patienten wurde ein ICD, bei 4 (4,7%) Patienten ein biventrikulärer Schrittmacher mit Defibrillatorfunktion (CRT-ICD) implantiert. Eine Herztransplantation wurde bei 15 (17,6%) Patienten durchgeführt, wobei 4 (4,7%) davon im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

	SM	CRT	ICD+CRT	ICD	CRT-ICD	HTx
Patienten [n]	5 (5,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	9 (10,6%)	4 (4,7%)	15 (17,6%)

Tabelle 16: SM/ICD/CRT/HTx im Follow-UP-Patientenkollektiv

3.6.4 Verkürzungsfraction und Mortalität

Zur Beurteilung, ob echokardiographische Parameter einen Einfluss auf die Überlebensrate haben, wurde der Zusammenhang zwischen der FS und der Mortalität näher beleuchtet. Hierzu wurden die transplantierten Patienten und diejenigen mit einer nicht kardialen Todesursache nicht berücksichtigt. Bei den übrigen 54 Patienten ergab sich in der statistischen Analyse mittels des Mann-Whitney-U-Tests eine Signifikanz ($p < 0,01$), d.h. die verstorbenen Patienten hatten eine statistisch signifikante schlechtere FS (14,6% vs. 20,7%).

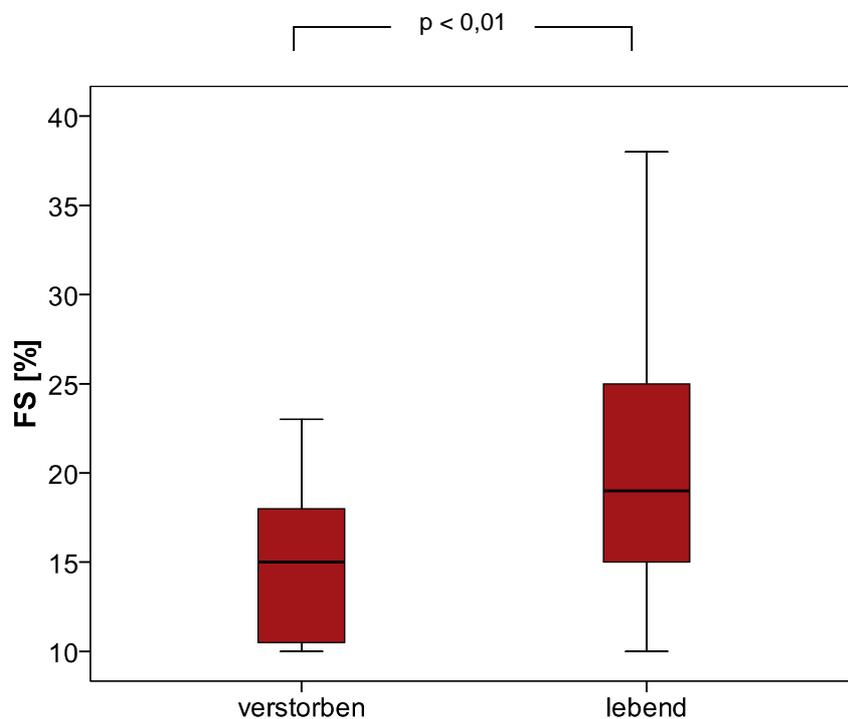


Abbildung 21: FS und Mortalität

Teilt man dieses Subkollektiv in zwei Gruppen (erhaltene linksventrikuläre Funktion (FS $\geq 25\%$) und eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion (FS $< 25\%$)) ergeben sich unterschiedliche Überlebensraten. Diejenigen mit einer FS $\geq 25\%$ zeigten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100,0%, die mit einer FS $< 25\%$ eine von 54,8%. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p < 0,05$).

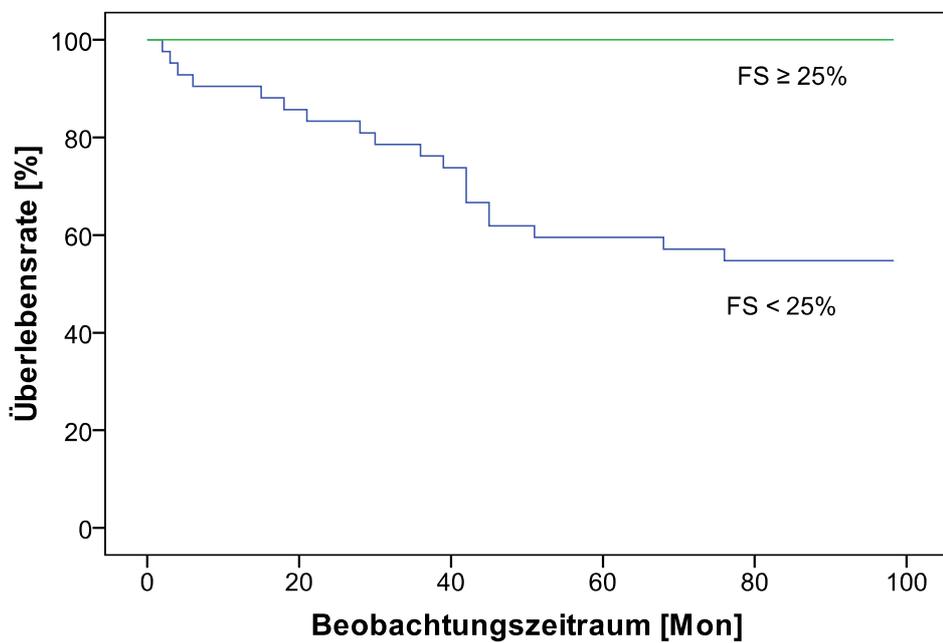


Abbildung 22: Kaplan-Meier bei FS $\geq 25\%$ und FS $< 25\%$

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung umfasste 120 konsekutive Patienten aus einer Prä-Herztransplantationsambulanz eines Universitätsklinikums. Die Altersstruktur des Patientenkollektivs war vergleichbar mit den Daten anderer Autoren. Nägele et al [74] stellten über mehrere Jahre die Charakteristika von elektiven Kandidaten für eine Herztransplantation zusammen. So wies dieses Kollektiv z.B. 1997 eine Altersstruktur von 53 +/- 12 Jahren auf. Bei anderen Studien war ein höherer Altersdurchschnitt zu finden. Gradaus et al [41] untersuchten 3.344 Patienten aus dem EURID-Register, die einen ICD erhielten. Der Altersdurchschnitt betrug dabei 61,1 +/- 12,1 Jahre. Dies war vergleichbar mit den Ergebnissen der MADIT- und MUSTT-Studie (63 und 66 Jahre) [39]. Hingegen war bei uns eine Alterstruktur von 51,2 +/- 9,9 Jahren zu finden. Der deutlich geringere Altersdurchschnitt verglichen mit einem Herzinsuffizienzkollektiv eines allgemeinen Krankenhauses ist in der Tatsache begründet, dass es sich um eine Spezialambulanz einer Universitätsklinik handelt. Deren Schwerpunkt liegt in der Beurteilung von elektiven Kandidaten für eine Herztransplantation, die im Allgemeinen jünger sind.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, erhält man den Eindruck, dass Männer ein höheres Risiko haben eine Herzinsuffizienz zu entwickeln als Frauen. Bei Bode-Schnurbus et al [10] machten die Männer 80% aller herzinsuffizienten Patienten aus, Gradman et al [42] sprechen von 83%. Auch in unserem Kollektiv waren die männlichen herzinsuffizienten Patienten mit 87,5% vertreten. Nach den Ergebnissen von Cowie et al, die eine Studienpopulation von 151.000 Menschen untersuchten, fand sich tatsächlich eine höhere Inzidenz bei der männlichen Bevölkerung (33% vs. 18%) [23].

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass die koronare Herzerkrankung die Hauptursache einer Herzinsuffizienz ist. So ist es nicht verwunderlich, dass die Patientenkollektive in der Literatur die ischämische Kardiomyopathie als Grunderkrankung am häufigsten aufweisen. Geht man von einem repräsentativen Kollektiv aus, waren bei Wilson et al [104] 52% der Patienten von einer ischämischen Kardiomyopathie betroffen, wohingegen nur 36% eine dilatative Kardiomyopathie aufwiesen. Higgins et al [47] untersuchten Patienten, bei denen sogar 67% eine

Ischämie als Grundlage ihrer Herzinsuffizienz hatten. In unserem Kollektiv fanden sich 40,8% Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, und nur 34,2% der Patienten mit einer ischämischen Ursache. Der hohe Anteil an Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie könnte daran liegen, dass die Ätiologie der Herzinsuffizienz nicht bei jedem Patienten näher untersucht wurde. So sind z.B. die rhythmogen bedingten Herzinsuffizienzen nicht gesondert berücksichtigt worden. Auffällig war auch der hohe Anteil an entzündlich bedingten Herzinsuffizienzen. Die Myokarditis ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild und ihre Prävalenz wird häufig unterschätzt [13]. Der hohe Anteil in unserem Kollektiv ist sicherlich in der Patientenstruktur eines Universitätsklinikums mit einem großen Einzugsgebiet begründet, in dem solche Patienten häufig betreut werden.

Die New York Heart Association hat eine klinische Klassifizierung der Herzinsuffizienz entwickelt, nach der sich die Mediziner weltweit richten. In den verschiedenen Studien bezüglich der Herzinsuffizienztherapie werden dabei meistens Patienten der NYHA-Klasse III oder IV untersucht, was mit einer fortgeschrittenen Erkrankung gleichzusetzen ist. Bei Teerlink et al [95] gehörten 58% der NYHA-Klasse III und 42% der NYHA-Klasse IV an, Gradaus et al [41] sprechen von 19,3% der Patienten in der NYHA-Klasse I, 54,9% in der NYHA-Klasse II, 20,9% in der NYHA-Klasse III und 1,1% in der NYHA-Klasse IV. Diese Daten aus der Literatur sind mit unseren nur schwer vergleichbar, weil in unserem Kollektiv keine eindeutige Zuordnung zu einem Stadium möglich war und Zwischenstufen zugelassen worden sind. Außerdem waren keine Patienten in der NYHA-Klasse IV zu finden, da diese sich häufig in stationärer und nicht ambulanter Behandlung befinden.

4.2 Ruhe-EKG

Ein Ruhe-EKG ist ein fester Bestandteil der Basisdiagnostik bei Herzinsuffizienz. Ein erster Hinweis für eine kardiale Dysfunktion ist die Herzfrequenz, die in unserem Kollektiv mit $75,4 \pm 16,6$ /min vergleichbar mit anderen Autoren ist [72]. Noch entscheidender ist jedoch der Herzrhythmus. So ist bei Vorhofflimmern eine regelrechte Vorhofkontraktion nicht zu gewährleisten, was mit einer Verschlechterung der Auswurfraction einhergeht. Diese wird durch die schnelle

ventrikuläre Herzfrequenz noch verstärkt. Außerdem wird die Entstehung von intrakardialen Thromben gefördert, die durch ein embolisches Geschehen z.B. zu einem Apoplex führen können. Bei herzinsuffizienten Patienten findet man eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern, wobei häufig die Differenzierung, was zuerst aufgetreten ist – die Herzinsuffizienz oder die Rhythmusstörung – schwierig ist. So wiesen in der CIBIS-II-Studie [17] 20% aller herzinsuffizienten Patienten Vorhofflimmern auf, in der GESICA-Studie waren es laut Doval et al [31] sogar 30%. Bei uns fanden sich vergleichbare Daten mit 20,0% der Patienten mit Vorhofflimmern, wohingegen 68,3% einen Sinusrhythmus zeigten. 0,8% der Patienten hatten Vorhofflattern, 10,8% zeigten eine regelrechte AV-sequentielle bzw. ventrikuläre Stimulation bei vorhandenem Schrittmacher oder ICD.

Ein weiteres Kriterium ist die zeitliche Dauer der einzelnen EKG-Intervalle, wobei die intraventrikuläre Erregungsausbreitung (=QRS-Dauer), eine der bedeutendsten ist. So betrug sie bei Kalahasti et al [55] 121 +/- 33 ms, in der DEFINITE-Studie [54] 115,1 ms. In unserem Patientenkollektiv war sie auf 130,2 +/- 37,0 ms erhöht. Ist die QRS-Dauer auf ≥ 120 ms verlängert, spricht man auch von einem Schenkelblock, was nach Casey et al [14] für etwa ein Drittel aller herzinsuffizienten Patienten zutrifft. Bode-Schnurbus et al [10] sprechen sogar von bis zu 50%. Diese hohe Inzidenz an Erregungsleitungsstörungen kommt durch die Transformation des geschädigten Myokards mit vermehrter Bindegewebsbildung und Zerstörung der Leitungsbahnen zustande. Bei Baldasseroni et al [4] zeigten 25,2% der Patienten einen Linksschenkelblock, 6,1% einen Rechtsschenkelblock und 6,1% andere intraventrikuläre Leitungsstörungen. In unserem Patientenkollektiv fand sich eine weitaus höhere Inzidenz an intraventrikulären Leitungsstörungen, was sich durch eine verlängerte mittlere QRS-Zeit andeutete. So war der Linksschenkelblock mit 38,3% vertreten, während der Rechtsschenkelblock und Linksanteriore Hemiblock mit 3,7% bzw. 9,3% vergleichbar mit den Daten aus der Literatur war. Der hohe Anteil an Blockbildern im gesamten Patientenkollektiv (67,3%) ist darin begründet, dass in unserer Untersuchung auch inkomplette Blockbilder berücksichtigt wurden.

In einer Untersuchung von Kreger et al [59], die Daten aus der Framingham-Studie verwendeten, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter und einer Zunahme der QRS-Dauer gezeigt werden. Dies konnte in unserem

Patientenkollektiv bestätigt werden, wobei bei der Betrachtung der Zunahme an Blockbildern in höherem Alter keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

4.3 Langzeit-EKG

Einer der bedeutendsten proarrhythmogenen Faktoren ist die Ischämie. Durch sie werden strukturelle Veränderungen des Myokards bzw. der kardialen Gefäße begünstigt, was zur Bildung von ektope Automatiezentren führen kann. So ist es nicht verwunderlich, dass die Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Inzidenz von ventrikulären Rhythmusstörungen vergesellschaftet ist [57].

Bereits 1984 konnten von Olshausen et al [78] in einem Studienkollektiv zeigen, dass 100% aller herzinsuffizienten Patienten ventrikuläre Extrasystolen hatten, ventrikuläre Tachykardien wurden bei 42% nachgewiesen. In den folgenden Jahren wurden diese Ergebnisse von verschiedenen Autoren bestätigt, wobei die Angaben für Couplets und ventrikuläre Tachykardien erheblich schwanken (17% bis 85%). In der nachfolgenden Tabelle sind einige Studien aufgeführt:

Literatur	Patienten [n]	VES [%]	Couplets [%]	VT [%]
von Olshausen et al (1984) [78]	60	100	78	42
Meinertz et al (1984) [64]	74	93	30	49
Gonska et al (1987) [40]	52	94	17	56
Neri et al (1987) [75]	65	95	15	45
Gradman et al (1989) [42]	295	14,2/h	59	36
Chetty et al (1990) [16]	24	90	30	55
Zehender et al (1992) [105]	30	100	27	27
DeMaria et al (1992) [30]	218	94	54	31
Teerlink et al (2000) [95]	1080	60, >30/h	85	61

Tabelle 17: Literaturübersicht: ventrikuläre Rhythmusstörungen bei herzinsuffizienten Patienten

Auch in unserer Subgruppenanalyse der 63 Patienten von denen Langzeit-EKGs ausgewertet wurden, zeigte sich eine hohe Inzidenz an ventrikulären Rhythmusstörungen (96,8%). So wiesen 68,3% der Patienten Couplets auf, 44,4% Salven und 17,5% zeigten VTs mit einer mittleren Frequenz von 153,8 +/- 20,8/min.

Aufgrund der unterschiedlichen Arrhythmiedefinitionen im deutschen und angloamerikanischen Sprachraum, wo der Begriff der Salve nicht geläufig ist, bekommt man den Eindruck, dass es eine Abweichung unserer Daten von denen aus der Literatur gibt. So liegen die Angaben bezüglich dem Vorkommen von ventrikulären Tachykardien viel höher als in unserem Kollektiv (27-61% vs. 17,5%), was aber in der fehlenden Differenzierung zwischen Salven und VTs begründet ist. Betrachtet man nur die Inzidenz der Salven (44,4%) stimmen die Daten mit anderen Autoren wieder überein.

Eine viel zitierte Einteilung von ventrikulären Rhythmusstörungen ist die Lown-Klassifikation. Dabei werden diese in verschiedene Schweregrade eingeteilt, die einen Hinweis auf die Prognose geben sollen. Diese Einteilung sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da nicht nur der Schweregrad der Rhythmusstörung, sondern auch die Häufigkeit und Symptomatik im Zusammenspiel mit der Art und dem Schweregrad der Herzerkrankung, die Prognose und Therapie ventrikulärer Arrhythmien bestimmen. Aus diesem Grund wurde diese Einteilung in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

4.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik und zur Verlaufskontrolle einer Herzinsuffizienz. Ein wichtiger Parameter ist hierbei die Verkürzungsfraktion (= fractional shortening = FS). Die Aussagekraft dieser Messgröße wird jedoch in der Literatur kontrovers beurteilt. So ist v.a. bei segmentalen Kontraktionsstörungen, wie sie bei der koronaren Herzerkrankung häufig vorkommen, ein Rückschluss auf die globale Ventrikelfunktion nicht uneingeschränkt zulässig [58]. Ein genauerer Verlaufsparemeter wäre die Bestimmung der Ejektionsfraktion (= EF) mittels der B-Bild-Echokardiographie. Diese setzt jedoch eine Messung in zwei orthogonal zueinander stehenden Schnittebenen

voraus (= planimetrisch), was im klinischen Alltag nicht in allen Fällen durchführbar war.

In unserem Kollektiv fand sich eine FS von 17,2%, was vergleichbar war mit den Daten von Nägele et al [74]. Eine weitere wichtige Messgröße ist die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD). Während dieser bei unserer Untersuchung bei 69,8 +/- 9,3 mm lag, konnten Wilson et al einen LVEDD von 62 +/- 10 mm [104] und Grimm et al einen LVEDD von 66 +/- 7 mm [44] zeigen.

Mittels der Dopplerechokardiographie ist die Beurteilung der Herzklappenfunktion möglich. In unserer Untersuchung konnte bei 106 Patienten (88%) ein Vitium nachgewiesen werden, wobei die Mitralsuffizienz mit 94,3% am häufigsten vertreten war. Dies ist nicht verwunderlich, denn eine linksventrikuläre Dilatation geht meist mit diesem Klappenvitium einher. In der Literatur sind bezüglich der Inzidenz von Klappenfehlern keine zuverlässigen Daten zu finden.

4.5 Korrelation von hämodynamischen und elektrokardiographischen Parametern

Nach der allgemeinen Betrachtung der hämodynamischen und elektrokardiographischen Parameter bei herzinsuffizienten Patienten wurden Zusammenhänge zwischen diesen untersucht.

4.5.1 Verkürzungsfraction und Linksschenkelblock

Bei einer Untersuchung von 300 Patienten von Talreja et al [94] konnte gezeigt werden, dass ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Linksschenkelblock und einer eingeschränkten systolischen Funktion besteht. Diese Ergebnisse konnten in unserer Untersuchung bestätigt werden, in der die Patienten mit einem Linksschenkelblock signifikant häufiger eine schlechtere FS zeigten (14,9% vs. 18,4%). Somit kann diese intraventrikuläre Leitungsstörung ohne Kenntnis der Echokardiographieparameter bereits einen Hinweis auf eine kardiale Dysfunktion geben.

4.5.2 Verkürzungsfraction und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Die Angaben in der Literatur bezüglich des Zusammenhangs zwischen hämodynamischen Parametern und der Inzidenz von Rhythmusstörungen sind

kontrovers. Grimm et al [44] untersuchten verschiedene Risikofaktoren für ventrikuläre Arrhythmien, wobei sich eine eingeschränkte systolische Funktion als der wichtigste proarrhythmogene Faktor herausstellte. Diese Ergebnisse konnten in der MADIT-II-Studie bestätigt werden [67]. Auch in unserer Untersuchung wiesen Patienten mit Rhythmusstörungen tatsächlich eine signifikant niedrigere FS auf (16,0% vs. 19,9%) Bei DeMaria et al [30] konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen ventrikulären Rhythmusstörungen und hämodynamischen Parametern gezeigt werden.

4.5.3 Linksschenkelblock und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Durch eine intraventrikuläre Leitungsstörung ändert sich zwar die Erregungsleitung im Herzen, die Inzidenz von ventrikulären Rhythmusstörungen scheint dadurch aber nicht signifikant beeinflusst zu werden. So wurden in unserem Subkollektiv (63 Patienten mit Langzeit-EKG) bei Denjenigen mit einem Linksschenkelblock nicht statistisch signifikant häufiger auch höhergradige Rhythmusstörungen gefunden. Dies konnte von Bode-Schnurbus et al [10] bestätigt werden.

4.5.4 Linksschenkelblock und Mitralinsuffizienz

In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Mitralinsuffizienz statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit Linksschenkelblock auftritt als bei denjenigen ohne Linksschenkelblock. In der Literatur sind diesbezüglich keine Studien zu finden. Eine Erklärung hierfür wäre, dass es durch die strukturellen Veränderungen des Myokards (Remodeling) bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer gestörten Reizleitung kommt, und somit zu einer interventrikulären Asynchronie. Eine funktionelle Mitralregurgitation ist somit begünstigt.

4.6 Messtechnische Parameter in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Die häufigsten Grunderkrankungen der Herzinsuffizienz sind die dilatative und ischämische Kardiomyopathie. Ob sich unterschiedliche elektrokardiographische und echokardiographische Parameter in Abhängigkeit von der Grunderkrankung eruieren lassen, und damit verschiedene Therapiekonzepte entwickelt werden können, sollte die vorliegende Untersuchung zeigen.

4.6.1 Sinusrhythmus und Vorhofflimmern

Man geht man davon aus, dass ca. 10-30% aller Patienten mit Herzinsuffizienz chronisches Vorhofflimmern haben [36]. Genaue Angaben bezüglich einer Differenzierung in ischämische und dilatative Kardiomyopathie lassen sich jedoch in der Literatur nicht finden. Dies liegt daran, dass die koronare Herzerkrankung oft als Ursache des Vorhofflimmerns angesehen wird, und somit ein anderer Ansatz den Studien zu Grunde liegt. Betrachtet man die dilatative Kardiomyopathie, so konnten Grimm et al [44] in ihrem Patientenkollektiv eine Prävalenz von 76,7% an Sinusrhythmus und 23,3% an Vorhofflimmern feststellen. In unserer Untersuchung konnte ein höherer Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern in der Gruppe mit dilatativer Kardiomyopathie gefunden werden (35,0% vs. 17,9%), wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war.

Ob eine Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle nebst Antikoagulation zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz beiträgt, war in der Vergangenheit Gegenstand vieler Studien. So konnte in der AF-CHF-Studie [83] keine Überlegenheit eines Therapieverfahrens bei Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig von der Grunderkrankung nachgewiesen werden. Neuere interventionelle Techniken wie z.B. die primäre Katheterablation oder die AV-Knotenablation mit Schrittmacherimplantation zeigten zwar eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, bei jedoch hohem technischen Aufwand kann v.a. bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung bisher keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden.

Generelle Unterschiede in der Behandlung des Vorhofflimmerns bei Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie lassen sich bisher nicht ableiten.

4.6.2 Linksschenkelblock

In einer Untersuchung von Duncan et al [32] konnte in 40% der Fälle mit dilatativer Kardiomyopathie und in 33% der Fälle mit ischämischer Kardiomyopathie ein Linksschenkelblock gefunden werden. Diese Daten waren mit unserer Untersuchung vergleichbar (42,8% bei DCM und 41,5% bei ICM). In der COMPANION-Studie [11] konnte gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit einer dilatativen als auch mit einer ischämischen Kardiomyopathie mit einer QRS-Verbreiterung von ≥ 120 ms von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren. Dieses Ergebnis wurde von

Molhoek et al [69] bestätigt, die eine Verbesserung von hämodynamischen Parametern als auch eine gleichwertige Überlebensrate in beiden Patientengruppen feststellten. Somit können diese Patienten unabhängig von der Grunderkrankung diesem Therapieverfahren zugeführt werden.

4.6.3 Verkürzungsfraction

In der CIBIS-II-Studie [17] wurde im Patientenkollektiv eine durchschnittliche FS von 15,5% unabhängig von der Grunderkrankung gefunden, bei DeMaria et al [30] konnte bei Patienten mit DCM eine FS von 15 +/- 6% gefunden werden. Genauere Angaben zur FS bei ICM sind in der Literatur nicht zu finden, da in den Studien, die eine koronare Herzerkrankung betreffen, häufig eine Koronarangiographie durchgeführt wurde und somit die Ejektionsfraction gemessen wurde. Ein signifikanter Unterschied der FS in Abhängigkeit von der Grunderkrankung ließ sich in unserer Untersuchung nicht feststellen

4.6.4 Mitralinsuffizienz

Eine funktionelle Mitralinsuffizienz ist durch die veränderte Anatomie des linken Ventrikels bei Herzinsuffizienz (Gefügedilatation) sehr häufig. Daneben kann die Mitralklappe auch durch eine Ischämie zusätzlich geschädigt sein [26]. In einer Studie von Ngaage et al [76] konnte bei bis zu 40% der Patienten mit DCM eine Mitralinsuffizienz nachgewiesen werden. Diese Zahlen differieren erheblich von unserer Untersuchung (94% bei DCM). Dies liegt daran, dass in der Literatur erst höhergradige Insuffizienzen (\geq Grad II) beachtet werden, während in unserer Untersuchung schon eine Mitralinsuffizienz Grad I berücksichtigt wurde. Außerdem kommt dieses Klappenvitium bei Patienten mit DCM signifikant häufiger vor als bei Patienten mit ICM (94% vs 71%), was an der veränderten Geometrie des linken Ventrikels liegen könnte. Genaue diesbezügliche Studien sind bisher nicht veröffentlicht worden. Ein Rückschluss auf unterschiedliche Therapiemodalitäten, z.B. Bevorzugung der kardialen Resynchronisationstherapie bei DCM-Patienten zur Verbesserung der mitralen Regurgitation, konnte bisher nicht abgeleitet werden.

4.7 ICD und kardiale Resynchronisationstherapie im Patientenkollektiv

Die wichtigsten Studien bezüglich einer Primärprävention des plötzlichen Herztodes sind die MADIT-II- und SCD-Heft-Studie. In ihnen konnte eine signifikante Senkung der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. So wurde in der MADIT-II-Studie [67] die Mortalität für die Patienten mit einem ICD um 31% gesenkt, wohingegen die SCD-Heft-Studie [6] eine Senkung um 23% zeigen konnte. Anhand dieser Ergebnisse wäre es wünschenswert, möglichst viele Patienten von diesen Therapieverfahren profitieren zu lassen, und damit eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Erhöhung der Überlebenschancen zu erreichen. Wendet man die Einschlusskriterien dieser Studien in unserem Patientenkollektiv an, so kämen laut MADIT-II 12,5% und laut SCD-Heft sogar 48,3% der Patienten für eine ICD-Implantation in Frage.

Bei der kardialen Resynchronisationstherapie ist die COMPANION-Studie zu nennen, die eine nicht-signifikante Senkung der Mortalität um 24% bei den Patienten mit CRT ohne Defibrillatorfunktion und eine signifikante Senkung der Mortalität um 36% bei den Patienten mit CRT und Defibrillator erreichen konnte [52]. In der CARE-HF-Studie konnte eine signifikante Senkung der Mortalität um 37% unabhängig von einer zusätzlichen Defibrillatortherapie gezeigt werden [19].

Auch in unserem Kollektiv erfüllten 15% der Patienten die Einschlusskriterien bzgl. der o.a. Studien. Berücksichtigt man auch diejenigen Patienten, die bereits mit einem konventionellen Schrittmacher oder einem ICD versorgt waren und somit eine Aufrüstung der Systeme in Frage käme, und zusätzlich die Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern als EKG-Grundrhythmus, könnten 24,2% der Patienten von einer CRT profitieren. In der MUSTIC-Studie [62] wurde eine Verbesserung von hämodynamischen Parametern für Patienten mit Vorhofflimmern nachgewiesen, so dass eine diesbezügliche Empfehlung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aufgenommen wurde [61].

Zusammenfassend könnte ein großer Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz von der ICD-Implantation und/oder der CRT profitieren. Die Erhebung wichtiger Parameter aus Elektrokardiographie und Echokardiographie ist somit unerlässlich, um eine schnelle Zuführung der Patienten zu diesen Therapieverfahren zu ermöglichen.

4.8 Follow-Up

In unserem Patientenkollektiv konnte in einem Zeitraum von durchschnittlich 78 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 67,1% erreicht werden, wobei die 1-Jahres-Überlebensrate bei 92,9% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 72,9% lag. Mullens et al [71] fanden bei herzinsuffizienten Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 77%, bei Tribouilloy et al [101] lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 43%. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen somit in unserem Kollektiv viel höher, was sicherlich an den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien liegt. So waren bei uns auch Patienten mit NYHA-Klasse I zu finden, d.h. einer geringeren Ausprägung des Krankheitsgrades, was mit einer geringeren Mortalität einhergeht. Außerdem wurden in den meisten Untersuchungen die transplantierten Patienten zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit aus den Studien ausgeschlossen, die wir jedoch bei der Berechnung der Überlebensraten berücksichtigt haben. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei den nicht transplantierten Patienten nur noch bei 62,7%.

Bezüglich der Todesursachen waren im Patientenkollektiv nur sehr ungenaue Angaben möglich, was an den gegebenen Strukturen in Deutschland liegt. So wird zwar jährlich eine Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes herausgegeben [91], die Daten beruhen jedoch auf den ärztlichen Angaben auf den Totenscheinen, die häufig ungenau sind. Hinzu kommt die geringe Rate an klinischen Obduktionen (aktuell ca. 3% [45]), die eine genauere Abklärung möglich machen würden. Diesbezügliche statistische Berechnungen sind somit häufig nicht aussagekräftig.

Eine Herztransplantation wurde bei unserem Kollektiv bei 17,6% der Patienten durchgeführt, was vergleichbar mit der Literatur ist [92]. 5,9% wurden mit einem konventionellen Schrittmacher, 10,6% mit einem ICD versorgt. 8,2% erhielten eine kardiale Resynchronisationstherapie (z.T. mit Defibrillatorfunktion), was deutlich unter dem Prozentsatz, der in Frage kommenden Patienten für diese Therapie liegt (24,2%). Dies ist zum einen in der Tatsache begründet, dass einige Patienten eine Herztransplantation erhielten bevor eine Resynchronisationstherapie diskutiert werden konnte. Zum Anderen war zur Zeit der Datenerhebung die biventrikuläre Stimulation noch kein etabliertes Therapieverfahren. Hinzu kommt, dass einige Patienten nicht in einer kardiologischen Spezialambulanz weiter betreut wurden, und

somit die Möglichkeit eines biventrikulären Schrittmachers nicht in Betracht gezogen wurde.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um prognostische Marker für die Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten zu verifizieren bzw. geeignete Kandidaten für eine Herztransplantation zu finden. Besonders die Ejektionsfraktion fand großen Anklang. So war vor allem der Vergleich der Mortalität bei eingeschränkter EF vs. normaler EF Gegenstand dieser Untersuchungen. Während Somaratne et al [90] in einer Metanalyse verschiedener Studien eine geringere Mortalität bei denjenigen Patienten mit einer normalen Ejektionsfraktion fanden, konnten Tsuchihashi et al [102] keinen Überlebensvorteil nachweisen. In unserer Untersuchung wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit einer FS \geq 25% gefunden. Einschränkend muss an dieser Stelle jedoch erwähnt werden, dass in unserer Untersuchung wie bereits in 4.4 ausgeführt, die Verkürzungsfraction (FS) und nicht die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt wurde. Außerdem sollte das Ergebnis in der Hinsicht kritisch betrachtet werden, ob noch andere Einflussgrößen wie z.B. Alter, unterschiedliche medikamentöse Therapie, etc. die statistische Aussagekraft einschränken könnten.

5 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, was sowohl weitreichende medizinische als auch ökonomische Folgen hat. Berücksichtigt man die Altersstruktur in der Gesamtbevölkerung und die zunehmende Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz im Alter, bekommt man einen Eindruck davon, welche Kosten in Zukunft unser Gesundheitssystem belasten werden. Die Problematik wird durch die verbesserten Behandlungsstrategien beim akuten Myokardinfarkt und die damit resultierende geringere Mortalitätsrate noch weiter verstärkt werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, ein Patientenkollektiv mit dem Symptomkomplex der Herzinsuffizienz anhand anamnestischer und epidemiologischer Daten zu charakterisieren. Besonderer Wert wurde dabei auf die Parameter aus Untersuchungsverfahren wie der Ruhe-Elektrokardiographie, Langzeit-Elektrokardiographie und Echokardiographie gelegt. Diese Ergebnisse wurden mit ähnlichen Untersuchungen in der medizinischen Literatur verglichen. Außerdem wurde der Einfluss der Grunderkrankung (dilatative vs. ischämische Kardiomyopathie) auf die o.a. Parameter untersucht, sowie die neuesten elektrischen Therapieverfahren (ICD und CRT) näher beleuchtet. Abschließend erfolgte eine Langzeitbeobachtung des Patientenkollektivs, wobei besonderer Augenmerk auf die Mortalität und diesbezügliche prädiktive Faktoren gelegt wurde.

Das Studienkollektiv bestand aus 120 konsekutiven Patienten (105 Männer und 15 Frauen) im Alter von $51,2 \pm 9,9$ Jahren, die sich zwischen dem 1. August 1999 und 31. Dezember 2000 in der Prä-Herztransplantationsambulanz eines Universitätskrankenhauses vorstellten. Die Grunderkrankungen waren hauptsächlich die primäre dilatative Kardiomyopathie (40,8%) und die sekundäre Kardiomyopathie durch eine koronare Herzerkrankung (34,2%). Anamnestisch gaben die Patienten als wichtigste Symptome Belastungsdyspnoe (74,2%), Schwindel (48,3%) und Nykturie (40,0%) an.

Im Ruhe-EKG wurde eine mittlere Herzfrequenz von $75,4 \pm 16,6$ /min festgestellt, 68,3% der Patienten zeigten einen Sinusrhythmus, 20,0% wiesen Vorhofflimmern und 0,8% Vorhofflattern auf. 7,5% zeigten eine Schrittmacher-Stimulation (bei 1,7% AV-sequentiell, bei 4,2% ventrikulär bei Vorhofflimmern, bei 1,7% ventrikulär bei Sinusrhythmus), bei 3,3% wurde eine ICD-Stimulation nachgewiesen (1,7% AV-

sequentiell, 0,8% ventrikulär bei Vorhofflimmern, 0,8% ventrikulär bei Sinusrhythmus). Bei der Betrachtung der intraventrikulären Leitungsstörungen konnte bei 38,3% ein Linksschenkelblock und bei 32,7% kein Blockbild festgestellt werden. Ein AV-Block Grad I wurde bei 17,5% nachgewiesen. Eine Zunahme der QRS-Dauer mit dem Alter konnte in unserer Untersuchung bestätigt werden.

Bei 63 Patienten wurde ergänzend ein Langzeit-EKG ausgewertet. Die maximale mittlere Herzfrequenz lag bei $130,7 \pm 31,0$ /min und die minimale mittlere Herzfrequenz bei $50,8 \pm 12,4$ /min. Der Sinusrhythmus war mit 68,3% der am häufigsten zu beobachtende Herzrhythmus, gefolgt von 20,6% der Patienten mit Vorhofflimmern, 1,6% zeigten Vorhofflattern, 1,6% intermittierendes Vorhofflimmern und 7,9% eine regelrechte AV-sequentielle bzw. ventrikuläre Stimulation bei einem Schrittmacher bzw. ICD. Von besonderem Interesse waren die ventrikulären Rhythmusstörungen, die in Form von VES bei 61 Patienten (96,8%) nachgewiesen werden konnten. Immerhin 43 Patienten (68,3%) zeigten Couplets, und bei 20 Patienten (31,7%) fanden sich Bigeminie. Salven und ventrikuläre Tachykardien wurden gesondert betrachtet. So konnten bei 28 Patienten (44,4%) Salven mit einer Herzfrequenz von $136,8 \pm 28,5$ /min entsprechend einer Zykluslänge von $456,4 \pm 87,5$ ms festgestellt werden. Bei 8 Patienten (17,5%) fanden sich nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien mit einer mittleren Herzfrequenz von $153,8 \pm 20,8$ /min. Außerdem wurde bei einem Patienten eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie über 2 Minuten mit einer Herzfrequenz von 160/min entsprechend einer Zykluslänge von 375 ms nachgewiesen.

Das wohl wichtigste Diagnostikverfahren bei der Herzinsuffizienz ist die Echokardiographie, mittels derer eine Bestimmung der Dimensionen der Herzhöhlen, der Verkürzungsfraktion und der Herzklappenfunktion erfolgte. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (=LVEDD) lag bei $69,8 \pm 9,3$ mm, die Verkürzungsfraktion (= fractional shortening) bei $17,2 \pm 6,0$ %. Ein Herzklappenvitium konnte bei 106 Patienten (88%) nachgewiesen werden, wobei 29 Patienten (24,2%) zwei Vitien, und drei Patienten (2,5%) drei Vitien gemeinsam zeigten.

Nach Erhebung der wichtigsten Daten aus dem Ruhe-EKG, Langzeit-EKG und der Echokardiographie, wurde nach Zusammenhängen der verschiedenen Parameter gefahndet.

So zeigte sich bei Patienten mit höhergradigen Rhythmusstörungen eine hoch signifikante niedrigere Verkürzungsfraktion als bei denjenigen ohne Rhythmusstörungen. (16,0% vs. 19,9%, $p < 0,001$). Das gleiche Ergebnis wurde bei Patienten mit Linksschenkelblock nachgewiesen (14,9 vs. 18,4%, $p < 0,001$).

Bei der Betrachtung der Herzklappenfunktion konnte gezeigt werden, dass das häufigste Klappenvitium - die Mitralinsuffizienz - statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit Linksschenkelblock als bei Patienten ohne Linksschenkelblock (95% vs. 77%) auftritt, was eine zusätzliche Verschlechterung der kardialen Funktion bedingen kann.

Ferner wurde der Einfluss der Grunderkrankung (DCM vs. ICM) auf messtechnische Parameter untersucht. Es ließ sich weder beim Herzrhythmus (Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern), bei intraventrikulären Leitungsstörungen (Linksschenkelblock) noch bei echokardiographischen Parametern (Verkürzungsfraktion) ein signifikanter Unterschied feststellen. Einzig die Mitralinsuffizienz fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit DCM.

Bereits in der Einleitung wurden neue Therapieverfahren zur Verbesserung der Lebensqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz erwähnt (z.B. CRT, ICD). Unsere Untersuchung konnte zeigen, dass mit der Erhebung der wichtigsten Parameter aus Elektrokardiographie und Echokardiographie sowie einer genauen Anamnese, eine schnelle Zuführung der Patienten zu diesen Therapiemodalitäten möglich ist.

Abschließend erfolgte eine Langzeitbeobachtung über durchschnittlich 78 Monate (1. Januar 2001 bis 1. April 2009) bei 85 (75,2%) Patienten, deren Kontaktdaten verfügbar waren. Die Gesamtüberlebensrate lag in diesem Subkollektiv bei 67,1%. Die Todesursachen waren dabei hauptsächlich kardialer Genese. Die Verkürzungsfraktion war bei den verstorbenen Patienten statistisch signifikant niedriger als bei den Überlebenden (14,6% vs 20,7%, $p < 0,01$).

5,9% erhielten einen konventionellen Schrittmacher, 10,6% einen ICD und 17,6% eine Herztransplantation. 2,4% wurden mit einem biventrikulären Schrittmacher,

1,2% zusätzlich mit einem ICD und 4,7% mit einem Aggregat aus einem biventrikulären Schrittmacher und einem ICD (CRT-ICD) versorgt.

Die geringen Implantationsraten der elektrischen Therapiemöglichkeiten sind darin begründet, dass v.a. die kardiale Resynchronisationstherapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch kein etabliertes Verfahren war. Bei den enormen wissenschaftlichen Fortschritten in diesem Gebiet besteht die Hoffnung, dass die Lebensqualität und die Überlebensrate bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weiter gesteigert werden können.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abraham WT, Fisher AWG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR et al. *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). Cardiac resynchronization in chronic heart failure.*
N Engl J Med 2002; 346: 1845-53

- [2] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C et al. Pacing therapies in congestive heart failure (PATH-CHF) Study group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2026-33

- [3] Baig MK, Mahon N, McKenna WJ, Caforio ALP, Bonow RO et al. *The pathophysiology of advanced heart failure.*
Am Heart J 1998; 135: S216-S230

- [4] Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N et al. *A left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on congestive heart failure.*
Am Heart J 2002; 143: 398-405

- [5] Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, et al. *Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT).*
Circulation 2002; 105:1453-58

- [6] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure.*
N Engl J Med 2005; 352: 225-37

- [7] Barnard CN. *Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape town.*
Am J Cardiol 1968; 22(4): 584-96
- [8] Bellorini M. *Is sudden death related to ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure?* L`information Cardiologique 1996; 20: 50-51
- [9] Bethge K.P., Gonska B.-D. *Langzeit-Elektrokardiographie, 3. Auflage,* Springer-Verlag, Berlin, 1996
- [10] Bode-Schnurbus I, Böcker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A et al. *QRS-duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure.* Heart 2003; 89: 1157-62
- [11] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA et al. *Cardiac-Resynchronization therapy with or without an implantable Defibrillator in advanced chronic heart failure.*
N Engl J Med 2004; 350: 2140-50
- [12] Buz S, Drews T, Weng Y, Muller J, Hummel M, Loebe M, Hetzer R. *Heart transplantation after mechanical circulatory support.*
Trans Proc 2000; 32: 583-84
- [13] Caforio AL, McKenna WJ. *Recognition and optimum management of myocarditis.* Drugs 1996; 52(4): 515-25
- [14] Casey C, Knight BP. *Cardiac resynchronization pacing therapy.*
Cardiology 2004; 101: 72-78
- [15] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.*
N Engl J Med 2001; 344: 873-80
- [16] Chetty S, Mtha AS. *Arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. A preliminary study.* Afr Med J 1990; 77: 190-93

- [17] CIBIS-II-Investigators and Committees. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*. Lancet 1999; 353: 9-13
- [18] Cleland JGF, Clark A. *Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials*. Am J Cardiol 1999; 83: 112D-119D
- [19] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N et al. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med 2005; 352: 1539-49
- [20] Colluci WC, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E. (hrsg.): *Heart disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 1997
- [21] Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Green MS et al. *Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): study design and organization*. Am J Cardiol 1993; 72(suppl): 103F-108F
- [22] Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA et al. *The epidemiology of heart failure*. Eur Heart J 1997; 18: 208-25
- [23] Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. *Incidence and aetiology of heart failure*. Eur Heart J 1999; 20: 421-28
- [24] Cowie MR. *Annotated references in epidemiology*. Eur Heart J Fail 1999; 1: 101-07
- [25] Custo med GmbH. *Arrhythmie-Definitionen der Langzeit-EKG-Geräte custo tera 100 und 500*
- [26] Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P et al. *Klappenvitien im Erwachsenenalter*. Clin Res Cardiol 2006; 95: 620-41

- [27] Dargie HJ, McMurray JJV, McDonagh TA. *Heart Failure - implications of the true size of the problem.* J Int Med 1996; 239: 309-15
- [28] DeBakey ME. *Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience.* Am J Cardiol 1971; 27: 3-11
- [29] DelMarReynolds GmbH. Arrhythmie-Definitionen der Langzeit-EKG-Geräte Pathfinder 400 und 600
- [30] DeMaria R, Gavazzi A, Caroli A, Ornetto R, Biagini A, Camerini F. *Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark.* Am J Cardiol 1992; 69: 1451-57
- [31] Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. *Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure.* Lancet 1994; 344: 493-98
- [32] Duncan AM, Francis DP, Gibson DG, Henein MY. *Differentiation of ischemic from nonischemic cardiomyopathy during dobutamin stress by left ventricular long-axis function.* Circulation 2003; 108: 1214-20
- [33] Eggeling T, Osterhues Hans-H: Langzeit-EKG-Kompendium, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1992
- [34] ELAmedical. Arrhythmie-Definitionen der Langzeit-EKG-Geräte Syneview und Synesis
- [35] Erdmann E. (hrsg.): Klinische Kardiologie, 5. Auflage. Springer, Berlin, 2000
- [36] Faber TS, Zehender M. *Therapie kardialer Arrhythmien bei Herzinsuffizienz.* Ther Umsch 2000; 57: 324-32
- [37] Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G. *Thoratec VAD system as a bridge to heart transplantation.* J Heart Transplant 1990; 9: 415-23

- [38] Frazier OH, Dowling RD, Gray LA Jr., Shah NA, Pool T, Gregoric I. *The total artificial heart: where we stand.* *Cardiology* 2004; 101: 117-21
- [39] Gold MR, Nisam S. *Primary prevention of sudden cardiac death with Implantable Cardioverter Defibrillators: Lessons learned from MADIT and MUSTT.* *PACE* 2000; 23[Pt.II]: 1981-85
- [40] Gonska BD, Bethge KP, Kreuzer H. *Spontaneous and stimulus-induced arrhythmia behaviour in dilated cardiomyopathy.* *Z Kardiol* 1987; 76: 546-53
- [41] Gradaus R, Block M, Brachmann J, Breithardt G, Huber HG et al. *Mortality, Morbidity and complications in 3.344 patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the German ICD Registry Eurid.* *PACE* 2003; 26[Pt.I]: 1511-18
- [42] Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B et al. *Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure.* *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70
- [43] Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER et al for the MADIT-II Investigators. *Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II).* *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 1459-65
- [44] Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. *Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy.* *Circulation* 2003; 108: 2883-91
- [45] Groß D, Esser A, Knoblauch H, Tag B (hrsg.): *Tod und toter Körper. Der Umgang mit dem Tod und der menschlichen Leiche am Beispiel der klinischen Obduktion,* University Press, Kassel, 2007
- [46] *Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the ACC/AHA task force on practice guidelines.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-98

- [47] Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA et al. *Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1454-59
- [48] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. *The epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 6A-13A
- [49] Hoppe UC, Erdmann E. *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. Z Kardiol 2001; 90: 218-37
- [50] Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P et al. *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. Z Kardiol 2005; 94: 498-509
- [51] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth official report-1998*. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 656-68
- [52] Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH et al. *Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren*. Clin Res Cardiol 2006; 95: 696-708
- [53] Just H. *Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz*. Ther Umsch 2000; 57(5): 313-20
- [54] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP et al. *Prophylactic Defibrillator Implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med 2004; 350: 2151-58
- [55] Kalahasti V, Nambi V, Martin DO, Lam CT, Yamada D et al. *QRS Duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias*. Am J Cardiol 2003; 92: 798-803
- [56] Kherani AR, Maybaum S, Oz MC. *Ventricular assist devices as a bridge to transplant or recovery*. Cardiology 2004; 101: 93-103

- [57] Klein RM, Vester EG, Perings C, Ganschow U, Strauer BE. *Herzrhythmusstörungen bei primären und sekundären Formen der Kardiomyopathie*. Internist 1996; 37: 18-33
- [58] Köhler E. *Klinische Echokardiographie, Lehrbuch und Videoatlas*, 5. Auflage. Enke im Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2001
- [59] Kreger BE, Anderson KM, Kannel WB. *Prevalence of intraventricular block in the general population: The Framingham Study*. Am Heart J 1989; 117: 903-10
- [60] Lee R, Hoercher KJ, McCarthy PM. *Ventricular reconstruction surgery for congestive heart failure*. Cardiology 2004; 101: 61-71
- [61] Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. *Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie*. Z Kardiol 2005; 94: 704-20
- [62] Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S et al. *Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 111-18
- [63] Marquette Hellige GmbH, GE medical systems company. CardioSoft-Holter Langzeit-EKG-System Version 1.11 Gebrauchsanweisung (September 2000)
- [64] Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechthold H, Stienen U, Pop T, v. Leitner ER, Andresen D, Meyer J. *Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1984; 53: 902-07
- [65] Meinertz T, Zehender M, Hohnloser S, Geibel A. *Atlas der klinischen Langzeit-Elektrokardiographie*. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart – New York, 1990

- [66] Minami K, El-Banayosy A, Sezai A, Arusoglu L, Sarnowsky P et al. *Morbidity and outcome after mechanical ventricular support using Thoratec, Novacor, and HeartMate for bridging to heart transplantation.* Art Org 2000; 24 (6): 421-26
- [67] Moss AJ, Zarebra W, Hall WJ et al. *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction.* N Engl J Med 2002; 346: 877-83
- [68] Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E et al. *Effectiveness of reynchronization therapy in patients with end-stage heart failure.* Am J Cardiol 2002; 90: 379-82
- [69] Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. *Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy.* Am J Cardiol 2004; 93: 860-63
- [70] Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT et al. *Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study.* Eur Heart J 1999; 20: 447-55
- [71] Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Taylor DO, Starling RC et al. *Prognostic evaluation of ambulatory patients with advanced heart failure.* Am J Cardiol 2008; 101: 1297-302
- [72] Muntwyler J, Abetei G, Gruner C, Follath F. *One-year mortality among unselected outpatients with heart failure.* Eur Heart J 2002; 23: 1861-66
- [73] Muntwyler J. *Epidemiologie der Herzinsuffizienz.* Ther Umsch 2000; 57(5): 279-83

- [74] Nägele H, Rödiger W. *Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation.*
J Heart Lung Transplant 1999; 18: 869-76
- [75] Neri R, Mestroni L, Salvi A, Pandullo C, Camerini F.
Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: efficacy of amiodarone.
Am Heart J 1987; 113: 707-15
- [76] Ngaage DL, Schaff HV. *Mitral valve surgery in non-ischemic cardiomyopathy.* J Cardiovasc Surg 2004; 45: 477-86
- [77] Nienaber C. Herzinsuffizienz. In: Baenkler H.-W., Fritze D, Fueßl H.S. et al (hrsg.): *Duale Reihe Innere Medizin.* Hippokrates Verlag im Thieme Verlag, Stuttgart, 1999
- [78] Olshausen von K, Schäfer A, Mehmel HC, Schwarz F, Senges J et al.
Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy.
Br Heart J 1984; 51: 195-201
- [79] Oxford Instruments - OML Arrhythmie-Definitionen (1991)
- [80] Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R. *Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device.*
Circulation 2000; 102: III183-7
- [81] PPG Hellige GmbH EPICARDIA™ Klassifikationen (Arrhythmie-Definitionen der Firma Hellige)
- [82] Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R et al. *Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology.*
Eur Heart J 2001; 22: 1374-1450

- [83] Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL et al. *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure.*
N Engl J Med 2008; 358: 2667-77
- [84] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long WJ, Ascheim DD et al. *Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure.*
N Engl J Med 2001; 345: 1435-43
- [85] Roussel JC, Senage T, Baron O, Perigaud C, Habash O, Rigal JC, Treilhaud M, Trochu JN, Despins P, Dubeau D. *CardioWest (Jarvik) total artificial heart; a single-center experience with 42 patients.*
Ann Thorac Surg 2009; 87: 124-9
- [86] Rutishauser W, Hess O. Herz- und Koronarkreislauf/Herzinsuffizienz. In: Siegenthaler W (hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*, 8. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart .- New York, 2001
- [87] Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, Kacet S, De Marco T, Naccarelli G, Daoud E for the VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. *Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials.* Am J Cardiol 1999; 83: 120D-123D
- [88] Schmid FX, Hengstenberg C, Völkel S, Birnbaum D. *Surgical options in chronic heart failure.* Dtsch Ärztebl 2004; 101: A425-29
- [89] Siebels J, Kuck KH, and the CASH Investigators. *Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg).*
Am Heart J 1994; 127: 1139-44

- [90] Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, Poppe KK, Doughty RN et al. *The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis.*
Eur J Heart Fail 2009; 11: 855-62
- [91] Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Wiesbaden
- [92] Stempfle HU, Alt A, Stief J, Siebert U. *The Munich Score: a clinical index to predict survival in ambulatory patients with chronic heart failure in the era of new medical therapies.* J Heart Lung Transplant 2008; 27: 222-28
- [93] Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD et al for the AMIOVIRT Investigators. *Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic ventricular tachycardia – AMIOVIRT.*
J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1707-12
- [94] Talreja D, Gruver C, Sklenar J, Dent J, Kaul S. *Efficient utilization of echocardiography for the assessment of left ventricular systolic function.*
Am Heart J 2000; 139: 394-98
- [95] Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kucin ML et al. *Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death.* Circulation 2000; 101: 40-46
- [96] The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.* Lancet 1993; 342: 821-28
- [97] The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias.*
N Engl J Med 1997; 337: 1576-83

- [98] The SOLVD-Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.* N Engl J Med 1991; 325: 293-302
- [99] The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Guidelines for the diagnosis of heart failure.* Eur Heart J 1995; 16: 741-51
- [100] Trappe H.-J., Meine M, Pfitzner P, Voigt B, Weismüller P. *Aktuelle Aspekte der Defibrillatortherapie bei Herzinsuffizienz.* Z Kardiol 2001; 90 (Suppl 1): I/28-I/34
- [101] Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M et al. *Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study.* Eur Heart J 2008; 29: 339-47
- [102] Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators. *Characteristics and outcomes of hospitalized patients of heart failure and reduced vs preserved ejection fraction.* Circ J 2009; 73: 1893-900
- [103] Wahlers T, Pethig K, Fieguth HG, Demertzis S, Hausen B, Mügge A, Wolpers K, Heublein B, Borst HG. *Herztransplantation.* Internist 1996; 37: 283-88
- [104] Wilson JR, Schwartz S, Sutton MSJ, Ferraro N, Horowitz LN, Reichek N, Josephson ME. *Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity.* JACC 1983; 2(Vol.3): 403-10
- [105] Zehender M, Faber T, Furtwangler A, Hohloser S, Meinertz T, Just H. *Risk stratification and long-term therapy with amiodarone in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.* Z Kardiol 1992; 81: 704-9

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AF	Atrial fibrillation = Vorhofflimmern
Int. AF	intermittierendes Vorhofflimmern
Aflut	Atrial flutter = Vorhofflattern
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion = Auswurffraktion
FS	fractional shortening = Verkürzungsfraktion
HTx	Herztransplantation
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
LSB	Linksschenkelblock
PTCA	perkutane koronare Angioplastie
RSB	Rechtsschenkelblock
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ns-VT	non-sustained (nicht anhaltende) Ventrikuläre Tachykardie

7.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. E. Hoffmann und Herrn Prof. Dr. med. C. Reithmann für die Überlassung des Themas und die Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit. Es wurde mir dadurch Gelegenheit gegeben, wertvolle Erfahrungen sowohl bei der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen als auch in der klinischen Kardiologie zu sammeln.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. Michael Fiek für die tatkräftige und freundschaftliche Unterstützung und die wertvolle Hilfestellung für die Anleitung und Erstellung dieser Arbeit danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Thomas Matis, der mir bei den statistischen Fragestellungen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonders danke ich aber meinen Eltern, deren Unterstützung und Liebe mich auf meinem bisherigen Weg stets begleitet haben und ohne die das Studium der Humanmedizin und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.