

**Komplikationen
der Zwerchfellschrittmachertherapie
bei Patienten mit zentralem Hypoventilationssyndrom
(Undine-Syndrom) und hoher Querschnittslähmung**

Markus Johann Xaver Weiß

2008

AUS DER KINDERKLINIK DES KLINIKUMS DRITTER ORDEN IN MÜNCHEN

CHEFARZT

PROF. DR. med. J. PETERS

**Komplikationen
der Zwerchfellschrittmachertherapie
bei Patienten mit zentralem Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom)
und hoher Querschnittslähmung**

DISSERTATION

**ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN**

VORGELEGT VON

Markus Johann Xaver Weiß

**AUS
MÜNCHEN
2008**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig- Maximilians- Universität München**

Berichterstatter

Prof. Dr. med. J.G. Schöber

Mitberichterstatter

Prof. Dr. Rainer Grantzow

PD. Dr. Monika Führer

Prof. Dr. Manfred Thiel

Dekan

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung

11.12.2008

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. em. Dr. J.G. Schöber für die Überlassung des Themas und die außergewöhnlich engagierte Betreuung dieser Dissertation. Für Probleme und Fragen stand er mir mit seinem Fachwissen und seiner persönlichen Erfahrung stets freundlich zur Seite. Dadurch gestaltete sich die Zusammenarbeit mit ihm äußerst angenehm und fruchtbar.

Bei Chefarzt Prof. J. Peters bedanke ich mich für die bereitwillige Ermöglichung der Einsichtnahme in die Krankenakten. Ebenso gilt mein Dank Chefarzt Prof. St. Kellnar für die freundliche Überlassung von Operationsberichten und seine fachliche Unterstützung.

Dem Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum München, Prof. J. Hess, Herrn Prof. H.- M. Grubbauer von der Kinderklinik der Universität Graz und Dr. S. Hirschfeld- Araujo vom Berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhaus Hamburg danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Einsichtnahme von Patientenakten.

Dr. I. Ceccherini vom Institut für Molekulargenetik, Genua, danke ich für die freundliche Überlassung der Ergebnisse der genetischen Untersuchungen.

Besonderer Dank gebührt Dr. B. Kumlien und Frau E. Berger, die mich bei der Kommunikation mit unseren italienischen Patienten unterstützten.

Dr. A. Pflaumer von der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München danke ich für die Übersendung von Studien über die Komplikationen der Herzschrittmachertherapie im Kindesalter.

Den Herren K. Aron von den Avery Laboratories und R. Beitzel von der Firma Börgel danke ich für die freundliche Überlassung des Bildmaterials über die Schrittmachersysteme.

Bei Frau E. Hoster vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU bedanke ich mich für die engagierte statistische Beratung.

Spezieller Dank gebührt den Damen des Sekretariats von Prof. Peters und den Schwestern von Station 33 für die unkomplizierte und stets freundliche Unterstützung, vor allem aber Sr. Andrea, die sich für mich unermüdlich auf die Suche nach Patientenakten begab.

Nicht zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken. Ihre uneingeschränkte Unterstützung ließ mich die Hürden meines Studiums leichter überwinden. Ihnen soll diese Arbeit gewidmet sein.

Für meine Eltern

<p>Komplikationen</p> <p>der Zwerchfellschrittmachertherapie</p> <p>bei Patienten mit zentralem Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom)</p> <p>und hoher Querschnittslähmung</p>

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis	1	1
1 Einleitung.....	3	3
1.1 Historischer Überblick über die Zwerchfellschrittmachertherapie	3	3
1.2 Aufbau und Funktion des Zwerchfellschrittmachers	3	3
1.3 Zwerchfellschrittmachermodelle.....	5	5
1.4 Implantationsverfahren	8	8
1.5 Anwendungsgebiete	8	8
1.6 Kongenitales, zentrales Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom).....	9	9
1.6.1 Symptomatik und Inzidenz des kongenitalen, zentralen Hypoventilationssyndroms (CCHS).....	9	9
1.6.2 Genetische Grundlagen des CCHS	9	9
1.6.3 Komplikationen des CCHS und assoziierte Krankheitsbilder	10	10
1.7 Hohe Querschnittslähmung.....	12	12
1.8 Weitere Therapieoptionen.....	12	12
1.9 Studienübersicht.....	14	14
2 Problemstellung	15	15
3 Patienten und Datenerhebung	16	16
3.1 Patienten und Zwerchfellschrittmacher.....	16	16
3.2 Datenerhebung	16	16
3.3 Statistische Methoden	17	17
4 Ergebnisse.....	18	18
4.1 Länderzugehörigkeit der Patienten.....	18	18
4.2 Gruppeneinteilung nach Krankheitsätiologie.....	18	18
4.3 Geschlechtsverteilung	20	20
4.4 Darstellung der Implantationsdaten	20	20
4.4.1 Implantationszentren.....	20	20

4.4.2	Implantationsverfahren	21
4.4.3	Lokalisation der Empfänger und Elektroden	22
4.4.4	Implantationsalter	24
4.5	Nutzung des Zwerchfellschrittmachers	25
4.6	Beobachtungsdauer und Dauer der Zwerchfellschrittmachertherapie	27
4.7	Häufigkeit und Ursachen von Revisionsoperationen	28
4.7.1	Vorgehen bei Systemdefekt	30
4.7.2	Ursachen und Häufigkeit von Revisionen unter Betrachtung der durchschnittlichen Nutzungsdauer	30
4.7.3	Empfängerrevisionen	32
4.7.4	Elektrodenrevisionen	41
4.8	Reoperations- und Rethorakotomierisiko.....	44
4.9	Besondere Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie.....	45
4.9.1	Entzündungen der Implantatgebiete	45
4.9.2	Schädigung des Zwerchfellnervs	47
4.9.3	Ungewöhnliche Kontraktionsphänomene des Zwerchfells.....	50
4.9.4	Adipositas	51
4.10	Darstellung der Daten verstorbener Patienten.....	52
5	Diskussion.....	57
5.1	Diskussion der Methoden.....	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1	Patientenkollektiv	58
5.2.2	Systemmodelle und implantierte Systemanteile	60
5.2.3	Implantationsverfahren	61
5.2.4	Empfänger- und Elektrodenlokalisierung	62
5.2.5	Nutzung.....	63
5.2.6	Beobachtungsdauer und Dauer der Zwerchfellschrittmachertherapie	64
5.2.7	Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie	64
5.2.8	Todesfälle	74
5.2.9	Zwerchfellschrittmachertherapie im Vergleich zu anderen Beatmungsverfahren.....	75
6	Zusammenfassung	77
7	Abkürzungsverzeichnis.....	81
8	Bildnachweis.....	82
9	Literaturverzeichnis	83
10	Anhang.....	91
11	Lebenslauf.....	94

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick über die Zwerchfellschrittmachertherapie

Erstmals schlug Christian Hufeland im Jahr 1783 vor, den Zwerchfellnerv mit elektrischen Reizen zu stimulieren, um Kontraktionen des Zwerchfells und dadurch die künstliche Beatmung von asphyktischen Neugeborenen zu ermöglichen (46). Im Jahr 1857 berichtete Hugo von Ziemssen von erfolgreichen Fällen, in denen bei Patienten mit Atemstillstand durch elektrische Stimulation der Zwerchfellnerven eine normale Atemfunktion wiederhergestellt werden konnte (119). Der Vater der Elektrotherapie Guillaume Duchenne de Boulogne beschrieb 1872 erstmals die transkutane Stimulation der Zwerchfellnerven zur Beatmung apnoischer Patienten (19). Glenn und seine Mitarbeiter entwickelten aus ihren Erfahrungen mit Herzschrittmachern das heute gebräuchliche Verfahren der transkutanen Stimulation der Zwerchfellnerven mittels Radiofrequenz. Im Jahr 1964 konnten sie über den ersten Fall von Langzeitbeatmung eines Patienten mit dem Zwerchfellschrittmacher berichten (29, 49). Im Folgenden wird der Aufbau, die Funktion und die Unterschiede der verschiedenen Modelle des Zwerchfellschrittmachers zusammen mit dem Implantationsverfahren beschrieben.

1.2 Aufbau und Funktion des Zwerchfellschrittmachers

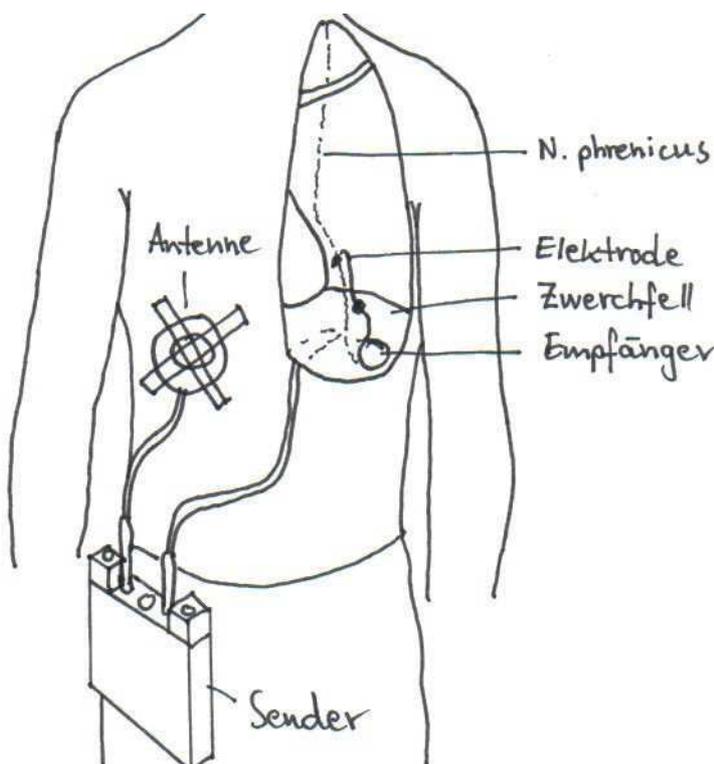


Abbildung 1

Übersicht zum Aufbau des Zwerchfellschrittmachersystems (modifiziert nach einer Skizze der Fa. Avery)

Das Zwerchfellschrittmachersystem besteht aus einem Sender, Antennen, Elektroden und Empfängern (Abb.1). Sind beide Zwerchfellnerven in die Therapie miteinbezogen, werden auf jeder Seite jeweils eine Elektrode und ein Empfänger implantiert. Der Sender ist außerhalb des Körpers lokalisiert und batteriebetrieben. Die Antennen werden mittels Klebestreifen über den Empfängern befestigt, die unter der Haut getastet werden können.



Abbildung 2 Sender Mark IV mit Antennen

Die Übertragung der Radiofrequenzen erfolgt über die Haut und das subkutane Fettgewebe. Direkt mit dem Sender sind die Antennen verbunden (Abb. 2). Der Empfänger wandelt die ankommenden Frequenzen in elektrische Impulse um, die über die Elektrode zum Zwerchfellnerv geleitet werden. Pro Atemzug werden je nach gewünschter Inspirationsdauer 20- 40 Einzelimpulse benötigt. Das Pulsintervall beträgt im allgemeinen 50- 70 millisek. Der Nerv leitet die Impulse weiter zum Zwerchfell, das sich kontrahiert. Dadurch senkt sich das Zwerchfell in Richtung Abdomen. Die Lungen dehnen sich aus, und Atemluft strömt durch den entstandenen Unterdruck ein. Die Tiefe der Atemzüge kann durch die Amplitude der Impulse reguliert werden. Die Ausatmung erfolgt passiv, sobald der Sender die Abgabe der Radiofrequenzen unterbricht (66).

Besonders zu beachten ist, dass die Zwerchfellschrittmachertherapie bei Babys und Kleinkindern in den meisten Fällen nur in Kombination mit einem Tracheostoma zufriedenstellende Beatmungsparameter sicherstellt (84 d). Eine Übersicht über den Aufbau des Zwerchfellschrittmachers bietet Abbildung 1.

1.3 Zwerchfellschrittmachermodelle

Im beobachteten Zeitraum wurden die Sender- und Empfängermodelle weiterentwickelt. Sie waren jeweils mit einer mono- oder bipolaren Elektrode kombiniert. Meistens wurde eine monopolare Elektrode vom Typ E-377-05 (Abb. 3) verwendet. Die bipolare Elektrode vom Typ E- 325 wurde bei Patienten implantiert, die zusätzlich mit einem Herzschrittmacher therapiert werden mussten. Beide Elektrodentypen waren mit den alten und neu entwickelten Empfängermodellen kombinierbar.



Abbildung 3 Elektrode Typ E 377- 05

Sollte das Empfänger/Sendersystem gewechselt werden, musste lediglich der alte Empfänger entfernt und die alte Elektrode an den neuen Empfänger angeschlossen werden. Die erste Kombination bestand aus einem Sender mit der Modellbezeichnung S-242 und dem Empfänger vom Typ I 107- A (Abb. 4). Dieser Empfängertyp musste alle 3-5 Jahre ausgetauscht werden und war schwerer zu implantieren, da zusätzlich eine Anodenelektrode am Nerv angebracht werden musste. Der neue Empfänger (I-110 A) (Abb. 4) ist seit 1990 auf dem Markt. Er ist kleiner und mit einer integrierten Anode ausgestattet (10 Jahre Garantie).

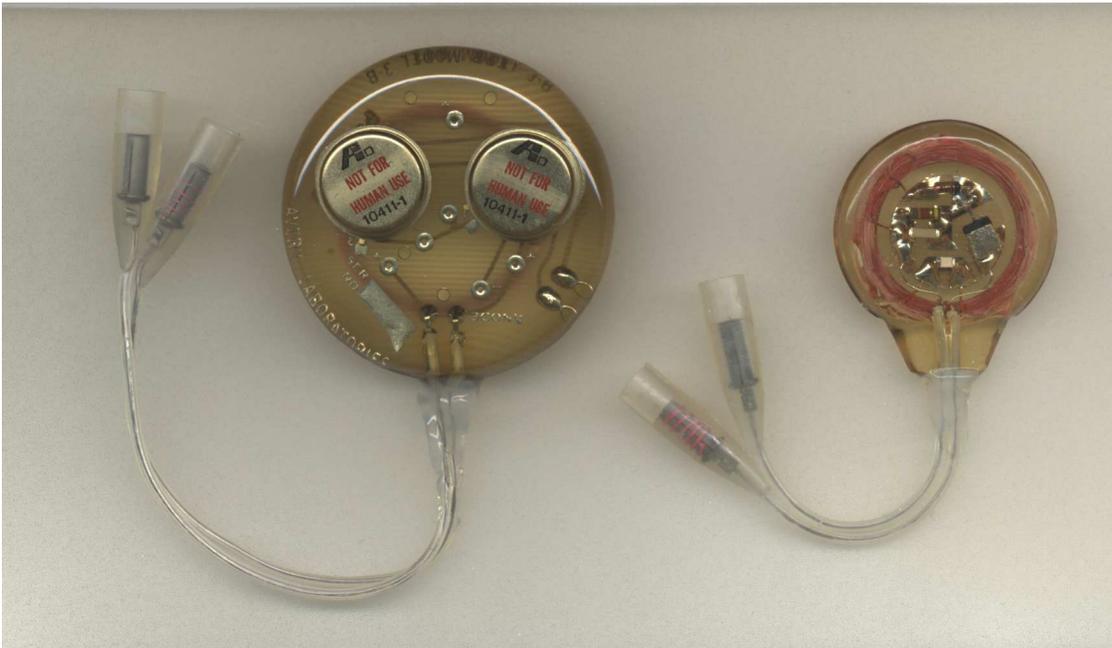


Abbildung 4 Empfängermodelle im Größenvergleich: I- 110 (rechts) und I- 107 A (links)

Dazu wurde ein neuer Sender (S- 232G) entwickelt, der im Gegensatz zum alten Modell transportabel und temperaturbeständig ist (-25 - +50 °C). Die Garantie wurde im Vergleich zum alten Modell um 2 Jahre auf 5 Jahre erweitert. Allerdings war der neue Sender nicht mit dem alten Empfänger vom Typ I-107- A kompatibel, so dass die Empfänger ausgetauscht werden mussten. Das neueste Sendermodell vom Typ Mark IV (Abb. 5) kam 1994 auf den Markt. Es ist mit den Empfängern vom Typ I-110 A kombinierbar. Bei diesem Modell kann erstmals die Impulsbreite von 100 bis 1000 mikrosec. variiert werden. Bei den früheren Modellen war sie auf 150 mikrosec. fixiert. Die Atemzugfrequenz kann wieder über ein externes Rad vom Patienten eingestellt werden, wie es schon beim Modell S- 242 möglich war.



Abbildung 5 Transmittermodelle im Größenvergleich: Mark IV (links) und S- 242 (rechts)

Der Mark IV- Sender ist ebenso groß wie der Sender vom Typ S-232G (146x 25x 140 mm) und kleiner als der Sender vom Typ S- 242 (197x 114x 179) (Abb. 5). Die Betriebsdauer der Batterien erhöhte sich von 100 auf über 400 Stunden, die Garantie um weitere 5 auf 10 Jahre. Zur besseren Übersicht sind die technischen Daten der drei unterschiedlichen Transmittermodelle in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Transmitter/ Technische Daten	S- 242 (vor 1990)	S- 232 G (ab 1990)	Mark IV (ab 1994)
Maße (in mm)	197 x 114 x 179	146 x 25 x 140	146 x 25 x 140
Gewicht (in kg)	3.6	0.54	0.54
Frequenz (Atemzüge pro Minute)	5- 50	6- 24	6- 28
Impulsbreite (micros)	150 fix	150 fix	100- 1000 variabel
Impulsintervall (ms)	35- 170	40- 130	25- 130
Inspirationsdauer	1/3 der Atemfrequenz	1.2- 1.45 s	<1.0- 2.8 s

Tabelle 1 Darstellung der technischen Daten der unterschiedlichen Transmittermodelle

1.4 Implantationsverfahren

Der Implantation gehen Untersuchungen der Funktion von Zwerchfell und versorgendem Nerv (N. phrenicus) voraus (84 d). Dazu gehören die Darstellung der spontanen Zwerchfellbewegung mittels Durchleuchtung (9) und die Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. phrenicus (66).

Während bei Erwachsenen die Implantation unter Lokalanästhesie erfolgt und die Elektrode mit dem Zwerchfellnerv an seinem zervikalen Anteil befestigt wird, erfolgt die Operation bei Kindern in Vollnarkose. Die Elektrode wird mit dem Nerv in seinem thorakalen Verlauf verbunden. Dazu wird eine vordere Thorakotomie durchgeführt, die mit einem höheren Operationsrisiko im Vergleich zur zervikalen Implantation verbunden ist. In Höhe des vierten ICR wird die Elektrode eingeführt. Dabei wird der Zwerchfellnerv im oberen Teil des Perikards dargestellt und streng darauf geachtet, den Nerv nicht zu verletzen und die perineurale Blutversorgung zu erhalten. Der Nerv wird in der Elektrodenmanschette platziert, die mit ihrer Umgebung am Perikard vernäht wird (83), um Verdrehungen und Verschiebungen vorzubeugen. Nach der Fixierung der Manschette liegt der Nerv frei auf der Platinelektrode. Weitere Manipulationen am Nerv werden vermieden. Das Elektrodenkabel wird durch den Interkostalraum zu einer subkutanen, epithorakalen Tasche geführt. In dieser Tasche wird der Empfänger platziert. Vor dem Verschluss der Wunde wird die Funktion des implantierten Systems mit sterilen Antennen überprüft (66).

Bis zum Frühjahr 1995 lagen die Empfänger in einer subcutanen Tasche unterhalb des Rippenbogens. In diesem Fall wurde das Elektrodenkabel am ventralen Rand des Zwerchfells mit Hilfe eines Trokars zum Empfänger vorgeschoben. Diese Lokalisation bezeichnete man als abdominell (66).

1.5 Anwendungsgebiete

Die Zwerchfellschrittmachertherapie wird am häufigsten bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Atemregulationsstörungen und bei hohen Querschnittslähmungen angewendet (22,24,25,30,33,35,36,49,50,54,56,63,120). Die Therapie wurde bei weiteren Erkrankungen wie chronischem Singultus (23, 25, 34), idiopathischer Zwerchfellmuskellähmung (25,78), obstruktiven Lungenerkrankungen, (25,32), spinaler Muskelatrophie (25,79) und amyotropher Lateralsklerose (118) eingesetzt.

Unter den angeborenen Atemregulationsstörungen findet sich das zentrale Hypoventilationssyndrom, das in seiner angeborenen Form „Kongenitales Zentrales Hypoventilationssyndrom“ (CCHS) genannt wird. Erworbene Atemlähmungen finden sich z.B. bei Patienten mit hoher Querschnittslähmung. Da sich unser Kollektiv aus Patienten mit Hypoventilationssyndrom oder hoher Querschnittslähmung zusammensetzte, werden diese beiden Erkrankungen im Folgenden näher vorgestellt.

1.6 Kongenitales, zentrales Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom)

1.6.1 Symptomatik und Inzidenz des kongenitalen, zentralen Hypoventilationssyndroms (CCHS)

Das Hypoventilationssyndrom ist eine seltene Erkrankung, die durch eine Funktionsstörung des autonomen Atemregulationszentrums gekennzeichnet ist (9,11). Je nach Schweregrad kommt es durch die fehlende oder reduzierte Sensitivität der zentralen und peripheren Chemorezeptoren zu hyperkapnischen und hypoxischen Phasen. Meist sind diese Phasen auf den Schlaf beschränkt (5,11,20,44,53,55,58-63,105,116). Sie können bei schwerer Ausprägung oder intensiver Konzentration aber auch im Wachzustand auftreten. Am häufigsten wird diese Symptomatik durch das kongenitale, zentrale Hypoventilationssyndrom (CCHS) verursacht. Eine ähnliche Symptomatik wird aber auch nach Infektionen und Verletzungen im Bereich der Medulla oblongata oder durch Instabilität der Halswirbelsäule beobachtet (25).

Die Inzidenz des CCHS wurde erstmals anhand der Geburtenrate der Jahre 1992 und 1993 für Deutschland errechnet. Sie betrug 1: 180.000 Geburten (84). Weitere Angaben zur Inzidenz schwanken zwischen 1:50.000 (28) und 1: 200.000 Lebendgeburten in Frankreich (102). 1998 waren 16 CCHS-Fälle in Japan bekannt (117). 2007 wurde auch ein Fall aus Indien veröffentlicht (81).

In der aktuellsten Multicenterstudie wurden die Daten von 196 CCHS-Patienten aus 19 Ländern ausgewertet (108). Deshalb dürften weltweit aktuell circa 300 CCHS- Fälle existieren.

1.6.2 Genetische Grundlagen des CCHS

Die Ätiologie des CCHS ist nicht in allen Einzelheiten geklärt. Allerdings führten genetische Analysen zur Identifikation der genetischen Grundlagen des CCHS. In deren Verlauf wurden mehrere Genmutationen als Ursache für das CCHS- Syndrom diskutiert, darunter die Mutationen des RET- Protoonkogens (7,80), des HASH1- Gens (76) und des RNX- Gens (1,64). Als krankheitsbestimmende Mutation wird seit 2003 eine Polyalaninexpansion des PHOX2b- Gens gewertet. Dieses Gen spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des CCHS (1,12,20,27,51,113). Es beeinflusst entscheidend die Entwicklung des autonomen Nervensystems (ANS) (2,4) und ist an der Entstehung von Neuroblastomen beteiligt (103,104). Die Polyalaninexpansionsmutation des PHOX2b- Gens wurde beim Großteil der CCHS-Patienten detektiert (114). In den übrigen Fällen traten andere Mutationen des PHOX2b- Gens auf, die unter dem Begriff der non-polyalanin repeat- Mutation zusammengefasst sind (3,2,65,82,113,114). Diese Mutationsform geht meist mit einer schweren Ausprägung der Hypoventilationssymptomatik einher (114).

Die meisten Polyalaninexpansionen sind durch de novo- Mutationen bedingt (2,113). In einzelnen Fällen

wurden bei Eltern von CCHS- Patienten Mosaik für Polyalaninexpansionsmutationen gefunden (74,113). In drei weiteren Fällen gaben CCHS- Patientinnen ihre Mutation des PHOX2b- Gens an ihre Kinder weiter, die ebenfalls die Symptome des CCHS zeigten (88,89). In diesen Fällen wird ein autosomal-dominanter Erbgang für die PHOX2b- Mutation vermutet (14,114).

Daneben belegen Studien einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Polyalaninrepeats und dem Ausprägungsgrad der Hypoventilationssymptomatik (65,114). Man unterscheidet eine auf den Schlaf begrenzte Hypoventilationssymptomatik von einer Form, bei der die Patienten im Schlaf und auch im Wachzustand Symptome der Hypoventilation zeigen (112).

Generell korreliert die Anzahl der Polyalaninrepeats mit der Schwere und Anzahl von Symptomen aus der Gruppe der Erkrankungen des autonomen Nervensystems (ANSs) (113). So scheint das Auftreten längerer Sinuspausen (90) und die Ausprägung bestimmter phänotypischer Gesichtszüge bei CCHS- Patienten (99) mit der Anzahl der Polyalaninrepeats zu korrelieren.

Neben dem CCHS, das sich unmittelbar nach der Geburt klinisch manifestiert und intensivmedizinisch behandelt werden muss, wird ein sogenanntes late onset– Centrales Hypoventilationssyndrom (late onset- CHS) beschrieben. Bei dieser Erkrankung tritt die typische nächtliche Hypoventilationssymptomatik erst in fortgeschrittenem Alter auf (112). Auffällig sind auch in diesen Fällen alveoläre Hypoventilation, Hypoxie und Hyperkapnie (112). Es wurde wie im Fall des CCHS eine Polyalaninrepeatexpansionsmutation des PHOX2b- Gens gefunden (65,100,114).

Durch die genetische Forschung konnte zur Unterstützung der CCHS- Diagnostik ein Standardgenetest entwickelt werden, durch den anhand der Anzahl der Polyalaninrepeats bestimmt werden kann, ob ein Patient an CCHS erkrankt ist (113,114).

1.6.3 Komplikationen des CCHS und assoziierte Krankheitsbilder

Als Folge des chronischen Sauerstoffmangels treten häufig sekundäre Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems auf. Dazu zählen die pulmonale Hypertonie und die rechtsventrikuläre Hypertrophie (108,112).

Andere Folgen können Krampfanfälle (108) und Lernschwierigkeiten (108) sein. Durch die Versorgung mit einer Trachealkanüle können Sprachprobleme (108) auftreten. Häufig werden Infektionen des oberen Atemwegtrakts und Pneumonien (108) beobachtet. Das Auftreten von Depressionen (108) und Angststörungen (75,108) wird durch soziale Isolation gefördert. Einen Überblick über die Komplikationen des CCHS bietet Tabelle 2.

<p>ANSDs</p> <p>M. Hirschsprung (Haddad Syndrom) (3,6,10,13,41-43,45,68,92,106,110)</p> <p>Tumoren (6,10,42,77,93,110)</p> <p>Ganglioneurome, Ganglioneuroblastome, Neuroblastome</p> <p>Komplikationen des CCHS</p> <p>Cor pulmonale (108)</p> <p>Anfallsleiden (108)</p> <p>Entwicklungsschwierigkeiten (108)</p> <p>Lernschwierigkeiten (108)</p> <p>Sprachdefizite (108)</p> <p>Depressionen (108)</p> <p>Angststörungen (75,108)</p> <p>Zahnprobleme (v.a. Karies) (108)</p> <p>Tracheomalazie (108)</p> <p>Asthma (108)</p> <p>Rekurrierende Pneumonien (55,108)</p> <p>Chronische Ohrinfektionen (108)</p>	<p>Syptome der Dysregulation des ANS</p> <p>Verminderte Herzfrequenzvariabilität (14,70,87,101,115)</p> <p>Bradykardie (81)</p> <p>Arrhythmien (39,52,108)</p> <p>Plötzliche Blutdruckänderungen (45)</p> <p>Hypotonie (108)</p> <p>Plötzliche Blässe (45)</p> <p>ösophageale Motilitätsstörungen und Dysphagie, Reflux (21,108)</p> <p>Schwere Obstipation (110,112)</p> <p>Diarrhoe (108)</p> <p>Augenveränderungen (37,45,108,110)</p> <p style="padding-left: 40px;">Fehlender Pupillenreflex</p> <p style="padding-left: 40px;">Motilitätsstörungen</p> <p style="padding-left: 40px;">Miosis</p> <p style="padding-left: 40px;">Anisokorie</p> <p style="padding-left: 40px;">Strabismus</p> <p>Autonome Krisen mit erhöhten Katecholaminkonzentrationen im Urin (10)</p> <p>Schwitzen (108)</p> <p>verminderte basale Körpertemperatur (112)</p> <p>Fehlen von Fieber bei Infektionen (108)</p>
---	---

Tabelle 2 Überblick über Spektrum und Symptome der Erkrankungen des autonomen Nervensystems sowie über Komplikationen des CCHS

Weitere Erkrankungen treten in Assoziation mit dem CCHS- Syndrom auf. Einige dieser Erkrankungen sind wie das CCHS selbst durch eine Entwicklungsstörung des autonomen Nervensystems (ANS) bedingt. Beispiele hierfür sind M. Hirschsprung (3,6,10,13,41-43,45,68,92,106,110) und Tumore der Neuralleiste (Neuroblastome, Ganglioneuroblastome und Ganglioneurome) (6,10,42,77,93,110). Sie werden zusammen unter dem Spektrum der Erkrankungen mit Dysregulationen des autonomen Nervensystems (ANSDs) zusammengefasst. Einen Überblick verschafft Tabelle 2. Symptome der Dysregulation des ANS sind in der rechten Tabellenspalte dargestellt.

Während sich das CCHS und M. Hirschsprung kurz nach der Geburt manifestieren, treten die übrigen Erkrankungen typischerweise erst nach der Neugeborenenperiode auf (114). Für ihre Entstehung wird wie beim CCHS eine Mutation im PHOX2b- Gen als Erkrankungsursache angenommen (65).

1.7 Hohe Querschnittslähmung

Bei der hohen Querschnittslähmung leiden die Patienten auf Grund einer Verletzung des oberen Halsmarks oder der Medulla oblongata an Lähmungserscheinungen. Je nach Lokalisation ist neben der Lähmung aller Extremitäten auch das Atemzentrum in der Medulla oblongata geschädigt oder die Leitung vom Atemzentrum zum N. phrenicus ist unterbrochen. Damit fällt der Atemantrieb aus, und die Patienten benötigen anders als Patienten mit Hypoventilationssyndrom eine kontinuierliche maschinelle Beatmung. Als Ursachen einer hohen Querschnittslähmung kommen Verkehrsunfälle, Geburtstraumen, Infektionen (z.B. Myelitis transversa), Tumoren oder Wirbelinstabilitäten in Frage. Durch die kontinuierliche Abhängigkeit von Beatmungsgeräten ist die Bewegungsfreiheit und Lebensqualität der Patienten schwerwiegend beeinträchtigt. Hier stellt die Zwerchfellschrittmachertherapie eine wichtige Möglichkeit dar, für einige Stunden pro Tag vom Beatmungsgerät frei zu kommen (15,18,25,31,67,111).

In den USA beträgt die jährliche Inzidenz von Rückenmarksverletzungen ca. 11.000 (120).

1.8 Weitere Therapieoptionen

Beim Hypoventilationssyndrom scheiterte die Stimulation der Chemorezeptoren durch Medikamente (Theophyllin, Coffein, Progesteron, Methylphenidat, Doxapram oder Dimeflin) zur Erhöhung des Atemantriebs an der begrenzten Wirkungsdauer, komplizierter Verabreichung oder starken Nebenwirkungen (9,40,47,57,73,94).

Zur Therapie des zentralen Hypoventilationssyndroms und der hohen Querschnittslähmung werden verschiedene maschinelle Methoden verwendet, die in invasive und nicht – invasive unterschieden werden. Alle Verfahren sollen eine Sauerstoffsättigung von > 95 % und einen endexpiratorischen CO₂- Partialdruck von 35-45 mmHg gewährleisten (2,8). Die Anwendung der jeweiligen Therapieformen richtet sich nach Alter und Erkrankungsart. Je nach den medizinischen Erfordernissen können sie für jeden Patienten individuell eingesetzt und kombiniert werden.

Zu den invasiven Verfahren zählt die endotracheale Intubation. Dieses Beatmungsregime wird nur in der Akutphase unter stationären Bedingungen angewendet. Sobald die Notwendigkeit einer längeren Beatmungsintervention ersichtlich ist, sollte ein Tracheostoma angelegt werden. Nach angemessener Schulung der Bezugspersonen kann diese Beatmungsform im häuslichen Umfeld fortgeführt werden.

Zu den nicht- invasiven Verfahren werden alle Beatmungsverfahren gezählt, die ohne Tracheostoma auskommen. Darunter finden sich die Negativ- Druckbeatmung in der Unterdruckkammer, die Maskenbeatmung und der Zwerchfellschrittmacher. Während die erste Form weitgehend verlassen wurde, sind die beiden anderen Methoden häufig angewandte Alternativen zur invasiven Form. Maskenbeatmung und die Beatmung via Tracheostoma werden stets mit positiver Druckbeatmung kombiniert.

Zusätzlich ist für Patienten mit nur einseitig intaktem Zwerchfellnerv die Kombination von einseitiger Zwerchfellschrittmachertherapie und die Stimulation der Intercostalmuskulatur mittels Rückenmarkstimulator in Höhe C2/3, wie er zur Schmerztherapie verwendet wird, beschrieben (17).

1.9 Studienübersicht

In den letzten Jahren sind verschiedene Studien und Fallberichte über die Zwerchfellschrittmachertherapie veröffentlicht worden. Tabelle 3 soll einen Überblick über Beobachtungszeitraum, Erkrankungen, Anzahl der Patienten, Dauer der Schrittmachertherapie und Systemdefekte geben. Anhand dieser Studien werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Diskussionsteil besprochen.

Autor	Erscheinungsjahr	Anzahl und Alter der Patienten	Erkrankung	Überlebende	Dauer der Schrittmachertherapie	Komplikationen
GLENN et al. (31)	1976	37 Patienten (6 < 15 , 23 zwischen 15 und 30, 8 > 30 Jahre)	37 Querschnittslähmungen	27	2.1 Jahre	11 Nervenschädigungen 17 Empfängerdefekte (11 Gehäuse-, 6 Kabeldefekte)
Mc MICHAN et al. (67)	1979	6 Patienten (3 Kinder, 3 Erwachsene)	1 CCHS 2 Querschnittslähmungen 3 sonstige	5	?	1 Infektion 1 Empfängerdefekt
ILBAWI et al. (48)	1985	8 Kinder	7 CCHS, 1 erworbenes Hypoventilationssyndrom	5	2.4 Jahre	1 Empfängerdefekt 1 Elektrodendefekt
FODSTAD et al. (25)	1989	35 im Alter von 2-69 Jahren, im Mittel 25 Jahre alt	28 Querschnittslähmungen 7 CCHS	28	3.8 Jahre	2 Nervenschädigungen, 5 Infektionen 1 Elektrodendefekt 22 revidierte Empfänger 30 Revisionen gesamt
WEESE-MAYER et al. (104)	1989	33 Kinder	23 CCHS, 2 late onset CCHS, 3 Hypoventilationssyndrome bei Chiari II Malformation und Myelomeningozele, 5 Querschnittslähmungen	?	2.9 Jahre	15 Empfängerdefekte, 6 Elektrodendefekte, 3 Infektionsbedingte Revisionen, 2 Nervenschädigungen
Schöber et al. (83)	1991	9 Patienten, 8 Kinder , 3 Säuglinge, 5 Kleinkinder, 1 Erwachsene	2 erworbene CCHS, 7 angeborene CCHS-Patienten	9	3.5 Jahre	2 Empfängerdefekte 1 Elektrodendefekt
WEESE-MAYER et al. (111)	1996	64 (35 Kinder, 29 Erwachsene)	45 Querschnittslähmungen 14 CCHS 5 andere	64	2.0 Jahre	4 Patienten mit Infektionen 5 Nervenschädigungen 4 Elektrodendefekte 8 Empfängerrevisionen 6 Zwerchfellflattern
CHEN et al (9)	2005	19 mit einem durchschnittlichen Implantationsalter von 6.6 Jahren	16 CCHS, 2 Arnold-Chiari-Malformation, 1 Tetraplegie	?	?	2 Infektionen 6 Elektrodenkabeldefekte (jeweils 3 am proximalen und am distalen Ende der Elektrode)

Tabelle 3 Studienübersicht zur Zwerchfellschrittmachertherapie

2 Problemstellung

Das zentrale Hypoventilationssyndrom und die hohe Querschnittslähmung sind seltene, jedoch schwerwiegende Erkrankungen. Durch den totalen oder zeitweisen Verlust der autonomen Atemregulation besteht für die Patienten akute Lebensgefahr (38,40,66,106,108,112). Deshalb müssen die Patienten im Primärstadium der Behandlung auf Intensiveinheiten überwacht werden. Wie in der Einleitung beschrieben, stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung (9,62,108,112), die das Überleben der Patienten sichern können. Sie unterscheiden sich jedoch stark in ihrer Invasivität, den spezifischen Risiken und in ihren Einflüssen auf die Lebensqualität der Patienten (108).

Nach dem Ergebnis vieler Studien ist die Zwerchfellschrittmachertherapie dabei eine Option, die die Lebensqualität in vieler Hinsicht positiv beeinflusst (25,108). Durch die Nutzung eines Zwerchfellschrittmachers verbessert sich die Mobilität und Unabhängigkeit der Patienten (9,31,38,62,108). Bei Hypoventilationspatienten kann das stigmatisierende Tracheostoma verschlossen werden. Die Rate von Infektionen des Respirationstrakts sinkt, und die Chance der sozialen Integration verbessert sich (25,83). Dennoch hat auch diese Therapieform ihre Risiken (9,25,31,48,67,83,111).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Nachteile in Form aller intra- und postoperativen Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie darzustellen, um sie mit ihren offensichtlichen Vorteilen abwägen zu können.

Um dies zu erreichen, wurde eine retrospektive Studie anhand der Daten von 50 Patienten erstellt, denen im Beobachtungszeitraum von 1980 bis 2007 ein Zwerchfellschrittmacher implantiert worden war. Dabei wurden die Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie nach ihrer Art, Ursache und Häufigkeit retrospektiv erhoben und ab dem Jahr 2004 prospektiv weiterverfolgt. Zusätzlich wurden Faktoren analysiert, von denen wir vermuteten, sie könnten das Auftreten von Komplikationen beeinflussen. Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet, um behandelnden Ärzten, Patienten und ihren Angehörigen Daten über die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen vorlegen zu können. Gleichzeitig sollen sie vor einer Implantation als Entscheidungshilfe dienen.

Die Hauptziele der vorliegenden Arbeit sind im Folgenden nochmals in Stichpunkten skizziert:

- Darstellung der Implantationsdaten aus 27 Jahren Zwerchfellschrittmachertherapie
- Erfassung von Häufigkeiten und Ursachen von Komplikationen
- Erfassung von Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen
- Berechnung der Wahrscheinlichkeit von Revisionsoperationen und Rethorakotomien nach Kaplan-Meier
- Berechnung von Mortalitätsraten und Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

3 Patienten und Datenerhebung

3.1 Patienten und Zwerchfellschrittmacher

Als Grundlage der Datenerhebung dienten die Krankenakten, Op- Berichte und die Ergebnisse der jährlichen Kontrolluntersuchungen von 50 Patienten, denen ein Zwerchfellschrittmacher implantiert worden war. Dabei wurde bei 49 Patienten das System der Firma Avery (Avery Biomedical Devices, 61 Mall Drive, Commack New York 11725-5703, USA) und bei einem Patienten das System der Firma Atrotech (Atrotech Ltd., Hermiankatu 6-7F, 33720 Tampere, Finnland) implantiert. Die Patienten kamen aus verschiedenen europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Österreich, Schweiz und Polen). Die Hypoventilationssymptomatik war je nach Erkrankungsart auf die Schlafphasen begrenzt oder ständig ausgeprägt. Abhängig von Erkrankungsart und Alter der Patienten erfolgte die Therapie allein durch den Zwerchfellschrittmacher oder in Kombination mit einem Respirator via Tracheostoma oder Gesichtsmaske.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in den Archiven des Deutschen Herzzentrums (DHZ) und der Kinderklinik des Dritten Ordens (KDO) in München. Eine eigens eingerichtete Kartei für Undine-Patienten in der KDO diente zur Erhebung von Namen und Geburtsdatum der Patienten, denen ein Zwerchfellschrittmacher implantiert worden war. Anhand dieser Daten wurden die Krankenakten und Operationsberichte in den Archiven ermittelt. Die Datenerhebung begann mit der ersten Implantation am 12.02.1980 und endete mit dem Stichtag, dem 12.02.2007. Damit wurde ein Beobachtungszeitraum von 27 Jahren erfasst.

Zur Erhebung von Todesdaten wurden Eltern, behandelnde Ärzte und Kontaktpersonen der Avery Laboratories telefonisch und über E-Mail-Kontakt befragt.

Neben den erwähnten Daten wurden von den Patienten folgende Merkmale erhoben: Geschlecht, Art der Erkrankung, Nationalität, Implantationsdatum, Revisionsdaten und Defektdaten.

3.3 Statistische Methoden

Alle statistischen Aussagen wurden durch Anwendung des Statistikprogramms SPSS Version 14.0 (Deutsch) für Windows getroffen. Die Diagramme wurden mit Hilfe des SPSS- Viewers erstellt. Zum Vergleich der Patienten mit Hypoventilationssyndrom und hoher Querschnittslähmung im Hinblick auf die Durchführung von Revisionen, Nutzungsdauer, Entzündung im Implantatgebiet und das durchschnittliche Implantationsalter wurde der Student's t- Test benutzt. Alle anderen Vergleichstudien wurden mittels Chi- Quadrat- Test nach Pearson durchgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p betrug 5 % ($p < 0.05$). Wahrscheinlichkeitsberechnungen zur Haltbarkeit der Implantate wurden nach der Kaplan- Meier Methode durchgeführt. Zur Berechnung der mittleren Dauer bis zu einer Rethorakotomie oder Reoperation wurden die Daten der 49 Patienten verwendet, die mit Systemanteilen der Firma Avery versorgt waren.

4 Ergebnisse

4.1 Länderzugehörigkeit der Patienten

Die 50 Patienten stammen aus fünf europäischen Ländern. Der überwiegende Anteil rekrutiert sich aus dem deutschsprachigen Raum. Aus Deutschland kommen 36 Patienten (72%), drei Patienten aus Österreich (6%) und eine Patientin aus der Schweiz (2%). Das Kollektiv komplementieren neun Patienten aus Italien (18 %) und eine Patientin aus Polen (2%). Die Daten sind in Diagramm 1 dargestellt.

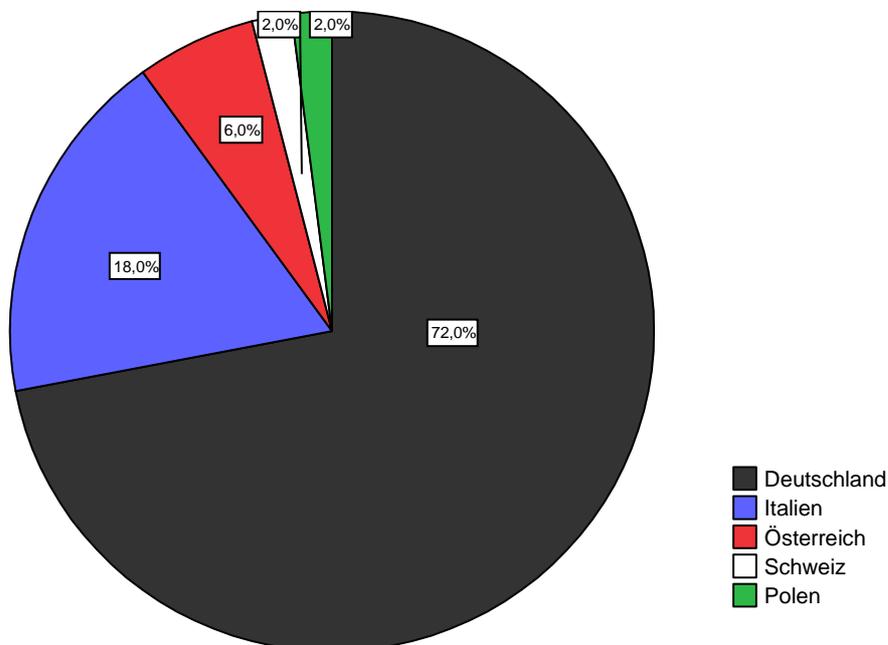


Diagramm 1 Darstellung der Länderzugehörigkeit

4.2 Gruppeneinteilung nach Krankheitsätiologie

Grund für die Implantation des Zwerchfellschrittmachers waren zwei Syndrome verschiedener Ätiologie, deren Symptome und Diagnosekriterien in der Einleitung abgehandelt wurden.

Nach diesen Syndromen wurde das Kollektiv der 50 Patienten in zwei Hauptgruppen und nach der Ätiologie in jeweils 2 Untergruppen unterteilt. Die erste Hauptgruppe umfasst 41 Patienten mit zentralem

Hypoventilationssyndrom. 35 Patienten litten an der angeborenen Form des Hypoventilationssyndroms, dem sogenannten Undine-Syndrom. Weitere 6 Patienten litten an einer erworbenen Form des Hypoventilationssyndroms. In 4 der 6 Fälle wurde die Hypoventilationssymptomatik mit einer Infektion in Zusammenhang gebracht, in einem Fall mit einer angeborenen Instabilität eines Halswirbels und in einem weiteren Fall mit einer Schädigung der Medulla während der Geburt.

Die zweite Hauptgruppe umfasst 9 Patienten mit Querschnittslähmung. Verursacht wurde die Symptomatik durch eine Verletzung der oberen Halswirbel (C1- C3) mit entsprechender Schädigung des oberen Halsmarks. Nach der zeitlichen Inzidenz des Traumas wurden zwei Untergruppen gebildet. Bei 4 Patienten wurde die Querschnittslähmung durch ein Geburtstrauma verursacht. Bei 5 Patienten war die Querschnittslähmung nach einem Verkehrsunfall aufgetreten. Zur Übersicht sind die Daten in Tabelle 4 und Diagramm 2 dargestellt.

Erkrankung	Zahl der Patienten	%	Ätiologie	Zahl der Patienten	%
Hypoventilationssyndrom	41	82	Kongenital	35	70
			Erworben	6	12
Querschnittslähmung	9	18	Geburtstrauma	4	8
			Trauma durch Verkehrsunfall	5	10
Summe	50	100		50	100

Tabelle 4 Übersicht zur Ätiologie der Atemstörung

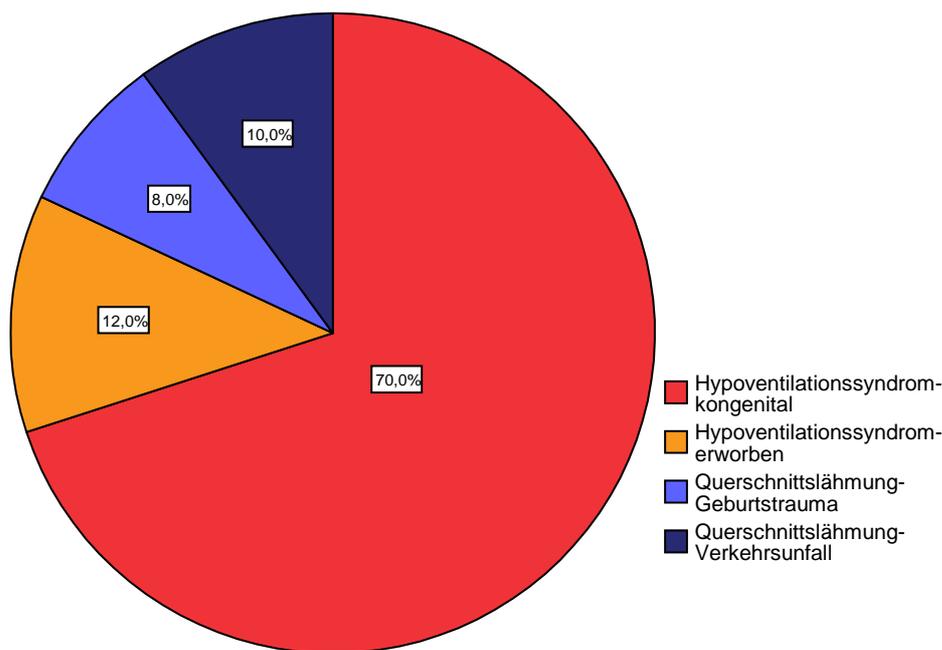


Diagramm 2 Ätiologie der Atemstörung

4.3 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung ist in Tabelle 5 dargestellt. Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

	Gesamt		Hypoventilation		Querschnittslähmung	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Geschlecht						
W	22	44	19	46	3	33
M	28	56	22	54	6	67
Gesamt	50	100	41	100	9	100

Tabelle 5 Darstellung der Geschlechtsverteilung

Das Gesamtkollektiv umfasste 22 (44%) weibliche und 28 (56%) männliche Patienten. In der Gruppe der Hypoventilationspatienten waren 19 weiblich und 22 männlich, in der Gruppe mit hoher Querschnittslähmung waren 3 weibliche und 6 männliche Patienten (P = NS).

4.4 Darstellung der Implantationsdaten

4.4.1 Implantationszentren

In den Jahren von Februar 1980 bis Februar 2007 wurde 50 Patienten ein Zwerchfellschrittmacher implantiert. Die Implantation erfolgte in den Jahren 1980 bis 1991 im Deutschen Herzzentrum München. Dort wurde 10 (20%) Patienten ein Zwerchfellschrittmacher implantiert. Ab 1991 wurde in der Kinderklinik an der Lachnerstraße 31 (62%) Patienten und nach dem Umzug der „Lachnerklinik“ in das Klinikum des Dritten Orden im Jahr 2002 wurde weiteren 9 (18%) Patienten ein Zwerchfellschrittmacher in der Kinderklinik des Dritten Orden implantiert. Eine Übersicht hierzu bietet das nachfolgende Diagramm 3.

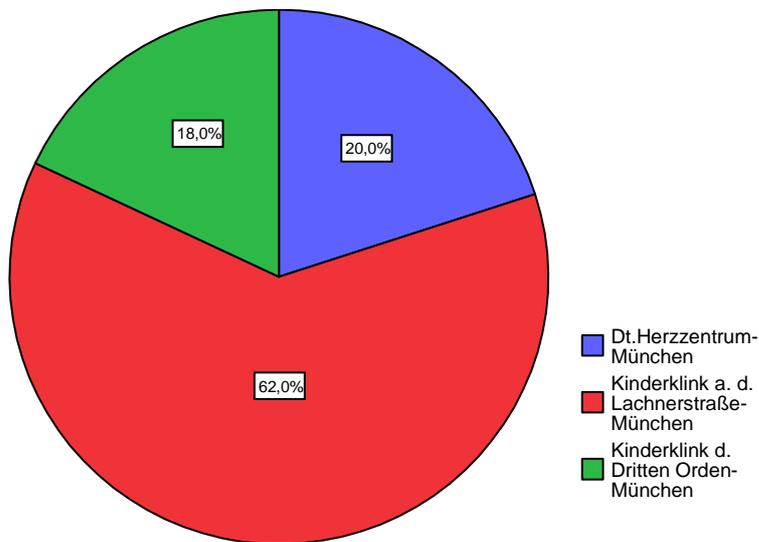


Diagramm 3 Darstellung der Implantationszentren nach prozentualem Anteil an Erstimplantationen

4.4.2 Implantationsverfahren

Das chirurgische Vorgehen bei der Implantation eines Zwerchfellschrittmachers wurde bereits in Kapitel 1.4 ausführlich beschrieben. Bei allen Patienten unseres Kollektivs wurde die Elektrode stets intrathorakal am N. phrenicus implantiert.

In den Jahren 1980 bis 1991 wurde das System in 2 Sitzungen für die rechte und linke Zwerchfellseite jeweils getrennt implantiert. Dieser Ablauf wurde bei 9 Patienten gewählt. In 7 Fällen wurde die rechte Zwerchfellseite vor der linken mit einem Implantat versorgt. In zwei Fällen wurde in umgekehrter Weise verfahren. Bei einer Patientin erfolgte im oben genannten Zeitraum abweichend von der beschriebenen Vorgehensweise die Implantation an einem Termin auf beiden Seiten gleichzeitig (Fall 6 in Tab. 1 des Anhangs). Durchschnittlich erfolgte die zweite Implantation nach 18 Tagen (Min 5d, Max 33d). Nach 1991 erfolgte bei 3 weiteren Patienten die Zwerchfellschrittmacherimplantation zweizeitig. Dabei betrug der zeitliche Abstand zwischen den Operationen minimal 7 (Fall 15 in Tab.1 des Anhangs), maximal 406 Tage (Fall 34 in Tab.1 des Anhangs). Bei Letzterem wurde auf Grund der anfänglich als gering eingeschätzten Hypoventilationssymptomatik nur auf einer Seite ein Zwerchfellschrittmacher implantiert. Nach weiteren klinischen Kontrollen kam man zur Auffassung, dass zur Gewährleistung eines optimalen Gasaustausches die Versorgung mit einem zweiten Schrittmacher von Vorteil wäre. Ab August 1991 wurde die beidseitige Schrittmacherimplantation generell in der gleichen Sitzung vorgenommen. Es wurde in 76% der Fälle eine einzeitige Implantation durchgeführt.

Insgesamt wurde bei 49 Patienten auf beiden Zwerchfellseiten ein Schrittmacher implantiert. In allen Fällen wurde der Schrittmacher in der Folge auch beidseits verwendet. Im Fall einer zum Implantationsdatum 22-jährigen Patientin (Fall 8 in Tab. 1 des Anhangs) wurde ein Schrittmacher nur auf der rechten Zwerchfellseite implantiert. Entsprechend fand eine Therapie mit dem Schrittmacher nur einseitig statt.

Eine Übersicht bietet Tabelle 6.

An der Klinik des Deutschen Herzzentrums, der Kinderklinik an der Lachnerstraße und der Kinderklinik des Dritten Ordens wurden insgesamt 254 Systemanteile der Firma Avery (USA) implantiert. 194 Systemanteile, 97 Empfänger und 97 Elektroden unterschiedlicher Modelle (I-107 A/110 A), wurden dabei während einer Erstimplantation verwendet. Bei 48 Patienten wurden jeweils 2 Elektroden und 2 Empfänger implantiert. Im Fall einer Patientin erreichte die Stimulation eines Zwerchfellnerven ein ausreichendes Atemzugvolumen, so dass nur ein Systemanteil mit einem Empfänger und einer Elektrode implantiert worden war.

Bei Revisionen wurden weitere 38 Empfänger und 22 Elektroden der Firma Avery ausgetauscht, deren Ursache in den folgenden Kapiteln dargestellt wird.

Zusätzlich wurden einem Patienten (Fallnummer 25 in Tab. 1 im Anhang) 4 Systemanteile der Firma Atrotech (Finnland) an unserer Klinik implantiert. Im selben Fall wurde im Verlauf eine Elektrode am Heimatkrankenhaus ausgetauscht. In einem weiteren Fall (Fallnummer 38 in Tab. 1 im Anhang) hatte die Erstimplantation mit jeweils 2 Empfängern und Elektroden an einer auswärtigen Klinik stattgefunden. Die weitere Betreuung wurde von unserer Klinik übernommen.

An unseren und auswärtigen Kliniken wurden insgesamt 263 Systemanteile implantiert. Dabei wurden 258 Anteile des Zwerchfellschrittmachers der Firma Avery (USA) und 5 Anteile des Zwerchfellschrittmachersystems der Firma Atrotech (Finnland) verwendet.

4.4.3 Lokalisation der Empfänger und Elektroden

Zur Implantation der Empfänger wurden im beobachteten Intervall zwei Methoden verwendet. In den ersten Jahren wurde der Empfänger unterhalb des Zwerchfells implantiert. Diese Methode wird im Folgenden als abdominell bezeichnet. Auf diese Weise wurde bis zum Frühjahr 1995 26 Patienten ein Zwerchfellschrittmacher implantiert. Danach befand man eine Lokalisation der Empfänger oberhalb des Zwerchfells auf dem Rippenbogen für weniger komplikationsträchtig. Nach dieser epithorakalen Implantationsmethode wurden 24 Patienten behandelt. Wurde im Zusammenhang mit einer Revisionsoperation der Empfänger gewechselt, wurde ab Juli 1995 im allgemeinen ebenfalls die epithorakale Lage gewählt. Ausnahmen ergaben sich beim Empfängerwechsel bei Patientinnen. Sie entschieden sich aus kosmetischen Gründen meist für die abdominelle Lokalisation der Empfänger. Die Lokalisation der Elektroden blieb im gesamten Beobachtungszeitraum gleich. Mittels einer vorderen Thorakotomie wurden sie in Höhe des vierten ICR eingeführt und mit dem Zwerchfellnerv konnektiert. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Implantationsdaten.

Variable	Gesamtzahl der Patienten	Patienten mit Hypoventilationssyndrom	Patienten mit hoher Querschnittslähmung
Implantation			
Einseitig	1 (2%)	1	0
Beidseitig	49 (98%)	40	9
Implantationsmodus			
Einzeitig	38 (76%)	29	9
Zweizeitig	12 (24%)	12	0
Lage der Empfänger bei der primären Implantation			
Abdominell	26(52%)	24	2
Epithorakal	24(48%)	17	7

Tabelle 6 **Darstellung von Implantationsverfahren und Empfängerlage**

Sonderfall

Bei einer Patientin (Fall 38 in Tabelle 1 des Anhangs) erfolgte an einer ausländischen Klinik die primäre Implantation der Elektroden am Hals. Die Empfänger wurden knapp unterhalb der Clavikula epithorakal implantiert. Wegen Exulzeration der Empfänger und Infektion des Implantatgebietes wurde das System bereits nach 3 Monaten explantiert und nach einer Erholungsphase an unserer Klinik ein neues System implantiert. Dabei wurde für Elektroden und Empfänger die übliche thorakale Lokalisation gewählt. Als Erstimplantation wurde bei der Datenauswertung der Operationsvorgang in unserer Klinik gewertet. Der Fall ist im Kapitel Infektionen ausführlich dargestellt.

4.4.4 Implantationsalter

Implantationsalter und die Dauer der Schrittmachertherapie wurden für das Gesamtkollektiv und getrennt nach der Ätiologie der Erkrankung berechnet. Für beide Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD), Minima (MIN) und Maxima (MAX), sowie die Fallzahlen (N) in Tabelle 7 dargestellt.

Implantationsalter in Jahren	N	Mittelwert in Jahren	MIN In Jahren	MAX in Jahren	SD in Jahren
Gesamt	50	4,3	0,4	22,2	5,3
Hypoventilation	41	4,4	0,4	22,2	5,6
Angeboren	35	3,6	0,4	19,5	4,2
Erworben	6	9,4	1,4	22,2	9,9
Querschnittslähmung	9	3,7	0,7	11,5	3,3
Geburtstrauma	4	3,9	0,7	11,5	5,1
Trauma durch Unfall	5	3,6	2,7	6,4	1,6

Tabelle 7 **Darstellung des Implantationsalters (p<0,001)**

Das mittlere Implantationsalter betrug für alle Patienten berechnet 4,3 Jahre. In der Gruppe mit Hypoventilationssyndrom bestand ein signifikanter Unterschied (p<0,001) zwischen Patienten mit angeborenem und erworbenem Hypoventilationssyndrom. Die starke Abweichung erklärt die Tatsache, dass in dieser Gruppe 2 Patienten (Fall 8 und 30 in Tabelle 1 des Anhangs) erfasst wurden, die erst im Alter von 22 Jahren implantiert wurden. Der jüngste Patient (Fall 1 in Tabelle 1 des Anhangs) war bei Implantation 5 Monate alt. Bei 11 Patienten (Fallnummer 1,4,5,14,16,19,21,22,23,26 und 31 in Tabelle 1 des Anhangs) erfolgte die Implantation im Säuglingsalter (vor Vollendung des 1. Lebensjahres). Ein signifikanter Unterschied des Implantationsalters von Patienten der Hypoventilations- und Querschnittsgruppe (p = NS) bestand nicht.

4.5 Nutzung des Zwerchfellschrittmachers

Zu den Faktoren, die die Häufigkeit des Auftretens von Defekten beeinflussen können, zählen neben der Art und Lokalisation der implantierten Empfängermodelle und der Aktivität der Patienten auch die Nutzungsart des Zwerchfellschrittmachers. Die folgende Tabelle (Tab.8) gibt einen Überblick über die aktuelle Nutzung des Zwerchfellschrittmachers unmittelbar vor dem Stichtag (12.02.2007) bzw. bis zum Todestag.

Nutzung des Schrittmachers	Gesamt N= 50	Hypoventilation N= 41	Hoher Querschnitt N= 9
nur im Schlaf	27 (54%)	27 (66%)	0
nur wach	20 (40%)	11 (27%)	9 (100%)
Keine Nutzung	3 (6%)	3 (7%)	0
Gesamt	50(100%)	41 (100%)	9 (100%)

Tabelle 8 Nutzung des Zwerchfellschrittmachers am Stichtag bzw. Todestag

Von 50 Patienten haben 3 Patienten die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers vor dem Stichtag bzw. dem Todestag eingestellt. Alle Patienten stammen aus der Hypoventilationsgruppe und nutzten den Zwerchfellschrittmacher nur im Schlaf.

Im ersten Fall (Fallnummer 4 Tab.1 im Anhang) waren die Eltern nicht bereit, zu der notwendigen Revisionsoperation an unsere Klinik zu kommen. Die Revisionsoperation wurde am Heimatort durchgeführt und misslang. Seither wird die Patientin mit einem Respirator beatmet.

Im zweiten Fall (Fallnummer 11 Tab. 1 im Anhang) verschlechterte sich die Beatmungssituation auf Grund starker Gewichtszunahme des Patienten zunehmend. Durch das dicke subcutane Bauchfett wurde der Abstand zwischen Antenne und Empfänger zu groß. Die Eltern entschlossen sich, die Beatmung auf Respiratortherapie umzustellen, die bis zum Stichtag fortgeführt wurde. Vor der Umstellung auf Respiratorbeatmung nutzten beide Patienten nachts den Zwerchfellschrittmacher.

Im dritten Fall (Fallnummer 6 Tab. 1 im Anhang) kam es zu Verhaltensstörungen. Die Patientin wurde zunehmend aggressiv und durch exzessives Essen sehr adipös. In diesem Zusammenhang ließ sie sich die Antennen nicht mehr anlegen. Deshalb musste die Zwerchfellschrittmachertherapie 1 Jahr nach der Implantation abgebrochen werden. Die Patientin wurde mit einem Respirator weiterbeatmet. Im Alter von 6 Jahren verstarb die Patientin an den Folgen eines Cor pulmonale.

In einem weiteren Fall (Fallnummer 3 Tab.1 im Anhang) wurde der Zwerchfellschrittmacher anfänglich zur Beatmung im Schlaf genutzt. Aktuell verwendet der Patient den Pacer im Wachzustand und wird nachts mit einem Respirator beatmet.

Der Zwerchfellschrittmacher wurde am häufigsten während des Schlafs eingesetzt (N= 30). Dabei ist zu beachten, dass diese Nutzung nur bei Patienten mit Hypoventilationssyndrom zu beobachten war. Patienten mit

hohem Querschnitt hatten den Zwerchfellschrittmacher nur im Wachzustand im Gebrauch und wurden nachts per Respiator beatmet. Ebenso wurde in einigen schweren Fällen (N= 11) des Schlafhypoventilationssyndroms der Respiator zur nächtlichen Versorgung und der Zwerchfellschrittmacher zur besseren Mobilität tagsüber eingesetzt.

Wurde das System nur nachts benutzt, ist von einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von 8-10 h auszugehen. Bei einer Nutzung tagsüber erfolgte diese bei Patienten mit hoher Querschnittslähmung stundenweise beispielsweise zur Mobilisierung, bei Hypoventilationspatienten über mehrere Stunden, zum Beispiel während des Schulbesuchs. Bei einigen Patienten wurde der Pacer während der gesamten Wachphase benutzt (z.B. Fall 17,19,23,32,35,44). Zur besseren Übersicht ist die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers im Folgenden als Kreisdiagramm (Diagramm 4) dargestellt.

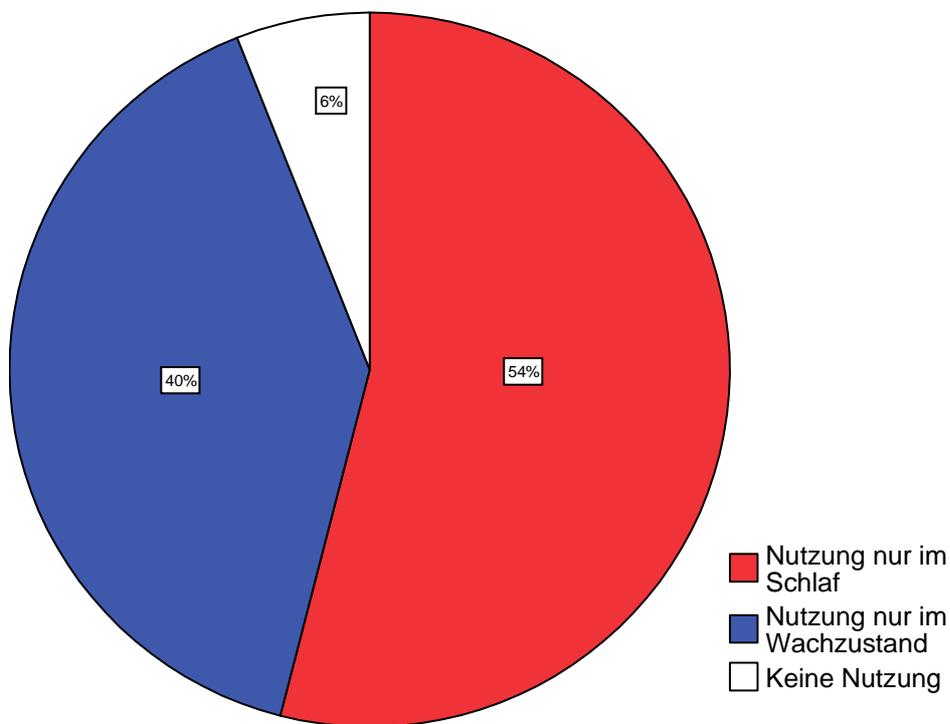


Diagramm 4 Darstellung der Nutzung des Zwerchfellschrittmachers zum Stichtag bzw. Todestag

4.6 Beobachtungsdauer und Dauer der Zwerchfellschrittmachertherapie

Unter Zusammenschau aller Patienten wurde ein Beobachtungszeitraum von 500 Jahren erreicht. Daraus errechnete sich zum Stichtag (12.02.2007) eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 10 Jahren (range 1.1- 24.0 Jahre, Median 10.6 Jahre).

Die Nutzungsdauer (472 Jahre) war niedriger als die Beobachtungsdauer, da 3 Patienten (Fallnummer 4, 6 und 11 in Tab. 1 im Anhang) die Zwerchfellschrittmachertherapie im Beobachtungszeitraum abbrachen. In diesen Fällen wurde die Therapie mit einem Respirator weitergeführt.

Einen Überblick über die durchschnittliche Beobachtungsdauer unterteilt nach den Gruppen der Krankheitsätiologie bietet Tabelle 9. Auffällig ist, dass die Beobachtungsdauer bei Hypoventilationspatienten doppelt so lang war wie bei Patienten mit Querschnittslähmung ($p < 0.008$). Ursache hierfür ist die Tatsache, dass in den Jahren von 1980-1993 ausschließlich bei Patienten mit kongenitalem oder erworbenem Hypoventilationssyndrom die Indikation zur Zwerchfellschrittmacherimplantation gestellt wurde. Erstmals im Jahr 1993 wurde eine Implantation bei einem Patienten mit zentraler Atemlähmung in Folge hoher Querschnittslähmung durchgeführt. Dadurch wurde in dieser Gruppe eine vergleichsweise niedrige Beobachtungszeit erreicht.

Patienten	N	Mittelwert in Jahren	MIN in Jahren	MAX in Jahren	SD In Jahren
Gesamt	50	10.0	1.1	24.0	6.7
Hypoventilation	41	*10.9	1.1	24.0	6.8
Angeboren	35	11.5	1.3	24.0	6.8
Erworben	6	7.9	1.1	15.1	6.5
Querschnittslähmung	9	*5.7	1.2	13.1	4.1
Geburtstrauma	4	6.4	2.4	13.1	4.7
Trauma durch Unfall	5	5.3	1.2	12.1	4.1

Tabelle 9 Darstellung der Beobachtungsdauer;*($p < 0.008$)

Die Nutzungsdauer (Tab. 10) differierte in der Hypoventilationsgruppe von der Beobachtungsdauer, da 3 Patienten dieser Gruppe (Fallnummer 4,6,11 in Tab. 1 im Anhang) die Zwerchfellschrittmachertherapie vorzeitig abbrachen.

Patienten	N	Mittelwert in Jahren	MIN in Jahren	MAX in Jahren	SD in Jahren
Gesamt	50	9,4	0,8	24,0	6,6
Hypoventilation	41	*10,3	0,8	24,0	6,8
Angeboren	35	10,7	1,2	24,0	6,8
Erworben	6	7,6	0,8	15,1	6,9
Querschnittslähmung	9	*5,7	1,2	13,1	4,1
Geburtstrauma	4	6,4	2,4	13,1	4,7
Trauma d. Unfall	5	5,3	1,2	12,1	4,1

Tabelle 10 Darstellung der Nutzungsdauer;* ($p < 0.008$)

4.7 Häufigkeit und Ursachen von Revisionsoperationen

Wie unter Punkt 1.2 und 1.3 schon dargestellt wurde, bestand der intrakorporale Anteil des Zwerchfellschrittmachersystems für eine Körperseite aus einem Empfänger und einer Elektrode. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 254 Systemanteile der Firma Avery implantiert (Tab. 11). Davon entfielen 194 Anteile auf eine Erstimplantation. Darunter waren 97 Empfänger und 97 Elektroden. Bei den Empfängern wurden 2 verschiedene Modelle (I-107 A, I-110 A) verwendet. Bei den Elektroden wurden bei Erstimplantation 95 monopolare (E-377-05) und 2 bipolare Elektroden (E-325) (Fallnummer 1 in Tabelle 1 des Anhangs) verwendet. Bei Revisionen wurden nur noch monopolare Elektroden benutzt.

Bei 48 Revisionen am Avery-System wurden 68 Anteile korrigiert und dabei 60 Systemanteile (22 Elektroden, 38 Empfänger) neu implantiert. Aus diesem Zusammenhang lässt sich erkennen, dass bei einigen Revisionen mehr als ein Anteil korrigiert wurde und eine Korrektur nicht gleichbedeutend mit einem Austausch des Systemanteils war. In manchen Fällen (z.B. bei Elektrodenisulationsdefekten, Adipositas, Entzündungen im Implantatgebiet) konnten die bereits implantierten Anteile wieder verwendet werden.

Für die 49 Patienten mit Systemanteilen der Firma Avery ergab sich nach einer Wahrscheinlichkeitsrechnung nach Kaplan- Meier unter Berücksichtigung der elektiven Eingriffe zum Austausch der alten Empfängermodelle des Typs I-107 A gegen I-110 A, dass 50% aller implantierten Systemanteile (Elektroden und Empfänger) im Verlauf von 15,7 Jahren ausgetauscht wurden (Abb. 6). (Revisionen, bei denen keine Systemanteile ausgetauscht wurden, z.B. Reisolationen bei Elektrodenisulationsdefekten, wurden bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt.)

Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

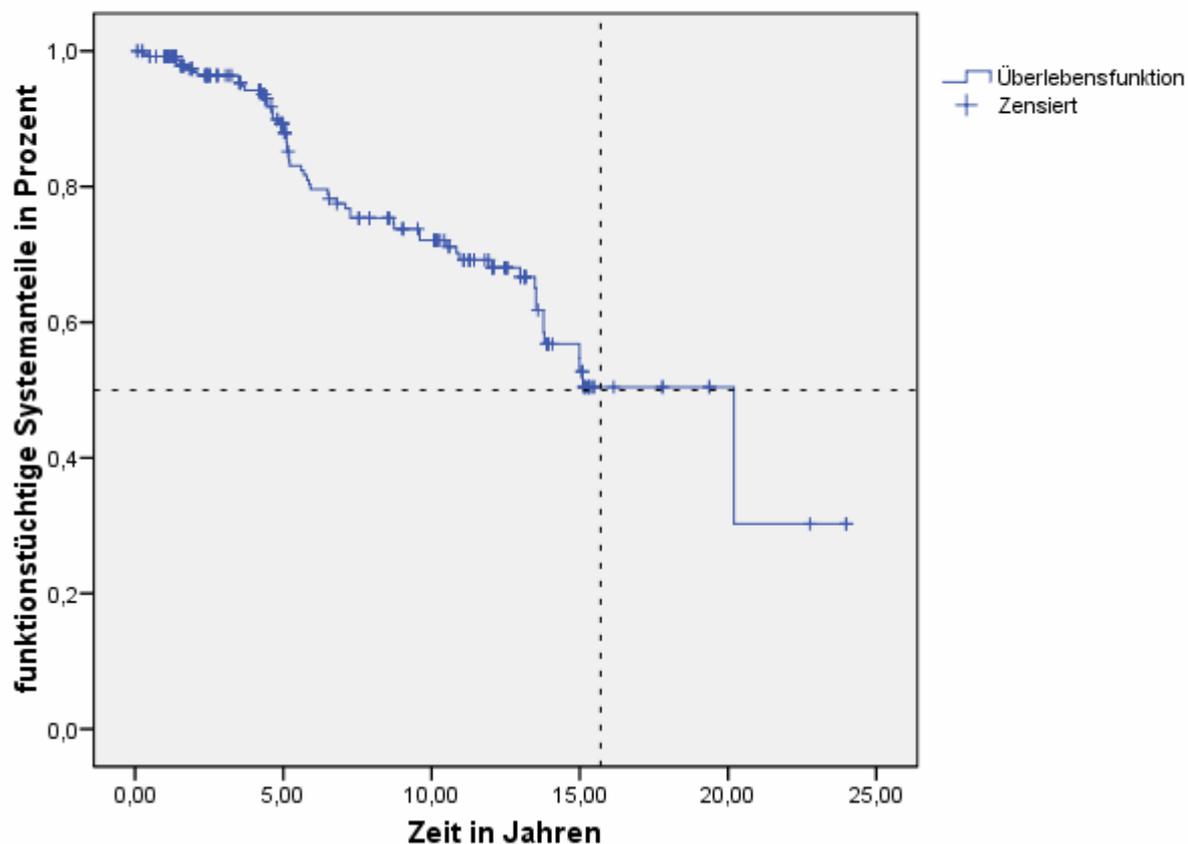


Abbildung 6 Überlebenskurve zur Wahrscheinlichkeit einer Reoperation zum Austausch von Elektroden und Empfängern (I-107 A und I- 110 A) unter Berücksichtigung elektiver Eingriffe

Darüber hinaus wurden bei einem Patienten (Fall 25 in der Tabelle 1 im Anhang) 5 Systemanteile der Firma Atrotech implantiert. Hier wurden jeweils 2 Empfänger und 2 Elektroden bei der Erstimplantation und eine Elektrode bei einer Revision implantiert. Im Folgenden werden die Daten zu Häufigkeit und Ursachen von Revisionen näher dargestellt. Zuvor wird das Vorgehen bei Systemdefekten beschrieben.

Erstimplantierte Empfänger	97
Erstimplantierte Elektroden	97
Getauschte Empfänger	38
Getauschte Elektroden	22
Gesamt	254

Tabelle 11 Übersicht zu an unserer Klinik implantierten Systemanteilen der Firma Avery (USA)

4.7.1 Vorgehen bei Systemdefekt

Zur besseren Transparenz soll vor der Darstellung von Ursachen und Häufigkeit von Revisionen das Vorgehen bei einer Implantatrevision dargestellt werden. Im Vorlauf einer Revision war Patienten und ihren Angehörigen aufgefallen, dass das Pacen auf einer Körperseite bei maximaler Stimulationsamplitude nur schwache oder gar keine Zwerchfellaktionen und somit zu niedrige Atemzugvolumina produzierte. Hierauf wurde in der Klinik primär versucht, durch Anpassen der Transmittereinstellungen (durch maximale Erhöhung der „range“ und Verbreiterung der „pulse width“) das Pacen wieder zu ermöglichen. War dies nicht möglich, lag der Verdacht eines Systemdefekts nahe. Mit Hilfe des Transtelephonic Monitorings (TTM) wurde die Funktionalität direkt von der Herstellerfirma überprüft. Zusätzlich wurde mittels eines Röntgenbilds nach einem Bruch des Elektrodenkabels gesucht. In den meisten Fällen wurde präoperativ die Nervenleitgeschwindigkeit des Zwerchfellnervs bestimmt, um eine Schädigung des Nervs auszuschließen. Trotz dieser Diagnoseverfahren war es häufig nicht möglich, vor einem operativen Eingriff festzustellen, ob ein Problem am Empfänger oder der Elektrode vorlag. Erst ein operativer Eingriff konnte dann die Ursache des Problems klären. Während eines Revisionseingriffs wurde zunächst der Empfänger gewechselt, da das Risiko dieses Eingriffs niedriger als der Austausch einer Elektrode mittels Thorakotomie ist. Konnte nach Austausch des Empfängers intraoperativ dennoch keine ausreichende Zwerchfellkontraktion erzeugt werden, wurde nun in einer Thorakotomie die Elektrode gewechselt oder ein Isolationsdefekt des Elektrodenkabels durch Reisolation behoben.

4.7.2 Ursachen und Häufigkeit von Revisionen unter Betrachtung der durchschnittlichen Nutzungsdauer

Im Beobachtungszeitraum wurden 48 Revisionen an Systemanteilen des Avery-Systems durchgeführt. Eine Revision fand bei dem Patienten mit Atrotechsystem (Fallnummer 25 in Tabelle 1 des Anhangs) statt.

Als **eine** Revision wurden Operationen gewertet, in denen Systemanteile beider Implantatseiten korrigiert wurden (z.B. Fall 5 in Tab.2 im Anhang). Ebenfalls als **eine** Revision wurden Vorgänge gewertet, bei denen auf Grund einer Entzündung im Implantatgebiet Systemanteile entfernt und nach Abklingen der Entzündung wieder implantiert wurden (Fallnummer 14 und 28 in Tabelle 1 des Anhangs) oder eine Revision im Abstand von wenigen Tagen erfolgte (Fallnummer 17 in Tabelle 1 des Anhangs). Deshalb unterscheiden sich Revisionszahl (49), Anzahl revidierter Systemanteile (69) und Anzahl ausgetauschter Systemanteile (61).

Für Revisionen gab es verschiedene Ursachen. Am häufigsten verursachten Defekte der Implantate eine Revision (76%). Erhöhung des Übergangswiderstands zwischen Elektrode und Zwerchfellnerv (6%) (Fall 1,3 und 38 in Tab. 2 im Anhang), elektiver Wechsel von Systemanteilen (6%) (Fall 2,3 und 7 in Tab. 2 im Anhang), Elektroden dislokation (Fall 3, 17 in Tab. 2 im Anhang) und Entzündung im Implantatgebiet (je 4%) (Fall 14 und 28 in Tab. 2 im Anhang) waren deutlich seltener Ursache einer Revision. Lageabhängige Malfunktion (Fall

21 in Tab. 2 im Anhang) und Funktionseinschränkung durch Adipositas (Fall 10 in Tab. 2 im Anhang) wurden jeweils in einem Fall (2%) beobachtet. Einen Überblick über diesen Sachverhalt verschafft Tabelle 12.

Revision wegen	Häufigkeit	Prozent
Implantatdefekt	36	76
Elektrodenislokation	2	4
Elektiv	3	6
Erhöhter Übergangswiderstand	3	6
Entzündungen im Implantatgebiet	2	4
Adipositas	1	2
Lageabhängige Malfunktion	1	2
Gesamt	48	100

Tabelle 12 Überblick über die Ursachen der Revisionen und ihre Häufigkeit (System Fa. Avery)

Die Häufigkeit von Revisionsoperationen hing von der Grunderkrankung ab. An Avery-Systemanteilen wurden Revisionen nur bei Patienten mit Hypoventilationssyndrom durchgeführt, nicht bei Patienten mit Querschnittslähmung ($P < 0.002$). Der Patient mit der Revision am Atrotech-System (Fallnummer 25 in Tab.1 im Anhang) gehörte allerdings der Gruppe mit hohem Querschnitt an.

Bei 25 von 49 Patienten (51%), die mit einem Zwerchfellschrittmacher des Avery-Systems versorgt waren, wurde im Beobachtungszeitraum keine Revision durchgeführt. In dieser Gruppe wurde eine Gesamtnutzungszeit von 129 Jahren erreicht. Im Mittel ergab sich eine Nutzungsdauer von 5.1 Jahren mit einem Minimum bei 1.0 und einem Maximum bei 15.2 Jahren.

Bei den restlichen 24 Patienten (49%) mussten Revisionen durchgeführt werden. Hier errechnete sich bei einer Gesamtnutzungsdauer von 331 Jahren eine mittlere Nutzungsdauer von 13.7 Jahren mit einem Minimum bei 1.1 und einem Maximum bei 24.0 Jahren (SD 5.3 Jahre) ($p < 0.0001$). In dieser Gruppe wurde bei 10 Patienten (21%) jeweils eine Revision durchgeführt. 2 Revisionen wurden bei 8 (16%) Patienten durchgeführt. Bei 2 Patienten wurden 3 Revisionen (4%) und bei 4 Patienten (8%) wurden 4 Revisionen durchgeführt. Bei dem Patienten mit Atrotechsystem (Fallnummer 25 in Tab.1 im Anhang) wurde eine Revision an den Elektroden einer Seite durchgeführt, die in Tabelle 12 nicht berücksichtigt ist.

Einen Überblick über die Häufigkeit von Revisionen in Bezug auf die Nutzungsdauer bietet Tabelle 13. Einen umfassenden Überblick zur Ursache der jeweiligen Revision bietet Tabelle 2 im Anhang. In den anschließenden Kapiteln werden nun die Revisionen von Empfängern und Elektroden getrennt betrachtet.

	Patientenzahl	Nutzungsdauer			
		Min (Jahre)	Max (Jahre)	Median (Jahre)	Mittelwert (Jahre)
Patienten ohne Revision	25 (51%)	1.0	15.2	4.1	5.1*
Patienten mit Revision gesamt	24 (49%)	1.1	24.0	15.1	13.7*
Patienten mit einer Revision	10(21%)	4.2	21.4	11.9	12.3
Patienten mit zwei Revisionen	8(16%)	5.5	24.0	15.1	15.1
Patienten mit drei Revisionen	2(4%)	13.9	15.2	14.6	14.6
Patienten mit vier Revisionen	4(8%)	15.3	22.9	20.7	19.9
Gesamt	49(100%)				

Tabelle 13 Überblick über die Häufigkeit von Revisionen und die durchschnittliche Nutzungsdauer bei Patienten mit Avery-System (* p < 0.0001)

4.7.3 Empfängerrevisionen

Ursachen von Empfängerrevisionen waren Defekte, elektive Wechsel des Empfängermodells, Entzündungen in den Implantatgebieten und Verlagerungen der Empfänger wegen Adipositas (Tab. 14). Zu beachten ist, dass nicht bei jeder Revision ein Austausch von Empfängern erfolgte, bei einem Revisionsvorgang auch Korrekturen oder Wechsel beider Empfänger durchgeführt wurden und die maßgebliche Indikation einer Revision auch ein Elektrodendefekt sein konnte, so dass in diesem Fall ein Empfängerwechsel einem rein elektiven Charakter entsprach. Im Rahmen der Revisionsoperationen wurden insgesamt 38 Empfänger ausgetauscht. Ein defekter Empfänger wurde nicht ersetzt (Fall 4 Tab. 1 im Anhang).

Ursache der Empfängerrevisionen der Modelltypen I- 107 A und I- 110 A	Häufigkeit
Empfängergehäusedefekt	11
Empfängerkabeldefekt	8
Empfängerkabelisoliationsdefekt	1
Infektion	2
Adipositas	2
Elektiv	19
Gesamt	43

Tabelle 14 Übersicht über Ursachen und Häufigkeit von Empfängerrevisionen

Wie aus Tabelle 14 abzulesen ist, traten Defekte an Empfängern 20 Mal (47%) auf, während 19 Empfänger (44%) elektiv ausgetauscht wurden. Darunter befanden sich 3 Empfänger, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Übergangswiderstand zwischen Zwerchfellnerv und Elektrode gewechselt wurden. Von den Defekten traten 11 (55%) auf der linken und 9 (45%) auf der rechten Seite auf (P= NS) Am Empfängergehäuse wurden 11, am Empfängerkabel 9 Defekte beobachtet, darunter 8 Empfängerkabelbrüche und ein Empfängerkabelisoliationsdefekt. Zusätzlich wurden je 2 Empfänger wegen einer Infektion im Implantatgebiet und wegen Adipositas revidiert (je 5%). Einen Überblick über die prozentuale Verteilung bietet Diagramm 5.

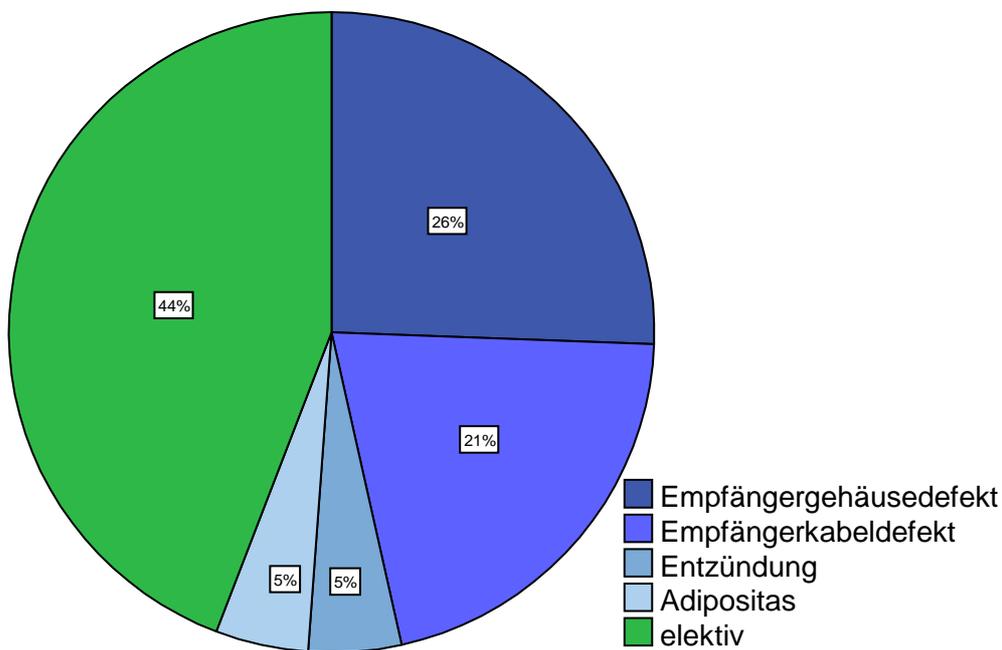


Diagramm 5 Darstellung der Ursachen von Empfängerrevisionen

Während des Beobachtungszeitraums wurden unterschiedliche Empfängermodelle (I-107 A, I-110 A) verwendet, und die Lokalisation der Empfänger wechselte im Verlauf von der abdominellen in die thorakale Lage. Im Folgenden wird untersucht, ob und wie diese Variablen das Auftreten von Empfängerdefekten und die Funktionsdauer beeinflussten.

4.7.3.1 Einflussfaktor Empfängermodell

Wie schon unter Punkt 4.7 dargestellt wurde, waren im Beobachtungszeitraum 97 Empfänger der Fa. Avery (17 Empfänger vom Typ I- 107 A und 80 Empfänger vom Typ I-110 A) bei der Erstimplantation implantiert worden. Zusätzlich wurden 38 Empfänger bei einer Revision implantiert. Dabei wurden 4 Empfänger vom Typ I-107 A noch mit einem alten Modell ersetzt. Von den restlichen 34 Empfänger vom Typ I-110 A wurden 4 bei einem Defekt und 9 elektiv anstelle des Vorgängermodells I-107 A implantiert. 10 bzw. 11 Empfänger des Typs I- 110 A wurden elektiv bzw. wegen eines Defekts von Empfängern des gleichen Modelltyps ausgetauscht. Bis auf 4 Empfänger wurden alle Modelle des Typs I-107 A gegen das Nachfolgemodell I-110 A ausgetauscht. Im ersten Fall (Fall 4 in Tabelle 1 des Anhangs) wurde nach einem Empfängergehäusedefekt der linken Seite nach der Entscheidung der Eltern der Patientin, die Therapie abzubrechen, der defekte Empfänger 1.2 Jahre nach der Implantation ersatzlos entfernt. Auf der rechten Seite wurde der Empfänger ohne weitere Nutzung in situ belassen. In einem weiteren Fall (Fallnummer 6 in Tabelle 1 des Anhangs) wurde die Therapie 10 Monate nach der Implantation abgebrochen, und beide Empfänger (I-107 A) verblieben.

Insgesamt wurden 135 Empfänger der Firma Avery implantiert. Ferner wurden einem Patienten 2 Empfänger der Firma Atrotech implantiert (Fall 25 in der Tabelle 1 im Anhang). Über diesen Sachverhalt verschafft Tabelle 15 einen Überblick.

Anzahl der implantierten Empfänger (Avery)-gesamt	135
Anzahl der Empfänger bei Erstimplantation	97
Anzahl der Empfänger Modell I-107 A	17
Anzahl der Empfänger Modell I-110 A	80
Anzahl der bei einer Revision implantierten Empfänger- gesamt	38
Empfänger Modell I-107 A	4
Empfänger Modell I-110 A	34
Anzahl der implantierten Empfänger (Atrotech) (alle bei Erstimplantation)	2

Tabelle 15 Übersicht über den Anteil der Empfängermodelle I-107 A und I-110 A an der Gesamtzahl implantierter und ausgetauschter Empfänger

4.7.3.1.1 Revisionsstatistik zu Empfängermodell I-107- A

Im Beobachtungszeitraum wurden bei 9 Patienten insgesamt 21 Empfänger des Modelltyps I- 107 A implantiert. 17 Empfänger bei der Erstimplantation und 4 bei einer Revision (Fall 1,2,3 in Tab.1 im Anhang). Insgesamt wurden 18 Empfänger dieses Modelltyps in 12 Revisionen revidiert, 9 Empfänger auf jeder Seite.

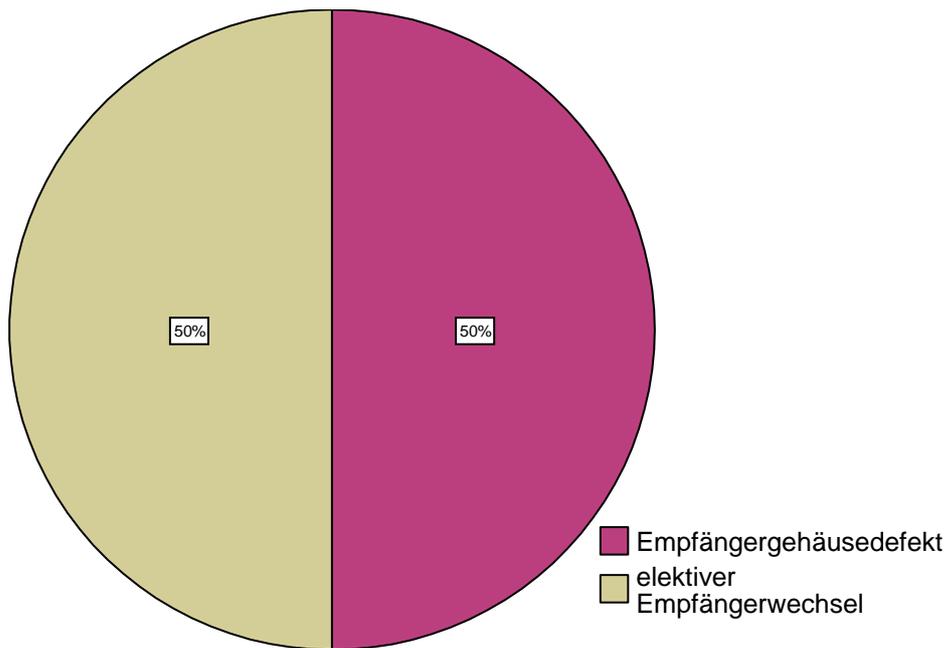


Diagramm 6 Ursachen von Empfängerrevisionen am Modell I-107 A

Jeweils 9 (50%) der 18 revidierten Empfängern des Modelltyps I-107 A wurden elektiv oder wegen eines Empfängergehäusedefekts ausgetauscht. Empfängerkabeldefekte traten nicht auf. Bei drei Patienten (Fallnummer 2,3,7 in Tabelle 1 des Anhangs) wurden Revisionen speziell zum elektiven beidseitigen Austausch alter Empfänger durchgeführt. Dieser Kontext ist zur Übersicht in Tabelle 16 und Diagramm 6 dargestellt.

Ursache von Revisionen an Empfängern des Modelltyps I-107 A	Häufigkeit (%)
Empfängergehäusedefekt	9(50%)
Elektiv	9(50%)
Gesamt	18(100%)

Tabelle 16 Überblick über Ursachen und Häufigkeit von Revisionen an Empfängern des Modelltyps I-107 A

Im Beobachtungszeitraum war bei 9 Patienten ein Empfänger des Modells I-107 A implantiert worden. Die Nutzungsdauer aller Empfänger des Modelltyps I-107-A lag bei 100 Jahren.

Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

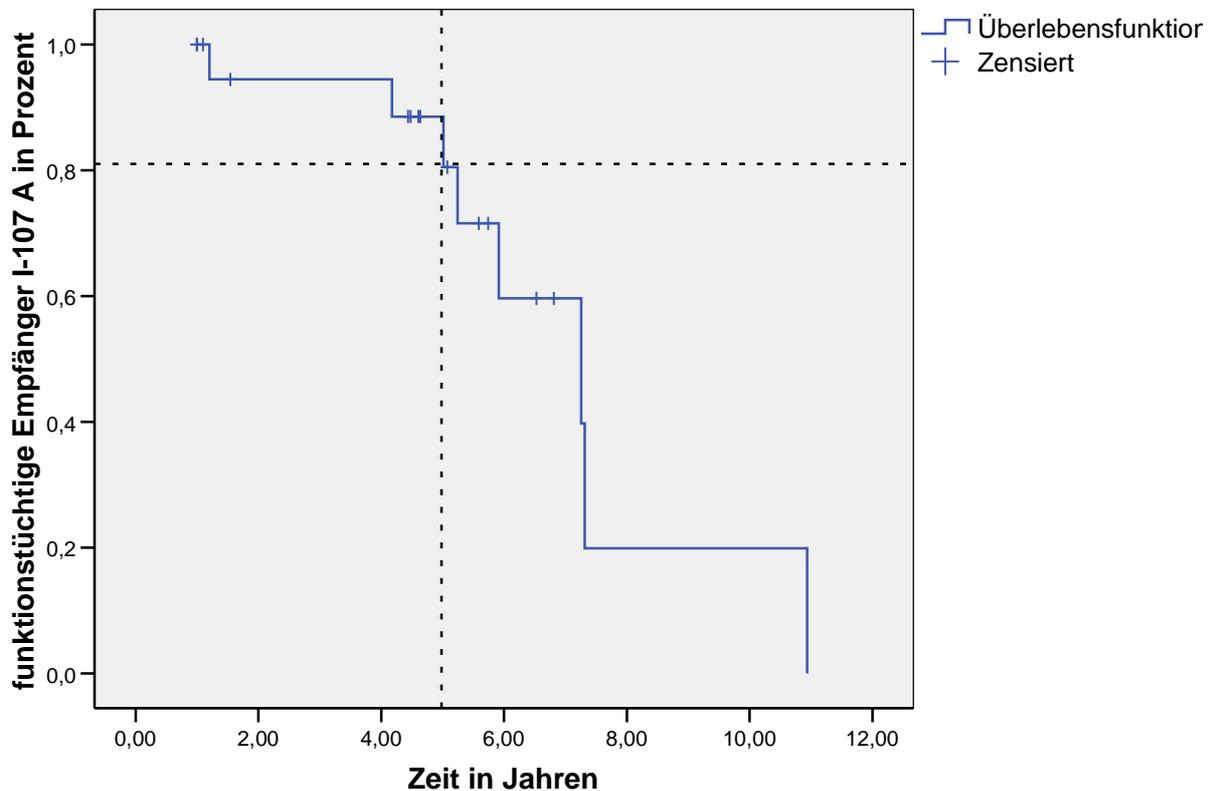


Abbildung 7 Überlebenskurve zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Empfängerdefekten bei Modelltyp I-107 A

Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Abb. 7) errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 94 %, dass zwei Jahre nach Implantation kein Empfängerdefekt auftrat. Nach 5 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit 81 %. Nach einer Nutzungsdauer von 7 Jahren wurden 50% der Empfänger ausgetauscht.

4.7.3.1.2 Revisionsstatistik zu Empfängermodell I-110 A

1990 kam das Empfängermodell I-110 A auf den Markt. Mit dem neuen Modell sollte nach den Angaben der Herstellerfirma Avery ein im Vergleich zum Vorgängermodell I-107 A haltbareres, weniger defektanfälliges und deutlich kleineres Implantat zur Verfügung stehen. Im Beobachtungszeitraum wurden von diesem Modell

insgesamt 114 Exemplare implantiert, 80 bei einer Erstimplantation und 34 bei einer Revision (4 bzw. 9 wurden bei einem Defekt bzw. elektiv anstelle eines alten Modells (I-107 A) implantiert, 11 bzw. 10 bei Defekten bzw. elektiv bei Revisionen an Empfängern des gleichen Modelltyps). Insgesamt wurden an Empfängern des Typs I-110 A während der Beobachtungszeit 23 Revisionen an 25 Empfängern durchgeführt. (Bei Fall 1 und 10 in Tab. 2 im Anhang waren jeweils die Empfänger beider Seiten während einer Sitzung revidiert worden.) In Diagramm 7 und Tabelle 17 sind die Ursachen dieser Revisionen dargestellt.

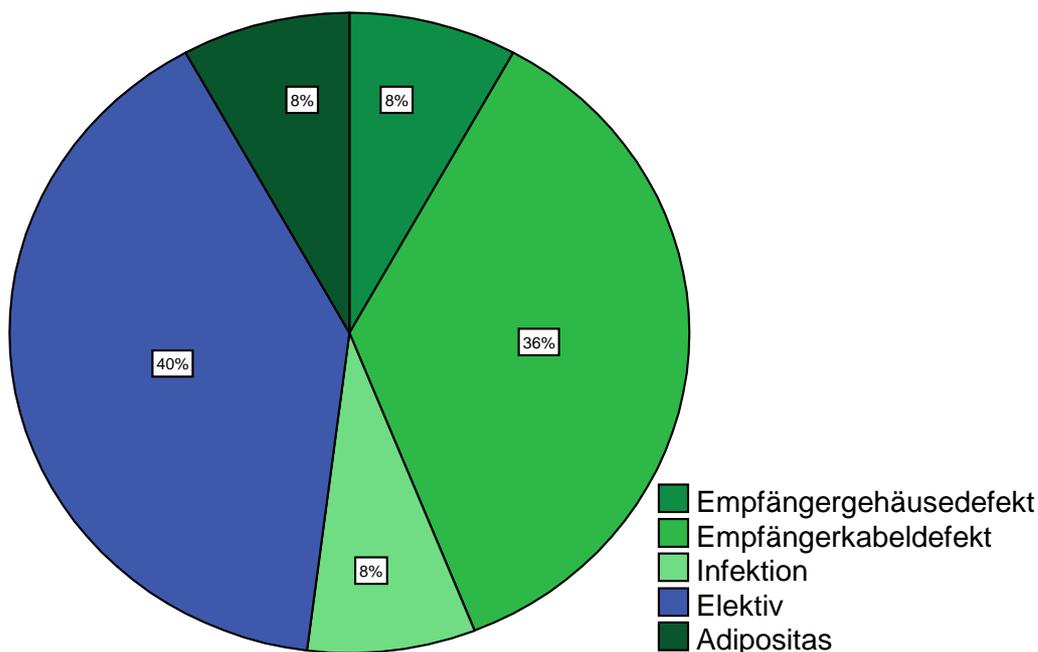


Diagramm 7 Ursachen von Empfängerrevisionen am Modell I- 110 A

Häufiger als elektive Empfängerwechsel (10 Mal = 40%), darunter 2 Empfänger, die im Zusammenhang mit dem Auftreten eines erhöhten Übergangswiderstands durch neue Empfänger ersetzt wurden (Fall 1 in Tabelle 1 im Anhang), waren Revisionen durch Komplikationen im Bereich eines Empfängers bedingt (im Diagramm als grüne Sektoren dargestellt). Die häufigste Ursache einer Störung der Empfänger war ein Defekt am Empfängerkabel (9 = 36%). Dabei trat an 8 Empfängern ein Bruch des Empfängerkabels auf, während an einem weiteren Empfänger ein Isolationsdefekt des Kabels beobachtet wurde. In allen Fällen wurden die Empfänger ausgetauscht. Empfängergehäusedefekte wurden in 2 Fällen (8%) beobachtet. Jeweils 2 Empfänger wurden wegen einer Entzündung im Implantatgebiet (Fallnummern 14 und 28 in Tabelle 1 im Anhang) oder wegen Adipositas (Fallnummer 10 in Tabelle 1 im Anhang) revidiert. Insgesamt wurden auf der linken Seite 16 Empfänger revidiert, auf der rechten Seite 9. Für die 114 Exemplare des Modells I-110A errechnete sich eine Nutzungsdauer von 807 Jahren. Daraus lässt sich eine durchschnittliche Nutzungsdauer von 7.1 Jahren pro Empfänger errechnen.

Ursache von Revisionen an Empfängern des Modelltyps I- 110 A	Häufigkeit (%)
Empfängergehäusedefekt	2(8%)
Empfängerkabeldefekt	9(36%)
Infektion im Implantatgebiet	2(8%)
Elektiv	10(40%)
Adipositas	2(8%)
Gesamt	25(100%)

Tabelle 17 Überblick über Ursachen und Häufigkeit von Revisionen an Empfängern des Modelltyps I- 110 A

Anhand der Daten wurde nach Kaplan-Meier die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Defekts (Empfängergehäuse, Empfängerkabel) an Empfängern des Modelltyps I-110 A berechnet. Dazu wurden die Daten aller Patienten verwendet, denen im Beobachtungszeitraum ein Empfänger dieses Modelltyps implantiert worden war, unabhängig davon ob sie an einem Hypoventilationssyndrom oder an einer hohen Querschnittslähmung litten.

Überlebensfunktion nach Kaplan- Meier

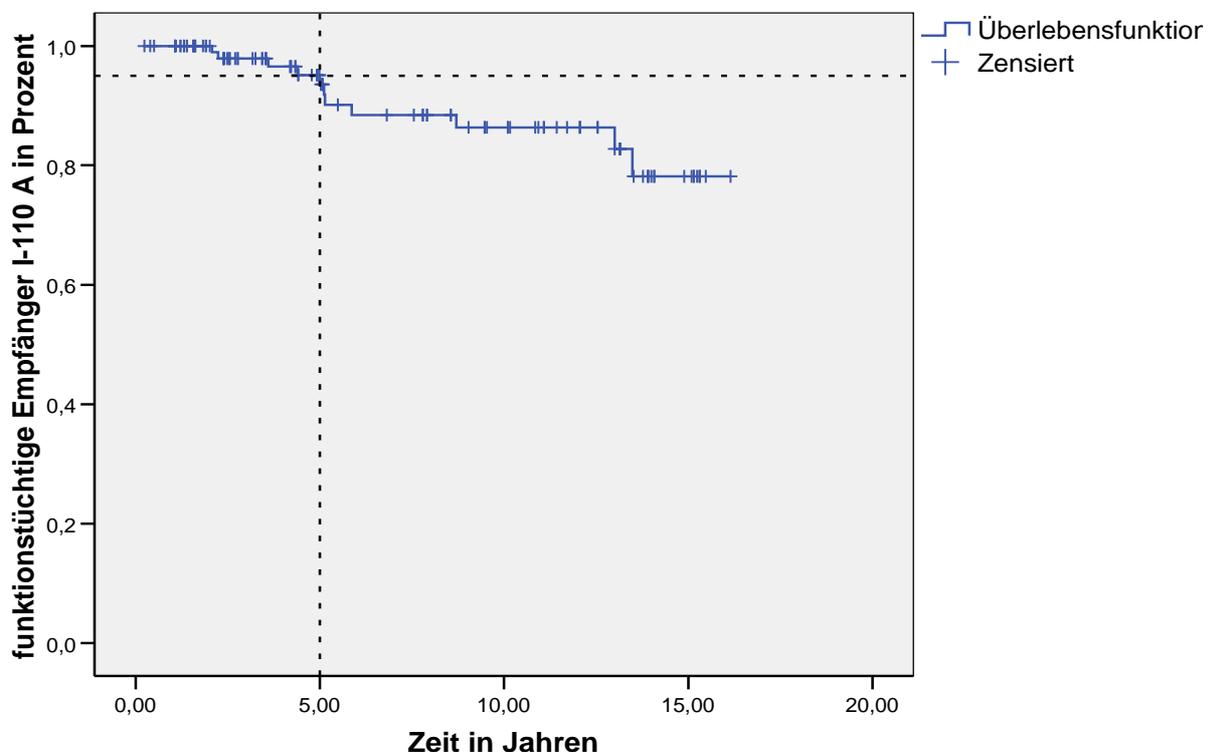


Abbildung 8 Überlebenskurve zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Empfängerdefekten bei Modelltyp I-110 A

Die Wahrscheinlichkeit, 2 Jahre nach Implantation ohne Defekt zu sein, beträgt 99%. Nach 5 bzw. 10 Jahren liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 95 bzw. 86 % und sinkt nach 15 Jahren auf 78 % (Abb. 8). Nach 14,4 Jahren waren noch 50 % der Empfänger implantiert.

4.7.3.1.3 Zusammenschau der Ergebnisse für die Empfängertypen I-107 A und I-110 A

Die Nutzungszeit für alle 21 Empfänger des Modells I-107 A betrug rund 100 Jahre (Mittel 4,8 Jahre). Dabei traten an 9 von 21 Empfängern Defekte auf (43 %). Für 114 Empfänger des Modells I-110 A betrug die Nutzungszeit 807 Jahre (Mittel 7,1 Jahre). An 11 Empfängern (9,6 %) traten im Verlauf Defekte auf. Durch die stark differierende Zahl der implantierten Empfängermodelle (I-110 A: 114, I-107 A: 21) und die dadurch mitbedingt deutlich niedrigere Nutzungsdauer (I-110 A: 807 Jahre, I-107 A: 100 Jahre) lässt sich keine Aussage zur Signifikanz im Auftreten von Empfängerdefekten machen. Dennoch ist festzustellen, dass Defekte an Empfängern des Modells I-107 A mehr als 4 mal häufiger auftraten als am Nachfolgemodell. Dabei wurden an Empfängern des Modells I-107 A ausschließlich Empfängergehäusedefekte, bei Modell I-110 A vornehmlich Empfängerkabeldefekte beobachtet. Beim Vergleich der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier ist die 5 Jahres-Wahrscheinlichkeit ohne Defekt zu sein für Modell I-110 A mit 95% vs. 81% bei Modell I-107 A deutlich günstiger.

4.7.3.1.4 Einflussfaktor Empfängerlokalisierung

Das Auftreten eines Empfängerdefekts sollte nach den Hypothesen der Herstellerfirma nicht nur durch den unterschiedlichen Empfängertyp beeinflusst werden, sondern auch die Lokalisation der Empfänger sollte sich entscheidend auf die Auftretenshäufigkeit eines Empfängerdefekts auswirken. Wie unter Punkt 4.4.3 bereits dargestellt wurde, waren bis zum Frühjahr 1995 die Empfänger bei Erstimplantationen und Empfängerrevisionen unterhalb des Zwerchfells (abdominell) implantiert worden (Alle Empfänger des Modells I-107 A waren abdominell lokalisiert). Im Sommer des selben Jahres ging man dazu über, die Empfänger bei allen Erstimplantationen und den meisten Empfängerrevisionen auf dem Rippenbogen (thorakal) zu implantieren, da von der Firma Avery die Vermutung geäußert worden war, durch die starken Diaphragmabewegungen und durch Pendelbewegungen des Empfängers während des Pacens könnte durch die abdominelle Lage der Empfänger verstärkt eine Bruchstelle am Austrittspunkt des Empfängerkabels aus dem Gehäuse des Empfängers entstehen, wodurch ein Defekt mit nachfolgender Revision bedingt sei.

Nach der Auswertung unserer Patientendaten ergab sich, dass von insgesamt 9 Empfängerkabeldefekten des Modells I-110 A 6 Defekte in abdomineller Lage auftraten. Die Gesamtnutzungsdauer aller in abdomineller Lage lokalisierter Empfänger des Modells I-110 A lag bei 528 Jahren. Die restlichen drei

Empfängerkabeldefekte traten bei epithorakaler Lage auf. Dabei handelte es sich in 2 Fällen (Fall 33 und 38 in Tab. 1 im Anhang) um Empfängerkabelbrüche und in einem Fall (Fall 37 in Tab. 1 im Anhang) um einen Empfängerkabelisolationsdefekt. Für diese Empfängerlokalisierung errechnete sich eine Gesamtnutzungsdauer von 279 Jahren. Somit entspricht die geringere Zahl von 3 Empfängerkabeldefekten in epithorakaler Lage der kürzeren Nutzungsdauer von nur 279 Jahren. Auf Grund der bisher vorliegenden Daten hat die abdominelle Lage der Empfänger keinen negativen Einfluß auf die Häufigkeit von Empfängerkabeldefekten.

Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier

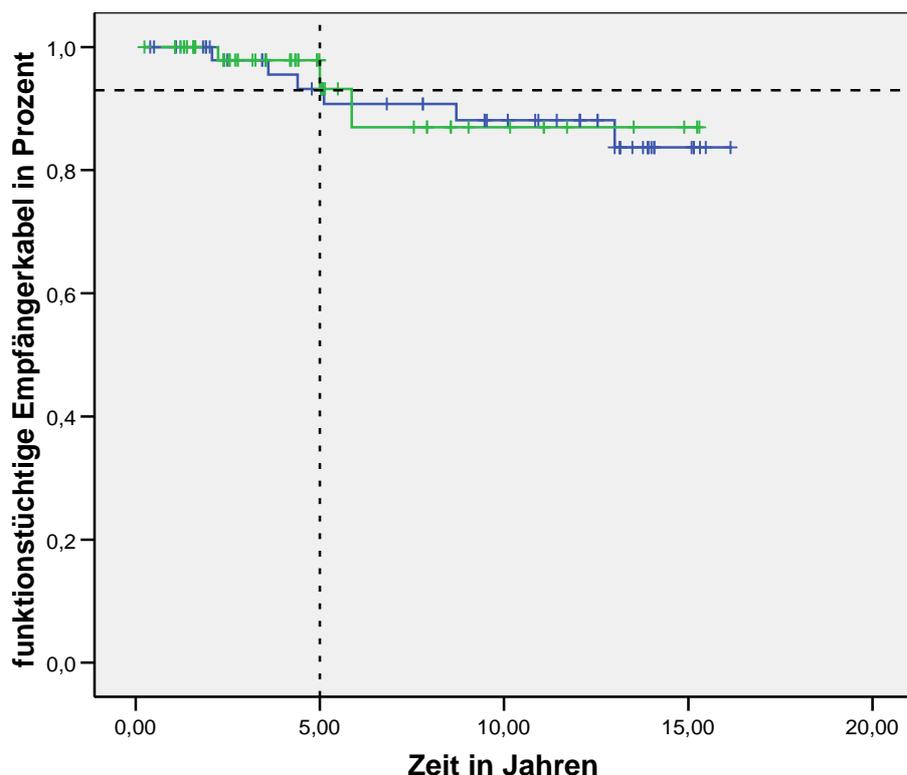


Abbildung 9 Überlebensfunktion zur Häufigkeit von Empfängerdefekten am Modell I-110 A in Abhängigkeit von der Lage der Empfänger (blau: abdominell, grün: thorakal)

In diesem Zusammenhang wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Empfängerdefekts (Modell I-110 A) in Abhängigkeit von der Empfängerlokalisierung nach Kaplan-Meier berechnet. Für abdominelle bzw. thorakale Lokalisation der Empfänger errechnet sich 2 und 5 Jahre nach Implantation die selbe Wahrscheinlichkeit von 98 bzw. 95 %, frei von einem Empfängerkabeldefekt zu sein. 10 Jahre nach Implantation errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 88 bzw. 87%. 15 Jahre nach Implantation errechnete sich für die abdominelle Lage eine Wahrscheinlichkeit von 84%. Auf Grund der kürzeren Beobachtungszeit konnte für das 15 Jahresintervall bei thorakaler Lokalisation der Empfänger keine Wahrscheinlichkeit errechnet werden. Zwischen abdomineller und thorakaler Lage ergab sich kein signifikanter Unterschied ($P=NS$) (Abb. 9).

4.7.4 Elektrodenrevisionen

Wie unter Punkt 4.7 dargestellt, wurden im Beobachtungszeitraum 119 Elektroden der Firma Dobelle implantiert. Dabei wurden 97 Elektroden bei der Erstimplantation und 22 Elektroden bei einer Revision implantiert. Insgesamt wurden 25 Elektroden revidiert. In drei Fällen (Fall 5, 7 und 21 in Tab. 2 im Anhang) konnte ein Elektrodenkabelisoliationsdefekt durch eine Reisolation behoben werden, ohne die Elektrode auszutauschen. Ferner wurden einem Patienten 3 Elektroden der Firma Atrotech implantiert (Fall 25 in der Tabelle 1 im Anhang). Ursachen von Elektrodenrevisionen waren Elektrodendefekte, Dislokation der Elektroden vom Nerv, Entzündungen im Implantatgebiet, lageabhängige Funktionseinschränkung (Fall 21 in Tab. 2 im Anhang) und Erhöhung des Übergangswiderstands zwischen Elektrode und Nerv (Fall 1,3 und 38 in Tab. 2 im Anhang).

Ursache der Elektrodenrevisionen	Häufigkeit
Elektrodenkabelbruch	12
Elektrodenisoliationsdefekt	5
Elektrodendislokation	2
Entzündung im Implantatgebiet	1
Lageabhängige Funktionseinschränkung	1
Erhöhter Übergangswiderstand	4
Gesamt	25

Tabelle 18 Übersicht über Ursachen und Häufigkeit von Elektrodenrevisionen (Avery)

Wie aus Tabelle 18 abzulesen ist, traten Defekte von Elektroden 17-mal auf (17.5% der insgesamt implantierten Elektroden). Sie waren damit die häufigste Ursache für eine Elektrodenrevision. Dabei wurde ein Bruch des Elektrodenkabels (12-mal) häufiger beobachtet als ein Elektrodenisoliationsdefekt (5-mal). Vier Elektroden wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten eines erhöhten Übergangswiderstands ausgetauscht. Jeweils eine Elektrode wurde wegen lageabhängiger Funktionseinschränkung oder einer Infektion im Implantatgebiet ausgetauscht. Einen Überblick über die prozentuale Verteilung bietet Diagramm 8.

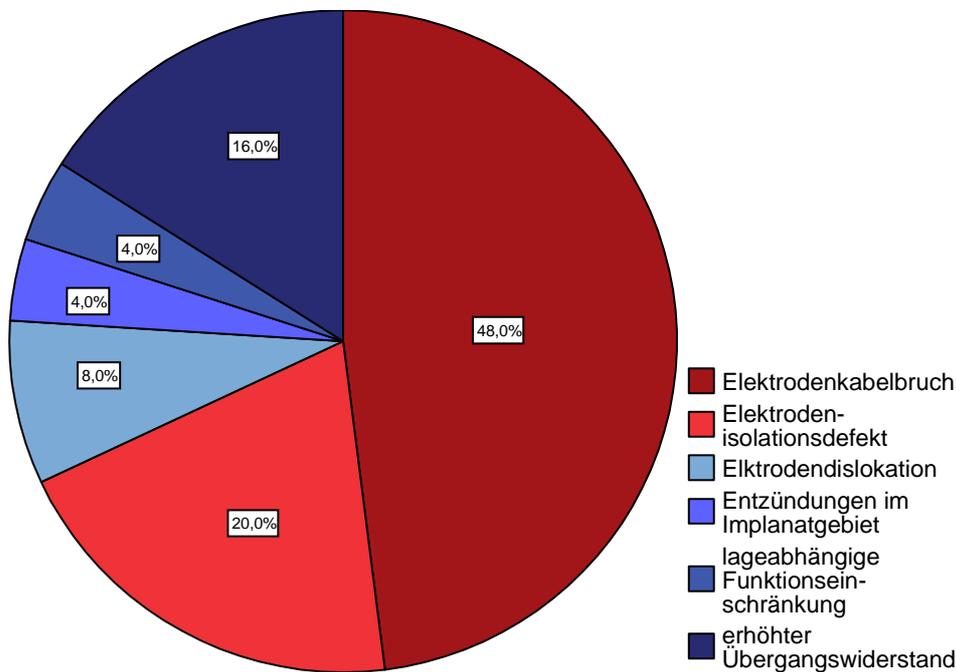


Diagramm 8 Darstellung der Ursachen von Elektrodenrevisionen

Insgesamt wurden 25 Elektroden revidiert. Davon waren 23 monopolar und 2 Elektroden bipolar (Fallnummer 1 in Tabelle 1 im Anhang).

Auf der linken Seite wurden im Beobachtungszeitraum 17 Elektroden korrigiert. Dabei wurden 16 Elektroden revidiert, die mit einem Empfänger in abdomineller Lage konnektiert waren. Eine revidierte Elektrode war mit einem Empfänger in thorakaler Lage verbunden. Dem gegenüber stehen 8 revidierte Elektroden auf der rechten Seite. Hier waren die Elektroden in allen Fällen an Empfänger in abdomineller Lage konnektiert. Eine Häufung von Elektrodenrevisionen auf der linken Seite ist auffällig. Ebenso fällt auf, dass Revisionen im Zusammenhang mit Dislokationen, Entzündungen, lageabhängigen Funktionseinschränkungen und erhöhtem Übergangswiderstand (in Diagramm 8 mit blauen Farbtönen dargestellt) vor allem auf der linken Seite durchgeführt wurden. Elektrodenkabelbrüche und Isolationsdefekte (in Diagramm 8 in roten Farbtönen dargestellt) waren auf beiden Seiten ähnlich häufig Ursache von Revisionen. Dennoch ergab ein Chi-Quadrat-Test im Hinblick auf diese Beobachtungen keinen signifikanten Unterschied.

24 (96%) von 25 revidierten Elektroden waren an Empfänger in abdomineller Lage konnektiert. Eine Elektrode (4%) war mit einem Empfänger in thorakaler Lage verbunden. Zusätzlich wurde im Fall des Patienten mit Atrotechsystem (Fallnummer 25 in Tabelle 1 im Anhang) die Elektrode der linken Körperseite bei abdomineller Lage des Empfängers 3.5 Jahre nach der Erstimplantation ausgetauscht. Ursache war hier eine lageabhängige Malfunktion der linken Elektrode ohne Hinweise für einen Elektrodenkabelbruch oder Isolationsdefekt.

Die Häufigkeit des Auftretens eines Elektrodendefekts (monopolare und bipolare Elektrode der Firma Avery) in

Form von Elektrodenkabelbrüchen und – isolationsdefekten kann anhand der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier bestimmt werden (Abb. 10). Zwei Jahre nach Implantation sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % die Elektroden funktionstüchtig. Nach 5 Jahren sind dies 92 %, nach 10 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit ohne Defekt an Elektroden zu sein bei 87 %. Sie sinkt nach 15 Jahren weiter auf 60 %.

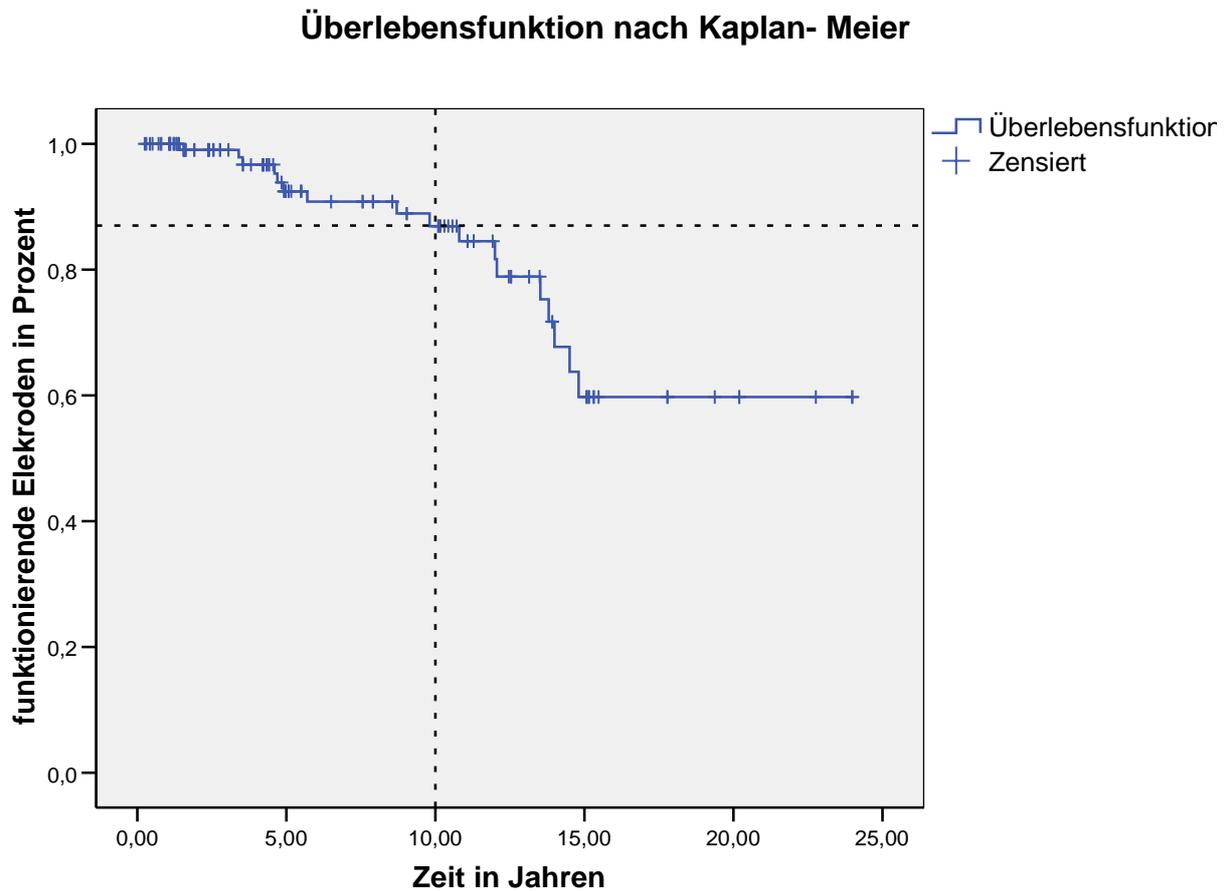


Abbildung 10 Überlebensfunktion nach Kaplan- Meier zur Häufigkeit des Auftretens von Elektroden defekten (Fa. Avery) im Gesamtkollektiv

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass bei 8 Patienten mit hoher Querschnittslähmung, welche mit Elektroden der Fa. Avery versorgt worden waren, kein Elektroden defekt auftrat. Allerdings beträgt die mittlere Beobachtungsdauer bei diesen Patienten bisher nur 5 Jahre. Entsprechend wurde die Berechnung nach Kaplan-Meier speziell für die verbleibenden 41 Patienten mit Hypoventilationssyndrom und einem System der Firma Avery durchgeführt. Nach 2, 5, 10 und 15 Jahren errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit ohne Elektroden defekt zu sein von 99, 91, 86 und 59 %. Nach 18,7 Jahren werden 50 % der Elektroden ausgetauscht sein.

4.8 Reoperations- und Rethorakotomierisiko

Anhand der Daten von 49 mit Systemanteilen der Firma Avery versorgten Patienten wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse das Risiko einer Rethorakotomie bzw. Reoperation berechnet.

Im Mittel wurde alle 8.5 Jahre eine Reoperation durchgeführt.

Eine Rethorakotomie im Rahmen einer Elektrodenrevision wurde alle 14.4 Jahre durchgeführt. 5 Jahre nach der Erstimplantation war bei 14 % der Patienten eine Rethorakotomie durchgeführt worden. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve findet sich unter Abb. 11.

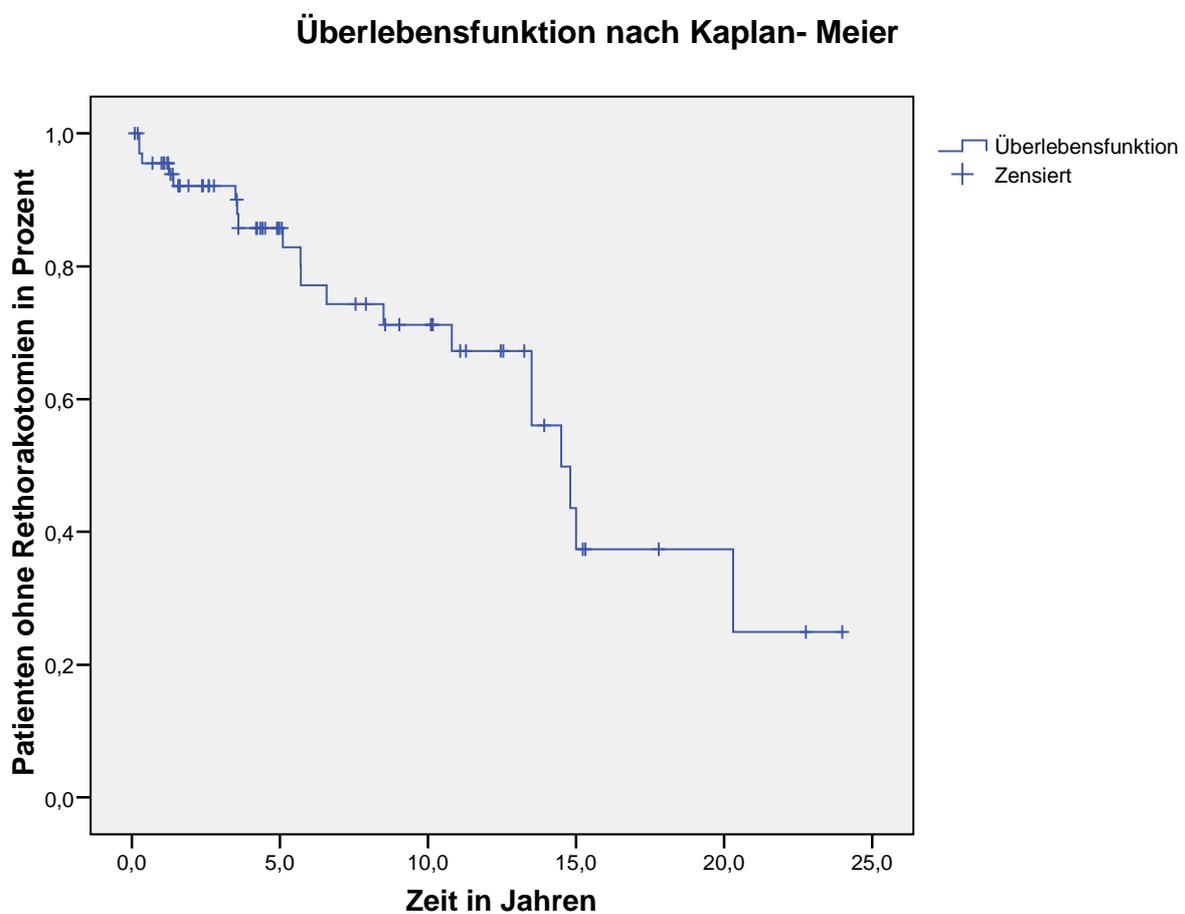


Abbildung 11 Überlebensfunktion nach Kaplan- Meier zum Risiko einer Rethorakotomie bei Patienten mit Systemanteilen der Fa. Avery.

4.9 Besondere Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie

4.9.1 Entzündungen der Implantatgebiete

In drei Fällen traten Entzündungen im Bereich der Implantate bei Patienten der Hypoventilationsgruppe auf. In zwei Fällen war die Implantation an unserer Klinik, in einem Fall an einer ausländischen Klinik erfolgt. In diesem Fall waren beide Seiten entzündet, in den übrigen Fällen war nur die linke Seite betroffen. Insgesamt wurden vier Empfänger und drei Elektroden entfernt. Nach einem Regenerationsintervall erfolgte in allen Fällen eine erneute Systemimplantation. Dabei wurden zwei gebrauchte, auf ihre Funktionstüchtigkeit überprüfte und sterilisierte Empfänger, 2 neue Empfänger und 3 neue Elektroden implantiert. Die Dauer von der Implantation bis zur Entfernung der Systemanteile aus den entzündeten Implantatgebieten betrug 0.3, 0.5 und 2.7 Jahre.

In einem Fall wurde *Haemophilus influenzae* aus dem Wundsekret isoliert, in den anderen Fällen ist der Erreger nicht bekannt. Alle Patienten stammten aus der Hypoventilationsgruppe. Die Inzidenz von Infektionen bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug 6.0 %. Bezogen auf die in unseren Kliniken vorgenommenen Implantationen betrug die Inzidenz 4 %. Bei Patienten mit hoher Querschnittslähmung traten keine Entzündungen der Implantatgebiete auf. Im Folgenden sind die Fälle einzeln beschrieben.

Fall 1 (Fall 14 in Tab. 1 im Anhang)

In diesem Fall war die Entzündung auf das Implantationsgebiet des linken Empfängers beschränkt. Die Entfernung des Empfängers erfolgte 0.5 Jahre nach der Erstimplantation. Aus dem Wundsekret wurde *H. influenzae* isoliert. Der Patient war vor der Entzündung des linken Implantatgebiets an einer Pneumonie erkrankt. Es konnte nicht geklärt werden, ob der Empfänger zum Zeitpunkt der Erstimplantation mit dem Erreger kontaminiert war oder eine Dissemination des Keims nach einer Pneumonie zur Infektion im Implantationsgebiet führte.

Der Empfänger wurde zusammen mit der Elektrode entfernt. Nach einem Regenerationsintervall von 8 Monaten wurde der alte, auf seine Funktion geprüfte und sterilisierte Empfänger zusammen mit einer neuen Elektrode implantiert. In den folgenden 15 Jahren traten keine weiteren Infektionen im Bereich der Implantate auf.

Fall 2 (Fall 28 in Tab. 1 im Anhang)

In einem weiteren Fall war die Entzündung auf das Implantatgebiet des linken Empfängers begrenzt. Der Empfänger wurde 2.7 Jahre nach der Erstimplantation entfernt. Der Empfänger lag epithorakal. Vermutlich war die Mazeration der dünnen Haut über dem Empfänger Ursache für die Entzündungsreaktion. Ob Erreger isoliert wurden, ist nicht bekannt. Nach einem Regenerationsintervall von ca. einem Monat wurde der alte, auf seine Funktionstüchtigkeit überprüfte und sterilisierte Empfänger reimplantiert. Infektionen im Implantatbereich traten nicht mehr auf.

Fall 3 (Fall 38 in Tab. 1 im Anhang)

Bei der Patientin war die Erstimplantation an einer ausländischen Klinik erfolgt. Die Elektroden waren beidseits am Hals am N. phrenicus implantiert worden. Die Empfänger wurden in einer separaten Tasche kaudal der Clavikula eingesetzt. Bereits nach 3 Monaten hatte sich das Implantatgebiet auf beiden Seiten so stark entzündet, dass die Haut über den Empfängern nekrotisch wurde. Links lag der Empfänger bereits frei. Es wurden sämtliche Implantate entfernt. Als Ursache dafür kommen die exponierte Lage in der Nachbarschaft der Schlüsselbeine und des Tracheostomas in Betracht. Durch Bewegung könnten Reibungen der Empfänger an den Schlüsselbeinen zur Irritation und Entzündung im Implantatgebiet geführt haben. Die Nähe zum Tracheostoma stellt eine eigene Entzündungsquelle dar. Als wahrscheinlichste Ursache ist eine Superinfektion der irritierten Hautareale mit Keimen aus dem Tracheostoma denkbar.

Nach einer Ruhephase von 8 Monaten erfolgte die intrathorakale Implantation neuer Elektroden und die epithorakale Platzierung neuer Empfänger in Höhe des 4.-5. ICR an unserer Klinik. Die Patientin blieb in den folgenden 5 Jahren frei von Infektionen im Implantatbereich.

4.9.2 Schädigung des Zwerchfellnervs

Bei Erstimplantationen und Revisionsoperationen traten intraoperativ keine Verletzungen des Zwerchfellnervs auf. Postoperativ wurden bei 5 Patienten Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit am Zwerchfellnerv beobachtet, die in zwei Fällen zu Schädigungen des Zwerchfellnervs in Form von partiellen oder totalen Lähmungen führten. In einem weiteren Fall trat eine Teilparese im Zusammenhang mit der Implantation einer bipolaren, zirkulären Elektrode (Fall 1 in Tab. 2 im Anhang) auf. Innerhalb von 2 Monaten normalisierte sich die Funktion des Zwerchfellnervs in allen Fällen und die Zwerchfellschrittmachertherapie konnte erfolgreich fortgeführt werden. Alle Patienten gehören zur Gruppe mit Hypoventilationssyndrom. Die Fälle sind im Folgenden einzeln dargestellt.

Fall 1 (Fall 1 in Tab. 1 im Anhang)

Bei diesem Patienten wurde im fünften Jahr nach der Erstimplantation eine abgeschwächte Kontraktilität des linken Zwerchfells beschrieben. Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben, dass die NLG erhöht war. Dieses Ergebnis wurde als Schädigung der Myelinscheide interpretiert. Im Sommer 2000 stellte sich der Patient mit einer sich zunehmend verschlechternden Beatmungssituation via Zwerchfellschrittmacher vor. Trotz Amplitudenerhöhung konnte keine ausreichende Sättigung erzielt werden. Eine elektrophysiologische Untersuchung ergab eine Latenzerhöhung an beiden Zwerchfellnerven. Da bei diesem Patienten zirkuläre, bipolare Elektroden verwendet worden waren und man vermutete, diese Elektroden könnten für die Funktionsbeeinträchtigung verantwortlich sein, wurden sie gegen monopolare, semizirkuläre Elektroden ausgetauscht. Intraoperativ fand sich laut KELLNAR (51a) der Nerv im Bereich der zirkulären Elektrode „porzellanartig verdickt“. Die neuen, unipolaren Elektroden wurden distal der pathologisch veränderten Stelle implantiert. Beide Zwerchfellseiten ließen sich über die neu implantierten Elektroden stimulieren. Postoperative Paceversuche erbrachten jedoch keine ausreichende Atemexkursion. Alle weiteren Untersuchungen (Sonographie, Durchleuchtung, NLG) erbrachten eine deutlich eingeschränkte Zwerchfellfunktion. Dabei war die rechte Seite schlechter zu stimulieren als die linke. Die Zwerchfellschrittmachertherapie musste mit Maskenbeatmung überbrückt werden. Nach einer 1-monatigen Erholungsphase konnte wieder schrittweise mit dem Pacen begonnen werden. Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr ergaben eine regelrechte Zwerchfellfunktion beidseits.

Fall 2 (Fall 3 in Tab. 1 im Anhang)

4 Monate nach der Erstimplantation ergaben elektrophysiologische Untersuchungen eine Verlängerung der NLG des linken Zwerchfellnerven auf 8,6 ms. Zum Vergleich betrug die NLG auf der rechten Seite 3,6 ms. Das in Höhe des Zwerchfells abgeleitete Aktionspotential war mit über einem Millivolt auf beiden Seiten normal. Klinisch zeigte sich keine Einschränkung der Zwerchfellfunktion. Wegen erhöhtem Übergangswiderstand wurde 18 Monate nach der Erstimplantation auf der linken Seite ein neuer Empfänger und eine neue Elektrode implantiert. Bei einer späteren Kontrolle (15.05.1996) fand sich auf beiden Seiten mit 5,8 ms eine normale NLG. Weitere klinische Kontrollen (zuletzt 2007) ergaben eine regelrechte Zwerchfellfunktion.

Fall 3 (Fall 7 in Tab. 1 im Anhang)

In diesem Fall wurde 3 Monate nach der Erstimplantation eine Verlängerung der Nervenleitgeschwindigkeit am rechten Zwerchfellnerv beobachtet. Die Schrittmacherfunktion und die Spontanatmung waren nicht beeinträchtigt. In den Voruntersuchungen vor der Implantation war die Nervenleitgeschwindigkeit normal gewesen. Ein Jahr nach der Implantation hatte sich die Nervenleitgeschwindigkeit normalisiert. Die Schrittmachertherapie wird bis heute erfolgreich durchgeführt.

Fall 4 (Fall 26 in Tab. 1 im Anhang)

Im Januar 2006 wurde eine Revision der linken Elektrode bei Elektrodenkabelbruch und gleichzeitig ein elektiver Empfängerwechsel durchgeführt. Präoperativ fand sich in der Durchleuchtung eine seitengleiche symmetrische Zwerchfellbeweglichkeit unter Spontanatmung. Intraoperativ konnte das linke Zwerchfell durch die neu implantierte Elektrode stimuliert werden. Im Verlauf der ersten postoperativen Woche wurde mittels Durchleuchtung und Sonographie eine zunehmend eingeschränkte Beweglichkeit des linken Zwerchfells festgestellt. Eine Thoraxdurchleuchtung am achten postoperativen Tag zeigte eine fehlende Beweglichkeit des linken Zwerchfells mit paradoxen Bewegungen auf dieser Seite. Die rechte Seite funktionierte regelrecht. Innerhalb der folgenden Wochen normalisierte sich die Zwerchfellbeweglichkeit unter Spontanatmung und Zwerchfellschrittmacherstimulation. Die vorübergehende Parese des linken Zwerchfellnerven wurde mit perioperativer Ödembildung erklärt. Bei der Kontrolluntersuchung 3 Monate später ergab sich eine vollständige Erholung des Nerven. Die Zwerchfellschrittmachertherapie konnte komplikationslos fortgesetzt werden.

Fall 5 (Fall 38 in Tab. 1 im Anhang)

Dieser Fall wurde schon im Kapitel Entzündungen ausführlich beschrieben.

Wegen des Verdachts eines Elektrodendefekts wurde im Herbst 2005 die linke Elektrode gewechselt. Präoperativ zeigten sich bei einer auswärtigen Durchleuchtung nach Angaben der Mutter bei Spontanatmung normale Atemexkursionen beidseits. Entsprechend dem Operationsbericht war die intraoperative Testung der neu implantierten Elektrode erfolgreich. Allerdings war das Schwellenpotential mit 7,5 Volt ungewöhnlich hoch. Im Verlauf von 10 Tagen entwickelte sich postoperativ eine vollständige Parese des linken Zwerchfellnerven. In elektrophysiologischen Untersuchungen konnte auch bei maximaler Stimulation kein Antwortpotential des Zwerchfellnerven gemessen werden. Als Ursache für die Lähmung wird ein postoperativ aufgetretenes Ödem im Bereich des N. phrenicus vermutet. Im Verlauf von ca. 2 Monaten wurde auch in diesem Fall eine vollständige Erholung der Funktion des Zwerchfellnerven beobachtet. Die Patientin wurde am Stichtag (12.02.2007) tagsüber 7-8 Stunden gepaced.

4.9.3 Ungewöhnliche Kontraktionsphänomene des Zwerchfells

Bei 3 Patienten wurden ungewöhnliche Aktivitäten des Zwerchfells beschrieben. Die Aktivitäten behinderten die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers, da sie von den Patienten als unangenehm bis schmerzlich empfunden wurden. Alle Patienten gehörten der Hypoventilationsgruppe an. Die Fälle sind im Folgenden einzeln beschrieben.

Fall 1 (Fall 7 in Tab. 1 im Anhang)

In diesem Fall traten 9 Jahre nach der Erstimplantation und 4 Jahre nach der ersten Revision auf der rechten, später auch auf der linken Seite bei Benutzung des Zwerchfellschrittmachers ruckartige Zwerchfellkontraktionen auf. Die Kontraktionen wurden gleichmäßiger, wenn die Amplitude der Schrittmacherimpulse am Sender herabgesetzt wurde oder die Antennen ausgetauscht wurden. Offensichtlich lag ein Kontaktproblem zwischen Antennen und Sendegerät vor. Ein Jahr später kam hinzu, dass die Zwerchfellkontraktionen von der Lage der Patientin abhängig waren (in Rechtsseitenlage stärker als in Linksseitenlage). Dabei hatte vor allem die Stellung der Füße Einfluss auf die Kontraktibilität: in gestreckter Stellung besser als in Beugestellung. Zusätzlich gab die Patientin auf der rechten Seite Missempfindungen in Form von unangenehmen Zuckungen an, die sich in die Interkostalräume und in den Oberbauch unterhalb des Zwerchfells projizierten. Man ging davon aus, dass bei der Phrenicusstimulation über einen Isolationsdefekt des Kabels auch Anteile der Interkostal- und Oberbauchmuskulatur zur Kontraktion stimuliert wurden. Bei einer Revision der rechtsseitigen Elektrode fand sich ein Isolationsdefekt. Zunächst wurde das rechte Kabel isoliert. Nach dem Tausch der Elektrode verschwand das Phänomen der Miterregung der Interkostal- und Oberbauchmuskulatur.

Fall 2 (Fall 24 in Tab. 1 im Anhang)

In diesem Fall traten im achten Jahr nach der Erstimplantation auf der rechten Körperseite schrittmacherähnliche Zwerchfellkontraktionen auf, ohne dass der Zwerchfellschrittmacher eingeschaltet worden war. Die Patientin hatte das Empfinden, als sei der Schrittmacher auf der rechten Seite in Betrieb. Vor dem Auftreten der spontanen Zwerchfellkontraktionen waren keine Revisionsoperationen erfolgt. Eine Explantation des Empfängers wurde erwogen, aber nicht durchgeführt. Die damals 21-jährige Patientin benutzte ihren Schrittmacher in den folgenden 8 Monaten nur noch für die linke Seite. Damit wird bei Erwachsenen meist ein ausreichendes Atemvolumen erzielt. Im Verlauf dieser Schrittmacherpause auf der rechten Seite verloren sich die schrittmacherähnlichen Zwerchfellkontraktionen bei Spontanatmung, und die Patientin wird inzwischen wieder beidseits stimuliert.

Fall 3 (Fall 26 in Tab. 1 im Anhang)

Im siebten Jahr nach der Erstimplantation kam es bei Benutzung des Zwerchfellschrittmachers zu einer Dauerkontraktion des Zwerchfells. Die ersten Minuten nach Einschalten des Schrittmachers verliefen problemlos. Dann nahm die Amplitude der einzelnen Atemzüge ab. Schließlich verharrte das Zwerchfell in Inspirationsstellung, und es waren nur flache willkürliche Zwerchfellbewegungen zu beobachten. Nach Wechsel des Sendegeräts kam es wieder zu regelrechten In- und Expirationen. Offensichtlich lag eine Fehlfunktion des Sendegeräts vor.

4.9.4 Adipositas

Im Fall 10 (Tab.1 im Anhang) wurde eine Revision der Empfänger des Modells I-110 A 7.8 Jahre nach der Erstimplantation auf beiden Seiten wegen extremer Adipositas durchgeführt. Auf Grund der starken Gewichtszunahme des Patienten war die Unterhautfettschicht über den Empfängern, die in abdomineller Lage implantiert waren, so stark angewachsen, dass die Radiowellen von den Empfängern nur noch unzureichend in elektrische Impulse übersetzt wurden. Nach Verlagerung in eine subkutane Position konnte das Pacen wieder mit den alten Empfängern erfolgreich fortgesetzt werden.

4.10 Darstellung der Daten verstorbener Patienten

Im Beobachtungszeitraum nach Implantation des Zwerchfellschrittmachers starben 10 der 50 Patienten (20%). Aus der Gruppe der Patienten mit Hypoventilationssyndrom verstarben neun Patienten. Davon waren fünf aus der Gruppe mit angeborenem und vier aus der Gruppe mit erworbenem Hypoventilationssyndrom. Aus der Gruppe mit hoher Querschnittslähmung verstarb eine Patientin (Fallnummer 27 in Tabelle 1 im Anhang). Sie gehörte der Gruppe von Patienten an, die die Querschnittslähmung durch einen Unfall erlitten hatten. Aus der Gruppe mit geburtstraumatischer Querschnittslähmung verstarb im Beobachtungsintervall kein Patient. Zur Übersicht sind in Tabelle 19 Geschlecht, Erkrankung, Implantationsalter, Funktionsdauer, Anzahl der Defektrevisionen, Todesalter und Todesursache dargestellt.

Fall	Sex	Erkr.	Impl.alter in Jahren	Therapiedauer in Jahren	Todesalter in Jahren	Anzahl der Defektrevisionen	Todesursache
1	M	1	0,4	22,8	23,3	3	V. a. Obstruktive Apnoe
6	W	2	3,6	1,8	6,2	0	Cor pulmonale bei Respiratorbeatmung
8	W	2	22,2	12,4	34,6	1	V. a. Asystolie
10	M	1	5,6	11,3	16,9	0	Unfall
22	M	1	0,9	1,9	2,8	0	V. a. Asystolie
27	W	4	6,4	1,2	7,6	0	V. a. Lungenembolie
28	M	1	1,8	4,2	6	0	Hirnblutung nach Sturz
30	M	2	22	2,4	24,4	0	Arrosionsblutung aus A. carotis
32	W	1	1,5	2,7	4,3	0	Beatmungszwischenfall am Respirator
36	W	2	5	1	6	0	Enzephalitis

Tabelle 19 Übersicht zu Daten Verstorbener Patienten
(Zeichenerklärung: 1= kongenitales Hypoventilationssyndrom, 2= erworbenes Hypoventilationssyndrom, 3= Querschnittslähmung d. Geburtstrauma, 4= Querschnittslähmung d. Verkehrsunfall, W= weiblich, M= männlich)

Im Folgenden sind die Todesfälle einzeln dargestellt.

Fall 1

Der Patient litt an der angeborenen Form des Hypoventilationssyndroms. Die Implantation erfolgte im Alter von 5 Monaten. Das System war fast 23 Jahre in Betrieb. Der Patient verstarb im Alter von 23 Jahren während eines nicht überwachten Nachtschlafs. Die Todesursache ist nicht sicher bekannt. Zu vermuten ist eine obstruktive Apnoe. Das im ersten Lebensjahr angelegte Tracheostoma war im Alter von 10 Jahren verschlossen worden. Seitdem neigte er im Tiefschlaf zu obstruktiven Apnoen. Daher ist als Todesursache eine obstruktive Apnoe zu vermuten.

Fall 6

Die Patientin litt an einem erworbenen Hypoventilationssyndrom. Ihr wurde im Alter von 3 ½ Jahren ein Zwerchfellschrittmacher implantiert, der 1 Jahr genutzt wurde. Trotz Veränderung der Beatmungsparameter konnte mit der Zwerchfellschrittmachertherapie keine suffiziente Beatmung mit entsprechenden Blutgaswerten erzielt werden. Die Patientin wurde zunehmend verhaltensauffällig in Form von massivem Essen und Aggressivität. Sie weigerte sich, die Antennen zur Pacertherapie anlegen zu lassen. Schließlich wurde die Patientin mit einem Respirator weiterbeatmet. Im Alter von 6 Jahren verstarb die Patientin an den Folgen eines Cor pulmonale.

Fall 8

Die Patientin litt an einer angeborenen atlanto-occipitalen Instabilität der Wirbelsäule, wodurch es im Alter von 12 Jahren während des Schulsports zu einer Schädigung des Halsmarks kam, die zur zentralen Hypoventilation führte. Ihr wurde im Alter von 22 Jahren wegen geringer Ausprägung der Hypoventilationssymptomatik nur rechtsseitig ein Zwerchfellschrittmacher implantiert. Das System war 12,5 Jahre implantiert. Der Empfänger wurde wegen eines Defekts nach 5 Jahren und 11 Monaten ausgetauscht. Der neue Empfänger war 6 Jahre und 6 Monate implantiert. Der Pacer war nur nachts in Benutzung. Die Patientin wurde am Tag zu Hause bewusstlos und pulslos aufgefunden. Als Ursache wurde eine akute Asystolie angenommen. Die Patientin konnte wegen einer Kiefersperre nicht intubiert werden. Erst nach einer Nottracheotomie konnte sie beatmet werden. Sie verstarb nach 24-stündiger Intensivtherapie im irreversiblen Hirnödem. Ein Versagen des Pacersystems kam nicht als Todesursache in Betracht. Die Patientin war 34 Jahre alt.

Fall 10

Der Patient litt an der angeborenen Form des Hypoventilationssyndroms. Die Implantation erfolgte im Alter von 5 7/12 Jahren. Das System war über einen Zeitraum von 135 Monaten in Gebrauch. Es wurde keine Defektoperation durchgeführt. Der Patient verstarb im Alter von fast 17 Jahren beim Sturz vom elterlichen Balkon, (4. Stock).

Fall 22

Der Patient litt an der kongenitalen Form des Hypoventilationssyndroms. Er wurde im Alter von 11 Monaten mit einem Zwerchfellschrittmacher versorgt. Das System arbeitete 23 Monate. Es wurde keine Revision an den Systemanteilen durchgeführt. Im Alter von 3 Jahren verstarb der Patient im Schlaf. Er wurde zu diesem Zeitpunkt mit dem Pacersystem beatmet. Das Pulsoxymeter war nicht in Betrieb. Der Abfall der Sauerstoffsättigung konnte keinen Alarm auslösen. Die Eltern fanden das leblose Kind. Nach ihren Angaben arbeitete das System. Es seien deutlich Zwerchfellkontraktionen sichtbar gewesen. Notärzte konnten den Patienten nicht reanimieren. Als Todesursache wurde eine Asystolie vermutet. Laut einem Protokoll der Herstellerfirma war das Gerät funktionstüchtig.

Fall 27

Die Patientin hatte bei einem Verkehrsunfall eine hohe Querschnittsläsion erlitten. Sie wurde im Alter von 6 Jahren mit einem Zwerchfellschrittmacher versorgt. Das System war 15 Monate in Benutzung. In dieser Zeit wurden keine Revisionsoperationen an Systemanteilen durchgeführt. Die Patientin verstarb im Alter von 7 Jahren. Dem Bericht einer auswärtigen Klinik ist zu entnehmen, dass die Patientin wegen zunehmender Bewußtseinstörung eingeliefert worden war. Der Verdacht einer Dysfunktion des ventrikulo- peritonealen Shunts konnte nicht bestätigt werden. Als Todesursache wurde eine Lungenembolie vermutet. Eine Obduktion wurde auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt. Zum Todeszeitpunkt wurde sie über das Tracheostoma mittels Respirator beatmet. Eine Fehlfunktion des Zwerchfellschrittmachers kommt daher nicht in Betracht.

Fall 28

Der Patient litt an der angeborenen Form des Hypoventilationssyndroms. Die Implantation erfolgte im Alter von 1 9/12 Jahren. Das System arbeitete 51 Monate. Es wurde keine Revision durchgeführt. Der Patient verstarb im Alter von 6 Jahren an den Folgen einer Hirnblutung, die er sich bei einem Sturz zugezogen hatte. Eine Untersuchung des Zwerchfellschrittmachers nach dem Sturz bestätigte die Funktionstüchtigkeit.

Fall 30

Der Patient litt an der erworbenen Form des Hypoventilationssyndroms. Die Symptomatik wurde mutmaßlich durch eine fetale Toxoplasmoseinfektion ausgelöst. Die Implantation erfolgte im Alter von 22 Jahren. Das System arbeitete 29 Monate ohne Defekt. In diesem Zeitraum war keine Revision nötig. Der Patient verstarb im Alter von 24 Jahren infolge einer akuten Arrosionsblutung der A. carotis durch die Trachealkanüle.

Fall 32

Die Patientin litt an der kongenitalen Form des Hypoventilationssyndroms und benötigte 24h/d eine Atemhilfe. Die Implantation erfolgte im Alter von einem Jahr. Das System arbeitete 33 Monate und wurde nur während der Wachphasen benutzt. Es wurde keine Revision wegen eines Systemdefekts vorgenommen. Die Patientin verstarb im Alter von 4 Jahren während des Mittagsschlafs. Sie war zu diesem Zeitpunkt über den Respirator mittels Trachealkanüle beatmet. Der Beatmungsschlauch hatte sich vom Respirator gelöst. Der Respirator arbeitete weiter, konnte aber keine ausreichende Ventilation der Lunge gewährleisten. Das Pulsoxymeter war nicht angeschlossen.

Fall 36

Die Patientin litt an einer erworbenen Form des Hypoventilationssyndroms. Die Implantation erfolgte im Alter von 5 Jahren. Das System war 13 Monate in Gebrauch. Es wurde keine Defektrevision durchgeführt. Die Patientin verstarb im Alter von 6 Jahren an den Folgen einer rasch progredienten Enzephalitis.

Überlebensanalyse

Anhand der erhobenen Daten wurde eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt. Dabei wurde für das gesamte Patientenkollektiv eine Wahrscheinlichkeit von 98 % errechnet, die ersten 5 Jahre nach Geburt zu überleben. Für 10, 15 und 20 Jahre nach Geburt lag die Wahrscheinlichkeit bei 85, 79 und 72%.

Da die Hypoventilationsgruppe unter Berücksichtigung der Patienten mit erworbenem Hypoventilationssyndrom einen sehr heterogenen Charakter aufwies, wurde zum Vergleich mit den Ergebnissen des Gesamtkollektivs zusätzlich eine Überlebensanalyse für die 35 Patienten mit kongenitalem Hypoventilationssyndrom durchgeführt. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die 5-, 10- und 15 Jahreswerte lagen bei 97 und 88 und 84 %.

Da in der Gruppe der Querschnittspatienten die Fallzahl niedrig war und in der Beobachtungszeit nur ein Todesfall beobachtet wurde, konnte in dieser Gruppe die erste Wahrscheinlichkeitsaussage erst für eine Beobachtungsdauer von 13 Jahren gemacht werden. Anhand der Daten konnte für diese Gruppe kein Diagramm erstellt werden. Die errechnete Wahrscheinlichkeit betrug 75 % für das Überleben 13 Jahre nach Geburt.

In Abbildung 12 ist die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Dabei symbolisieren Stufen den Tod eines Patienten, Kreuze die Überlebenszeit einzelner Patienten.

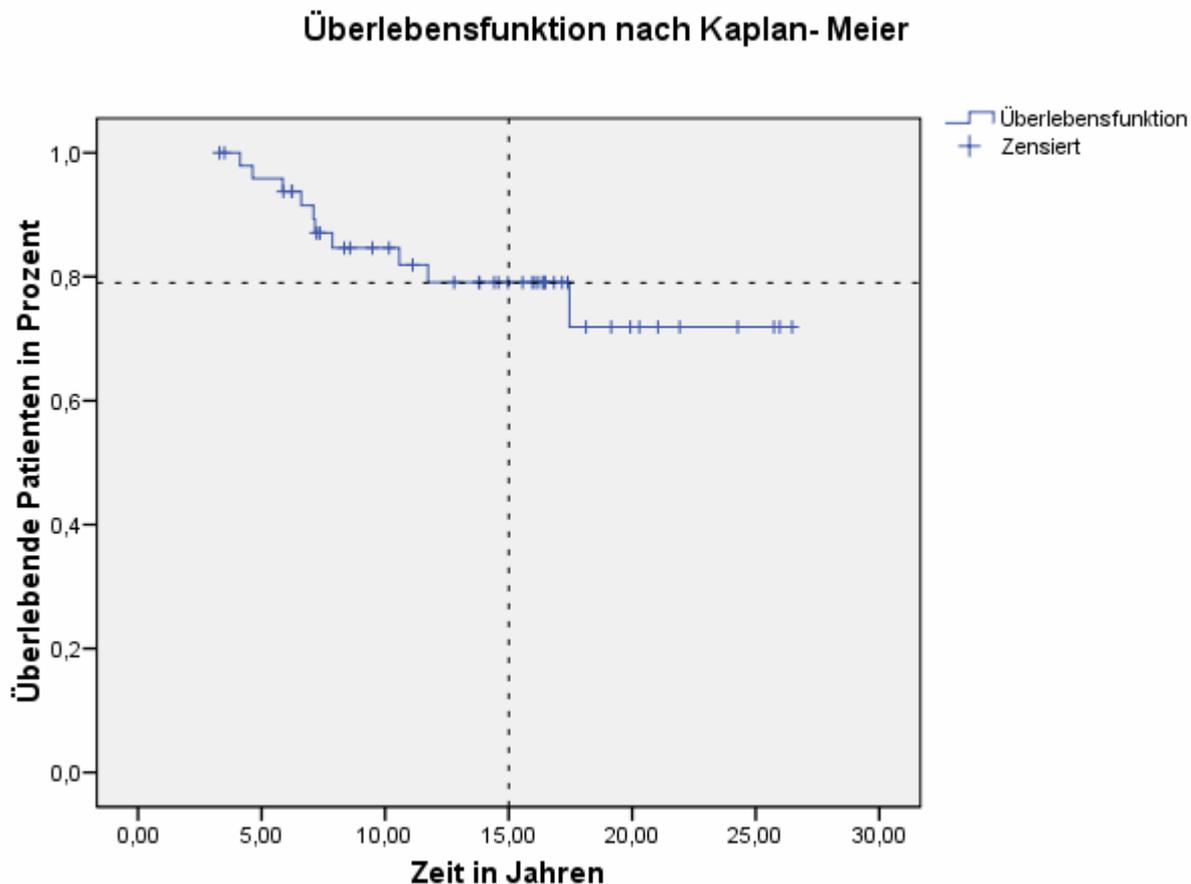


Abbildung 12 Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv

5 Diskussion

Die vorliegende Studie schafft einen Überblick über das Auftreten von Problemen der Zwerchfellschrittmachertherapie bei 50 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 27 Jahren. Dabei werden Implantationsdaten wie Implantationsverfahren, das durchschnittliche Implantationsalter der Patienten und die Funktionsdauer der Implantate dargestellt. Die Studie gibt Aufschluss über die aktuelle Nutzung des Zwerchfellschrittmachers und stellt die Ursachen von Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie nach der Häufigkeit ihres Auftretens dar.

Ein spezieller Schwerpunkt liegt dabei auf den Ursachen und Häufigkeiten für das Auftreten von Empfänger- und Elektrodendefekten. Für beide Ereignisse wurde anhand der vorliegenden Daten eine Überlebensanalyse erstellt, um eine Aussage über das Risiko für das Auftreten eines dieser Defekte treffen zu können.

Schließlich sind die Daten verstorbener Patienten gesondert dargestellt, auf deren Grundlage eine Überlebensanalyse für das Gesamtkollektiv erstellt wurde.

5.1 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 50 Patienten statistisch ausgewertet, denen im Beobachtungszeitraum in der Kinderklinik an der Lachnerstraße, im Deutschen Herzzentrum München oder in der Kinderklinik des Klinikums Dritter Orden ein Zwerchfellschrittmachersystem implantiert wurde. Die Patientendaten wurden bis zum Ende des Jahres 2003 retrospektiv aus dem jeweiligen Archiv erhoben. Ab dem Beginn des Jahres 2004 bis zum Stichtag (12.02.07) wurden Implantationen und das Auftreten von Problemen bei der Zwerchfellschrittmachertherapie prospektiv verfolgt. Dabei wurden Patienten, Eltern und betreuende Ärzte an den Heimatstandorten telefonisch, per E-mail und Fragebogen zur aktuellen Situation befragt und die Funktionstüchtigkeit des Zwerchfellschrittmachers bei einer jährlichen Routinekontrolle in der Kinderklinik des Klinikums Dritter Orden überprüft.

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv und mit Hilfe statistischer Verfahren dargestellt und zusammengefasst. Aussagen über Risiken für die Ereignisse Empfängerdefekt, Elektrodendefekt und Tod wurden mittels Überlebensanalyse getroffen. Durch die niedrige Fallzahl ist die statische Aussagekraft eingeschränkt. Bezieht man die niedrige Inzidenz der Erkrankung mit ein, ist die Fallzahl im Vergleich zu anderen Studien zur Zwerchfellschrittmachertherapie (10,13,14,19,24,109), die in der Studienübersicht zusammengefasst sind, beachtlich und durch die Einbeziehung von Patienten aus mehreren europäischen Ländern und die lange Beobachtungszeit von 27 Jahren einzigartig. Eine Verbesserung der statistischen Aussagekraft durch die Zusammenarbeit mehrerer Implantationszentren im Sinne einer Multicenterstudie sollte durch die Gründung des einheitlichen europäischen Undine- Registers in naher Zukunft möglich sein.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv unserer Studie unterscheidet sich im Vergleich mit den Vorläuferstudien (9,25,31,48,67,83,104,111), die in der Einleitung zusammenfassend dargestellt sind, in den Variablen Patientenzahl, Erkrankungsverteilung, Implantationsalter und Beobachtungszeit.

5.2.1.1 Patientenzahl

In unserer Studie wurden die Daten von 50 Patienten dargestellt, die mit einem Zwerchfellschrittmacher behandelt wurden. Nur in einer der Vorgängerstudien (111) wurden mit einer Kollektivgröße von 64 mehr Patienten als in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Dabei flossen in diese Studie die Daten von einem Patienten mit hoher Querschnittslähmung aus unserem Kollektiv mit ein. Die aktuellste Studie (9) bietet einen Überblick über 19 Patienten. In drei weiteren Studien (25,31,109) werden die Daten von 33 bis 37 Patienten dargestellt. In allen anderen Studien (48,67,83) zum Thema Zwerchfellschrittmachertherapie liegt die Fallzahl unter 10 Patienten. Im Gegensatz dazu weisen die Studien zur Herzschrittmachertherapie bei Kindern (26,85,91,97) durch die höhere Inzidenz von Herzerkrankungen, die eine Herzschrittmacherbehandlung erzwingen, Fallzahlen bis zu 370 Patienten auf.

5.2.1.2 Erkrankungsverteilung

Ein maßgeblicher Einflussfaktor für das Auftreten von Systemdefekten scheint die Art der Erkrankung zu sein. Damit könnte die Zusammensetzung des Patientenkollektives die Auftretenshäufigkeit von Systemdefekten beeinflussen. Der Großteil der Patienten unserer Studie (N= 41) litt an einem zentralen Hypoventilationssyndrom. In dieser Gruppe wurden mit einer Ausnahme alle aufgetretenen Systemdefekte beobachtet.

In den Vorgängerstudien (25,31,67,111) war das Kollektiv meist von Patienten mit totaler Atemlähmung durch hohe Querschnittsläsion dominiert. Dagegen setzte sich das Kollektiv in den Studien von SCHÖBER et al. (83) und ILBAWI et al. (48) ausschließlich aus Patienten mit zentralem Hypoventilationssyndrom zusammen. Eine ähnliche Verteilung weisen auch die Studien von WEESE-MAYER et al. (109) und CHEN et al. (9) auf, deren Kollektiv jeweils überwiegend aus Patienten mit CCHS und in kleinerer Zahl aus Patienten mit Arnold-Chiari-Malformation und hoher Querschnittslähmung besteht.

In den Studien zur Herzschrittmachertherapie im Kindesalter (26,85,91,97,) werden Patienten mit Querschnittslähmung nicht speziell erwähnt. Damit entfällt eine Vergleichsmöglichkeit im Hinblick auf den Zusammenhang von Beweglichkeit der Patienten und Auftreten von Systemdefekten.

5.2.1.3 Implantationsalter

In unserer Studie lag das Altersspektrum vom Säuglings- bis zum jungen Erwachsenenalter. Für das Gesamtkollektiv errechnete sich ein durchschnittliches Implantationsalter von 4.3 Jahren mit einer Bandbreite von 0.4 bis 22.2 Jahren. Ein vergleichbares Altersspektrum findet sich nur bei ILBAWI et al. (48), CHEN et al. (9) und SCHÖBER et al. (83). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Implantationsalters zwischen Hypoventilations- und Querschnittspatienten bestand nicht ($p = \text{NS}$). Allerdings ergab sich innerhalb der Hypoventilationsgruppe ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) zwischen erworbenem und angeborenem Hypoventilationssyndrom. Diese Tatsache erklärt sich mit dem im Vergleich hohen Implantationsalter zweier Patienten (Fall 8 und 30 in Tab.1 im Anhang). In allen anderen Studien zur Zwerchfellschrittmachertherapie (25,31,67,111) ist das Altersspektrum breiter, da hier die Kollektive neben Hypoventilationspatienten zunehmend aus erwachsenen Patienten mit hoher Querschnittslähmung bestehen. In den Studien zur Herzschrittmachertherapie findet sich eine breite Streuung mit Durchschnittswerten von 1.9- 17 Jahren (26,91,97,)

Eine chronologische Betrachtung der Studien zeigt, dass das durchschnittliche Implantationsalter bei Hypoventilationspatienten seit Beginn der Zwerchfellschrittmachertherapie gesunken ist. Während bei FODSTAD et al. (1989) (25) ein Durchschnittswert von 17 Jahren errechnet wurde, betrug er bei CHEN et al. (2005) (9) 6.6 Jahre und in unserer Studie 4.3 Jahre. Eine Ausnahme bildet die Studie von ILBAWI et al. (48), in der das durchschnittliche Alter zu Beginn der Zwerchfellschrittmachertherapie bei 0.4 Jahren lag. In der Stellungnahme der American Thoracic Society von 1999 (112) wurde eine Zwerchfellschrittmachertherapie erst für „ältere Kinder“ (S. 370, 1. Abs.) empfohlen. Eine nähere Eingrenzung des optimalen Implantationsalters erfolgte jedoch nicht. In der vorliegenden Studie erfolgte bei 11 Patienten die Zwerchfellschrittmacherimplantation bereits im Säuglingsalter, womit dokumentiert ist, dass diese frühe Implantation durchaus möglich ist. Seit dem Jahr 1997 (siehe Tab. 1 im Anhang) wurden die Implantationen jedoch frühestens im 2. Lebensjahr vorgenommen. Nach SCHÖBER (84a) ist im 1. Lebensjahr der Thorax stärker verformbar, wodurch die reine Diaphragmaatmung weniger effektiv ist als bei Kleinkindern ab dem 2. Lebensjahr. Zudem sei die postoperative Trainingsphase und damit der Klinikaufenthalt bei den Säuglingen länger gewesen als bei älteren Kindern.

Als außergewöhnlich muss Fall 41 in Tab. 1 im Anhang erwähnt werden. Der Patient litt an einer perinatal erworbenen Querschnittslähmung. Die Implantation erfolgte erst im 12. Lebensjahr. Die Zeit bis zur Zwerchfellschrittmacherimplantation wurde mit Respiratortherapie überbrückt. In diesem Intervall waren die

Nn. phrenici „funktionslos“. Dennoch konnten in einer präoperativ durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchung des N. phrenicus Zwerchfellmuskelpotentiale und NLG gemessen und damit die Funktionsfähigkeit festgestellt werden.

5.2.2 Systemmodelle und implantierte Systemanteile

In unserer Studie wurden allen Patienten mit einer Ausnahme (Fall 25 in Tab. 1 im Anhang) Systemanteile der Firma Avery implantiert. Im Beobachtungszeitraum wurde ein neues Empfängermodell entwickelt. Unseren Patienten wurde bis 1990 das Empfängermodell I-107 A implantiert. Der gleiche Empfängertyp dürfte in den Studien von GLENN et al., McMICHAN et al., ILBAWI et al. und FODSTAD et al. (25,31,48,67) verwendet worden sein. Auch wenn in diesen Studien eine genaue Modellbezeichnung fehlt, kommt vom zeitlichen Rahmen der Studien nur dieses Modell in Betracht. Ab dem Frühjahr 1990 wurde unseren Patienten ausschließlich das verbesserte Nachfolgemodell I-110- A implantiert. In der Studie von CHEN et al. (9) scheint aus der Beobachtungsdauer und den Abbildungen ableitbar ein ähnlicher Systemwechsel zwischen dem alten und neuen Averymodell vorzuliegen.

Ausschließlich Systemanteile der Firma Atrotech wurden in der Studie von WEESE-MAYER et al. (111) verwendet. Dieses System wurde in unserer Studie in einem einzigen Fall (Fall 25 Tab. 1 im Anhang) implantiert.

Aus Japan wird auch die Nutzung von Rückenmarksstimulatoren (Itrel 3/ X-trel, Medotronic, MN), wie sie in der Schmerztherapie eingesetzt werden, beschrieben (69,95,96).

Unsere Studie weist mit einer Gesamtzahl von 259 über den gesamten Beobachtungszeitraum von 27 Jahren implantierten Systemanteilen die höchste Zahl von Systemanteilen auf, die bisher in einer Studie über die Zwerchfellschrittmachertherapie implantiert wurden. Ursache dafür ist die im Vergleich zu den übrigen Studien (25,31,48,67,111) hohe Fallzahl, welche die Zahl der bei Erstimplantation verwendeten Systemanteile bedingt, und die überdurchschnittlich lange Beobachtungsdauer. Eine lange Beobachtungsdauer bedingt allerdings auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Systemdefekten und damit eine höhere Anzahl von Systemanteilen, die während einer Revision neu implantiert wurden. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch die Differenz zwischen den Quotienten aus der Zahl, der bei der Erstimplantation implantierten Systemanteile und der Zahl der Systemanteile, die bei einer Revision implantiert wurden, verständlich. In unserer Studie betrug der Quotient bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 10 Jahren 198/61. Zum Vergleich betrug dieser Quotient bezogen auf die pädiatrischen Patienten in der Studie von WEESE-MAYER et al. (111) bei einer deutlich niedrigeren durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren 145/5. Die übrigen Einflussfaktoren auf die Revisionshäufigkeit und ihre Ursachen sind im Folgenden dargestellt.

5.2.3 Implantationsverfahren

Neben der Verwendung unterschiedlicher Systemmodelle unterschieden sich die Implantationsverfahren in unserer und den zitierten Studien im Hinblick darauf, ob die Implantation ein- oder beidseitig erfolgte. Bei beidseitiger Implantation gab es zudem Unterschiede beim zeitlichen Abstand zwischen der Implantation der Systemanteile beider Seiten. Zudem wurden in den Studien von CHEN et al. (9), SHAUL et al. (86), ONDERS et al. (71,72) und DiMARCO et al. (15,16) die Elektroden im Sinn minimal invasiver Chirurgie endoskopisch implantiert.

Dem Großteil unserer Patienten (N= 49) wurde primär auf beiden Seiten ein Zwerchfellschrittmachersystem implantiert. Der Hintergrund für eine einseitige Implantation war, dass man bei Erwachsenen auch mit einseitiger Zwerchfellstimulation ausreichende Atemminutenvolumina erzielen und so das Risiko einer zweiten Thorakotomie vermeiden konnte. In einem Fall erbrachte die einseitige Zwerchfellstimulation bei einem Jugendlichen (Fall 34 in Tab. 1 im Anhang) nicht die gewünschten Beatmungsparameter. Deshalb erfolgte ein Jahr nach der primär rechtsseitigen Implantation zusätzlich die Implantation auf der linken Zwerchfellseite. In einem weiteren Fall (Fall 8 in Tab. 1 im Anhang) war die einseitige Zwerchfellstimulation bei einer jungen Erwachsenen ausreichend. In den meisten Studien (25,31,48,67,111) erfolgte eine beidseitige Implantation. Ausnahmen finden sich bei WEESE- MAYER et al. (111) und FODSTAD et al. (25), in deren Studien bei einem bzw. 7 Patienten nur eine einseitige Implantation durchgeführt wurde. Alter oder Erkrankungsursache dieser Patienten wird nicht gesondert erwähnt.

Bei beidseitiger Implantation unterschied man einzeitige und zweizeitige Implantationsverfahren. GLENN et al. (31) propagierten das zweizeitige Vorgehen, um die Gefahr einer Wundinfektion zu mindern. Entsprechend wurden in unserer Studie bei insgesamt 9 Patienten von 1980 bis 1991 Systemanteile für die jeweilige Körperseite an einem separaten Termin mit einem Abstand von durchschnittlich 18 Tagen implantiert. Da jedoch das Risiko zweier Narkosen zur zweizeitigen Implantation das Risiko einer postoperativen Infektion zu überwiegen schien, wurden ab April 1991 die Systemanteile beider Seiten in einer Sitzung implantiert. In der Multicenterstudie von WEESE-MAYER et al. (111) wurde der überwiegende Anteil der Patienten unabhängig vom Alter in einer Sitzung implantiert. In zwei Implantationszentren implantierte man die Systemanteile mit einem Abstand von 2-3 Wochen.

Daneben wurden wie eingangs erwähnt in sechs Studien (9,15,16,71,72,86) zur Implantation der Elektroden endoskopische Verfahren benutzt. Unterschiedlich war dabei die Lokalisation der Elektroden und Empfänger. In den Studien von CHEN et al. (9) und SHAUL et al. (86) erfolgte die Konnektion mit dem Nervus phrenicus an dessen perikardialen Verlaufspunkt thorakoskopisch. Das Elektrodenkabel wurde subkutan zu einer Gewebetasche im Abdomen unterhalb des Rippenbogens geleitet und dort mit dem Empfänger konnektiert. In beiden Studien wurde das Aversysystem (I-110 A) verwendet. Bei DiMARCO et al. (15,16) wurde laparoskopisch an beiden Zwerchfellkuppeln in einer intraoperativ durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchung der Ort der maximalen Zwerchfellkontraktion aufgesucht. Dort wurde die Elektrode intramuskulär im Zwerchfell befestigt. Das Elektrodenkabel wurde subkutan getunnelt subklavikulär mit dem

Empfänger verbunden.

Im Vergleich zu dem von uns gewählten Operationsverfahren können für beide Methoden die Vorteile endoskopisch durchgeführter Eingriffe (schnellere Wundheilung, kosmetisch vorteilhaftes Ergebnis, geringere postoperative Schmerzen) angeführt werden. Allerdings werden von SHAUL et al. (86) bei 4 von 9 Patienten operativ bedingte Komplikationen wie Atelektasen mit Pneumonie, Pneumothorax, Verletzung von Zwerchfell und Leber beschrieben, was die Vorteile dieses Verfahrens relativiert. Nach KELLNAR (51b) sind weitere Nachteile im Hinblick auf die Anwendung dieses Operationsverfahrens z.B. durch die Notwendigkeit einer einseitigen Intubation oder die Schaffung eines künstlichen Pneumothorax zu erwarten.

5.2.4 Empfänger- und Elektrodenlokalisierung

Ein weiterer Aspekt, der das Auftreten von Systemdefekten beeinflussen könnte, ist die Lage der Empfänger. In unserer Studie wurden die Empfänger bis zum Jahr 1995 bei insgesamt 26 Patienten unterhalb des Rippenbogens subkutan implantiert. Ab April 1995 wurde dann bei weiteren 24 Patienten die subkutane Lage auf dem Thorax etwa mittig zwischen Rippenbogen und Mamille gewählt, weil man diese Lokalisation für weniger komplikationsträchtig hielt. In allen Fällen war die Elektrode intrathorakal am Zwerchfellnerv befestigt. Dazu war eine Thorakotomie nötig, die ein höheres Operationsrisiko aufweist als eine Konnektion der Elektrode im cervikalen Verlauf des Zwerchfellnerven. Doch bei Kindern unter 12 Jahren ist dieser Bereich meist zu kurz, um den Kontakt in diesem Bereich zu schließen (31), und das Infektionsrisiko erhöht sich durch die enge Nachbarschaft zum Tracheostoma. Nach dieser Altersgrenze wurde in der Studie von GLENN et al. (31) die Lokalisation für die Elektrodenimplantation gewählt. Die Empfänger waren hier subkutan auf dem Brustkorb lokalisiert. Ebenso waren die Empfänger und Elektroden in der Studie von FODSTAD et al. (25) lokalisiert. Nur in der Studie von ILBAWI et al. (48) mit ausschließlich pädiatrischen Patienten waren die Empfänger subkutan im Abdomen und die Elektroden mittels Thorakotomie implantiert worden. Im Fall der Studie von CHEN et al. (9) blieben diese Angaben unbekannt. In der Studie von WEESE- MAYER et al. (111) wurde für Erwachsene und Kinder in der überwiegenden Zahl der Fälle (>90 %) die Elektrode intrathorakal mit dem Zwerchfellnerv konnektiert. Ein Fall (Fallnummer 38 in Tab. 1 im Anhang) aus unserer Studie zeigt, wie komplikationsträchtig die zervikale Lokalisation von Empfängern in Verbindung mit einem Tracheostoma sein kann.

Dagegen erbrachte der Wechsel der Empfängerposition während der Beobachtungsdauer nach den uns bisher vorliegenden Daten keinen signifikanten Unterschied in der Auftretenshäufigkeit von Empfängerkabeldefekten. Damit konnte die Hypothese der Firma Avery, dass starke Diaphragmabewegungen und Pendelbewegungen der Empfänger während des Pacens durch die abdominelle Lage der Empfänger verstärkt eine Bruchstelle am Austrittspunkt des Empfängerkabels aus dem Empfängergehäuse verursachen könnten, nicht bestätigt werden.

Unabhängig von diesen Überlegungen zogen einige unserer Patientinnen die abdominelle der epithorakalen Empfängerlage aus kosmetischen Gründen vor. Bei adipösen Patienten scheint eine epithorakale Position der Empfänger dagegen von Vorteil zu sein, da das Unterhautfettgewebe in dieser Lokalisation weniger anwachsen kann als in abdomineller Position. Dieser Umstand hatte in einem Fall (Fallnummer 10 Tab.1 im Anhang) zum Funktionsverlust und zur Revision der Empfänger beider Seiten geführt.

5.2.5 Nutzung

Die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers zeigt eine Abhängigkeit von Erkrankungsart und Implantationsverfahren. In unserer Studie erfolgte die Zwerchfellschrittmacherstimulation mit einer Ausnahme (Fall 8 in Tab. 1 im Anhang) unabhängig von der Erkrankungsart auf beiden Seiten simultan. Ähnliches berichteten WEESE-MAYER et al. (111), ILBAWI et al. (48), McMICHAN et al. (67) und FODSTAD et al. (25). GLENN et al. empfehlen in einer älteren Studie (31) bei problemloser Stimulierbarkeit beider Zwerchfellnerven jede Seite alternierend maximal 12 Stunden zu pacen. Hierbei erfolgt jede Zwerchfellkontraktion nur einseitig und hat insbesondere im Kindesalter eine paradoxe Beweglichkeit des Zwerchfells auf der Gegenseite zur Folge. Von alternierender Stimulation berichten auch ILBAWI et al. (48) in einem Fall und FODSTAD et al. (25) ohne Angabe von Fallzahlen.

Durch die alternierende Stimulation soll einer Schädigung des Zwerchfellnerven durch Überbeanspruchung vorgebeugt werden. Unserer Erfahrung nach reicht jedoch bei pädiatrischen Patienten eine einseitige Zwerchfellstimulation nicht aus, um ausreichende Atemzugvolumina und Blutgasparameter zu generieren. Dies bekräftigt Fall 34 in Tab. 1 des Anhangs. Hier wurde aus dem beschriebenen Grund nach einem Jahr einseitiger Stimulation auch die zweite Seite implantiert. Erst mit der simultanen Stimulation beider Zwerchfellseiten wurden zufrieden stellende Beatmungsparameter erreicht.

Um einer Nervenschädigung vorzubeugen, wurde unseren Patienten orientiert an den Vorschlägen von GLENN et al. (31) und ILBAWI et al. (48) eine tägliche Stimulationsdauer von maximal 10- 12 Stunden empfohlen.

Davon abweichend wurde eine Stimulationsdauer von 24 Stunden/ Tag bei GLENN et al. (31), WEESE-MAYER et al. (111), McMICHAN et al. (67) und FODSTAD et al. (25) beschrieben. Bei WEESE-MAYER et al. (111) wurden Hypoventilationspatienten meist 12- 15 Stunden/ Tag gepaced.

Je nach Erkrankungsart unterschied sich die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers. Hypoventilationspatienten mit ausreichender Spontanatmung am Tag nutzten in unserer Studie den Pacer nachts (N= 30), Querschnittspatienten (N= 9) zur besseren Mobilisierung stundenweise tagsüber. Ebenso benutzten Patienten mit schwerem Hypoventilationssyndrom den Pacer tagsüber und den Respirator zur Nacht (N= 11). Eine ähnliche Anwendung des Schrittmachers findet sich auch bei ILBAWI et al. (48), wobei nach WEESE-MAYER et al. (111) Querschnittspatienten in Abhängigkeit von permanenter Beatmungsnotwendigkeit den Pacer signifikant häufiger 24h/Tag nutzten als Hypoventilationspatienten. Davon abweichend benutzten

Querschnittspatienten den Pacer bei FODSTAD et al. (25) nachts und intermittierend tagsüber.

In der Studie von FODSTAD et al. (25) brachen 5 Querschnittspatienten die Zwerchfellschrittmachertherapie ab. Die Ursachen für den Therapieabbruch wurden nicht näher beschrieben. In der Studie von WEESE-MAYER et al. (111) brach keiner der Patienten die Therapie ab. Allerdings betrug die durchschnittliche Beobachtungsdauer hier nur 2.2 Jahre.

In unserer Studie wurde in 3 Fällen die Zwerchfellschrittmachertherapie abgebrochen. Im ersten Fall (Fallnummer 4 Tab.1 im Anhang) waren die Eltern nicht bereit, zu einer notwendigen Revisionsoperation an unsere Klinik zu kommen. Im zweiten Fall (Fallnummer 11 Tab. 1 im Anhang) verschlechterte sich die Beatmungssituation auf Grund starker Gewichtszunahme des Patienten zunehmend. Die Eltern entschlossen sich, die Beatmung auf Respiratortherapie umzustellen. Im dritten Fall (Fallnummer 6 Tab. 1 im Anhang) tolerierte die Patientin auf Grund einer aggressiven Verhaltensstörung das Auflegen der Antennen nicht mehr, weshalb die Zwerchfellschrittmachertherapie eingestellt werden musste.

5.2.6 Beobachtungsdauer und Dauer der Zwerchfellschrittmachertherapie

In der vorliegenden Studie wurde der mit 27 Jahren bisher längste Beobachtungszeitraum erreicht. Einen ähnlich langen Beobachtungszeitraum weist nur die Studie von CHEN et al. (9) (Beobachtungszeitraum: 25 Jahre) auf. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer lag in unserer Studie bei 10.0 Jahren und übertraf damit die Ergebnisse aller anderen Studien zur Zwerchfellschrittmachertherapie, in denen die durchschnittliche Beobachtungszeit zwischen 2.0 und 4.5 Jahren (25,31,48,67,111) lag. In den Studien zur Herzschrittmachertherapie wurden vergleichsweise lange Beobachtungszeiträume (7-21 Jahre) und durchschnittliche Beobachtungszeiten bis zu 11,9 Jahren erreicht (26,85,91,97).

Die auffällige Differenz der durchschnittlichen Beobachtungsdauer zwischen der Hypoventilations- (10.9 Jahre) und der Querschnittsgruppe (5.7 Jahre) in unserer Studie erklärt sich durch die Tatsache, dass in den Jahren von 1980 bis 1993 ausschließlich bei Hypoventilationspatienten Zwerchfellschrittmacher implantiert wurden.

5.2.7 Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie

Komplikationslos ohne Revision von Systemanteilen verlief die Zwerchfellschrittmachertherapie in unserer Studie bei 50 % der Patienten. In der Studie von WEESE-MAYER et al. (111) blieben 60% der pädiatrischen Patienten bei Benutzung des Atrotech-Systems ohne Komplikationen. Die Nutzungsdauer lag mit einem Mittelwert von 2.0 Jahren allerdings deutlich niedriger als in unserer Studie.

In einer Studie zu Komplikationen bei Verwendung des Avery-Systems unterschieden WEESE-MAYER et al. (109) in Empfängerdefekte (Modell I-107 A), Elektrodenkabelbrüche oder Elektrodenkabelisoliationsdefekte,

Infektionen im Implantatgebiet, die eine Entfernung des Systems notwendig machten, und mechanische Nervenverletzungen.

Dabei musste durchschnittlich alle 4.7 Jahre ein Systemanteil ausgetauscht werden. Im Vergleich dazu wurden 50% aller Systemanteile unserer Studie nach 15.7 Jahren ausgetauscht. Bei unserer Berechnung wurden auch elektive Eingriffe zum Austausch der alten Empfängermodelle I-107 A gegen I- 110 A berücksichtigt.

Die Darstellung der Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie war das wichtigste Ziel unserer Studie. Entsprechend detailliert und die Einteilung von WEESE-MAYER et al. (109) differenzierend erfolgte die Darstellung der Komplikationen in unserer Studie. Empfängerdefekte unterteilten wir in Empfängerkabel und -gehäusedefekte. Bei Elektroden differenzierten wir zwischen Kabelbrüchen, Isolationsdefekten, erhöhtem Übergangswiderstand und Dislokation der Elektrode vom Nerv. Darüber hinaus beobachteten wir Funktionsverluste durch Adipositas und ungewöhnliche Kontraktionsbewegungen. Alle beobachteten Komplikationen führten früher oder später zu operativen Revisionen von Systemanteilen, die mit einem entsprechenden Risiko verbunden waren. Als häufigste Komplikationen waren Defekte an Systemanteilen beobachtet worden. Seltener Komplikationen stellten Entzündungen im Implantationsgebiet, Schädigungen des Zwerchfellnervs, ungewöhnliche Kontraktionsphänomene und Adipositas dar. Jede Komplikation wird im Folgenden nochmals zusammenfassend dargestellt und mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen.

5.2.7.1 Systemdefekte

In unserer Studie traten bei 24 Patienten, die den Pacer im Mittel 13.7 Jahre nutzten, 37 Defekte an Elektroden und Empfängern des Aversystems auf. Dabei wird der Zusammenhang zwischen Nutzungsdauer und Auftreten von Defekten deutlich, betrachtet man die mittlere Nutzungsdauer der übrigen 25 Patienten, welche bis zum Stichtag ohne Systemdefekt blieben. Sie war mit 5.1 Jahren deutlich geringer.

Bemerkenswert ist auch der signifikante Unterschied bei Betrachtung der Gruppenzugehörigkeit. Alle 24 Patienten mit Systemdefekten gehörten der Hypoventilationsgruppe an. In der Gruppe mit hoher Querschnittslähmung wurde nur ein Defekt bei einem Patienten mit Atrotech-System beobachtet (Fall 25 in Tab. 1 des Anhangs). Insgesamt stützt diese Beobachtung die Hypothese, dass die aktive Beweglichkeit, die nur bei Patienten mit Hypoventilationssyndrom gegeben war, das Auftreten von Systemdefekten ursächlich beeinflusst. WEESE- MAYER et al. (111) machten in ihrer Studie zum Atrotech-System eine ähnliche Beobachtung. Auch hier war das Auftreten von Systemdefekten in der Gruppe der pädiatrischen Hypoventilationspatienten signifikant höher als in der Gruppe der pädiatrischen Querschnittspatienten, während zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten kein signifikanter Unterschied bestand.

5.2.7.1.1 Empfängerdefekte und ihre Ursachen

Neben der Beobachtungsdauer und der Erkrankungsart sollte in unserer Studie auch der Einfluss unterschiedlicher Empfängermodelle und unterschiedlicher Empfängerlokalisationen auf die Häufigkeit des Auftretens von Empfängerdefekten geprüft werden.

Bei 114 implantierten Empfängern des Modells I-110 A traten 11 Defekte auf (9,6%), während bei den 21 Empfängern des Modells I-107 A 9 Defekte beobachtet wurden (43%).

Der Kaplan-Meier-Analyse zufolge ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Empfängerdefekts am Modell I-110 A deutlich geringer als am Modell I-107 A. Nach 5- Jahren beträgt sie an diesem Modell bereits 19 %. Für Modell I-110 A errechnet sich nach einem 5 Jahresintervall eine Wahrscheinlichkeit von 5 %, die nach 15 Jahren 22 % beträgt, während sie für das Modell I-107 A schon nach 7 Jahren 40 % beträgt. Eine Signifikanz lässt sich aus dem Vergleich der Modelle allerdings wegen der unterschiedlich langen Nutzungsdauer und der stark differierenden Zahl der beobachteten Empfänger (114 Empfänger des Modells I-110 A vs. 21 Empfänger des Modells I-107 A) nicht ableiten.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für Modell I-107 A stimmen weitgehend mit den Werten der Averystudie (18) (4-Jahreswahrscheinlichkeit für einen Implantatdefekt: 20 %, 6-Jahreswahrscheinlichkeit: 50%) überein, weichen aber für Modell I-110-A ab. Nach Berechnungen der Firma Avery beträgt die Wahrscheinlichkeit für einen Defekt 11 Jahre nach Erstimplantation nur 2 %. Allerdings stützten sich deren Analysen auf die Daten von 1000 bzw. 2000 Empfängern der Modelle I-107 A bzw. I-110 A, ohne jedoch Angaben zur Nutzungsdauer zu machen. Zudem handelte es sich überwiegend um Patienten mit hohem Querschnitt.

In der Studie von WEESE-MAYER et al. (111) errechnete sich für Empfänger des Atrotechsystems nach einer im Vergleich mit unserer Studie deutlich niedrigeren Nutzungsdauer von 2 Jahren eine Inzidenz von 5,9% für Empfängerrevisionen (8 von 135 implantierten Empfängern) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten. 6 Empfänger wurden wegen Defekten ausgetauscht, die nicht näher beschrieben werden. Zusätzlich wurden 2 Empfänger eines Patienten wegen einer Entzündung im Implantatgebiet getauscht. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass parallel zu den Beobachtungen unserer Studie alle Defekte der pädiatrischen Patienten in der Gruppe mit CCHS auftraten. Dies stützt die Theorie der Abhängigkeit zwischen Erkrankungsart und dem Auftreten von Empfängerdefekten.

Dagegen beobachteten GLENN et al. (31) in ihrem Patientenkollektiv, das nur aus Querschnittspatienten bestand, eine überraschend hohe Zahl von Empfängerdefekten, wenn man bedenkt, dass alle beobachteten Defekte in unserem Kollektiv und in ähnlicher Weise auch bei WEESE-MAYER et al. (111) an Hypoventilationspatienten beobachtet wurden. Allerdings relativiert sich dies, wenn man berücksichtigt, dass ausschließlich das defektanfälligeres Modell I- 107 A verwendet wurde. Bei einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von 2,1 Jahren traten an insgesamt 91 abdominell implantierten Avery-Empfängern des Typs I-107 A 17 Defekte (19%) auf. Ähnlich zu unseren Ergebnissen wurden die meisten Defekte (N=11) am Empfängergehäuse beobachtet.

Überraschend hoch ist die Zahl der revidierten Empfänger auch bei FODSTAD et al. (25) am Modell I-107 A bei einem Patientenkollektiv, das überwiegend aus Querschnittspatienten besteht. Genaue Angaben zu den Ursachen der Empfängerrevisionen fehlen. Weitere Empfängerdefekte wurden von McMICHAN et al. (67), ILBAWI et al. (48), CHEN et al. (9) und SHAUL et al. (86) in geringerer Anzahl und teilweise mit fehlenden Angaben zur Ursache des Defekts erwähnt.

Defekte waren in der vorliegenden Arbeit entweder am Empfängergehäuse oder am Empfängerkabel lokalisiert. Am Modell I-107 A traten nur Defekte am Empfängergehäuse auf (N=9). Umgekehrt verhielt es sich beim Nachfolgemodell. Hier traten Defekte überwiegend am Empfängerkabel auf (9/2). Diese Beobachtung bestätigt die Theorie, dass auf Grund einer schlechteren Isolation des Empfängergehäuses des alten Modells häufiger Defekte auf Grund von eindringender Gewebsflüssigkeit auftraten (84b).

Einer anderen Hypothese zufolge sollten Kabeldefekte in ihrer Häufigkeit durch die Lage der Empfänger bedingt sein. Die Firma Avery vermutete, dass durch die starken Diaphragmabewegungen und durch Pendelbewegungen der Empfänger während des Pacens in abdomineller Lage der Empfänger verstärkt eine Bruchstelle am Austrittspunkt des Empfängerkabels aus dem Gehäuse des Empfängers entstehen könne, die einen Defekt mit nachfolgender Revision bedinge. In unserer Studie wurde eine Kaplan-Meier Analyse zur Auftretenswahrscheinlichkeit von Kabeldefekten am Modell I-110 A in Abhängigkeit der beiden Lokalisationen durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. 10 Jahre nach Erstimplantation lag die Wahrscheinlichkeit eines Empfängerdefekts für die abdominelle Lage bei 12 %, für die thorakale Lage errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 13%. Zwar traten in abdomineller Lage mehr Kabeldefekte (N=6) auf als in thorakaler (N=3), allerdings war die Gesamtnutzungsdauer hier auch deutlich länger (528 vs. 279 Jahre), da erst seit 1995 die thorakale Empfängerlage bei Erstimplantationen gewählt wurde. Ein entsprechender Vergleich zwischen unterschiedlichen Empfängerlokalisationen als Einflussfaktor auf das Auftreten von Empfängerkabeldefekten wurde in keiner der Vorgängerstudien beschrieben. Epithorakal lagen die Empfänger bei FODSTAD et al. (25) und bei GLENN et al. (31), allerdings wurden hier Empfänger des Typs I-107 A verwendet, so dass eine Vergleichsmöglichkeit ausscheidet. Studien mit Empfängern des Typs I-110 A in abdomineller Position fehlen oder haben eine zu niedrige Anzahl an implantierten Empfängern (z.B. SHAUL et al. (86)), um einen Vergleich anzustellen.

Erwähnenswert ist, dass in unserer Studie nahezu die Hälfte (19 von 43) aller Empfängerrevisionen eine elektive Ursache hatte. In den meisten Fällen stand der Austausch in Zusammenhang mit einem Wechsel zum neuen Empfängermodell. Elektiver Empfängerwechsel wurde in den übrigen Studien nicht beschrieben, da im Beobachtungszeitraum meist nur ein Modell verwendet wurde.

Abschließend ist festzustellen, dass seit der Einführung des Empfängermodells I-110 A Empfängerdefekte deutlich seltener auftreten. Die Lage des Empfängers (abdominell oder epithorakal) scheint dabei nach den bisher vorliegenden Daten jedoch keinen signifikanten Einfluss zu haben.

5.2.7.1.2 Ursachen und Häufigkeit von Elektrodendefekten bei Zwerchfellschrittmachern und Herzschrittmachern

In unserer Studie wurde als zweit häufigste Ursache für die Revision von Systemanteilen ein Defekt an den Elektroden ermittelt. Es wurden 12 Elektroden wegen Kabelbrüchen ausgetauscht. An 5 Elektroden traten Isolationsdefekte auf, die in 3 Fällen ohne Austausch der Elektrode durch Reisolation behoben werden konnten. Zusätzlich zu den Elektrodenkabeldefekten traten 2 Dislokationen von Elektroden vom Kontaktpunkt mit dem Zwerchfellnerven auf. Die dislozierten Elektroden wurden entfernt und neue Elektroden implantiert. In allen Fällen war das Zwerchfellschrittmachersystem nach der Revision wieder funktionstüchtig.

Zudem wurden in unserem Kollektiv bei drei Patienten erhöhte Übergangswiderstände beobachtet. Bei einem Patienten waren dabei die Elektroden beider Seiten gleichzeitig betroffen. In allen Fällen wurden die Elektroden (insgesamt 4 Stück) ausgetauscht. Die Schrittmachertherapie konnte in allen Fällen erfolgreich fortgesetzt werden. Eine Häufung von Revisionen der Elektroden der linken Körperseite wurde beobachtet, ergab im Qui-Quadrat- Test aber keinen signifikanten Unterschied.

Als Vorboten eines bevorstehenden Defekts beschreiben GLENN et al. (31) einen starken Schmerz während des Pacens in Höhe der Elektroden, die in dieser Studie in der Halsregion lokalisiert waren. Auch unsere Patienten äußerten bei Defekten des Elektrodenkabels häufig Schmerzempfindungen im Bereich der Schulter.

Auch McMICHAN et al. (67) beschreibt einen Fall, bei dem als Ursache für nicht zufriedenstellende Zwerchfellkontraktionen auf der linken Seite 3 Monate nach der Erstimplantation ein unzureichender Kontakt zwischen Nerv und Elektrode vermutet wurde. Allerdings war in diesem Fall bei der präoperativen elektrophysiologischen Untersuchung der Zwerchfellnerven eine Seitendifferenz mit einer verminderten Zwerchfellantwort der linken Seite aufgefallen. Intraoperativ erschien der linke Zwerchfellnerv dünner als der Nerv der rechten Seite. Da die Implantation eines neuen Elektrodencuffs keine Verbesserung der Beatmungssituation erbrachte, ist nach den beschriebenen Befunden eine bereits präoperativ bestehende Schädigung des linken Zwerchfellnerven als wahrscheinlich zu erachten. Die Schrittmachertherapie wurde in diesem Fall abgebrochen.

ILBAWI et al. (48) beschreiben einen Fall, bei dem das Auftreten eines Elektrodendefekts 6 Monate nach Implantation zur Einstellung der Zwerchfellschrittmachertherapie führte, ohne dass dabei eine Revisionsoperation zur Behebung des Defekts durchgeführt worden war. In diesem Fall wurde keine Revision durchgeführt und die Schrittmachertherapie beendet. Auch FODSTAD et al. (25) berichten von einem Fall eines Elektrodenkabelbruchs, ohne das weitere Vorgehen und die Auswirkungen auf die Zwerchfellschrittmachertherapie zu beschreiben. CHEN et al. (9) beschreiben 3 Elektrodenkabeldefekte.

An den quadripolaren Elektroden des ATROTECH- Systems beschreiben WEESE- MAYER et al. (111) 4 Elektrodendefekte bei 2 erwachsenen und 2 pädiatrischen Patienten. Bei den pädiatrischen Patienten wurde in einem Fall die Elektrode ausgetauscht, im anderen Fall war ein Isolationsdefekt aufgetreten, der durch Reisolation ohne Austausch der Elektrode behoben werden konnte. WEESE-MAYER et al. (111) berichten, dass bei der Überprüfung ausgetauschter Elektroden kein Defekt von der Herstellerfirma festgestellt werden

konnte. Eine andere Erklärung des Funktionsausfalls fehlt jedoch. In unserer Studie war einem Patienten (Fall 25 in Tab. 2 im Anhang) ein Atratechsystem implantiert worden, an dem 3,5 Jahre nach der Erstimplantation auf Grund einer lageabhängigen Malfunktion ein Elektrodenwechsel durchgeführt wurde.

In der Studie von WEESE-MAYER et al. (111) lag die Inzidenz eines Elektrodendefektes berechnet für die 129 implantierten Elektroden für einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren bei 3.1 %. In unserer Studie lag die Inzidenz eines Elektrodendefekts (N=17) bei 119 implantierten Elektroden bei 14,3 % und damit deutlich höher. Allerdings wurde auch eine mit 10.0 Jahren deutlich längere mittlere Beobachtungsdauer erreicht. Im Vergleich dazu zeigt die Kaplan-Meier-Analyse ein deutlich positiveres Bild auf. Im Vergleichszeitraum von 2 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Elektrodendefekts in unserer Studie bei 1.0%, nach 10 Jahren steigt die Wahrscheinlichkeit eines Elektrodendefektes auf 14 %.

Dislokationen von Elektroden, wie sie in unserer Studie bei 2 Patienten beobachtet wurden, wurden in keiner weiteren Studie zur Zwerchfellschrittmachertherapie beschrieben. Dagegen wurden sie regelmäßig und in vergleichbarer Häufigkeit (z.B. N=2 (97)) in den Studien zur Herzschrittmachertherapie bei Kindern (26,85,91,97) beobachtet. Sie wurden bei ähnlichem Systemaufbau zum Vergleich der Häufigkeit von Elektrodendefekten herangezogen.

Die Gesamtbeobachtungszeit lag meist vergleichbar mit unserer Studie über 20 Jahren (85,91,97). Die Patientenzahlen reichten von 59 (97) bis zu 370 Patienten (26) und übertrafen damit unsere Zahlen durch die weitaus häufigere Indikationsstellung für die Implantation von Herzschrittmachern im Vergleich zu Zwerchfellschrittmachern. Das Alter bei Implantation reichte je nach Studie von einem Tag bis zu 18 Jahren (91). Bei THOMSON et al. (97) wurden ähnlich unseren Ergebnissen bei 96 implantierten Elektroden 16 Elektrodenkabelbrüche beobachtet. In der Studie von FORTESCUE et al. (26) wurden unabhängig vom Elektrodenmodell bei insgesamt 521 implantierten Elektroden mit 5 Isolationsdefekten und 7 Elektrodenkabelbrüchen deutlich weniger Defekte beobachtet. Allerdings betrug hier die durchschnittliche Beobachtungsdauer auch nur 29 Monate.

In den Studien wurden verschiedene Elektrodenlokalisationen und Elektrodentypen im Auftreten von Defekten durch Wahrscheinlichkeitsberechnungen nach Kaplan- Meier verglichen. Bei der Elektrodenlokalisation unterschied man endocardial vs. epicardial (91) oder atrial vs. ventriculär (26). Bei den Elektrodentypen verglich man TTV (thin transvenous) vs. SEE (steroid eluting epicardial) (26) oder SE (steroid eluting) vs. NSE (non steroid eluting) (97). Dabei wiesen endocardiale Lokalisation (91) und SEE (steroid eluting electrodes) (97) bessere Langzeitergebnisse auf. Für SEE beträgt die Wahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre nach Implantation ohne Defekt zu sein 96, 88 und 85 %. Damit verglichen sind unsere Ergebnisse noch positiver. Nach 7 Jahren besteht noch eine Wahrscheinlichkeit von 91% ohne Defekt zu sein. Im Vergleich zu den Herzschrittmacherelektroden war die Haltbarkeit und Funktionstüchtigkeit der Avery-Elektroden günstiger. Dennoch wäre die Entwicklung eines Elektrodenkabels mit verbesserter Haltbarkeit wünschenswert, um den Patienten Rethorakotomien zu ersparen.

5.2.7.1.3 Reoperationen und Rethorakotomien

Anhand unserer Daten konnten wir mittels Kaplan- Meier-Analyse das Risiko von Reoperationen und Rethorakotomien berechnen. Rethorakotomien wurden nur bei Revisionen von Elektroden durchgeführt. Eine eigene Analyse erfolgte, da Thorakotomien durch die anatomischen Gegebenheiten spezielle Risiken bergen und schwerwiegendere Komplikationen verursachen können als Eingriffe im subkutanen Bereich (z.B. zur Revision an Empfängern).

Im Mittel wurde nach 8.5 Jahren eine Reoperation durchgeführt. Für Rethorakotomien errechnete sich eine mittlere Dauer von 14.4 Jahren. 5 Jahre nach der Erstimplantation war bei 14 % der Patienten eine Rethorakotomie durchgeführt worden. Nach Studienlage wurden Risikoberechnungen in dieser Form erstmals durchgeführt. Sie bieten Patienten und Angehörigen eine Hilfsmöglichkeit bei der Entscheidungsfindung vor einer Zwerchfellschrittmacherimplantation.

5.2.7.1.4 Seltene Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie

Zu den seltenen Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie, die in unserer Studie beobachtet wurden, zählen Entzündungen im Implantatgebiet, Schädigung des Zwerchfellnervs und ungewöhnliche Kontraktionsphänomene.

5.2.7.1.4.1 Entzündung des Implantatgebiets

Neben den Systemdefekten ist die Entzündung des Implantatgebiets eine ernsthafte Komplikation, da sie die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers beeinträchtigen und zu Revisionsoperationen führen kann. In unserer Studie trat diese Komplikation bei 3 Patienten auf, wobei die Implantation in einem Fall an einer auswärtigen Klinik am Hals erfolgt war. Bei der Revision wurde wie bei allen anderen Patienten für die Elektroden eine thorakale Position gewählt. Insgesamt betrug der Anteil an allen durchgeführten Revisionen 4%.

Auch in den Studien von CHEN et al. (9) und WEESE-MAYER et al. (111) wurde die thorakale Position gewählt.

CHEN et al. (9) beobachteten das Auftreten von postoperativen Infektionen bei 2 Patienten. Die Systemanteile mussten entfernt werden. Nähere Angaben fehlen. Von WEESE-MAYER et al. (111) wurden 4 Infektionen beschrieben, die nach einem Latenzintervall von 0.25, 0.6, 1.7 und 2.8 Jahren auftraten. Erreger konnten in 3 Fällen nachgewiesen werden, darunter 2- Mal Staphylococcus aureus und einmal Streptococcus pneumoniae. In allen Fällen wurden die Infektionen erregerspezifisch mit Antibiotika therapiert. Ob die betroffenen

Systemanteile bei allen Patienten entfernt wurden, geht dabei nicht hervor. Nur in einem Fall wurde beschrieben, dass Systemanteile entfernt wurden. Hier trat die Entzündung nach zu früher Reimplantation erneut auf und der Empfänger musste ein zweites Mal entfernt werden.

In unserer Studie traten Entzündungen in vergleichbaren Intervallen nach 0,3, 1,1 und 2,6 Jahren auf. Bei einem unserer Patienten konnte *Haemophilus influenzae* aus dem Wundsekret isoliert werden. Alle Patienten wurden antibiotisch therapiert. Bei all unseren Patienten wurden die kontaminierten Systemanteile entfernt, in einem Fall Empfänger und Elektroden beider Seiten. In den beiden anderen Fällen war die Entzündung auf eine Körperseite beschränkt. Es wurden Elektrode und Empfänger bzw. nur der Empfänger entfernt. So konnte die Entzündung eingegrenzt werden. Nach einem Regenerationsintervall wurden die Systemanteile reimplantiert. Im ersten Fall wurde das gesamte System neu implantiert. In den anderen Fällen konnten die Empfänger nach Sterilisation wieder verwendet werden. Eine Elektrode wurde erneuert. In allen Fällen konnte das Pacen wieder aufgenommen werden.

WEESE-MAYER et al. (111) beobachtete außerdem, dass bei pädiatrischen Patienten Entzündungen signifikant häufiger auftraten als bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Hypoventilationspatienten signifikant häufiger als bei pädiatrischen Querschnittspatienten. Den letzten Punkt bestätigen auch unsere Beobachtungen. Entzündungen wurden in unserer Studie nur bei Hypoventilationspatienten beobachtet.

Auch in den Studien zur Herzschrittmachertherapie wurden ähnliche Infektionsraten beobachtet (26,85,91,97) . SILVETTI et al. (91) unterscheiden zwischen unmittelbar nach Operation auftretenden Infektionen mit 8 Fällen und spät auftretenden Infektionen mit 10 Fällen (ohne genauere Intervallangaben).

Abweichend von unserer Studie und den Studien von WEESE-MAYER et al. (111) und CHEN et al. (9) positionierten McMICHAN et al. (67) und FODSTAD et al. (25) die Elektroden cervical. GLENN et al. (31) beschreibt unter dem Punkt Operationstechniken bei Erwachsenen ebenfalls die cervikale Position, erwähnt aber für Kinder unter 12 Jahren mit relativ kurzer Halspartie die Möglichkeit der thorakalen Lokalisation. Genaue Angaben zur Elektrodenlokalisierung fehlen.

GLENN et al. (31) berichten von insgesamt 5 Fällen mit Infektionen im Implantatbereich. In einem Fall war die Infektion im Bereich der Konnektionstelle zwischen Empfänger und Elektrode lokalisiert. Hier wurde die Konnektionsstelle operativ dargestellt, mit Povidon- Jod desinfiziert und in eine unkontaminierte neu geschaffene subcutane Tasche reimplantiert. In den übrigen vier Fällen war die Infektion am Elektrodencuff an der Kontaktstelle zum N. phrenicus lokalisiert, und die Elektrodencuffs wurden entfernt. Das weitere Vorgehen wurde nicht beschrieben.

Von FODSTAD et al. (25) wurden 5 Fälle von Hauterosionen und sekundärer Infektion beschrieben. Genaue Angaben zur Lokalisation und Behandlung fehlen hier.

Im Patientengut von McMICHAN et al. (67) trat bei einer 65- jährigen Patientin mit Hirnstamminfarkt eine Entzündung über beiden Empfängerarealen auf. Sie wurden entfernt, aber später nicht wieder implantiert, da die Patientin wieder spontan atmete.

In allen drei Studien war die Beobachtungszeit und Patientenzahl jeweils geringer als in unserer Studie.

In der Zusammenschau aller Studienergebnisse scheint die Komplikationsrate im Hinblick auf Entzündungen

im Implantatgebiet für die cervikale Lage höher zu sein. Als separate Ursachen, die sich in ihrem Zusammentreffen potenzieren können, kommen die exponierte Lage in der Nachbarschaft der Schlüsselbeine und die Nähe zum Tracheostoma in Betracht. Dies konnten wir in dem oben erwähnten Fall (Fall 38 Tab. 1 im Anhang) beobachten.

5.2.7.1.4.2 Schädigung des Zwerchfellnerven

Eine Komplikation, die zum Abbruch der Zwerchfellschrittmachertherapie führen kann, ist die Schädigung des Zwerchfellnerven. In unserem Kollektiv wurde sie bei fünf Patienten (Fall 1,3,7,26,38 in Tab. 1 im Anhang) beobachtet. Alle gehörten der Gruppe mit Hypoventilationssyndrom an. Dabei waren 2 Nn. phrenici rechts und 4 links betroffen. In diesem Zusammenhang wurden 3 Empfänger und 4 Elektroden bei 3 Patienten gewechselt (Fall 1, 3 und 26 in Tab. 2 im Anhang). In 2 Fällen hatte die Schädigung keine klinischen Auswirkungen und bildete sich spontan zurück. In den restlichen Fällen kam es zu einer vorübergehenden Zwerchfellparese, die sich jedoch innerhalb von 2 Monaten normalisierte. Die Zwerchfellschrittmachertherapie konnte bei allen Patienten erfolgreich fortgeführt werden.

In einem Fall (Fall 1 Tab. 1 im Anhang) war eine Schädigung auf beiden Seiten eingetreten. Hier waren bipolare (zirkuläre) Elektroden (die einzigen, die in unserer Studie implantiert wurden) verwendet worden. An der Kontaktstelle zwischen den Nerven beider Seiten und den bipolaren Elektroden wurde vom Operateur (Prof. Kellnar) eine porzellanartige Verdickung beschrieben. FODSTAD et al. (25) beschreiben in zwei Fällen einen ähnlichen Befund mit perineuraler Fibrosierung bei bipolaren Elektroden. Ob das Pacen weiter möglich war, wurde nicht erwähnt. Wegen der möglichen Nervenläsion werden bipolare Elektroden nur noch bei gleichzeitiger Implantation eines Herzschrittmachers verwendet (Empfehlung Fa. Avery).

Am häufigsten wurden Nervenschädigungen von GLENN et al. (31) beobachtet. Es wurde vermutet, dass in 11 Fällen der Zwerchfellnerv iatrogen bei der Herstellung des Kontakts zwischen Elektrode und Nerv geschädigt wurde. In einer nicht näher beschriebenen Zahl der Fälle waren die Zwerchfellkontraktionen geringer als erwartet. Als Ursachen wurden Unfallhergang und operative Schädigungen vermutet. Bei der intraoperativen Testung der Nervenfunktion zeigten 4 Nerven keine Reaktion. In diesen Fällen muss der Unfall zur Schädigung der Nerven geführt haben. Partielle oder vollständige Erholung der Nervenfunktion wurde in 2 Fällen 12 und 16 Monate postoperativ beobachtet.

WEESE- MAYER et al. (111) beobachteten insgesamt 5 Nervenläsionen bei 4 Patienten. 4 Nervenläsionen traten intraoperativ bei 3 erwachsenen Patienten auf. Bei zwei Patienten regenerierte sich jeweils ein N. phrenicus. Über die Funktion der übrigen Nerven und die weiteren Konsequenzen wurde keine Aussage getroffen. Bei einem pädiatrischen Patienten trat eine postoperative Schädigung eines N. phrenicus auf. Der Nerv regenerierte sich. Die Inzidenz von Nervenschädigungen für das Gesamtkollektiv betrug 6,3 %.

5.2.7.1.4.3 Adipositas

Ein weiterer Faktor, der die reibungslose Nutzung der Zwerchfellschrittmachertherapie komplizieren kann, ist die zunehmende Adipositas der Patienten. In unserer Studie mussten bei einem Patienten die Empfänger beider Seiten operativ an die Ausgangslokalisierung unter der Bauchdecke zurückverlagert werden, da Fettschichten über den Empfängern die Transmission der Radiowellen des Senders behindert hatten. Eine regelrechte Funktion des Zwerchfellschrittmachers war in diesem Zustand nicht möglich. Nach dem Eingriff konnte der Patient ohne Probleme gepaced werden. Über einen vergleichbaren Fall wurde in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht berichtet. Dennoch ist eine entsprechende Ursache für eine Dysfunktion bei der Zunahme der Adipositas im Kindesalter in Erwägung zu ziehen. Nach unserer Beobachtung tritt diese Komplikation nur bei abdomineller Lage der Empfänger auf.

5.2.7.1.4.4 Ungewöhnliche Kontraktionsphänomene

Eine andere seltene Komplikation der Zwerchfellschrittmachertherapie war das Auftreten ungewöhnlicher Kontraktionsphänomene. Die Kontraktionen behinderten die Nutzung des Zwerchfellschrittmachers, da sie von den Patienten als unangenehm bis schmerzlich empfunden wurden. In unserem Kollektiv wurde dieses Phänomen bei 3 Patienten (Fall 7, 24 und 26 in Tab. 1 im Anhang) beobachtet. Die Phänomene wurden 7 bis 9 Jahre nach der Erstimplantation beobachtet. Alle Patienten gehörten der Hypoventilationsgruppe an.

In einem Fall (Fall 7 in Tab. 1 im Anhang) traten ruckartige Zwerchfellkontraktionen erst einseitig links, später auch rechts auf. Die Kontraktionen ließen sich durch die Herabsetzung der Schrittmacherimpulse oder den Austausch der Antennen regelmäßiger gestalten. Im Verlauf traten die Kontraktionen in Rechtsseitenlage verstärkt auf. Auch die Fußstellung hatte einen Einfluss auf die Kontraktilität. Zusätzlich gab die Patientin Missempfindungen in Form von Zuckungen mit Projektion auf die Interkostalräume und den Oberbauch an. Bei einer Revisionsoperation fand man einen Isolationsdefekt der rechten Elektrode. Nach Austausch der Elektrode verschwand das Phänomen.

Im zweiten Fall (Fall 24 in Tab. 1 im Anhang) berichtete die Patientin von schrittmacherähnlichen Zwerchfellkontraktionen, ohne dass der Zwerchfellschrittmacher eingeschaltet war. Nachdem die erwachsene Patientin in den folgenden Monaten nur noch die linke Seite zum Pacen benutzte, verschwanden die Kontraktionsphänomene bei Spontanatmung, und die Schrittmachertherapie konnte beidseitig fortgeführt werden.

Im dritten Fall (Fall 26 in Tab. 1 im Anhang) kam es zu einer Dauerkontraktion im Zwerchfell. Nach dem Einschalten des Schrittmachers verlief das Pacen erst normal, dann nahm die Amplitude der einzelnen Atemzüge ab und schließlich verharrte das Zwerchfell in Inspirationsstellung. Durch einen Wechsel des Sendegeräts kam es wieder zu regelrechten In- und Expirationen. Eine Fehlfunktion des Sendegeräts ist als wahrscheinlich anzunehmen.

Bei FODSTAD et al. (25) wurden bei 7 Patienten synchron zur Zwerchfellkontraktion auftretende geringe Kontraktionen eines Armes beobachtet, die mit der engen Nachbarschaft zwischen Nervus phrenicus und Plexus brachialis erklärt wurden. Die Elektroden waren hier in der Halsregion mit dem Zwerchfellnerv verbunden. WEESE-MAYER et al. (111) beobachteten mit einer Inzidenz von 17% „Zwerchfellflattern“ bei pädiatrischen Patienten. Dieses Phänomen wurde wiederum häufiger bei CCHS- Patienten als bei Querschnittspatienten beobachtet. Als mögliche Erklärung für dieses Phänomen käme der Funktionsausfall einer oder mehrerer Elektroden des Atrotechsystems in Betracht (84c).

Auch DiMARCO et al (17) beschrieben in ihrer Studie zur Kombination von einseitiger Zwerchfellschrittmachertherapie und Stimulation der Interkostalmuskulatur synchrone Körperbewegungen der oberen Extremität. Durch Senkung der Amplitude konnte dieses Phänomen behoben werden.

Interessant ist, dass ähnliche Kontraktionsphänomene auch von SILVETTI et al. (91) bei der Herzschrittmachertherapie beschrieben werden. Hier kam es im Fall von 4 atrial und einer ventrikulär lokalisierten endokardialen Elektrode zu pulssynchronen Zwerchfellkontraktionen, die durch bipolare Stimulation verhindert werden konnten. Kontraktionen der Bauchwand wurden für 2 epikardiale Elektroden beschrieben.

5.2.8 Todesfälle

Der schwerwiegendste Vorfall in der Beobachtungszeit war der Tod eines Patienten. Aus unserem Kollektiv verstarben 10 der 50 Patienten (20%). 9 Patienten gehörten der Gruppe mit Hypoventilationssyndrom an. Bei der zahlenmäßig größten Gruppe (CCHS: N= 35) betrug die Mortalität 14 %. Eine Patientin gehörte zur Gruppe mit hohem Querschnitt. In keinem Fall wurde der Tod durch einen Defekt des Zwerchfellschrittmachers verursacht. Mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Mayer errechnete sich eine Chance von 98 und 85 % die ersten 5 Jahre bzw. 10 Jahre nach Geburt zu überleben.

Im Vergleich mit anderen Studien überlebten nur bei WEESE- MAYER et al. (111) alle 64 Patienten den Beobachtungszeitraum, der 2 Jahre betrug.

Im Kollektiv von FODSTAD et al. (25) lag die Mortalität bei 20 %, ohne dass der Tod durch eine Komplikation bei der Zwerchfellschrittmachertherapie ausgelöst worden wäre. Bei GLENN et al. (31) starben 10 (=27%) der Patienten größtenteils an Infektionen des Respirationstrakts. Aus dem Kollektiv von ILBAWI et al. (48) verstarben 3 (38%) Patienten. Todesursachen waren Meningitis, Aspiration und Vernachlässigung durch die Aufsichtspersonen. Damit lag die Mortalität in unserer Studie im Vergleich mit den übrigen Studienergebnissen im unteren Bereich.

5.2.9 Zwerchfellschrittmachertherapie im Vergleich zu anderen Beatmungsverfahren

Die Zwerchfellschrittmachertherapie wurde in unserer Studie erfolgreich zur Beatmung von Patienten mit Hypoventilationssyndromen und hoher Querschnittslähmung im häuslichen Umfeld durchgeführt. Bei hoher Querschnittslähmung und schweren Hypoventilationssyndromen mussten Patienten 24 h/d beatmet werden. Hier wurde ein Beatmungsregime gewählt, das sich aus Respiratortherapie nachts und Pacertherapie tagsüber zusammensetzte. Diese Kombination wurde schon von FODSTAD et al. (25) und CHEN et al. (9) propagiert. Beide Therapieformen sind sichere Beatmungsverfahren. Dennoch können bei beiden Verfahren Komplikationen auftreten. Durch Bewegungen der Patienten kann es zum Abrutschen des Beatmungsschlauchs vom Tracheostomacuff bei Respiratortherapie oder zur Dislokation der Antennen bei Zwerchfellschrittmachertherapie kommen. Systemausfälle stellen für die Patienten eine lebensbedrohliche Situation dar, die sofortiges Eingreifen erfordert. Deshalb ist eine ständige Überwachung durch Eltern oder Pflegepersonal notwendig.

Bei Säuglingen ist der knöcherne Thorax noch weich und elastisch, so dass es zu thorakalen Einziehungen bei alleiniger Zwerchfellkontraktion und entsprechend geringeren Atemvolumina kommt. Hier ist die Respiratortherapie der Zwerchfellschrittmachertherapie überlegen, da durch die Positiv- Druck- Beatmung via Tracheostoma der gesamte Thorax expandiert und erheblich höhere Atemvolumina erzielt werden können. Die PPV (positive pressure ventilation) stellt in diesem Alter eine sichere Beatmungsmethode dar (108). Mit zunehmendem Alter, stabilem Thorax und stabilen Atemwegen überwiegen die Vorteile der Zwerchfellschrittmachertherapie. Zwerchfellschrittmacher sind besser transportabel und schränken die Mobilität der Patienten am wenigsten ein. Zudem beeinträchtigt das Tracheostoma die Patienten im sozialen Kontakt zu Gleichaltrigen. MARCUS et al. (62) beobachteten bei 2 Patienten nach dem Verschluss des Tracheostomas und ausschließlicher Pacertherapie eine bessere verbale Verständigung, weniger Atemwegsinfekte, einfachere häusliche Versorgung und erhöhte Aktivität.

DiMarco et al. (17) beschrieben für 4 Patienten mit nur einseitig erhaltener Zwerchfellnervfunktion nach Rückenmarksverletzungen die Kombinationsmöglichkeit von Zwerchfellschrittmacher und Rückenmarksstimulator. Der Rückenmarksstimulator aktiviert über epidural lokalisierte Plättchenelektroden in Höhe C2/3 die Interkostalmuskulatur. In Kombination mit der einseitigen Zwerchfellstimulation wurden ausreichende Atemvolumina erzeugt. Bei maximaler Stimulation der Interkostalmuskeln wurden als Nebenwirkungen z.B. Muskelkontraktionen an der oberen Extremität mit Palmarflexion am Handgelenk beobachtet.

Neben diesen Therapieformen wird von einigen Autoren auch die Anwendung von BP- (bi-level positive airway pressure)- Ventilatoren mittels einer Nasen- oder Gesichtsmaske zur Dauerbeatmung beschrieben. Diese Geräte sind im Vergleich zu den Respiratoren preiswerter in den Anschaffungskosten und durch ihr kleineres Format besser transportabel als Respiratoren. Ihre Anwendung wird schon ab einem Alter von 6 Wochen beschrieben (98). Allerdings erscheint diese frühe Anwendung im Hinblick auf mögliche Atemwegsobstruktionen bei engen Atemwegen gefährlich. Zudem werden geringere Beatmungsdrücke als mit der Respirator- oder

Zwerchfellschrittmachertherapie erzeugt (9). Weitere Nachteile sind die Gefahr von Mittelgesichtshypoplasie (107) bei kontinuierlicher Anwendung im Kindesalter und daraus resultierende psychische Probleme im sozialen Kontakt zu Gleichaltrigen.

Eine weitere Option bietet die Unterdruckkammer, die wegen der Gefahr der Atemwegsobstruktion durch den erzeugten Unterdruck bei Säuglingen und Kleinkindern mit instabilen Atemwegen und die fehlende Transportabilität jedoch nur mehr selten verwendet wird (9).

Abschließend ist festzustellen, dass bei der Wahl des Beatmungsverfahrens die Erkrankungsart und das Alter, aber auch die Wünsche von Patienten und ihren Angehörigen berücksichtigt werden müssen. Eine Kombination verschiedener Verfahren ist möglich und teilweise notwendig. Dabei stellt die Zwerchfellschrittmachertherapie ein sicheres Verfahren dar, welches die Lebensqualität der Patienten verbessert.

6 Zusammenfassung

Angeborene Hypoventilationssyndrome und hohe Querschnittslähmungen sind seltene Erkrankungen, die das Leben von Patienten und Familienangehörigen durch die Abhängigkeit von künstlicher Beatmung grundsätzlich verändern. Mit dem Zwerchfellschrittmacher steht ein Beatmungssystem zur Verfügung, das die Lebensqualität der Patienten durch verbesserte Bewegungsfreiheit positiv beeinflusst.

Ziel der vorliegenden Studie war es, Komplikationen der Zwerchfellschrittmachertherapie und deren Ursachen zu analysieren.

Dazu wurden die Daten von 50 Patienten statistisch ausgewertet, denen in der Zeit vom 12.02.1980 bis zum 12.02.2007 in den Kliniken des Deutschen Herzzentrums München, der Kinderklinik an der Lachnerstraße und der Kinderklinik des Klinikums Dritter Orden ein Zwerchfellschrittmachersystem implantiert wurde.

Die Patienten rekrutierten sich aus 5 europäischen Ländern (Deutschland (36), Österreich (3), Schweiz (1), Polen (1) und Italien (9)). 41 dieser Patienten (82%) litten an einem Hypoventilationssyndrom (CHS) und 9 an einem hohen Querschnittssyndrom (18%).

Bei der Geschlechtsverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Das mittlere Implantationsalter betrug für alle Patienten berechnet 4.3 Jahre. Patienten mit erworbenem Hypoventilationssyndrom waren zum Zeitpunkt der Implantation signifikant älter (9.4 Jahre) als Patienten mit kongenitalem, zentralem Hypoventilationssyndrom (3.5 Jahre; $P < 0.001$).

Den meisten Patienten (98%) wurde ein Zwerchfellschrittmachersystem auf beiden Seiten implantiert. Eine erwachsene Patientin erhielt das Schrittmachersystem nur für die rechte Seite. In 76% der Fälle erfolgte die beidseitige Implantation in einer Sitzung.

Für das Gesamtkollektiv errechnete sich ein Beobachtungsintervall von 500 Jahren. In dieser Zeit wurden 254 Systemanteile der Firma Avery, je 97 Empfänger und Elektroden bei einer Erstimplantation und 38 Empfänger und 22 Elektroden bei einer Revision implantiert. Zusätzlich wurden je 2 Empfänger und 3 Elektroden der Firma Atrotech implantiert.

Bei Patienten mit Hypoventilationssyndrom lag die durchschnittliche Beobachtungsdauer bei 10.9 Jahren, in der Gruppe der Querschnittspatienten bei 5.7 Jahren ($P < 0.008$).

Von 50 Patienten brachen 3 (6%) die Therapie vorzeitig ab.

Die Hypoventilationspatienten nutzten den Pacer überwiegend nur zum Schlaf (73%), während alle Querschnittspatienten (100%) den Pacer nur im Wachzustand verwendeten. Hypoventilationspatienten, die Tag und Nacht eine Atemhilfe benötigten (27%), benutzten den Schrittmacher am Tag und in der Nacht den Respiратор.

Im Beobachtungszeitraum wurden zwei verschiedene Systeme benutzt. 49 Patienten wurden Systemanteile der Firma Avery, einem Patienten Systemanteile der Firma Atrotech implantiert. Dabei wurden im Beobachtungszeitraum 48 Revisionen an Averysystemanteilen und eine Revision am Atrotechsystem durchgeführt. Eine Reoperation erfolgte im Mittel nach 8.5 Jahren, eine Rethorakotomie nach 14.4 Jahren.

Die häufigste Ursache von Revisionen (76%) waren Implantatdefekte (Empfängergehäuse, -kabel,

Elektrodenkabeldefekte). Entsprechend einer Wahrscheinlichkeitsrechnung nach Kaplan-Meier kann man davon ausgehen, dass im Verlauf von 15,7 Jahre nach Implantation 50% der Systemanteile ausgewechselt werden. Dabei wurden Defekte und Revisionen signifikant häufiger bei Hypoventilationspatienten als bei Querschnittspatienten ($P < 0.002$) beobachtet.

Weitere Revisionsursachen waren elektiver Wechsel von Empfängern, erhöhter Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Zwerchfellnerv, Entzündungen im Implantatgebiet und Adipositas.

Insgesamt wurden bei 24 Patienten mit Averysystem Revisionen durchgeführt. Hier lag die mittlere Nutzungsdauer bei 13,7 Jahren. Sie unterschied sich signifikant ($P < 0.0001$) von der errechneten Nutzungsdauer für die restlichen 25 Patienten ohne Revision an Averysystemanteilen (mittlere Nutzungsdauer 5,1 Jahre). Damit wird deutlich, dass mit zunehmender Implantations- bzw. Nutzungsdauer auch die Wahrscheinlichkeit einer Revision bzw. eines Systemdefektes steigt.

Insgesamt wurden 43 Empfänger revidiert. Die häufigste Ursache von Empfängerrevisionen war dabei mit 47% ein Empfängerdefekt. Die zweithäufigste Ursache einer Empfängerrevision war ein elektiver Empfängerwechsel (44%). Hier ist anzumerken, dass von der Firma Avery im Beobachtungszeitraum ein neues, weniger defektanfälliges Empfängermodell entwickelt wurde. Bei einem elektiven Wechsel handelte es sich überwiegend um den Austausch eines Empfängers vom Modell I-107 A gegen das neue Modell I-110 A. Insgesamt waren im Beobachtungszeitraum 21 Empfänger des Typs I-107 A und 114 Empfänger des Typs I-110 A implantiert worden.

Bei Modell I-107 A waren in 50% der Fälle Defekte Ursache für eine Revision. Alle anderen Revisionen hatten elektiven Charakter. Mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier errechnete sich 2 Jahre nach Implantation eine Wahrscheinlichkeit von 94%, ohne Empfängerdefekt zu sein, die sich nach 5 Jahren auf 81% und nach 7 Jahren auf 60% reduzierte.

Bei den Revisionen an Empfängern des Typs I-110 A war mit 44% ein Defekt des Empfängers häufigste Ursache einer Revision. Dabei waren Empfängerkabeldefekte ($N=9$) häufiger als Empfängergehäusedefekte ($N=2$). Die Wahrscheinlichkeit, 2 Jahre nach Implantation ohne Defekt zu sein, lag hier bei 99%, nach 5 Jahren bei 95%, nach 10 Jahren bei 86% und sank nach 15 Jahren auf 78%.

Insgesamt ist das Auftreten eines Empfängerdefekts bei Modell I-110 A 5 Jahre nach Implantation deutlich niedriger als beim Vorgängermodell (I-107 A).

Neben dem Empfängermodell sollte auch die Lage des Empfängers das Auftreten von Empfängerkabeldefekten beeinflussen. Im Beobachtungszeitraum waren 52% der Empfänger im Abdomen implantiert worden. Ab 1995 wählte man bei allen Erstimplantationen und den meisten Revisionen für die Empfänger eine epithorakale Lage. Ursache hierfür war die Hypothese (Fa. Avery), dass die starken Diaphragmabewegungen und die Pendelbewegungen des Empfängers während des Pacens verstärkt zu Defekten durch eine Sollbruchstelle am Austrittspunkt des Empfängerkabels aus dem Gehäuse führen würden.

Auf das Modell I-110 A bezogen wurden 6 Empfängerkabeldefekte bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 528 Jahren für alle Empfänger in abdomineller Position beobachtet. In epithorakaler Position wurden bei einer Beobachtungszeit von 279 Jahren 3 Empfängerkabeldefekte beobachtet ($P = NS$). 2 und 5 Jahre nach der

Implantation errechnete sich dieselbe Wahrscheinlichkeit, frei von Empfängerdefekten zu sein, von 98 und 93% für die abdominelle und epithorakale Lokalisation der Empfänger. Nach 10 Jahren lag sie für die abdominelle Lage bei 87, für die epithorakale Position bei 88% ($P = NS$). An den bisher vorliegenden Daten ergeben sich daher keine Hinweise, dass die epithorakale Empfängerlage hinsichtlich des Auftretens von Empfängerkabelbrüchen günstiger ist als die abdominelle. Damit konnte die Hypothese der Firma Avery nicht bestätigt werden. Unabhängig von diesen Überlegungen zogen einige unserer Patientinnen die abdominelle der epithorakalen Empfängerlage aus kosmetischen Gründen vor.

Dass die epithorakale Empfängerposition vorteilhaft sein kann, beobachteten wir in einem Fall, bei dem es bei abdomineller Lokalisation der Empfänger zu einer durch die Adipositas des Patienten bedingten Funktionsstörung gekommen war. Die Überlagerung des Empfängers durch anwachsende Fettschicht und eine damit einhergehende Funktionsbeeinträchtigung ist in epithorakaler Lage nicht zu erwarten.

Von 119 implantierten Elektroden (Fa. Avery) wurden 22 während einer Revision implantiert. Elektrodendefekte ($n= 17$) waren die häufigste Ursache von Elektrodenrevisionen. Eine Häufung von Revisionen an Elektroden der linken Körperseite wurde beobachtet, erbrachte aber im Qui- Quadrat- Test keinen signifikanten Unterschied.

Als Ursache von Revisionen waren Elektrodenkabelbrüche ($n= 12$) häufiger als Elektrodenisolationsdefekte ($n= 5$).

Das Auftreten von Elektrodendefekten unterschied sich nicht signifikant im Vergleich mit den Empfängern. Wiederum wurden Defekte nur bei Patienten der Hypoventilationsgruppe beobachtet. Allerdings war das Operationsrisiko höher als bei einer Empfängerrevision, da eine Thorakotomie durchgeführt werden musste. Für Hypoventilationspatienten errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 99, 95, 86 und 60% 2, 5, 10 und 15 Jahre nach Implantation ohne Elektrodendefekt zu sein.

Seltene Ursachen von Revisionen waren Entzündungen in den Implantatgebieten (4%). Nach Entfernung und erneuter Implantation von Systemanteilen nach einem Regenerationsintervall konnte die Zwerchfellschrittmachertherapie in allen Fällen erfolgreich fortgeführt werden. Eine Revision (2%) wurde durchgeführt, da in Folge extremer Adipositas die Transmittersignale von den Empfängern nicht mehr detektiert werden konnten. Nach einer Verlagerung der Empfänger war das Pacen problemlos möglich.

Eine intraoperative Schädigung des Zwerchfellnerven wurde nicht beobachtet. Postoperativ kam es jedoch bei zwei Patienten- möglicherweise durch Ödembildung- zu vorübergehenden, einseitigen Zwerchfellparesen. Sie bildeten sich spontan nach 1 bzw. 2 Monaten zurück. Bei einem weiteren Patienten, bei welchem bipolare Elektroden implantiert worden waren, kam es nach 20- jähriger Pacertherapie zur zunehmenden Paresen beider Zwerchfelle und zur Verlängerung der NLG des N. phrenicus. Nach Entfernung der bipolaren Elektroden und Neuimplantation von unipolaren Elektroden bildeten sich die Paresen spontan zurück, und die Pacertherapie konnte fortgesetzt werden. Bei weiteren 2 Patienten traten vorübergehend Verlängerungen der Nervenleitgeschwindigkeit ohne klinische Relevanz auf. Bei 2 weiteren Patienten stieg der Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Nerv so stark an, dass eine Revision mit Neuimplantation einer Elektrode notwendig wurde.

Ungewöhnliche Kontraktionen des Zwerchfells, die das Pacen durch unangenehme bis schmerzliche Missempfindungen einschränkten, wurden bei 3 Patienten beschrieben. In einem Fall verloren sich diese Kontraktionsphänomene von selbst, im zweiten Fall verschwanden sie nach Austausch des defekten Transmitters und im dritten Fall nach Austausch einer Elektrode, die einen Isolationsdefekt aufwies.

Im Beobachtungszeitraum verstarben 10 Patienten (20%), ohne dass dabei ein Defekt des Zwerchfellschrittmachersystems aufgetreten war. 9 Patienten stammten aus der Hypoventilationsgruppe und eine Patientin aus der Gruppe mit hoher Querschnittslähmung. Durch bessere häusliche Überwachung im Schlaf wären 3 der Todesfälle vermeidbar gewesen.

Für das Gesamtkollektiv errechnet sich eine Wahrscheinlichkeit von 98, 85, 79 und 72 % 5, 10, 15 und 20 Jahre nach Geburt zu leben. Eine speziell für die 35 Patienten mit kongenitalem Hypoventilationssystem durchgeführte Überlebensanalyse erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Trotz der eventuellen Notwendigkeit von Revisionsoperationen konnte die Zwerchfellschrittmachertherapie die Lebensqualität unserer Patienten signifikant steigern.

Durch eine Verbesserung der Haltbarkeit der Elektroden- und Empfänger Kabel ließe sich die Rate der Revisionsoperationen erheblich reduzieren. Gleichzeitig könnte das Sendegerät durch eine digitale Einstellungsmöglichkeit der Atemfrequenz bedienungsfreundlicher gestaltet werden.

Durch die niedrige Inzidenz beider Krankheitsentitäten verfügen einzelne Kliniken nur über kleine Patientenkollektive. Hier wäre eine Verfeinerung der statistischen Aussagekraft durch größere Studienkollektive im Sinne von Multicenterstudien sinnvoll. Die Gründung des einheitlichen europäischen Undine- Registers lässt auf entsprechende Daten in naher Zukunft hoffen.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANS	Autonomes Nerven System
ANSD	Autonomous nerve system dysfunction
CCHS	Congenitales Centrales Hypoventilations Syndrom
CHS	Centrales Hypoventilations Syndrom
DHZ	Deutsches Herzzentrum München
Erk	Erkrankung
Impl	Implantationsdatum
KDO	Kinderklinik des Dritten Ordens
Max	Maximum
Min	Minimum
med.	medizinisch
Nn.	Nervi
OP	Operation
Rev	Revision
Sex	Geschlecht
TSNS	tumor of the sympathetic nervous system

8 Bildnachweis

Abb. 1 (S. 3) Weiß, M., 2008 (modifiziert nach einer Skizze der Fa. Avery)

Abb. 2 (S. 4) Weiß, M., 2008

Abb. 3 (S. 5) Aron K., Fa. Avery

Abb. 4 (S. 6) Aron K., Fa. Avery

Abb. 5 (S. 7) Schöber J.G., Weiß M., 2007

9 Literaturverzeichnis

A

- 1 Amiel J, Pelet A, Trang H, de Pontual L, Simonneau M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S. Exclusion of RNX as a major gene in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS, Ondine's curse). *Am J Med Genet A*. 2003 Feb 15;117(1):18-20
- 2 Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, Vekemans M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet*. 2003 Apr;33(4):459- 461.

B

- 3 Bajaj R, Smith J, Trochet D, Pitkin J, Ouvrier R, Graf N, Sillence D, Kluckow M: Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant. 2005 *Pediatrics* 115, 737-738
- 4 Borghini S, Bachetti T, Fava M, Di Duca M, Cargnin F, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I: The TLX2 homeobox gene is a transcriptional target of PHOX2b. *Biochem J*. 2006 Jan 10 ; 395: 355- 361
- 5 van de Borne P. New evidence of baroreflex dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Mar;108(3):215- 216.
- 6 Bower RJ, Adkins JC, Ondine's curse and neurocristopathy. 1980 *Clin Pediatr* 19, 665-668.
- 7 Burton MD, Kawashima A, Brayer JA, Kazemi H, Shannon DC, Schuchardt A, Costantini F, Pachnis V, Kinane TB. RET protooncogene is important for the development of respiratory CO2 sensitivity. *J Auton Nerv Syst*. 1997 Apr 14; 63(3): 137- 143

C

- 8 Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Sep;5(3):182-189
- 9 Chen ML, Tablizo Mary Ann, Kun Sheila, Keens TG: Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Device* 2005 ; 2 (5): 577-585
- 10 Commare MC, Francois B, Estournet B, Barois A: Ondine's curse: a discussion of five cases. 1993 *Neuropediatrics* 24, 313-318.
- 11 Costa Orvay JA, Pons Odena M, Ondines Syndrome: diagnosis and management. *An Pediatr (Barc)*. 2005Nov; 63(5): 426- 432
- 12 Cross SH, Morgan JE, Pattyn A, West K, McKie L, Hart A, Thaug C, Brunet JF, Jackson IJ. Haploinsufficiency for Phox2b in mice causes dilated pupils and atrophy of the ciliary ganglion: mechanistic insights into human congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mol Genet*. 2004 Jul 15;13(14):1433- 1439

D

- 13 O'Dell K, Staren E, Bassuk A: Total colonic aganglionosis (Zuelzer- Wilson syndrome) and congenital failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse).1987; *J Pediatr Surg* 22 (1019-1020)
- 14 Diedrich A, Malow B, Antic N, Sato K, McEvoy R, Mathias Ch, Robertson D, Berry- Kravis E, Weese- Mayer D, Vagal and sympathetic heart rate and blood pressure control in adult onset PHOX2B mutation- confirmed congenital central hypoventilation syndrome, 2007 *Clin Auton Res* 17: 177-185

- 15 DiMarco A. F., Onders R., Kowalski K., Miller M., Ferek S., Mortimer T., Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm electrodes, *Am J Resp Crit Care Med*: 2002, 166: 1604- 1606
- 16 DiMarco AF, Onders R, Kowalski K, Mortimer T, Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. 2005, *Chest* 127: 671- 678
- 17 DiMarco A, Takaoka Y, Kowalski K, Combined intercostal and diaphragm pacing to provide artificial ventilation in patients with tetraplegia, 2005, *Arch Phys Med Rehabil* 86: 1200-1207
- 18 Dobelle WH, D'Angelo MS, Goetz BF, Kiefer DG, Lallier TJ, Lamb JI, Yazwinsky JS. 200 cases with a new breathing pacemaker dispel myths about diaphragm pacing. *ASAIO J* 1994; 40: M244- M252
- 19 Duchenne G. De l'électrisation localisée et de son application à la pathologie et à la thérapeutique. ed 3. Paris. Bailliére. 1872. pp 1- 914
- 20 Durand E, Dauger S, Pattyn A, Gaultier C, Goridis C, Gallego J. Sleep-disordered Breathing in Newborn Mice Heterozygous for the Transcription Factor Phox2b. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Juli 15; 172(2): 238-243

F

- 21 Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H: Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. 2002 *Gastroenterology* 122 (1258- 1263)
- 22 Fodstad H, Blom S, Linderholm H. Artificial respiration by phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in patients with cervical cord and brain stem lesions. *Scand j Rehabil Med* 1983; 15: 173- 181
- 23 Fodstad H, Blom S: Phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in chronic singultus. *Neurochirurgia* 1984; 27: 115- 116
- 24 Fodstad H, Andersson G, Blom S, et al. Phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in respiratory paralysis. *Appl Neurophysiol*; 1985 , 48: 351- 357
- 25 Fodstad H., Pacing of the Diaphragm to Control Breathing in Patients with Paralysis of central Nervous System Origin, *Stereotactic Neurosurgery*, 1989; 989:53:209-222
- 26 Fortescue EB, Berul CI, Walsh EP, Triedmann JK, Alexander ME: Comparison of modern steroid- eluting epicardial and thin transvenous pacemaker leads in pediatric and congenital heart disease patients. 2005 *J Intervent Cardiac Electrophys* 14, 27 - 36

G

- 27 Gaultier C, Amiel J, Dauger S, Trang H, Lyonnet S, Gallego J, Simonneau M. Genetics and early disturbances of breathing control. *Pediatr Res*. 2004 May;55(5):729-733
- 28 Gaultier C, Congenital central hypoventilation alveolar syndrome: an orphan disorder. Lecture Abstracts, Second International Symposium on CCHS, Faculté de Médecine Bichat, Université Paris, February 2002
- 29 Glenn WWL, Hageman JH, Mauro A et al. Electrical stimulation of excitable tissue by radio- frequency transmission. *Ann Surg* 1964; 160: 338- 350
- 30 Glenn WWL, Holcomb WG, Gee JBI et al: Central hypoventilation. Long-term ventilatory assistance by radio-frequency electrophrenic respiration. *Ann Surg* 1970: 172: 755- 773
- 31 Glenn WWL, Holcomb WG, Shaw RK, Hogan JF, Holschuh KR, Long-Term Ventilatory Support by Diaphragm Pacing in Quadriplegia, *Annals Surgery* 1976; 183:566-575
- 32 Glenn WWL, Gee JBL, Schachter EN. Diaphragm pacing- Application to a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978: 75: 273-281

- 33 Glenn WWL, Phelps ML, Gersten LM: Diaphragm pacing in the management of central alveolar hypoventilation: in Guilleminault C, Bement WC (eds): Sleep Apnoea Syndromes. New York. Liss. 1978. pp 333-345
- 34 Glenn WWL: Hiccup (singultus): in Glenn WWL (ed) The Diaphragm. J Thorac Cardiovasc Surg. ed 4. Appleton-Century- Crofts, East Norwalk, 1983, chap 23, pp 359- 360
- 35 Glenn WWL, Hogan JF, Loke JSD et al. Ventilatory support by pacing of the conditional diaphragm in quadriplegia. N Engl J Med 1984; 310: 1150-1155
- 36 Glenn WWL, Phelps ML: Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. Neurosurgery 1985; 17: 874- 984
- 37 Goldberg DS, Ludwig IH: Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37 children. 1996 J Pediatr Ophthalmol Strabismus 33 (175-180)
- 38 Gozal David, Congenital Central Hypoventilation Syndrome: An Update; Pediatric Pulm.; 1998: 26: 273- 282
- 39 Gronli J, Santucci B, Leurgans S, Berry- Kravis E, Weese- Mayer D, Congenitl central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death, 2008, Pediatric Pul 43: 77- 86
- 40 Grubbauer HM, Haidmayer R, Reiterer F, Schöber JG, Zobel G, Untersuchungen der Atemregulation bei zentralem alveolärem Hypoventilations-Syndrom ohne und mit Zwerchfellschrittmacher
Klin. Pädiatr. 1988; 200: 388-392
- 41 Guilleminault C, McQuitty J, Ariagno RL, Challamel MJ, Korobkin R, Mc Clead Jr RE,: Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants, 1982 Pediatrics 70, 684-694

H

- 42 Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, Blanc WA, Driscoll JM, Epstein MA, Epstein RA, Mellins RB: Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. 1978, Medicine 57, 517-526
- 43 Hamilton J, Bodurtha JN: Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung´s disease in half sibs. 1989 J Med Genet 26, 272-274
- 44 Harper RM, Macey PM, Woo MA, Macey KE, Keens TG, Gozal D, Alger JR. Hypercapnic exposure in congenital central hypoventilation syndrome reveals CNS respiratory control mechanisms. J Neurophysiol. 2005 Mar;93(3):1647- 1658
- 45 Holzinger A, Mittal RA, Kachel W, Priessmann H, Hammel M, Ihrler S, Till H, Münch HG: A novel 17 bp deletion in the PHOX2b gene causes congenital central hypoventilation syndrome with total aganglionosis of the small and large intestine. 2005, Am J Med Gen 139 A (50-51)
- 46 von Hufeland Ch W. Inaugurationsdissertation über den medizinischen Nutzen der elektrischen Kraft beim Scheintod. Göttingen, 1783/ Bad Langensalza: Rockstuhl, 2006, 1. Auflage
- 47 Hunt C.E., Inwood R.J., Shannon D.C., Respiratory and nonrespiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome. Am Rev Respir Dis 1980, 119: 263- 269

I

- 48 Ilbawi, M.N.; Idriss, F.S.; Hunt, C.E.; Brouillette, R.T.; DeLeon, S.Y., Diaphragmatic Pacing in Infants: Techniques and Results, The Annals of Thoracic Surgery Vol 40 No 4 1985 (October); S.323- 328

J

- 49 Judson JP, Glenn WWL: Radiofrequency electrophrenic respiration of excitable tissue by radio-frequency transmission. *Ann Surg* 1964; 160: 338- 350
- 50 Judson JP, Glenn WWL: Radio- frequency electrophrenic respiration. Long- term application to a patient with primary hypoventilation. *JAMA* 1968; 203:129- 133

K

- 51a Kellnar St, persönliche Mitteilung, 2005
- 51b Kellnar St, persönliche Mitteilung, 2007
- 51 Kijima K, Sasaki A, Niki T, Umetsu K, Osawa M, Matoba R, Hayasaka K. Sudden infant death syndrome is not associated with the mutation of PHOX2B gene, a major causative gene of congenital central hypoventilation syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2004 May; 203(1):65-68
- 52 Kolb Ch, Eicken A, Zrenner B, Schmitt C., Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondines Curse). 2006 *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 789-791
- 53 Krottmayer G, Kerbel R, Müller WD, Kurz R, Kongenitales Zentrales Hypoventilationssyndrom. Verlust der Chemosensibilität in der Atemregulation, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1985; 133: 764-766

L

- 54 Langon RA, Cohen LS, Sheps D et al. Ondine´s curse: Hemodynamic response to diaphragm pacing (electrophrenic respiration). *Am Heart J* 1978; 95: 295- 300
- 55 Lavorini F, Fontana G, Pantaleo T, Geri P, Piumelli R, Pistolesi M, Widdicombe J, Fog- induced cough with impaired respiratory sensation in congenital central hypoventilations syndrome, 2007, *Am J Respir Crit Care Med* 176: 825- 832
- 56 Lozewicz S, Potter D, Costello J, Moyle J, Maccabe J, Diaphragm pacing in ventilatory failure, 1981, *British Med J* 283: 1015-1016
- 57 Lugliani R., Whipp B.J., Wassermann K., Doxapram hydrochloride: a respiratory stimulant for patients with primary alveolar hypoventilation, *Chest* 1979, 76: 414- 419

M

- 58 Macey PM, Valderama C, Kim AH, Woo MA, Gozal D, Keens TG, Harper RK, Harper RM. Temporal trends of cardiac and respiratory responses to ventilatory challenges in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res.* 2004 Jun;55(6):953- 959
- 59 Macey KE, Macey PM, Woo MA, Harper RK, Alger JR, Keens TG, Harper RM. fMRI signal changes in response to forced expiratory loading in congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol.* 2004 Nov;97(5):1897- 1907
- 60 Macey PM, Woo MA, Macey KE, Keens TG, Saeed MM, Alger JR, Harper RM. Hypoxia reveals posterior thalamic, cerebellar, midbrain, and limbic deficits in congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol.* 2005 Mar;98(3):958- 969
- 61 Macey PM, Macey KE, Woo MA, Keens TG, Harper RM. Aberrant neural responses to cold pressor challenges in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res.* 2005 Apr;57(4):500- 509
- 62 Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, Keens SE, Nield TA, Lipsker LE, Keens TG. Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1991 Dec; 119(6): 888-894

- 63 Marcus CL: Sleep disordered breathing in children. 2001, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 164 (16- 30)
- 64 Matera I, Bachetti T, Cinti R, Lerone M, Gagliardi L, Morandi F, Motta M, Mosca F, Ottonello G, Piumelli R, Schöber JG, Ravazzolo R, Ceccherini I: Mutational analysis of the RNX gene in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet.* 2002 Nov 22; 113 (2): 176-182
- 65 Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di Duca M, Morandi F, Casiraghi GM, Cilio MR, Hennekam R, Hofstra R, Schöber JG, Ravazzolo R, Ottonello G, Ceccherini I: PHOX2b mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late- onset central hypoventilations syndrome.2004 *J Med Genet* 41, 373-380
- 66 Meisner H, Schöber JG, Struck E, Lipowski B, Mayser P, Sebening F., Phrenic Nerve Pacing for the Treatment of Central Hypoventilationsyndrome- State of the Art and Case Report, *Thorac. cardiovasc.Surgeon* 1983; 31: 21-25
- 67 McMichan JC, Piepgras JG, Gracey DR, Marsh HM, Sittipong R, Electrophrenic Respiration Report of Six Cases, *Mayo Clin, Proc.* 1979; 54:662-668
- 68 Minutillo C, Pemberton PJ, Goldblatt J: Hirschsprung´s disease and Ondine´s curse: further evidence for a distinct syndrome. 1989; *Clin Genet*, 36(200-203)
- 69 Mitsuyama T, Taira T, Takeda N, Hori T, Diaphragm pacing with the spinal cord stimulator, 2003, *Acta Neurochir Suppl*, 87: 89-92
- O**
- 70 Ogawa T, Kojo M, Fukushima N, Sonoda H, Goto K, Ishiwa S, Ishiguro M: Cardio- respiratory control in an infant with Ondine´s curse: a multivariate autoregressive modelling approach. 1993, *J Auton Nerv Syst* 42 (41-52)
- 71 Onders R, Elmo M, Ignagni A, Diaphragm pacing stimulation for tetraplegia in individuals injured during childhood and adolescence, 2007, *J Spinal Cord Med*, 30: 25- 2
- 72 Onders R, McGee MF, Marks J, Chak A, Schilz R, Rosen MJ, Ignagni A, Faulx A, Elmo MJ, Schomisch S, Ponsky J, Diaphragm pacing with natural orifice transluminal endoscopic surgery: potential for difficult-to-wean intensive care unit patients, 2007, *Surg Endosc* 21(3):475-9
- 73 Oren J., Newth C.J.L. , Hunt C.E., Brouillette R.T., Bachand R.T., Shannon D.C., Ventilatory effects of almitrine bismesylate in congenital central hypoventilation syndrome, *Am Rev Respir Dis* 1986, 134 pp 917-919
- P**
- 74 Parodi S, Bachetti T, Lantieri F, Di Marco D, Santamaria G, Ottonello G, Matera I, Ravazzolo R, Ceccherini I, Parental origin and somatic mosaicism of PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome, 2008, *Hum Mutat* 29 (1): 206- 216
- 75 Pine DS, Weese- Mayer DE, Silvestri JM, Davies M, Whitaker AH, Klein DF: Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. 1994 *Am J Psychiatry* 151 (864- 870)
- 76 de Pontual L, Nepote V, Attie-Bitach T, Al Halabiah H, Trang H, Elghouzzi V, Levacher B, Benihoud K, Auge J, Faure C, Laudier B, Vekemans M, Munnich A, Perricaudet M, Guillemot F, Gaultier C, Lyonnet S, Simonneau M, Amiel J. Noradrenergic neuronal development is impaired by mutation of the proneural HASH-1 gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum Mol Genet.* 2003 Dec 1;12(23):3173- 3180
- 77 de Pontual L, Trochet D, Bourdeaut F, Thomas S, Etchevers H, Chompret A, Minard V, Valteau D, Brugieres L, Munnich A, Delattre O, Lyonnet St, Janoueix- Lerosey I, Amiel J, Methylation- associated PHOX2B, gene silencing is a rare event in human neuroblastoma, 2007, *European Journal of Cancer* 43: 2366-2372

R

- 78 Radecki LL, Romatis LA: Diaphragm pacing in an infant with total diaphragmatic paralysis. *J Pediatr* 1976; 88:969-971
- 79 Richardson RR, Roseman B, Singh N. Diaphragm pacing in spinal muscular atrophy; *Neurosurgery* 1981; 9: 317-319

S

- 80 Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, Nirasawa Y, Itho Y, Point-Mutation in Exon 12 of the Receptor Tyrosin Kinase in RET Protooncogene in Ondine-Hirschsprung Syndrome, *Pediatrics* 1998; 101: 924- 925
- 81 Samdani PG, Samdani V, Balsekar M, Goel A, Congenital Central Hypoventilation Syndrome, 2007 *Indian J Pediatr*; 74(10): 953- 955
- 82 Sasaki A, Kanai M, Kijima K, Akaba K, Hashimoto M, Hasegawa H, Otaki S, Koizumi T, Kusuda S, Ogawa Y, Tuchiya K, Yamamoto W, Nakamura T, Hayasaka K. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet.* 2003 Dec;114(1):22-26
- 83 Schöber JG, Busch K, Meisner H: 10- jährige Erfahrung mit dem Zwerchfellschrittmacher bei Kindern mit Ondine- Syndrom (Schlafhypoventilation) In: Schlaf- und schlafbezogene autonome Störungen aus interdisziplinärer Sicht Ed. Schläfke ME, Gehlen W, Schäfer Th, Uni- Verlag, Brockmeyer N, Bochum 1991, S. 163- 167
- 84 Schöber JG, Neumayer S, Meisner H, v. Kries R: Prävalenz und Inzidenz des Ondine-Syndroms in Deutschland. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 1994; Band 142, Supplement 1 S. 32
- 84a Schöber JG, persönliche Mitteilung, 2007
- 84b Schöber JG, persönliche Mitteilung, 2004
- 84c Schöber JG, persönliche Mitteilung, 2004
- 84d Schöber JG, 27 years experience with phrenic nerve pacing in 41 patients with central hypoventilation syndrome, book of abstracts, third international meeting on CCHS, Sestri Levante, Genoa, Italy, Nov 8-11 2007
- 85 Smerup M, Hjertholm Th, Johnsen SP, Pedersen AK, Hansen PS, Mortensen PT, Hansen OK, Hjortdal V: Pacemaker implantation after congenital heart surgery: risk und prognosis in a population- based follow up study. 2005 *Eu J Cardio-thoracic Surg* 28 (61-68)
- 86 Shaul DB, Danielson PD, McComb JG, Keens TG: Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragm pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002 Jul; 37(7): 974- 978
- 87 Silvestri JM, Weese- Mayer DE, Flanagan EA: Congenital central hypoventilation syndrome: cardiorespiratory responses to moderate exercise, simulating daily activity. 1995; *Pediatr Pulmonol* 20 (89-93)
- 88 Silvestri JM, Chen ML, Weese-Mayer DE, McQuitty JM, Carveth HJ, Nielson DW, Borowitz D, Cerny F. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: the next generation. *Am J Med Genet.* 2002 Sep 15;112(1):46-50
- 89 Sritippayawan S, Hamutcu R, Kun SS, Ner Z, Ponce M, Keens TG. Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 1;166(3):367- 369
- 90 Silvestri JM, Weese- Mayer DE, Berry- Kravis EM, Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2b genotype and sinus pause phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004 169, A263.
- 91 Silvetti MS, Drago F, Grutter G, De Santis A, Di Ciommo V, Ravá L: Twenty years of paediatric pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. 2006 *Europace* 8 (530- 536)

- 92 Stern M, Erttmann R, Hellwege HH, Kuhn N: Total aganglionosis of the colon and Ondine's curse. 1980; *Lancet* 1(877-878)
- 93 Swaminathan S, Gilsanz V, Atkinson J, Keens TG: Congenital central hypoventilation syndrome associated with multiple ganglioneuromas, 1989, *Chest* 96 (423-424)
- 94 Swaminathan S., Paton J.Y., Davidson Ward S.L., Sargent C.W., Keens T.G., Theophylline does not increase ventilatory response to hypercapnia or hypoxia, , *Am Rev Respir Dis* 1992, 146: 1398- 1401

T

- 95 Taira T, Takeda N, Itoh K, Oikawa A, Hori T, Phrenic nerve stimulation for diaphragm pacing with a spinal cord stimulator- technical note, 2003, 59: 128-132
- 96 Taira T, Hori T, Diaphragm pacing with a spinal cord stimulator: current state and future directions, 2007, 97(Pt 1):289-92
- 97 Thomson JDR, Blackburn ME, Van Doorn C, Nicholls A, Watterson KG: Pacing activity, patient and lead survival over 20 years of permanent epicardial pacing in children. 2004 *Ann Thorac Surg* 77 (1366- 1370)
- 98 Tiballs J, Henning RD, Noninvasive ventilator strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital hypoventilation. 2003, *Pediatr. Pulmonol.* 36, 544- 548
- 99 Todd ES, Weinberg SM, Berry- Kravis EM, Silvestri JM, Kenny AS, Rand CM, Zhou L, Mahler BS, Marazita ML, Weese- Mayer DE: Facial phenotype in children and young adults with PHOX2b- determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology, 2006, *Pediatric Res* 59: 39- 45
- 100 Trang H, Laudier B, Trochet D, Munnich A, Lyonnet S, Gaultier C, Amiel J. PHOX2b gene mutation in a patient with late- onset central hypoventilation. 2004, *Pediatr Pulmonol* 38, 349- 351
- 101 Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)*. 2005 Mar;108(3):225- 230
- 102 Trang H, Dehan M, Beaufile F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C, French CCHS Working Group. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General data, phenotype and genotype. *Chest*. 2005; 127: 72-79
- 103 Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, Deville A, de Pontual L, Schleiermacher G, Coze C, Philip N, Frebourg T, Munnich A, Lyonnet S, Delattre O, Amiel J. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma *Am J Hum Genet*. 2004 Apr;74(4):761-764.
- 104 Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjold A, Laudier B, Svensson PJ, Uhrig S, Cole T, Niemann S, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S, Amiel J. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005 Mar;76(3):421- 426.

U

- 105 Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y, Normal Polysomnographic Respiration Values in Children and Adolescents, *Chest* 2004; 125:872-878

V

- 106 Verloes A, Elmer C, Lacombe D, Heinrichs C, Rebuffat E, Demarquez JL, Moncla A, Adam E. Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome)- further delineation in two cases and review of the literature; 1993, *Eur J Pediatr* 152: 75- 77
- 107 Villa MP, Pagani J, Ambrosio R, Ronchetti R, Bernkopf E, Midface hypoplasia after long-term nasal ventilation. 2002, *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1142-1143
- 108 Vanderlaan M., Holbrook C. R., Wang M., Tuell A., Gozal D., Epidemiologic Survey of 196 Patients with CCHS, *Pediatric Pulmonology* 2004, 37: 217- 229

W

- 109 Weese- Mayer DE, Morrow AS, Brouillette RT, Ilbawi MN, Hunt CE: Diaphragm pacing in infants and children. A life-table analysis of implanted components. 1989; *Am Rev Respir Dis* 139 (974- 979)
- 110 Weese- Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow- Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA: Idiopathic Congenital Central hypoventilation syndrome: diagnosis and management, and longterm outcome in thirty- two children. 1992; *J Pediatr* 120 (381-387)
- 111 Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Ilbawi MN, Hauptman SA, Lipton JW, Talonen PP, Garcia HG, Watt JW, Exner G, Baer GA, Elefteriades JA, Peruzzi WT, Alex CG, Harlid R, Vincken W, Davis GM, Decramer M, Kuenzle C, Saeterhaug A, Schöber JG. Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study; *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 Sep;19(9):1311-1319
- 112 Weese- Mayer D, Shannon D, Keens T, Silvestri J, American Thoracic Society, Idiopathic Congenital Central Hypoventilationsyndrome, Diagnosis and Management, *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-373
- 113 Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet A*. 2003 Dec 15;123(3):267-278.
- 114 Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L: Adult identified with CCHS- mutation in PHOX2B gene and late onset CHS. *Am J Respir Crit Care Med* . 2005; 171, 88
- 115 Woo MS, Woo MA, Gozal D, Jansen MT, Keens TG, Harper RM: Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. 1992 *Pediatr Res* 31 (291-296)
- 116 Woo MA, Macey PM, Macey KE, Keens TG, Woo MS, Harper RK, Harper RM. fMRI responses to hyperoxia in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res*. 2005 Apr;57(4):510- 518

Y

- 117 Yasuma F, Sakamoto M, Okada T, Abe K, Eight- year follow- up study of a patient with central alveolar hypoventilation treated with diaphragm pacing, 1998, *Respiration*, 65: 313- 316
- 118 Yun A, Lee P, Doux J, Negative pressure ventilation via diaphragmatic pacing: a potential gateway for treating systemic dysfunctions, 2007, *Expert Rev Med Devices* 4(3): 315- 319

Z

- 119 von, Ziemssen HW, *Die Electricität in der Medicin – Die Methode der isolirten Erregung motorischer Nerven mittelst des volta-electrischen Inductionsstromes*. Berlin. Verlag von August Hirschwald. 1857
- 120 Zimmer M, Nantwi K, Goshgarian H, Effect of spinal cord injury on the respiratory system: basic research and current clinical treatment options, 2007, *J Spinal Cord Med*, 30: 319- 330

10 Anhang

Tabelle 1 Übersicht über die Patientendaten (S. 91)

Erkrankung: 1= angeborenes zentrales Hypoventilationssyndrom, 2= erworbenes zentrales Hypoventilationssyndrom, 3= Querschnittslähmung d. Geburtstrauma, 4= Querschnittslähmung d. Verkehrsunfall;
Nutzung des Zwerchfellschrittmachers bis zum Stichtag (12.02.2007) bzw. bis zum Todestag: 1= nur im Schlaf, 2= nur wach bzw. tagsüber, 3= Schrittmachertherapie beendet, Wechsel auf konventionelle Beatmung;
Lage: Abd.= abdominell, caudal vom Rippenbogen, Tho.= epithorakal

Tabelle 2 Überblick über die Revisionsursachen und die durchgeführten Operationen (S.92)

1= Empfängergehäusedefekt- Austausch des Empfängers, 2a= Empfängerkabelbruch- Austausch des Empfängers, 2b= Empfängerkabelisulationsdefekt- Austausch des Empfängers, 3= Entzündung im Implantatgebiet- Entfernung des Empfängers und Reimplantation nach einem Erholungsintervall, 4= elektiver Empfängerwechsel, 5= erhöhter Übergangswiderstand- elektiver Austausch des Empfängers, 6= Adipositas- Verlagerung der alten Empfänger, 7= Elektrodenkabelbruch-Austausch der Elektrode, 8= Elektrodenisulationsdefekt- teilweise Reisolations, teilweise Austausch der Elektrode, 9= Elektrodendislokation- Neuimplantation der Elektrode, 10= Entzündung im Implantatgebiet-Entfernung der Elektrode und Neuimplantation, 11= lageabhängige Malfunktion- Neuimplantation der Elektrode, 12= erhöhter Übergangswiderstand- Austausch der Elektrode; Zahlen in Klammern: z.B. (3), der Systemanteil wurde revidiert, wurde aber nicht ausgetauscht; Zahlen mit *: Revisionen an Empfängern des Typs I-107 A, # bei der Revision wurde ein Empfänger des Typs I-107 implantiert.

Fall	Geschl.	Erbrabung	Nutzung	Geb.dat.	Sterbedat.	Impl.dat. links	Impl.dat. rechts	1. Revision			2. Revision			3. Revision			Lage	Beobachtungs- dauer in Jahren
								Links	Rechts	links	Rechts	links	Rechts	links	Rechts			
1	M	1	1	16.09.1979	27.12.2002	13.03.1980	12.02.1980	10.12.1985	17.12.1990	09.06.2000	17.09.1983	17.12.1990	07.06.2000	Abd/The	22,9			
2	M	1	1	12.05.1981		02.03.1983	11.02.1983	09.02.1994			06.12.1989	09.02.1994		Abd	24			
3	M	1	1/2	29.10.1982		04.05.1984	06.06.1984	19.11.1985	18.12.1990	13.01.1993	18.12.1990			Abd	22,8			
4	W	1	1/3	06.03.1985		14.10.1985	23.09.1985	24.11.1986			28.05.1996			Abd	21,4			
5	M	1	1	24.10.1986		15.10.1987	24.09.1987	18.01.1995	12.04.2002		18.01.1995			Abd	19,4			
6	W	2	1/3	10.06.1983	24.08.1989	29.01.1987	29.01.1987							Abd	2,6			
7	W	1	1	13.02.1981		22.07.1988	05.08.1988	13.01.1993	18.01.1995		13.01.1993	16.08.2000	23.01.2004	Abd	18,5			
8	W	2	1	07.08.1966	02.04.2001		14.10.1988				15.09.1994			Abd	12,5			
9	M	1	1	14.12.1987		08.05.1989	25.04.1989	15.12.1993			15.12.1993			Abd	17,8			
10	M	1	1	17.07.1985	22.06.2002	13.03.1991	08.03.1991	15.01.1999			15.01.1999			Abd	11,3			
11	M	1	1/3	20.09.1989		04.06.1991	15.05.1991							Abd	15,7			
12	W	1	1	08.12.1989		20.08.1991	20.08.1991	18.08.2004	01.06.2006					Abd	15,5			
13	M	1	1	21.08.1990		16.10.1991	16.10.1991				14.04.2005			Abd	15,3			
14	M	1	1	24.01.1991		21.10.1991	21.10.1991	21.03.1992	15.11.1996	22.07.2002	04.09.1996			Abd/The	15,3			
15	M	1	1	20.12.1988		21.11.1991	14.11.1991	15.07.1996			24.05.1995	23.10.1996		Abd/The	15,2			
16	W	1	1	23.02.1991		16.12.1991	16.12.1991							Abd	15,2			
17	W	1	1+2	28.11.1990		08.01.1992	08.01.1992	25.09.2000	07.07.2005					Abd	15,1			
18	W	2	1	25.08.1990		15.01.1992	15.01.1992	15.01.2007			06.09.1995			Abd	15,1			
19	W	1	2	07.07.1992		03.02.1993	03.02.1993	15.08.2006			16.11.2006			Abd/The	14			
20	M	2	1	24.09.1990		10.03.1993	10.03.1993	30.07.1997						Abd	13,9			
21	W	1	2	10.09.1992		17.03.1993	17.03.1993	09.07.1993	24.04.2003		14.12.2001			Abd/The	13,9			
22	M	1	1	20.07.1992	15.05.1995	16.06.1993	16.06.1993							Abd	1,9			
23	M	3	2	13.04.1993		17.12.1993	17.12.1993							Abd	13,2			
24	W	1	1	15.08.1980		27.07.1994	27.07.1994							Abd	12,5			
25	M	4	2	17.02.1992		29.12.1994	29.12.1994	08.07.1998						Abd	12,1			
26	M	1	1	25.04.1994		08.03.1995	08.03.1995	12.01.2006			20.04.2000			Abd	11,9			
27	W	4	2	13.12.1988	13.07.1996	26.04.1995	26.04.1995							The	1,2			
28	M	1	1	10.12.1993	15.12.1999	23.09.1995	23.09.1995	22.05.1998						The	4,2			
29	M	1	2	18.07.1991		18.01.1996	10.01.1996							The	11,1			
30	M	2	1	18.11.1974	02.04.1999	04.11.1996	04.11.1996							The	2,4			
31	M	1	1	30.12.1995		11.12.1996	11.12.1996	31.01.2002						The	10,2			
32	W	1	2	01.10.1995	03.01.2000	26.03.1997	26.03.1997							The	2,8			
33	W	1	1	24.04.1993		29.01.1998	29.01.1998				12.12.2003			The	9			
34	M	1	1	06.03.1987		02.09.1999	23.07.1998							The	8,6			
35	M	1	2	16.08.1997		17.03.1999	17.03.1999							The	7,9			
36	W	2	2	17.06.1994	05.07.2000	11.06.1999	11.06.1999							The	1,1			
37	W	1	1	08.04.1990		23.07.1999	23.07.1999				03.08.2004			The	7,6			
38	W	1	2	14.12.1996		04.04.2002	04.04.2002	12.11.2003	18.11.2005					The	4,8			
39	W	4	2	06.10.1998		17.01.2002	17.01.2002							The	5,1			
40	M	3	2	08.10.1999		18.02.2002	18.02.2002							The	5			
41	M	3	2	03.09.1990		11.03.2002	11.03.2002							The	4,9			
42	W	1	2/1	12.07.1998		12.09.2002	12.09.2002							The	4,4			
43	W	4	2	25.11.1999		11.10.2002	11.10.2002							The	4,3			
44	W	1	2	15.11.2000		02.12.2002	02.12.2002							The	4,3			
45	M	4	2	22.11.2000		28.07.2003	28.07.2003							The	3,5			
46	M	3	2	14.08.2003		27.09.2004	27.09.2004							The	2,4			
47	M	1	1	26.05.2001		01.07.2005	01.07.2005							The	1,6			
48	M	1	1	22.01.1986		21.07.2005	21.07.2005							The	1,6			
49	M	1	1	08.10.1999		23.09.2005	23.09.2005							The	1,4			
50	W	1	1	29.10.2003		21.10.2005	21.10.2005							The	1,3			

Fall	1.Revision Links	Ursache der Revision	2.Revision Links	Ursache der Revision	3.Revision Links	Ursache der Revision	4.Revision links	Ursache der Revision	1.Revision Rechts	Ursache der Revision	2.Revision rechts	Ursache der Revision	3.Revision Rechts	Ursache der Revision
1	10.12.1985	1*#	17.12.1990	5,12	07.06.2000				17.09.1985	1*#	17.12.1990	4*	07.06.2000	5,12
2	09.02.1994	4*							06.12.1989	1*#	09.02.1994	4*		
3	19.11.1985	5*#12	18.12.1990	2a	13.01.1993		28.05.1996	9	18.12.1990	4*				
4	24.11.1986	(1)*												
5	18.01.1995	1*	12.04.2002	(8)					18.01.1995	1*				
6														
7	13.01.1993	4*	18.01.1995	4,7					13.01.1993	4*	16.08.2000	(8)	23.01.2004	7
8									15.09.1994	1*				
9	15.12.1993	1*							15.12.1993	4*				
10	15.01.1999	(6)							15.01.1999	(6)				
11														
12	18.08.2004	2a	01.06.2006	7										
13									14.04.2005	1				
14	21.03.1992	(3),10	15.11.1996	7,4	22.07.2002	7			04.09.1996	7				
15	15.07.1996	7							24.05.1995	4,7	23.10.1996	7		
16														
17	25.09.2000	2a	08.07.2005	4,9										
18	15.01.2007	4,7							06.09.1995	2a				
19	15.08.2006	4,8							16.11.2006	4,8				
20	30.07.1997	2a												
21	09.07.1993	11	24.04.2003	(8)					14.12.2001	7				
22														
23														
24														
25	08.07.1998	11												
26	12.01.2006	4,7							20.04.2000	2a				
27														
28	22.05.1998	(3)												
29														
30														
31	31.01.2002	1												
32														
33									12.12.2003	2a				
34														
35														
36														
37									03.08.2004	2b				
38	12.11.2003	2a	18.11.2005	12										
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														

11 Lebenslauf

I. Persönliche Daten

Geburtsdatum: 21. Februar 1981
Geburtsort: München
Familienstand: ledig
Konfession: römisch- katholisch

II. Ausbildung

Schulausbildung

1991- 2000 Wittelsbacher- Gymnasium, München, Erreichen der allgemeinen Hochschulreife mit der Gesamtnote 1,2

Zivildienst

2000- 2001 Pflegehelfer in der Abteilung für Psychiatrie am Bezirkskrankenhaus Mainkofen und im Seniorenheim Heilig Geist, München

Studium

10/2001 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität (LMU), München

08/2003 Ärztliche Vorprüfung mit der Durchschnittsnote 2,6

11/2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Durchschnittsnote 2,5

Famulaturen

02/2004 Kinderklinik des Dritten Ordens, Lehrkrankenhaus der LMU, München

09/2004 Gastroenterologische Fachpraxis von Dres. med. Höchter und Weingart, München

02/2005 Krankenhaus Neuwittelsbach, II. Medizinische Abteilung, München

02/2006 Internistische Praxis von Dr. med. Sterescu, München

Praktisches Jahr

- 08/2006 - 10/2006 Innere Medizin, Sanitätsbetrieb Bozen, Abteilung Kardiologie
Lehrkrankenhaus der Universität von Verona
- 10/2006 - 12/2006 Innere Medizin, Klinikum Dritter Orden, München, I. Medizinische Abteilung
Lehrkrankenhaus der LMU
- 12/2006 - 04/2007 Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU,
München
- 04/2007 - 07/2007 Chirurgie, Klinikum Dritter Orden, Abteilungen für Allgemein- Visceral-
Schilddrüsen- und Unfallchirurgie, Lehrkrankenhaus der LMU, München

Berufliche Tätigkeit

- seit 02/2008 Innere Medizin, Klinikum Deggendorf, Abteilung für Gastroenterologie/
Hepatologie, Hämatologie/Onkologie, Endokrinologie, Diabetologie und Infektiologie.,
Lehrkrankenhaus der Universität Hannover