

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Direktor Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

Prädiktive Parameter zu Mortalität und Häufigkeit von ICD-Schocks bei nicht selektierten ICD-Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Julian Frederick Schreckenberg

aus

Bremen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent/in: Prof. Dr. med. M. Zabel

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prädiktive Parameter zu Mortalität und Häufigkeit von ICD-Schocks bei nicht selektierten ICD-Patienten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

AbbildungsverzeichnisIII

TabellenverzeichnisIV

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung..... 1

1.1 Implantationsindikationen2

1.2 Stand der Forschung3

1.2.1 Sekundärprävention3

1.2.2 Primärprävention.....4

1.3 Ausgewählte spezifisch prädiktive EKG-Parameter7

1.3.1 EKG und EKG-Intervalle7

1.3.2 QTc-Zeit.....8

1.3.3 QRS-T-Winkel.....8

1.3.4 Cornell-Produkt.....10

1.3.5 Neue Parameter der T-Wellenmorphologie10

1.4 Kardiale Risikofaktoren.....12

1.5 Zusammenfassung und Arbeitshypothese13

1.6 Fragestellung und Ziel14

2 Material und Methoden..... 15

2.1 Methodische Anlage der Untersuchung.....15

2.1.1 Patienten.....15

2.1.2 Vorerkrankungen17

2.1.3 Kardiologische Therapie vor Implantation18

2.1.4 Medikamente.....18

2.1.5 Abgelaufene Ereignisse und Nebenerkrankungen19

2.1.6 Relevante Laborwerte20

2.1.7 Auswertung der Oberflächenelektrokardiogramme.....20

2.1.8 Implantationsgründe21

2.1.9 Hersteller der implantierten Geräte.....22

2.2 Statistik22

3	Ergebnisse.....	24
3.1	Spezifische EKG-Parameter	24
3.2	ICD-Ereignisse	24
3.2.1	Ergebnisse der univariaten Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis.....	25
3.2.2	Kaplan-Meier-Analysen mit dem Endpunkt Schockereignis	26
3.2.3	Finale multivariable Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis	28
3.3	Mortalität	29
3.3.1	Ergebnisse der univariaten Cox-Regression	29
3.3.2	Kaplan-Meier-Analysen zur Mortalität.....	31
3.3.3	Finale multivariable Cox-Regression für die Zielgröße Mortalität	38
4	Diskussion	39
4.1	Prädiktoren für ein Schockereignis.....	39
4.2	Prädiktoren für Mortalität	39
4.3	Klinische Bedeutung.....	40
4.4	Limitationen der Arbeit	42
4.5	Schlussfolgerungen.....	43
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relevante EKG-Intervalle	7
Abbildung 2: Grafische Darstellung zur Bestimmung des QRS-T-Winkels.....	9
Abbildung 3: Einnahme eines Betablockers zum Zeitpunkt der Implantation.....	19
Abbildung 4: Grund der ICD-Implantation	21
Abbildung 5: Verteilung der ICD-Hersteller	22
Abbildung 6: Überleben ohne Schockereignis in Abhängigkeit von Vorhofflimmern	27
Abbildung 7: Überleben ohne Schockereignis in Abhängigkeit vom Geschlecht	28
Abbildung 8: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Vorhofflimmern.....	31
Abbildung 9: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der QRS-Breite	32
Abbildung 10: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der NYHA-Klassifikation.....	33
Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF	34
Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom QRS-T-Winkel	35
Abbildung 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PQ-Zeit.....	36
Abbildung 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der QTc-Zeit.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EKG-Kriterien der linksventrikulären Hypertrophie.....	10
Tabelle 2: Basischarakteristika der ICD-Patienten.....	15
Tabelle 3: Parameter der T-Wellenmorphologie	24
Tabelle 4: Ergebnisse der Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis	25
Tabelle 5: Unabhängige Prädiktoren für die Zielgröße Schockereignis.....	28
Tabelle 6: Ergebnisse der Cox-Regression für die Zielgröße Mortalität.....	29
Tabelle 7: Unabhängige Prädiktoren für das Zielereignis Mortalität	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ATP	Antitachykarde Stimulation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NT-proBNP	Natriuretisches Peptid Typ B
nsVT	Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie
NYHA	New York Heart Association
Round-LD	<i>T-wave loop dispersion</i> /Dispersion der T-Wellen-Schleifen
TCRT	<i>Total cosine R-to-T</i> /Gesamter Cosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren
TMD	<i>T-wave morphology dispersion</i> /Dispersion der T-Wellenmorphologien
TWR	<i>T-wave residuum</i> /T-Wellen Residuum
VF	Kammerflimmern
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

Die steigende Anzahl von Patienten mit malignen Herzrhythmusstörungen oder einem entsprechenden Risikoprofil für einen plötzlichen Herztod führte zu der Entwicklung und Anwendung eines implantierbaren Aggregats, das durch eine therapeutische Elektroschockabgabe zur Terminierung dieser schwerwiegenden Rhythmusstörungen führte (Mirowski et al. 1980). Der Implantierbare Cardioverter-Defibrillator (ICD) ist seitdem die Therapie der Wahl bei lebensbedrohlichen, nicht behandelbaren malignen Herzrhythmusstörungen sowie bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, diese zu entwickeln.

Der plötzliche Herztod ist mit 50 – 100 Todesfällen pro 100.000 der Gesamtbevölkerung eine der häufigsten Todesursachen in westlichen Industrienationen (Fishman et al. 2010). Er ist als unerwarteter Tod mit einer kardialen Ursache innerhalb einer Stunde nach Beginn der Symptome definiert. Die Mehrheit der Patienten leidet bereits vor diesem Ereignis an einer kardialen Grunderkrankung. Hierzu gehören beispielsweise eine koronare Herzkrankheit (KHK), z. B. im Rahmen einer ischämischen Kardiomyopathie, eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) sowie auch Ionenkanalerkrankungen, welche auch oft genetischen Ursprungs sind.

Die therapeutische Zielsetzung einer ICD-Implantation ist primär die Lebensverlängerung durch Prävention des plötzlichen Herztodes (Böcker et al. 1993). Durch die Detektion sollen hämodynamisch relevante ventrikuläre Tachyarrhythmien oder Kammerflimmern (VF) erkannt und der potentiell folgende Herz-Kreislauf-Stillstand verhindert werden. Diese Tachytherapien befinden sich bis zum heutigen Tag in stetiger Weiterentwicklung. Sekundäres Ziel ist die Terminierung von ventrikulären Tachykardien (VT), die durch antitachykarde Stimulation (ATP) bzw. Kardioversion beendet werden. Schließlich soll eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum einen durch die Reduzierung von Krankenhausaufenthalten und zum anderen durch die prompte Therapie an sich erreicht werden (Jung et al. 2006). Additiv ist der psychologische Schutzgedanke zu nennen, von dem der ICD-Träger profitiert.

Die Indikationen einer solchen Therapie beschränkten sich lange Zeit auf eine Sekundärprophylaxe, bevor weitere randomisierte Studien eine primärprophylaktische Implantation empfahlen. Im Folgenden sollen diese Studien erklärt und entsprechend der

Leitlinien aufgezeigt werden, welche Parameter und Symptome eine Therapie mit einem ICD befürworten.

1.1 Implantationsindikationen

Die Implantationsindikationen in dem nachstehenden Auszug sind aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie entnommen (Jung et al. 2006).

Sekundärprävention

- *Herz-Kreislauf-Stillstand*
- *Ventrikuläre Tachykardie*
 - *Hämodynamisch instabil, Synkope*
 - *Hämodynamisch stabil*

Primärprävention

- *Koronare Herzkrankheit (KHK/Zustand nach Myokardinfarkt)*
- *Nichtischämische dilatative Kardiomyopathie (DCM)*
- *Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ unabhängig von der kardialen Grunderkrankung*

Hereditäre Erkrankungen

- *Hypertrophe Kardiomyopathie*
- *Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie*
- *Long-QT-Syndrom*
- *Kurzes-QT-Syndrom*
- *Brugada-Syndrom*
- *Idiopathische Kammertachykardie*

Dieser Auszug beschreibt grundlegende Richtlinien, nach denen ein ICD implantiert werden sollte. Sie gehen aus verschiedenen Studien hervor, welche nachfolgend vorgestellt werden.

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Sekundärprävention

Die ersten Studien zur Sekundärprophylaxe wurden im Jahr 1995 publiziert. Als signifikante Studie lässt sich hier die sogenannte Utrecht-Studie zitieren (Wever et al. 1995). Eingeschlossen wurden 60 Patienten, die eine plötzlich eingetretene Reanimationssituation überlebt hatten. Die ICD-Therapie der einen Gruppe stand einem medikamentösen Therapiealgorithmus gegenüber, der auch Ablationsbehandlungen beinhaltetete. Die Gesamtmortalität wurde signifikant durch die Implantation eines Gerätes gesenkt.

1.2.1.1 Die AVID(Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial)-Studie

Wie auch in der Utrecht-Studie (s.o.) wurde das Patientenkollektiv (n = 1016) in dieser Studie nach überlebtem, symptomatischem ventrikulärem Tachyarrhythmie-Ereignis in zwei Gruppen randomisiert aufgeteilt: ICD-Therapie oder optimale antiarrhythmische medikamentöse Therapie. Aufgrund der hohen relativen Mortalitätsreduktion in der ICD-Gruppe wurde die Studie vorzeitig abgebrochen (The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators).

1.2.1.2 Die CASH(Cardiac Arrest Study Hamburg)-Studie

Patienten in dieser Studie wurden nach plötzlichem Reanimationsereignis mit dokumentiertem VF in einem Elektrokardiogramm (EKG) randomisiert in Gruppen aufgeteilt, wobei die ICD-Therapie in dieser Studie drei medikamentösen Therapien gegenüberstand. Die Gruppe der Propafenon-Probanden wurde jedoch aufgrund hoher Mortalität vorzeitig aufgelöst. Verglichen mit der antiarrhythmischen Therapie mittels Metoprolol und Amiodaron stellte sich eine Reduktion der Gesamtmortalität von 23% für die ICD-Patienten heraus. Die Prävention des plötzlichen Herztodes lag bei 61%. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant (Kuck et al. 2000).

1.2.1.3 Die CID(The Canadian Implantable Defibrillator)-Studie

Das Ziel der CID-Studie war es, randomisiert 659 Patienten in eine ICD- und eine Amiodarontherapie zu unterteilen, um anschließend die Gruppen in Hinblick auf die Prävention von Todesfällen zu vergleichen. Eine 20%ige Risikoreduktion der Gesamtmortalität, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte, und eine 33%ige Reduktion der Todesfälle durch Arrhythmieereignisse wurden beobachtet.

Auch diese Studie wies auf eine Verbesserung der Prävention eines plötzlichen Herztodes mit einem ICD im Vergleich zu einer Amiodaron-Therapie hin (Connolly et al. 2000).

1.2.2 Primärprävention

Die folgenden Studien beschreiben die weiteren Forschungsergebnisse zur Implantation als Primärprophylaxe, die oft mit der Prophylaxe einer KHK verglichen wird. Hierbei ist wichtig, dass vor der Implantationstherapie die optimale medikamentöse und interventionelle Therapie gleichermaßen betrachtet wird. Im Verlauf änderten sich auch die Kriterien des Patientenkollektivs, in dem ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod vorhanden war. Letztendlich wurden die Arrhythmiekriterien in einigen Studien vollständig herausgenommen (vergleiche 2.2.3 und 2.2.4).

1.2.2.1 Die MADIT(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)-Studie

Die MADIT-Studie zeigte, dass eine prophylaktische ICD-Therapie bei Patienten mit früherem Myokardinfarkt, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 35%, asymptomatischen, nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (nsVT) oder im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung auslösbarer ventrikulärer Tachyarrhythmie eine Mortalitätsreduktion um 54% erreicht (Moss et al. 1996).

1.2.2.2 Die MUSTT(Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)-Studie

Das Patientenkollektiv in der MUSTT-Studie war vergleichbar mit dem der MADIT Studie. Es wurden 2202 Patienten mit einer KHK und einer LVEF $\leq 40\%$ einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen. Konnte dabei eine ventrikuläre anhaltende Tachykardie induziert werden ($n = 704$), wurden diese Patienten randomisiert einer Gruppe ohne spezifische Therapie ($n = 353$) oder einer Gruppe mit elektrophysiologisch gesteuerter Therapie ($n = 351$) zugeordnet. In letzterer Gruppe wurde den Patienten entweder ein ICD implantiert ($n = 158$) oder sie erhielten eine elektrophysiologisch gesteuerte antiarrhythmische Therapie.

Die Ergebnisse bestätigten die früheren Untersuchungen dahingehend, dass ein ICD einen klaren Vorteil bezüglich der Mortalitätsreduktion aufweist (Buxton et al. 1999).

1.2.2.3 Die MADIT-II(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) Studie

Die MADIT-II Studie war die erste Studie ohne Arrhythmiekriterien bei Einschluss der Patienten. Es wurden 1232 Postinfarktpatienten mit einer stark reduzierten LVEF $\leq 30\%$ zu

medikamentöser (n = 490) oder ICD-Therapie (n = 742) randomisiert. Die Überlebensrate wurde bei Implantation um 31% gegenüber der konventionellen medikamentösen Therapie verbessert (Moss et al. 2002). Subgruppenanalysen ergaben, dass sich bei Patienten < 60 Jahre, einer LVEF \leq 25% und einer QRS-Dauer > 150 ms Vorteile einer ICD-Therapie ergeben.

1.2.2.4 SCD-HeFT(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) Studie

Diese Studie schloss zusätzlich zu Patienten mit einer KHK solche mit DCM ein. Einschlusskriterien waren somit eine manifeste Herzinsuffizienz mit einem New York Heart Association (NYHA) Status von II und III und eine LVEF \leq 35%, so dass diese Studie ähnlich wie MADIT-II auf Arrhythmiekriterien verzichtete. Randomisiert wurde in konventionelle Therapie plus Placebo, konventionelle Therapie plus Amiodaron oder konventionelle Therapie plus ICD. Die Reduktion des Mortalitätsrisikos durch die ICD-Therapie wurde auch in dieser Studie signifikant bewiesen (Bardy et al. 2005). Das Medical Advisory Secretariat zeigte in Subgruppenanalysen in dieser Studie, dass Patienten mit einer LVEF \leq 30% und einer QRS-Breite \geq 120 ms vorwiegend von einer Implantation profitieren (2005).

1.2.2.5 Miracle ICD (The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation), COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) und CARE-HF (The CARDiac RESynchronization-Heart Failure) Studien

Die Patientenpopulation in diesen Studien zur biventrikulären Stimulation bzw. kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) wurden mit charakteristischer Herzinsuffizienz und einer QRS-Verlängerung \geq 120 ms (COMPANION) bzw. \geq 130 ms (Miracle ICD) ausgewählt. Sowohl nicht ischämische als auch ischämische Kardiomyopathien wurden in diesen Studien untersucht (Abraham et al. 2002; Bristow et al. 2004).

Die COMPANION-Studie beispielsweise verglich prospektiv randomisiert eine optimale medikamentöse Therapie mit zusätzlicher CRT bzw. einer zusätzlichen CRT mit gleichzeitiger ICD-Funktion. Wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit dieser Studie ließen sich außer der signifikanten Mortalitätsreduktion eines CRT mit funktioneller ICD-Therapie keine weiteren zuverlässigen Aussagen machen.

Eine weitere Studie zu diesem System ist die CARE-HF-Studie. Diese verglich eine Patientengruppe mit optimierter medikamentöser Therapie mit einer Patientengruppe, die zusätzlich ein CRT-System erhielt. Es stellte sich heraus, dass nicht nur die Mortalität mit

Zusatz eines CRT-Systems reduziert wurde, sondern dass sich auch die LVEF über die Jahre verbessern konnte (Cleland et al. 2005).

Die nicht ischämische Kardiomyopathie bildet die zweite große Population des plötzlichen Herztodes. Die Indikationsstellung in dieser Gruppe, die vorwiegend durch DCM charakterisiert ist, gestaltet sich weitaus schwieriger (Jayachandran und Zipes 2003).

1.2.2.6 CAT (Cardiomyopathy Trial), AMIOVIRT (Amiodaron versus Implantable Defibrillator) und DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) Studien

Die eher kleinen Studien CAT und AMIOVIRT verglichen eine Patientenpopulation mit diagnostizierter DCM. In der CAT-Studie wurden die Patienten zu medikamentöser oder ICD-Therapie randomisiert. Die AMIOVIRT-Studie, die als zusätzliche Kriterien eine LVEF \leq 35% und nsVT beinhaltete, teilte die Patienten in einen Amiodaron- oder einen ICD-Therapiearm auf. In beiden Studien ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Mortalität feststellen (Bänsch et al. 2002; Strickberger et al. 2003).

Die DEFINITE-Studie hingegen zeigte kongruent zur SCD-HeFT Studie, in welcher ein Teil der Patientenpopulation auch unter einer nicht ischämischen Kardiomyopathie litt, bessere Ergebnisse in Hinblick auf die Mortalitätsreduktion. Die Einschlusskriterien dieser Studie bezogen sich auf Patienten mit DCM, LVEF \leq 35%, NYHA-Status I-III und nsVT (Kadish et al. 2004).

1.3 Ausgewählte spezifisch prädiktive EKG-Parameter

Die Berechnungen eines aussagekräftigen Parameters, der die Möglichkeit einer Schockinzidenz anzeigt und direkt aus einem 12-Kanal-EKG zu erkennen ist, sind oft erforscht, jedoch nie wirklich signifikant belegt worden. Immer wieder gilt die Verlängerung des QT-Intervalls als möglicher Wegweiser (Gray et al. 2013). Die Variabilität des QT-Intervalls und ihr Bezug auf arrhythmische Ereignisse in Abhängigkeit vom Geschlecht wurde in der Arbeit von Haigney et al. (2009) vielversprechend untersucht.

Die QT-Dispersion überzeugte Anfang der Neunziger Jahre mit dem Ergebnis, ein arrhythmisches Ereignis vorhersagen zu können (Hii et al. 1992; Day et al. 1990; Barr et al. 1994). Dieses hätte bei ICD-Trägern eine therapeutische Schockabgabe zur Folge. Die Aussagekraft wurde allerdings spätestens 2001 durch die Arbeit von Brendorp et al. (2001) abgeschwächt und auch in Frage gestellt. In der Arbeit von Malik und Batchvarov (2000) ließ die QT-Dispersion eine niedrigere Validität verglichen mit dem QT-Intervall erkennen. Die Suche zur Risikoabschätzung eines Schockereignisses aufgrund einer Tachyarrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes hat oft verschiedene EKG-Parameter und -Kriterien untersucht und zusammengestellt (Zabel et al. 2000; 2002). Da die Repolarisation hierbei im Fokus stand, wurden alternative T-Wellen-Morphologien genauer beschrieben und analysiert.

1.3.1 EKG und EKG-Intervalle

Das nachfolgende EKG und die zugehörigen Intervalle werden als Standard in dieser Arbeit verwendet (Abbildung 1).

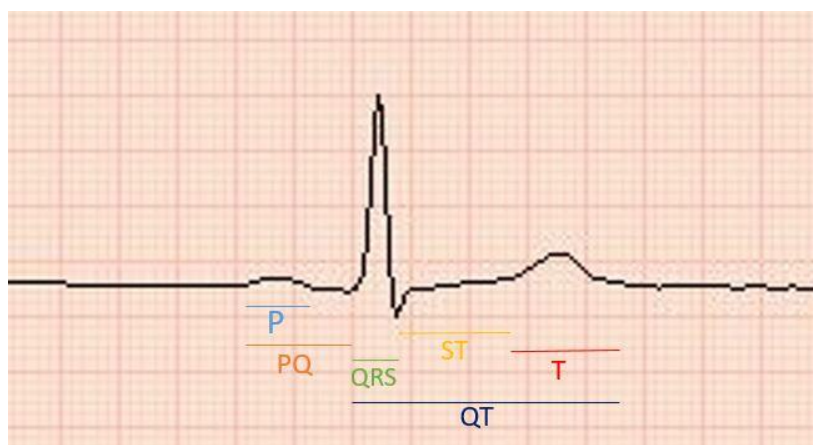


Abbildung 1: Relevante EKG-Intervalle

P = Dauer der P-Welle; PQ = Intervall vom Beginn P-Welle bis zur Q-Zacke; QRS = Dauer des QRS-Komplexes; ST = Intervall von der S-Zacke bis zum Beginn der T-Welle; T = Dauer der T-Welle; QT = Intervall von der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle

1.3.2 QTc-Zeit

Die frequenzkorrigierte QTc-Zeit wird seit 1920 nach Bazett durch folgende Formel berechnet:

$$QTc = \frac{\overline{QT}(ms)}{\sqrt{RR(sec)}}$$

Die Verlängerung dieser Zeit wird als prädiktiver Parameter für ein Schockereignis bei ICD-Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie sowie als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod angesehen (Maeder und Ammann 2013; Gray et al. 2013; de Bruyne et al. 1999). Zu erwähnen ist, dass oftmals jedoch auch die individuelle medikamentöse Therapie ursächlich für eine solche QTc-Zeit-Verlängerung ist.

1.3.3 QRS-T-Winkel

Bei der Berechnung des räumlichen QRST-Winkels sind die depolarisierenden und repolarisierenden Hauptvektoren eines ventrikulären Herzschlags so anzuordnen, dass sie ein Parallelogramm mit dem QRS-Vektor und dem T-Vektor als Seitenbegrenzung formen (Zabel und Malik 2002). Der QRST-Winkel beschreibt die Abweichungen der Hauptvektoren, indem er die Cosinus-Werte der räumlichen R- und T-Wellen-Schleifen misst (Abbildung 2).

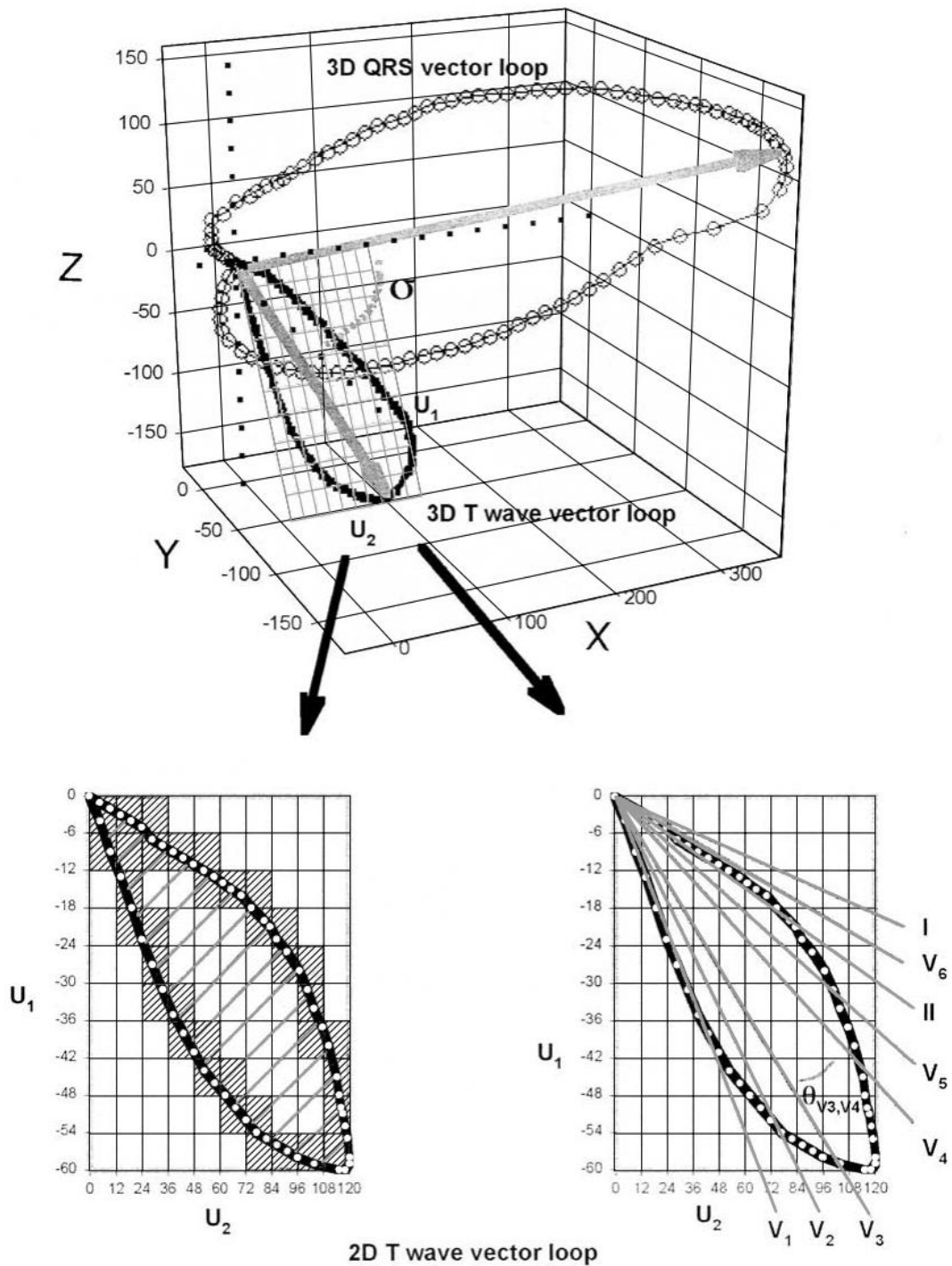


Abbildung 2: Grafische Darstellung zur Bestimmung des QRS-T-Winkels (Zabel und Malik 2002). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Der räumliche QRS-T-Winkel wurde bereits als Prädiktor für kardiale Ereignisse und Mortalität beschrieben (Yamazaki et al. 2005; Kardys et al. 2003; Voulgari und Tentolouris 2009; Kors et al. 2003; Borleffs et al. 2009; Shi et al. 2014). Laut einer Studie von Gotsman et al. (2013) gilt

diese Variable speziell für kardial vorbelastete Patienten. Eine erhöhte Gesamtmortalität bei flachem QRS-T-Winkel hingegen wurde beispielsweise in der DEFINITE-Studie bei 455 Patienten beobachtet (Pavri et al. 2008). Auch bei Patienten mit einem ICD erscheint es somit sinnvoll, diesen Parameter zu untersuchen.

1.3.4 Cornell-Produkt

Die linksventrikuläre Hypertrophie kann durch verschiedene EKG-basierte Kriterien beschrieben werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: EKG-Kriterien der linksventrikulären Hypertrophie

	Frauen	Männer
Sokolow-Lyon-Index	$RV5 + SV1 > 3,5 \text{ mV}$	
Cornell-Kriterium	R in Ableitung aVL + S in V3 > 2,0 mV	R in Ableitung aVL + S in V3 > 2,8 mV
Cornell-Produkt	(R in Ableitung aVL + S in V3 + 0,8) x QRS-Dauer (in ms) ≥ 244	(R in Ableitung aVL + S in V3) x QRS-Dauer (in ms) ≥ 244

Sehr theoretisch und im Zusammenhang einer ICD-Implantation bisher kaum beachtet wurde das ähnlich wie der Sokolow-Lyon-Index zu bewertende Cornell-Produkt. Das Cornell-Produkt bezieht im Unterschied zum Sokolow-Lyon-Index die QRS-Dauer mit ein (Molloy et al. 1992). Otaki et al. (2014) fanden für diesen Parameter bei 432 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz nicht nur eine erhöhte linksventrikuläre Hypertrophie bei überdurchschnittlichem Cornell-Produkt, sondern assoziierten hiermit auch vermehrt kardiale Ereignisse. In der vorliegenden Untersuchung wurde für das Cornell-Produkt der Mittelwert von 250 (dimensionslos) ausgewählt, da dieser näher an dem bekannten Schwellenwert liegt als der Median. Um diesen zu vergleichen, wurde auch der Mittelwert des Sokolow-Lyon-Index mit 1,53 mV bestimmt.

1.3.5 Neue Parameter der T-Wellenmorphologie

Für die Berechnung einer zu beschreibenden T-Wellenmorphologie wurde ein spezielles Softwareprogramm entwickelt, das diese neuen Parameter aus einem 12-Kanal-EKG, basierend

auf definierten Algorithmen, Variationen einer räumlich-zeitlichen T-Wellenmorphologie und Richtungsunterschieden in den ventrikulären depolarisierenden und repolarisierenden Wellenfronten errechnet (Acar et al. 1999).

Im Folgenden werden spezifische EKG-Variablen dieser Untersuchung näher betrachtet.

TCRT (*total cosine R to T*) ist definiert als das arithmetische Mittel der Cosinus der Winkel zwischen den QRS- und T-Vektoren, das den räumlichen Unterschied zwischen den Depolarisations- und Repolarisations-Wellenfronten widerspiegelt (Belloch et al. 2007). Die Variable wird mit einer Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis*) bestimmt (Ono et al. 2006). Es kann Werte von -1 bis +1 annehmen, die entsprechend für 180° bis 0° stehen (Tse et al. 2018). Frühere Studien haben Zusammenhänge der Verwendung einer TCRT-Variable bezüglich Arrhythmie- und Mortalitätsrisiken aufgezeigt (Gang et al. 2004; Hnatkova et al. 2001; Zabel et al. 2000). Die Metaanalyse von Tse et al. (2018) bestätigt ebenfalls den prädiktiven Nutzen zur Abschätzung von Hochrisikopatienten für ventrikuläre Arrhythmien und Mortalität. Eine valide Abschätzung von Patienten mit bereits implantiertem ICD ist jedoch bislang nicht gelungen.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert von TCRT in Hinblick auf ICD-Patienten im Sinne einer Vorhersage von Arrhythmie- oder Mortalitätsergebnissen zu bestimmen.

Die Dispersion der T-Wellenmorphologie (*T-wave morphology dispersion*; TMD) ist ein Maß für die Variation der T-Wellenmorphologie zwischen verschiedenen EKG-Ableitungen. Erste Studien belegten, dass ein EKG mit ähnlicher T-Wellenmorphologie in verschiedenen Ableitungen zu einem niedrigen TMD-Wert führt und dass Repolarisationsanomalien diesen Wert erhöhen (Porthan et al. 2013).

Das T-Wellen Residuum (*T-wave residuum*; TWR) ist ein Maß für den Anteil von nicht dipolaren EKG-Signalen im Rahmen der Vektorkardiographie. Malik et al. (2000) beschrieben diese Variable in der Absicht, dass die Brustwandableitungen (präkordiale Ableitungen) nach Berechnung mehr Informationen aus der T-Welle extrahieren können als ein generelles 12-Kanal-EKG. Vereinfacht erklärt subtrahierten sie von den isolierten präkordialen Ableitungen den gesamten T-Wellen-Vektor aus einem 12-Kanal-EKG. Somit erschließt sich das TWR, bei dem höhere Werte einen höheren Grad an Heterogenität der ventrikulären Repolarisation anzeigen. In dieser Arbeit wurde die Aufteilung zum einen als absolutes TWR (*Low_energy_T*) sowie prozentual als relatives TWR (*Low_per_T*) aufgenommen.

Gleichermaßen gilt diese komplexe Messung für das absolute (Low_Energy_QRS) und das relative (Low_per_QRS) QRS-Residuum. Bei diesen beiden Variablen beziehen sich die Messungen auf die Zeit des QRS-Komplexes.

Die Dispersion der T-Wellen-Schleife (Round-LD) misst Ungleichheiten der T-Wellenfigur aus unterschiedlichen Ableitungen und erstellt dreidimensionale Rekonstruktionsvektoren aus den individuellen EKG-Ableitungen. Die Round-LD beschreibt räumliche Unregelmäßigkeiten bezogen auf die normale Länge der T-Wellen-Schleife. Perkiömäki et al. (2006) konnten zeigen, dass die Round-LD einen prädiktiven Aussagewert bezüglich der kardialen Mortalität aufweist. Zabel et al. (2000) zeigten auf, dass niedrige Werte der Round-LD mit arrhythmogenen Ereignissen assoziiert sind.

1.4 Kardiale Risikofaktoren

Die LVEF wurde bereits 1992 von Kim et al. als valider Risikofaktor für Mortalität und Arrhythmogenität beschrieben. Bei 68 Patienten wurde vergleichbar zu der vorliegenden Arbeit die Grenze für die $LVEF \leq 30\%$ gesetzt. Dieser Schwellenwert galt auch für Postinfarktpatienten als Einschlusskriterium in der MADIT-II-Studie (Moss et al. 2002). Die Gesamtmortalität zeigte bei über 1200 Patienten eine absolute Abnahme durch den ICD um 5,6% in 20 Monaten gegenüber dem konventionellen Vorgehen. Die Prognose scheint zusätzlich von der Anzahl an Risikofaktoren (NYHA > II, Alter > 70 Jahre, Vorhofflimmern (VHF), QRS-Breite > 120 ms, Niereninsuffizienz) abzuhängen. Dies bestätigte sich durch eine retrospektive Analyse beim Vorliegen von 1 – 2 Risikofaktoren (Goldenberg et al. 2008). Auch andere Studien befassten sich mit der Möglichkeit, zuverlässige Variablen aus einem EKG zu extrahieren, um diese als Prädiktoren festzusetzen, wobei die Herzfrequenz (HF), die QRS-Breite und auch die T-Welle messbare Ergebnisse lieferten (Shi et al. 2013; Lemmert et al. 2012). Die durchschnittlich erhöhte HF wurde schon in der Arbeit von Lelakowski et al. (2012) mit 350 Patienten in Hinblick auf Mortalität und ventrikuläre Ereignisse betrachtet. Patienten mit erhöhter HF nach Herztransplantation sind ebenfalls einem erhöhten Risiko ausgesetzt einem plötzlichen Herztod zu erliegen, so dass auch das Vorliegen einer $HF \geq 100/\text{Minute}$ in dieser Arbeit untersucht wurde (Chang et al. 2013).

Die Zugehörigkeit eines Patienten zu einer hohen NYHA-Klassifizierung stellte sich bisher als sehr aussagekräftiger Prädiktor für das Ereignis Mortalität dar. Böcker et al. (1998) bestätigten diese Hypothese, nachdem sie bei 603 Patienten die höchste Mortalitätsrate in der NYHA-

Klasse III feststellten, wobei zu erwähnen ist, dass diese Arbeit nur Patienten mit NYHA-Status I-III einschloss.

1.5 Zusammenfassung und Arbeitshypothese

Die Erkennung und Vorhersage von möglichen Ereignissen und die Risikoerfassung der Patienten, die vom plötzlichen Herztod bedroht sind, sollten die bestimmenden Faktoren einer ICD-Therapieoption sein. Bisher wurden bereits einige Parameter und Risikofaktoren definiert und untersucht, um Patienten besser für eine ICD-Therapie auswählen zu können und im Verlauf mögliche Komplikationen und Grenzen aufzudecken (Goldenberg et al. 2008; Gray et al. 2013; Maeder und Ammann 2013).

Die jetzige Arbeit soll vergleichen, inwiefern die allgemein bestehenden Daten bestätigt werden können. Außerdem sollen Ergebnisse für neue spezifische T-Wellen-Morphologien erhoben werden und es soll geklärt werden, ob sich diese zur Vorhersage der Mortalität oder eines Schockereignisses eignen. Gerade für die neueren EKG-Parameter ist die Größe dieses Patientenkollektivs wichtig, um aussagekräftige Ergebnisse zu verifizieren.

1.6 Fragestellung und Ziel

Es gilt herauszufinden, ob prädiktive Parameter für ICD-Patienten existieren, mit denen die Vorhersage eines Schockereignisses oder die Abschätzung des Mortalitätsrisikos möglich ist. Außerdem ergibt sich eine besondere Fragestellung im Zusammenhang mit den neuen Variablen der T-Wellenmorphologie: Wie verhalten sich diese Variablen mit ihrer Vorhersage zu den bekannten Risikofaktoren bezüglich Schockereignis und Mortalität, und reicht ihre Aussagekraft aus, um die allgemein geltenden Implantationsindikationen zu beeinflussen oder sogar zu verändern?

2 Material und Methoden

2.1 Methodische Anlage der Untersuchung

2.1.1 Patienten

In dieser Arbeit wurden 1158 Patienten eingeschlossen, bei denen im Universitätsklinikum Göttingen in der Zeit vom 04.12.1989 bis einschließlich 01.10.2010 ein ICD implantiert und zusätzlich im Verlauf mindestens ein Ruhe-EKG geschrieben wurde (Tabelle 2). Der beschriebene Beobachtungszeitraum bezieht sich im Falle eines Ablebens des Patienten auf die Zeit zwischen Implantation und Tod beziehungsweise im Falle des Überlebens auf den 01.07.2012, dem Endpunkt der Datenerhebung. Die Datenerhebung erfolgte durch Einsicht der Patientenakten der ICD-Ambulanz. Während der Auswertung wurden über 2000 Patientenakten eingesehen.

Tabelle 2: Basischarakteristika der ICD-Patienten

Anzahl ICD-Patienten	1158 (100)
Männer	934 (80,7)
Frauen	224 (19,3)
Alter, Jahre	64 ± 13
Median (Q1, Q3), Jahre	67 (56, 74)
Body-Mass-Index, kg/m ²	27,7 ± 6,6
Vorhofflimmern	434/1111 (39,1)
Z. n. Myokardinfarkt	462 (39,9)
Koronare Herzkrankheit	
Keine	362 (31,2)
1-Gefäßerkrankung	324 (28,0)
2-Gefäßerkrankung	149 (12,9)
3-Gefäßerkrankung	305 (26,3)
Unbekannt	18 (1,6)
Z. n. ACVB-OP	303 (26,2)
Z. n. PCI	347 (30,0)
Klappenvitium (> Grad 2)	257 (22,2)
Z. n. Klappeneingriff	87 (7,5)
Dilatative Kardiomyopathie	390 (33,7)
Hypertrophe Kardiomyopathie	34 (2,9)

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	5 (0,4)
Linksventrikuläre Hypertrophie (IVSD > 12mm)	78 (6,7)
LVEF, %	30,4 ± 12,1
> 55	61 (5,3)
41 – 55	97 (8,4)
31 – 40	228 (19,7)
< 31	701 (60,5)
Long-QT-Syndrom	13 (1,1)
Brugada-Syndrom	6 (0,5)
Z. n. Katheterablation	38 (3,3)
Medikation	
Betablocker	915 (79)
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	901 (77,8)
Diuretika	747 (64,5)
Herzglykoside (Digitalis)	308 (26,6)
CSE-Hemmer	610 (52,7)
ASS	644 (55,6)
Clopidogrel	210 (18,1)
Cumarinderivat	304 (26,3)
Calciumkanalblocker	100 (8,6)
Amiodarontherapie	195 (16,8)
Sotalol	15 (1,3)
Klasse I Antiarrhythmika	11 (1,0)
Z. n. CPR	225 (19,4)
Z. n. Synkope	116 (10,0)
Z. n. Präsynkope	57 (4,9)
Z. n. Apoplex	105 (6,6)
Z. n. Peripher embolischem Ereignis	76 (6,6)
Depression	39 (3,4)
COPD	169 (14,6)
Hypertonie	860 (74,3)
Diabetes mellitus	285 (24,6)
Hyperlipoproteinämie	541 (46,7)
Nikotinabusus	169 (14,6)
Dyspnoe vor Implantation	514 (44,4)

NYHA-Klassifikation	
I	50 (4,3)
II	208 (18,0)
III	418 (36,1)
IV	59 (5,1)
Serumkalium, mmol/l (n = 1028)	4,2 ± 0,5
Serumkalium > 5 mmol/l	48/1028 (4,7)
NT-proBNP, pg/ml (n = 264)	1430 (565; 3434)
NT-proBNP > 300 pg/ml	248/264 (93,9)
Kreatinin, mg/dl (n = 1029)	1,02 (0,90; 1,30)
Kreatinin > 1,1 mg/dl	414/1029 (40,2)
Primärprophylaktische ICD-Implantation	627/1146 (54,7)
Sekundärprophylaktische ICD-Implantation	519/1146 (45,3)

Alle Werte sind n (%) oder MW ± SD bzw. Median (1. Quartil; 3. Quartil).

Abkürzungen: ACE-Hemmer/AT1-Blocker = *angiotensin converting enzyme* / Angiotensin 1-Hemmer; ACVB-OP = Aortokoronarer Venenbypass; ASS = Acetylsalicylsäure; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPR = *cardiopulmonary resuscitation* (kardiopulmonale Reanimation); CSE-Hemmer = HMG-CoA-Reduktase-Hemmer; ICD = Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; IVSD = Septum interventrikuläre enddiastolisch; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP = *n-terminal pro-brain natriuretic peptide* (natriuretisches Peptid Typ B); NYHA = New York Heart Association; PCI = Perkutane transluminale Koronarangioplastie; Z. n. = Zustand nach.

Das Patientenkollektiv bestand aus 934 Männern (80,7%) und 224 Frauen (19,3%). Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der ICD-Implantation lag bei 64 ± 13 Jahren.

Zum Zeitpunkt der Erhebung wurden die Messwerte für Größe und Gewicht bestimmt und ein mittlerer Body-Mass-Index (BMI) von 27,7 kg/m² berechnet. Der BMI zeigte sich mit einem Minimalwert von 15 kg/m² und einem Maximalwert von 66 kg/m² im gesamten Patientenkollektiv.

2.1.2 Vorerkrankungen

Vor Implantation haben 462 Patienten (39,9%) einen Myokardinfarkt erlitten, 362 Patienten (31,2%) hatten keine KHK, 305 Patienten (26,3%) eine 3-Gefäß-KHK, 149 Patienten (12,9%) eine 2-Gefäß-KHK, 324 Patienten (28%) eine 1-Gefäß-KHK. Insgesamt 257 Patienten (22,2%) wiesen ein schweres Klappenvitium (> Grad 2) auf, 390 Patienten (33,7%) eine DCM, 34 Patienten (2,9%) eine hypertrophe Kardiomyopathie und 5 Patienten (0,4%) eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Eine linksventrikuläre Hypertrophie mit einer septalen Wanddicke von über 12 mm fand sich bei 78 Patienten (6,7%).

Die LVEF wurde echokardiographisch oder während einer Herzkatheteruntersuchung mittels Lävokardiographie bestimmt. Bei 61 Patienten (5,3%) zeigt sich eine LVEF von > 55%, insgesamt 97 Patienten (8,4%) lagen mit ihrer LVEF zwischen 41% und 55%, exakt 228 Patienten (19,7%) hatten eine LVEF zwischen 31% und 40% und bei einem Großteil mit 701 Patienten (60,5%) lag die LVEF unter 31%. Der Mittelwert der Auswurfleistung des linken Ventrikels lag somit bei 30,4% (Standardabweichung 12,1%), mit einem notierten Minimalwert von 10% und einem Maximalwert von 88%.

Ein Long-QT-Syndrom war bei 13 Patienten (1,1%) bekannt, ein Brugada-Syndrom ließ sich bei 6 Patienten (0,5%) diagnostizieren.

2.1.3 Kardiologische Therapie vor Implantation

Eine aortokoronare Bypass-Operation wurde von 303 Patienten (26,2%) anamnestisch angegeben. Bei 347 Patienten (30%) wurde eine Ballondilatation einschließlich Stenteinlage durchgeführt, eine Klappenoperation bei 87 Patienten (7,5%). Einer Katheterablation unterzogen sich 38 Patienten (3,3%).

2.1.4 Medikamente

Im Rahmen der Recherche konnten Arztbriefe sowie Medikationspläne bezüglich der medikamentösen Therapie ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt der Implantation nahmen 915 Patienten (79%) einen Betablocker ein (Abbildung 3). Zudem erhielten 901 Patienten (77,8%) ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, insgesamt 747 Patienten (64,5%) standen unter diuretischer Therapie, außerdem bekamen 308 Patienten (26,6%) Digitalispräparate und 610 Patienten (52,7%) nahmen ein Statin ein. Die Blutgerinnung wurde bei 644 Patienten (55,6%) durch ASS beeinflusst, bei 210 Patienten (18,1%) mit Clopidogrel und 304 Patienten (26,3%) nahmen ein Cumarinderivat ein.

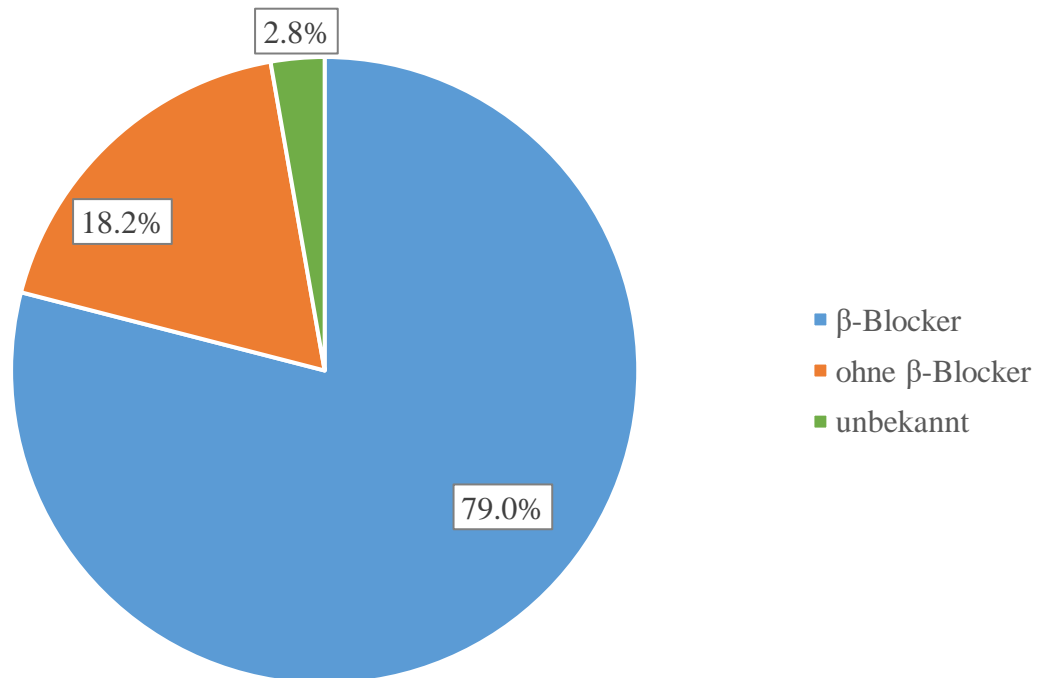


Abbildung 3: Einnahme eines Betablockers zum Zeitpunkt der Implantation

Bei 100 Patienten (8,6%) kamen Calciumkanalblocker (Klasse-IV-Antiarrhythmika) zum Einsatz. Es fanden sich 195 Patienten mit Amiodaron (16,8%), 15 mit Sotalol (1,3%) und 2 mit anderen Klasse-III-Antiarrhythmika behandelte Patienten (0,2%). Klasse-I-Antiarrhythmika nahmen lediglich 11 Patienten (9,5%).

Bei 32 Patienten (2,8%) war die Medikationsliste nicht einzusehen.

2.1.5 Abgelaufene Ereignisse und Nebenerkrankungen

Vor der ICD-Implantation mussten 225 Patienten (19,4%) mindestens einmal reanimiert werden und wurden somit automatisch als sekundärprophylaktische Implantation angesehen; insgesamt 116 Patienten (10%) erlitten eine Synkope und 57 Patienten (4,9%) ein präsynkopales Ereignis.

Anamnestisch klagten 514 Patienten (44,4%) über Dyspnoe, 105 Patienten (9,1%) hatten vor Implantation einen Apoplex erlitten und 76 Patienten (6,6%) ein peripheres embolisches Ereignis. Bei 39 Patienten (3,4%) wurde eine Depression diagnostiziert. Insgesamt 169 Patienten (14,6%) litten an einer bestehenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).

Auch kardiale Risikofaktoren fanden sich bei einem Großteil des Kollektivs. Bei 860 Patienten (74,3%) bestand eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte, bei 285 Patienten (24,6%) ein Diabetes mellitus vom Typ I oder II, 541 Patienten (46,7%) eine Hyperlipoproteinämie und bei 169 Patienten (14,6%) war ein Nikotinabusus bekannt.

Die Mehrzahl der Patienten wurde entsprechend einer bestehenden Herzinsuffizienz auch nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt, wobei 144 Patienten (12,4%) keine Symptome angaben. Fünfzig Patienten (4,3%) hatten Symptome der NYHA-Klasse I, 208 Patienten (18%) der NYHA-Klasse II, 418 Patienten (36,1%) der NYHA-Klasse III und 59 Patienten (5,1%) der NYHA-Klasse IV. Bei 279 Patienten (24%) wurde entweder kein Status erhoben oder sie litten nicht unter einer diagnostizierten Herzinsuffizienz.

2.1.6 Relevante Laborwerte

Das Serumkalium wurde von 1028 Patienten erfasst, der Mittelwert lag bei $4,2 \pm 0,5$ mmol/l. Die Werte für natriuretisches Peptid Typ B (NT-ProBNP) sind aufgrund der nicht normalen Verteilung als Median mit den Werten für das erste und dritte Quartil angegeben (1430 (565; 3434) pg/ml). Auch das Kreatinin wird mittels dieser Summationsstatistiken beschrieben (1,02 (0,90; 1,30) mg/dl).

Einen pathologisch hohen Kaliumwert von über 5 mmol/l wiesen 48 Patienten (4,7%) zeitnah zur Implantation auf. Ein erhöhtes NT-proBNP > 125 pg/ml fand sich bei 248 Patienten (93,9%), was auf eine Herzinsuffizienz hinweist und das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht (Maeder und Ammann 2013). Insgesamt wurde dieser Wert nur bei 264 Patienten bestimmt. Zusätzlich wiesen 414 Patienten (40,2%) ein erhöhtes Kreatinin von über 1,1 mg/dl auf. Auch dieser Wert wird in der Literatur als bereits auffällig beschrieben (Schaer et al. 2014).

2.1.7 Auswertung der Oberflächenelektrokardiogramme

Ein VHF wurde bei 426 Patienten (36,8%) bereits vor Implantation diagnostiziert. Eine Unterteilung in paroxysmales, permanentes und persistentes VHF wird in dieser Arbeit zusammengefasst als allgemeines VHF. Bei 684 Patienten (59,1%) wurde ein Sinusrhythmus im EKG erkannt. Bei 48 Patienten (4,1%) konnten präoperativ keine Angaben hierzu erhoben werden.

Alle 1158 Patienten hatten im postoperativen Verlauf ein EKG bekommen. Bereits in der ersten Woche waren dies 662 Patienten (57,2%), weitere 278 Patienten (24,0%) im ersten Jahr. Von

den übrigen 218 Patienten (18,8%) wurde erst nach dem ersten Jahr eine dokumentierte Auswertung eines Oberflächenelektrokardiogramms gefunden.

2.1.8 Implantationsgründe

Primärprophylaktisch bekamen 627 Patienten (54,1%) einen ICD implantiert, bei 519 Patienten (44,8%) wurde dies ausgeschlossen, da bereits ein dokumentiertes Ereignis vorlag. Bei 12 Patienten (1,0%) konnte der Implantationsgrund nicht erhoben werden (Abbildung 4).

Die sekundärprophylaktischen Implantationen beinhalten auch die ungeklärten Synkopen, da in dieser Arbeit davon ausgegangen wurde, dass dies ein erstes ventrikulär arrhythmisches Ereignis darstellt, insofern die Grunderkrankungen dieser Personen keine anderen Möglichkeiten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie vermuten ließen.

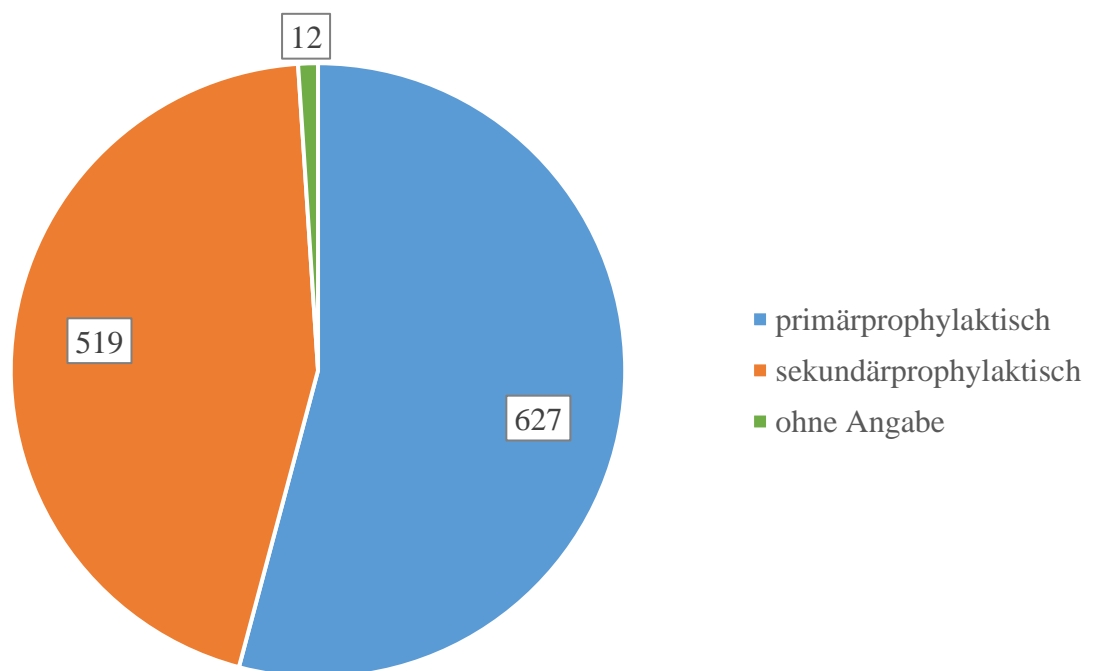


Abbildung 4: Grund der ICD-Implantation

Ein nachgewiesenes VF in der Anamnese hatten 236 Patienten, 297 Patienten eine anhaltende VT, 149 Patienten eine nsVT. Bei 49 Patienten konnte eine VT oder VF induziert werden und bei 9 dieser Patienten rief die Auslösung von VT/VF eine Synkope hervor.

2.1.9 Hersteller der implantierten Geräte

Die ICD-Geräte aller Patienten wurden in die Datenbank der vorliegenden Arbeit aufgenommen. Dem Großteil wurde ein Gerät der Marke Medtronic implantiert (Abbildung 5). Nur ein Patient bekam ein Gerät der Firma St. Jude Medical implantiert. Bei 15 Patienten konnte der Hersteller nicht erhoben werden.

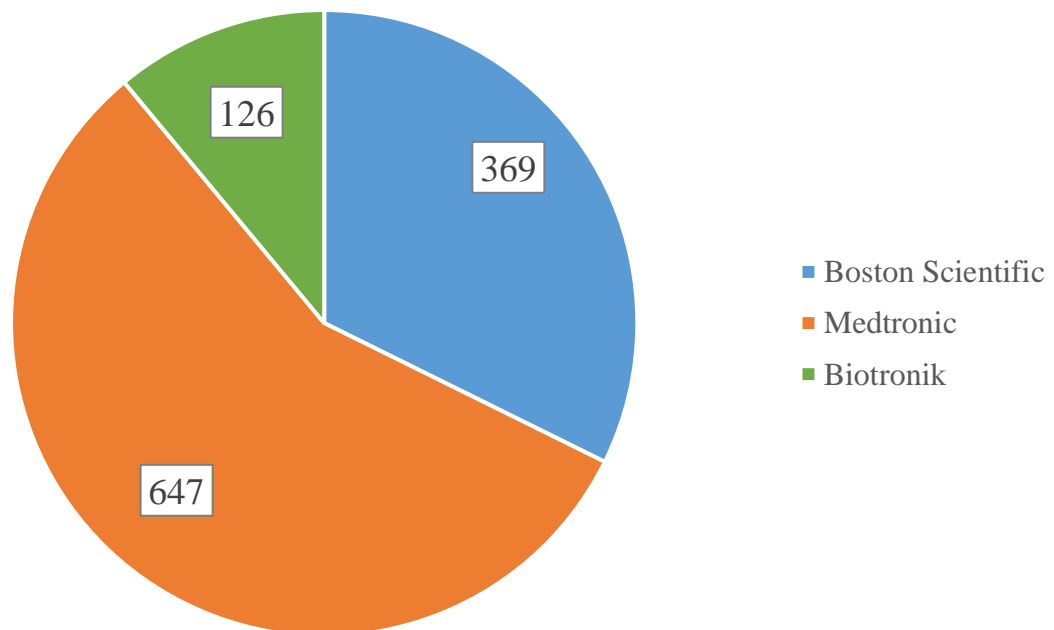


Abbildung 5: Verteilung der ICD-Hersteller (ausgenommen St. Jude Medical)

2.2 Statistik

Stetige Variablen werden in dieser Arbeit, wenn sie normalverteilt sind, durch Mittelwerte mit Standardabweichungen beschrieben, andernfalls durch Median und 1. sowie 3. Quartil. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben.

Prädiktive Variablen für das Auftreten der Zielgrößen Schockereignis oder Tod wurden zunächst mittels einer univariaten Cox-Regressionsanalyse und einer Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier erfasst. Da bei einem Großteil der in diese Analysen eingehenden stetigen Variablen keine etablierten Grenzwerte vorlagen, wurden sie anhand des Mittelwertes oder des Medians in zwei annähernd gleich große Gruppen aufgeteilt. Diese Vorgehensweise wurde bereits in anderen Studien angewendet (Zabel et al. 1998). Die PQ-Zeit wurde am Grenzwert

einer AV-Blockierung (200 ms) dichotomisiert. Die QRS-Breite wurde bei einem Schwellenwert von 120 ms dichotomisiert, welcher bei Überschreitung einen Leitungsblock definiert.

Die Überlebenszeitanalysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Sie ermöglicht die Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass Dauer und Art der letzten Beobachtung für jeden Patienten individuell erfasst werden. Die Auswertung berücksichtigt, ob zuletzt der Eintritt des Zielereignisses (Tod oder Erstereignis eines Schocks) beobachtet wurde oder ob der Patient zu diesem Zeitpunkt ohne eingetretenes Zielereignis überlebte (Zensierung). Die sich im Zeitverlauf ändernde Anzahl der Patienten unter Risiko (*patients at risk*) wurde in die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven oberhalb der Zeitachse integriert. Die statistische Signifikanz des Unterschieds zweier Überlebenskurven wurde über den Log-rank-Test, einen nichtparametrischen Test, der Überlebenskurven in zwei unverbundenen Stichproben vergleicht, ermittelt.

In einer abschließenden Analyse wurden alle Variablen, die sich in der univariaten Cox-Regression als statistisch signifikant mit einem p-Wert $< 0,10$ herausgestellt hatten, separat für die Zielgrößen Schockereignis und Tod in multivariable Cox-Regressionsanalysen mit Rückwärtsselektion nach Wald eingebracht. Dabei wurde schrittweise immer die Variable entfernt, die die Gesamtsignifikanz am stärksten negativ beeinflusste. Für die in diesem Prozess als statistisch signifikant verbliebenen Variablen in der Modellierung der jeweiligen Überlebenszeit (Zeit bis zum ersten Schockereignis bzw. Zeit bis zum Tod) wurde die jeweilige *hazard ratio* mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen bestimmt.

P-Werte $< 0,05$ wurden in dieser Arbeit als statistisch signifikant erachtet, ausgenommen die Variablenselektion für die multivariable Cox-Regression.

Die statistischen Auswertungen wurden mit zwei Softwareprogrammen ausgeführt: Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) und Statistical Packages for Social Sciences 21 (SPSS 21, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Spezifische EKG-Parameter

Die Parameter der T-Wellenmorphologie konnten bei insgesamt 708 Patienten zuverlässig bestimmt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Parameter der T-Wellenmorphologie

	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Q1</i>	<i>Median</i>	<i>Q3</i>
TMD	708	53,27	28	27,7	55,1	78,1
TCRT	708	-0,42	0,61	-0,93	-0,71	0,03
Round-LD	708	33,4	3,8	31	34	36
Low_Energy_T	708	47.485	135.086	13.672	22.707	40.018
Low_per_T	708	0,00178	0,0021	0,00054	0,00109	0,00220
Low_Energy_QRS	708	91421	168419	13.424	33.200	91.605
Low_per_QRS	708	0,00079	0,00134	0,00016	0,00035	0,00081

Abkürzungen: TMD = Dispersion der T-Wellenmorphologien; TCRT = Gesamter Cosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren; Round-LD = Dispersion der T-Wellen-Schleife; Low_Energy_T = Absolutes T-Wellen Residuum; Low_per_T = Relatives T-Wellen Residuum; Low_Energy_QRS = Absolutes QRS-Wellen-Residuum; Low_per_QRS = Relatives QRS-Wellen-Residuum; Q1 = erstes Quartil; Q3 = drittes Quartil.

3.2 ICD-Ereignisse

Insgesamt erlitten 332 Patienten (28,7%) eine oder mehrere Schockabgaben; für 274 Patienten (23,7%) waren diese adäquat, bei 113 Patienten (9,8%) erfolgten jedoch inadäquate Schockabgaben. Die Definition eines adäquaten sowie eines inadäquaten ICD-Schocks erfolgte in der vorliegenden Untersuchung durch die kontrollierende Sichtung des zuständigen Facharztes für Kardiologie. Im Rahmen der Kontrollen jedes ICD-Patienten werden alle Ereignisse erfasst, ausgedruckt und evaluiert. Hierbei wurde insbesondere der Kammerrhythmus vor dem ICD-Ereignis als physiologisch oder pathologisch bewertet. Es werden insbesondere drei unterschiedliche Kriterien durch das implantierte Gerät in die Beurteilung zur Schockabgabe miteinbezogen. (1) Die Stabilität orientiert sich anhand der Variabilität der Zykluslängen zwischen den Komplexen. (2) Unter Onset wird der Unterschied zwischen einem plötzlichen und allmählichen Frequenzwechsel verstanden. (3) Die Morphologie vergleicht Charakteristika eines QRS-Komplexes aus jedem intrakardial abgeleiteten EKG-Komplex mit einem zuvor als normal gespeicherten QRS-Komplex.

Folgt der Schock auf einen pathologischen Kammerhythmus (beispielsweise auf ein VF oder eine VT), wurde durch den zuständigen Untersucher ein adäquater Schock vermerkt. Ist der Schock aufgrund eines nicht-pathologischen Kammerhythmus erfolgt (Sinustachykardie im Rahmen von körperlicher Belastung, VHF oder Oversensing durch das Gerät), wird die ICD-Aktion als inadäquat beurteilt. In vielen Fällen war diesbezüglich zur Validierung ein Vermerk in den Arztbriefen der Patienten zu finden.

Eine erfolgreiche Abgabe von ATP wurde bei 244 Patienten im Gerät gespeichert; insgesamt 38 ATP-Therapien waren inadäquat, zumeist aufgrund von supraventrikulären Tachykardien und VHF.

3.2.1 Ergebnisse der univariaten Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis

In der folgenden Aufstellung werden die Resultate der Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis

<i>Variable</i>	<i>HR (CI 95%)</i>	<i>p-Wert</i>
Männliches Geschlecht	1,427 (1,048 – 1,944)	0,024
Body-Mass-Index > 27,7 kg/m ²	1,079 (0,800 – 1,457)	0,618
Implantationsalter > 63,3 J.	0,909 (0,731 – 1,131)	0,393
Betablocker	0,898 (0,641 – 1,257)	0,53
ACE/AT1-Hemmer	0,867 (0,630 – 1,192)	0,379
Diuretika	0,975 (0,757 – 1,256)	0,845
Vorhofflimmern	1,170 (1,006 – 1,360)	0,042
LVEF > 30%	0,899 (0,715 – 1,129)	0,359
Stattgefundenes VF	1,060 (0,820 – 1,370)	0,658
NYHA I/II vs III/IV	0,831 (0,649 – 1,063)	0,141
MI in der Anamnese	1,229 (0,987 – 1,529)	0,065
DCM	0,892 (0,706 – 1,128)	0,34
HCM	2,143 (1,314 – 3,494)	0,002
Long-QT-Syndrom	2,716 (1,345 – 5,483)	0,005
Z. n. PCI	0,952 (0,744 – 1,219)	0,699
Z. n. Klappen-OP	0,705 (0,438 – 1,135)	0,15
Z. n. Katheterablation	1,444 (1,132 – 1,841)	0,003
Z. n. Apoplex	0,996 (0,675 – 1,471)	0,985
COPD	1,069 (0,775 – 1,474)	0,684
Depression	0,864 (0,428 – 1,744)	0,683

<i>Variable</i>	<i>HR (CI 95%)</i>	<i>p-Wert</i>
Art. Hypertonus	0,860 (0,640 – 1,154)	0,318
Diabetes mellitus	0,895 (0,760 – 1,053)	0,182
Hyperlipoproteinämie	1,052 (0,834 – 1,326)	0,669
Kreatinin-Wert > 1,1 mg/dl	1,076 (0,891 – 1,299)	0,445
Nikotinabusus	1,406 (1,064 – 1,857)	0,017
Cornell-Produkt (> 250)	0,877 (0,701 – 1,097)	0,25
Sokolow-Lyon-Index (> 1,53)	1,075 (0,862 – 1,341)	0,519
HF > 90/min	0,949 (0,609 – 1,479)	0,817
P-Welle	1,218 (0,953 – 1,557)	0,115
PQ-Zeit > 200 ms	0,800 (0,575 – 1,114)	0,187
QRS-Breite > 120 ms	0,858 (0,690 – 1,068)	0,17
QRS-T-Winkel > 104°	0,820 (0,659 – 1,022)	0,077
QTc ≥ 451 ms	0,728 (0,535 – 0,991)	0,044
TMD > 55,1	0,946 (0,713 – 1,254)	0,698
TCRT ≥ -0,71	0,933 (0,704 – 1,236)	0,629
Round-LD > 34	1,412 (1,065 – 1,871)	0,017
Low_Energy_T > 22.707	1,429 (1,074 – 1,901)	0,014
Low_per_T > 0,00109	1,345 (1,013 – 1,785)	0,041
Low_Energy_QRS > 33.200	0,930 (0,701 – 1,233)	0,614
Low_per_QRS > 0,00035	0,953 (0,719 – 1,263)	0,736

Abkürzungen: ACE-Hemmer/AT1-Blocker = *angiotensin converting enzyme* / Angiotensin 1-Hemmer; CI = Konfidenzintervall; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DCM = Dilatative Kardiomyopathie; HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; HF = Herzfrequenz; HR = *hazard ratio*; Low_Energy_QRS = Absolutes QRS-Wellen-Residuum; Low_Energy_T = Absolutes T-Wellen Residuum; Low_per_QRS = Relatives QRS-Wellen-Residuum; Low_per_T = Relatives T-Wellen Residuum; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Myokardinfarkt; NYHA = New York Heart Association; PCI = Perkutane transluminale Koronarangioplastie; Round-LD = Dispersion der T-Wellen-Schleife; TCRT = Gesamter Cosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren; TMD = Dispersion der T-Wellenmorphologien; VF = Kammerflimmern; Z. n. = Zustand nach.

3.2.2 Kaplan-Meier-Analysen mit dem Endpunkt Schockereignis

Die Freiheit von ICD-Schocks in Abhängigkeit von VHF in der Anamnese und vom Geschlecht (unter 4.4.1 als statistisch signifikant identifizierte Variablen) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert und grafisch dargestellt (Abbildung 6; Abbildung 7).

3.2.2.1 Vorhofflimmern

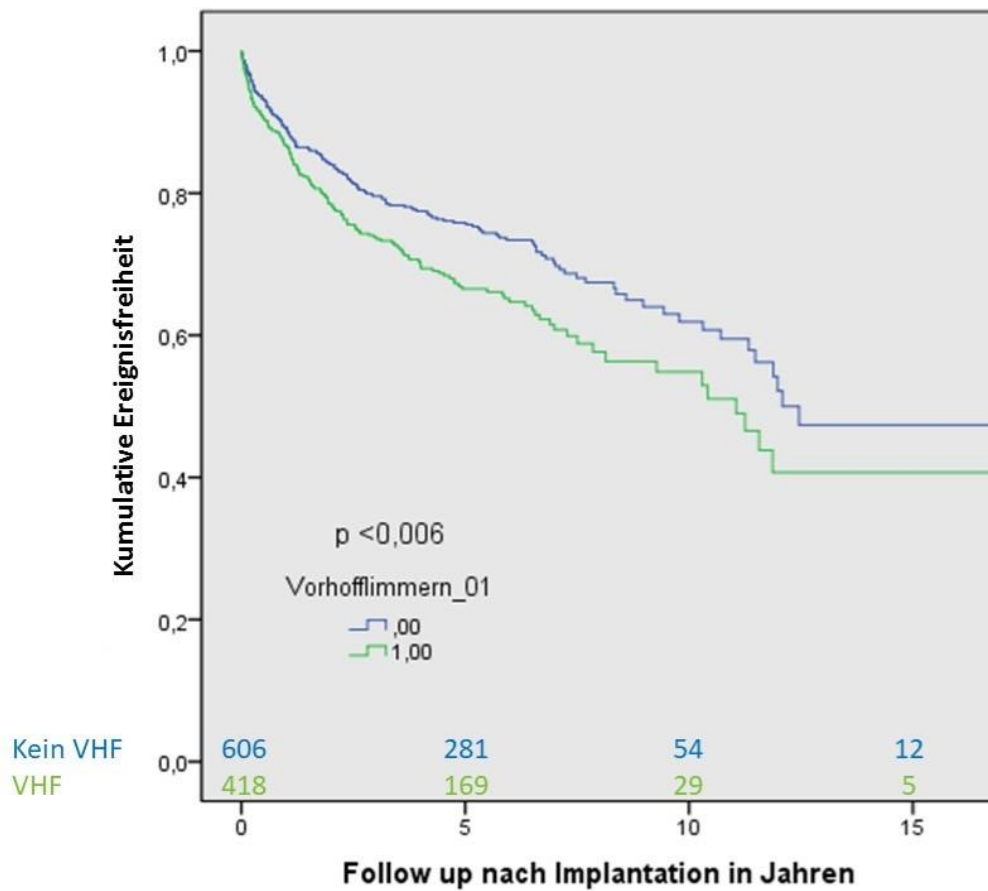


Abbildung 6: Überleben ohne Schockereignis in Abhängigkeit von Vorhofflimmern.

0,00 = kein Vorhofflimmern; 1,00 = Vorhofflimmern

Es ist zu erkennen, dass Patienten ohne VHF statistisch signifikant länger als Patienten mit VHF ohne Schockereignis verbleiben ($p < 0,006$). Bereits in den ersten Monaten divergieren die Überlebenskurven zum Vorteil der Patienten ohne VHF.

3.2.2.2 Geschlecht

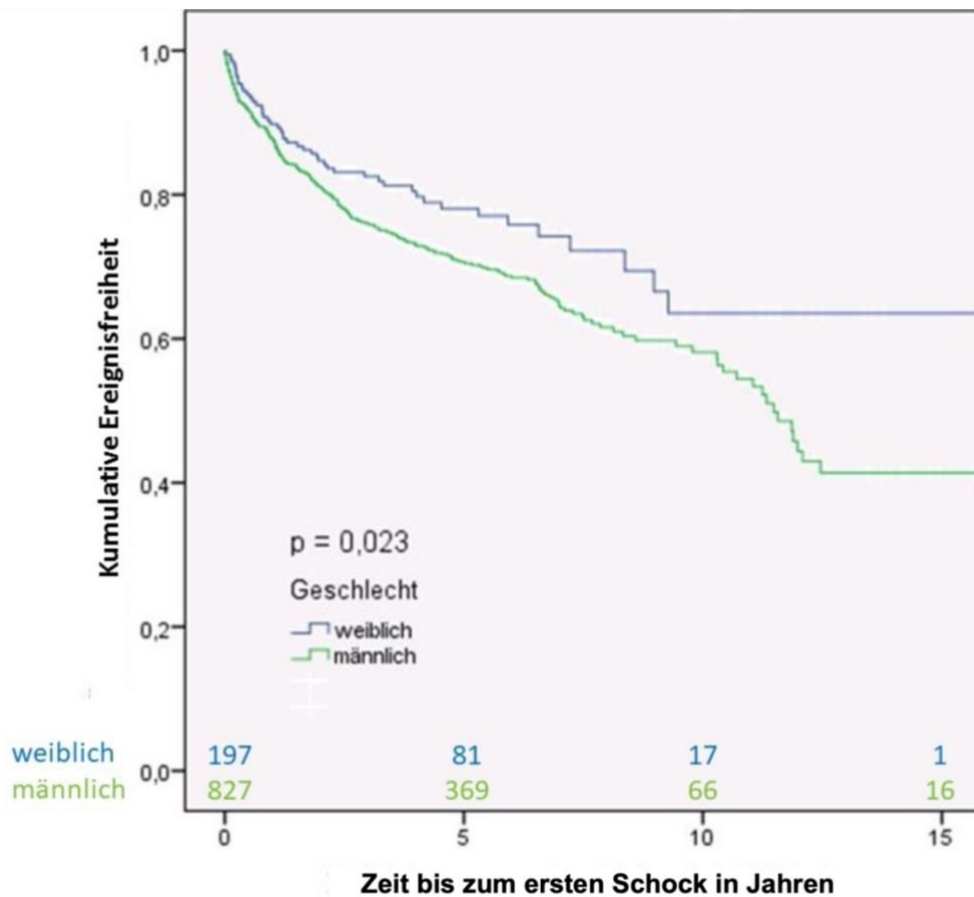


Abbildung 7: Überleben ohne Schockereignis in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Grafik zeigt das kumulative Überleben ohne ICD-Schocks bei Männern und Frauen mit einem Überlebensvorteil für Frauen ($p = 0,023$). Allerdings übertrifft die Anzahl der Männer die der Frauen um den Faktor 4,2, womit diese Auswertung trotz der statischen Signifikanz des Überlebensunterschiedes differenziert zu betrachten ist.

3.2.3 Finale multivariable Cox-Regression für die Zielgröße Schockereignis

Tabelle 5: Unabhängige Prädiktoren für die Zielgröße Schockereignis

	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p-Wert</i>
Long-QT-Syndrom	8,30 (2,32 – 29,7)	0,001
MI in der Anamnese	2,45 (1,28 – 4,67)	0,007
Round-LD > 34	2,01 (1,07 – 3,77)	0,029

CI = Konfidenzintervall; HR = hazard ratio; MI = Myokardinfarkt; Round-LD = Dispersion der T-Wellen-Schleife
Bei den für die Zielgröße Schockereignis univariat statistisch signifikanten Variablen resultierten in der multivariablen Cox-Regression mit Rückwärts-Selektion drei voneinander

unabhängige Prädiktorvariablen (Tabelle 5). (1) Die Vordiagnose Long-QT-Syndrom war statistisch signifikant mit einem Schockereignis assoziiert. Bei diesen Patienten ergab sich ein 8,3-fach erhöhtes Risiko für einen ICD-Schock. (2) Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese hatten ein um den Faktor 2,45 höheres Risiko ein Schockereignis zu erleiden als Patienten ohne Myokardinfarkt. (3) Patienten, bei denen ein Wert für die *Round-LD* > 34 erhoben wurde, hatten ein um den Faktor 2,01 erhöhtes Risiko für ein Schockereignis.

3.3 Mortalität

Während des Beobachtungszeitraums verstarben 286 Patienten (24,7%) und 863 Patienten (74,5%) lebten nachweislich zum Endpunkt der Datenaufnahme. Bei 9 Patienten (0,8%) war der Überlebensstatus nicht zu erheben.

3.3.1 Ergebnisse der univariaten Cox-Regression

Nachfolgend werden die Resultate der Cox-Regression für die Zielgröße Mortalität dargestellt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der Cox-Regression für die Zielgröße Mortalität

<i>Variable</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p-Wert</i>
Männliches Geschlecht	1,110 (0,816 – 1,511)	0,504
BMI > 27,7 kg/m ²	0,963 (0,705 – 1,316)	0,812
Implantationsalter > 63,3 J.	3,408 (2,582 – 4,498)	< 0,001
Betablocker	1,300 (0,877 – 1,927)	0,192
ACE-/AT1-Hemmer	1,362 (0,924 – 2,008)	0,118
Diuretika	2,857 (1,994 – 4,093)	< 0,001
Vorhofflimmern	1,483 (1,169 – 1,883)	0,001
LVEF < 30%	1,928 (1,469 – 2,531)	< 0,001
Stattgefundenes VF	0,438 (0,314 – 0,612)	< 0,001
NYHA III/IV vs. I/II	2,911 (2,160 – 3,922)	< 0,001
Postinfarkt	1,387 (1,096 – 1,754)	0,006
DCM	0,842 (0,652 – 1,087)	0,187
HCM	0,552 (0,245 – 1,240)	0,15
Long-QT-Syndrom	0,867 (0,278 – 2,706)	0,806
Z. n. PCI	1,333 (1,027 – 1,729)	0,03
Z. n. Klappen-OP	1,260 (0,801 – 1,828)	0,366
Z. n. Ablation	0,659 (0,403 – 1,076)	0,096
Z. n. Apoplex	1,933 (1,384 – 2,699)	< 0,001

<i>Variable</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p-Wert</i>
COPD	2,212 (1,664 – 2,939)	< 0,001
Depression	1,380 (0,732 – 2,601)	0,319
Art. Hypertonus	1,514 (1,038 – 2,207)	0,031
Diabetes mellitus	1,237 (1,097 – 1,478)	0,001
Hyperlipoproteinämie	1,215 (0,945 – 1,562)	0,128
Kreatinin-Wert > 1,1mg/dl	1,355 (1,207 – 1,521)	< 0,001
Nikotinabusus	1,098 (0,782 – 1,542)	0,588
Cornell Produkt ≥ 250	1,296 (1,023 – 1,643)	0,034
Sokolow-Lyon-Index ≥ 1,53 mV	0,814 (0,640 – 1,036)	0,095
HF > 90/min	1,515 (0,971 – 2,364)	0,067
P-Welle	1,233 (0,935 – 1,626)	0,138
PQ-Zeit > 200 ms	1,360 (0,964 – 1,918)	0,079
QRS-Breite > 120 ms	1,419 (1,123 – 1,179)	0,003
QRS-T-Winkel > 104°	1,404 (1,103 – 1,786)	0,006
QTc ≥ 451 ms	1,499 (1,082 – 2,077)	0,015
TMD > 55,1	2,018 (1,447 – 2,815)	< 0,001
TCRT > -0,71	0,566 (0,407 – 0,787)	0,001
Round-LD > 34	0,766 (0,547 – 1,071)	0,119
Low_Energy_T > 22.707	1,409 (1,018 – 1,050)	0,038
Low_per_T > 0,00109	1,167 (0,845 – 1,610)	0,348
Low_Energy_QRS > 33.200	1,535 (1,107 – 2,129)	0,01
Low_per_QRS > 0,00035	1,406 (1,016 – 1,946)	0,04

Abkürzungen: ACE/AT1-Hemmer = *angiotensin converting enzyme* / Angiotensin 1-Hemmer; CI = Konfidenzintervall; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DCM = Dilatative Kardiomyopathie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; HF = Herzfrequenz; HR = *hazard ratio*; Low_Energy_QRS = Absolutes QRS-Wellen-Residuum; Low_Energy_T = Absolutes T-Wellen Residuum; Low_per_QRS = Relatives QRS-Wellen-Residuum; Low_per_T = Relatives T-Wellen Residuum; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; PCI = Perkutane transluminale Koronarangioplastie; Round-LD = Dispersion der T-Wellen- Schleifen; TCRT = Gesamter Cosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren; TMD = Dispersion der T-Wellenmorphologien; VF = Kammerflimmern; Z. n. = Zustand nach.

3.3.2 Kaplan-Meier-Analysen zur Mortalität

3.3.2.1 Vorhofflimmern

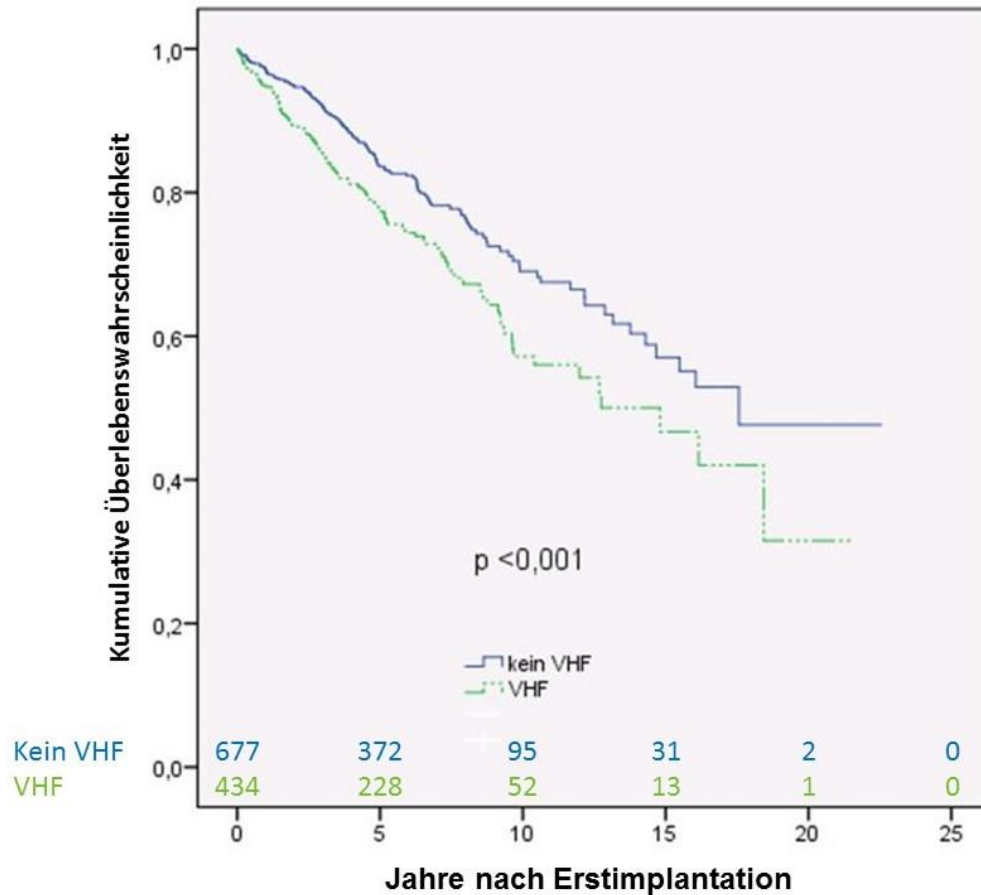


Abbildung 8: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Vorhofflimmern

In dem untersuchten Patientenkollektiv litten 434 von 1111 Patienten (39,1%) unter einem VHF. Bei 47 Patienten war eine Rhythmusanalyse zum Zeitpunkt der Implantation nicht zu erheben. Die zugeordnete Grafik stellt das kumulative Überleben von Patienten mit und ohne VHF über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 25 Jahren nach Implantation dar (Abbildung 8). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit (p [log-rank] $< 0,001$) zugunsten der Patienten ohne VHF.

3.3.2.2 QRS-Breite

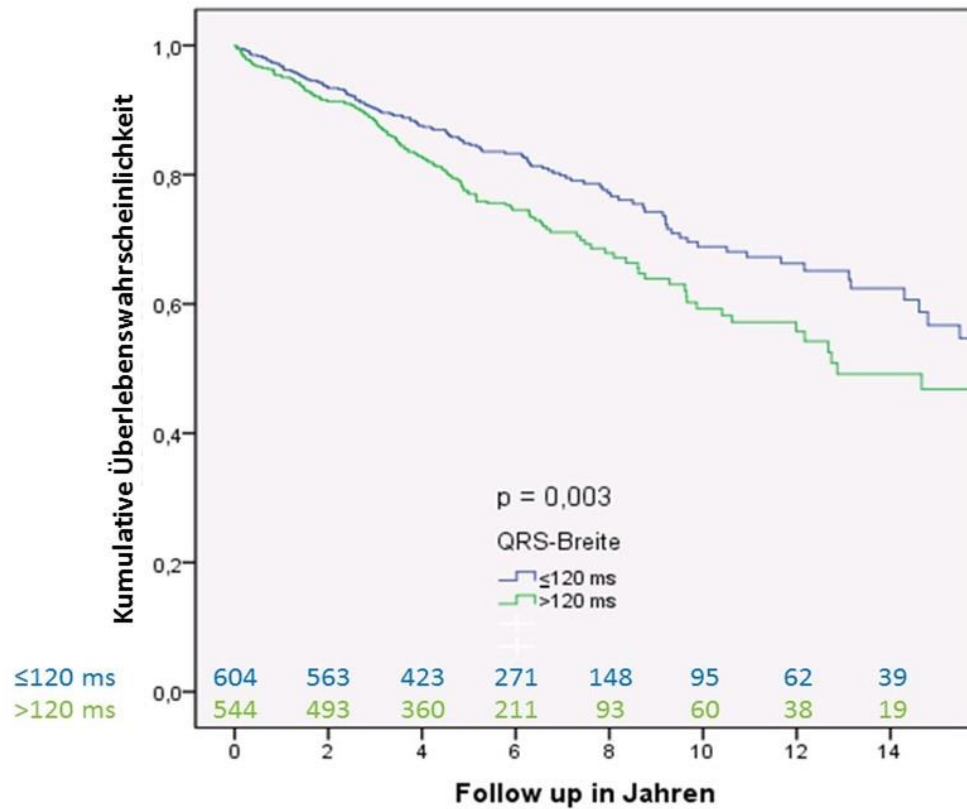


Abbildung 9: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der QRS-Breite

Auch die QRS-Strecke wurde bei den Patienten ausgemessen. Es fanden sich 544 Patienten mit einer QRS-Breite > 120 ms und 604 Patienten mit QRS ≤ 120 ms.

Die Grafik zeigt das kumulative Überleben der beiden Patientengruppen in Abhängigkeit von der QRS-Breite (Abbildung 9). Zu erkennen ist, dass Patienten mit QRS > 120 ms statistisch signifikant früher versterben ($p = 0,003$). Die Kaplan-Meier-Schätzwerte für das 10-Jahres-Überleben betragen 68,9% für Patienten mit QRS ≤ 120 ms und 59,2% für Patienten mit QRS-Breite > 120 ms.

3.3.2.3 NYHA-Klassifikation

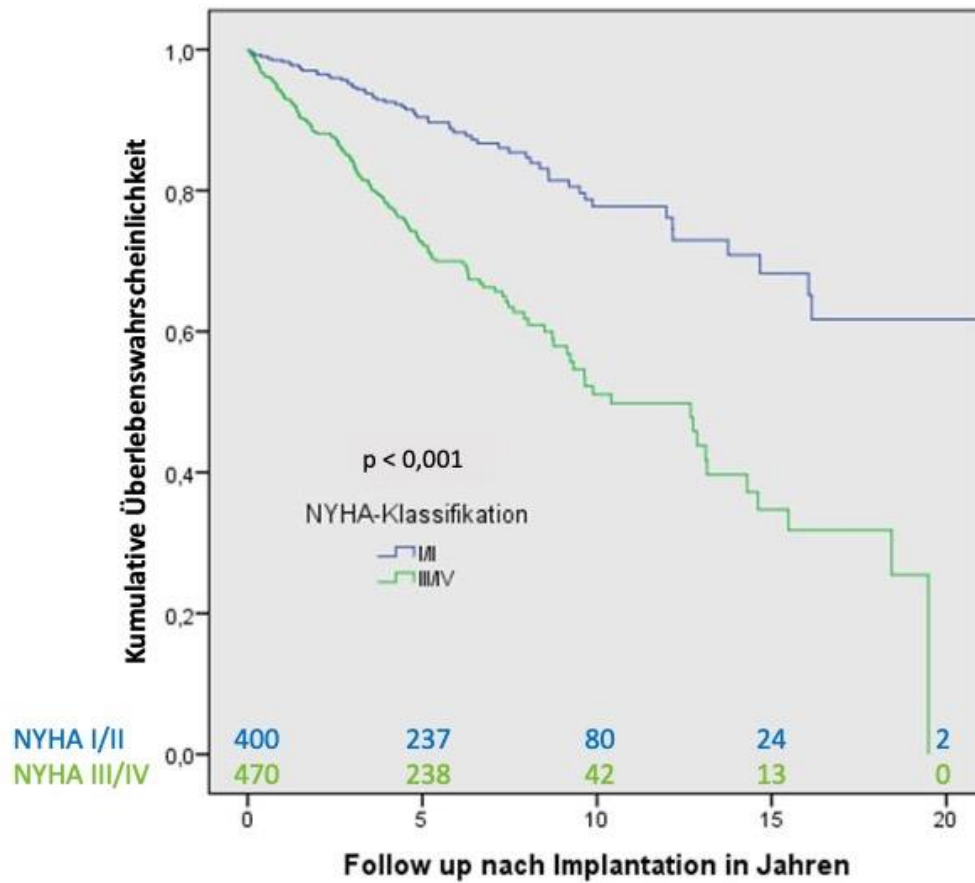


Abbildung 10: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der NYHA-Klassifikation

Die entsprechende Grafik präsentiert das kumulative Überleben von Patienten mit Dyspnoe vom Schweregrad NYHA I oder II und solchen mit Dyspnoe vom Schweregrad NYHA III oder IV (Abbildung 10). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Überlebensunterschied ($p < 0,001$) zugunsten der Patienten mit Dyspnoe vom Schweregrad NYHA I oder II.

3.3.2.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

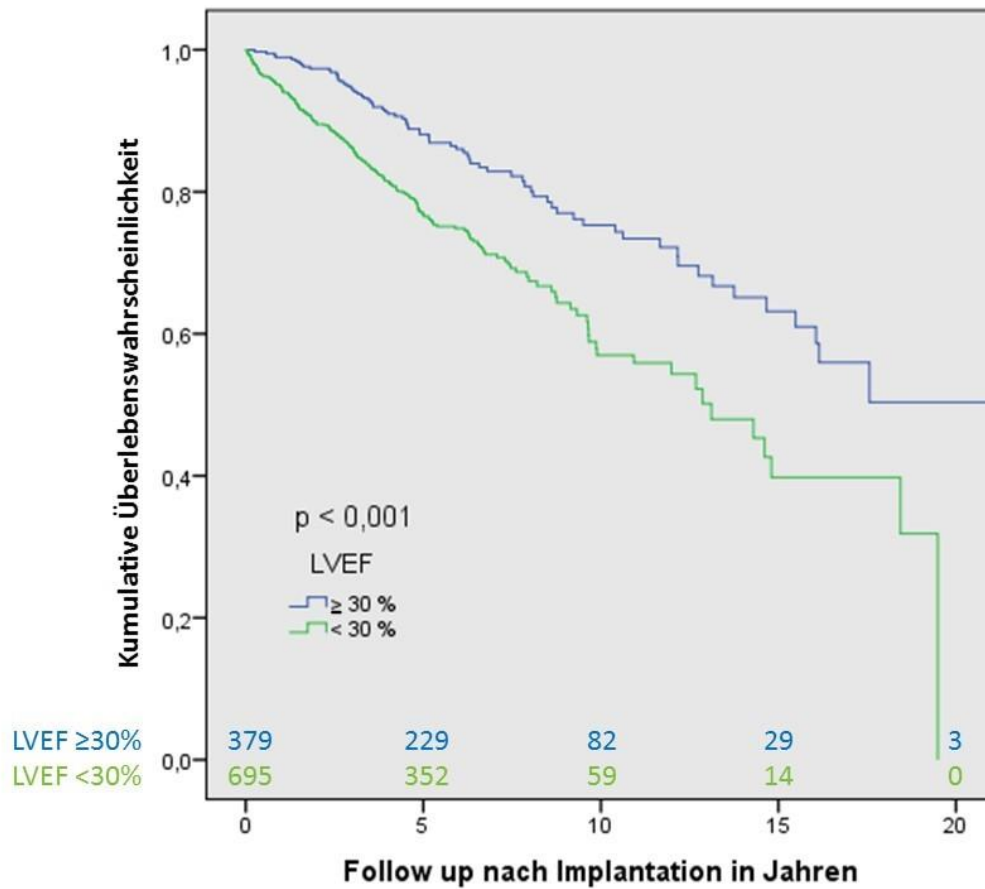


Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Die Grafik zeigt das kumulative Überleben in Abhängigkeit von der bei 30% dichotomisierten LVEF (Abbildung 11). Es zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) von Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$ im Vergleich zu denen mit einer LVEF $< 30\%$.

3.3.2.5 QRS-T-Winkel

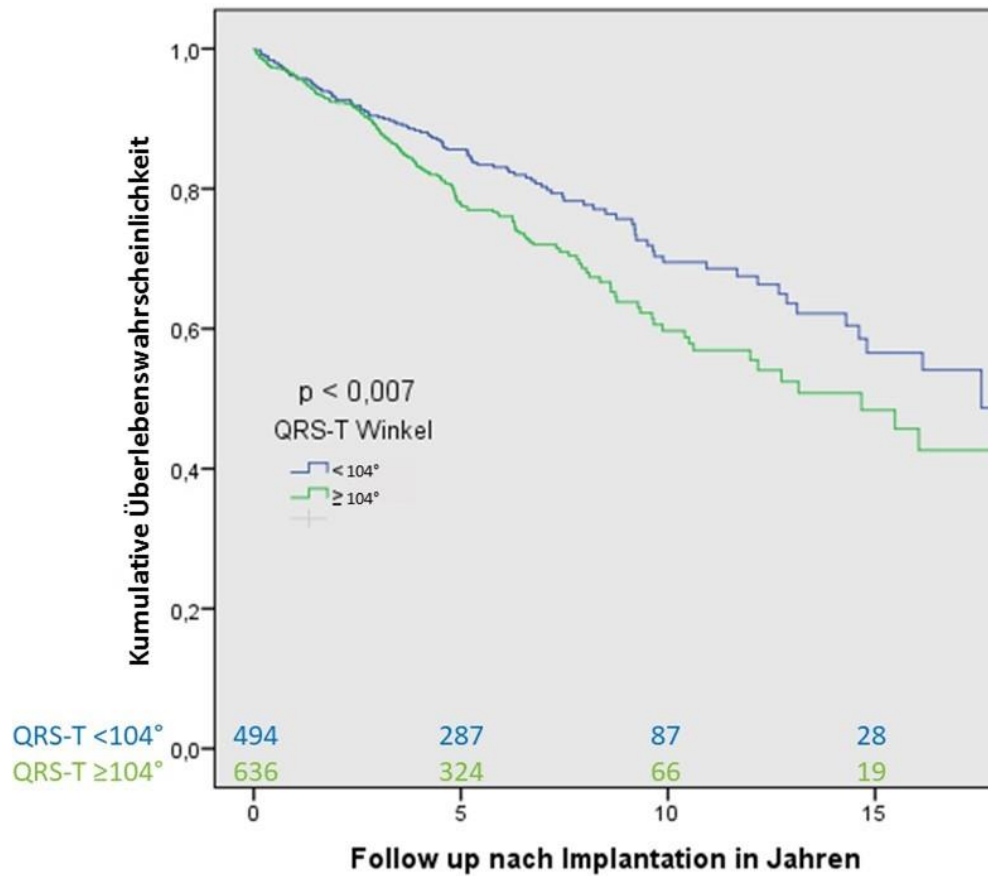


Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom QRS-T-Winkel

Die Patienten wurden anhand des Mittelwertes des QRS-T-Winkels in zwei Gruppen aufgeteilt. Der Mittelwert des Gesamtkollektivs lag bei 104° . Die erste Gruppe bildete sich aus 494 Patienten mit einem QRS-T-Winkel $< 104^\circ$, die zweite Gruppe bestand aus 636 Patienten mit einem QRS-T-Winkel $\ge 104^\circ$. Der Überlebensvorteil von Patienten mit einem QRS-T-Winkel $< 104^\circ$ war statistisch signifikant ($p < 0,007$). Nach 10 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem QRS-T-Winkel $< 104^\circ$ bei 69,4% und die der Risikogruppe von Patienten mit einem QRS-T-Winkel $\ge 104^\circ$ bei 59,8% (Abbildung 12).

3.3.2.6 PQ-Zeit

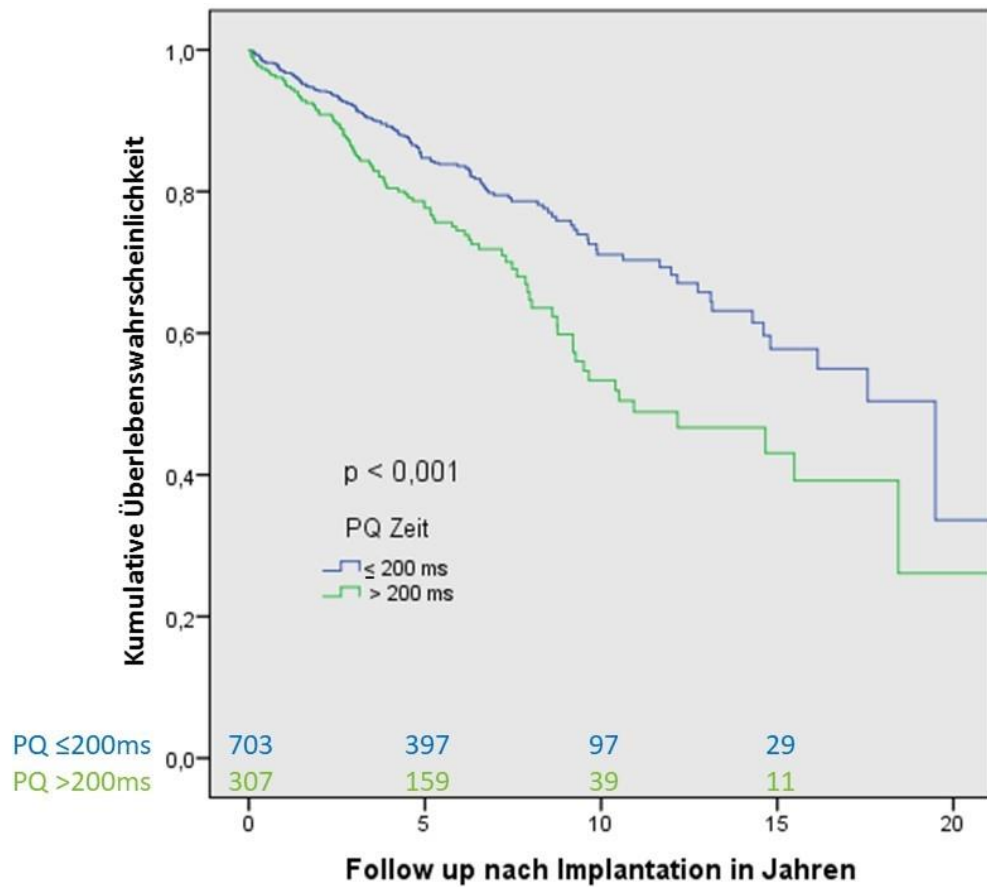


Abbildung 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PQ-Zeit

Die Grafik stellt das kumulative Überleben in Abhängigkeit von der PQ-Zeit dar (Abbildung 13). Die Dichotomisierung der Patienten erfolgte bei 200 ms, woraus sich 703 Patienten mit $PQ \leq 200$ ms und 307 Patienten mit $PQ > 200$ ms ergaben. Es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil für die Patienten mit $PQ \leq 200$ ms ($p < 0,001$). Nach 10 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit für diese Patienten bei 71,0%, für Patienten mit $PQ > 200$ ms dagegen bei nur 53,4%.

3.3.2.7 QTc-Zeit

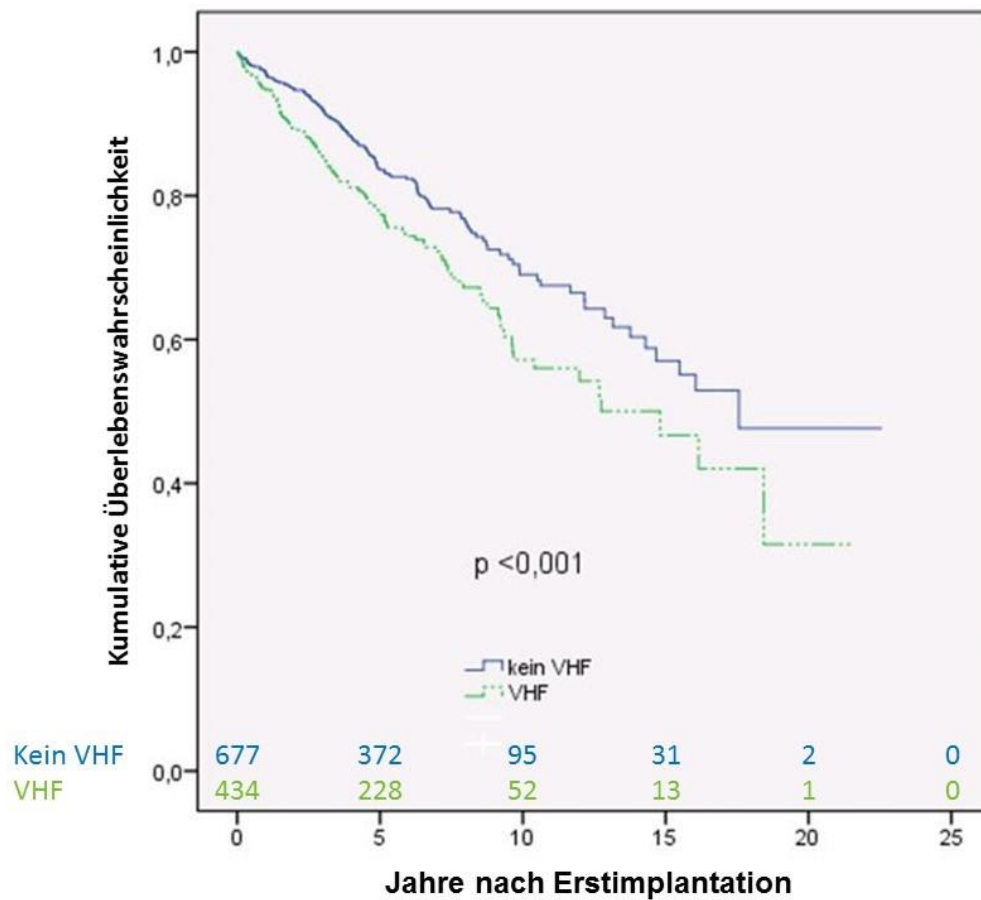


Abbildung 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der QTc-Zeit

Die Grafik stellt das kumulative Überleben in Abhängigkeit von der QTc-Zeit dar (Abbildung 14). Der Mittelwert des Patientenkollektivs lag bei 451 ms, so dass zwei Patientengruppen gebildet wurden: eine Gruppe mit $QTc < 451$ ms ($n = 590$) und eine Gruppe mit $QTc \geq 451$ ms ($n = 558$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit $QTc < 451$ ms ($p < 0,001$). Deren Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren lag bei 73,8%, die der Patienten mit $QTc \geq 451$ ms dagegen bei lediglich 53,1%.

3.3.3 Finale multivariable Cox-Regression für die Zielgröße Mortalität

Tabelle 7: Unabhängige Prädiktoren für das Zielereignis Mortalität

<i>Variable</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	1,05 (1,02 – 1,07)	0,001
COPD	2,17 (1,30 – 3,64)	0,003
Diuretika	2,45 (1,21 – 4,94)	0,013
TCRT > -0,71	1,76 (1,06 – 2,94)	0,03

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HR = *hazard ratio*; TCRT = Gesamter Cosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren.

Bei den für die Zielgröße Mortalität univariat statistisch signifikanten Variablen resultierten in der multivariablen Cox-Regression mit Rückwärts-Selektion vier voneinander unabhängige Prädiktorvariablen (Tabelle 7). (1) Das Alter war statistisch signifikant mit der Mortalität assoziiert, hier in dem Sinne, dass das Risiko zu versterben pro 1 Jahr Alterszunahme um 5% steigt (*hazard ratio* = 1,05). (2) Patienten mit einer COPD hatten ein um den Faktor 2,17 höheres Risiko zu versterben als Patienten ohne COPD. (3) Die Einnahme eines Diuretikums ging mit einem 2,45-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einher. (4) Patienten, bei denen ein TCRT-Wert > -0,71 erhoben wurde, hatten ein um den Faktor 1,76 erhöhtes Mortalitätsrisiko.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden prognostische Variablen nach einer ICD-Implantation erhoben, um Aussagen zur Schockinzidenz und zur Gesamtmortalität treffen zu können. Die wichtigsten Befunde dieser Untersuchung sind einerseits, dass sich ein Long-QT-Syndrom, ein Myokardinfarkt in der Anamnese sowie eine Round-LD > 34 als unabhängige Prädiktoren für ein Schockereignis herausstellten. Zum anderen ergaben sich als unabhängige Prädiktoren für die Zielgröße Mortalität die Variablen Patientenalter, eine COPD in der Anamnese, die Diuretikaeannahme und ein Wert des TCRT $> -0,71$.

4.1 Prädiktoren für ein Schockereignis

Die Vordiagnose Long-QT-Syndrom geht mit einem 8,3-fach erhöhtem Risiko für ein Schockereignis einher, also für ein potentiell lebensbedrohliches Ereignis, das durch einen ICD-Schock terminiert wurde. Daher stellt diese Diagnose, wie in den Leitlinien bereits aufgezeigt, eine klare Indikation für eine ICD-Implantation dar (Jung et al. 2006). Anzumerken ist aber auch, dass sich in dieser Arbeit lediglich 8 Patienten mit dieser Diagnose befinden und daher das Risiko mit einem relativ breiten CI (2,3% bis 29,7%) einhergeht.

Ein bereits abgelaufener Myokardinfarkt ist der zweite unabhängig prädiktive Parameter für einen ICD-Schock, mit einem fast 2,5-fach erhöhtem Risiko gegenüber Patienten ohne Myokardinfarkt in der Anamnese. Die Folge eines Myokardinfarktes ist zumeist eine ventrikuläre Narbe im Bereich der Ischämie.

Als dritte unabhängig prädiktive Variable stellte sich eine Round-LD > 34 heraus. Patienten, bei denen der Schwellenwert von 34 überschritten wurde, hatten ein doppelt so hohes Risiko (*hazard ratio* = 2,01) einen ICD-Schock zu erleiden wie Patienten mit einer Round-LD ≤ 34 .

4.2 Prädiktoren für Mortalität

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit an ICD-Patienten ergab, dass das Risiko zu versterben pro 1 Jahr Alterszunahme um 5% steigt (*hazard ratio* = 1,05). Dieses Ergebnis unterstreicht die Validität der Arbeit.

Des Weiteren zeigte sich, dass eine COPD in der Anamnese mit einem mehr als zweifach erhöhten Risiko (*hazard ratio* = 2,17) zu versterben assoziiert ist. Die pulmonale Druckerhöhung im Lungenkreislauf geht mit einer zusätzlichen intrakardialen Belastung

einher. Patienten mit einer COPD zeigten daher in einer Vielzahl von Studien eine erhöhte Mortalität (Berry und Wise 2010).

Das um den Faktor 2,45 erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten, die ein Diuretikum einnehmen, reflektiert vermutlich die Medikation einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Bereits in der Arbeit von Thibodeau et al. (2008) wird die Behandlung mit einem Schleifendiuretikum mit einer Verdopplung des Risikos zu versterben nachgewiesen. Assoziiert beschrieben wird dieses Ergebnis auch mit der Tatsache, dass die Grunderkrankung einer Herzinsuffizienz maßgeblich für dieses Resultat zu bewerten ist.

Zuletzt steht der Parameter für TCRT als unabhängige prädiktive Variable für die Mortalität. Dies zeigt sich mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 1,76 für Patienten, bei denen der Wert $> -0,71$ liegt. Patienten, bei denen TCRT kleiner oder gleich dem Schwellenwert ist, haben daher ein geringeres Risiko zu versterben.

4.3 Klinische Bedeutung

Die Diagnose eines Long-QT-Syndroms mit der Gefahr von Rhythmusstörungen deckt sich mit den klinischen Erfahrungen und auch retrospektiven Langzeituntersuchungen (Mönnig et al. 2005). Daher sind sie auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Implantation eines ICD aufgenommen (Jung et al. 2006).

Wie bereits erwähnt ist der Myokardinfarkt in der Anamnese als Prädiktor für einen ICD-Schock, oft aufgrund einer lokalisierten myokardialen Ischämie, anzusehen. Diese myokardiale Region kann lebensbedrohliche Rhythmusereignisse auslösen. Hierbei sind bei ischämischer Genese zwei häufige Muster als Auslöser verantwortlich: (1) Ventrikuläre Tachyarrhythmien ausgelöst durch eine akute Myokardischämie und (2) ventrikuläre Tachyarrhythmien in Zusammenhang mit einem anatomischen Substrat ohne aktive oder klinisch offensichtliche Myokardischämie (Huikuri et al. 2001). Grundlage für die Annahme sind die Daten der MADIT-II-Studie, die ausschließlich Postinfarktpatienten einschloss (Moss et al. 2002). Analog zum vorliegenden Ergebnis kommt auch die Studie um Blumer et al. (2009) zu dem Schluss, dass Patienten nach einem Myokardinfarkt und einer LVEF $> 35\%$ in der Spätphase vermehrt adäquate ICD-Schocks erhalten. Erklärt wird diese Therapie aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung und somit einer Veränderung des myokardialen Gewebes.

Eine Studie von Zabel et al. hat 2000 mit einer Population von 280 Patienten nach Myokardinfarkt festgestellt, dass eine niedrige Round-LD mit weniger Ereignissen einhergeht. Das Ergebnis dieser Arbeit bestätigt diese Theorie im Umkehrschluss. Im Falle eines Wertes für die Round-LD > 34 besteht eine zweifach erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein Schockereignis zu erleiden. Nicht nur die unterschiedliche Fallzahl sondern auch die Tatsache, dass das gesamte Patientenkollektiv aus ICD-Trägern bestand, lässt erhoffen, dass weitere Studien diesbezüglich durchgeführt werden, um erweiterte Aussagen auch in Leitlinien und Implantationsvorgaben zu erhalten.

Selbsterklärend ist das Patientenalter ein prädiktiver Faktor für Mortalität. Schaer et al. (2014) haben in ihrer Arbeit für ICD-Patienten, bei einer vergleichbar großen Gruppe von 1032 Patienten, ein einfaches Risikomodell erstellt, das für Patienten mit primärpräventivem ICD und ischämischer Kardiomyopathie die Mortalitätswahrscheinlichkeit vorhersagt. Als Faktoren wurden wie auch in dieser Untersuchung das Alter (> 70 Jahre), die QRS-Breite (> 120 ms), das VHF, eine glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1.73 m² und ein NYHA-Status $> II$ untersucht. Erfüllte ein Patient die Kriterien mehrerer o. g. Risikofaktoren, so wurde ihm eine verminderte Lebenserwartung gegenüber einem Patienten ohne Risikofaktoren vorausgesagt. In dieser Arbeit decken sich die univariaten Ergebnisse signifikant mit diesem Modell. Die Vordiagnose einer COPD wurde von Schaer et al. (2014) nicht untersucht. Da die COPD auch in der vorliegenden Studie in der multivariablen Analyse bestehen blieb, wäre die Einbindung in einen optimierten Mortalitätsrisiko-Score eine sinnvolle Ergänzung. Bilchick et al. entwickelten im Jahr 2012 bereits in einer großen Studie eine erweiterte Version mit kongruenten Ergebnissen zur vorliegenden Analyse. Sie beachteten auch die COPD und den Diabetes mellitus, um die Sterblichkeitsrate bei mehr als 45.000 ICD-Patienten zu bestimmen. Bezüglich der Vordiagnose einer COPD ist letztlich in dieser Untersuchung die Indikationsstellung einer ICD-Implantation zu hinterfragen. Es bleibt unklar, ob diese überhaupt von einem ICD profitieren, da die Diagnose COPD in der Anamnese ein Prädiktor für allgemeine Mortalität ist, jedoch nicht für ein Schockereignis. Es bleibt die Frage, ob die allgemeine Mortalität von COPD-Patienten generell höher ist als die Mortalität aufgrund einer arrhythmogenen und somit kardialen Ursache. Jedoch zeigen nicht nur Naksuk et al. (2013), dass für COPD-Patienten eine erhöhte Schockinzidenz besteht, auch Razak et al. (2010) bewiesen durch ihre Untersuchung den Überlebensvorteil von COPD-Patienten nach ICD-Implantation.

Das prädiktive Ergebnis der Diuretikaeannahme für Mortalität ist komplizierter zu bewerten und muss in Assoziation mit der Grunderkrankung gesehen werden. In der vorliegenden Arbeit bleiben der erhöhte NYHA-Status sowie die Kardiomyopathie nicht in der finalen multivariablen Analyse bestehen. Erklärend für die Unabhängigkeit der Diuretikaeannahme ist die therapeutische Breite. Diuretika werden nicht nur im Rahmen einer schweren Herzinsuffizienz, sondern beispielsweise auch bei Nierenfunktionsstörungen im Endstadium eingesetzt, so dass sich die Prädiktion der Mortalität auf die Grunderkrankung der Patienten bezieht.

Als Prädiktor für Mortalität galt TCRT bereits in früheren Arbeiten (Tse et al. 2018; Zabel et al. 2000). Ein TCRT oberhalb des Medians von -0,71 ist auch in dieser Arbeit prädiktiv für Mortalität. Die Verwendung dieses Parameters beschreiben Tse et al. (2018) als deutlich zuverlässiger als die traditionellen EKG-Parameter, da sie Vorteile im Rahmen der ventrikulären Vektorkardiographie bieten. Erwähnt werden verminderte Anfälligkeit für objektive Verzerrung, elektrische Geräuschunterdrückung, Probleme der Definierbarkeit und bessere Reproduzierbarkeit.

Da in dieser Arbeit lediglich prädiktive Parameter für die Zielgrößen Mortalität und Schockereignis untersucht wurden, gilt es zu untersuchen, ob ein TCRT-Wert auch prognostisch für kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Ischämie sein kann.

4.4 Limitationen der Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit ist die Analyse von retrospektiven Daten, resultierend aus fehlenden Informationen, beispielsweise zum Todesdatum einiger Patienten oder auch zu wechselnden Therapien in der Nachbetreuung. Zusätzlich sollte beachtet werden, dass es sich bei den erhobenen Echokardiographie- und EKG-Daten um Momentaufnahmen zum Zeitpunkt der Implantation handelt, die stark variieren können.

Einigen Patienten dieser Untersuchung wurde ein ICD bereits in den frühen 90er-Jahren implantiert. Zu diesem Zeitpunkt beschränkten sich die Studien auf sekundärprophylaktisch behandelte Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt überlebt haben. Erst in späteren Jahren sollte Patienten primärprophylaktisch ein ICD implantiert werden. Zuletzt ist die überwiegende Anzahl der Patienten in dieser Untersuchung männlich, so dass die Ergebnisse nicht sicher weibliche Patienten repräsentieren.

4.5 Schlussfolgerungen

Die Therapie mit einem ICD ermöglicht eine Prävention des plötzlichen Herztodes bei ausgewählten Risikopatienten. Ziel der vorliegenden Untersuchung von 1158 Patienten, denen in den Jahren 1989 bis 2010 ein ICD im Universitätsklinikum Göttingen implantiert wurde, war die Bestimmung von Prädiktoren für Schockereignis und Mortalität. Besonderes Interesse galt spezifischen EKG-Parametern, die die elektrische Aktion des Herzens während der Repolarisations- und Depolarisationsphasen detaillierter beschreiben.

Als prädiktiv für einen ICD-Schock stellen sich in dieser Arbeit ein Myokardinfarkt in der Anamnese, ein Long-QT-Syndrom und ein Wert für die Round-LD > 34 heraus. Prädiktiv für die Zielgröße Mortalität waren das Patientenalter, COPD in der Anamnese, die Einnahme von Diuretika und ein TCRT-Wert $> -0,71$.

Die prospektive Validierung dieser Befunde steht aus.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Aussagen zu Mortalität und adäquaten Ereignissen eines Patienten mit Implantierbarem Cardioverter-Defibrillator sind oft Ziel von Untersuchungen. Prädiktive Parameter für Intervalle eines Elektrokardiogramms und spezifische T-Wellenmorphologien sind jedoch zumeist nur in einer Population ohne Patienten mit einem Implantierbaren Cardioverter-Defibrillator beschrieben worden.

Fragestellung: Existieren prädiktive Parameter für Patienten mit einem Implantierbaren Cardioverter-Defibrillator, mit denen die Vorhersage eines Schockereignisses oder die Abschätzung des Mortalitätsrisikos möglich ist? Wie verhalten sich die neuen Variablen der T-Wellenmorphologie mit ihrer Vorhersage zu den bekannten Risikofaktoren bezüglich Schockereignis und Mortalität?

Methode: In dieser Arbeit wurden 1158 Patienten eingeschlossen, bei denen im Universitätsklinikum Göttingen in der Zeit vom 04.12.1989 bis zum 01.10.2010 ein Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator implantiert und zusätzlich im Verlauf mindestens ein Elektrokardiogramm geschrieben wurde. Neue spezifische Parameter der T-Wellenmorphologie wie die T-Wellendispersion und der Gesamtcosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren wurden für 708 Patienten berechnet.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 64 ± 13 Jahre; 80,7% waren Männer. Insgesamt erlitten 332 Patienten (28,7%) eine oder mehrere Schockabgaben. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 286 Patienten (24,7%), 863 Patienten (74,5%) lebten nachweislich zum Endpunkt der Datenaufnahme. In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten sich für die Zielgröße Schockereignis ein Myokardinfarkt in der Anamnese, ein Long-QT-Syndrom und eine Dispersion der T-Wellen-Schleife > 34 als unabhängige Risikofaktoren. Für die Zielgröße Gesamtmortalität waren die Vordiagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, das Patientenalter, eine Diuretikaeneinnahme und ein Gesamtcosinus aller Winkel zwischen QRS- und T-Vektoren $> -0,71$ unabhängige Risikofaktoren.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Arbeit wurden für ein Patientenkollektiv mit Implantierbarem Cardioverter-Defibrillator prädiktive Variablen für die Zielgrößen Schockereignis und Mortalität erstellt. Klinische Variablen und insbesondere spezielle

Parameter der T-Wellenmorphologie gingen in diese Analysen mit ein. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage weiterer Studien.

6 Literaturverzeichnis

Medical Advisory Secretariat (2005): Implantable Cardioverter Defibrillators. Prophylactic Use: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 5, 1–74

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL et al. (2002): Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346, 1845–1853

Acar B, Yi G, Hnatkova K, Malik M (1999): Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. *Med Biol Eng Comput* 37, 574–584

Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH (2002): Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 105, 1453–1458

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G et al. (2005): Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 352, 225–237

Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD (1994): QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343, 327–329

Belloch JA, Guillem MS, Climent A, Millet J, Husser D, Bollman A (2007): Comparison of different methods for the derivation of the vectorcardiogram from the ECG and morphology descriptors. *2007 Computers in Cardiology*, 435–438

Berry CE, Wise RA (2010): Mortality in COPD: Causes, Risk Factors, and Prevention. *COPD* 7, 375–382

Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A (2012): Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 60, 1647–1655

Blumer J, Wolber T, Hellermann J, Holzmeister J, Binggeli C, Duru F, Brunckhorst C (2009): Predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy during long-term follow-up of patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 50, 313–321

Böcker D, Bänsch D, Heinecke A, Weber M, Brunn J, Hammel D, Borggrefe M, Breithardt G, Block M (1998): Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation* 98, 1636–1643

Böcker D, Block M, Isbruch F, Wietholt D, Hammel D, Borggrefe M, Breithardt G (1993): Do patients with an implantable defibrillator live longer? *J Am Coll Cardiol* 21, 1638–1644

Borleffs CJW, Scherptong RW, Man SC, van Welsenes GH, Bax JJ, van Erven L, Swenne CA, Schalij MJ (2009): Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 548–554

Brendorp B, Elming H, Jun L, Kober L, Malik M, Jensen GB, Torp-Pedersen C (2001): QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 103, 831–835

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, de Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, et al. (2004): Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 350, 2140–2150

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G (1999): A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 341, 1882–1890

Chang HY, Yin WH, Lo LW, Lin YJ, Chang L, Hu YF, Feng AN, Chiang MC, Young MS, Chang CY et al. (2013): The utilization of twelve-lead electrocardiography for predicting sudden cardiac death after heart transplantation. *Int J Cardiol* 168, 2665–2672

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005): The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352, 1539–1549

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B (2000): Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation* 101, 1297–1302

Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990): QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63, 342–344

de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE (1999): Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20, 278-284

Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, Buxton AE, Chen PS, Estes M, Jouven X et al. (2010): Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 122, 2335–2348

Gang Y, Hnatkova K, Mandal K, Ghuran A, Malik M (2004): Preoperative electrocardiographic risk assessment of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15, 1379–1386

Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML; MADIT-II Investigators (2008): Risk Stratification for Primary Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 51, 288–296

Gotsman I, Keren A, Hellman Y, Banker J, Lotan C, Zwas DR (2013): Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 111, 1452–1459

Gray B, Ingles J, Medi C, Semsarian C (2013): Prolongation of the QTc Interval Predicts Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapies in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 1, 149–155

Haigney MC, Zareba W, Nasir JM, McNitt S, McAdams D, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Moss AJ (2009): Gender differences and risk of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 6, 180–186

Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB (1992): Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 86, 1376–1382

Hnatkova K, Ryan SJ, Bathen J, Acar B, Batchvarov V, Hoium HH, Malik M (2001): T-wave morphology differences between patients with and without arrhythmic complication of ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 34, 113–117

- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ (2001): Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 345, 1473–1482
- Jayachandran JV, Zipes DP (2003): Say no to primary prophylaxis with implantable cardioverter-defibrillators in asymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 41, 1713–1715
- Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J (2006): Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 95, 696–708
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A et al. (2004): Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 350, 2151–2158
- Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, Hofman A, van der Kuip DA, Witteman JC (2003): Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J* 24, 1357–1364
- Kim SG, Fisher JD, Choue CW, Gross J, Roth J, Ferrick KJ, Brodman R, Furman S (1992): Influence of left ventricular function on outcome of patients treated with implantable defibrillators. *Circulation* 85, 1304–1310
- Kors JA, Kardys I, van der Meer IM, van Herpen G, Hofman A, van der Kuip DA, Witteman JC (2003): Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population. *J Electrocardiol* 36, 113–114
- Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R (2000): Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102, 748–754
- Lelakowski J, Rydlewska A, Majewski J, Bednarek J, Zabek A, Malecka B, Pudlo J (2012): Influence of increased mean heart rate at rest on mortality and ventricular tachycardia resulting in adequate intervention in patients after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Przegl Lek* 69, 1194–1198
- Lemmert ME, de Vreede-Swagemakers JJ, Eurlings LW, Kalb L, Crijns HJ, Wellens HJ, Gorgels AP (2012): Electrocardiographic predictors of out-of-hospital sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 109, 1278–1282
- Maeder MT, Ammann P (2013): Changes in BNP and QTc for prediction of sudden death in heart failure. *Future Cardiol* 9, 317–320

Malik M, Acar B, Gang Y, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ (2000): QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11, 835–843

Malik M, Batchvarov VN (2000): Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 36, 1749–1766

Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE et al. (1980): Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 303, 322–324

Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P (1992): Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol* 20, 1180–1186

Mönnig G, Köbe J, Löher A, Eckardt L, Wedekind H, Scheld HH, Haverkamp W, Milberg P, Breithardt G, Schulze-Bahr E et al. (2005): Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: a long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2, 497–504

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D et al. (1996): Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 335, 1933–1940

Moss AJ, Zareba W, Hall W, Jackson, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002): Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 346, 877–883

Naksuk N, Kunisaki KM, Benditt DG, Tholakanahalli V, Adabag S (2013): Implantable cardioverter-defibrillators in patients with COPD. *Chest* 144, 778–783

Ono T, Saitoh H, Itakura S, Tateoka K, Ono I, Hnatkova K, Kobayashi Y, Takayama M, Atarashi H, Katoh T et al. (2006): Characteristics of a new repolarization descriptor substituted for T-wave morphology analysis in patients with cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ J* 70, 1322–1326

Otaki Y, Takahashi H, Watanabe T, Kadowaki S, Narumi T, Honda Y, Hasegawa H, Honda S, Funayama A, Nishiyama S et al. (2014): Electrocardiographic left ventricular hypertrophy

Cornell product is a feasible predictor of cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 103, 275–284

Pavri BB, Hillis MB, Subacius H, Brumberg GE, Schaechter A, Levine JH, Kadish A (2008): Prognostic value and temporal behavior of the planar QRS-T angle in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 117, 3181–3186

Perkiomaki JS, Hyytinen-Oinas M, Karsikas M, Seppanen T, Hnatkova K, Malik M, Huikuri HV (2006): Usefulness of T-wave loop and QRS complex loop to predict mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 97, 353–360

Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, Havulinna AS, Jula A, Tikkanen JT, Väänänen H, Nieminen MS, Huikuri HV, Newton-Cheh C et al. (2013): Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and T-wave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6, 690–696

Razak E, Kamireddy S, Saba S (2010): Implantable cardioverter-defibrillators confer survival benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 33, 1125–1130

Schaer BA, Kuhne MS, Blatter D, Osswald S, Sticherling C (2014): Application of a mortality risk score in a general population of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD). *Heart* 100, 487–491

Shi B, Ferrier KA, Sasse A, Harding SA, Larsen PD (2014): Correlation between vectorcardiographic measures and cardiac magnetic resonance imaging of the left ventricle in an implantable cardioverter defibrillator population. *J Electrocardiol* 47, 52–58

Shi B, Harding SA, Jimenez A, Larsen PD (2013): Standard 12-lead electrocardiography measures predictive of increased appropriate therapy in implantable cardioverter defibrillator recipients. *Europace* 15, 892–898

Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F (2003): Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 41, 1707–1712

The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators (1997): A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med* 337, 1576-1583

Thibodeau JB, Pillarisetti J, Khumri TM, Jones PG, Main ML (2008): Mortality rates and clinical predictors of reduced survival after cardioverter defibrillator implantation. *Am J Cardiol* 101, 861–864

Tse G, Gong M, Wong CW, Chan C, Georgopoulos S, Chan YS, Yan BP, Li G, Whittaker P, Ciobanu A et al. (2018): Total cosine R-to-T for predicting ventricular arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 23, e12495

Voulgari C, Tentolouris N (2009): Assessment of the Spatial QRS-T Angle by Vectorcardiography: Current Data and Perspectives. *Curr Cardiol Rev* 5, 251–262

Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, Wiesfeld AC, Bakker PF, Robles de Medina EO (1995): Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 91, 2195–2203

Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, Chun S, Wang P (2005): Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm* 2, 73–78

Zabel M, Acar B, Klingenheden T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M (2000): Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 102, 1252–1257

Zabel M, Klingenheden T, Franz MR, Hohnloser SH (1998): Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 97, 2543–2550

Zabel M, Malik M (2002): Practical Use of T Wave Morphology Assessment. *Card Electrophysiol Rev* 6, 316–322

Zabel M, Malik M, Hnatkova K, Papademetriou V, Pittaras A, Fletcher RD, Franz MR (2002): Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. *Circulation* 105, 1066–1070

Danksagung

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Markus Zabel für die Möglichkeit, diese Arbeit anzunehmen. Zudem möchte ich mich bei den Betreuern Herrn PD Dr. med. Marc Dorenkamp und Herrn PD Dr. med. Joachim Seegers für die Betreuung im Rahmen der Datenerhebung bedanken.

Außerdem gilt ein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck, der mich dabei unterstützt hat, meine Promotionsarbeit zu Ende zu führen. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Michael Schlüter, der mich in dieser Zeit gefordert und gefördert hat.

Zuletzt möchte ich Aylin geb. Kuyucu für ihre Geduld und insbesondere ihre Loyalität danken.