

Aus der Klinik für
Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Klinische Relevanz nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien
bei Patienten mit primärprophylaktisch implantierbarem
Cardioverter-Defibrillator**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sophie Zielke
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Diyar Saeed

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hisaki Makimoto, MD, PhD; Sophie Zielke; Lukas Clasen, MD; Tina Lin; Shqipe Gerguri, MD; Patrick Müller, MD; Jan Schmidt, MD; Alexandru Bejinariu, MD; Muhammed Kurt, MD; Christoph Brinkmeyer, MD; Manuel Stern, MD; Malte Kelm, MD; Alexander Fürnkranz, MD (2020), Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients. European journal of medical research, 25 (1). (1)

Zusammenfassung

Die klinische Relevanz von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (nsVT) bei Patienten mit primärprophylaktisch implantierbarem Cardioverter-Defibrillator (ICD) ist aktuell noch unzureichend geklärt. Bisherige Studien dazu sind limitiert, jedoch konnte bereits unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine Verringerung von ventrikulären Arrhythmien gezeigt werden. Patienten mit einem ICD aus primär-oder sekundärprophylaktischer Indikation haben allerdings weiterhin eine schlechte Prognose. Ziel dieser Arbeit ist es die prognostische Relevanz von asymptomatischen nsVT bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie (NICM) und primärprophylaktisch implantierten ICD zu untersuchen.

Es wurden 157 Patienten (66 ± 12.1 Jahre; 135 männlich) mit einem primärprophylaktischen ICD und ohne vorherigen adäquaten ICD-Therapieabgaben eingeschlossen, die sich von Januar bis Mai 2015 in der ICD Ambulanz am Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen in Abhängigkeit davon, ob nsVT innerhalb sechs Monate vor dem Einschlusszeitraum vorlagen. Den primären Endpunkt der Studie stellten adäquate ICD Therapien (AIT) dar. Ungeplante Hospitalisierungen in Folge einer dekompensierten Herzinsuffizienz (HI) sowie Tod stellten die sekundären Endpunkte dar.

Bei 51 Patienten (32%) konnten vorangegangene nsVT innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Studie verzeichnet werden. Die durchschnittliche *follow-up* Zeit nach dem Einschluss betrug 1011 Tage. 36 Patienten (23%) erfuhren innerhalb des *follow-up* Zeitraums AIT. 32 Patienten (20%) wurden ungeplant hospitalisiert aufgrund einer dekompensierten HI. Patienten mit dokumentierten nsVT zeigten eine deutlich höhere Inzidenz für AIT sowie eine ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten HI im Vergleich zu Patienten ohne nsVT (AIT: 29/51 [57%] vs 7/106 [7%], $P < 0.001$, log-rank; Hospitalisierung bei dekompensierter HI: 16/51 [31%] vs 16/106 [15%], $P = 0.043$, log-rank). Mit Hilfe der Cox Regression konnte dargestellt werden, dass nsVT unabhängig AIT vorhersagen konnte ($P < 0.0001$). Dauer und Häufigkeit der nsVT konnten als zusätzliche prognostisch relevante Faktoren für AIT identifiziert werden (Anzahl der nsVT 5.6 ± 6.4 vs 0.5 ± 1.6 innerhalb der 6 Monate vor Studieneinschluss, $P < 0.0001$; Dauer der nsVT 6.4 ± 5.4 vs 0.7 ± 1.8 Sekunden, 18.6 ± 15.6 vs 2.0 ± 5.3 Schläge, $P < 0.0001$). Die Subgruppenanalyse von Patienten mit ICM und NICM zeigte keinen Unterschied im Hinblick auf das Auftreten von nsVT als prognostischen Marker für AIT ($P < 0.0001$, $P = 0.020$). NsVT als prognostischer Marker für eine ungeplante Hospitalisierung als Folge einer dekompensierten HI konnte ausschließlich für die Subgruppe der ICM Patienten identifiziert werden ($P = 0.003$).

Das Auftreten von nsVT bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und primärprophylaktisch implantiertem ICD korreliert mit einem vermehrten Auftreten von AIT und stellt bei Patienten mit einer ICM einen unabhängigen prognostischen Marker für eine ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten HI dar. Zudem sind die Dauer und Häufigkeit der nsVT Episoden mit einer erhöhten Rate von AIT assoziiert.

Abstract

The prognostic implications of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) in patients with a primary prevention implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation remain to be clarified. Studies to date are limited, but a reduction in ventricular arrhythmias has already been demonstrated with optimal heart failure drug therapy. However, patients with an ICD for primary or for secondary prophylactic indications still have a poor prognosis. The aim of this work is to investigate the prognostic significance of asymptomatic nsVT in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) or nonischemic cardiomyopathy (NICM) and a primary prevention ICD implantation.

A total of 157 patients were enrolled (66 ± 12.1 years; 135 male) with a primary prevention ICD and without prior adequate ICD interventions who were presented to the ICD outpatient clinic at the University Hospital Düsseldorf from January to May 2015. Patients were divided into two groups depending on whether nsVT was present within six months prior to enrollment. The primary endpoint of the study was adequate ICD therapy (AIT). Unplanned hospitalizations due to decompensated heart failure (HF) and death represented the secondary endpoints. Prior nsVT was recorded in 51 patients (32%) within 6 months before enrollment. The mean follow-up time after enrollment was 1011 days. 36 patients (23%) experienced AIT within the follow-up period. 32 patients (20%) underwent unplanned hospitalization due to decompensated HF. Patients with documented nsVT showed a significantly higher incidence of AIT as well as unplanned hospitalization due to decompensated HF compared with patients without nsVT (AIT: 29/51 [57%] vs 7/106 [7%], $P<0.001$, log-rank; hospitalization for decompensated HF: 16/51 [31%] vs 16/106 [15%], $P=0.043$, log-rank). Cox regression demonstrated that nsVT were an independent predictor of AIT ($P<0.0001$). Duration and frequency of nsVT were also identified as an additional predictor for AIT (number of nsVT 5.6 ± 6.4 vs 0.5 ± 1.6 within the 6 months before study enrollment, $P<0.0001$; duration of nsVT 6.4 ± 5.4 vs 0.7 ± 1.8 seconds, 18.6 ± 15.6 vs 2.0 ± 5.3 beats, $P<0.0001$). Subgroup analysis of patients with ICM and NICM showed that precedent nsVT predicted AIT in both groups. ($P<0.0001$, $P=0.020$). In regard to the secondary endpoint, nsVT only predicted unplanned hospitalization due to decompensated HF for Patient with an ICM ($P=0.003$).

Precedent nsVT in patients with a structural heart disease and primary prevention ICD implantation are an independent predictor of AIT in patients with ICM and NICM; and represent an independent predictor of unplanned hospitalization due to decompensated HF for patients with ICM. In addition, the duration and frequency of nsVT episodes are associated with an increased incidence of AIT.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	adäquate ICD Therapie
AP	Aktionspotential
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATP	<i>Antitachykardes Pacing</i>
AV	Atrioventrikulär
AVNRT	AV Knoten Reentrytachykardie
AVRT	AV Reentrytachykardie
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CPVT	Katecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator
DAD	<i>Delayed After Depolarization</i>
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EAD	<i>Early After Depolarization</i>
EF	Ejektionsfraktion
EGM	Elektrogramme
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HFS	Hochfrequenzstrom
HI	Herzinsuffizienz

HR	Hazard Ratio
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>
HRST	Herzrhythmusstörungen
ICD	Implantierter Kardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
Ik1 Kanal	Kalzium Aktivierter Kalium Kanal 1
INa	Spannungsabhängige Natrium Kanäle
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZ-EKG	Langzeit Elektrokardiogramm
MI	Myokardinfarkt
NICM	Nicht-Ischämische Kardiomyopathie
NSVT	nicht-anhaltende Ventrikuläre Tachykardie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PMVT	Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie
PTBS	Posttraumatisches Belastungssyndrom
PVC	<i>Premature Ventricular Complex</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RyR2	Ryanodin 2 Rezeptor
SCD	<i>Sudden Cardiac Death</i>
sICD	Subkutan Implantierter Kardioverter Defibrillator
SMVT	Symptomatische Monomorphe Ventrikuläre Tachykardie
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
TAA	Tachyarrhythmia Absoluta

TdPT	Torsade de Points Tachykardie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VA	Ventrikuläre Arrhythmie
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VF	<i>Ventricular Fibrillation</i>
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WCD	<i>Wearable Cardioverter Defibrillator</i>
WPW	Wolff-Parkinson-White Syndrom

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Der plötzliche Herztod	1
1.1 Epidemiologie des plötzlichen Herztodes	1
1.2 Ursachen des plötzlichen Herztodes	2
2 Ventrikuläre Tachyarrhythmien	4
2.1 Definition einer Tachyarrhythmie	4
2.2 Mechanismen einer Arrhythmie	4
2.2.1 Abnormale Automatie.....	4
2.2.2 Getriggerte Aktivität.....	5
2.2.3 Reentry.....	6
2.3 Ventrikuläre Extrasystolie	7
2.4 Ventrikuläre Tachykardie	7
2.4.1 Einteilung der Ventrikulären Tachykardie nach ihrer Dauer.....	8
2.4.1.1 Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie.....	8
2.4.1.2 Anhaltende ventrikuläre Tachykardie.....	8
2.4.2 Einteilung der ventrikulären Tachykardie nach ihrer Morphologie	9
2.4.2.1 Monomorphe ventrikuläre Tachykardie.....	9
2.4.2.2 Polymorphe ventrikuläre Tachykardie (PMVT)	10
2.5 Kammerflimmern	12
3 Therapie von ventrikulären Arrhythmien	12
3.1 Therapie der grundlegenden Herzerkrankungen.....	12
3.2 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.....	14
3.3 Antiarrhythmische Medikation.....	16
3.4 Katheterablation.....	19
4 Gap of Evidence – die klinische Relevanz von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien	22
5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	24

Methodik	25
6 Patientenrekrutierung und Erstellung der Studiendatenbank	25
6.1 Einschlusskriterien	25
6.2 Ausschlusskriterien	25
6.3 Erstellen einer Studiendatenbank	26
7 Programmierung der ICD Geräte.....	26
8 Studienregister	27
9 Follow-up.....	28
10 Endpunkte der Studie.....	28
10.1 Primärer Endpunkt.....	28
10.2 Sekundäre Endpunkte	29
11 Statistische Auswertung.....	29
Ergebnisse.....	31
12 Patientenkollektiv	31
13 Präsenz nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien	32
14 <i>Follow-up</i> und Endpunkte.....	33
14.1 Primärer Endpunkt.....	33
14.2 Sekundäre Endpunkte	37
15 Prognoseparameter für adäquate ICD-Therapie.....	40
16 Prognoseparameter für ungeplante Hospitalisierung.....	42
17 Dauer und Inzidenz nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien.....	45
18 Nachbeobachtung der Patienten mit adäquater ICD Therapie.....	49
Diskussion.....	51
19 Historischer Kontext	51
20 Studiendesign	54
21 Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien als unabhängiger prognostischer Marker.....	55

22 Einfluss der Häufigkeit, Dauer und Frequenz nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien	58
23 Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen nsVT und der Progression einer Herzinsuffizienz.....	59
24 Einfluss der ICD-Therapie auf die Morbidität und Mortalität.....	62
25 Limitationen	63
26 Ausblick.....	64
Schlussfolgerung.....	66
Abbildungsverzeichnis.....	67
Tabellenverzeichnis.....	68
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	69

Einleitung

1 Der plötzliche Herztod

Der plötzliche Herztod (SCD) ist in der heutigen Gesellschaft eine der häufigsten Todesursachen und stellt immer noch eine medizinische Herausforderung dar (2). Definiert wird der SCD nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Heart Rhythm Association (EHRA) sowie der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC) und der Heart Rhythm Society (HRS) als ein plötzlich und unerwartet eintretender Tod kardialer Ursache, der innerhalb einer Stunde nach primär einsetzenden klinischen Symptomen bei nicht hospitalisierten Patienten geschieht (3, 4).

1.1 Epidemiologie des plötzlichen Herztodes

Die geschätzte jährliche Inzidenz des SCD liegt bei 4 bis 5 Millionen Todesfällen weltweit pro Jahr, wobei es starke regionale Unterschiede basierend auf der Prävalenz kardiovaskulärer Herzerkrankungen gibt (5). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, jedoch hat sich die *gender* spezifische Prävalenz des SCD in den letzten Jahren zunehmend angenähert (4, 5).

In der 2008 publizierten Studie zur Epidemiologie des SCD machte dieser 5,6% aller Todesfälle aus, wie in der ‚Sudden Unexpected Death Study‘ aus den USA, einer Studie aus Irland und einer kanadischen Studie belegt werden konnte (5-8). Der Trend ist jedoch insgesamt steigend. So veröffentlichte die AHA 2020 ein Update zur Statistik von Herzerkrankungen und Schlaganfällen für die USA. Dabei machte der SCD 2017 in den USA 13,5% aller Todesfälle aus (9). Weitere aktuelle Studien konnten aufzeigen, dass der SCD 15-20% aller Todesfälle weltweit ausmacht (10). Damit stellt der SCD ein weltweites gesundheitliches Problem mit einer hohen Inzidenz dar.

Es ist mit anzuführen, dass auch plötzlich auftretende Ereignisse wie fulminante Lungenembolien, Aortendissektionen oder intrakranielle Blutungen zu

einem plötzlichen Tod führen können. Dabei handelt es sich um ‚einen Nicht-traumatischen, unerwarteten Tod, der bei einer scheinbar gesunden Person innerhalb einer Stunde nach Beginn der Symptome eintritt. Gibt es keine Zeugen, spricht man vom plötzlichen Tod, wenn das Opfer 24 Stunden vor Todeseintritt noch bei guter Gesundheit war‘ (3). So ist nicht jeder plötzliche Tod als SCD zu deklarieren, der SCD stellt jedoch die mit Abstand häufigste Ursache für einen plötzlichen Tod dar (11).

1.2 Ursachen des plötzlichen Herztodes

Der SCD ist in der Regel durch ventrikuläre Tachyarrhythmien bedingt, die auf dem Boden einer kardiologischen Grunderkrankung entstehen, wobei in den meisten Fällen eine strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Hervorzuheben ist, dass der SCD in jedem Lebensalter auftreten kann, in der Mehrzahl der Fälle jedoch die ältere Bevölkerung (>50 Lebensjahr) betrifft. Ein Großteil der Patienten (ca. 75%), die einen SCD erleidet, weist eine koronare Herzerkrankung (KHK) auf (10, 12). Insbesondere bei Frauen ist die KHK als größter Risikofaktor für den SCD zu identifizieren (13). Neben der KHK stellt die Herzinsuffizienz (HI), unabhängig von der Ätiologie dieser (ischämische Kardiomyopathie (ICM) oder nicht ischämische Kardiomyopathie (NICM), den wichtigsten unabhängigen prognostischen Vorhersagefaktor für den SCD dar (14). Insbesondere bei Männern ist die Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion als wichtigster Risikofaktor für den SCD anzusehen (13, 14). Bei jüngeren Patienten (<50. Lebensjahr) stellen die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) als strukturelle Herzerkrankungen, die Myokarditis sowie auch die KHK die häufigsten Ursachen eines SCD dar (15). Bedingt durch die zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankungen können lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien (VT) und Kammerflimmern (VF) entstehen (16, 17). Neben strukturellen Herzerkrankungen können VT und VF, insbesondere bei jüngeren Patienten, auch im Rahmen von angeborenen Ionopathien, wie bspw. dem Brugada Syndrom, dem Long-QT Syndrom oder der catecholaminergen polymorphen VT (CPVT) entstehen und zum SCD führen (10).

Ebenso verhält es sich mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten, die Torsade-de-Points Tachykardien (TdP) induzieren können (18). Die genauen Entstehungsmechanismen von VT werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

Die pulslose elektrische Aktivität sowie Bradyarrhythmien können auch zum SCD führen, nehmen jedoch im Vergleich zu VT und VF eine eher untergeordnete Stellung ein.

Tabelle 1: Ursachen für den plötzlichen Herztod für Patienten über und unter dem 50. Lebensjahr

Patienten >50. Lebensjahr	Koronare Herzerkrankung (KHK), Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	75% - 80%
	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	15% - 20%
	andere (Hypertensive Herzerkrankung, Aorten Stenose, Myokarditis, etc.)	5% - 10%
Patienten <50. Lebensjahr	Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	5% - 30%
	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)	5% - 25%
	Myokarditis	6% - 10%
	Koronare Herzerkrankung (KHK)	5% - 20%
	Koronare Anomalien	2% - 20%
	Herzklappenerkrankungen	5% - 10%
	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	2% - 4%
	Ionopathien (Brugada Syndrom, LQTS, CPVT)	3% - 5%
	andere	3% - 20%

LQTS – *Long-QT-Syndrom*, CPVT – Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie

Inhalte der Tabelle aus Arbeit publiziert durch Isreal et al. (15)

2 Ventrikuläre Tachyarrhythmien

2.1 Definition einer Tachyarrhythmie

Definiert werden Tachyarrhythmien durch eine gestörte Frequenz der Herzschläge, schneller als 100/min. Im Rahmen von Alterungsprozessen, durch erworbene Ursachen am Herzen wie Ischämie oder Inflammation, reversible Ursachen wie pharmakologische Einflüsse, kongenital bei angeborenen Herzfehlern oder idiopathisch ohne erkennbare Ursache kann es zu einer gestörten Erregungsbildung und –Ausbreitung kommen. Dies führt zu verschiedenen ventrikulären Arrhythmien (VA) wie ventrikuläre Extrasystolen (VES), VT, VF und TdP Tachykardien. Sie zählen zu den Bretkomplextachykardien und haben unterschiedliche Entstehungsursachen.

2.2 Mechanismen einer Arrhythmie

Nach aktuellem Kenntnisstand existieren drei Faktoren, welche die elektrophysiologischen Grundlagen von Tachyarrhythmien, insbesondere von VT, darstellen (15, 19).

2.2.1 Abnormale Automatie

Den ersten Faktor stellt die abnormale Automatie dar. Aufgrund eines gestörten Kaliumausstroms in der Phase IV des Aktionspotentials (AP), verbleibt ein erhöhtes Ruhemembranruhepotential der Kardiomyozyten, sodass es zu spontanen repetitiven Depolarisationen kommen kann. Eine Depolarisation ist erst möglich, wenn die spannungsabhängigen Natrium Kanäle (INa) nach der Refraktärperiode AP wieder generieren können. Automatizität findet häufiger im krankhaft veränderten Myokard z.B. bei Fibrose oder Ischämie als im gesunden Myokardgewebe statt. Je häufiger die Depolarisationen entstehen, desto höher ist die Entstehungswahrscheinlichkeit von VT, die in VF degenerieren können. Dabei sind vier Gründe für ein erhöhtes Ruhemembranpotential zu nennen.

Erstens führt eine erhöhte Konzentration von extrazellulärem Kalium dazu, dass der Kaliumausstrom während der Phase IV des AP aufgrund des verschobenen Gradienten nicht mehr richtig stattfinden kann. Zweitens kann eine verminderte Anzahl an I_{K1} Kanälen (Calcium abhängige Kaliumkanäle), vor allem im Rahmen einer Hypokaliämie, ein erhöhtes Ruhemembranpotential verursachen. Drittens führt eine verminderte Leitfähigkeit der I_{K1} Kanäle zu einem erhöhten Ruhemembranpotential. Viertens ist noch die elektrische Beeinflussung benachbarter Myokardzellen über *gap junctions* zu nennen.

2.2.2 Getriggerte Aktivität

Den zweiten Faktor der Arrhythmieentstehung stellen *after depolarizations* durch die sogenannte getriggerte Aktivität dar. Dabei handelt es sich um Nachdepolarisationen, die durch eine veränderte Transmembranaktivität ausgelöst werden und unmittelbar nach dem AP folgen. Man unterscheidet dabei *early after depolarization* (EAD) von *delayed after depolarization* (DAD). Bei der EAD wird die Repolarisation des Myokards in der Phase II oder III des AP durch eine erneute Depolarisation unterbrochen oder verzögert. Die Depolarisation wird hierbei begünstigt durch ein Überwiegen des Calciumeinstroms der L-Typ Calciumkanäle gegenüber dem Kaliumausstrom der Auswärtsgerichteter (I_{Kr} , I_{Ks}). Bei der DAD erfolgt die erneute Depolarisation direkt, folgend auf die vollständig erfolgte Repolarisation in der Phase IV des AP. Begünstigt werden DAD durch erhöhte intrazelluläre Calciumspiegel und erhöhte Herzfrequenzen. Sind die Amplituden der EAD/DAD groß genug, um das Schwellenpotential zu erreichen, so wird ein spontanes AP ausgelöst. Erhöhte Katecholaminspiegel verstärken die Amplituden der EAD/DAD, weshalb leichter Arrhythmien entstehen. So sind DAD im Rahmen der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie (CPVT) mit der Entstehung von VT/VF assoziiert.

2.2.3 Reentry

Den dritten Faktor für die Entstehung von Arrhythmien stellt der *reentry* Mechanismus dar. Es handelt sich um eine kreisende Erregung um ein anatomisches oder pathophysiologisches Hindernis. Eine *reentry* Arrhythmie wird generiert, indem die elektrische Ausbreitung des AP aufgrund eines anatomischen oder physiologischen Hindernisses nicht vollständig orthograd erfolgt und sich nicht auslöscht. Grundvoraussetzung für ein *reentry* kann zum einen das Vorhandensein einer kreisförmigen Erregungsleitungsbahn sein wie bspw. zweier Äste einer Purkinje Faser. Zum anderen kann ein *reentry* durch einen unidirektionalen Block entstehen bspw. bedingt durch eine infarktbedingte Narbe. Zuletzt kann es durch eine verzögerte Erregungsleitungsbereitschaft der Myokardzellen zu einem *reentry* Kreislauf kommen. Die genannten pathophysiologischen Grundvoraussetzungen haben gemeinsam, dass sich das AP nicht auslöscht und somit eine Region mit bereits erholter Erregbarkeit erneut aktiviert. So entstehen kreisenden Erregungen.

Vor allem VA spielen die entscheidende Rolle beim Auftreten des SCD. Seltener können atriale Arrhythmien den SCD bedingen. Hier ist zum einen das Vorhofflimmern (VHF) und das Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrom zu nennen. Eine unkontrollierte Tachyarrhythmia absoluta (TAA) bei VHF kann mit kurz-lang-kurz Sequenzen proarrhythmogen wirken und lebensbedrohliche VT auslösen (20). Ebenso können Reentrytachykardien im Rahmen des WPW Syndroms entstehen und im Beisein von VHF in einem SCD resultieren (21). Über eine akzessorische Leitungsbahn kann das VHF unkontrolliert auf die Ventrikel Ebene überleiten und VT/VF verursachen (22). Hierbei entsteht das EKG typische Bild einer schnellen (*fast*), breitkomplexigen (*broad*) und irregulären (*irregular*) Arrhythmie, sog. FBI-Tachykardie. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf VA.

2.3 Ventrikuläre Extrasystolie

VES sind sporadisch oder mit einer bestimmten Regelmäßigkeit auftretende Extrasystolen, die auf Ventrikel Ebene vorzeitig entstehen (23). Im EKG zeigen sich VES als verbreiteter QRS-Komplex, in der Regel mit einer drauffolgenden kompensatorischen Pause aufgrund der Refraktärzeit. Der Ursprungsort im Ventrikel kann dabei immer der gleiche sein, die VES sind monomorph oder werden an unterschiedlichen Orten im Ventrikel generiert, die VES sind polymorph. Des Weiteren können VES mit einer bestimmten Regelmäßigkeit auftreten. So spricht man von Bigeminus, Trigemini und Quadrigemini, wenn eine 1:1, 1:2 oder 1:3 Extrasystolie besteht. Folgen mehrere VES aufeinander, so werden sie als Couplets und Triplets bezeichnet, ab vier Schlägen spricht man von einer VT.

2.4 Ventrikuläre Tachykardie

Definiert wird eine VT als tachykarde Arrhythmie, die distal des His-Bündels im Ventrikelmyokard mit einer Kammerfrequenz von 100-250/min entsteht, häufig verbunden mit schenkelblockartig verbreiterten QRS-Komplexen über 120ms (24).

Die Pathophysiologie der Entstehung einer VT lässt sich, in Abhängigkeit der Grunderkrankung oder Verursachung, auf die zuvor genannten drei Mechanismen einer Arrhythmie zurückführen: der abnormalen Automatie, der getriggerten Aktivität und dem *reentry*. VT im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes, der akuten Phase einer Myokarditis oder bei Kokainintoxikationen entstehen häufig auf dem Boden der abnormalen Automatie (4, 15, 24). TdP Tachykardien werden in der Regel durch EAD bei Vorhandensein eines Long-QT Syndroms oder unter der Einnahme QT-Zeit verlängernder Medikamente getriggert (4). DAD können hingegen bei Patienten mit Digitalisintoxikation, einer CPVT sowie einer idiopathischen Ausflusstrakt VT den Trigger für VT bilden. Das *reentry* stellt insbesondere bei strukturellen Herzerkrankungen die pathophysiologische Grundlage für die Entstehung von VT dar (4, 24). Durch fibrotischen Umbau und die Entstehung von Narben als Folge eines ischämischen oder entzündlichen Ereignisses bzw. im Rahmen genetischer

Erkrankungen kommt es zu Veränderungen des Myokards. Es entstehen Leitungsblockaden, die zu einem *reentry* mit VT als Folge führen können. Bei der ICM kommt es durch Myokardinfarkte (MI) in der Vorgeschichte zu einer umschriebenen Narbenbildung in den Gefäß versorgenden Regionen des Myokards, die das Substrat für VT, insbesondere monomorphe VT, bilden (25). Im Gegenzug dazu finden sich bei der NICM eine eher diffuse, teils das gesamte Herz betreffende Fibrosierung und fleckige Narbenbildung (26). Somit kommen bei der NICM typischerweise polymorphe VT zustande, wobei insbesondere das Myokard in der Nähe der Segelklappen sowie des Subepikardiums betroffen ist.

2.4.1 Einteilung der Ventrikulären Tachykardie nach ihrer Dauer

2.4.1.1 Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie

Nicht anhaltende VT (nsVT) werden als vier oder mehr aufeinanderfolgende Schläge mit Ursprung unterhalb des AV-Knotens des elektrischen Weiterleitungssystems des Herzens mit einer Frequenz über 120/min und einer Dauer von weniger als 30 Sekunden definiert (27). NsVT stellen eine VA dar, die hinsichtlich ihrer Bedeutung bislang noch nicht ausreichend untersucht wurde. Bekannt ist, dass nsVT häufig auftreten und vermutlich vermehrt ICD- (Implantierter Kardioverter Defibrillator) Therapieabgaben auslösen, die die allgemeine Prognose der Herzfunktion verschlechtern und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (28-31).

2.4.1.2 Anhaltende ventrikuläre Tachykardie

Anhaltende ventrikuläre Tachykardien sind als eine VT, die länger als 30 Sekunden andauert, zu definieren (24). Anhaltende VT stellen eine lebensbedrohliche VA dar. Während einer anhaltenden VT-Episode kommt zu einer hämodynamischen Instabilität des Herzens und im schlimmsten Fall direkt oder über die Induktion von VF zum plötzlichen Herztod. Damit stellen anhaltende VT neben VF die häufigste Ursache für den SCD dar.

Eine besondere Form der anhaltenden VT stellt die TdP Tachykardie dar. Hierbei handelt es sich um eine paroxysmale VT, häufig mit einer genetischen Prädisposition verbunden, die bei einer Verlängerung der QT-Zeit durch Elektrolytstörungen oder Pharmaka induziert werden kann (18). Morphologisch zeigt sich eine um die Nulllinie wandernde VT, eine sog. Spitzen-Umkehr Tachykardie, die auch in ein VF übergehen kann.

2.4.2 Einteilung der ventrikulären Tachykardie nach ihrer Morphologie

2.4.2.1 Monomorphe ventrikuläre Tachykardie

Eine monomorphe VT zeichnet sich durch eine unveränderte QRS-Morphologie aus, während bei polymorphen VT wechselnde QRS-Komplexe das EKG bestimmen. Monomorphe VT sind klinisch relevant und können je nach Ätiologie sowohl alte als auch junge Menschen betreffen. Dabei ist die monomorphe VT in 86-97% der Fälle für einen sog. *electrical storm*, definiert als zwei oder mehr wiederkehrende VT innerhalb von 24 Stunden, bei Patienten mit einem ICD verantwortlich (32).

Monomorphe VT sind typischerweise mit der chronischen Phase nach einem Myokardinfarkt und den entstandenen Veränderungen im Myokardgewebe verbunden und finden ihren Ursprung in den einzelnen infarzierten Bereichen (33). Häufig sind diese im linken Ventrikel und im interventrikulären Septum lokalisiert. Dadurch zeigt jede VT eine typische Morphologie, basierend auf ihrem Ursprung in dem bestimmten infarzierten Bereich. Allerdings finden sich monomorphe VT auch bei Patienten mit einer NICM. Durch chronische fibrotische Umbauprozesse im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Bildung von Narbengewebe, welches die Grundlage für *reentry* bildet und das Substrat für monomorphe VT darstellt (34).

In 10% der Fälle können monomorphe VT auch ohne einer zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankung, metabolischen Entgleisungen, Elektrolytveränderungen oder Ionopathien vorliegen (35). Die häufigsten Formen der idiopathischen VT (80% - 90%) sind im links- oder rechtsventrikulären

Ausflusstrakt lokalisiert und präsentieren sich typischerweise als monomorphe und repetitiv auftretende nsVT (36). In selteneren Fällen können sie sich auch als paroxysmale belastungsabhängige VT darstellen. Weitere, jedoch deutlich seltener auftretende Formen von idiopathischen VT sind die *idiopathic left VT* und *fascicular VT*, die erstmals 1979 beschrieben wurden (37). Diese sind durch atriales *pacing* induzierbar, haben typischerweise eine Rechtsschenkelblock-Morphologie und sind durch Verapamil terminierbar (38).

Die Pathophysiologie der Entstehung der monomorphen VT begründet sich bei den oben genannten Krankheitsbildern vor allem auf den bereits zuvor beschrieben drei typischen Mechanismen einer Arrhythmie: dem *reentry*, der abnormen Automatie und der getriggerten Aktivität. Ein weiterer Mechanismus der monomorphen VT basiert auf *bundle branch reentry* Tachykardie (BBRT), die ca. 6% der monomorphen VT ausmachen (39). Dabei wird zwischen drei Typen von BBRVT unterschieden (40, 41). Typ A stellt die häufigste Variante dar, bei der die kreisende Erregung gegen den Uhrzeigersinn erfolgt und somit der rechte Schenkel die Erregung anterograd und der linke retrograd leitet. Bei Typ B erfolgt die kreisende Erregung innerhalb des linken Faszikels. Typ C verhält sich wie Typ A, die kreisende Erregung verläuft jedoch zwischen dem rechten und linken Schenkel im Uhrzeigersinn. Da BBRT das Erregungsleitungssystem des Herzens nutzen, kommt es häufig zu *rapid VT*, die wiederum zu hämodynamischer Instabilität führt. Diese äußert sich in Form von Synkopen sowie Herzkreislaufversagen und kann zum SCD führen (40).

2.4.2.2 Polymorphe ventrikuläre Tachykardie (PMVT)

Polymorphe VT (PMVT) zeichnen sich durch ihre Heterogenität aus und können im Rahmen eines akuten MI sowie in den ersten Tagen nach einem MI auftreten (24). Im Bereich der frischen ischämiebedingten Schädigung des Myokards kommt es zu einer verlangsamten und diskontinuierlichen Weiterleitung des elektrischen Potentials durch das Gewebe aufgrund einer Dysfunktion der *gap junctions* (42). Es kommt zu Diskrepanzen in der Repolarisation des Myokards mit Verkürzungen des AP in unterschiedlichen Schichten des Gewebes. Dies

ermöglicht *reentry* Tachykardien, die durch sehr früh angekoppelte Extrasystolen ausgelöst werden und in die unterschiedlichen Repolarisationsphasen fallen (43). Aber auch bei Patienten mit einer KHK ohne akutem MI finden sich zweitweise PMVT (44). Eine weitere Form von PMVT stellt die TdP Tachykardie dar (18). Es kommt durch eine Verlängerung der QT-Zeit zu der Induktion einer um die EKG-Nulllinie undulierenden VT, die selbstterminierend verlaufen oder in ein VF resultieren kann. Aber auch Patienten ohne eine zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankung oder einem Long-QT-Syndrom können unter PMVT leiden. Allen voran ist hier die CPVT zu nennen (45, 46). Dabei werden PMVT durch starke körperliche Belastung und Stressreaktionen induziert und können medikamentös durch Isoprotenerol ausgelöst werden.

Zur Beurteilung eines von PMVT dominierten EKGs lassen sich drei Kriterien heranziehen. Erstens finden sich mehr als 3 QRS-Komplexe, die keine Gleichmäßigkeit aufzeigen. Zweitens ist keine eindeutige isoelektrische Linie im EKG zu identifizieren. Drittens zeigen sich die QRS-Komplexe asynchron in den verschiedenen Ableitungen. Die klinische Präsentation von PMVT kann sich durch rezidivierende Synkopen bis hin zum SCD zeigen und stellt damit eine Herausforderung dar (45).

Grundsätzlich spielt die Primärprävention mit Vermeidung von Triggerfaktoren wie Elektrolytentgleisungen, QT-Zeit verlängernden Medikamenten und dem Fortschreiten der zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung eine wichtige Rolle (3). Je nach Ursache der PMVT ist eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie, insbesondere mit Betarezeptorenblockern, indiziert. Zusätzlich ist bei Patienten mit Zustand nach einem plötzlichen Herzstillstand und einem diagnostizierten Long-QT-Syndrom oder einer fortgeschrittenen strukturellen Herzerkrankung eine ICD-Implantation indiziert. Bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen trotz antiarrhythmischer medikamentöser Therapie ist die Implantation eines ICD zu erwägen (3). Die Ablation nimmt eine untergeordnete Rolle ein, da selten ein spezifisches Substrat identifiziert werden kann. Die ESC-Leitlinie von 2015 zur Prävention des plötzlichen Herztodes setzt fest, dass die Induktion von PMVT während einer EPU

im Unterschied zu monomorphen VT als ein unspezifischer Befund zu bewerten ist (3).

2.5 Kammerflimmern

Das Kammerflimmern (VF) nimmt eine besondere Stellung neben den VT ein, da eine unmittelbare Defibrillation mit Kardiopulmonaler Reanimation (CPR) immer zwingend notwendig ist. Im EKG stellen sich hochfrequente, mit einer Zykluslänge kleiner als 200ms, arrhythmische Flimmerwellen dar, wobei einzelne QRS-Komplexe nicht mehr zu identifizieren sind (4). VF kann durch die oben genannten VA ausgelöst werden oder auch direkt auftreten, insbesondere bei Elektrolytstörungen, beim Brugada Syndrom und bereits stark vorgeschädigten Herzen.

3 Therapie von ventrikulären Arrhythmien

Therapieprinzipien von VT fokussieren sich grundsätzlich auf die Therapie der Grunderkrankung (3, 4). Bei Patienten mit einer KHK, NICM, Myokarditis oder HI steht die kausale Behandlung im Vordergrund.

3.1 Therapie der grundlegenden Herzerkrankungen

Das Ziel der Therapie von grundlegenden Herzerkrankungen besteht vor allem darin, das Fortschreiten einer HI zu verhindern.

Da die KHK als häufigste Ursache für VT zu werten ist, gilt es hier, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes Mellitus, Adipositas sowie Nikotinkonsum durch die Änderung der Lebensweise bzw. im bereits fortgeschrittenen Stadium durch Medikamente zu minimieren (47). Insbesondere bei Patienten mit einer chronischen KHK ist Aspirin als Thrombozytenaggregationshemmer indiziert. Aber auch Statine zur Senkung des

Cholesterinspiegels als auch Stabilisierung von Plaques stellen einen wichtigen Therapiebaustein dar.

Eine weitere wichtige Erkrankung des Herzens, die zu dem vermehrten Auftreten von VT führen kann und damit das Risiko für einen SCD erhöht, ist die HI. Diese kann ischämischer oder nicht ischämischer Genese sein. Prognoserelevant ist es hier, eine optimale leitliniengerechte medikamentöse Therapie mit *Angiotensin-Converting-Enzyme* (ACE) Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit mit Angiotensin-1 Rezeptor Blocker (ARB), Betarezeptorenblocker und Aldosteronrezeptor-Antagonisten bei Patienten mit einer Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 35 – 40% zu initiieren und damit das Risiko für den SCD zu mindern (3). Bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit ACE Hemmern oder Aldosteronantagonisten kommt das Kombinationspräparat Entresto® mit ARB und Neprilysin Hemmer in Frage. Als weitere Medikamentengruppe zur Behandlung einer HI wurden zuletzt SGLT2 Inhibitoren in die aktuellen Leitlinien aufgenommen (48). Üblicherweise kommen SGLT2 Inhibitoren zur oralen Behandlung eines Diabetes Mellitus Typ 2 zum Einsatz, indem der SGLT2 Transporter im Bereich des proximalen Tubulus der Nieren gehemmt wird und damit eine erhöhte Glukoseausscheidung erreicht wird. Studien konnten jedoch zeigen, dass SGLT2 Inhibitoren bei Patienten mit einer HI unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose führen. Treten bei Patienten mit einer HI VT auf, ist die Einleitung einer weiteren antiarrhythmischen Therapie indiziert. Reicht dies nicht aus, ist eine ICD- oder CRT-Implantation in Betracht zu ziehen (48).

Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit innerhalb der unterschiedlichen Schwerpunkte der Kardiologie ist somit essenziell, da zum einen eine optimale medikamentöse Therapie der Grunderkrankung die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen mindert. Zum anderen die HI bei nicht ausreichender Behandlung von Arrhythmien fortschreiten kann.

3.2 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) ist eine der effektivsten Möglichkeiten, Patienten vor dem SCD zu schützen und stellt aktuell die primäre leitliniengerechte Therapie der Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und lebensbedrohlichen VA dar (3, 4).

Die zuerst gewählte Zielpopulation für ICD-Implantationen waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für den SCD, bedingt durch eine ausgeprägte KHK, in der Regel mit stattgehabtem MI bzw. hämodynamisch relevanten VT und VF in der Vorgeschichte. Die erste große Studie zur sekundärprophylaktischen ICD-Implantation war die AVID (*Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator*) Studie (49). Die Studie konnte nachweisen, dass Patienten nach stattgehabtem Herzstillstand oder hämodynamisch relevanten VT und/oder VF in der Vorgeschichte von einer ICD-Implantation im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben deutlich profitierten. Die Ergebnisse der AVID-Studie wurden von zwei in den folgenden Jahren durchgeführten Studien, der *Canadian Implantable Defibrillator Study* (CIDS) (50) und *Cardiac Arrest Study of Hamburg* (CASH) (51), gestützt. Eine Metaanalyse aller drei Studien ergab eine Reduktion der Arrhythmie-Mortalität um 50% und eine Reduktion der Gesamtmortalität von 28% bei Patienten mit einem sekundärprophylaktisch implantierten ICD im Vergleich zur medikamentös therapierten Kontrollgruppe (52). Weitere Studien zeigten darüber hinaus, dass durch eine ICD-Implantation nicht nur das Gesamtüberleben der Patienten gesteigert wurde, sondern auch ihre Lebensqualität sich im Vergleich zu den Patienten besserte, die bspw. eine Langzeittherapie mit Amiodaron erfuhren (53). So wurde die sekundärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit dokumentierten VF oder hämodynamisch instabilen VT unter chronischer optimaler Pharmakotherapie sowie außerhalb von 48 Stunden nach MI als leitliniengerechte Therapie der Evidenzklasse IA in die Leitlinie zur Prävention des plötzlichen Herztodes aufgenommen (3).

Die Untersuchung der prognostischen Relevanz einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod erfolgte erstmalig in der 1996 publizierten *Multicenter*

Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT I) sowie der drei Jahre später publizierten *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (MUSTT) (54, 55). Dabei konnte für ICM Patienten nach stattgehabten MI und einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien durch eine primärprophylaktische ICD-Implantation eine klare Risikoreduktion der Mortalität erreicht werden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten in der vorab durchgeführten elektrophysiologischen Testung induzierbare VT und/oder VF. MADIT II konnte weiter aufzeigen, dass Patienten mit einem reinen erhöhten Risikoprofil (Z.n MI, angiographisch gesicherter KHK und verminderter LVEF) von einer primärprophylaktischen ICD-Implantation profitierten (56). Aber nicht nur die Patientenpopulation mit einer ICM profitierte von einer primärprophylaktischen ICD-Implantation. Die bisher größte Studie zur primärprophylaktischen ICD-Implantation (SCD-HeFT) schloss neben Patienten mit einer ICM auch Patienten mit einer NICM ein (57). Mithilfe dieser Studie, die für das gesamte Patientenkollektiv eine Risikoreduktion der Mortalität erbrachte, konnte die Indikation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation über das ICM-Patientenkollektiv hinaus erweitert werden. Zudem konnte die Indikation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation in Abhängigkeit der LVEF vereinfacht werden. Damit besteht laut ESC Leitlinie von 2015 zur Prävention des plötzlichen Herztodes die Indikation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Patienten mit einer symptomatischen HI mit einem NYHA Score (*New York Heart Association Score*) II-III und einer reduzierten LVEF <35% unter einer mindestens dreimonatigen optimalen pharmakologischen Therapie, unabhängig davon, ob eine ICM oder NICM vorliegt (3).

Es existieren verschiedene ICD Systeme. Das am meisten verbreitete antitachykarde System ist der transvenöse ICD. Dabei wird die Schockelektrode über die V. brachiocephalica in den rechten Ventrikel und das Aggregat schockvektorbedingt idealerweise linkspektoral implantiert. Der transvenöse ICD kann mittels antitachykardem *pacing* (ATP) oder Schockabgaben lebensbedrohliche VA terminieren.

Ein alternatives ICD System stellt der subkutane ICD (S-ICD) dar. Hierbei liegen die Schockelektroden subkutan in der Nähe des Brustbeines und das Aggregat linksthorakal in der mittleren Axillarlinie.

Falls das erhöhte Risiko für einen SCD zunächst nicht dauerhaft absehbar ist wie z.B. in den ersten 6 Wochen nach MI oder die LVEF durch optimale medikamentöse Therapie noch verbessert werden kann bzw. eine akute Kontraindikation zur Operation wie z.B. eine Infektion besteht, so stellt der *wearable cardioverter-defibrillator* (WCD oder Defibrillations-Weste) eine vorübergehende Therapieoption dar (4).

3.3 Antiarrhythmische Medikation

Die symptomatische Behandlung von VA stellt nichtsdestotrotz einen wichtigen Therapiefokus dar und kann pharmakotherapeutisch mittels antiarrhythmischer Medikamente, mit Katheterablationsverfahren und in selteneren Fällen auch durch antiarrhythmische Kardiochirurgie erfolgen.

Die leitliniengerechte medikamentöse Therapie der VT erfolgt primär durch Antiarrhythmika. Historisch gesehen werden diese in vier Klassen nach Vaughan Williams eingeteilt.

Klasse I Antiarrhythmika umfassen Natriumkanalblocker, die sich in die Subgruppen Ia, Ib und Ic aufteilen lassen. Klasse Ia Antiarrhythmika umfassen Ajmalin, Procainamid und Quinidin und können zur symptomatischen Behandlung von VT eingesetzt werden (4). Zusätzlich kann Quinidin zur Behandlung des Brugada Syndrom verwendet werden. Allerdings haben diese Medikamente wie auch viele andere Antiarrhythmika der Klasse I ein hohes Nebenwirkungspotential. Insbesondere besteht bei Klasse Ia Antiarrhythmika die Gefahr einer QT-Zeitverlängerung und der Induktion von TdP Tachykardien, da sie sowohl auf Natriumkanäle als auch auf Kaliumkanäle wirken (4). Klasse Ib Antiarrhythmika wie Lidocain ist zur akuten Behandlung bei therapierefraktären VT oder bei einem Herzstillstand mittels intravenöser Applikation indiziert (4). Ebenso wie Mexiletin als weiteres Klasse Ib Antiarrhythmikum welches bei der Behandlung eines

angeborenen Long-QT Syndrom, v.a. Typ 3, zur Anwendung kommt (3). Dies begründet sich in der sehr selektiven Blockade von Natriumkanälen durch die Klasse Ib Antiarrhythmika (3). Zu der Klasse Ic Antiarrhythmika zählen Medikamente wie Flecainid und Propafenon. Insbesondere Klasse Ic Antiarrhythmika haben eine eingeschränkte Indikationsstellung in der Prävention des SCD, da sie ein hohes proarrhythmogenes Potential besitzen. Dies konnte durch die 1991 publizierte CAST Studie (*The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) belegt werden (58). Ziel der Studie war es für die Patientenpopulation mit stattgehabten MI zu prüfen, inwiefern der Einsatz von Encainid und Flecainid die Arrhythmiebelastung senken sowie das Risiko eines SCD mindern könnten. Die Studie musste aufgrund der erhöhten Mortalitätsrate in der Patientengruppe, die Encainid oder Flecainid erhielten, abgebrochen werden. In Abwesenheit einer strukturellen Herzkrankheit können die Klasse Ic Antiarrhythmika, Flecainid sowie Propafenon, bei guter Nutzen-Risikoabwägung zur Behandlung von VT eingesetzt werden. Sie finden z.B. eine Anwendung zur Behandlung von Patienten mit katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardien (CPVT) (4).

Betablocker als Klasse II. Antiarrhythmika stellen die primäre leitliniengerechte Therapie der medikamentösen antiarrhythmischen Behandlung aufgrund des eher geringen Nebenwirkungsprofils und der effektiven Behandlung ventrikulärer Arrhythmien dar (4). Insbesondere bei Patienten mit einer HI bei struktureller Herzerkrankung führt die Behandlung mit Betablockern zu einer allgemeinen Prognoseverbesserung (59).

Klasse III Antiarrhythmika sind Kaliumkanalblocker (4). Amiodaron ist der meisteingesetzte Kaliumkanalblocker und wirkt effektiv bei therapierefraktärem symptomatischen VHF sowie bei dringend Behandlungsbedürftigen supraventrikulären oder ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit einer HI bzw. einer eingeschränkten linksventrikulären EF. Jedoch akkumuliert es als jodiertes Benzofuranderivat mit ausgeprägter Lipophilie in Organen und kann bei langer Behandlungsdauer zu starken Nebenwirkungen führen. Es besteht bspw. die Gefahr ausgeprägter Bradykardien. Gleichzeitig können polymorphe VT als auch TdP Tachykardien induziert werden (60). Extrakardial kann es zu einer Vielzahl von weiteren Nebenwirkungen kommen, die insbesondere durch die

Akkumulation des Medikamentes in den Organen bedingt sind. So können die Augen (61), bei 14-18% der Patienten die Schilddrüse (62), das zentrale und periphere Nervensystem und die Haut (63), die Leber (64), die Lunge (65) und die Blutbildung beeinflusst werden (63). Studien konnten aufzeigen, dass die VT-Last unter der Therapie mit Amiodaron zwar gesenkt, eine Verbesserung des Langzeitüberlebens jedoch nicht nachgewiesen werden konnte (66). Insbesondere das Nebenwirkungspotential, wie zuvor aufgeführt, stellt für eine Langzeittherapie mit Amiodaron ein Problem dar. Somit schneidet Amiodaron bei der Prävention des SCD neutral ab. Sotalol ist ein weiteres Medikament der Klasse III Antiarrhythmika. Aufgrund des jedoch erhöhten Risikos von QT-Zeit-Verlängerungen und der möglichen Induktion von TdP Tachykardien sollte Sotalol mit Vorsicht eingesetzt werden. Die SWORD Studie zur Untersuchung von d-Sotalol bei Patienten mit einer symptomatischen HI bzw. einer reduzierten LVEF <40% und kürzlich (innerhalb von 42 Tagen) stattgehabten MI musste aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos der Patienten, die d-Sotalol erhielten abgebrochen werden (67). Insbesondere bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz bzw. NYHA IV Symptomatik ist die Therapie mit d-Sotalol absolut kontraindiziert (4). Ähnlich verhält es sich mit Dronedaron, einem weiteren Klasse III Antiarrhythmikum mit einem ähnlichen molekularen Aufbau wie Amiodaron, jedoch ohne Jodanteile. Die 2010 publizierte ANDROMEDA Studie musste aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer symptomatischen HI und der medikamentösen Therapie mit Dronedaron abgebrochen werden (68). Somit ist die Behandlung mit Dronedaron bei vorliegender oder stattgehabter Herzinsuffizienz kontraindiziert.

Kalziumantagonisten wie Verapamil, Diltiazem und Gallopamil stellen die Klasse IV Antiarrhythmika dar. Sie führen zu einer Verlangsamung der AV-Überleitung und werden somit typischerweise im Rahmen von chronischem VHF sowie bei AVNRT eingesetzt.

3.4 Katheterablation

Die Katheterablation stellt eine weitere wichtige ergänzende Säule in der Behandlung von VA dar. Die ICD-Implantation bleibt zum aktuellen Zeitpunkt nach wie vor die Erstlinientherapie zum Management von VT und der Prävention des SCD. Jedoch reicht die alleinige ICD-Implantation in einigen Fällen, bspw. aufgrund einer hohen Arrhythmiebelastung und rezidivierenden ICD-Therapieabgaben nicht aus, sodass die Indikation für eine Katheterablation besteht.

Die Katheterablation findet ihre Anfänge in den späten 60er Jahren und stellt seit den 90er Jahren mit der Einführung der Radiofrequenzablation eine neue, klinisch gut einsetzbare Therapieoption für Arrhythmien dar (69). Diese erfolgt entweder mittels Hochfrequenz-Strom (HFS) oder Cryo-Energie, um arrhythmogene Substrate mit speziellen Elektrodenkathetern zu veröden. Die arrhythmogenen Substrate werden zu Beginn des Verfahrens mithilfe von *mapping*-Systemen identifiziert und genau lokalisiert (4). So können sowohl Medikamenteneinnahmen als auch die Häufigkeit von ICD-Schockabgaben und die damit verbundenen Probleme reduziert werden. Die 2007 publizierte SMASH-VT (*Substrate Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia*) Studie untersuchte die prognostische Relevanz einer frühzeitigen Katheterablation narbenassoziiertes VT bei ICM-Patienten mit sekundärprophylaktischem ICD sowie primärprophylaktisch implantierten ICD mit maximal einer VT bedingten ICD-Therapieabgabe in der Vorgeschichte (70). Es zeigte sich eine klare Risikoreduktion von ICD-Therapieabgaben (ATP und/oder Schockabgaben) und einer damit verbundenen Minderung der VT-Last in der Ablationsgruppe. Näher betrachtet konnte eine Risikoreduktion um 73% von ICD-Schockabgaben in der Ablationsgruppe festgestellt werden. Laut den aktuellen ESC Leitlinien von 2015 zur Behandlung von VT und Prävention des plötzlichen Herztodes besteht die Empfehlung einer dringlichen Katheterablation bei Patienten mit narben-assoziiertes Herzerkrankung und unaufhörlicher VT oder elektrischem Sturm (3). Des Weiteren ist eine Katheterablation bei Patienten mit einer ICM und rezidivierenden ICD-Schockabgaben bei anhaltenden VT empfehlenswert. Bei Patienten mit ICD und ICM kann eine Ablation in Folge der ersten Episode einer anhaltenden VT in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 2: Indikationen für Katheterablation bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien

Patienten mit struktureller Herzerkrankung	Katheterablation für Patienten mit VT ist empfohlen:
	Für SMVT, einschließlich VT, die durch einen ICD terminiert wurden und trotz antiarrhythmischer medikamentöser Therapie wiederkehren oder bei denen die antiarrhythmische Therapie nicht vertragen wird (IB)
	Zur Kontrolle unaufhörlicher SMVT- oder VT-Stürme, die nicht auf eine vorübergehende reversible Ursache zurückzuführen sind (IB)
	Bei Patienten mit häufigen VES, nsVT oder VT, bei denen vermutet wird, dass sie eine ventrikuläre Funktionsstörung als Folge induzieren (IIaB)
	Für <i>bundle branch reentry</i> oder interfaszikuläre VTs (IC)
	Für rezidivierende anhaltende polymorphe VT und VF, die refraktär gegenüber antiarrhythmischer Medikation sind und bei denen es einen vermuteten Auslöser gibt, auf den die Ablation abzielen kann. (IB)
	Katheterablation für Patienten mit VT sollte in Erwägung gezogen werden:
	Bei Patienten, die eine oder mehrere Episoden von SMVT trotz Therapie mit einem oder mehr Klasse I oder III antiarrhythmischen Medikamenten erfahren (IbC)
	Bei Patienten mit rezidivierenden SMVT bedingt durch früheren MI, die eine LVEF von >30% und einer Lebenserwartung von mind. Einem Jahr haben, als Alternative zur Amiodaron-Therapie (IIaB)
	Bei Patienten mit hämodynamisch tolerierter SMVT bedingt durch früheren MI, die eine erhaltene LVEF vorweisen, auch wenn die antiarrhythmische medikamentöse Therapie vertragen wird (IIaB)
Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung	Katheterablation für Patienten mit idiopathischen VT ist empfohlen:
	Für monomorphe VT, die schwere Symptome verursacht (IB)
	Für monomorphe VT, wenn eine antiarrhythmische Medikation nicht wirksam, nicht verträglich oder nicht erwünscht ist (IIaB)
	Für wiederkehrende anhaltende polymorphe VT und VF (<i>electrical storm</i>), die therapierefraktär sind gegenüber antiarrhythmischer Medikation und wenn es einen vermuteten Auslöser der Arrhythmie gibt, auf den die Ablation abzielen kann (IB).
Kontraindikationen für VT Katheterablation	Bei Vorliegen eines mobilen ventrikulären Thrombus (eine epikardiale Ablation kann in Betracht gezogen werden)
	Für asymptotische VES und/oder nsVT, ohne Hinweis auf das Herbeiführen einer ventrikulären Dysfunktion
	Für VT bedingt durch vorübergehende, reversible Ursachen (akute Ischämie, Hyperkaliämie oder medikamenteninduzierte Torsades de pointes Tachykardien)

VT - ventrikuläre Tachykardie, SMVT - symptomatische anhaltende monomorphe VT, ICD - Implantierter Kardioverter Defibrillator, VES – ventrikuläre Extrasystolen, nsVT - nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, VF – *ventricular fibrillation*, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Inhalte der Tabelle aus Arbeit publiziert durch Pelligrini et al. (24), abgeglichen mit dem 2019 publizierten HRS/EHRA/APHRS/LAHRs Experten Konsensus bezüglich Ablationen von ventrikulären Arrhythmien (71)

Zusätzlich liegt für Patienten mit primären hereditären Arrhythmien die Empfehlung für eine Ablation in Zentren mit entsprechender Expertise vor, wenn wiederkehrende VT oder häufige adäquate ICD-Therapieabgaben vorliegen und damit ein nicht ausreichendes Therapieansprechen gegeben ist (71).

Eine prophylaktische Katheterablation vor ICD-Implantation wird aktuell nicht empfohlen. Die 2010 publizierte VTACH (*Ventricular Tachycardia Ablation in Coronary Heart Disease*) Studie untersuchte diesen Zusammenhang bei Patienten mit Zustand nach MI, reduzierter LVEF und stabilen VT (72). Ziel der Arbeit war es zu prüfen, ob die prophylaktische Katheterablation das Auftreten und die damit verbundenen Komplikationen von VT beeinflusst. Tatsächlich konnte durch die prophylaktische Katheterablation in der oben genannten Patientenpopulation eine signifikante Minderung von VT und VF Episoden verzeichnet werden. Damit könnte in dieser Patientenpopulation eine primärprophylaktische Katheterablation erwogen werden, die leitliniengerechte Therapie bleibt aber nach wie vor die ICD-Implantation. Die BERLIN-VT Studie von 2020 untersuchte erstmals gezielt, ob der Ablationszeitpunkt von VT einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat (73). Es konnte gezeigt werden, dass eine präventive VT-Ablation im Vergleich mit einer später durchgeführten Ablation bei bereits implantierten ICD und ICD-Therapieabgaben in Folge von VT zu einer Minderung der VT-Last im Verlauf führte. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patienten und die Rate an ungeplanten Hospitalisierungen. Es werden weitere Studien notwendig sein, um den Nutzen einer präventiven Ablation von VT zu prüfen.

Bei Patienten mit therapierefraktären VT ist die Ablation die Therapieoption der Wahl. In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass vermehrte ICD-Schockabgaben, sowohl adäquat als auch inadäquat, wie auch beim *VT-Storm* zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität führt und das Risiko für Mortalität steigert (74). Es konnte gezeigt werden, dass ICD-Schockabgaben die Inotropie des Herzens negativ beeinflussen und damit nicht nur einen Marker für erhöhte Mortalität darstellen, sondern diese direkt beeinflussen (75). Die Ablation arrhythmogener Substrate, die VA ermöglichen, führt zu einer gezielten Elimination der Ursache und somit zu einer

Prognosebesserung der Patienten. Zudem wird die Lebensqualität der Patienten gesteigert. Allerdings stellt die Ablation ein invasives Verfahren dar, bei dem das Risiko für Komplikationen wie ein Perikarderguss, Schlaganfall, die Verletzung von Gefäßen und Herzstrukturen oder größere Blutungen gegeben ist.

4 Gaps of evidence – die klinische Relevanz von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien

Die zuvor genannten Mechanismen, Pathophysiologie sowie klinische Symptome sind im Rahmen von Studien vor allem im Hinblick auf anhaltende VT untersucht worden. Eine klare leitliniengerechte Therapie von nsVT besteht bislang nicht. Lediglich für Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und einer hohen nsVT-Last bzw. symptomatischen nsVT wird in den Leitlinien eine Therapieempfehlung ausgesprochen. Als Grund hierfür ist die Diskrepanz der bisher durchgeführten Studien bezüglich der klinischen Relevanz von nsVT anzusehen.

Die Frage nach der prognostischen Relevanz von nsVT wird bereits seit Anfang der 90er Jahre untersucht. Einerseits konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass das Auftreten von nsVT bei Patienten mit einer ICM mit einer schlechteren Prognose und einem erhöhten Risiko für einen Arrhythmie bedingten Tod oder SCD assoziiert ist (76, 77). Detektiert wurden nsVT jedoch meist während eines 24h LZ-EKG. Andererseits gibt es Studien, die keinen kausalen Zusammenhang zwischen nsVT und dem erhöhten Risiko an einem SCD zu versterben aufzeigen konnten (78). Es wurde primär die LVEF als unabhängiger Risikofaktor identifiziert (79). Zecchin und Kollegen hingegen fanden heraus, dass nsVT das Risiko für VT und VF erhöhen (80). Zudem konnten Mittal und Kollegen anhand der MADIT-CRT Patientenpopulation aufzeigen, dass nsVT bei Patienten mit einem kardialen Resynchronisationstherapie *Device* mit Defibrillator (CRT-D) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Ektopien, prozentual gesehen ein schlechteres biventrikuläres *pacing* und ein schlechteres kardiales *remodeling* hatten (30). Die Präsenz von nsVT zeigte außerdem nach 12 Monaten eine

deutliche Reduktion der LVEF und war mit einem allgemein schlechterem klinischen *outcome* verbunden.

Für Patienten mit einer NICM fallen die Ergebnisse der Studien ähnlich wie für Patienten mit einer ICM aus. In einigen Studien korreliert das Auftreten von nsVT mit einem erhöhten Risiko für AIT und einer erhöhten VT-Last (81). Andere Studien fanden keinen kausalen Zusammenhang zwischen nsVT und dem vermehrten Auftreten von VA und AIT (82, 83). Bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) konnte im Gegensatz dazu gezeigt werden, dass nsVT mit einer klarer Risikoerhöhung für den SCD assoziiert ist (84, 85). Nichtsdestotrotz findet sich in den ESC Leitlinien von 2015 zur Prävention des plötzlichen Herztodes sowie der ECS Leitlinie von 2014 zur Diagnostik und dem Management der Hypertrophen Kardiomyopathie keine spezifische antiarrhythmische Therapieempfehlung für Patienten mit einer HCM und dokumentierten nsVT, obwohl nsVT in die Risikoevaluation des SCD bei Patienten mit einer HCM einbezogen werden (3, 86).

Wie bereits oben aufgeführt stellt aktuell die Katheterablation eine mögliche Therapieoption bei Patienten mit einer hohen nsVT- und/oder VES-Last dar. Zwar erbrachten bisherige Studien zur Katheterablation von VT, dass eine frühzeitige Ablation keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat, jedoch konnte durch die Ablation die VT-Last der Patienten gesenkt werden (72, 73). Dies wiederum führt zu einer geringeren Belastung des Herzens und einem verlangsamten Progress einer bestehenden HI. Dieser Zusammenhang könnte sich auch auf nsVT projizieren. Für eine hohe VES Last (>24% in 24 Stunden) konnte bereits ein erhöhtes Risiko für eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie aufgezeigt werden (87). NsVT, insbesondere wenn diese häufig auftreten, könnten im Verlauf eine ähnliche Auswirkung auf das Myokard haben und vor allem bei Patienten mit einer bestehenden HI zum Fortschreiten dieses Prozesses und einer Zunahme an Hospitalisierungen aufgrund einer kardialen Dekompensation führen. Im Umkehrschluss könnte das Fortschreiten einer bestehenden HI eine erhöhte nsVT-Last widerspiegeln.

Es ist daher dringend notwendig die klinische Relevanz von nsVT weiter zu klären und den prognostischen Wert dieser Herzrhythmusstörung aufzuzeigen, um

darauf basierend weitere Studien bezüglich entsprechender Therapieansätze zu entwickeln.

5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, für das Kollektiv der Herzinsuffizienzpatienten mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD zu prüfen, welche klinische Relevanz das Auftreten von nsVT darstellt. Es galt folgende Fragen zu beantworten:

1. Führt das Auftreten von nsVT zu einer erhöhten Inzidenz an adäquaten ICD-Therapieabgaben im Verlauf?
2. Ist das Auftreten von nsVT mit der Verschlechterung einer bestehenden HI assoziiert und einer daraus folgenden erhöhten Rate an Hospitalisierungen?
3. Stellen nsVT einen Prädiktor für Mortalität dar?
4. Welche Charakteristika einer nsVT stehen im Zusammenhang mit dem schlechteren allgemeinen *outcome* bei Patienten mit einer ICM und NICM?

Methodik

6 Patientenrekrutierung und Erstellung der Studiendatenbank

6.1 Einschlusskriterien

Für die Studie wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren, die in der ICD Ambulanz der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) im Zeitraum vom Januar 2015 bis Mai 2015 vorstellig wurden, konsekutiv eingeschlossen. Alle Patienten waren Träger eines primärprophylaktisch implantierten ICD oder CRT-Gerät und kamen zur routinemäßigen Kontrolluntersuchung. Die Indikation für eine primärprophylaktische Implantation der ICD- und CRT-Geräte entsprach der aktuellen Leitlinie zur Implantation der Devices (3). Der Zeitpunkt der Implantation lag mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss, um evaluieren zu können, ob vorausgegangene nsVT aufgetreten waren.

6.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Studie stellten das Auftreten von anhaltenden VT oder VF, eine AIT mittels ATP oder Schockabgabe sowie symptomatische VES und symptomatische nsVT dar. Patienten mit einer primärprophylaktischen ICD Implantation innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn wurden nicht zur Studie zugelassen. Ebenfalls wurden Patienten, die einen MI innerhalb der 6 Monate vor Studienbeginn erlitten oder eine Verschlechterung ihrer bestehenden HI erlitten ausgeschlossen. Patienten mit einer HI NYHA IV wurden auch von der Studie ausgeschlossen.

Patienten mit einem subkutan implantierten ICD wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da die Einstellungen der Geräte deutliche Unterschiede zu den Einstellungen der intravenös implantierten ICD- und CRT-Geräte aufweisen.

Des Weiteren wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine medikamentöse Therapie mit Amiodaron

oder Sotalol erhielten, aufgrund des anti- sowie proarrhythmogenen Potentials dieser Medikamente.

6.3 Erstellen einer Studiendatenbank

Bei Aufnahme der Patienten in die Studie wurden verschiedene Patientencharakteristika erhoben. Allgemeine Merkmale wie das Geschlecht und das Alter wurden erfasst, wie auch die jeweiligen implantierten Gerätearten. Es konnte differenziert werden zwischen VVI-ICD, VDD/DDD-ICD und CRT-Gerät. Die subjektive klinische Beschwerdesymptomatik einer bestehenden HI wurde mithilfe der NYHA-Klassifikation beschrieben. Es erfolgte die Dokumentation ausgewählter Vorerkrankungen wie die arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und VHF. Das Vorliegen einer ICM oder NICM wurde anhand der Dokumentation inkl. invasiver Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung evaluiert. Die LVEF wurde mithilfe der transthorakalen Echokardiographie beurteilt und als prozentualer Anteil der LVEF angegeben. Laborwerte wie das Serum Kreatinin und das Hämoglobin wurden erhoben. Zuletzt wurde die medikamentöse Therapie der Patienten erfasst.

Diese Studie wurde im Rahmen des *Deviceregisters* der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am UKD seit Januar 2015 durchgeführt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (5225R; 29.09.2015).

7 Programmierung der ICD Geräte

Die ICD- und CRT-Geräte aller Patienten, die in der ICD Ambulanz zur Kontrolle vorstellig und in die Studie eingeschlossen wurden, waren nach dem klinikinternen Protokoll des UKD gemäß der aktuellen Handlungsempfehlungen programmiert.

Es wurde eine Monitorzone ohne Therapieabgaben für 150-179 Schläge pro Minute festgelegt. Die VT-Zone wurde mit 180-209 Schlägen pro Minute

programmiert. Dabei betrug der Detektionsbereich für die Indikation einer Therapieabgabe des ICD 38 Schläge. Der Re-Detektionsbereich bei erfolgter ICD Therapie betrug 20 Schläge. *Onset*- und Stabilitätskriterien wurden entsprechend den jeweiligen Standardgeräteeinstellungen festgelegt. Die initiale ICD Therapie mittels ATP bestand aus *burst* und *ramp* Stimulation. Die Burststimulation umfasste mit 4x5 Stimulationsimpulsen eine 80% Kopplung der Tachykardie Zykluslänge. Darauffolgend umfasste die *Ramp*-Stimulation mit 4x5 Stimulationsimpulsen eine 80% Kopplung der Tachykardie Zykluslänge mit einem Dekrement um 10ms der Intervalllänge zwischen den Stimulationsimpulsen innerhalb einer Stimulation. Als weiterführende ICD Therapie wurde die elektrische Schockabgabe mit 8 biphasischen Schockabgaben von 40J eingestellt (maximale Energie der Schockabgaben). Die VF-Zone wurde auf über 210 Schläge pro Minute gesetzt. Der Detektionsbereich für die Indikation einer ICD-Therapieabgabe lag bei 18 von 24 Intervallen. Als Intervention wurden bei Detektion der Arrhythmie biphasische Schockabgaben mit 40J programmiert. Neben der primären ICD-Therapie mittels Schockabgabe, wurde das ATP mit hinzugenommen. Je nach Gerätehersteller variierte der Zeitpunkt und die Art der ATP Abgabe. Bei Patienten mit einem ICD-Gerät von Boston Scientific erfolgte eine *Quick Convert* ATP Abgabe. Bei Patienten mit einem ICD-Gerät von BIOTRONIK war die Abgabe eines *One-Shot*-ATP programmiert. Bei Patienten mit einem Medtronic ICD-Gerät fand das ATP während des Aufladens des ICD-Gerätes statt. Bei Trägern eines St. Jude Medical ICD-Gerätes erfolgte die ATP Abgabe vor und während des Aufladens des ICD-Gerätes.

8 Studienregister

Nach Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte die prospektive Datenerhebung und die Erstellung des Studienregisters. Patienten, die nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie in Frage kamen, wurden jeweils zwei Gruppen zugeordnet abhängig davon, ob nsVT Episoden in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss im Speicher des Implantates dokumentiert wurden oder nicht. Definiert waren nsVT als eine VA mit einer

Frequenz von über 150/min, mehr als drei aufeinanderfolgenden Schlägen und einer Gesamtlänge unter 30 Sekunden.

9 Follow-up

Die Patienten stellten sich regelmäßig, nach Möglichkeit jedes halbe Jahr, in der ICD Ambulanz am UKD zum *follow-up* vor. Im Rahmen des *follow-up* erfolgte eine ICD- und CRT-Gerätabfrage mit genauer Dokumentation von neu aufgetretenen Arrhythmien und/oder ICD-Therapieabgaben. Zudem wurden klinische Parameter erhoben, in der Zwischenzeit stattgefundene klinische Ereignisse (z.B. Hospitalisierungen, Arrhythmien, usw.) evaluiert und die Geräteeinstellungen geprüft. Bei nicht erfolgter Vorstellung wurden die Patienten telefonisch kontaktiert.

10 Endpunkte der Studie

Für die Studie wurden zwei Endpunkte formuliert.

10.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde mit dem Auftreten von anhaltenden VT und/oder einer AIT festgesetzt. Eine anhaltende VT ist als eine VA mit einer Frequenz von 100-250/min und einer Länge von mehr als 30 Sekunden definiert. Eine AIT ist gegeben, wenn eine Therapieabgabe des ICD-Gerätes mittels ATP oder Schock in Folge einer VT oder VF erfolgt. Eine inadäquate ICD Therapie bezeichnet im Gegensatz dazu eine Therapieabgabe des ICD Gerätes mittels ATP oder Schock bei Fehlerkennung einer vermeintlichen VT oder VF wie z.B. eines tachykarden VHF oder Artefakte bei einem Elektrodendefekt. Die Beurteilung des Eintretens dieser Ereignisse erfolgte durch die Auswertung der intrakardial aufgezeichneten Elektrogramme (EGM) durch das ICD- oder CRT-Gerät oder anderweitig aufgezeichneter EKGs. Um beurteilen zu können, ob eine VA in Form

einer VT oder VF, oder etwa eine inadäquate ICD Therapie vorlag, werteten zwei Elektrophysiologen die intrakardialen EGM der Episoden aus. Ein besonderer Fokus lag in der Auswertung der aufgezeichneten intrakardialen EGM während dokumentierter ICD Therapieabgaben. Kam es zu Meinungsverschiedenheiten zu dem vorliegenden Herzrhythmus, wurde ein weiterer Elektrophysiologe hinzugezogen.

10.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte der Studie stellten das Auftreten einer ungeplanten Hospitalisierung infolge einer dekompensierten HI oder der Tod des Patienten dar. Definiert war die Hospitalisierung infolge einer dekompensierten HI als eine stationäre Aufnahme des Patienten, die mindestens für eine Nacht, aufgrund einer deutlichen subjektiven und objektiven Verschlechterung der bestehenden HI, erfolgte. Klinische Zeichen einer dekompensierten HI umfassten eine Zunahme der Dyspnoe, Rasselgeräusche über den Lungen, periphere Ödeme und eine deutliche neu aufgetretene Abgeschlagenheit. Bei einigen Patienten konnte laborchemisch eine Erhöhung des NT-pro-BNP über den Normwert verzeichnet werden. Im Röntgen Thorax zeigten sich bei einigen Patienten Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung. Die Symptomatik des Patienten erforderte dabei eine Intensivierung der medikamentösen Therapie, wie die Erhöhung oral verabreichter Diuretika, die intravenöse Gabe von Diuretika, die Gabe von Vasodilatoren und/oder die Gabe von inotrop wirksamen Substanzen.

11 **Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie die graphische Darstellung erfolgte durch das Programm JMP, SAS, Version 11, EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan). Die Erarbeitung der Tabellen erfolgte durch Microsoft Office Excel für Mac, Version 14.0.0 2011.

Zunächst wurden alle kontinuierlich erhobenen Daten darauf geprüft, ob diese normalverteilt oder nicht normalverteilt waren. Normalverteilte Daten wurden

als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Daten wurden als Median mit den entsprechenden Quartilen angegeben. Kategoriale Variablen wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Hierfür wurden der ungepaarte t-Test, der Chi-Quadrat Test und bei geringen Fallzahlen der exakte Fisher Test angewandt. Um die durchschnittliche *follow-up* Zeit darzustellen wurde der Kruskal-Wallis Test angewendet. Mittels Kaplan Meier Analyse und des Log-Rank-Test konnte die Zeit bis zum Eintreffen der Endpunkte dargestellt und diese untereinander verglichen werden. Der Vergleich der Patientencharakteristika mit dem primären und den sekundären Endpunkten erfolgte durch die Cox Regressionsanalyse. Zeigte sich die *hazard ratio* (HR) proportional, konnte die multivariante Cox-Regressionanalyse für alle Variablen mit $p < 0.1$ in der univariaten Analyse angewandt werden. Zuletzt wurde die *receiver operating characteristic* (ROC) Analyse verwendet, um die Vorhersagekraft von nsVT zu untersuchen. Das Signifikanzniveau für die statistische Auswertung wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

Ergebnisse

12 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Mai 2015 wurden konsekutiv 157 Patienten, die in der ICD-Ambulanz am UKD vorstellig wurden, in die Studie eingeschlossen (1). Die erhobenen Patientencharakteristika sind der Tabelle 3 zu entnehmen und umfassen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, medikamentöse Therapie und den Typ der implantierten Geräte.

Tabelle 3: Baseline-Patienten Charakteristika

	gesamtes Patientenkollektiv (N = 157)	NSVT vorhanden (N = 51)	NSVT nicht vorhanden (N = 106)	p-Wert
Alter in Jahren	66.0 ±12.10	65.70 ±11.40	66.20 ±12.50	0.80
Männlich	135 (86%)	45 (88%)	90 (85%)	0.57
NYHA				
Klasse I	21 (13%)	8 (16%)	13 (12%)	0.62
Klasse II	105 (67%)	35 (68%)	70 (66%)	
Klasse III	31 (20%)	8 (16%)	23 (22%)	
VVI-ICD	76 (48%)	24 (47%)	52 (49%)	0.79
VDD/DDD-ICD	31 (20%)	9 (18%)	22 (21%)	
CRT-D	50 (31%)	18 (35%)	32 (30%)	
Hypertonie	113 (72%)	39 (76%)	74 (70%)	0.38
Diabetes Mellitus	48 (31%)	18 (35%)	30 (28%)	0.37
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.29 ± 0.78	1.16 ± 0.31	1.35 ± 0.92	0.17
Hämoglobin (g/dl)	13.80 ± 1.80	14.00 ± 1.60	13.80 ± 1.80	0.53
Vorhofflimmern	60 (38%)	16 (31%)	44 (42%)	0.22
ICM	96 (61%)	38 (75%)	58 (55%)	0.017
LVEF (%)	31.50 ± 9.10	32.50 ± 10.40	31.10 ± 8.40	0.38
Beta-Blocker	150 (96%)	49 (96%)	101 (95%)	0.82
ACE Hemmer oder ARB	146 (93%)	47 (92%)	99 (93%)	0.78

ICM – ischämische Kardiomyopathie, ACE Inhibitor – *Angiotensin-converting-enzyme* Inhibitor, ARB – Angiotensin II Rezeptor Blocker, NYHA – *New York Heart Association*, mg – Milligramm, dl – Deziliter, g - Gramm

Inhalte der Tabelle publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Dabei variierten die Herstellerfirmen der ICD-Geräte im Patientenkollektiv. Die beiden häufigsten implantierten ICD-Geräte waren von Boston Scientific bei 87 Patienten (55%) und BIOTRONIK bei 57 Patienten (36%). Seltener vertreten waren Medtronic bei 12 Patienten (8%) und St. Jude Medical bei einem Patienten (1).

Bei 76 Patienten (48%) fand sich ein Ein-Kammer ICD. 10 Patienten (6%) wiesen einen Ein-Kammer-ICD mit einer atrial gelegenen *sensing* Ringlektrode (VDD) vor. 21 (13%) Patienten hatten einen Zwei-Kammer ICD und 50 (32%) ein CRT-D (1).

13 Präsenz nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien

Zum Einschlusszeitpunkt der Patienten in die Studie wurde bei allen 157 Patienten der ICD Speicher im Hinblick auf stattgefundene nsVT Episoden innerhalb der letzten sechs Monate ausgelesen. Bei 51 Patienten (32%) konnten innerhalb des festgelegten Zeitraums durchschnittlich 3.0 (q1-q3; 1.0-8.0) nsVT Episoden mit einer mittleren Länge von 6 Sekunden (q1-q3; 2.8-10) und 12 Schlägen (q1-q3; 8-23) dokumentiert werden (1).

Wie oben erwähnt zeigt Tabelle 3 die Patientencharakteristika des rekrutierten Patientenkollektivs. Es zeigt sich, dass es in Bezug auf das Alter (65.70 ± 11.40 mit nsVT vs. 66.20 ± 12.50 ohne nsVT, $p=0.80$) und Geschlecht (135 (86%) von 157 Patienten sind männlich; männliche Patienten mit nsVT 45 (88%), männliche Patienten ohne nsVT 90 (85%)) keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen gab. Des Weiteren bestand kein signifikanter Unterschied im Auftreten von nsVT in Abhängigkeit vom implantierten Gerät, wie Ein-Kammer-ICD, Zwei-kammer-ICD oder CRT-Systemen ($p=0.79$). Die klinische Ausprägung der Herzinsuffizienzsymptomatik, die mithilfe der NYHA Klassifikation erfasst wurde, wurde in beiden Gruppen ähnlich angegeben ($p=0.62$). Die echokardiographisch erfasste LVEF zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit vorab dokumentierten nsVT und Patienten ohne vorab dokumentierten nsVT ($32.50 \pm 10.40\%$ vs $31.10 \pm 8.40\%$, $p=0.38$) (1). Als Vorerkrankung war in über 70% der Fälle die arterielle Hypertonie in beiden

Gruppen präsent. Weitere Vorerkrankungen wie Diabetes Mellitus und VHF fanden sich bei Patienten mit nsVT und bei Patienten ohne nsVT annähernd gleichermaßen (DM: $p=0.37$ AF: $p=0.22$).

Allerdings stellte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Prävalenz einer ICM innerhalb der beiden Gruppen dar. Vorrausgegangene nsVT Episoden traten bei Patienten mit einer ICM signifikant häufiger auf (38/51 [75%] vs 58/106 [55%], $P=0.017$) (1).

Eine Vormedikation mit Beta-Blocker und ACE Hemmer bestand in über 90% der Fälle in beiden Gruppen (1). Die mediane *follow-up* Zeit von 1011 Tagen (q1-q3; 905-1092) war annähernd gleich und betrug bei Patienten mit vorangegangenen nsVT 1032 Tage (903-1127 Tage) und bei Patienten ohne vorangegangene nsVT 1011 Tage (909-1073 Tage) ($P=0.21$) (1).

Zusammenfassend ergibt sich, dass die ICM als *Baseline*-Patientencharakteristikum zwischen den beiden Gruppen mit und ohne vorab aufgetretenen nsVT einen signifikanten Unterschied darstellt. Alle weiteren Patienten-*Base-Line*-Charakteristika sind in beiden Gruppen annähernd gleichermaßen präsent.

14 *Follow-up* und Endpunkte

Die durchschnittliche *follow-up* Zeit betrug 1011 Tage, wobei sich die Patienten im Durchschnitt halbjährlich zur ICD-Kontrolle vorstellten.

14.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als das Auftreten einer anhaltenden VT oder AIT mittels ATP oder Schock bei Patienten mit vorab dokumentierten nsVT.

Während des *follow-up* Zeitraums konnte bei 36 Patienten (23%) eine AIT verzeichnet werden (1). In der festgelegten Monitor Zone gab es keine anhaltenden VT Episoden über 30 Sekunden ohne AIT. Von diesen 36 Patienten

erfuhren 9 Patienten (25%) eine AIT mittels ATP als auch Schock Abgaben (1). 25 Patienten (69.4%) erfuhren ausschließlich ICD oder CRT-D Therapieabgaben in Form von ATP und zwei Patienten erfuhren ausschließlich Schock Abgaben durch den ICD oder CRT-D aufgrund von VF (Tabelle 4) (1).

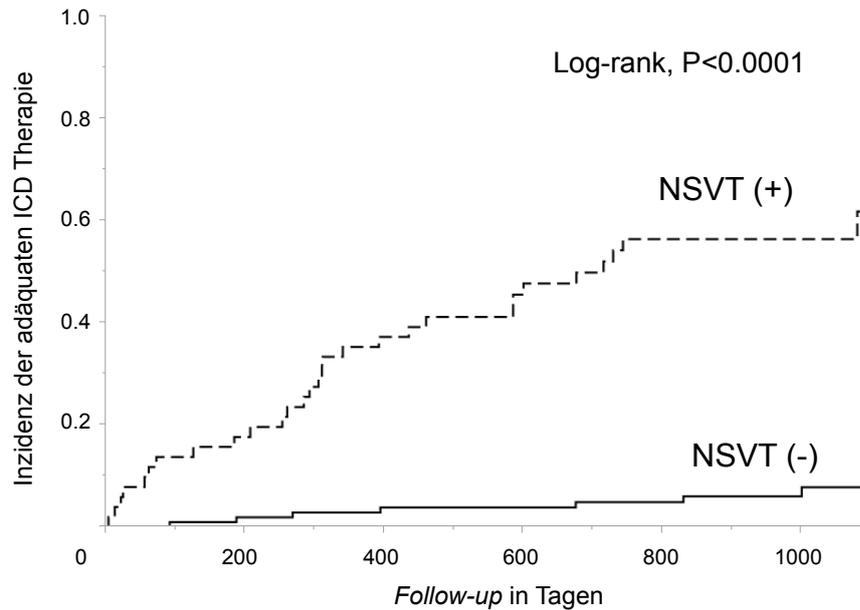
Tabelle 4: Primäre Endpunkte

	gesamtes Patientenkollektiv (N = 157)	NSVT vorhanden (N = 51)	NSVT nicht vorhanden (N = 106)	p Wert
AIT	36 (23%)	29 (57%)	7 (7%)	<0.0001
Schock	11 (7%)	8 (16%)	3 (3%)	0.0053
ATP	34 (22%)	28 (55%)	6 (6%)	<0.0001
ATP und Schock	9 (6%)	7 (14%)	2 (2%)	0.0054

AIT – adäquate ICD Therapie, ATP – Anti-Tachykardes *Pacing*

Inhalte der Tabelle publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Dabei ließ sich feststellen, dass Patienten mit vorab dokumentierten nsVT Episoden deutlich häufiger AIT mittels ATP oder Schock im Vergleich zu Patienten ohne nsVT Episoden erfuhren (29/51 [57%] vs 7/106 [7%], log-rank, P<0.0001; Abb. 1) (1).



Gefährdete Patienten

NSVT (+)	51	42	37	25	19	12
NSVT (-)	106	103	100	93	85	54

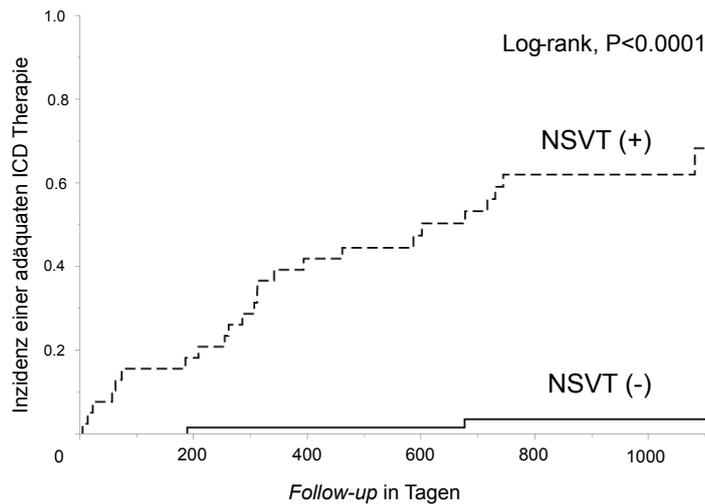
Abb. 1: Inzidenz adäquater ICD Therapie in der gesamten Population

Kaplan-Meier-Analyse der Inzidenz einer adäquaten ICD-Therapie (AIT) bei Vorliegen einer vorab aufgetretenen nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie (nsVT). Vorab aufgetretene nsVT prognostizieren das spätere Auftreten einer AIT (Log-rank, $P < 0.0001$).

Abbildung publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

In der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit einer ICM im Vergleich zu Patienten mit einer NICM stellte sich heraus, dass eine adäquate ICD-Therapie bei Patienten mit einer ICM und nsVT häufiger aufgetreten ist als bei Patienten mit einer NICM und nsVT. Dies ist am ehesten bedingt durch das vermehrte Auftreten von nsVT bei Patienten mit einer ICM. In beiden Subgruppen zeigte sich jedoch, unabhängig von der Ätiologie der zu Grunde liegenden strukturellen Herzerkrankung, dass vorangegangene nsVT Episoden mit einer erhöhten Rate an adäquater ICD Therapie einhergingen (ICM: $N=96$, log-rank, $P < 0.0001$, NICM: $N=61$, log-rank, $P=0.0083$; Abb. 2) (1).

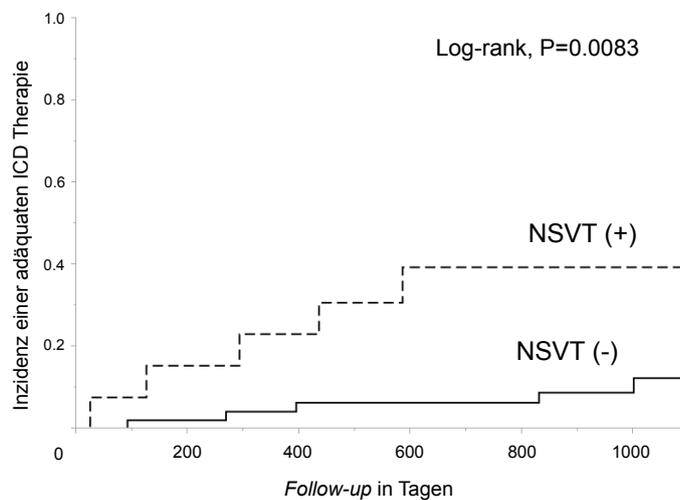
a.) ICM N=96



Gefährdete Patienten

NSVT (+)	38	31	22	18	12	9
NSVT (-)	58	57	57	52	47	28

b.) NICM N=61



Gefährdete Patienten

NSVT (+)	13	11	10	7	7	3
NSVT (-)	48	46	43	41	38	26

Abb. 2: Inzidenz adäquater ICD Therapien bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer nicht ischämischen Kardiomyopathie

Subgruppen-Kaplan-Meier-Analyse der Inzidenz einer adäquaten ICD-Therapie bei Vorliegen einer vorab aufgetretenen nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie (nsVT) bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM, a.) und Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie (NICM, b.). Sowohl bei Patienten mit ICM als auch bei Patienten mit NICM war die vorausgegangene nsVT mit einer nachfolgenden adäquaten ICD-Therapie assoziiert (Log-rank, $P < 0.0001$ bzw. $P = 0.0083$)

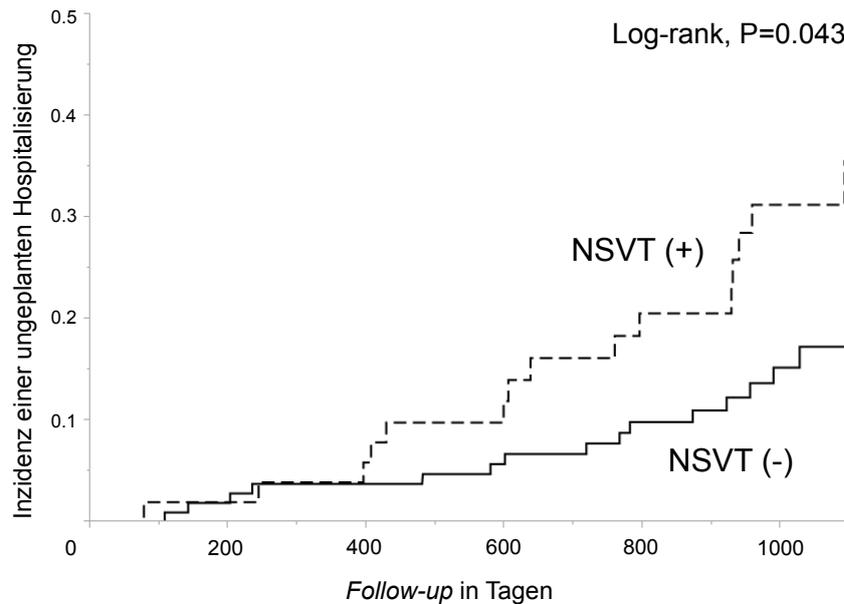
Abbildung publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Es bestand kein signifikanter Unterschied unter den implantierten Geräten in Bezug auf das Auftreten einer AIT innerhalb des *follow-up* Zeitraums (VVI-ICD 21/76 [28%], VDD/DDD-ICD 7/31 [23%], CRT-D 8/50 [16%], $P=0.31$) (1).

14.2 Sekundäre Endpunkte

Es wurden zwei sekundäre Endpunkte für die Studie festgelegt. Der erste von den beiden Endpunkten stellte ungeplante Hospitalisierungen als Folge einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei vorausgegangenem nsVT dar. Der zweite sekundäre Endpunkt wurde als allgemeine Sterblichkeit definiert.

Während des *follow-up* Zeitraums kam es bei 32 (20%) Patienten aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz zu einer ungeplanten Hospitalisierung (1). Wie im Abb. 3 dargestellt korreliert die Inzidenz an ungeplanten Hospitalisierungen als Folge einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit dem Auftreten vorangegangener nsVT. Patienten ohne vorangegangene nsVT hatten dementsprechend eine geringere Inzidenz für ungeplante Hospitalisierungen bedingt durch eine dekompensierte Herzinsuffizienz (16/51 [31%] vs 16/106 [15%], log-rank, $P=0.043$) (1).



Gefährdete Patienten

NSVT (+)	51	50	48	42	36	23
NSVT (-)	106	104	102	95	84	51

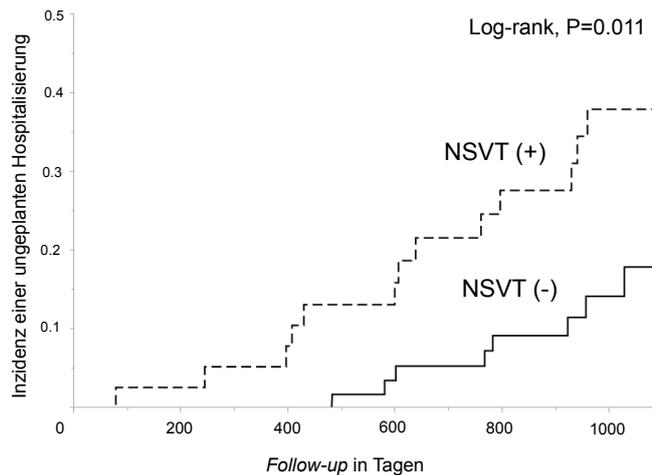
Abb. 3: Inzidenz ungeplanter Hospitalisierung in der gesamten Population

Kaplan-Meier-Analyse der Inzidenz ungeplanter Hospitalisierungen aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Vorliegen einer vorab aufgetretenen nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie (nsVT). Vorab aufgetretene nsVT prognostizieren das spätere Auftreten einer ungeplanten Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (Log-rank, P = 0.043).

Abbildung publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit ICM und NICM zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von ungeplanten Hospitalisierungen als Folge einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei nsVT ausschließlich für Patienten mit einer ICM (log-rank, P=0.011) (1). Patienten mit einer NICM hatten keine erhöhte Inzidenz für ungeplante Hospitalisierung bedingt durch eine dekompensierte Herzinsuffizienz beim Auftreten von vorausgehenden nsVT Episoden (log-rank, P=0.75) (Abb. 4) (1).

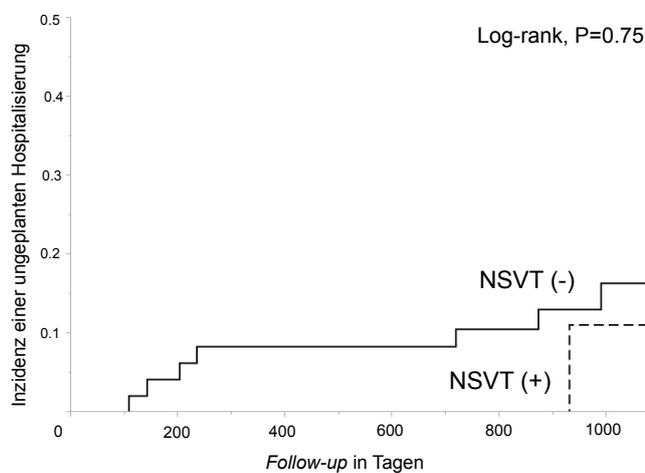
a.) ICM N=96



Gefährdete Patienten

NSVT (+)	38	37	35	30	24	17
NSVT (-)	58	58	58	53	46	27

b.) NICM N=61



Gefährdete Patienten

NSVT (+)	13	13	13	12	12	6
NSVT (-)	48	46	44	42	38	24

Abb. 4: Inzidenz ungeplanter Hospitalisierung bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer nicht ischämischen Kardiomyopathie

Subgruppen-Analyse mittels Kaplan-Meier-Analyse der Inzidenz ungeplanter Hospitalisierungen aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Vorliegen einer vorab aufgetretenen nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie (nsVT). Vorab aufgetretene nsVT sind bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM, a.) mit einer erhöhten Inzidenz für ungeplante Hospitalisierung in Folge einer dekompensierten Herzinsuffizienz assoziiert (Log-rank, $P=0.011$), nicht jedoch bei Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie (NICM, b.) (Log-rank, $P=0.75$).

Abbildung publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Während des *follow-up* Zeitraumes verstarben 8 Patienten (5%). Der Endpunkt allgemeine Sterblichkeit zeigte bei Patienten mit vorausgegangenem nsVT und Patienten ohne vorausgegangenem nsVT keinen signifikanten Unterschied (log-rank, $P=0.48$) (1).

15 Prognoseparameter für adäquate ICD-Therapie

Die Auswertung der erhobenen Daten des Patientenkollektives hat bereits gezeigt, dass der primäre Endpunkt der Studie erfüllt wurde; es liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem primären Auftreten von nsVT-Episoden und einer erhöhten Rate an AIT bei Patienten mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD vor.

Um zu prüfen inwieweit das Auftreten von nsVT als Prognoseparameter für AIT bei Patienten mit primärprophylaktisch implantierten ICD ist, wurde die univariante Analyse angewandt. Die statistische Auswertung zeigte, dass nsVT einen unabhängigen signifikanten Prognoseparameter für das Auftreten einer AIT innerhalb des *follow-up* darstellten (HR: 12.1, 95% Konfidenzintervall [KI]: 5.29-27.7, $P<0.0001$) (1). Auch bei Anpassung potenzieller *bias* Parameter wie Alter und Geschlecht konnten primär aufgetretene nsVT als ein signifikanter und unabhängiger Prognoseparameter für AIT identifiziert werden (HR: 11.8, 95%KI: 5.10-27.3, $P<0.0001$) (Tabelle 5) (1).

Tabelle 5: Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien als Prognoseparameter für adäquate ICD Therapie

	Univariable Analyse		Angepasstes Modell *	
	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert
nsVT	12.10 [5.29-27.70]	<0.0001	11.80 [5.10-27.30]	<0.0001

nsVT – nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie

*angepasst für Alter und Geschlecht

Die klinische Relevanz von vorab aufgetretenen nsVT als Prognoseparameter für AIT, zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse von Patienten mit einer ICM und Patienten mit einer NICM bestehend (Tabelle 6 u. 7) (1).

Tabelle 6: Vorhersagefaktoren für adäquate ICD-Therapie bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie

Ischämische Kardiomyopathie				
	Univariate Analyse		Angepasstes Model*	
	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert
LVEF in %	1.00 [0.96-1.04]	0.94	1.00 [0.95-1.04]	0.86
NSVT	26.90 [6.33-114]	< 0.0001	26.10 [6.13-111]	< 0.0001
NYHA Klasse	0.86 [0.46-1.62]	0.64		
VHF	1.18 [0.53-2.59]	0.69		
Hämoglobin in g/dl	1.12 [0.91-1.43]	0.30		

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, nsVT – nicht anhaltenden ventrikuläre Tachykardie, NYHA – *New York Heart Association*, VHF – Vorhofflimmern, g – Gramm, dl - Deziliter

* angepasst für Alter und Geschlecht

Inhalte der Tabelle publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Tabelle 7: Vorhersagefaktoren für adäquate ICD-Therapie bei Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie

Nicht - Ischämische Kardiomyopathie				
	Univariante Analyse		Angepasstes Model*	
	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert
LVEF in %	0.97 [0.90-1.05]	0.40	0.97 [0.90-1.04]	0.42
NSVT	4.62 [1.33-16.10]	0.016	4.41 [1.26-15.4]	0.02
NYHA Klasse	1.17 [0.35-3.76]	0.80		
VHF	0.84 [0.24-3.00]	0.79		
Hämoglobin in g/dl	0.90 [0.63-1.33]	0.58		

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, nsVT – nicht anhaltenden ventrikuläre Tachykardie, NYHA – *New York Heart Association*, VHF – Vorhofflimmern, g – Gramm, dl – Deziliter

* angepasst für Alter und Geschlecht

Inhalte der Tabelle publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

16 Prognoseparameter für ungeplante Hospitalisierung

Um zu untersuchen, inwieweit primär aufgetretene nsVT einen unabhängigen Prognoseparameter für ungeplante Hospitalisierung bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz darstellen, wurde auch hier die univariante Analyse angewandt. Es zeigt sich, dass vorausgehende nsVT einen unabhängigen und signifikanten Prognoseparameter für ungeplante Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz darstellen ($P=0.047$ und $P<0.0001$, jeweils) (1). Aber auch eine niedrige LVEF stellt, wie zu erwarten, einen unabhängigen und signifikanten Prognosefaktor für ungeplante Hospitalisierung im Rahmen einer dekompensierten Herzinsuffizienz dar. Diese Ergebnisse bleiben auch bei Anpassung potenzieller *bias* Parameter wie Alter und Geschlecht bestehen ($P=0.031$ bzw. $P<0.0001$) (1).

Unter Einbeziehung weiterer Faktoren wie VHF und die Bewertung der klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz mittels NYHA Klassifikation, ergab die multivariante Analyse weiterhin, dass vorausgehende nsVT einen unabhängigen Prognoseparameter für den sekundären Endpunkt der Studie in Form einer ungeplanten Hospitalisierung bei Herzversagen darstellen (Tabelle 8) (1).

Tabelle 8: Vorhersagefaktoren für ungeplante Hospitalisierung bei Herzversagen

	Univariante Analyse		Multivariante Analyse		Angepasstes Model*	
	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert
LVEF in %	0.91 [0.87-0.95]	< 0.0001	0.91 [0.86-0.96]	0.0003	0.91 [0.87-0.95]	< 0.0001
NSVT	2.03 [1.01-4.09]	0.047	2.18 [1.08-4.39]	0.031	2.16 [1.07-4.36]	0.031
NYHA Klasse	1.81 [0.98-3.35]	0.057	0.82 [0.35-1.84]	0.64		
VHF	1.80 [0.90-3.60]	0.099	1.68 [0.82-3.41]	0.15		
Hämoglobin in g/dl	0.87 [0.73-1.06]	0.16				
ICM	1.43 [0.68-3.03]	0.35				

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, nsVT – nicht anhaltenden ventrikuläre Tachykardie, NYHA – *New York Heart Association*, VHF – Vorhofflimmern, ICM – Ischämische Kardiomyopathie, g – Gramm, dl - Deziliter

* angepasst für Alter und Geschlecht

Inhalte der Tabelle publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Wird die Patientenpopulation genauer auf die Ätiologie der zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung untersucht, stellt sich bei Patienten mit einer ICM das Auftreten von vorausgehenden nsVT als unabhängiger und signifikanter Prognoseparameter für ungeplante Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz dar, nicht jedoch für Patienten mit einer NICM (HR: 4.08, 95% KI: 1.61-10.3, P=0.0030; HR: 0.66, 95% KI: 0.13-3.25, P=0.60) (1). Eine niedrige LVEF lässt sich, im Gegensatz dazu, sowohl bei Patienten mit einer ICM als auch Patienten mit einer NICM als ein signifikanter und

unabhängiger Prognoseparameter für ungeplante Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz identifizieren (P=0.0015 und P=0.0005, jeweils) (Tabellen 9 u. 10) (1).

Tabelle 9: Vorhersagefaktoren für ungeplante Hospitalisierung bei Herzversagen bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie

Ischämische Kardiomyopathie				
	Univariate Analyse		Angepasstes Model*	
	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert
LVEF in %	0.93 [0.88-0.97]	0.0033	0.92 [0.87-0.96]	0.0015
NSVT	2.95 [1.23-7.05]	0.015	4.08 [1.61-10.30]	0.003
NYHA Klasse	1.86 [0.90-3.85]	0.093		
VHF	1.86 [0.81-4.30]	0.14		
Hämoglobin in g/dl	0.96 [0.77-1.23]	0.73		

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, nsVT – nicht anhaltenden ventrikuläre Tachykardie, NYHA – *New York Heart Association*, VHF – Vorhofflimmern, g – Gramm, dl - Deziliter

* angepasst für Alter und Geschlecht

Tabelle 10: Vorhersagefaktoren für ungeplante Hospitalisierung bei Herzversagen bei Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie

	Nicht - Ischämische Kardiomyopathie			
	Univariate Analyse		Angepasstes Model*	
	Hazardrate	P-Wert	Hazardrate	P-Wert
LVEF in %	0.85 [0.77-0.93]	0.0022	0.85 [0.77-0.93]	0.0005
NSVT	0.78 [0.16-3.69]	0.75	0.66 [0.13-3.25]	0.60
NYHA Klasse	1.62 [0.55-4.84]	0.38		
VHF	1.79 [0.50-6.43]	0.37		
Hämoglobin in g/dl	0.72 [0.51-1.02]	0.058		

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, nsVT – nicht anhaltenden ventrikuläre Tachykardie, NYHA – *New York Heart Association*, VHF – Vorhofflimmern, g – Gramm, dl - Deziliter

* angepasst für Alter und Geschlecht

17 Dauer und Inzidenz nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien

Nicht nur das alleinige Auftreten von nsVT Episoden zeigt eine klinische Relevanz in Bezug auf das vermehrte Auftreten von AIT. Patienten, die eine AIT während des *follow-up* erfuhren, hatten eine signifikant höhere Inzidenz für vorab aufgetretene nsVT Episoden ($n=5.60 \pm 6.40$ vs $n=0.50 \pm 1.60$ innerhalb der 6 Monate vor Studieneinschluss, $P < 0.0001$) (Tabelle 11) (1). Bei Patienten mit einer geringeren Anzahl an vorausgegangenen nsVT Episoden traten dementsprechend weniger häufig AIT auf.

Auch die Länge der nsVT Episoden ließ sich als ein signifikanter Einflussfaktor für das vermehrte Auftreten von AIT identifizieren. So war die Dauer der nsVT Episoden bei Patienten mit AIT signifikant länger (6.40 ± 5.40 vs 0.70 ± 1.80 Sekunden, 18.60 ± 15.60 vs 2.00 ± 5.30 Schläge, $P < 0.0001$) (Tabelle 11) (1). Im Gegensatz dazu stellt die dokumentierte Frequenz der einzelnen nsVT Episoden keinen signifikanten Einflussfaktor für das Auftreten von AIT dar und lag

bei Patienten mit und ohne AIT im annähernd gleichen Frequenzbereich (177 ± 20 vs 180 ± 28 bpm, $P=0.61$) (Tabelle 11) (1).

Tabelle 11: Charakteristika der nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie Episoden und deren Korrelation mit dem Auftreten einer adäquaten ICD Therapie

nsVT Episoden innerhalb der 6 Monate vor Studieneinschluss	Patienten mit AIT (N = 36)	Patienten ohne AIT (N = 121)	P-Wert
Anzahl der nsVT Episoden	5.60±6.40	0.50±1.60	<0.0001
Länge der nsVT Episoden	6.40±5.40 sec 18.60±15.60 Schläge	0.70±1.80 sec 2.00±5.30 Schläge	<0.0001
Frequenz der nsVT Episoden	177±20 bpm	180±28 bpm	0.61

nsVT – nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, AIT – adäquate ICD Therapie, sec – Sekunden, bpm – *beats per minute*

Um die Vorhersagekraft primär aufgetretener nsVT-Episoden zu untersuchen, wurde die *receiver operating characteristic* (ROC) Analyse angewandt.

Es zeigte sich, dass das Auftreten von mehr als einer nsVT-Episode innerhalb der 6 Monate vor Studieneinschluss mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 81% die Wahrscheinlichkeit für AIT, innerhalb der *follow-up* Zeit von 1011 Tagen, vorhersagen konnte (C-Statistik = 0.84) (Abb. 5) (1).

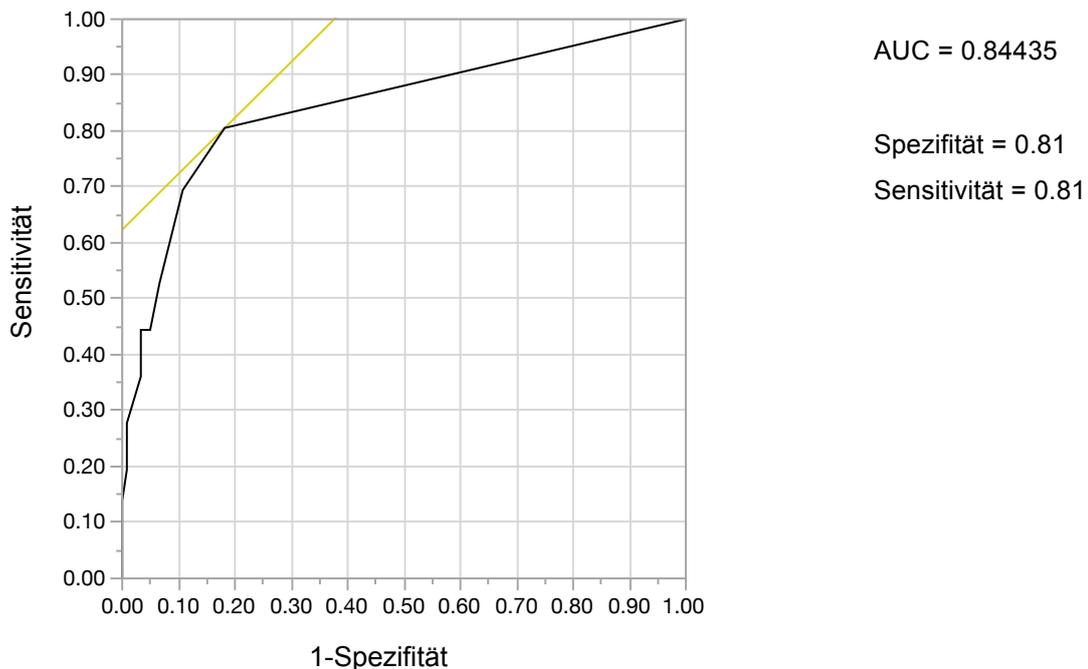


Abb. 5: Vorhersage einer adäquaten ICD Therapie bei Auftreten einer nicht anhaltenden Ventrikulären Tachykardie

Mittels *receiver operating characteristic* (ROC) Analyse lässt sich die Vorhersagekraft einer AIT bei Auftreten von mindestens einer nsVT-Episode darstellen, wobei auf der x-Achse 1-Spezifität und auf der y-Achse die Sensitivität abgebildet sind.

Wie bereits oben aufgeführt, stellte die Dauer der nsVT Episoden eine zusätzliche signifikante Größe für das Auftreten von AIT dar. Die ROC Analyse konnte hierfür zeigen, dass bei einer Länge der nsVT Episode von mindestens 2.3 Sekunden oder 7 Schlägen das Auftreten einer AIT innerhalb des *follow-up* Zeitraums mit einer Sensitivität von 88% bzw. 86% und einer Spezifität von 75% bzw. 78% vorhersagt (C-Statistik = 0.86 und 0.86) (Abb. 6 und Abb. 7) (1).

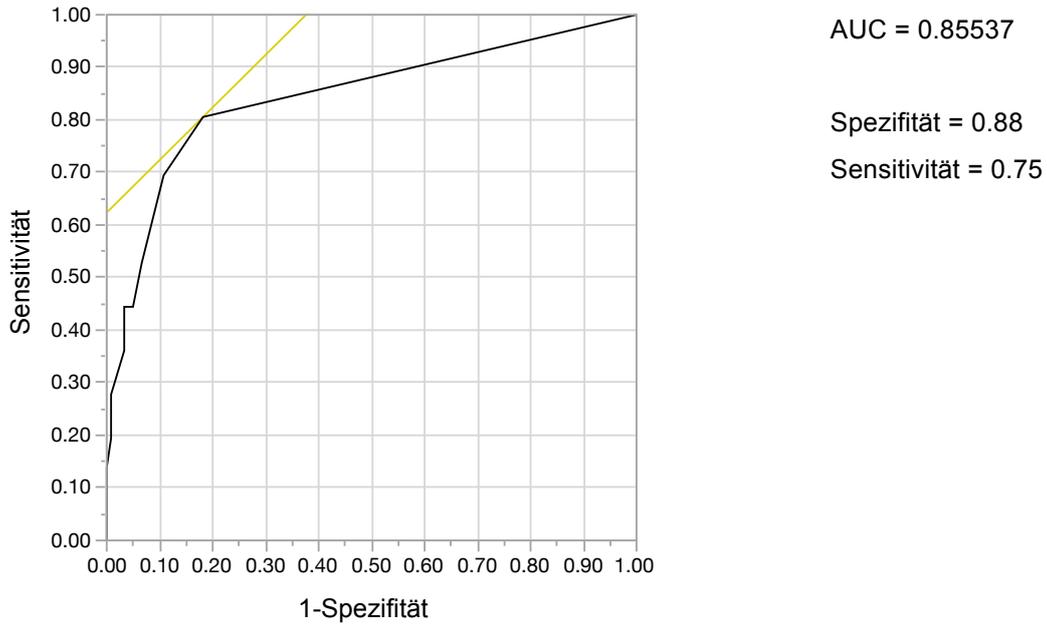


Abb. 6: Vorhersage einer adäquaten ICD Therapie in Abhängigkeit der Länge einer nicht anhaltenden Ventrikulären Tachykardie Episode

Mittels *receiver operating characteristic* (ROC) Analyse lässt sich die Vorhersagekraft einer AIT bei Auftreten von einer nsVT-Episode mit einer Länge von mindestens 2.3 sec darstellen, wobei auf der x-Achse 1-Spezifität und auf der y-Achse die Sensitivität abgebildet sind.

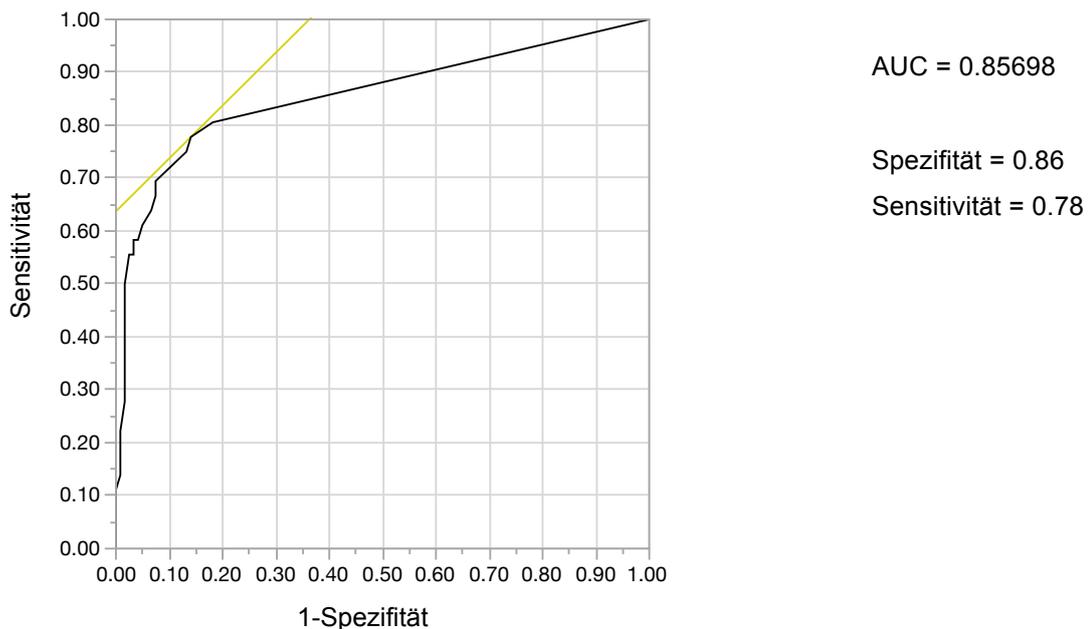


Abb. 7: Vorhersage einer adäquaten ICD Therapie in Abhängigkeit der Schläge einer nicht anhaltenden Ventrikulären Tachykardie Episode

Mittels *receiver operating characteristic* (ROC) Analyse lässt sich die Vorhersagekraft einer AIT bei Auftreten von einer nsVT-Episode mit einer Länge von mindestens 7 Schlägen darstellen, wobei auf der x-Achse 1-Spezifität und auf der y-Achse die Sensitivität abgebildet sind.

18 Nachbeobachtung der Patienten mit adäquater ICD Therapie

Die 36 Patienten, die eine AIT erfuhren, wurden nachbeobachtet. Bei 25 von den 36 Patienten erfolgte mittels Koronarangiographie oder Myokardszintigraphie die Prüfung der Fragestellung, ob ein Ischämienachweis vorlag. Vier Patienten mit einem Anhalt für Ischämie erhielten eine PCI und es traten im Verlauf keine weiteren Ereignisse einer AIT auf. Bei 21 Patienten fiel die Ischämiediagnostik unauffällig aus, sodass bei 12 Patienten lediglich die medikamentöse Therapie intensiviert wurde. Aufgrund von bestehenden VA wurde jedoch bei 9 von den 21 Patienten ohne Ischämienachweis im Verlauf eine Katheterablation durchgeführt. Bei allen Patienten, bis auf einen, konnten im Verlauf keine AIT mehr nachgewiesen werden. Anders verhielt es sich mit den 11 Patienten, bei denen nach dem Auftreten einer AIT die medikamentöse Therapie intensiviert wurde. Bei 21 Patienten erfolgte die Optimierung der Herzinsuffizienzmedikation einschließlich einer Therapie mit Betarezeptorblocker. Unter der entsprechenden Medikation traten bei 9 Patienten VT mit der Folge einer AIT auf. Bei zwei Patienten wurde Amiodaron eindosiert. Jedoch traten darunter bei beiden Patienten VT mit AIT auf (Abb. 8).

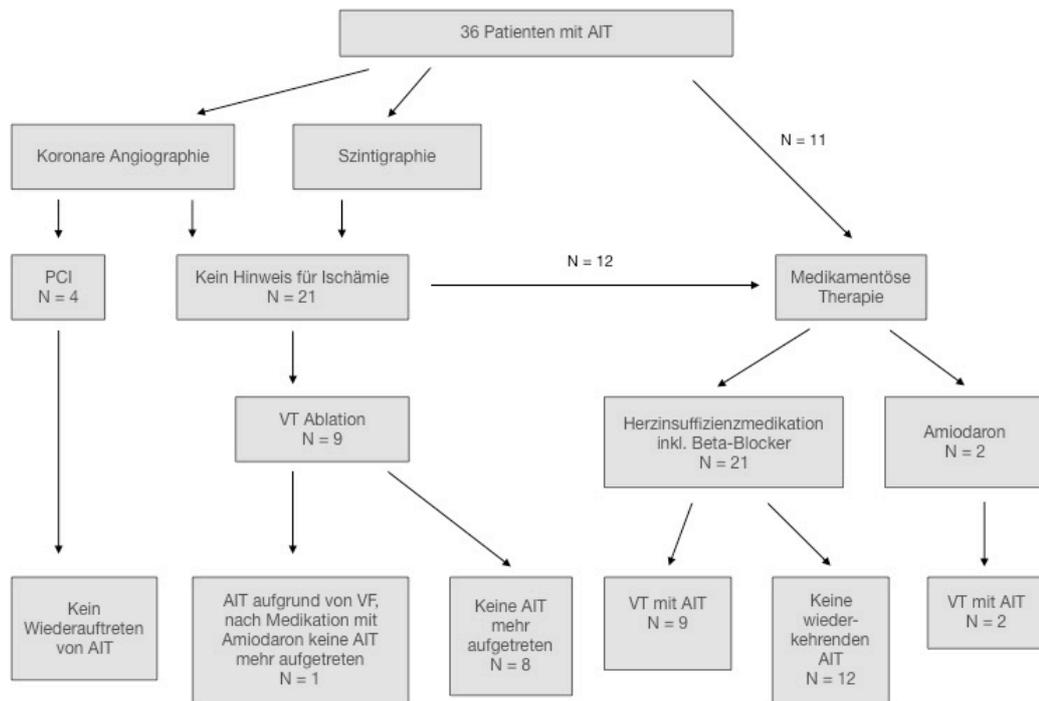


Abb. 8: Flow-Chart der Nachbeobachtung der Patienten die innerhalb des *follow-up* eine adäquate ICD Therapie erfahren haben

AIT – adäquate ICD Therapie, PCI – *percutaneous coronary intervention*, VT – ventrikuläre Tachykardie, VF – *ventricular fibrillation*

Abbildung als zusätzliche Abbildung publiziert im Eur. J. Med. Res. (1)

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten aufzeigen, dass nsVT einen unabhängigen prognostischen Marker für vermehrte ICD Therapieabgaben darstellen und somit einen signifikanten Faktor im Hinblick auf die Prognose kardiologischer Patienten mit einer geminderten Herzfunktion repräsentieren. Dabei ist es nicht relevant ob bei den Patienten eine ICM oder eine NICM vorliegt. Zudem konnte gezeigt werden, dass nsVT einen unabhängigen prognostischen Marker für ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer ICM darstellen. Die ESC Leitlinie von 2015 zur Behandlung ventrikulärer Rhythmusstörungen und Prävention des plötzlichen Herztodes sieht jedoch aktuell vor, dass lediglich symptomatische VES und nsVT mit Amiodaron oder mittels Katheterablation behandelt werden sollten (3). Damit besteht zu aktuellem Zeitpunkt keine Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit asymptomatischen nsVT.

19 Historischer Kontext

Der Verdacht, dass nsVT im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für den SCD stehen und somit entscheidend die Prognose von kardiologischen Risikopatienten mit einer ICM und NICM beeinflusst, besteht schon seit Anfang der 80er Jahre.

Die 1986 veröffentlichte Studie durch Bigger und Kollegen untersuchte die Prävalenz, Charakteristika und die klinische Relevanz von VA (76). Während der 24 Stunden Langzeit-EKG konnten bei 11% der Patienten nsVT aufgezeichnet werden. Nur bei zwei Patienten von insgesamt 820 rekrutierten Patienten wurden anhaltende VT dokumentiert. Patienten, die VA aufwiesen, hatten in der Regel eine Vorgeschichte an AP-Beschwerden, Zustand nach MI, VT oder VF sowie eine reduzierte Pumpleistung des Herzens. Die Ergebnisse erbrachten für Patienten mit dokumentierten nsVT ein deutlich erhöhtes Risiko im Verlauf einen SCD zu erleiden, sowie im speziellen an einem Arrhythmie bedingten Tod zu versterben.

Meinertz und Kollegen konnten für Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) nachweisen, dass nsVT das Risiko für einen SCD beeinflussen (88). Es konnte festgestellt werden, dass Patienten, die innerhalb des *follow-up* Zeitraums an einem SCD verstarben, eine deutlich höhere Inzidenz an VES, nsVT und VT aufzeigten. Alle verstorbenen Patienten hatten zudem eine LVEF unter 40%. Weitere Studien zu dieser Thematik, konnten nsVT, insbesondere bei Patienten mit einer chronischen HI, als unabhängigen prognostischen Marker für allgemeine und durch Arrhythmien bedingte Sterblichkeit identifizieren (77, 89).

Allerdings basierte die Auswertung der arrhythmogenen Ereignisse beider Studien auf der Auswertung von 24 Stunden Langzeit-EKGs. Die Problematik der recht kurzen Erfassung von VA spiegelt sich darin wider, dass andere Studien mit der Frage nach der klinischen Relevanz von nsVT in Bezug auf den SCD keine signifikante Korrelation feststellen konnten (78).

So zeigten Singh und Kollegen in ihrer 1998 publizierte Arbeit zur klinischen Relevanz von nsVT bei Patienten mit einer HI, dass nsVT zwar in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für Mortalität in Verbindung stehen, nach Anpassung weiterer Parameter, insbesondere der LVEF, dieser Zusammenhang jedoch nicht bestehen bleibt (79). Weitere Studien erbrachten ähnliche Ergebnisse und konnten lediglich die LVEF als unabhängigen prognostischen Faktor für den SCD identifizieren (90). Allerdings erfolgte auch hier das Aufzeichnen der Arrhythmien durch 24 Stunden Langzeit-EKG, sodass die Ergebnisse der Studien, insbesondere mit den heutigen Erkenntnissen über die potenziellen Risikofaktoren für einen SCD, kritisch hinterfragt werden müssen.

Da die Mehrzahl der gewonnenen Erkenntnisse darauf hinwies, dass arrhythmogene Episoden insbesondere auf Ventrikel Ebene einen wichtigen Risikofaktor für den SCD darstellten, wurden in den 90er Jahren Studien zu antiarrhythmischer medikamentöser Prophylaxe initiiert. Die Annahme, durch die medikamentöse Prophylaxe durch Antiarrhythmika insbesondere der Klassen I und III bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmien und dem SCD diese zu minimieren konnte nicht bestätigt werden (58, 66, 67). Teils mussten Studien abgebrochen werden, da eine unzureichende Wirkung für VA vorgelegen

hatte oder ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch proarrhythmogene Effekte festgestellt wurde (58, 67).

Da eine rein medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika keine adäquate Prävention für den SCD erbrachte, wurden weitere Möglichkeiten zur Minderung des Risikos eines SCD gesucht. Zunächst wurden Studien zur sekundärprophylaktischen Implantation von ICD Geräten durchgeführt. Für Patienten mit dokumentierten VF und/oder hämodynamisch instabilen VT unter dauerhafter optimaler Pharmakotherapie konnte durch die Implantation von ICD Geräten eine deutliche Reduktion des Risikos eines SCD nachgewiesen werden (49-51). In den folgenden Jahren durchgeführte Studien wie MADIT I und II konnten für Patienten mit einer ICM und einem erhöhten Risikoprofil für den SCD eine deutliche Risikoreduktion des SCD durch eine primärprophylaktische ICD Implantation nachweisen (54, 56). Die DEFINITE Studie bestätigte diesen Zusammenhang auch für Patienten mit einer NICM (91). Die weiterführend durchgeführte SCD-HeFT Studie zur primärprophylaktischen ICD Implantation schloss neben Patienten mit einer ICM auch Patienten mit einer NCIM ein und zeigte für das gesamte Patientenkollektiv eine deutliche Reduktion der Mortalität (57). Damit wurde die primärprophylaktische ICD Implantation in die Leitlinie zur Prävention des plötzlichen Herztodes aufgenommen und stellt heutzutage die primäre leitliniengerechte Therapie des SCD bei Patienten mit einer symptomatischen HI mit einer NYHA Klasse II-III und einer reduzierten LVEF <35% unter einer mindestens dreimonatigen optimalen pharmakologischen Therapie, unabhängig davon, ob eine ICM oder NICM vorliegt (3).

Durch die Verbesserung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten der HI, die zunehmenden Möglichkeiten der interventionellen Therapien am Herzen im Herzkatheter sowie der zunehmende Einsatz von ICD- und CRT-Geräten führten zu einer deutlichen Besserung der Prognose von kardiologischen Risikopatienten und der Minimierung des Risikos für den SCD. Insbesondere die Therapie mit ICD- und CRT-Systemen ermöglichte ein deutlich besseres Monitoring des Herzrhythmus und die Identifizierung potenziell lebensbedrohlicher Arrhythmien.

20 Studiendesign

Die Möglichkeit einer umfangreichen und detaillierten Auswertung von ICD- und CRT-Gerätespeichern in Hinblick auf Arrhythmien ermöglichte das dieser Arbeit zugrunde liegende Studiendesign.

Ziel war es zu prüfen, inwiefern nsVT als prognostischer Marker für AIT und einer Verschlechterung einer vorbestehenden HI zu werten sind und somit die Morbidität und Mortalität von Patienten mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD beeinflussen. Im Unterschied zu den meisten bisher durchgeführten Studien wurde ein prospektives Studiendesign gewählt. Bisher durchgeführte retrospektive Arbeiten basierten auf Datensätzen, die im Zuge von Studien mit einer primär anderen Fragestellung entstanden sind (30) (92). Dadurch waren die Ein- und Ausschlusskriterien der zuvor durchgeführten Studien unzureichend auf die im Folgenden entstandene Fragestellung zur prognostischen Relevanz von nsVT ausgearbeitet. Im Gegensatz dazu waren die Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Studie direkt auf die initiale Fragestellung zur Beurteilung der prognostischen Relevanz von nsVT zugeschnitten.

Es wurden dabei ausschließlich Patienten mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD rekrutiert und Patienten mit VT oder VF, AIT und symptomatischen VES in der Vorgeschichte ausgeschlossen. Das vorliegende Patientenkollektiv war dadurch frei von einer Vorgeschichte an Arrhythmien und die Bewertung des primären Auftretens von nsVT in Bezug auf die weitere Entwicklung von VA, AIT und Mortalität war gegeben. Zudem wurden Patienten, die innerhalb 6 Monate vor Einschlusszeitpunkt einen MI erlitten, eine deutliche Verschlechterung der vorbestehenden HI erfuhren oder einen ICD oder CRT implantiert bekamen, ausgeschlossen. Dies stellt einen wesentlichen Unterschied zu den anderen bisher durchgeführten Studien dar, in denen derartige Arrhythmien provozierende Ereignisse nicht beachtet wurden und zudem das *follow-up* direkt im Anschluss an die ICD oder CRT Implantation erfolgte (81, 92).

Zudem wurden die ICD Speicher sechs Monate vor Einschlusszeitraum im Hinblick auf das Vorhandensein von nsVT ausgewertet. Bisher erfolgte die Evaluation der Präsenz von nsVT so gut wie ausschließlich aus den Daten von

Langzeit-EKGs. Die einzige weitere Studie, die ein prospektives Studiendesign wählte und die Gerätespeicher der ICD Geräte im Hinblick auf das Auftreten von nsVT untersuchte, wurde durch Jimenez und Kollegen durchgeführt (31). Allerdings wurde hier geprüft, inwieweit nsVT in den ersten sechs Monaten nach ICD Implantation die Morbidität und Mortalität der Patienten beeinflusst. Dadurch ist das *follow-up* zum einen kürzer und zum anderen liegt es in einem Zeitraum, in dem vermehrt Arrhythmien auftreten können. Zudem wurde nicht zwischen primärprophylaktisch und sekundär prophylaktisch implantierten ICD unterschieden.

In der vorliegenden Studie wurden sowohl Patienten mit einer ICM als auch Patienten mit einer NICM eingeschlossen. Dies entspricht dem rekrutierten Patientenkollektiven zuvor durchgeführter Studien zu dieser Thematik (30, 31, 92, 93). Das breite Patientenkollektiv ermöglichte es hier die klinische Relevanz von nsVT unabhängig von der Ätiologie der zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankung zu untersuchen und in Vergleich zu bisherigen Erkenntnissen setzen. Gleichzeitig war es durch Subgruppenanalysen möglich die prognostische Relevanz von nsVT differenzierter im Rahmen des Patientenkollektivs aus zu werten, insbesondere im Hinblick auf die Ätiologie der zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung.

21 Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien als unabhängiger prognostischer Marker

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel die prognostische Relevanz von nsVT bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und primärprophylaktisch implantiertem ICD zu untersuchen und aufbauend auf bisher durchgeführten Studien zu dieser Fragestellung, nsVT als prognostischen Faktor für AIT und ungeplante Hospitalisierung in Folge einer dekompensierten HI zu identifizieren.

Jimenez und Kollegen konnten in der erstmals prospektiv durchgeführten Studie mit der Frage nach der prognostischen Relevanz von nsVT zeigen, dass mehr als fünf nsVT Episoden in den ersten sechs Monaten nach ICD Implantation mit einem erhöhten Risiko für AIT und ungeplante Hospitalisierung einhergehen

(31). Zudem ergab die Studie, dass mehr als fünf nsVT Episoden mit einem erhöhten Risiko für einen kardial bedingten Tod und inadäquate ICD Therapieabgaben assoziiert ist. Dies stimmt zum Teil mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass nsVT Episoden einen unabhängigen prognostischen Marker für AIT darstellen und bei Patienten mit einer ICM zu einem erhöhten Risiko für ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten HI führen. Dieser Zusammenhang bleibt laut der Ergebnisse dieser Studie über die Zeit der ersten sechs Monate nach ICD Implantation hinaus bestehen. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Mortalität gefunden werden. Dies könnte an der Tatsache liegen, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich Patienten mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD eingeschlossen wurden und zudem eine Vorgeschichte an VA ausgeschlossen wurde. Im Unterschied dazu schlossen Jimenez und Kollegen sowohl Patienten mit einem primär- als auch sekundärprophylaktisch implantierten ICD ein. Insbesondere Patienten mit einem sekundärprophylaktisch implantierten ICD stellen ein anderes Patientenkollektiv dar mit bereits vorbestehenden Arrhythmieereignissen.

Weitere Studien, jedoch basierend auf einem retrospektivem Studiendesign, zeigten ähnliche Ergebnisse auf. Verma und Kollegen führten eine Studie durch mit ICM als auch NICM Patienten mit ausschließlich primärprophylaktisch implantierten ICD Geräten, die vor ICD Implantation keine VT oder VF Episoden hatten (81). Auch hier konnten nsVT als ein unabhängiger Prognoseparameter für AIT identifiziert werden. Hervorzuheben ist, dass die Inzidenz von nsVT, unabhängig von der Ätiologie der zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung, mit einem erhöhten Risiko für AIT einherging. Trotz der Tatsache, dass die Evaluation des Vorhandenseins von nsVT auf einem 48h Langzeit-EKG basiert, unterstützen die Erkenntnisse der Arbeit die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Wie auch in dieser Arbeit konnten Verma und Kollegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nsVT und einem erhöhten Risiko für Mortalität finden. Dies stützt die zuvor geäußerte Vermutung, dass das Patientenkollektiv mit einem rein primärprophylaktisch implantierten ICD gesünder ist. Allerdings war das vermehrte Auftreten einer ICD

Therapie als signifikanter Prädiktor für Mortalität zu identifizieren. Damit könnten nsVT im Verlauf zu einem erhöhten Risiko für Mortalität beitragen. Dieser Zusammenhang müsste jedoch in weiteren Studien untersucht werden.

Ebenso zeigten Zhou und Kollegen ihrer 2004 publizierten Arbeit auf, dass das vermehrte Auftreten von nsVT mit einem vermehrten Auftreten von VT und VF sowie AIT einherging (29). Hervorzuheben ist, dass in dieser retrospektiven Studie erstmals die ICD Speicher im Hinblick auf das Auftreten von nsVT ausgewertet wurden und die Präsenz von nsVT nicht alleinig durch die Detektion im Langzeit-EKG evaluiert wurde. Allerdings fehlte auch in dieser Studie die Unterscheidung zwischen einer primär- und sekundärprophylaktischen ICD Implantation. Es wurde lediglich untersucht, ob das Auftreten von nsVT mit dem vermehrten Auftreten von VT, VF und AIT korreliert. Es wurde jedoch nicht berücksichtigt, ob Patienten eine Vorgeschichte an lebensbedrohlichen Arrhythmien aufwiesen.

In der MADIT CRT Studie stellte sich heraus, dass Patienten mit nsVT im 24 Stunden Langzeit-EKG vor Implantation der CRT-Geräte, tendenziell eine Verschlechterung der Pumpleitung des Herzens, ein schlechteres biventrikuläres *Pacing* und ein schlechteres *Remodeling* aufzeigten (30). Patienten mit nsVT hatten eine deutlich geminderte Wahrscheinlichkeit durch die CRT Therapie eine Besserung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina zu erreichen. Dies spiegelt sich in einer deutlich schlechteren langfristigen Prognose dieses Patientenkollektivs wider. Die Ergebnisse korrelieren mit der Erkenntnis der vorliegenden Studie, dass nsVT zu einer Verschlechterung einer bestehenden HI mit vermehrten ungeplanten Hospitalisierungen führt. Jedoch konnte dieser Zusammenhang in der aktuellen Arbeit lediglich für die Patientenpopulation mit einer ICM aufgezeigt werden. Dies könnte an der Tatsache liegen, dass die MADIT-CRT Studie bedingt durch die Implantation von CRT Geräten ein etwas anderes Patientenkollektiv einschloss. Es wurde nicht evaluiert, ob arrhythmogene Ereignisse in der Vorgeschichte aufgetreten waren. Zudem lag bei allen Patienten ein verbreiteter QRS Komplex sowie eine deutlich reduzierte LVEF mit unter 30% vor. Auch im aktuell vorliegenden Patientenkollektiv der NICM wiesen alle Patienten eine hochgradig eingeschränkte LVEF auf, die QRS Komplexe waren jedoch nicht verbreitert. Dies könnte darauf hindeuten, dass insbesondere bei

Patienten mit einer NICM und links-, rechts- oder bifaszikulären Blockbildern das Vorhandensein von nsVT zu einem erhöhten Risiko einer dekompensierten HI im Verlauf führt. Bei Patienten mit einer guten synchronen Reizweiterleitung des Herzens ohne QRS Komplex Verbreiterungen und NICM scheinen nsVT nicht so einen starken Einfluss auf die Verschlechterung einer bestehenden HI zu haben. Zusätzlich bestand in der Patientenpopulation der MADIT-CRT Studie ein höheres Risiko *rapid* VT oder VF zu entwickeln. Derartige VA erhöhen wiederum das Risiko einer AIT. In der vorliegenden Studie erfolgte zwar keine genauere Auswertung der Schnelligkeit der einzelnen VT und VF Episoden, die im Verlauf auftraten, jedoch war das Auftreten von nsVT mit einer erhöhten AIT Last verbunden. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte in der MADIT-CRT Studie, wie auch in der aktuellen Studie, nicht festgestellt werden.

Die Daten der zuvor genannten Studien stehen im Einklang mit den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit, dass nsVT ein therapeutisches Ziel in einer Patientenkohorte mit HI und einer primär prophylaktischen ICD-Implantation darstellen könnten.

22 Einfluss der Häufigkeit, Dauer und Frequenz nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien

Die nähere Betrachtung der aufgezeichneten nsVT Episoden zeigte, dass nicht nur das alleinige Auftreten von nsVT Episoden einen unabhängigen prognostischen Marker für AIT bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten HI bei ICM Patienten darstellen.

Die Häufigkeit von vorab aufgetretenen nsVT und die Länge der einzelnen nsVT Episoden erhöhen die Wahrscheinlichkeit für AIT und ungeplante Hospitalisierung bei dekompensierter HI. Diese Erkenntnisse stimmen mit den Ergebnissen zuvor durchgeführter Studien überein, in denen eine höhere nsVT Last mit einer fortgeschrittenen kardialen Schädigung assoziiert ist und somit mit einem erhöhten Risiko für AIT und ungeplante Hospitalisierung einhergeht (31, 88).

So konnte bereits durch Meinertz und Kollegen 1984 gezeigt werden, dass eine erhöhte Anzahl ventrikulärer Ektopien (einschließlich nsVT) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VT und damit einem erhöhten Risiko für AIT korreliert (88). Später konnten Zhou und Kollegen durch die Auslesung von ICD Gerätespeichern feststellen, dass eine gehäufte Anzahl von nsVT Episoden im direkten zeitlichen Zusammenhang zum Auftreten von VT und/oder VF stand, die wiederum AIT im Verlauf auslösen (29). Jimenez und Kollegen stellten fest, dass mehr als 5 nsVT in den ersten sechs Monaten nach ICD Implantation mit einem zweifach erhöhten Risiko für Ereignisse wie AIT, ungeplante Hospitalisierung in Folge einer dekompensierten HI und SCD im Verlauf assoziiert waren (31). Es konnte eine klare Korrelation zwischen der nsVT Last und einer schlechteren Prognose der Patienten aufgezeigt werden.

Zusätzlich wurde geschaut, ob die Frequenz der einzelnen nsVT Episoden einen klinisch prognostischen Marker darstellt. Die Daten ergaben dabei, dass die Frequenz der einzelnen nsVT Episoden keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. Diese Ergebnisse stehen nicht mit den Erkenntnissen von Zhou und Kollegen im Einklang die *rapid* nsVT als einen unabhängigen Parameter für AIT und allgemeine Sterblichkeit identifizierten (92). Grund hierfür könnte sein, dass das zeitliche Fenster für die Dokumentation der nsVT Episoden nicht ausreichend war. Zudem wurden nsVT im Rahmen der laufenden Studie evaluiert und könnten somit eine akute Verschlechterung der Herzfunktion reflektieren. Auch Chen und Kollegen konnten einen Zusammenhang zwischen sog. *rapid-rate* nsVT und einem erhöhten Risiko für Tod feststellen (93). Allerdings wird in derselben Arbeit darauf hingewiesen, dass bei dem retrospektiven Studiendesign die klare Differenzierung von *rapid-rate* nsVT zu länger detektierten VT oder VF mit anschließendem AIT nicht klar differenziert werden konnte.

23 Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen nsVT und der Progression einer Herzinsuffizienz

Diese Studie hatte zum Ziel die klinische und insbesondere die prognostische Relevanz von nsVT bei Patienten mit einer bestehenden

strukturellen Herzerkrankung, eingeschränkten LVEF und einem primärprophylaktisch implantierten ICD zu untersuchen. Die Ergebnisse haben dabei gezeigt, dass nsVT eine Arrhythmie darstellen, die im ersten Moment keine direkte Bedrohung für das Überleben des Patienten darstellt, im Verlauf jedoch zu einer signifikanten Zunahme an AIT und ungeplanten Hospitalisierungen aufgrund einer dekompensierten HI führen.

Das vorliegende Patientenkollektiv enthielt sowohl Patienten mit einer ICM als auch Patienten mit einer NICM. Bei Patienten mit einer ischämischen Genese der strukturellen Herzerkrankung stellen Arrhythmien häufig einen Ausdruck des narbigen Untergangs des Myokards dar (25). Betroffene Regionen des Herzmuskels unterliegen fibrotischem Umbau, wobei einzelne Muskelfaserbündel in der Fibrosezone ihre Funktion erhalten. Aber auch im Rahmen einer NCIM kommt es zu fibrotischen Umbauprozessen des Myokards und Ausbildung von Fibrosezonen mit noch zum Teil funktionierenden Myokardzellen (26). Diese stellen das Arrhythmie Substrat dar. NsVT könnten somit Ausdruck des beginnenden Gewebeschadens sein, der im Verlauf schwerwiegender wird und das Potential für lebensbedrohliche Arrhythmien wie VT und VF birgt. Es kommt zu vermehrten AIT zur Terminierung der lebensbedrohlichen Arrhythmien, sowie einer Abnahme der Kontraktionsfähigkeit des Myokards mit einer daraus resultierenden Verschlechterung einer bestehenden HI.

Aber auch auf zellulärer Ebene besteht ein Zusammenhang zwischen Arrhythmogenese und der Progression einer bestehenden HI. Dieser liegt in einem veränderten Ca^{2+} *handling* der Myokardzellen (94). Dabei werden VT nicht durch einen *reentry* Mechanismus ausgelöst, sondern durch Veränderungen der intrazellulären Ca^{2+} Konzentration (95). Durch eine übermäßige und fehlgesteuerte β -adrenerge Stimulation kommt es zu einer spontanen Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) (96). Die spontane Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} Konzentration führt zu einem vermehrten Strom über die Na/Ca – Austauscher, wodurch DAD ausgelöst werden. Diese stellen wiederum Trigger für Arrhythmien dar. In tierexperimentellen Modellen korrelierte eine Überexpression an Na/Ca - Austauschern mit einer verminderten Kontraktionsfähigkeit des Herzens und einer erhöhten Arrhythmiebelastung (95, 96).

Dieser Prozess ist auch in früheren Stadien einer HI zu beobachten, wo eine hohe Dichte an β -adrenergen Rezeptoren besteht. In späten bis finalen Stadien einer HI ist das Myokardgewebe teils soweit geschädigt, dass deutlich weniger β -adrenerge Rezeptoren vorhanden sind (97, 98). Der Trigger für ein verändertes intrazelluläres Ca^{2+} *handling* fällt zunehmend weg. Dies erklärt auch, warum Arrhythmien insbesondere in Stadien mit einer besser erhaltenen Pumpfunktion des Herzens eine große Rolle und in Endstadien eine eher untergeordnete Rolle spielen. Damit ist es fraglich ob asymptotische nsVT bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung, jedoch gut erhaltener Pumpfunktion, als ungefährlich eingestuft werden können. Dieser pathophysiologische Zusammenhang impliziert eher, dass nsVT als Ausdruck einer beginnenden myokardialen Schädigung zu werten sind, die sich im Verlauf als fortgeschrittene HI manifestiert.

Einen weiteren wichtigen Bestandteil der Regulation der intrazellulären Ca^{2+} Konzentration stellen die Ryanodin 2 Rezeptoren (RyR2) dar. Belevych und Kollegen konnten feststellen, dass eine dysregulierte Aktivität der RyR2R mit sogenannten *Ca-Sparks* korreliert und zu spontanen Ca^{2+} Freisetzung aus dem SR führt (99). Die entstehenden spontanen Ca^{2+} Oszillationen führen zu Arrhythmien und gleichzeitig zu einem kontraktilem Versagen des Myokards durch eine Entkopplung der Ca^{2+} -Freisetzung und den aus dem Schrittmacherzentren des Herzens gesetzten Signalen.

Diese pathophysiologischen Grundlagen, die vor allem in tierexperimentellen Studien durchgeführt wurden, spiegeln sich in den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Patienten mit einer eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens und nsVT erfuhren deutlich häufiger AIT im Verlauf und hatten ein erhöhtes Risiko für eine ungeplante Hospitalisierung bedingt durch eine dekompensierte HI. Damit könnten nsVT Ausdruck des zunehmenden kontraktilem Versagens sein. Die frühzeitige Detektion von Arrhythmien, insbesondere derer auf Ventrikel Ebene, könnte eine deutlich bessere Abschätzung der Prognose der Patienten ermöglichen und stellt eine Möglichkeit zur frühzeitigen Therapieoptimierung dar.

Arrhythmien sind jedoch nicht nur Ausdruck einer zugrundeliegenden Problematik, wie einer ischämiebedingten Schädigung des Myokards oder

veränderter Stoffwechselprozesse der Myokardzellen, sondern führen im Verlauf bei einer hohen Arrhythmiebelastung zu einer Schädigung des Myokards. So konnte in mehreren Studien festgestellt werden, dass das häufige Auftreten von VES zu einer VES induzierten Kardiomyopathie führen kann (87, 100). Sogar Arrhythmien, die auf Vorhofebene generiert werden, wie supraventrikuläre Tachykardien und VHF, führen im Verlauf zu einer ungünstigen hämodynamischen Belastung des Herzens und zu einer NICM (101). Es ist damit nicht auszuschließen, dass bereits die Präsenz einer erhöhten nsVT Last unabhängig von der Ätiologie der zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankung zu einer zunehmenden Schädigung des Myokards führt und damit zu vermehrten AIT und einem Progress der HI.

24 Einfluss der ICD-Therapie auf die Morbidität und Mortalität

Wie bereits zuvor erwähnt stellt die ICD-Implantation einen der wichtigsten präventiven Maßnahmen für den SCD dar. Die Therapie mit ICD-Geräten birgt jedoch ihre Risiken. Studien konnten zeigen, dass sowohl adäquate als auch inadäquate Therapieabgaben mit einer Verschlechterung einer bestehenden HI assoziiert sind und infolgedessen mit einer erhöhten Rate an Rehospitalisierungen (30). Auch ist das Risiko für die Herzinsuffizienz bedingte Mortalität durch ICD Schockabgaben erhöht (102). Moss und Kollegen konnten zeigen, dass bis zu 31% der Patienten ein Jahr nach einer AIT im Verlauf ein erhöhtes Risiko hatten eine HI zu entwickeln sowie an einem *nonsudden cardiac death* zu versterben (103). Weiterführend konnten Studien belegen, dass Patienten, die insbesondere inadäquate ICD-Therapieabgaben erfahren haben, vermehrt an Brustschmerz, Angstzustände, Depression, PTBS sowie Myokardschaden litten und ein erhöhtes Risiko für Mortalität aufwiesen (104). Von Känel und Kollegen stellten fest, dass 5,5 Jahre nach einer ICD Implantation knapp ein Fünftel der Patienten ein Posttraumatisches Belastungssyndrom (PTBS) neu entwickelt hatten (105). Damit könnten vermehrte ICD- Therapieabgaben zu Komorbiditäten führen, die Lebensqualität verringern und die Herzfunktion negativ beeinflussen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen klar auf, dass nsVT bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und einem primärprophylaktisch implantierten ICD im Verlauf zu vermehrten AIT Abgaben führen. Zudem besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von nsVT und dem erhöhten Risiko für eine ungeplante Hospitalisierung in Folge einer dekompensierten HI bei Patienten mit einer ICM. Der Progress einer vorbestehenden HI könnte zum einen Ausdruck der vermehrten hämodynamischen Belastung rezidivierender nsVT Episoden sein. Zum anderen führen wiederholte AIT, wie zuvor aufgezeigt, zu einer Abnahme der Pumpfunktion des Herzens und der Entwicklung bzw Verschlechterung einer HI.

NsVT könnten damit einen frühzeitigen therapeutischen Ansatzpunkt darstellen und zu einer Prognoseverbesserung der Patienten führen. Nicht nur der Progress einer bestehenden HI könnte damit ggf. verlangsamt werden, auch die Lebensqualität der Patienten könnte dadurch verbessert werden. Zudem könnte die psychische Belastung der Patienten mit immer wiederkehrenden AIT reduziert werden. Dieser Zusammenhang müsste jedoch in weiteren randomisiert kontrollierten Studien genauer untersucht werden.

25 Limitationen

Die durchgeführte Arbeit weist Limitationen auf. So handelt es sich hier um eine *single-center* Studie, die ein Patientenkollektiv des UKD repräsentiert. Eine *multicenter* Studie an Krankenhäusern unterschiedlicher Größe sowie Lokalisation könnte ein heterogeneres Patientenkollektiv vorweisen. Zudem könnte durch eine größere Kohorte der Einfluss von nsVT auf die HI bei NICM besser untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass nsVT einen negativen Einfluss auf die HI bei ICM Patienten haben, nicht jedoch bei Patienten mit einer NICM. In der MADIT-CRT Studie, bei einer größeren Patientenpopulation mit NICM, waren nsVT mit einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der HI sowie einer akuten HI assoziiert (30).

In der vorliegenden Patientenkohorte ergab sich eine relativ hohe AIT Inzidenz in Höhe von 23% innerhalb der 3 Jahre *follow-up* Zeit, was auf ein kränkeres Patientenkollektiv mit höherem Arrhythmierisiko hindeutet.

Die ICD und CRT Einstellungen richten sich nach den aktuellen Handlungsempfehlungen, jedoch bestehen Abweichungen zu anderen Studien wie z.B. die MADIT-CRT Studie (106). So ist die Einstellung für die VF Zone zwar der VT-Therapiezone sehr ähnlich, tatsächlich jedoch um 10 bpm höher eingestellt. Die Detektionszone für VT laut Protokoll des UKD ist etwas länger als üblich und außerdem gibt es eine zusätzliche Monitorzone. Zudem variiert die Erfassung von nsVT je nach Gerätehersteller mit fünf, sechs oder mehr Schlägen. Kürzere nsVT Episoden mit vier Schlägen konnten nicht erfasst werden, sodass deren Anzahl und klinische Relevanz nicht beurteilt werden kann.

Eine genaue Charakterisierung der VT Morphologie war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Morphologische Merkmale der nsVT Episoden könnten weitere Hinweise für die prognostische Relevanz bei den Patienten mit einer strukturellen Herzkrankheit mit eingeschränkter LVEF liefern.

26 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen klar auf, dass nsVT bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung ein erhöhtes Risiko für AIT darstellen und somit die Prognose dieses Patientenkollektives negativ beeinflussen können. Bei Patienten mit einer ICM besteht zudem ein erhöhtes Risiko für den Progress einer bestehenden HI. Somit sollte die Frage nach einer frühzeitigen Therapie von nsVT zur Prognoseverbesserung der Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung in zukünftigen Studien genauer untersucht werden. Insbesondere frühzeitige Ablationen von nsVT sollten als Therapieansatz evaluiert werden. Die Nachbeobachtungen der Patienten, die eine AIT erlitten, haben gezeigt, dass eine reine Optimierung der medikamentösen Therapie unzureichend ist, um weitere Ereignisse einer AIT zu verhindern.

Weitere prospektive Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit einer frühzeitigen Ablation von nsVT sind basierend auf den Ergebnissen unserer Studie sinnvoll.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Fragen, die zu Beginn der Arbeit gestellt wurden, gut beantworten.

So führt das Auftreten von nsVT bei Patienten mit einer HI bei Vorliegen einer ICM und NICM und einem primärprophylaktisch implantierten ICD zu einer erhöhten Inzidenz an AIT im Verlauf und stellen damit einen signifikanten prognostischen Faktor für AIT dar.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass nsVT mit einer Verschlechterung einer bestehenden HI assoziiert sind, jedoch ausschließlich für Patienten mit einer ICM. Die Ergebnisse belegen, dass primär aufgetretene nsVT eine ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung einer bestehenden HI vorhersagen.

Zusätzlich ergaben die Daten der vorliegenden Arbeit, dass nicht nur das alleinige Auftreten von nsVT mit einer erhöhten Inzidenz an AIT einhergeht, sondern die Häufigkeit des Auftretens von nsVT sowie die Dauer der einzelnen nsVT Episoden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für AIT korreliert.

Zuletzt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass nsVT keinen direkten Prädiktor für Mortalität darstellen.

Die klinische Relevanz von nsVT wird durch die vorliegende Studie klar beleuchtet und die Frage nach frühzeitiger therapeutischer Intervention bspw. in Form von einer Katheterablation von vorab auftretenden nsVT sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Inzidenz adäquater ICD Therapie in der gesamten Population.....	35
Abb. 2: Inzidenz adäquater ICD Therapien bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer nicht ischämischen Kardiomyopathie	36
Abb. 3: Inzidenz ungeplanter Hospitalisierung in der gesamten Population.....	38
Abb. 4: Inzidenz ungeplanter Hospitalisierung bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer nicht ischämischen Kardiomyopathie.....	39
Abb. 5: Vorhersage einer adäquaten ICD Therapie bei Auftreten einer nicht anhaltenden Ventrikulären Tachykardie	47
Abb. 6: Vorhersage einer adäquaten ICD Therapie in Abhängigkeit der Länge einer nicht anhaltenden Ventrikulären Tachykardie Episode.....	48
Abb. 7: Vorhersage einer adäquaten ICD Therapie in Abhängigkeit der Schläge einer nicht anhaltenden Ventrikulären Tachykardie Episode.....	48
Abb. 8: Flow-Chart der Nachbeobachtung der Patienten die innerhalb des <i>follow-up</i> eine adäquate ICD Therapie erfahren haben	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für den plötzlichen Herztod für Patienten über und unter dem 50. Lebensjahr	3
Tabelle 2: Indikationen für Katheterablation bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien	20
Tabelle 3: <i>Baseline</i> -Patienten Charakteristika	31
Tabelle 4: Primäre Endpunkte	34
Tabelle 5: Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien als Prognoseparameter für adäquate ICD Therapie	40
Tabelle 6: Vorhersagefaktoren für adäquate ICD-Therapie bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie	41
Tabelle 7: Vorhersagefaktoren für adäquate ICD-Therapie bei Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie	42
Tabelle 8: Vorhersagefaktoren für ungeplante Hospitalisierung bei Herzversagen	43
Tabelle 9: Vorhersagefaktoren für ungeplante Hospitalisierung bei Herzversagen bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie	44
Tabelle 10: Vorhersagefaktoren für ungeplante Hospitalisierung bei Herzversagen bei Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie.....	45
Tabelle 11: Charakteristika der nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie Episoden und deren Korrelation mit dem Auftreten einer adäquaten ICD Therapie.....	46

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Makimoto H, Zielke S, Clasen L, Lin T, Gerguri S, Müller P, et al. Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):5.
2. Naksuk N, DeSimone CV, Kapa S, Asirvatham SJ. Prevention of sudden cardiac death beyond the ICD: have we reached the boundary or are we just burning the surface? *Indian Heart J.* 2014;66 Suppl 1:S120-8.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e272-e391.
5. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(3):213-28.
6. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1161-6.
7. Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1418-23.
8. Vaillancourt C, Stiell IG. Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. *Can J Cardiol.* 2004;20(11):1081-90.
9. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.
10. Srinivasan NT, Schilling RJ. Sudden Cardiac Death and Arrhythmias. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(2):111-7.
11. Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, Davies MJ. Community study of the causes of "natural" sudden death. *BMJ.* 1988;297(6661):1453-6.
12. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.

13. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation*. 1996;93(6):1170-6.
14. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation*. 1993;88(6):2953-61.
15. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J*. 2014;66 Suppl 1:S10-7.
16. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1179.
17. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, Kuller L, Moss AJ, Bigger JT, Jr., et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):8-15.
18. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999;354(9190):1625-33.
19. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*. 2011;3(1):23-45.
20. Chen LY, Sotoodehnia N, Buzkova P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(1):29-35.
21. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Baldi M, Pappone A, Petretta A, et al. Risk of malignant arrhythmias in initially symptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: results of a prospective long-term electrophysiological follow-up study. *Circulation*. 2012;125(5):661-8.
22. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 1979;301(20):1080-5.
23. Perez-Silva A, Merino DJL. Frequent ventricular extrasystoles: significance, prognosis and treatment. *e-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice*. 2011;9(17).
24. Pellegrini CN, Scheinman MM. Clinical management of ventricular tachycardia. *Curr Probl Cardiol*. 2010;35(9):453-504.
25. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*. 1985;72(3):596-611.
26. Betensky BP, Dixit S. Sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2014;66 Suppl 1:S35-45.
27. Katritsis DG, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand? *Eur Heart J*. 2004;25(13):1093-9.

28. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):1993-2004.
29. Zhou X, Gunderson BD, Olson WH. Incidence of nonsustained and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(1):14-20.
30. Mittal S, Aktas MK, Moss AJ, McNitt S, Kutiyifa V, Steinberg JS, et al. The impact of nonsustained ventricular tachycardia on reverse remodeling, heart failure, and treated ventricular tachyarrhythmias in MADIT-CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(10):1082-7.
31. Jimenez-Candil J, Hernandez J, Perdiguero P, Martin A, Morinigo J, Bravo L, et al. Prognostic Significance of Nonsustained Ventricular Tachycardia Episodes Occurring Early After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation Among Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1503-10.
32. Sagone A. Electrical Storm: Incidence, Prognosis and Therapy. *J Atr Fibrillation*. 2015;8(4):1150.
33. Josephson ME, Callans DJ. Using the twelve-lead electrocardiogram to localize the site of origin of ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2005;2(4):443-6.
34. Kanagasundram A, John RM, Stevenson WG. Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia in Nonischemic Heart Disease: Arrhythmia-Substrate Correlations That Inform the Approach to Ablation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(11):e007312.
35. Brooks R, Burgess JH. Idiopathic ventricular tachycardia. A review. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(5):271-94.
36. Prof. Josep Brugada DPD. How to recognise and manage idiopathic ventricular tachycardia. *e-Journal of Cardiology Practice*. 2010;8(26).
37. Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, Pedersen DH. Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity. *Am J Cardiol*. 1979;44(1):1-8.
38. Belhassen B, Rotmensch HH, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J*. 1981;46(6):679-82.
39. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, Avitall B, Denker ST, Tchou P, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation*. 1989;79(2):256-70.
40. Balasundaram R, Rao HB, Kalavakolanu S, Narasimhan C. Catheter ablation of bundle branch reentrant ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;5(6 Suppl):S68-72.
41. Tchou P, Mehdiraz AA. Bundle branch reentry ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(7):1427-37.
42. Peters NS, Coromilas J, Severs NJ, Wit AL. Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the

epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation*. 1997;95(4):988-96.

43. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res*. 1991;69(6):1427-49.

44. Rosso R, Hochstadt A, Viskin D, Chorin E, Schwartz AL, Tovia-Brodie O, et al. Polymorphic ventricular tachycardia, ischaemic ventricular fibrillation, and torsade de pointes: importance of the QT and the coupling interval in the differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2021;42(38):3965-75.

45. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am*. 2001;85(2):321-41.

46. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J*. 2016;80(6):1285-91.

47. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-471.

48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.

49. Investigators AVIDA. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-83.

50. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.

51. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.

52. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.

53. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J*. 2002;144(2):282-9.

54. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
55. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1882-90.
56. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
57. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
58. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781-8.
59. Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation.* 2003;107(19):2459-66.
60. Antonelli D, Atar S, Freedberg NA, Rosenfeld T. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(3):163-5.
61. Ingram DV, Jaggarao NS, Chamberlain DA. Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. *Br J Ophthalmol.* 1982;66(10):676-9.
62. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol.* 2009;25(7):421-4.
63. Colunga Biancatelli RM, Congedo V, Calvosa L, Ciacciarelli M, Polidoro A, Iuliano L. Adverse reactions of Amiodarone. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(7):552-66.
64. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology.* 1989;9(5):679-85.
65. Ott MC, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest.* 2003;123(2):646-51.
66. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333(2):77-82.
67. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet.* 1996;348(9019):7-12.

68. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-87.
69. Nof E, Stevenson WG, John RM. Catheter Ablation for Ventricular Arrhythmias. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013;2(1):45-52.
70. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2657-65.
71. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019;21(8):1143-4.
72. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9708):31-40.
73. Willems S, Tilz RR, Steven D, Kaab S, Wegscheider K, Geller L, et al. Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2020;141(13):1057-67.
74. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105(5):589-94.
75. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17.
76. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1986;58(13):1151-60.
77. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation*. 1996;94(12):3198-203.
78. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation*. 2000;101(1):40-6.
79. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):942-7.

80. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Moretti M, Driussi M, Aleksova A, et al. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia in a large cohort of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J.* 2005;6(9):721-7.
81. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(3):320-9.
82. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation.* 2003;108(23):2883-91.
83. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Merlo M, Pivetta A, Vitrella G, et al. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(3):290-9.
84. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):873-9.
85. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):e212-60.
86. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
87. Lee AK, Deyell MW. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(1):1-10.
88. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechtold H, Stienen U, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984;53(7):902-7.
89. Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol.* 1985;55(1):146-51.
90. Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA, Hartz VL, Mason JW. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. *Electrophysiologic Study Versus Electromagnetic Monitoring.* *Circulation.* 1997;96(6):1888-92.

91. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.
92. Zhou Y, Zhao S, Chen K, Hua W, Su Y, Chen S, et al. Predictive value of rapid-rate non-sustained ventricular tachycardia in the occurrence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(3):473-80.
93. Chen J, Johnson G, Hellkamp AS, Anderson J, Mark DB, Lee KL, et al. Rapid-rate nonsustained ventricular tachycardia found on implantable cardioverter-defibrillator interrogation: relationship to outcomes in the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(21):2161-8.
94. Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:1145-74.
95. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res*. 2001;88(11):1159-67.
96. Pogwizd SM, Qi M, Yuan W, Samarel AM, Bers DM. Upregulation of Na(+)/Ca(2+) exchanger expression and function in an arrhythmogenic rabbit model of heart failure. *Circ Res*. 1999;85(11):1009-19.
97. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1990;65(19):421-81.
98. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307(4):205-11.
99. Belevych AE, Terentyev D, Terentyeva R, Nishijima Y, Sridhar A, Hamlin RL, et al. The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: role of altered ryanodine receptor function. *Cardiovasc Res*. 2011;90(3):493-502.
100. Sharma E, Arunachalam K, Di M, Chu A, Maan A. PVCs, PVC-Induced Cardiomyopathy, and the Role of Catheter Ablation. *Crit Pathw Cardiol*. 2017;16(2):76-80.
101. Sossalla S, Vollmann D. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(19):335-41.
102. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17.
103. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110(25):3760-5.

104. Atoui M, Gunda S, Lakkireddy D, Mahapatra S. Radiofrequency Ablation to Prevent Sudden Cardiac Death. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2015;11(2):121-8.
105. von Känel R, Baumert J, Kolb C, Cho EY, Ladwig KH. Chronic posttraumatic stress and its predictors in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *J Affect Disord.* 2011;131(1-3):344-52.
106. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, Wilkoff BL, Group ESCSD. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace.* 2019;21(9):1442-3.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm, Direktor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf, unter dessen Leitung ich meine Promotionsarbeit anfertigen konnte, für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Ein besonderer dank geht zudem an Herrn Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto, leitender Oberarzt der Abteilung für interventionelle Rhythmologie und Devicetherapie an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf für die Anregung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit das wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen. Die stetigen Anregungen und Ratschläge, ebenso wie das herzliche Engagement waren eine große Bereicherung und haben die Promotion für mich ermöglicht.

Zudem danke ich Prof. Dr. med. Diyar Saeed, geschäftsführender Oberarzt am Herzzentrum Leipzig, für die Erstellung des Zweitgutachtens sowie die stetige Unterstützung im Verlauf der Promotion.

Ein großer dank gilt zudem Dr. med. Lukas Clasen der mir als Betreuer immer stets zur Seite stand, Hilfestellung bot und durch sein großes Engagement und persönliche Ratschläge mich in diesem Promotionsvorhaben großartig unterstützte.

Zudem danke ich den Mitgliedern der Rhythmologischen Arbeitsgruppe am UKD, die mich insbesondere im Rahmen der Patientenrekrutierung und dem Erstellen des Patientenregister unterstützten.

Weiterhin danke ich dem Springer Nature Verlag für das Gestatten der Verwendung der 2020 im *European Journal of Medical Research* unter dem Titel *‘Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients.’* publizierten Abbildungen und Tabellen in der vorliegenden Dissertationsschrift.

Ein besonderer dank gilt meinen Eltern, die mich während der gesamten Promotion in besonderer Weise unterstützt und ermutigt haben.