

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
(Prof. Dr. med. T. Paul)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Adäquate und inadäquate Schockabgaben
implantierbarer Kardioverter-
Defibrillatoren bei Kindern, Jugendlichen
und Patienten mit einem angeborenen
Herzfehler**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Yannic Wilberg

aus

Detmold

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in PD Dr. med. U. Krause

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. M. Zabel

Prüfungskommission

Referent/in PD Dr. med. U. Krause

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

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 17.02.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Adäquate und inadäquate Schockabgaben implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren bei Kindern, Jugendlichen und Patienten mit einem angeborenen Herzfehler" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Krause U, Müller MJ, **Wilberg Y**, Pietzka M, Backhoff D, Ruschewski W, Paul T (2019): Transvenous and Non-Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children, Adolescents, and Adults with Congenital Heart Disease: Who Is at Risk for Appropriate and Inappropriate Shocks? *Europace* 21, 106–113

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Der plötzliche Herztod und ventrikuläre Tachykardien..... | 1 |
| 1.1.1 Ventrikuläre Tachyarrhythmien | 3 |
| 1.1.2 Arrhythmiemechanismen..... | 4 |
| 1.2 Indikationsstellung, Primär- und Sekundärprävention..... | 8 |
| 1.3 Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator | 9 |
| 1.3.1 Historisches | 9 |
| 1.3.2 Kardiale Resynchronisationstherapie..... | 11 |
| 1.4 Defibrillatorsonden & Implantationstechniken..... | 12 |
| 1.4.1 Endokardiale Implantationstechnik | 12 |
| 1.4.2 Extrakardiale Implantationstechnik..... | 14 |
| 1.4.3 Testung der Schocksicherheit..... | 17 |
| 1.5 Programmierung | 17 |
| 1.5.1 Die VF-Zone..... | 18 |
| 1.5.2 Die VT-Zone | 19 |
| 1.5.3 Antitachykarde Überstimulation (ATP) | 20 |
| 1.6 Inadäquate Schockabgaben | 21 |
| 1.6.1 Schnell übergeleitete supraventrikuläre Tachykardien | 21 |
| 1.6.2 Elektrodendysfunktionen..... | 22 |
| 1.6.3 Externe Störsignale | 23 |
| 1.6.4 T-Wellen-Oversensing | 24 |
| 1.7 Schockprävention | 25 |
| 1.8 Fragestellung..... | 26 |
| 2 Patienten und Methoden | 27 |
| 2.1 Kollektiv..... | 27 |
| 2.2 Methodik..... | 28 |
| 2.3 Statistische Methoden..... | 29 |
| 3 Ergebnisse | 31 |
| 3.1 Patienten mit angeborenem Herzfehler..... | 32 |
| 3.2 Patienten mit Kardiomyopathie..... | 33 |
| 3.3 Patienten mit primär elektrischer Herzerkrankung..... | 33 |
| 3.4 Indikation zur ICD-Therapie | 34 |
| 3.5 ICD-Systeme..... | 35 |
| 3.5.1 Extrakardiale Sondenanlage bei Patienten mit mindestens 45 kg Körpergewicht..... | 36 |
| 3.6 Programmierung bei Implantation..... | 37 |
| 3.6.1 Programmierung der VT-Zone | 37 |
| 3.6.2 Programmierung der VF-Zone | 39 |
| 3.7 Antitachykarde Therapieabgaben durch ICD-Systeme..... | 40 |
| 3.7.1 Antitachykarde Therapie durch antitachykarde Überstimulation (ATP) | 40 |
| 3.7.2 Antitachykarde Therapie durch Schockabgabe | 41 |
| 3.8 Programmierung bei letztem Kontakt..... | 47 |
| 3.8.1 Aktivierung einer VT-Zone..... | 47 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.8.2 | Programmierung der VF-Zone | 47 |
| 3.8.3 | VT-Programmierung und inadäquate Schockabgaben..... | 47 |
| 3.9 | Komplikationen..... | 49 |
| 3.9.1 | Periprozedurale Komplikationen | 51 |
| 3.9.2 | Sondendysfunktion | 51 |
| 3.9.3 | Sonstige Komplikationen in der Nachbeobachtungsphase | 52 |
| 3.9.4 | Mortalität..... | 52 |
| 4 | Diskussion | 54 |
| 4.1 | Schockprävention durch antitachykarde Überstimulation | 54 |
| 4.2 | Adäquate Schockabgaben..... | 55 |
| 4.2.1 | Patienten mit PEHD..... | 55 |
| 4.2.2 | Patienten mit CHD | 56 |
| 4.3 | Inadäquate Schockabgaben | 56 |
| 4.3.1 | SVT/AT als häufigste Ursache inadäquater Schockabgaben..... | 57 |
| 4.4 | Komplikationen..... | 57 |
| 4.4.1 | Sondendysfunktionen | 58 |
| 4.5 | Extrakardiale ICD-Systeme inklusive s-ICD | 58 |
| 4.6 | Limitationen | 59 |
| 5 | Zusammenfassung | 60 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 62 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Der Reentrymechanismus | 5 |
| Abbildung 2: Unterschiedliche extrakardiale Implantationstechniken | 15 |
| Abbildung 3: Extrakardiales System mit subpleuraler Schockelektrode und horizontal intrathorakaler Aggregatlage | 16 |
| Abbildung 4: 1:1 übergeleitete Vorhoftachykardie | 22 |
| Abbildung 5: Inadäquate Schockabgabe auf Grund eines Elektrodendefektes | 23 |
| Abbildung 6: Fehlschock durch externen Wechselstrom | 24 |
| Abbildung 7: T-Wellen-Oversensing | 25 |
| Abbildung 8: Verteilung der Grunderkrankungen in der untersuchten Kohorte | 31 |
| Abbildung 9: Initiale Programmierung der VT-Zone | 37 |
| Abbildung 10: Programmierung einer VT-Zone nach Grunderkrankung | 39 |
| Abbildung 11: ICD-Therapieversuche in der Gesamtkohorte | 40 |
| Abbildung 12: Verteilung der Patienten nach erlebten Schockabgaben. | 42 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse, Zeitintervall bis zum Auftreten einer ersten adäquaten Schockabgabe | 44 |
| Abbildung 14: Ursachen inadäquater Schockabgaben | 46 |
| Abbildung 15: Untere Grenzfrequenz der VT-Zone bei Patienten mit bzw. ohne inadäquate Schockabgaben | 48 |
| Abbildung 16: Alter der Patienten bei Implantation bezogen auf das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit extrakardialem ICD | 50 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Demographische Daten..... | 32 |
| Tabelle 2: Die häufigsten angeborenen Herzfehler der untersuchten Population .. | 32 |
| Tabelle 3: Komplexität der Herzfehler | 33 |
| Tabelle 4: Kardiomyopathien in der untersuchten Population..... | 33 |
| Tabelle 5: Primär elektrische Herzerkrankungen in der untersuchten Population | 34 |
| Tabelle 6: Verteilung der Indikation über die drei Subpopulationen | 34 |
| Tabelle 7: Demographische Daten bei endo- bzw. extrakardialer Implantation..... | 35 |
| Tabelle 8: Grunderkrankungen bei endo- bzw. extrakardialer Implantation | 36 |
| Tabelle 9: Patienten mit extrakardial implantiertem ICD-System und einem Körpergewicht über 45 kg zum Zeitpunkt der Implantation | 36 |
| Tabelle 10: Initiale Programmierung einer VT-Zone nach Implantationstechnik... 38 | |
| Tabelle 11: Demographische Daten nach initialer Programmierung einer VT-Zone | 38 |
| Tabelle 12: Demographische Daten nach initialer Programmierung einer VT-Zone, ausschließlich bei Patienten mit endokardialem ICD-System | 38 |
| Tabelle 13: Programmierung einer VT-Zone nach Grunderkrankung | 39 |
| Tabelle 14: Adäquate Schockabgaben nach Art der Indikationsstellung | 43 |
| Tabelle 15: Adäquate Schockabgaben bei Patienten mit CHD | 45 |
| Tabelle 16: Inadäquate Schockabgaben nach Grunderkrankung | 45 |
| Tabelle 17: Inadäquate Schockabgaben nach Implantationstechnik | 45 |
| Tabelle 18: Inadäquate Schockabgaben nach Aufbau des ICD-Systems | 47 |
| Tabelle 19: Untere Grenzfrequenz der VT-Zone bei Patienten mit bzw. ohne inadäquate Schockabgaben | 48 |
| Tabelle 20: Untere Grenzfrequenz der VT-Zone bei Patienten mit bzw. ohne inadäquate Schockabgaben auf Grund von SVT/AT | 49 |
| Tabelle 21: Auftreten von Komplikationen nach Implantationstechnik | 49 |
| Tabelle 22: Alter der Patienten bei Implantation bezogen auf das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit extrakardialem ICD..... | 51 |
| Tabelle 23: Implantations-Alter und -Gewicht bei Patienten mit und ohne Sondendysfunktion..... | 51 |
| Tabelle 24: Auftreten von Sondendysfunktionen bei Patienten mit extra- bzw. endokardialem ICD | 52 |
| Tabelle 25: Todesursachen im Nachbeobachtungszeitraum..... | 53 |
| Tabelle 26: Prozentuale Häufigkeiten inadäquater Schockabgaben im Literaturvergleich | 56 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| ARVC | Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie |
| AT | Atriale Tachykardie |
| ATP | Antitachykarde Überstimulation (engl. <i>pacings</i>) |
| ATPvL | ATP vor Laden |
| ATPwL | ATP während Laden |
| AVID-Studie | <i>Antiarrhythmics-vs.-implantable-defibrillator</i> -Studie |
| AVSD | Atrioventrikulärer Septumdefekt |
| bpm | Schläge pro Minute (engl. <i>beats per minute</i>) |
| ccTGA | l-Transposition der großen Arterien (engl. <i>congenital corrected transposition of the great arteries</i>) |
| CHD | Angeborener Herzfehler (engl. <i>congenital heart disease</i>) |
| CPVT | Katecholaminerge, polymorphe ventrikuläre Tachykardie |
| CRT | Kardiale Resynchronisationstherapie |
| DCM | Dilatative Kardiomyopathie |
| DDD | Bezeichnung für atriale sowie ventrikuläre Zwei-Kammer-Wahrnehmung und -Stimulation nach internationalem Schrittmachercode |
| DFT | Defibrillationsschwelle (engl. <i>defibrillation threshold</i>) |
| DILV | <i>Double inlet left ventricle</i> |
| DORV | <i>Double outlet right ventricle</i> |
| d-TGA | d-Transposition der großen Arterien |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMAH | Erwachsene mit angeborenem Herzfehler |
| FAT | Fokale atriale Tachykardie |

| | |
|-------------|---|
| HCM | Hypertrophe Kardiomyopathie |
| ICD | Implantierbarer Kardioverter Defibrillator |
| IQB | Interquartilbereich |
| JET | Junktionale ektope Tachykardie |
| LQT | Long-QT-Syndrom |
| LV-NCCM | <i>Left ventricular non-compaction cardiomyopathy</i> |
| M. | lat. <i>musculus</i> |
| PEHD | Primär elektrische Herzerkrankung (engl. <i>primary electric heart disease</i>) |
| pVT | Pulslose ventrikuläre Tachykardie |
| RVAD | Rechtsherz-Unterstützungssystem (engl. <i>right ventricular assist device</i>) |
| s-ICD | Subkutan implantierbarer Kardioverter-Defibrillator |
| SVT | Supraventrikuläre Tachykardie |
| TKE | Trikuspidalklappenersatz |
| TOF | Fallot'sche Tetralogie (engl. <i>tetralogy of Fallot</i>) |
| TWOS | T-Wellen-Oversensing |
| UMG | Universitätsmedizin Göttingen |
| V. | lat. <i>vena</i> |
| VF | Kammerflimmern (engl. <i>ventricular fibrillation</i>) |
| VT | Ventrikuläre Tachykardie |
| VVI | Bezeichnung für ventrikuläre Ein-Kammer-Wahrnehmung und -Stimulation nach internationalem Schrittmachercode |
| VV-Interval | Zeitintervall zwischen zwei Signalen ventrikulären Ursprungs |

1 Einleitung

1.1 Der plötzliche Herztod und ventrikuläre Tachykardien

Pro Jahr versterben ca. 17 Millionen Menschen weltweit auf Grund kardiovaskulärer Erkrankungen. Ca. 25 % der kardiovaskulär bedingten Todesfälle sind auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen. Männer sind hiervon häufiger betroffen als Frauen (Mendis et al. 2011). Das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden ist für Männer nahezu fünfmal höher als für Frauen (Priori et al. 2015). Bei Kindern und Jugendlichen ist die Inzidenz deutlich niedriger (Winkel et al. 2014). Trotzdem ist der plötzliche Herztod geschätzt Ursache für 1100 bis 9000 Todesfälle pro Jahr unter Menschen im Alter von < 45 Jahren in Europa (Priori et al. 2015; van der Werf et al. 2016). Fälle eines plötzlichen Herztodes junger Menschen in der Öffentlichkeit, z. B. von Leistungssportlern, erfahren regelmäßig großes mediales Aufsehen (Maron et al. 1998; Wasfy et al. 2016).

Der plötzliche Herztod wird definiert als „abruptes Aufhören der kardialen Pumpfunktion, das durch ein sofortiges Einschreiten reversibel sein kann, unbehandelt aber zum Tod führt“ (Möckel 2011). Das Wort „Plötzlich“ beschreibt hierbei, dass die Zeit „zwischen dem Beginn der klinischen Beschwerdesymptomatik oder der abrupten Änderung des klinischen Zustands und dem Eintreten des Todes höchstens eine Stunde beträgt“ (Zipes et al. 2006; Möckel 2011).

Ab dem 40. Lebensjahr liegt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei ca. 0,1 % (Möckel 2011). Bestimmte Risikogruppen und ältere Patienten tragen ein höheres Risiko. Bei älteren Patienten sind bei einem plötzlichen Herztod zumeist schon

chronisch-degenerative Herz-Kreislaufkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Klappenvitien, Herzinsuffizienz) vordiagnostiziert.

Bei den unter 30-Jährigen liegt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes hingegen bei nur 0,001 %. (Möckel 2011). Bei jüngeren Patienten finden sich vorwiegend primär elektrische Herzerkrankungen (PEHD) bzw. Ionenkanalerkrankungen (Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom), Kardiomyopathien (Hyperthrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie) oder eine Myokarditis (Piori et al. 2015) als zugrundeliegende Erkrankungen. Eine weitere Ursache des plötzlichen Herztodes im jungen Lebensalter ist der Drogenabusus (Maron 2003).

Patienten mit einem angeborenen Herzfehler (CHD) stellen bezogen auf den plötzlichen Herztod eine besondere Subpopulation dar. Bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler (EMAH) zählt der plötzliche Herztod zu den häufigsten Todesursachen (Verheugt et al. 2010). Der plötzliche Herztod macht in etwa ein Viertel aller späten Todesfälle bei Patienten mit CHD aus (Khairy et al. 2014).

Insbesondere Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, d-Transposition der großen Arterien (d-TGA) nach Vorhofumkehr-OP, kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien (ccTGA) oder Ebstein'scher Anomalie sind bezüglich des plötzlichen Herztodes im Langzeitverlauf besonders gefährdet. Bei diesen Patienten konnte ein gehäuftes Auftreten arrhythmiebedingter plötzlicher Herztode auch nach operativer Korrektur bzw. definitiver Palliation des angeborenen Herzfehlers dokumentiert werden (Khairy et al. 2014).

1.1.1 Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Ventrikuläre Tachyarrhythmien können in ventrikuläre Tachykardien (VT) einerseits und Kammerflattern bzw. Kammerflimmern (VF) andererseits unterteilt werden. Eine VT zeigt sich im EKG typischer Weise als „regelmäßige Tachykardie (100-200/min) mit schenkelblockartig deformierten, breiten Kammerkomplexen“ (Herold 2015). Die Kammerkomplexe können uniform (monomorphe VT) oder polymorph sein (Herold 2015). „Eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie weist auf einen stabilen Tachykardiefokus bei fehlender struktureller Herzerkrankung oder ein fixiertes anatomisches Substrat für einen stabilen ventrikulären Reentry-Kreis bei struktureller Herzerkrankung hin“ (Möckel 2011). Fixierte anatomische Substrate können bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler z. B. prothetisches Material im Ventrikelmyokard oder Ventrikulotomienarben sein. Bei einer Dauer bis 29 Sekunden spricht man von einer „nichtanhaltenden VT“. Ab einer Dauer von 30 Sekunden liegt definitionsgemäß eine anhaltende VT vor (Herold 2015).

Kammerflattern zeigt sich im EKG als „hochamplitudige Haarnadelkurven mit einer Frequenz von 250-320/min.“ Der Übergang von VT über Kammerflattern zu Kammerflimmern ist fließend. VF kann im EKG durch „arrhythmische hochfrequente Flimmerwellen (anfangs grob, später fein) mit einer Frequenz > 320/min“ identifiziert werden (Herold 2015). VF stellt eine elektrisch hyperdynamische Form des Kreislaufstillstandes und damit einen Hauptmechanismus des plötzlichen Herztodes dar. Auch bei VT kann es zum Kreislaufstillstand kommen, wenn es im Rahmen der Tachykardie zu keinem Auswurf von Blut aus dem Systemventrikel kommt. Klinisch imponiert dieser Zustand als pulslose ventrikuläre Tachykardie (pVT). Im Rahmen der

kardiopulmonalen Reanimation stellen pVT und VF sogenannte „defibrillierbare Rhythmen“ dar, bei welchen die Behandlung vorrangig durch Defibrillation erfolgen sollte (Soar et al. 2015).

1.1.2 Arrhythmiemechanismen

Grundsätzlich können drei verschiedene Mechanismen zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Tachyarrhythmie beitragen. Alle Formen der Entstehung und Aufrechterhaltung von Tachyarrhythmien können sowohl im Vorhof- als auch im Ventrikelmyokard auftreten. Grundlegend kann der Wiedereintritts-Mechanismus (im Folgenden „Reentry-Mechanismus“) vom Mechanismus der getriggerten Aktivität („TA-Mechanismus“) und vom Mechanismus der abnorm gesteigerten Automatie unterschieden werden.

1.1.2.1 Der Reentry-Mechanismus

Zur Entstehung einer auf einem Reentry-Mechanismus beruhenden Tachykardie kommt es, wenn die kardiale Erregungsausbreitung auf ein elektrisches Hindernis stößt. Hierbei kann es sich um Narbengewebe oder auch um Fibrose handeln. Die elektrische Erregung muss dann also um das Hindernis herum laufen bzw. erfährt eine Leitungsverzögerung. Sind die Laufzeiten der unterschiedlichen Erregungspfade identisch, so heben sich die gegenläufig laufenden elektrischen Erregungsfronten auf (s. Abb. 1, links). Liegen nun aber unterschiedliche Leitungs- und Refraktärzeiten der beiden Erregungspfade vor, kann die weniger verzögerte Erregungswelle auf nicht refraktäres Myokard treffen und ein Reentry-Mechanismus entstehen (s. Abb. 1, rechts). Bei Patienten mit CHD können im langfristigen Verlauf nach einem kardiochirurgischen Eingriff durch Narben oder prothetisches Material im Myokard und durch Fibroseareale auf Grund einer residuellen Druck- und/oder Volumenbelastung Substrate für ventrikuläre

Tachyarrhythmien auf Grund eines Reentry der elektrischen Erregung entstehen (Deal et al. 2008; Wagner et al. 2015).

So konnte gezeigt werden, dass ca. 78 % der plötzlichen Todesereignisse bei Patienten mit CHD nach einem kardiochirurgischen Eingriff durch ventrikuläre Tachyarrhythmien verursacht wurden (Raissadati et al. 2016). Wie bereits oben beschrieben sind die Substrate zum Teil iatrogen (z. B. Narbe im Ventrikelmyokard nach Ventrikulotomie zur Behandlung der rechtsventrikulären Ausflußbahnobstruktion bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie oder prothetisches Patchmaterial nach Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes). Nicht-iatrogene Substrate finden sich z.B. bei einer Fibrosierung des Herzmuskels durch eine Druck-/Volumenbelastung (Deal et al. 2008) oder auf Grund von des dysplastisch fibrolipomatösem Umbaus des Myokardarchitektur vornehmlich des rechten Ventrikels bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC; McKenna et al. 1994; Lindinger und Paul 2016).

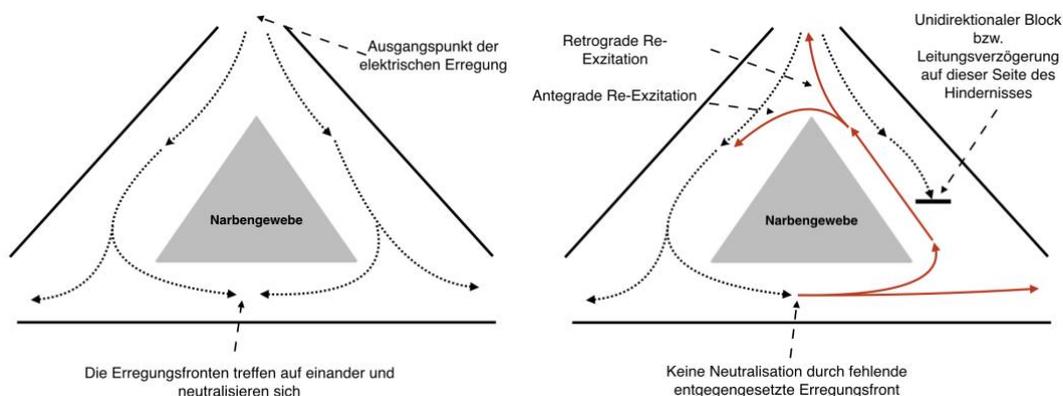


Abbildung 1: Der Reentrymechanismus. Links: physiologische Erregungsausbreitung um Narbengewebe herum. Rechts: Entstehung des Reentry-Kreises. Abbildung nach de.wikipedia.org¹ modifiziert nach Wagner et al. (2015).

1.1.2.2 Die myokardiale Ischämie Hypothese

Bei Patienten mit einer d-TGA nach Vorhofumkehroperation scheinen schnell übergeleitete atriale Tachykardien eine wichtige Rolle bei der Entstehung

¹ https://de.wikipedia.org/wiki/Kreisende_Erregung, CC BY-SA 3.0, zuletzt abgerufen: 09.01.2020

lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien zuzukommen (Backhoff et al. 2014; Pundi et al. 2016). Khairy (2017) beschrieb hierzu die sogenannte myokardiale-Ischämie-Hypothese. Ausgehend von der Beobachtung das ein großer Teil (80 %) der plötzlichen Herztode bei Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation unter Belastung auftritt, formulierte Khairy folgende Hypothese: Bei körperlicher Belastung erfolgt bei diesen Patienten auf Grund häufig guter atrioventrikulärer Überleitungseigenschaften die Überleitung auch höherer Vorhoffrequenzen auf die Ventrikel, was konsekutiv zum Anstieg der Ventrikelfrequenz führt. Durch die atriale chirurgische Rekonstruktion zeigten diese Patienten eine insuffiziente Anpassungsfähigkeit des Schlagvolumens bei hoher Herzfrequenz. Dies führe in Zusammenspiel mit dem durch die Druckbelastung bedingten hypertrophen Remodeling des rechten (System-)Ventrikels zu einer hohen Ischämie-Neigung bei erhöhten Ventrikelfrequenzen (Khairy 2017).

1.1.2.3 Getriggerte Aktivität

Für Erregungsbildung in Kardiomyozyten spielen Natrium- und Calciumströme über die entsprechenden, spannungsabhängigen Ionenkanäle in der Plasmamembran sowie der intrazelluläre Calciumspeicher eine entscheidene Rolle. Veränderungen der an der Erregungsbildung und -leitung beteiligten Proteine können leicht zu Störungen des elektrischen Erregungsablaufes im Herzen führen. So können eine verlängerte Aktionspotentialdauer sowie ein Leck des interzellulären Calciumspeichers zu frühen Nachdepolarisationen führen. Dieser Mechanismus wird beispielsweise für das kongenitale oder auch medikamentös induzierte Long-QT-Syndrom angenommen. Ein signifikanter

Calciumleckstrom begünstigt zudem späte Nachdepolarisationen, welche ebenfalls arrhythmogen wirken (Wagner et al. 2015).

Der TA-Mechanismus spielt also vor allem bei PEHD eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien. So liegt dieser Mechanismus beispielsweise den Torsade-de-pointes-Tachykardien beim Long-QT-Syndrom zugrunde (Brachmann et al. 1983; Lindinger und Paul 2016). Aber auch bei strukturellen Herzerkrankungen wie der Hypertrophen Kardiomyopathie kann getriggerte Aktivität Ursache lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien sein (Flenner et al. 2016).

1.1.2.4 Der Mechanismus abnorm gesteigerter Automatie

Der Mechanismus der abnorm gesteigerten Automatie wird insbesondere für die Induktion von (supraventrikulären) Tachykardien mit fokalem Ursprung (z. B. fokale atriale Tachykardie, FAT und junctionale ektope Tachykardie, JET) verantwortlich gemacht (Lindinger und Paul 2016). Kardiomyozyten ohne Schrittmacherfunktion zeigen normalerweise keine spontane diastolische Depolarisation. Diese abnorme spontane diastolische Depolarisation entsteht typischerweise bei Depolarisation von Kardiomyozyten auf ein Membranpotential zwischen -30 und -70 mV (Antzelevitch und Burashnikov 2011). In der Arrhythmogenese sind die Kardiomyozyten des arrhythmogenen Fokus durch einen steileren Aufstrich des Aktionspotentials der spontanen diastolischen Depolarisation gekennzeichnet. Dies führt zu einem schnelleren Erreichen des Schwellenpotentials und damit zu fokal gesteigerter Automatie in Form gesteigerter Aktivierungsfrequenz (Lindinger und Paul 2016). Ventrikuläre Arrhythmien durch gesteigerte fokale Automatie sind insgesamt selten. Bei Patienten unter 50 Jahren sind sie allerdings etwas häufiger. Es werden sowohl rechts- als auch linksventrikuläre Foci beobachtet. Typische Regionen sind

beispielsweise beide Ausflusstrakte, der Mitralklappen-Anulus, die parahissäre Region sowie der rechtsventrikuläre Einsfluss-Trakt (Steinberg und Mittal 2017). Im Bereich PEHD ist beispielsweise das Andersen-Tawil-Syndrom auf den beschriebenen Mechanismus zum Teil zurückzuführen (Antzelevitch und Burashnikov 2011).

1.2 Indikationsstellung, Primär- und Sekundärprävention

Unter sekundärprophylaktischer Indikation versteht man die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) nach einem überlebten plötzlichen Herztodereignis, während die primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten erfolgt, welche auf Grund bestimmter Befundkonstellationen ein erhöhtes Risiko für ein plötzliches Herztodereignis haben, ein solches bis zur ICD-Implantation aber noch nicht aufgetreten ist. Während bei sekundärprophylaktischer Indikationsstellung über unterschiedliche Grunderkrankung hinweg Konsens über die Notwendigkeit der ICD-Therapie besteht, ist im primärprophylaktischen Bereich die Risikostratifikation entscheidend. Hier findet sich über die unterschiedlichen Erkrankungsgruppen ein sehr heterogenes Bild von beinahe unbekanntem Risikofaktoren bis hin zu fundierten Risikostratifikations-Programmen. Zum Beispiel für das kongenitale Long-QT-Syndrom konnten Giudicessi und Ackerman (2013) über unterschiedliche geno- sowie phänotypische Merkmale Risikoabschätzungen für das Auftreten erster plötzlicher Herztodereignisse (Synkope, VF, Herzstillstand etc.) vor dem 40. Lebensjahr abschätzen. Ähnliches zeigten Andorin et al. (2016) für das Brugada-Syndrom. Hier waren vor allem phänotypische Marker wie das initiale Vorhandensein eines Brugada-Typ-1-EKG oder bereits bestehende Symptomatik bei Diagnose von prognostischer Bedeutung. Bei vielen EMAH-

Patienten hingegen sind Risikofaktoren für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes und damit die Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation wenig untersucht obwohl der plötzliche Herztod zu den häufigsten Todesursachen in dieser Population gehört (Verheugt et al. 2010). Eine Ausnahme sind hier die Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie, für welche spezifische Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod identifiziert werden konnten (Khairy et al. 2010). Die für Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie vorgeschlagenen Diagnostik- Algorithmen finden daher auch Anwendung bei Patienten mit anderen Herzfehlern. Auch die Leitlinie für Erwachsene mit strukturell normalem Herz wird zur Risikostratifizierung herangezogen (z. B. Ejektionsfraktion des Systemventrikels < 35 %).

1.3 Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator

Ein ICD ist bei richtiger Indikationsstellung die einzig sichere Therapie zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes. ICD sind medizintechnische Geräte, welche die Funktion eines herkömmlichen Herzschrittmachers mit einer zusätzlichen Therapiefunktion für tachykarde Herzrhythmusstörungen verbinden. Innerhalb festgelegter Frequenzzonen sind ICD-Systeme in der Lage, ventrikuläre Tachyarrhythmien über eine Sonde im Ventrikelmyokard als solche zu erkennen und durch ventrikuläre Überstimulation oder eine Elektroschocktherapie zu beenden.

1.3.1 Historisches

Die erste ICD-Implantation beim Menschen erfolgte im Jahre 1980 am Johns Hopkins Hospital in Baltimore (Mirowski et al. 1980). Zuvor hatten M. Mirowski und M. Mower bereits Prototypen an Hunden getestet. Nach den ersten Implantationen blieb die Fachwelt zunächst skeptisch, da die ersten implantierten

Systeme noch sehr schwer (250 - 280 g) und die Implantation über eine Thorakotomie durchgeführt wurde und damit sehr invasiv war. Zudem traten häufig perioperative Komplikationen auf. Zusätzlich kam es in den Anfangsjahren sehr häufig zu inadäquaten Schockabgaben (van Welsenes et al. 2011; Fröhlig et al. 2013). Gerade in den Anfangsjahren wurden auch ethische Bedenken hinsichtlich der ICD-Therapie geäußert. Ein Sachverhalt, der auch heute bezogen auf die Schockabgabe in der finalen Sterbephase von Patienten gelegentlich für Diskussion sorgt (Carlsson et al. 2012). Mit ansteigender Zahl und Qualität kontrolliert randomisierter Studien zur ICD-Therapie, sowie dem medizintechnischen Fortschritt bei der Sonden- und Aggregatentwicklung stieg die Akzeptanz von ICD-Systemen aber schnell an. Auch die Größe der ICD-Aggregate verkleinerte sich zunehmend, was vor allem eine höhere Akzeptanz bei den Patienten bewirkte. So hatten die ersten implantierten ICD-Aggregate noch ein Volumen von ca. 170 cm³ (van Welsenes et al. 2011). Im Vergleich hat z. B. ein neues Modell aus der ICD-Produktpalette der Firma *Medtronic* „Evera MRI™ DR/VR“ ein Volumen von nur ca. 45 cm³.²

Zunächst erfolgte die ICD-Implantation nur zur Sekundärprävention nach einem überlebten plötzlichen Herztodereignis (van Welsenes et al. 2011). Die größte Studie hierzu war die AVID-Studie (AVID Investigators 1997) die zunächst die konventionelle Therapie mit Antiarrhythmika mit der ICD-Implantation verglich. Nachdem bereits gute Erfahrungen bei der Sekundärprävention vorlagen, wurden Ausweitungen der Indikation zur ICD-Therapie in der Primärprävention des plötzlichen Herztodes untersucht. Die erste Studie zum primärpräventiven Einsatz von ICD-Systemen war die MADIT-Studie (Moss et al. 1996). Mit der Etablierung

² medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/implantable-cardiac-defibrillators/evera-mri-xt-dr-vr.html; Zugriff am 26.10.2016

von Kriterien zur Abschätzung des Herztodrisikos konnte die Indikationen zur primärprophylaktischen ICD-Implantation erweitert werden. Spätestens nach der MADIT-II-Studie (Moss et al. 2002) kam es zu einer deutlichen Zunahme der ICD-Implantationen. Die Zahl an implantierten ICD-Systemen variiert selbst innerhalb der entwickelten Länder Europas stark. Deutschland nimmt hier mit über 250 Implantationen auf eine Million Menschen im Jahr 2008 eine europäische Spitzenposition ein (Israel 2009).

1.3.2 Kardiale Resynchronisationstherapie

Bei der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) handelt es sich zunächst um eine Erweiterung der Schrittmacherfunktion des implantierten Aggregates, die erst einmal unabhängig von einer etwaigen Defibrillator-Funktion ist. Durch Implantation einer zusätzlichen Elektrode ist eine Wahrnehmung und Stimulation im Bereich des linken Ventrikels möglich. Dies spielt insbesondere in der Therapie der Herzinsuffizienz eine Rolle. Bei einigen Patienten beruht diese auf einer zunehmenden Asynchronie zwischen den beiden Herzkammern auf Grund progredienter Degeneration des Myokards (bei strukturell normalem Herzen) insbesondere des linksseitigen Herzens zumeist unter Ausbildung eines Linksschenkelblocks im Oberflächen-EKG (Auricchio et al. 2004). Durch rechtsseitig bzw. atrial getriggerte Stimulation des linken Ventrikels über die zusätzliche Sonde kann eine Resynchronisation mit Verbesserung der globalen als auch linksventrikulären Funktion erreicht werden (Nelson et al. 2000). In der Nomenklatur werden „CRT-P“ von „CRT-D“ Systemen unterschieden, je nachdem ob eine Defibrillator-Funktion (CRT-D) vorliegt oder nicht (CRT-P; Fröhlig et al. 2013). In der in dieser Arbeit betrachteten Population ist dies insbesondere für Patienten mit primärprophylaktischer Indikationsstellung (s. u.) auf Grund

progredienter Herzinsuffizienz (z. B. bei der dilatativer Kardiomyopathie) relevant.

1.4 Defibrillatorsonden & Implantationstechniken

Grundsätzlich können reine Wahrnehmungs- und Stimulationssonden, wie sie auch bei Herzschrittmachern verwendet werden, von ICD-Schocksonden unterschieden werden. ICD-Schocksonden sind zusätzlich abschnittsweise mit sogenannten Schockwendeln ummantelt. Jede Schocksonde verfügt über mindestens eine Schockwendel (engl. *coil*) in unmittelbarer Nähe der Sondenspitze. Im Falle einer alleinigen distalen Schockwendel baut sich das Schockfeld zwischen der Schockwendel und dem Gehäuse des Aggregates auf (engl. *active can*). Die Schockwendel fungiert hier zumeist als Kathode, das Gehäuse als Anode. Manche Schocksonden verfügen noch über eine weitere proximal gelegene Schockwendel. Diese werden als „Dual-Coil-Sonden“ bezeichnet. Hier ist entweder der Aufbau des Schockfeldes zwischen den beiden Schockwendeln oder eine gemeinsame Verschaltungen der Schockwendeln gegen das aktive Gerätegehäuse möglich (Fröhlig et al. 2013).

1.4.1 Endokardiale Implantationstechnik

Die endokardiale und somit transvenöse Implantationstechnik stellt das Standardverfahren bei der Implantation von ICD-Systemen dar. Auf Grund einer besseren Konfiguration des Schockfeldes, erfolgt die Anlage des Aggregates bei normaler Herzlage typischerweise linksseitig. Nach dem Hautschnitt vom *Sulcus deltoideopectoralis* bis 5 – 6 cm nach medial wird die *V. cephalica* aufgesucht, präpariert und punktiert. Diese eignet sich bei ICD-Patienten oft besser als die *V. subclavia* zur Punktion. Auch ist eine primäre Punktion der *V. subclavia* mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet. Bei frustranem Anlageversuch über

die *V. cephalica*, steht die *V. subclavia* aber weiterhin zur Verfügung. Nun können über eine Schleuse die Sonden in Seldinger-Technik eingebracht und zum Herzen vorgeschoben werden. Typischerweise wird als erstes die rechtsventrikuläre (Schock-)Elektrode platziert. Die Fixierung erfolgt aktuell im rechtsventrikulären Apex oder am Interventrikularseptum. Wichtig für eine regelrechte Funktion des ICD-Systems ist eine suffiziente Erkennung des intrinsischen ventrikulären Signals des Patienten (R-Zacken-Amplitude). Alternative rechtsventrikuläre Positionierungen sind hierbei zu bedenken und können nach Feststellung unzureichender Schocksicherheit (s. u.) indiziert sein. Bei Zwei-Kammer-ICD- oder CRT-D-Systemen erfolgt als nächstes die Platzierung einer konventionelle atrialen Wahrnehmungs- und Stimulationssonde. Typischerweise gibt es hier drei Positionierungen: im rechten Herzohr, an der anterolateren Vorhofwand oder an der anterokaudalen Vorhofwand (Fröhlig et al. 2013).

CRT-D-Systeme erfordern zusätzlich eine linkskardiale Sondenplatzierung. Bei endokardialen Systemen erfolgt diese typischerweise über den Sinus coronarius. Auf Grund der Variabilität des koronaren Venensystems sollte vor Platzierung der Sonde die Durchführung einer Phlebographie v. a. bei Patienten mit CHD überdacht werden, um eine geeignete Zielvene auszumachen. Anschließend kann die Sonde mandringesteuert in die entsprechende posterolaterale Zielvene eingebracht und befestigt werden (Fröhlig et al. 2013).

Vor Abschluss der Operation sollten bei allen Systemen neben den schrittmachertypischen Parametern (Stimulationsreizschwelle, intrinsische Wahrnehmung, Sondenimpedanz), zusätzlich die Defibrillationsschwelle, sowie die Defibrillationsimpedanz bestimmt werden (s.u.). Das ICD-Aggregat kann wahlweise subfaszial oberhalb des *M. pectoralis major* oder submuskulär unterhalb des *M. pectoralis major* in eine Tasche einbracht werden. Danach kann

bei zufriedenstellenden Messwerten der Wundverschluss erfolgen (Fröhlig et al. 2013).

1.4.2 Extrakardiale Implantationstechnik

Extrakardiale (d. h. nicht-transvenöse) ICD-Systeme werden Patienten implantiert, bei denen entweder auf Grund anatomischer Besonderheiten (z. B. Patienten mit CHD, bei welchen eine obere cavopulmonale Anastomose angelegt wurde) die Implantation eines transvenösen ICDs nicht möglich ist oder bei denen auf Grund einer geringen Körpergröße bzw. eines geringen Körpergewichts die zu erwartende Komplikationsrate nach transvenöser ICD-Implantation deutlich erhöht ist. Das betrifft vor allem mittel- bis langfristig auftretende Probleme wie z. B. thrombotische Verschlüsse kleiner Blutgefäße bei zum Zeitpunkt der Implantation kleinen Patienten. In der in der vorliegenden Arbeit studierten Kohorte wurde ein Körpergewicht von 40 – 45 kg zum Zeitpunkt der Implantation als untere Grenze für die Implantation eines transvenösen ICD Systems festgelegt. Bei diesen zumeist pädiatrischen Patienten ist auf Grund des geringen Durchmessers der Gefäße eine transvenöse Implantation mit im Vergleich zum Gefäßlumen dicken Elektroden komplikationsträchtiger und die extrakardiale Sondenanlage stellt eine etablierte Alternative dar.

In der Vergangenheit sind eine Vielzahl von unterschiedlichen alternativen bzw. extrakardialen ICD-Implantationstechniken beschrieben worden (Lieberman et al. 2008). In der Klinik für Pädiatrische Kardiologie wurden seit dem Jahr 2003 drei unterschiedliche extrakardiale Implantationsverfahren angewendet. Die erste Implantationstechnik extrakardialer ICD-Systeme sah eine Platzierung des ICD-Aggregates in einer Tasche hinter dem *M. rectus abdominis* im rechten Oberbauch sowie der Schockelektrode linksseitig dorsal subkutan etwa in

Höhe der vierten bis sechsten Rippe vor. Das Schockfeld wurde somit zwischen der Schockelektrode und dem ICD-Gehäuse aufgebaut (*active can*, s.o.). Die Wahrnehmungs- und Schrittmacherelektroden wurden epikardial auf den rechten Ventrikel genäht (Kriebel et al. 2006). Allerdings waren mit dieser Implantationstechnik häufige Revisionen des ICD-Systems auf Grund von Dislokationen oder Frakturen der Schockelektroden erforderlich (Müller et al. 2017; Müller et al. 2018).

Um die Schockelektrode besser vor Dislokation oder Fraktur zu schützen, wurde die Implantationstechnik modifiziert und die Schockelektrode subpleural im dritten bis vierten Interkostalraum fixiert. Das ICD-Aggregat wurde zunächst im Abdomen belassen. Schließlich erfolgte eine weitere Veränderung der Implantationstechnik: das ICD-Aggregat wird nun subcardial implantiert. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die drei verschiedenen, in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin seit 2003 angewandten extrakardialen ICD-Implantationstechniken.

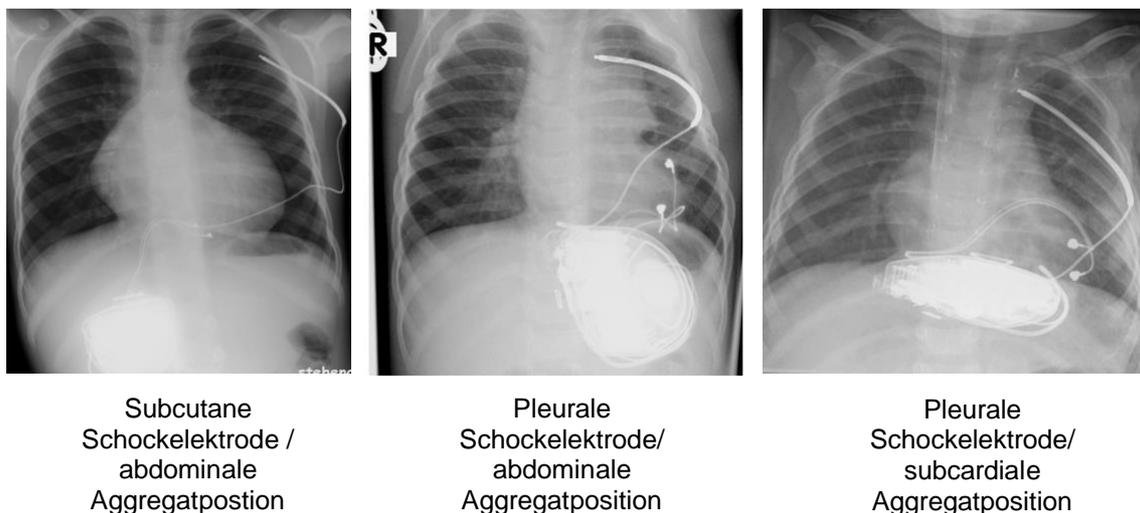


Abbildung 2: Unterschiedliche in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin verwendete extrakardiale Implantationstechniken.

Aktuell wird eine subpleurale Tunnelung auf Höhe des dritten Interkostalraumes zur Einlage der Schockelektrode präferiert. Die Implantation der Wahrnehmungs- und Schrittmacherelektroden erfolgt präferentiell auf den linken Ventrikel. Das ICD-Aggregat wird intrathorakal unterhalb des rechten Ventrikels horizontal eingebracht. Hierzu muss ein Teil der diaphragmalen Aponeurose reseziert werden. Je nachdem, ob es sich um eine isolierte ICD-Implantation oder einen größeren kardiochirurgischen Eingriff handelt, sind unterschiedliche Zugangswege möglich (Bauersfeld et al. 2007; Abbildung 2 und 3).



Abbildung 3: Extrakardiales System mit subpleuraler Schockelektrode und horizontal intrathorakaler Aggregatlage bei einem 14-jährigen Jungen.

1.4.2.1 Der subkutane ICD (s-ICD)

Seit wenigen Jahren ist ein weiteres alternatives ICD-System in der wissenschaftlichen Diskussion und klinischen Anwendung. Hierbei handelt es sich um den komplett subkutan implantierten ICD (s-ICD). Aktuell ist ausschließlich das System *EMBLEM™* des Herstellers *Boston Scientific* auf dem Markt. Bei Situs solitus wird das ICD-Aggregat typischerweise in der linken, mittleren Axillarlinie subkutan positioniert. Die Schockwendel liegt ipsilateral, parasternal ebenfalls

subkutan. Der Vorteil liegt in der komplett ohne Thorako- bzw. Perikardotomie durchführbaren Implantation. Dies betrifft allerdings nur Patienten ohne antibradykarde Therapiebedürftigkeit, da etwaige Wahrnehmungs- oder Stimulationselektroden weiterhin epikardial positioniert werden müssten (Moore et al. 2016).

1.4.3 Testung der Schocksicherheit

Nach Implantation eines ICD-Systems werden an vielen Zentren intraoperative Testungen der Schocksicherheit durch Defibrillationsschwellen-Testung (engl. *defibrillation threshold testing*; DFT-Testung) durchgeführt. Hierbei wird nach Implantation des ICD-Systemes über die Wahrnehmungs- und Stimulationselektroden iatrogen Kammerflimmern durch T-Wellen-Schock oder 50-Hz-Stimulation der Ventrikel erzeugt und die Erkennung der Rhythmusstörung und Terminierung durch das ICD-System überprüft. Von der früher üblichen feinen Titration einer exakten Defibrillationsschwelle hat sich die DFT-Testung zu einer ein bis zweimaligen Testung mit einer Defibrillationsenergie von 10 J unter dem Gerätemaximum etabliert (Swerdlow et al. 2007; Fröhlig et al. 2013). Eine periodische Überprüfung der Defibrillationsschwelle sollte auf Grund der Beschreibung später Anstiege der Defibrillationsschwelle bei allen Patienten mit alternativen, nicht-transvenösen ICD-Systemen in Erwägung gezogen werden (Priori et al. 2015). Die grundsätzliche Durchführung einer intraoperativen DFT-Bestimmung scheint zumindest bei herkömmlichen transvenösen ICD Systemen entbehrlich (Phan et al. 2016).

1.5 Programmierung

Zur regelrechten Funktion eines ICD-Systems, d. h. zur Erkennung ventrikulärer Tachyarrhythmien und Terminierung selbiger durch entweder antitachykarde

Überstimulation (ATP) oder aber die Abgabe eines Schocks ist eine indikationsgerechte Programmierung der antitachykarden Funktion des Systems erforderlich. Hierdurch wird nicht nur die Erkennung und Therapie lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen ermöglicht sondern auch Fehlentladungen z. B. auf Grund schnell übergeleiteter Vorhoftachykardien vermieden. Auf die Programmierung der antibradykarden Therapie soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie im Prinzip der herkömmlichen Herzschrittmacherprogrammierung entspricht. Die antitachykarde Therapieprogrammierung lässt sich zunächst wie folgt beschreiben:

Nahezu alle modernen ICD-Systeme auf dem Markt verfügen über mindestens zwei unabhängig von einander zu programmierende Tachyarrhythmie-Zonen. Eine Zone definiert sich hierbei über die Erkennung einer ventrikulären Tachyarrhythmie über das Kriterium der Frequenz. Jeder Erkennungszone kann ein individuelles Therapieschema mit der Abgabe von ATP und/oder Schocks zugeordnet werden. Des Weiteren können die Therapiezonen getrennt von einander komplett an- und abgeschaltet werden. Eine typische ICD-Programmierung arbeitet mit einer VT- und einer VF-Zone. Allerdings ist gerade im Kindes- und Jugendalter mit einem physiologisch höheren Herzfrequenzniveau die Programmierung einer (langsameren) VT-Zone nicht immer möglich, da es hierüber zu inadäquaten ICD-Therapien z. B. bei Sinustachykardie kommen kann.

1.5.1 Die VF-Zone

Die VF-Zone eines ICD-Systems soll VF bzw. sehr schnelle VT erkennen und durch die Abgabe eines Schocks beenden. Die abgegebene Schockenergie hängt im Wesentlichen vom Alter und von der Größe des Patienten ab. Im Adoleszenten- und Erwachsenenalter werden Schocks mit der maximalen Energieabgabe, welche das System erlaubt (35 - 40 J) programmiert. Bei kleineren Kinder kann individuell

auch eine geringere Schockenergie programmiert werden. Die Erkennungsfrequenz bei Kindern und Jugendlichen ist meist zwischen 230 und 250 bpm (Schläge/min). programmiert. Auch im Bereich der EMAH ist auf Grund des meist jüngeren Alters der Patienten (< 50 Jahre) eine VF-Detektionsfrequenz zwischen 230 und 250 bpm eingestellt. Da eine Schockabgabe des ICD erst erfolgen soll, wenn die Rhythmusstörung nicht nach einigen Schlägen spontan terminiert, sind unterschiedlich lange Detektionsintervalle einprogrammiert. Typischerweise muss ein ICD-System z. B. 24 aus 30 aufeinanderfolgenden Schlägen als VF erkennen, um eine Therapie einzuleiten. Da in einigen Fällen eine Terminierung der Tachykardie auch bei sehr schneller Frequenz durch ein ATP möglich ist, ist heute bei neueren ICD-Modellen regelhaft eine ATP-Funktion programmiert, die vor einer Schockabgabe während des Ladens des Kondensators den Versuch einer Überstimulation der Tachykardie vornimmt. Dies wird als „ATP während Laden“ (ATPwL) bezeichnet. Die VF-Zone ist im Normalfall indikationsübergreifend immer aktiviert (Khairy und Mansour 2011).

1.5.2 Die VT-Zone

Die VT-Zone erkennt VT bereits bei niedrigeren Frequenzen als die VF-Zone. Die VT-Erkennungsfrequenz wird bei Kindern, Jugendlichen und jungen EMAH typischerweise um 200 bpm programmiert. Individuell sind aber auch niedrigere VT-Erkennungsfrequenzen möglich. In der VT-Zone wird der Schockabgabe regelhaft eine Serie von ATP vorgeschaltetet, da in vielen Fällen eine Terminierung der Tachykardie durch Überstimulation erwartet werden darf (Antitachykardie Überstimulation vor Laden; ATPvL). Sollte eine Terminierung der Tachykardie durch ATP nicht zu erreichen sein, erfolgt dann auch in der VT-Zone die Schockabgabe. Die Wahl der geeigneten Erkennungsfrequenz ist zur adäquaten

Erkennung von ventrikulären Tachykardien, aber auch zur Vermeidung inadäquater ICD-Therapien, z. B. bei Sinustachykardie entscheidend.

Bei Patienten mit CHD werden auf Grund des jüngeren Lebensalters generell höhere (≥ 200 bpm) Erkennungsfrequenzen für die VT-Zone empfohlen als für Patienten mit degenerativ bedingten Herzerkrankungen (Khairy und Mansour 2011).

Bei Patienten bei denen keine Therapieabgabe in der VT-Zone erfolgen soll, kann diese eine rein überwachende Funktion übernehmen (VT-Monitor). Je nach Aggregathersteller können auch noch zusätzliche Zonen für z. B. sogenannte *fast VT* mit angepasster ATP-Therapie programmiert werden. Auch dies wird für Patienten mit CHD generell empfohlen (Khairy und Mansour 2011).

1.5.3 Antitachykarde Überstimulation

Antitachykarde Überstimulation stellt eine Möglichkeit der Schockprävention dar. Nach Erkennung einer ventrikulären Tachyarrhythmie über die Erkennungszonen gibt das Aggregat über die Schrittmacher-Stimulationssonden eine Serie elektrischer Impulse ab (Fröhlig et al. 2013). Hierdurch kann in vielen Fällen eine Schockabgabe vermieden werden (Große-Meininghaus et al. 2002). Für Patienten mit CHD konnte gezeigt werden, dass ca. 79 % der ATP-Versuche primär erfolgreich sind (Khairy und Mansour 2011). Im Gegensatz zur Schockabgabe bleibt die antitachykarde Überstimulation für den Patienten in der Regel unbemerkt. Grundsätzlich sind zwei verschiedene Stimulationsmodi zu unterscheiden: *Burst* und *Ramp*. Diese sind in der Regel in etwa gleich effektiv (Fröhlig et al. 2013). Im Bereich von schnellen VT wird von einer Überlegenheit der Burst-Stimulation ausgegangen (Gulizia et al. 2009). Führt die Abgabe von antitachykarder Überstimulation (sowohl bei ATPvL als auch ATPwL) zur Terminierung der ventrikulären Tachyarrhythmie, erfolgt keine Schockabgabe

durch das ICD-System. Im Fall von erfolgreichem ATPwL wird der aufgeladene Generator geräteintern entladen.

1.6 Inadäquate Schockabgaben

In der Vergangenheit konnten mehrere Studien zeigen, dass ca. 20 – 25 % der Patienten mit angeborenem Arrhythmiesyndrom oder CHD mindestens eine inadäquate Defibrillatorentladung erleben (Olde Nordkamp et al. 2015; Vehmeijer et al. 2016). Als inadäquate Entladungen werden hier solche definiert, bei denen es zur Schockabgabe des ICD-Systems aus anderen Gründen als einer VT oder VF kam. In erster Linie sind hierfür vier unterschiedliche Ätiologien bekannt:

1.6.1 Schnell übergeleitete supraventrikuläre Tachykardien

Hierbei wird eine zumeist schnell übergeleitete supraventrikuläre Tachykardie als VT erkannt und durch Schockabgabe behandelt (s. Abbildung 4). Da die Erkennung des ICD über die Kammerfrequenz erfolgt, ist die Programmierung von sog. Diskriminatoren zur Vermeidung inadäquater Schockabgaben wichtig.

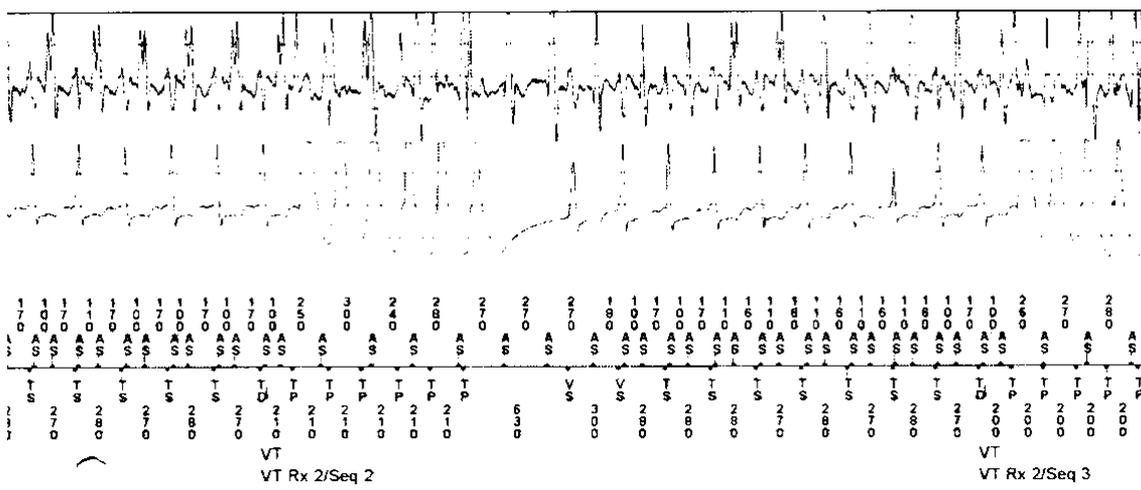




Abbildung 4: 42-jähriger Patient mit d-TGA und Z. n. Mustard-OP, 1:1 übergeleitete Vorhoftachykardie, zunächst erfolgloses ATP, dann Schockabgabe mit Terminierung der Tachykardie. AS = wahrgenommenes atriales Signal, VS = wahrgenommenes ventrikuläres Signal

1.6.2 Elektrodendysfunktionen

Grund ist hier eine Beschädigung der Defibrillatorsonde (z. B. Sondenbruch oder Isolationsdefekt). Ersteres trat in der Vergangenheit bei einzelnen Sondenfabrikaten gehäuft auf und führte daher zu Rückrufaktionen der betreffenden Hersteller. Durch Sondenbrüche bzw. Isolationsdefekte entstehen hochfrequente Stromsignale, die vom ICD als VT/VF fehlinterpretiert werden (s. Abbildung 5). Moderne ICD haben dafür einen Sicherheits-Algorithmus, der supraphysiologisch kurze VV-Intervalle (Abstände zwischen zwei als ventrikulären Ursprungs interpretierten Signalen), welche bereits vor einem Sondenbruch und dem damit einhergehenden Impedanzanstieg auftreten, erkennt und eine Elektrodenwarnung abgibt. So kann der Arzt entweder in der Ambulanz oder über einen Heimmonitor (Telemedizin) erkennen, dass ein Sondenbruch droht und die Sonde kann gewechselt werden, bevor Fehlschocks auftreten bzw. der Patient nicht mehr geschützt ist. Die Sondendyslokation spielt besonders bei im Wachstum befindlichen Kindern eine Rolle. Auch ein höheres Aktivitätsniveau begünstigt das Auftreten von Sondendyslokationen aber auch von Sondenfrakturen. Es werden

allerdings auch Sondendyslokationen bei Erwachsenen, z. B. bei körperlicher Arbeit (Tragen von schweren Gegenständen auf der Schulter) beobachtet.

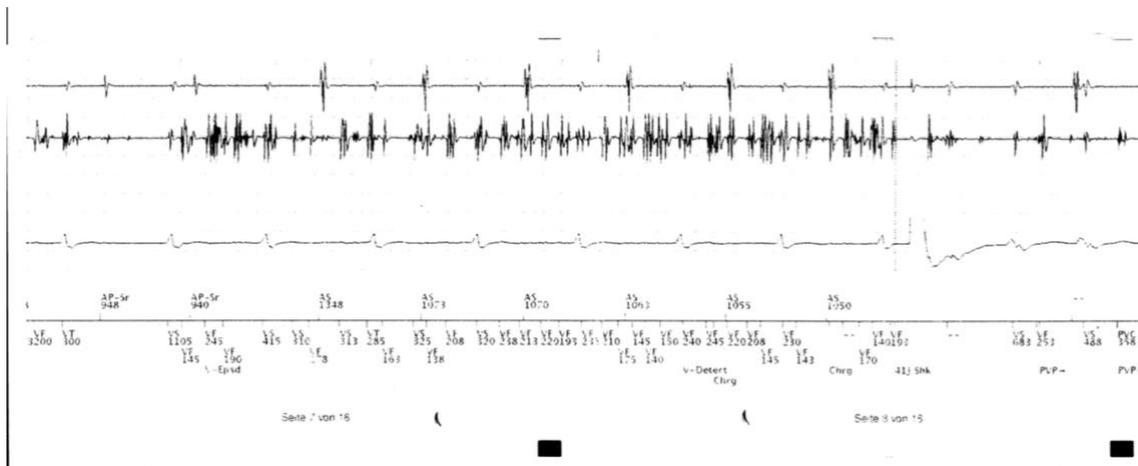


Abbildung 5: 44-jähriger Patient mit d-TGA und Zwei-Kammer-ICD. Inadäquate Schockabgabe auf Grund eines Elektrodendefektes. Die obere atriale Stromkurve zeigt eine regelrechte Funktion. Die darunter befindliche ventrikuläre Signalableitung zeigt multiple Artefakte. Die Gerätesoftware interpretiert diese als vermeintliche ventrikuläre Signale und erkennt daraufhin VF. Es erfolgt eine 41-J-Schockabgabe. Die Artefakte persistieren und werden erneut von der Gerätesoftware fehlinterpretiert.

1.6.3 Externe Störsignale

Externe Störsignale können ihren Ursprung sowohl außerhalb, als auch innerhalb des Körpers haben. Äußere Einwirkungen sind regelmäßige Kontakte mit offenem Wechselstrom bei handwerklichen Tätigkeiten an stromführenden Leitungen oder auch komplett akzidentielle Kontakte vor allem im Kindesalter (s. Abbildung 6).

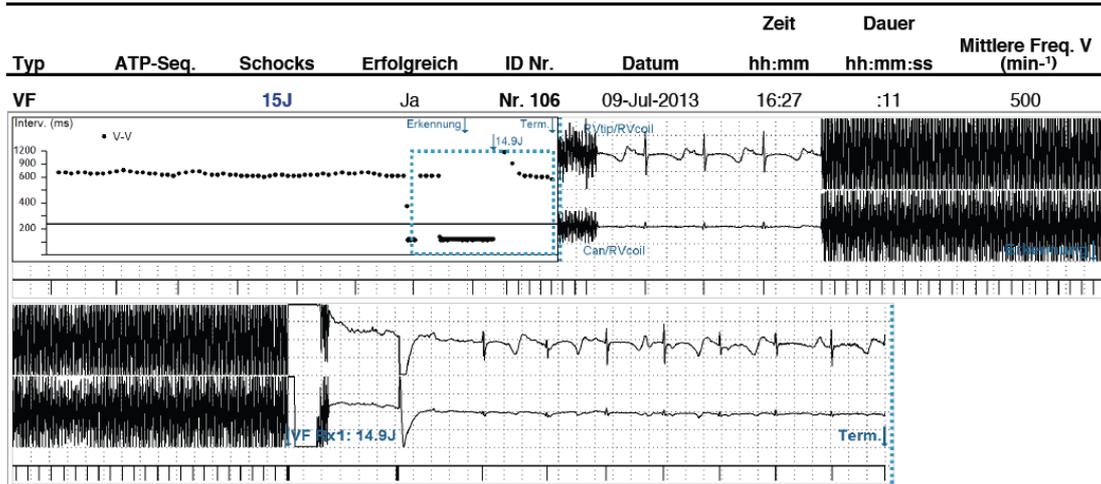


Abbildung 6: 4-jähriges Mädchen mit LQT-Syndrom 8, extrakardiales ICD-System, Fehlschock durch externen Wechselstrom. Zunächst kurzer Kontakt, dann unauffällige Stromkurve mit anschließendem längeren Wechselstrom-Kontakt. Fehlinterpretation als VF. Schockabgabe mit 14,9 J. Anschließend erneut unauffälliger Stromkurvenverlauf.

Störquellen innerhalb des menschlichen Körpers können z. B. myogene Signale vor allem der umliegenden Pectoralis-Muskulatur sein.

1.6.4 T-Wellen-Oversensing

Bei T-Wellen-Oversensing (TWOS) handelt es sich um ein internes Problem des implantierten Systems. Je nach Empfindlichkeit der ventrikulären Wahrnehmung und Programmierung der Wahrnehmungskonfiguration bzw. des Wahrnehmungspfades können neben der R-Zacke auch T-Wellen wahrgenommen und fälschlich als R-Zacke in die Frequenzberechnung einbezogen werden (s. Abbildung 7). Dies gilt insbesondere bei Grunderkrankungen, die ohnehin mit einer Erhöhung der T-Welle einher gehen (z. B. Long-QT-Syndrom). Moderne Geräte arbeiten zwar mit einer Kombination aus Kriterien zur Unterscheidung von R-Zacke und T-Welle, die unter Anderem die Anstiegssteilheit des Signals bewerten, trotzdem gibt es bis heute keinen Algorithmus, der TWOS komplett verhindert. Zur Vermeidung von TWOS ist ggf. die Wahrnehmungsempfindlichkeit des ICD-Systems zu reduzieren, was aber nicht dazu führen darf, dass VF mit

deutlich niedrigeren R-Amplituden als bei normalen R-Zacken nicht mehr erkannt wird. Außerdem besteht die Möglichkeit durch Umprogrammierung der überwachten Ableitung (d. h. des Wahrnehmungspfades) TWOS zu verhindern. Auch die Algorithmen zur Erkennung von TWOS sollten aktiviert sein, diese halten bei TWOS Schockabgaben auch zurück.

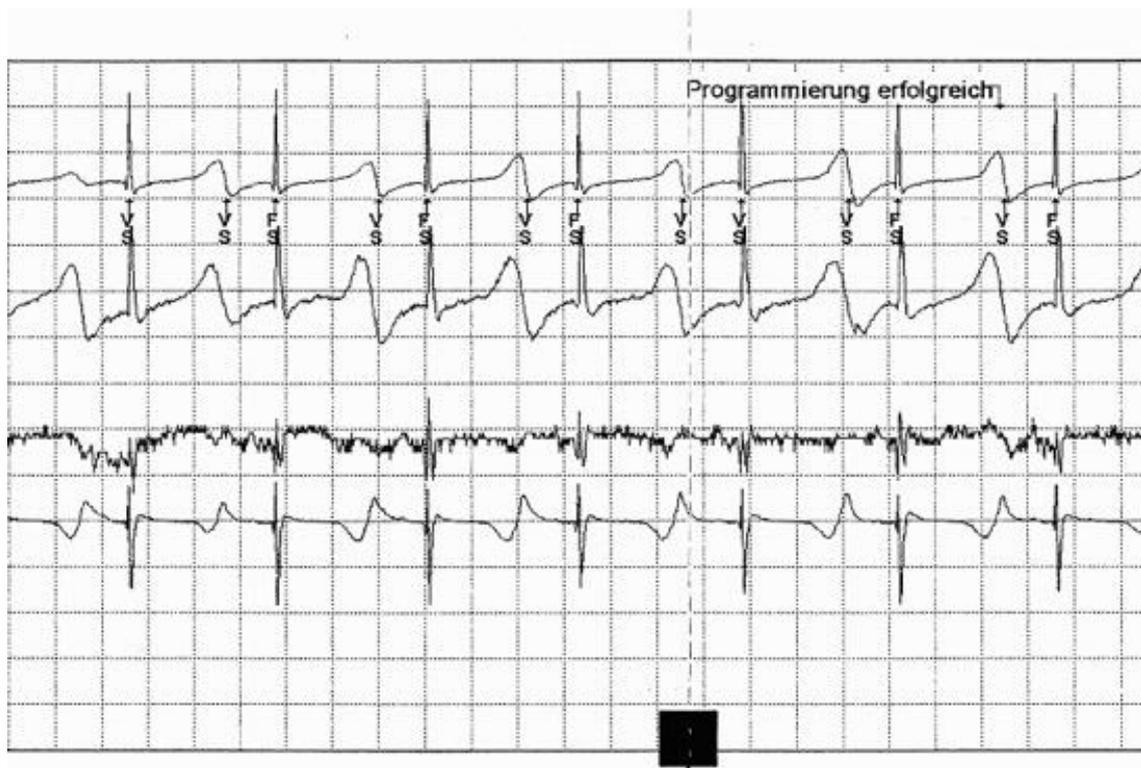


Abbildung 7: T-Wellen-Oversensing bei einem 3-jährigen Mädchen mit Long-QT-Syndrom 8 und extrakardialen ICD-System. VS = wahrgenommenes Ventrikelsignal, FS = wahrgenommenes Kammerflimmern

1.7 Schockprävention

Häufige Schockabgaben sind stark negativ mit Lebensqualität sowie Compliance der betroffenen Patienten korreliert (Wathen et al. 2004). Einer der zentralen Aspekte in der Betreuung von Patienten mit ICD- o. CRT-D-Versorgung liegt also auf der Reduktion der Schockabgaben insgesamt, sowie insbesondere der Reduktion der inadäquaten Schockabgaben. Auch nach Implantation eines ICD oder CRT-D-Systems liegt daher ein Schwerpunkt der Therapie auf der initialen Vermeidung des Auftretens ventrikulärer Tachykardien. Je nach Grunderkrankung

kommt ein breites Spektrum von Änderungen im Lebensstils und Sportabstinenz, über eine Pharmakotherapie mit Antiarrhythmika bis hin zu invasiven Maßnahmen wie Katheterablation oder operativer Sympathektomie als Interventionsmöglichkeiten zum Einsatz. Auch die Programmierung von ATP (s. o.) kann als Form der Schockprävention bezeichnet werden.

1.8 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll anhand eines großen Kollektives von Kindern, Jugendlichen und EMAH, welche mit ICD versorgt sind den Verlauf dieser Patienten nach ICD-Implantation darstellen. Besonderes Augenmerk soll hier auf das Auftreten von inadäquaten und adäquaten Schocks gelegt werden. Die Arbeit soll Faktoren identifizieren, welche in dem untersuchten Patientengut mit dem Auftreten von adäquaten und inadäquaten Schocks assoziiert sind. Des Weiteren soll die Sicherheit und Effektivität konventionell transvenöser ICD-Systeme mit der Sicherheit und Effektivität alternativer extrakardialer Systeme verglichen werden.

2 Patienten und Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgte eine monozentrische, retrospektive Untersuchung.

2.1 Kollektiv

Alle Patienten, bei welchen zwischen dem 01.01.1995 und 28.02.2016 ein ICD-System in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen implantiert wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Einwilligung der Patientin in die wissenschaftliche Nutzung der Daten erfolgte mit Abschluss des Behandlungsvertrages mit der Universitätsmedizin Göttingen. Die Indikation zur ICD-Implantation erfolgte nach gültigen Leitlinien bzw. Konsensuspapieren der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (Janousek et al. 2010), der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Priori et al. 2015) sowie der nordamerikanischen Gesellschaft für Kinder elektrophysiologie und Elektrophysiologie angeborener Herzfehler (Priori et al. 2013; Crosson et al. 2014; Khairy et al. 2014). Nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten erfolgten alle Eingriffe durch einen in der Kinderherzchirurgie/Chirurgie angeborener Herzfehler und in der Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren bei Kindern und EMAH erfahrenen Herzchirurgen. Alle Eingriffe erfolgten in einem Operationssaal der Universitätsmedizin Göttingen. Perioperativ wurde eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Cefazolin (mindestens drei Gaben i. v.) durchgeführt. Noch im OP erfolgte standardmäßig eine Überprüfung der Defibrillationsschwelle. Bei allen Patienten mit alternativen ICD-Systemen erfolgte eine weitere Überprüfung der Defibrillationsschwelle vor Entlassung aus der stationären Behandlung. Bei

allen in Wachstum befindlichen Patienten mit einem extrakardialen ICD-System erfolgte dann zunächst nach drei Monaten (Einwachsen der Sonden) eine erneute DFT-Überprüfung. Wurde eine ausreichend hohe Sicherheitsmarge dokumentiert (10 J unterhalb der maximalen ICD-Energieabgabe), erfolgten bei diesen Patienten routinemäßige DFT-Tests bis zum Abschluss des Körperwachstums oder Wechsel auf ein transvenöses ICD-System. Die Durchführung der DFT-Tests erfolgte in Propofol-Sedierung auf der Intensivstation der Klinik.

2.2 Methodik

Die demographischen, biometrischen sowie die therapiespezifischen Daten der Patienten wurden den Patientenakten der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen entnommen. Daten von Patienten, die von niedergelassenen Kollegen betreut werden, wurden den Arztbriefen der niedergelassenen Kollegen entnommen. Entnommen wurden demographische Daten, Diagnosen, Indikation zur Implantation, Alter, Gewicht sowie Körpergröße bei Implantation, Gerätetyp sowie Informationen über die implantierten Elektroden. Bei der Implantationsindikation wurde zwischen primär- und sekundärprophylaktischer Indikationsstellung unterschieden. Bei Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers wurde überprüft, ob dieser operativ korrigiert wurde. Im Rahmen der ICD-Nachsorge wurden adäquate und inadäquate Schockabgaben der ICD-Systeme erfasst sowie deren Ursachen. Hinsichtlich der durch den ICD abgegebenen Therapie wurde zwischen Schockabgaben und ATP unterschieden. Die antitachykarde Programmierung (Erkennungszonen, Therapieoptionen inklusive ATP) sowie die antibradykarde Schrittmacherprogrammierung (Modus, Interventionsfrequenz) wurden bei

Implantation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge-Untersuchung, sowie sowohl bei adäquaten- als auch bei inadäquaten Schockereignissen ermittelt.

Für die antitachykarde Überstimulation wurde ein Erfolgsquotient wie folgt berechnet: Eine ATP-Programmstufe ist zumeist als zwei Salven mit bis zu acht Stimuli programmiert. Variationen in der Programmierung mit z. B. weniger Stimuli pro Salve können vorkommen. Für den Erfolgsquotienten wurde gezählt, wie oft das implantierte System zur Terminierung einer Tachykardie eine ATP-Programmstufe abgab und wie oft dies zur Terminierung der Tachykardie führte. Terminierte die Tachykardie nicht und das System ging zur nächsten Programmstufe (sowohl ATP, als auch Schock) über, so wurde diese ATP-Programmstufe als Fehlversuch gewertet. Terminierte die Tachykardie nach einer zweiten ATP-Programmstufe, so wurde die erste als Fehlversuch, die zweite als erfolgreich gewertet. Kam es in der VF-Zone nach ATPwL zur Schockabgabe, so wurde ebenfalls ein ATP-Fehlversuch gezählt.

$$\frac{(ATP_{vL} + ATP_{wL})_{erfolgreich}}{(ATP_{vL} + ATP_{wL})_{gesamt}} = \text{Erfolgsquotient}$$

$$ATP \approx 2 \times 8 \text{ Stimuli}$$

Inadäquate Schockabgaben wurden definiert als solche, die sich nicht auf Grund von ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern ereigneten. Hierzu wurden inadäquate Schockabgaben nach Ätiologie getrennt gezählt. Die vier ätiologischen Kategorien waren supraventrikuläre Tachyarrhythmien, Elektrodendysfunktionen, externe Störsignale sowie TWOS.

2.3 Statistische Methoden

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel für Mac 2011 Version 14.2.0. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 24. Die Daten sind, wenn nicht anders gekennzeichnet als Mittelwert \pm

Standardabweichung angegeben. Für nominal skalierte Daten wurde der Chi²-Test bzw. wenn angebracht der exakte Test nach Fisher genutzt. Unterschiedlichkeiten in parametrischen Daten wurden per Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test errechnet. In Einzelfällen konnte der t-Test für unabhängige Stichproben ggf. unter Welch-Korrektur durchgeführt werden. Logistische Regressionsanalysen wurden wenn möglich durchgeführt. Das Quotenverhältnis (engl. *odds ratio*) wurde, wenn nicht anders gekennzeichnet unter Angabe des 95%-Konfidentsintervalls notiert. Einmalig wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Hierbei wurde Signifikanz mit Hilfe des log-rank-Test errechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Statistische Signifikanz wurde mit * markiert.

3 Ergebnisse

Es wurden 195 Patienten der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen mit ICD- oder CRT-D-System in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Es handelte sich sowohl um pädiatrische als auch erwachsene Patienten. Es wurden sowohl Patienten mit- als auch ohne angeborenen Herzfehler in die Studie eingeschlossen. Bei 94 Patienten (48 %) lag als Grunderkrankung CHD vor. Bei 61 Patienten (31 %) bestand eine Kardiomyopathie und bei 40 Patienten (21 %) eine PEHD (s. Abbildung 8). Bei Patienten mit mehreren Diagnosen wurde die für die Implantation führende Diagnose für die folgenden Berechnungen entnommen.

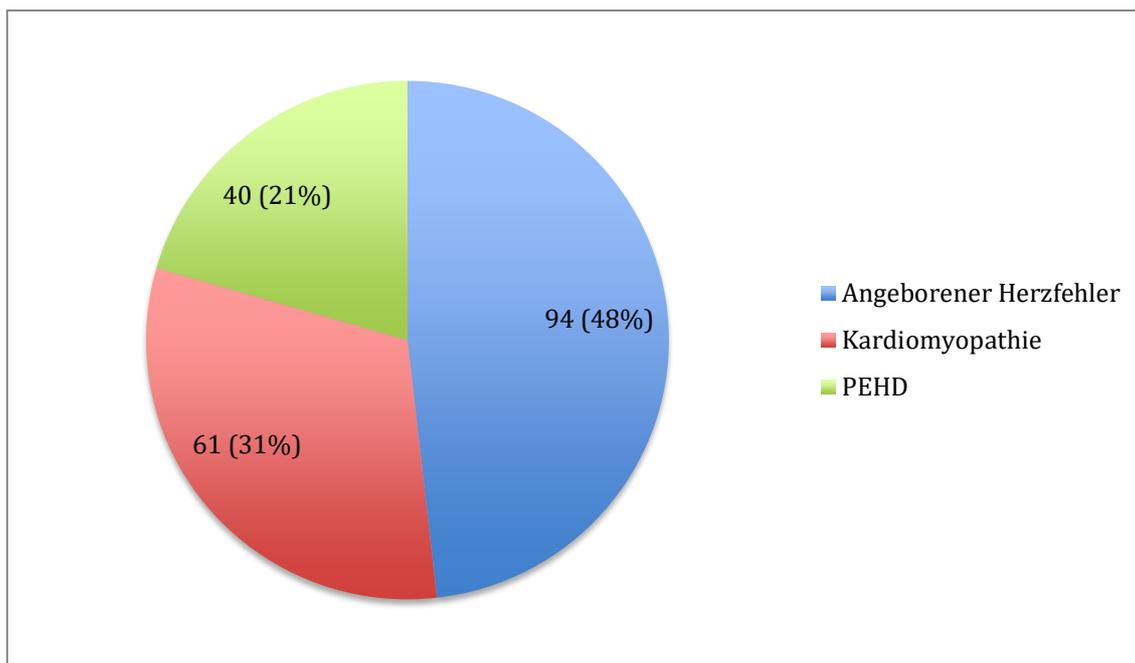


Abbildung 8: Verteilung der Grunderkrankungen in der untersuchten Kohorte. PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung

Bei Implantation betrug das durchschnittliche Lebensalter 23 Jahre \pm 14 Jahre (0 Jahre - 58 Jahre) und das Körpergewicht 59,1 kg \pm 26,4 kg (4,6 kg - 135,7 kg).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungs-Dauer betrug 4,5 \pm 4 Jahre. Tabelle 1 fasst die demographischen Grunddaten der Patienten getrennt nach Grunderkrankung zusammen.

Tabelle 1: Demographische Grunddaten

| | Einheit | CHD | Kardio- myopathie | PEHD | p-Wert |
|---------------------------|------------|-----------|----------------------|-------------|----------|
| Alter (MW) | Jahre (SD) | 31 (12) | 20 (12) | 10 (8) | < 0,001* |
| Körpergewicht (MW) | kg (SD) | 70,5 (22) | 57,5 (25,3) | 34,7 (20,1) | < 0,001* |

PEHD-Patienten sind deutlich jünger und leichter. Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,001^*$. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung, CHD = Angeborener Herzfehler

3.1 Patienten mit angeborenem Herzfehler

Patienten mit CHD waren bei Implantation durchschnittlich 31 Jahre \pm 12 Jahre (1 Jahre – 58 Jahre) alt und hatten ein Körpergewicht von 70,5 kg \pm 22 kg (9,7 kg - 135,7 kg). Die häufigsten CHD waren die Fallot'sche Tetralogie (n = 30; TOF) sowie die d-TGA (n = 20; Tabelle 2).

Tabelle 2: Die häufigsten angeborenen Herzfehler der untersuchten Population

| Grunderkrankung | Einheit | Zahl |
|----------------------------|---------|------|
| TOF | n | 30 |
| d-TGA | n | 20 |
| ccTGA | n | 5 |
| DORV | n | 5 |
| Valv. Aortenstenose | n | 5 |
| Musk. VSD | n | 5 |
| Andere | n | 24 |

TOF = Fallot'sche Tetralogie, d-TGA = d-Transposition der großen Arterien, ccTGA = kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien, DORV = Double outlet right ventricle, VSD = Ventrikelseptumdefekt.

Die angeborenen Herzfehler wurden nach Warnes et al. (2008) in drei Komplexitätsgrade eingeteilt. Auffällig war hier, dass nur elf Patienten (12 %, n = 94) einen angeborenen Herzfehler geringer Komplexität hatten. Die Mehrheit hatte mittelschwere bis schwere angeborene Herzfehler (Tabelle 3).

Tabelle 3: Komplexität der Herzfehler

| Komplexität | Einheit | Zahl |
|--------------------|---------|---------|
| Leicht | n (%) | 11 (12) |
| Mittel- bis Schwer | n (%) | 83 (88) |

Aufteilung der Herzfehler nach Komplexität nach Warnes et al. 2008

3.2 Patienten mit Kardiomyopathie

Patienten mit einer Kardiomyopathie waren bei Implantation durchschnittlich 20 Jahre \pm 12 Jahre (0 Jahre - 55 Jahre) alt und hatten ein Körpergewicht von 57,5 kg \pm 25,3 kg (5,3 kg - 115 kg).

Die häufigsten Kardiomyopathien waren die hypertrophische Kardiomyopathie (n = 16; HCM), die ARVC (n = 16) sowie die dilatative Kardiomyopathie (n = 13; DCM; Tabelle 4).

Tabelle 4: Kardiomyopathien in der untersuchten Population

| Grunderkrankung | Einheit | Zahl |
|-----------------|---------|------|
| HCM | n | 16 |
| ARVC | n | 16 |
| DCM | n | 13 |
| Andere | n | 15 |

HCM = Hypertrophische Kardiomyopathie, ARVC = Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, DCM = Dilatative Kardiomyopathie

3.3 Patienten mit primär elektrischer Herzerkrankung

Patienten mit einer PEHD waren bei Implantation durchschnittlich 10 Jahre \pm 8 Jahre (0 Jahre - 42 Jahre) alt und damit signifikant jünger bei Implantation eines ICD-Systems als Patienten mit CHD oder Patienten mit einer Kardiomyopathie ($p < 0,001$). Das mittlere Körpergewicht dieser Patienten betrug bei Implantation 34,7 kg \pm 0,1 kg (4,6 kg - 72 kg) und war ebenfalls signifikant geringer als bei den beiden anderen Patientengruppen ($p < 0,001$).

Die häufigsten PEHD waren die Long-QT-Syndrome (n = 26; LQT) sowie die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (n = 6; CPVT; Tabelle 5).

Tabelle 5: Primär elektrische Herzerkrankungen in der untersuchten Population

| Grunderkrankung | Einheit | Zahl |
|-----------------|---------|------|
| Long-QT-Syndrom | n | 26 |
| CPVT | n | 6 |
| Brugada-Syndrom | n | 4 |
| Andere | n | 4 |

CPVT = Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie

3.4 Indikation zur ICD-Therapie

Bei 129 Patienten erfolgte eine primärprophylaktische Indikationsstellung (66,2 %). Bei 66 Patienten (33,8 %) erfolgte die Implantation aus einer sekundärprophylaktischen Indikation. Tabelle 6 fasst die Indikation zur ICD-Implantation getrennt nach Patientengruppen zusammen:

Tabelle 6: Verteilung der Indikation über die drei Subpopulationen

| | Einheit | CHD | Kardiomyopathie | PEHD |
|--------------------|---------|-----|-----------------|------|
| Primärprophylaxe | n | 55 | 50 | 24 |
| Sekundärprophylaxe | n | 39 | 11 | 16 |

Chi²-Test, $p = 0,007^*$

Unter den Patienten mit einer Kardiomyopathie (50/61; 82 %; $p = 0,007^*$) war die primärprophylaktische Implantation signifikant häufiger als bei Patienten mit CHD (55/94; 59 %) oder PEHD (24/40, 60 %).

Hinsichtlich des Alters und des Körpergewichtes ergab sich kein Unterschied ($p = 0,211$ bzw. $p = 0,255$) zwischen Patienten mit primärprophylaktischer Indikation (24 ± 14 Jahre bzw. $60,9 \pm 25,2$ kg) und Patienten mit sekundärprophylaktischer Indikation. (21 ± 14 Jahre bzw. $55,5 \pm 28,4$ kg).

3.5 ICD-Systeme

1-Kammer-ICD-Systeme (VVI) wurden bei 71 (36,4 %) Patienten implantiert, 2-Kammer-(DDD-)ICD-Systeme erhielten 96 (49,2 %) Patienten. 28 (14,4 %) Patienten wurde ein 3-Kammer-ICD-System zur CRT-D implantiert. Eine multinomiale logistische Regressionsanalyse zeigte, dass CHD-Patienten signifikant häufiger 2-Kammer-ICD-Systeme implantiert wurden ($p = 0,001$, *odds ratio* 4,1, 1,8 - 9,4). Insgesamt wurde bei 42 Patienten (21,5 %) initial ein extrakardiales System implantiert. Bei 153 Patienten (78,5 %) erfolgte die Implantation eines konventionellen, transvenösen ICD-Systems. Die Patienten, bei welchen ein extrakardiales ICD-System implantiert wurde, waren mit 6 Jahren (2,4 - 9,6) bzw. 21,4 kg (13 - 30) signifikant leichter ($p < 0,001^*$) und jünger ($p < 0,001^*$), als Patienten, bei denen ein transvenöses ICD-System implantiert wurde (25 Jahre, 14 - 36; 67 kg, 53,7 - 80,4; Tabelle 7).

Tabelle 7: Demographische Grunddaten bei endokardialer- bzw. extrakardialer Implantation

| | Einheit | Endokardiale Implantation | Extrakardiale Implantation | <i>p</i> -Wert |
|-------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Alter (Median) | Jahre (IQB) | 25 (14 - 36) | 6 (2,4 - 9,6) | <0,001* |
| Gewicht (Median) | kg (IQB) | 67 (53,7 - 80,4) | 21,4 (13 - 30) | <0,001* |

Mann-Whitney-U-Test. IQB = Interquartilbereich

Am häufigsten wurden transvenöse Systeme bei Patienten mit CHD implantiert (84/153; 55 %). Extrakardiale ICD-Systeme hingegen wurden am häufigsten bei Patienten mit PEHD (22/42; 52 %) implantiert. Bei Patienten mit Kardiomyopathien wurden 10/61 (16 %) extrakardiale ICD-Systeme implantiert. Unter allen Patienten mit PEHD ($n = 40$) ist die extrakardiale Implantation sogar häufiger als die transvenöse. Tabelle 8 fasst dies noch einmal zusammen:

Tabelle 8: Grunderkrankungen bei endo- bzw. extrakardialer Implantation

| Grunderkrankung | Einheit | Endokardiale Implantation | Extrakardiale Implantation |
|-----------------|---------|------------------------------|-------------------------------|
| CHD | n | 84 | 10 |
| Kardiomyopathie | n | 51 | 10 |
| PEHD | n | 18 | 22 |

Chi²-Test, $p < 0,001^*$. CHD = Angeborener Herzfehler, PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung.

3.5.1 Extrakardiale Sondenanlage bei Patienten mit mindestens 45 kg Körpergewicht

Bei fünf Patienten erfolgte eine extrakardiale Sondenanlage trotz eines Körpergewichts von mindestens 45 kg. Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt der Implantation bereits das Erwachsenenalter erreicht. Als Grunderkrankungen ergaben sich bei diesen fünf Patienten eine Trikuspidalatresie, eine Ebstein'sche Anomalie, ein *double outlet right ventricle* (DORV), ein *double inlet left ventricle* (DILV) sowie ein kompletter AV-Kanal (kompl. AVSD, s. Tabelle 9). Bei diesen Patienten war der Zugang zum Herzen über das venöse System auf Grund der Grunderkrankung oder eines palliativen kardiochirurgischen Eingriffs anatomisch unmöglich (s.o.).

Tabelle 9: Patienten mit extrakardial implantiertem ICD-System und einem Körpergewicht über 45 kg zum Zeitpunkt der Implantation

| Nr. | Grunderkrankung | Alter | Gewicht | Anatomie |
|-----|--------------------|----------|---------|------------------------|
| 17 | DORV | 28 Jahre | 60 kg | Z. n. Fontan-OP |
| 44 | DILV | 28 Jahre | 63 kg | Nativ |
| 75 | Kompl. AVSD | 29 Jahre | 55 kg | Z. n. mechanischem TKE |
| 89 | Trikuspidalatresie | 26 Jahre | 93 kg | Z. n. Fontan-OP |
| 113 | Ebstein Anomalie | 24 Jahre | 86 kg | Z. n. Glenn-OP |

Extrakardiale Implantation auf Grund der anatomischen Gegebenheiten. DORV = engl. *double outlet left ventricle*, DILV = engl. *double inlet left ventricle*, TKE = Trikuspidalklappenersatz.

3.6 Programmierung bei Implantation

3.6.1 Programmierung der VT-Zone

Bei 98 Patienten wurde initial (zum Zeitpunkt der Implantation + 5 Tage) eine VT-Zone programmiert. Davon war bei 39 Patienten die Erkennungsfrequenz der VT-Zone auf mindestens 200 bpm programmiert. Bei 59 Patienten wurde die VT-Zone bereits unter 200 bpm aktiviert (s. Abbildung 9). Im Median (IQB) war eine VT-Zone von 188 (20) bpm programmiert. Die initiale Programmierung konnte bei 32/195 Patienten nicht mehr nachvollzogen werden, sodass dieser Parameter nur bei 163 Patienten ausgewertet wurde.

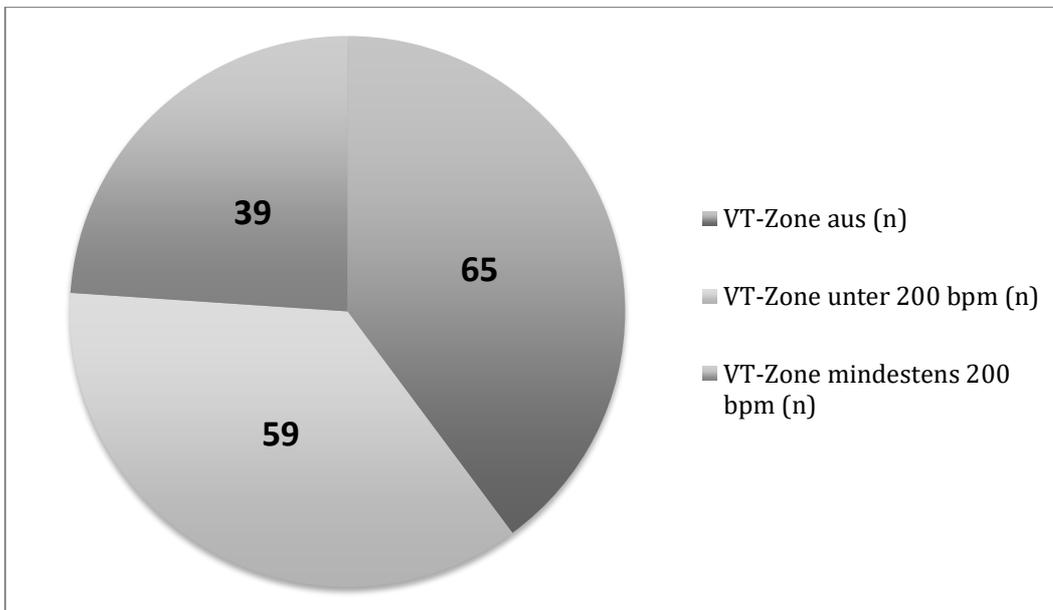


Abbildung 9: Initiale Programmierung der VT-Zone (n = 163), bpm = Schläge pro Minute

Während bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit einem endokardialen System eine VT-Zone nach Implantation programmiert wurde (95/130, 73 %) war der Anteil der Patienten mit extrakardialen ICD-System und aktivierter VT-Zone signifikant niedriger (3/33; 9 %, $p < 0,001^*$, Tabelle 10).

Tabelle 10: Initiale Programmierung einer VT-Zone nach Implantationstechnik

| Implantationstechnik | Einheit | VT-Zone aus | VT-Zone an |
|----------------------|---------|-------------|------------|
| Endokardial | n | 35 | 95 |
| Extrakardial | n | 30 | 3 |

Exakt. Test n. Fisher, $p < 0,001^*$

Patienten ohne aktivierte VT-Zone waren mit durchschnittlich 12 Jahren (IQB 10) bzw. 42 kg (IQB 38,15) signifikant jünger ($p < 0,001^*$) und leichter ($p < 0,001^*$) als Patienten mit aktivierter VT-Zone (29 Jahre (IQB 21); 69 kg (IQB 28,63); Tabelle 11).

Tabelle 11: Demographische Grunddaten nach initialer Programmierung einer VT-Zone

| | Einheit | VT-Zone aus | VT-Zone an | p-Wert |
|------------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| Alter (Median) | Jahre (IQB) | 12 (10) | 29 (21) | $< 0,001^*$ |
| Gewicht (Median) | kg (IQB) | 42 (38,15) | 69 (28,63) | $< 0,001^*$ |

Mann-Whitney-U-Test. IQB = Interquartilbereich.

Auch bei ausschließlicher Betrachtung von Patienten mit endokardialem System blieb der dargestellte Unterschied in den demographischen Daten signifikant ($p < 0,001^*$; 15 (IQB 6) Jahre vs. 29 (IQB 21) Jahre bzw. 58 (IQB 17,8) kg vs. 69 (IQB 28,5) kg, s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Demographische Grunddaten nach initialer Programmierung einer VT-Zone, ausschließlich bei Patienten mit endokardialem ICD-System

| | Einheit | VT-Zone aus | VT-Zone an | p-Wert |
|------------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| Alter (Median) | Jahre (IQB) | 15 (6) | 29 (21) | $< 0,001^*$ |
| Gewicht (Median) | kg (IQB) | 58 (17,8) | 69 (28,5) | $< 0,001^*$ |

Mann-Whitney-U-Test. IQB = Interquartilwert

Bei Patienten mit CHD wurde deutlich häufiger eine VT-Zone aktiviert (65/77, 84 %) als bei Patienten mit Kardiomyopathie (28/51, 55 %) oder PEHD (5/35, 14 %). Bei PEHD waren die Patienten ohne initial programmierte VT-Zone deutlich in der Überzahl ($p < 0,001^*$, s. Abbildung 10 u. Tabelle 13).

Tabelle 13: Programmierung einer VT-Zone nach Grunderkrankung

| | Einheit | VT-Zone aus | VT-Zone an |
|------------------------|---------|-------------|------------|
| CHD | n | 12 | 65 |
| Kardiomyopathie | n | 23 | 28 |
| PEHD | n | 30 | 5 |

Chi²-Test, $p < 0,001^*$. CHD = Angeborener Herzfehler, PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung.

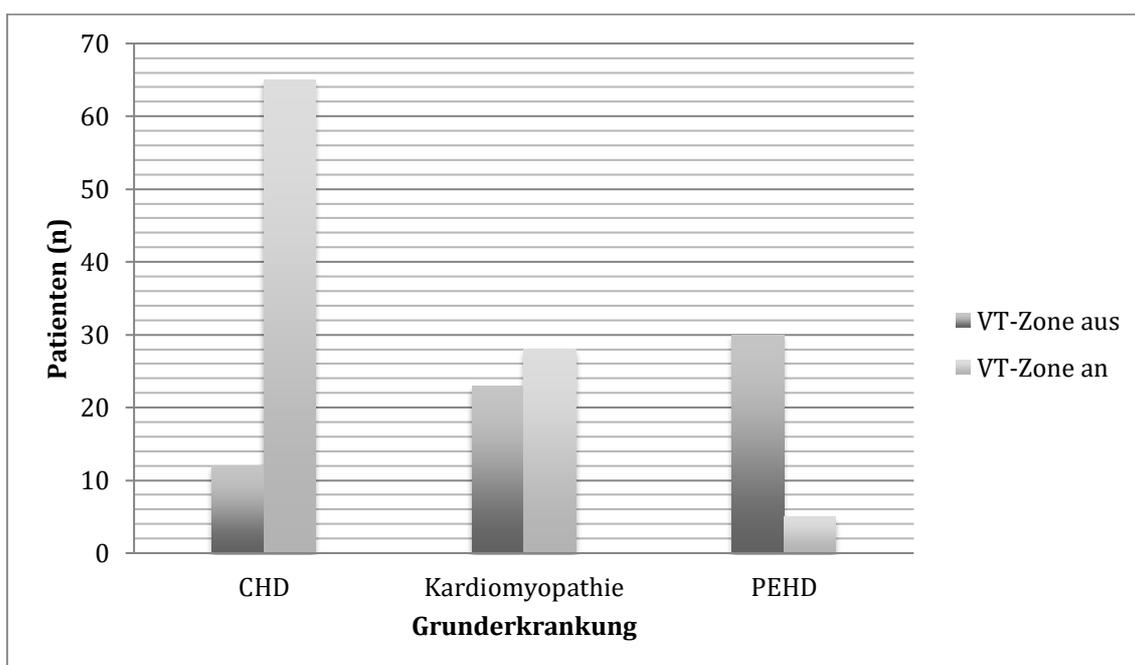


Abbildung 10: Programmierung einer VT-Zone nach Grunderkrankung. Chi²-Test, $p < 0,001^*$. CHD = Angeborener Herzfehler, PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung.

3.6.2 Programmierung der VF-Zone

Bei allen Patienten von denen diese Information retrospektiv zu erheben war ($n = 163$), war zum Zeitpunkt der Implantation eine VF-Zone programmiert. Initial (zum Zeitpunkt der Implantation + 5 Tage) war im Median (IQB) eine VF-Zone von 231 (230 – 250) bpm programmiert.

Im Median (IQB) zeigte sich keine Abhängigkeit ($p = 0,531$) der programmierten VF-Zone vom Vorhandensein einer VT-Zone (VT an: 231 (10) bpm; VT aus: 231 (30) bpm).

3.7 Antitachykarde Therapieabgaben durch ICD-Systeme

Insgesamt erlebten 135 Patienten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum kein Therapie-Ereignis, weder durch ATP, noch durch Schockabgabe. 51 Patienten erlebten zumindest einen Therapieversuch (s. Abbildung 11). Bei neun Patient (4,6 %, n = 9/195) konnten keine Daten zu ATP-Abgaben gefunden werden.

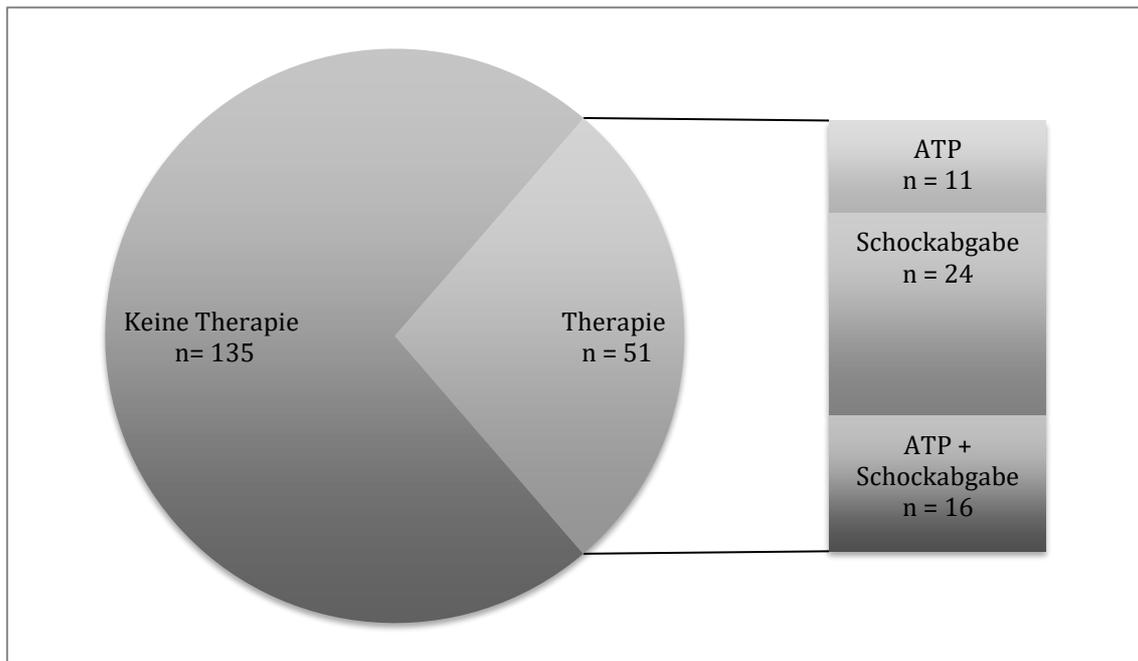


Abbildung 11: ICD-Therapieversuche in der Gesamtkohorte, elf Patienten hatten lediglich Therapien in Form von ATP-, 24 Patienten lediglich in Form von Schock-Abgaben erfahren. Bei 16 Patienten waren sowohl Therapieversuche durch ATP-, als auch durch Schock-Abgaben zu finden. Für neun Patienten fanden sich keine Daten zu ATP-Abgaben.

3.7.1 Antitachykarde Therapie durch antitachykarde Überstimulation

Daten zur antitachykarden Therapie durch ATP liegen nur für 186/195 (95 %) Patienten vor. Insgesamt gab es bei 27/186 Patienten Versuche des implantierten Systems, eine ventrikuläre Tachyarrhythmie durch antitachykarde Überstimulation zu terminieren. 13 Patienten erlebten nur einen solchen Terminierungsversuch. Die maximale Anzahl antitachykarder Überstimulationsversuche lag bei einem Patienten mit 181 ATP-Versuchen, danach

folgte ein Patient mit 66 ATP-Versuchen. Insgesamt hatten acht Patienten mehr als fünf registrierte ATP-Versuche.

3.7.1.1 Etablierung eines ATP-Erfolgsquotienten

Für jeden Patienten wurde ein individueller Erfolgsquotient (s. o.) berechnet. Bei den Patienten mit mindestens einem ATP-Versuch lag dieser Quotient im Median bei 0,83 (0 - 1).

3.7.2 Antitachykardie Therapie durch Schockabgabe

Insgesamt ließ sich bei 43 Patienten (22,1 %, n = 195) mindestens eine Schockabgabe während des Nachbeobachtungszeitraums eruieren. Bei 152 Patienten (77,9 %) ließ sich keine Schockabgabe feststellen.

Adäquate Schockabgaben wurden bei 32 Patienten beobachtet. Fälle bei denen eine VT durch adäquaten Schock nicht terminiert werden konnte („Therapieversager“), wurden nicht gefunden. Inadäquate Schockabgaben wurden bei 22 Patienten beobachtet. 21 Patienten erlebten ausschließlich adäquate, elf Patienten ausschließlich inadäquate Schockabgaben und elf Patienten erlebten sowohl adäquate- als auch inadäquate Schockabgaben (s. Abbildung 12).

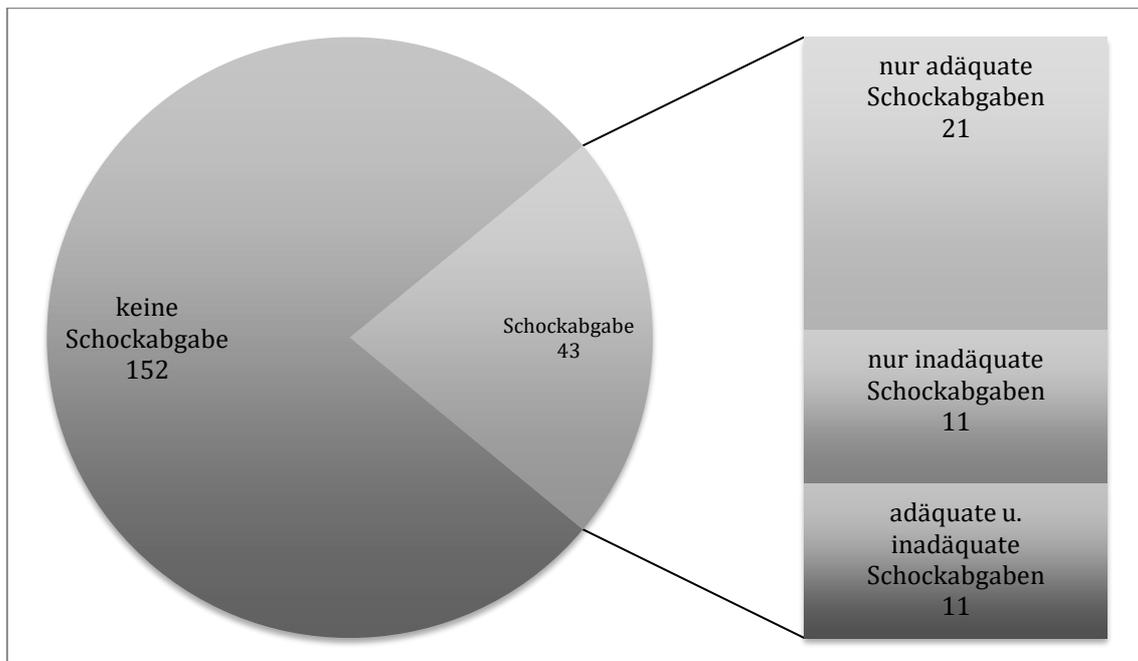


Abbildung 12: Verteilung der Patienten nach erlebten Schockabgaben.

3.7.2.1 Adäquate Schockabgaben nach primär- oder sekundärprophylaktischer Indikation

Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Indikation erlebten signifikant seltener mindestens eine adäquate Schockabgabe (6,2 % vs. 36,4 %, $p < 0,001^*$). Das Quotenverhältnis (engl. *odds ratio*) für das Erleben mindestens einer adäquaten Schockabgabe ist somit für Patienten mit sekundärprophylaktischer Indikationsstellung 8,64 (3,6 – 20,7). Die durchschnittliche absolute Anzahl adäquater Schockabgaben pro Patient ist ebenfalls in der Gruppe der primärprophylaktischen Patienten signifikant geringer (primärprophylaktische Indikation $0,27 \pm 1,99$ vs. sekundärprophylaktische Indikation $2,5 \pm 6,35$, $p < 0,001^*$). Tabelle 14 fasst die Daten zur adäquaten Schockabgabe noch einmal zusammen.

Tabelle 14: Adäquate Schockabgaben nach Art der Indikationsstellung

| Adäquate Schocks | Einheit | Primär | Sekundär | p-Wert |
|-----------------------|---------|-------------|------------|----------|
| | | (n = 129) | (n = 66) | |
| Patienten mit Schocks | n (%) | 8 (6,2) | 24 (36,4) | < 0,001* |
| Schocks pro Patient | MW ± SD | 0,27 ± 1,99 | 2,5 ± 6,35 | < 0,001* |

Signifikanter weniger Patienten mit primärprophylaktischer Indikationsstellung erleben eine adäquate Schockabgabe (Exakt. Test n. Fisher, $p < 0,001^*$). Die durchschnittliche Zahl adäquater Schockabgaben bei primärprophylaktischer Indikation ist signifikant geringer (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001^*$). MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Bei allen Patienten mit mindestens einer adäquaten Schockabgabe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit primärprophylaktischer- bzw. sekundärprophylaktischer Indikation bezüglich der Zahl der insgesamt abgegebenen adäquaten Schockabgaben (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0,273$).

3.7.2.2 Grunderkrankung bei adäquaten Schocks

Bezogen auf die Grunderkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der absoluten Häufigkeit adäquater Schockabgaben zwischen den Patienten der drei Subpopulationen CHD, Kardiomyopathie und PEHD (Chi²-Test, $p = 0,063$).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Zeit zwischen ICD-Implantation und erstem adäquatem Schock bei Patienten mit PEHD signifikant kürzer war als bei Patienten mit Kardiomyopathie oder CHD (Log-rank-Test, $p = 0,02^*$). Abbildung 13 zeigt die hierzu durchgeführte Kaplan-Meier-Analyse:

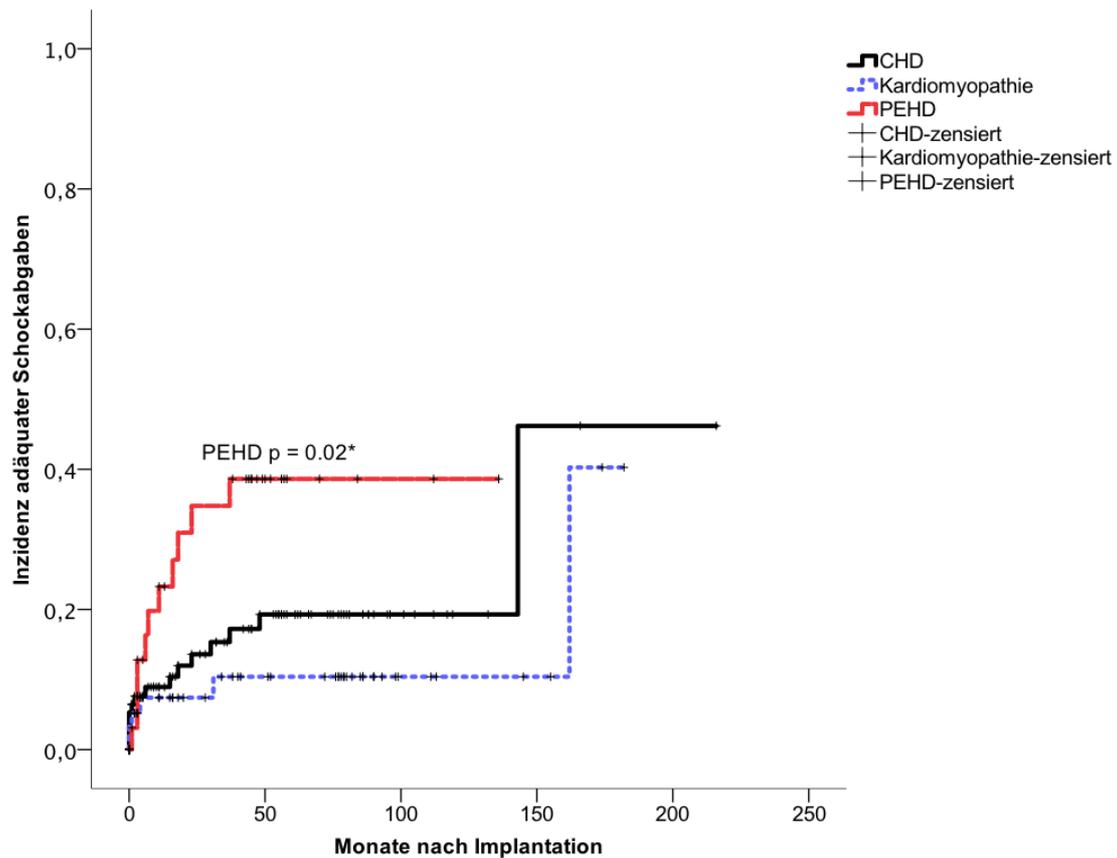


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse, Zeitintervall bis zum Auftreten einer ersten adäquaten Schockabgabe. Das Zeitintervall war bei Patienten mit PEHD signifikant kürzer als bei Patienten mit CHD oder Kardiomyopathie. Log-rank-Test, $p = 0,02$. CHD = Angeborener Herzfehler, PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung. Siehe auch Krause et al. (2019). Die Verwendung erfolgte mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press für die European Heart Rhythm Association der European Society of Cardiology.

Die Zeit bis zur ersten adäquaten Schockabgabe unterschied sich zwischen Patienten mit Kardiomyopathie und Patienten mit CHD nur marginal (Log-rank-Test, $p = 0,05^*$).

3.7.2.3 Adäquate Schockabgaben bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler

Bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler zeigte sich ein deutlicher Unterschied bezüglich adäquater Schockabgaben zwischen Patienten mit primär- bzw. sekundärprophylaktischer Indikation. CHD-Patienten mit sekundärprophylaktischer Indikation waren deutlich häufiger von adäquaten

Schockabgaben betroffen als Patienten mit primärprophylaktischer Indikation (30,8 % vs. 5,5 %, $p = 0,001^*$, Tabelle 15).

Tabelle 15: Adäquate Schockabgaben bei Patienten mit CHD

| | Einheit | Primär (n = 55) | Sekundär (n = 39) | p-Wert |
|------------------------------|---------|--------------------|----------------------|--------|
| Patienten mit Schocks | n (%) | 3 (5,5) | 12 (30,8) | 0,001* |

Bei Patienten mit CHD sind adäquate Schocks bei sekundärprophylaktischer Indikation signifikant häufiger (Exakt. Test n. Fisher, $p = 0,001^*$). CHD = Angeborener Herzfehler.

3.7.2.4 Inadäquate Schockabgaben

22 (11,3 %, n = 195) Patienten erlebten mindestens eine inadäquate Schockabgabe. Bezogen auf die Grunderkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Anzahl inadäquater Schockabgaben (Tabelle 16).

Tabelle 16: Inadäquate Schockabgaben nach Grunderkrankung

| | Einheit | CHD (n = 94) | Kardiomyopathie (n = 61) | PEHD (n = 40) | p-Wert |
|---------------------------|---------|-----------------|-----------------------------|------------------|--------|
| Inadäquate Schocks | n (%) | 14 (14,9) | 4 (6,6) | 4 (10) | 0,266 |

Kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Grunderkrankungen. Chi²-Test, $p = 0,266$. CHD = Angeborener Herzfehler, PEHD = Primär elektrische Herzerkrankung.

3.7.2.5 Inadäquate Schockabgaben bei extra- bzw. endokardialer Sondenlage

Hinsichtlich der Häufigkeit inadäquater Schockabgaben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit endokardialen und extrakardialen ICD-Systemen ($p > 0,999$, Tabelle 17).

Tabelle 17: Inadäquate Schockabgaben nach Implantationstechnik

| | Einheit | Endokard. (n = 153) | Extrakard. (n = 42) | p-Wert |
|---------------------------|---------|------------------------|------------------------|---------|
| Inadäquate Schocks | n (%) | 17 (11,1) | 5 (11,9) | > 0,999 |

Keine signifikanten Unterschiede zwischen endo- und extrakardialen Systemen im Erleben mindestens einer inadäquaten Schockabgabe. Exakt. Test n. Fisher, $p > 0,999$.

3.7.2.6 Ursachen inadäquater Schockabgaben

Die mit Abstand häufigste Ursache inadäquater Schockabgaben waren schnell übergeleitete supraventrikuläre Tachykardien und schnell übergeleitete atriale Tachykardien (SVT/ART) bei 17 Patienten (77,3 %, n = 22). Sondendysfunktionen waren bei drei Patienten die Ursache (13,6 %). Einzelne Patienten (jeweils 4,5 %) zeigten Kontakt zu externem Wechselstrom oder TWOS als Ursache inadäquater Schockabgaben (Abbildung 14).

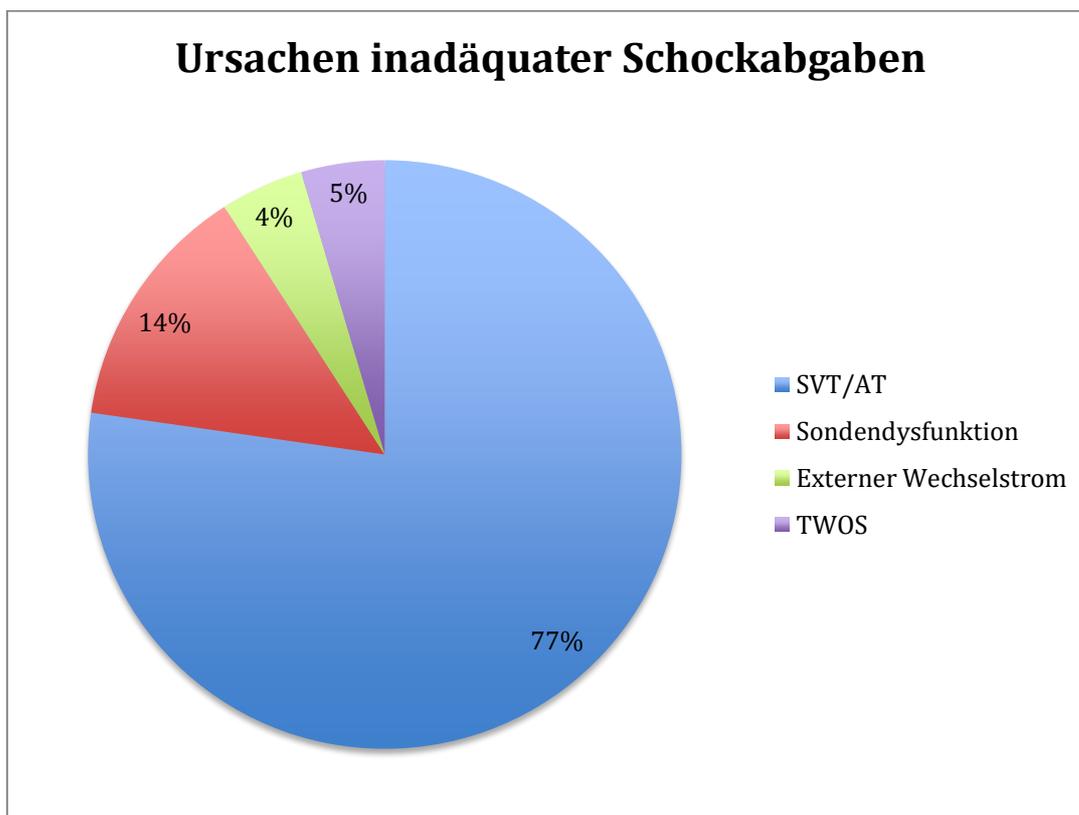


Abbildung 14: Ursachen inadäquater Schockabgaben. Deutliche Dominanz von SVT/AT. SVT/AT = supraventrikuläre/atriale Tachykardien, TWOS = T-Wellen-Oversensing.

3.7.2.7 Inadäquate Schockabgaben nach Art des ICD-Systems

Bezogen auf inadäquate Schockabgaben bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,999$) zwischen Patienten mit Ein-Kammer-ICD und Patienten mit Mehrkammer-ICD (2-Kammer-ICD oder CRT-D-System; s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Inadäquate Schockabgaben nach Aufbau des ICD-Systems

| | Einheit | Ein-Kammer (n = 71) | Mehr-Kammer (n = 124) | p-Wert |
|---------------------------|---------|------------------------|--------------------------|---------|
| Inadäquate Schocks | n (%) | 8 (11,3) | 14 (11,3) | > 0,999 |

Kein signifikanter Unterschied bezogen auf inadäquate Schockabgaben zwischen Ein-Kammer- (= eine ventrikulär platzierte Sonde) oder Mehr-Kammer-Systemen (= Zwei-Kammer-System oder CRT-D). Exakt. Test n. Fisher, $p > 0,999$.

3.8 Programmierung bei letztem Kontakt

3.8.1 Aktivierung einer VT-Zone

Beim letzten Kontakt hatten 113 (58 %, n = 195) Patienten eine aktivierte VT-Zone. Die durchschnittliche Untergrenze der VT-Zone war bei 193 ± 12 bpm programmiert.

3.8.2 Programmierung der VF-Zone

Die durchschnittliche untere Grenzfrequenz der VF-Zone war bei 231 ± 12 bpm programmiert.

3.8.3 VT-Programmierung und inadäquate Schockabgaben

Bei Patienten mit inadäquaten Schockabgaben war die untere Grenzfrequenz bei aktivierter VT-Zone durchschnittlich signifikant niedriger programmiert als bei Patienten ohne inadäquate Schockabgaben (181 ± 18 bpm vs. 194 ± 11 bpm, $p < 0,028^*$, s. Tabelle 19 u. Abbildung 15).

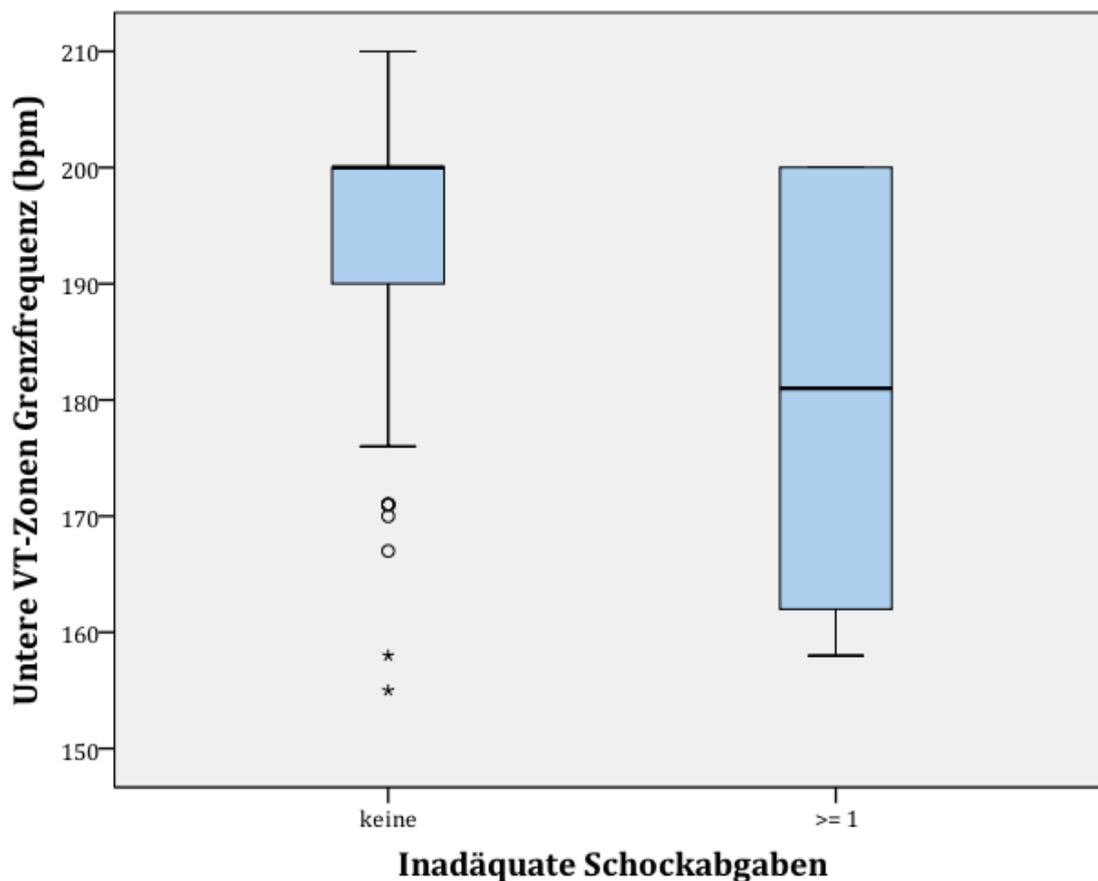


Abbildung 15: Untere Grenzfrequenz der VT-Zone bei Patienten mit bzw. ohne inadäquate Schockabgaben. Bei Patienten mit inadäquaten Schockabgaben liegt die untere Grenzfrequenz der VT-Zone signifikant niedriger. Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,028^*$ (s. Tabelle). bpm = Schläge pro Minute.

Tabelle 19: Untere Grenzfrequenz der VT-Zone bei Patienten mit bzw. ohne inadäquate Schockabgaben

| Einheit | Inadäquate Schockabgaben | | p -Wert |
|---------------------------------|--------------------------|------------------|-----------|
| | Nein (n = 103) | Ja (n = 10) | |
| VT-Grenze (n = 113) MW \pm SD | 194 \pm 11 bpm | 181 \pm 18 bpm | 0,028* |

Bei Patienten mit inadäquaten Schockabgaben liegt die untere Grenzfrequenz der VT-Zone signifikant niedriger (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,028^*$). Bei 82 Patienten (42%, n = 195) war keine VT-Zone programmiert. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, bpm = Schläge pro Minute.

Bei Patienten mit inadäquaten Schockabgaben auf Grund von SVT/AT (n = 17) war bei sieben (41,2 %) Patienten eine VT-Zone programmiert. Die untere Grenzfrequenz der VT-Zone war bei diesen Patienten signifikant niedriger ($p < 0,001^*$) programmiert als bei den restlichen Patienten mit programmierter VT-Zone (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Untere Grenzfrequenz der VT-Zone bei Patienten mit bzw. ohne inadäquate Schockabgaben auf Grund von SVT/AT

| | Einheit | Inadäquate Schocks durch SVT/AT | | p-Wert |
|----------------------------|---------|---------------------------------|---------------|----------|
| | | Nein (n = 106) | Ja (n = 7) | |
| VT-Grenze (n = 113) | MW ± SD | 194 ± 11 bpm | 174 ± 15 bpm | < 0,001* |

Bei Patienten mit inadäquaten Schockabgaben auf Grund von SVT/AT liegt die untere Grenzfrequenz der VT-Zone signifikant niedriger (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001^*$). Bei 82 Patienten (42%, n = 195) war keine VT-Zone programmiert. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SVT/AT = supraventrikuläre/atriale Tachykardie, bpm = Schläge pro Minute.

3.9 Komplikationen

Insgesamt traten bei 34 Patienten (17,4 %, n = 195) Komplikationen auf. Komplikationen traten bei Patienten mit extrakardialem ICD (16/42, 38 %) signifikant häufiger auf (vs. 18/153, 12 %, $p < 0,001^*$, s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Auftreten von Komplikationen nach Implantationstechnik

| | Einheit | Extrakardial (n = 42) | Endokardial (n = 153) |
|-----------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|
| keine Komplikationen | n (%) | 26 (62) | 135 (88) |
| Komplikationen | n (%) | 16 (38) | 18 (12) |

Patienten mit extrakardialem ICD sind signifikant häufiger von Komplikationen betroffen als Patienten mit endokardialem ICD. Exakt. Test n. Fisher, $p < 0,001^*$.

Patienten mit Komplikationen waren signifikant jünger und leichter als Patienten ohne Komplikationen (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,009^*$ bzw. $p = 0,006^*$, n = 195). Innerhalb der Subkohorte der Patienten mit endokardialem ICD ergaben sich bezogen auf Alter und Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient mit und ohne Komplikationen (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,337$ bzw. $p = 0,462$, n = 153).

Innerhalb der Subkohorte der Patienten mit extrakardialem ICD ergab sich ein signifikanter Unterschied bezogen auf der Alter bei Implantation zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,032^*$, n = 42,

s. Abbildung 16 und Tabelle 22). In dieser Subkohorte waren Patienten mit Komplikationen signifikant jünger.

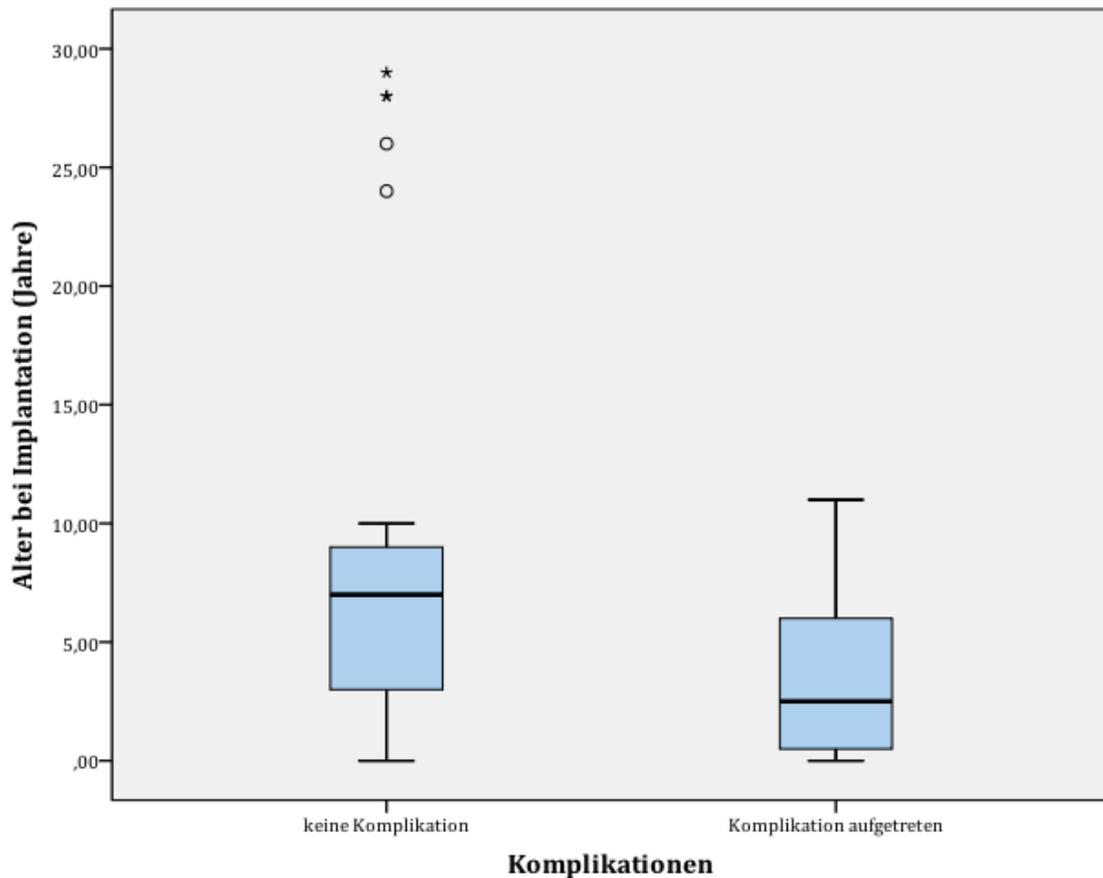


Abbildung 16: Alter der Patienten bei Implantation bezogen auf das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit extrakardialen ICD (n = 42). Patienten bei denen Komplikationen aufgetreten sind, waren bei Implantation signifikant jünger. Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,032^*$.

Alle fünf erwachsenen Patienten welche auf Grund der anatomischen Gegebenheiten trotz überschreiten eines Körpergewichts von 45 kg einen extrakardialen ICD erhalten hatten (s. o.) gehörten zur komplikationsfreien Subkohorte.

Tabelle 22: Alter der Patienten bei Implantation bezogen auf das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit extrakardialem ICD

| | Einheit | Komplikationen | | p-Wert |
|------------------------|--------------|----------------|-----------|--------|
| | | nein | ja | |
| | | (n = 26) | (n = 16) | |
| Alter in Jahren | Median (IQB) | 7 (6,5) | 2,5 (5,8) | 0,032* |

n = 42. Patienten, bei denen Komplikationen aufgetreten sind, waren bei Implantation signifikant jünger. Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,032^*$. IQB = Interquartilbereich.

3.9.1 Periprozedurale Komplikationen

Bei einem Patienten kam es periprozedural im Rahmen der Implantation zu einem Pneumothorax und bei einem anderen Patienten zu einem relevanten Pleuraerguss (jeweils 0,5 %).

3.9.2 Sondendysfunktion

Die häufigsten Komplikationen waren Sondendysfunktionen (23/195, 11,8 %) durch Dislokation (15/23; 65 %) oder Sondenbruch (8/23; 35 %). Patienten mit Sondendysfunktionen waren bei Implantation signifikant jünger und leichter als Patienten ohne Sondendysfunktionen (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,004^*$ bzw. $p = 0,004^*$; t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,006^*$ bzw. $p = 0,01^*$; s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Implantations-Alter und -Gewicht bei Patienten mit und ohne Sondendysfunktion

| | | Sondendysfunktion | | p-Wert |
|------------------------|---------|-------------------|-------------|--------|
| | | nein | ja | |
| | | (n = 172) | (n = 23) | |
| Alter in Jahren | MW ± SD | 24 ± 13,9 | 15,4 ± 13,8 | 0,006* |
| Gewicht in kg | MW ± SD | 61,4 ± 24,8 | 42,2 ± 31,9 | 0,01*# |

Patienten mit Sondendysfunktionen waren bei Implantation signifikant jünger und leichter als Patienten ohne Sondendysfunktionen. t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0,006^*$ bzw. $p = 0,01^*$, # = Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Bei Patienten mit extrakardialem System traten häufiger Sondendysfunktionen (12/42, 28,6 %) auf als bei Patienten mit endokardialem System (11/153, 7,2 %, $p = 0,001^*$, s. Tabelle 24).

Tabelle 24: Auftreten von Sondendysfunktionen bei Patienten mit extra- bzw. endokardialem ICD

| | | Sondendysfunktion | |
|------------------------------|-------|-------------------|----------------|
| | | nein (n = 172) | ja (n = 23) |
| Extrakardial (n = 42) | n (%) | 30 (71,4) | 12 (28,6) |
| Endokardial (n = 153) | n (%) | 142 (92,8) | 11 (7,2) |

Patienten mit extrakardialem ICD sind deutlich häufiger von Sondendysfunktionen betroffen. Exakt. Test n. Fisher, $p = 0,001^*$.

3.9.3 Sonstige Komplikationen in der Nachbeobachtungsphase

Als weitere Komplikationen sind vorrangig Geräte assoziierte Infektionen zu nennen. Acht Patienten (8/195; 4 %) erlitten eine geräteassoziierte Infektion. Bei einem Patienten führte die Veränderung des elektrischen Feldes im Rahmen des Wachstums zu einer inakzeptablen Defibrillationsschwelle im Rahmen der DFT-Testung, sodass eine Revision des ICD Systems vorgenommen wurde. Hierbei erfolgte die Neuanlage in endokardialer Implantationstechnik.

3.9.4 Mortalität

Sieben Patienten (7/195, 3,6 %) verstarben während der Nachbeobachtungsphase (s. Tabelle 25). In zeitlichem Zusammenhang mit der Implantation verstarb ein Patient im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes an den Komplikationen einer fulminanten Urosepsis. Es handelte sich um einen sechs Monate alten Säugling mit einem Körpergewicht von 4,8 kg und sekundärprophylaktischer Indikation zur ICD-Implantation.

Tabelle 25: Todesursachen im Nachbeobachtungszeitraum

| Nr. | Alter | Diagnose | Todesursache |
|------------|--------------|-----------------|-------------------------------------|
| 1 | 37 Jahre | AVSD | Pneumonie |
| 2 | 8 Monate | LQT | Urosepsis |
| 3 | 42 Jahre | TOF | Herzinsuffizienz |
| 4 | 40 Jahre | d-TGA | Herzinsuffizienz |
| 5 | 43 Jahre | d-TGA | Darmischämie nach RVAD-Implantation |
| 6 | 49 Jahre | TOF | Kolorektales Karzinom |
| 7 | 49 Jahre | LV-NCCM | Herzinsuffizienz |

AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt, LQT = Long-QT-Syndrom, TOF = Fallot'sche Tetralogie, d-TGA = d-Transposition der großen Arterien, RVAD = *Right ventricular assist device*, LV-NCCM = *Left ventricular non-compaction cardiomyopathy*. Siehe auch Krause et al. (2019). Die Verwendung erfolgte mit freundlicher Genehmigung von *Oxford University Press* für die *European Heart Rhythm Association* der *European Society of Cardiology*.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass die Therapie und Nachsorge von pädiatrischen ICD-Patienten sowie ICD-Patienten mit CHD weiterhin herausfordernd ist. Auf Grund der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende vier Kernaussagen treffen, welche im Weiteren diskutiert werden sollen: Erstens zeigte sich im Bereich der Prävention adäquater Schockabgaben ATP als ein relevantes Mittel im untersuchten Patientenkollektiv. Zweitens ist bei Patienten mit PEHD eine klare Empfehlung zur zügigen Diagnostik und ICD-Implantation beim Indexpatienten als auch bei Familienangehörigen auf Grund einer Prädisposition für frühe adäquate Schockabgaben auszusprechen. Drittens waren inadäquate Schockabgaben im unteren üblichen Bereich zwischen 10 und 20 %. Häufigster Grund für inadäquater Schockabgaben waren schnell übergeleitete SVT/AT. Der Therapie dieser Rhythmusstörungen kommt daher große Bedeutung zu. Durch spezielle ICD-Programmierung kann die Rate an inadäquaten Schocks durch SVT/AT gesenkt werden. Viertens zeigten sich die in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin eingesetzten alternativen extrakardialen ICD-Systeme bezogen auf inadäquate Schockabgaben konventionellen Systemen nicht unterlegen. Sie wiesen jedoch eine häufigere Sondendysfunktionsrate auf, was die Relevanz regelmässiger Nachsorge für diese Patienten unterstreicht. Neuere Systeme wie der s-ICD bringen technisch-bauliche Nachteile und Komplikationen, die in der untersuchten Kohorte irrelevant waren, mit sich.

4.1 Schockprävention durch antitachykarde Überstimulation

ATP wird weit verbreitet zur sicheren Prävention adäquater Schockabgaben bei Patienten mit einem ICD eingesetzt (Wathen et al. 2004). Auch bei Patienten mit CHD wird ATP insbesondere zur Therapie schneller ventrikulärer Tachykardien

empfohlen (Khairy und Mansour 2011). Die von Khairy und Mansour (2011) erhobenen Erfolgsraten von 79 % für ATP als adäquate Therapie spiegeln sich in der vorliegenden Studie mit einem ATP-Erfolgsquotienten von 83 % (s.o.) wieder. Dies bestätigt die Relevanz der antitachykarden Überstimulation bezüglich der Prävention adäquater Schockabgaben.

4.2 Adäquate Schockabgaben

Adäquate Schockabgaben können ebenso wie adäquate ATP-Abgaben als Bestätigung der Indikation zur ICD-Therapie gesehen werden. Trotzdem ist eine möglichst geringe Zahl adäquater Schockabgaben wünschenswert und sollte durch weitere präventive Ansätze wie die medikamentöse Therapie unterstützt werden. Therapieversager wurden nicht beobachtet. Es handelt sich somit um eine sichere, effektive Therapie.

4.2.1 Patienten mit PEHD

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit PEHD signifikant früher adäquate Schockabgaben als Patienten mit CHD oder Kardiomyopathien. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer zügigen primärprophylaktischen Implantation nach individueller Risikostratifizierung in dieser Patientengruppe. Im Bereich der Screening-Diagnostik (z.B. Ruhe-EKG, genetische Testung; Priori et al. 2015) im Umfeld des Indexpatienten mit PEHD lässt sich aus der vorliegenden Studie somit die Empfehlung zu besonders forsiertem Vorgehen bei Angehörigen ähnlichen oder jüngeren Alters (z. B. Geschwisterkinder) ableiten. Zuletzt wurden bei Angehörigen von Patienten mit Long-QT-Syndrom 9 % um mehr als zwölf Monate verzögerte Diagnosestellungen berichtet (Burns et al. 2016). Vor dem beschriebenen Hintergrund erscheint dies deutlich optimierungsbedürftig.

4.2.2 Patienten mit CHD

Für CHD-Patienten wurden in letzter Zeit deutliche Unterschiede im Auftreten adäquater Schockabgaben bei primär- bzw. sekundärprophylaktischer Indikation beschrieben. Im Durchschnitt wurden bei sekundärprophylaktischer Indikation Schockraten von 35 % veröffentlicht (Hernández-Madrid et al. 2018). Das untersuchte Patientenkollektiv liegt mit 30,8 % bei sekundärprophylaktischer Indikation in einem ähnlichen Bereich. Eine größere Diskrepanz ergibt sich bei der primärprophylaktischen Indikation. Hier liegt das Göttinger Kollektiv mit einer adäquaten Schockrate von 5,5 % deutlich unter den von Hernández-Madrid et al. (2018) durchschnittlich angegebenen 22 %.

4.3 Inadäquate Schockabgaben

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Rate von 11,3 % inadäquater Schockabgaben gezeigt werden. Im Vergleich zu bereits publizierten Studien ist dies nicht ungewöhnlich, liegt aber im unteren Bereich (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Prozentuale Häufigkeiten inadäquater Schockgaben im Literaturvergleich

| Studie | n | Häufigkeit inadäquater Schockabgaben | Jahr der Publikation |
|----------------------------------|-------------------|--|----------------------|
| <u>Vorliegende Studie</u> | <u>195</u> | <u>11,3 %</u> | <u>2020</u> |
| Berul et al. | 443 | 21 % | 2008 |
| Garnreiter et al. | 144 | 9,7 % | 2015 |
| Olde Nordkamp et al. | 4916* | 20% | 2015 |
| Chang et al. | 904# | 21%# | 2016 |

(Berul et al. 2008; Garnreiter et al. 2015; Olde Nordkamp et al. 2015; Chang et al. 2016). * = Meta-Analyse; # = in der Kohorte der Unter-30-Jährigen.

4.3.1 SVT/AT als häufigste Ursache inadäquater Schockabgaben

SVT/AT konnten als mit Abstand häufigste Ursache inadäquater Schockabgaben erhoben werden. 77 % der Patienten mit inadäquaten Schockabgaben waren davon betroffen. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur (Daubert et al. 2008; Koyak et al. 2012; Auricchio et al. 2015). Wie auch schon Garnreiter et al. (2015) unterstützt die vorliegende Studie die Hypothese, dass eine niedrige untere VT-Grenzfrequenz inadäquate Schockabgaben im untersuchten Patientenkollektiv begünstigt. So hatten Patienten mit inadäquaten Schockabgaben auf Grund SVT/AT eine signifikant niedriger programmierte untere VT-Grenzfrequenz. Außerdem muss vor diesem Hintergrund die klare Empfehlung zur aggressiven, ggf. invasiven Therapie supraventrikulärer Tachykardien gegeben werden. Dies deckt sich mit Erfahrungen aus erwachsenendominierten Patientenkollektiven (Mainigi et al. 2012).

Bei Patienten mit strukturell normalem Herzen ist vielfach berichtet, dass die Implantation einer atrialen Sonde als Zwei-Kammer-System zu einer sichereren Diskriminierung zwischen SVT und VT führt (Friedman et al. 2006; Diemberger et al. 2012). Dies konnte im untersuchten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden, sodass sich die Empfehlung zur Implantation eines Zwei-Kammer-Systems auf Patienten mit dem Bedarf einer atrialen Stimulation beschränken muss.

4.4 Komplikationen

Komplikationen waren bei jungen und leichten Patienten deutlich häufiger. Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit der Nachbetreuung insbesondere junger Patienten durch in diesem Bereich erfahrene pädiatrische Kardiologen bzw. Elektrophysiologen. Im Allgemeinen waren Komplikationen häufiger bei Patienten

mit extrakardialem ICD-System. Dies erklärt sich allerdings aus dem jüngeren Patientenkollektiv bzw. komplexerer kardialer Anatomie bei den betreffenden erwachsenen Patienten. Die Mortalität war mit 3,6 % im Nachbeobachtungszeitraum gering. Es zeigten sich keine direkten kausalen Zusammenhänge zwischen ICD-Implantation und Mortalität.

4.4.1 Sondendysfunktionen

Sondendysfunktionen waren in der untersuchten Kohorte signifikant häufiger bei jüngeren und leichteren Patienten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der PLEASE-Studie von Atallah et al. (2013).

4.5 Extrakardiale ICD-Systeme inklusive s-ICD

Die in der untersuchten Klinik genutzten extrakardialen ICD-Systeme wurden in der Vergangenheit als komplikationsanfälliger diskutiert. Die im Nachsorgeprotokoll vorgesehenen regelmäßigen DFT-Testungen sind Gegenstand reger Diskussion. Festzuhalten bleibt, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit einem extrakardial implantierten System keine signifikant erhöhte Anzahl inadäquater Schockabgaben erlebten. Zu bemerken ist allerdings, dass extrakardiale Systeme in dieser Studie häufiger von Sondendysfunktionen betroffen waren. In der Zusammenschau dieser beiden Befunde muss davon ausgegangen werden, dass das verwendete Nachsorgeprogramm (s. Einleitung) effektiv Sondendysfunktionen erkennt, auch bevor es zu Komplikationen wie inadäquaten Schockabgaben kommt.

Wie bereits beschrieben ist aktuell der s-ICD als Alternative zu den in der untersuchten Klinik präferierten extrakardialen Systemen in der Diskussion. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Larbig et al. (2018) zeigte, dass das mit Abstand größte Problem des s-ICD das TWOS darstellt. Es bleibt daher zu betonen, dass mit

Nutzung der neuen s-ICD-Technik eine Komplikation zurück in den Fokus rückt, welche in der vorliegenden Studie mit nur einem betroffenen Patienten quasi bedeutungslos war. Bei jungen Patienten bleiben SVT/AT jedoch auch beim s-ICD häufige Ursachen inadäquater Schockabgaben (Larbig et al. 2018). Aktuell ist außerdem der s-ICD herstellerseitig erst ab einem Körpergewicht von 30 kg zugelassen (Gebauer 2018). Bei schrittmacherabhängigen Patienten ist der s-ICD ebenfalls ungeeignet, da eine Stimulation nur für wenige Sekunden möglich ist.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Studie umfasst auch Patienten, welche nur kurze Zeit in Göttingen nachbetreut wurden. Hierzu ist festzustellen, dass Koyak et al. (2012) bei EMAH-Patienten zeigen konnten, dass die meisten ersten Schockabgaben innerhalb der ersten zwei Jahre auftraten.

In der untersuchten Klinik kamen transvenöse Systeme bei einem Körpergewicht weniger als 45 kg nicht zum Einsatz. Direkte Aussagen zur Therapie mit transvenösen ICD-Systemen bei Patienten mit geringem Körpergewicht sind daher aus der vorliegenden Studie nicht zu treffen.

5 Zusammenfassung

Im Bereich der pädiatrischen Kardiologie bzw. Kardiologie Erwachsener mit angeborenem Herzfehler basiert die Indikation zur Implantation eines ICD-Systemes auf Grunderkrankungen aus dem Spektrum der primär elektrischen Herzerkrankung (z.B. Ionenkanalerkrankungen), der Kardiomyopathien sowie auf Grund von angeborenen Herzfehlern (hier häufig auf Grundlage iatrogenen Narbengewebes aus der Korrekturoperation). Die Implantation eines konventionellen transvenösen Systems kann bei kleinen Kindern sowie bei komplexer kardialer Anatomie (z. B. nach Glenn-Operation) unmöglich sein. Als Alternative sind in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin extrakardiale ICD-Systeme mit einem speziellen Nachsorgeprotokoll etabliert. Adäquate und inadäquate Schockabgaben durch ICD-Systeme sind deutlich negativ mit der Lebensqualität der betroffenen Patienten korreliert. Die vorliegende Arbeit hatte als monozentrisch-retrospektive Analyse das Ziel, anhand eines großen Kollektives von Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler, welche mit ICD versorgt sind, den Verlauf dieser Patienten nach ICD-Implantation darzustellen. Besonderes Augenmerk wurde auf das Auftreten von adäquaten und inadäquaten Schockabgaben gelegt. Die Arbeit sollte Faktoren identifizieren, welche in dem untersuchten Patientengut mit dem Auftreten von adäquaten und inadäquaten Schockabgaben assoziiert waren. Des Weiteren wurden oben genannte extrakardiale ICD-Systeme bezüglich ihrer Sicherheit und Effektivität mit konventionell transvenösen ICD-Systemen verglichen. Die Auswertung der Daten zeigte, dass antitachykardes Pacing ein erfolgreiches Mittel zur Prävention adäquater Schockabgaben darstellt. Patienten mit primär elektrischer Herzerkrankung erleben frühzeitig nach Implantation adäquate Schockabgaben, sodass besonderer Wert auf zügige invasive und nichtinvasive

Therapie zusätzlich zur Implantation eines ICD gelegt werden sollte. Adäquate Schockabgaben bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler waren im untersuchten Kollektiv bei primärprophylaktischer Indikation sehr selten. Häufigste Ursache inadäquater Schockabgaben waren supraventrikuläre bzw. atriale Tachykardien. Auch hier sollte größter Wert auf intensive ggf. invasive Therapie zur Schockprävention gelegt werden. Im untersuchten Patientenkollektiv scheint zu diesem Zweck die Implantation einer atrialen Sonde von untergeordneter Relevanz. Viel mehr scheint die Programmierung einer niedrigen VT-Erkennungsfrequenz mit einer erhöhten Zahl inadäquater Schockabgaben auf Grund supraventrikulärer bzw. atrialer Tachykardien vergesellschaftet zu sein. Extrakardiale ICD-Systeme sind in puncto inadäquater Schockabgaben endokardialen Systemen nicht unterlegen. Die Rate an Sondendysfunktionen war bei extrakardialen Systemen allerdings erhöht. In Zusammenschau lässt sich damit eine Effektivität des verwendeten Nachsorgeprotokolls mit regelmäßiger DFT-Testung belegen. Die Wichtigkeit der Nachsorge durch auch für extrakardiale Systeme geschulte pädiatrische Kardiologen/Elektrophysiologen wird unterstrichen.

6 Literaturverzeichnis

Andorin A, Behr ER, Denjoy I, Crotti L, Dagradi F, Jesel L, Sacher F, Petit B, Mabo P, Maltret A, et al. (2016): Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 13, 1274–1282

Antzelevitch C, Burashnikov A (2011): Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 3, 23–45

Atallah J, Erickson CC, Cecchin F, Dubin AM, Law IH, Cohen MI, LaPage MJ, Cannon BC, Chun TUH, Freedenberg V, et al. (2013): Multi-Institutional Study of Implantable Defibrillator Lead Performance in Children and Young Adults Clinical Perspective: Results of the Pediatric Lead Extractability and Survival Evaluation (PLEASE) Study. *Circulation* 127, 2393–2402

Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H (2004): Characterization of Left Ventricular Activation in Patients With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation* 109, 1133–1139

Auricchio A, Schloss EJ, Kurita T, Meijer A, Gerritse B, Zweibel S, Al Smadi FM, Leng CT, Sterns LD (2015): Low inappropriate shock rates in patients with single- and dual/triple-chamber implantable cardioverter-defibrillators using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST trial primary results. *Heart Rhythm* 12, 926–936

AVID (Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators) Investigators (1997): A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med* 337, 1576–1584

Backhoff D, Müller M, Ruschewski W, Paul T, Krause U (2014): ICD therapy for primary prevention of sudden cardiac death after Mustard repair for d-transposition of the great arteries. *Clin Res Cardiol* 103, 894–901

Bauersfeld U, Tomaske M, Dodge-Khatami A, Rahn M, Kellenberger CJ, Prêtre R (2007): Initial Experience With Implantable Cardioverter Defibrillator Systems Using Epicardial and Pleural Electrodes in Pediatric Patients. *Ann Thorac Surg* 84, 303–305

Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, Dubin AM, Cecchin F, Collins KK, Cannon BC, Alexander ME, Triedman JK, Walsh EP, et al. (2008): Results of a Multicenter Retrospective Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry of Pediatric and Congenital Heart Disease Patients. *J Am Coll Cardiol* 51, 1685–1691

Brachmann J, Scherlag BJ, Rosenshtraukh LV, Lazzara R (1983): Bradycardia-dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circulation* 68, 846–856

Burns C, Ingles J, Davis AM, Connell V, Gray B, Hunt L, McGaughran J, Semsarian C (2016): Clinical and genetic features of Australian families with long QT syndrome: A registry-based study. *J Arrhythmia* 32, 456–461

Carlsson J, Paul NW, Dann M, Neuzner J, Pfeiffer D (2012): The Deactivation of Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Dtsch Arztebl Int* 109, 535–541

Chang PM, Powell BD, Jones PW, Carter N, Hayes DL, Saxon LA (2016): Implantable Cardioverter Defibrillator Programming Characteristics, Shocked Rhythms, and Survival Among Patients Under Thirty Years of Age. *J Cardiovasc Electrophysiol* 27, 1183–1190

Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, Dubin AM, Epstein M, Etheridge SP, Papez A, Phillips JR, Rhodes LA, Saul P, et al. (2014): PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Ventricular Arrhythmias in the Child With a Structurally Normal Heart. *Heart Rhythm* 11, e55–e78

Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ, et al. (2008): Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II: Frequency, Mechanisms, Predictors, and Survival Impact. *J Am Coll Cardiol* 51, 1357–1365

Deal BJ, Mavroudis C, Jacobs JP, Gevitz M, Backer CL (2008): Arrhythmic complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young* 18 Suppl 2, 202–205

Diemberger I, Martignani C, Biffi M, Frabetti L, Valzania C, Cooke RMT, Rapezzi C, Branzi A, Boriani G (2012): Arrhythmia discrimination by physician and defibrillator: importance of atrial channel. *Int J Cardiol* 154, 134–140

Flenner F, Friedrich FW, Ungeheuer N, Christ T, Geertz B, Reischmann S, Wagner S, Stathopoulou K, Söhren K-D, Weinberger F, et al. (2016): Ranolazine antagonizes catecholamine-induced dysfunction in isolated cardiomyocytes, but lacks long-term therapeutic effects in vivo in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 109, 90–102

Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, Acosta H, Kessler D, Munger TM, Kavesh NG, Wood M, Daoud E, Massumi A, et al. (2006): Dual-Chamber Versus Single-Chamber Detection Enhancements for Implantable Defibrillator Rhythm Diagnosis: The Detect Supraventricular Tachycardia Study. *Circulation* 113, 2871–2879

Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B (Hrsg.): *Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie: Indikation - Programmierung - Nachsorge*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2013

Garnreiter JM, Pilcher TA, Etheridge SP, Saarel EV (2015): Inappropriate ICD shocks in pediatrics and congenital heart disease patients: Risk factors and programming strategies. *Heart Rhythm* 12, 937–942

Gebauer R (2018): *Implantierbare Devices: Subkutaner ICD für wen? Event Recorder bei Synkopen? Leadless Pacing-eine Option?* 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Leipzig, 17.02.2018

Giudicessi JR, Ackerman MJ (2013): Genotype- and Phenotype-Guided Management of Congenital Long QT Syndrome. *Curr Probl Cardiol* 38, 417–455

Große-Meininghaus D, Siebels J, Wolpert C, Schulte B, Vogt J, Korte T, Duckeck W, Langes K (2002): Efficacy of antitachycardia pacing confirmed by stored electrograms A retrospective analysis of 613 stored electrograms in implantable defibrillators. *Z Kardiol*. 91, 396–403

Gulizia MM, Piraino L, Scherillo M, Puntrello C, Vasco C, Scianaro MC, Mascia F, Pensabene O, Giglia S, Chiarandà G, et al. (2009): A Randomized Study to Compare Ramp Versus Burst Antitachycardia Pacing Therapies to Treat Fast Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators The PITAGORA ICD Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 146–153

Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, Chen J, Chessa M, Combes N, Dagues N, Diller G, et al. (2018): Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease. *Europace* 20, 1719–1753

Herold G (Hrsg.): Innere Medizin 2015: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis; Selbstverlag, Köln 2015

Israel CW (2009): Do some implant too many defibrillators or others too few? *Europace* 11, 982–984

Janousek J, Ruschewski W, Paul T (2010): Leitlinie 21 b Pädiatrische Kardiologie: Tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen–Indikationen zur ICD-Therapie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Khairy P (2017): Sudden cardiac death in transposition of the great arteries with a Mustard or Senning baffle: the myocardial ischemia hypothesis. *Curr Opin Cardiol* 32, 101–107

Khairy P, Mansour F (2011): Implantable cardioverter-defibrillators in congenital heart disease: 10 programming tips. *Heart Rhythm* 8, 480–483

Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opotowsky AR, Mongeon F-P, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, et al. (2010): Arrhythmia Burden in Adults With Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: A Multi-Institutional Study. *Circulation* 122, 868–875

Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels CJ, Deal BJ, Dearani JA, Groot N de, et al. (2014): PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Rhythm* 11, e102-165

Koyak Z, Groot JR de, Gelder ICV, Bouma BJ, Dessel PFHM van, Budts W, Erven L van, Dijk APJ van, Wilde AAM, Pieper PG, et al. (2012): Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Adults With Congenital Heart DiseaseClinical Perspective. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5, 101–110

Krause U, Müller MJ, Wilberg Y, Backhoff D, Paul T (2017): Appropriate and Inappropriate ICD Shocks in Children, Adolescents, and Adults with Congenital Heart Disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 65, 111-142

Krause U, Müller MJ, Wilberg Y, Pietzka M, Backhoff D, Ruschewski W, Paul T (2019): Transvenous and non-transvenous implantable cardioverter-defibrillators in children, adolescents, and adults with congenital heart disease: who is at risk for appropriate and inappropriate shocks? *Europace* 21, 106–113

Kriebel T, Ruschewski W, Gonzalez MGY, Walter K, Kroll J, Kampmann C, Heinemann M, Schneider H, Paul T (2006): ICD Implantation in Infants and Small Children: The Extracardiac Technique. *Pacing Clin Electrophysiol* 29, 1319–1325

Larbig R, Bettin M, Motloch LJ, Fischer A, Bode N, Frommeyer G, Reinke F, Loehner A, Eckardt L, Köbe J (2018): Management von inadäquaten Schocks/T-Wellen-Oversensing bei S-ICD®-Patienten. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 29, 122-126

- Lieberman R, Havel WJ, Rashba E, DeGroot PJ, Stromberg K, Shorofsky SR (2008): Acute defibrillation performance of a novel, non-transvenous shock pathway in adult ICD indicated patients. *Heart Rhythm* 5, 28–34
- Lindinger A, Paul T (Hrsg.): EKG im Kindes- und Jugendalter: EKG-Basisinformationen-Herzrhythmusstörungen-angeborene Herzfehler im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. 7. Auflage; Thieme, Stuttgart 2016
- Mainigi SK, Almuti K, Figueredo VM, Guttenplan NA, Aouthmany A, Smukler J, Sheeron B, Meldrum B, Saenz AD, Tran G, Greenspan AM (2012): Usefulness of radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia to decrease inappropriate shocks from implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 109, 231–237
- Maron BJ (2003): Sudden Death in Young Athletes. *N Engl J Med* 349, 1064–1075
- Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D (1998): Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 32, 1881–1884
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F (1994): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 71, 215–218
- Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization (Hrsg.): Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, Geneva 2011
- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML (1980): Termination of Malignant Ventricular Arrhythmias with an Implanted Automatic Defibrillator in Human Beings. *N Engl J Med* 303, 322–324
- Möckel M (Hrsg.): *Harrisons Kardiologie*. 1. Auflage; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2011
- Moore JP, Mondésert B, Lloyd MS, Cook SC, Zaidi AN, Pass RH, John AS, Fish FA, Shannon KM, Aboulhosn JA, Khairy P (2016): Clinical Experience With the Subcutaneous Implantable Cardioverter–Defibrillator in Adults With Congenital Heart Disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 9, e004338
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, et al. (1996): Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 335, 1933–1940
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002): Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 346, 877–883
- Müller MJ, Backhoff D, Wilberg Y, Schneider HE, Paul T, Krause U (2017): One Decade of Experience with the Extracardiac Implantable Cardioverter–Defibrillator in Infants and Young Children. *Thorac Cardiovasc Surg* 65, 111–142

- Müller MJ, Backhoff D, Dieks JK, Schneider HE, Ruschewski W, Paul T, Krause U (2018): Extracardiac Implantable Cardioverter Defibrillators in Infants and Children: Is Routine Defibrillation Threshold Testing Appropriate? *Thorac Cardiovasc Surg* 66, 111-138
- Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA (2000): Left Ventricular or Biventricular Pacing Improves Cardiac Function at Diminished Energy Cost in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Left Bundle-Branch Block. *Circulation* 102, 3053–3059
- Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AAM, de Groot JR (2016): Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm* 13, 443-454
- Phan K, Ha H, Kabunga P, Kilborn MJ, Toal E, Sy RW (2016): Systematic Review of Defibrillation Threshold Testing at De Novo Implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 9, e003357
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul CI, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri HV, et al. (2013): Executive Summary: HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm* 10, e85–e108
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, et al. (2015): 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 36, 2793–2867
- Pundi KaN, Pundi KrN, Johnson JN, Dearani JA, Li Z, Driscoll DJ, Wackel PL, McLeod CJ, Cetta F, Cannon BC (2016): Sudden cardiac death and late arrhythmias after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 12, 17-23
- Raissadati A, Nieminen H, Haukka J, Sairanen H, Jokinen E (2016): Late Causes of Death After Pediatric Cardiac Surgery: A 60-Year Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 68, 487–498
- Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, et al. (2015): European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95, 100–147
- Steinberg JS, Mittal S (Hrsg.): *Electrophysiology: The Basics*. 2. Auflage; Wolters Kluwer, Philadelphia 2017
- Swerdlow CD, Russo AM, Degroot PJ (2007): The Dilemma of ICD Implant Testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 30, 675–700
- van Welsenes GH, Borleffs CJW, van Rees JB, Atary JZ, Thijssen J, van der Wall EE, Schalij MJ (2011): Improvements in 25 Years of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Neth Heart J* 19, 24–30
- van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, Bots ML, Vink A, Bardai A, Blom MT, Bosch J, Bruins W, Das C (Kees), et al. (2016): Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace* 18, 592–601

Vehmeijer JT, Brouwer TF, Limpens J, Knops RE, Bouma BJ, Mulder BJM, Groot JR de (2016): Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 37, 1439-1448

Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, Velde VD, T E, Meijboom FJ, Pieper PG, Dijk V, P.j A, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJM (2010): Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 31, 1220–1229

Wagner S, Maier LS, Bers DM (2015): Role of Sodium and Calcium Dysregulation in Tachyarrhythmias in Sudden Cardiac Death. *Circ Res* 116, 1956–1970

Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Hijazi ZM, et al. (2008): ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 52, 1890–1947

Wasfy MM, Hutter AM, Weiner RB (2016): Sudden Cardiac Death in Athletes. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 12, 76–80

Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, Canby RC, Khalighi K, Machado C, Rubenstein DS, Volosin KJ (2004): Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation* 110, 2591–2596

Winkel BG, Risgaard B, Sadjadieh G, Bundgaard H, Haunsø S, Tfelt-Hansen J (2014): Sudden cardiac death in children (1–18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur Heart J* 35, 868–875

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary. *Eur Heart J* 27, 2099–2140

Weitere Veröffentlichungen aus dieser Arbeit

Vorträge

Krause U, Müller MJ, **Wilberg Y**, Backhoff D, Paul T (2017): Appropriate and Inappropriate ICD Shocks in Children, Adolescents, and Adults with Congenital Heart Disease. Thorac Cardiovasc Surg. 65, 111-142,

Müller MJ, Backhoff D, **Wilberg Y**, Schneider HE, Paul T, Krause U (2017): One Decade of Experience with the Extracardiac Implantable Cardioverter–Defibrillator in Infants and Young Children. Thorac Cardiovasc Surg. 65, 111-142

Danksagung

Im Folgenden möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Ulrich Krause für die Annahme zur Promotion, die Überlassung des Themas sowie die Betreuung der Arbeit. Herrn Dr. med. Matthias Müller danke ich für die zusätzliche fachliche Betreuung und Unterstützung. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Paul für die generelle Förderung meiner ärztlich-wissenschaftlichen Ausbildung. Des Weiteren danke ich den Co-Autoren der aus dieser Arbeit veröffentlichten Beiträge zu Fachzeitschriften und Fachkonferenzen. Mein abschließender Dank gilt der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit für die finanzielle und idelle Zuwendung im Rahmen der Begabtenförderung.