

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg
Abteilung für Kardiologie; Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. B. Maisch
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold

**ANTIARRHYTHMIKA UND DEFIBRILLATIONSSCHWELLE BEI
PATIENTEN MIT IMPLANTIERBAREN KARDIOVERTER-
DEFIBRILLATOREN DER 4. GENERATION**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Thiekaporn Duangphung

aus Fulda

Marburg/Lahn 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 21.03.2002

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. R. Arnold

Referent: PD. Dr. med. W. Grimm

Correferent: Prof. Dr. med. R. Moosdorf

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Patienten und Methodik	2
2.1. Charakteristika der untersuchten Patienten	2
2.2. Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren	4
2.3. Defibrillationsschwellentestung	7
2.4. Statistik	10
3. Ergebnisse	11
3.1. Vergleich von Patienten mit und ohne Antiarrhythmika bei ICD-Implantation	11
3.2. Antiarrhythmika und intraoperative Defibrillationsschwelle	11
4. Diskussion	14
4.1. Einfluss von Antiarrhythmika auf die Defibrillationsschwelle	14
4.2. Einfluss von Amiodaron auf die Defibrillationsschwelle	15
5. Zusammenfassung	18
6. Literaturverzeichnis	19

1. Einleitung

Nachdem Elmquist und Senning am 8. Oktober 1958 in Schweden das erste antibradykarde Schrittmachersystem bei einem Menschen implantierten, vergingen noch über 20 Jahre bis zur Implantation des ersten automatischen Defibrillators beim Menschen im Februar 1980 an der John-Hopkins-Universität in den USA, zu der Michel Mirowski als „Vater des implantierbaren Defibrillators“ maßgeblich beigetragen hat (21). Für die Implantation von Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) der 1. und 2. Generation war bis ca. 1990 regelhaft eine Thorakotomie zur Platzierung von zumeist 2 epikardialen Flächenelektroden zur Defibrillation notwendig. Das ICD-Aggregat wurde wegen seiner Größe und seines Gewichts in den ersten 10 Jahren der ICD-Therapie in einer abdominalen Tasche im Bereich der Rektusscheide implantiert. Ende der 80er Jahre wurden transvenöse Elektrodensysteme verfügbar, die ggf. in Kombination mit subkutanen Patch- oder Array-Elektroden die Implantation epikardialer Elektroden und somit die Thorakotomie überflüssig machten.

Experimentelle und klinische Studien zeigten bei Implantation von Kardioverter-Defibrillatoren mit monophasischen Schockformen deutlich erhöhte Defibrillationsschwellen bei chronischer Amiodaron-Therapie und unveränderte oder erhöhte Defibrillationsschwellen für Klasse-I-Antiarrhythmika. Hingegen blieb die Defibrillationsschwelle unverändert oder erniedrigt unter d,l-Sotalol- und β -Blocker-Medikation im Vergleich zu Patienten, die keiner Antiarrhythmika-Gabe unterlagen (7; 9; 13; 15-17; 29; 31). Daher empfahlen einige Autoren (2; 16), Amiodaron vor geplanter Implantation eines Kardioverter-Defibrillators, soweit möglich, abzusetzen und dessen Elimination über einen Zeitraum von mindestens 2 bis 4 Wochen vor ICD-Implantation abzuwarten. Aufgrund technischer Entwicklung konnten Defibrillationselektroden ständig verbessert werden. Durch Einführung biphasischer Schockimpulse kann die Implantation von ICDs der 4. Generation heute bei nahezu allen Patienten erfolgreich mit rein transvenösen Elektrodensystemen erfolgen (3; 12; 18; 27; 28). Wegen niedrigerer Defibrillationsschwellen werden heute fast ausschließlich Systeme verwendet, bei denen das ICD-Gehäuse selbst eine der Defibrillationselektroden darstellt (Active-Can^R, Hot Can^R, etc.), da diese im Gegensatz zu früher verwendeten epikardialen Elektrodensystemen niedrigere Defibrillationsschwellen zeigen (3; 12). Die zweite und ggf. dritte Defibrillationselektrode wird bei diesen „Active-Can“ – Systemen

als kombinierte Pace-Sense- und Defibrillationselektrode in den rechten Ventrikel eingebracht. Im Gegensatz zu ICDs mit monophasischen Schockformen ist über den Einfluss von Antiarrhythmika auf die Defibrillationsschwelle bei ICDs der 4. Generation mit pektoral implantiertem, elektrisch aktivem Gehäuse und biphasischen Schockformen bislang nur wenig bekannt (4; 5; 10; 21; 23; 30). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit ICD der 4. Generation den Zusammenhang zwischen antiarrhythmischer Therapie bei Erstimplantation und intraoperativ ermittelter Defibrillationsschwelle zu untersuchen.

2. Patienten und Methodik

2.1. Charakteristika der untersuchten Patienten

In die vorliegende Untersuchung wurden retrospektiv insgesamt 112 konsekutive Patienten eingeschlossen. **Tabelle 1** fasst deren klinische Charakteristika zusammen. Bei allen Patienten wurden erstmals wegen Kammertachykardien oder Kammerflimmern an der Universität Marburg zwischen 1994 und 1998 ICDs der 4. Generation implantiert. Diese 112 Patienten setzten sich aus 18 Frauen und 94 Männer zusammen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 55 ± 15 Jahre (Spannbreite 17 bis 76 Jahre). Jeweils 51 Patienten (45%) hatten entweder eine koronare Herzerkrankung oder eine dilatative Kardiomyopathie. Bei 76 Patienten (68%) bestand bei Aufnahme ein Herzinsuffizienzstadium NYHA I/II. Die verbliebenen 36 Patienten (32%) waren NYHA III zuzuordnen. Die mittlere linksventrikuläre Auswurffraktion des Patientenkollektivs lag bei 32 ± 13 % (Spannbreite 10 bis 72 %). Die Indikation für eine ICD-Implantation war bei 30 Patienten (27%) ein Herz-Kreislaufstillstand bei dokumentierter Kammertachykardie oder Kammerflimmern, bei 28 Patienten (25%) Kammertachykardien mit Synkope und bei den verbleibenden 54 Patienten (48%) Kammertachykardien ohne Synkope und ohne Reanimation.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 112 Patienten

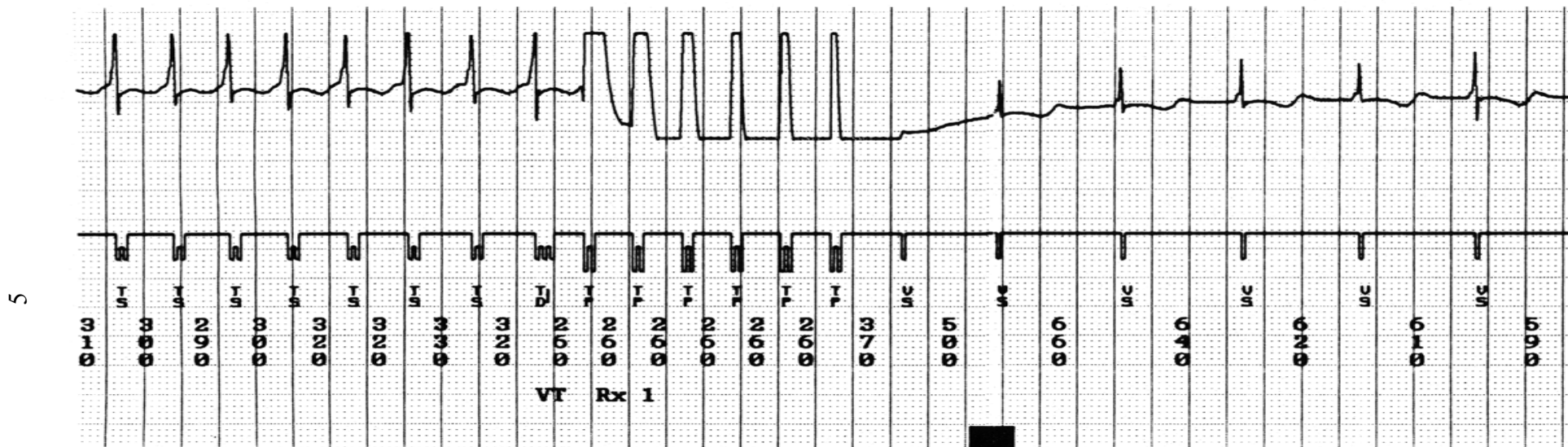
Geschlecht (n)	
- Frauen/Männer	18 / 94
Alter (Jahre)	55 ± 15
- Spannbreite	17 – 76
Linksventrikuläre Auswurffraktion (%)	32 ± 13
- Spannbreite	10 – 72
Kardiale Grunderkrankung (n)	
- Koronare Herzerkrankung	51 (45%)
- Dilatative Kardiomyopathie	51 (45%)
- Sonstige	10 (10%)
Herzinsuffizienz-Stadium (n)	
- NYHA I/II	76 (68%)
- NYHA III	36 (32%)
Implantationsindikation (n)	
- Herz- Kreislaufstillstand bei VT/VF	30 (27%)
- VT mit Synkope	28 (25%)
- VT ohne Synkope und ohne Reanimation	54 (48%)
Antiarrhythmika bei Erstimplantation (n)	
- Keine Antiarrhythmika	57 (51%)
- Klasse-I-Antiarrhythmika	1 (1%)
- Klasse-I-Antiarrhythmika und Amiodaron	1 (1%)
- β-Blocker ohne Klasse-III-Wirkung	12 (11%)
- d,l-Sotalol	8 (7%)
- Chronische Amiodaron-Therapie (>3 Monate)	23 (21%)
- Amiodaron in den letzten 3 Monaten abgesetzt	5 (4%)
- Amiodaron in den letzten 3 Monaten begonnen	5 (4%)
Implantierte Defibrillatoren (jeweils Erstimplantation)	
- CPI Mini I/II	17 (15%)
- CPI Ventak AV	4 (4%)
- Medtronic 7202C/19C/20C/21Cx/23Cx	91 (81%)

2.2. Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren

Alle ICDs verfügten über biphasische Schockformen und ein elektrisch aktives Gehäuse. Dieses Gehäuse stellte eine der Defibrillationselektroden dar und wurde meist linkspektoral implantiert. Die zweite Defibrillationselektrode wurde als kombinierte Pace-Sense- oder Defibrillationselektrode rechtsventrikulär plaziert. Außerdem verfügten alle ICDs über automatische intrakardiale EKG-Speicher für Arrhythmien, die eine ICD-Therapie auslösten (14; 27). Dadurch ergab sich die Möglichkeit, alle Tachykardien, die zu einer ICD-Therapie führten, aufzuzeichnen und die für den Patienten unnötig ausgelösten Schocks von adäquaten Schocks für Kammertachykardien zu unterscheiden. Unnötige Schocks können ausgelöst sein durch Artefakte, durch Sondenbruch oder durch Vorhofflimmern bei schneller Kammerüberleitung. Nach Umprogrammieren der ICDs können die inadäquaten Schocktherapien zukünftig vermieden werden (**Abbildung 1a/b**).

In dieser Studie kamen jeweils Elektrodensysteme sowie das Aggregat der gleichen Firma zur Anwendung. Die verwendeten Elektroden waren Medtronic Transvene^R (Medtronic 7202C/19C/20C/21Cx/23Cx) und CPI Endotak^R (CPI Mini I/II oder CPI Ventak AV) (**Tabelle1**). Im Verlauf dieser Studie wurden diese Elektroden mehrfach modifiziert. Das Ziel war, eine bessere Haltbarkeit, ein besseres Sensing und niedrigere Defibrillationsschwellen zu erreichen.

Abbildung 1a: Automatisch durch den ICD gespeichertes EKG, welches die Terminierung einer Kammertachykardie durch antitachykarde Stimulation zeigt.



Oben: Intrakardiales EKG, das über die rechtsventrikuläre ICD-Elektrode abgeleitet wird.

Unten: Markerkanal: TS =Tachykardie-Sensing

TD= Tachykardie-Detection

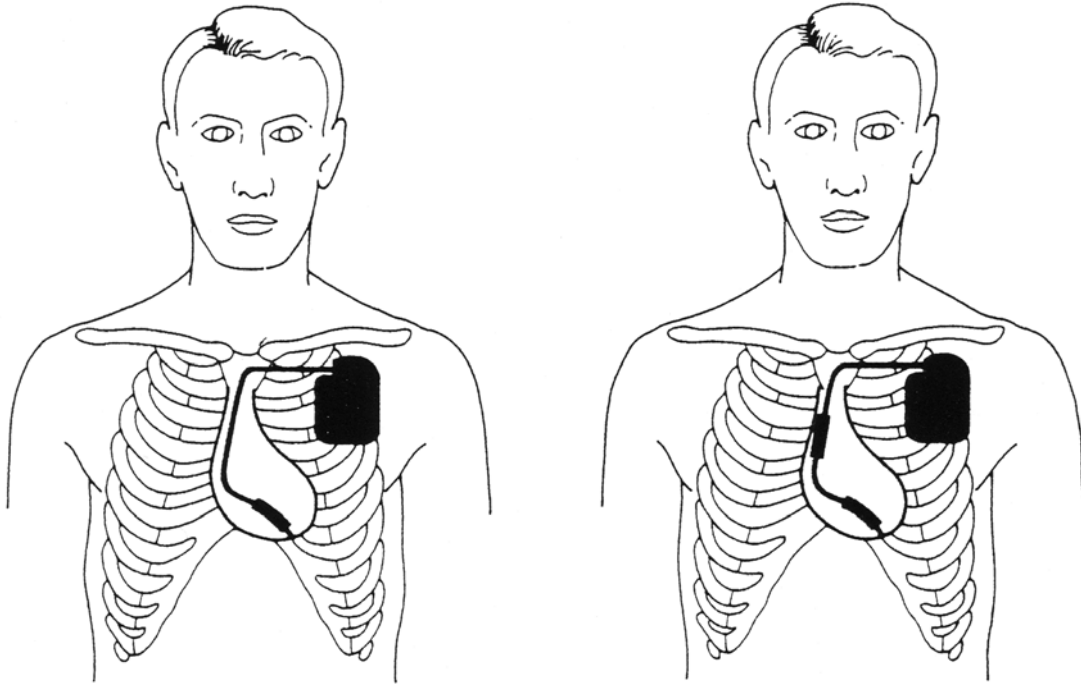
TP= Tachykardie-Pace

VS= Ventrikel-Sensing (Kammereigenrhythmuserkennung)

2.3. Defibrillationsschwellentestung

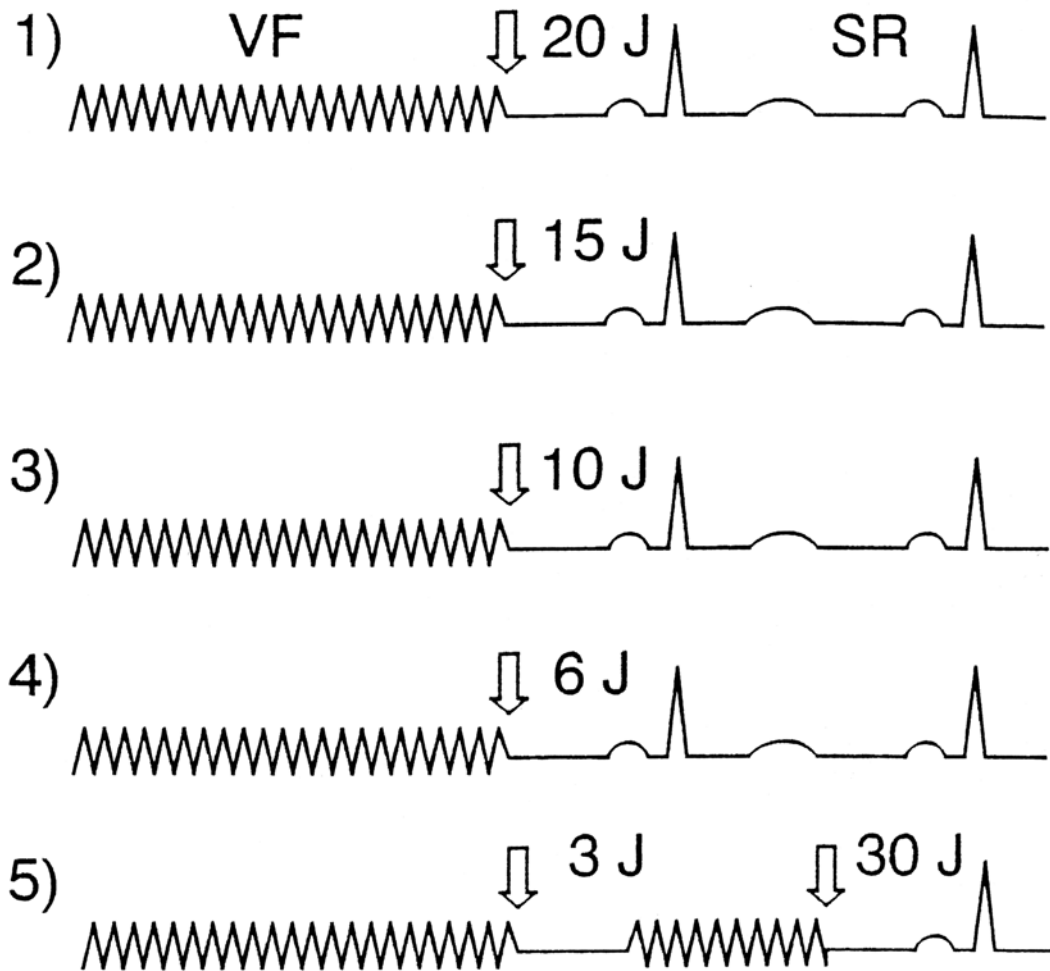
Die ICD-Implantation wurde bei allen Patienten von einem Herzchirurgen in Vollnarkose durchgeführt. Bei der Implantation wurde jeweils mit großer Sorgfalt darauf geachtet, dass die Spitze der transvenösen Sonde soweit als möglich in die rechtsventrikuläre Herzspitze vorgeschoben wurde (**Abbildung 2**). Die Defibrillationsschwelle wurde definiert als die niedrigste Energie, mit der intraoperativ induziertes Kammerflimmern durch den Kardioverter-Defibrillator zuverlässig terminiert werden konnte. Bei den ersten 47 Patienten (42%) erfolgte die intraoperative Testung der Defibrillationseffektivität zunächst über ein externes Defibrillatorsystem, um die Funktionsfähigkeit des Elektrodensystems zu dokumentieren, bevor das Aggregat implantiert wurde. Bei den letzten 65 Patienten (58%) wurde dann auf die Defibrillationsschwellentestung mit einem externen Defibrillatorsystem komplett verzichtet. Hier wurde direkt das endgültige System implantiert („device-based testing“) (12). Die intraoperative Defibrillationsschwellentestung erfolgte bei den meisten Patienten mit der Step-down-Methode (**Abbildung 3**). Über die transvenöse ICD-Sonde wurde durch einen 1-Joule-Schock in die vulnerable Phase der T-Welle oder durch 50-Hertz-Wechselstrom bei den Patienten Kammerflimmern induziert. Wurde das Kammerflimmern mit dem ersten 20- oder 24-Joules-Schock erfolgreich terminiert, erfolgte die erneute Induktion von Kammerflimmern mit Reduktion der Schockenergie in 3- bis 6-Joules-Schritten. Bei Schockenergien unter 3 Joules wurde nicht mehr weiter getestet. Bei einem Teil der Patienten wurde die intraoperative Defibrillationsschwellentestung im Rahmen von klinischen Studien mit der Step-up-or-down-Methode angewendet. Hierbei wurde abhängig von dem Defibrillationserfolg mit dem ersten 12- oder 15-Joules-Schock ein erneutes Kammerflimmern mit Reduktion oder Steigerung der Schockenergie in 3- bis 6-Joules-Schritten induziert.

Abbildung 2: Schema pectoral implantierter unipolarer ICDs



Bei beiden abgebildeten Systemen dient das Gehäuse der ICD-Batterie als Defibrillationselektrode („Active-Can“ - System). Die linke Abbildung zeigt die Active-Can verbunden mit einer einzigen Pace-Sense- und Defibrillationselektrode (z.B. Medtronic Transvene™). Die rechte Abbildung zeigt eine Sonde, in die eine Pace-Sense-Elektrode sowie 2 Defibrillationselektroden integriert ist (z.B. CPI Endotak™).

Abbildung 3: Schematische Darstellung der intraoperativen Testung der Defibrillationseffektivität mit der „Step-down“-Methode.



- 1) Terminierung des Kammerflimmerns in einen Sinusrhythmus mit einem 20-J-Schock
- 2-4) Reduktion der Schockenergien in 3- bis 6-J-Schritten
- 5) Misserfolg nach einem 3-J-Schock, Defibrillation mit maximaler Energie (30 J) zur Terminierung des Kammerflimmerns

2.4. Statistische Methoden

Alle Daten wurden als Einzelwerte oder Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Qualitative Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder Fisher-F-Test verglichen. Bei quantitativen Merkmalen wurde ein Student-t-Test für ungepaarte Parameter durchgeführt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich von Patienten mit und ohne Antiarrhythmika bei Implantation

Patienten ohne Antiarrhythmika-Therapie bei Implantation unterschieden sich nicht wesentlich von Patienten mit Antiarrhythmika-Therapie hinsichtlich Alter, kardialer Grunderkrankung, Herzinsuffizienz-Schweregrad (**Tabelle 2**). Lediglich die relativ kleine, heterogene Gruppe von 12 Patienten (18%), die mit Klasse-I-Antiarrhythmika (n=2) behandelt wurden oder bei denen Amiodaron kürzlich abgesetzt (n=5) oder neu begonnen (n=5) wurde, zeigten eine bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und eine geringere Anzahl von Patienten im Herzinsuffizienz-Stadium NYHA III im Vergleich zu den anderen Gruppen (**Tabelle 2**).

3.2. Antiarrhythmika und intraoperative Defibrillationsschwelle

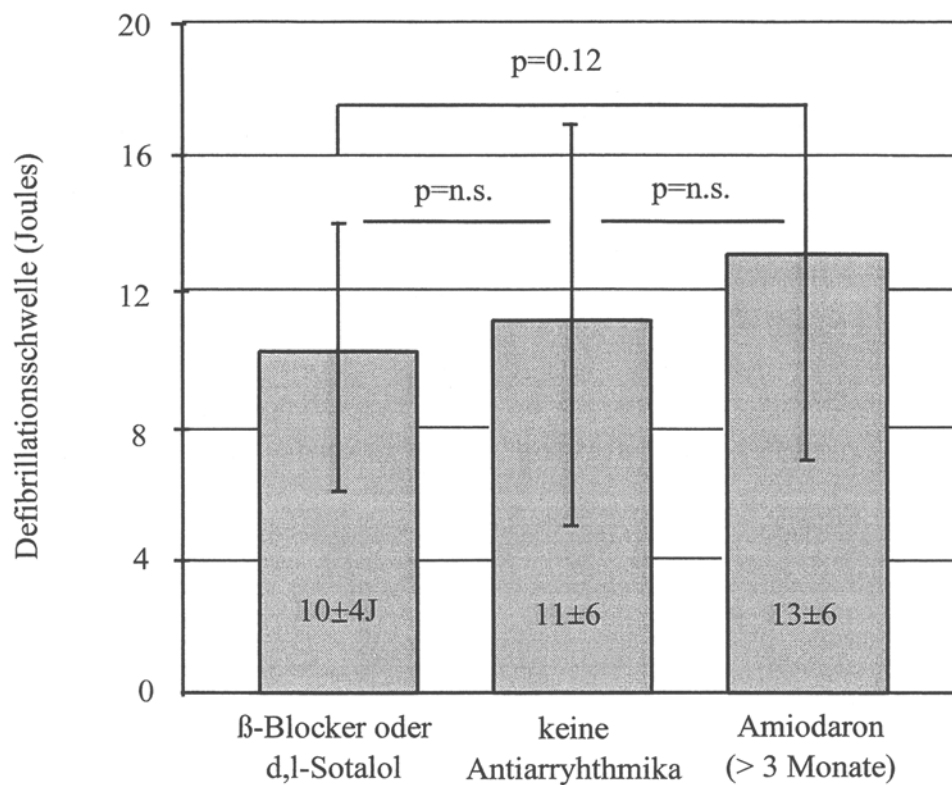
Die ICD-Implantation konnte bei allen 112 Patienten erfolgreich mit rein transvenösen Elektrodensystemen durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Implantation für die mit verschiedenen Antiarrhythmika behandelten Patienten sind in **Tabelle 2** zusammengefasst und in **Abbildung 4** graphisch dargestellt. Bei 23 Patienten (21%) mit chronischer Amiodaron-Therapie zeigte sich gegenüber 57 Patienten (51%) ohne Antiarrhythmika keine signifikante Erhöhung der Defibrillationsschwelle (13 ± 6 Joules versus 11 ± 6 Joules, p=ns). Im Vergleich zu den 20 Patienten (18%), die mit β -Blocker oder d,l-Sotalol eingestellt waren, wiesen die Patienten mit chronischer Amiodaron-Therapie jedoch eine tendenziell höhere Defibrillationsschwelle (10 ± 4 Joules versus 13 ± 6 Joules, p=0.12) auf. Eine Subgruppenanalyse zwischen den 12 Patienten (11%) mit β -Blockern ohne Klasse-III-Wirkung (Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol) und den 8 Patienten (7%) mit d,l-Sotalol zeigte keine unterschiedliche Defibrillationsschwelle zwischen diesen Subgruppen (10 ± 5 Joules versus 10 ± 3 Joules, p=ns).

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen antiarrhythmischer Medikation und Defibrillationsschwelle bei ICD-Implantation

	Keine Antiarrhythmika	β-Blocker oder d,l-Sotalol	Chronische Amiodaron-Therapie	Sonstige[#]
Zahl der Patienten (n)	57	20	23	12
- Alter (Jahre)	55 ± 13	53 ± 16	60 ± 11	58 ± 12
Grunderkrankung (n)				
- Koronare Herzkrankheit	23 (40%)	9 (45%)	12 (52%)	7 (58%)
- Dilatative Kardiomyopathie	31 (54%)	8 (40%)	8 (35%)	4 (33%)
- Andere	3 (6%)	3 (15%)	3 (13%)	1 (9%)
Herzinsuffizienz (n)				
- NYHA-Stadium I/II	36 (63%)	16 (80%)	14 (61%)	10 (83%)*
- NYHA-Stadium III	21 (37%)	4 (20%)	9 (39%)	2 (17%)*
- LV-Ejektionsfraktion (%)	31 ± 13	33 ± 12	29 ± 13	39 ± 16*
Implantierte Defibrillatoren				
- Medtr. 7202/19/20C/21/23Cx	45 (79%)	15 (75%)	21 (91%)	10 (83%)
- CPI MiniI/MiniII/Ventak AV	12 (21%)	5 (25%)	2 (9%)	2 (17%)
Implantationsergebnisse				
- Implantationsdauer (Min)	73 ± 35	82 ± 40	71 ± 32	60 ± 16
- Zahl der VF-Induktionen	4,4 ± 1,5	4,3 ± 1,8	4,2 ± 1,2	4,3 ± 1,1
- Intraoperative DFT (J)	11 ± 6	10 ± 4	13 ± 6	8 ± 4*
- Spannbreite (Joules)	3 – 24	3 – 20	3 – 24	3 – 15

* p<0,05 für "Sonstige" versus "keine Antiarrhythmika".

Sonstige = Patienten mit Klasse-I-Antiarrhythmika (n=2), nach Absetzen von Amiodaron (n=5) oder nach Neubeginn von Amiodaron (n=5) innerhalb von 3 Monaten vor Implantation

Abbildung 4: Antiarrhythmika und Defibrillationsschwelle bei ICD-Implantation

4. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 112 konsekutiven Patienten gezeigt werden, dass unabhängig von der vorbestehenden antiarrhythmischen Medikation bei allen Patienten eine erfolgreiche Implantation von ICDs der 4. Generation mit rein transvenösen Elektrodensystemen und einer Defibrillationsschwelle ≤ 24 Joules (im Mittel 11 ± 6 Joules) möglich ist. Patienten mit chronischer Amiodaron-Therapie zeigten gegenüber Patienten ohne antiarrhythmischer Medikation bei Implantation keine signifikante Defibrillationsschwellenerhöhung. Verglichen zu Patienten mit β -Blocker- oder d,l-Sotalol-Therapie konnte eine tendenziell höhere Defibrillationsschwelle bei chronischer Amiodaron-Medikation beobachtet werden (**Abbildung 4**). Das von einigen Autoren (2; 16) geforderte Absetzen von Amiodaron mit Abwarten der Elimination dieses Antiarrhythmikums erscheint daher vor geplanter Implantation von ICDs der 4. Generation unnötig. Unberührt davon bleibt jedoch die Forderung (1), alle Antiarrhythmika abzusetzen, für die es nach erfolgreicher ICD-Implantation keine Indikation mehr gibt, um diese Patienten nicht unnötig potenziellen Nebenwirkungen (proarrhythmische Effekte) dieser Substanzen auszusetzen.

4.1. Einfluss von Antiarrhythmika auf die Defibrillationsschwelle

Obwohl die ICDs der 4. Generation bereits neben Kardioversion und Defibrillation auch über antibradykarde und antitachykarde Stimulationsformen verfügen, wird bei bis zu 50% der Patienten nach ICD-Implantation eine antiarrhythmische Therapie angesetzt (3; 4). Mögliche Indikationen hierfür sind häufige anhaltende Kammer-tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien einschließlich intermittierendem Vorhofflimmern, als auch symptomatische Salven ventrikulärer Extrasystolen. Mehrere tierexperimentelle Studien (4; 7) und Untersuchungen an Patientenkollektiven zeigten einen Zusammenhang zwischen Antiarrhythmika-Therapie und einer Erhöhung der Defibrillationsschwelle im Langzeitverlauf. Dieses Ergebnis kann eine Defibrillatortherapie bei spontanen Tachyarrhythmien erschweren oder sogar unmöglich machen. Epstein und Mitarbeiter (7) haben in einer großangelegten

Multicenter-Studie 1946 Patienten aus 12 Zentren hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika und deren Bezug zur Defibrillationsschwelle untersucht. Anhand der gesammelten Daten konnte ein Zusammenhang zwischen Patienten mit hoher Defibrillationsschwelle und gleichzeitiger Antiarrhythmika-Medikation hergestellt werden. Unter den Antiarrhythmika der Klasse I, II (Propranolol) und IV (Verapamil) nach Vaughan-Willams konnten jeweils eine Erhöhung der Defibrillationsschwelle beobachtet werden. Die Subgruppe Ia (Quinidin) zeigte jedoch keine Veränderung der Defibrillationsschwelle. Für die Klasse-III-Antiarrhythmika mit d-Sotalol als Vertreter konnte sogar eine niedrigere Defibrillationsschwelle verzeichnet werden (6; 19). Andere Autoren (5; 30) hingegen stellten einen Zusammenhang zwischen Antiarrhythmika-Medikation und der Art der Schockabgabe sowie der Anwendung epikardialer Elektrodensysteme fest. In einem Tierexperiment mit Lidocain als Klasse-Ib-Antiarrhythmikum fanden Ujhelyi und Mitarbeiter (30) eine signifikante Defibrillationsschwellenerhöhung bei ICD-Implantation mit monophasischen, nicht aber mit biphasischen Schockimpulsen.

4.2. Einfluss von Amiodaron auf die Defibrillationsschwelle

Der Einfluss einer chronischen Therapie mit Amiodaron auf die Defibrillationsschwelle wird in der Literatur kontrovers diskutiert (7; 9; 13; 15-17; 19; 20; 24-26; 29; 31). Grundsätzlich muss bei der Diskussion des Einflusses von Amiodaron auf die Defibrillationsschwelle unterschieden werden zwischen den früher verwendeten ICDs mit epikardialen Elektrodensystemen und ICDs mit neueren transvenösen Elektrodensystemen. Bei ICDs mit transvenösen Elektrodensystemen muss abermals differenziert werden zwischen Geräten mit monophasischer Schockabgabe und neueren Geräten mit biphasischer Impulsabgabe, da durch die biphasische Impulsabgabe die Defibrillationsschwellen deutlich gesenkt werden konnten (3-5; 10-12; 23; 30). Schließlich sollten bei ICDs mit biphasischer Schockabgabe weiter differenziert werden in Geräte mit und ohne elektrisch aktivem Gehäuse (3; 10; 12; 27). In mehreren unkontrollierten Studien (7; 16; 29) wurden bei der Implantation von ICDs mit monophasischer Schockabgabe und epikardialen Elektroden deutlich höhere

Defibrillationsschwellen bei Patienten mit Amiodaron verglichen zu Patienten ohne Amiodaron beobachtet. Andere Autoren (20; 24) dagegen fanden bei ICD-Patienten mit epikardialen Elektrodensystemen und monophasischer Schockabgabe vor allem höhere Defibrillationsschwellen bei Patienten mit niedriger linksventrikulärer Auswurffraktion, nicht aber bei Patienten mit chronischer Amiodaron-Therapie. In einem Tierversuch untersuchten Frame (9), sowie Haberman und Mitarbeiter (13) die Wirkung von einmaliger intravenöser Amiodaron-Gabe im Vergleich zu chronisch oraler Amiodaron-Therapie in Bezug auf die Defibrillationsschwelle. Unter chronischer Amiodaron-Therapie konnten beide Autoren einen signifikanten Defibrillationsschwellenanstieg verzeichnen, wohingegen die intravenöse Amiodaron-Gabe ohne Effekt auf die Defibrillationsschwelle blieb. Im Gegensatz dazu beobachteten Fain und Mitarbeiter (8) bei oraler Amiodaron-Einnahme keine signifikanten Veränderungen der Defibrillationsschwelle, während die intravenöse Gabe sogar eine Defibrillationsschwellenerniedrigung bewirkte. In einer prospektiven Studie von Jung und Mitarbeiter (15) wurden 22 Patienten mit epikardialen Defibrillatorsystemen zu oraler Mexiletin- oder Amiodaron-Therapie randomisiert. Im Gegensatz zu den Patienten mit Mexiletin beobachteten Jung und Mitarbeiter (15) bei den mit Amiodaron behandelten Patienten nach 2 Jahren einen signifikanten Anstieg der Defibrillationsschwelle von 14 ± 3 Joules auf 21 ± 5 Joules ($p < 0,001$). In einer neueren, retrospektiven Untersuchung bei 100 Patienten mit transvenösen Elektrodensystemen und monophasischen Schocks fanden Kopp und Mitarbeiter (17) mittels multivariater Analyse die Therapie mit Amiodaron bei ICD-Implantation als einzigen Prädiktor für hohe Defibrillationsschwellen. Bardy und Mitarbeiter (2) gingen deshalb bei der Implantation von ICDs mit transvenösen Elektrodensystemen und monophasischer Impulsabgabe dazu über, Amiodaron „solange wie praktisch möglich“ vor der Implantation abzusetzen. Durchschnittlich wurden bei den 16 mit Amiodaron behandelten Patienten in der Studie von Bardy und Mitarbeiter (2) 29 ± 32 Tage nach Absetzen von Amiodaron bis zur ICD-Implantation gewartet. Im Gegensatz zu der Studie von Bardy (2) zeigte sich in unserer retrospektiven Untersuchung bei ICDs der 4. Generation keine signifikante Erhöhung der Defibrillationsschwelle bei Patienten mit Amiodaron verglichen zu Patienten ohne Amiodaron-Medikation (**Abbildung 4**). Unabhängig von der Einnahme von Antiarrhythmika war die Implantation von ICDs der 4. Generation an unserer Klinik bei allen Patienten transvenös möglich. Aufgrund

dieser Ergebnisse erscheint die Forderung von Bardy und Kollegen (2; 16), Amiodaron vor Implantation eines ICDs „solange wie praktisch möglich“ abzusetzen und die Elimination dieser Antiarrhythmika über mehrere Wochen abzuwarten, nicht mehr gerechtfertigt. Einschränkend muss angemerkt werden, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Analyse der Implantationsergebnisse von 112 konsekutiven Patienten mit ICDs handelt. Obgleich alle Patienten in dieser Studie mit ICDs der 4. Generation mit transvenösen Elektrodensystemen und biphasischer Schockabgabe versorgt wurden und sich die Patienten mit Amiodaron in den wichtigsten klinischen Charakteristika nicht von Patienten ohne Antiarrhythmika unterschieden (**Tabelle 2**), kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere, im einzelnen nicht analysierte Parameter, die die Defibrillationsschwelle beeinflussen können, unterschiedlich waren. Hierzu zählen unter anderem unterschiedliche Defibrillatorsysteme mit verschiedenen Elektroden-konfigurationen, Elektrodenoberflächen und unterschiedlichen Impuls-formen der biphasischen Schocks. Um eine endgültige Aussage über den Einfluss von Antiarrhythmika auf die Defibrillationsschwelle bei Patienten mit ICDs der 4. Generation zu erhalten, wäre eine prospektiv randomisierte Untersuchung an einem großen Patientenkollektiv mit einheitlichen Untersuchungsbedingungen notwendig. Dennoch kann auch aufgrund der Ergebnisse unserer retrospektiven Studie gefolgert werden, dass unabhängig von der vorbestehenden antiarrhythmischen Medikation die Implantation von ICDs der 4. Generation bei guter Position der rechtsventrikulären Sonde (**Abbildung 2**) nahezu immer mit einer akzeptablen Defibrillationsschwelle möglich sein sollte.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung analysierten wir bei 112 konsekutiven Patienten mit pektoral implantierten Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) der 4. Generation mit rein transvenösen Elektrodensystemen, elektrisch aktivem Gehäuse und biphasischen Schockformen retrospektiv den Zusammenhang zwischen antiarrhythmischer Medikation bei ICD-Erstimplantation und intraoperativ ermittelter Defibrillationsschwelle. Bei der Defibrillatorimplantation erhielten insgesamt 57 Patienten (51%) keine Antiarrhythmika, 20 Patienten (18%) bekamen β -Blocker oder d,l-Sotalol und 23 Patienten (21%) wurden seit mehr als 3 Monaten mit Amiodaron behandelt. Die verbleibenden 12 Patienten (11%) bildeten eine heterogene Gruppe mit Klasse-I-Antiarrhythmika oder mit Absetzen oder Neubeginn von Amiodaron innerhalb von 3 Monaten vor Implantation. Bei allen 112 Patienten konnte die ICD-Implantation mit rein transvenösen Elektrodensystemen mit einer Defibrillationsschwelle ≤ 24 Joules durchgeführt werden. Die intraoperativ ermittelte Defibrillationsschwelle betrug 11 ± 6 Joules bei Patienten ohne Antiarrhythmika und unterschied sich damit nicht signifikant von Patienten mit β -Blockern oder d,l-Sotalol mit einer Defibrillationsschwelle von 10 ± 4 Joules sowie von Patienten mit chronischer Amiodaron-Therapie mit 13 ± 6 Joules. Das gelegentlich geforderte Absetzen von Amiodaron mit Abwarten der Elimination dieses Antiarrhythmikums erscheint daher vor geplanter Implantation von ICDs unnötig. Unabhängig hierbei sollten alle Antiarrhythmika der Klasse I oder III, für die es nach Implantation keine Indikation mehr gibt, abgesetzt werden, um Patienten nicht unnötig potenziellen Nebenwirkungen dieser Substanzen auszusetzen.

Literaturverzeichnis

1. Andresen D, Block M, Borggreffe M, Brachmann J, Goedel-Meinen L, Gonska BD, Hohnloser SH, Kuck KH, Kunze KP, Trappe J, Treese N, Volkmann HJ, Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung: Empfehlungen zur Implantation von Defibrillatoren. *Z Kardiol* 1993; 82: 242 - 246
2. Bardy GH, Hofer B, Johnson G, Kudenchuk PJ, Poole JE, Dolack GL, Gleva M, Mitchell R, Kelso D: Implantable transvenous cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1993; 87: 1152 - 1168
3. Bardy GH, Yee R, Jung W, For the active can investigators: Multicenter experience with a pectoral unipolar implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 400 - 410
4. Brode SE, Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Marchlinski FE: ICD-antiarrhythmic drug and ICD-pacemaker interactions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 830 - 842
5. Brunn J, Block M, Weber M, Bänsch D, Seifert T, Castrucci M, Isbruch F, Böcker D, Breithardt G: Ergebnisse der Testung der Defibrillationsfunktion implantierbarer Kardioverter/Defibrillatoren. *Z Kardiol* 1997; 86: 450 - 459
6. Dorian P, Newman D, Sheahan R, Tang A, Green M, Mitchell J: d-Sotalol decreases defibrillation energy requirements in human: a novel indication for drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 952 - 961
7. Epstein AE, Ellenbogen KA, Kirk KA, Kay GN, Dailey SM, Plumb VJ, and the High Defibrillation Threshold Investigators: Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds. *Circulation* 1992; 86: 1206 - 1216

8. Fain ES, Lee JT, Winkle RA: Effects of acute intravenous and chronic oral amiodarone on defibrillation energy requirements. *Am Heart J* 1987; 114: 8 - 17
9. Frame LH: The effect of chronic oral and acute intravenous amiodarone administration on ventricular defibrillation threshold using implanted electrodes in dogs. *PACE* 1989; 12: 339 - 346
10. Gold MR, Foster AH, Shorofsky SR: Effects of an active pectoral-pulse generator shell on defibrillation efficacy with a transvenous lead system. *Am J Cardiol* 1996; 78: 540 - 543
11. Gold MR, Khalighi K, Kavesh NG, Daly B, Peters RW, Shorofsky SR: Clinical predictors of transvenous biphasic defibrillation thresholds. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1623 - 1627
12. Grimm W, Timmann U, Menz V, Hoffmann J, Funck R, Moosdorf R., Maisch B: Simplified implantation of single-lead pectoral cardioverter defibrillators using device-based testing. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4): 503 - 506
13. Haberman RJ, Veltri EP, Mower MM: The effect of amiodarone on defibrillation threshold. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1988; 2: 415 - 423
14. Hook BG, Marchlinski FE: Value of ventricular electrogram recordings in the diagnosis of arrhythmias precipitating electrical device shock therapy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 985 - 990
15. Jung W, Manz M, Pizzulli L, Pfeiffer D, Lüderitz B: Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1023 - 1027

16. Kelly PA, Cannom DS, Garan H, Mirabal GS, Harthorne W, Hurvitz R.J., Vlahakes GJ, Jacobs ML, Ilvento JP, Buckley MJ, Ruskin JN: The automatic implantable cardioverter-defibrillator: efficacy, complications and survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1278 - 1286
17. Kopp DE, Blakeman BP, Kall JG, Olshansky B, Kinder CA, Wilber DJ: Predictors of defibrillation energy requirements with nonepicardial lead systems. *PACE* 1995; 18: 253 - 260
18. Korte T, Jung W, Hügl B, Schneider C, Wolpert C, Schumacher B, Esmailzadeh B, Kirchhoff PG, Lüderitz B: Klinische Erfahrungen mit der pektoralen Defibrillatorimplantation. *Z Kardiologie* 1996; 85: 133 - 139
19. Kuhlkamp V, Dornberger V, Mewis C: Einfluß einer Therapie mit Amiodaron bzw. Sotalol auf die Defibrillationsschwelle für Kammerflimmern bei der Implantation eines ICDs mit transvenöser Elektrode. *Z Kardiologie* 1996; 85: 72 (Abstract)
20. Leitch JW, Yee R, and the Multicenter Pacemaker-Cardioverter-Defibrillator (PCD) Investigators Group: Predictors of defibrillation efficacy in patients undergoing epicardial defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1632 - 1637
21. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML: Termination of malignant ventricular tachyarrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322 – 324

22. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933 - 1940
23. Neuzner J, Pitschner HF, Huth C, Schlepper M: Effect of biphasic waveform pulse on endocardial defibrillation efficacy in humans. *PACE* 1994; 17: 207 - 212
24. Pinski SL, Vanerio G, Castle LW, Morant VA, Simmons TW, Trohman RG, Wilcoff BL, Maloney JD: Patients with a high defibrillation threshold: clinical characteristics, management, and outcome. *Am Heart J* 1991; 122: 89 - 95
25. Raitt MH, Johnson G, Dolack GL, Poole JE, Kudenchuk PJ, Bardy GH: Clinical predictors of the defibrillation threshold with the unipolar implantable defibrillation system. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1576 - 1583
26. Strickberger SA, Brownstein SL, Wilcoff BL, Zinner AJ, for the ResQ Investigators: Clinical predictors of defibrillation energy requirements in patients treated with a nonthoracotomy defibrillator system. *Am Heart J* 1996; 131: 257 - 260
27. Trappe HJ: The modern implantable cardioverter-defibrillator: comparing it to those of the late 1980s. *Am J Cardiol* 1996; 78 (5A): 3 - 8
28. Trappe HJ, Pfitzner P, Wenzlaff P, Fain E, Fieguth HG: First experience with a new nonthoracotomy defibrillation lead system. *Am Heart J* 1996; 132: 599 - 607

29. Troup PJ, Chapman PD, Olinger GN, Kleinman LH: The implanted defibrillator: relation of defibrillating lead configuration and clinical variables to defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6 (6): 1315 – 1321
30. Ujhelyi MR, Schur M, Frede T, Gabel M, Markel ML: Differential effects of lidocaine on defibrillation threshold with monophasic versus biphasic shock waveforms. *Circulation* 1995; 92: 1644 - 1650
31. Yee R, Klein GJ, Thakur RK: Clinical predictors of successful implantable cardioverter defibrillator implantation. *Am Heart J* 1994; 127: 1068 - 1072

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer in Marburg und während der Ausbildung in meinem Praktischen Jahr in Fulda waren die nachfolgenden Damen und Herren, denen ich an dieser Stelle herzlich danke:

Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Beoto, Bien, Berger, Bertallanfy, Daut, Engel, Eschenbach, Feuser, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Göke, Görg C., Görg K., Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Grzeschik, Haas, Habermehl, Happle, Hasilik, Havemann, Hesse, Heubel, Hilgermann, Huffmann, Joseph, Kaffarnik, Kern, Klose, Kleine, Klenk, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lange, Lennartz, Leppek, Lorenz, Maisch, Mennel, Moosdorf, Mueller, Oertel, Peters, Pfab, Schäfer, Podszus, Renschmidt, Riedmiller, Röhn, Rogausch, Rothmund, Schachtschabel, Schmidt, Schnabel, Schulz, Seitz, Seyberth, Siegel, Slenczka, Steiniger, Stinner, Sturm, Vohland, Voigt, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, von Wichert

In Fulda:

Arps, Bohner, Bonzel, Conze, Czernik, Dölp, Draf, Fassbinder, Feldmann, Hofmann, Hertel, Jaspersen, Kälble, Langohr, Rumpf, Söldner, Spätling, Stegmann, Töllner, Wörsdörfer

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. B. Maisch danke ich für die Ermöglichung meiner Promotionsarbeit in der kardiologischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. W. Grimm für die Überlassung der Arbeit und seine zuverlässige Unterstützung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. V. Menz und Dr. med. J.Hoffmann, Fr. B. Kohl sowie Herrn Professor Dr. med. R. Moosdorf und seiner kardiochirurgischen Abteilung für die gute Zusammenarbeit.

Vor allem danke ich meinen Eltern, die mir mit ihrer großzügigen Unterstützung mein Studium und diese Doktorarbeit ermöglicht haben.