

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin der

Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Schrappe

Abteilung für Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

**Akzelerierter idioventrikulären Rhythmus  
bei dilatativer Kardiomyopathie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des

Doktorgrades der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Christina Schmidt**

aus Kassel

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am 10. Oktober 2002

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. R. Arnold

Referent: PD Dr. med. W. Grimm

Correferent: Prof. Dr. med. R. Moosdorf

## **Abkürzungen**

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AIVR	Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
NAVt	Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
NYHA	New York Heart Association
UKG	Echokardiogramm

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Methodik	
2.1 Patienten-Kollektiv	7
2.2 Definition des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus	9
2.3 Auswertung des Langzeit-Elektrokardiogramms	9
2.4 Nachbeobachtung	11
2.5 Statistik	12
3. Ergebnisse	
3.1 Häufigkeit von akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und seine klinischen Charakteristika	13
3.2 Relation zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod	16
3.3 Prognostische Bedeutung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei dilatativer Kardiomyopathie	18
4. Diskussion	23
4.1 Häufigkeit des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei dilatativer Kardiomyopathie	24
4.2 Relation zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod	25
4.3 Prognostische Bedeutung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus	26
5. Zusammenfassung	28
6. Literaturverzeichnis	29
7. Verzeichnis der akademischen Lehrer	36
8. Danksagung	37

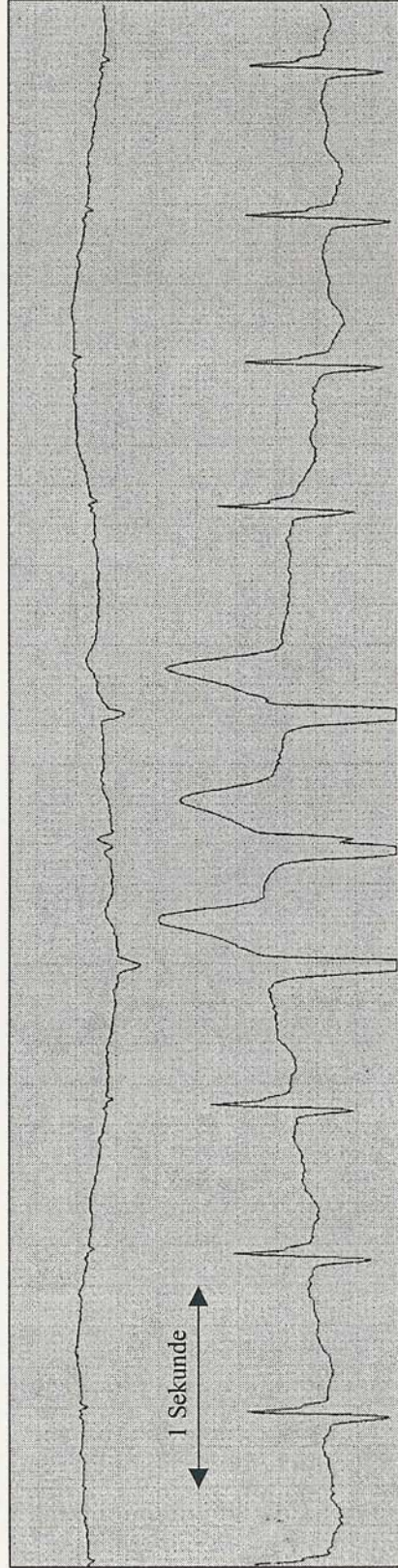
## 1. Einleitung und Fragestellung

Nach epidemiologischen Untersuchungen sterben in der Bundesrepublik Deutschland jedes Jahr ca. 80.000 Personen am plötzlichen Herztod. Neben dem Schweregrad der Herzinsuffizienz bestimmen vor allem lebensbedrohliche Kammertachyarrhythmien die Prognose von Patienten mit Herzerkrankungen. Der größte Teil der am plötzlichen Herztod verstorbenen Patienten hatte eine koronare Herzkrankheit als Grunderkrankung. Aber auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion haben ein hohes Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Etwa 50% der Gesamtmortalität bei dilatativer Kardiomyopathie wird durch Kammertachykardien oder Kammerflimmern und seltener durch Bradyarrhythmien oder durch eine elektromechanische Dissoziation verursacht (13, 23, 29, 39, 48, 49, 51). Heute ist es noch nicht möglich, das Risiko für den plötzlichen Herztod mit ausreichender Sensitivität und Spezifität vorherzusagen. Gesicherte Vorhersageparameter sind bisher nur die Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion sowie anhaltende Kammertachyarrhythmien in der Vorgeschichte. Dies bedingt die Suche nach weiteren Parametern zur Vorhersagbarkeit von lebensbedrohlichen Kammertachyarrhythmien auch zur zielgerichteten Behandlung von betroffenen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, z. B. mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator. Die Kosten für die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators liegen heute bei ca. 30.000 Euro pro Patient. Diese Geräte sind aus diesem Grund nicht in unbeschränkt hoher Zahl implantierbar.

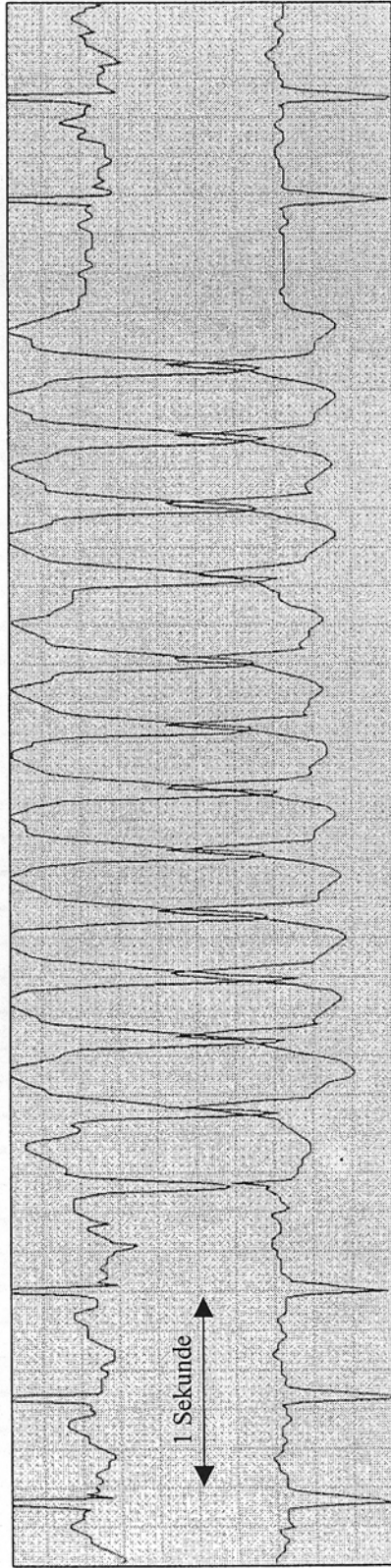
Der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus beschreibt einen ektopen Kammerrhythmus von mindestens drei Schlägen und einer Frequenz, die über der Kammereigenfrequenz von 30-40 Schlägen pro Minute liegt (Abb.1), aber langsamer ist als eine ventrikuläre Tachykardie (Abb.2). Weitere Merkmale sind der Beginn mit einem langen Kopplungsintervall zur letzten Vorhofgetriggerten Kammeraktion und das Ende durch allmähliches Absinken der ektopen Kammerfrequenz oder aber Zunahme der Sinusfrequenz. Da die Frequenz des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus der Vorhoffrequenz sehr ähnlich ist, resultiert häufig beim Kontraktionsablauf eine isorhythmische Dissoziation (Abb.3). Gelegentlich kann jedoch auch eine retrograde 1:1-Vorhoferregung erfolgen (Abb.4). Fusionsschläge sind aufgrund der geringen Abweichung von der atrialen Frequenz häufig. Die Dauer eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus ist in der Regel sehr kurz (Sekunden bis Minuten) und selbstterminierend.

Im Jahre 1910 veröffentlichte Thomas Lewis erstmals das Beispiel eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus (30). Erst 1950 beschrieb Harris (22) diesen ektopten Kammerrhythmus eingehend. Im Rahmen einer zweizeitigen Ligatur des Ramus descendens anterior im Hundeexperiment beobachtete er, dass *„ein ventrikulärer Fokus mit einer dem Sinusknoten nahezu gleichen Frequenz der Erregungsbildung abwechselnd die Vorherrschaft über den Herzrhythmus gewann und verlor“*. Nach 10 bis 20 Schlägen sprang der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus wieder in den Sinusrhythmus zurück. Harris (22) vermerkte, daß es sich wohl um eine benigne Arrhythmie handelte, da AV-Blockierungen und Kammerflimmern nicht häufiger auftraten. Der Veröffentlichung von Harris (22) folgten klinische Beobachtungen, jedoch ohne einheitliche Begriffe zu verwenden. Beispiele sind „idioventrikuläre Tachykardie“(43), „langsame Kammertachykardie“(8), „nicht paroxysmale Kammer-tachykardie“(41) und „akzelerierter isorhythmischer Kammerrhythmus“(32). Marriot und Mendez (31) führten schließlich den heute gebräuchlichen Begriff „akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus“ ein. Beschrieben wurde der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus bereits nach Myokardinfarkt, rheumatischen Herzerkrankungen (1, 14, 32), Myokarditiden (35), hypertensiven Herzerkrankungen (32) sowie nach Digitalis- (3, 4, 14, 32) und Kokainintoxikation (26). Auch Fälle von akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus ohne Nachweis einer strukturellen Grunderkrankung bei Kindern (15) und Erwachsenen (32, 56) wurden veröffentlicht. Im Falle des akuten Herzinfarktes gilt der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus als Marker für die erfolgreiche myokardiale Reperfusion bei Thrombolyse (16, 18, 21, 36). Eine retrospektive Analyse der Daten der CAST-Studie ergab eine erhöhte Mortalität von Postinfarktpatienten, wenn sie einen akzelerierten idioventrikulären Rhythmus mit Frequenzen zwischen 100 und 120 pro Minute aufwiesen, während das Auftreten dieses Rhythmus mit Frequenzen unter 100 pro Minute im Langzeit-EKG keine unterschiedliche Mortalität in Placebo- und Behandlungsgruppe zeigte (11). Einige Studien beschreiben bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine prognostische Bedeutung von nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien (7, 10, 12, 17, 24, 25, 33, 37, 40, 44, 52, 53, 54, 55). Über die Häufigkeit von akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und seine klinische Bedeutung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gibt es bislang jedoch keine Untersuchungen. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, die Häufigkeit von akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus sowie seine prognostische Bedeutung bei einer relativ großen Patientenzahl mit dilatativer Kardiomyopathie zu untersuchen.

**Abb. 1:** Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus von 3 Schlägen Dauer mit einer Frequenz von 94/min bei einer Sinusfrequenz von 80/min (Langzeit-EKG-Aufzeichnung mit zwei simultanen Kanälen)

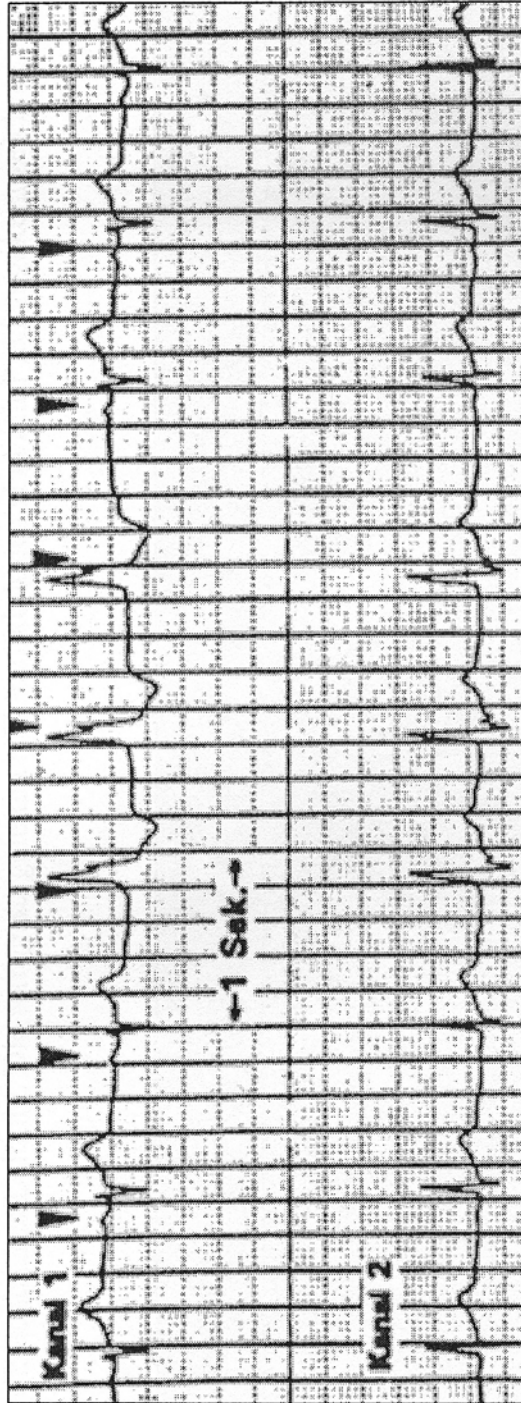


**Abb. 2:** Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie von 13 Schlägen mit einer Frequenz von 171/min bei einem Sinusrhythmus von 111/min

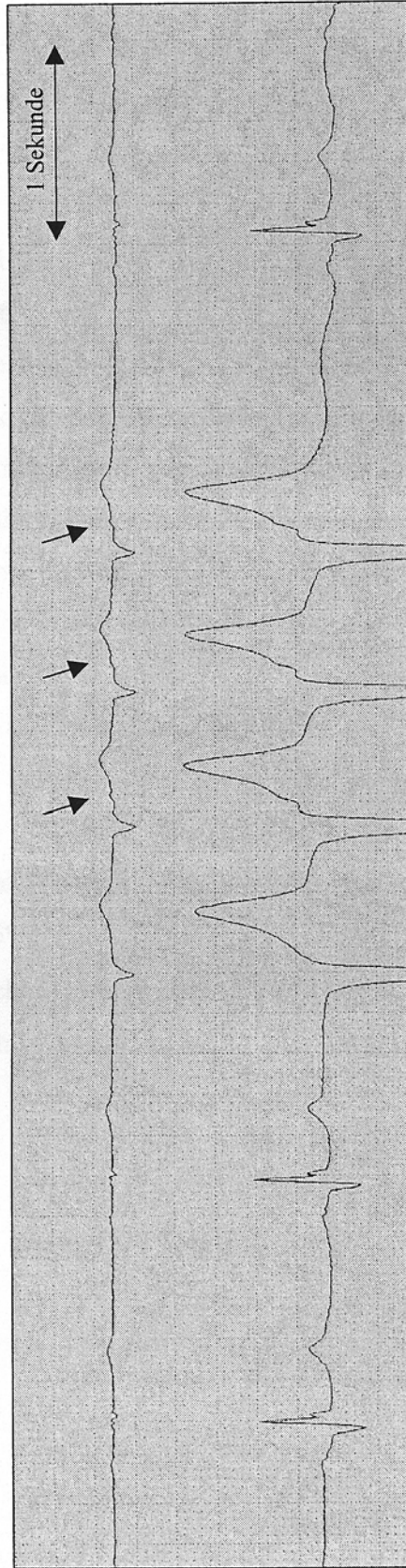




**Abb. 3:** Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus von 3 Schlägen Dauer (Frequenz 74/min) mit kurzzeitigem Auftreten einer AV-Dissoziation (die p-Wellen sind mit Pfeilen gekennzeichnet)



**Abb. 4:** Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus (Frequenz 86/min bei einer Sinusfrequenz von 50/min) mit 1:1 ventrikuloatrialen Leitung. Die retrograd geleiteten Vorhofaktionen sind mit Pfeilen gekennzeichnet.



## **2. Methodik**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Zwischen Dezember 1992 und Juni 1997 wurden 202 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und einem Alter von 16 bis 70 in diese Studie prospektiv eingeschlossen. Alle Patienten wurden vor Einschluß in diese Verlaufsbeobachtung vollständig mit nichtinvasiven und invasiven kardiologischen Methoden untersucht. Hierzu gehörten neben der ausführlichen kardiologischen Anamnese ein Langzeit-EKG, ein 12-Kanal-EKG, eine Echokardiographie (UKG), ein signalverstärktes EKG sowie eine Herzkatheter-Untersuchung mit koronarer Angiographie und Lävokardiographie bei allen Patienten. Zusätzlich wurde eine Myokardbiopsie bei 186 Patienten entnommen. Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurden in diese Studie aufgenommen, wenn sie folgende Einschlußkriterien erfüllten:

- 1) linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Echokardiogramm und / oder der Herzkatheteruntersuchung  $\leq 45\%$
- 2) linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)  $\geq 56$  mm
- 3) kein Anhalt für eine spezifische Kardiomyopathie wie ischämische, hypertensive, entzündliche metabolische und valvuläre Kardiomyopathie

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien:

- 1) Patienten im NYHA-Stadium IV
- 2) anhaltende ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern in der Anamnese oder unklare Synkopen in den letzten zwölf Monaten
- 3) Einnahme von Klasse-I- oder Klasse-III-Antiarrhythmika oder Amiodaron in den letzten sechs Monaten
- 4) gleichzeitig bestehende koronare Herzerkrankung (mehr als 50% Stenose in einem Herzkranzgefäß in der Angiographie oder ein durchgemachter Myokardinfarkt)
- 5) systemischer arterieller Hypertonus
- 6) Nachweis einer Myokarditis in der Myokardbiopsie
- 7) Herzschrittmacher
- 8) Alkohol- oder Drogenabusus
- 9) Leberzirrhose, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ I, maligne Erkrankungen und Systemerkrankungen einschließlich Kollagenosen und Vaskulitiden

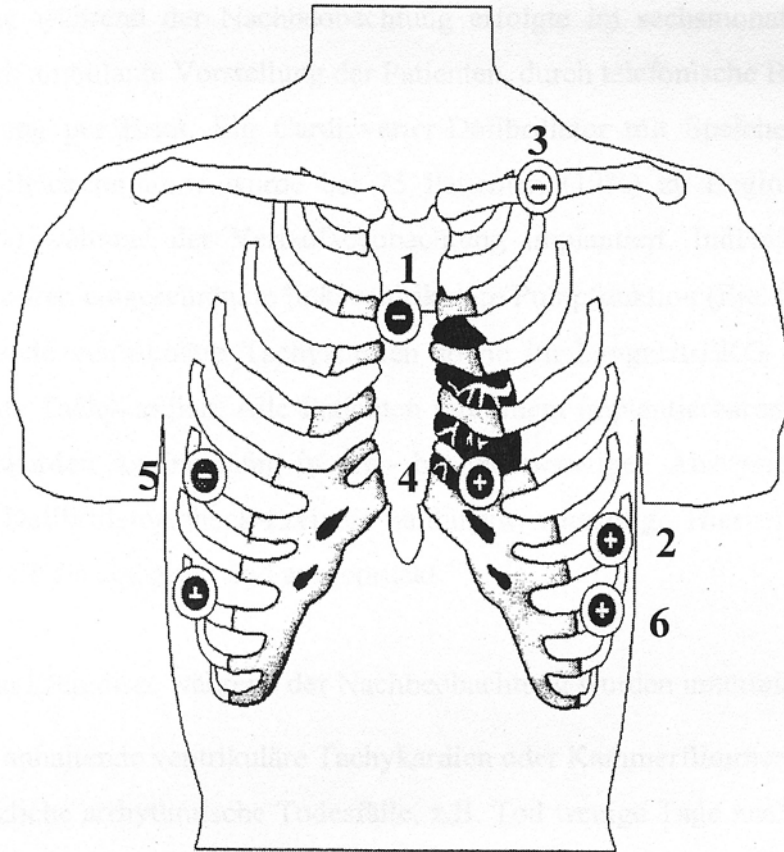
## **2.2 Definition des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus**

Als akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus wurde für die vorliegende Studie jeder ektope Kammerrhythmus mit mindestens drei konsekutiven Schlägen definiert, deren Frequenz über dem Kammereigenrhythmus von 40 Schlägen pro Minute lagen, aber unterhalb der Frequenzgrenze von Kammertachykardien von 120 Schlägen pro Minute (57).

## **2.3 Auswertung des Langzeit-Elektrokardiogramms**

Die Daten zu akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus, ventrikulären Extrasystolen und nichtanhaltenden Kammertachykardien wurden mittels Langzeit-EKG gewonnen. Die Aufnahmedauer lag bei mindestens 20 Stunden. Mit zwei Kanälen wurden 125 der EKGs aufgezeichnet, 77 Patienten erhielten ein Aufnahmegerät mit drei Kanälen. Während der Langzeit-EKG-Messung erhielt keiner der Studienpatienten Antiarrhythmika der Klassen I und III. Die Positionierung der EKG-Elektroden war standardisiert (Abb.5). Zur Vermeidung von Artefakten wurden die Elektrodenkabel in Schlaufen am Körper befestigt. Den Patienten wurde außerdem erklärt, daß die Elektroden in der Position nicht zu verändern und möglichst wenig zu irritieren seien. Weiterhin sollten die Patienten eventuell bemerktes „Herzstolpern“ oder ähnliche Ereignisse durch Drücken eines Schalters am Aufnahmegerät kennzeichnen. Die Auswertung geschah mit dem Computerprogramm Oxford Exell II (Oxford Instruments, Abington, Großbritannien). Außerdem wurde der Ausschrieb noch einmal per Hand kontrolliert und die Daten zu akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus, ventrikulären Extrasystolen und Kammertachykardien überprüft.

**Abb. 5: Standardableitungen für das (2- oder 3-Kanal)  
Langzeit-EKG**



Kanal 1: 1 Auf dem oberen Ende des Brustbeins  
2 Auf dem 7. Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie

Kanal 2: 3 Links auf dem Schlüsselbein  
4 In Höhe der Brustbeinspitze auf dem 5. Rippenbogen

Kanal 3: 5 Rechts auf dem 6. Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie  
6 Links auf dem 8. Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie

## 2.5 Nachbeobachtung

Alle Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurden über  $32 \pm 15$  Monate prospektiv nachbeobachtet, beginnend mit dem Datum des Langzeit-EKGs. Die Datenerhebung während der Nachbeobachtung erfolgte im sechsmonatigen Abstand entweder durch ambulante Vorstellung der Patienten, durch telefonische Befragung oder durch Befragung per Brief. Ein Cardioverter-Defibrillator mit Speicherkapazität für auftretende Schockereignisse wurde bei 25 Patienten (12%) zu Beginn und bei 12 Patienten (6%) während der Verlaufsbeobachtung implantiert. Indikationen für die Implantation waren eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$ ), anhaltende ventrikuläre Tachykardien sowie im Langzeit-EKG dokumentierte nichtanhaltende Tachykardien. Alle Patienten mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator wurden routinemäßig in drei- bis viermonatigen Abständen oder sofort nach einem Defibrillatorschock-Ereignis ambulant vorstellig. Hierbei wurden alle gespeicherten EKGs abgefragt und ausgedruckt.

Arrhythmische Ereignisse während der Nachbeobachtung wurden unterteilt in:

- spontane anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern
- nichtplötzliche arrhythmische Todesfälle, z.B. Tod wenige Tage nach erfolgreicher Reanimation bei Kammertachykardien oder Kammerflimmern
- Defibrillator-Schocks zur Terminierung von spontanen ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern
- plötzlicher Herztod, definiert als Tod innerhalb einer Stunde nach Auftreten der ersten kardialen Symptome, oder unerwarteter Tod während des Schlafes

## 2.4 Statistik

Alle Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mit statistischen Standardtests für kategorische und kontinuierliche normalverteilte Variablen untersucht. Das SAS Software Computerprogramm (SAS Institute, Cary, N. C.) wurde für alle Analysen verwendet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne akzelerierten idioventrikulären Rhythmus sowie Patienten mit und ohne nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG wurde mittels Kaplan-Meier abgeschätzt und mit dem log-rank-Test verglichen. Bei Patienten mit Herztransplantation endete die Nachbeobachtungsdauer zum Zeitpunkt der Transplantation.



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Häufigkeit von akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und seine klinischen Charakteristika**

Die klinischen Merkmale aller 202 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Alle Patienten konnten bei Studieneintritt den NYHA-Klassen I – III zugeordnet werden. 184 Patienten (91%) wurden mit ACE-Hemmern behandelt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder Zustand nach erfolgreicher Reanimation in der Vorgeschichte. Kein Patient nahm zu Studienbeginn Antiarrhythmika der Klassen I und III ein. Im Langzeit-EKG hatten 16 Patienten (8%) einen akzelerierten idioventrikulären Rhythmus (Abb.1-3) und 70 Patienten (35%) nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien (Abb.4), 99 Patienten (49%) zeigten mehr als 10 ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde.

Die Relation zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und klinischen Charakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Es zeigt sich eine Tendenz zu höherer Inzidenz des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei Männern und bei Patienten mit Diuretika bei Studieneintritt.

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 202 DCM-Patienten**

<b>Alter (Jahre)</b>	50 ± 13
Bereich	16 – 70
<b>Frauen/Männer</b>	41/161
<b>New York Heart Association Klasse (NYHA)</b>	
NYHA-Klasse I	28 (14%)
NYHA-Klasse II	90 (45%)
NYHA-Klasse III	84 (41%)
NYHA-Klasse IV	0 (0%)
<b>Echokardiographie</b>	
LV Ejektionsfraktion (%)	30 ± 10
Bereich	10 – 45
LVEDD (mm)	69 ± 9
Bereich	57 – 102
LVEDD/KÖF (mm/m <sup>2</sup> )	35 ± 5
Bereich	25 – 54
<b>Medikation bei Studieneintritt</b>	
Digoxin	175 (87%)
Diuretika	166 (82%)
ACE-Hemmer	184 (91%)
β-Blocker	18 (9%)
Kalzium-Antagonisten	13 (6%)
Carvedilol	9 (4%)
Klasse-I- oder Klasse-III-Antiarrhythmika	0 (0%)
<b>12-Kanal-EKG</b>	
Rechtsschenkelblock	4 (2%)
Linksschenkelblock	55 (27%)
Vorhofflimmern	28 (14%)
<b>24-Stunden-EKG</b>	
AIVR ≤ 120 Schläge/min	16 (8%)
Ventrikuläre Extrasystolen (≥ 10/Stunde)	99 (49%)
Nichtanhaltende VT	70 (35%)
Zahl der Schläge	7 ± 4
Bereich	3 – 21
Frequenz	163 ± 26
Bereich	126 – 240

DCM = Dilatative Kardiomyopathie, LV = Linksventrikulär, LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, KÖF = Körperoberfläche, ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, EKG = Elektrokardiogramm, AIVR = Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus, VT = Ventrikuläre Tachykardie

**Tabelle 2: Häufigkeit und klinische Charakteristika des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus**

**Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus ( $\leq 120/\text{min}$ )**

	<b>Ja(%)</b>	<b>Nein(%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zahl der Patienten</b>	16 (8)	186 (92)	
Männer	15 (94)	146 (78)	0,14
Alter (Jahre)	52 $\pm$ 15	49 $\pm$ 13	0,56
<b>NYHA-Klasse</b>			0,90
NYHA I	2 (13)	26 (14)	
NYHA II	8 (50)	82 (44)	
NYHA III	6 (37)	78 (42)	
<b>Medikation bei Studienbeginn</b>			
Digitalis	15 (94)	160 (86)	0,38
ACE-Hemmer	15 (94)	169 (91)	0,69
Diuretika	16 (100)	150 (81)	0,05
$\beta$ -Blocker	2 (13)	16 (9)	0,59
Carvedilol	1 (6)	8 (4)	0,72
Kalziumantagonisten	0 (0)	13 (7)	0,27
<b>Antiarrhythmika während der Nachbeobachtung</b>			
$\beta$ -Blocker	1 (6)	16 (9)	0,75
Carvedilol	2 (13)	25 (13)	0,92
Klasse-I-Antiarrhythmika	0 (0)	5 (3)	0,51
D,l-Sotalol	0 (0)	18 (10)	0,19
Amiodaron	4 (25)	31 (17)	0,39

NYHA = New York Heart Association, ACE = Angiotensin-Converting-Enzym

### **3.2 Relation zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod**

Der Zusammenhang zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod ist in Tabelle 3 zusammengefaßt. Eine höhere Inzidenz an ventrikulären Extrasystolen und nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien im 24-Stunden-EKG fand sich bei Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus. Von diesen Patienten hatten 13 Personen ventrikuläre Extrasystolen (81%). Im restlichen Kollektiv wiesen 85 Patienten (46%) ventrikuläre Extrasystolen im 24-Stunden-EKG auf ( $p = 0,01$ ). Salven waren bei 13 Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG zu finden (81%). In der anderen Gruppe hatten 57 Patienten (31%) diese Rhythmusstörung ( $p < 0,01$ ). In dem 12-Kanal-EKG war aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern, Links- und Rechtsschenkelblock und dem akzelerierten idioventrikulären Rhythmus zu erkennen. Die Echokardiographie zeigte bei Patienten mit akzelerierten idioventrikulären Rhythmus eine etwas niedrigere Ejektionsfraktion als bei Patienten ohne akzelerierten idioventrikulären Rhythmus, wobei dieser Unterschied jedoch bei der untersuchten Patientenzahl statistisch nicht signifikant war ( $27\% \pm 11\%$  versus  $31\% \pm 10\%$ ,  $p = 0,24$ ).

**Table 3: Relation zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und anderen potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod**

**Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus ( $\leq 120/\text{min}$ )**

	<b>Ja (%)</b>	<b>Nein (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zahl der Patienten</b>	16 (8)	186 (92)	
<b>12-Kanal-EKG</b>			
Vorhofflimmern	2 (13)	26 (14)	0,87
Rechtsschenkelblock	0 (0)	4 (2)	0,69
Linksschenkelblock	3 (19)	52 (28)	0,47
<b>24-Stunden-Holter-EKG</b>			
$\geq 10$ VES/Stunde	13 (81)	85 (46)	0,01
Nichtanhaltende VT	13 (81)	57 (31)	<0,01
<b>Echokardiographie</b>			
LV-EF (%)	$27 \pm 11$	$31 \pm 10$	0,24
LV-EF $\leq 30\%$	11 (69)	103 (55)	0,29
LVEDD (mm)	$70 \pm 10$	$69 \pm 9$	0,85
LVEDD/KÖF ( $\text{mm}/\text{m}^2$ )	$35 \pm 5$	$35 \pm 6$	0,92

EKG = Elektrokardiogramm, VES = Ventrikuläre Extrasystolen, VT = Ventrikuläre Tachykardie, LV-EF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, KÖF = Körperoberfläche

### **3.3 Prognostische Bedeutung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei dilatativer Kardiomyopathie**

Die Beziehungen des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus zur prognostischen Bedeutung bei dilatativer Kardiomyopathie sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Es zeigte sich keine signifikant höhere Inzidenz von arrhythmischen Ereignissen bei Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus ( $p = 0,22$ ), auch das transplantationsfreie Überleben dieser Patienten war nicht signifikant erniedrigt ( $p = 0,47$ ). Während der Nachbeobachtung von  $32 \pm 15$  Monaten traten arrhythmische Ereignisse bei 32 von 202 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie auf (16%). Diese Ereignisse waren in 15 Fällen anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern und bei 17 Patienten der plötzliche Herztod. Hier konnten bei 10 der 37 Patienten mit Defibrillator ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern dokumentiert werden. Insgesamt 38 Patienten (19%) starben in der Zeit der Nachbeobachtung, 8 Patienten (4%) wurde  $25 \pm 14$  Monate nach Studieneintritt ein Spenderherz implantiert. Tabelle 5 vergleicht Patientengruppen mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus einer Frequenz unter 100/min, Patientengruppen mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus einer Frequenz von 100 bis 120/min und drittens Patienten mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien. Nur bei den Patienten mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien fand sich eine erhöhte Inzidenz von arrhythmischen Ereignissen ( $p < 0,01$ ) sowie eine niedrigere Inzidenz an transplantationsfreiem Überleben ( $p = 0,02$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten arrhythmischer Ereignisse sowie das transplantationsfreie Überleben für Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus verglichen mit Patienten ohne akzelerierten idioventrikulären Rhythmus sind in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

**Tabelle 4: Prognostische Bedeutung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus**

**Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus (  $\leq$  120/min)**

	<b>Ja (%)</b>	<b>Nein (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zahl der Patienten</b>	16 (8)	186 (92)	
<b>Arrhythmische Ereignisse</b>	4 (25)	28 (15)	0,30
ICD-Schock bei VT/VF	3	7	
Erfolgreiche Reanimation			
Nach Kammerflimmern	0	2	
Plötzlicher Herztod	1	16	
Arrhythmischer Herztod	0	3	
<b>Transplantationsfreies Überleben</b>	11 (69)	145 (78)	0,41
Herztransplantation	2	6	
Plötzlicher Herztod	1	16	
Arrhythmischer Herztod	0	3	
Nichtarrhythmischer Herztod	2	14	
Sepsis, Karzinom	0	2	

ICD = Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, VT = Ventrikuläre Tachykardie, VF = Ventrikuläre Fibrillation

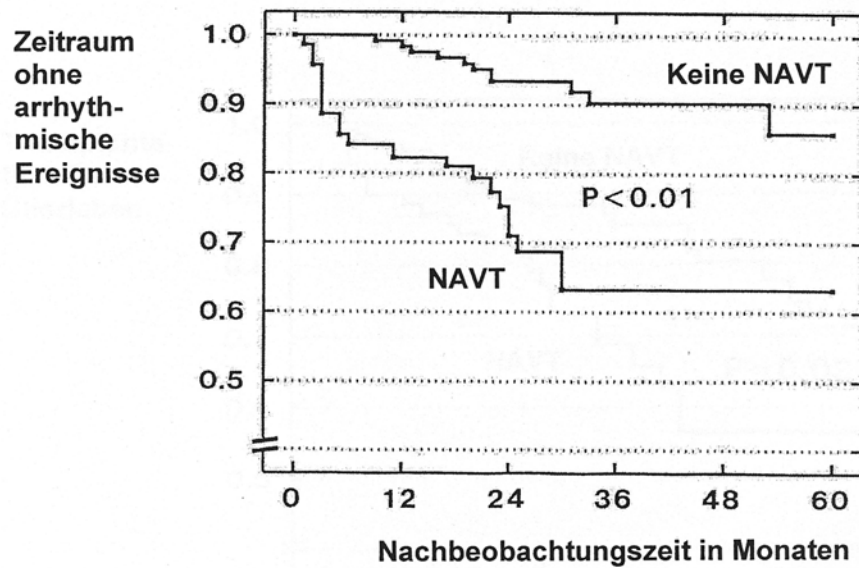
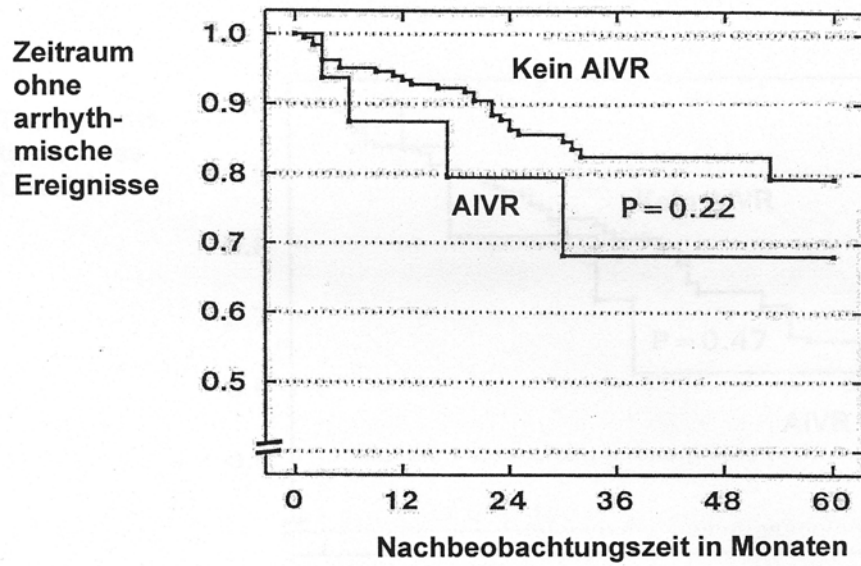
**Tabelle 5: Vergleich von Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und Patienten mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien**

	Arrhythmisches Ereignis			Transplantationsfreies Überleben		
	Ja(%)	Nein(%)	p-Wert	Ja(%)	Nein(%)	p-Wert
<b>Zahl der Patienten</b>	32 (16)	170 (84)		156 (77)	46 (23)	
<b>24-Stunden-EKG</b>						
AIVR ( <100/min )	2 (6)	7 (4)	0,54	6 (4)	3 (7)	0,68
AIVR(100-120/min)	2 (6)	7 (4)	0,54	6 (4)	3 (7)	0,68
AIVR ( ≤120/min )	4 (13)	12 (7)	0,30	11 (7)	5 (11)	0,40
Nichtanhaltende VT	21 (66)	49 (29)	0,0001	47 (30)	23 (50)	0,02

EKG = Elektrokardiogramm, AIVR = Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus

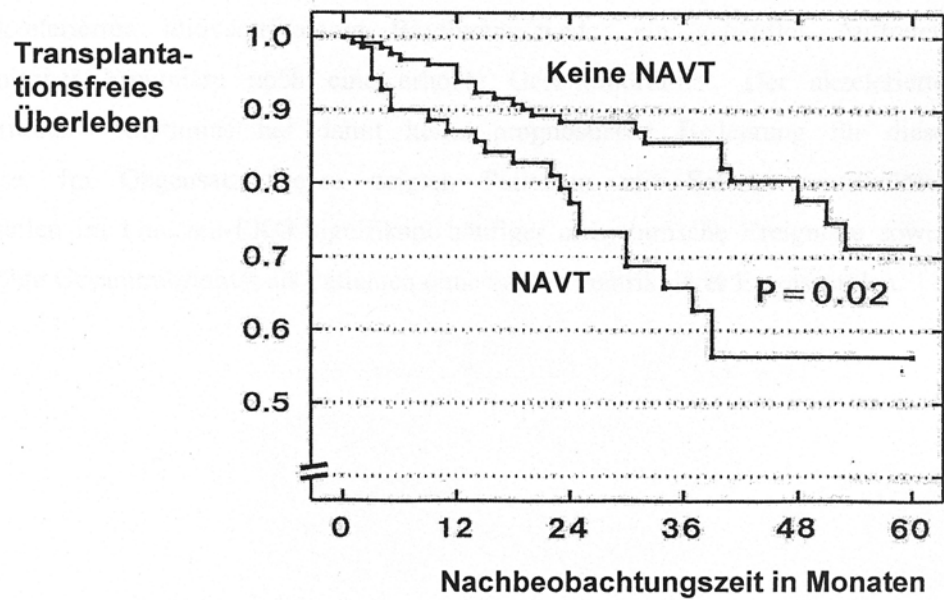
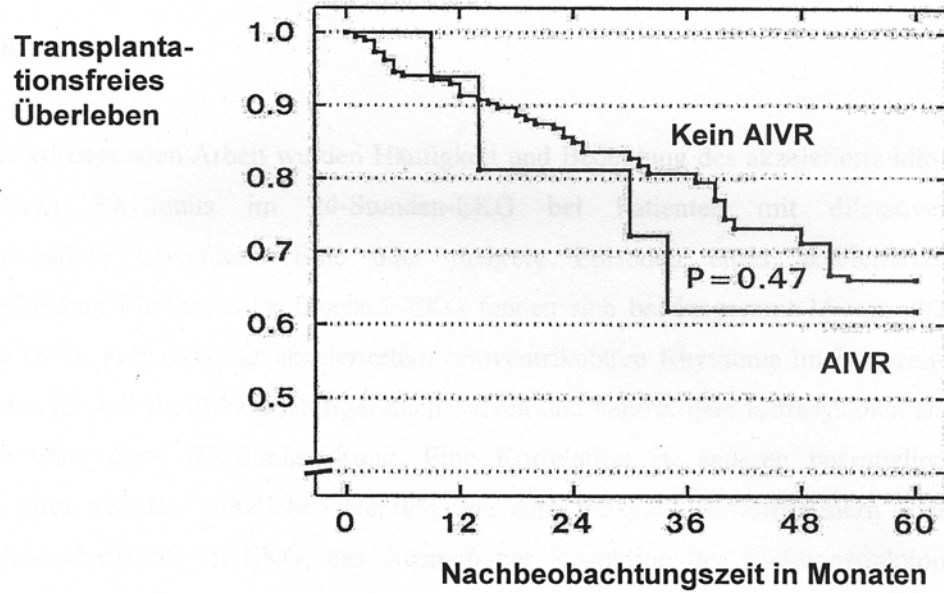


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve – Arrhythmische Ereignisse



AIVR = Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus, NAVT = Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie

**Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve – Transplantationsfreies Überleben**



AIVR = Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus, NAVT = Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Häufigkeit und Bedeutung des akzelerierte idioventrikulären Rhythmus im 24-Stunden-EKG bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Eine oder mehrere Episoden eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG fanden sich bei insgesamt 16 von 202 Patienten (8%). Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG hatten hierbei signifikant häufiger auch Salven und ventrikuläre Extrasystolen als Patienten ohne diese Rhythmusstörung. Eine Korrelation zu anderen potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder Schenkelblockierungen im EKG, das Ausmaß der Reduktion der Ejektionsfraktion sowie die Größe des linken Ventrikels im Elektrokardiogramm bestand nicht. Im prospektiven Verlauf von insgesamt  $32 \pm 10$  Monaten fand sich bei Patienten mit akzelerierten idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG verglichen mit Patienten ohne akzelerierten idioventrikulären Rhythmus weder ein gehäuftes Auftreten arrhythmischer Ereignisse noch eine erhöhte Gesamtmortalität. Der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus hat damit keine prognostische Bedeutung für diese Ereignisse. Im Gegensatz hierzu zeigten Patienten mit Salven ventrikulärer Extrasystolen im Langzeit-EKG signifikant häufiger arrhythmische Ereignisse sowie eine erhöhte Gesamtmortalität als Patienten ohne Salven ventrikulärer Extrasystolen.

#### **4.1 Häufigkeit des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei dilatativer Kardiomyopathie**

Mit dieser Arbeit wurden erstmals prospektiv in einem großen Patientenkollektiv Häufigkeit und Pathomechanismus des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, wurde in verschiedenen Studien eine Inzidenz des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus von 9% bis 46% festgestellt. Eine zunächst vermutete höhere Inzidenz bei Hinterwandinfarkten (36, 50) hat sich in neueren Studien mit größeren Patientenzahlen nicht bestätigt. Die Inzidenz eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus bei Myokardinfarkt ist sowohl von der Infarktlokalisierung (16, 18, 28, 46) als auch von der Infarktgröße (18, 36) unabhängig. Der Grund für die unterschiedlich hohen Inzidenzen bei beiden Herzerkrankungen liegt möglicherweise im unterschiedlichen Schädigungsmuster und der Schädigungs-dauer des Herzmuskels. Bei koronarer Herzkrankheit besteht das arrhythmogene Substrat aus Randgewebe der infarzierten Zonen. Bei dilatativer Kardiomyopathie ist der Herzmuskel in der Regel mehr oder weniger diffus mit interstitieller Fibrose durchsetzt.

Die Entstehung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus im Ventrikel konnte erstmals Gallagher (14) nachweisen, indem er diesen Rhythmus bei vier Patienten mittels His-Bündel-EKG ableitete. Die in Tabelle 2 aufgeführten Charakteristika sprechen am ehesten für einen abnormen ektopen Kammerfokus mit gesteigerter Spontandepolarisation in Phase 4 des Aktionspotentials (58). Diese Hypothese wird gestützt von Untersuchungen von Waxman (56) und Lerman (27), die nach Vagusstimulation und antiadrenerger Behandlung mit Adenosin eine Frequenzsenkung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus beobachteten. Auch bei transvenöser Katheterablation von Kammertachykardien treten mitunter akzelerierte idioventrikuläre Rhythmen auf, wahrscheinlich auch aufgrund des oben genannten Pathomechanismus im Randnekrosenbereich (20). Möglicherweise kommt die gleiche Automatie eines ektopen Kammerfokus im Bereich kleinster Herzmuskelnekrosen beim gelegentlichen Auftreten von akzelerierten idioventrikulären Rhythmen nach Kardioversion und Defibrillation vor.

Wahrscheinlich gibt es keinen einheitlichen Pathomechanismus des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus. Eine weitere Hypothese zur Erklärung der Entstehung dieser Rhythmusstörung ist eine abnorm gesteigerte intrazelluläre Kalziumfreisetzung und damit verbundene frühe oder späte Nachpotentiale des Aktionspotentials. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Untersuchungen von Sclarowsky (45). Dieser beobachtete nach Gabe eines Kalziumantagonisten (Verapamil) eine Senkung der Frequenz des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus und teilweise eine Wiedereinstellung des Sinusrhythmus. Ein Wiedereintrittsmechanismus als pathogenetische Ursache des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus ist aufgrund des allmählichen Beginns und Endes dieser Rhythmusstörung und aufgrund der fehlenden Induzierbarkeit und Termination bei Kammerstimulation nicht wahrscheinlich. Auch bei Patienten, die sowohl akzelerierten idioventrikulären Rhythmus als auch ventrikuläre Tachykardien aufwiesen, war dies auf keinen pathogenetischen Zusammenhang zurückzuführen (1, 9, 14, 15, 16, 26, 28, 32, 34, 35, 50, 56).

#### **4.2 Relation zwischen akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod**

Bei der Auswertung der Langzeit-EKGs zeigte sich, dass 13 (81%) der Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus außerdem Salven und mehr als zehn ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde im Langzeit-EKG aufwiesen. Dies stimmt überein mit der Studie von Denes (11), der bei Patienten nach Myokardinfarkt den engen Zusammenhang von akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus und nichtanhaltenden Kammertachykardien zeigte. 42% seiner Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus hatten auch Salven im EKG. Seine Analyse zeigte im Bezug auf die ventrikulären Extrasystolen, dass die drei Kollektive der Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus, ventrikulären Extrasystolen sowie mit beiden Rhythmusstörungen keine unterschiedliche Prognose in der Nachbeobachtung hatten.

### 4.3 Prognostische Bedeutung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Hinweis auf eine schlechtere Prognose der dilatativen Kardiomyopathie bei Vorliegen eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus gefunden werden. Arrhythmische Ereignisse traten bei den Patienten mit dieser Rhythmusstörung nicht signifikant häufiger auf als in der Gruppe ohne akzelerierten idioventrikulären Rhythmus ( $p = 0,22$ ). Die Überlebenszeit der Personen mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus war nicht niedriger als im restlichen Patientengut. In den beiden Gruppen mit und ohne arrhythmischem Ereignis ist der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus proportional fast gleich vertreten. Patienten mit Salven ventrikulärer Extrasystolen zeigten aber wesentlich häufiger arrhythmische Ereignisse im Verlauf als Patienten ohne Salven ventrikulärer Extrasystolen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Zahlen aus mehreren Studien zur Prognose von nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien und akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus bei Postinfarkt-Patienten. Während das Auftreten von Salven in den ersten Wochen nach einem Myokardinfarkt mit einer schlechten Prognose einhergeht (4, 5, 6, 42), zeigt das Auftreten des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus nach Herzinfarkt in Studien weder eine gesteigerte Mortalität (11, 16, 46) noch eine erhöhte Inzidenz für arrhythmische Ereignisse wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern (9, 16, 18, 19, 28, 34, 36, 38, 46, 47, 50). Allerdings zeigte sich in der Studie von Denes (11) zum akzelerierten idioventrikulären Rhythmus nach Myokardinfarkt eine signifikant schlechtere Prognose bei Patienten mit einem akzelerierten idioventrikulären Rhythmus mit einer Frequenz von 100/min bis 120/min. Er empfahl daher, zwischen akzelerierten idioventrikulären Rhythmen einerseits unter 100/min und andererseits von 100/min bis 120/min in der Risikostratifizierung zu unterscheiden. Andere Studien bestätigen seine Ergebnisse nicht. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Verlaufsbeobachtung konnten wir die angeblich schlechtere Prognose für Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus mit Frequenzen von 100/min – 120/min für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nicht bestätigen. Darüber hinaus war die Studie von Denes und Mitarbeitern retrospektiv angelegt, wohingegen unsere Untersuchung prospektiv durchgeführt wurde. Außerdem wurde in der Studie von Denes das Ausmaß der linksventrikulären Pumpfunktionseinschränkung nicht in die Auswertung mit einbezogen

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten vorangegangene Studien eine prognostische Bedeutung der nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien bei dilatativer Kardiomyopathie. Der positive prädiktive Wert für arrhythmische Ereignisse lag bei 30 – 52% (24, 37, 40, 44, 53). Andere Untersucher sahen hierin keine sinnvolle Bedeutung zur Risikostratifikation bei einem positiven prädiktiven Wert unter 20% (7, 10, 17, 25, 52, 54, 55). Die abweichenden Ergebnisse der verschiedenen Studien sind möglicherweise durch die unterschiedliche Studiengestaltung zu erklären. Einige Untersucher schlossen Patienten mit einer Anamnese von Kammertachykardien und Kammerflimmern, Patienten der NYHA-Klasse IV und Patienten mit Medikation von Antiarrhythmika, einschließlich Amiodaron, ein. Durch andere Untersucher wurden Patienten mit diesen klinischen Charakteristika ausgeschlossen. Dies trifft auf die vorliegende Studie ebenfalls zu. Hinzuzufügen ist, daß einige Studien eine kleine Patientenpopulation und nur wenige arrhythmische Ereignisse in der Nachbeobachtungszeit aufwiesen (17, 25, 37, 54).

Da der akzelerierte idioventrikuläre Rhythmus weder mit einem höheren Auftreten arrhythmischer Ereignisse noch mit einer höheren Gesamtmortalität sowie der Notwendigkeit zur Herztransplantation einhergeht und die Episoden dieser Rhythmusstörung so gut wie immer toleriert werden, ist eine Therapie dieser benignen Rhythmusstörung nicht indiziert. Darüber hinaus müssen die potentiellen Nebenwirkungen der Antiarrhythmika wie lebensbedrohliche Proarrhythmien und die negative Inotropie vieler dieser Substanzen mit der Ausnahme von Amiodaron berücksichtigt werden. Auch die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators ist bei Auftreten eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus nicht indiziert. Aufgrund der Benignität des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus für die Prognose muß er bei der Therapieplanung von nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien unterschieden werden, um eine unnötige Behandlung zu vermeiden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Inzidenz und Bedeutung des akzelerierten idioventrikulären Rhythmus im 24-Stunden-EKG bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Eine oder mehrere Episoden eines akzelerierten idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG fanden sich bei insgesamt 16 von 202 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (8%). Patienten mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG hatten hierbei signifikant häufiger auch Salven und ventrikuläre Extrasystolen als Patienten ohne diese Rhythmusstörung. Eine Korrelation zu anderen potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod wie Vorhofflimmern oder Schenkelblockierungen im EKG, das Ausmaß der Reduktion der Ejektionsfraktion sowie die Größe des linken Ventrikels im Elektrokardiogramm bestand nicht.

Im prospektiven Verlauf von insgesamt  $32 \pm 10$  Monaten fand sich bei Patienten mit akzelerierten idioventrikulären Rhythmus im Langzeit-EKG weder ein gehäuftes Auftreten arrhythmischer Ereignisse noch eine erhöhte Gesamtmortalität. Im Gegensatz hierzu waren bei Patienten mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG arrhythmische Ereignisse häufiger sowie die Gesamtmortalität in der Nachbeobachtungszeit erhöht.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Abreu P, Fernandes A, Ventosa A: Unsustained ventricular tachycardia and accelerated idioventricular rhythm - clinical and electrocardiographic features. *Rev Port Cardiol* (1992) 11:641-6
2. Basu D, Scheinman M: Sustained accelerated idioventricular rhythm. *Am Heart J* (1975) 89:227-231.
3. Bigger JT Jr: Digitalis toxicity. *J Clin Pharmacol* (1985) 25:514-521.
4. Bigger JT, Sahar DI: Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* (1987) 59:2E-9E.
5. Bigger JT, Weld FM, Rolnitzky LM: Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected with ambulatory electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* (1981) 48:815-823.
6. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM: The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* (1984) 69:250-258.
7. Brembilla-Perrot B, Donetti J, Terrier de la Chaise A, Sadoul N, Aliot E, Juillere Y: Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* (1991) 121:1124-31
8. Castellanos A, Lemberg L, Arcebal A: Mechanisms of slow ventricular tachycardias in acute myocardial infarction. *Dis Chest* (1969) 46:470-476.

9. Cercek B, Lew AS, Laramée P, Shaw PK, Peter TC, Ganz W: Time course and characteristics of ventricular arrhythmias after reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* (1987) 60:214-218.
10. DeMaria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F: Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. *Am J Cardiol* (1992) 69: 1451-57.
11. Denes P, Gillis AM, Pawitan J, Kammerling JM, Wilhelmsen L, Salerno DM, and the CAST-Investigators: Prevalence, characteristics and significance of ventricular premature complexes and ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recording in the cardiac arrhythmia suppression trial. *Am J Cardiol* (1991) 68:887-896.
12. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G: Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure – independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* (1996) 94:3198-203.
13. Fuster V, Gersh BJ, Guilani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1981) 47:525-531
14. Gallagher JJ, Damato AN, Lau SH: Electrophysiologic studies during accelerated idioventricular rhythms. *Circulation* (1971) 44:671-677.
15. Gaum WE, Biancaniello T, Kaplan S: Accelerated ventricular rhythm in childhood. *Am J Cardiol* (1979) 43:162-164.
16. Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinski P, Maroko PR: Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* (1983) 105:26-31.

17. Gonska BD, Bethke KP, Figulla HR, Kreuzer H: Occurrence and clinical significance of endocardial late potentials and fractionations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* (1988) 59:39-46.
18. Gorgels APM, Vos MA, Letsch IS, Verschuuren EA, Bär FWHM, Janssen JHA, Wellens HJJ: Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* (1988) 61:231-235.
19. Gressin V, Louvard Y, Pezzano M, Lardoux H: Holter recording of ventricular arrhythmias during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* (1992) 69:152-159.
20. Grimm W, Hoffmann J, Maisch B: Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus. *Z Kardiol* (1994) 83:898-907.
21. Grimm W, Marchlinski FE: Accelerated idioventricular rhythm, bidirectional ventricular tachycardia. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 2<sup>nd</sup> edition, WB Saunders Co., Philadelphia, (1995) 920-26.
22. Harris AS: Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* (1950)1:1318-1328.
23. Hinkle LE Jr, Thaler HT: Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* (1982) 65:457-64.
24. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H: Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* (1988) 116:1455-63.
25. Huang SK, Messer JV, Nenes P: Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1983) 51:507-12.

26. Jonsson S, O'Meara M, Young JB: Acute cocaine poisoning. Importance of treating seizures and acidosis. *Am J Med* (1983) 75:1061-1064.
27. Lerman BB, Wesley RC, DiMarco JP Jr, Haines DE, Belardinelli L: Antiadrenergic effects of adenosine on His-Purkinje automaticity. Evidence for accentuated antagonism. *J Clin Invest* (1988) 82:2127.
28. Lichstein E, Ribas-Meneclier C, Gupta PK, Chadda KD: Incidence and description of accelerated idioventricular rhythm complicating acute myocardial infarction. *Am J Med* (1975) 58:192-198.
29. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J: Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* (1989) 80:1675-80
30. Marriott HJL (ed): *Practical Electrocardiography*. Williams and Wilkins, Baltimore, (1987) pp. 273-277.
31. Marriott HJL, Menezes MM: A-V dissociation revisited. *Prog Cardiovasc Dis* (1966) 8:522-538.
32. Massumi RA, Ali N: Accelerated isorhythmic ventricular rhythms. *Am J Cardiol* (1970) 26:170-185.
33. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Berchtold H, Stienen U: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1984) 53:902-7.
34. Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE, Fletcher RD, Del Negro AA, Pearle DL, Kent KM, Rackley CE: Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J* (1986) 112:928-932.
35. Nakagawa M, Hamaoka K, Okano S: Multiformal accelerated idioventricular rhythm (AIVR) in a child with acute myocarditis. *Clin Cardiol* (1988) 11:853-855.

36. Norris RM, Mercer CJ: Significance of idioventricular rhythms in acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* (1974) 16:455-468.
37. Ohnishi Y, Inoue T, Fukuzaki H: Value of the signal-averaged electrocardiogram as a predictor of sudden death in myocardial infarction and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* (1990) 54:127-36.
38. Pop T, Erbel R, Treese N, von Olshausen K, Meyer J: Incidence and manifestation of reperfusion arrhythmias during thrombolytic therapy of the acute myocardial infarction. *Z Kardiol* (1987) 76:81-85.
39. Redfield MM, Gersh BJ, Bailey KR, Ballard DJ, Rodeheffer RJ: Natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy: Effect of referral bias and secular trend. *J Am Coll Cardiol* (1993) 22:1921-26
40. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Reale A: Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1989) 63:138-40.
41. Rothfeld EL, Zucker IR, Alinsonorin C: Nonparoxysmal ventricular tachycardias. *Circulation* (1967) 35:Suppl 2:227.
42. Rubermann W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S: Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* (1977) 297:750-755.
43. Schamroth L: Idioventricular tachycardia. *J Electrophysiol* (1968) 1:205-212.
44. Schoeller R, Andresen D, Buettner P, Oezcelik K, Vey G, Schroeder R: First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1993) 71:720-6.

45. Sclarovsky S, Strasberg B, Fuchs J, Lewin RF, Arditi A, Klainman E, Krakoff OH, Agmon J: Multiform accelerated idioventricular rhythm in acute myocardial infarction: electrocardiographic characteristics and response to verapamil. *Am J Cardiol* (1983) 52:43-47.
46. Shah PK, Cercek B, Lew AS, Ganz W: Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* (1993) 21:55-61.
47. Six AJ, Louwerenburg JH, Kingma JH, De Medina EOR, Van Hemel NM: Predictive value of ventricular arrhythmias for patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Br Heart J* (1991) 66:143-146.
48. Stevenson LW, Fowler MB, Schroeder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond P: Poor survival of patients considered too well for transplantation. *Am J Med* (1987) 83:871-876
49. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ: The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Int Med* (1992) 117:117-123.
50. Talbot S, Graeves M: Association of ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia with idioventricular rhythm. *Br Heart J* (1976) 38:457-464.
51. Tamburro P, Wilber D: Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* (1992) 124:1035-1045.
52. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, El-Sherif N: Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* (1994) 24:1523-8.
53. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker BP, Fetters JK, Leier CV: Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1984) 54:147-52.

54. VonOlshausen K, Schaefer A, Mehmel HC, Schwarz F, Senges J, Kuebler W: Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* (1984) 51:195-201.
55. VonOlshausen K, Stienen U, Schwarz F, Kuebler W, Meyer J: Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1988) 61:146-51.
56. Waxman MB, Cupps CL, Cameron DA: Modulation of an idioventricular rhythm by vagal tone. *J Am Coll Cardiol* (1988) 11:1052-1060.
57. WHO/ISC Task Force: Definition of terms related to cardiac rhythm. *Am Heart J* (1978) 95:796-806.
58. Wit AL, Janese MJ: Relationship of experimental delayed ventricular arrhythmias to clinical arrhythmias. In: Wit AL, and Janese MJ (eds) *The ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction: Electrophysiological Mechanisms*. Futura Publishing, New York, (1993) pp 285-291.

## **8. Akademische Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die im folgenden aufgeführten Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Curuchet, Czubayko, Daut, Engel, Ferraina, Ferron Orihuela, Feuser, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Habermehl, Happle, Havemann, Heeg, Hilgermann, Hofmann, Joseph, Kälble, Kern, Kleine, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kummer, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Neubauer, Oertel, Pfab, Remschmidt, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schneider, Schüffel, Schuhmacher, Schulz, Seifart, Seitz, Serrano Laborda, Seyberth, Simon, Slenzka, Steiniger, Thomas, Voigt, Weihe, Werner, v. Wichert



## **9. Danksagung**

Herrn PD Dr. med. W. Grimm gilt mein besonderer Dank für den Vorschlag des Themas der vorliegenden Arbeit und vor allem für die hervorragende Betreuung und Anleitung während der Durchführung. Seine Bereitschaft, auftretende Fragen zu wirklich jeder Zeit zu diskutieren möchte ich hier besonders hervorheben.

Zu großem Dank bin ich Herrn Dr. Volker Menz und Herrn Dr. Jürgen Hofmann verpflichtet, die mich bei der Durchführung der Arbeit ebenfalls betreuten und anleiteten.

Herrn Prof. Dr. B. Maisch gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme in die Abteilung.

Für die statistische Auswertung der Studienergebnisse bin Herrn Dr. Hans-Helge Müller zu großem Dank verpflichtet.

Frau Meike Seger und Herrn Till Bert danke ich sehr für das sorgsame Korrekturlesen dieser Arbeit.

Für die persönliche Unterstützung und Hilfe sowie das stetige in mich gesetzte Vertrauen gilt mein ganz besonders herzlicher Dank meiner Familie.