

Aus der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie
Deutsches Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Insight - HF Studie
Telemonitoring externer Sensoren und Home Monitoring bei
Herzinsuffizienz-Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann Lieback
aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ABSTRAKT	1
ABSTRACT	2
1. EINLEITUNG	3
2. PATIENTEN UND METHODEN	6
2.1 STUDIENDESIGN	6
2.1.1 <i>Patientenauswahl</i>	6
2.1.2 <i>Implantation</i>	8
2.1.3 <i>Patientenschulung</i>	9
2.1.4 <i>Entlassung</i>	9
2.1.5 <i>Ambulante Nachsorgeuntersuchung</i>	9
2.1.6 <i>Home Monitoring Funktion des internen Sensor ICD/CRT</i>	10
2.1.7 <i>Externe Sensoren Blutdruck und Körpergewicht</i>	11
2.1.8 <i>Studienabschluss</i>	11
2.1.9 <i>Abbruchkriterien und Drop out</i>	11
2.2 MATERIALIEN	12
2.2.1 <i>Implantierbare Defibrillatoren</i>	12
2.2.2 <i>Home Monitoring</i>	14
2.2.3 <i>CardioMessenger® von Biotronik</i>	16
2.2.4 <i>Externe Schrittmacherabfrage</i>	16
2.2.5 <i>Körpergewichtswaage von Vitaservice GmbH & Co.</i>	16
2.2.6 <i>Blutdruckmessgerät von Vitaservice GmbH & Co.</i>	16
2.2.7 <i>TeleCare Monitor (Vitaphone)</i>	17
2.2.8 <i>Echokardiographie</i>	17
2.3 DATENMONITORING DER PHYSIOLOGISCHEN MESSGRÖßEN	19
2.3.1 <i>Externe Sensoren</i>	19
2.3.1.1 <i>Körpergewicht</i>	19

2.3.1.2 Blutdruck	19
2.3.2 <i>Interne Sensoren</i>	19
2.3.2.1 Mittlere Herzfrequenz	19
2.3.2.2 Herzfrequenzen in Ruhe	19
2.3.2.3 Extrasystolen	19
2.3.2.4 Vorhofflimmern	20
2.3.2.5 Patientenaktivität	20
2.4 COMPLIANCE	20
2.5 UNERWÜNSCHTES EREIGNIS / ADVERSE EVENT	20
2.6 METHODEN DER AUSWERTUNG UND STATISTIK	21
2.6.1 <i>Parameter der Analyse</i>	21
2.6.1.1 Externe Sensoren	21
2.6.1.2 Interne Sensoren	21
2.6.2 <i>Statistische Auswertung</i>	21
2.6.2.1 Mittelwerte	21
2.6.2.2 Ungemittelte Werte oder Normierung	22
2.6.2.3 Bias	22
2.6.2.4 Standardabweichungen	22
2.6.2.5 Korrelationen	23
2.6.2.6 Regressionsanalyse	23
2.6.2.7 Statistische Tests	24
3. ERGEBNISSE	25
3.1 PATIENTEN	25
3.2 IMPLANTATION	26
3.3 NACHSORGE	28
3.3.1 <i>Nachsorgezeitraum</i>	28
3.3.2 <i>Drop out</i>	28
3.3.3 <i>Blutdruckdaten</i>	29
3.3.4 <i>EKG und QRS-Dauer</i>	29
3.3.5 <i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)</i>	29
3.3.6 <i>NYHA-Klassifikation</i>	33
3.4. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE – SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAE)	33
3.4.1 <i>Parameterverlauf bei Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation</i>	35
3.4.1.1 Körpergewicht	35
3.5 ZUSÄTZLICHE NACHSORGEUNTERSUCHUNGEN	36
3.6 PATIENTENKONTAKTE	36

3.6.1 <i>Telefonkontakte infolge Home Monitorings</i>	36
3.6.2 <i>Telefonkontakte infolge der externen Vitaldaten</i>	37
3.7 COMPLIANCE	38
3.8 KORRELATION DER MESSWERTE	39
3.8.1 <i>Mittelwerte</i>	39
3.8.2 <i>normierte Wertepaare</i>	42
4. DISKUSSION	46
4.1 BLUTDRUCK	46
4.2 KÖRPERGEWICHT	46
4.3 HOME MONITORING DATEN	49
4.4 LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION	49
4.5 COMPLIANCE	50
4.6 MORTALITÄT	50
4.7 ANDERE PARAMETER	51
4.7.1 <i>Herzfrequenzsteigerung</i>	51
4.7.2 <i>Multifaktorieller Algorithmus</i>	52
4.7.3 <i>Patientenschulung</i>	54
4.8 DIAGNOSTIK UND THERAPIE KARDIALER EREIGNISSE MIT TELEMONITORING	55
4.9 ADMINISTRATION	57
4.10 RECHTLICHE GRUNDLAGE	58
4.11 LIMITATION DER STUDIE	59
5. ZUSAMMENFASSUNG	60
6. LITERATURVERZEICHNIS	61
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	66
ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	67
DANKSAGUNG	68
LEBENS LAUF	69

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. EINSCHLUSSUNTERSUCHUNG	7
TABELLE 2. NACHSORGEUNTERSUCHUNG	9
TABELLE 3. ELEKTRODENMODELLE	12
TABELLE 4. HOME MONITORING DATEN	14
TABELLE 5. ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA	25
TABELLE 6. KARDIOVASKULÄRE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DER EINSCHLUSSUNTERSUCHUNG	26
TABELLE 7. ICD UND ELEKTRODENMODELLE	27
TABELLE 8. INTRAOPERATIVE MESSWERTE DER ICD IMPLANTATION	28
TABELLE 9. BLUTDRUCKDATEN IM STUDIENVERLAUF	30
TABELLE 10. VERGLEICH DER QRS-DAUER IM STUDIENVERLAUF	31
TABELLE 11. VERGLEICH LVEF IN DER EINSCHLUSSUNTERSUCHUNG UND NACH 6 MONATEN	32
TABELLE 12. SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (SAE)	34
TABELLE 13. TELEFONKONTAKTE INFOLGE HOME MONITORINGS	37
TABELLE 14. HÄUFIGKEIT UND URSACHE DER ALARMIERUNG BEI KÖRPERGEWICHTSMESSUNGEN	38
TABELLE 15. COMPLIANCE	38
TABELLE 16. KORRELATIONEN DER MITTELWERTE (R^2)	39
TABELLE 17. REGRESSIONSERGEBNIS DER MITTELWERTE	40
TABELLE 18. KORRELATIONEN DER NORMIERTEN WERTEPAARE (R^2)	42
TABELLE 19. REGRESSIONSERGEBNIS DER NORMIERTEN WERTEPAARE	45

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1. OP-SAAL IM DEUTSCHEN HERZZENTRUM BERLIN	8
ABBILDUNG 2. ICD VON BIOTRONIK	12
ABBILDUNG 3. HOME MONITORING PLATTFORM VON BIOTRONIK.....	14
ABBILDUNG 4. CARDIOMESSENGER.....	16
ABBILDUNG 5. ICS 3000 VON BIOTRONIK	16
ABBILDUNG 6. TELECARE MONITOR VON VITAPHONE.....	17
ABBILDUNG 7. PRINZIP DES TELEMONITORINGS IN DER INSIGHT-HF STUDIE.....	18
ABBILDUNG 8. HÄUFIGKEIT DER BEGLEITERKRANKUNGEN.....	26
ABBILDUNG 9. INDIKATION ZUR ICD/CRT IMPLANTATION	27
ABBILDUNG 10. ANTEIL DER NYHA-KLASSIFIKATION II UND III.....	33
ABBILDUNG 11. KORRELATION MITTLERE HERZFREQUENZ UND KÖRPERGEWICHT	40
ABBILDUNG 12. KORRELATION HERZFREQUENZSTEIGERUNG UND PATIENTENAKTIVITÄT	40
ABBILDUNG 13. KORRELATION RUHEHERZFREQUENZ UND KÖRPERGEWICHT	43
ABBILDUNG 14. KORRELATION PATIENTENAKTIVITÄT UND KÖRPERGEWICHT.....	43
ABBILDUNG 15. KORRELATION PATIENTENAKTIVITÄT UND MITTLERER BLUTDRUCK	44

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Antitachykardes Pacing
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CRF	Case Report Forms
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DP	Diastolischer Druck
GSM	Global System for Mobil Communications
HFV	Herzfrequenzvariabilität
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MHR	Mittlere Herzfrequenz
NYHA	New York Heart Association
PP	Pulsdruck
RHR	Herzfrequenz in Ruhe
SP	Systolischer Druck
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Abstrakt

Einleitung: Die rasch zunehmende Prävalenz und die schlechte Prognose der chronischen Herzinsuffizienz haben die Entwicklung verschiedener Telemonitoring-Technologien angeregt. In dieser Studie analysierten wir die Erhebung und telemetrische Übermittlung von Vitalparametern, zum einen selbstständig durch den Probanden erhoben (Blutdruck und Gewicht), zum anderen vollautomatisch übertragene Daten durch einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD). Vorrangiges Ziel war die Bestimmung der Korrelationen zwischen den verschiedenen Parametern, welche durch die zwei unterschiedlichen Telemonitoring-Systeme gewonnen wurden.

Methodik: In die Studie wurden Patienten mit einer Indikation zur ICD- oder CRT-Implantation eingeschlossen. In einem sechsmonatigen Nachsorgezeitraum sollten die Patienten täglich selbstständig Blutdruck und Körpergewicht ermitteln und dies telemetrisch übermitteln. Parallel übertrug der ICD vollautomatisch alle 24 Stunden oder bei kardialen Ereignissen die gemessenen Vitalparameter auf eine gesicherte Plattform. Nach ein, drei und sechs Monaten fand zusätzlich ein ambulanter Nachsorgetermin statt.

Ergebnis: 32 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III wurden 164 ± 48 Tage nach der Implantation eines ICD- oder CRT-Gerätes beobachtet. An 85% der Untersuchungstage wurden von 29 Patienten die Parameter mittlere Herzfrequenz (MHR), Herzfrequenz in Ruhe (RHR), Patientenaktivität (bestimmt durch den ICD) sowie Gewicht und Blutdruck übertragen. Basierend auf etwa 4000 täglichen Messungen gepoolt für alle Patienten, zeigt sich das Körpergewicht invers korreliert mit der Patientenaktivität und mit der Differenz zwischen MHR und RHR (Herzfrequenzsteigerungsfähigkeit). Eine signifikante Korrelation des Blutdrucks zu einem der Parameter konnte nicht nachgewiesen werden. Einzeln betrachtet besteht jedoch eine Korrelation zwischen Blutdruck und MHR beziehungsweise RHR.

Schlussfolgerung: Das Körpergewicht, die Patientenaktivität und die Differenz zwischen MHR und RHR zeigen eine wechselseitige Korrelation. Sie können daher zu einem verbesserten Algorithmus zur Vorhersage einer Herzinsuffizienzdekompensation beitragen. Da sowohl die Entstehung als auch die Symptome einer Herzinsuffizienz-Exazerbation komplex sind, sollten die Telemonitoring-Konzepte für Patienten mit Herzinsuffizienz eine kontinuierliche Überwachung mehrerer diagnostischer Parameter beinhalten, anstatt sich auf einen einzigen Parameter zu beziehen.

Abstract

Introduction: The rapidly increasing prevalence and poor outcome of congestive heart failure have stimulated the development of different telemonitoring technologies. In this study, we monitored remotely self-measured body weight and blood pressure, in parallel with the data automatically transmitted by implantable cardioverter-defibrillators. Primary study aim was to evaluate the correlation between different parameters screened by these two telemonitoring systems.

Methods: To be enrolled, patients had to have indications for the implantation of either an ICD or a CRT-Device. In follow up period of six months patients had to daily measure blood pressure and body weight, which was transmitted via mobile network. Diagnostic data were transmitted automatically from the implanted device either time-triggered or event-triggered on a secure webpage for review. The patients were seen at one, three and six months postoperatively.

Results: Thirty-two patients in NYHA class III heart failure were followed for 164 ± 48 days after cardioverter-defibrillator implantation. In twenty-nine patients, mean heart rate (MHR), resting heart rate (RHR), and patient activity (determined by implanted devices), weight and blood pressure measurements were received on 85% of all days when remote data transmissions were expected. Based on approximately 4000 daily pairs of measurements pooled for all patients, weight inversely correlated with activity and with the difference between MHR and RHR. By contrast, blood pressure did not correlate with weight, activity, or the difference between MHR and RHR, but it correlated with MHR and RHR individually.

Conclusion: Body weight, patient activity, and the difference between MHR and RHR are mutually correlated and may reasonably contribute to an algorithm for predicting heart failure deterioration. As both genesis and symptoms of heart failure exacerbation are non-uniform and complex, the telemonitoring concepts for heart failure patients should employ continuous monitoring of multiple diagnostic parameters, rather than rely on a single parameter.

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufig vorkommende Erkrankung und unterliegt vor allem in den westeuropäischen Ländern einer weiterhin ansteigenden Prävalenz. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Lebensalter. So sind 10-20% der über 70jährigen davon betroffen¹⁻³. Dies macht 1-2% der Gesamtbevölkerung aus, rund 15 Millionen Europäer. Innerhalb des letzten Jahrzehnts ist aufgrund der verbesserten Therapie, erhöhten Überlebensraten nach einem akuten Myokardinfarkt sowie ansteigender Lebenserwartung die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz um das Dreifache gestiegen⁴. Die Erkrankung wird begleitet von einer enormen ökonomischen Last. 1-2% der Finanzmittel im Gesundheitswesen westlicher Länder werden zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz benötigt, 70% davon verursacht durch erforderliche stationäre Behandlung aufgrund einer akuten Dekompensation⁵. Insbesondere die häufige Rehospitalisierung vermindert die Lebensqualität der Patienten und übt hohen Druck auf das Gesundheitssystem aus. In den Vereinigten Staaten von Amerika beträgt die Häufigkeit der Rehospitalisierung 25% innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung. Nach 6 Monaten sind es 50%^{6,7}. Häufig scheinen jedoch vermeidbare Faktoren zu einer Wiedereinweisung bei klinischer Verschlechterung zu führen. In einer Vielzahl von Studien konnten mehrere Gründe festgestellt werden^{8,9}. Dazu gehören schlechtes Entlassungsmanagement, ungenügende Compliance der Patienten bei der Medikamenteneinnahme und der Ernährung, inadäquate ambulante Nachsorge, fehlende soziale Unterstützung und Herausforderung der ärztlichen Vorstellung bei gesundheitlicher Verschlechterung. Daher ist es wichtig, die ambulante Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu verbessern. Ziel ist dabei die Steigerung der Lebensqualität und Senkung der Morbidität und Mortalität der Patienten ebenso wie die Entlastung des öffentlichen Gesundheitssystems.

Im Rahmen der Telemedizinentwicklung wurden bereits verschiedene Ansätze zur Überwachung des kardialen Zustandes von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verfolgt. Das „Home Monitoring“, die engmaschige ambulante häusliche Überwachung der Patienten, wird bisher in zwei Arten durchgeführt. Zunächst bestand die Idee vor allem darin, durch regelmäßige telefonische Kontakte, von einer entsprechend ausgebildeten Krankenschwester durchgeführt, Unterstützung und Symptomabfrage zu gewährleisten¹⁰⁻¹³. Seit mehreren Jahren ist die automatische Übermittlung von physiologischen Daten über Telefonanschlüsse oder das Internet möglich. Das Ziel ist,

drohende Exazerbationen frühzeitig zu erkennen und diese ebenso wie häufige Hospitalisierungen durch frühzeitige therapeutische Intervention zu vermeiden¹⁴.

Die größte Aufmerksamkeit galt bisher der engmaschigen Kontrolle des Körpergewichtes, da die Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz aufgrund von Flüssigkeitsretention mit einer Gewichtszunahme korrelieren kann. Chaudhry et al. konnten 2007 eine signifikante Gewichtszunahme vor einer notwendigen Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienzdekompensation nachweisen¹⁵. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen legten nahe, dass ein verbessertes Therapieregime mit täglicher Gewichtskontrolle die Hospitalisierungshäufigkeit und sogar die Mortalität senken könne^{13,16,17}. Bei einem Großteil der Patienten liegt jedoch kein signifikanter Anstieg des Körpergewichtes im Rahmen einer Dekompensation vor. Vielmehr verursachen tägliche Fluktuationen, welche vielfach unabhängig von der Erkrankung auftreten, falsche Alarme^{18,19}. Drei Jahre später konnten Chaudry et al.²⁰ in einer der bisher am größten angelegten randomisierten Studie keinen Vorteil des täglichen Körpergewichtsmonitorings in Bezug auf Hospitalisierungshäufigkeit oder Mortalität nachweisen.

Mit Einführung der implantierbaren Defibrillatoren und der täglichen Messung verschiedener Vitalparameter ist die Möglichkeit einer detaillierteren und intensiveren Patientenbetreuung gegeben. Die kabellose Datenübermittlung der Gerätedaten eröffnet eine völlig neue Perspektive der Überwachung des Krankheitsverlaufes und frühzeitiger Intervention. Wichtige Parameter wie Herzfrequenz (in Ruhe und über 24 Stunden gemittelt), thorakale Impedanz (ein Marker des Flüssigkeitsstatus der Lunge), Arrhythmien, durchgeführte Therapieabgaben und die Patientenaktivität (gemessen durch integrierte Akzelerometer) können telemetrisch zu jeder Zeit abgefragt werden^{21,22}. Das von Biotronik entwickelte Home Monitoring® System ermöglicht ferner eine vollautomatische tägliche Übermittlung der durch den Defibrillator gewonnenen Vitalparameter über das GSM (Global System for Mobile Communications), ohne dass hierfür eine aktive Beteiligung des Patienten notwendig ist. Hierdurch werden frühzeitig Veränderungen des klinischen Zustandes des Patienten sowie technische Probleme der ICD und CRT-D Geräte erkannt und eine kontinuierliche Überwachung ermöglicht²⁰⁻²⁵. Im Fokus steht dabei die Auswertung und Berücksichtigung der verschiedenen Vitalparameter in einem Gesamtkontext und nicht die Berücksichtigung eines einzelnen Wertes, um so eine nahende kardiale Dekompensation zu erkennen.

Ziel dieser Studie²⁶ war die Bestimmung der Korrelation zwischen den gewonnenen Daten der externen Sensoren (Blutdruck, Körpergewicht) und der internen Sensoren (Parameter gemessen durch ein ICD- oder CRT-Gerät). Als zweiter Endpunkt wurde die Compliance der Patienten bei Nutzung zweier verschiedener Systeme mit Telemonitoring ausgewertet.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Es liegt eine prospektive, unizentrische, einarmige Studie am Deutschen Herzzentrum Berlin vor, welche im Mai 2008 mit einer Rekrutierungszeit von zwölf Monaten begann. Der geplante Nachsorgezeitraum pro Patient betrug sechs Monate. Der letzte Patient ist im November 2009 aus der Anwendungsbeobachtung ausgeschieden. Die Einwilligung der Ethikkommission lag vor.

2.1.1 Patientenauswahl

Geeignete Patienten für die Studie wurden aus dem allgemeinen Patientenkollektiv der kardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrums Berlin ausgewählt. Bevor ein Patient in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen werden konnte, erfolgten eine ausführliche Aufklärung sowie die anschließende Unterzeichnung einer Einverständniserklärung.

Die Einschlussuntersuchung (Tabelle 1) umfasste eine allgemeine klinische Untersuchung sowie die Messung des Blutdrucks, das Schreiben eines EKGs mit Bestimmung der Breite des QRS-Komplexes sowie die Durchführung einer Echokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die Ätiologie der Herzinsuffizienz wurde eruiert und die bereits bestehende kardiovaskuläre Medikation erfasst. Die Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgte anhand der NYHA-Klassifikation der New York Heart Association²⁷. Eingeschlossen werden konnten Patienten, die anhand der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie²⁸ eine Indikation zur Implantation eines ICD- oder CRT Gerätes aufwiesen. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien fand eine Patientenaufklärung sowie die Erfassung demographischer Daten statt.

Tabelle 1. Einschlussuntersuchung

1. Einschlusskriterien	5. Ätiologie
1.1 Einverständniserklärung unterschrieben	5.1 Myokardinfarkt
1.2 Patient nimmt protokollgemäß an den vorgesehenen Untersuchungen teil	5.2 Kardiomyopathie
1.3 Indikation gemäß klinischem Standard und Leitlinie für die Implantation eines 1- oder 2-Kammer-ICD oder eines CRT-D	5.3 Hypertonie
1.4 Chronische Herzinsuffizienz mit NYHA-Klasse III oder IV	5.4 Herzklappenerkrankung
1.5 Ausreichende GSM Netzabdeckung	5.5 andere Ätiologie
1.6 Alter \geq 18 Jahre	6. kardiovaskuläre Medikation
1.7 Mentale und psychische Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie	6.1 ACE Hemmer/AT Rezeptorblocker
2. Ausschlusskriterien	6.2 Amiodaron
2.1 Lebenserwartung < 6 Monate	6.3 β -Blocker
2.2 Schwangerschaft oder Stillzeit	6.4 Ca ⁺⁺ Antagonisten
2.3 Teilnahme an einer weiteren Studie	6.5 Digitalis
2.4 Teilnahme an einem weiteren Telemonitoringkonzept	6.6 andere Antiarrhythmika
3. Demografische Daten	6.7 Antikoagulantien
3.1 Geschlecht	6.8 Aggregationshemmer
3.2 Alter	6.9 Lipidsenker
3.3 Gewicht	6.10 Nitrate
3.4 Größe	6.11 Spironolacton
4. Allgemeine Untersuchung	6.12 andere Diuretika
4.1 Blutdruck systolisch/diastolisch	6.13 andere kardiovaskuläre Medikation
4.2 EKG	7. weitere bekannte Erkrankungen
4.3 NYHA-Klasse	7.1 Diabetes mellitus
4.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	7.2 Niereninsuffizienz
	7.3 chronische Lungenerkrankung
	7.4 Lebererkrankung
	7.5 andere Erkrankungen

2.1.2 Implantation

Nach stationärer Aufnahme erfolgte die Implantation des indizierten Gerätes unter Lokal- und Stand-By-Anästhesie. Dabei wurde die Vena subclavia sinistra punktiert und unter Röntgenkontrolle die erforderlichen Elektroden platziert. Die Elektrodenanlage für Ein-, Zwei- oder Dreikammer-(CRT)-Systeme erfolgte gemäß den Standards durch einen erfahrenen Implanteur.



Abbildung 1. OP-Saal im Deutschen Herzzentrum Berlin

Zur optimalen Positionierung der Stimulationselektroden wurden alle Elektroden vermessen und die bestmögliche Elektrodenlage unter Berücksichtigung von Wahrnehmung, Reizschwelle und Impedanz ermittelt. Bei der kardialen Resynchronisationstherapie wurde auf die synchrone Stimulation von rechter und linker Kammer geachtet. Es schloss sich die Präparation einer Hauttasche unter dem Musculus pectoralis major links an, um das Gerät dort zu fixieren. Vor Beendigung der Operation erfolgte in Kurznarkose und unter Reanimationsbereitschaft die Auslösung einer ventrikulären Tachykardie, um die Defibrillationsantwort des Gerätes zu erfassen und zu dokumentieren. Nach erfolgreicher Implantation wurden Hersteller und Seriennummer des Aggregates dokumentiert.

2.1.3 Patientenschulung

Vor Entlassung erhielt der Patient eine sorgfältige Schulung zur Durchführung der selbstständigen Messung von Körpergewicht und Blutdruck. Die Gewichtsmessung sollte morgens nach dem Aufstehen, nach der Morgentoilette aber vor Einnahme des Frühstücks, durchgeführt werden. Die Blutdruckmessung sollte nach Einnahme der morgendlichen Medikamente erfolgen. Zur Übertragung der Home Monitoring Daten erhielt der Patient einen CardioMessenger von Biotronik. Dieser wurde auf dem Nachttisch platziert. Die Programmierung folgte dem Standard, dass die automatische Abfrage des implantierten Gerätes nachts um 2:00 Uhr geschah. Eine andere Uhrzeit wurde gewählt, wenn der Patient gewöhnlich später zu Bett ging.

2.1.4 Entlassung

Am ersten postoperativen Tag erfolgte eine erste Abfrage des Defibrillators. Die Geräteparameter wurden individuell optimiert. Die Home Monitoring Funktion des implantierten Gerätes wurde aktiviert und der Patient konnte bei komplikationslosem Verlauf und reizlosen Wundverhältnissen entlassen werden.

2.1.5 Ambulante Nachsorgeuntersuchung

Regulär erfolgten drei Nachsorgeuntersuchungen im Zeitraum von ein, drei und sechs Monaten nach Implantation in der kardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrums Berlin. Bestandteile der Nachsorgeuntersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Nachsorgeuntersuchung

Nachsorgeuntersuchungen	Einschluss- untersuchung	1-Monat Follow-up	3-Monat Follow-up	6-Monat Follow-up
Blutdruckmessung	x	x	x	x
EKG	x	x	x	x
NYHA-Einschätzung	x	x	x	x
ICD-Abfrage		x	x	x
Echokardiographie mit Bestimmung der LVEF	x			x
Abfrage und ggf. Veränderung der kardiovaskulären Medikation	x	x	x	x

Fester Bestandteil war die ICD-Abfrage mit Messung der Stimulationsreizschwellen, der Elektrodenimpedanzen sowie der Signalamplitude. Wenn nötig, erfolgte eine Umprogrammierung des Gerätes zur individuellen Anpassung und Optimierung der elektronischen Parameter.

Zusätzliche Nachsorgeuntersuchungen konnten durchgeführt werden, wenn es auf Grund der Telemonitoring-Daten für nötig erachtet wurde. Wenn es zum Beispiel zur Abgabe eines Schocks kam, eine erhöhte Reizschwelle gemessen wurde oder sich Auffälligkeiten der Home Monitoring Parameter mit klinischer Relevanz (Vorhofflimmerlast, NSVT, VT, etc.) ergaben.

Das allgemeine Nachsorgeschema wurde durch zusätzliche Nachsorgen nicht beeinflusst.

2.1.6 Home Monitoring Funktion des internen Sensor ICD/CRT

Die durch den Defibrillator täglich übermittelten Daten konnten auf einer gesicherten Internetplattform eingesehen werden (Tabelle 4). Die Evaluierung der Daten erfolgte im Rahmen dieser Studie für jeden Patienten täglich. Zusätzlich wurden sogenannte Ereignis-Reports angezeigt, wenn definierte Ereignisse wie z.B. eine ventrikuläre Arrhythmie, eine bestimmte Arrhythmie last überschritten oder eine Schockabgabe detektiert wurde. Der behandelnde Arzt erhielt darüber hinaus eine Mitteilung per Fax und Email. Ein intrakardiales EKG wurde im Anschluss an Ereignisse und in festgelegten periodischen Abständen, z.B. alle drei Monate, geschrieben und konnte über die Home Monitoring Internetseite eingesehen werden. Es bestand die Möglichkeit, die Ereignisdefinitionen individuell für jeden Patienten anzupassen. So konnte z.B. bei bekanntem und therapiertem Vorhofflimmern genau eingestellt werden, ab welcher täglichen Arrhythmie last eine Ereignismitteilung übermittelt werden soll. Auf diese Weise vermochte man eine individuelle, problemorientierte Einstellung zu realisieren.

Des Weiteren erfolgte eine automatische Benachrichtigung nach einer länger als drei Tage anhaltenden Sendelücke. Der betroffene Patient wurde daraufhin kontaktiert, um zu überprüfen, ob eine ausreichende Netzabdeckung vorlag und gegebenenfalls die Datenübertragung bei mangelnder Compliance wiederherzustellen.

2.1.7 Externe Sensoren Blutdruck und Körpergewicht

Die Überprüfung der Daten der externen Sensoren Blutdruck und Gewicht erfolgte durch die Firma Vitaservice GmbH & Co. KG. Nach Entlassung des Patienten wurde ein erster Anruf durchgeführt und die ersten Referenzwerte aufgezeichnet. Bei Fragen oder technischen Problemen stand den Patienten eine kostenfreie telefonische Hilfe zur Verfügung.

Eine Überprüfung der empfangenen Daten erfolgte täglich. Der Grenzwert des Gewichtes war als Abweichung von 1.5 kg des normalen Körpergewichtes innerhalb von drei Tagen definiert. Bei Grenzwertüberschreitung wurde der Patient zunächst kontaktiert, um eine fehlerhafte Messung auszuschließen. Bei Bestätigung der korrekten Durchführung wurde der behandelnde Arzt per Email benachrichtigt, der nach eingehender Evaluation aller Telemonitoring-Daten in Zusammenhang mit der aktuellen Grenzwertüberschreitung des Körpergewichtes über eine zusätzliche Nachsorgeuntersuchung entschied. Eine Konsequenz aus veränderten Blutdruckdaten ergab sich nicht. Die Daten wurden zur Korrelationsanalyse mit hinzugezogen.

Bei Auftreten einer über drei Tage währenden Sendelücke wurde der Patient ebenfalls kontaktiert. Primär sollten technische Probleme ausgeschlossen werden. Lagen diese nicht vor, so diente das Telefonat der Stabilisierung der Compliance.

2.1.8 Studienabschluss

Der Studienabschluss fand nach der sechsmonatigen Nachsorgeuntersuchung statt. Zusätzlich zu den Untersuchungen der regulären Nachsorge wurde erneut eine Echokardiographie durchgeführt und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt.

2.1.9 Abbruchkriterien und Drop out

Patienten, die vor Ablauf der vorgesehenen Studiendauer auf Grund von Tod, Rücknahme der Patienteneinverständniserklärung, Umzug in größere Entfernung vom Prüfzentrum oder unzureichende Netzabdeckung ausfielen, wurden als Drop out gewertet. Sie wurden nicht durch den Einschluss neuer Patienten ersetzt. Die bereits erhobenen Daten wurden in die Auswertung miteinbezogen.

Patienten, von denen auf Grund eines Krankenhausaufenthaltes vorübergehend keine Daten übertragen werden konnten, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen.

2.2 Materialien

Alle im Rahmen der Studie verwendeten Geräte besitzen eine CE-Zertifizierung und wurden nur entsprechend ihrer Zweckbestimmung eingesetzt. Sie entsprechen den Anforderungen der Richtlinie 90/285/EEC über aktive implantierbare Geräte und 99/5%EG über Funkanlagen und Telekommunikationsanlagen.

2.2.1 Implantierbare Defibrillatoren

Zum Einsatz kamen implantierbare Cardioverter Defibrillatoren der Reihe Lumax von



Abbildung 2. ICD von Biotronik

Biotronik. Der Lumax-VR-T stellt einen Einkammer-ICD dar. Dies bedeutet, dass eine ICD-Elektrode im rechten Ventrikel platziert wird. Von dort werden eigene elektrische Erregungen des Herzens wahrgenommen und bei Bradykardie oder Tachyarrhythmie elektrische Impulse durch die Sonde abgegeben. Es ist somit möglich, bei Bradykardie eine Stimulation des Herzens mit Anstieg der Herzfrequenz zu erreichen. Bei

Tachykardie kann ein antitachykardes Pacing (ATP in One Shot oder Überstimulation) einen normofrequenten Rhythmus wiederherstellen. Bei einer Kammertachykardie oder Kammerflimmern (VT) kann durch eine Schockabgabe ein plötzlicher Herztod verhindert werden.

Eine zusätzliche Funktion hat der Einkammer-ICD Lumax DR-T (VR-T DX). Die rechtsventrikulär platzierte Elektrode kann zusätzlich zur Kammer- die Vorhofaktivität erfassen und auswerten (DDD-Konzept). So ist eine Unterscheidung zwischen atrialen und ventrikulären Herzrhythmusstörungen möglich.

Die verwendeten Elektroden stammen bis auf eine (Medtronic 6932) von Biotronik (Tabelle 3).

Tabelle 3. Elektrodenmodelle

Rechter Ventrikel	Rechter Vorhof	Linker Ventrikel
Kentrox SL	Setrox S	Corox OTW-S 75 BP
Lincox TD	Selox SR	
Lincox SD		
Medtronic 6932		

Die Patientenaktivität wurde mit Hilfe eines integrierten Akzelerometers bestimmt. Dieser reagiert auf Beschleunigung und wandelt die Signale in elektrische Impulse um²⁹. Die entwickelte Beschleunigungskraft wird auf eine kleine seismische Masse übertragen, die durch entsprechende Konfigurationsänderungen eines piezoelektrischen Elementes eine zur Beschleunigung proportionale Spannung zwischen 10 und 100 mV erzeugt²⁹. Es wurde mehrmals belegt^{30,31}, dass die bei körperlicher Aktivität auftretende Beschleunigung linear mit der Belastungshöhe korreliert. Es werden Beschleunigungsfrequenzen zwischen 0,1 und 4 Hertz berücksichtigt.

2.2.2 Home Monitoring

Alle implantierten Defibrillatoren enthielten die Home Monitoring Funktion von Biotronik, welche während der Entlassungsuntersuchung aktiviert wurde. Durch diese Funktion wurde der Defibrillator befähigt, automatisch und zeitgesteuert Daten (Tabelle 4), wie bereits zuvor beschrieben, zu übermitteln. Die gesendeten Messwerte wurden von einem Patientengerät, dem CardioMessenger, empfangen und über das Mobilfunknetz auf eine gesicherte Internetplattform weitergeleitet. Die Patienten waren daher aufgefordert worden, den CardioMessenger® auf ihrem Nachttisch zu platzieren, sodass jede Nacht gegen z.B. 2:00 Uhr, während sie schliefen, eine vollautomatische Abfrage durchgeführt werden konnte.

Es bestand die Möglichkeit die Datenübertragung individuell anzupassen. Der Zugang zur Internetplattform war zu jeder Zeit mit Benutzername und Passwort möglich. Die abgefragten Daten konnten für jeden Patienten einzeln überprüft werden (Abbildung 3). Eine Übersicht der Abläufe des Telemonitorings ist in Abbildung 7 dargestellt.

Alle Patienten

Patienten 1 - 50 von 55				
Suchen		Anzeigen 10 20 50		
Patienten-ID	Befund	Implantat/SH	Implantation	Anmerkung
Test	Implantat DetOff, ...	Lumax 340 DR-T 6040		
Test	Elektrode S-imp, ...	Lumax 340 HF-T 6040		
Test	Implantat DetOff, ...	Lumax 340 DR-T 6040		
Test	Implantat DetOff, ...	Lumax 340 HF-T 6040	14.04.2009	
Test	Implantat DetOff, ...	Lumax 340 DR-T 6041	26.03.2009	
Test	Implantat DetOff, ...	Lumax 340 DR-T 6040		
Test	Implantat DetOff, ...	Lumax 340 VR-T (XL) 6040		
Test	Elektrode S-imp, ...	Lumax 340 DR-T 6041		
Test	keine Auffälligk.	Philos II DR-T 7539		
Test	keine Auffälligk.	Belos VR-T 7814		
Test	keine Auffälligk.	Belos DR-T 7964		

Abbildung 3. Home Monitoring Plattform von Biotronik

Tabelle 4. Home Monitoring Daten

Datenpräsentation	VVI-ICD	DDD-ICD	CRT-D
Implantat			
Batteriestatus	X	X	X
Batteriespannung (V)	X	X	X
Letzter Schock (Ladezeit, Energie)	X	X	X
Elektrode			
	RV	RA+RV	RA+RV+LV
Stimulationsimpedanz (Ohm)	X	X	X
Reizschwelle (V)	X	X	X
Sensing-Amplitude	X	X	X
Schockelektrode			
Tägliche Elektrodenimpedanz (Ohm)	X	X	X
Letzte Impedanz eines abgegebenen Schocks	X	X	X
Stimulationsanteil			
Atriale Stimulation (%)		X	X
Ventrikuläre Stimulation (%)	X	X	X
AV-Sequenz			
Eigenrhythmus (As-Vs) [%]		X	X
VAT-Stimulation (As-Vp) [%]		X	X
Übergeleitete atriale Stimulation (Ap-Vs) [%]		X	X
Zweikammerstimulation (Ap-Vp) [%]		X	X
VV-Sequenz (Vx-Vx) [%]		X	X
CRT-Pacing (%)			X
LV-RV Sequenz			X
Atriale Arrhythmie			
Atrial Burden (% des Tages)		X	X
Anzahl Mode Switching pro Tag		X	X
SVT-Episoden (Nr., Tag)		X	X
Ventrikuläre Arrhythmie			
VT1-Episoden	X	X	X
VT2-Episoden	X	X	X
VF-Episoden	X	X	X
ATP in VT-Zone	X	X	X
ATP in One Shot	X	X	X
Ventrikuläre Schocks	X	X	X
Mittlere VES/h		X	X
Physiologische Parameter			
Mittlere atriale Herzfrequenz (bpm)		X	X
Mittlere ventrikuläre Herzfrequenz (bpm)	X	X	X
Mittlere ventrikuläre Herzfrequenz in Ruhe (bpm)	X	X	X
Patientenaktivität (%)	X	X	X
intrakardiales EKG	X	X	X

RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, As: Eigenstimulation im Atrium, Ap: Schrittmacherimpuls im Atrium, Vs: Eigenstimulation im Ventrikel, Vp: Schrittmacherimpuls im Ventrikel, SVT: supraventrikuläre Arrhythmie, VT: ventrikuläre Tachykardie, ATP: antitachykardes Pacing, VES: ventrikuläre Extrasystole, bpm: beat pro minute

2.2.3 CardioMessenger® von Biotronik



Abbildung 4. CardioMessenger

Dieses Gerät nutzt das weltweite Mobilfunknetz und ist in der Lage, automatisch Daten von einem implantierten Aggregat zu lesen und an eine gesicherte Internetseite weiterzusenden. Die Platzierung erfolgte entsprechend auf dem Nachttisch des Patienten. Mit dem CardioMessenger® war alleinig eine Auslesung des ICDs, keine Umprogrammierung möglich.

2.2.4 Externe Schrittmacherabfrage



Abbildung 5. ICS 3000 von Biotronik

Bei den Nachsorgeuntersuchungen wurden die implantierten Defibrillatoren extern abgefragt. Es konnten Daten wie z.B. Schockabgabe, Batteriestatus oder Pacingimpedanz abgerufen werden. Eine Änderung der Programmierung war jederzeit möglich.

2.2.5 Körpergewichtswaage von Vitaservice GmbH & Co.

Die Waage zur täglichen Messung des Körpergewichtes wurde von Vitaservice bereitgestellt. Diese kommunizierte über Bluetooth mit dem TeleCare Monitor.

2.2.6 Blutdruckmessgerät von Vitaservice GmbH & Co.

Das Blutdruckmessgerät wurde ebenfalls von Vitaservice bereitgestellt. Es übertrug den systolischen und diastolischen Blutdruck via Bluetooth an den TeleCare Monitor.

2.2.7 TeleCare Monitor (Vitaphone)



Mit Hilfe des TeleCare Monitors von Vitaphone wurden die per Bluetooth empfangenen externen Daten Blutdruck und Körpergewicht an das Service Center von Vitaservice GmbH & Co über eine Telefonleitung übertragen.

Abbildung 6. TeleCare Monitor von Vitaphone

2.2.8 Echokardiographie

Während der Einschlussuntersuchung und zur sechsmonatigen Nachsorgeuntersuchung wurde bei dem Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. Neben allen gängigen Parametern der transthorakalen Echokardiographie wurde insbesondere die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als wichtiger Parameter nach der biplanen Simpson-Methode im Vier- und Zweikammerblick bestimmt und als Marker des Schweregrades einer Linksherzinsuffizienz betrachtet.

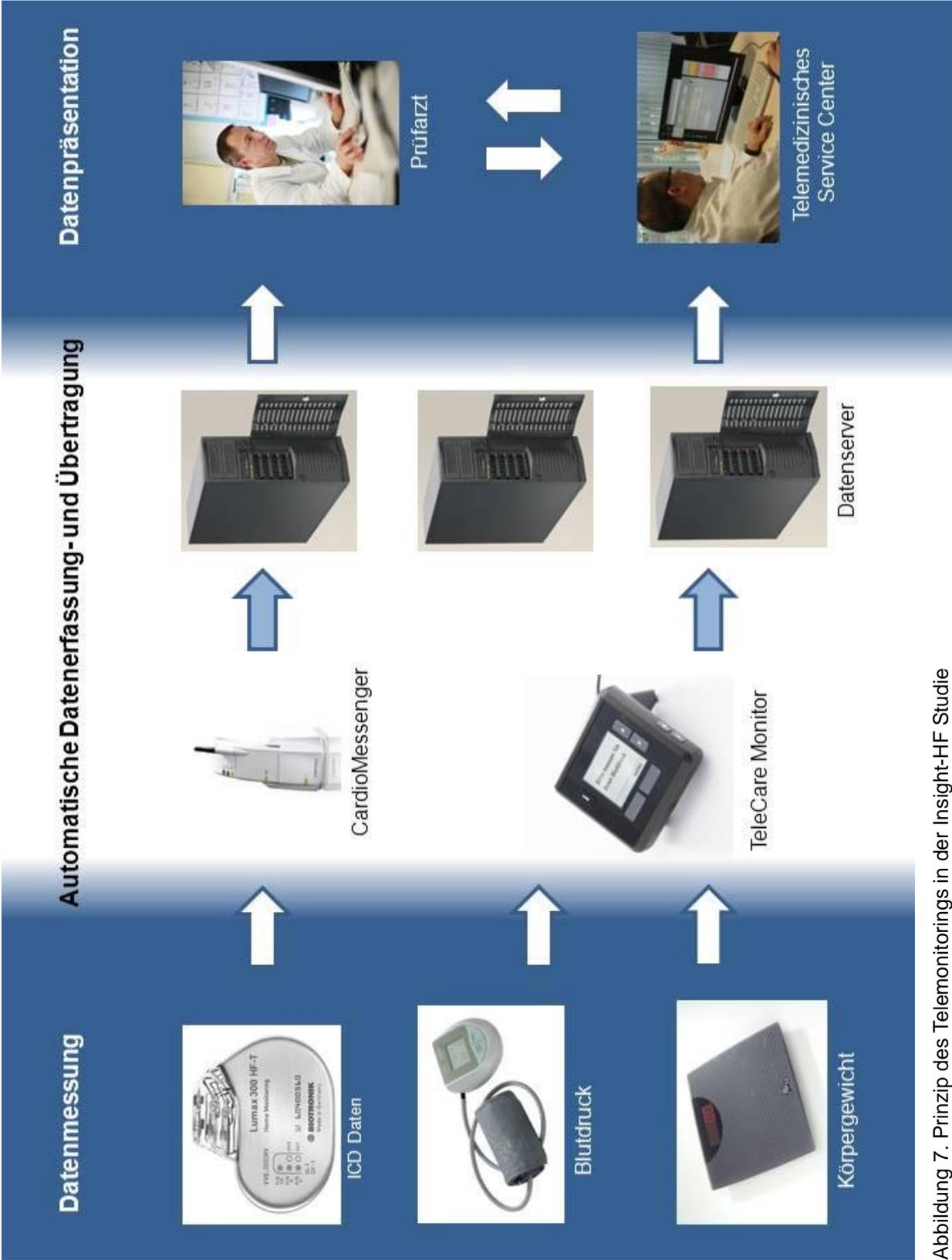


Abbildung 7. Prinzip des Telemonitorings in der Insight-HF Studie

2.3 Datenmonitoring der physiologischen Messgrößen

2.3.1 Externe Sensoren

Die von den externen Sensoren gemessene Daten waren Körpergewicht und Blutdruck.

2.3.1.1 Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde in der Maßeinheit [kg] übermittelt.

2.3.1.2 Blutdruck

Übertragen wurde der systolische und diastolische Blutdruck.

Für die Korrelationsanalyse wurde daraus der arithmetisch mittlere Blutdruck errechnet (Diastole + [Systole – Diastole] / 3).

Zusätzlich wurde das Pulsdruckverhältnis ermittelt (Systole – Diastole / Systole).

2.3.2 Interne Sensoren

2.3.2.1 Mittlere Herzfrequenz

Die ventrikuläre Herzfrequenz wurde über den Tag automatisch vom Implantat gemittelt und via CardioMessenger auf der Internetplattform angezeigt.

2.3.2.2 Herzfrequenzen in Ruhe

In der zweiten Nachthälfte wurde in einem Vier-Stunden-Intervall die niedrigste über 12 Minuten gemittelte Herzfrequenz vom Defibrillator bestimmt und mittels Home Monitoring übermittelt.

2.3.2.3 Extrasystolen

Ventrikuläre Extrasystolen werden von einem ICD mit atrialer Elektrode (in dieser Untersuchung Lumax DR-T und Lumax HF-T) als ein ventrikuläres Ereignis ohne vorhergehendes atriales Ereignis erkannt. Diese wurden gezählt und per Home Monitoring übertragen. In die Gesamtauswertung wurden die gewonnen Daten der atrialen Parameter jedoch nicht miteinbezogen, da nur vier der 32 Patienten die Indikation für die Implantation eines Gerätes mit atrialer Wahrnehmung aufwiesen (DR/CRT-ICD Systeme).

2.3.2.4 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern kann ebenfalls nur bei ICDs mit atrialer Elektrode erfasst werden. Es wird als Überschreiten einer vorher programmierten atrialen Frequenz erkannt und als Tagesanteil dargestellt. Die gewonnenen Daten wurden in der Auswertung aus den gleichen Gründen wie bereits im Fall von Extrasystolen (2.5.2.3) nicht berücksichtigt.

2.3.2.5 Patientenaktivität

Diese wurde durch einen im Implantat eingebauten Akzelerometer gemessen. Die genaue Ausführung erfolgte bereits zuvor (2.2.1. Implantierbare Defibrillatoren).

2.4 Compliance

Die Vollständigkeit der Datenübertragung wurde als Anteil der Tage zwischen Entlassung nach der Implantation und Studienende berechnet, an denen Daten übertragen wurden. Bei Übertragungslücken der Home-Monitoring-Daten und/oder der Gewicht- und Blutdruckdaten von ≥ 3 Tagen wurde der Patient kontaktiert, um technische Probleme auszuschließen bzw. die Compliance zu überprüfen und gegebenenfalls wiederherzustellen.

2.5 Unerwünschtes Ereignis / Adverse Event

Während des Verlaufs der Studie konnten so genannte unerwünschte Ereignisse bei den teilnehmenden Patienten auftreten, die als Adverse Events (AE) definiert wurden. Unerwünschte Ereignisse wurden als schwer und damit als Serious Adverse Event eingestuft, wenn eine oder mehrere Auswirkungen zutraten:

- AE mit Folge des Todes
- AE mit Folge einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung des Probanden, die zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Schädigung führte
- AE mit Folge einer dauernden Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder Körperfunktion
- AE, das einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte
- AE, das zu einem medizinischen oder chirurgischen Eingriff führte, um eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur- oder funktion zu verhindern

2.6 Methoden der Auswertung und Statistik

2.6.1 Parameter der Analyse

2.6.1.1 Externe Sensoren

Parameter von externen Sensoren, die in die Auswertung miteinbezogen wurden:

- Körpergewicht
- Mittlerer Blutdruck = Diastole + (Systole – Diastole) / 3

Aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck erfolgte die Berechnung des arithmetisch mittleren Blutdruckes.

Pulsdruckverhältnis = (Systole – Diastole) / Systole

Das Pulsdruckverhältnis (proportional pulse pressure; PPP) ist ein Maß für die Steifigkeit der Aorta und großer Arterien. Eine erhöhte Steifigkeit führt zu einer Erhöhung des Pulsdruckverhältnisses infolge einer Verringerung der arteriellen Elastizität mit Auswirkungen auf die Wellenreflexion³². PPP wurde als ein unabhängiger Prädiktor des kardiovaskulären Risikos erkannt^{32,33} und zeigte eine gute Korrelation zum Cardiac Index bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz³⁴.

2.6.1.2 Interne Sensoren

- Herzfrequenz in Ruhe = ein Vier-Stunden-Intervall in der zweiten Nachthälfte, das über 12 Minuten gemittelt wurde
- mittlere Herzfrequenz = gemittelt über 24 Stunden
- Unterschied zwischen Herzfrequenz in Ruhe und mittlerer Herzfrequenz
- Patientenaktivität

2.6.2 Statistische Auswertung

2.6.2.1 Mittelwerte

Zunächst wurden für jeden Patienten die Messwerte jedes Parameters über die Beobachtungsdauer gemittelt.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Die errechneten Mittelwerte wurden gegeneinander aufgetragen. So wurde untersucht, ob zum Beispiel ein Patient mit einem erhöhten Gewicht im Durchschnitt eine höhere Herzfrequenz aufweist.

2.6.2.2 Ungemittelte Werte oder Normierung

Anschließend wurden alle einzelnen Messwerte eines Parameters auf den Mittelwert dieser Größe normiert (Messwert / Mittelwert). So wurde zum Beispiel eruiert, ob der Patient an einem Tag, an dem sein Gewicht höher ist als gewöhnlich, auch eine höhere Herzfrequenz aufweist.

2.6.2.3 Bias

Die regelmäßige Messung der Blutdrucks oder des Gewichtes erfolgte durch die Patienten in häuslicher Umgebung. Fehlerhafte Messungen konnten das Ergebnis verzerren.

Grenzwertüberschreitungen, die durch mangelnde Compliance der Patienten bei der Durchführung der Messung verursacht wurden, hätten bei der Datenanalyse zu einer Fehlinterpretation der Studienergebnisse führen können.

Folgende Maßnahmen wurden ergriffen um einheitliche Messwerte der externen Sensoren zu ermöglichen:

- Vor der stationären Entlassung wurden die Patienten in den Umgang mit Waage und Blutdruckmessgerät eingewiesen.
- Die Patienten wurden angehalten, unter immer gleichen Voraussetzungen die Messungen durchzuführen (nach dem Aufstehen möglichst zur gleichen Tageszeit, nach der Morgentoilette, vor der ersten Mahlzeit usw.).
- Im Falle einer Grenzwertüberschreitung kontaktierte Vitaservice den Patienten, um eine eventuell fehlerhafte Messung, z.B. Gewichtsbestimmung mit Kleidung und Schuhen, zu überprüfen.

2.6.2.4 Standardabweichungen

Die Standardabweichung gibt die durchschnittliche Entfernung aller Punkte vom Mittelwert an.

$$\text{Var} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2}{n-1} \quad s = \sqrt{\text{Var}}$$

2.6.2.5 Korrelationen

Um vorliegende lineare Zusammenhänge ermitteln zu können, wurden die zu untersuchenden Telemontoring-Parameter einander gegenübergestellt. Dazu wurden Wertepaare (x_i, y_i) aus den normierten Messdaten gebildet, z.B. mittlere Herzfrequenz und Blutdruck. Anschließend erfolgte die Berechnung von Regressionsgeraden und des Korrelationskoeffizienten R^2 .

Korrelation nach Pearson:

Kovarianz:

$$s_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{n-1}$$

s_{xy} : Kovarianz

\bar{x} Mittelwert des Parameters auf der x-Achse

\bar{y} Mittelwert des Parameters auf der y-Achse

x_i Wert x-Achse

y_i Wert y-Achse

Pearson'sche Korrelationskoeffizient:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y}$$

s_{xy} Kovarianz

s_x Standardabweichung des Wertes der x-Achse

s_y Standardabweichung des Wertes der y-Achse

2.6.2.6 Regressionsanalyse

Nach Feststellung der Korrelation des einen Parameters von einem anderen, wurde zur Überprüfung der Vorhersagbarkeit eine Regressionsanalyse für jedes Wertepaar erstellt und Regressionsgeraden berechnet.

Zur Berechnung wurde herangezogen:

$$\hat{y}_i = a + bx_i = \bar{y} + \frac{s_{xy}}{s_x^2} (x_i - \bar{x})$$

- \hat{y}_i errechneter Wert der y-Achse
- x_i Wert x-Achse
- Mittelwert der x-Werte (\bar{x})
- Mittelwert der y-Werte (\bar{y})
- Standardabweichung der x-Werte (s_x)
- Standardabweichung der y-Werte (s_y)
- Korrelation zwischen x und y (r)

2.6.2.7 Statistische Tests

Unterschiede wurden mit Hilfe des gepaarten zweiseitigen t-Tests geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha=5\%$ angesiedelt. Statistische Signifikanz wurde bei $p<0.05$ angenommen. Korrelationen wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn $p<0.001$ annahm.

P wurde nach dem Fisher-Test berechnet: $t = \frac{1}{2}(N-3)^{\frac{1}{2}} \left| \ln\left\{\frac{1+r}{1-r}\right\} - \ln\left\{\frac{1+0}{1-0}\right\} \right| \cdot \frac{1}{\sqrt{N-1}}$.

Zur statistischen Auswertung wurde das Software Packet IBM SPSS / PASW Version 18.0.2 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

In die Studie konnten 32 Patienten erfolgreich eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung befanden sich alle Patienten im NYHA-Stadium III (Tabelle 5). Die häufigsten Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv stellten Diabetes mellitus sowie Niereninsuffizienz dar (Abbildung 8). Tabelle 6 demonstriert die zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingenommene kardiovaskuläre Medikation der Patienten.

Tabelle 5. Allgemeine Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	n =32
Alter (Jahre), MW \pm SD	63 \pm 9
Männliches Geschlecht, n (%)	27 (84.4%)
Körpergewicht (kg), MW \pm SD	89 \pm 15
Körpergröße (cm), MW \pm SD	174 \pm 8
Blutdruck (mmHg), MW \pm SD	
systolisch	129 \pm 16
Diastolisch	74 \pm 10
Hypertonie, n (%)	9 (28.1%)
QRS-Dauer (ms)	120 \pm 29
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%), MW \pm SD	27 \pm 6
NYHA-Klasse III (%)	32 (100%)
Ätiologie, n (%)	
Ischämische Kardiomyopathie	20 (62.5)
Nicht-ischämische Kardiomyopathie	12 (37.5)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

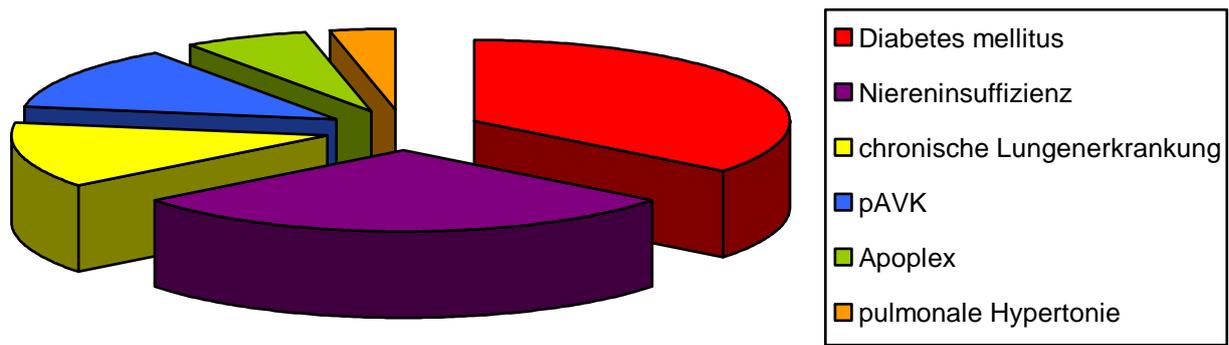


Abbildung 8. Häufigkeit der Begleiterkrankungen

Tabelle 6. Kardiovaskuläre Medikation zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung

Medikamentenwirkstoff	n
ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorblocker	32
Betablocker	32
Ca-Antagonisten	4
Digitalis	3
Spironolacton	28
Andere Diuretika	20
Nitrate	1
Amiodaron	2
Andere Antiarrhythmika	0
Lipidsenker	29
Antikoagulantien	10
Thrombozyten-Aggregationshemmer	25

3.2 Implantation

Bei 31 Patienten wurde die Indikation zur Implantation eines ICD gestellt. Der überwiegende Teil der Patienten erhielten einen ICD als Primärprävention des plötzlichen Herztodes, gemäß den Studienergebnissen der MADIT II³⁵ und SCD-HeFT Studie³⁶ (Abbildung 9). Bei einem Patienten wurde auf Grund einer Herzinsuffizienz mit asynchroner Ventrikelbewegung die Indikation zur CRT Implantation gestellt.

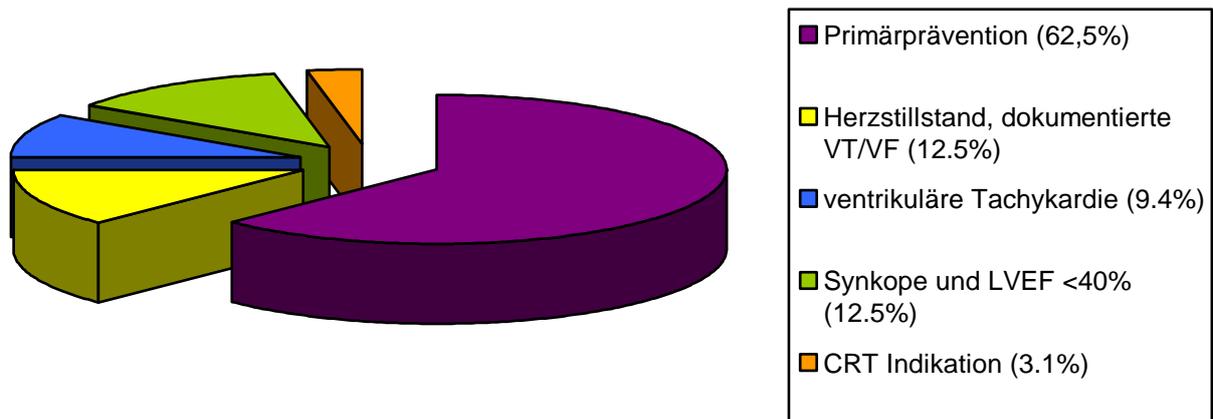


Abbildung 9. Indikation zur ICD/CRT Implantation

Der überwiegende Teil der Patienten erhielt einen Einkammer - ICD (Tabelle 7). Intraoperativ wurde die optimale Position bezüglich geringer Reizschwelle, guter Wahrnehmung und niedriger Impedanz angestrebt (Tabelle 8).

Tabelle 7. ICD und Elektrodenmodelle

ICD-Modell	n
Lumax VR-T	28
Lumax DR-T	3
Lumax HF-T	1
Rechtsventrikuläre Elektrode	
Kentox SL	1
Linox TD	29
Linox SD	1
Medtronic 6932	1
Rechtsatriale Elektrode	
Setrox S	3
Selox SR	1
Linksventrikuläre Elektrode	
Corox OTW-S 75 BP	1

Tabelle 8. Intraoperative Messwerte der ICD Implantation

	Reizschwelle (V)	P/R Welle (mv)	Impedanz (Ω)
RV (n=32)	0,54 \pm 0,3	10,1 \pm 3,0	963 \pm 291
RA (n=4)	0,98 \pm 0,36	2,75 \pm 1,8	622 \pm 174
LV (n=1)	0,7	10,8	1010

RV: rechter Ventrikel, RA: rechtes Atrium, LV: linker Ventrikel

3.3 Nachsorge

3.3.1 Nachsorgezeitraum

Der durchschnittliche Nachsorgezeitraum betrug 164 ± 48 Tage. Fünf Patienten schieden 12 bis 116 Tage nach Studieneinschluss aus. 27 Patienten verblieben zwischen 164 und 201 Tage in der Studie. Die kumulative Nachsorgezeit ergab 14 Jahre und 4 Monate (5250 Tage).

3.3.2 Drop out

Während des Studienzeitraumes von sechs Monaten schieden fünf Patienten vorzeitig aus. Zwei Studienteilnehmer zogen Ihre Einverständniserklärung zurück. Bei zwei weiteren Patienten konnte keine Kompatibilität des Telefonanschlusses zur Übertragung der externen Daten von Blutdruck und Gewicht hergestellt werden. Eine Patientin schied frühzeitig auf Grund wiederholter langer Krankenhausaufenthalte und sich zunehmend verschlechternder physischer und psychischer Verfassung aus. Um eine Verzerrung zu vermeiden wurden die bis zum Drop out übermittelten Daten in die Berechnungen miteinbezogen. Drei der genannten Patienten übermittelten an weniger als 5 % der Studientage Gewichts- oder Blutdruckdaten aufgrund inkompatibler Festnetzanschlüsse oder durch Entzug der Einverständniserklärung nach kürzester Zeit. Zwei Patienten schieden nach einem und nach vier Monaten aus durch Widerruf der Einverständniserklärung oder zunehmender Allgemeinzustandsverschlechterung. In die Berechnungen konnten somit die externen Vitaldaten von 29 Patienten und die mit Home Monitoring übermittelten Werte von 31 Patienten miteinbezogen werden.

Kam es zu einer notwendigen stationären Behandlung, wurden die Patienten aufgefordert, den CardioMessenger zur weiteren Datenübertragung mitzunehmen. Wurden jedoch aufgrund des Krankenhausaufenthaltes zu dem Zeitpunkt keine Daten

übertragen, so wurden die Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen, da vor allem die Beurteilung der Parameterverläufe vor und nach dem stationären Aufenthalt von Bedeutung war.

3.3.3 Blutdruckdaten

Ein Vergleich der Blutdruckdaten zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung mit den erhobenen Daten zur Nachsorgeuntersuchung nach ein, drei und sechs Monaten zeigt keine signifikante Änderung (gepaarter T-Test) (Tabelle 9).

3.3.4 EKG und QRS-Dauer

Nach Ableitung eines EKGs wurde die Breite des QRS-Komplexes zur Ermittlung von Blockbildern analysiert. Ein Vergleich der Zeiten des QRS-Komplexes zur Einstellungsuntersuchung sowie zur Nachsorgeuntersuchung nach einem, drei und sechs Monaten mittels gepaarten T-Tests erfasste keine signifikante Änderung (Tabelle 10).

3.3.5 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Ein Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Einschluss- und Abschlussuntersuchung zeigte eine signifikante Verbesserung von $27,34 \pm 5,4$ auf $32,6 \pm 6,6$ % ($p < 0,001$) innerhalb von sechs Monaten (95% CI -7,79, -2,43) (Tabelle 11).

Tabelle 9. Blutdruckdaten im Studienverlauf

	Einschlussuntersuchung	1-Monats-FU	3-Monats-FU	6-Monats-FU
Patient	mittlerer Blutdruck (mmHg)	mittlerer Blutdruck (mmHg)	mittlerer Blutdruck (mmHg)	mittlerer Blutdruck (mmHg)
GER014-001	96,67	84,00	94,00	85,67
GER014-002	103,33	93,33	107,33	100,00
GER014-003	90,00	94,33	96,00	85,33
GER014-004	83,33	105,33	114,67	95,00
GER014-005	90,00			
GER014-006	82,67	96,00	97,67	95,00
GER014-007	113,33	124,00	95,00	95,00
GER014-008	78,33	107,33	95,00	109,00
GER014-009	110,00	86,67	106,67	115,67
GER014-010	96,67	84,67	76,67	
GER014-011	94,67	80,00		
GER014-012	74,67			
GER014-013	102,33	96,67	96,67	102,33
GER014-014	106,67	88,00	75,00	81,67
GER014-015	86,67	91,00	91,67	86,67
GER014-016	96,67	70,00	76,67	79,33
GER014-017	103,33	90,67	100,67	92,00
GER014-018	90,00	82,00	80,00	83,67
GER014-019	96,67	99,67	100,00	100,00
GER014-020	86,00	84,67	91,67	93,33
GER014-021	96,33			
GER014-022	100,00	88,00	91,33	88,33
GER014-023	86,67	103,33	99,33	96,67
GER014-024	105,00	94,00	90,67	98,33
GER014-025	73,00	100,33	88,33	83,33
GER014-026	78,00	94,33	93,33	93,33
GER014-027	90,00	76,67	75,00	80,00
GER014-028	98,33	103,67	98,67	93,33
GER014-029	70,33	73,33	93,33	90,00
GER014-030	100,00	93,67	97,33	86,67
GER014-031	80,67	76,00	71,67	69,67
GER014-032	95,00	97,67	89,00	101,67
Mittelwert	92,35	91,70	92,26	91,8889
SD	10,96	11,52	10,46	9,7756
p-Wert		0,83	0,76	0,66
95% CI		-6.0845 - 7.4866	-5.1184 - 6.9748	-4.0294 - 6.2524

FU: follow up, Nachsorgeuntersuchung, CI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung

Tabelle 10. Vergleich der QRS-Dauer im Studienverlauf

	Einschlussuntersuchung	1-Monats-FU	3-Monats-FU	6-Monats-FU
Patient	QRS-Komplex (ms)	QRS-Komplex (ms)	QRS-Komplex (ms)	QRS-Komplex (ms)
GER014-001	182	106	110	142
GER014-002	106	104	108	104
GER014-003	150	150	150	152
GER014-004	94	96	94	100
GER014-005	102			
GER014-006	88	96	88	88
GER014-007	92	96	92	98
GER014-008	94	98	96	96
GER014-009	170	174	180	172
GER014-010	96	114	106	
GER014-011	170	158		
GER014-012	168			
GER014-013	132	126	122	142
GER014-014	108	102	100	110
GER014-015	104	94	96	96
GER014-016	174	184	184	188
GER014-017	124	136		144
GER014-018	124	128	128	132
GER014-019	84	90	80	84
GER014-020	114	106	110	118
GER014-021	130			
GER014-022	110	104	100	102
GER014-023	102	86	88	88
GER014-024	98	94	96	98
GER014-025	94	96	90	98
GER014-026	102	112	108	110
GER014-027	132	124	126	128
GER014-028	112	108	108	106
GER014-029	148	142	146	140
GER014-030	132	132	124	130
GER014-031	84	80	92	88
GER014-032	118	118	122	120
Mittelwert	119,94	115,66	112,74	117,56
SD	28,72	26,1	26,4	26,89
p-Wert		0,49	0,34	0,67
95% CI		-9.88 - 20.22	-8.25 - 23.07	-9.76 - 14.94

FU: follow up, Nachsorgeuntersuchung, CI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung

Tabelle 11. Vergleich LVEF in der Einschlussuntersuchung und nach 6 Monaten

Patient	LVEF in %, Einschlussuntersuchung	LVEF in %, Nachsorgeuntersuchung nach 6 Monaten
GER014-001	30	35
GER014-002	20	20
GER014-003	25	25
GER014-004	35	35
GER014-005	30	/
GER014-006	35	35
GER014-007	30	35
GER014-008	30	38
GER014-009	18	25
GER014-010	30	/
GER014-011	20	/
GER014-012	15	/
GER014-013	30	25
GER014-014	30	38
GER014-015	35	30
GER014-016	30	32
GER014-017	30	28
GER014-018	30	45
GER014-019	30	35
GER014-020	26	35
GER014-021	20	/
GER014-022	30	32
GER014-023	22	43
GER014-024	25	28
GER014-025	35	38
GER014-026	27	39
GER014-027	25	37
GER014-028	17	26
GER014-029	25	21
GER014-030	30	32
GER014-031	35	42
GER014-032	25	27
Mittelwert	27,343	32,629
SD	5,539	6,575

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, /: Drop Out Patienten, keine Nachsorgeuntersuchung erfolgt,

SD: Standardabweichung

3.3.6 NYHA-Klassifikation

Bei fünf von 32 Patienten verbesserte sich die Symptomatik. Gemessen an der NYHA-Klassifikation kam es im Verlauf der Studie gegenüber der Einschlussuntersuchung zu einer gebesserten Belastbarkeit (Abbildung 10).

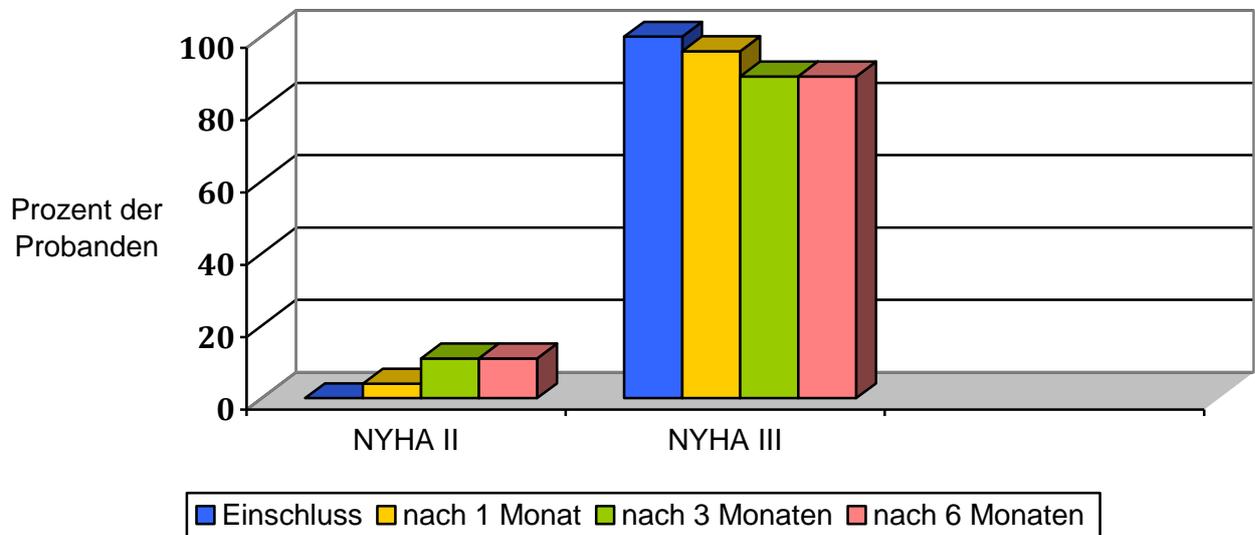


Abbildung 10. Anteil der NYHA-Klassifikation II und III

3.4. Unerwünschte Ereignisse – Serious Adverse Events (SAE)

Im Studienverlauf wurden neun schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Dabei war jeweils eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bereits bestehenden Krankenhausaufenthaltes notwendig. Tabelle 12 stellt diese Ereignisse sowie die Handlungskonsequenzen dar.

Tabelle 12. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Nr.	Patientencode	Unerwünschtes Ereignis	Konsequenz
1	GER014-007	Lokale Nachblutung in der Implantat tasche mit operativer Ausräumung	geplante Nachsorgeuntersuchung bei erhöhter RV-Reizschwelle, bei 1-Monatstermin festgelegt
2	GER014-010	Hospitalisierung bei Vorhofflimmern und Verschlechterung der Herzinsuffizienz.	keine zusätzliche Nachsorgeuntersuchung da erneute Hospitalisierung innerhalb weniger Tage
3	GER014-010	Hospitalisierung bei Lungenödem infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz	keine zusätzliche Nachsorgeuntersuchung da schneller Übergang in Anschlussheilbehandlung
4	GER014-010	Akute Stauungsbronchitis. Antibiotische Therapie unter stationärer Bedingung	keine zusätzliche Nachsorgeuntersuchung da erneute Hospitalisierung innerhalb weniger Tage
5	GER014-017	Rechtsführende kardiale Dekompensation aufgrund unzureichender Compliance bei der Medikamenteneinnahme und Nichteinhaltung der Trinkmengenbeschränkung. Keine Anzeichen eines Lungenödems	Zusätzliche Nachsorgeuntersuchung nach Rechtsherzdekompensation und KH-Einweisung. Klinische Untersuchung und Ruhe EKG
6	GER014-023	Reizschwellenanstieg bei guter Wahrnehmung und Impedanz bei 1-Monatsuntersuchung entdeckt. Röntgenologisch unveränderte Elektrodenlage	bei Mikrodислоkation operative Repositionierung innerhalb von drei Tagen
7	GER014-028	Sturz und Fraktur des Sprunggelenkes mit operativer Versorgung	
8	GER014-029	Herzkatheteruntersuchung bei Angina pectoris Symptomatik und vorbekannter koronarer Herzkrankheit	Nicht durch die Studienärzte initiiert. Keine Befundprogredienz. Keine Änderung der medikamentösen Therapie
9	GER014-030	Bei Herzinsuffizienz aufgetretener Pleuraerguss links kurz vor 6-Monatsuntersuchung. Stationäre Punktion und Drainage	Patient bei Entlassung bei Wohlbefinden. Geplante 6-Monatsuntersuchung in 4 Wochen. Daher kein zusätzlicher Termin vereinbart

3.4.1 Parameterverlauf bei Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation

Insgesamt kam es zu vier stationären Behandlungsaufenthalten aufgrund einer kardialen Dekompensation.

Bei einem Probanden (GER014-010) erfolgten zwei stationäre Behandlungen unmittelbar nacheinander (SAE 2 und 3), sodass von vier Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienzdekompensation nur bei drei Fällen der mehrwöchige Monitoring-Zeitraum vor der stationären Behandlung analysiert werden konnte (SAE 2, 5, 9). Zusätzlich zog sich die Patientin nach dem dritten stationären Aufenthalt auf Grund der deutlichen Allgemeinzustandsverschlechterung aus der Studie zurück. Zuvor war bereits lediglich eine lückenhafte Übertragung erfolgt, sodass in diesem Fall nur eine sehr eingeschränkte Auswertung bezüglich der Vitalparameter stattfinden konnte. Ebenfalls traten zwei weitere Krankenhausaufenthalte aufgrund einer kardialen Dekompensation bei jeweils einem Patienten ein (Tabelle 12).

3.4.1.1 Körpergewicht

Bei einem Patienten (GER014-017) wurde am Tag der Hospitalisierung eine Körpergewichtszunahme von 1,6 kg dokumentiert. Innerhalb der 30 Tage vor der Hospitalisierung bestand ein stabiles Gewicht. Nach Entlassung zeigten sich ebenfalls keine Gewichtsschwankungen, das Körpergewicht war jedoch 8 kg geringer.

Ferner ist bei einem weiteren Patienten (GER014-029) zwei Tage vor einer Hospitalisierung eine Gewichtszunahme von 2.2 kg aufgefallen. Zuvor bestanden jedoch häufige Körpergewichtsschwankungen von 2 kg. Zudem zeigten zuvor durchgeführte klinische und apparative Untersuchungen (transthorakale Echokardiographie, Röntgen Thorax, EKG) keine Befundänderung. Der stationäre Aufenthalt war im Rahmen einer anvisierten Koronarangiographie bei Angabe von pektanginösen Beschwerden bereits geplant gewesen. Ein Zusammenhang kann hier demnach nicht postuliert werden.

Die geringe Anzahl an stationären Interventionen lässt dabei keine Generierung oder Testung von Hypothesen zu.

3.5 zusätzliche Nachsorgeuntersuchungen

Insgesamt wurden zwei zusätzliche Nachsorgeuntersuchung außerhalb der routinemäßig eingeplanten Untersuchungen nach ein, drei und sechs Monaten anberaumt. Eine Vorstellung fand nach stationärer Krankenhausbehandlung bei kardialer Rechtsherzdekompensation zur klinischen Untersuchung und Beurteilung des Zustandes des Patienten sowie Anlage und Auswertung eines Ruhe-EKGs statt. Ein anderer Patient erfuhr eine symptomatische ventrikuläre Tachykardie mit Bewusstseinsverlust, woraufhin es zu einer Schockabgabe kam. Es folgte eine außerplanmäßige Untersuchung zur klinischen Evaluierung und Abfrage des ICD-Aggregates. Dabei konnte eine korrekte Gerätefunktion bestimmt werden. Die Dosis des eingenommenen Betablockers wurde erhöht.

Eine Probandin musste, wie bereits erwähnt, dreimalig stationär behandelt werden. Die ersten beiden stationären Aufenthalte lagen zeitlich sehr eng beieinander, gefolgt von einem Aufenthalt in einer Rehabilitationsklinik und dem Ausscheiden aus der Studie nach Entlassung aus der dritten Hospitalisation, sodass eine zusätzliche Nachsorge in diesem Rahmen nicht möglich war. Ein weiterer Patient erlebte einen kurzen Krankenhausaufenthalt im Deutschen Herzzentrum Berlin bei Ausbildung eines Pleuraergusses. Die geplante sechsmonatige Nachsorgeuntersuchung war in bereits vier Wochen geplant, sodass bei klinisch stabilen Patienten keine weitere Untersuchung intendiert war.

3.6 Patientenkontakte

Die telemedizinisch übertragenden Daten wurden in regelmäßigen Abständen, spätestens jedoch einmal wöchentlich, kontrolliert. Wenn Unregelmäßigkeiten wie z.B. fehlende Datenübermittlung an mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen oder klinisch relevante Veränderungen wie z.B. ventrikuläre Tachykardien auftraten, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert.

3.6.1 Telefonkontakte infolge Home Monitorings

Wie in Tabelle 13 dargestellt, kam es zu insgesamt 57 Telefonkontakten aufgrund von Home Monitoring Ereignissen. Die Episoden waren bis auf die erforderliche Schockabgabe bei ventrikulärer Arrhythmie sowie bei zwei Ereignissen mit deutlich gesteigerter Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen, asymptomatisch.

Tabelle 13. Telefonkontakte infolge Home Monitorings

Ursachen für Telefonkontakte	n
Ventrikuläre Arrhythmie	11
keine Schockabgabe	10
Schockabgabe	1
Gehäufte ventrikuläre Extrasystolen	6
Atriale Arrhythmie	3
Erhöhte Herzfrequenz	13
Mehrtägige Sendelücken	24
Patient von Zuhause abwesend	21
Technische Probleme	2
Patient hat Gerät ausgeschaltet	1
Home Monitoring Telefonkontakte insgesamt	57

3.6.2 Telefonkontakte infolge der externen Vitaldaten

Bedingt durch konsekutive Sendelücken von Blutdruck- und Gewichtsdaten an mehr als drei Tagen kam es zu 57 Telefonkontakten mit Patienten oder deren Angehörigen. 27 der Gespräche wurden seitens der Patienten initiiert, um auf eine bevorstehende Abwesenheit hinzuweisen oder eine Rückkehr zu melden.

Der ferner überwiegende Kontakt erfolgte bei einer Gewichtszunahme von mehr als 1,5 kg innerhalb von drei Tagen. Wie in Tabelle 14 dargestellt, kam es bei 19 Patienten zu insgesamt 50 Überschreitungen der Alarmgrenze infolge einer Gewichtsveränderung von mindestens 1,5 kg gegenüber dem vorhergehenden Drei-Tages-Mittelwert. Aufgrund eines anschließend standardisierten Telefonanrufes konnten bei 35 Ereignissen Messfehler sicher ausgeschlossen werden. Die durchschnittliche Gewichtszunahme betrug 1,9 kg. Ein Großteil der Grenzwertüberschreitungen geschah aufgrund Änderung des Lebensstils, des Essverhaltens oder der Stuhlgangsgewohnheiten (54.4%, Sensitivität 0,159. Spezifität 0,159) (Tabelle 14).

Tabelle 14. Häufigkeit und Ursache der Alarmierung bei Körpergewichtsmessungen

	Körpergewichtszunahme > 1,5 kg im Vgl. zu Drei-Tages-Mittelwert n=44	Körpergewichtsabnahme > 1,5 kg im Vgl. zu Drei-Tages-Mittelwert n=6
Änderung der Nahrungsaufnahme, des Tagesablaufes oder Störung des Stuhlgangs	24	
Mögliche medizinische Gründe, z.B. mangelnde Medikamenten- Compliance, Ödembildung	7	
Dialysepatient	5	
Keine Erklärung	8	6

3.7 Compliance

Die Compliance der Patienten war bei der Übermittlung des Körpergewichtes mit $86,3 \pm 13,2\%$ am größten. Der Unterschied zum Home Monitoring ist nur gering und erreicht keine statistische Signifikanz (Tabelle 15). Es besteht kein Unterschied hinsichtlich der Compliance zwischen Gewichtsbestimmung und Blutdruckmessung ($p=0.15$, 95 % CI - 3.609 bis 0.582).

Tabelle 15. Compliance

	Datenübertragung in % der Studientage (MW \pm SD)	Signifikanzniveau p
Home Monitoring	84,2 \pm 13,9	
Blutdruck	84,8 \pm 14,1	0,78
Gewicht	86,3 \pm 13,2	0,36

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

3.8 Korrelation der Messwerte

Die erhobenen physiologischen Daten Blutdruck und Gewicht, der daraus errechnete mittlere Blutdruck und das Pulsdruckverhältnis, übermittelt von externen Sensoren sowie Herzfrequenz in Ruhe, mittlere Herzfrequenz in 24 Stunden und Patientenaktivität, übertragen vom ICD, wurden auf Korrelationen hin untersucht.

3.8.1 Mittelwerte

Für jeden ermittelten physiologischen Parameter eines Patienten wurde über den gesamten Studienverlauf der Mittelwert gebildet. Diese wurden anschließend auf Korrelationen hin untersucht (Tabelle 16) und mit Hilfe eines Scatter Plots dargestellt. Von diesen sind zwei (Abbildung 11 und 12) exemplarisch präsentiert. Die unabhängige Variable wird auf der X-Achse, die abhängige Variable auf der Y-Achse beschrieben.

Tabelle 16. Korrelationen der Mittelwerte (R^2)

	mHR Intern	HRR Intern	mHR-HRR Intern	Akt Intern	mBP Extern	PPP Extern
HRR Intern	↑ 0,802					
Akt Intern	↑ 0,032	∅ < 0,001	↑ 0,148			
mBP Extern	↑ 0,089	↑ 0,046	↑ 0,052	↓ 0,012		
PPP Extern	↓ 0,313	↓ 0,233	↓ 0,066	∅ 0,002		
Gewicht Extern	↑ 0,245	↑ 0,135	↑ 0,125	↑ 0,0475	↑ 0,041	↓ 0,349

mHR: mittlere Herzfrequenz (in 24h), HRR: Ruheherzfrequenz, mHR-HRR: Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung, Akt: Patientenaktivität, mBP: mittlerer Blutdruck, PPP: Pulsdruckverhältnis, ↑ statistisch signifikante direkte Korrelation (beide Parameter steigen gemeinsam an ($P < 0,05$)), ↓ statistisch signifikante inverse Korrelation (Parameter verhalten sich gegensinnig ($P < 0,05$)), ↑ nicht signifikante direkte Korrelation ($P > 0,05$), ↓ nicht signifikante inverse Korrelation ($P > 0,05$), ∅ es besteht kein Zusammenhang zwischen den Parametern.

In Abbildung 11 ist der Zusammenhang zwischen der mittleren Herzfrequenz und dem Körpergewicht grafisch dargestellt. Pro Patient ist ein Wertepaar abgebildet. Ein erhöhtes Gewicht ebenso wie ein gesteigerter mittlerer Blutdruck geht demnach mit einer zunehmenden Herzfrequenz einher. Eine höhere Patientenaktivität ist mit einer verbesserten Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung assoziiert (Abbildung 12). Zur detaillierten Beschreibung der Korrelationen mit Hilfe der Regressionsanalyse wird auf Tabelle 17 verwiesen.

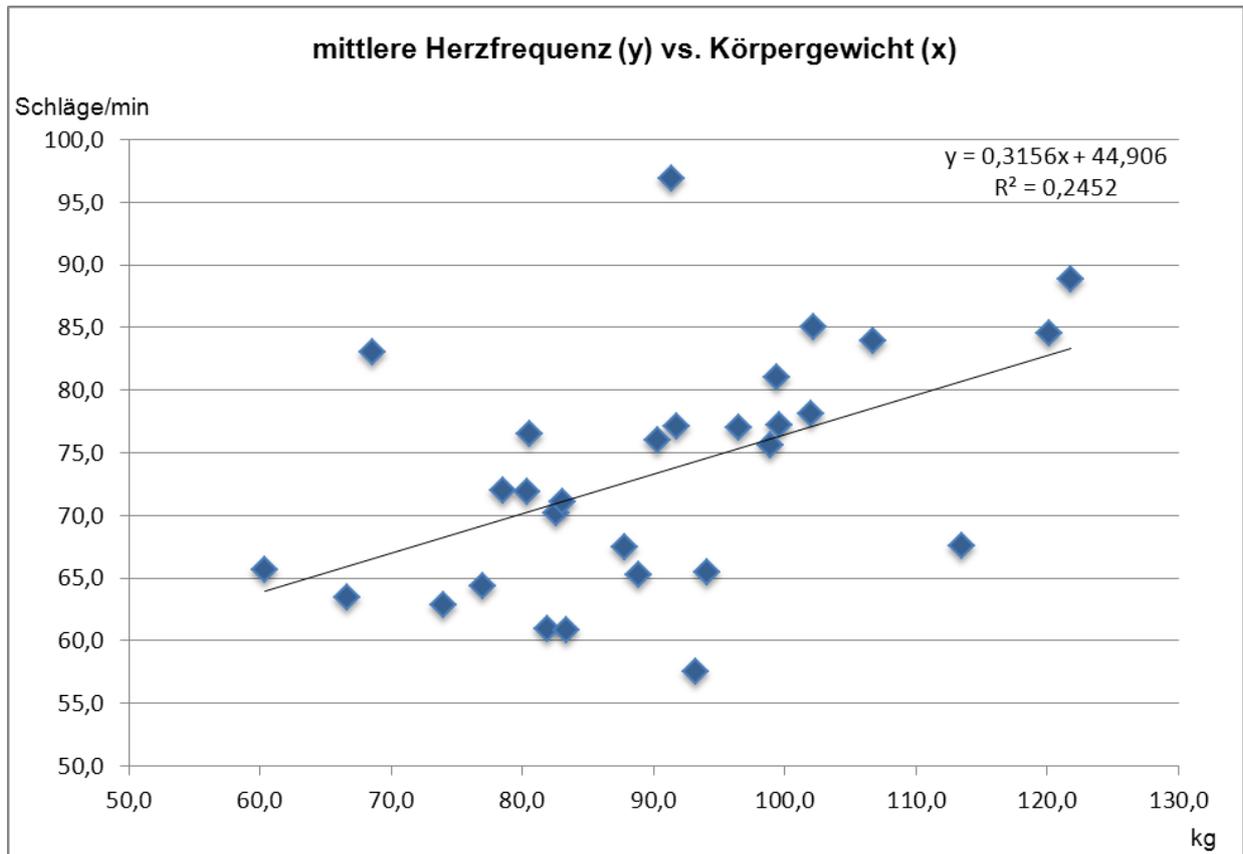


Abbildung 11. Korrelation mittlere Herzfrequenz und Körpergewicht

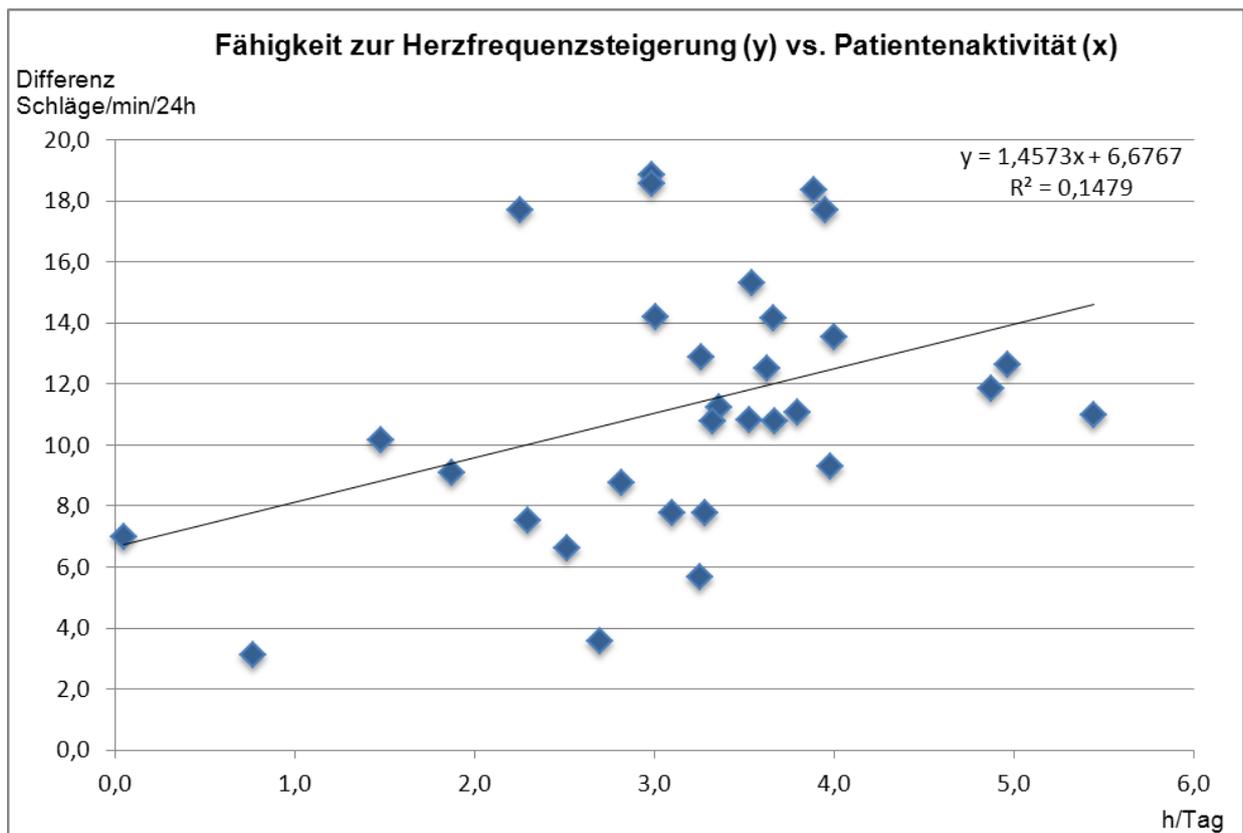


Abbildung 12. Korrelation Herzfrequenzsteigerung und Patientenaktivität

Tabelle 17. Regressionsergebnis der Mittelwerte

Parameter Y gegen X	Geradenformel	R ²	P
MHR gegen HRR	$y = 0,9422x + 14,85$	0,802	<0,0001
MHR gegen Aktivität	$y = 1,5054x + 67,993$	0,0317	0,35
MHR gegen mBP	$y = 0,309x + 42,653$	0,089	0,129
MHR gegen PPP	$y = -61,484x + 102,15$	0,313	0,003
MHR gegen Gewicht	$y = 0,315x + 44,906$	0,245	0,010
HRR gegen Aktivität	$y = 0,0481x + 61,316$	<0,0001	0,99
HRR gegen mBP	$y = 0,207x + 41,595$	0,046	0,277
HRR gegen PPP	$y = -49,273x + 85,236$	0,233	0,01
HRR gegen Gewicht	$y = 0,218x + 42,493$	0,135	0,059
mHR-HRR gegen Aktivität	$y = 1,4573x + 6,6767$	0,148	0,040
mHR-HRR gegen mBP	$y = 0,1021x + 1,0582$	0,052	0,25
mHR-HRR gegen PPP	$y = -12,21x + 16,913$	0,066	0,19
mHR-HRR gegen Gewicht	$y = 0,0974x + 2,4139$	0,125	0,07
Aktivität gegen mBP	$y = -0,012x + 4,467$	0,012	0,580
Aktivität gegen PPP	$y = -0,67x + 3,5991$	0,002	0,77
Aktivität gegen Gewicht	$y = 0,014x + 1,97$	0,0475	0,269
mBP gegen Gewicht	$y = 0,3315x + 57,276$	0,041	0,30
PPP gegen Gewicht	$y = -102,0x + 137,9$	0,349	0,002

mHR: mittlere Herzfrequenz (in 24h), HRR: Ruheherzfrequenz, mHR-HRR: Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung, Akt: Patientenaktivität, mBP: mittlerer Blutdruck, PPP: Pulsdruckverhältnis.

Bei der vorliegenden Zahl an Datenpunkten ist eine Korrelation ab einem Korrelationskoeffizienten R² von 0,14 signifikant (p < 0,05).

3.8.2 normierte Wertepaare

Von den ausgewerteten Parametern wurden anhand der externen Sensoren bei den Studienteilnehmern jeweils bis zu 3850 Messwerte, infolge der Datenübermittlung des ICD-Gerätes jeweils bis zu 4400 Messwerte gesammelt. Um eine gemeinsame Darstellung der Daten zu ermöglichen, wurden diese Werte für jeden Patienten auf den zuvor berechneten Mittelwert normiert. Die tabellarische und grafische Darstellung erfolgte nach den oben genannten Kriterien. Tabelle 18 stellt die normierten Wertepaare mit Angabe der Korrelationskoeffizienten dar.

Tabelle 18. Korrelationen der normierten Wertepaare (R^2)

	mHR Intern	HRR Intern	mHR-HRR Intern	Akt Intern	mBP Extern	PPP Extern
HRR Intern	↑ 0.4327					
Akt Intern	↑ 0.1014	↓ 0.0011	↑ 0.1546			
mBP Extern	↑ 0.0084	↑ 0.0036	∅ 0.0006	∅ 0.0009		
PPP Extern	↓ 0.0232	↓ 0.0195	∅ <0.0001	∅ 0.0007		
Gewicht Extern	∅ 0.0008	↑ 0.0026	↓ 0.0057	↓ 0.0028	∅ 0.0002	∅ 0.0001

mHR: mittlere Herzfrequenz (in 24h), HRR: Ruheherzfrequenz, mHR-HRR: Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung, Akt: Patientenaktivität, mBP: mittlerer Blutdruck, PPP: Pulsdruckverhältnis, ↑ statistisch signifikante direkte Korrelation (beide Parameter steigen gemeinsam an ($P < 0,05$), ↓ statistisch signifikante inverse Korrelation (Parameter verhalten sich gegensinnig ($P < 0,05$), ↑ nicht signifikante direkte Korrelation ($P > 0,05$), ↓ nicht signifikante inverse Korrelation ($P > 0,05$), ∅ es besteht kein Zusammenhang zwischen den Parametern.

Hervorzuheben ist, dass bei zunehmendem Körpergewicht die Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung und die Patientenaktivität abnehmen. Die Ruheherzfrequenz steigt dagegen an ($p < 0,001$). Die Korrelationskoeffizienten sind niedrig, aber aufgrund der hohen Datenmenge statistisch signifikant (Abbildung 13 und 14).

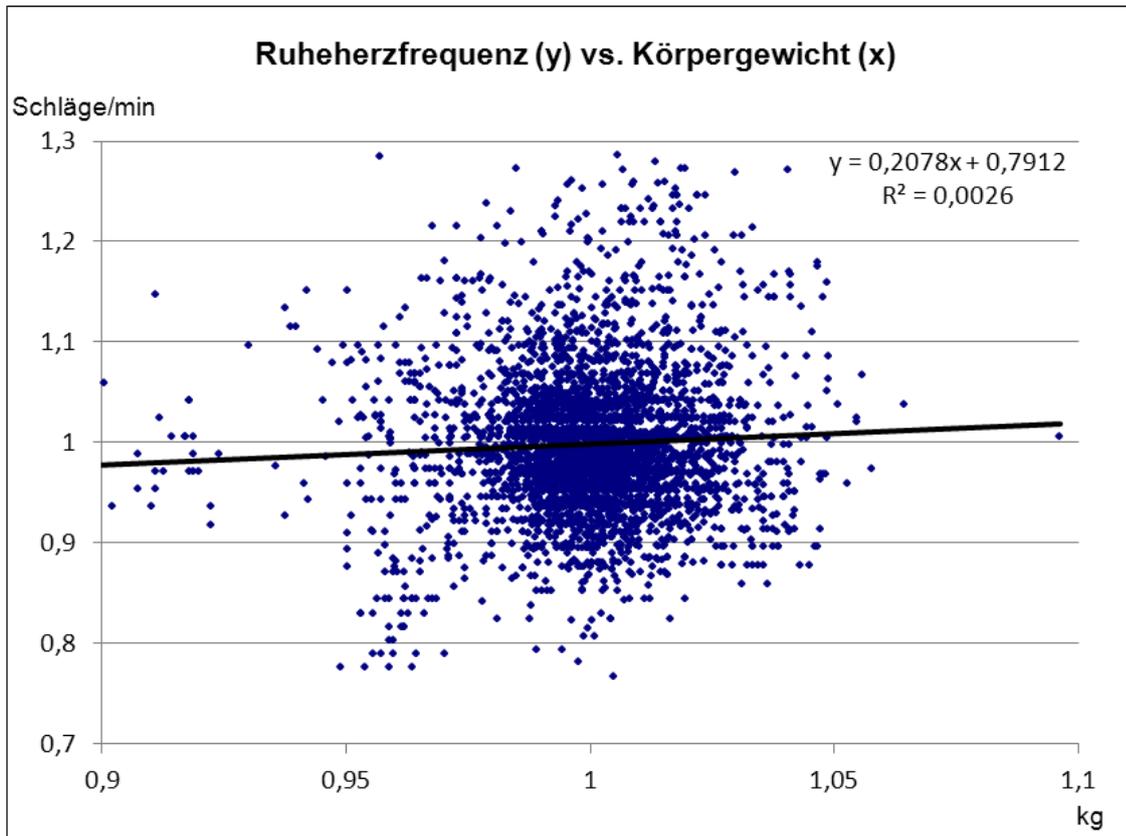


Abbildung 13. Korrelation Ruheherzfrequenz und Körpergewicht

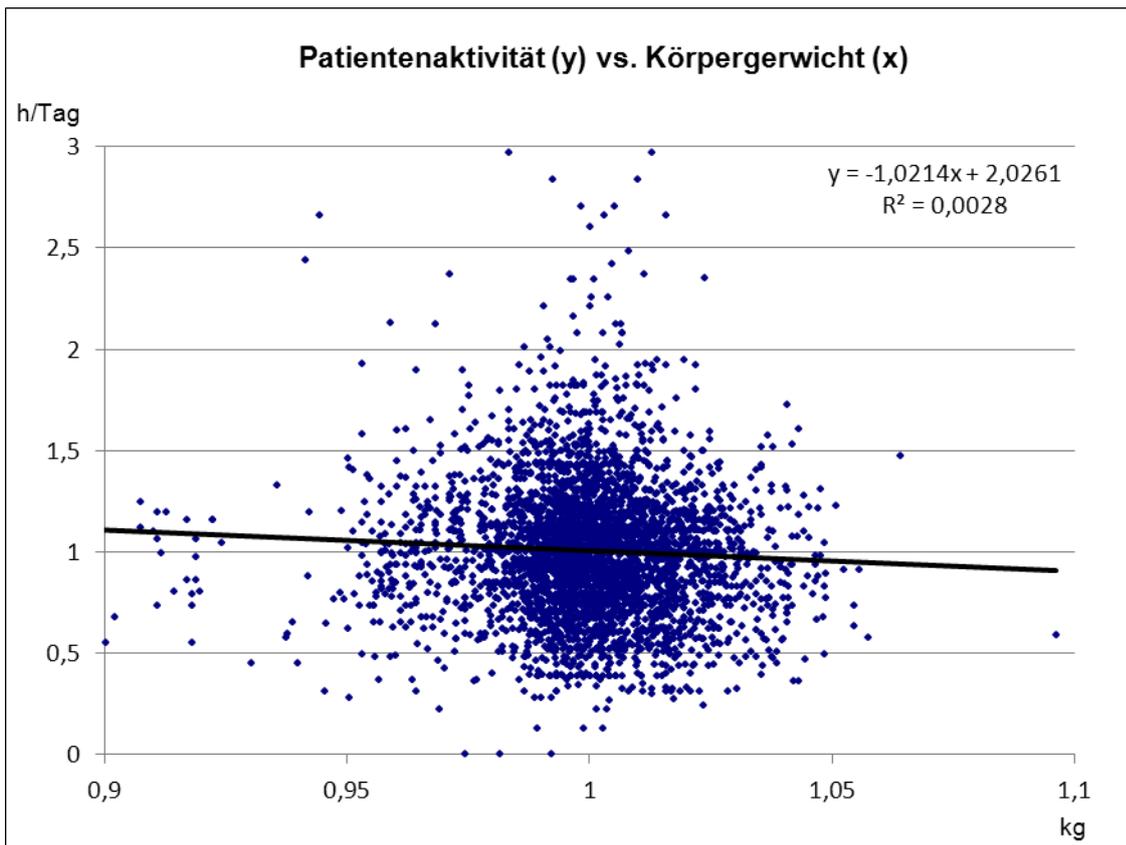


Abbildung 14. Korrelation Patientenaktivität und Körpergewicht

Der mittlere Blutdruck und das Pulsdruckverhältnis hängen, wie zu erwarten, deutlich mit der Herzfrequenz zusammen. Beide Parameter zeigten jedoch keinen Zusammenhang mit der Patientenaktivität, der Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung oder dem Körpergewicht (Abbildung 15).

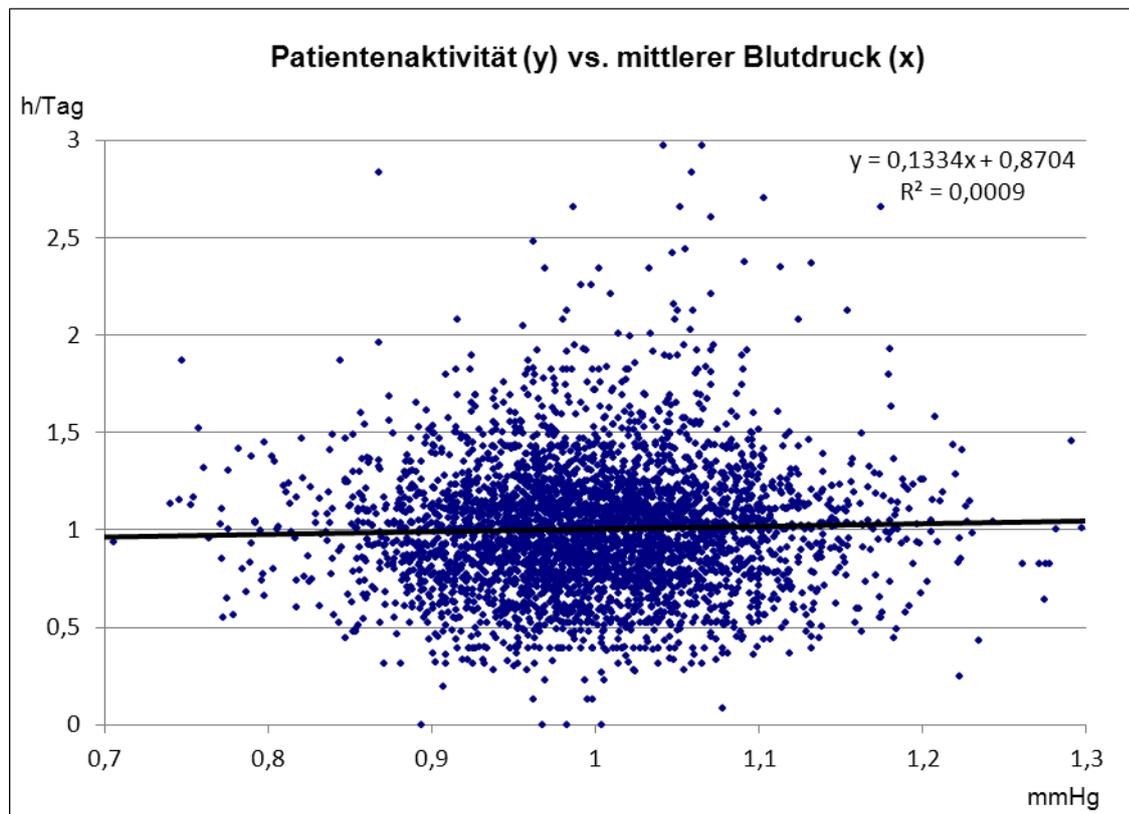


Abbildung 15. Korrelation Patientenaktivität und mittlerer Blutdruck

Bei Betrachtung der Home Monitoring Daten untereinander zeigte sich eine direkte Korrelation von Ruheherzfrequenz und mittlerer Herzfrequenz in 24 Stunden sowie als Folge einer erhöhten Patientenaktivität eine gesteigerte mittlere Herzfrequenz und verbesserte Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung ($p < 0,001$) (Tabelle 18).

Tabelle 19 stellt erneut die Regressionsrechnung mit den detaillierten Ergebnissen dar.

Tabelle 19. Regressionsergebnis der normierten Wertepaare

Parameter Y gegen X	Geradenformel	R ²	P
MHR gegen HRR	$y = 0,8236x + 0,1764$	0,4327	<0,001
MHR gegen Aktivität	$y = 0,0552x + 0,9447$	0,1014	<0,001
MHR gegen mBP	$y = 0,0683 + 0,9319$	0,0084	<0,001
MHR gegen PPP	$y = -0,0654x + 1,0652$	0,0232	<0,001
MHR gegen Gewicht	$y = -0,0889x + 1,0883$	0,0008	0,0751
HRR gegen Aktivität	$y = -0,0071x + 1,0072$	0,0011	0,0279
HRR gegen mBP	$y = 0,0571x + 0,943$	0,0036	<0,001
HRR gegen PPP	$y = -0,0771x + 1,0786$	0,0195	<0,001
HRR gegen Gewicht	$y = 0,2078x + 0,7912$	0,0026	0,0013
mHR-HRR gegen Aktivität	$y = 0,3652x + 0,6373$	0,1546	<0,001
mHR-HRR gegen mBP	$y = 0,1205x + 0,8806$	0,0006	0,1288
mHR-HRR gegen PPP	$y = -0,0015x + 0,9971$	<0,0001	0,7815
mHR-HRR gegen Gewicht	$y = -0,0036x + 1,0037$	0,0057	<0,001
Aktivität gegen mBP	$y = 0,1334x + 0,8704$	0,0009	0,0622
Aktivität gegen PPP	$y = 0,0673x + 0,9366$	0,0007	0,0999
Aktivität gegen Gewicht	$y = -1,0214x + 2,0261$	0,0028	0,0009
mBP gegen Gewicht	$y = -0,0574x + 1,0577$	0,0002	0,3821
PPP gegen Gewicht	$y = 0,0016x + 0,9982$	0,0001	0,5351

mHR: mittlere Herzfrequenz (in 24h), HRR: Ruheherzfrequenz, mHR-HRR: Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung, Akt: Patientenaktivität, mBP: mittlerer Blutdruck, PPP: Pulsdruckverhältnis. Eine statistische Signifikanz ergibt sich anhand von 3900 Datenpunkten ab einem R² von 0,0010.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie erfolgte zum ersten Mal die telemonitorische Erhebung von Blutdruck- und Gewichtsdaten eigenständig durch den Patienten in Kombination mit der automatischen Übermittlung von Parametern, bereitgestellt durch ein implantiertes ICD oder CRT Gerät mit Home Monitoring Funktion.

Der Vergleich der normierten Messwerte ergab für annähernd alle Regressionen einen niedrigen Korrelationskoeffizienten R^2 mit jedoch häufig statistisch signifikanter Abhängigkeit aufgrund der hohen Anzahl an Messwerten. Die getesteten Parameter sind dann entsprechend voneinander abhängig, wie z.B. Körpergewicht und Ruheherzfrequenz. Ein kausaler Zusammenhang kann anhand der Regressionsanalyse allerdings nicht festgemacht werden. Auch andere hier nicht berücksichtigte Faktoren können entsprechend einen Einfluss auf die Messwerte haben.

4.1 Blutdruck

Der mittlere Blutdruck korreliert alleinig mit der mittleren und der Ruheherzfrequenz. Da der Blutdruck abhängig vom Herzminutenvolumen und dementsprechend von der Herzfrequenz ist³⁷, ist eine Abhängigkeit zu erwarten. Es bestand keine deutliche Korrelation zu Gewicht, Patientenaktivität oder Herzfrequenzanstieg. Zusätzliche Informationen bezüglich des kardialen Zustandes des Patienten ergaben sich nicht.

4.2 Körpergewicht

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die tägliche Evaluierung des Körpergewichtes, neben dem Home Monitoring des ICD, wertvolle Informationen über den klinischen Zustand des Patienten liefern kann.

Ein zunehmendes Körpergewicht vermindert die Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung und die Patientenaktivität nimmt ab. Die Ruheherzfrequenz dagegen stieg an ($p < 0,001$). Das Ergebnis der Korrelationsanalyse erscheint plausibel. Eine kardiale Dekompensation führt zu einer Sympathikusaktivierung mit erhöhter Katecholaminausschüttung und zur Induktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)³⁸⁻⁴⁰. Resultat ist eine gesteigerte Herzfrequenz, Vasokonstriktion und eine vermehrte Natriumrückresorption. Der Patient nimmt an Körpergewicht zu.

Aufgrund des vorherrschenden Sympathikus bei verminderter Parasympathikusaktivität am Sinusknoten ist eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität gut untersucht⁴¹⁻⁴⁴. Der verschlechterte Allgemeinzustand des Patienten bedingt eine verminderte körperliche Aktivität. Allerdings kann eine Zunahme des Körpergewichts durch eine vermehrte Flüssigkeitsretention im Rahmen einer Herzinsuffizienzdekompensation, aber auch durch ein verändertes Verhalten im Alltag bedingt sein. Ein Großteil der Alarme bezüglich einer Grenzwertüberschreitung (54,5%) konnte in unserer Studie auf Änderungen des Lebensstils, des Essverhaltens oder der Stuhlgangsgewohnheiten zurückgeführt werden. Die Festlegung des Grenzwertes einer Gewichtsveränderung von mehr als 1.5 kg innerhalb von drei Tagen erwies sich als gering aussagekräftig.

Auch frühere Studien fanden eine geringe Sensitivität des Körpergewichtes als Prädiktor für eine Herzinsuffizienzverschlechterung und drohende Hospitalisierung. In einer vorangegangenen Studie von Lewin et al.¹⁸ zeigte sich weder eine Gewichtszunahme noch ein BNP Anstieg adäquat sensitiv zur Abschätzung der klinischen Dekompensation einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz. Eine Gewichtszunahme von ≥ 2 kg in 48-72 Stunden zeigte eine Spezifität von 97% und eine Sensitivität von nur 9%. Es erscheint nicht plausibel, dass eine Gewichtszunahme von 2 kg bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten dieselbe klinische Relevanz hat. Bezieht man die Gewichtszunahme auf 2% des Körpergewichtes, stagniert die Spezifität bei 94%. Die Sensitivität konnte auf 17% erhöht werden, bleibt aber dennoch sehr gering¹⁸. Auch die Evaluation eines BNP-Anstieges als prädiktiver Wert für die Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz ergab nur unbefriedigende Ergebnisse. Eine Veränderung des BNP um ≥ 100 pg/ml erreichte eine Spezifität von 77% und eine Sensitivität von 47%. Die gemeinsame Nutzung von Gewichts- und BNP-Veränderungen verbesserte die Sensitivität zu Lasten der Spezifität (55% zu 74%), erreichte jedoch keinen zufriedenstellenden Wert¹⁸.

Chaudry und Kollegen¹⁵ beobachteten, dass herzinsuffiziente Patienten signifikant in den letzten sieben Tagen vor einer Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation eine deutliche Gewichtszunahme erfuhren. Erste Tendenzen waren bereits 30 Tage vor der stationären Behandlung präsent. Das Ausmaß der Körpergewichtszunahme korrelierte dabei mit dem Risiko eines folgenden Krankenhausaufenthaltes. Das relative Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz betrug bei einer Gewichtszunahme von 1 bis 2,5 kg innerhalb von sieben Tagen 2.7. Bei einer Gewichtszunahme von mehr als 5 kg in einer Woche stieg das relative Risiko auf 7.65.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie¹⁹ zeigte einen signifikanten Unterschied des Gewichtsverhaltens von Patienten 14 Tage vor einer stationären Aufnahme in Abhängigkeit davon, ob diese durch eine kardialen Dekompensation bedingt war oder nicht. Allerdings erfuhren nur 20% der Patienten, die aufgrund einer verschlechterten Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten, in den zwei Wochen vor der Krankenhauseinweisung eine signifikante Gewichtszunahme. Der im klinischen Alltag als Abschätzung einer zunehmenden Herzinsuffizienz häufig genutzte Annäherungswert RoT (rule-of-thumb) (Gewichtszunahme von > 1,5 kg an einem Tag oder > 2,5 kg in drei Tagen) ergab keinen zufriedenstellenden positiven Vorhersagewert. Mit einer Sensitivität von 58,3% und 65% für eine Gewichtszunahme von 1,5 kg innerhalb eines Tages beziehungsweise 2,5 kg in drei Tagen, war die Detektionsrate nur mäßig gut. Wie auch in unserer Studie, so war die Rate an falsch positiven Alarmen (54% und 58%) für eine geeignete klinische Anwendung noch wesentlich zu hoch. Die Betrachtung der Gewichtsveränderung mittels eines komplexeren Algorithmus (MACD), der die Gewichtsveränderung während einer kurzen Zeitspanne, z.B. fünf Tage, ins Verhältnis zu einem längeren Zeitraum setzte, ergab eine deutlich bessere Spezifität von 89%. Aber auch hier war eine Sensitivität von nur 20% zu erreichen¹⁹.

Um die Signifikanz einer Gewichtszunahme in Bezug auf eine drohende Herzinsuffizienzdekompensation zu steigern, erscheint es sinnvoll, wie bereits durch Oeff et al.⁴⁵ erprobt, die Patienten in diesem Fall zu kontaktieren. Dabei sollten Symptome einer Verschlechterung der Herzfunktion wie z.B. Unterschenkelödeme oder Dyspnoe erfragt werden. Oeff et al. erreichten mit täglicher Übermittlung physiologischer Parameter wie Gewicht und Blutdruck sowie der Erfragung subjektiver Parameter (Befinden, Atemnot, Medikamenteneinnahme) in einer kleinen Studienpopulation von 24 Patienten eine Reduktion der stationären Aufenthalte um 62% und der Anzahl der Krankenhaustage um 69%⁴⁵.

Die häufigen Fluktuationen des Körpergewichtes und die hohe Rate an falschen Alarmen beziehungsweise der geringe Vorhersagewert einer Gewichtszunahme bei Herzinsuffizienzpatienten können verschiedene Gründe haben. Eine progrediente Verschlechterung der kardialen oder renalen Funktion bei Herzinsuffizienz führt zu einer progredienten Flüssigkeitsretention mit konsekutiv schleichender Körpergewichtszunahme. Auch eine schlechte Compliance bei der Medikamenteneinnahme kann eine Herzinsuffizienzdekompensation mit Gewichtszunahme bedingen. Eine abrupte Belastung des Herzens durch z.B. eine Infektion, Ischämie oder neuauftretende

Arrhythmie (insbesondere Vorhofflimmern) bewirkt in erster Linie eine Flüssigkeitsverschiebung mit den klinischen Symptomen Dyspnoe und Lungenödem. Eine Zunahme des Körpergewichtes ist in dieser kurzen Zeit unwahrscheinlich und nicht zur Überwachung oder Diagnostik einer Dekompensation geeignet. Häufige Fehlerquellen sind weiterhin, dass Patienten sich mit unterschiedlicher Bekleidung wiegen, zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten oder Medikamente unregelmäßig eingenommen werden. Zudem bewirkt eine hohe Salzaufnahme am Vortag eine vorübergehend gesteigerte Flüssigkeitsretention. Falsch negative Ergebnisse können durch eine vermehrte Flüssigkeitsretention bei gleichzeitig verminderter Nahrungsaufnahme oder bei akut einsetzender Dekompensation (s.o.) hervorgerufen werden¹⁹. Daher kann auch ein Ausbleiben der Gewichtszunahme eine verschlechterte kardiale Situation nicht ausschließen.

4.3 Home Monitoring Daten

Die Korrelation zwischen externen Sensoren (Gewicht, Blutdruck) und denen durch einen ICD gesammelten Daten (Ruheherzfrequenz, mittlere Herzfrequenz über 24 Stunden und Patientenaktivität) war für einige Parameter statistisch signifikant. Demnach korreliert die Herzfrequenzsteigerung stärker mit Gewicht und Aktivität als die mittlere oder die Ruheherzfrequenz. Sie erscheint somit besser geeignet, die aktuelle Leistungsfähigkeit des Patienten zu charakterisieren. Die beobachteten Korrelationen waren statistisch signifikant (oft $p < 0,001$) aber die Korrelationskoeffizienten meist niedrig (bis $R^2 < 0,01$, Tabelle 20). Die untersuchten Parameter liefern unabhängig voneinander wichtige Informationen zu dem klinischen Zustand des Patienten. Ein Parameter allein kann jedoch keine zuverlässige Auskunft über den Gesundheitszustand geben.

4.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei einem Großteil der Studienteilnehmer konnte nach 6 Monaten eine verbesserte linksventrikuläre Ejektionsfraktion festgestellt werden. Da nur ein Patient ein CRT-Gerät erhielt, ist dies auf die verbesserte medizinische Betreuung im Rahmen der Studie zurückzuführen. Diese umfasste eine enge ärztliche Betreuung und Anpassung der kardialen Medikation bei kardialen Ereignissen. Zudem führte womöglich die

engmaschige Überwachung der Vitalparameter, mit zügiger Reaktion bei Änderung des klinischen Zustandes, zu einer verbesserten Patientencompliance. Dies mag die Medikamenteneinnahme ebenso wie den Lebensstil betreffen.

4.5 Compliance

Die Patienten wurden aufgefordert in einem Zeitrahmen von sechs Monaten mit zwei verschiedenen Telemonitoring-Systemen gleichzeitig umzugehen. Hier sahen wir eine Compliance von 84% beziehungsweise 86% im Umgang mit beiden Verfahren.

Während auch in vorangegangenen Studien eine gute Compliance in der Verwendung von telemedizinischen Methoden erreicht werden konnte^{13,16,46}, ergab eine randomisiert kontrollierte Studie von Chaudry et al.²⁰ ein anderes Bild. In der Telemonitoring-Gruppe, welche täglich eine automatisierte telefonische Evaluierung von kardialen Symptomen und Körpergewichtsveränderungen durchführen sollte, nutzten 14% der Teilnehmer das System nicht ein einziges Mal. Nach sechs Monaten übermittelten nur noch 55% der Studiengruppenmitglieder mindestens dreimal wöchentlich statt täglich ihre Daten²⁰.

Ein Grund für die gute Compliance in unserer Studie kann die engmaschige Betreuung der Patienten sein. So wurden sie, wenn nicht eine Abwesenheit oder ein Klinikaufenthalt bekannt war, nach einer dreitägigen Sendelücke kontaktiert. Ziel war, eventuelle technische Probleme zu beheben und die Therapietreue zu bestärken. Zudem kann die tägliche Messung und Übermittlung von Gewichts- und Blutdruckdaten zu einer erhöhten Einbindung des Patienten in die Krankheitsbewältigung und Therapie (Empowerment) geführt haben, sodass die Eigenmotivation stets hoch war.

4.6 Mortalität

In einer vorangegangenen Studie von Goldberg et al.¹⁶, konnte bei bestehender leitliniengerechter medikamentöser Therapie durch die zusätzliche, tägliche Evaluierung von Gewicht und körperlichen Symptomen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz mit NYHA-Stadium III und IV eine Reduktion der Mortalität um 56% erreicht werden. In einer späteren Studie¹³ konnte eine signifikante Senkung der Einjahresmortalität auf 29% im Vergleich zur Kontrollgruppe (45%) erzielt werden. Dies gelang durch regelmäßigen, ausschließlich telefonischen Kontakt zu den Patienten sowie zusätzlicher Überwachung von Vitalparametern (Gewicht, Blutdruck,

Herzfrequenz) und der Medikamenteneinnahme. Im Gegensatz dazu ergab die bereits zuvor erwähnte Studie von Chaudry et al.²⁰ keine Reduktion der Mortalität oder Hospitalisierungsrate und -dauer. Bei wesentlich besserer Compliance in Bezug auf die tägliche Übermittlung von EKG, Blutdruck- und Körpergewichtsdaten sahen Koehler et al.⁴⁶ ebenfalls keine signifikante Senkung der Mortalität oder Rehospitalisierungsrate. Die konventionelle ambulante Nachsorge mit klinischer Wiedervorstellung jedes Quartal im ersten Jahr und jedes zweite Quartal im zweiten Jahr schien ebenbürtig. Die 2010 veröffentlichte Datenanalyse der „Cochrane Database“ stellte jedoch eine signifikante Reduktion der Mortalität mit Hilfe von Telemonitoring fest (RR0.66, $P < 0.0001$)⁴⁷. Ferner führten die telefonische Nachsorge ebenso wie das Telemonitoring zu einer bedeutsamen Reduktion der durch eine Herzinsuffizienz bedingten stationären Wiederaufnahmen. Dabei ist zu beachten, dass eine vollständige Beeinflussung der Hospitalisierungshäufigkeit und Morbidität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht allein durch optimale Versorgung in Hinblick auf diese Erkrankung zu erwarten ist. Ein Großteil der Patienten hat eine Vielzahl von Nebenerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, COPD oder Anämie, die in über der Hälfte der Fälle bei Exazerbation ebenso zu einer stationären Behandlung führen⁴⁸.

4.7 Andere Parameter

Die Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Betrachtung einzelner Parameter erscheint daher nicht sinnvoll. Um die frühzeitige und sichere Erkennung einer Dekompensation der Herzinsuffizienz zu gewährleisten, sind komplexe Algorithmen mit multiplen Parametern notwendig.

4.7.1 Herzfrequenzsteigerung

In Anlehnung an die Herzfrequenzvariabilität errechneten wir die Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung als Differenz zwischen mittlerer Herzfrequenz und Ruheherzfrequenz (mHR-HRR). Diese zeigte eine signifikante gleichgerichtete Korrelation bei zunehmender Aktivität. Steigt jedoch das Körpergewicht, vermindert sich die Fähigkeit zur Herzfrequenzsteigerung.

Adamson et al.⁴⁹ kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie konnten nachweisen, dass eine bereits bestehende niedrige oder im Verlauf eintretende Verminderung der

Herzfrequenzvariabilität, ein Rückgang der Patientenaktivität oder ein Anstieg der Herzfrequenz zur Nacht mit einem erhöhten Risiko einer kardialen Dekompensation einhergehen. Die Patientengruppe mit der geringsten Herzfrequenzvariabilität (HFV) von <50 ms zeigte eine gesteigerte allgemeine Mortalitätsrate im Vergleich zu den anderen Gruppen (HFV 50-100ms, HFV >100 ms) mit einem dreifach erhöhten relativen Risiko. Die Senkung der Herzfrequenzvariabilität vor einer anstehenden Krankenhausbehandlung erreichte eine Sensitivität von 70%. Die Rate an falsch positiven Ereignissen pro Patientenjahr ist mit 2.4 jedoch recht hoch. Die Ergebnisse konnten von Perego et al.⁵⁰ bestätigt werden. Eine geringe Patientenaktivität und Herzfrequenzvariabilität sowie das Überschreiten des Schwellenwertes der intrathorakalen Impedanz ergaben, unabhängig voneinander, ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine erneute Hospitalisierung aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz. Die alleinige Präsenz atrialer Arrhythmien konnte dabei jedoch nicht als zuverlässiger Vorhersagewert identifiziert werden.

4.7.2 Multifaktorieller Algorithmus

Neben der Evaluierung des Körpergewichtes, des Blutdruckes sowie der Vitalparameter, die durch einen ICD und das Home Monitoring Programm übertragen werden (mittlere Herzfrequenz in 24h, Ruheherzfrequenz, Patientenaktivität), gewinnt die kontinuierliche Impedanzmessung im Rahmen einer ICD- oder CRT-Therapie zunehmend an Bedeutung. Eine häufige Komplikation der chronischen Herzinsuffizienz ist die kardiale Dekompensation mit Entstehung eines Lungenödems und progredienter Dyspnoe. Die vermehrte pulmonale Stauung entsteht regelmäßig durch einen erhöhten linksatrialen und ventrikulären Füllungsdruck und kann durch die intrathorakale Impedanzmessung erfasst werden⁵¹. Yu et al.⁵¹ konnten zeigen, dass der pulmonalkapilläre Verschlussdruck invers mit der intrathorakalen Impedanz korreliert. Ein Abfall der Impedanz zeigte sich im Durchschnitt 18 Tage vor einer Krankenhauseinweisung. Erste Symptome bemerkten die Patienten in der Regel hingegen erst drei Tage vor einer notwendigen stationären Behandlung⁵¹. In mehreren Studien konnte eine hohe Sensitivität dieser Methode nachgewiesen werden⁵¹⁻⁵⁴. Ferner belegten Catanzariti et al.⁵⁵ eine signifikante Senkung der Hospitalisierungsrate. Eine therapeutische Intervention nach Einsetzen der Dekompensation erfolgte bereits nach 9 Tagen im Vergleich zu 24 Tagen in der Kontrollgruppe. Diese Neuerung stellt eine wertvolle Erweiterung der telemedizinisch verfügbaren Daten dar.

Des Weiteren wurden bereits mehrere Untersuchungen zum invasiven hämodynamischen Monitoring durchgeführt. Bereits vor fast 10 Jahren erfolgte die erste Studie zur invasiven Messung des systolischen und diastolischen rechtsventrikulären Druckes und des daraus abgeschätzten pulmonalarteriellen Druckes⁵⁶. Nach erfolgreicher Senkung des Hospitalisierungsrisikos konnte eine weiterführende Studie diese Erfolge jedoch nicht erneut belegen⁵⁷. Abraham et al.⁵⁸ untersuchten erst kürzlich die Verwendung eines pulmonalarteriellen Drucksensors. Der wesentliche Fortschritt war dabei die Möglichkeit der kabellosen Datensendung über Radiofrequenzen. Für die Routineeinführung sind die genannten Prozeduren jedoch noch zu invasiv und die Implantation mit vielen Risiken (z.B. Narkose, thrombembolische Ereignisse auf Grund des Fremdmaterials, antithrombotische Therapie und nachfolgendes Blutungsrisiko, Infektionen) verbunden.

Es gibt daher inzwischen zahlreiche Parameter, die eine Einschätzung des Gesundheitszustands des Patienten ermöglichen und jederzeit via drahtloser Fernübertragung zugänglich sind. Ein Parameter allein hat, wie vielfach in Studien nachgewiesen, jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft. Eine verbesserte Sensitivität und Spezifität und damit verlässlichere positive Vorhersagewerte können nur mit der Anwendung multifaktorieller Algorithmen erreicht werden.

Whellan et al.⁵⁹ fügten die Parameter anhaltendes Vorhofflimmern, Herzfrequenz über 90/min bei durchgehendem Vorhofflimmern, verringerte intrathorakale Impedanz, geringe Patientenaktivität, geringe Herzfrequenzvariabilität oder geringe ventrikuläre Stimulationsrate bzw. Schockabgabe als multivarianten Algorithmus für Patienten mit CRT-Gerät zusammen. Wenn zwei der Kriterien eintraten oder die intrathorakale Impedanz um mehr als 100 Ω im Vergleich zur durchschnittlichen Referenzimpedanz angestiegen ist, konnte in der retrospektiven Analyse ein 5.5fach erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung innerhalb des nächsten Monats nachgewiesen werden. Auch unter Berücksichtigung von klinischen Variablen, die Einfluss auf das Risiko einer kardialen Dekompensation haben wie z.B. NYHA-Klasse, Diabetes mellitus oder Ätiologie der Herzinsuffizienz, blieb ein signifikant um 4.8fach erhöhtes Risiko bestehen. Ein ähnlicher Algorithmus wurde in der Home-CARE-Studie⁶⁰ bei Patienten mit CRT-D Geräten untersucht. Hierbei wurden sieben Parameter (durchschnittliche Herzfrequenz über 24 Stunden, Ruheherzfrequenz, Patientenaktivität, Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen, Herzfrequenzvariabilität, Impedanz der rechtsventrikulären Elektrode, Impedanz bei Schockabgabe) zusammengefügt. Bei Betrachtung der jeweiligen

Vitalwerte allein konnte eine Sensitivität von 23% bis 50% erreicht werden. Bei Betrachtung der Daten innerhalb der 25 Tage vor einer erforderlichen stationären Behandlung aufgrund einer Dekompensation ergab sich eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 99.5%. Das relative Risiko für eine Herzinsuffizienzverschlechterung war 7fach erhöht.

4.7.3 Patientenschulung

Neben den technologischen Verbesserungen in der Führung und Überwachung von Herzinsuffizienzpatienten spielt auch die Patientenschulung eine bedeutende Rolle. Wie durch eine vorangegangene Studien belegt, ist der überwiegende Teil der Patienten nicht ausreichend über ihre Erkrankung aufgeklärt und informiert⁶¹. Dadurch ist ein Großteil der Hospitalisierungen durch nicht regelmäßige Medikamenteneinnahme seitens der Patienten bedingt⁹.

Bereits vor mehr als zehn Jahren zeigten randomisierte Studien^{10,62} nach einmaliger poststationärer Schulung einen Rückgang der Rehospitalisierungen von Herzinsuffizienzpatienten um bis zu 58% innerhalb von sechs Monaten nach Entlassung.

Stewart et al.⁶² konnten sogar ein statistisch signifikant längeres ereignisfreies Überleben nachweisen. Koelling et al.⁶³ führten bei Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienzdekompensation stationär behandelt werden mussten, vor ihrer Entlassung ein einstündiges, ausführliches persönliches Lehrgespräch über ihre Erkrankung durch. Teil der Schulung war die Erläuterung von Ernährungsempfehlungen, von Zeichen einer verschlechterten Herzfunktion, die Bedeutung des regelmäßigen Wiegens und der körperlicher Aktivität ebenso wie der Hinweis auf eine Pneumokokken- und Influenzaimpfung. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wiesen die Patienten im Verlauf von sechs Monaten ein um 35% geringeres Risiko auf, erneut stationär behandelt werden zu müssen oder zu versterben. Ein überwiegender Teil des positiven Ergebnisses wurde durch eine 51% Reduktion der Rehospitalisierungsrate erreicht⁶³. Einen ähnlichen Ansatz verfolgten Krumholz et al.¹¹. Durch eine intensive medizinische Aufklärung und Schulung im Umgang mit der zugrunde liegenden Erkrankung während des stationären Aufenthaltes sowie eine fortlaufende, poststationäre telefonische Unterstützung und Leitung des Patienten, konnte die Rate an erneuten Krankenhauseinweisungen um 39% gesenkt werden¹¹. Die zusätzliche Vereinfachung der Medikation sowie Unterstützung in der

regelmäßigen Medikamenteneinnahme führte zu einer sogar noch deutlicheren Senkung des Rehospitalisierungsrisikos^{10,64}.

4.8 Diagnostik und Therapie kardialer Ereignisse mit Telemonitoring

Mit der demografischen Entwicklung und der verbesserten medizinischen Versorgung wächst die Anzahl der Herzinsuffizienzpatienten mit ICD- Aggregaten. Entsprechend hoch und in Zukunft progredient ist die Belastung des qualifizierten Personals und der ambulanten Einrichtungen bei regelmäßiger Aggregatabfrage. Mittels Fernabfrage der implantierten Geräte sollen die Nachsorgeuntersuchungen in längeren Zeitabständen bei gleicher Patientensicherheit durchgeführt werden können. Dabei sollen relevante kardiale Ereignisse durch tägliche Vitalparameterabfrage frühzeitig erkannt werden. Die Anwendbarkeit der Systeme und die Zufriedenheit der Patienten und des ärztlichen Personals wurde in multiplen Studien untersucht⁶⁵⁻⁶⁷. Hierbei zeigte sich, dass die klinische Beurteilung allein nach den gewonnenen Daten zu einer hohen Anzahl falsch negativer Einschätzungen führen kann⁶⁶. Wichtig sind daher insbesondere persönliche Nachsorgeuntersuchungen sowohl postoperativ als auch nach relevanten Ereignissen, die durch die Fernübertragung oder den Patienten bemerkt werden. Bereits 2007 konnte Lazarus²⁵ eine frühzeitige Detektion von kardialen Ereignissen und entsprechende zeitnahe Therapie durch die Home Monitoring Funktion von Schrittmachern, ICD- und CRT-Geräten nachweisen. Die Ereignisse wurden zwei bis fünf Monate vor den sonst routinemäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert. Somit wurden eine verbesserte Patientenversorgung und ein optimiertes Therapiemanagement aufgrund der zeitnahen Intervention erreicht. Die Möglichkeit einer Ausdehnung der Zeitintervalle der Nachsorgeuntersuchungen durch die intensive telemedizinische Betreuung der Patienten erschien damit erstmals möglich. In einer randomisierten Multi-Center Studie mit der Biotronik Home Monitoring Funktion²³ blieben 90% der Nachsorgeuntersuchungen ohne weitere Konsequenz und erforderten keine Programmierungsänderung des Gerätes. Die Anzahl der Arzttermine in der Gruppe mit Home Monitoring konnte um 45% reduziert werden. Neu auftretende Herzrhythmusstörungen wurden innerhalb von zwei Tagen detektiert, während dies in der Kontrollgruppe erst nach 35 Tagen gelang²³. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Crossley und Kollegen⁶⁸ mit einer durchschnittlichen Dauer von 4.6 Tagen von Ereigniseintritt bis zur ärztlichen Entscheidungsfindung und Umsetzung im Vergleich

von durchschnittlich 22 Tagen in der Kontrollgruppe. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie von Landolina et al.⁶⁹ bestätigte die Resultate, ebenso wie Mabo et al.⁷⁰ dies bei Patienten mit Schrittmachern belegen konnte. Sie konnte eine Reduktion der Nachsorgeuntersuchungen im Krankenhaus um 36% bei gleichzeitig schnellerer Therapieeinleitung bei kardialen Ereignissen um im Durchschnitt 122 Tage nachweisen. Ein Grund für die deutliche Divergenz kann zusätzlich darin liegen, dass mehr als die Hälfte der Ereignisse innerhalb eines Monats nach der Routineuntersuchung stattfinden⁷¹.

Die Leitlinie der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association⁷² griff die vorangegangenen Studien auf und wurde 2012 angepasst. Die Zeitintervalle der Nachsorgeuntersuchungen sind in großen Abständen gehalten mit dem ausdrücklichen Hinweis, dass eine telemedizinische Abfrage bei stabilem Gesundheitszustand ausreichend ist. Da innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gerätimplantation die meisten Komplikationen (z.B. Elektrodendislokation, Blutungsereignisse) eintreten, wird eine durch den Arzt persönlich durchgeführte Nachsorgeuntersuchung mit Aggregatabfrage innerhalb der ersten 72 Stunden empfohlen. Anschließend sollte eine weitere persönliche Abfrage nach zwei bis 12 Wochen erfolgen. Danach ist eine Nachsorgeuntersuchung alle drei bis zwölf Monate bei Patienten mit Schrittmacher und alle drei bis sechs Monate bei ICD- und CRT-Gerät Trägern ausreichend. Hierbei ist hervorzuheben, dass diese Untersuchung auch durch Datenübertragung mittels Telemedizin erfolgen kann. Eine durch den Arzt persönlich durchgeführte Gerätabfrage wird mindestens einmal jährlich empfohlen. Dabei ist die körperliche Untersuchung und die genaue Patientenbefragung bezüglich krankheitsspezifischer Symptome vorrangig.

Mit Hilfe der telemedizinischen Überwachung von Patienten mit implantierbaren kardialen Aggregaten ist es demnach möglich, die Häufigkeit von Arztbesuchen deutlich zu reduzieren. Wie bereits zuvor dargestellt fühlt sich ein Großteil der Patienten mithilfe der Telemedizin besser medizinisch betreut und relevante kardiale Ereignisse werden frühzeitiger mittels der täglichen Datenübertragung erkannt. Die Patientensicherheit ist dabei aufgrund der zahlreichen Informationen durch die tägliche Abfrage verbessert. Kardiale Ereignisse können signifikant schneller diagnostiziert und entsprechend zügig therapiert werden. Dabei sind auch zunächst vom Patienten manchmal nicht bemerkte Ereignisse, wie z.B. das Neuauftreten von Vorhofflimmern bei schleichender kardialer Dekompensation, detektierbar und das ärztliche Eingreifen umgehend möglich. Somit

besteht ein herausragendes Potential die Rehospitalisierungshäufigkeit signifikant zu senken. Die Arzt-Patienten-Kontakte sind besser steuerbar und ein Termin kann vor allem dann geplant werden, wenn dies klinisch erforderlich ist. Hierbei ist auch eine verbesserte Patientencompliance zu erwarten, zumal die ärztliche Zeit aufgrund der zunehmenden Nachsorgetermine bei steigender Patientenzahl limitiert ist. Dabei dürfen aber die auch in der Leitlinie festgelegten Sicherheitsbeschränkungen nicht außer Acht gelassen werden. Die ersten Nachsorgeuntersuchungen sollten entsprechend stattfinden, ebenso außerplanmäßige Kontrollen bei Ereignisberichten durch die Fernübermittlung oder bei symptomatischen Patienten.

4.9 Administration

Mit täglicher, automatischer Übermittlung einer immer größer werdenden Anzahl an physiologischen Parametern pro Patient nimmt auch die zu bewältigende Datenmenge zu. Um eine qualitativ hochwertige medizinische Versorgung zu gewährleisten, ist jedoch eine detaillierte Auseinandersetzung mit den Daten notwendig. Um den zuvor dargelegten Vorteil der Verbindung des technischen Fortschrittes mit frühzeitiger Diagnostik einer progredienten Herzinsuffizienz zu erreichen ist die adäquate Filterung relevanter Befunde aus der Datenfülle notwendig, um dann zeitnah therapeutische Konsequenzen umzusetzen. Dies kann der betreuende Arzt allein in Zeiten der immer mehr zunehmenden Arbeitsverdichtung nicht leisten. Als Hilfestellung existieren bereits die zuvor genannten Alarmfunktionen sowie die farbige Markierung entsprechend der zuvor eingestellten Dringlichkeit des Ereignisses. Eine italienische Studie⁷³ erforschte die Einsetzung einer qualifizierten Pflegekraft. Diese war vorrangig für die regelmäßige Überprüfung der gewonnenen Patientendaten und die Ereignisberichte zuständig. Entsprechend einer zuvor ausgearbeiteten Leitlinie wurden relevante Episoden an den Arzt weitergeleitet. Die kumulierte aufgewendete Zeit von Pflegekraft und Arzt zur Nutzung der Home Monitoring Funktion betrug ungefähr eine Stunde pro Woche. In Deutschland existieren bereits mehrere Unternehmen, die sich auf die Auswertung telemedizinisch gewonnener Daten spezialisiert haben⁷⁴⁻⁷⁷. Sie filtern wichtige Ereignisse heraus, treten in Kontakt mit dem Patienten, um dann zeitnah den Arzt bei relevanten Episoden zu benachrichtigen. Die Betreuung reicht von kardiologischer Diagnostik über Diabetes mellitus, COPD bis zu mobilen Notruf- und Betreuungssystemen. Der Nutzen von Medizinischen Servicecentern beruht demnach

auf einer verbesserten Compliance der Patienten, Vermeidung von Behandlungsunterbrechung und in einer Optimierung der allgemeinen Qualität der Patientenversorgung, bei zeitgleicher Entlastung des Arztes.

4.10 Rechtliche Grundlage

Der Weltärzteverband hat einen umfassenden Leitfaden zum Umgang mit Telemedizin und mit den wichtigsten zu berücksichtigenden Punkten (Arzt-Patienten Verhältnis, Datensicherheit, Qualität und Validität der Daten) erstellt⁷⁸. Bereits in einem Review 2006 aus Frankreich⁷⁹ wird die Problematik fehlender rechtlicher Grundlagen in Bezug auf telemedizinische Technologien diskutiert, welche auch der Weltärzteverband nicht ausräumen kann. Eine Reihe neuer Situationen für den Arzt ebenso wie für den Patienten tun sich auf. Unbestreitbar ist, dass der Patient zuvor detailliert über die Vorteile und Nachteile der neuen Funktionen der kardialen Geräte aufzuklären ist⁷⁹. Dem Patienten muss verständlich gemacht werden, dass mit dieser neuen Methode technische oder kardiale Ereignisse frühzeitiger erkannt, diese aber dadurch nicht grundsätzlich verhindert werden können. Im Satzungsrecht der Landesärztekammern ist ein Absatz für die Telemedizin besonders wichtig. Dieser besagt, dass eine ausschließliche Fernbehandlung und Beratung verboten sind, da sonst der medizinische Standard nicht eingehalten werden kann (§ 7 Abs.3 der Musterberufsordnung)⁸⁰. Die manchmal von Patienten befürchtete alleinige Behandlung durch die Kommunikation mittels Telefon oder Internet ist demnach nicht rechtmäßig. Dies kann ebenfalls aus ärztlicher Sicht nicht erwünscht sein. Aktuell ist auch die Frage der Datensicherheit, da die gewonnen Parameter nun über das Internet einem gewissen Personenkreis zugänglich sind, dritte Personen jedoch an einem unbefugten Zugriff gehindert werden sollen. Zudem hat der Arzt nun theoretisch 24 Stunden am Tag Zugriff auf die Patientendaten. In Frankreich ist der Arzt verpflichtet die Ereignisse wahrzunehmen, solange er auf seinem Arbeitsplatz ist. Bei Abwesenheit besteht keine Verantwortung für die dann eingehenden Daten⁷⁹. In Deutschland fehlt diesbezüglich bisher eine eindeutige Regelung.

4.11 Limitation der Studie

Eine genaue Fallzahlaberschätzung wurde vor Beginn der Studie nicht durchgeführt. Es wurde als ausreichend erachtet, mindestens 30 Patienten in die Studie einzuschließen, um zunächst erste Trends von Korrelationen zwischen externen und internen Sensoren zu bestimmen. Da die Patienten zu Hause selbstständig die Messung der Blutdruck- und Gewichtsdaten vornahmen, können Mängel bei der Durchführung mit fehlerhaften Ergebnissen nicht sicher ausgeschlossen werden. Fünf Patienten schieden im Studienverlauf vorzeitig aus (15%). Um ein valides Ergebnis der Untersuchung zu erlangen, wurden die bereits gewonnenen Daten der Drop out Patienten in die Studie miteinbezogen. Der Untersuchungszeitraum der Studie war auf sechs Monate ausgelegt. Zur Evaluierung der Korrelationen wurde dies als ausreichend erachtet. In Bezug auf die Compliance der Patienten und die Einbindung der Telemedizin in den Alltag der Patienten aber auch des behandelnden Arztes ist ein längerer Nachsorgezeitraum erforderlich.

5. Zusammenfassung

Die Etablierung von zwei verschiedenen Telemedizin-Systemen (extern gewonnene Vitaldaten Blutdruck und Gewicht gesendet über Festnetz und interne Vitalparameter automatisch über eine Fernabfragung des ICDs gewonnen) konnte umgesetzt werden. Es fand sich dabei eine hohe Compliance der Patienten im Umgang mit der neuen Technologie. Die Genese sowie die Symptome einer kardialen Dekompensation sind vielfältig und komplex, sodass die isolierte Betrachtung einzelner Parameter nicht zielführend ist. Um die verlässliche Bestimmung einer progredienten Herzinsuffizienzdekompensation sowie die Identifikation von Patienten mit einem signifikant erhöhten Risiko hierfür zu ermöglichen, ist ein multifaktorieller Algorithmus essentiell. Hier zeigten sich insbesondere das Körpergewicht, die Herzfrequenz und die Patientenaktivität untereinander schwach aber statistisch signifikant korreliert. Es erscheint damit plausibel, diese Daten in den Algorithmus mit einzubeziehen. Auch wenn das Körpergewicht als alleiniger Parameter eine schlechte Sensitivität aufweist, ist die tägliche Messung weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie und liefert wertvolle Informationen über den klinischen Zustand des Patienten. Die regelmäßige Kontrolle bezieht den Patienten in die Therapie und Überwachung seiner Krankheit mit ein und kann ihn darüber hinaus im sensiblen und aufmerksamen Umgang mit seiner Erkrankung unterstützen. Der Blutdruck ergab keine wertvollen zusätzlichen Informationen und sollte nicht als Prädiktor einer kardialen Dekompensation verwendet werden. Weitere vielversprechende Parameter für einen Algorithmus wie z.B. die Impedanzmessung sind bereits in Studien untersucht und sollten diesen komplettieren. Hierbei ist zu beachten dass nicht die Anzahl der gemessenen Daten allein die Therapie und das Überleben der Patienten verbessert, sondern das adäquate Reagieren auf Zeichen der Dekompensation und die frühzeitige Intervention.

6. Literaturverzeichnis

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 (vol 29, pg 2388, 2008). *European Journal of Heart Failure*. Jan 2009;11(1):110-110.
2. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. June 1, 2001 2001;3(3):283-291.
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 1971;285(26):1441-1446.
4. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(1):60-69.
5. Bundkirchen A, Schwinger RHG. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. *European Heart Journal Supplements*. Aug 2004;6(D):D57-D60.
6. Ross JS, Chen J, Lin Z, et al. Recent National Trends in Readmission Rates After Heart Failure Hospitalization. *Circulation: Heart Failure*. January 1, 2010 2010;3(1):97-103.
7. Ross Js MGKSB, et al. Statistical models and patient predictors of readmission for heart failure: A systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(13):1371-1386.
8. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Archives of Internal Medicine*. Jan 13 1997;157(1):99-104.
9. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. November 1, 1998 1998;80(5):437-441.
10. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A MULTIDISCIPLINARY INTERVENTION TO PREVENT THE READMISSION OF ELDERLY PATIENTS WITH CONGESTIVE-HEART-FAILURE. *New England Journal of Medicine*. Nov 2 1995;333(18):1190-1195.
11. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. January 2, 2002 2002;39(1):83-89.
12. Investigators G. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ*. 2005-08-18 00:00:00 2005;331(7514):425.
13. Cleland JGF, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk A, Investigators T-H. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death - The trans-European network-home-care management system (TEN-HMS) study. *Journal of the American College of Cardiology*. May 17 2005;45(10):1654-1664.
14. Maric B, Kaan A, Ignaszewski A, Lear SA. A systematic review of telemonitoring technologies in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. May 2009;11(5):506-517.
15. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. Oct 2 2007;116(14):1549-1554.
16. Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, et al. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: The Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) trial. *American Heart Journal*. Oct 2003;146(4):705-712.
17. Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, et al. Randomized, controlled evaluation of short- and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network - The SPAN-CHF trial. *Circulation*. Sep 14 2004;110(11):1450-1455.

18. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: What is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *European Journal of Heart Failure*. Oct 2005;7(6):953-957.
19. Zhang J, Goode KM, Cuddihy PE, Cleland JGF, Investigators T-H. Predicting hospitalization due to worsening heart failure using daily weight measurement: analysis of the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *European Journal of Heart Failure*. Apr 2009;11(4):420-427.
20. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. Dec 9 2010;363(24):2301-2309.
21. Jung W, Rillig A, Birkemeyer R, Miljak T, Meyerfeldt U. Advances in remote monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy systems. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. Oct 2008;23(1):73-85.
22. Burri H, Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. Jun 2009;11(6):701-709.
23. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C, Investigators T. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up The Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) Trial. *Circulation*. Jul 27 2010;122(4):325-U328.
24. Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead and Generator Performance / Clinical Perspective. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. October 1, 2010 2010;3(5):428-436.
25. Lazarus A. Remote, Wireless, Ambulatory Monitoring of Implantable Pacemakers, Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Therapy Systems: Analysis of a Worldwide Database. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30:S2-S12.
26. Lieback A, Proff J, Wessel K, Fleck E, Götze S. Remote monitoring of heart failure patients using implantable cardiac pacing devices and external sensors: results of the Insight-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2012/02/01 2012;101(2):101-107.
27. 1994 Revisions to Classification of Functional Capacity and Objective Assessment of Patients With Diseases of the Heart. *Circulation*. 1994;90(1):644-645.
28. Members ATF, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal*. October 1, 2008 2008;29(19):2388-2442.
29. Alt E, Heinz S. *Schrittmacher- und Defibrillatortherapie des Herzens 1.: Grundlagen und Anwendung. Schrittmachertherapie*: Spitta Verlag GmbH & Company; 1997.
30. Mahaux V, Verboven Y, Waleffe A, Grodent C, Geradin P, Kulbertus H. In Vitro Evaluation of a Sensor Sensitive to Acceleration Forces Included in a New Rate Modulated Pacemaker. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1992;15(11):1867-1872.
31. Alt E, Matula M, Theres H, Heinz M. [Principle of the activity-controlled rate-adaptive cardiac pacemaker: analysis of stress and environment-induced mechanical effects on the human body]. *Z Kardiol*. 1989;78(9):587-597.
32. Smulyan H, Safar ME. Systolic Blood Pressure Revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(7):1407-1413.
33. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease?: The Framingham Heart Study. *Circulation*. July 27, 1999 1999;100(4):354-360.

34. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. February 10, 1989 1989;261(6):884-888.
35. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. Mar 21 2002;346(12):877-883.
36. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. Jan 20 2005;352(3):225-237.
37. Silbernagl PDmS, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie*. Vol 8. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2012.
38. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. Pathophysiology. *BMJ*. 2000-01-15 00:00:00 2000;320(7228):167-170.
39. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(1):248-254.
40. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac Sympathetic Nerve Function in Congestive Heart Failure. *Circulation*. May 1, 1996 1996;93(9):1667-1676.
41. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure: Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation*. October 13, 1998 1998;98(15):1510-1516.
42. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1989;64(18):1162-1167.
43. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal*. 1994;127(5):1376-1381.
44. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *British Heart Journal*. June 1, 1992 1992;67(6):482-485.
45. Oeff M, Kotsch P, Gößwald A, Wolf U. Überwachung multipler Herzkreislaufparameter mittels Telemonitoring bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2005;16(3):150-158.
46. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation*. May 3 2011;123(17):1873-1880.
47. C IS, A CR, A MF, et al.: Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. : Inglis Sally C, Clark Robyn A, McAlister Finlay A, Ball Jocasta, Lewinter Christian, Cullington Damien, Stewart Simon, Cleland John GF. *Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2010 Issue 8 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD007228.pub2*. 2010.
48. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis A Community Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 27 2009;54(18):1695-1702.
49. Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure - Prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation*. Oct 19 2004;110(16):2389-2394.

50. Perego GB, Landolina M, Vergara G, et al. Implantable CRT device diagnostics identify patients with increased risk for heart failure hospitalization. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. Dec 2008;23(3):235-242.
51. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure - Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. Aug 9 2005;112(6):841-848.
52. Abraham WT, Compton S, Haas G, et al. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*. 2011 2011;17(2):51-55.
53. Vollmann D, Nagele H, Schauerte P, et al. Clinical utility of intrathoracic impedance monitoring to alert patients with an implanted device of deteriorating chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2007-Aug 2007;28(15):1835-1840.
54. Santini M, Ricci RP, Lunati M, et al. Remote monitoring of patients with biventricular defibrillators through the CareLink system improves clinical management of arrhythmias and heart failure episodes. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. Jan 2009;24(1):53-61.
55. Catanzariti D, Lunati M, Landolina M, et al. Monitoring Intrathoracic Impedance with an Implantable Defibrillator Reduces Hospitalizations in Patients with Heart Failure. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. Mar 2009;32(3):363-370.
56. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure - Clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb 19 2003;41(4):565-571.
57. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure - The COMPASS-HF study. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 18 2008;51(11):1073-1079.
58. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9766):658-666.
59. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al. Combined Heart Failure Device Diagnostics Identify Patients at Higher Risk of Subsequent Heart Failure Hospitalizations: Results From PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1803-1810.
60. Sack S, Wende CM, Nägele H, et al. Potential value of automated daily screening of cardiac resynchronization therapy defibrillator diagnostics for prediction of major cardiovascular events: results from Home-CARE (Home Monitoring in Cardiac Resynchronization Therapy) study. *European Journal of Heart Failure*. September 1, 2011 2011;13(9):1019-1027.
61. Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT, for the ADHERE Scientific Advisory Committee SG, Investigators. Adherence to Heart Failure Quality-of-Care Indicators in US Hospitals: Analysis of the ADHERE Registry. *Arch Intern Med*. July 11, 2005 2005;165(13):1469-1477.
62. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet*. Sep 25 1999;354(9184):1077-1083.
63. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves

- clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation*. Jan 18 2005;111(2):179-185.
64. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Archives of Internal Medicine*. Feb 8 1999;159(3):257-261.
 65. Schoenfeld MH, Compton SJ, Mead RH, et al. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators: A prospective analysis. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. Jun 2004;27(6):757-763.
 66. Brugada P. What evidence do we have to replace in-hospital implantable cardioverter defibrillator follow-up? *Clinical Research in Cardiology*. 2006;95(0):iii3-iii9.
 67. Raatikainen MJP, Uusimaa P, van Ginneken MME, Janssen JPG, Linnaluoto M. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillator patients: a safe, time-saving, and cost-effective means for follow-up. *Europace*. Oct 2008;10(10):1145-1151.
 68. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) Trial: The Value of Wireless Remote Monitoring With Automatic Clinician Alerts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(10):1181-1189.
 69. Landolina M, Perego GB, Lunati M, et al. Remote Monitoring Reduces Healthcare Use and Improves Quality of Care in Heart Failure Patients With Implantable Defibrillators: The Evolution of Management Strategies of Heart Failure Patients With Implantable Defibrillators (EVOLVO) Study. *Circulation*. June 19, 2012 2012;125(24):2985-2992.
 70. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J*. May 2012;33(9):1105-1111.
 71. Nielsen JC, Kottkamp H, Zabel M, et al. Automatic home monitoring of implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. Jun 2008;10(6):729-735.
 72. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Oct 2 2012;60(14):1297-1313.
 73. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients in clinical practice: impact on medical management and health-care resource utilization. *Europace*. February 1, 2008 2008;10(2):164-170.
 74. Vitaphone. <http://www.vitaphone.de/home/home/>.
 75. SHL Telemedizin. <http://www.shl-telemedizin.de/>.
 76. Sanvartis. <http://www.sanvartis.de/home.html>.
 77. Getemed. <http://www.getemed.net/?L=1&R=1>.
 78. Weltärzteverband Handbuch der Deklarationen 2008. <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/handbuchwma.pdf>.
 79. Deharo JC, Djiane P. Home Monitoring: what can we expect in the future? *Clinical Research in Cardiology*. 2006;95(0):iii36-iii39.
 80. Kern B-R. Zur Zulässigkeit der ärztlichen Behandlung im Internet. *MedR*. 2001/10/01 2001;19(10):495-498.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ann Lieback, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Insight-HF Studie Telemonitoring externer Sensoren und Home Monitoring bei Herzinsuffizienz-Patienten

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ann Lieback hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Ann Lieback, Jochen Proff, Kai Wessel, Eckart Fleck, Stephan Götze, Remote monitoring of heart failure patients using implantable cardiac pacing devices and external sensors: results of the Insight-HF study
Clinical Research in Cardiology 2012; 101(2):101-107

Posterpräsentation: auf der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 04/2011
„Telemonitoring externer Sensoren und Home Monitoring bei Herzinsuffizienz Patienten“. A.Lieback, J. Proff, E.Fleck, S.Götze

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Studie im Rahmen der Promotionsleistung.
Verfassung der Publikation, Erstellung des Posters und Präsentation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Ich möchte mich zu allererst bei meinem Betreuer PD Dr. S. Götze für die ausgezeichnete Anleitung und die zahlreichen wertvollen Hinweise bei der Bearbeitung des Forschungsthemas bedanken. Er war für Fragen immer zur Stelle, stets geduldig in den fachlichen Diskussionen und half mir, Tiefpunkte zu überwinden. In ihm fand ich einen Betreuer, der mich hervorragend unterstützte. Durch ihn wurde das wissenschaftliche Arbeiten eine sehr positive Erfahrung.

Den Herren Jochen Proff und Kai Wessel des Sponsors Biotronik gilt mein Dank als wertvolle wissenschaftliche Ansprechpartner.

Herrn Prof. Dr. med. Eckart Fleck danke ich für die konstruktiven Gedanken bei der Bearbeitung des Themas.

Ebenfalls möchte ich meiner Mutter für ihre kontinuierliche Unterstützung und die wichtigen Ratschläge bei der Dissertation danken.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.