

Therapiekontrolle – Luxus oder Teil der optimalen Patientensicherheit

Teil 2

Im ersten Teil dieses dreiteiligen Artikels sind wir darauf eingegangen, dass maximale Patientensicherheit gewährleistet wird, wenn die drei Bereiche Gerätesystemstatus, Therapiestatus und Patientenstatus (siehe Abb. 1) abgedeckt werden:

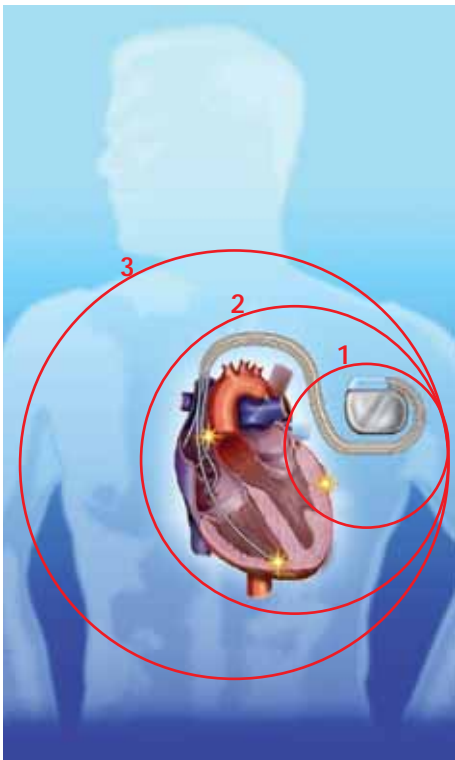


Abb. 1: 1 = Gerätesystemstatus, 2 = Therapiestatus, 3 = Patientenstatus

In der Öffentlichkeit, in Fachkreisen und in der Industrie wird weltweit die Sicherheit der Gerätetherapie diskutiert. Deutlich ist, dass der Umgang mit Informationen unterschiedlich gehandhabt wird. Ein Übertragen individueller Probleme auf die gesamte Industrie ist ebenso grenzwertig, wie eine notwendige Gerätetherapie infrage zu stellen.

Es wurden Notwendigkeit und Techniken dargestellt, wie implantierte Geräte ein maximales Maß an Patientensicherheit gewährleisten können, diese in der Lage sind, diese Automatismen darzustellen, und dass Patienten im Fall einer Auffälligkeit gewarnt werden können. Aufgrund hoher und transparenter Gerätesicherheit können implantierende und nachsorgende

Ärzte ihre Aufmerksamkeit während der Nachsorge des Patienten im Wesentlichen auf die Therapieeffizienz und den Patientenstatus richten. Hierbei ist die Verlässlichkeit der Informationen von essenzieller Bedeutung.

Einleitung

Technologischer Fortschritt und komplexere Therapien machten die Entwicklung übersichtlicher Diagnostiken zur Prüfung der Therapieeffizienz notwendig. Dabei geht es nicht nur um die Datenaufnahme, sondern im Wesentlichen darum, die erforderlichen Daten optimal aufbereitet und dargestellt dem behandelnden Arzt zur Verfügung zu stellen. Damit kann die Effektivität der Gerätetherapie und Medikation während einer Nachsorge eingeschätzt und bewertet werden.

Im Folgenden wird die Bedeutung des Therapiestatus erläutert sowie Möglichkeiten und Nutzen erörtert, eine sinnvolle Zusammenstellung der Therapieeffizienzdaten zu erhalten

Die Herzschrittmacher- und ICD-Therapie hat in den vergangenen Jahren eine rasante technologische Entwicklung durchlaufen. Diese spiegelt sich nicht nur in neuen Indikationen und Therapien wider, sondern auch in der Entwicklung von speziellen Diagnostikfunktionen in den implantierbaren Geräten.

1995 wurde mit dem Medtronic Thera der weltweit erste Herzschrittmacher mit klinikbezogenen Diagnostiken und Trends implantiert. Diese erste Gerätegeneration besaß nur eine wählbare Diagnostikfunktion zu bestimmten Ereignissen: z. B. Frequenzhistogramme oder Impedanztrends. Spätere Gerätegenerationen konnten Diagnostiken parallel zu allen Therapiefunktionen und Messungen darstellen und auch intrakardiale EGMs speichern. Im Laufe der Zeit stellte sich neben der Effizienzkontrolle der aktuellen Therapie aber auch die Frage nach Kontrollmöglichkeiten zum Krankheitsverlauf des Patienten, z. B. unter veränderter Gerätetherapie oder Medikation.

Die Herzinsuffizienztherapie soll Symptome reduzieren, den klinischen Status

stabilisieren und den Krankheitsverlauf verlangsamen. Sie setzt in ihrer Komplexität ein hohes Maß an Erfahrung und klinischem Wissen aufgrund guter Datenlage voraus. Ohne objektive Daten zwischen den Nachsorgen kann sich der behandelnde Arzt nur auf die Beschreibung des Patienten verlassen oder bei eingetretener Hospitalisierung reagieren.

Subjektive Empfindungen des Patienten sind aber nicht immer zurückzuführen auf eine nicht optimale Therapie, andere Ursachen verfälschen die Aussage. Hospitalisierungen aufgrund von Symptomen der Herzinsuffizienz erhöhen deutlich die Mortalität.

Welche Daten wesentlich sind und dem Arzt helfen, Entscheidungen für die optimale Therapie zu treffen, werden im Folgenden erläutert.

Schlüsselwörter

Nachsorge, Therapiekontrolle, Therapiedaten, kardialer Kompass, Herzinsuffizienz, Herzfrequenzvariabilität, Patientenaktivität, nächtliche Herzfrequenz, HF-Bericht

Introduction

The technical progress and the complexity of therapy make a refined diagnosis overview necessary to proof the efficiency of therapy.

Not only the acquisition of data is important. In addition, data has to be edited and to be made available for the physician in the optimum way. During follow-up, the physician has to evaluate the patient status. Below, we'll explain the relevance of the therapy status and the possibilities and benefit to have a good overview of therapy data.

The technical progress of pacemaker and ICD therapy has been rapid in the last few years. A distinctive sign for this development are not only new indications and therapies, but also the evolution of specific diagnosis features.

In 1995 the Thera pacemaker, the first device furnished with clinical diagnosis and trends, was market-released. In the first generation of this pacemaker, there is only one option to choose a diagnosis feature, for example rate histogram or impedance

trend. Subsequent devices have the option to store more than one diagnosis trend at the same time. Also intracardiac electrograms became possible.

In the course of time physicians desired to have a look at the history of the patient's disease when considering device therapy and medication.

Heart Failure therapy was developed to reduce the symptoms, to stabilize the patient's clinical status and to decelerate the progress of the disease. For this form of therapy at lot of experience is necessary, as well as a stable clinical background based on valid data. Without this data the physician would have to rely on descriptions of the patient. A reaction would only be possible after hospitalization.

For optimizing the therapy the subjective perception of the patient is not necessarily relevant.

In the following we'll discuss which device data are necessary to support the physician to find a satisfying solution for the patient, as far as device therapy and medication are concerned.

KEY WORDS

Follow up, therapy monitoring, therapy data, Cardiac Compass, heart failure, heart rate variability, patient activity, night heart rate, HF report

KARDIALE THERAPIEDATEN

Im Folgenden soll der kardiaale Kompass, eine spezielle Datenerfassung und Darstellung mit Langzeittrends zur Bewertung des individuellen AF- und HF-Status des Patienten, vorgestellt werden.

Unterschieden wird zwischen Daten zur Frequenzkontrolle, zur Arrhythmiebewertung oder auch Rhythmuskontrolle bis zur Darstellung von speziellen Trends zum Verlauf von Parametern der Herzinsuffizienz.

Stimulationsanteile

In den letzten Jahren hat sich aufgrund von wissenschaftlichen Studien die Bedeutung des Stimulationsanteils deutlich verändert. Die Auswertungen von MOST, DAVID, DANISH II und CTOPP zeigten, dass unnötige rechtsapikale Stimulation einen Einfluss auf die Häufigkeit von Vorhoffarrhythmien sowie auf HF-Hospitalisierungen hat [11–17] (Abb. 2 und 3). Deshalb haben nahezu alle Gerätehersteller Funktionen zur Reduktion der RV-Stimulation wie MVP, AAISafeR, VIP, RVP, INTRINIC RV usw. entwickelt. Ebenso kann der nachsorgende Arzt eine Progression z. B. in der AV-Knoten- oder Sinusknoten-Blockierung schneller und effektiver beurteilen.

Frequenzhistogramm und AV-Überleitungshistogramm

Herzfrequenzhistogramme sind die bekanntesten und meist benutzten Herzschrittmacher-Diagnostiken. Sie zeigen zum einen die Relationen zwischen Herzfrequenz und %-Stimulationsanteilen für Vorhof und Ventrikel. Zum anderen wird das Frequenzprofil benutzt, um beurteilen zu können, ob der Patient für seinen Alltag angepasst versorgt wird. Mit der Analyse des Frequenzhistogramms können z. B. signifikante Variationen zwischen atrialen und ventrikulären Histogrammen Aufschluss über Arrhythmien, Wahrnehmungsverlust, ineffektive Stimulation, Änderungen im Über-

leitungsstatus und einen 2:1-Block geben. Die Aufteilung des Herzfrequenzspektrums in einzelne Blöcke und deren prozentualen Anteil ermöglicht die Aufzeichnung sowohl

von zu niedrigen als auch von zu schnellen Herzfrequenzen. So können wahrgenommene Ereignisse in den hohen Frequenzblöcken als Arrhythmien interpretiert werden. Mit Hilfe der Frequenzhistogramme und der genauen %-Stimulationsverteilung können auch Interaktionen zwischen Sensorbetrieb und intrinsischem Herzrhythmus erkannt werden. So wird z. B. die Frequenz ersichtlich, an der der Vorhof unter Belastung die Führung übernimmt und ob der Patient eine normale Frequenzverteilung hat oder ob ggf. eine chronotope Inkompetenz vorhanden ist und eine Unterstützung durch einen im Herzschrittmacher integrierten Sensor benötigt wird.

DER KARDIALE KOMPASS

Es hat sich deutlich gezeigt, dass Daten zur Frequenzkontrolle allein nicht ausreichen, um den Krankheitsverlauf eines Patienten mit struktureller Herzerkrankung diagnostizieren und behandeln zu können.

Diagnostiken geben dem Arzt die Möglichkeit, von einem Gerätemanagement weiter zu einem Patientenmanagement zu gelangen.

Am Anfang der ICD-Therapie wurden notwendige Daten zur Rhythmuskontrolle erhoben. Diese waren notwendig, um klinische Informationen über die Arrhythmiebelastung zu bekommen. In speziellen Vorhofforthesystemen wurden Daten erhoben, um Patienten mit Belastung durch Vorhoffarrhythmien besser unterstützen zu können, einschließlich einer Beurteilung der Effektivität der medikamentösen Behandlung.

Es zeigte sich, dass folgende Daten die wesentlichen Informationen bei der Rhythmuskontrolle sind:

1. VT/VF-Episoden am Tag
 2. ventrikuläre Frequenz
 3. nicht anhaltende VT-Episoden pro Tag
- Sowie auf Vorhofebene die Daten:
1. kumulative Zeit in AT/AF pro Tag
 2. ventrikuläre Frequenz bei AT/AF

Es ist aber nicht nur die Darstellung der einzelnen Daten notwendig, sondern

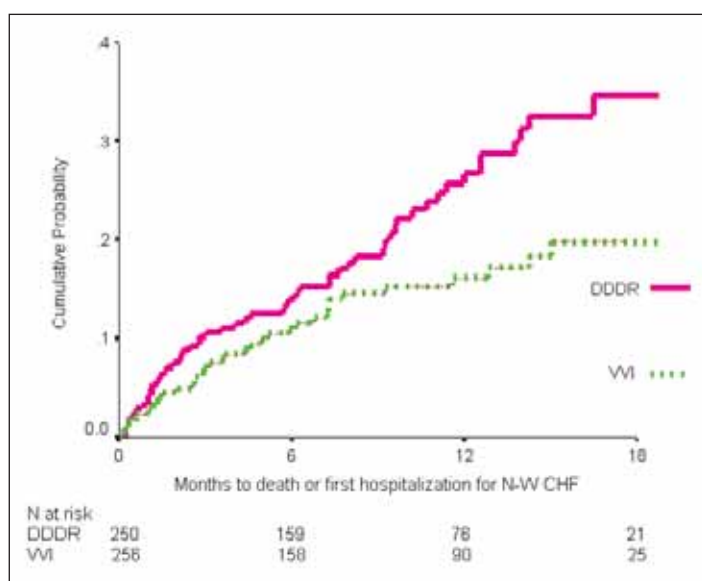


Abb. 2: DAVID trail DDDR mode vs. VVI Betriebsart und kombinierter Endpunkt: Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Erstmaliger/Verschlechterung der Herzinsuffizienz

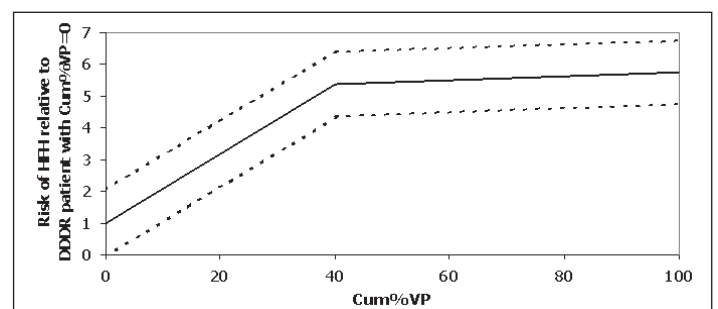


Abb. 3: MOST Substudy: DDDR Betriebsart, kumulative %ventrikulärer Stimulation und Risiko von erstmaliger HF-Hospitalisierung

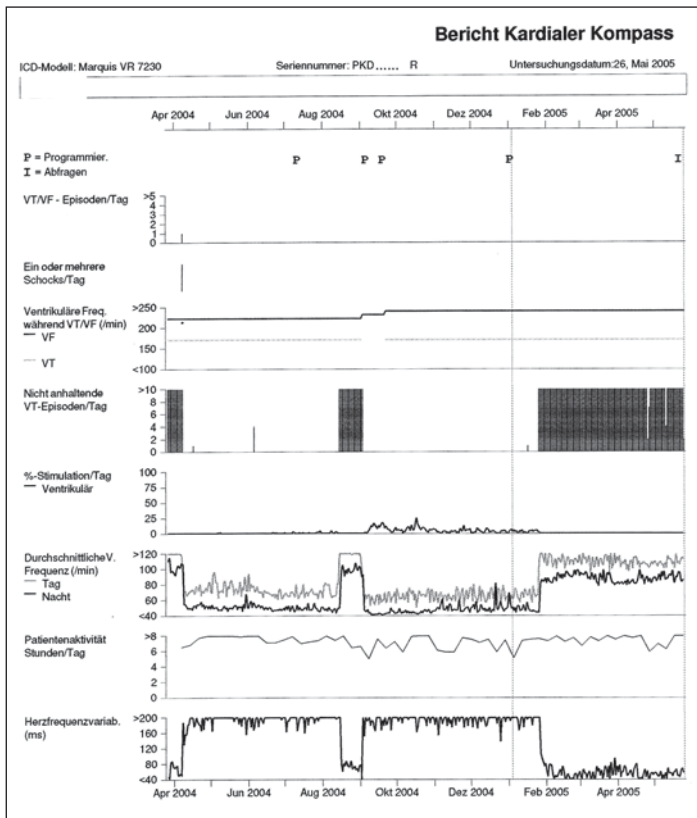


Abb. 4: Kardialer Kompass, der Überblick über die notwendigen Therapiedaten (wesentliche HF-Indikatoren, Frequenz- und Rhythmuskontrolle)

es muss auch der Zusammenhang zu den Nachsorgen beziehungsweise zu einer Umprogrammierung ersichtlich sein und das über einen Zeitraum, bei dem der Arzt einen guten Überblick erhält. Das bedeutet in der Regel mehr als 2 Nachsorgeintervalle.

Bei einer komplexen Erkrankung, wie es bei Patienten mit fortschreitender Herzinsuffizienz der Fall ist, wird eine Diagnostik benötigt, die speziell Informationen sammelt und darstellt, damit eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz frühzeitig therapiert werden kann (Abb. 4).

Es hat sich gezeigt, dass Diagnostiken erforderlich sind wie:

- Herzfrequenzvariabilität
- Patientenaktivität
- nächtliche Herzfrequenz

Nur aufgrund dieser Daten lässt sich Folgendes bewerten:

- Wechseln der NYHA-Klasse
- Voranschreiten der Herzinsuffizienz
- Effektivität der HF-Therapie (dazu gehören die kardiale Resynchronisation, die medikamentöse Einstellung sowie Lebensqualität)

Zum Beispiel zeigt sich eine Korrelation zwischen einem Anstieg der nächtlichen Herzfrequenz und Fortschreiten der Herzinsuffizienz sowie zwischen dem Abfall der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und dem Anstieg der NYHA-Klasse. Es ist be-

kannt, dass die Patientenaktivität abnimmt bei Auftreten von HF-Symptomen.

Daher können solche Daten hinzugezogen werden, um einen Indikator für die Effektivität von Medikamentierungen einschließlich Amiodarone [18] und Carvedilol [19] zu erhalten.

Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Herzfrequenzvariabilität-Messungen fallen in zwei grundsätzliche Kategorien, die des Zeit- und die des Frequenzbereichs. Bei Speicherung von Daten über eine 24-Stunden-Periode korrelieren die Resultate beider Be-

reiche, aber die Messung des Zeitbereichs ist einfacher durchzuführen. Sie werden weitgehend ermittelt als:

1. SDNN (Standard Deviation of all Normal to Normal RR intervals)
2. SDANN (Standard Deviation of 5 minute Averages of all Normal to Normal RR intervals)

HRV wird beeinflusst durch das autonome Reizleitungssystem. Rückläufige HRV in Patienten mit HF können ein Zeichen für die neurohormonale \geq adrenerge Aktivierung sein. HRV ist als Risikoprädiktor nach akutem Myokardinfarkt anerkannt. Eine wissenschaftliche Untersuchung an 433 Patienten zeigte, dass die HRV ebenso ein Indikator für Gesamt-Mortalität sowie Tod durch progressiven Verlauf der Herzinsuffizienz ist. [1-6]

Nächtliche Herzfrequenz

Mit der nächtlichen Herzfrequenz wird die Herzfrequenz in Ruhe erfasst. Patienten mit HF haben tagsüber starke Schwankungen in der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz ist am niedrigsten zwischen 24:00 und 4:00 Uhr morgens (Abb. 5).

Die CORDIS-Studie hat gezeigt, dass Patienten mit einer Grundfrequenz über 90 bpm ein signifikant höheres Risiko haben, zu versterben, als Patienten, deren Ruhepuls unter 85 bpm ist [7, 8, 10].

AHA schlug in einer wissenschaftlichen Erklärung vor, dass eine Ruhefrequenz von ≥ 85 bpm eines der Kriterien für klinische Stabilität sein sollte.

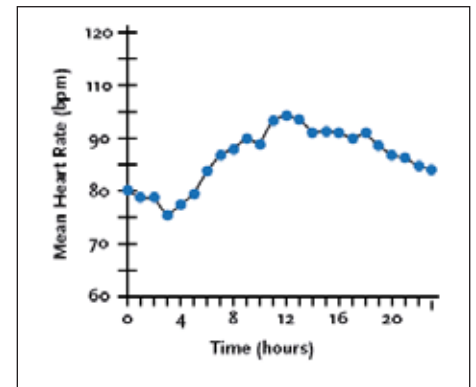


Abb. 5: Nächtliche Herzfrequenz, Anzeiger für den Ruhepuls

Patientenaktivität

Um die NYHA-Klasse des Patienten zu klassifizieren, stellt der behandelnde Arzt Fragen zum Umfang der täglichen Belastungsmöglichkeiten. Diese Fragen sind unter anderem:

1. Sind Sie in der Lage, Treppen zu steigen?
2. Wie weit können Sie gehen? (5-Min.-Gehtest)
3. Hat sich eine Änderung Ihrer Aktivität in den letzten 2 Monaten ergeben?
4. Hat sich eine Änderung in den letzten 6 Monaten ergeben?
5. Können Sie Ihre täglichen Verrichtungen ohne großartige Pausen durchführen?

Diese Antworten sind natürlich subjektiv und hängen davon ab, wie differenziert der Patient seine eigene Situation wahrnimmt und wie weit er in der Lage ist, sich daran zu erinnern, was vor ein paar Tagen war [9]. Um die Aktivität des Patienten in einem festen zeitlichen Rahmen oder als Gesamtkontext beurteilen zu können, sind wertneutrale Informationen notwendig. Der Sensor liefert uns täglich objektive Werte, die direkt mit einer Körperaktivität in Verbindung stehen. Diese können dann mit den Antworten des Patienten abgeglichen werden, um seine Einschätzung einordnen zu können. Die Überwachung einer angepassten Lebensführung in Bezug auf Bewegung ist damit möglich.

Wahrnehmungsepisode

Bei der kardialen Resynchronisation wird versucht, mit einer optimierten AV-Zeit eine gleichzeitige Erregungsausbreitung beider Ventrikel mit Hilfe von synchroner Stimulation herzustellen. Dabei möchte man



Abb. 6: Wahrnehmungsepisode, als Beispiel hier Vorhoffarrhythmie mit schneller Ventrikelfrequenz

einen Stimulationsanteil von 100 % erreichen. Um eine Therapieeffizienz gerade bei der kardialen Resynchronisation beurteilen zu können, ist es notwendig, die Phasen zu begutachten, bei denen es dem Gerät nicht möglich war, beide Kammern zu resynchronisieren (Abb. 6). Aufgrund dieser Information kann der behandelnde Arzt eine Optimierung der medikamentösen und der Gerätetherapie durchführen.

CASE STUDY

Ein 71 Jahre alter Mann kam mit Kurzatmigkeit im März 2002 in die Klinik. Er hatte aufgrund eines Herzschenkelblocks bei Vorhofflimmern bereits einen VVI-Herzschrittmacher implantiert bekommen.

Seine Krankengeschichte beinhaltete eine chronische obstruktive Lungenerkrankung und einen Diabetes mellitus Typ 2. Der Patient leidet zudem bereits lange unter Bluthochdruck und hat bereits einen koronaren Bypass erhalten. Seine NYHA-Funktionsklasse wurde mit II eingeschätzt und er wies keine anhaltenden ventrikulären Tachykardien auf. Im EKG zeigte er Sinusrhythmus mit einem AV-Block 1. Grades, Linksschen-

kelblock und eine Vergrößerung des linken Vorhofs. In der Herzkatheteruntersuchung wurden eine linksventrikuläre Dysfunktion mit einer EF von 15 % diagnostiziert. Die elektrophysiologische

Untersuchung zeigte induzierbare ventrikuläre Tachykardien, die mit Überstimulation terminiert und leicht reproduziert werden konnten. Ein Medtronic-ICD Modell Marquis DR wurde implantiert und die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie wurde optimiert.

Im Juli kam der Patient zu einer Routinekontrolle in die Klinik und wurde in Vorhofflimmern mit akuter Verschlechterung des Herzinsuffizienzstatus vorgefunden. Im kardialen Kompass konnte das Vorliegen des Vorhofflimmerns seit Mai bestätigt werden, die durchschnittliche ventrikuläre Frequenz wurde ebenfalls mit einer Durchschnittsfrequenz von 70 min⁻¹ dokumentiert. Trotz Warfarin-Therapie verschlechterte sich die Herzinsuffizienz des Patienten weiter. Im September wurde Amiodarone verordnet und eine Kardioversion durchgeführt. Nach der Kardioversion in den Sinusrhythmus verbesserte sich die kardiale Situation und der Patient konnte entlassen werden (Abb. 7).

Im Oktober wurde der Patient erneut auf Verschlechterung seiner Symptome und Fortschritt der Herzinsuffizienz unter-

sucht. Sein NYHA-Status wurde mit III bis IV bewertet. Der kardiale Kompass zeigte eine erfolgreiche Kardioversion, danach jedoch vollständige Schrittmacherstimulation. Die Herzinsuffizienztrends zeigen reduzierte Patientenaktivität und reduzierte Herzfrequenzvariabilität, was auf eine Verschlechterung des Herzinsuffizienzstatus hinweist (Abb. 8).

Basierend auf den Symptomen des Patienten und der Bestätigung durch den kardialen Kompass wurde der Patient mit einem biventrikulären CRT-ICD versorgt. Im Januar zeigte er verbesserte Symptome und befand sich in NYHA-Klasse II.

SCHLUSSEFOLGERUNG

Um Sicherheit und Qualität im Bereich der Therapien zu gewährleisten, ist es wichtig, eine Übersicht der wesentlichen diagnostischen Daten dem behandelnden Arzt zur Verfügung zu stellen. Die Daten unterscheiden sich in Frequenz, Rhythmuskontrolle, Arrhythmietrend und HF-Indikatoren. Die Diagnostiken müssen den gesamten klinischen Status und den Verlauf des Patienten (über mindestens 2 Nachsorgeintervalle) widerspiegeln können. Die Darstellung der Daten sollte in einem Bericht aufgearbeitet sein, der die wesentlichen Informationen eindeutig darstellt, um die Nachsorge zu vereinfachen. Zusätzlich wünschenswert sind HF-Informationssysteme, die den Patienten und somit den Arzt frühzeitig vor der wesentlichen Symptomatik der Lungenstauung warnen. Diese Informationssysteme sind vorhanden und

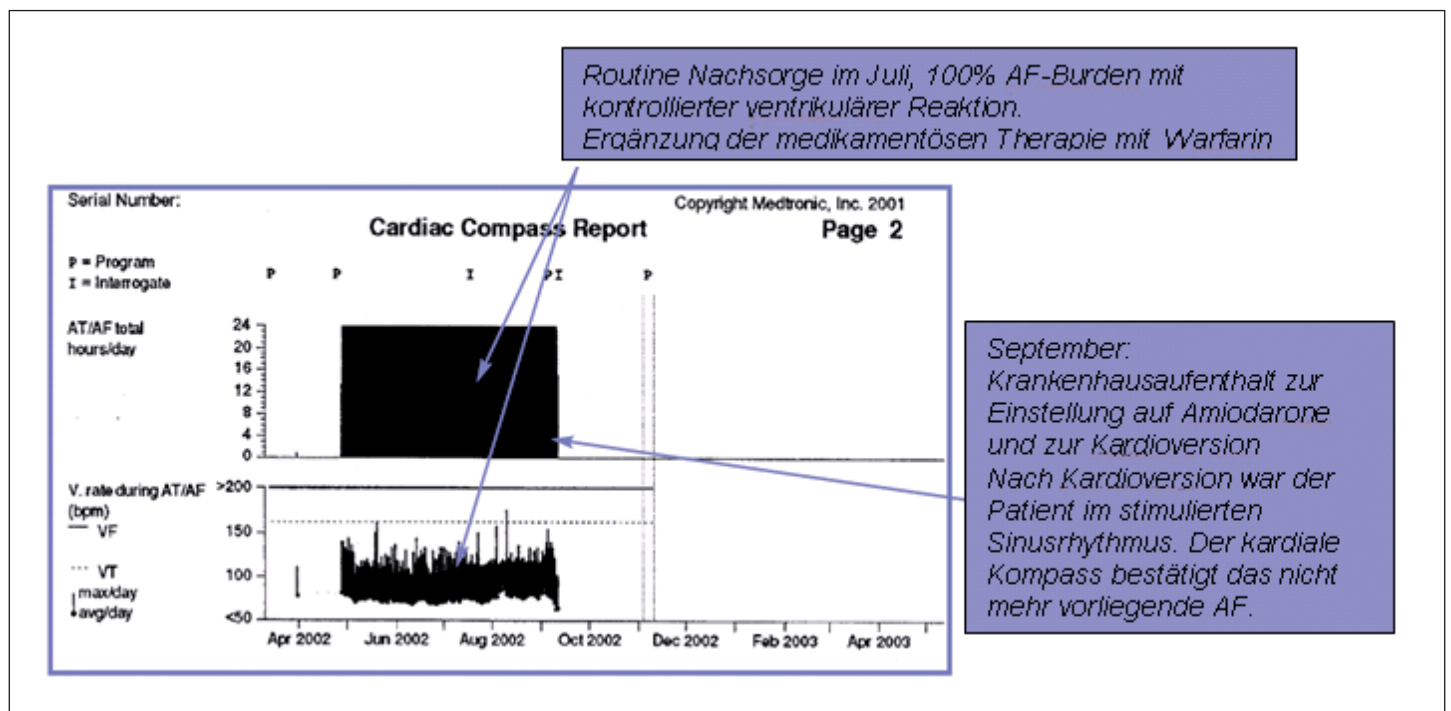


Abb. 7: Cardiac Compass Report I

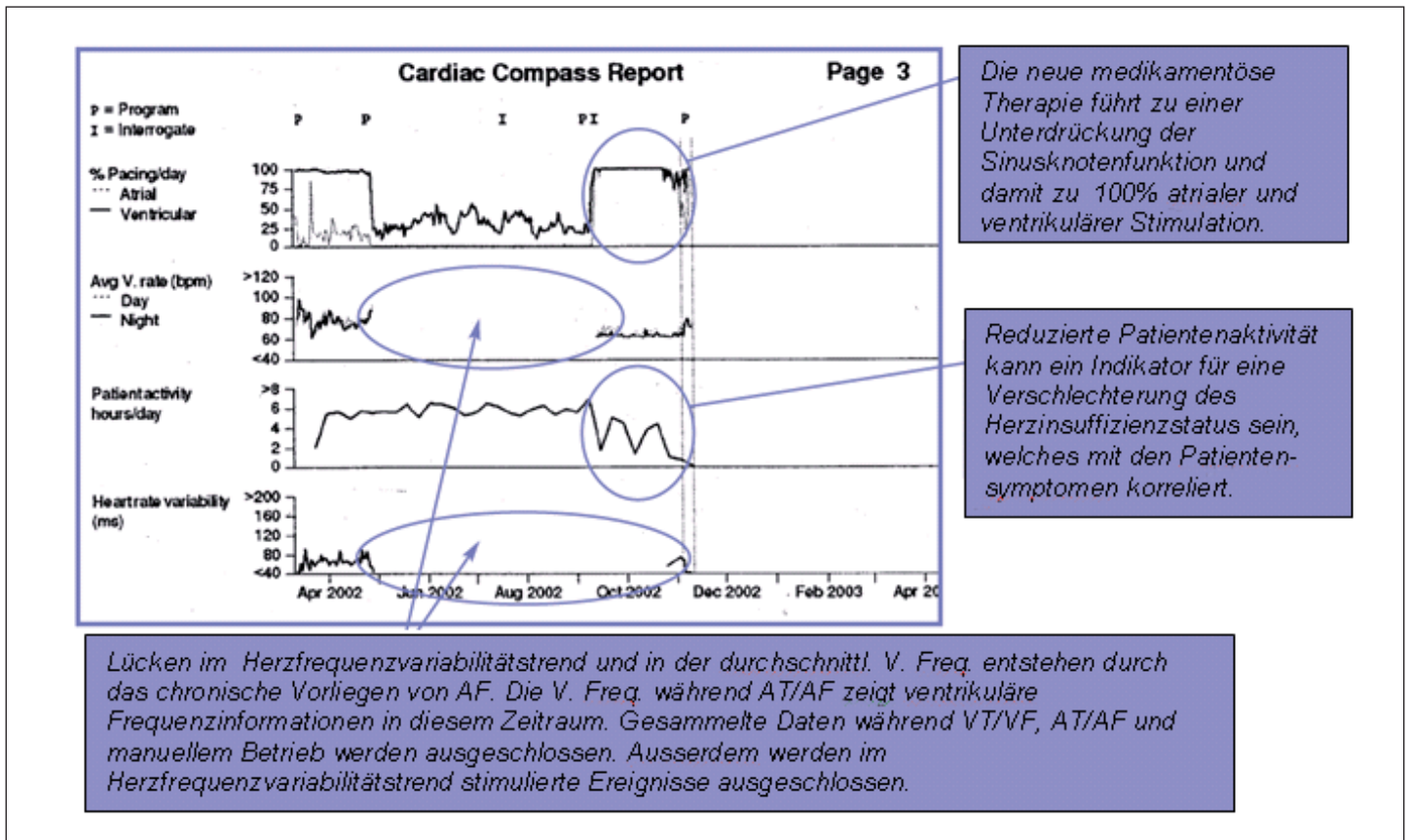


Abb. 8: Cardiac Compass Report II

zeigen eine deutliche Reduktion der Hospitalisierung. Die Technik dieser Diagnostik zur Überwachung des Patientenstatus, wird im dritten Teil beschrieben.

LITERATUR

[1] Grady K, Dracup K, Kennedy G et al: Team management of patients with heart failure, a statement for healthcare professionals from the cardiovascular nursing council of the American Heart Association. *Circul* 2000; 102: 2443–2456

[2] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circul* 1996; 93: 1043–1065

[3] Bonaduce D, Petretta M, Marciano F et al: Independent and incremental prognosis value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 273–284

[4] Zuanetti G, Neilson JM, Latini R et al: Prognostic significance of heart rate variability in postmyocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circul* 1996; 94(3): 432–436

[5] 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). *Circul* 1998; 98(15): 1510–1516

[6] Panina G, Umesh NK, Nunziata E, Cody R, Binkley P: Assessment of autonomic tone over a 24-hour period in patients with congestive heart failure: relation between mean heart

rate and measures of heart rate variability. *Am Heart J* 1995; 129(4): 748–753.

[7] Mensink GB, Hoffmeister H: The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18(9): 1404–1410

[8] Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Fromm P: The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality (the CORDIS study). *Eur Heart J* 2000; 21(2): 116–124

[9] O’Toole M, Rauh A, Schwabauer N et al: Trends of patient physical activity for heart failure monitoring. *JACC* 1999; 33(2): 212A abstr 1228-10

[10] Padmanabhan V, Stone K, O’Toole M et al: Night heart rate trends correlate with changes in heart failure. *JACC* 1999; 33(2): 211A abstr 1228-6

[11] Nielsen J, Kristensen L, Andersen H et al: A Randomized Comparison of Atrial and Dual-Chamber Pacing in 177 Consecutive Patients with Sick Sinus Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 614–623

[12] Leclercq C, Gras D, Le Helloco A et al: Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133–1141

[13] Rosenqvist M, Bergfeldt L, Hagat Y et al: The effect of ventricular activation on myocardial performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996; 19: 1279–1286

[14] Skanes A, Krahn A, Yee R et al: Progression to Chronic Atrial Fibrillation After Pacing: The Canadian Trial of Physiologic Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 167–172

[15] Wilkoff B et al on behalf of the DAVID Trial Investigators: Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an

Implantable Defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115–3123

[16] Sweeney M, Hellkamp A, Ellenbogen K et al: Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932–2937

[17] Vassalo J, Cassidy D, Miller J et al: Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1228–1233

[18] Nul DR, Doval HC, Grancelli HO et al: Heart Rate Is a Marker of Amiodarone Mortality Reduction in Severe Heart Failure. The GESICA-GEMA Investigators. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina Grupo de Estudios Multicentricos en Argentina. *J Am Coll Cardiol.* May 1997; 29(6): 1199–1205

[19] Goldsmith RL, Bigger JT, Bloomfield DM et al: Long-Term Carvedilol Therapy Increases Parasympathetic Nervous System Activity in Chronic Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* October 15, 1997; 80(8): 1101–1104

Dipl.-Phys.-Ing. Jörg Pattberg
Medtronic GmbH
Directo-Service
Emanuel-Leutze-Straße 20
40547 Düsseldorf
joerg.pattberg@medtronic.com