Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Multivariate Vorhersagbarkeit von ICD-Schocks und Mortalität bei Patienten nach einer ICD-Neuimplantation

- Risikostratifikation für maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen -

- Eine prospektive Studie -

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

vorgelegt von
Hendrik Lercher
aus
Köln

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Zabel
II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. T. Paul
III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Oppermann
Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2016

I. Abkürzungsverzeichnis
1. Einleitung und Zielsetzung 1
1.1 Einleitung 1
1.2 Hintergründe 4
1.3 Zielsetzung dieser Studie 5
2. Material und Methodik 6
2.1 Studiendesign 6
2.2 Patientenkollektiv 6
2.2.1 Einschlusskriterien 6
2.2.2 Ausschlusskriterien 7
2.3 Untersuchungsmethoden 7
2.3.1 T-Wellen-Alternans-Messung 7
2.3.1.1 Grundlagen 7
2.3.1.2 Durchführung 8
2.3.1.3 Signalverarbeitung 10
2.3.1.4 Reduktion von Störgrößen 11
2.3.1.5 Auswertung der Messergebnisse 13
2.3.1.6 Auswertungsalgorithmus 16
2.3.2 Spätpotentialmessung mit Signalmittlungs-EKG (SAECG) 17
2.3.2.1 Grundlagen 17
2.3.2.2 Durchführung 19
2.3.2.3 Analyse der zeitbezogenen Spätpotentialmarker 20
2.3.2.4 Referenzwerte des SAECG 21
2.3.3 Langzeit-EKG (Holter-EKG) 21
2.3.3.1 Grundlagen 21
2.3.3.2 Durchführung 22
2.3.3.3 Langzeit-EKG-Auswertung 23
2.3.3.4 Herzfrequenzvariabilität (HRV) 24
2.3.3.4.1 Zeitbezogene Analyse 24
2.3.3.4.1.1 Referenzwerte zeitbezogener Parameter 25
2.3.3.4.2 Frequenzbezogene Analyse 25
2.3.3.4.2.1 Referenzwerte des frequenzbezogenen Parameters 26
2.3.3.5 Herzfrequenzturbulenz (HRT) 26
2.3.3.5.1 Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS) 27

2.3.3.5.1.1 Referenzwerte für TO und TS 28
2.3.3.5.2 Acceleration - (AC) und Deceleration Capacity (DC) 29
2.3.3.5.2.1 Referenzwerte für AC und DC 30
2.3.4 Digitales 12-Kanal-EKG 31
2.3.4.1 QRS-Achse 32
2.3.4.2 P-Achse 32
2.3.4.3 T-Achse 32
2.3.4.4 QRS-T-Winkel 32
2.3.4.5 QTc-Zeit 33
2.3.4.6 Cornell-Index 33
2.3.4.7 Cornell-Produkt 33
2.3.5 Echokardiographische Parameter 34
2.3.5.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) 34
2.3.5.2 Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) 35
2.3.6 Labormedizinische Parameter 35
2.3.6.1 nt-pro-BNP 35
2.3.6.2 Gamma-Glutamyl-Transferase 36
2.3.6.3 Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate 36
2.3.6.4 C-reaktives Protein 36
2.4 Definierte klinische Endpunkte 37
2.5 Nachbeobachtung 37
2.6 Statistische Verfahren 38
3. Ergebnisse 39
3.1 Patientenkollektiv 39
3.2 Nachbeobachtung und Auftreten klinischer Endpunkte 41
3.3 Ergebnisse der Untersuchungsmethoden 41
3.3.1 TWA-Test 41
3.3.2 Signalmittlungselektrokardiogramm 43
3.3.3 Langzeit-EKG 43
3.3.3.1 Herzfrequenzvariabilität (HRV) 44
3.3.3.2 Herzfrequenzturbulenz (HRT) 44
3.3.4 Digitales 12-Kanal-EKG 45
3.3.4.1 Vektoranalyse und QRS-T-Winkel 45
3.3.4.2 Cornell-Index und Produkt 46

3.3.4.3 Analyse der Leitungszeiten (PQ/QRS/QTc) 46
3.3.5 Echokardiographie 47
3.3.5.1 LVEF 47
3.3.5.2 LVEDD 47
3.3.6 Labormedizinische Parameter 48
3.4 Ergebnisse der univariaten Cox-Regression 48
3.4.1 Digitales 12-Kanal-EKG 49
3.4.2 Echokardiographie 49
3.4.3 Ruhe-EKG 49
3.4.4 Langzeit-EKG 50
3.4.4.1 Herzfrequenzturbulenz (HRT) 51
3.4.4.2 Herzfrequenzvariabilität (HRV) 51
3.4.5 Labormedizinische Parameter 51
3.4.6 Medikation 52
3.4.7 Signalmittlungs-EKG 52
3.4.8 T-Wellen-Alternans 53
3.4.9 Vorerkrankungen 53
3.4.10 Kardiologische Grunderkrankungen 54
3.4.11 Implantationsindikation 54
3.5 Univariate Vorhersagbarkeit der Endpunkte 55
3.5.1 Endpunkt „Mortalität“ 55
3.5.2 Endpunkt „ICD-Schock“ 61
3.5.3 Endpunkt „Schockfreies Überleben“ 64
3.6 Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression 69
3.6.1 Endpunkt „Mortalität“ 69
3.6.2 Endpunkt „ICD-Schock“ 70
3.6.3 Endpunkt „Schockfreies Überleben“ 71
4. Diskussion 72
4.1 Vorwort 72
4.2 TWA - Studienlage im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit 73
4.2.1 Implikationen aus methodischen Aspekten 78
4.3 Holter-EKG 82
4.3.1 HRV 85
4.3.2 HRT 87

4.4 SAECG 91
4.5 Digitales 12-Kanal-EKG 95
4.6 Echokardiographie 97
4.7 Labormedizinische Marker 99
4.8 Vorerkrankungen 99
4.9 Medikamentenanamnese 101
4.10 Schlussfolgerungen 102
5. Zusammenfassung 103
6. Ausblick 104
II. Literaturverzeichnis 105
III. Abbildungsverzeichnis 123
IV. Tabellenverzeichnis 126

I. Abkürzungsverzeichnis

µV	Mikrovolt
AAI	Atrium-Atrium-Inhibition
AC	*acceleration capacity*
bpm	*beats per minute*
CI	Konfidenzinterval
CRP	C-reaktives Protein
CRTD	*cardiac resynchronization therapy device*
DC	*deceleration capacity*
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase
HF	Herzfrequenz
HF	*high frequency*
HI	Herzinsuffizienz
HOCM	hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
HRT	Herzfrequenzturbulenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
hsCRP	*high sensitive c-reaktive protein*
Hz	Herz
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
LF	*low frequency*
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiographie
MI	Myokardinfarkt
ms	Millisekunden
nsVT	*non-sustained ventricular tachycardia*
ntproBNP	*n-terminal pro-brain natriuretic peptide*
NYHA	New York Heart Association

PRSA	*phase rectified signal averaging*
RMSSD	*root mean square standard deviation*
SAECG	*signal averaging electrocardiogram*
SCD	*sudden cardiac death*/plötzlicher Herztod
SDNN	*standard deviation normal to normal*
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
TO	*turbulence onset*
TS	*turbulence slope*
TWA	T-Wellen-Alternans
VES	ventrikuläre Extrasystole
VF	*ventricular fibrillation*/Kammerflimmern
VHF	Vorhofflimmern
VPC	*ventricular premature complex*
VT	*ventrikular tachykardia*
VVI	Ventrikel-Ventrikel-Inhibition

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Besonders in den Industrienationen führen Herzerkrankungen seit langem die Todesursachenstatistiken an (Destatis 2014). Vor allem die durch ungesunden Lebensstil wie Rauchen, Bewegungsmangel und fettreiche Ernährung getriggerte koronare Herzerkrankung (KHK) und eine dadurch bedingte ischämische Kardiomyopathie (ICM) spielt oft eine zentrale Rolle bei der Entstehung tachykarder Rhythmusstörungen. Sie ist in 80% der Fälle Ursache von plötzlich und unvermittelt auftretenden tachyarrhythmischen Ereignissen (Zipes und Wellens 1998). Vor allem das Kammerflimmern (engl.: *ventricular fibrillation*; VF), welches mit einem Anteil von etwa 80% den größten Anteil an diesen Arrhythmien ausmacht, ist gefürchteter Auslöser des sog. plötzlichen Herztodes (engl.: *sudden cardiac death*; SCD). Bei der ICM ist als anatomisches Substrat und Ausgangspunkt der verschiedenen Kammertachykardien in den meisten Fällen minderperfundiertes, elektrisch vulnerables Myokard (Infarktnarbe) anzusehen. Auch spielen autonome Regulationsmechanismen, das Vorhandensein und die Anzahl ventrikulärer Extrasystolen sowie gegebenenfalls bestehende Elektrolytstörungen eine Rolle (Myerburg et al. 1992). Auf pathomechanisch anderem, teilweise noch unverstandenem Wege können jedoch auch andere strukturelle Herzerkrankungen das Risiko eines SCD erhöhen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der kardialen Auswurfleistung auf unter 35% (Normal: 60-80%) mit einem deutlich erhöhten Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen einhergeht (Odemuyiwa et al. 1991). Das bedeutet, dass eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, gleich welcher Ätiologie, das individuelle Risiko für einen SCD erhöht.

Damit ist neben der ICM die sogenannte dilatative Kardiomyopathie (kurz: DCM) eine weitere, in diesem Kontext wichtige Krankheitsentität. Nach neueren Erkenntnissen wird davon ausgegangen, dass bei bis zu 26% der Patienten mit einer Einschränkung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion (LVEF) eine DCM zugrunde liegt (McMurray et al. 2003). Darüber hinaus spielt die so genannte hypertrophe Kardiomyopathie eine Rolle. Diese liegt bei 48 % aller SCD-Patienten unter 35 Jahren zugrunde (Maron et al. 1986).

Mit etwa 50% Anteil kommt der SCD jedoch mit Abstand am häufigsten als Folge einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) vor. Man nimmt an, dass bis zu

88% aller plötzlichen Herztode auf eine strukturelle Herzerkrankung zurückzuführen sind (Zipes und Wellens 1998). Wo sich eine Herzinsuffizienz in den meisten Fällen chronisch progredient entwickelt, treten Kammertachykardien oder Kammerflimmern häufig unvermittelt und ohne offensichtliche klinische Prodromi auf und sind daher weitaus seltener erfolgreich therapeutisch anzugehen. Sie sind so bedauerlicherweise auch heute noch Hauptursache der Sterblichkeit unter „Herzpatienten".

In der Prophylaxe und der Therapie dieser Rhythmuskomplikationen gibt es unterschiedliche Ansätze mit dem Ziel, die Mortalität zu senken, aber auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern. Eine wichtige Rolle hierbei spielen heute die implantierbaren Cardioverter-Defibrilatoren (kurz: ICD). Seit der erstmaligen Anwendung dieser Geräte im Jahre 1980 in den USA haben sie sich über die Jahre im klinischen Gebrauch etabliert und haben heute einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung und Prophylaxe von Kammertachykardien inne. Ziel dieser Geräte ist im Wesentlichen das Erkennen und Behandeln von potentiell tödlichen ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern. Daneben können ICD auch Herzschrittmacherfunktionen übernehmen und auf diesem Wege sogar zur Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit Funktionsstörungen des kardialen Reizleitungssystems eingesetzt werden (engl.: *cardiac resynchronisation therapie*; CRT). Liegt zwischen Symptombeginn und Todeszeitpunkt weniger als eine Stunde, spricht man von plötzlichem Herztod.

Fallzahlen aus den USA, nach denen dort, je nach zugrunde gelegter Definition, jährlich etwa 300000 bis 400000 Menschen an SCD (≈ 0,1% - 0,13% der ges. Bevölkerung) versterben, lassen die Bedeutung des Problems auch hierzulande bereits erahnen (Zipes und Wellens 1998). Schätzungen zufolge sterben in Deutschland Jahr für Jahr ca. 100000 Menschen an SCD (Trappe 2007). Demgegenüber steht die Tatsache, dass laut Qualitätssicherungskonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenhäuser in Deutschland im Jahr 2008 ca. 30000 Menschen ein ICD implantiert wurde. Das könnte bedeuten, dass statistisch gesehen nur bei etwa jedem dritten SCD-Patienten eine Indikation zur ICD-Therapie gesehen wurde beziehungsweise SCD-gefährdete Patienten in vielen Fällen gar nicht als solche erkannt wurden. Umfangreiche klinische Studien wie beispielsweise MADIT (Moss et al. 1996) oder SCD-HeFT (Bardy et al. 2005) haben sich vor dem Hintergrund der großen klinischen Relevanz des Problems in

der Vergangenheit zum Ziel gesetzt, die Leistungsfähigkeit der ICD im Vergleich zu konservativen bzw. medikamentösen Therapiemodalitäten zu überprüfen und konnten zeigen, dass eine ICD-Therapie in diesem Vergleich signifikante Vorteile im Hinblick auf Langzeitüberleben bietet.

Metaanalysen gehen davon aus, dass das relative Risiko an einem arrhythmogenen Herzversagen zu versterben durch einen ICD um etwa 50 % reduziert werden kann (Connolly et al. 2000). Mit Recht gilt eine solche Therapie daher heute als Goldstandard in der Prävention des SCD. Es wurde jedoch auch klar, dass offenbar nicht alle Patienten gleichermaßen von der Implantation eines ICD profitieren (Bloomfield et al. 2004), sondern dass es individuelle Unterschiede bezüglich des Risikos für maligne Tachyarrhythmien und SCD gibt. „*As shown in the SCD-HeFT study, 81% of patients with LVEF ≤ 35% derived no benefit from ICD-Therapy at 5 years*" (Chow et al. 2007). Obwohl bereits einige große Studien nichtinvasive Risikomarker untersucht haben, bleibt letztendlich die Frage nach einem sicheren und effektiven Weg, auf welchem sich ein Hochrisikokollektiv identifizieren ließe (Myerburg et al. 1993, Goldberger et al. 2008).

Circa 85 % aller plötzlichen Herztode sind Folge des jeweils ersten arrhythmischen Ereignisses eines Patienten, nur etwa 15 % die eines Arrhythmierezidivs (Steinwender et al. 2004). Daraus wird ersichtlich, wie wichtig praktikable und belastbare Testverfahren sind, um eine Aussage über das individuelle SCD-Risiko treffen und gegebenenfalls prophylaktisch tätig werden zu können. Dazu kommt, dass die Implantation eines ICD zum einen mit einem nicht unerheblichen medizinischen Risiko behaftet ist und zum anderen auch erhebliche Kosten verursacht. Eine effiziente Indikationsstellung zur ICD-Implantation ist so in vielerlei Hinsicht wünschenswert. Um Patienten mit besonders erhöhtem Risiko, an plötzlichem Herztod oder spontan auftretenden ventrikulären Arrhythmien zu versterben, schnell und sicher identifizieren und gegebenenfalls der individuell erforderlichen Therapie/Prophylaxe in Form eines ICD zuführen zu können, sind daher zuverlässige und reproduzierbare Testverfahren beziehungsweise Risikomarker notwendig.

1.2 Hintergründe

Im Folgenden soll kurz skizziert werden, wie die Indikationsstellung zur Implantation eines ICD momentan erfolgt. Zunächst sei angemerkt, dass prinzipiell zwischen primärprophylaktischer und sekundärprophylaktischer Indikation unterschieden wird. Als primärprophylaktisch gilt die Indikation, wenn eine der folgenden Situationen vorliegt:

- Koronare Herzkrankheit (KHK und/oder Zustand nach Myokardinfarkt)
- Nichtischämische dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Herzinsuffizienz und LVEF ≤ 35 % unabhängig von der Grunderkrankung
- Hereditäre Grunderkrankung mit bekanntermaßen hohem Arrhythmierisiko (HOCM, ARVD, Long-/Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom u.A.)

Von einer sekundärprophylaktischen Indikation spricht man, wenn in der Vorgeschichte bereits ein Herz-Kreislauf-Stillstand oder eine dokumentierte ventrikuläre Tachykardie aufgetreten ist, egal ob diese sich hämodynamisch ausgewirkt hat oder nicht. „Grundvoraussetzung für diese Indikation ist, dass das Indexereignis nicht durch sicher vermeidbare oder einmalige Ursachen ausgelöst wurde, wie z.B. ein Herzinfarkt ≤ 48 h, ein WPW-Syndrom, eine Torsades- des-pointes-Tachykardie durch Antiarrhythmika oder eine Hypokaliämie“ (Jung et al. 2006, S. 699). In beiden Szenarien hat sich die ICD-Therapie durchgesetzt (Zipes et al. 2006).

Im Falle einer primärprophylaktischen Indikation wird nach aktuellen Leitlinien die kompromittierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Maß für die Stratifikation des Risikoprofils herangezogen (Gregoratos et al. 2002) und dies, obwohl belastbare klinische Studien zeigen konnten, dass eine reduzierte LVEF als Risikomarker sowohl hinsichtlich der Sensitivität als auch der Spezifität keinesfalls zufriedenstellende Daten liefert. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bis zu 66 % der plötzlichen Herztode bei Myokardinfarktpatienten unter einer LVEF von > 35 % auftreten. (Huikuri et al. 2001, Buxton 2003). Camm et. al. postulierten 2007 eine „*number needed to treat*“ von 11, d.h. es mussten elf ICD implantiert werden, um einen Patienten vor plötzlichem Herztod zu schützen (Camm et al. 2007). Es wird deutlich, dass die Mehrzahl der nach derzeitigen Indikationverfahren implantierten ICD-Patienten niemals eine adäquate SCD-Therapie erhalten

wird. Abbildung 1 veranschaulicht die zunehmende Divergenz zwischen der Zahl der in Westeuropa implantierten ICD-Patienten und der, die nach großen randomisierten Studien für eine Implantation in Frage kämen bzw. die Studienkriterien erfüllen.

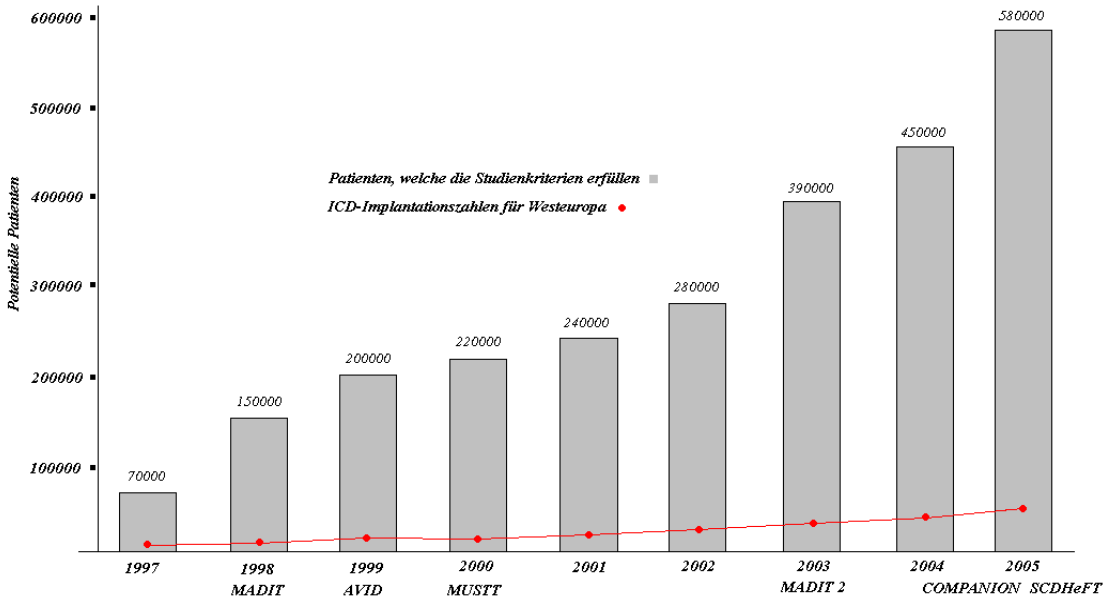


Abb. 1: Das Histogramm stellt die Anzahl der Patienten, welche die Kriterien der großen randomisierten ICD-Studien erfüllen der Anzahl an Patienten gegenüber, welche derzeit in Westeuropa einen ICD erhalten. Im Falle überlappender Kriterien wurden die Patienten nur einmal gezählt (Camm und Nisam 2010); Abb. modifiziert nach Camm und Nisam 2010, S. 1066.

1.3 Zielsetzung dieser Studie

Diese Studie soll die Frage beantworten, ob eine Kombination verschiedener nichtinvasiver Risikomarker wie Signalmittlungs-EKG, Langzeit-EKG (einschl. HRV und HRT), T-Wellen-Alternans, Echokardiographie (LVEF/LVEDD), digitales 12-Kanal-EKG sowie labormedizinischer Indikatoren die Wahrscheinlichkeit adäquater Schockabgaben und die Mortalität bei ICD-Patienten besser vorhersagen kann als bisher übliche Verfahren (siehe Kapitel 1.2). Hierzu wird die Nachverfolgung auch nach Komplettierung des Datensatzes kontinuierlich fortgeführt.

2. Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Diese Studie wurde als prospektive kontrollierte klinische *Unicenter*-Studie angelegt. Studienzentrum war das Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Die Durchführung der klinischen Tests erfolgte in der Zeit zwischen Juli 2009 und Januar 2011. Untersucht wurden (n=) 122 Patienten die unmittelbar vor einer ICD-Implantation standen und sich zu diesem Zeitpunkt im Sinusrhythmus befanden. In den Ablauf des üblichen Procedere einer ICD-Implantation wurde nicht eingegriffen. Die Aufnahmemedikation, insbesondere ß-Blocker, ACE-Hemmer, Klasse I/III-Antiarrhythmika oder Diuretika wurden vor Durchführung der Tests nicht abgesetzt. Alle durchzuführenden Untersuchungen, mit Ausnahme derer, die einer externen Frequenzstimulation (siehe Kapitel 2.3.1.2) bedurften, wurden zwischen dem Termin der stationären Aufnahme und der ICD-Implantation durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

- Patient befindet sich im Sinusrhythmus
- Alternativ: Schrittmacherrhythmus mit atrialer Stimulation und eigener Überleitung auf die Ventrikel
- ICD-Neuimplantation (Patienten vor Erstimplantation eines ICD- oder Schrittmacherpatienten, welche auf ein Gerät mit ICD-Funktion aufgerüstet werden sollen und bisher nicht rechtsventrikulär stimuliert werden)
- mündliches Einverständnis zu den erforderlichen Zusatzuntersuchungen (nach schriftlicher Information am Vortag)

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Patient ist mit der Durchführung der Untersuchungen nicht einverstanden
- Patient mit Vorhofflimmern
- Patient mit Herzschrittmacher und rechtsventrikulärer Stimulation
- Patient mit bereits implantiertem ICD zum Aggregatwechsel, Sondenrevision oder Aufrüstung (z. B. 1-Kammer auf 3-Kammer-ICD)

Neben den Messergebnissen der Untersuchungsmethoden (Digitales 12-Kanal-EKG, Spätpotentialmessung, Langzeit-EKG (einschl. HRV und HRT), T-Wellen-Alternans und labormedizinische Parameter) wurden zahlreiche Parameter zu Grund- und Vorerkrankungen sowie eventueller Medikamenteneinnahme erfasst. Tabellen 7 a und b fassen alle Erhebungen zusammen (siehe Seite 40).

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 T-Wellen-Alternans-Messung

2.3.1.1 Grundlagen

Unter T-Wellen-Alternans wird eine im Laufe der Schlagabfolge um wenige Mikrovolt alternierende T-Wellen Morphologie verstanden. Sie repräsentiert also Inhomogenitäten im Ablauf der ventrikulären Erregungsrückbildung im Oberflächen-EKG. Da sich die Alternans jedoch meist im Mikrovolt Bereich bewegt und mit bloßem Auge daher nicht erkennbar ist, sind spezielle Verstärkungs- und Analysegeräte notwendig, um sie zu detektieren. Das Phänomen der TWA konnte bisher bei einer Vielzahl verschiedener kardialer Grunderkrankungen, ja sogar bei Herzgesunden nachgewiesen werden.
Hinsichtlich der Entstehung von TWA gibt es im Wesentlichen zwei unterschiedliche Erklärungsansätze (Rosenbaum et al. 1996). Eine Hypothese nimmt an, dass es sich um Depolarisationsalternationen an den Membranen einzelner (geschädigter) Myozyten handelt, welche wiederum die Alternation der Repolarisation dieser Myozyten und damit in Summe der gesamten T-Welle nach sich zieht (Walker und Rosenbaum 2003). Andererseits wird auch für möglich gehalten, dass der

TWA Areale geschädigter Myozytenpopulationen zugrunde liegen, welche bei jeder zweiten Depolarisation noch refraktär sind und so bei der folgenden Repolarisation eine räumliche Dispersion der Erregungsrückbildung hervorrufen. In der Folge verkürzt sich der Summenvektor und damit die T-Wellenamplitude. Durch dieses Modell ließe sich auch erklären, dass TWA besonders bei höheren Herzfrequenzen beobachtet werden kann, da unter diesen Bedingungen die Wahrscheinlichkeit, dass, während der Depolarisation refraktäre, Myozyten in der Repolarisationsphase Dispersionen auslösen, umso größer ist. (Hohnloser et al. 1997, Cinca et al. 1978). Bereits in der Vergangenheit haben verschiedene Studien postuliert, dass das Phänomen der Mikrovolt T-Wellen-Alternans (MTWA) mit erhöhtem Risiko für maligne Tachyarrhythmien und SCD vergesellschaftet sei (Hohnloser et al. 1998, Bloomfield et al. 2006).

2.3.1.2 Durchführung

Zur Messung der T-Wellen Alternans wurde das CH2000™ System der Firma Cambridge Heart mit dazugehöriger Analysesoftware verwendet. Abgeleitet wird ein 14-Kanal-EKG aus dem automatisch zusätzliche Vektormagnituden errechnet werden. Neben den für ein 12-Kanal-EKG üblichen unipolaren Ableitungen nach Golberger (aVL, aVR und aVF), den bipolaren Ableitungen nach Einthoven (I, II und III) und den Brustwandableitungen nach Wilson (V1 - V6) ermittelt das CH2000™ System die Frank-Ableitungen (X, Y und Z). Außerdem errechnet es mithilfe der folgenden Formel die vektorielle Ableitung VM.

$$\frac{(x2 + y2 + z2)}{2} = VM$$

Nach Alkoholdesinfektion und vorsichtiger Rasur wurden zunächst die Hautareale, an denen Elektroden positioniert werden sollten, mithilfe eines abrasiven Papierstreifens (3M™ One Step Skin Prep) von Hautschuppen und anderen Verunreinigungen befreit. Auf diese Weise sollte ein optimaler Kontakt zwischen Hautoberfläche und Elektrode erreicht werden. Genaues Arbeiten und sorgfältige Vorbereitung sind erforderlich, da die Amplituden der zu messenden Alternansphä-

nomene im Mikrovoltbereich liegen und leicht durch Störsignale in der Ableitung überlagert werden könnten. Die Impedanz sollte daher 3 kΩ (Kiloohm) nicht überschreiten (siehe Kapitel 2.3.1.4).

Anschließend wurden die Elektroden nach dem in Tabelle 1 dargestellten Schema angebracht. Für die Ableitungen V2, V4, V5 und V6 sowie H, I und F kamen speziell entwickelte multisegmentale Hi-Res™ Klebe-Elektroden zum Einsatz (siehe Kapitel 2.3.1.4).

Ableitung	Position	Elektrode (Typ)
RL	Rechter Beckenkamm	Standard
RA	Rechte Schulter	Standard
LL	Linker Beckenkamm	Standard
LA	Linke Schulter	Standard
V1	V1	Standard
V2	V2	Hi-Res™
V3	V3	Standard
V4	V4	Hi-Res™
V5	V5	Hi-Res™
V6	V6	Hi-Res™
I	Lateral v. V6	Hi-Res™
H	Manubrium sterni	Hi-Res™
F	Proc. xyphoideus	Hi-Res™
M	Zwischen spinae scapulae	Standard

Tab. 1: Art u. Position der Elektroden bei der TWA-Testung nach Krishnamachari 2002

Nach der Vorbereitung des Versuchsaufbaus und Kontrolle aller Impedanzwerte wurde mit der TWA-Messung begonnen. Wie zuvor bereits angedeutet, ist zur Messung von TWA eine Anhebung der Herzfrequenz notwendig (Bloomfield et al. 2002). Das Messprotokoll dieser Studie sah eine schrittweise Steigerung der Herzfrequenz auf zwei Niveaus vor.

Der erste Zielbereich lag bei 100 bis 109 bpm, der zweite bei 110-119 bpm. Bevorzugtes Verfahren zur Steigerung der Herzfrequenz war fahrradergometrische Belastung und schrittweises Anpassen des Tretwiderstandes (Hohnloser et al. 1997, Rashba et al. 2002b). War ein Patient aufgrund hinderlicher Gegebenheiten wie beispielsweise schwer reduzierter Belastbarkeit oder neurologischer Defizite nicht in der Lage Fahrrad zu fahren, wurde, wenn möglich, nach der Implantation des ICD über eine Vorhof- oder Ventrikelsonde stimuliert. In Frage kamen dabei

der AAI-Modus oder gegebenenfalls biventrikuläre Stimulation im VVI-Modus (bei 3-Kammer ICD). Vermieden wurde allerdings eine rein rechtsventrikuläre Stimulation (Ehrlich et al. 2008, Hohnloser et al. 1997). Der Austausch der Stimulationsverfahren ist zulässig, da mehrere Studien zeigen konnten, dass die Messergebnisse aus fahrradergometrischer Belastung und intrakardialem *Pacing* als vergleichbar anzusehen sind (Hohnloser et al. 1997, Ritvo et al. 2000). Die Aufzeichnung des EKG wurde, wenn möglich, in beiden Frequenzbereichen für ca. 3 Minuten fortgeführt. Während des gesamten Tests und während der Erholungsphase erfolgte eine fortlaufende Überwachung des EKG, insbesondere der ST-Segmente sowie aller Impedanzwerte. Geachtet wurde dabei besonders auf das mögliche Auftreten möglicher Abbruchkriterien:

- ST-Streckensenkung oder –hebung
- Angina pectoris
- Blutdruckanstieg über 220 mmHg systolisch
- Blutdruckabfall unter den Ausgangswert
- ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- Dyspnoe/Schwindel

Nachdem das im Messprotokoll vorgesehne Schema absolviert war, erfolgte die Signalverarbeitung automatisch.

2.3.1.3 Signalverarbeitung

Nach der Übermittlung aller Messdaten an einen üblichen PC, der digitalen Umwandlung (1000 Hz, 16 bit) durch das Analyse-Gerät, mehrfacher Filterung (0,05 – 250 Hz) und anschließender Verstärkung wurde der Datensatz zunächst auf einem lokalen Datenträger zwischengespeichert. Anschließend erfolgte die Auswertung mittels Spektralanalyse. Dieses von Smith et al. entwickelte Verfahren legt der Alternansberechnung EKG-Abschnitte von je 128 QRS-Komplexen zugrunde (Smith et al. 1988). TWA beschreibt eine sinusförmige Oszillationskurve um zwei QRS-Komplexe. Daher ergibt sich nach einer Frequensbereichsanalyse durch Fast

Fourier Transformation ein Ausschnitt bei dem TWA mit 0,5 Schwingungen pro Herzzyklus auftritt.

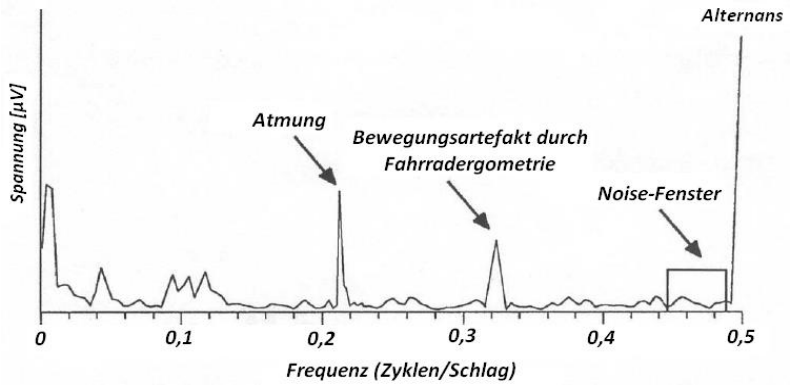


Abb. 2: Alternans oder *noise*? Unterscheidung durch Spektralanalyse nach Rosenbaum et al. 1996

Für jeden der 128 QRS-Komplexe im Analsyebereich wird die Amplitude der T-Welle in zeitlichem Bezug zum Kammerkomplex ermittelt und in ein Alternansspektrum (s.o.) überführt. Hier werden Schwingungen pro QRS-Komplex (Abszisse) gegen die Alternansamplitude (Ordinate) aufgetragen. Aus der Amplitude der Alternansschwingung ($S_{0,5}$) und der des Grundrauschens (S_{NB}) lässt sich die sogenannte *Alternans Power* berechnen. Durch Ermittlung der Standardabweichung der Amplitude des Grundrauschens ($^{a}_{NB}$) lässt sich überdies eine Aussage über die Messgenauigkeit der *Alternans Power* treffen.
Das dimensionslose Alternans Ratio (k) beschreibt, inwiefern sich der Alternanspegel vom Grundrauschen abhebt und ist so ebenfalls ein Maß für die Güte der Messung. Es errechnet sich wie folgt:

$$\textbf{Alternans-Ratio (k)} = (S_{0,5} - S_{NB}) / {}^{a}_{NB}$$

2.3.1.4 Reduktion von Störgrößen

Da die Ergebnisqualität beziehungsweise die Auswertbarkeit des Tests erheblich vom Vorhandensein eventueller Störgrößen sowie dem Pegel der Störsignale abhängt, wurden unterschiedliche Maßnahmen ergriffen, derartige Beeinträchtigun-

gen zu minimieren. Folgende Faktoren mussten bei der Durchführung beachtet werden:

- Überlagerung der TWA durch elektromagnetische Interferenzen. Meist hervorgerufen durch Kontraktionen thorakaler Muskelgruppen.
- Zu variable Herzfrequenz, beispielsweise durch überdurchschnittlich viele Extrasystolen.
- Atemexkursionen können, wenn sie TWA synchron auftreten, zu Überlagerungsphänomenen führen.
- TWA synchrone Tretbewegungen auf dem Ergometer können bei bestimmten Frequenzen das Alternans überlagern.

Zunächst sei angemerkt, dass bereits die Analysesoftware selbst für eine Einflussreduktion von Störsignalen auf das Messergebnis sorgt. Erreicht wird dies zum einen durch die kumulative Betrachtung von 128 Herzzyklen und die damit verbundene Mittelung der Messergebnisse, zum anderen wird, wenn Alternans erkannt wird, automatisch der gemittelte Grundrauschpegel (^{a}NB) subtrahiert und so die *Alternans Power* ermittelt. Das Alternans Ratio erlaubt darüber hinaus eine Aussage über die statistische Signifikanz der Messung.
Über die, bereits in der Software implementierten, „Filter“ hinaus, ist durch den Untersucher zunächst sicherzustellen, dass beim Anbringen sämtlicher Elektroden auf gründliches Rasieren und *Peelen* geachtet wird, um Impedanzwerte und Rauschen zu minimieren. Desweiteren werden zur Verbesserung der Signalqualität und zur Verringerung des Noise-Levels in ausgewählten Ableitungen (V2, V4, V5 und V6, sowie H, I und F) speziell für das CH2000™ System entwickelte Hi-Res™ - Multisegment Elektroden eingesetzt (Albrecht et al. 1996). Es handelt sich um Silber-Chlorid Elektroden, die über drei zirkulär um ein zentral angeordnetes Segment verfügen. Alle Segmente sind zur Impedanzreduktion begelt.

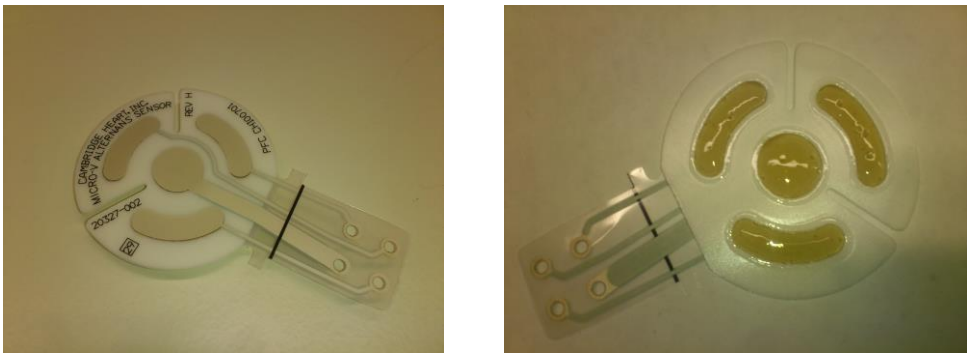


Abb. 3: Hi-Res™ - Multisegment Elektrode (Vor- und Rückseite)

Durch das zentrale Elektrodensegment werden schwache hochfrequente (28 kHz) Stromimpulse eingeleitet und so kontinuierlich die Impedanz an der Hautoberfläche gemessen. Aufgrund der hohen Frequenz des eingeleiteten Signals ist eine Interferenz mit Messsignalen ausgeschlossen. Durch Körperbewegung hervorgerufene Verschiebungen der Elektrode gegen die Hautoberfläche gehen mit einer Änderung der Impedanz einher. Die Software nutzt diese Impedanzschwankungen, um eine Reduktion des Störpegels zu erreichen. Elektromagnetische Interferenzen, unmittelbar hervorgerufen durch muskuläre Summenaktionspotentiale, führen, besonders dann, wenn sie periodisch auftreten, zu einer Überlagerung des TWA. Diesem Problem kommt natürlich in erster Linie bei fahrradergometrischer Belastung eine große Bedeutung zu (periodische Muskelarbeit auch im Oberkörper). Es erwies sich daher in vielen Fällen als sinnvoll, den Patienten aufzufordern freihändig zu fahren und so den Oberkörper in gewisser Weise ruhigzustellen. Außerdem ist sowohl bei der Fahrradergometrie als auch bei externer Stimulation auf angenehme Zimmertemperaturen zu achten, um Kältezittern von vorneherein auszuschließen. Um eine Überlagerung des TWA durch Tretbewegungen gleicher Periodizität zu verhindern, hat der Untersucher darauf zu achten, dass die Trittfrequenz entweder 1/3 oder 2/3 der Herzfrequenz, also ca. 35 oder 70 Umdrehungen pro Minute beträgt.

2.3.1.5 Auswertung der Messergebnisse

Die Auswertung beziehungsweise die Interpretation der Messergebnisse erfolgte auf Grundlage mehrerer Studien (Klingenheben et al. 2000, Esperer und Feldman 2000) und legt einen von Bloomfield et al. entwickelten Auswertungsalgorithmus

zugrunde (Bloomfield et al. 2002). Zunächst werden zum Verständnis wichtige Begriffe erläutert:

- **Maximale Herzfrequenz**: Höchste, in der Messperiode vorkommende, über ein einminütiges Intervall gemittelte Herzfrequenz
- **Maximal negative Herzfrequenz**: Dieser Wert beschreibt die höchste gemittelte Intervall-Frequenz ohne signifikantes Alternans ($k < 3$). Dabei muss der Störsignalpegel in Ableitung VM $\leq 1{,}8$ µV sein sowie der Anteil an ektopen Herzaktionen (VES, SVES) pro Intervallzyklus ≤ 10 % betragen. Außerdem muss gewährleistet sein, dass keine Ableitungsfehlfunktionen vorliegen.
- **„Onset"-Frequenz:** Intervall-Herzfrequenz oberhalb derer alle Kriterien für ein positives Alternans ununterbrochen gegeben sind (siehe unten).

Anhand, der im Folgenden beschriebenen Kriterien, wurde eine Ergebnisinterpretation in folgenden Kategorien vorgenommen:

- **Positiver Test**
- **Negativer Test**
- **Negativ nach B-Kriterien**
- **Unbestimmt**

Des Weiteren erfolgte entsprechend dem Vorgehen vorangegangener Studien eine dichotome Einteilung (*Grading*) in negative und nicht negative Befunde (Gehi et al. 2005).

Als positiv konnte ein Test dann gewertet werden, wenn Daueralternans, d.h. lückenlos oberhalb der Onset-Frequenz vorhandenes Alternans vorhanden war. Dazu muss die Alternans-Amplitude mindestens 1,9 µV betragen und das Alternans Ratio (k) ≥ 3 sein (Rosenbaum et al. 1996). Bereiche in denen dies der Fall ist, sind im Alternans-Report (siehe unten) grau schattiert dargestellt. Außerdem muss das Alternans über mindestens eine Minute und entweder in einer Vektorableitung (VM, X, Y, Z) oder zwei zusammenhängenden Wilson-Ableitungen (V1-V6) vor-

handen sein. Die Aufzeichnungsperiode muss dabei artefaktfrei sein. Dies ist dann der Fall, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- **Extrasystolen** (engl.: *Bad Beats*) ≤ 10 % (SVES, VES)
- **Trittfrequenz (RPM)** = 1/3 oder 2/3 der HF
- **Atemfrequenz (Resp)** ≠ 25 % der HF („Reaktion“ im Alternans-Report)
- „**HF-Delta**“ (Variation der HF im 128 Zyklus-Intervall) ≤ 30 bpm
- „**RR-Alternans**“ (Intervallveränderung zwischen R-Zacken) < 2 ms

Artefaktfreie Intervalle werden im Alternans-Report mit einem durchgehenden schwarzen Balken unterlegt (siehe Abb. 4).

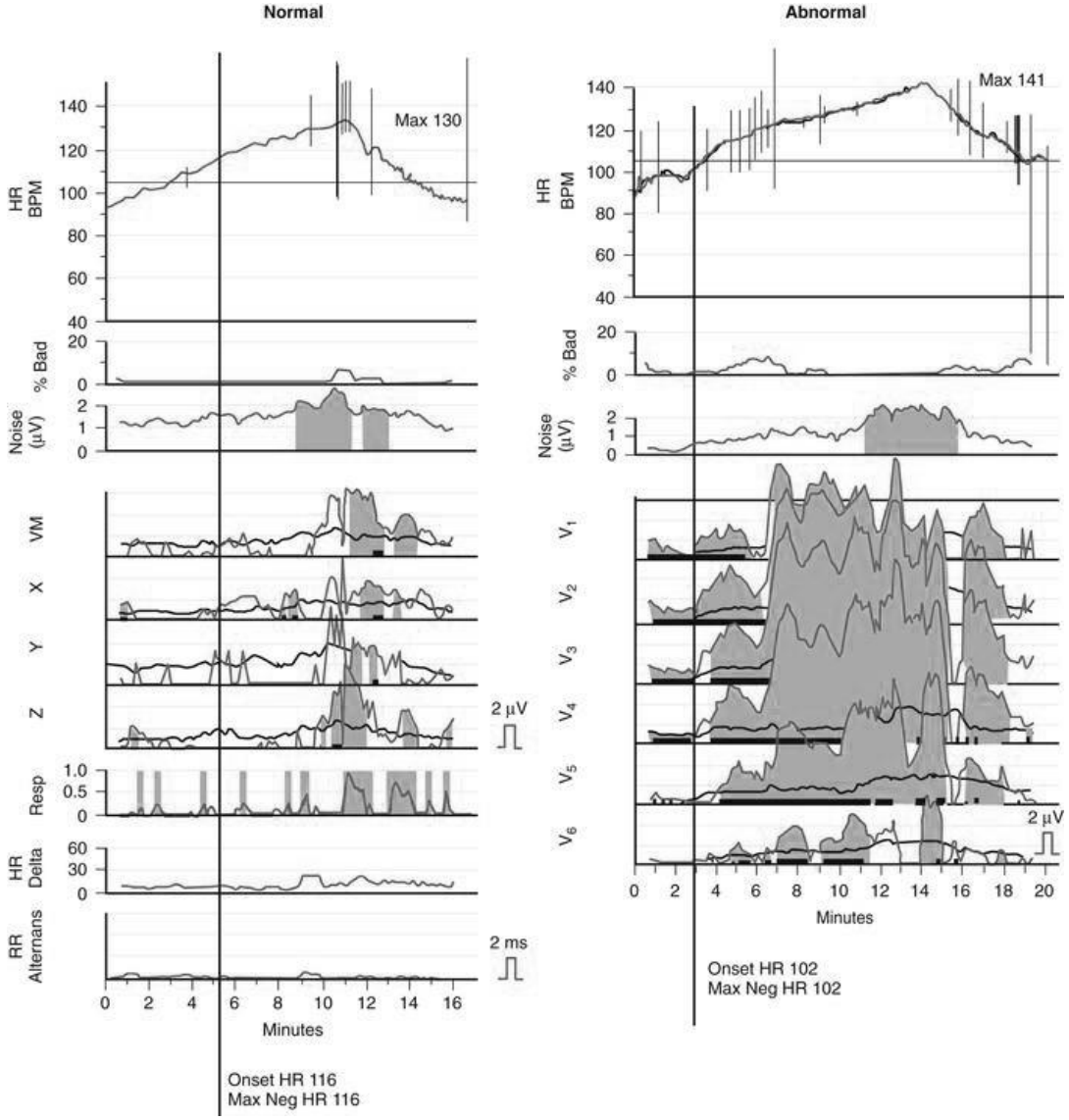


Abb. 4: Darstellung eines physiologischen (li.) und eines pathologischen (re.) TWA-Befundes
Abbildung aus Zipes et al. 1995

2.3.1.6 Auswertungsalgorithmus

Zunächst wird erwogen, ob bereits in Ruhe Daueralternans vorliegt. Ist dies der Fall, kann der Test als positiv gewertet werden. Ist dies nicht der Fall, liegt aber die Onset-Frequenz bei ≤ 110 bpm, so ist der Test ebenfalls als positiv zu werten. Beginnt Daueralternans erst bei über 110 bpm, so muss nun gefragt werden, ob das Testergebnis negativ oder unbestimmt ausfällt. Dazu wird geklärt, ob die Maximal Negative Herzfrequenz über 105 bpm liegt. Ist dies der Fall, kann der Test als negativ bewertet werden. Liegt sie jedoch unter 105 bpm, so muss zunächst von einem „unbestimmten" Ergebnis ausgegangen werden. Die Anwendung sogenannter „B-Kriterien" ermöglicht es jedoch, in einer solchen Situation weiter zu unterscheiden. Ist die maximale Herzfrequenz ≥ 80 bpm, wurde die Untersuchung wegen Ermüdung oder Beschwerden abgebrochen oder beträgt die Differenz von Maximaler HF minus Maximal Negativer HF ≤ 5 bpm, so ist der Test als „negativ nach B-Kriterien" zu werten. Andernfalls muss das Ergebnis „unbestimmt" genannt werden. Da es Anzeichen dafür gibt, dass auch solche Testergebnisse Indikatorpotential für tachyarrhythmische Ereignisse in sich bergen (Kaufman et al. 2006), wurde in dieser Studie außerdem in „negative" und „nicht negative" Ergebnisse dichotomisiert. Da die Auswertung ein gewisses Fehlerpotential in sich birgt, erfolgte die Bewertung der Alternans-Reports „doppelblind", d.h. von zwei unabhängigen Untersuchern. Dabei wurden die Interpretationsvorgaben von (Bloomfield et al. 2002) beachtet. Das in Abbildung 5 dargestellte Flussdiagramm veranschaulicht, wie bei der Befundung der Testergebnisse vorgegangen wurde.

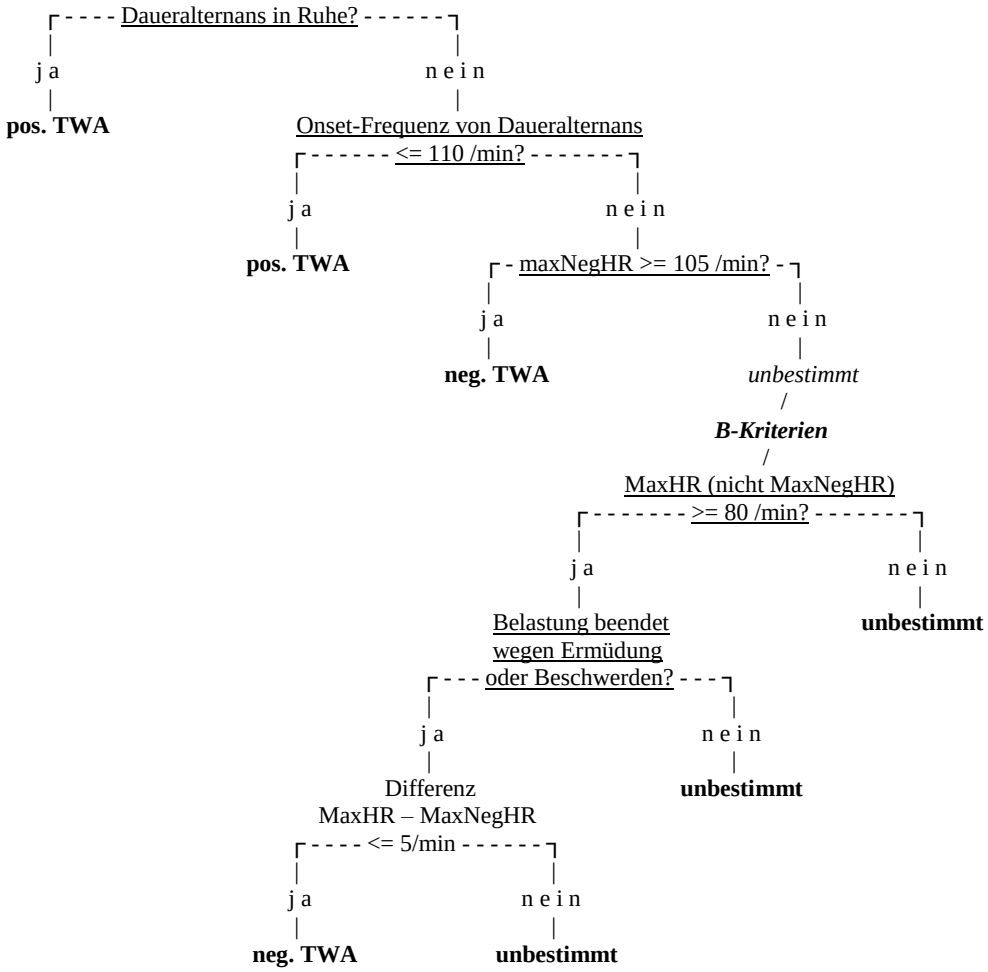


Abb. 5: Flussdiagramm zur Auswertung von TWA-Tests nach Bloomfield et al. 2002

2.3.2 Spätpotentialmessung mit Signalmittlungs-EKG (SAECG)

2.3.2.1 Grundlagen

Ventrikuläre Spätpotentiale im Oberflächen EKG spiegeln fragmentierte elektrische Aktivität einzelner Myozytenpopulationen wider. Als Substrat hierfür wird in erster Linie hypoxisch geschädigtes Myokard angesehen (Kuchar et al. 1986). Die Erregungsabläufe in den geschädigten Arealen laufen, verglichen mit der Kammererregung, langsam und inhomogen ab und sind daher erst im Anschluss an den QRS-Komplex sicht- beziehungsweise nachweisbar (Yoh et al. 2006). Es gilt als gesichert, dass derartige Inhomogenitäten Ausgangspunkt für *Reentry*-Kreisläufe und somit auch für maligne ventrikuläre Arrhythmien sein können (El-Sherif et al. 1985, Simson 1992). Der Nachweis ventrikulärer Spätpotentiale wurde bereits in mehreren großen Studien als geeignet angesehen, Arrhythmieereig-

nisse vorherzusagen (Denniss et al. 1986). Jedoch bezogen sich diese Studien zum einen meist auf Postinfarktpatienten und zum anderen wurde deutlich, dass der positive Vorhersagewert für Spätpotentiale alleine mit 9-24% sehr gering ist. Man untersuchte daher bereits in der Vergangenheit, ob eine Kombination mit verschiedenen anderen Markern einen Vorteil gegenüber der isolierten Betrachtung bietet. Zwar konnte für bestimmte Kombinationen auf diese Weise eine Verbesserung des positiven Vorhersagewertes nachgewiesen werden (32 % bei Kombination mit LZ-EKG und LVEF), jedoch bezog sich diese Aussage nach wie vor nur auf Postinfarktpatienten (El-Sherif et al. 1995).

Da es sich um fragmentierte Aktivität diffuser Topographie handelt, sind Summenvektor und damit die Amplitude der Spätpotentiale im Oberflächen-EKG verhältnismäßig klein (µV) und so nicht ohne Weiteres erkennbar. Es bedarf daher spezieller Techniken, sie messbar zu machen. Das Summieren hunderter Herzaktionen sowie die anschließende Mittelung kann das Untergrundrauschen nivellieren, während periodisch wiederkehrende Signale aufsummiert und so demaskiert werden (Hombach et al. 1982).

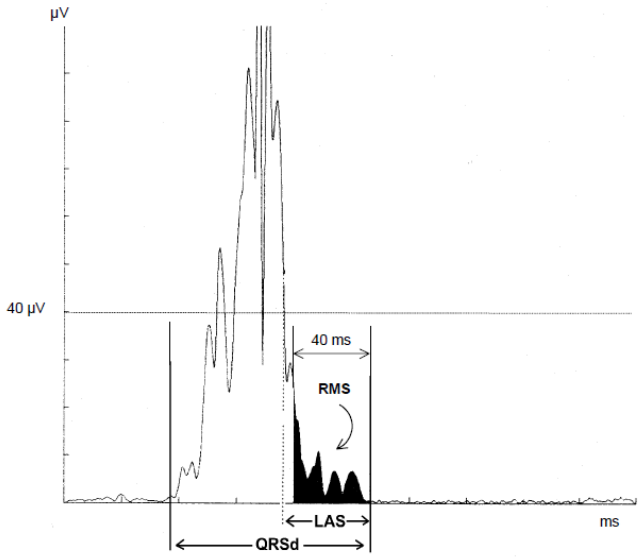


Abb. 6: Veranschaulichung der drei Spätpotentialparameter (LAS=LAP); Abb. aus Gottlob 2000

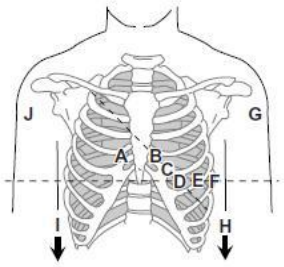
2.3.2.2 Durchführung

Das Signalmittlungs-EKG wurde mithilfe des Fünfzehn-Kanal Systems GE Mac-5000™ (General Electric, Fairfield, USA) mit digitalem Aufnahmemodul CAM 14™ aufgezeichnet. Das Gerät verwendet 12SL™ EKG-Analysesoftware der Firma Marquette®.

Zum Ableiten des EKG kamen begelte Klebeelektroden Typ Silver Mactrode Plus® der Firma GE/Marquette® zum Einsatz.

Abb. 7: Silver Mactrode Plus® der Firma GE/Marquette®

Diese wurden nach Alkoholdesinfektion, vorsichtigem Enthaaren und Anrauhen (mittels 3M™ One Step Skin Prep®) der Hautoberfläche nach folgendem Schema aufgebracht:



Standard 12-Abltg-Plazierung

	AHA-Bezeichnung	IEC-Bezeichnung	Elektroden-Plazierung
A	V1 braun	C1 weiß	Vierter Interkostalraum an der rechten Sternumgrenze.
B	V2 gelb	C2 gelb	Vierter Interkostalraum an der linken Sternumgrenze.
C	V3 grün	C3 grün	In der Mitte zwischen den Positionen B und D
D	V4 blau	C4 braun	In der Media-Klavikularlinie im fünften Interkostalraum.
E	V5 orange	C5 schwarz	An der vorderen Axillarlinie in der gleichen horizontalen Ebene wie D.
F	V6 violett	C6 violett	An der Media-Axillarlinie in der gleichen horizontalen Ebene wie D und E.
G J	LA schwarz RA weiß	L gelb R rot	Rechter und linker Schultermuskel
H I	LL rot RL grün	F grün N schwarz	Rechter und linker Schenkel

Abb. 8: Elektrodenpositionierung bei der Spätpotentialmessung

Die Untersuchung wurde bei Zimmertemperatur und in bequemer Position liegend durchgeführt, um kältebedingtes Muskelzittern und damit Störsignale zu reduzieren. Das maximal tolerable Störsignallevel war durch den Untersucher festzulegen und bei allen Untersuchungen auf 20 µV eingestellt. Nach der Aufzeichnung wurden die Daten gemittelt, verstärkt und gefiltert (Hochpassfilter, Frequenz 40 Hz). Anschließend wurden die Datensätze auf handelsüblichen Disketten gespeichert.

2.3.2.3 Analyse der zeitbezogenen Spätpotentialmarker

Nach der Aufzeichnung des digitalen EKG erfolgte die weitere Signalsprozessierung entsprechend der Methoden von Simson (Simson 1981). Der Beginn und das Ende der QRS-Komplexe wurden dabei automatisch durch die Software festgelegt. Mithilfe eines Kreuz-Korrelationsalgorithmus wurden mindestens 300 störungsfreie Herzzyklen gesammelt, die mit einem Korrelationskoeffizienten vom mindesten 0,98 mit einer zuvor errechneten QRS-Komplex „Schablone“ übereinstimmten. Vorzeitig einfallende SVES oder VES wurden so automatisch detektiert und nicht mit in die Signalmittlung einbezogen. Es ist zwar prinzipiell möglich mithilfe des SAECG sowohl zeit- als auch frequenzbezogene Parameter zu bestimmen, da vorangegangene Studien (Malik et al. 1992, Kulakowski et al. 1992b) letzteren jedoch, gegenüber zeitbezogenen Markern, Nachteile in Bezug auf die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Messergebnisse bescheinigen, wurden in dieser Studie lediglich zeitbezogene Parameter ermittelt.
Mithilfe einer Zeitbereichsanalyse wurde nach Mittelung aller verwertbaren QRS-Komplexe im Messintervall zunächst der sogenannte gefilterte QRS-Komplex (fQRS) ermittelt. Daraus kann anschließend die QRS-*Duration* (QRSd), also die Dauer des gemittelten QRS-Komplexes abgeleitet werden. Hieraus wiederum errechnet sich die Dauer niedrigamplitudiger (< 40 µV) „Nachpotentiale“ (*low amplitude period*; LAP) sowie die der quadratische Mittelwert (*root mean square*; RMS) aller Vektoramplituden der letzten 40 ms des fQRS.

2.3.2.4 Referenzwerte des SAECG

Als positiv wurde die Untersuchung gewertet, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren (Breithardt et al. 1991):

Parameter	Pathologisch
LAP	> 38 ms
QRSd	> 114 ms
RMS	< 20 µV

Tab. 2: Pathologische SAECG Werte

Außerdem erfolgte auch beim SAECG eine Kategorisierung (engl.: *Grading*). Kategorie 1 wurden Patienten mit einem positiven Kriterium zugeteilt, Kategorie 2 Patienten mit zwei positiven Kriterien und Kategorie 3 entsprechend solche mit drei positiven Kriterien.

2.3.3 Langzeit-EKG (Holter-EKG)

2.3.3.1 Grundlagen

Ein weiteres Verfahren, für das gezeigt werden konnte, dass es prognostische Signifikanz bei der Einschätzung des Arrhythmierisikos beinhaltet, ist das Langzeit-EKG (Holter-Monitoring) beziehungsweise bestimmte Indikatoren des autonomen Aktivitätsgrades, welche sich hierüber ermitteln lassen. (Schwartz et al. 1992) Ein solcher Indikator ist die Herzfrequenz des Menschen. Sie unterliegt der Kontrolle verschiedener Schrittmacherzentren. Dem Sinusknoten fällt dabei eine besondere Bedeutung zu. Das vegetative Nervensystem nimmt hier über sympathische und parasympathische Afferenzen Einfluss auf die Steuerung der Herzfrequenz. Das Resultat dieser physiologischen Modulationsabläufe eine stetig fluktuierende R-R-Intervalllänge wird als Herzfrequenzvariabilität (HRV) bezeichnet (siehe Kapitel 2.2.3.4). Sie ist Ausdruck adäquater Anpassung der Herzleistung an die erforderlichen Bedingungen und wird sowohl durch zentrale (z.B. vasomotorische und respiratorische Zentren des Hirnstamms) als auch durch periphere Einflüsse (z.B. arteriellen Blutdruck und Respiration) reguliert.

Sind diese Abläufe gestört, ist eine reduzierte HRV die Folge.
Anomalien des autonomen Tonus ziehen aber noch weitere Phänomene nach sich. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass ein reduzierter vagaler Tonus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Arrhythmien vergesellschaftet ist. (Zipes und Rubart 2006) Tritt eine ventrikuläre Extrasystole auf, kommt es zu einem vorrübergehenden Absinken des Baroreflexstimulus und damit zu einem herabgesetzten vagalen Tonus. Durch relatives Überwiegen sympathischer Anteile kommt es unter physiologischen Bedingungen zu einer raschen Beschleunigung der Herzfrequenz, gefolgt von einer späteren Dezeleration. Man bezeichnet dieses Phänomen als Herzfrequenzturbulenz (HRT). Sind die kardialen Schrittmacherzentren wegen Anomalien im autonomen Tonus teilweise von den Regulationsmechanismen entkoppelt, reduziert sich auch die HRT. Dies legt den Schluss nahe, dass eine Reduktion der Herzfrequenzturbulenz mit einem Verlust des vagalen Schutzes vor ventrikulären Arrhythmien einhergeht (Schmidt et al. 1999).

2.3.3.2 Durchführung

Die Langzeit-EKG-Aufzeichnung erfolgte mit 3-Kanal Lifecard® CF-Digitalrecordern, einem hochauflösenden 12-bit-System der Firma Del Mar Reynolds Medical (Herfort, U.K.). Die Elektroden (Klebeelektrode Ambu® Blue Sensor® VL) wurden nach dem in Abb. 9 dargestellten Schema platziert. Als Speichermedium diente eine handelsübliche SD-Karte. Ziel war ein durchschnittlich 24 stündiges Aufzeichnungsintervall vor der ICD-Implantation, das den autonomen Tonus während verschiedener Aktivitätsgrade im Tagesverlauf abbildet. Bei (n=) 117 Patienten war ein Holter-Monitoring möglich. Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer betrug 20,3 Stunden (± 4,7). Damit ist die, nach wissenschaftlichen Erkenntnissen wünschenswerte Aufzeichnungsdauer von mindestens achtzehn Stunden (Malik 1996) erreicht. Die Speicherung und Archivierung der Datensätze erfolgte auf einem PC mithilfe der CardioNavigator® Software (Version 2.501).

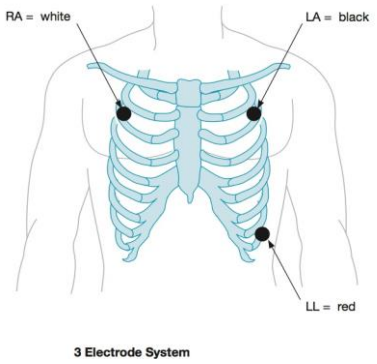


Abb. 9: Elektrodenpositionierung beim Langzeit-EKG

2.3.3.3 Langzeit-EKG-Auswertung

Im Anschluss an die Aufzeichnung wurden die Datensätze in einen PC eingelesen und mithilfe der EKG-Analyse-Software Pathfinder® (Del Mar Reynolds Medical, Herfort, U.K.) analysiert. Dabei wurde zunächst die, von der Analysesoftware automatisch generierte, Signalinterpretation manuell validiert und so verschiedene Arrhythmieereignisse identifiziert. Zentraler Bestandteil der softwaregestützten Analyse ist das Erstellen eines R-R-Tachogramms, in dem die R-R-Intervalllängen über die Zeit aufgetragen werden. Es ist Grundlage der Berechnung der HRV. Folgende mithilfe der Pathfinder®-Software ermittelten Parameter wurden verwendet:

- Aufzeichnungsdauer
- Minimale HF und Maximale HF
- Gesamtzahl der VES und VES / 24h
- Klassifikationsgrad nach Lown
- Gesamtzahl der VT, Frequenz der VT und VT / 24h
- Herzfrequenzvariabilitätsparameter (SDNN, RMSSD, LF/HF)
- Herzfrequenzturbulenzparameter (AC, DC, TO und TS)

Die zugrundeliegenden Definitonen der erhobenen Parameter entsprechen denen der „*Task Force of the European Society of Cardiology*“ (Task Force of ESC and NASPE 1996). Zur Analyse der frequenzbezogenen HRV-Paramerter (siehe Kapitel 2.3.3.4.2) bedarf es eines speziellen, in die Pathfinder®-Software implemen-

tierten *Tools* zur HRV-Berechnung. Die Berechnung der HRT-Werte (AC, DC, TO und TS) aus dem bereits aufbereiteten Datensatz erfolgte mithilfe der *Open Source* HRT-Software libRASCH®, Version 0.7.4 (Schneider et al. 2004).

2.3.3.4 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Unter Normalbedingungen ist bei gesunden Patienten eine stetige Verschiebung der R-R-Intervalllänge zu beobachten. Diese ist Ausdruck der autonomen Frequenzmodulation des Herzens (Hohnloser und Klingenheben 1996, Lombardi et al. 1996) und bei eingeschränkter Frequenzbreite und damit pathologisch verminderter Herzfrequenzvariabilität mit einem erhöhtem Risiko für maligne Kammerarrhythmien vergesellschaftet (Kleiger et al. 1987, Cripps et al. 1991). Die Erfassung der HRV erfolgte softwaregestützt nach Auswertung des Langzeit-EKG und Generierung eines R-R-Tachogramms. Dieses wurde mithilfe verschiedener mathematischer Verfahren analysiert. Möglich ist zum einen eine zeitbezogene Auswertung (*time domain*) und zum anderen eine frequenzbezogene (*frequency domain*).

2.3.3.4.1 Zeitbezogene Analyse

Die Identifikation und Suppression, wenn möglich aller Extrasystolen vor der Verwertung des R-R-Tachogramms, ist notwendig, da zur Analyse der HRV nur Intervalle zwischen regulären Herzaktionen herangezogen werden können. Messungen zwischen regulären R-Zacken und Extrasystolen würden das Messergebnis verfälschen. Die Aussagekraft gängiger HRV-Parameter wie SDNN oder RMSSD ist daher, in nicht unerheblichem Maße, vom Extrasystoliegrad nach Lown (Lown und Wolf 1971) abhängig (Esperer et al. 1998). Die nach dieser Methode aufbereiteten R-R-Abstände werden nun als „NN“- Abstände (engl.: *normal to normal*) bezeichnet und im Tachogramm verwertet. Mithilfe deskriptiver mathematischer Verfahren werden SDNN (bezeichnet dabei die Standardabweichung der NN-Werte) und RMSSD (bezeichnet die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen) errechnet. Für beide Parameter konnte prognostische Signifikanz bei der Vorhersage

ventrikulärer Arrhythmien nachgewiesen werden (Kleiger et al. 1987, Yi et al. 2000).

2.3.3.4.1.1 Referenzwerte zeitbezogener Parameter

Für den HRV-Parameter SDNN wurde ein Wert > 100 ms als günstig angesehen. Werte unter 50 ms galten als ungünstig (Kleiger et al. 1987). Für den Parameter RMSSD wurden Werte < 20 ms als pathologisch gewertet (Yi et al. 2000).

Parameter	Pathologisch
SDNN	< 50 ms
RMSSD	< 20 ms

Tab. 3: Referenzwerte zeitbezogener HRV-Parameter

2.3.3.4.2 Frequenzbezogene Analyse

Mithilfe einer Spektralanalyse ist es möglich, das Herzfrequenzband in periodisch wiederkehrende Oszillationen zu zerlegen und in drei Gruppen einzuordnen. Sehr niedrige Schwingungsfrequenzen (VLF) von 0,0 bis 0,04 Hz, niedrige Frequenzen (LF) von 0,04 bis 0,15Hz und hohe Frequenzen (HF) von 0,15 bis 0,4 Hz, wobei hohen Frequenzbereichen eine überwiegende Abhängigkeit vom Fehlen vagaler Aktivität nachgesagt wird. Niedrige Frequenzbereiche hingegen werden sowohl unter vagalem als auch unter fehlendem sympathischen Einfluss beobachtet (Ori et al. 1992). Die „*Power*“ dieser Spectralanteile wird jeweils in ms^2 angegeben.
Diese Studie untersucht einen aus dem Quotienten von LF und HF (LF/HF) gebildeten Parameter. Dieser gilt als Index der sympathovagalen Balance (Ori et al. 1992, Malliani et al. 1994) und soll auf seine Aussagekraft bezüglich des Arrhythmierisikos nach ICD-Implantation überprüft werden. Abb. 10 stellt die Abhängigkeit des LF/HF-Quotienten vom körperlichen Aktivitätsgrad dar.

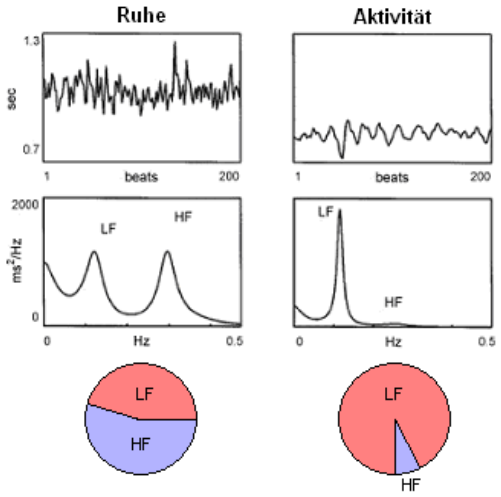


Abb. 10: Abhängigkeit des LF/HF-Quotienten vom körperlichen Aktivitätsgrad

2.3.3.4.2.1 Referenzwerte des frequenzbezogenen Parameters

LF/HF Quotienten wurden ab einem Wert > 2,0 ms² als pathologisch angesehen, da hohe LF-Anteile im Herzfrequenz-Spektrum einen krankhaft erniedrigten vagalen Tonus repräsentieren (Zipes und Rubart 2006). Werte zwischen 1,5 und 2,0 ms² galten als „normal“ (Malliani et al. 1994).

2.3.3.5 Herzfrequenzturbulenz (HRT)

Bei der Heart Rate Turbulence handelt es sich um Intervallschwankungen der RR-Abstände im Anschluss an eine ventrikuläre Extrasystole. Typischerweise kommt es initial zu einer Verkürzung der RR-Abstände im Anschluss an eine kompensatorische Pause. Anschließend, etwa nach der siebten bis zehnten Herzaktion, kommt es zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz. Es handelt sich also um kurzfristige Fluktuationen der Sinusfrequenz (Grimm et al. 2003a) als physiologische Reflexantwort auf vorzeitig einfallende Kammerkomplexe (engl.: *ventricular premature complex;* kurz: VPC) (Wichterle et al. 2002). Um dieses Phänomen greifbar zu machen, bedient man sich verschiedener Parameter.

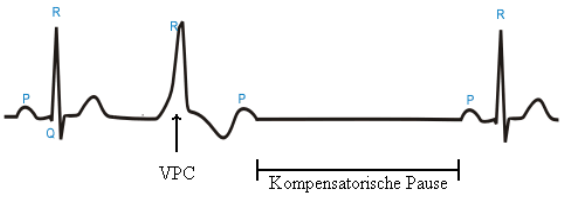


Abb. 11: Kompensatorische Pause vor HRT

2.3.3.5.1 Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS)

Zwei Parameter, welche die Morphologie der oben genannten Fluktuation charakterisieren, sind TO und TS. Für deren Ermittlung musste mithilfe der *Open Source* HRT-Software libRASCH® Version 0.7.4 (Schneider et al. 2004) zunächst ein sogenanntes VPC-Tachogramm erstellt werden, welches die RR-Abstände in der Umgebung isolierter VPC's erkennt und analysiert. Um verlässliche Daten zu erhalten, mussten mindestens fünf derartige VPC-Kopplungsintervalle erkannt werden. Der Turbulenzbeginn (engl.: *Turbulence Onset*; kurz: TO) wird dabei berechnet aus der relativen Differenz der RR-Abstände nach bzw. vor dem jeweiligen VPC (Bauer et al. 2008). Positive Werte entsprechen einer Vergrößerung der RR-Abstände, negative dementsprechend einer Verkleinerung. Der TO-Wert wird prozentual ausgedrückt und wie folgt berechnet:

$$TO = \frac{(RR1 + RR2) - (RR\text{-}2 + RR\text{-}1)}{(RR\text{-}2 + RR\text{-}1)}$$

Der zweite Parameter zur Erfassung der Turbulenz beschreibt die Steigung der Dezelerationskurve zwischen dem fünften und zwanzigsten R-R-Intervall nach der kompensatorischen Pause. Er wird *Turbulence Slope* (kurz: TS) genannt und ist ein absoluter Wert (Einheit: ms/RR Intervall). Auch für diese Parameter konnte bereits in der Vergangenheit ein Risikoprediktionspotential für Tachyarrhythmieen nach Myokardinfarkt ermittelt werden (Schmidt et al. 1999, Bauer et al. 2008).

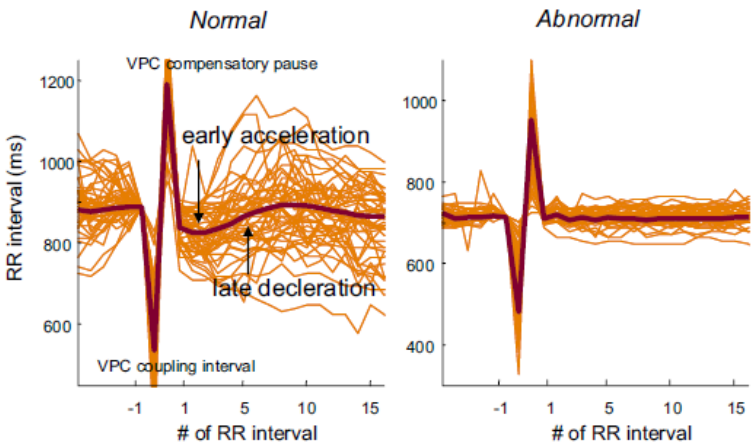


Abb. 12: Veranschaulichung eines Normalbefundes (links) und einer pathologisch reduzierten HRT (rechts) im VPC-Tachogramm (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors aus Bauer et al. 2008).

2.3.3.5.1.1 Referenzwerte für TO und TS

Studien, welche die Normalverteilung dieser Werte auch in gesunden Populationen untersuchten zeigten, dass TO Werte ≥ 0 % als krankhaft verändert anzusehen sind. TS-Werte wurden, entsprechend den Ergebnissen von Schmidt et al., ab ≤ 2,5 ms / RR-Intervall als pathologisch angesehen (Schmidt et al. 1999, Barthel et al. 2003).

HRT-Kategorie:

Es erfolgte überdies eine kategoriale Einteilung der Patienten nach der Anzahl der, als pathologisch gewerteten, HRT-Parameter. Kategorie 0 entspricht dabei null positiven Parametern, Kategorie 1 dementsprechend einem und Kategorie 2 zwei positiven Markern. Waren TO und TS nicht berechenbar, erfolgte die Zuordnung in Kategorie 0 (Barthel et al. 2003).

Parameter	Pathologisch
TO	≥ 0 %
TS	≤ 2,5 ms/RRI

Tab. 4: Referenzwerte für TO und TS

2.3.3.5.2 Acceleration - (AC) und Deceleration Capacity (DC)

Während die zuvor beschriebenen HRT-Parameter (TO und TS) bei der Charakterisierung der Herzfrequenzturbulenz lediglich eine Beobachtung der Kopplungsintervalle im Umfeld von VPC's zugrunde legen, erfassen neuere Parameter die HRT über einen anderen Ansatz. Hierbei kommt die sogenannte *Phase-Rectified-Signal-Averaging* Technik (kurz: PRSA) zur Anwendung (Bauer et al. 2006b). Mithilfe einer Software (Pathfinder®) wird die Herzfrequenz (engl.: *beats per minute*; kurz: bpm) des LZ-EKG Datensatzes zunächst in Herzschlagintervalle (ms) transferiert. Im Anschluss wurde die Berechnung mit der *Open Source* HRT-Software libRASCH® Version 0.7.4 (Schneider et al. 2004) fortgeführt. Hier werden die Herzschlagintervalle wiederum auf ein Koordinatensystem (Abszisse: Anzahl Intervalle, Ordinate: Intervalllänge [ms]) *geplottet* und in dem so entstehenden Intervall-Tachogramm Ankerpunkte genau dort gesetzt, wo entweder eine Verkürzung (Acceleration) oder einer Verlängerung (Deceleration) der R-R-Intervalle registriert wird. Anschließend werden um den jeweiligen Ankerpunkt Bezugssegmente definiert (meist 60 Intervalle vor und 60 Intervalle nach dem Ankerpunkt). Es folgt nun die Ausrichtung der Bezugssegmente an den Ankerpunkten und die Intervalllängenmittelung. Die zentralen Anteile des PRSA-Signals werden anschließend nach folgender Methode beschrieben:

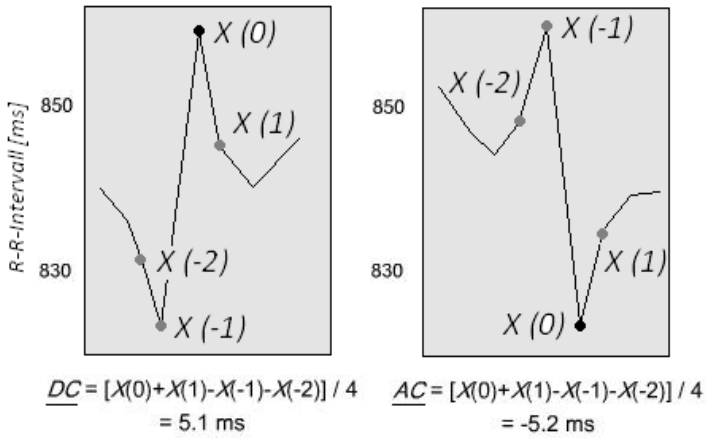


Abb. 13: Zentraler Anteil des PRSA-Signals (links DC, rechts AC) und (beispielhaft) die Formeln zur Berechnung der *Acceleration Capacity* (AC) und der *Deceleration Capacity* (DC) (Abbildung frei nach http://h-r-t.org/prsa/en/).

Beide Marker wurden untersucht, da besonders für DC ein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologisch erniedrigten Werten und erhöhter Mortalität bei

Postinfarktpatienten nachgewiesen werden konnte. (Bauer et al. 2006a) Der statistische Zusammenhang zwischen DC, als Repräsentant der vagalen Aktivität, war dabei in vorherigen Studien sehr viel größer als bei AC, dem Repräsentanten der sympathischen Aktivität. Dies sind Ergebnisse, die die Annahme, dass vagale Aktivität das Tachyarrhythmierisiko reduziert, unterstützen (Schwartz et al. 1988, Schwartz et al. 1992).

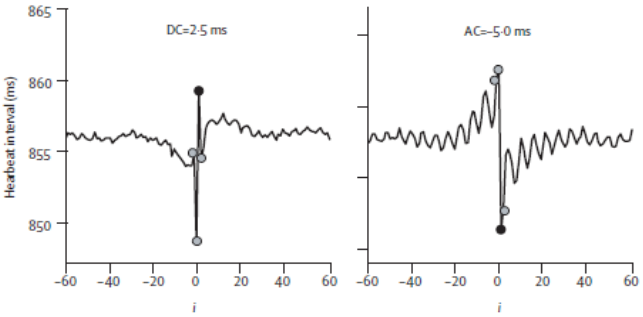


Abb. 14: PRSA-Signale der R-R-Intervalle eines 24h-Holter Monitorings (aus Bauer et al. 2006b).

2.3.3.5.2.1 Referenzwerte für AC und DC

Parameter	Pathologisch
AC	≤ - 4,5 ms
DC-Kategorie 0	≥ 4,5 ms
DC-Kategorie 1	4,5 -2,5 ms
DC-Kategorie 2	≤ 2,5 ms

Tab. 5: Referenzwerte für AC und DC

Die Patienten wurden nach ihren Ergebnissen aus der DC-Berechnung entsprechend den Vorschlägen von Bauer et al. drei DC-Kategorien zugeordnet. Für Patienten mit einer DC ≤ 2,5 ms wird das größte tachyarrhythmische Risiko angenommen (Bauer et al. 2006a).

2.3.4 Digitales 12-Kanal-EKG

Das digitale 12-Kanal-EKG wurde, wie das Signalmittlungs-EKG, mithilfe des Mac 5000® Systems der Firma General Electric aufgezeichnet (siehe Kapitel 2.3.2.2). Die Untersuchung wurde bei Zimmertemperatur und in bequemer Position liegend durchgeführt, um kältebedingtes Muskelzittern und damit Störsignale zu reduzieren. Da rechtsventrikuläre Stimulation die physiologischen kardialen Erregungsabläufe modifiziert und so die Messergebnisse verfälschen würde, wurden Patienten mit Herzschrittmacher von der Untersuchung ausgeschlossen (Van Huysduynen et al. 2005).
Nach der Aufzeichnung wurde der gewonnene Datensatz verstärkt, gefiltert (Hochpassfilter, Frequenz 40 Hz) und anschließend auf handelsüblichen Disketten gespeichert. Zum Ableiten des EKG kamen oben genannte Klebeelektroden Typ Silver Mactrode Plus® zum Einsatz.

Mithilfe des digitalen 12-Kanal-EKG ist es möglich den Summenvektor der kardialen Erregungsabläufe im zeitlichen Verlauf nachzuvollziehen. Die jeweiligen Erregungsphasen (Vorhoferregung, Kammererregung, und Erregungsrückbildung) werden dabei zunächst isoliert betrachtet und durch eine Vektormagnitude sowie einen Summenvektorwinkel beschrieben. Durch die Winkel, die der jeweilige Summenvektor mit der Frontalebene (Elevation) und der Horizonatlebene (Azimuth) bildet, ist seine räumliche Lage stets eindeutig definiert. Mit den so gewonnenen Daten ist es nun möglich einzelne Schritte des Erregungsablaufes miteinander in Beziehung zu setzen, indem man die Winkel zwischen den Summenvektoren der einzelnen Erregungsphasen zu bestimmten Zeitpunkten beschreibt. Zunächst ist jedoch die Errechnung eines Vektorkardiogramms auf Basis des 12-Kanal-EKG erforderlich. Aus diesem erfolgt schließlich über spezielle, in die Gerätesoftware implementierte Matrix-Operationen die Berechnung der gewünschten Messparameter (QRS-Achse, P- und T-Achse, QRS-T Winkel sowie QTc-Zeit) (Kors et al. 1990). Außerdem wurden der Cornell-Index, sowie das Cornell-Produkt errechnet. Diese Parameter dienen der rechnerischen Abschätzung einer eventuellen linksventrikulären Hypertrophie.

2.3.4.1 QRS-Achse

Die Lage der QRS-Achse beschreibt den räumlichen Verlauf der Kammererregung. Sie lässt Aussagen über den vorliegenden Lagetyp zu und liegt beim herzgesunden Erwachsenen in der Regel zwischen 0 und 90 Grad (Links-/Indifferenz-/Steiltyp). Im Falle pathologischer Umbauvorgänge verändert sich der Lagetyp entsprechend der zugrundeliegenden Pathologie. Liegt die QRS-Achse zwischen 90 und 120 Grad, spricht man von einem Rechtstyp. Ursache hierfür kann beispielsweise eine Rechtsherzbelastung sein. Weicht die QRS-Achse über -30 Grad nach links ab, so liegt ein überdrehter Linkstyp vor. Dieser kann unter anderem durch Blockierungen im kardialen Reizleitungssystem verursacht sein. Die QRS-Achse als elektrokardiographischer Marker kann also Informationen über das kardiale Reizleitungssystem und eventuelle Inhomogenitäten im ventrikulären Erregungsablauf liefern (Draisma et al. 2006).

2.3.4.2 P-Achse

Die P-Achse beschreibt entsprechend der QRS-Achse den räumlichen Verlauf der Vorhoferregung. Physiologischerweise liegt der Vektor der P-Achse zwischen 30 und 60 Grad.

2.3.4.3 T-Achse

Die T-Achse beschreibt den räumlichen Verlauf der ventrikulären Erregungsrückbildung. Für diesen Marker konnte bereits ein prognostischer Wert hinsichtlich der Prädiktion von kardialen Ereignissen nachgewiesen werden (Kors et al. 1998).

2.3.4.4 QRS-T-Winkel

Die Bestimmung der T-Achse und die Ermittelung des Winkels zwischen ihr und der QRS-Achse ermöglicht es, die Erregungs- und Rückerregungsabläufe miteinander in Beziehung zu setzen. Üblicherweise sind QRS-Komplex und T-Welle konkordant. Der Winkel zwischen beiden Vektorachsen, auch Achsendivergenz genannt, beträgt dann in der Regel weniger als 100 Grad. Große QRS-T-Winkel spiegeln einen gestörten Ablauf von Erregung und Erregungsrückbildung wider. QRS-T- Winkel zwischen 80 und 100 Grad gelten als grenzwertig, für Werte ≥

100 Grad konnte bereits ein Zusammenhang mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität aufgezeigt werden (Yamazaki et al. 2005).

2.3.4.5 QTc-Zeit

Ein weiterer, ebenfalls über das digitale 12-Kanal-EKG ermittelte, Marker ist die frequenzadaptierte QT-Zeit (QTc). Auch sie spiegelt, wenn sie abnormal verlängert ist, Störungen im Ablauf der Erregungsrückbildung wider. Es konnte gezeigt werden, dass eine QTc-Zeit ≥ 450 ms (bei Männern) beziehungsweise ≥ 470 ms (bei Frauen) mit einer signifikant erhöhten Inzidenz für SCD einhergeht.
(Straus et al. 2006). Die Berechnung erfolgt bei Herzfrequenzen unter 100 bpm mit der Bazett-Formel, bei Frequenzen darüber kommt die Formel nach Fredericia zur Anwendung.

Bazett: QTc = QT-Zeit/√RR-Abstand

Fridericia: QTc = QT-Zeit/RR-Abstand $^{1/3}$

2.3.4.6 Cornell-Index

Der Cornell-Index ist ein graphisch basierter EKG-Marker, der die Abschätzung der LV-Größe mittels einer standardisierten Berechnung erlaubt. Als Referenzwerte gelten für Männer > 2,8 mV und für Frauen > 2,2 mV. Folgende Formel liegt der Berechnung zugrunde (Casale et al. 1986) :

Cornell-Index [mV] = R[mV] in aVL + S [mV] in V3

2.3.4.7 Cornell-Produkt

Das Cornell-Produkt (Molloy et al. 1992) berechnet sich nach folgender Formel (Bei Frauen ist zum Cornell-Index zunächst 0,6 zu addieren):

Cornell-Produkt = Cornell-Index [mV] · QRS-Dauer [ms]

Der Normwert für das Cornell-Produkt liegt bei ≥ 244 [mV·ms].

2.3.5 Echokardiographische Parameter

2.3.5.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die Bestimmung der LVEF mittels Ultraschall lässt direkte Rückschlüsse auf die systolische LV-Funktion zu und ist heute gängige Praxis bei der Evaluation der ICD-Indikation. Eine deutlich reduzierte Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 35 %) gilt als prädiktiver Parameter für das Risiko eines Plötzlichen Herztodes (Hohnloser und Gersh 2003) und ist wesentliche Indikationsgrundlage für primärprophylaktische ICD-Implantationen (Zipes et al. 2006, Epstein et al. 2008, Tracy et al. 2012, Kusumoto et al. 2014).

Eine Metastudie, welche sich mit dem Risiko arrhythmischer Ereignisse bei Post-Myokardinfarkt Patienten befasste, zeigte, dass eine LVEF zwischen 30 und 40 Prozent mit einem relativen Arrhythmierisiko von 4,3 vergesellschaftet war. Die Sensitivität lag bei 59,1 %, die Spezifität bei 77,8 % (Bailey et al. 2001). Unterschiedliche Studien an hoch selektionierten Patientenkollektiven konnten jedoch nachweisen, dass eine ICD-Therapie bei reduzierter LVEF nicht regelhaft zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führt (Bigger 1997) (Solomon et al. 2005). Eine reduzierte LVEF alleine scheint nach verschiedenen Studien nicht in der Lage zu sein das SCD-Risiko vorherzusagen. Vielmehr kann das SCD-Risiko bei höhergradiger LVEF-Reduktion ohne Vorhandensein weiterer Risikoindizes sogar geringer sein, als bei Vergleichsgruppen mit besserer LVEF. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn beispielsweise bei nur mäßiggradig eingeschränkter LVEF (> 35 %) andere prädiktive Faktoren, wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz ≥ NYHA II oder die Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien in einer elektrophysiologischen Untersuchung hinzukommen (Buxton et al. 2007).
Die LVEF wurde auch in dieser Studie entweder über eine visuelle Abschätzung oder unter Anwendung der Methode nach Simpson bei allen Patienten ermittelt (n=122) und dokumentiert (Van Royen et al. 1996, Lang et al. 2006).

2.3.5.2 Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)

Der linke Ventrikel eines herzgesunden Erwachsenen misst am Ende der Füllungsphase (Diastole) im Schnitt zwischen 42 mm und 59 mm, gemessen an der breitesten Stelle parallel zur Ventrikelebene. Zur Messung wurde ein Doppler-Sonografiegerät mit M-Mode verwendet (Lang et al. 2006). Für LVEDD ≥ 65 mm gilt als erwiesen, dass sie prognostische Aussagekraft hinsichtlich eines deutlich reduzierten Langzeitüberlebens haben (Hansen et al. 2001).

2.3.6 Labormedizinische Parameter

Die Bestimmung der labormedizinischen Parameter erfolgte in der Regel innerhalb eines einwöchigen Zeitintervalls, um den Zeitpunkt der ICD-Implantation.

2.3.6.1 nt-pro-BNP

Das *n-terminal-pro-Brain-Natriuretic-Peptide* ist ein 76 Aminosäuren großes, inaktives Vorläuferprotein des BNP, das erstmalig aus porcinem Gehirngewebe isoliert wurde. Seine physiologische Bedeutung liegt unter anderem in der Steigerung der Diurese, der Inhibition von Renin und Aldosteron sowie der Dilatation präkapillarer Arteriolen. Außerdem vermittelt es Wachtumsstimuli für das kardiale Gefäß- und Myozytenwachstum. Hauptbildungsort sind ventrikuläre Myozyten und Fibroblasten. Als Sekretionsstimulus dient vor allem Dehnung des Gewebes. Erhöhte Werte dieser Substanz können besonders bei Patienten mit Herzversagen und nach myokardialer Infarzierung durch einen Immunoassay nachgewiesen werden (Hall 2004). Im Jahr 2007 konnte die „PEACE“-Studie nachweisen, dass erhöhte (nt-pro)-BNP-Werte (> 200 pg/ml) signifikant mit einer erhöhten Inzidenzrate für kardiovaskuläre Mortalität, Herzversagen und Schlaganfälle korrelieren (Omland et al. 2007).

2.3.6.2 Gamma-Glutamyl-Transferase

Die Gamma (ɣ) - Glutamyl-Transferase ist ein in der Leber synthetisiertes membrangebundenes Enzym, das mithilfe eines enzymatischen Tests durch Messung der kinetischen Farbreaktion (bei 405 nm Wellenläge) nachgewiesen wird. Retrospektive Analysen konnten belegen, dass über die Norm erhöhte GGT-Werte (> 56 U/l) mit einer deutlich erhöhten Gesamtmortalitätsrate in Zusammenhang zu bringen sind (Ess et al. 2011). Interessanterweise ist dies vor allem dann der Fall, wenn gleichzeitig erhöhte Nierenwerte vorliegen (Dichtl et al. 2012). Versuche die GGT als Prädiktor für tachyarrhythmische Ereignisse bei ICD-Patienten heranzuziehen schlugen jedoch bislang fehl (Dichtl et al. 2012).

2.3.6.3 Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate

Da die Nierenfunktion unmittelbar von der Integrität hämodynamischer Einflussgrößen sowie der kardiovaskulären Situation abhängig ist, nimmt man an, dass auch aus der Bestimmung renaler Funktionsparameter Aussagen über das Mortalitätsrisiko ableitbar sind (Hillege et al. 2000, Dichtl et al. 2012). Zur Ermittlung der GFR über die Cockroft-Gault Formel wurden routinemäßig bestimmte Serum-Kreatinin-Werte verwendet (Stevens und Levey 2009). Der Referenzbereich der GFR liegt bei 80 – 140 ml/min (bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche).

$$GFR = \frac{(140 - \text{Alter[J]}) \times \text{Gewicht [Kg]} \times Fs}{\text{Kreatinin [mg/dl]} \times 72}$$

Fs = 0,85 bei Frauen Fs = 1,0 bei Männern

Abb. 15: Näherungsweise Berechnung der glomerulären Filtrationsrate über die Cockroft-Gault Formel.

2.3.6.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein stellt als sogenanntes Akute-Phase-Protein einen Reaktionsmetaboliten auf akute und chronische entzündliche Prozesse dar. Doch auch

andere, nicht primär entzündliche Faktoren können mit erhöhten CRP-Werten einhergehen, so zum Beispiel Adipositas, Dislipoproteinämie oder eine gestörte Glukosetoleranz (Ridker et al. 2003). Von all diesen Faktoren ist seit langem bekannt, dass sie die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöhen. Diese Erkenntnisse führten dazu, dass das amerikanische *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) und die *American Heart Association* CRP seit dem Jahr 2003 als Indexmarker für kardiovaskuläre Erkrankungen empfehlen (Pearson et al. 2003). In der Folge versuchten Studien zu evaluieren, inwieweit CRP als prädiktiver Risikomarker kardiovaskulärer Ereignisse beziehungsweise des SCD bei ICD-Patienten geeignet ist. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Wert und Herztod (Kamioka et al. 2012). In dieser Studie lag bei der Bewertung der Messergebnisse ein CRP-Referenzwert von ≤ 8 mg/l zugrunde.

2.4 Definierte klinische Endpunkte

Als primäre klinische Endpunkte wurden Tod aus jeglicher Ursache sowie adäquate Schockabgaben durch den implantierten Cardioverter-Defibrillator definiert. Außerdem wurde aus beiden primären Endpunkten ein kombinierter Endpunkt gebildet und alle Parameter dahingehend untersucht.

2.5 Nachbeobachtung

Jeder eingeschlossene Patient (n=122) wurde hinsichtlich des Auftretens der definierten klinischen Endpunkte nachverfolgt. Da der überwiegende Teil der Patienten zur Abfrage und Kontrolle des implantierten Gerätes regelmäßig in der ICD-Ambulanz der Uniklinik Göttingen vorstellig wurde, war die Erfassung eventueller Schockabgaben besonders bei diesen Patienten unproblematisch. Suchte ein Patient externe Nachsorgeeinrichtungen, wie beispielsweise niedergelassene Kardiologen auf, so erfolgte dort die Abfrage der relevanten Parameter telefonisch.

2.6 Statistische Verfahren

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe des frei erhältlichen Statistikprogramms „R“ des Vereins „*The R Foundation for Statistical Computing*“ durchgeführt. Zu beziehen ist das Programm über die Internetseite http://www.r-project.org/.

Kontinuierliche Variablen sind stets als Mittelwert (± SD) dargestellt, für kategorische Variablen wurden prozentuale Werte verwendet. Statistisches Verfahren zur Beschreibung der Zusammenhänge zwischen jeweiligem Testergebnis und dem Erreichen der klinischen Endpunkte war die Cox-Regression und die Darstellung des Langzeitüberlebens durch Kaplan-Meier Überlebenskurven. In einem ersten Schritt wurde mit einem univariaten Cox Regressionsmodel nach statistischer Signifikanz gesucht. Als signifikant wurde hierbei ein Zusammenhang ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 10 Prozent ($p < 0,1$) angenommen. Auf diese Weise wurden zunächst alle erhobenen Parameter univariat für jeden der drei festgelegten Endpunkte (siehe Kapitel 2.4) analysiert. Für alle Parameter, für die univariat statistisch signifikante ($p>0.1$) Zusammenhänge erkannt wurden, wurde im Anschluss in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse eine voneinander unabhängige Prädiktion der Endpunkte errechnet. Hierbei wurde nun ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent ($p < 0,05$) von statistischer Signifikanz ausgegangen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden (n=) 122 Patienten. Es wurde 37 Patienten ein 3-Kammer Gerät implantiert, 41 Patienten erhielten ein 2-Kammer Gerät und 44 Patienten wurden mit einem 1-Kammer Gerät versorgt. Die Geschlechts- und Altersverteilung im Kollektiv ist in Tabelle 6 dargestellt:

Parameter	Mittelwert Verteilung (n=122)
Alter	65 (± 13,1)
Geschlecht	♀: 36 (29,5 %), ♂: 86 (70,5 %)
Diabetes mellitus (Typ I+II)	32 (26 %)
Nikotinabusus (anamnestisch)	35 (29 %)
Z.n. Myokardinfarkt	43 (35 %)
GFR Ø	74 (± 27)
BMI Ø	26,6 (± 5,0)

Tab. 6: Darstellung der Geschlechts- und Altersverteilung im Patientenkollektiv

Die ischämische Kardiomyopathie war mit 73 % am häufigsten vertreten. Die Verteilung und das Vorkommen anderer im Patientenkollektiv vertretener Grunderkrankungen veranschaulicht Abbildung 15.

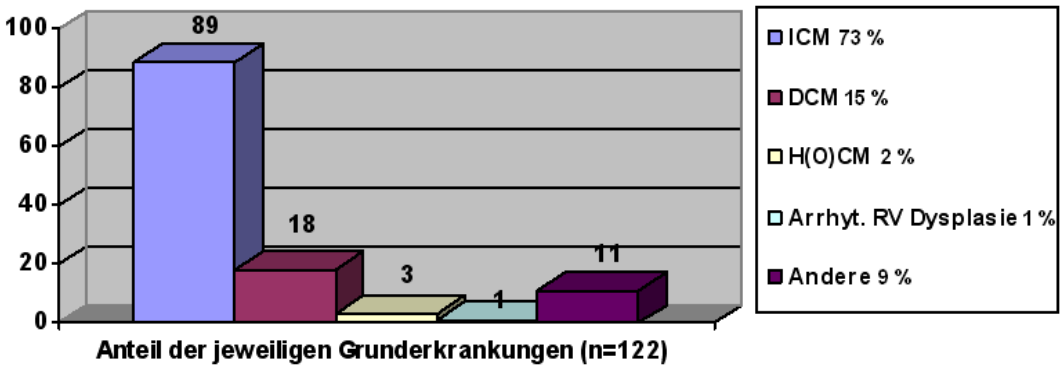


Abb. 16: Graphische Darstellung der Verteilung verschiedener im Kollektiv vertretener Grunderkrankungen.

Die Tabellen 7a-c geben einen Überblick über die Häufigkeit bestimmter Vorerkrankungen, die Einnahme ausgewählter Medikamente sowie die Implantationsindikation.

Indikation	Häufigkeit (n=122)
Primärprophylakitsch	80 (66 %)
Sekundärprophylaktisch	42 (34 %)

Tab. 7a: Darstellung der Verteilung der Implantationsindikationen im Patientenkollektiv

Parameter	Häufigkeit im Patientenkollektiv (n=122)
Apoplex	11 (9 %)
Malignom	10 (8 %)
VHF (paroxysmal)	27 (22 %)
Rauchen	35 (29 %)
Periphere Embolie	6 (5 %)
Klappenvitien >= Grad2	24 (20 %)
Diabetes	32 (26 %)
Z.n. ACVB-OP	24 (20 %)
Adipositas (BMI>25)	67 (55 %)
Herzinsuff. (LVEF ≤ 35 %)	86 (70 %)
Ø NYHA-Klassifikation	2,5
COPD	22 (18 %)
Art. Hypertonie	104 (85 %)
Ventr. Schenkelblock-EKG	76 (62 %)
STEMI	9 (7 %)
Infarkt (STEMI/NSTEMI)	43 (35 %)

Tab. 7b: Darstellung der Verteilung verschiedener, im Kollektiv vertretener, Vorerkrankungen.

Medikation	Häufigkeit im Patientenkollektiv (n=122)
Furosemid	67 (55 %)
Aldosteron	57 (47 %)
ACE-/AT1-Antangon.	103 (84 %)
Thiaziddiuretika	39 (32 %)
Statine	81 (66 %)
Digitalis	20 (16 %)
Acetylsalizylsäure	86 (70 %)
ß-Blocker	103 (84 %)
Klasse-III Antiarhythmika	23 (19 %)
Flecainid	2 (2 %)

Tab. 7c: Darstellung der Medikamenteneinnahme bestimmter herzwirksamer Medikamente.

3.2 Nachbeobachtung und Auftreten klinischer Endpunkte

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer lag bei 592 (± 240) Tagen, bei einem Median von 646 Tagen. Von den (n=) 122 eingeschlossenen Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes 11 (9 %). Das entspricht einer jährlichen Mortalität von 6,8 %. Bei 10 Patienten (8,2 %) wurde eine erstmalige adäquate Schockabgabe durch den ICD registriert. Dies entspricht einem jährlichen Schockrisiko von 6,2 %. Mehrfache Schockabgaben durch einen ICD wurden nicht dokumentiert. 10 Patienten verstarben ohne dass der ICD zuvor eine antitachykarde Therapie oder Schocks abgegeben hatte. Lediglich bei einem Patienten war das Erreichen gleich beider primärer Endpunkte (d.h. Tod nach Schockabgabe) zu verzeichnen. Allerdings lagen in diesem Fall zwischen adäquater Schockabgabe und Tod 244 Tage. Folglich haben (n=) 20 Patienten den kombinierten Endpunkt erreicht. Das entspricht einer Ereignisrate von 16,4 % während des gesamten Beobachtungszeitraumes.

3.3 Ergebnisse der Untersuchungsmethoden

3.3.1 TWA-Test

Bei (n=) 100 Patienten war die Durchführung eines TWA-Tests möglich. Mögliche Hindernisse, die der Durchführung entgegenstanden, waren beispielsweise physische Gebrechen bei Patienten, die einen 1-Kammer-ICD implantiert bekommen hatten und aufgrund dessen weder atrial stimuliert werden konnten noch an fahrradergometrischer Belastung teilnehmen konnten. Außerdem kam es vor, dass Patienten die Durchführung der Untersuchung ablehnten.

Gründe, aus denen ein TWA-Test Ø mögl. war: (Atriale/biventrikuläre Stimulation war jeweils aufgrund des Gerätetyps Ø mögl.)	***Anzahl*** *(n=22)*
AV-Block II°/III°	3
Plegie/Parese	2
Amputation v. Extremitäten	2
Schwere Komorbidität (COPD, NYHA IV, Infektionen)	9
Patient lehnt die Untersuchung ab	6

Tab. 8: Gründe, aus denen die Durchführung des TWA-Tests umöglich war

Bei (n=) 69 Patienten wurde die erforderliche Herzfrequenzsteigerung durch Fahrradergometrie erzielt. Dabei wurden im Mittel 76 (± 29,6) Watt geleistet und eine Herzfrequenz von durchschnittlich 113 (± 18,4) bpm erreicht. Bei 3 Patienten konnte keine ausreichende Herzfrequenz erzielt werden. Gründe hierfür waren stark reduzierte Belastbarkeit, eine Therapie mit ß-Blockern oder das vorzeitige Erreichen anderer Abbruchkriterien (siehe Kapitel. 2.2.1.2) In (n=) 26 Fällen kam atriales *Pacing* zu Einsatz und bei (n=) 5 Patienten wurde biventrikulär stimuliert. Die Maximal Negative Herzfrequenz aller Patienten lag im Mittel bei 99,7 (± 13,2) bpm.

TWA Befunde:

In (n=) 84 Fällen konnte ein verwertbares Ergebnis erreicht werden, während der Test bei (n=) 16 Patienten als „unbestimmt“ zu werten war. Die Gründe hierfür sind in Tabelle 8 dargestellt:

Grund	Low Max HR	% Bad Beats	Noiselevel	Respiration
Anzahl (n=16)	3 (19 %)	9 (56 %)	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)

Tab. 9: Gründe für unbestimmte TWA-Tests

Nach der Auswertung der Alternans-Reports (siehe Kapitel 2.3.1.6) verteilten sich die Befundinterpretationen folgendermaßen:

Befund	Positiv	Negativ	Negativ n. B.-K.	Unbestimmt
Anzahl (n=100)	33 (33 %)	34 (34 %)	17 (17 %)	16 (16 %)

Tab. 10: Ergebnisse der Befundinterpretationen beim TWA

Es wurden also 34 Testergbnisse (34 %) als negativ und dementsprechend 66 der Testergebnisse (66 %) als „nicht negativ“ *gegradet.*

3.3.2 Signalmittlungselektrokardiogramm

Ein Signalmittlungs-EKG wurde bei (n=) 117 Patienten durchgeführt. Die Berechnung der drei zu bestimmenden Spätpotentialparameter ergab das in Tabelle 10 dargestellte Ergebnis.

Marker	LAP [ms]	fQRS [ms]	RMS [µV]
Ø Wert	49,4 ± 27,1	147,5 ± 28,8	33,4 ± 91,7
Pathologisch bei	72 (61,5 %)	101 (86,3 %)	62 (53 %)

Tab. 11: SAECG Befunde

Insgesamt ergaben sich für fQRS 101 (86,3 %), für RMS 62 (53 %) und für LAP 72 (61,5 %) positive Befunde. Die Verteilung der Testergebnisse auf die Patienten zeigt für 14 (12 %) Patienten keinen positiven Spätpotentialmarker, für 31 (26,5 %) Patienten einen positiven Marker, für 12 (10,3 %) Patienten zwei positive Marker und für 60 (51,3 %) Patienten drei positive Marker. Daraus ergibt sich, dass der Test, der definitionsgemäß dann als positiv zu werten ist, wenn zwei oder mehr Parameter positiv ausfallen, bei 72 (61,5 %) Patienten als positiv zu interpretieren ist. Auffällig dabei ist, dass 100 % der Patienten mit positivem Endbefund gleichzeitig positive LAP Messwerte aufweisen. Außerdem haben 0 % der Patienten mit negativem LAP einen positiven Endbefund. Solch ein Zusammenhang ist für RMS und fQRS nicht erkennbar.

3.3.3 Langzeit-EKG

Ein Langzeit-EKG konnte bei (n=) 117 Patienten durchgeführt werden. Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer betrug in allen Fällen > 18 Stunden.
Damit ist die nach wissenschaftlichen Erkenntnissen wünschenswerte Aufzeichnungsdauer von mindestens achtzehn Stunden (Malik 1996) erreicht. Die durchschnittliche Herzfrequenz aller Patienten lag bei 70,3 ± 12,1 bpm. Im Mittel konnten 2433 ± 4796 ventrikuläre Extrasystolen beobachtet werden. Bezogen auf ein 24 Stunden Intervall entspricht dieser Wert 2697 ± 4933 Extrasystolen (Median

584). Bei 14 Patienten (≈ 12 %) konnten nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien (engl.: *non sustained ventricular tachycardia*; kurz: nsVT) dokumentiert werden. Diese waren durchschnittlich 14,7 ± 14,9 Zyklen lang und 167 ± 43 bpm schnell. Die Einteilung der Patienten in Extrasystolieklassen nach Lown ergab, dass 71 der 122 Patienen (58 %) einem Extrasystoliegrad ≥ 4 zuzuordnen waren (Lown und Wolf 1971) .

3.3.3.1 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Bei (n=) 112 von 117 Patienten (95,7 %) war eine Berechnung der HRV Parameter möglich. Bei den übrigen 5 Patienten konnten aufgrund zu vieler Extrasystolen im Aufzeichnungsintervall keine Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse für die HRV sind in Tabelle 12 dargestellt:

Parameter	SDNN [ms]	RMSSD [ms]	LF/HF [ms²]
Ø Wert	89 ± 37	24 ± 17	2,4 ± 1,8
Pathologisch bei	14 (12,5 %)	59 (53 %)	50 (48 %)

Tab. 12: Befunde frequenz- und zeitbezogener HRV-Parameter

3.3.3.2 Herzfrequenzturbulenz (HRT)

Turbulence Onset (TO) und *Turbulence Slope* (TS) Werte konnten bei (n=) 99 Patienten (85 %) ermittelt werden. Die Berechnung der *Acceleration*- und *Deceleration Capacity* konnte bei (n=) 109 (93 %) durchgeführt werden. (Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die 117 Patienten bei denen ein LZ-EKG durchgeführt werden konnte.) Tabelle 12 fasst die Ergebnisse der HRT-Berechnung zusammen:

Parameter	TO [ms]	TS [ms]	AC [ms]	DC [ms]
Ø Wert	-0,3 ± 1,4	3,6 ± 4,3	-8,1 ± 6,8	0,9 ± 5,3
Pathologisch bei	50 (50 %)	55 (55 %)	72 (66 %)	87 (80 %)

Tab. 13: Ergebnisse der HRT-Berechnung

Nach der Kategorisierung der HRT-Befunde (siehe Kapitel 2.3.4.3.1.1) waren 33 Patienten (33 %) der HRT-Kategorie 0 zuzuordnen, 27 Patienten (27 %) erfüllten die Kriterien der Kategorie 1 und 39 Patienten (39 %) die der Kategorie 2. Auch anhand der Ergebnisse der DC-Berechnung erfolgte eine Kategorisierung (siehe Kapitel 2.3.4.3.2.1) (Bauer et al. 2006a). Dabei ergab sich für 23 Patienten (21 %) eine Zuordnung zu Kategorie 0, für 24 Patienten (22 %) zu Kategorie 1 und für 62 Patienten (57 %) zu Kategorie 2.

3.3.4 Digitales 12-Kanal-EKG

Ein digitales 12-Kanal-EKG wurde bei (n=) 117 Patienten durchgeführt.

3.3.4.1 Vektoranalyse und QRS-T-Winkel

Die Berechnung der Achsenwerte lieferte für die QRS- und T-Achse jeweils 110 (94 %) und für die P-Achse 92 (79 %) verwertbare Ergebnisse. Die P-Achse lag bei 48 Patienten innerhalb des Referenzbereiches von 30 bis 60 Grad (P-Indifferenz). Somit wiesen 44 der 92 Patienten (48 %) mit verwertbarer P-Achse pathologische Werte auf. Die QRS-Achse lag bei 62 von 110 Patienten (56 %) zwischen 0 und 90 Grad. 44 Prozent der Patienten zeigten demzufolge abnormale QRS-Achsen. Exakt die gleichen Werte lieferten auch die Berechnungen für die T-Achse. Die Analyse der QRS-T Winkel ergab für 69 der 117 Patienten einen QRS-T Winkel ≥ 100 Grad und damit in 59 Prozent der Fälle pathologische Werte.

3.3.4.2 Cornell-Index und Produkt

Der Cornell-Index fiel bei insgesamt 81 von 117 Patienten (69 %) pathologisch aus. Darunter waren 63 der 86 männlichen und 18 der 32 weiblichen Patienten. Es hatten also 73 Prozent der untersuchten Männer und 56 Prozent der untersuchten Frauen einen pathologischen Cornell-Index. Das Cornell Produkt fiel bei 76 der 117 Patienten (65 %) pathologisch aus. Lediglich 41 Patienten wiesen normale Werte auf.

3.3.4.3 Analyse der Leitungszeiten (PQ/QRS/QTc)

Bei (n=) 110 Patienten war eine Analyse der Leitungszeiten mithilfe des digitalen 12-Kanal-EKG möglich. Die durchschnittliche PQ-Zeit bemaß sich auf 178 ± 44 ms. Sie war bei 20 der 110 Patienten (18 %) über 200 ms verlängert. Der durchschnittliche QRS-Komplex dauerte 126 ± 37 ms (Median: 119 ms) und lag bei 85 Patienten (77 %) über 100 ms. Von allen Patienten mit einem QRS-Komplex ≥ 100 ms zeigten 34 (40 %) einen kompletten und 10 (12 %) einen inkompletten Linksschenkelblock. Außerdem konnte bei 9 Patienten (11 %) ein kompletter sowie bei weiteren 13 (15 %) ein inkompletter Rechtsschenkelblock nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde bei 10 Patienten (12 %) ein linksanteriorer Hemiblock gesehen. 9 Patienten (10 %) wiesen unspezifische Blockbilder auf. Bifaszikuläre Blockierungen wurden nicht nachgewiesen. Abbildung 16 fasst die Verteilung der Vaszikelblockentitäten im Patientenkollektiv anschaulich zusammen. Die frequenzkorregierte QT-Zeit (QTc) betrug im Durchschnitt 457 ± 44 ms und lag bei 70 Patienten (63 %) über 440 ms.

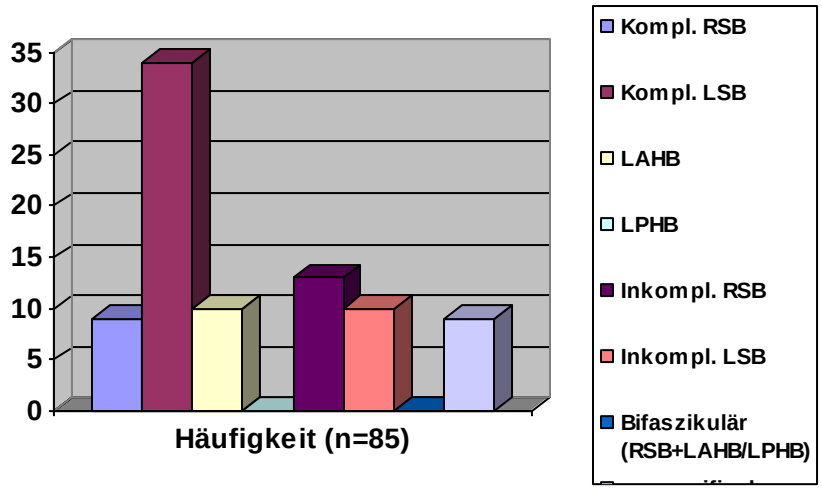


Abb. 17: Verteilung der Vaszikelblockentitäten auf die 85 Patienten mit QRS ≥ 100 ms

3.3.5 Echokardiographie

3.3.5.1 LVEF

Bei (n=) 117 Patienten wurde die LV-Ejektionsfraktion bestimmt. Im Durchschnitt ergaben sich 33 ± 13,6 Prozent. 9 Patienten (8 %) wiesen eine EF von ≤ 15 % auf. Bei 31 Patienten (26 %) ergab sich eine EF zwischen 16 % und 25 %. Bei 42 Patienten (36 %) lag die EF zwischen 26 % und 35 %, bei weiteren 27 (23 %) zwischen 36 % und 55 %. Lediglich 8 Patienten (7 %) hatten eine LVEF > 55 %.

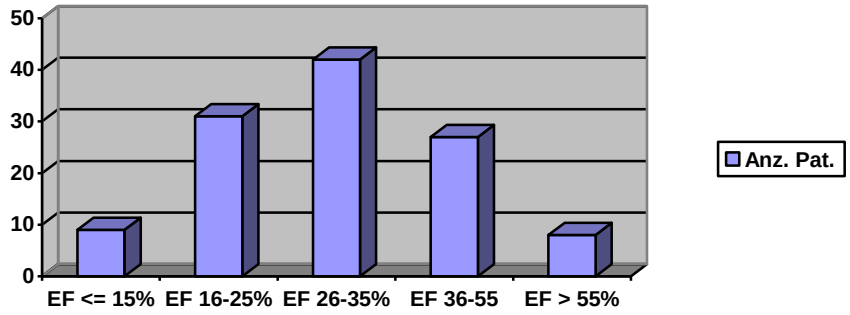


Abb. 18: Verteilung der LVEF-Werte über das Patientenkollektiv.

3.3.5.2 LVEDD

Der LVEDD wurde bei 60 der 121 Patienten bestimmt. Der Durchschnitt der Messergebnisse lag bei 57 ± 8,9 mm. In zwölf Fällen (20 %) wurde ein LVEDD von ≥ 65 mm gemessen.

3.3.6 Labormedizinische Parameter

Die Laborparameter wurden bei allen Patienten in möglichst kurzem Abstand zum Implantationstermin erhoben. Die Fallzahlen entsprechen jeweils in etwa der Gesamtzahl an Patienten (ntproBNP (n=) 121, GGT (n=) 122, Kreatinin (n=) 122, CRP (n=) 121). Für ntproBNP ergab sich ein Mittelwert von 3609 ± 6253 [pg/ml]. Der Median lag bei 1734 [pg/ml]. Damit war der Wert bei 111 von 121 Patienten (92 %) über den Referenzwert erhöht. GGT lag im Mittel bei 70,3 ± 83,5 [U/l]. Der Median lag hier bei 40 U/l. Somit war GGT bei 45 Patienten (37 %) erhöht. Für Kreatinin ergab sich ein Durchschnitt von 1,06 ± 0,35 [mg/dl], der Median lag bei 1. Die nach Cockroft-Gault ermittelte GFR (siehe Kapitel 2.3.7.3) lag im Mittel bei 74 ± 27 [ml/min] (Median 69,7). Nach den Ergebnissen dieser Methode war die Nierenfunktion also bei 80 der 122 (66 %) Patienten bereits über den sogenannten kreatininblinden Bereich hinaus eingeschränkt. Dies bedeutet eine um mindestens 50 % reduzierte Exkretionskapazität. Die Ergebnisse der CRP-Bestimmung lieferten einen Durchschnittswert von 19,8 ± 54,2 [mg/l] und einen Median von 5,7. Die CRP-Werte waren somit bei 54 Patienten (44,3 %) erhöht. (Referenzwert für CRP ≤ 8 mg/l)

3.4 Ergebnisse der univariaten Cox-Regression

Alle in dieser Studie erhobenen Parameter wurden zunächst in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse gegen die Dauer des *Follow-Up* und das Auftreten der definierten Endpunkte aufgerechnet. In die Berechnung einbezogen wurden die Messergebnisse der klinischen Tests (TWA, SAECG, Digt-12-Kanal-EKG, Holter-EKG), die Laborparameter, sowie die Daten zu Vorerkrankungen, der Einnahme im Kontext relevanter Medikamente oder der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse. Eingeschlossen wurden so insgesamt 81 Parameter. In der univariaten Analyse wurden Zusammenhänge zunächst als signifkant angenommen, wenn ein 90 % Signifikanzniveau erreicht war (p-Werte ≤ 0,1).

3.4.1 Digitales 12-Kanal-EKG

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
QRS-T Winkel	0.6180	0.2106	0.1305
QTc Zeit	0.7583	0.2559	0.2100
QRS-Achse	0.8821	0.3140	0.2431
T-Achse	0.9942	0.3583	0.8639
P-Achse	0.9996	0.5616	0.0915

Tab. 14a: Univariate Vorhersage anhand des digitalen 12-Kanal-EKG

Die univariate Analyse der mithilfe des digitalen 12-Kanal-EKG gewonnenen Messergebnisse lieferte kaum signifikante Zusammenhänge zu einem der festgelegten Endpunkte. Es bestand jedoch ein statistisch schwach signifikanter Zusammenhang zwischen einer P-Achse ≠ 30-60 Grad und ereignisfreiem Überleben ($p = 0.0915$). Dieser Parameter wurde daher in die multivariate Analyse einbezogen.

3.4.2 Echokardiographie

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
LVEF	0.4356	0.8404	0.8926
LVEDD	0.5734	0.5155	0.6259

Tab. 14b: Univariate Vorhersage anhand der untersuchten echokardiographischen Parameter

Parameter der Echokardiographie zeigten keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich des Aufretens der Endpunkte.

3.4.3 Ruhe-EKG

Keiner der Ruhe-EKG Parameter korrelierte mit dem Auftreten der klinischen Endpunkte.

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
Herzfrequenz	0.2397	0.2371	0.1718
QRS-Breite	0.3928	0.3759	0.7146
QT-Zeit	0.5546	0.7068	0.8013
PQ-Zeit	0.9993	0.9985	0.8047

Tab. 14c: Univariate Vorhersage anhand der Ruhe-EKG-Daten

3.4.4 Langzeit-EKG

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
Anzahl VES	0.0915	0.0780	0.0156
Durchschnitts HR	0.1162	0.3911	0.3607
Anzahl nsVT	0.1268	0.4257	0.2602
Lown-Kategorie	0.4236	0.8514	0.6503
Anz. Schläge längste nsVT	0.6424	0.9025	0.0634
VT	0.9475	0.9247	0.7680
VT / 24 Std.	0.9971	0.9989	0.9760
VES /24 Std.	0.9992	0.9997	0.9983

Tab. 14d: Univariate Vorhersage anhand der LZ-EKG-Daten

Der statistisch signifikanteste Zusammenhang besteht zwischen der Anzahl der VES im Langzeit-EKG und dem Auftreten des kombinierten Endpunktes (p=0,0156). Außerdem besteht eine signifikante Korrelation zu adäquaten Schockabgaben (p=0,0780). Auch hinsichtlich des Endpunktes „Mortalität“ liefert die Zahl der VES im LZ-EKG verwertbare Aussagen (p=0,0915). Trat während des Messintervalls eine nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie auf, so korrelierte die Dauer dieser nsVT mit dem Auftreten des kombinierten Endpunktes (p=0,0634).

3.4.4.1 Herzfrequenzturbulenz (HRT)

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
HRT-Kategorie	0.0410	0.2809	0.1332
AC	0.1575	0.7929	0.0029
DC	0.9897	0.9973	0.1332
DC-Kategorie	0.9981	0.9999	0.0178
TO	0.7531	0.9803	0.9469
TS	0.9999	0.9927	0.9970

Tab. 14e: Univariate Vorhersage anhand der HRT-Parameter

Für die errechneten HRT-Parameter ließ sich bei HRT-Kategorie und DC-Kategorie sowie für AC ein signifikanter Zusammenhang mit dem Aufteten der klinischen Endpunkte feststellen. Besonders gering ist die Irrtumswahrscheinlichkeit für die AC (p=0,0029).

3.4.4.2 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
LF/HF	0.4571	0.4079	0.3372
RMSSD	0.9459	0.0025	0.0384
SDNN	0.0534	0.3907	0.5070

Tab. 14f: Univariate Vorhersage anhand der HRV-Parameter

Der belastbarste Zusammenhang besteht hier zwischen der Abgabe adäquater Schocks und den RMSSD Werten (p=0,0025).

3.4.5 Labormedizinische Parameter

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
CRP	0.0971	0.8093	0.2044
GGT	0.8794	0.9345	0.8514
ntProBNP	0.9999	0.9999	0.9922
Kreatinin	0.9999	0.9999	0.9999
eGFR	0.9999	0.9999	0.9999

Tab. 14g: Univariate Vorhersage anhand der Laborparameter

Die Laborparameter korrelierten nicht mit den klinischen Endpunkten. Aufgrund eines schwach signifikanten Zusammenhanges zwischen CRP und Mortalität jeder Ursache wurde dieser Parameter in die multivariate Analyse einbezogen.

3.4.6 Medikation

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
Furosemid	0.0796	0.0827	0.1037
Aldosteron	0.1170	0.2536	0.1501
ACE-/AT1-Antangon.	0.6319	0.3337	0.1593
Thiaziddiuretika	0.6577	0.6055	0.2763
Statine	0.6623	0.6486	0.4231
Digitalis	0.7251	0.6587	0.5521
Acetylsalizylsäure	0.8165	0.6770	0.5942
ß-Blocker	0.9979	0.6779	0.9502
Klasse-III Antiarhythmika	0.9984	0.9979	0.9978
Flecainid	0.9985	0.9985	0.9980

Tab. 14h: Univariate Vorhersage anhand der Dauermedikation

Lediglich für die Einnahme von Furosemid ließ sich ein Zusammenhang mit dem Auftreten der klinischen Endpunkte Tod und Schockabgbe vermuten. Dieser Parameter wurde daher mit in die multivariate Cox-Regression einbezogen.

3.4.7 Signalmittlungs-EKG

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
LAP-Grading	0.0771	0.3282	0.4293
LAP-Wert	0.1654	0.4507	0.5633
RMS-Wert	0.8805	0.3184	0.8694
fQRS-Wert	0.0591	0.7333	0.2850
RMS-Grading	0.2128	0.4217	0.5732
fQRS-Grading	0.0664	0.9981	0.5546
SAECG-Grading	0.0771	0.3282	0.4293
Anzahl pos. Marker	0.0563	0.2588	0.4337

Tab. 14i: Univariate Vorhersage anhand der SAECG Daten

Besonders auffällig ist die Korrelation vieler SAECG-Marker mit dem Auftreten des Endpunktes „Mortalität“.

3.4.8 T-Wellen-Alternans

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
Max. neg. HR	0.0811	0.6248	0.1416
Onset HR	0.7484	0.3707	0.3492
Max. Watt bei Ergo.	0.0967	0.2174	0.9770
Max. HR bei Ergo.	0.7006	0.8162	0.6584
TWA-Grading	0.6317	0.9093	0.4914
Ampl. VM (wenn pos.)	0.9993	0.9993	0.9993
Ampl. Wilson (wenn pos.)	0.9996	0.9126	0.9922
Daueralternans	0.4536	0.5168	0.8960
TWA-Interpretation	0.1933	0.8729	0.4160

Tab. 14j: Univariate Vorhersage anhand der TWA-Ergebnisse

Die Mess- und Interpretationsergebnisse der TWA-Tests lieferten allenfalls marginale statistische Zusammenhänge mit dem Auftreten des Endpunktes „Mortalität“. Dennoch wurden die Marker „Max. neg. HR“ (p=0,0811) und „Max. Watt bei Ergo“ (p=0,0967) mit in die multivariate Analyse einbezogen.

3.4.9 Vorerkrankungen

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
Apoplex	0.0003	0.9982	0.0223
Malignom	0.0935	0.9985	0.5216
STEMI	0.1833	0.2861	0.3237
Paroxys. VHF	0.2370	0.0388	0.0263
Rauchen	0.4050	0.0603	0.6550
Periphere Embolie	0.4602	0.4669	0.6841
Klappenvitien >= Grad2	0.4898	0.8970	0.6895
Diabetes	0.6682	0.9982	0.6930
Z.n. ACVB-OP	0.7389	0.9984	0.7224
Adipositas	0.9691	0.9985	0.9501
NYHA-Klassifikation	0.9984	0.9988	0.9826
COPD	0.9985	0.9997	0.9978
Art. Hypertonie	0.7568	0.6169	0.4213

Schenkelblock-EKG	0.2362	0.3890	0.1883
Infarkt (STEMI/NSTEMI)	0.5403	0.6201	0.5241

Tab. 14k: Univariate Vorhersage der Endpunkte anhand der Vorerkrankungen

Für die Daten zu Apoplex, Malignom, Vorhofflimmern und Nikotinabusus konnten Zusammenhänge vermutet werden. Besonders apoplektische Ereignisse in der Vorgeschichte korrelierten mit dem Auftreten des Endpunktes „Mortalität“ (p=0,0003).

3.4.10 Kardiologische Grunderkrankungen

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
ICM	0.2148	0.8176	0.5517
DCM	0.9978	0.5694	0.6715
H(O)CM	0.9982	0.2133	0.5757
Arrhyt. RV Dysplasie	0.9985	0.9981	0.9977

Tab. 14l: Univariate Vorhersage der Endpunkte anhand der kardiologischen Grunderkrankung

Es ließen sich keine Zusammenhänge zwischen der vorliegenden Grunderkrankung und dem Auftreten der Endpunkte herstellen.

3.4.11 Implantationsindikation

Parameter	p-Wert Mortalität	p-Wert Schock	p-Wert komb.
Prim. prophyl. / Sek. prophyl.	0.9980	0.7552	0.0865

Tab. 14m: Univariate Vorhersage der Endpunkte anhand der Implantationsindikation

Primärprophylaktisch implantierte Patienten erreichten bemerkenswerterweise signifikant häufiger den kombinierten Endpunkt als Patienten mit sekundärprophylaktischer Implantationsindikation. Obgleich sich dieser Zusammenhang nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von immerhin rund 9 Prozent ableiten lässt, wurde die Implantationsindikation bei der multivariaten Analyse berücksichtigt.

3.5 Univariate Vorhersagbarkeit der Endpunkte

Aus den in Kapitel 3.4. besprochenen Berechnungsergebnissen lässt sich in der Zusammenschau für jeden der festgelegten Endpunkte eine Reihe korrelierender Marker benennen:

3.5.1 Endpunkt „Mortalität“

Untersuchung	Parameter	p-Wert (Mortalität)
Holter	Anzahl VES	0.0915
HRT	HRT-Kategorie	0.0410
HRV	SDNN	0.0534
Labor	CRP	0.0971
Med	Furosemid	0.0796
SAECG	LAP-Grading	0.0771
SAECG	fQRS Wert	0.0591
SAECG	Grading fQRS	0.0664
SAECG	Anzahl pos. Marker	0.0563
TWA	Max. neg. HR	0.0811
TWA	Max. Watt bei Ergo.	0.0967
Vorerkrankung	Apoplex	0.0003
Vorerkrankung	Malignom	0.0935

Tab. 15: Marker mit statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem Endpunkt Mortalität jeder Ursache

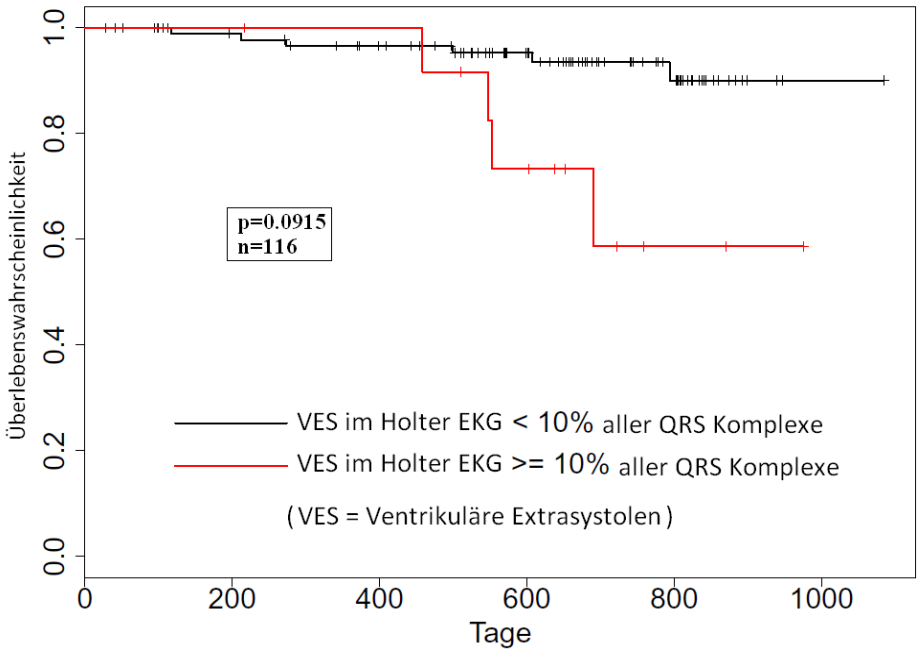


Abb. 19a: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Pat. mit ≥ 10 % vs. < 10 % VES

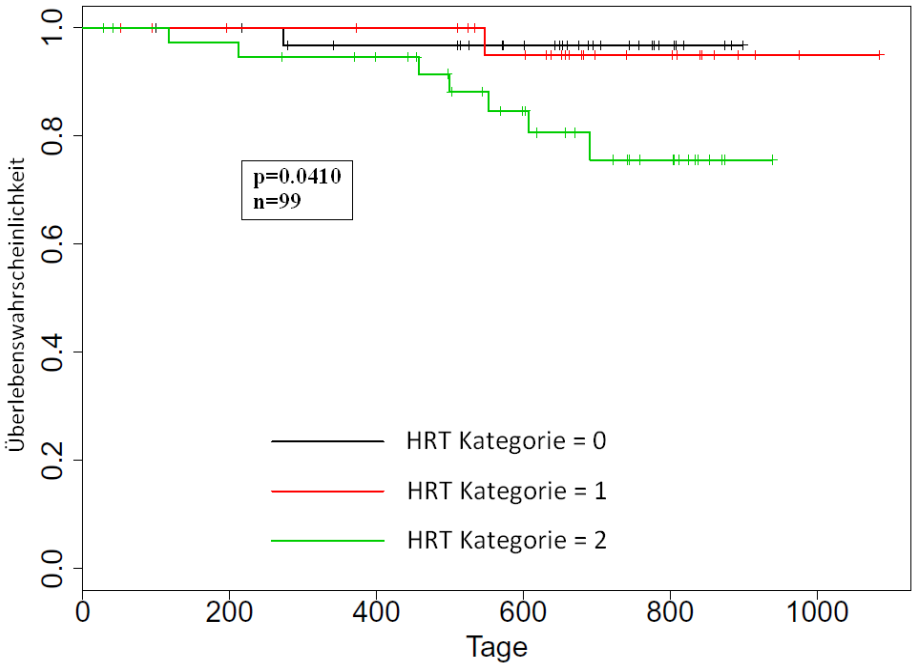


Abb. 19b: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit bestimmter HRT-Kategorie

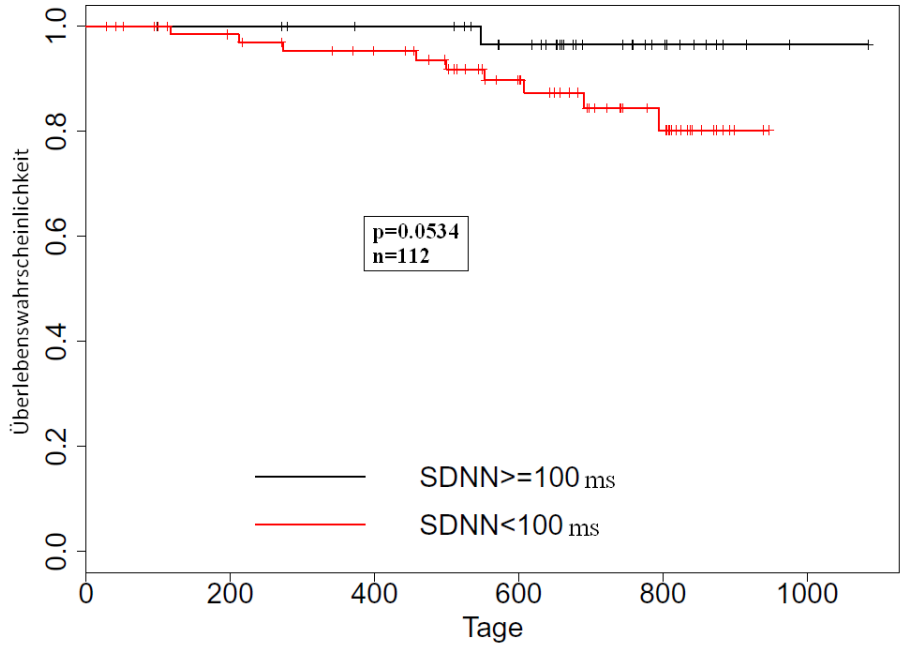


Abb. 19c: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für SDNN ≥/< 100 ms (siehe Kapitel 2.3.3.4.1)

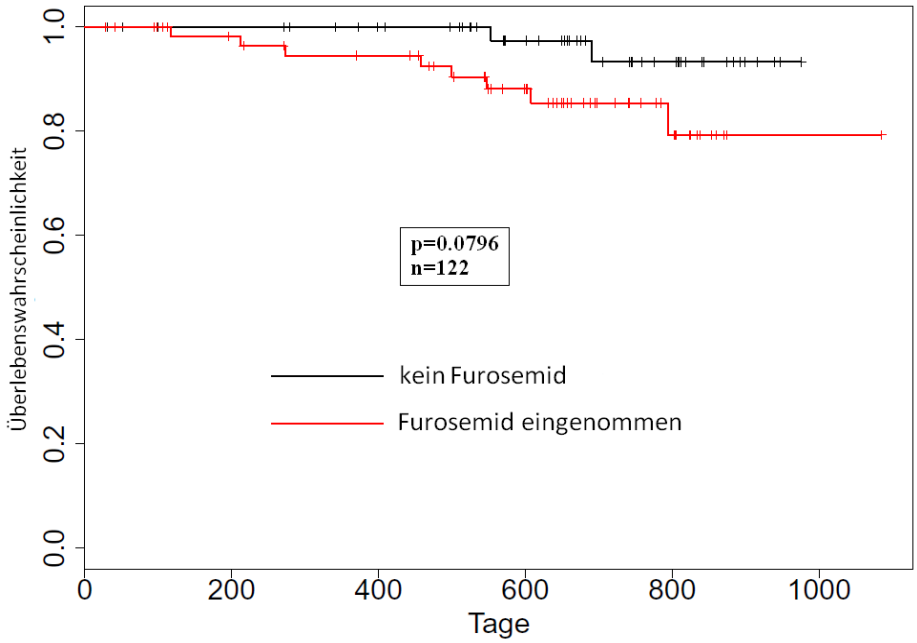


Abb. 19d: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit/ohne Einnahme von Furosemid

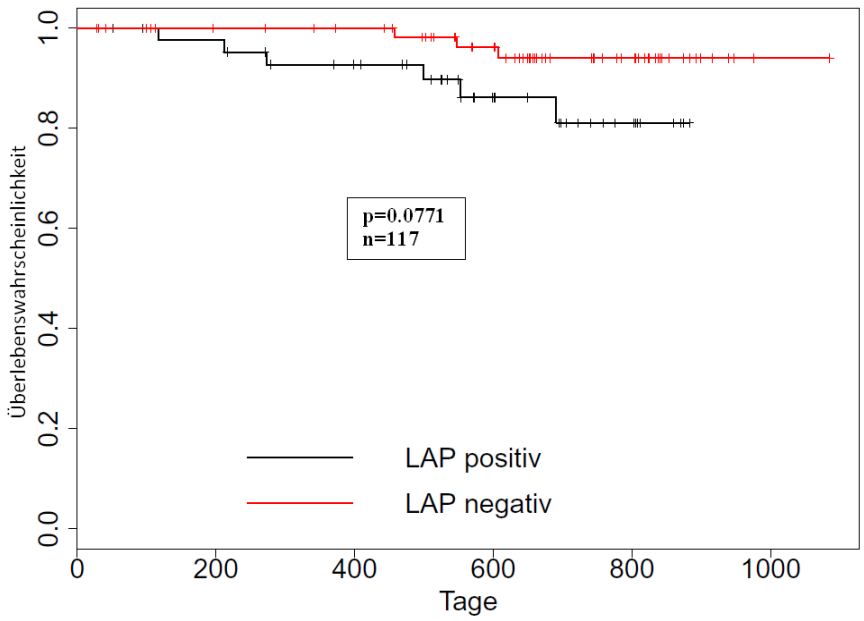


Abb. 19e: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit pos. bzw. neg. SAECG; (LAP; engl: late aktion potential; dtsch.: Spätpotentiale)

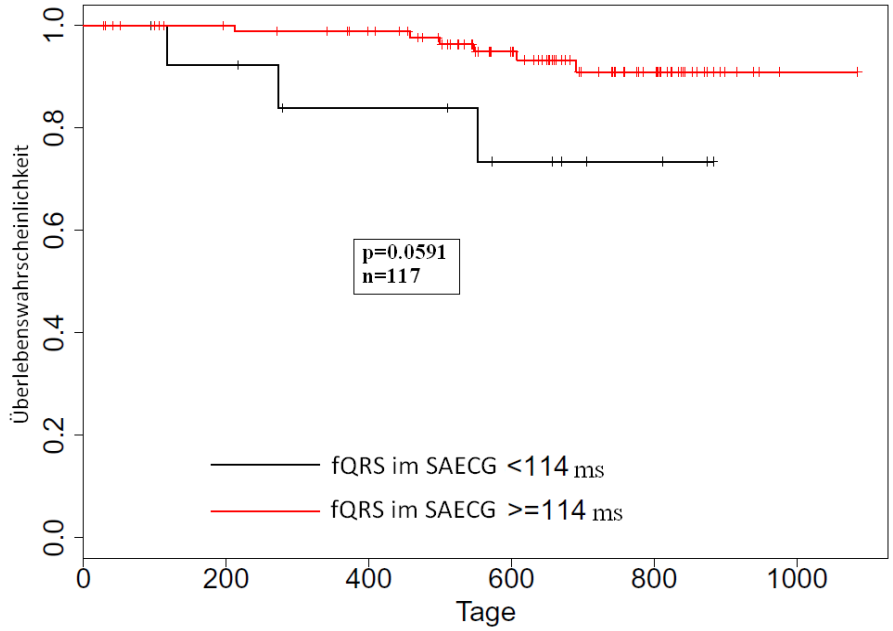


Abb. 19f: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Pat. mit fQRS < bzw ≥ 114 ms

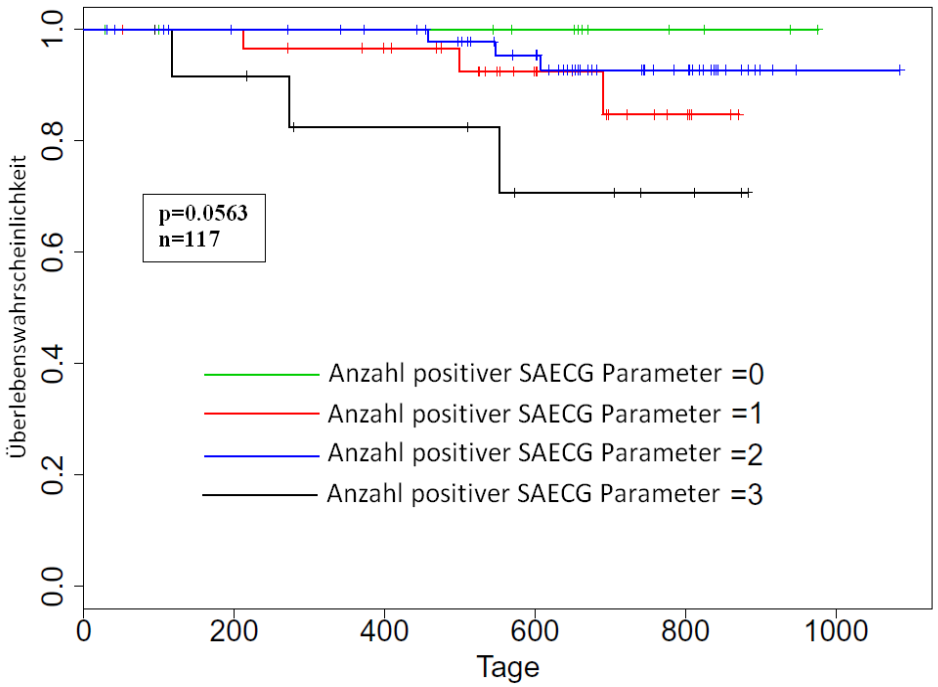


Abb. 19g: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf die Anzahl positiver Spätpotentialmarker

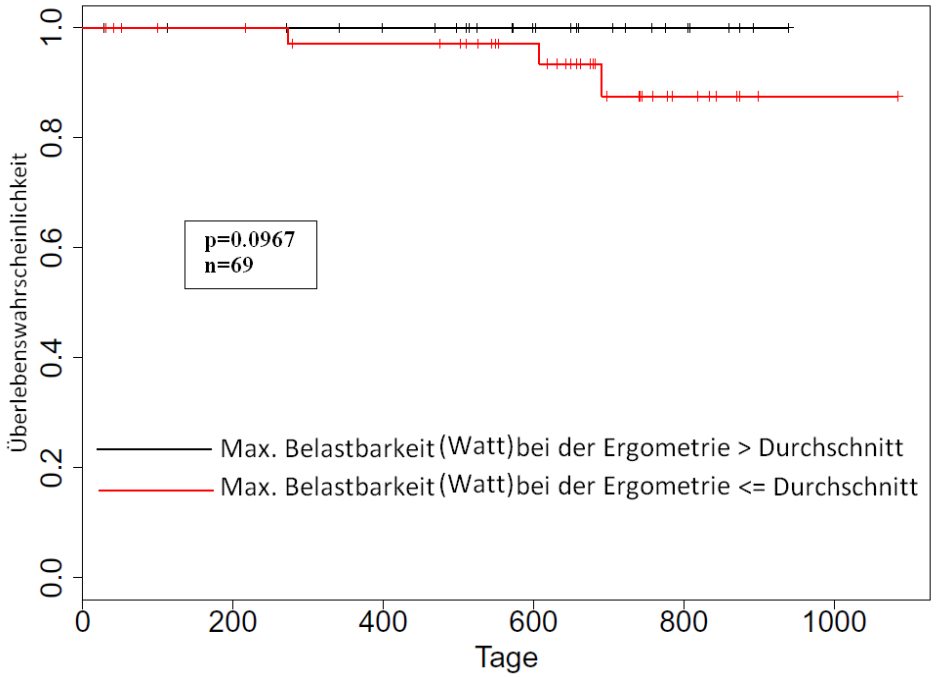


Abb. 19h: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf die maximale Belastbarkeit bei der Fahrradergometrie

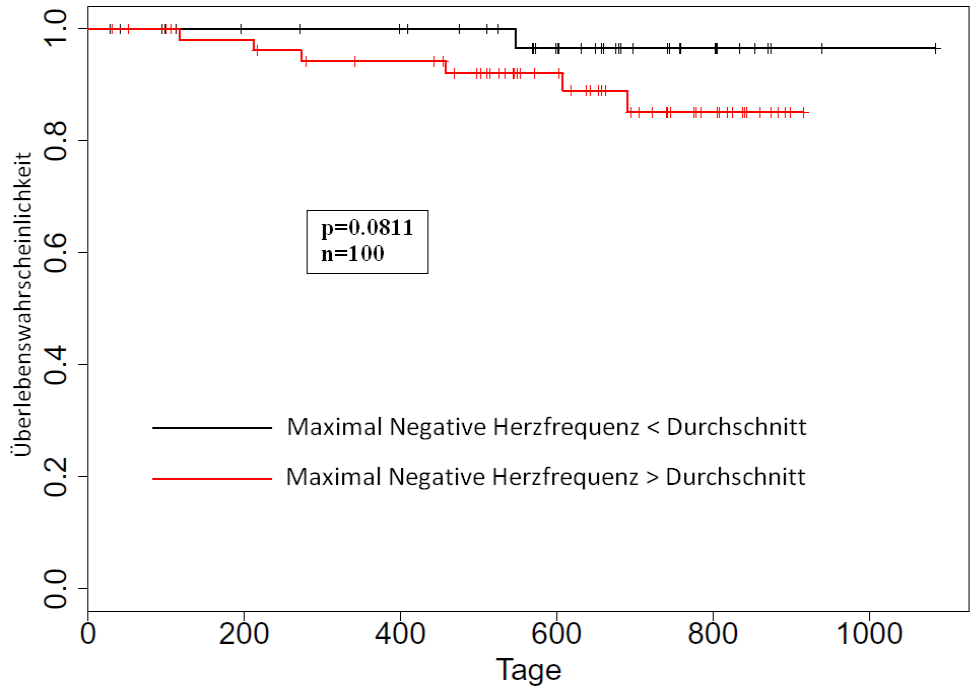


Abb. 19i: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf die Max. neg. Herzfrequenz beim TWA

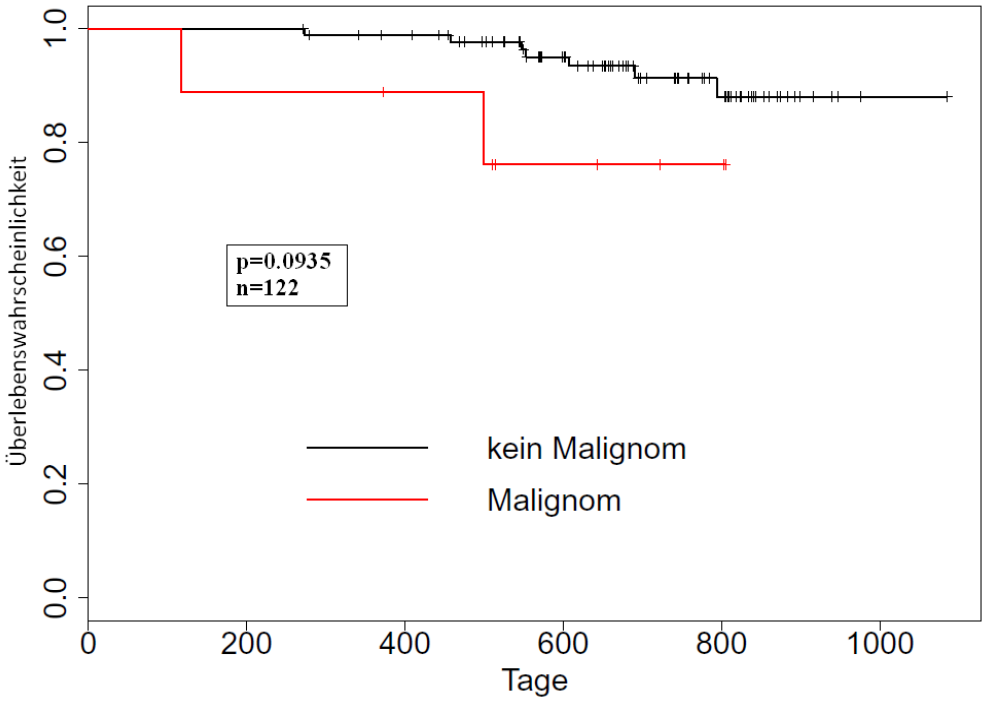


Abb. 19j: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf das Vorliegen einer Tumorerkrankung

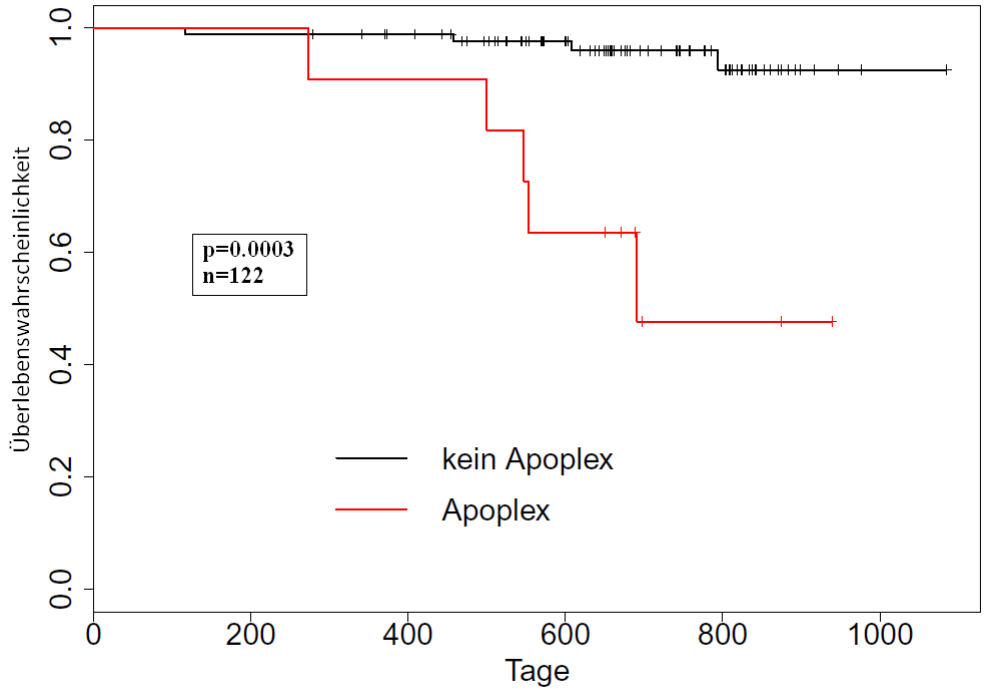


Abb. 19k: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit einem Apoplex in der Anamnese

3.5.2 Endpunkt „ICD-Schock“

Parameter	p-Wert (Schock)
Anzahl VES	0.0780
RMSSD	0.0025
Einnahme eines Statins	0.0827
Paroxys. VHF	0.0388
Rauchen	0.0603

Tab. 16: Marker, die statistisch signifikant mit dem Endpunkt „adäquate Schockabgabe“ korrelieren

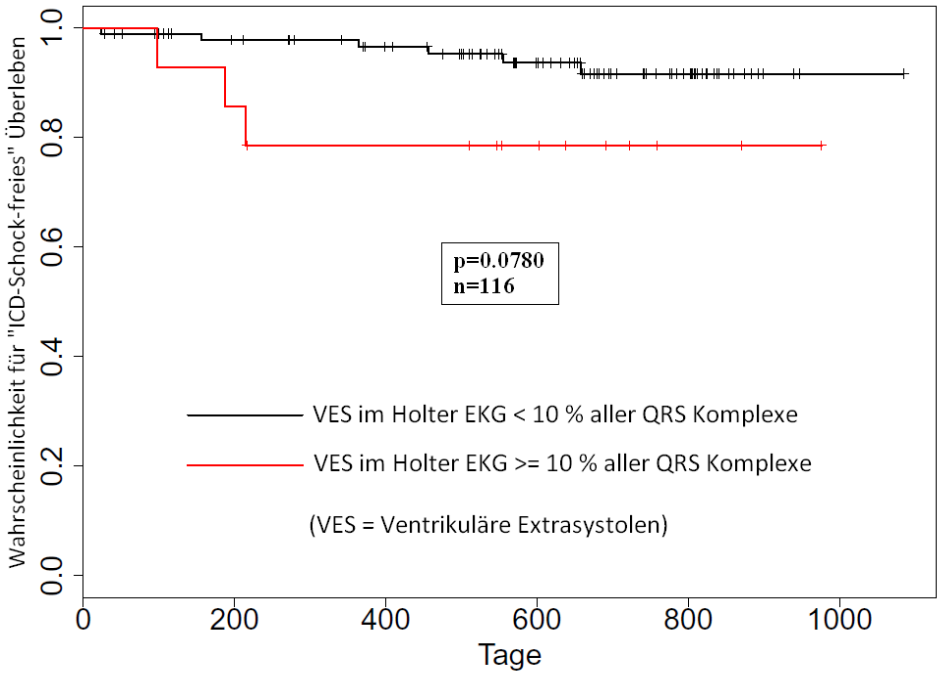


Abb. 20a: Kaplan-Meier-Kurve für ≥ 10 % vs. < 10 % VES-Anteil an der Gesamtzahl aller während des Holter-EKG registrierter QRS-Komplexe

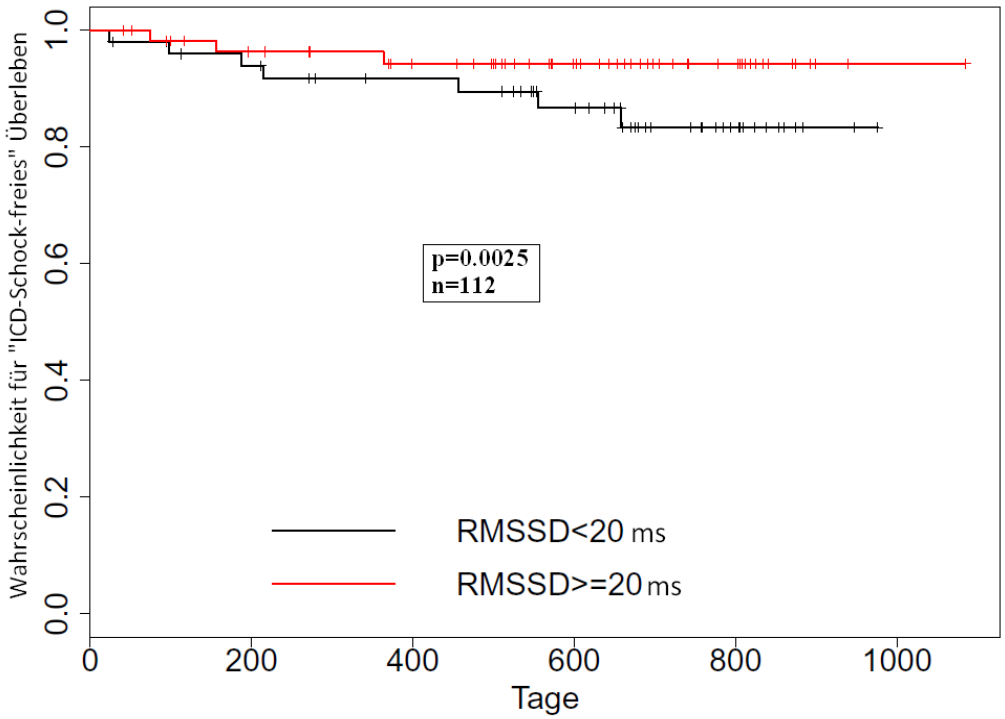


Abb. 20b: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit RMSSD ≥ 20 ms vs. < 20 ms (siehe Kapitel 2.3.3.4.1)

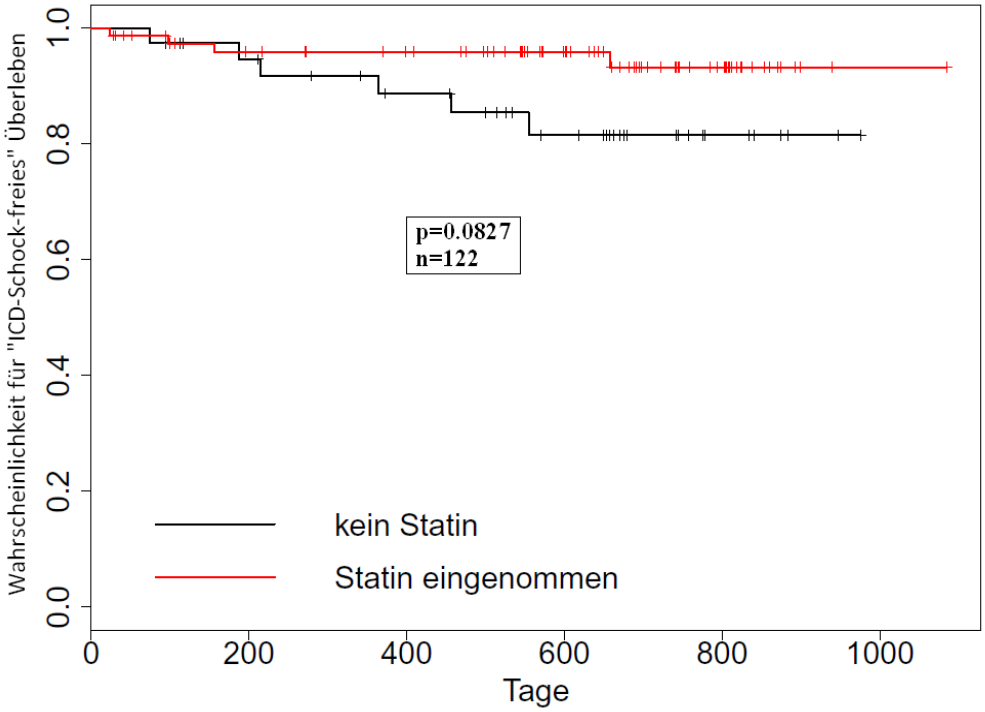


Abb. 20c: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Statineinnahme

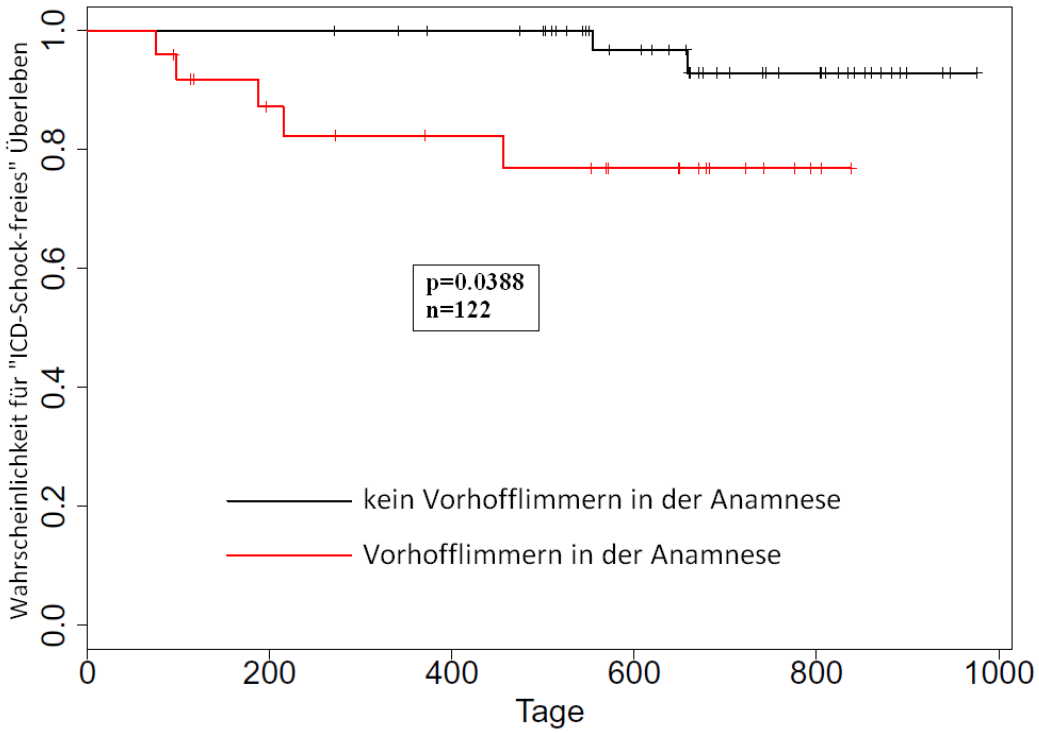


Abb. 20d: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit beziehungsweise ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte

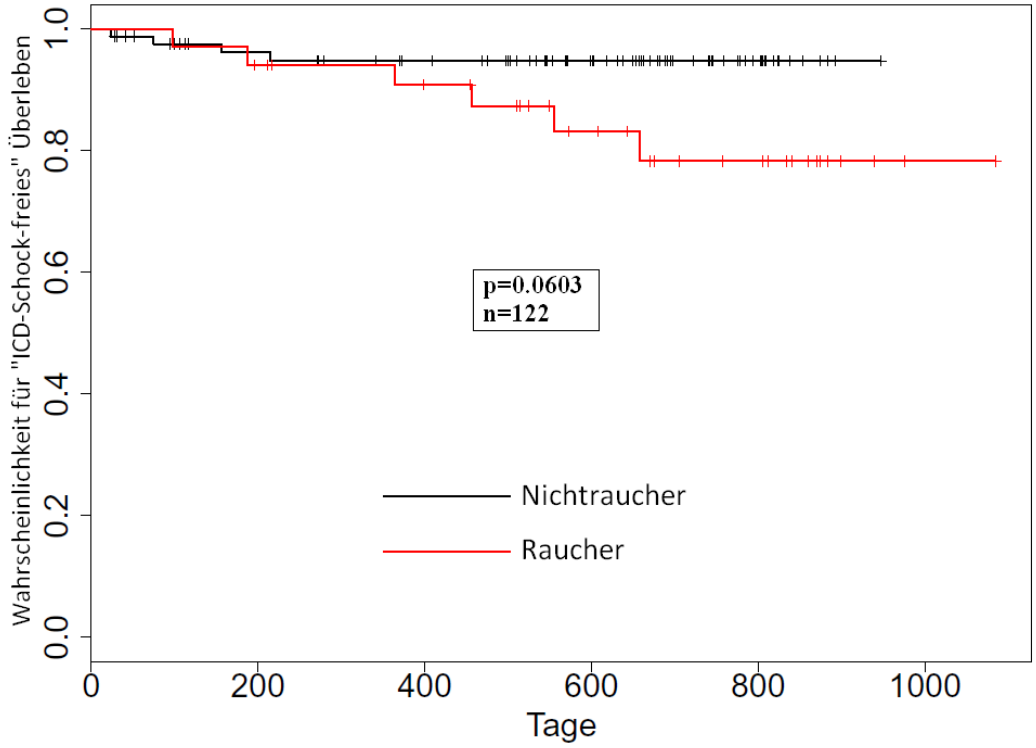


Abb. 20e: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Nikotinabusus in der Anamnese

3.5.3 Endpunkt „Schockfreies Überleben“

Untersuchung	Parameter	p-Wert (Komb.)
Digit 12-Ka.	P-Achse	0.0915
Holter	Anzahl VES	0.0156
Holter	Frequenz längste nsVT	0.0634
HRT	DC-Kategorie	0.0178
HRT	AC	0.0029
HRV	RMSSD	0.0384
prim. vs. Sek.	Implantations Indikation	0.0865
Vorerkrankung	Apoplex	0.0223
Vorerkrankung	Paroxys. VHF	0.0263

Tab. 17: Marker, die statistisch signifikant mit dem Endpunkt „Schockfreies Überleben“ korrelieren

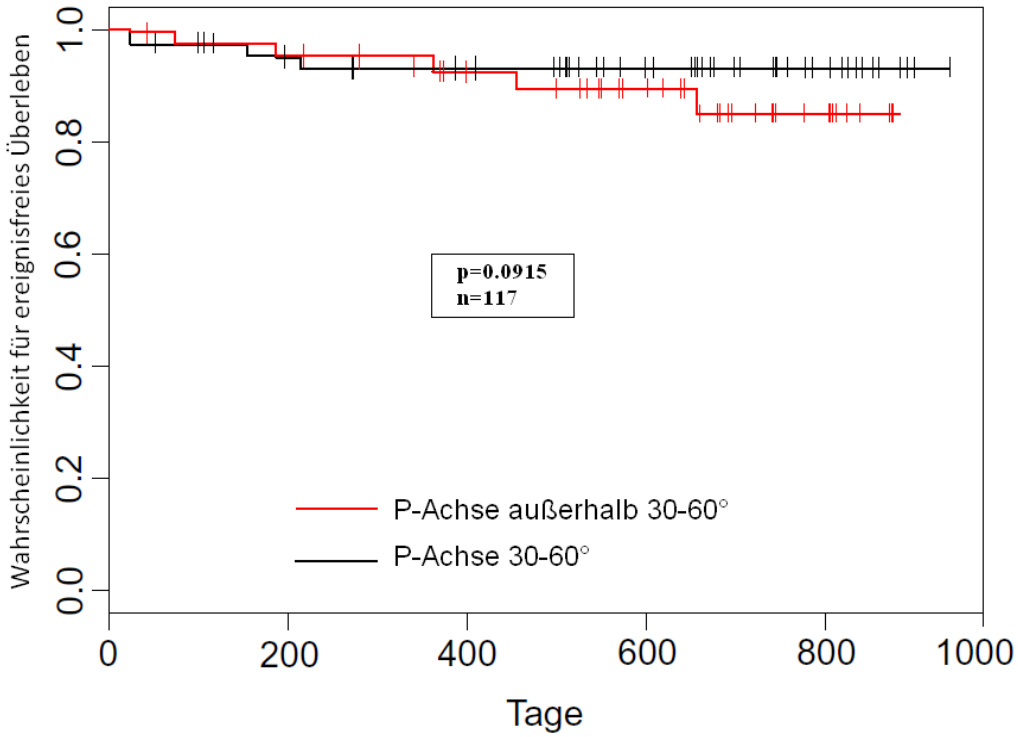


Abb. 21a: Kaplan-Meier-Kurve für P-Achsen-Werte

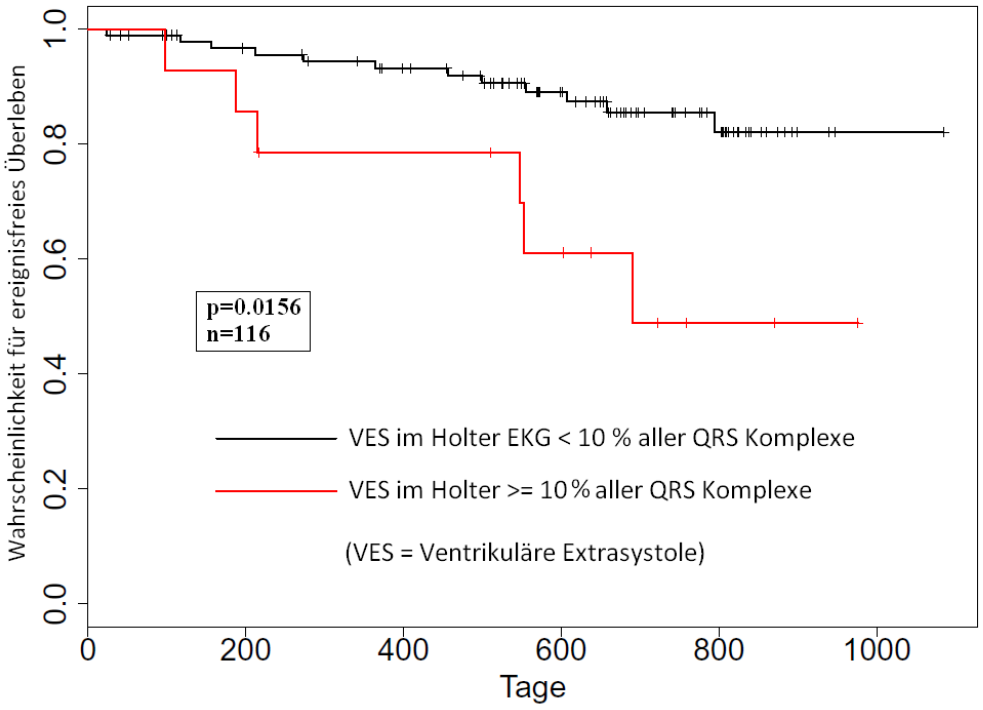


Abb. 21b: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit < oder ≥ 10 % VES-Anteil an allen während des Holter-EKG registrierten QRS-Komplexen

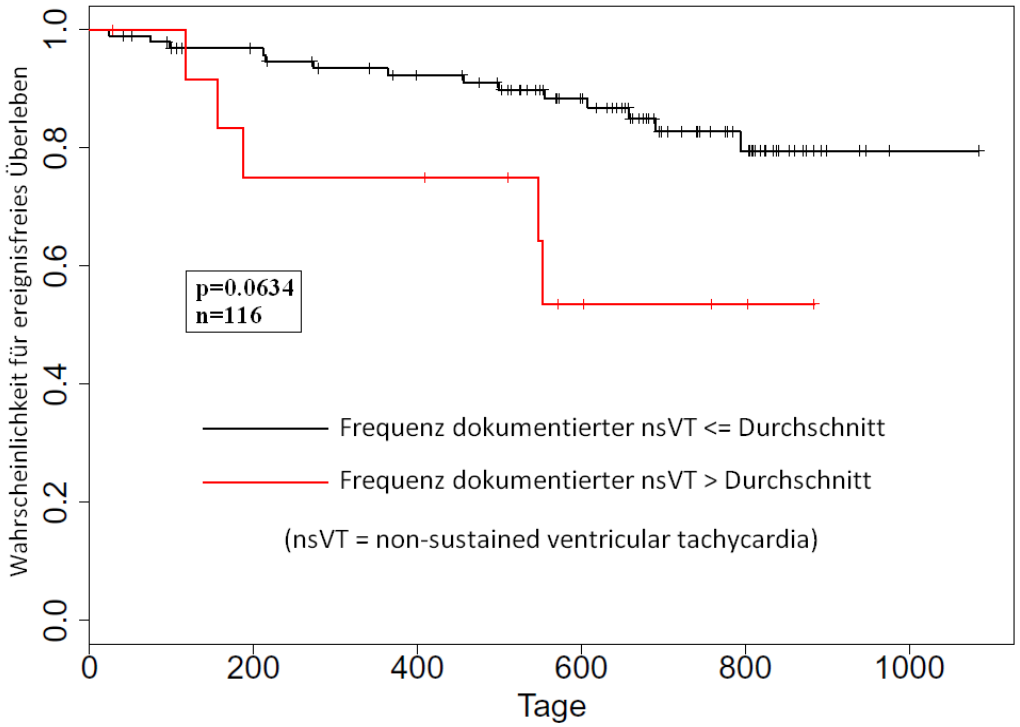


Abb. 21c: Kaplan-Meier-Kurve für die Frequenz im Holter-EKG vorkommender nsVT`s

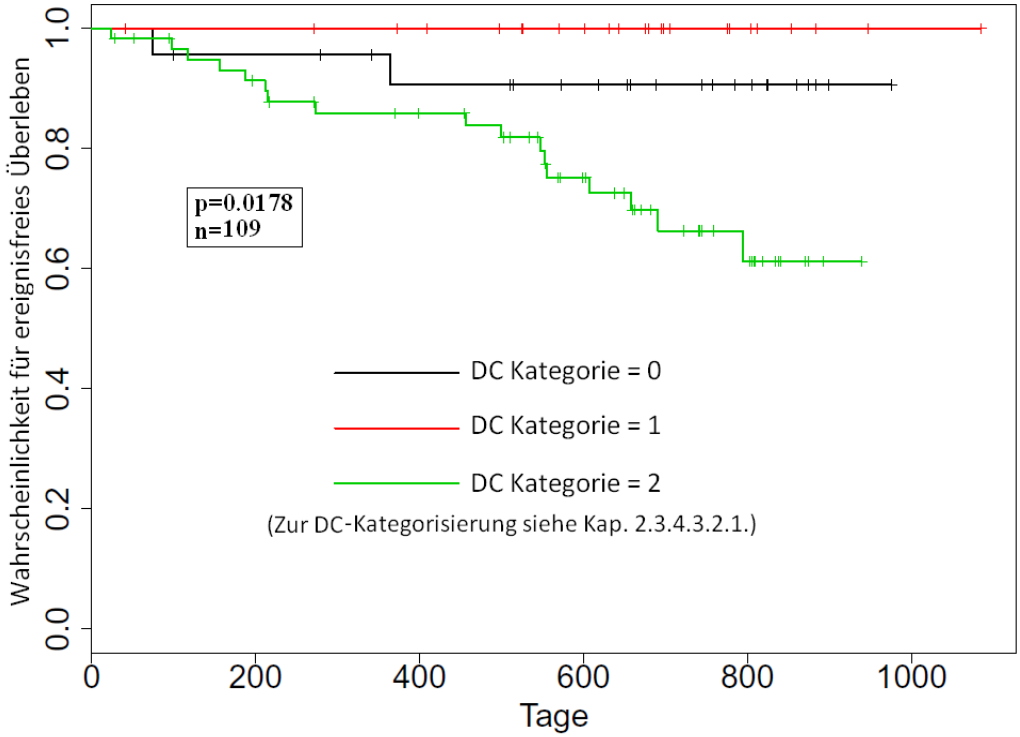


Abb. 21d: Kaplan-Meier-Kurve für die DC-Kategorie

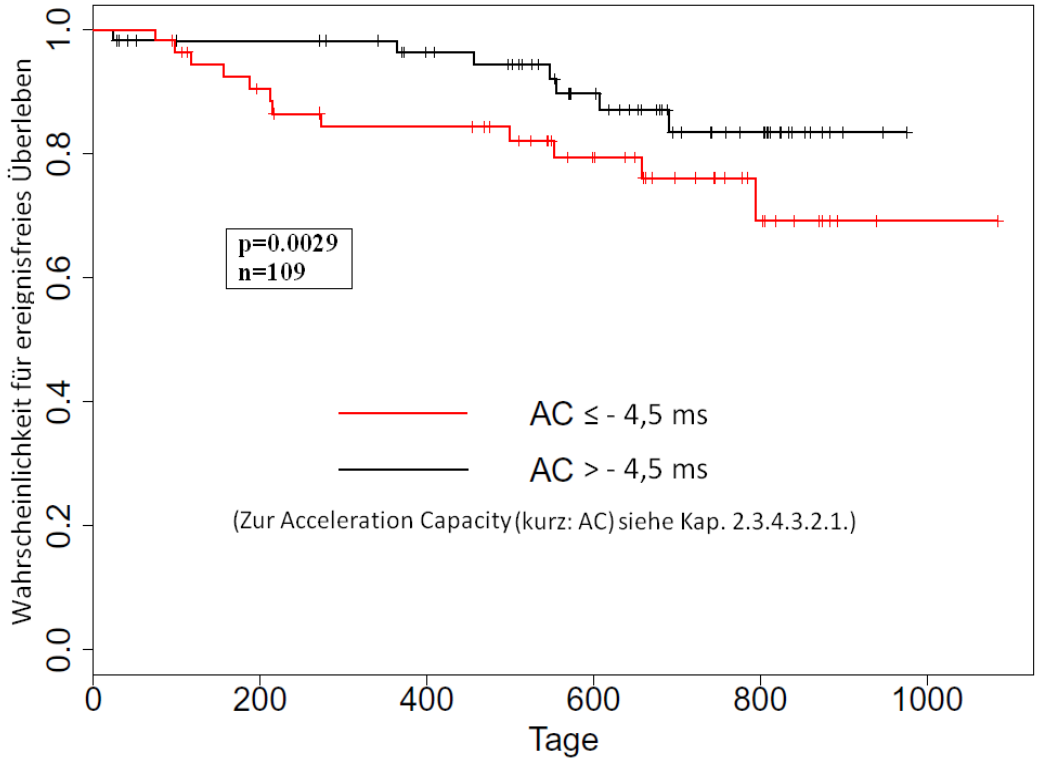


Abb. 21e: Kaplan-Meier-Kurve für die AC

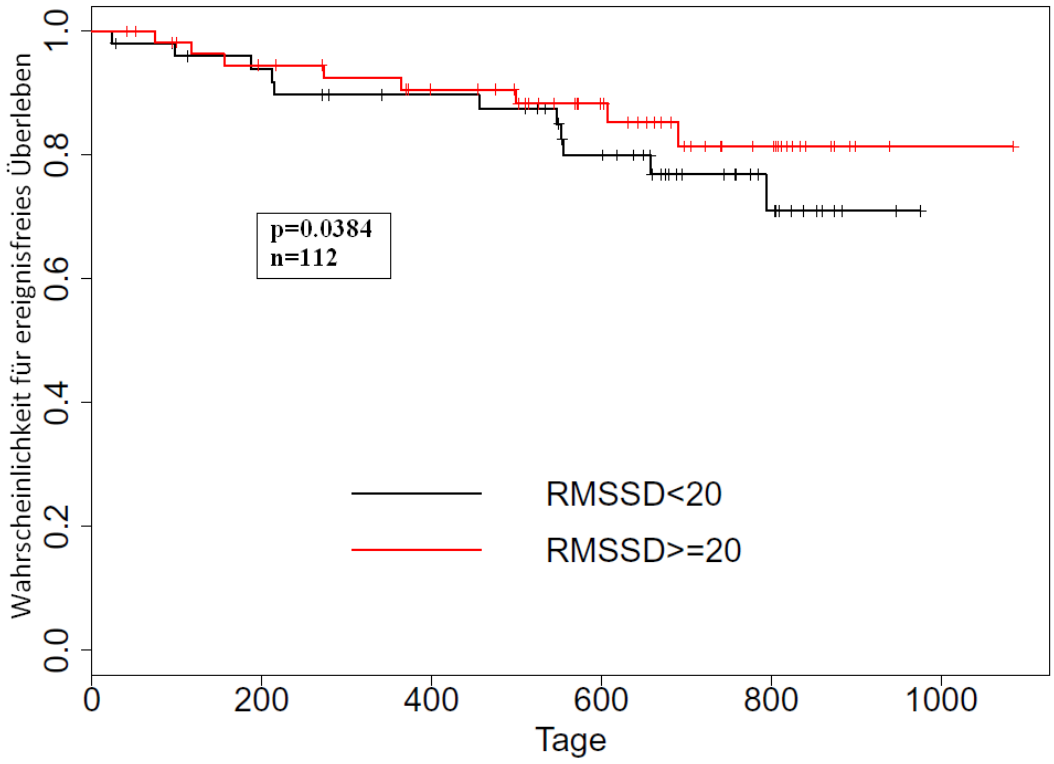


Abb. 21f: Kaplan-Meier-Kurve für RMSSD (siehe Kap. 2.3.3.4.1)

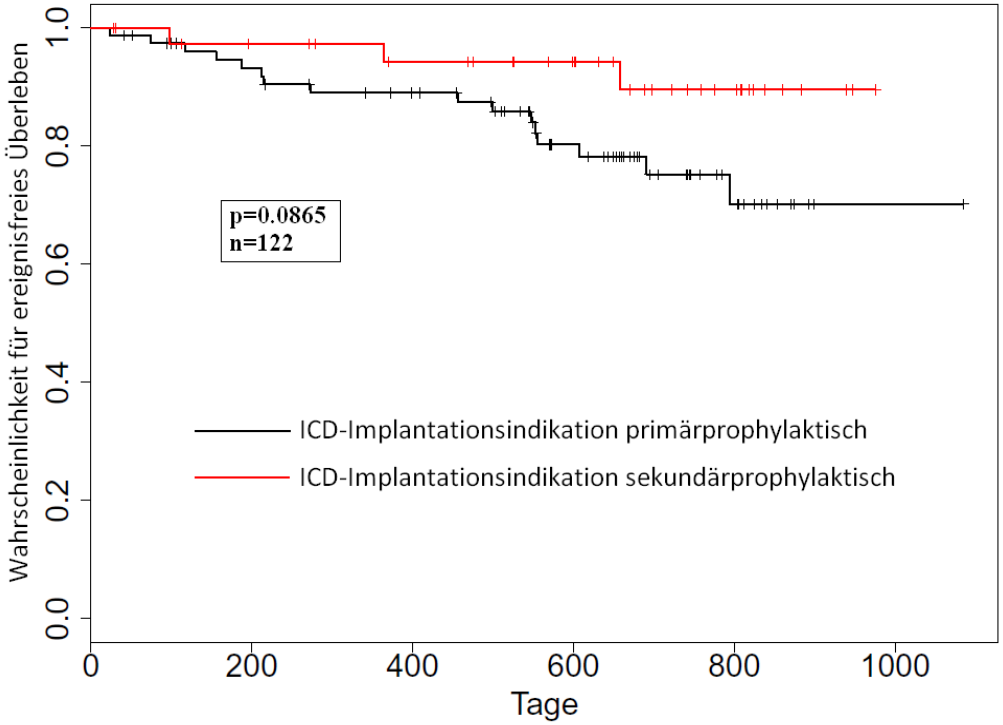


Abb. 21g: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit primär- bzw. sekundärprophylaktischer Implantationsindikation

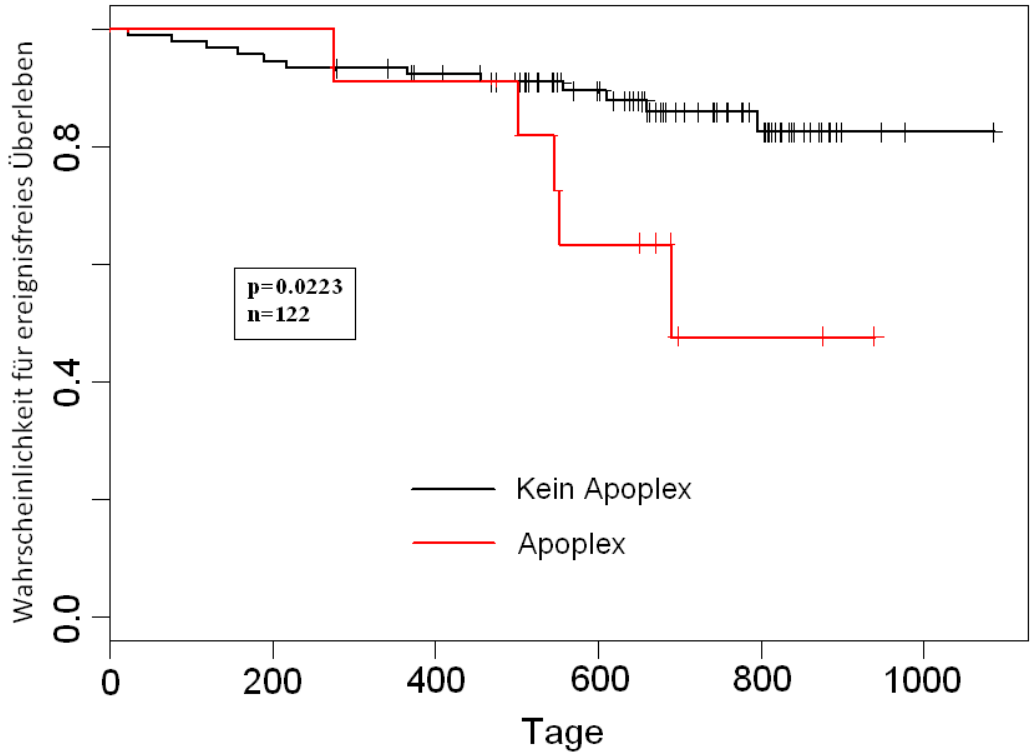


Abb. 21h: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit bzw. ohne Apoplex in der Vorgeschichte

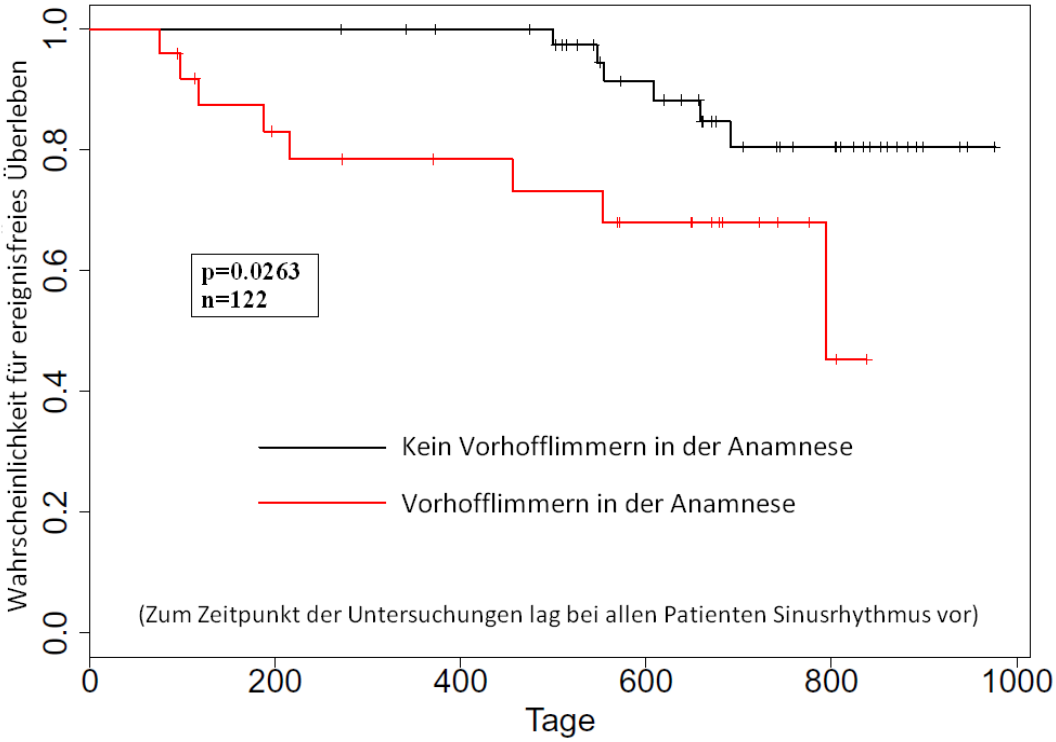


Abb. 21i: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit bzw. ohne Vorhofflimmerepisoden in der Anamnese

3.6 Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression

Alle Parameter, für die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse eine Korrelation ($p \leq 0{,}1$) mit einem der klinischen Endpunkte nachgewiesen wurde, wurden nun einer multivariaten Cox-Regressionsberechnung zugeführt. Die aufgeführten Regressionskoeffizienten sind jeweils um die Einflüsse der anderen in die jeweilige Berechnung aufgenommenen Marker korregiert.

3.6.1 Endpunkt „Mortalität“

Parameter	p-Wert (Tod)	Regressionskoef.
Apoplex	0.0091	3,100
Malignom	0.6300	0.634
VES/24h	0.0360	2,525
HRT-Kategorie	0.2900	1,280
SDNN	0.9200	0,193
Anz. pos. SAECG Marker	0.7800	-0,187

fQRS-Wert	0.0110	-4,661
Furosemid	0.0330	2,203
CRP	0.2000	2,399

Tab. 18: Multivariate Berechnung zum Endpunkt „Mortalität“

Der SAECG Marker fQRS korreliert zwar multivariat signifikant mit Mortalität, doch handelt es sich um eine inverse Korrelation (Regressionskoefizient = -4,661; p = 0.0110). Pathologische Werte würden demnach mit einem erniedrigten Mortalitätsrisiko einhergehen.

3.6.2 Endpunkt „ICD-Schock“

Parameter	p-Wert (Schock)	Regressionkoef.
VES/24h	0.0701	1,291
RMSSD	0.1603	-1,212
Statineinnahme	0.6604	-0,166
VHF (anamnestisch)	Berechnung Ø mögl.	Berechnung Ø mögl.
Rauchen (anamnestisch)	0.0683	0,684

Tab. 19: Multivariate Berechnung zum Endpunkt „ICD-Schock“

In der multivariaten Analyse ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Markern und der Schockhäufigkeit.

3.6.3 Endpunkt „Schockfreies Überleben“

Parameter	p-Wert (Komb.)	Regressionskoef.
VES/24h	0.810	-0,184
nsVT Herzfrequenz	0.081	Berechnung Ø mögl.
RMSSD	0.240	-0,639
AC	0.500	-0,364
DC-Kategorie	0.048	1,336
Apoplex	0.350	0,575
Prim./Sek. Indikation	0.059	-1,489

Tab. 20: Multivariate Berechnung zum Endpunkt „Schockfreies Überleben“

Einziger Marker mit statistisch signifikantem prädiktivem Potential hinsichtlich ereignisfreien Überlebens war die HRT-DC-Kategorie.

4. Diskussion

4.1 Vorwort

Neuere Metaanalysen zur Epidemiologie des Plötzlichen Herztodes belegen, dass in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa jeder Eintausendste betroffen ist, also circa 80000 Menschen pro Jahr einen SCD erleiden. Mit einem Anteil von rund 75 % sind besonders häufig Patienten mit koronarer Herzerkrankung betroffen. Auch Patienten mit dilatativer und hypertropher Kardiomyopathie stellen mit etwa 15 % ein großes Risikokollektiv dar (Greene 1990). Mittlerweile wurde in großen Studien die Überlegenheit der ICD-Therapie gegenüber anderen verfügbaren Therapiekonzepten - auch bei verschiedenen Grunderkrankungen - belegt und diese in der Behandlung gefährdeter Patienten etabliert (Sweeney und Ruskin 1994, Hohnloser et al. 2004, Bardy et al. 2005). Im Gegenzug wurde die rein medikamentöse SCD-Prophylaxe vor dem Hintergrund der Studienergebnisse aus CAST I und II (*cardiac arrhythmia suppression trial*) sukzessive eingeschränkt (Teo et al. 1993).

Bei der Indikationsstellung zur ICD-Implantation, die in Kapitel 1.2. kurz vorgestellt wurde, ist man jedoch bis heute auf relativ unspezifische Risikoprädiktoren angewiesen. Man stützt sich hierbei in einer Vielzahl der Fälle auf eine reduzierte LVEF, von der bekannt ist, dass die Sensitivität hinsichtlich kardialer Mortalität begrenzt ist. Der überwiegende Teil der SCD tritt bei Patienten mit erhaltener LVEF auf (Goldberger et al. 2008).
Zwar konnten große randomisierte Studien wie MADIT oder SCD-HeFT (Moss et al. 2002), beziehungsweise (Bardy et al. 2005) zweifelsfrei die Überlegenheit der ICD-Therapie gegenüber anderen Therapieoptionen belegen und so die Implantationen unter primärprophylaktischen Aspekten weiter etablieren, dennoch wurde deutlich, dass die Mehrzahl der nach derzeitigen Indikationverfahren implantierten ICD-Patienten niemals eine adäquate SCD-Therapie erhalten wird.
Mehrere, in diesem Zusammenhang durchgeführte, Untersuchungen, wie beispielsweise die von Camm et. al., belegten eine verhältnismäßig geringe Risikoreduktion durch primärprophylaktisch implantierte ICD. Er postulierte 2007 eine „*number needed to treat*“ von 11 (bezogen auf ein 2 Jahres *Follow-Up*),

d.h. es mussten in dem von Ihm untersuchten Kollektiv elf ICD implantiert werden, um einen Patienten vor plötzlichem Herztod zu schützen (Camm et al. 2007). Andere Autoren gehen gar von bis zu 18 erforderlichen primärprophylaktischen Implantationen aus.
Es müssen also weitere Anstrengungen unternommen werden, die Effizienz und die Effektivität der nichtinvasiven Risikostratifikationsverfahren weiter zu erhöhen. Diese Arbeit beschäftigte sich daher mit der Synopsis mehrerer vielversprechender Ansätze zur Risikoklassifikation und untersuchte dabei bewusst ein relativ heterogenes Patientenkollektiv.

Neben der LV-Funktion haben bislang mehrere nichtinvasive Risikomarker vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes geliefert. Die vorliegende Studie umfasst daher die wichtigsten Risikomarker und betrachtet diese isoliert, sowie in Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Testverfahren.

4.2 TWA-Studienlage im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit

Die Messung der TWA ist wohl das im Kontext meist beachtete Verfahren.
Bereits 1984 von Adam et. al beschrieben, konnten Rosenbaum et al. im Jahr 1994 einen Zusammenhang mit erhöhter Arrhythmiebereitschaft in der EPU bei Vorliegen eines T-Wellen Alternans nachweisen (Rosenbaum et al. 1994). Es wurde die Induzierbarkeit von Arrhythmien in der Elektropyhysiologischen Untersuchung mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 84% vorhergesagt ($p<0,001$). Patienten mit negativem TWA-Befund blieben während eines *Follow-Up* von 20 Monaten in 95% der Fälle ereignisfrei, während dies nur bei 20% der Patienten mit positivem Testergebnis der Fall war.
Erstmals bestätigt wurden diese Ergbnisse durch die Arbeit von Hohnloser und Mitarbeitern im Jahr 1998. Er konnte bei 95 Überlebenden ventrikulärer Tachyarrhythmien, denen ein ICD implantiert wurde, zeigen, dass nur der TWA-Test hinsichtlich einer Vorhersage adäquater Schockabgaben durch den ICD signifikante Korrelationen liefert ($p=0,0031$). Die Vorhersagbarkeit des ereignisfreien Überlebens war ebenfalls mittels TWA möglich ($p<0,006$) (Hohnloser et al. 1998). Der TWA erwies sich als, den anderen in dieser Studie untersuchten invasiven und nichtinvasiven Parametern (u.A HRV, Baroreflexsensitivität, SAECG,

LVEF, sowie dem Langzeit-EKG), in der prognostischen Signifikanz überlegen. Auch Gold et al. kamen zu diesem Ergebnis (Gold et al. 2000).

Seither haben zahlreiche Untersuchungen zu diesem Zusammenhang stattgefunden. Quintessenz der meisten bisher veröffentlichten Studien ist, dass die Messung des T-Wellen-Alternans als vielversprechendes Verfahren zur Risikostratifikation für maligne Tachyarrhythmien aufzufassen ist. Klingenheben und Mitarbeiter stellten beispielsweise im Jahr 2000 Studienergebnisse vor, nach denen von sieben durchgeführten Testverfahren nur der TWA-Test signifikant mit dem Auftreten von Arrhythmien korrelierte (p=0,0036) (Klingenheben et al. 2000). 2004 erschienen Ergebnisse einer Untersuchung, die Patienten, die den ICD-Prophylaxekriterien nach MADIT II (Moss et al. 1999) entsprachen, einschloss und die Aussagekraft des TWA mit der einer verlängerten QRS-Dauer (>120 ms), abgeleitet aus einem 12-Kanal-EKG, verglich. Das *Hazard Ratio* für 2-jahres Mortalität war bei positivem TWA mit 4.8 (P=0.020) gegenüber 1.5 (P=0.367) bei verlängerter QRS-Dauer signifikant erhöht. Demgegenüber war bei negativem TWA-Test die Sterblichkeitsrate mit 3,8 %, gegenüber 12,0 % bei schmalem QRS-Komplex (<120 ms) signifikant niedriger (Bloomfield et al. 2004). Allerdings publizierten Rashba und Mitarbeiter im Jahr 2002 eine Arbeit über die Beeinflussung der TWA durch verlängerte QRS-Dauer. Es wurde postuliert, dass die Ergebnisse der TWA-Messung durch verlängerte QRS-Dauer beeinflusst werden und diese daher in diesen Fällen keinen zusätzlichen Nutzen bei der Prognoseabschätzung liefern (Rashba et al. 2002c).

Wie bereits erwähnt, gab es schon in der Vergangenheit Bemühungen, die Aussagekraft einzelner nichtinvasiver Risikomarker durch Kombination mehrerer Verfahren zu erhöhen. Eine solche Studie kam im Jahr 2000 von Ikeda und Mitarbeitern. Es wurde untersucht, ob sich die Aussagekraft des TWA durch Kombination mit Spätpotentialmarkern und der LVEF steigern lässt. Die von Ikeda veröffentlichen Ergebnisse gehen von einer TWA Sensitivität von 93 % und einem negativ prädiktiven Wert von beachtlichen 98 % aus. Der positiv prädiktive Wert des Tests ist mit 28 % allerdings deutlich niedriger angegeben. Durch eine Kombination von TWA mit den Ergebnissen der Spätpotentialmessung konnte Ikeda den positiv prädiktiven Wert auf 50 % steigern (Ikeda et al. 2000). Eine 2009 erschienene Metaanalyse der zur prognostischen Relevanz des TWA veröffentlichten Studien geht von einem relativen Risiko für Mortalität und antiarrhythmischer Er-

eignisse von 2,7 (95 % Konfidenzintervall) bei positivem TWA-Ergebnis aus. Ähnliche Ergebnisse lieferte ein Vergleich zwischen „negativ“ und „nicht negativ“ *gegradeten* Testergebnissen (Avoort et al. 2009). Die prognostische Signifikanz des T-Wellen Alternans hinsichtlich Gesamt- und arrhythmogener Sterblichkeit erschien bislang als gesichert.
Chow et al. untersuchen daher im Jahr 2008 die Prognose von, nach MADIT-II-Kriterien (Moss et al. 2005) implantierten, ICD-Patienten hinsichtlich SCD in Abhängigkeit vom TWA-Befund. Sie zeigten, dass in dem von ihnen untersuchten Kollektiv durch positive TWA-Tests kein erhöhtes SCD-Risiko ableitbar war (Chow et al. 2008).

Die Ergebnisse dieser Studien sind allerdings vor dem Hintergrund der Tatsache zu werten, dass die meisten Untersuchungen relativ umschriebene, stark selektierte Patientenkollektive beobachteten. Diese setzen sich zudem meist aus Patienten mit koronarer Herzerkrankung zusammen. Viele betrachten sogar nur Patienten nach Myokardinfarkt. Zu bedenken ist hierbei auch, dass die Myokardischämie einen wichtigen Trigger bei der Entstehung von T-Wellen Alternans darstellt. Nearing und Mitarbeiter wiesen in der ischämischen Randzone besonders hohe Alternans-Amplituden nach (Nearing et al. 1994).

Untersuchungen für andere Patientenkollektive fanden bisher nur in deutlich geringem Umfang statt und lieferten teilweise widersprüchliche Erkenntnisse. Aussagen zu nichtischämischen Grunderkrankungen trifft beispielsweise Salerno-Uriarte in seiner 2007 veröffentlichten Abhandlung zu den Ergebnissen der ALPHA-Studie. Es wurde bei 446 Patienten mit nichtischämischer Herzinsuffizienz entsprechend NYHA II/III und einer LVEF $\leq$ 40 % ebenfalls das prädiktive Potential des TWA überprüft. Bei 65 % der Patienten zeigten sich auffällige TWA-Ergebnisse. Diese gingen mit einem 4-fach erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien und SCD einher (Salerno-Uriarte et al. 2007).
Adachi et. al untersuchten 1999 die Anwendbarkeit des TWA auf Patientenkollektive mit DCM und konnten bei 58 Patienten einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positivem TWA und erhöhtem Risiko für ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern nachweisen ($p<0,001$). Während für SAECG sowie für eine verlängerte QT-Zeit kein Zusammenhang hergestellt werden konnte. Adachi

gab die Sensitivität des TWA-Tests mit 88%, die Spezifität mit 72%, und den positiv prädiktiven Wert bei 77 % an (Adachi et al. 1999).
Hohnloser et al., der sich bereits mit dem TWA-Prädiktionspotential bei ICM- Patienten befasst hatte, stellte 2003 Ergebnisse einer Untersuchung vor, bei der 137, teilweise ICD-versorgte Patienten (37 %) sowie DCM-Patienten hinsichtlich des Auftretens von TWA und einem damit verbundenen erhöhten Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien, untersucht wurden. Diese Untersuchung schloss beispielsweise auch die LVEF, die Herzfrequenzvariabilität und das SAECG ein. Hohnloser verwendete ebenfalls eine multivariate Cox-Regression und stellte heraus, dass von den getesteten Verfahren nur der TWA-Test ein signifikanter Prädiktor ventrikulärer Tachyarrhythmien ist (Hohnloser et al. 2003b). Kitmura et al. hatten dem TWA, und speziell einer Onset-HR von ≤ 100 bpm, bereits ein Jahr zuvor bescheinigt, dass ein Zusammenhang mit einer erhöhten Ereignisrate besteht (Kitamura et al. 2002).
Doch nicht alle Untersuchungen an DCM-Kollektiven kommen zu diesem Schluss. Grimm et al. zeigten an einem Kollektiv, welches sich aus 343 DCM Patienten zusammensetzte, dass zwar eine reduzierte LVEF und das Fehlen einer medikamentösen ß-Blockade, jedoch offenbar nicht positives TWA in der Lage ist ein Hochrisikokollektiv zu beschreiben (Grimm et al. 2003c).

Auch wurde bereits die Anwendbarkeit der TWA-Ergebnisse auf Patientenkollektive mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie untersucht. Momiyama und Mitarbeiter veröffentlichten 1997 Ergebnisse einer Studie die 23 HOCM-Patienten mit Arrhythmien in der Vorgeschichte einschloss. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen positivem T-Wellen-Alternans und entsprechender Arrythmieanamnese hergestellt werden ($p<0,025$) (Momiyama et al. 1997).
Es gibt jedoch offenbar auch Grunderkrankungen auf die diese Ergebnisse nicht anwendbar sind. So veröffentlichte Kirchhof samt Mitarbeitern 2004 eine Abhandlung zur prognostischen Signifikanz des TWA bei Brugada-Syndrom. Es wurden neun, in der EPU induzierbare, Brugada-Patienten mit einer Vergleichskohorte von sieben gesunden Patienten verglichen. Es konnte kein Zusammenhang zischen positivem TWA und erhöhtem Arrhythmierisiko hergestellt werden. Allerdings hatte keiner der Brugada-Patienten einen positiven TWA-Befund (Kirchhof et al. 2004). Ob sich hier lediglich die sehr überschaubare Kohorten-

größe oder die, bei Brugada-Patienten besondere, Pathophysiologie auswirkt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Auch an DCM-Kollektiven durchgeführte Untersuchungen kamen bereits zu Ergebnissen, die den TWA-Test nicht als geeignet ansahen, bei der Risikostratifikation von Nutzen sein zu können.
Grimm et al. befanden zwar die LVEF und das Fehlen einer medikamentösen ß-Blockade als bedeutende Risikomarker bei DCM-Patienten. SAECG, HRV, und TWA schienen in diesem Kollektiv allerdings keinen zusätzlichen Nutzen bei der Prognosefindung zu haben (Grimm et al. 2003b).

Die vorgenannten Studienergebnisse, die überwiegend Aussagen zum prognostischen Wert pathologischer TWA Ergebnisse bei ICM-Kollektiven treffen, ließen auch für die vorliegende Studie signifikante Zusammenhänge erwarten. Besonders wenn man bedenkt, dass das untersuchte Kollektiv im vorliegenden Fall überwiegend aus ICM-Patienten bestand.
Umso mehr überrascht, dass keiner der untersuchten TWA-Parameter mit den untersuchten Endpunkten korrelierte.
Die TWA-Testungen der vorliegenden Studie erbrachten bei 33 Patienten (33 %) ein positives Ergebnis. Während eines *Follow-Up* von 592 (± 240) Tagen verstarben insgesamt 11 Patienten (9 %). Dies entspricht einer jährlichen Mortalität von 6,8 %. Nur einer der verstorbenen Patienten hatte ein positives TWA-Ergebnis. In 3 Fällen lag ein unbestimmtes Ergebnis vor. Demgegenüber war bei 3 Verstorbenen kein TWA nachweisbar. 4 der verstorbenen Patienten hatten zuvor keinem TWA-Test unterzogen werden können.

Bei insgesamt 10 Patienten (8,2 %) wurde eine adäquate Schockabgabe durch den ICD registriert. Dies entspricht einem jährlichen Schockrisiko von 6,2 %.
Von den Patienten mit dokumentierter ICD-Entladung hatten 3 einen positiven, 3 einen negativen, einer einen unbestimmten und einer einen, nach B-Kriterien negativen, TWA-Test. Zusammen ergibt sich eine jährliche Ereignisrate von 10,2 %. Die univariate Cox-Regression, in die alle, im Rahmen der TWA-Messung erhobenen, Parameter einflossen, zeigte lediglich für die maximale negative HR und die bei der Ergometrie maximal erreichte Leistung einen Zusammenhang mit dem Endpunkt „Mortalität“ ($p<0,1$).

4.2.1 Implikationen aus methodischen Aspekten

Besondere Bedeutung bei der Durchführung der TWA-Messung kommt der Wahl des Stimulationsverfahrens zu. Da TWA häufig nur bei erhöhten Herzfrequenzen nachweisbar ist und frühe Studien (siehe Rosenbaum et. al 1994) den Weg der atrialen Stimulation im Rahmen der EPU beschritten, war die Messung der TWA zunächst invasiv und aufwändig. Um Abhilfe zu schaffen, wurden Verfahren zur nichtinvasiven Anhebung der Herzfrequenz etabliert.
Daraus resultierte die Frage, ob die so erzielten Messergebnisse mit denen der invasiven Herzfrequenzerhöhung vergleichbar sind. Besonders den Einfluss der Störsignale bei Fahrrad- oder Laufbandergometrie galt es zu klären. Durch die Verwendung spezieller multisegment Hi-Res Elektroden, Software zur Lärmpegel-Reduktion und der Spektral-Analyse konnten diese Einflüsse soweit eliminiert werden, dass die Ergebnisse der Tests unter den verschiedenen Bedingungen vergleichbar sind. Hohnloser et. al. konnten 1997 zeigen,
dass die TWA-Messergebisse nach invasiver und nichtinvasiver Herzfrequenzbeschleunigung mittels Ergometrie grundsätzlich als äquivalent aufgefasst werden können (Hohnloser et al. 1997). Diese Erkenntnis wurde auch durch die Ergebnisse der Untersuchung von Ritvo et al. gestützt (Ritvo et al. 2000). In besonderen Fällen, in denen eine Fahrrad- oder Laufbandergometrie nicht möglich ist, kann daher sowohl auf atriale als auch auf biventrikuläre Stimulation zurückgegriffen werden. Vermieden werden sollte allerdings eine rein rechtsventrikuläre Stimulation (Ehrlich et al. 2008).
In der vorliegenden Studie wurde versucht, wenn möglich die, den physiologischen Abläufen am ehesten entsprechende, Fahrradergometrie einzusetzen, da Erkenntnisse darüber vorliegen, dass sich unter diesen Testbedingungen die Güte der Testergebnisse erhöhen lässt (Rashba et al. 2002b).

So wurde die erforderliche Herzfrequenzsteigerung bei 69 der 100 Patienten durch Fahrradergometrie erzielt. Dabei wurden im Mittel 76 (± 29,6) Watt geleistet und eine Herzfrequenz von durchschnittlich 113 (± 18,4) bpm erreicht. In 26 Fällen kam atriales *Pacing* zum Einsatz und bei (n=) 5 Patienten wurde biventrikulär stimuliert. Bei 3 Patienten konnte mittels Fahrradergometrie keine ausreichende Herzfrequenz erzielt werden. Gründe hierfür waren stark reduzierte Belastbarkeit, eine Therapie mit ß-Blockern oder das vorzeitige Erreichen anderer Abbruchkrite-

rien. Auf diese Weise konnten 84 (84 %) interpretierbare Ergebnisse erzielt werden. In 16 Fällen war der Test als „unbestimmt“ zu werten (insgesamt 16 %: davon 9 % Bad Beats, 2 % Störsignale und 2 % Respiration). Es stellt sich die Frage, inwieweit sich durch eine Reduktion des Anteils unbestimmter Testergebnisse eine Verbesserung der Testsignifikanz erzielen ließe. Zunächst ist zu bemerken, dass der Untersucher in der überwiegenden Zahl der Fälle während der TWA-Messung keinen Einfluss auf Störgrößen, wie beispielsweise den Anteil ventrikulärer Extrasystolen oder die respiratorische Reaktion des Patienten hat. Lediglich in der bestmöglichen Reduktion des *Noise Levels* liegt ein gewisser Spielraum. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie lediglich 2 % der Testergebnisse aufgrund von Störsignalen als unbestimmt zu werten waren, ist davon auszugehen, dass sich durch weitere Prozessoptimierung keine wesentliche Steigerung der Ergebnisqualität erzielen ließe. Auch muss beachtet werden, dass Kaufmann und Mitarbeiter 2006 auch für „unbestimmte“ Testergebnisse einen signifikanten Zusammenhang mit erhöhtem Arrhythmierisiko nachweisen konnte. Dies gilt zumindest für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (Kaufman et al. 2006).

Da dies immerhin für 86 Patienten (70 %) der vorliegenden Studie zutrifft, kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil „unbestimmter“ Testergebnisse keinen Einfluss auf die Testsignifikanz der Untersuchung hat.

Überdies wurde durch das *Grading* in „negative“ und „nicht negative“ Testergbnisse („unbestimmte“ sind in letzteren enthalten) der Einfluss weiter reduziert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der bei der Betrachtung der Testergebnisse Beachtung finden muss, ist der Anteil an Patienten im Kollektiv, die Medikamente einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Ergebnisse der jeweiligen Testverfahren ausüben. Man weiß, dass das Auftreten von TWA vom Vorhandensein bestimmter herzwirksamer Medikamente beeinflusst wird. Dies gilt besonders für ß-Blocker (Klingenheben et al. 2001).

Neueren Studien zufolge ist unter antiadrenerger Medikation die Amplitude des TWA eklatant verkleinert. Nieminen und Verrier gehen davon aus, dass beispielsweise durch Metoprolol die TWA Amplitude um bis zu 35 % verringert wird. Sotalol wird ein noch stärkerer Einfluss bescheinigt (Nieminen und Verrier

2010). Bei Rashba et al. reduzierte sich unter ß-Blockade der Anteil positiver TWA von 71 % auf 35 % (Rashba et al. 2002a).

Einen scheinbar ebensogroßen Einfluss auf das Phänomen der TWA hat das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron. Es ist offenbar in der Lage TWA sowohl zu verstärken, als auch zu verschleiern (Tomcsányi et al. 2002) (Groh et al. 1999). Von Flecainid weiß man, dass es die Anfälligkeit für TWA erhöhen kann (Tachibana et al. 1999). AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer sind
aufgrund ihrer kardioprotektiven Wirkung, die sekundär zu falsch-negativen Messergebnissen führen kann, bei der Beurteilung der TWA-Ergebnisse ebenfalls zu berücksichtigen (Groh et al. 1999).

Optimalerweise sollten also alle Untersuchungen in Abwesenheit jeglicher kardialen Medikation erfolgen. Da dies schwerlich möglich ist, die Patienten einem erhöhten Risiko aussetzt und überdies nicht die tatsächlichen Bedingungen abgebildet, denen ICD-Patienten, die auch nach der Implantation eines Gerätes höchstwahrscheinlich zeitlebens auf die Einnahme kardioprotektiver Medikamente angewiesen sein werden, ausgesetzt sind, erscheint die Durchführung der Tests auch unter fortlaufender Medikation sinnvoll.
Alle Patienten in dieser Studie haben ihre Dauermedikation unverändert weiter eingenommen.
Da ein großer Teil der Patienten auf eine Herzinsuffizienzmedikation angewiesen war, waren entsprechende Präparate häufig vertreten. 84 % der Patienten nahmen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten sowie ß-Blocker ein. Immerhin 21 % nahmen Amiodaron oder Flecainid ein.

Hohnloser und Mitarbeiter postulierten in einer Metaanalyse zweier Studien, die Myokardinfarktpatienten und ICM-Patienten jeweils mit reduzierter LVEF einschlossen, dass ein positiver TWA künftige arrhythmische Ereignisse vorhersagen könne (relatives Risiko 5,5 bei positivem Test) (Hohnloser et al. 2003a). Allerdings nahmen nur 13 % der untersuchten Infarktpatienten beziehungsweise 45 % der ICM-Patienten ß-Blocker ein (Jauhar et al. 2003). Demgegenüber war dies in der vorliegenden Studie in 84 % der Fall.

Da sie davon ausgingen, dass unter Einnahme eines ß-Blockers die erforderliche Herzfrequenz nicht erreichbar sein würde, pausierten Gold et al. entsprechende Medikamente 24 Stunden vor der Ergometrie (Gold et al. 2000). Darauf wurde in dieser Studie verzichtet. Es nahmen tatsächlich alle 3 Patienten, die die erforderliche Frequenz von ≥ 105 bpm während der Ergometrie nicht erreichten, ß-Blocker ein. Es ist also davon auszugehen, dass sich der Anteil unbestimmter Testergebnisse möglicherweise durch Absetzen des ß-Blockers weiter senken ließe. Doch ließen sich so, wie bereits erwähnt, nicht die tatsächlichen Bedingungen abbilden, denen ICD-Patienten, die auch nach der Implantation eines Gerätes höchstwahrscheinlich zeitlebens auf die Einnahme kardioprotektiver Medikamente wie ß-Blocker angewiesen sein werden, ausgesetzt sind. Zusammenfassend kann bemerkt werden, dass als wahrscheinlich anzusehen ist, dass der im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit 33 % relativ niedrige Anteil positiver TWA-Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit auf den hohen Anteil kardioprotektiv behandelter Patienten zurückzuführen ist. Wenn also Autoren wie Ikeda et al., die Kollektive untersuchten, von denen in diesem Fall lediglich 31 % der Patienten ß-Blocker einnahmen, in Ihren Untersuchungen zu dem Schluss kommen, dass TWA ein belastbarer Risikomarker sei, dann ist zu bedenken, dass sich ein dahingehender Unterschied im Studienprotokoll gleich in mehrfacher Hinsicht auswirkt. Zum einen führt diese Tatsache wahrscheinlich dazu, dass die Zahl der positiven Testergebnisse ansteigt und zum anderen kann davon ausgegangen werden, dass das Fehlen einer medikamentösen ß-Blockade zu einer erhöhten Ereignisrate im *Follow-Up* führt (Grimm et al. 2003c). Eine endgültige Beurteilung der Beinflussung der antiadrenergen Therapie auf den TWA-Befund steht derzeit noch aus. So ist nicht abschließend geklärt, ob es sich um direkte Modulation der Pathophysiologie des TWA handelt oder ob alleine die herzentlastende Wirkung die Beeinflussung herbeiführt.

4.3 Holter-EKG

Unter Normalbedingungen ist bei Gesunden eine stetige Verschiebung der R-R-Intervalllänge zu beobachten. Besonders chronisch erhöhter sympathischer und verringerter parasympathischer Tonus aufgrund struktureller Herzerkrankungen führen durch Fehlen der autonomen Frequenzmodulation des Herzens zu einer Einschränkung des Frequenzspektrums (Hohnloser und Klingenheben 1996, Lombardi et al. 1996). Dies wird mit steigender Anfälligkeit für SCD und ventrikuläre Tachyarrythmien in Verbindung gebracht (Cripps et al. 1991, Lahiri et al. 2008).

Objektivieren lassen sich derartige Vorgänge am besten durch Betrachtung eines längeren Zeitraumes, der den autonomen Tonus während verschiedener Aktivitätsgrade abbildet. Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer betrug in dieser Studie 20,3 Stunden (± 4,7). Damit ist die, nach wissenschaftlichen Erkenntnissen wünschenswerte, Aufzeichnungsdauer von mindestens achtzehn Stunden (Malik 1996) erreicht. Das Frequenzspektrum wurde dabei durch Bestimmung der minimalen und maximalen Herzfrequenz, sowie durch Ermittlung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter (SDNN, RMSSD, LF/HF) und der Herzfrequenzturbulenzparameter (AC, DC, TO und TS) charakterisiert.

Datengrundlage zur Ermittlung der HRT- und HRV-Parameter ist die aus dem 24-Stunden-Langzeit-EKG berechnete R-R-Intervalllänge.

Um eine hohe Qualität der ermittelten Parameter sicherzustellen, sollte das Verhältnis von Signal zu Störsignal in der Aufzeichnung zumindest eine sichere R-Registrierung durch die Analysesoftware zulassen. Außerdem muss bei der Auswertung der Daten darauf geachtet werden, dass zur Zeit der Aufzeichnung Sinusrhythmus besteht, da sonst keine belastbare Aussage über R-R Intervalllängen möglich ist. Nur sogenannte *normal-to-normal* (kurz: NN) Intervalle dürfen zur Berechnung herangezogen werden. Aus einer möglichst langen Sequenz von NN-Intervallen können anschließend die gewünschten Marker ermittelt werden. Auf den Anteil von Vorhofflimmerepisoden oder das Störsignallevel hat der Untersucher nachvollziehbarerweise keinen Einfluss. Daher wurde bei der anschließenden Datenauswertung präzise darauf geachtet, den Einfluss derartiger Störfaktoren mithilfe der Software zu minimieren. Schon bei der Datenaufzeichnung wurde im Sinne optimaler Signalqualität ein hochauflösendes 12-bit-System der Firma Del Mar Reynolds Medical (Herfort, U.K.) verwendet.

Ziel war es ein optimalerweise 24 stündiges Aufzeichnungsintervall vor der ICD-Implantation zu erfassen, das den autonomen Tonus während verschiedener Aktivitätsgrade im Tagesverlauf abbildet. Da sich die Patienten in der überwiegenden Zahl der Fälle zu dieser Zeit in stationärer Behandlung befanden, sei angemerkt, dass dies sicher nur mit Einschränkungen gelungen ist. Direkt erfasst wurden sowohl Parameter, welche die Frequenzbreite erfassen (min./max. HF), als auch solche, die selbst Arrhythmieformen darstellen (VES/SVES, nsVT).
Für eine erhöhte Ruheherzfrequenz gilt eine Assoziation mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität seit langem als erwiesen (Filipovský et al. 1992). Die 2000 publizierte CORDIS-Studie belegte, dass eine von 70 bpm auf 90 bpm erhöhte Ruhe-HF sowohl mit kardiovaskulärer Mortalität, als auch mit Mortalität hochsignifikant korreliert (Kristal-Boneh et al. 2000). Copie et al. benannten eine erhöhte Ruheherzfrequenz gar als Risikomarker, der mit dem prognostischen Gehalt von LVEF und HRV konkurrieren könne (Copie et al. 1996). In der vorliegenden Studie lag die Ruhe-HF bei lediglich 3 Patienten bei ≥ 90 bpm und korrelierte mit keinem der festgelegten Endpunkte (p=ns).

Das Langzeit-EKG kann zwar alle VES und SVES sicher identifizieren, man weiß jedoch, dass die Reproduzierbarkeit dieser Methode hinsichtlich dieser Parameter eingeschränkt ist (Crawford et al. 1999).
Bereits 1976 erkannten Matta et al., dass experimentelle Erregung des Ganglion stellatum und vagale Stimulaton auf der einen, sowie medikamentöse ß-Blockade auf der anderen Seite, vergleichbare Veränderungen der VES- und VT-Induktionsschwellen hervorriefen. Aus diesen Beobachtungen deuteten sie, dass beide Phänomene eine elektrophysiologische Basis teilen und dass daher erhöhte individuelle VES-Inzidenz ein Indikator für gesteigerte VT-Vulnerabilität sein kann (Matta et al. 1976).
Aus Untersuchungen an post-Infarkt Patienten ist schon lange bekannt, dass > 10 VES pro Stunde mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert sind (Kotler et al. 1973) (Osterhues und Hombach 2001). Andere Studien legten, bei prinzipiell gleichem Ergebnis, ihren *Cut-Off* bei > 100 VES/Stunde fest (Kanovsky et al. 1984). In dieser Untersuchung wurde mit einem *Cut-Off* von > 10 Prozent VES gerechnet. Und auch hier zeigte sich die Anzahl der VES univariat mit allen Endpunkten assozi-

iert. Multivariat bestand immerhin hinsichtlich Mortalität und adäquaten Schockabgaben ein signifikanter Zusammenhang.

Für das Vorliegen von nsVT wurden bisher sehr widersprüchliche Ergebnisse publiziert. Teerlinks Untersuchungen an 1080 Patienten mit NYHA-Klasse III/IV und einer LVEF ≤ 35% aus dem Jahr 2002 erbrachten beispielsweise keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen nsVT und erhöhtem SCD-Risiko (Teerlink et al. 2000).

Buxton et al. untersuchte 674 MUSTT-Patienten ohne antiarrhythmische Therapie und stellte einen Zusammenhang zwischen nsVT (ohne zeitlichen Zusammenhang zur Bypass-Operation) und dem arrhythmogenen Tod her (Buxton et al. 2007). Bei der Vorhersage kardialer Ereignisse bescheinigen Crawford und Bernstein einer erhöhten Anzahl an VES zwar einen mit 10-15 % schlechten positiven Vorhersagewert, jedoch schätzen sie den negativen Vorhersagewert mit mindestens 90 % sehr hoch ein (Crawford et al. 1999).

Zur prognostischen Signifikanz der o.g. Marker bei ICM-Patienten gibt es also zahlreiche Untersuchungen mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Die Aussagekraft dieser Parameter bei nichtischämischen Grunderkrankungen ist weit weniger erforscht.

Für das Kollektiv dieser Studie lässt sich für die Anzahl der VES im LZ-EKG in der univariaten Berechnung ein signifikanter Zusammenhang zu „Mortalität“ (p=0.0915), zu adäquaten Schockabgaben (p=0.0780) und zum Endpunkt „Schockfreies Überleben“ (p=0.0156) herstellen. Die Anzahl der VES im Holter-EKG korrelierte überdies in der multivariaten Berechnung mit dem Auftreten von ICD-Schocks und Mortalität (p= 0.070 bzw. p=0.0360).

Auch für nsVT liegen Daten vor, die deren Auftreten sowohl bei ICM - als auch bei DCM-Patienten zum einen mit erhöhtem Arrhythmierisiko (Iacoviello et al. 2007) und zum anderen mit erhöhtem SCD-Risiko (Doval et al. 1996) in Zusammenhang bringen. Bemerkenswert ist, dass in der univariaten Analyse dieser Studie zwar nicht das Auftreten von nsVT an sich korreliert, dass jedoch im Falle vorhandener nsVT die Anzahl der Schläge signifikant mit dem Endpunkt „Schockfreies Überleben“ korreliert (p=0,0634). Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass dieser Marker ein Zeichen für die Stabilität der zugrundeliegenden Reentry-Kreisläufe darstellt. Monserrat postulierte für HOCM-Patienten, dass zwar

nsVT an sich, nicht jedoch wie in diesem Fall die Zahl der Schläge, das Risiko beschreiben (Monserrat et al. 2003).

4.3.1 HRV

Die Erfassung der HRV erfolgte softwaregestützt nach Auswertung des Langzeit-EKG und Generierung eines R-R-Tachogramms. Die Identifikation und Suppression, wenn möglich, aller Extrasystolen vor der Verwertung des R-R-Tachogramms ist notwendig, da zur Analyse der HRV nur Intervalle zwischen regulären Herzaktionen herangezogen werden können. Messungen zwischen regulären R-Zacken und Extrasystolen würden das Messergebnis verfälschen.
Das prognostische Potential sowohl der frequenz- als auch der zeitbezogenen HRV-Parameter war bereits Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Abhandlungen. Kleiger et al. errechneten bereits 1987 für Patienten mit erniedrigten zeitbezogenen HRV-Parametern ein relatives Mortalitätsrisiko von 5 (Kleiger et al. 1987).
Die ATRAMI-Studie, eine bekannte, bereits 1998 puplizierte Studie zur Rolle des autonomen Tonus als Risikomarker in der Post-Myokardinfarkt-Phase ging nach multivariater Cox-Regression davon aus, dass SDNN-Werte < 70 ms mit einem signifikant erhöhten Risiko kardialer Mortalität einhergehen (Relatives Risiko: 3.2) ($p<0,05$). Durch Kombination mit einer LVEF < 35 % ließ sich in diesem Kollektiv das relative Risiko sogar mit 6,7 angegeben (La Rovere et al. 1998).

Antelmi et al. untersuchten 2004 653 Patienten ohne vorbekannte Herzerkrankung und hinterfragten die Anhängigkeit der gängigen frequenz- und zeitbezogenen HRV-Parameter von Alter, Geschlecht, Ruheherzfrequenz, *Body Mass Index* und LVEF. Sie fanden heraus, dass bei allen genannten Variablen, mit Ausnahme des BMI, ein Zusammenhang zur HRV besteht. So bestand beispielsweise eine inverse Korrelation zwischen Ruheherzfrequenz, Alter, LVEF und HRV ($p <0.001$) (Antelmi et al. 2004).
Außerdem ist bekannt, dass die Aussagekraft gängiger frequenzbezogener HRV-Parameter wie SDNN oder RMSSD in nicht unerheblichem Maße vom Extrasystoliegrad nach Lown (Lown und Wolf 1971) abhängt (Esperer et al. 1998). Die individuelle Extrasystolieneigung ist jedoch schwer fassbar, da sie von unter-

schiedlichen Faktoren, unter anderem auch dem momentanen autonomen Tonus, abhängt (Stein et al. 1995). Ein weiterer Faktor, der bei der Bewertung der HRV-Parameter zu berücksichtigen ist, ist der autonome Tonus zum Zeitpunkt der Messung. Dieser lässt sich nur anhand der Herzfrequenz schwerlich objektivieren, spielt aber für einen Teil der Messergebnisse offenbar eine nicht unerhebliche Rolle. Nagakawa zeigten in ihren Untersuchungen, dass sich ein anteiliges Überwiegen eines erhöhten Parasympathikotonus beispielsweise LF/HF falsch zu niedrig erscheinen lässt (Nakagawa et al. 2000). Vor diesem Hintergrund wird nochmals deutlich, dass möglicherweise die Messergebnisse eines unter Umständen maximal antiadrenerg behandelten bettlägerigen Patienten nicht ohne Weiteres mit denen eines jungen, körperlich aktiveren Menschen zu vergleichen sind (Antelmi et al. 2004). Auch die Alterszusammensetzung der Studienpopulationen verschiedener Autoren muss daher bei der Betrachtung der Testergebnisse berücksichtigt werden.

Auch wenn, wie bei anderen Markern dieser Studie, zur prognostischen Signifikanz der HRV-Parameter bei DCM weit weniger Daten vorliegen, so haben doch einzelne Untersuchungen stattgefunden, die die Anwendbarkeit auch auf DCM-Kohorten vermuten lassen. Reduzierte HRV-Werte waren in der Untersuchung von Fauchier et al. mit signifikant erhöhtem Risiko für SCD und Herztransplantation gekoppelt ($p = 0.006$) (Fauchier et al. 1997). Eine retrospektive Untersuchung an ICD-versorgten DCM-Patienten konnte 2010 einen starken Zusammenhang zwischen pathologischer SDNN und dem Auftreten von adäquaten ICD-Schocks herstellen ($p=0,02$) (Battipaglia et al. 2010).

Man weiß, dass das Risiko für SCD während und kurz nach körperlicher Belastung am größten ist (Albert et al. 2000). Lahiri et al. stellten interessanterweise heraus, dass bei Modellversuchen an Tieren gezeigt wurde, dass bei besonders arrhythmiegefährdeten Individuen in solchen Situationen ein besonders signifikanter Rückgang der HRV zu beobachten ist, während dies bei nicht gefährdeten Populationen nicht der Fall war. Bemerkenswert ist, dass unter Ruhebedingungen kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen war (Billman und Hoskins 1989, Lahiri et al. 2008). Dies ist zu bedenken, da sich die Patienten, wie bereits erwähnt, in der überwiegenden Zahl der Fälle zu dieser Zeit in stationärer Behand-

lung befanden und daher Situationen größerer körperlicher Aktivität in den aufgezeichneten Sequenzen sicher in dem meisten Fällen unterrepräsentiert sind. Möglicherweise hätte dieses Problem durch Einbeziehung einer Kurzzeit-HRV-Analyse in das Studiendesign gelöst werden können. Allerdings liegen Zahlen vor, die die Reproduzierbarkeit und den Nutzen dieser Methode in Frage stellen (Klingenheben et al. 1998, Sandercock et al. 2005).

Der LF/HF-Quotient als Vertreter der frequenzbezogenen HRV-Marker lieferte in dieser Studie keinerlei signifikante Zusammenhänge. Die zeitbezogenen Marker, besonders RMSSD, korrelierten dagegen hochsignifikant mit adäquaten ICD-Schocks und ereignisfreiem Überleben (p=0.0025 bzw. 0.0384). SDNN, ein Marker dem Nolan et al. bei Herzinsuffizienzpatienten prognostische Signifikanz bescheinigte (Nolan et al. 1998), korrelierte signifikant mit Mortalität (p=0.0534).
Die dabei zugrundegelegten Referenzwerte entsprechen denen von Kleiger et al. Für den HRV-Parameter SDNN wurde ein Wert > 100 ms als günstig angesehen. Werte unter 50 ms galten als ungünstig (Kleiger et al. 1987, Kleiger et al. 2005) Für den Parameter RMSSD wurden Werte < 20 ms als pathologisch gewertet (Yi et al. 2000). Man weiß, dass die Ergebnisse verschiedener Autoren, auch aufgrund unterschiedlicher Analysesoftware, teilweise nicht unbedingt vergleichbar sind. Hier wären künftig standardisiertere Verfahren wünschenswert.

4.3.2 HRT

Während die HRV als Indikator der Funktion autonomer Regulationsmechanismen seit langem im Fokus steht, kam zuletzt den HRT-Parametern wachsende Bedeutung zu. Im Anschluss an eine Extrasystole kommt es regelmäßig zu sogenannten kompensatorischen Pausen (Abb. 21). Unter Normalbedingungen kommt es anschließend im Sinne einer autonomen Reflexantwort zu einer Verkürzung der RR-Abstände, also zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz. Nach der siebten bis zehnten Herzaktion, tritt dann wieder eine Verlangsamung der Herzfrequenz ein. Es handelt sich also um kurzfristige Fluktuationen der Sinusfrequenz (Grimm et al. 2003a) als physiologische Reflexantwort auf vorzeitig einfallende Kammerkomplexe (engl.: *ventricular premature complex; kurz: VPC*) (Wichterle et al. 2002). Diese Fluktuation wird als HRT bezeichnet.

Sind die kardialen Schrittmacherzentren pathologischerweise ganz oder teilweise von den Regulationsmechanismen entkoppelt, reduziert sich auch die HRT. Dies legt den Schluss nahe, dass eine Reduktion der Herzfrequenzturbulenz mit einem Verlust des vagalen Schutzes vor ventrikulären Arrhythmien einhergeht (Schmidt et al. 1999). Da also HRT, ebenso wie HRV, ein Maßstab der sympathovagalen Balance ist, sind die Ergebnisse von Yap et al., die eine starke Korrelation der HRT Werte TO und TS mit den hier verwendeten zeitbezogenen HRV-Markern belegen, nachvollziehbar (Yap et al. 2000, Cygankiewicz et al. 2004).

Man hätte also Grund anzunehmen, dass auch TO und TS prädiktives Potential in sich bergen. Dies ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie allerdings nicht der Fall (p=ns). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen mehrerer großer Untersuchungen zu diesem Thema.
AC- und DC-Kategorie korrelierten dagegen hochsignifikant mit schockfreiem Überleben (p=0,0029 bzw. p=0,0178). Außerdem erreichte auch die Korrelation zwischen der HRT-Kategorie und dem Endpunkt „Mortalität“ das 95 % - Konfidenzintervall (p=0,041).
MPIP (Schmidt et al. 1999), EMIAT (Julian et al. 1997), ISAR-HRT und REFINE waren 4 von insgesamt 8 großen randomisierten Studien, die die HRT als Risikoschätzer bei Post-Infarktpatienten evaluierten. ISAR-HRT (Barthel et al. 2003) und REFINE (Exner et al. 2007) waren dabei diejenigen, welche genau wie die vorliegende Studie prospektiv vorgingen. Diese Studien verwendeten dieselben *Cut-Off*-Werte für TO und TS und postulierten alle ein zwischen 4,4 und 11,3-fach erhöhtes Risiko für 2-jahres Mortalität bei pathologischen HRT-Markern. Allerdings bezogen sich diese Aussagen, wie bereits erwähnt, lediglich auf Post-Myokradinfarkt Patienten. Grimm et. al untersuchten diesen Zusammenhang 2003 an 242 Patienten des Marburger Kardiomyopathie-Registers und errechneten zwar univariat einen Zusammenhang zwischen transplantationsfreiem Überleben und pathologischem TO (außerdem LV-Größe und NYHA-Klasse), multivariat ließ sich jedoch kein Zusammenhang herstellen (Grimm et al. 2003c). Worin die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der eben genannten Autoren und denen der vorliegenden Studie begründet ist, lässt sich nur vermuten. Ein Erklärungsansatz wäre, dass das aktuelle Kollektiv zwar zu fast 70 % ebenfalls aus ICM-Patienten besteht, jedoch lediglich 35 % Post-Infarktpatienten enthält. Hinzu kommt, dass

sich keiner der aktuell eingeschlossenen Patienten in der unmittelbaren post-Infarkt-Phase befand.

Desweiteren ist zu bedenken, dass auch für HRT-Marker in zahlreichen Fällen nicht unerhebliche Beeinflussung durch kardiale Medikation wie beispielsweise ß-Blocker (Bonnemeier et al. 2005) oder ACE/AT1-Hemmer (Vaile et al. 2001) nachgewiesen ist. Unabhängig von den Gründen für diese Diskrepanz, bleibt jedoch festzuhalten, dass für DC und AC, deren prognostischer Gehalt bei der Risikostratifikation ebenfalls bereits an Post-Infarktpatienten belegt wurde (Bauer et al. 2006a), auch in dieser Studie hochsignifikante Zusammenhänge gesehen wurden. Gestützt wird diese These durch die Erkenntnisse von Bauer et al., die für DC in Kombination mit TO/TS ebenfalls prädiktives Potential hinsichtlich arrhthmischer Ereignisse bei Post-Infarktpatienten mit erhaltener LVEF annahmen (Bauer et al. 2009). Auch im Falle der HRT-Kategorie, welche in der aktuell beschriebenen Kohorte hochsignifikant mit erhöhter Mortalität korrelierte (p=0.0410), ist aus vorangegangenen Metaanalysen (basierend auf MPIP, EMIAT, ISAR-HRT, REFINE u.A.) ein Zusammenhang mit genau diesem Endpunkt bekannt (Zuern et al. 2011).

Unter Berücksichtigung der Annahme, dass reduzierter HRT eine Deregulation des autonomen kardialen Tonus, möglicherweise auch verursacht durch funktionelle Denervation bei diabetischer Neuropathie, zugrunde liegt, sind auch die Ergebnisse von Barthel et al. aus dem Jahr 2011 interessant. Hier wurde die Rolle der HRT (TO/TS+DC) an Diabetes Patienten untersucht und oben genannte Zusammenhänge bestätigt (Barthel et al. 2011). Im aktuell untersuchten Kollektiv waren 26 % der Patienten an Diabetes erkrankt.

Daten zur Aussagekraft der HRT bei Herzinsuffizenzpatienten liegen weniger zahlreich vor. Die MUSIC (*Muerte Subita e Insuficiencia Cardiaca* (engl.: Sudden Death in Heart Failure)) und die UK-HEART (*United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk*) Studie untersuchten die Rolle der HRT (TS) bei milder bis mäßiger Herzinsuffizienz ischämischer und nichtischämischer Genese (Moore et al. 2006, Cygankiewicz et al. 2008). UK-HEART ging dabei von einer prognostischen Signifikanz lediglich hinsichtlich der Vorhersage von Herzinsuffizienzdekompensation aus, während MUSIC von prädiktivem Potential hinsichtlich SCD ausging. Bauer et al. konstatierten 2008, dass der prognostische Wert der HRT-Marker offenbar stark von den zugrundliegenden Pathomechanis-

men abhängt (Bauer et al. 2008). Dennoch war der prognostische Gehalt der HRT in allen zuvor beschriebenen Studien unabhängig vom Vorliegen anderer Faktoren wie beispielsweise demographischer Faktoren und Komorbiditäten (Barthel et al. 2011).

Es besteht allerdings nachgewiesenermaßen ein Zusammenhang mit zahlreichen Faktoren, die sich auf die Reproduzierbarkeit der Methode auswirken können und denen daher besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

Zum einen muss während der Messung Sinusrhythmus vorliegen. Dies alleine stellt vor dem Hintergrund hoher Inzidenzraten für Vorhofflimmern eine relevante Limitation dar. Zum anderen spielt die Zahl der Extrasystolen (VPC) und deren zahlreiches Auftreten eine Rolle für die Aussagefähigkeit der HRT-Messungen. Da normalerweise die HRV von „*normal-to-normal*“ in der Größenordnung zwischen 20 und 30 ms liegt, die Variation der HRT jedoch lediglich im Bereich von 5 bis 10 ms anzusiedeln ist, wird bei einer zu kleinen Zahl an VPC die HRT von der HRV überlagert. Erst die Betrachtung und Mittelung mehrerer VPC-Sequenzen niveliert nicht-VPC-assozierte Variabilität und erhöht die Validität der HRT-Marker. Werden zu wenige VPC`s registriert, kommt es zu einer Überschätzung des TS, während TO richtig bestimmt wird. Hallstrom et al. schlugen in ihrer Abhandlung die Implementierung eines Korrekturfaktors für den TS vor (Hallstrom et al. 2004).

Außerdem spielt die Frage des Alters der Patienten eine Rolle. Mehrere große Studien schlossen Patienten > 75 bzw. > 80 Jahre grundsätzlich aus dem Kollektiv aus, da unter anderem aus der ATRAMI-Studie bekannt ist, dass die Prägnanz des autonomen Tonus bei der Risikostratifikation mit zunehmendem Alter abnimmt (La Rovere et al. 1998, Zuern et al. 2011). Die Altersgruppe > 75 Jahre war mit 21 % im Kollektiv dieser Studie vertreten.

Auch die kardiale Medikation beeinflusst in nicht abschließend geklärter Weise die HRT-Parameter. Hierzu sei angemerkt, dass die hier diskutierten Studien durchweg einen noch höheren Anteil an antiadrenerg behandelten Patienten einschlossen als die vorliegende (93 % vs. 81 %).

4.4 SAECG

Die Durchführbarkeit des SAECG ist im Allgemeinen unproblematisch. Obwohl in der Analysesoftware implementierte *Tools* die Signalmittlung so lange wiederholen, bis ein vom Benutzer voreingestelltes *Noise Level* erreicht ist, kam es vor, dass Messungen aufgrund eines zu hohen *Noise Levels* oder zu vieler VES nicht verwertet werden konnten.
Das *Noise Level* spielt besonders bei der Ermittelung der fQRS-Dauer eine Rolle. Ist es zu hoch, kann die Software nicht zwischen Störsignal und QRS-Anteilen unterscheiden. Ist es zu niedrig, erkennt der Softwarealgorithmus, der normalerweise den Endpunkt des QRS-Komplexes anhand des Rausch/Signal - Verhältnisses erkennt, diesen nicht problemlos. Die fQRS wird demzufolge überschätzt (Goldberger et al. 2000). Dies wirkt sich nachteilig auf die Reproduzierbarkeit der Methode aus. „*Within the acceptable noise range for SAECG, lower noise results in longer QRSd (fQRS) and larger variance, suggesting that more accurate recordings may have less reproducibility*" (Goldberger et al. 2000, S. 2909).

Doch auch hinsichtlich der anderen SAECG-Parameter gibt es eine bisher nicht endgültig verstandene Test-zu-Test Variabilität (Engel et al. 1991, Sager et al. 1991). Goldberger et al. gingen bei ihren Untersuchungen zur SAECG-Methode davon aus, dass sich ein 95 % Konfidenzintervall schon nach viermaliger Testdurchführung um 50 Prozent reduziert hat (Goldberger et al. 2000). Eine Möglichkeit, die Reproduzierbarkeit zu erhöhen, wäre nach Aussage von Lander et al. die Einbeziehung einer größeren Zahl von QRS-Komplexen in den Mittelungsprozess (Lander et al. 1993). Dies würde sich allerdings aufgrund des höheren Zeitaufwandes ebenfalls negativ auf die Durchführbarkeit der Methode auswirken. Lander et al. berichteten in diesem Zusammenhang 1995 von einer Möglichkeit, mithilfe eines modifizierten Störsignalfilters und unter Verwendung von lediglich 64 QRS-Komplexen zur Signalmittelung die Testreproduzierbarkeit signifikant zu steigern (Lander et al. 1995). Dieses Verfahren setzte sich jedoch bislang nicht durch und kam daher in der vorliegenden Studie nicht zur Anwendung.

Ähnlich der Situation bei HRT- und HRV-Parametern spielt bei der Test-zu-Test Variabilität der Spätpotential-Messergebnisse auch der autonome Tonus eine Rolle. Dieser ist offenbar in der Lage Messergebnisse zu beeinflussen und beeinträch-

tigt so möglicherweise die prognostische Signifikanz des Tests. Nakagawa et al. wiesen nach, dass fQRS durch ergometrische Belastung, also einen erhöhten sympathischen Tonus, signifikant verkürzt wird (Nakagawa et al. 2000).

Mehrere prospektive Studien an Postinfarkt-Kohorten dienten in der Vergangenheit der Definition pathologischer Grenzwerte für die Spätpotentialparameter (Breithardt et al. 1991). Diese Grenzwerte sind jedoch abhängig von der jeweils verwendeten Frequenz des Hochpassfilters (in diesem Fall 40 Hz) und wurden wie bereits erwähnt an Postinfarkt-Patienten festgelegt. Sie sind also streng genommen auch nur für diese validiert (Fetsch 1999).

Unter Annahme der von Breithardt et al. vorgeschlagenen Grenzwerte ergaben sich im vorliegenden Fall 72 pathologische Befunde (59 %). Entgegen der Erkenntnisse vieler vorangegangener Studien, die Spätpotentiale in erster Linie für die Prädiktion arrhythmischer Ereignisse als geeignet ansahen, korrelierten vorhandene Spätpotentiale in dieser Studie besonders mit dem Endpunkt „Mortalität“. Der signifikanteste Zusammenhang bestand hierbei in der univariaten Analyse zwischen der Anzahl pathologischer Marker ($p=0.0563$), sowie nicht pathologischem fQRS ($p=0.0591$) und erhöhter Mortalität. In der multivariaten Berechnung ergaben sich für die Anzahl positiver SAECG-Marker keine signifikanten Zusammenhänge. Jedoch wurde hier bestätigt, dass ein Zusammenhang zwischen verlängertem fQRS ($\geq$ 114 ms) und verbessertem Überleben besteht (Regressionskoefizient = -4,661; $p=0.0110$). Die Belastbarkeit dieser Annahme muss jedoch vor dem Hintergrund einschlägiger wissenschaftlicher Erkenntnisse kritisch hinterfragt werden.

Der Nachweis ventrikulärer Spätpotentiale wurde bereits in mehreren großen Studien als geeignet angesehen, Arrhythmieereignisse vorherzusagen (Denniss et al. 1986, Borggrefe et al. 1997). Jedoch bezogen sich diese Studien zum einen meist lediglich auf Postinfarktpatienten und zum anderen wurde deutlich, dass der positive Vorhersagewert für Spätpotentiale alleine mit 9-24% sehr gering ist. Man untersuchte daher bereits in der Vergangenheit, ob eine Kombination mit verschiedenen anderen Markern einen Vorteil gegenüber der isolierten Betrachtung bietet. Zwar konnte für bestimmte Kombinationen auf diese Weise eine Verbesserung des positiven Vorhersagewertes nachgewiesen werden (32 % bei Kombination mit LZ-EKG und LVEF), jedoch bezog sich diese Aussage nach wie vor nur auf Postinfarktpatienten (El-Sherif et al. 1995).

Es zeigte sich in mehreren Studien übereinstimmend eine besonders hohe Inzidenz von pathologischen SAECG-Befunden bei Patienten mit dokumentierten VT (60 bis 90 Prozent) und bei Kammerflimmern (etwa 50 Prozent), dagegen jedoch eine verhältnismäßig niedrige Inzidenz bei Postinfarkt-Patienten ohne derartige Vorgeschichte (7 bis 15 Prozent) (Fetsch 1999). In der vorliegenden Studie jedoch ergibt sich ein derartiger Zusammenhang nicht. Primärprophylaktisch implantierte Patienten hatten in 65 % der Fälle positive SAECG-Befunde, während es bei den sekundärprophylaktisch implantierten lediglich 50 % waren. Damit soll nicht gesagt sein, dass bei sekundärprophylaktischer Indikation nicht auch klinisch inapparente VT aufgetreten sein können. Von 14 Patienten, die im Holter-Monitoring nsVT hatten, haben jedoch 50 % einen positiven und 50 % einen negativen SAECG-Befund. Möglicherweise wirkt sich hier das im Vergleich zu anderen Studien hinsichtlich der Grunderkrankungen deutlich inhomogenere Patientenkollektiv aus.

Eine besondere Bedeutung für die prädiktive Signifikanz scheint, zumindest bei ICM-Patienten, auch dem Zeitpunkt der Datenerhebung der Spätpotentiale zuzukommen. Es gibt unterschiedliche Aussagen zur Aussagekraft dieser Werte in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zu einem stattgehabten Infarktereignis. Während Cripps et al. davon ausgehen, dass die SAECG-Werte bereits innerhalb einer Woche nach Myokardinfarkt verwertbar sind (Cripps et al. 1988), gehen El Sherif et al. in ihrer Abhandlung davon aus, dass positive Spätpotentiale aufgrund ihrer dynamischen Natur in der Postinfarktphase erst nach einem 6 bis 30 tägigen Intervall ihre endgültige Belastbarkeit erlangen (El-Sherif et al. 1989).
Nach ihren Ergebnissen einer prospektiven Studie an 416 Myokardinfarktpatienten benannten Farrell et al. neben reduzierter HRV, der Zahl der VPC im Holter-EKG, der LVEF und einigen anderen Markern auch positive Spätpotentiale als Marker für erhöhtes tachyarrhythmisches Risiko ($p < 0.0000$). Die Kombination aus reduzierter HRV und positiven Spätpotentialen hatte in dieser Untersuchung eine Sensitivität von 58 %, eine positiv prädiktive Genauigkeit von 33 % und ging mit einem relativen Risiko von 18,5 für ventrikuläre Arrhythmien einher. Die Ereignisrate war dabei in etwa mit der dieser Studie vergleichbar. Es wurde jedoch eine andere Hochpassfilterfrequenz verwendet (Farrell et al. 1991).

Auch zur prognostischen Signifikanz der Spätpotentialparameter bei dilatativer Kardiomyopathie gab es bereits mehrere Untersuchungen. Yi et al. zeigten 1995 einen Zusammenhang zwischen positiven Spätpotentialmarkern und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer progressiven Herzinsuffizienz (Yi et al. 1995). Turitto et al. zeigten bei DCM Patienten mit dokumentierten nsVT einen Zusammenhang zwischen positiven Befunden und der Induzierbarkeit von VT in der EPU. Allerdings wurde hier auch deutlich, dass negative Spätpotentiale in dieser Konstellation offenbar nicht mit einer Verbesserung der Prognose vergesellschaftet sind (Turitto et al. 1994). Grimm et al., die ebenfalls DCM-Patienten untersuchten, befanden zwar die LVEF und das Fehlen einer medikamentösen ß-Blockade als bedeutende Risikomarker bei DCM-Patienten. SAECG, HRV, und TWA schienen in diesem Kollektiv allerdings keinen zusätzlichen Nutzen bei der Prognosefindung zu haben (Grimm et al. 2003b).
Kanovsky et al. untersuchten bereits 1984 in einer retrospektiven Studie an Postinfarktpatienten die Aussagekraft positiver Spätpotentialkriterien sowie des 24-Stunden-EKGs. Sie erkannten das Vorhandensein ventrikulärer Spätpotentiale und eine erhöhte Zahl an VES (> 100/Stunde) als unabhängige Risikoprädiktoren für ventrikuläre Tachykardien (Kanovsky et al. 1984). Pandey et al. postulierten, dass sich durch Kombination des SAECG mit der LVEF der positiv prädiktive Vorhersagewert positiver Spätpotentiale von 28.9 % auf 50 % erhöhen ließe. Der negativ prädiktive Wert lag in dieser Kombination gar bei 100 % (Pandey et al. 2010). Auch andere Autoren schätzen den positiv prädiktiven Vorhersagewert mit 15 bis 30 % begrenz ein, gehen jedoch davon aus, dass sich dieser durch Kombination mit verschiedenen anderen Markern, beispielsweise der LVEF oder der HRV, signifikant steigern ließe (Farrell et al. 1991, Reinhardt et al. 1996).

Bereits bei Kanovsky et al. wurde die Frage nach einer möglichen Beeinflussung der SAECG-Werte durch antiarrhythmische Mediaktion aufgeworfen. Kulakowski und Mitarbeiter beschäftigten sich in diesem Zusammenhang mit der Frage nach der Rolle des Klasse-Ic-Antiarrhythmikums Flecainid. Sie fanden heraus, dass QRSd unter Flecainid im Mittel um etwa 10 % und LAP sogar um 62 % verlängert wird. RMS dagegen wurde im Kollektiv von Kulakowski um 35 % reduziert (Kulakowski et al. 1992a). Im aktuell untersuchten Kollektiv nahmen jedoch nur 1,6 % der Patienten Flecainid ein. Häufiger eingenommen wurde das Klasse-III-

Antiarrhythmikum Amiodaron (17,2 %). Hinsichtlich dieser Substanz liegen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung der SAECG-Ergebnisse vor. Telichowski et al. wiesen eine signifikante Beeinflussung von fQRS nach, während in der selben Studie keine Zeichen für eine Beeinflussung von RMS und LAP gefunden wurden (Telichowski et al. 1997). Kubik und Michałkiewicz hatten ein Jahr zuvor postuliert, dass Amiodaron alle zeitbezogenen Spätpotentialmarker beeinflusst (Kubik und Michałkiewicz 1996). Santarelli et al. beschrieben 1993 eine Abhängigkeit der SAECG-Parameter von der Einnahme von bestimmter ß-Blocker (Santarelli et al. 1993). Diese wurden von 84 % der Patienten dieser Studie eingenommen.

4.5 Digitales 12-Kanal-EKG

Da sämtliche mithilfe des digitalen 12-Kanal-EKG gewonnenen Daten die myokardialen Erregungsabläufe abbilden, leuchtet ein, dass die gewonnenen Messergebnisse eng mit dem Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen assoziiert sind, welche diese Abläufe kompromittieren. So wirken sich beispielsweise Myokardhypertrophien, Schenkelblöcke aber auch Verschiebungen des Elektrolythaushaltes (speziell des Kaliums) und sogar der Ernährungszustand (im Sinne einer Lagetypveränderung) unmittelbar auf die Messergebnisse aus. Dieser Umstand beeinflusst nachvollziehbarerweise die Reproduzierbarkeit der Methode.

Nach den Daten der vorliegenden Studie besteht eine Korrelation zwischen pathologischen P-Vektor-Werten und ereignisfreiem Überleben (p=0.0915).
Alle anderen aus dem digitalen 12-Kanal-EKG erhobenen Parameter besitzen kein prädiktives Potential (p=ns). Es wäre denkbar, dass der statistisch schwach signifikante Zusammenhang zwischen P-Vektor-Werten und ereignisfreiem Überleben der Tatsache geschuldet ist, dass bei Patienten mit pathologischen P-Vektoren auf erhöhtes Vorhofflimmerrisiko geschlossen werden kann (Perez et al. 2009). Dies wiederum sagt im vorliegenden Fall univariat adäquate Schocks und schockfreies Überleben voraus.
Die aktuellen Ergebnisse widersprechen bisherigen Veröffentlichungen zu diesem Thema. Zwar ist die Rolle der P-Achse bei der Prädiktion von ventrikulären Arrhythmien bisher kaum untersucht worden, doch liegen vor allem zu Parametern,

die der räumlichen und zeitlichen Charakterisierung der ventrikulären Erregungsaus- und Rückbildung dienen (QRS-T-Achse, QTc-Zeit, T-Achse) zahlreiche Studien vor, die davon ausgehen, dass sich hier ein vielversprechender Ansatz zur Risikoklassifikation bietet.

So publizierten beispielsweise Borleffs et al. 2009 Ergebnisse einer Studie zum prognostischen Wert pathologischer QRS-T-Winkel. Untersucht wurden 412 ICD-versorgte ICM-Patienten mit einer LVEF ≤ 40 %. Es zeigte sich, dass Werte > 100° mit einem um ein Vielfaches erhöhtes Tachyarrhythmierisiko assoziiert sind. Besonders der enorme negativ prädiktive Wert wurde herausgestellt (Borleffs et al. 2009). Gotsman et al. benannten in ihren erst jüngst veröffentlichen Ergebnissen den QRS-T-Winkel als einen, von der LVEF unabhängigen Risikoschätzer für kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Gotsman et al. 2013). Allerdings ermittelten sie für ihre Studienpopulation andere Grenzwerte als beispielsweise Yamazaki und Mitarbeiter (Yamazaki et al. 2005). Sie gingen davon aus, dass bei Frauen QRS-T-Winkel bereits ab 60 Grad mit einem *Hazard Ratio* für kardiovaskuläre Mortalität von 1,35 (p=0,05) assoziiert sind. Bei Männern dagegen lag erst bei Winkeln ≥ 130 Grad ein *hazard ratio* von 1,53 (p=0,01) vor.

Die QTc-Zeit als herzfrequenzadaptiertes Korrelat der QT-Zeit ist ebenfalls schon länger Gegenstand der Risikostratifikationsforschung bei Herzpatienten.

Algra et al. beschrieben 1991 eine verlängerte QTc-Zeit als unabhängigen Risikomarker für SCD. Werte über 440 ms gingen mit einem 2,3-fach erhöhten Risiko für SCD einher. Allerdings gelten diese Ergebnisse nur für Patienten ohne kardiale Dysfunktion oder intraventrikuläre Leitungsverzögerungen (Algra et al. 1991). Dass im vorliegenden Fall 108 der 122 Patienten (89 %) mindestens eines der von Algra et al. ausgeschlossenen Kriterien erfüllen, ist sicherlich ein möglicher Erklärungsansatz für die fehlende Signifikanz der Testergebnisse.

Auch die Rolle der T-Achse, die den Verlauf der kardialen Repolarisation beschreibt, wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Für Patienten ohne ischämische Kardiomyopathie wiesen Rautaharju et al. einen Zusammenhang zwischen einer Abweichung der T-Achse (und einer QT-Verlängerung) und einem 2-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität nach (Rautaharju et al. 2001). De Torbal et al. untersuchten diesen Zusammenhang bei ICM-Patienten und kamen zu ähnlichen Ergebnissen (De Torbal et al. 2004).

4.6 Echokardiographie

Die LVEF als echokardiographischer Marker spielt momentan die zentrale Rolle bei der Indikationsstellung der meisten ICD-Implantationen. Sie ist als globale Messgröße der myokardialen Kontraktilität mit verschiedenen bildgebenden Verfahren mehr oder weniger leicht bestimmbar und hat eine große prognostische Bedeutung für die Risikoabschätzung bezüglich SCD und Gesamtmortalität, unabhängig von der kardialen Grunderkrankung. Besonders bei der Risikostratifizierung von Postinfarkt-Patienten und der Diskussion einer ICD-Indikation wird sie herangezogen.

Auch wenn in der klinischen Praxis in manchen Fällen eine gewisse untersucherabhängige Schwankungsbreite der Messergebnisse nicht zu widerlegen ist, gilt die sonographische Abschätzung der linksventrikulären Funktion mithilfe visueller Verfahren als ausreichend genaues und gut reproduzierbares Verfahren (Lang et al. 2006). Van Royen et al. zeigten in einer Untersuchung zur Vergleichbarkeit der visuell bestimmten

Ejektionsfraktion mit der invasiven Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie einen Korrelationskoefizienten von 0,81 zwischen beiden Verfahren. Sie räumten jedoch ein, dass die invasive Methode weniger untersucherabhängige Ergebnisse liefert als die visuellen Verfahren (Van Royen et al. 1996). Zum einen jedoch sind die Unterschiede klinisch nicht relevant und zum anderen muss dieser Nachteil gegen die weit weniger aufwändige Durchführung abgewogen werden.

Nicht vernachlässigt werden darf die Abhängigkeit der LVEF-Bestimmung von der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Messung sowie der kardialen Vor- und Nachlast. Diese Parameter können variieren und die Reproduzierbarkeit der Methode beeinträchtigen.

Zahlreiche Untersuchungen an Kollektiven verschiedener Grunderkrankung identifizierten eine auf unter 40 % reduzierte LVEF als einen der stärksten prognostischen Determinanten für SCD, insbesondere verursacht durch ventrikuläre Tachyarrhythmien (Bigger et al. 1984, Bailey et al. 2001).

Warum sich im vorliegenden Fall keinerlei Zusammenhänge zwischen reduzierter EF und dem Auftreten der determinierten Endpunkte ergeben, kann nur vermutet werden. Da nach übereinstimmender Meinung verschiedener Autoren eine auf unter 20 % reduzierte LVEF eher ein erhöhtes Risiko für Bradyarrhythmien oder elektromechanische Entkopplung anzeigt, läge eine mögliche Ursache hierfür in

der, im Vergleich zu den Kollektiven vorangegangener Untersuchungen, insgesamt stärker eingeschränkten LV-Pumpfunktion. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass diese Studie nur, nach aktuellen Leitlinien (reduzierte EF) ICD-versorgte Patienten einschloss. Bradyarrhythmien sind jedoch durch keinen der klinischen Endpunkte dieser Studie direkt abgebildet, da ICD in diesen Fällen nicht mit Schockabgabe, sondern zunächst mit antibradykardem *Pacing* reagieren. Demgegenüber gehen Klein et al., die die LVEF ebenfalls bei ICD-Patienten evaluierten, davon aus, dass reduzierte LVEF sehrwohl auch in einem ICD-Kollektiv zur Prognosefindung beitragen kann. Allerdings lag die durchschnittliche LVEF in der vorliegenden Studie mit 32,8 ± 13,6 noch deutlich unter der des von Klein et al. betrachteten Kollektives (40 ± 16) (Klein et al. 2006).

Buxton et al. zeigten, dass Patienten, deren einziger Risikofaktor eine EF von 30 % ist, ein 2-Jahres-Risiko für arrhythmogenen Tod von lediglich 5 % haben und wiesen darauf hin, dass SCD verschiede Faktoren zugrunde liegen, die unmöglich von einem Marker alleine abgebildet werden könnten (Buxton et al. 2007).
Immer wieder wurde bereits in der Vergangenheit deutlich, dass die LVEF aufgrund mangelnder Spezifität nur in Kombination mit anderen Markern Teil eines suffizienten Risikomodells sein kann. Außerdem ist zu bedenken, dass die LVEF plötzlichen aber auch nicht plötzlichen Herztod vorhersagt (Goldberger et al. 2008). Buxton und Mitarbeiter gaben zu bedenken, dass eine reduzierte LVEF nicht spezifisch bei der Vorhersage der Todesart ist und dass sich daher durch sie schwerlich eine Effektivitätssteigerung bei der ICD-Therapie erzielen lässt (Buxton 2003).
Der LVEDD war bisher nur in wenigen Fällen Gegenstand der Risikostratifikation bei Herzpatienten. Hansen et al. beschrieben 2001 in ihren Untersuchungen an ICM- und DCM-Ptienten mit eingeschränkter LV-Funktion den LVEDD als unabhängigen Prädiktor kardialer Mortalität (Hansen et al. 2001). Hierbei ist zu bedenken, dass eine enge pathogenetische Korrelation zwischen einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und einem gesteigerten LVEDD besteht.

4.7 Labormedizinische Marker

Nach den Ergebnissen dieser Studie korreliert erhöhtes CRP, als Indikator einer Inflammation, mit dem Endpunkt „Mortalität“ (p=0.0971). Alle anderen getesteten Labormarker waren im Falle des vorliegenden Kollektivs nicht mit den Endpunkten assoziiert.
Erstaunlich ist, dass selbst das ntproBNP, welches von den getesteten Markern am engsten mit kardialen Vorgängen gekoppelt zu sein scheint, in diesem Fall nicht zur Risikostratifikation bei ICD-Patienten herangezogen werden kann.
Andere Autoren kommen diesbezüglich zu anderen Ergebnissen. Es liegen prospektive Studien vor, die von einer starken Assoziation zwischen erhöhten ntProBNP-Werten und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ausgehen (Jernberg et al. 2002, Apple et al. 2004, Blankenberg et al. 2006, Angelantonio et al. 2009). Dass in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen CRP und erhöhter Mortalität besteht, wird hingegen durch die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen unterstützt (Apple et al. 2004). Kamioka et al. erkannten einen Zusammenhang zwischen hsCRP und kardialer Mortalität bei CRTD-Patienten (Kamioka et al. 2012).

Erhöhte GGT-Werte (>56 U/L) wurden von Dichtl et al. an ICD-Patienten als Risikofaktor für erhöhte Mortalität benannt, besonders dann, wenn gleichzeitig eine Reduktion der GFR (<60 ml/min/1,73 m^2) besteht (Dichtl et al. 2012). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chong et al. bei ihren retrospektiven Analysen an primär- und sekundärprophylaktisch ICD-versorgten ICM- und DCM-Patienten (Chong et al. 2012).

4.8 Vorerkrankungen

Dass das Vorhandensein bestimmter einschlägiger Vorerkrankungen das Risiko für adversive Ereignisse, seien es Mortalität oder Tachyarrhythmien, erhöht, liegt auf der Hand. Interessant ist die Frage, ob einzelne Marker bei Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen oder Risikofaktoren besonders aussagekräftig sind.
Viele der in dieser Studie betrachteten Vorerkrankungen können als Risikofaktor beziehungsweise Folgeerkrankung einer ischämischen Kardiomyopathie aufgefasst werden. Diese lag im untersuchten Kollektiv in 73 % der Fälle vor. Dies sagt

jedoch nichts über die Prävalenz einer möglichen Koronaren Herzerkrankung bei den übrigen 27 % der Patienten aus.

Dass für vorbeschriebene apoplektische Diathesen und Nikotinabusus, als mögliche Indikatoren des vaskulären Status, Zusammenhänge hergestellt werden konnten erscheint plausibel. Apoplektische Diathesen korrelierten univariat mit Mortalität (p=0,0003) und ereignisfreiem Überleben (p=0,0223). Nikotinabusus korrelierte univariat mit adäquaten Schocks (p=0,0603). In der multivariaten Berechnung korrelierten Apoplexe signifikant mit Mortalität (p=0.0091) und Nikotinabusus mit adäquaten Schocks (p=0,0683).

Bei bestimmten Vorerkrankungen, wie beispielsweise Vorhofflimmern, gilt eine Assoziation mit erhöhtem SCD-Risiko seit langem als erwiesen (Hofmann et al. 1988). Hierzu sind unterschiedliche Erklärungsansätze denkbar. Zum einen kommt es durch Fehlen einer gerichteten Vorhofkontraktion zu einer erschwerten Ventrikelfüllung und folglich zu einer Abnahme der LV-Funktion, besonders dann, wenn es zu einer tachyarrhythmischen Überleitung auf die Ventrikel kommt. Eine reduzierte Ventrikelfunktion erhöht wiederrum das Risiko für SCD aber auch für nicht plötzlichen Herztod. Zu bedenken ist, dass zur Pathophysiologie des Vorhofflimmers unterschiedliche Ansätze diskutiert werden. Als erwiesen gilt, dass Vorhofflimmern einerseits sekundär im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftreten kann, jedoch andererseits sehrwohl auch seinerseits eine Herzinsuffizienz hervorrufen kann (Grogan et al. 1992). Außerdem gehen einige Autoren dazu über Vorhofflimmern als Folge mikrovaskulärer Dysfunktion im Rahmen einer Koronarsklerose zu deuten (Skalidis et al. 2008).

In der vorliegenden Untersuchung bestand univariat ein signifikanter Zusammenhang zwischen paroxsymalem Vorhofflimmern (Patienten mit persistierendem und permanentem VHF wurden ausgeschlossen) und adäquaten Schockabgaben (p=0,0388) sowie ereignisfreiem Überleben (p=0,0263). In die multivariate Analyse konnte Vorhofflimmern aufgrund fehlender Daten nicht einbezogen werden.

Man könnte unterstellen, dass die erkannten Zusammenhänge auf ähnliche pathomechanische Mechanismen zurückzuführen sind. Nicht erklärbar bleibt so allerdings die fehlende prognostische Signifikanz von beispielsweise Diabetes mellitus, stattgehabtem Myokardinfarkt, arterieller Hypertonie und anderen einschlägigen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität und ventrikuläre Arrhyth-

mien. Möglicherweise ließe sich dieses Problem durch Betrachtung eines größeren Kollektivs lösen.

4.9 Medikamentenanamnese

In dieser Studie ließ sich lediglich für die Einnahme von Furosemid ein Zusammenhang mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Erreichen der Endkunpkte ausmachen. Univariat bestand ein signifikanter Zusammenhang zu erhöhter Mortalität (p=0.0796) und zu adäquaten Schockabgaben (p=0.0827). Multivariat bestand eine signifikante Korrelation zu erhöhter Mortalität (p=0.0330). Eine mögliche Erklärung wäre, dass Schleifendiuretika besonders bei Patienten mit verhältnismäßig schwerem klinischem Verlauf eingesetzt werden. Proarrythmisches Potential der Antiarrhythmika ließ sich statistisch beispielsweise anhand gehäufter adäquater Schockabgaben nicht ausmachen (p=ns). Aber auch positive Effekte kardioprotektiver Medikamente wie ß-Blocker oder ACE-Hemmer ließen sich nicht erkennen.

4.10 Schlussfolgerungen

1.) Im betrachteten Kollektiv hat ein stattgehabter Apoplex das größte prädiktive Potential (Regressionskoefizient = 3,100; p=0.0091) für den Endpunkt „Mortalität“. Es folgt die Zahl der VES im LZ-EKG (p = 0.0360) und die Einnahme von Furosemid (p = 0.0330). Pathologische fQRS-Werte im SAECG korrelieren zwar signifikant mit Mortalität, doch handelt es sich um eine inverse Korrelation (Regressionskoefizient = -4,661; p = 0.0110).

2.) Keiner der untersuchten Marker korreliert in der multivariaten Berechnung signifikant mit adäquaten Schockabgaben. Es besteht lediglich ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der VES im LZ-EKG ($p \leq 0,1$), sowie dokumentiertem Nikotinabusus ($0,05 < p < 0,1$).

3.) Der HRT-Marker DC-Kategorie sagt sowohl univariat (p=0.0178) als auch multivariat (Regressionskoefizient = 1,336; p=0.048) schockfreies Überleben voraus, während die Frequenz im Holtermonitoring dokumentierter nsVT hier lediglich schwach signifikant korreliert ($p \leq 0,1$).

4.) TWA, SAECG, HRV und die aus dem digitalen 12-Kanal-EKG erhobenen Parameter haben für das untersuchte Kollektiv keine prognostische Relevanz.

5.) Künftig müssen weitere Studien zeigen, ob oder wie sich Methoden zur effizienten und validen Einschätzung des individuellen Arrhythmierisikos im klinischen Alltag etablieren lassen.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung verschiedener in der Literatur diskutierter Parameter für die Risikostratifizierung bei ICD-Patienten untersucht. Dabei wurde ein inhomogenes Kollektiv untersucht, dessen Grunderkrankungsverteilung den klinischen Alltag bestmöglich abbildet.

Betrachtet wurden ausschließlich nichtinvasive Marker. Dazu zählten ein TWA-Test, ein Signalmittlungs-EKG, ein 24-Studen-Langzeit-EKG, ein digitales 12-Kanal-EKG sowie die Erhebung von Daten aus der Vorerkrankungs- und Medikamentenanamnese. Diese Daten wurden bei 122 Patienten unmittelbar vor oder nach ICD-Implantation erhoben. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 592 (± 240) Tage. Von den (n=) 122 eingeschlossenen Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes 11 (9 %). Das entspricht einer jährlichen Mortalität von 6,8 %. Bei 10 Patienten (8,2 %) wurde eine adäquate Schockabgabe durch den ICD registriert. Dies entspricht einem jährlichen Schockrisiko von 6,2 %.

Mittels multivariater Cox-Analyse konnte gezeigt werden, dass stattgehabter Apoplex, die Anzahl der VES im Holter-EKG, erniedrigte (< 114 ms) fQRS-Werte im SAECG und die Einnahme von Furosemid signifikant mit erhöhter Mortalität korrelieren. Mit adäquater Schockabgabe korrelieren ebenfalls die Anzahl der VES im Holter-EKG sowie Nikotinabusus, wenngleich hier nur ein 90 % - Signifikanzniveau erreicht wird.

Die DC-Kategorie erreicht hinsichtlich ereignisfreien Überlebens in der multivariaten Berechnung als einziger Marker das 95 % - Signifikanzniveau (p=0,048). Außerdem lässt sich für das Vorhandensein von nsVT im Holter-EKG und die Implantationsindikation ein statistischer Trend bezüglich des ereignisfreien Überlebens ausmachen (p = ns).

Die TWA-Messung, das SAECG sowie das digitale 12-Kanal-EKG scheinen jedoch entgegen bisherigen Annahmen nicht in der Lage zu sein, zusätzlichen Nutzen bei der Risikostratifizierung zu bringen. Weshalb die LVEF in diesem Kollektiv keine prognostische Signifikanz besitzt, bleibt letztlich unklar.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich kein Verfahren identifizieren, dem für sich genommen ein besonderes Prädiktionspotential zukommt. Es deutet sich jedoch an, dass der Bedeutung des Langzeit-EKG, speziell dem Vorkommen von VES und nsVT, bei zukünftigen Untersuchungen besondere Beachtung geschenkt werden sollte.

6. Ausblick

In der Vergangenheit wurden bereits an zahlreichen Kollektiven unterschiedliche Risikomarker untersucht, ohne dass die Ergebnisse eindeutig und reproduzierbar genug waren, in den klinischen Gebrauch zur Identifizierung eines Hoch- beziehungsweise Niedrigrisikokollektives übernommen werden zu können. Aktuelle Risikostratifikationsverfahren sind nicht in der Lage, den Großteil der Patienten zu identifizieren, die einen SCD erleiden werden. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass SCD in einem Großteil der Fälle bei einem Niedrigrisikokollektiv auftritt. Dieses ist auch aufgrund niedrigerer Hospitalisierungsraten ohnehin deutlich schwieriger zu identifizieren. Es wären daher Risikostratifikationsmodelle wünschenswert, die aufgrund einfacher und kostengünstiger Durchführbarkeit auch ambulant angewendet werden können und trotzdem ein ausreichend hohes prädiktives Potential haben, überflüssige ICD-Implantationen zu vermeiden.

Aktuell werden weitere Anstrengungen unternommen, dies zu ermöglichen und endlich eine durchgreifende Verbesserung bei der Effizienz der ICD-Versorgung zu erreichen.

Die Ergebnisse der EUTrigTreat-Studie, einer prospektiven *Multicenter*- Beobachtungsstudie an 700 bis 1000 Patienten, stehen derzeit noch aus. Diese Studie untersucht ICD-Patienten mittels nichtinvasiver Verfahren wie TWA, Holter-EKG, HRV und HRT sowie mittels invasiver Verfahren zur Testung einer möglichen VT-Induzierbarkeit. Außerdem kommen erstmals auch genetische Analysen hinzu. Im Unterschied zur vorliegenden Studie sieht das Protokoll der EUTrigTreat-Studie eine jährliche Wiederholung der Tests während der Nachverfolgung vor (Seegers et al. 2012).

Es bleibt zu hoffen, dass die Ergebnisse dieser Studie offene Fragen bei der Suche nach den bestmöglichen Risikomarkern beantworten werden.

II. Literaturverzeichnis

Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, Yokoyama M (1999): Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol **34**, 374–380

Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE (2000): Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. N Engl J Med **343**, 1355–1361

Albrecht P, Arnold J, Krishnamachari S, Cohen RJ (1996): Exercise recordings for the detection of T-wave alternans. Promises and pitfalls. J Electrocardiol **29**, 46–51

Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J (1991): QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. Circulation **83**, 1888–1894

Angelantonio ED, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, Thompson A, Gudnason V, Sattar N, Danesh J (2009): B-Type Natriuretic peptides and cardiovascular risk - Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. Circulation **120**, 2177–2187

Antelmi I, De Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ (2004): Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. Am J Cardiol **93**, 381–385

Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA (2004): Multi-Biomarker risk rtratification of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, high-sensitivity C-Reactive Protein, and cardiac Troponin-T and I in end-stage renal disease for all-cause death. Clin Chem **50**, 2279–2285

Avoort CJ van der, Filion KB, Dendukuri N, Brophy JM (2009): Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left-ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders **9**, 5

Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M (2001): Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **38**, 1902–1911

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, et al. (2005): Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. N Engl J Med **352**, 225–237

Barthel P, Bauer A, Müller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M, Schmidt G (2011): Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with Type 2 Diabetes surviving acute myocardial infarction. Dia Care **34**, 1833–1837

Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G (2003): Risk stratification after acute myocardial infarction by Heart Rate Turbulence. Circulation **108**, 1221–1226

Battipaglia I, Barone L, Mariani L, Infusino F, Remoli R, Careri G, Pinnacchio G, Tarzia P, Lanza GA, Crea F (2010): Relationship between cardiac autonomic function and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators. Europace **12**, 1725–1731

Bauer A, Barthel P, Müller A, Ulm K, Huikuri H, Malik M, Schmidt G (2009): Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. J Electrocardiol **42**, 597–601

Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, et al. (2006a): Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet **367**, 1674–1681

Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G (2006b): Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications **364**, 423–434

Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, et al. (2008): Heart Rate Turbulence: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol **52**, 1353–1365

Bigger JT (1997): Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med **337**, 1569–1575

Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM (1984): The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation **69**, 250–258

Billman GE, Hoskins RS (1989): Time-series analysis of heart rate variability during submaximal exercise. Evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. Circulation **80**, 146–157

Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, et al. (2006): Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation **114**, 201–208

Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, Kaufman ES, Davidenko JM, Shinn TS, Fontaine JM (2006): Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol **47**, 456–463

Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ (2002): Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests. J Cardiovasc Electrophysiol **13**, 502–512

Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, Shinn T, Curtis A, Fontaine J, Holmes D, et al. (2004): Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. Circulation **110**, 1885–1889

Bonnemeier H, Ortak J, Tölg R, Witt M, Schmidt J, Wiegand UKH, Bode F, Schunkert H, Richardt G (2005): Carvedilol versus metoprolol in the acute phase of myocardial infarction: Pacing Clin Electrophysiol **28** Suppl 1, S222–226

Borggrefe M, Fetsch T, Martínez-Rubio A, Mäkijärvi M, Breithardt G (1997): Prediction of arrhythmia risk based on signal-averaged ECG in postinfarction patients. Pacing Clin Electrophysiol **20**, 2566–2576

Borleffs CJW, Scherptong RWC, Man S-C, Welsenes GH van, Bax JJ, Erven L van, Swenne CA, Schalij MJ (2009): Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: Clinical application of the ECG-Derived QRS-T Angle. Circ Arrhythm Electrophysiol **2**, 548–554

Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G (1991): Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: A statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. J Am Coll of Cardiol **17**, 999–1006

Buxton AE (2003): Risk Stratification for Sudden Death: Do we need anything more than Ejection Fraction? Card Electrophysiol Rev **7**, 434–437

Buxton AE1, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. **341**(25):1882-90.

Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, Josephson ME, Lehmann MH, Prystowsky EN (2007): Limitations of Ejection Fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT Study. J Am Coll Cardiol **50**, 1150–1157

Camm J, Klein H, Nisam S (2007): The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. Euro Heart J **28**, 392–397

Camm J, Nisam S (2010): European utilization of the implantable defibrillator: has 10 years changed the 'enigma'? Europace **12** (8), 1063-1069

Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH (1986): Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med **105**, 173–178

Chong D, Tan BY, Ho KL, Liew R, Teo WS, Ching CK (2012): Clinical markers of organ dysfunction associated with increased 1-year mortality post-implantable cardioverter defibrillator implantation. Europace **15**, 508-514

Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, Chung E, Menon S, Nallamothu BK, Chan PS (2007): Microvolt T-wave aAlternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from Implantable Cardioverter-Defibrillator therapy. J Am Coll Cardiol **49**, 50–58

Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ, Brown ML, Pu W, Benditt DG (2008): Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic Defibrillators? The MASTER (Microvolt T- wave alternans testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial. J Am Coll Cardiol **52**, 1607–1615

Cinca J, Sassine A, Deceuninck P, Roca J, Gagné P, Morena H, Puech P (1978): The dependence of T wave alternans on diastolic resting period duration. Eur J Cardiol **7**, 299–309

Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS (2000): Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Euro Heart J **21**, 2071–2078

Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M (1996): Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: results of a two-year follow-up study. J Am Coll of Cardiol **27**, 270–276

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, et al. (1999): ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol **34**, 912–948

Cripps T, Bennett ED, Camm AJ, Ward DE (1988): High gain signal averaged electrocardiogram combined with 24 hour monitoring in patients early after myocardial infarction for bedside prediction of arrhythmic events. Br Heart J **60**, 181–187

Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ (1991): Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. Br Heart J **65**, 14–19

Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W (2004): Relationship between Heart Rate Turbulence and heart rate, Heart Rate Variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. J Cardiovasc Electrophysiol **15**, 731–737

Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Gonzalez-Juanatey JR, Valdes M, Almendral J, Cinca J, Caminal P, De Luna AB (2008): Heart Rate Turbulence

predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. Heart Rhythm **5**, 1095–1102

Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ, Ross DL, Uther JB (1986): Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. Circulation **74**, 731–745

Destatis (2014): Sterbefälle 2013 nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, Wiesbaden 2013

De Torbal A, Kors JA, Van Herpen G, Meij S, Nelwan S, Simoons ML, Boersma E (2004): The electrical T-axis and the spatial QRS-T-angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with Acute ischemic chest pain. Cardiology 101, 199–207

Dichtl W, Wolber T, Paoli U, Theurl T, Brüllmann S, Stühlinger M, Berger T, Spuller K, Strasak A, Pachinger O, Haegeli L, Duru F, Hintringer F (2012): Elevated γ-Glutamyltransferase in implantable cardioverter defibrillator patients. Wien Klin Wochenschr **124**, 18–24

Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Dubner S, Scapin O, Perrone SV (1996): Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. Circulation **94**, 3198–3203

Draisma HHM, Schalij MJ, Van der Wall EE, Swenne CA (2006): Elucidation of the spatial ventricular gradient and its link with dispersion of repolarization. Heart Rhythm **3**, 1092–1099

Ehrlich JR, Wegener FT, Anneken L, Duray G, Israel CW, Hohnloser SH (2008): Biventricular pacing does not affect microvolt T-wave alternans in heart failure patients. Heart Rhythm **5**, 348–352

El-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell LB, Carlson M, Reynolds-Haertle R (1995): Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arryhthmic events in the postinfarction period. J Am Coll Cardiol **25**, 908–914

El-Sherif N, Gomes J, Restivo M, Mehra R (1985): Late Potentials and Arrhythmogenesis. Pacing and Clin Electrophysiol **8**, 440–463

El-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, Fontaine J, Turitto G, Henkin R, Caref EB (1989): Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. Am Heart J **118**, 256–264

Engel TR, Pierce DL, Patil KD (1991): Reproducibility of the signal-averaged electrocardiogram. Am Heart J **122**, 1652–1660

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes I, Mark N.A., Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, et al. (2008): ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities, A

Report of the Am Coll Cardiol/Am Heart Assoc Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol **51**, e1–e62

Esperer H-D, Feldman AB (2000): T-Wellen-Alternans: vom Rauschen zum Signal, vom Signal zur Prognose. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie **11**, 207–218

Esperer H, Ferl T, Polywka D, Hecht E, Goette A, Klein H (1998): Ein neuer Parameter zur Quantifizierung der Herzfrequenzvariabilität im zweidimensionalen Phasenraum. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie **9**, 127–128

Ess M, Mussner-Seeber C, Mariacher S, Lorsbach-Koehler A, Pachinger O, Frick M, Ulmer H, Poelzl G (2011): γ-Glutamyltransferase rather than total bilirubin predicts outcome in chronic heart failure. J Card Fail **17**, 577–584

Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, Noullett C, Van Schaik A, Mitchell RT, Shibata MA, et al. (2007): Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial InfarctionThe REFINE Study. J Am Coll Cardiol **50**, 2275–2284

Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ (1991): Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol **18**, 687–697

Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP (1997): Heart Rate Variability in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Characteristics and Prognostic Value. J Am Coll Cardiol **30**, 1009–1014

Fetsch TD med. (1999): Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Ventrikuläre Spätpotentiale (1999) Dtsch Ärztebl **96**, 2443

Filipovský J, Ducimetière P, Safar ME (1992): Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. Hypertension **20**, 333–339

Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA (2005): Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmic EventsA Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol **46**, 75–82

Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Estes III NA, Kaufman ES, Greenberg ML, Rosenbaum DS (2000): A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. J Am Coll Cardiol **36**, 2247

Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, et al. (2008): American Heart Association/american College of Cardiology Foundation/heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and

Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. J Am Coll Cardiol **52**(14), 1179-1199

Goldberger JJ, Challapalli S, Waligora M, Kadish AH, Johnson DA, Ahmed MW, Inbar S (2000): Uncertainty principle of signal-averaged electrocardiography. Circulation **101**, 2909–2915

Gotsman I, Keren A, Hellman Y, Banker J, Lotan C, Zwas DR (2013): Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T-angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol **111**, 1452–1459

Gottlob A: Spätpotentialmessungen mit zwei unterschiedlichen Methoden - Kurzzeitaufzeichnungen unter kontrollierten Bedingungen im Vergleich zu digitalen 24h-Langzeitaufzeichnungen im Alltag. Med. Diss. Gießen 2000

Greene HL (1990): Sudden arrhythmic cardiac death - mechanisms, resuscitation and classification: The Seattle perspective. American J Cardiol **65**, 4–12

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, et al. (2002): ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation **106**, 2145–2161

Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B (2003a): Heart Rate Turbulence following Ventricular Premature Beats in Healthy Controls. Annals noninvasive Electrocardiol **8**, 127–131

Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B (2003b): Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation **108**, 2883–2891

Grimm W, Sharkova J, Christ M, Müller H-H, Schmidt G, Maisch B (2003c): Prognostic Significance of Heart Rate Turbulence Following Ventricular Premature Beats in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol **14**, 819–824

Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL (1992): Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. American J Cardiol **69**, 1570–1573

Groh WJ, Shinn TS, Engelstein EE, Zipes DP (1999): Amiodarone reduces the prevalence of T-wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol **10**, 1335–1339

Hall C (2004): Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. Eur J Heart Fail **6**, 257–260

Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K (2004): Structural relationships between measures based on heart beat intervals: potential for

improved risk assessment. IEEE Transactions on Biomedical Engineering **51**, 1414–1420

Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, Kuebler W, Kuecherer H (2001): Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol **37**, 1049–1055

Hillege HL, Girbes ARJ, Kam PJ de, Boomsma F, Zeeuw D de, Charlesworth A, Hampton JR, Veldhuisen DJ van (2000): Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation **102**, 203–210

Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, others (1988): Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. Am Heart J **116**, 1455–1463

Hohnloser SH, Gersh BJ (2003): Changing late prognosis of acute myocardial infarction: impact on management of ventricular arrhythmias in the era of reperfusion and the implantable cardioverter-defibrillator. Circulation **107**, 941–946

Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ (2003a): T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. Lancet **362**, 125–126

Hohnloser SH, Klingenheben T (1996): Stratification of patients at risk for sudden cardiac death with special reference to the autonomic nervous system. Z Kardiol **85** Suppl 6, 35–43

Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ (2003b): Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. J Am Coll Cardiol **41**, 2220–2224

Hohnloser SH, Klingenheben T, LI YIG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ (1998): T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. J Cardiovasc Electrophysiol **9**, 1258–1268

Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ (1997): T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. J Cardiovasc Electrophysiol **8**, 987–993

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ (2004): Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. N Eng J Med **351**, 2481–2488

Hombach V, Hilger HH, Braun V, Höpp HW (1982): Die Bedeutung der Signalmittlungstechnik in der Kardiologie. J Molecul Med **60**, 379–391

http://h-r-t.org/prsa/en/, Internetpräsenz der TU München [Zugriff am 17.11.2014]

Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ (2001): Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. N Eng J Med **345**, 1473–1482

Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, Catucci S, Mastropasqua F, Pitzalis M (2007): Ventricular Repolarization Dynamicity Provides Independent Prognostic Information Toward Major Arrhythmic Events in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol **50**, 225–231

Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Abe R, Sugi K, others (2000): Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction: A prospective study. J Am Coll Cardiol **35**, 722

Jauhar S, Chinitz L, Jorde U (2003): Drug therapy and microvolt T-wave alternans testing. Lancet **362**, 1417–1418

Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B (2002): N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol **40**, 437–445

Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P (1997): Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet **349**, 667–674

Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J (2006): Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. Clin Research Cardiol **95**, 696–708

Kamioka M, Suzuki H, Yamada S, Kamiyama Y, Saitoh S-I, Takeishi Y (2012): High Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Nonresponders and Cardiac Deaths in Severe Heart Failure Patients After CRT Implantation. Int Heart J **53**, 306–312

Kanovsky MS, Falcone RA, Dresden CA, Josephson ME, Simson MB (1984): Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization. Circulation **70**, 264–270

Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Costantini O, Cohen RJ, Bigger JT (2006): "Indeterminate" Microvolt T-Wave Alternans Tests Predict High Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol **48**, 1399–1404

Kirchhof P, Eckardt L, Rolf S, Esperer HD, Paul M, Wichter T, Klein HU, Breithardt G, Böcker D (2004): T wave alternans does not assess arrhythmic risk in patients with Brugada syndrome. Annals of noninvasive Electrocardiol **9**, 162–165

Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, Ishida A, Galeano E, Adachi K, Yokoyama M (2002): Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol **39**, 295–300

Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr. JT, Moss AJ (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. American J Cardiol **59**, 256–262

Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT (2005): Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. Annals noninvasive Electrocardiol **10**, 88–101

Klein G, Lissel C, Fuchs A-C, Gardiwal A, Oswald H, Desousa M, Pichlmaier AM, Lichtinghagen R, Geerlings H, Lippolt P, et al. (2006): Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study. Europace **8**, 618–624

Klingenheben T, Grönefeld G, Li Y-G, Hohnloser SH (2001): Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternansResults of a prospective, double-blind, randomized study. J Am Coll Cardiol **38**, 2013–2019

Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH (2000): Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. Lancet **356**, 651–652

Klingenheben T, Zabel M, Hohnloser SH (1998): Brief analysis of heart rate variability in for determining prognosis in the post-myocardial infarct period: methodologically reliable alternative to long-term ECG?]. Zeitschrift für Kardiologie **87**, 128

Kors JA, De Bruyne MC, Hoes AW, Van Herpen G, Hofman A, Van Bemmel JH, Grobbee DE (1998): T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. Lancet **352**, 601–605

Kors JA, Herpen GV, Sittig AC, Bemmel JHV (1990): Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. Eur Heart J **11**, 1083–1092

Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominaga S (1973): Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. Circulation **47**, 959–966

Krishnamachari S (2002): Automated interpretation of T-wave alternans results, Patent No. US 20010029338 A1

Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P (2000): The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). Eur Heart J **21**, 116–124

Kubik L, Michałkiewicz D (1996): The influence of amiodarone on results of the signal-averaged electrocardiogram. Pol Arch Med Wewn **95**, 299–306

Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL, others (1986): Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. Circulation **74**, 1280

Kulakowski P, Gibson S, Ward J, Camm AJ (1992a): Flecainide-related alterations in the signal-averaged electrocardiogram: similarity between patients with or without ventricular tachycardia. Eur Heart J **13**, 808–813

Kulakowski P, Malik M, Poloniecki J, Bashir Y, Odemuyiwa O, Farrell T, Staunton A, Camm J (1992b): Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. II. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **20**, 135–143

Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, Hohnloser SH, Indik J, Lee R, Mehra MR, et al. (2014): HRS/ACC/AHA Expert Consensus Statement on the Use of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients Who Are Not Included or Not Well Represented in Clinical Trials. Circulation **130**, 94–125

La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, others (1998): Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 351, 478

Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ (2008): Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. J Am Coll Cardiol **51**, 1725–1733

Lander P, Berbari EJ, Lazzara R (1995): Optimal filtering and quality control of the signal-averaged ECG: high-fidelity 1-minute recordings. Circulation **91**, 1495–1505

Lander P, Berbari EJ, Rajagopalan CV, Vatterott P, Lazzara R (1993): Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials. Circulation **87**, 105–117

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, et al. (2006): Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr **7**, 79–108

Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S (1996): Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. Cardiovasc Research **32**, 208–216

Lown B, Wolf M (1971): Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. Circulation **44**, 130–142

Malik M (1996): Heart Rate Variability. Annals noninvasive Electrocardiol **1**, 151–181

Malik M, Kulakowski P, Poloniecki J, Staunton A, Odemuyiwa O, Farrell T, Camm J (1992): Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. I. Reproducibility of the results. J Am Coll of Cardiol **20**, 127–134

Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S (1994): Power Spectral Analysis of Cardiovascular Variability in Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. J Cardiovasc Electrophysiol **5**, 274–286

Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC (1986): Causes of sudden death in competitive athletes. J Am Coll Cardiol **7**, 204–214

Matta RJ, Verrier RL, Lown B (1976): Repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. Am J Physiol **230**, 1469–1473

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet **362**(9386), 767-71

Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P (1992): Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. J Am Coll Cardiol **20**, 1180–1186

Momiyama Y, Hartikainen J, Nagayoshi H, Albrecht P, Kautzner J, Saumarez RC, McKenna WJ, Camm AJ (1997): Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Jpn Circ J **61**, 650–656

Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ (2003): Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathyan independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol **42**, 873–879

Moore RKG, Groves DG, Barlow PE, Fox KAA, Shah A, Nolan J, Kearney MT (2006): Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail **8**, 585–590

Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, Greenberg HM, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, et al. (2005): Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and Clinical Protocol. Annals noninvasive Electrocardiol **10**, 34–43

Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, Wilber D, Zareba W, Brown MW (1999): Multicenter automatic defibrillator implantation trial II (MADIT II): Design and clinical protocol. Annals noninvasive Electrocardiol **4**, 83–91

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, et al. (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med. **335**(26):1933-40

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002): Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Eng J Med **346**, 877–883

Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1992): Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. Circulation **85**, I2–10

Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1993): Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. Ann Intern Med **119**, 1187–1197

Nakagawa M, Iwao T, Abe H, Ishida S, Takahashi N, Fujino T, Yonemochi H, Saikawa T, Ito M (2000): Influence of autonomic tone on the filtered QRS duration from signal averaged electrocardiograms in healthy volunteers. J Electrocardiol **33**, 17–22

Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL (1994): Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. Cardiovasc Res **28**, 1440–1449

Nieminen T, Verrier RL (2010): Usefulness of T-wave alternans in sudden death risk stratification and guiding medical therapy. Ann Noninvasive Electrocardiol **15**, 276–288

Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, et al. (1998): 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 **98**, 1510–1516

Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J (1991): Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. American J Cardiol **68**, 434–439

Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, Landaas S, Rouleau JL, Domanski MJ, Hall C, et al. (2007): Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptides in Patients With Stable Coronary Artery DiseaseThe PEACE Trial. J Am Coll Cardiol **50**, 205–214

Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH, others (1992): Heart rate variability. Frequency domain analysis. Cardiol Clin **10**, 499

Osterhues H-H, Hombach V (2001): Diagnosis and risk stratification in patients at risk of sudden cardiac death. Herzschr Elektrophys **12**, 15–26

Pandey AK, Das A, Singwala AK, Bhatt KN (2010): Prediction and stratification of the future cardiovascular arrhythmic events: signal averaged electrocardiography versus ejection fraction. Indian J Physiol Pharmacol **54**, 123–132

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, et al. (2003): Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation **107**, 499–511

Perez MV, Dewey FE, Marcus R, Ashley EA, Al-Ahmad AA, Wang PJ, Froelicher VF (2009): Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. Am Heart J **158**, 622–628

Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K, Kavesh N, Kirk M, Sarang S, Peters RW, Shorofsky SR, Gold MR (2002a): Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. Circulation **105**, 837–842

Rashba EJ, Osman AF, Macmurdy K, Kirk MM, Sarang S, Peters RW, Shorofsky SR, Gold MR (2002b): Exercise is superior to pacing for T-wave alternans measurement in subjects with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Cardiovasc Electrophysiol **13**, 845–850

Rashba EJ, Osman AF, MacMurdy K, Kirk MM, Sarang S, Peters RW, Shorofsky SR, Gold MR (2002c): Influence of QRS-duration on the prognostic value of T-wave alternans. J Cardiovasc Electrophysiol **13**, 770–775

Rautaharju PM, Nelson JC, Kronmal RA, Zhang ZM, Robbins J, Gottdiener JS, Furberg CD, Manolio T, Fried L (2001): Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol **88**, 118–123

Reinhardt L, Mäkijärvi M, Fetsch T, Schulte G, Sierra G, Martínez-Rubio A, Montonen J, Katila T, Borggrefe M, Breithardt G (1996): Noninvasive risk modeling after myocardial infarction. Am J Cardiol **78**, 627–632

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N (2003): C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women. Circulation **107**, 391–397

Ritvo B, Magnano A, Bloomfield D (2000): Comparison of exercise and pharmacological methods of measuring T-wave alternans. Pacing Clin Electrophysiol **23**, 553–801

Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ (1996): Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. J Cardiovasc Electrophysiol **7**, 1095–1111

Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ (1994): Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N Engl J Med **330**, 235–241

Sager PT, Widerhorn J, Pascual M, Leon C, Rahimtoola SH, Bhandari AK (1991): A prospective evaluation of the immediate reproducibility of the signal-averaged ECG. Am Heart J **121**, 1671–1678

Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RFE, Tritto M, Sallusti L, Libero L, Pettinati G, Molon G, Curnis A, et al. (2007): Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: Results of the ALPHA Study. J Am Coll Cardiol **50**, 1896–1904

Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA (2005): The reliability of short-term measurements of heart rate variability. Int J Cardiol **103**, 238–247

Santarelli P, Lanza GA, Biscione F, Natale A, Corsini G, Riccio C, Occhetta E, Rossi P, Gronda M, Makmur J, et al. (1993): Effects of thrombolysis and atenolol or metoprolol on the signal-averaged electrocardiogram after acute myocardial infarction. Am J Cardiol **72**, 525–531

Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schömig A (1999): Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet **353**, 1390–1396

Schneider R, Bauer A, Barthel P, Schmidt G (2004): libRASCH--a programming framework for transparent access to physiological signals. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **5**, 3254–3257

Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E (1992): Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. Circulation **85**, I77

Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, Ferrari GMD, Billman GE, Foreman RD (1988): Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. Circulation **78**, 969–979

Seegers J, Vos MA, Flevari P, Willems R, Sohns C, Vollmann D, Lüthje L, Kremastinos DT, Floré V, Meine M, et al. (2012): Rationale, objectives, and design of the EUTrigTreat clinical study: a prospective observational study for arrhythmia risk stratification and assessment of interrelationships among repolarization markers and genotype. Europace **14**, 416–422

Simson MB (1981): Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation **64**, 235–242

Simson MB (1992): Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal-averaged electrocardiography. Circulation **85**, I145–151

Skalidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE (2008): Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol **51**, 2053–2057

Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ (1988): Electrical alternans and cardiac electrical instability. Circulation **77**, 110–121

Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, et al. (2005): Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl J Med **352**, 2581–2588

Stein KM, Karagounis LA, Anderson JL, Kligfield P, Lerman BB (1995): Fractal clustering of ventricular ectopy correlates with sympathetic tone preceding ectopic beats. Circulation **91**, 722–727

Steinwender C, Hofmann R, Leisch F (2004) Primärprävention des plötzlichen Herztodes mit implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren - Vernünftig oder MADIT? Austrian J Cardiol **11** (1-2), 30-34

Stevens LA, Levey AS (2009): Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol **20**, 2305–2313

Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, Van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, et al. (2006): Prolonged QTc-interval and risk of Sudden Cardiac Death in a population of older adults. J Am Coll Cardiol **47**, 362–367

Sweeney MO, Ruskin JN (1994): Mortality benefits and the implantable cardioverter-defibrillator. Circulation **89**, 1851–1858

Tachibana H, Yamaki M, Kubota I, Watanabe T, Yamauchi S, Tomoike H (1999): Intracoronary Flecainide induces ST-Alternans and reentrant arrhythmia on intact canine heart: A role of 4-Aminopyridine–Sensitive current. Circulation **99**, 1637–1643

Task Force of ESC and NASPE (1996): Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation **93**, 1043–1065

Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, Packer M, Massie BM (2000): Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. Circulation **101**, 40–46

Telichowski A, Banasiak W, Bobak J, Telichowska H, Fuglewicz A, Wiech K, Pieróg M, Kałka D, Wysota J, Zebrowska M, et al. (1997): The effect of long term use of amiodarone hydrochloride on time and frequency domain parameters of signal averaged electrocardiogram in patients with ischemia heart disease. Pol Merkur Lekarski **2**, 378–381

Teo KK, Yusuf S, Furberg CD (1993): Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. J Am Med Assoc **270**, 1589–1595

Tomcsányi J, Somlói M, Horváth L (2002): Amiodarone-induced giant T wave alternans hastens proarrhythmic response. J Cardiovasc Electrophysiol **13**, 629

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM, Ferguson TB, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, et al. (2012): 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 and the Heart Rhythm Society. Circulation **126**, 1784–1800

Trappe H-J (2007): Plötzlicher Herztod. Der Kardiologe **1**, 261–271

Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, El-Sherif N (1994): Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: Role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol **24**, 1523–1528

Vaile JC, Chowdhary S, Osman F, Ross HF, Fletcher J, Littler WA, Coote JH, Townend JN (2001): Effects of angiotensin II (AT1) receptor blockade on cardiac vagal control in heart failure. Clin Sci **101**, 559–566

Van Huysduynen BH, Swenne CA, Bax JJ, Bleeker GB, Draisma HHM, Van Erven L, Molhoek SG, Van de Vooren H, Van der Wall EE, Schalij MJ (2005): Dispersion of repolarization in cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2, 1286–1293

Van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Demon P, Wackers FJT (1996): Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionyclide left ventricular ejection fractions. American J Cardiol 77, 843–850

Walker ML, Rosenbaum DS (2003): Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. Cardiovasc Res **57**, 599–614

Wichterle D, Melenovsky V, Malik M (2002): Mechanisms involved in heart rate turbulence. Card Electrophysiol Rev **6**, 262–266

Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, Chun S, Wang P (2005): Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. Heart Rhythm **2**, 73–78

Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M (2000): Heart rate turbulence is influenced by sympathovagal balance in patients after myocardial infarction—EMIAT substudy. Euro J Heart Failure **2**, 51–51

Yi G, Gallagher MM, Yap YG, Guo XH, Harrison R, McDonald JT, Camm AJ, Malik M (2000): Consistency of multicenter measurements of heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol **23**, 157–164

Yi G, Keeling PJ, Goldman JH, Jian H, Poloniecki J, McKenna WJ (1995): Prognostic significance of spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol **75**, 494–497

Yoh S, Ogawa S, Satoh Y, Furuno I, Saeki K, Sadanaga T, Nakamura Y (2006): Electrophysiological and Anatomical Substrates for Late Potential Recorded by Signal Averaging in Seven-Day-Old Myocardial Infarction in Dogs. Pacing and Clin Electrophysiol **13**, 469–479

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation **114**, e385–484

Zipes DP, Dimarco JP, Gillette PC, Jackman WM, Myerburg RJ, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Garson J, Arthur, Gibbons RJ, et al. (1995): Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation proceduresA report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Clinical Intracardiac electrophysiolog-

ic and catheter ablation procedures), developed in collaboration with the North American Society of pacing and electrophysiology. J Am Coll Cardiol **26**, 555–573

Zipes DP, Rubart M (2006): Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Heart Rhythm: official J Heart Rhythm Soc **3**, 108

Zipes DP, Wellens HJJ (1998): Sudden Cardiac Death. Circulation **98**, 2334–2351

Zuern CS, Barthel P, Bauer A (2011): Heart Rate Turbulence as Risk-Predictor after Myocardial Infarction. Front Physiol **2**, 99

III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Graphische Veranschaulichung der zunehmenden Divergenz Zwischen der Zahl der Patienten mit positiven Studienkriterien und den ICD-Implantationszahlen in Westeuropa……...S. 5
Abb. 2: TWA oder *noise*? Unterscheidung durch Spektralanalyse…….....S. 11
Abb. 3: Hi-Res™ - Multisegment Elektrode (Vor- und Rückseite)……..S. 13
Abb. 4: Darstellung eines positiven TWA-Befundes……S. 15
Abb. 5: Flussdiagramm zur Auswertung von TWA-Tests……S. 17
Abb. 6: Veranschaulichung der drei Spätpotentialparameter……S. 18
Abb. 7: Silver Mactrode Plus® der Firma Marquette®……S. 19
Abb. 8: Elektrodenpositionierung bei der Spätpotentialmessun……...S. 19
Abb. 9: Elektrodenpositionierung beim Langzeit-EKG……S. 23
Abb. 10: Abhängigkeit des LF/HF-Quotienten vom körperlichen Aktivitätsgrad……...S. 26
Abb. 11: Kompensatorische Pause vor HRT……S. 26
Abb. 12: Veranschaulichung eines Normalbefundes und einer pathologisch reduzierten HRT im VPC-Tachogramm……..S. 28
Abb. 13: Zentraler Anteil des PRSA-Signals und die Formeln zur Berechnung der *Acceleration Capacity* (AC) sowie der *Deceleration Capacity* (DC)……..S. 29
Abb. 14: PRSA-Signale der R-R-Intervalle eines 24h-Holter Monitorings…..S. 30
Abb. 15: Näherungsweise Berechnung der glomerulären Filtrationsrate über die Cockroft-Gault-Formel……S. 36
Abb. 16: Graphische Darstellung der Verteilung verschiedener im Kollektiv vertretener Grunderkrankungen……...S. 39
Abb. 17: Verteilung der Vaszikelblockentitäten auf die 85 Patienten mit QRS≥ 100 ms……S. 47
Abb. 18: Verteilung der LVEF-Werte über das Patientenkollektiv……..S. 47
Abb. 19a: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für ≥ 10 % vs. < 10 % VES……..S. 56
Abb. 19b: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für HRT-Kategorie……...S. 56
Abb. 19c: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für SDNN……S. 57
Abb. 19d: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Furosemid……...S. 57

Abb. 19e: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit positivem beziehungsweise negativem SAECG……S. 58
Abb. 19f: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit fQRS < bzw ≥ 114 ms…….S. 58
Abb. 19g: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf die Anzahl Positiver Spätpotentialmarker……S. 59
Abb. 19h: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf die maximale Belastbarkeit bei der Fahrradergometrie……S. 59
Abb. 19i: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf die Max. neg. Herzfrequenz beim TWA……...S. 60
Abb. 19j: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf das Vorliegen einer Tumorerkrankung…….S. 60
Abb. 19k: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit einem Apoplex in der Anamnese……..S. 61
Abb. 20a: Kaplan-Meier-Kurve für ≥ 10 % vs. < 10 % VES-Anteil an der Gesamtzahl aller, während des Holter-EKG registrierter, QRS-Komplexe…..S. 62
Abb. 20b: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit RMSSD ≥ 20 ms vs. < 20 ms……S. 62
Abb. 20c: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Statineinnahme...S. 63
Abb. 20d: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit beziehungsweise ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte……...S. 63
Abb. 20e: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Nikotinabusus in der Anamnese……S. 64
Abb. 21a: Kaplan-Meier-Kurve für P-Achsen-Werte……...S. 65
Abb. 21b: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit < oder ≥ 10 % VES-Anteil an allen, während des Holter-EKG registrierten, QRS-Komplexen……S. 65
Abb. 21c: Kaplan-Meier-Kurve für die Frequenz im Holter-EKG vorkommender nsVT`s……..S. 66
Abb. 21d: Kaplan-Meier-Kurve für die DC-Kategorie…….S. 66
Abb. 21e: Kaplan-Meier-Kurve für die AC……..S. 67
Abb. 21f: Kaplan-Meier-Kurve für RMSSD…….S. 67
Abb. 21g: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit primär- bzw. sekundärprophylaktischer Implantationsindikation…….S. 68

Abb. 21h: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit bzw. ohne Apoplex in der Vorgeschichte……...S. 68
Abb. 21i: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit Vorhofflimmerepisoden in der Anamnese……S. 69

IV. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Art und Position der Elektroden bei der TWA-Testung…….S. 9
Tab. 2: Pathologische SAECG Werte……...S. 21
Tab. 3: Referenzwerte zeitbezogener HRV-Parameter…….S. 25
Tab. 4: Referenzwerte für TO und TS……..S. 28
Tab. 5: Referenzwerte für AC und DC…….S. 30
Tab. 6: Darstellung der Geschlechts- und Altersverteilung im Patientenkollektiv…….S. 39
Tab. 7a: Darstellung der Verteilung der Implantationsindikationen im Patientenkollektiv……..S. 40
Tab. 7b: Darstellung der Verteilung verschiedener im Kollektiv vertretener Vorerkrankungen…….S. 40
Tab. 7c: Darstellung der Medikamenteneinnahme bestimmter, herzwirksamer Medikamente…….S. 40
Tab. 8: Gründe, aus denen die Durchführung des TWA-Tests umöglich war..S. 41
Tab. 9: Gründe für unbestimmte TWA…….S. 42
Tab. 10: Ergebnisse der Befundinterpretationen beim TWA……...S. 42
Tab. 11: SAECG Befunde…….S. 43
Tab. 12: Befunde frequenz- und zeitbezogener HRV-Parameter…….S. 44
Tab. 13: Ergebnisse der HRT-Berechnung……...S. 45
Tab. 14a: Univariate Vorhersage anhand des digitalen 12-Kanal-EKG……...S. 49
Tab. 14b: Univariate Vorhersage anhand der untersuchten echokardiographischen Parameter……...S. 49
Tab. 14c: Univariate Vorhersage anhand der Ruhe-EKG Daten……..S. 50
Tab. 14d: Univariate Vorhersage anhand der LZ-EKG Daten…….S. 50
Tab. 14e: Univariate Vorhersage anhand der HRT-Parameter…….S. 51
Tab. 14f: Univariate Vorhersage anhand der HRV-Parameter…….S. 51
Tab. 14g: Univariate Vorhersage anhand der Laborparameter…….S. 51
Tab. 14h: Univariate Vorhersage anhand der Dauermedikation……..S. 52
Tab. 14i: Univariate Vorhersage anhand der SAECG Daten……S. 52
Tab. 14j: Univariate Vorhersage anhand der TWA-Ergebnisse……...S. 53
Tab. 14k: Univariate Vorhersage der Endpunkte anhand der Vorerkrankungen…….S. 53

Tab. 14l: Univariate Vorhersage der Endpunkte anhand der kardiologischen Grunderkrankung…….S. 54
Tab. 14m: Univariate Vorhersage der Endpunkte anhand der Implantationsindikation…….S. 54
Tab. 15: Marker mit statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem Endpunkt Mortalität jeder Ursache……S. 55
Tab. 16: Marker, die statistisch signifikant mit dem Endpunkt „adäquate Schockabgabe“ korrelieren……S. 61
Tab. 17: Marker, die statistisch signifikant mit dem Endpunkt „Schockfreies Überleben“ korrelieren……...S. 64
Tab. 18: Multivariate Berechnung zum Endpunkt „Mortalität“……...S. 69
Tab. 19: Multivariate Berechnung zum Endpunkt „ICD-Schock“……...S. 70
Tab. 20: Multivariate Berechnung zum Endpunkt „Schockfreies Überleben“ S. 70

Danksagung

Bei den im Folgenden genannten Personen möchte ich mich für die Unterstützung bei der Dissertation sehr herzlich bedanken.

· Herrn Prof. Dr. med. M. Zabel danke ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die intensive und geduldige Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

· Herrn Dr. med. J. Seegers danke ich für die freundliche Unterstützung und Anleitung sowie die Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.