

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

**Prävalenz und Korrelation von Parametern der
Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod im
ICD-Patientenkollektiv**

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

vorgelegt von

Christian Hohmann

aus

Buchholz i. d. N.

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent: Prof. Dr. Markus Zabel
Ko-Referent: PD Dr. Ulrich Krause
Drittreferent: Prof. Dr. Bernhard Danner

Datum der mündlichen Prüfung: 12.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Ziel der Studie	2
2 Material und Methoden	3
2.1 Studienaufbau	3
2.1.1 Einschlusskriterien.....	3
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	3
2.2 Ablauf der Untersuchungen	3
2.2.1 Laboruntersuchung.....	3
2.2.2 Elektrokardiogramm	4
2.2.3 T-Wellen-Alternans	4
2.2.4 Echokardiographie	10
2.2.5 Langzeit-EKG.....	10
2.3 Datenerhebung	19
2.4 Auswertung	19
2.4.1 Verwendete Software	19
2.4.2 Statistische Analyse.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Studienpopulation	21
3.2 Deskriptive Analyse	23
3.2.1 T-Wellen-Alternans	23
3.2.2 Herzfrequenzvariabilität.....	24
3.2.3 Herzfrequenztrübungen	24
3.2.4 Dezelerationskapazität	25
3.2.5 Herzinsuffizienzparameter	25
3.3 Vergleich der T-Wellen-Alternans-Gruppen	26
3.3.1 Herzinsuffizienzparameter	26
3.3.2 Herzfrequenzvariabilität.....	28
3.3.3 Herzfrequenztrübungen	28
3.3.4 Dezelerationskapazität	29
3.3.5 Ventrikuläre Rhythmusstörungen	29
3.4 Korrelationen der Herzfrequenzvariabilität	32
3.4.1 Zeit- und frequenzbezogene Parameter	32
3.4.2 Zeitbezogene Parameter und Herzinsuffizienzparameter.....	32
3.4.3 Zeitbezogene Parameter und Herzfrequenztrübungen.....	32
3.4.4 Zeitbezogene Parameter und Dezelerationskapazität.....	33
3.4.5 Zeitbezogene Parameter und ventrikuläre Rhythmusstörungen	33
3.4.6 Frequenzbezogene Parameter und Herzinsuffizienzparameter	37

3.4.7	Frequenzbezogene Parameter und Herzfrequenz­turbulenz	38
3.4.8	Frequenzbezogene Parameter und Dezelerationskapazität	38
3.4.9	Frequenzbezogene Parameter und ventrikuläre Rhythmusstörungen	39
3.5	Korrelationen der Herzfrequenz­turbulenz und Dezelerationskapazität..	39
3.5.1	Herzfrequenz­turbulenz und Dezelerationskapazität	39
3.5.2	Herzinsuffizienzparameter	39
3.5.3	Ventrikuläre Rhythmusstörungen	40
3.6	Korrelationen von Herzinsuffizienzparametern und ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG	40
3.7	Korrelationen von ventrikulären Rhythmusstörungen	42
4	Diskussion	43
4.1	Das Patientenkollektiv	43
4.2	Häufigkeit des T-Wellen-Alternans und dessen Durchführbarkeit	45
4.3	Vergleich der T-Wellen-Alternans-Ergebnisse	47
4.3.1	Herzinsuffizienzparameter	47
4.3.2	Herzfrequenzvariabilität	50
4.3.3	Herzfrequenz­turbulenz und Dezelerationskapazität	51
4.3.4	Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG	52
4.4	Limitation der T-Wellen-Alternans-Untersuchung	53
4.5	Vergleich der übrigen Herzfrequenzvariabilität-Ergebnisse	54
4.5.1	Herzfrequenzvariabilität	54
4.5.2	Herzinsuffizienzparameter	55
4.5.3	Herzfrequenz­turbulenz und Dezelerationskapazität	56
4.5.4	Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG	57
4.6	Vergleich der übrigen Herzfrequenz­turbulenz- und Dezelerationskapazität-Ergebnisse	58
4.6.1	Herzfrequenz­turbulenz und Dezelerationskapazität	58
4.6.2	Herzinsuffizienzparameter	59
4.6.3	Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG	60
4.7	Vergleich der Herzinsuffizienzparameter mit Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG	61
5	Studienlimitation	63
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65
8	Lebenslauf	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MAC® 5000 Ruhe-EKG-Analysesystem GE Medical Systems.....	4
Abbildung 2: Brustwandableitungen nach Wilson und Frank.....	5
Abbildung 3: Multisegment-Elektroden	6
Abbildung 4: CH 2000™ – Cambridge Heart, Inc. mit Ergoline Ergometrics 900	7
Abbildung 5: Alternans-Trendbericht.....	11
Abbildung 6: Lifecard CF – Spacelabs Healthcare	12
Abbildung 7: Visualisierung der Nomenklatur von RR-Intervallen bei einer VES	14
Abbildung 8: Gemittelte Tachogramme von zweier 24-Stunden-EKG-Aufnahmen	16
Abbildung 9: Gemitteltes Tachogramm von Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope	17
Abbildung 10: Diagramm einer physiologischen Dezelerationskapazität.....	18
Abbildung 11: Beispieldiagramme zur Dezelerationskapazität.....	19
Abbildung 12: Verteilung der T-Wellen-Alternans-Testergebnisse.....	23
Abbildung 13: Gruppenverteilung der Herzfrequenz-turbulenz	24
Abbildung 14: Gruppenverteilung der Dezelerationskapazität	25
Abbildung 15: Vergleich der Mittelwerte von Herzinsuffizienzparametern in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis.....	27
Abbildung 16: Gruppenverteilung Herzfrequenz-turbulenz-Gruppierung in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis.....	29
Abbildung 17: Gruppenverteilung der Dezelerationskapazität in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis.....	30
Abbildung 18: Mittelwerte der zeitbezogenen Parameter in Abhängigkeit von der HRT- Gruppe	33
Abbildung 19: Korrelation zeitbezogener und frequenzbezogener HRV-Parameter	34
Abbildung 20: Korrelation zeitbezogener HRV-Parameter mit dem Turbulenz-Slope	36
Abbildung 21: Mittelwerte der <i>high</i> und <i>low frequency</i> in Abhängigkeit vom NYHA- Stadium	37
Abbildung 22: Mittelwerte der <i>high</i> und <i>low frequency</i> in Abhängigkeit von der HRT- Gruppe	38
Abbildung 23: Direkte Korrelation von DC und VES pro Tag	40
Abbildung 24: Korrelation zwischen HRT und Dezelerationskapazität	41
Abbildung 25: Korrelation von VES und VT im Langzeit-EKG	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Merkmale des Patientenkollektivs.....	22
Tabelle 2: Kreuztabelle TWA-Testergebnis und NYHA-Stadium.....	26
Tabelle 3: Kreuztabelle TWA-Gruppen und LVEF-Cut-off 35 %	26
Tabelle 4: Mittelwerte der frequenzbezogenen Parameter in Abhängigkeit vom TWA- Ergebnis	28
Tabelle 5: Mittelwerte von TO und TS in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis	28
Tabelle 6: Auftreten von ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG abhängig vom TWA-Ergebnis.....	30
Tabelle 7: Zusammenfassung der klinischen Merkmale, unterteilt nach TWA-Ergebnis.	31
Tabelle 8: Zeitbezogene HRV-Parameter in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium.....	32
Tabelle 9: Korrelationen zwischen HRV-, HRT-, Herzinsuffizienzparameter und Anzahl der VES und VT pro Tag.....	35
Tabelle 10: Mittelwerte der HRT-Parameter und DC in Abhängigkeit vom NYHA- Stadium	39

Abkürzungsverzeichnis

DC	Dezelerationskapazität (<i>Deceleration capacity</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
HF	<i>high frequency</i>
HRT	Herzfrequenzturbulenz (<i>Heart Rate Turbulence</i>)
HRV	Herzfrequenzvariabilität (<i>Heart Rate Variability</i>)
ICD	implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
k	Alternans-Verhältnis
KHK	koronare Herzkrankheit
LF	<i>low frequency</i>
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
(M)TWA	(Mikrovolt) T-Wellen-Alternans
MTWA-	Kollektiv mit negativem T-Wellen-Alternans-Ergebnis
MTWA+	Kollektiv mit nicht-negativem T-Wellen-Alternans-Ergebnis
NN	<i>normal to normal</i>
n.s.	nicht signifikant
(NT-pro)BNP	(N-terminales pro) B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven NN-Intervalle
RRI	RR-Intervall
S _{0,5}	Spektrum bei der Frequenz 0,5 Zyklen pro Schlag
SDNN	Standardabweichung von NN-Intervallen
S _{nb}	Spektrum des Störsignaldurchschnitts
TO	Turbulenz-Onset
TS	Turbulenz-Slope
U/min	Umdrehungen pro Minute
V _{alt}	Alternans-Spannung
VES	ventrikuläre Extrasystole
VLf	<i>very low frequency</i>
VM	Vektormagnitudenleitung
VPC	<i>Ventricular Premature Complex</i>
VT	ventrikuläre Tachykardie
σ _{NB}	Standardabweichung der Störsignale

1 Einleitung

1.1 Einführung

Der plötzliche Herztod ist definitionsgemäß ein natürlicher Tod, welcher sich plötzlich und nicht vorhergesehen, innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten von klinischen Beschwerden manifestiert (Andresen 2007). Er tritt mit einer geschätzten Inzidenz von 70.000 Fällen pro Jahr auf und ist die häufigste Todesursache in Deutschland, weshalb ein besonderer Fokus auf dessen Prävention liegt (Klein 2006). Da der plötzliche Herztod in vielen Fällen rhythmogen bedingt ist (Klein 2006), stellt der implantierbare Cardioverter/Defibrillator (ICD) eine wichtige Therapieform dar. Verschiedene Studien konnten bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) einen Überlebensvorteil durch die ICD-Implantation zeigen (Bardy et al. 2005; La Rovere et al. 2001; Moss et al. 1996; Moss et al. 2002). Damit gilt die eingeschränkte LVEF, unabhängig von ihrer Genese, bislang als wichtigster Risikomarker des plötzlichen Herztodes. Allerdings erleidet nur ein geringer Anteil der ICD-Patienten im Leben eine behandlungspflichtige Rhythmusstörung (Bardy et al. 2005; Credner et al. 1998; Moss et al. 2004). Die derzeitige *number needed to treat* für die ICD-Therapie liegt zwischen elf Patienten über drei Jahre (Moss et al. 2002) und vierzehn Patienten über fünf Jahre (Bardy et al. 2005). Um einerseits Patienten vor unnötigen, belastenden Operationen, inadäquaten Schocks und daraus resultierenden psychischen Belastungen oder lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen (Veltmann et al. 2007; Vollmann et al. 2005) zu schützen und andererseits die hohen Kosten des Gesundheitssystems zu reduzieren, werden weitere Indikationskriterien für einen ICD gesucht.

Neben der reduzierten Herzfrequenzvariabilität (HRV) (La Rovere et al. 2001; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996), der Herzfrequenz-turbulenz (HRT) (Bauer et al. 2008; Fazio et al. 2010; Wichterle et al. 2002), der Dezelerationskapazität (DC) (Bauer et al. 2006), der nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardie (VT) (Buxton et al. 1999) und dem N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptid (NT-proBNP) (Kara et al. 2014; Omland et al. 2002) steht die Mikrovolt-T-Wellen-Alternans (MTWA)-Untersuchung als potentieller, nicht-invasiver Risikomarker zur Verfügung (Exner et al. 2007; Hoshida et al. 2013; Miwa et al. 2009; Nearing und Verrier 2002; Sredniawa et al. 2012).

1.2 Ziel der Studie

Ziel der Studie war es, die Prävalenz pathologischer Risikomarker und die Durchführbarkeit der Erhebung solcher Risikomarker zu bestimmen sowie die Zusammenhänge dieser Marker untereinander herauszuarbeiten. Dabei sollte insbesondere die Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität bzw. -variabilität und des T-Wellen-Alternans durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden klinischen Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Studie an der Universitätsklinik Göttingen. Zur Überprüfung der gegenseitigen Beeinflussung der unterschiedlichen Risikomarker wurden die Ergebnisse der T-Wellen-Alternans-Untersuchung mit NT-proBNP, den HRV- und HRT-Variablen sowie dem Auftreten von Rhythmusstörungen im Langzeitelektrokardiogramm korreliert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden ausschließlich volljährige Patienten untersucht, bei denen im Rahmen der Vorerkrankung die Indikation zur ICD-Therapie gestellt worden war oder Patienten, deren Aggregat gewechselt werden musste.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- permanentes Vorhofflimmern
- instabile kardiale Erkrankung
- koronare Bypass-Operation oder perkutane koronare Intervention in den letzten drei Monaten

2.2 Ablauf der Untersuchungen

2.2.1 Laboruntersuchung

Der Laborparameter NT-proBNP wurde den Patientenakten entnommen. Im Zentrallabor der Klinischen Chemie der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte die quantitative Bestimmung des NT-proBNPs im ElektroChemiLumineszenz-Immunoassay, einem immunologischen in-vitro-Test der Firma Roche, mit Hilfe des Elecsys 2010 und MODULAR ANALYTICS E170.

2.2.2 Elektrokardiogramm

Das initiale 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) wurde unter Verwendung des MAC[®] 5000 Ruhe-EKG-Analysesystems inklusive des Aufnahmemoduls CAM-114 der Firma GE Medical erhoben (Abbildung 1).

Neben dem Ausdruck eines artefaktfreien EKGs erfolgte eine digitale Sicherung auf einer 3,5“-Diskette.



Abbildung 1: MAC[®] 5000 Ruhe-EKG-Analysesystem GE Medical Systems

2.2.3 T-Wellen-Alternans

Unter T-Wellen-Alternans versteht man die von Schlag zu Schlag wechselnde Änderung der Amplitude oder Morphologie der T-Welle. Dabei werden makroskopische Änderungen, die bereits mit dem Auge erkennbar sind, von Änderungen im Mikrovoltbereich unterschieden. Letztere bedürfen einer speziellen Analyse (Bloomfield et al. 2002).

2.2.3.1 Messung

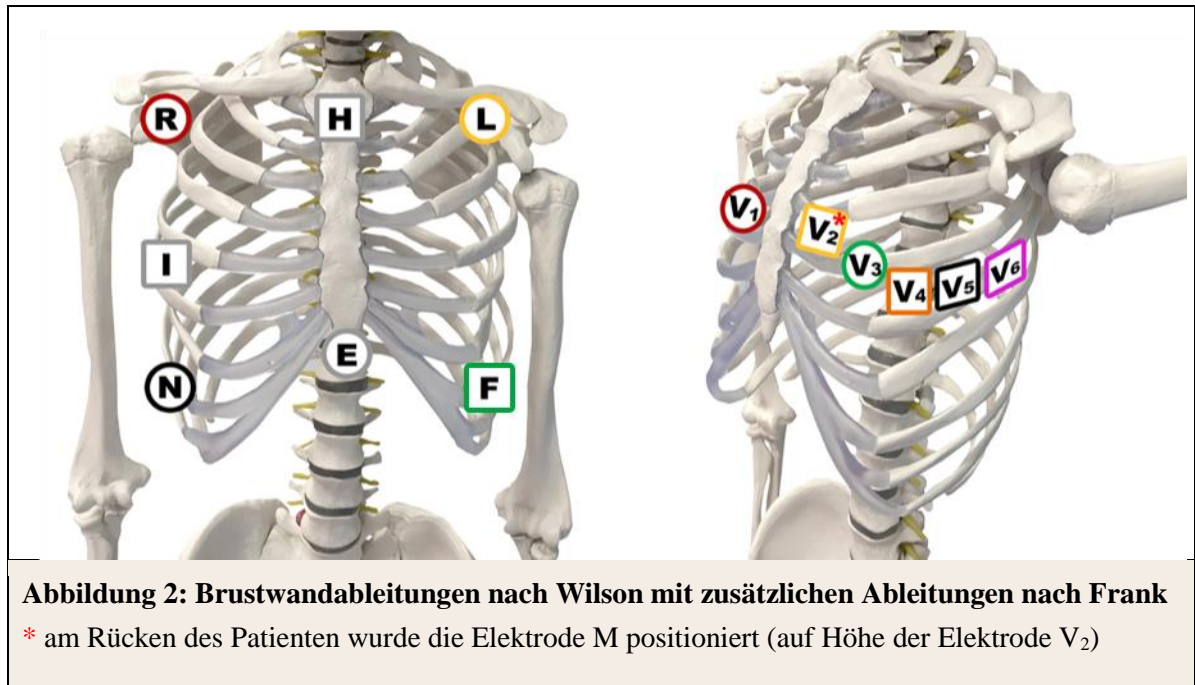
Für die Durchführung stand das Gerät Cambridge Heart 2000 (CH 2000[™], Abbildung 4) der gleichnamigen Firma Cambridge Heart, Inc. zur Verfügung. Zusätzlich zum regulären 12-Kanal-EKG erforderte der Alternans-Test orthogonale Ableitungen nach Frank (Abbildung 2). Diese sind durch folgende Elektrodenpositionen gekennzeichnet:

- I: fünfter Interkostalraum an der rechten mittleren Achsellinie
- E: an der vorderen Mittellinie unterhalb des Brustbeins
- M: auf dem Rücken des Patienten, gegenüberliegend von V₂
- H: auf der Mittellinie am oberen Aspekt des Manubriums

Die als Quadrat dargestellten Elektroden waren Multisegment-Spezialelektroden, die aus einem runden Mittelsegment und drei bogenförmigen Segmenten bestanden (Abbildung 3).

Bei der gleichzeitigen Signalaufnahme wurde von allen vier Segmenten das identische Signal gemessen. Unterschiede in der Aufnahme waren auf Störungen (z.B. Bewegungsartefakte) zurückzuführen und wurden entfernt (Albrecht et al. 1996).

Um eine artefaktfreie Aufzeichnung sicherzustellen, war eine spezielle Hautpräparation notwendig. Die vorgesehenen Hautbereiche wurden gereinigt und mittels 3M One-Step Skin Prep vorsichtig abradiert. Dies ermöglichte die größte Impedanzreduktion.



Feuchtigkeit oder Haare mussten unter Umständen zuvor entfernt werden. Nach vollständiger und gleichmäßiger Haftung aller Elektroden verifizierte die in CH 2000™ integrierte Impedanzmessung die Signalqualität. Bei unzureichender Qualität erfolgte die Korrektur der Elektrodenposition mit gegebenenfalls erneuter Hautpräparation. Die darauf folgende Untersuchung unterteilte sich in drei Phasen:

1. **Ruhephase:** In den ersten drei Minuten erfolgte die EKG-Aufzeichnung in Ruhe. Hierdurch konnte Vorhofflimmern ausgeschlossen werden und eine T-Wellen-Alternans (TWA)-Ruhemessung ohne Bewegungsartefakte oder ektope Herzaktivitäten aufgrund einer Herzfrequenzsteigerung stattfinden. Durch diese Störfaktoren kann eine TWA-Erhebung unter Umständen falsch-negativ werden (vgl. 2.2.3.4 Beurteilung des T-Wellen-Alternans).
2. **Belastungsphase:** Die Herzfrequenzsteigerung erfolgte im Sitzen mittels Ergoline Ergometrics 900 (Abbildung 4). Die Arme des Patienten hingen locker herunter, um Artefakte durch die Muskulaturanspannung zu minimieren. Die

anfängliche Belastung mit 35 Watt wurde stufenförmig um jeweils fünf Watt bis zum Erreichen der Zielherzfrequenz zwischen 100–110 Schlägen pro Minute, bei der typischerweise ein T-Wellen-Alternans zu erwarten war, gesteigert. Die Herzfrequenz sollte anschließend für zweieinhalb Minuten in diesem Bereich liegen. Dies ist erforderlich, um eine Persistenz des Alternans zu registrieren oder ein Fehlen sicherzustellen. Der Patient wurde angehalten, die Trittfrequenz konstant bei 70 Umdrehungen pro Minute (U/min) zu halten. Die erreichte Umdrehungszahl wurde dem Probanden am Ergometer angezeigt. Anschließend wurde die Belastung bis zum Erreichen einer zweiten Zielherzfrequenz von über 120/min langsam weiter gesteigert. Diese Herzfrequenz sollte ebenfalls für zweieinhalb Minuten gehalten werden.

- 3. Erholungsphase:** Nach Erreichen der oben genannten Zielherzfrequenzen bzw. bei Abbruch des Tests aus anderweitigen Gründen (z.B. muskuläre Erschöpfung, kardiale Symptome) wurden die Belastung und die Trittfrequenz kontinuierlich bis zum Erreichen der ursprünglichen

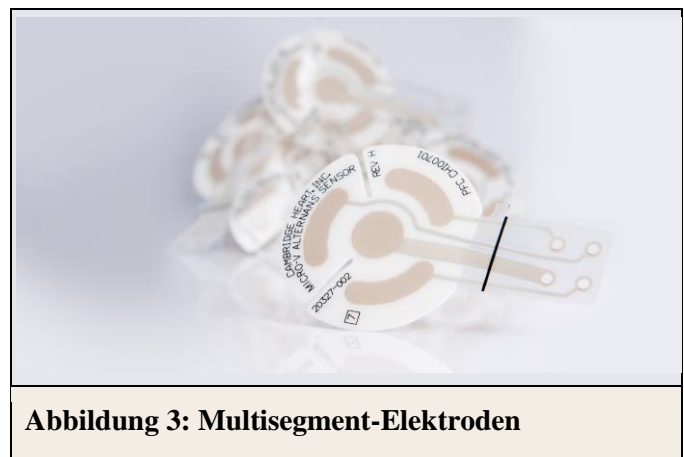


Abbildung 3: Multisegment-Elektroden

Ruhefrequenz des Patienten reduziert. Während der Erholungsphase wurden die Herzfrequenz und das EKG kontinuierlich weiter aufgezeichnet. Die Überprüfung des Blutdrucks erfolgte manuell.

Die gemessenen Spannungskurven wurden über das Patientenmodul an den Computer übermittelt, gefiltert (0,05-250 Hz) und anschließend digitalisiert (1000 Hz, 12-Bit-Auflösung).

2.2.3.2 Analyse des Elektrokardiogramms

Das CH 2000™ verwendet zur Errechnung des T-Wellen-Alternans im Mikrovolt-Bereich die analytische Spektralmethode, die erstmals durch Smith beschrieben wurde (Smith et al. 1988):

1. Für die Berechnungen wurden 128 Messungen von T-Wellen-Punkten in Abhängigkeit von einem durch Kreuzkorrelation-Algorithmus ermittelten

Referenzpunkt benötigt. Dieser befand sich auf der R-Zacke des vorangegangenen QRS-Komplexes.

2. Nach Bestimmung der Amplitudenhöhe der 128 T-Wellen zu einem konstanten Zeitpunkt nach dem Referenzpunkt wurden deren Veränderungen aufgelistet.

3. Mittels Fast Fourier-Transformation dieser Daten entstand ein sogenanntes Power-Spektrum. Hierbei handelt es sich um ein Frequenzdiagramm, in dem alternierende Amplitudenveränderungen der T-Wellen dargestellt werden.

Da die Messung einmal pro Schlag erfolgte, lautet die Einheit Zyklus pro Schlag.

Bei „schwachen Schlägen“ handelte es sich um einen mindestens zehn Prozent vorzeitigen Schlag oder einen Komplex mit einer Korrelation unter 0,9 zu einem normalen Schlag. Diese wurden durch einen Durchschnitt an umgebenden, „guten“ Schlägen ersetzt. Da sich ein vorzeitiger Schlag auf das Ende des vorangegangenen Komplexes auswirken kann, wurden auch diese durch „gute“ Schläge ersetzt. Der höchste Frequenzbereich des Power-Spektrums liegt bei 0,5 Zyklen pro Schlag. Dies ist typischerweise der Bereich, in dem der T-Wellen-Alternans erkennbar ist. Diese Frequenz entspricht demnach einem Auftreten bei jedem zweiten Schlag.

Alternationen, die beispielsweise alle fünf Schläge auftraten, waren im Bereich von 0,2 Zyklen pro Schlag abzulesen. Diese Veränderungen können z.B. auf die Atmung

zurückzuführen sein. Die Analyse der Daten geschah automatisch durch das System und dauerte zwischen fünf und fünfzehn Minuten. Folgende errechnete Parameter ergaben sich aus der Spektralanalyse:

- **Alternans-Power**

Sie ist ein Maß für die tatsächliche Alternans-Amplitude. Sie errechnet sich aus dem Betrag, um welchen das Spektrum bei der Frequenz 0,5 Zyklen pro Schlag



Abbildung 4: CH 2000™ – Cambridge Heart, Inc. mit Ergoline Ergometrics 900

($S_{0,5}$) die Amplitude des Störpegels (S_{nb} , *noise band*) überschreitet. Daraus ergibt sich folgende Formel zur Berechnung:

$$S_{alt} = S_{0,5} - S_{nb} \text{ [}\mu\text{V}^2\text{]}$$

- **Durchschnittliches Störsignal**

Das durchschnittliche Störsignal ist der Mittelwert des Spektrums über dem Bereich von 0,44 bis 0,49 Zyklen pro Schlag. Dieser repräsentiert den Störpegel über dem gesamten Power-Spektrum. Seine Einheit beträgt ebenfalls μV^2 . Im Alternans-Spektrum und Trendbericht erscheint das durchschnittliche Störsignal als Quadratwurzel mit der Einheit μV .

- **Alternans-Spannung (V_{alt})**

Die Alternans-Spannung entspricht der Differenz aus der Spannung des Gesamtdurchschnittsschlags und der geraden/ungeraden Durchschnittsschläge. Sie berechnet sich aus der Quadratwurzel von S_{alt} .

$$V_{alt} = (S_{0,5} - S_{nb})^{1/2} \text{ [}\mu\text{V}\text{]}$$

Unter Belastung gilt ein Wert von $V_{alt} \geq 1,9 \mu\text{V}$ bzw. in Ruhe von $V_{alt} \geq 1 \mu\text{V}$ als pathologisch (Bloomfield et al. 2002; Rosenbaum et al. 1994).

- **Standardabweichung der Störsignale (σ_{NB})**

Diese entspricht der Standardabweichung des durchschnittlichen Störsignals und gibt das Ausmaß der Messungenauigkeit der Alternans-Power an. Im Alternans-Spektrum und Trendbericht erscheint sie als Quadratwurzel mit der Einheit μV .

- **Alternans-Verhältnis (k)**

Es ergibt sich aus der Alternans-Power und der Standardabweichung des Störsignaldurchschnitts $k = (S_{0,5} - S_{nb}) / \sigma_{NB}$. k ist dimensionslos. Ein Alternans bei $k \geq 3$ gilt als sicher (Bloomfield et al. 2002; Rosenbaum et al. 1994).

Die Ausgabe des T-Wellen-Alternans-Berichtes durch das CH 2000™ wurde anschließend durch einen Arzt verifiziert.

2.2.3.3 Der T-Wellen-Alternans-Bericht

Der Alternans-Trendbericht unterteilt sich in einen Alternans-Vektor-Trendbericht mit der Analyse der Ableitungen X, Y, Z nach Frank sowie der Vektorgröße (VM) und in einen präkordialen Alternans-Trendüberblick mit Analyse der Ableitungen V_1 - V_6 . Die Erklärung soll anhand eines Beispiel-Trendberichts erfolgen ([Abbildung 5](#)).

Die kontinuierliche Aufzeichnung der Herzfrequenz während der Untersuchung wurde unter „HF (bpm)“ dargestellt. Dabei dokumentierte „Max.“ die höchste erreichte

Herzfrequenz, „% schlecht“ entsprach der Prozentangabe der „schlechten“ bzw. „schwachen“ Schläge und „Störsig. (μV)“ der durchschnittlichen Amplitude des Störsignals in VM. „HF Delta“ entsprach der Differenz zwischen HF_{max} und HF_{min} eines Intervalls von 128 Schlägen und „U/min“ der Trittfrequenz auf dem Ergometer. Die Alternans-Spannung wurde als dünne schwarze Linie dargestellt. Bei Erreichen eines Alternans-Verhältnisses $k \geq 3$ wurde dieser Bereich grau markiert. Die „Anfangs-HF“ beschrieb die niedrigste Herzfrequenz, bei der ein andauernder Alternans registriert wurde. „Max. neg. HF“ hingegen beschrieb die höchste Herzfrequenz im Ein-Minuten-Intervall, bei dem weder ein Alternans noch Artefakte auftraten. Abweichend zur Definition von Bloomfield wurde bei einem ausbleibenden Alternans die Ruheherzfrequenz anstelle von Null gewählt.

2.2.3.4 Beurteilung des T-Wellen-Alternans

Die Interpretation erfolgte anhand der Trend- und der Spektrumberichte. Es wurden folgende Konstellationen unterschieden:

- positives T-Wellen-Alternans-Ergebnis
- negatives T-Wellen-Alternans-Ergebnis
- unbestimmtes T-Wellen-Alternans-Ergebnis

Voraussetzung für ein positives Ergebnis war ein durchgängiger Alternans ab einer patientenspezifischen Herzfrequenz.

Bei einer Alternans-Spannung $\geq 1,9 \mu\text{V}$ und einem Alternans-Verhältnis $k \geq 3$ in mindestens einer Vektorableitung (X,Y,Z,VM) oder mindestens zwei aneinanderliegenden präkordialen Ableitungen (V_1 - V_6) galt der Alternans als signifikant. Letzteres wurde aufgrund der störanfälligeren Brustwandableitungen gefordert. Der T-Wellen-Alternans musste nach einer Minute weiterhin bestehen. Eine Alternans-Unterbrechung wurde toleriert, wenn diese

zeitlich begrenzt und auf mindestens einen der folgenden Gründe zurückzuführen war:

- schwache Schläge (ektoper Schlag oder Vorzeitigkeit von $\leq 10 \%$)
- Trittfrequenz ungleich 70 U/min
- Atemartefakte bei 0,25 Zyklen pro Schlag
- Durchschnittliches Störsignal $> 2 \mu\text{V}$
- Herzfrequenzabfall unter die „Anfangs-HF“

Unter Belastung galt das Ergebnis bei einem Daueralternans mit einer Anfangs-Herzfrequenz $\leq 110/\text{min}$ als positiv. Jeder Daueralternans in Ruhe wurde ebenfalls als positiv gewertet. Beim Fehlen dieser Kriterien und „max. neg. HF“ $\geq 105/\text{min}$ (A-Kriterien) galt der Alternans als negativ. Wurden weder die Kriterien für ein positives noch für ein negatives Ergebnis erfüllt, galt das Ergebnis als unbestimmt. Beim Erreichen einer Herzfrequenz von mindestens $80/\text{min}$ wurde das Ergebnis ebenfalls als negativ gewertet, wenn die „max. neg. HF“ der maximalen Herzfrequenz abzüglich $5/\text{min}$ entsprach oder diese überschritt (sog. B-Kriterien). Ein uneindeutiges Ergebnis (z.B. aufgrund von oben genannten Störgrößen) galt definitionsgemäß als unbestimmt (Bloomfield et al. 2002).

Für die späteren Vergleiche wurden positive und unbestimmte TWA zu nicht-negativen TWA (Chow et al. 2008; Costantini et al. 2009; Hohnloser et al. 2003; Hohnloser et al. 2003) zusammengefasst, weil unter anderem Kaufman et al. zeigen konnten, dass Patienten mit unbestimmtem Ergebnis sogar ein noch höheres Risiko für maligne Arrhythmien aufwiesen als Patienten mit TWA (Chan et al. 2007; Hohnloser et al. 2003; Kaufman et al. 2006). Unbestimmte Ergebnisse aufgrund technischer Störungen wurden außer Acht gelassen, weil diese keine Prognoseverschlechterung bedeuten. (Danilowicz Szymanowicz et al. 2012).

2.2.4 Echokardiographie

Die Werte für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (nach modifizierter Simpson-Methode) wurden den Patientenakten entnommen.

2.2.5 Langzeit-EKG

Zur Aufzeichnung des Langzeitelektrokardiogramms (3-Kanal) wurde das Lifecard-CF-Modul der Spacelabs Healthcare ([Abbildung 6](#)) genutzt. Unter Verwendung einer 12-Bit-Auflösungs- und Digitalisierungsrate von 256 Hz erfolgten die Rhythmusdiagnostik, die Erfassung von aberranten Erregungen sowie die späteren Berechnungen der HRV- und HRT-Parameter sowie der DC.

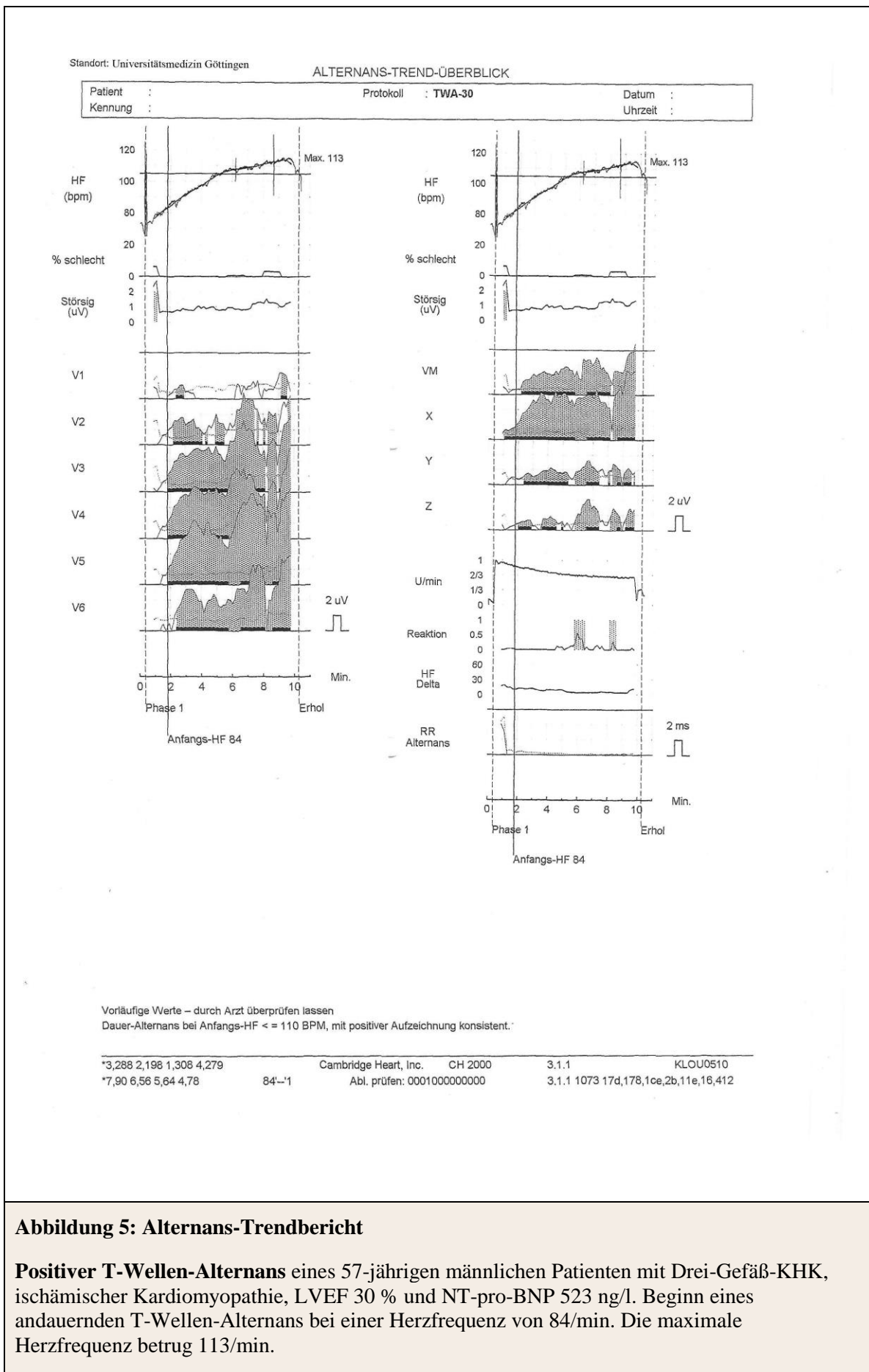


Abbildung 5: Alternans-Trendbericht

Positiver T-Wellen-Alternans eines 57-jährigen männlichen Patienten mit Drei-Gefäß-KHK, ischämischer Kardiomyopathie, LVEF 30 % und NT-pro-BNP 523 ng/l. Beginn eines andauernden T-Wellen-Alternans bei einer Herzfrequenz von 84/min. Die maximale Herzfrequenz betrug 113/min.

2.2.5.1 Anlage und Zustellung des Langzeit-EKGs

Bei Entlassung wurde dem Patienten das Langzeit-EKG angelegt, erklärt und nach 24 Stunden von diesem zurückgesandt.

2.2.5.2 Software-Analyse

Nach Erhalt des Lifecard-CF-Moduls wurden die Rohdaten von der Speicherkarte in die Software CardioNavigator (V. 2.501) der Firma Spacelabs Healthcare eingelesen, um das Langzeit-EKG semiautomatisch mit der integrierten Analyse-Software Pathfinder auszu-



Abbildung 6: Lifecard CF – Spacelabs Healthcare

werten. Hierbei mussten Normalaktionen (Sinusrhythmus) von aberranten Schlägen (VES) sowie paroxysmales Vorhofflimmern von (supra-)ventrikulären Tachykardien unterschieden werden. Die Dauer von paroxysmalem Vorhofflimmern und atrialer Stimulation durfte zwölf Stunden nicht überschreiten, damit die Aussagekraft der folgenden Berechnungen nicht eingeschränkt wird. Eine Besonderheit stellten Langzeitelektrokardiogramme mit Sinusrhythmus und atrial getriggelter ventrikulärer Stimulation dar, weil hier die Schrittmacher-Erkennung im Pathfinder deaktiviert werden musste, um die richtige Klassifikation von Normalaktionen und aberranten Aktionen zu gewährleisten. Aus den Rohdaten der Langzeitelektrokardiogramme wurden nach der Analyse *normal-to-normal*-(NN)-Dateien erstellt. Diese enthielten Herzfrequenzen und die zeitlichen Abstände zwischen den Normalaktionen sowie zwischen den Normalaktionen und ventrikulären Extrasystolen. Unter Verwendung dieser Dateien erfolgte die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität, der Herzfrequenzvariabilitätsturbulenz und der Dezelerationskapazität.

2.2.5.2.1 Herzfrequenzvariabilität

Unter der Herzfrequenzvariabilität versteht man die Oszillation von NN-Intervallen sowie von konsekutiven Herzfrequenzen. Zur Bestimmung der HRV wurden die NN-Dateien in die Software HRV Tools (V. 1.74) der Del Mar Reynolds GmbH importiert. Zur Berechnung der HRV wurden zwei verschiedene Methoden verwendet:

1. Zeitbezogene Parameter (*time domain*)

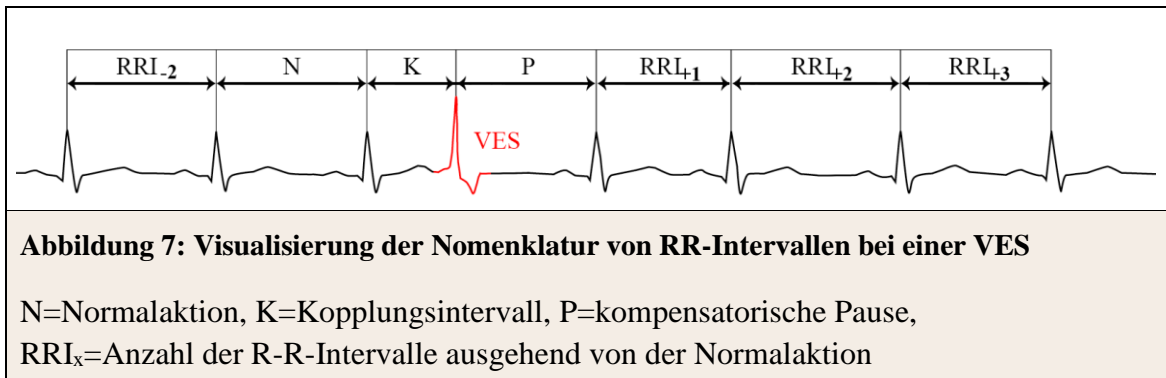
Zum einen wurde die Standardabweichung aller NN-Intervalle (SDNN) bestimmt, welche der Wurzel der Varianz entspricht. Da die Aufnahmezeit direkten Einfluss auf die Varianz hat, wurden nur Langzeitelektrokardiogramme mit gleicher Aufnahmezeit verglichen. Zum anderen erfolgte die Berechnung der Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aller sukzessiven NN-Intervalle (RMSSD). Sie gilt als das Maß für hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag. (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Beide zeitbezogenen Parameter stehen vor allem unter vagaler Beeinflussung (Hayano et al. 1991). Nach einer Studie von Bigger et. al. ergaben sich für 274 gesunde Probanden im Alter von 40 bis 69 Jahren in einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung folgende Mittelwerte (Bigger et al. 1995):

- SDNN 141 ± 39 ms
- RMSSD 27 ± 12 ms

2. Frequenzbezogene Parameter (*frequency domain*)

Man unterscheidet drei Spektren zur Beschreibung der Frequenzbereiche, auf welche die Herzfrequenzvariabilität zurückzuführen ist: *very low frequency* (VLF), *low frequency* (LF) und *high frequency* (HF). Ihre Einheit wird in Millisekunden angegeben.

- VLF umfasst die Änderung im Frequenzbereich von 0,02-0,04 Hz. Ihr Wert ist wenig aussagekräftig, weshalb sich diese Arbeit auf LF und HF beschränkt (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).
- LF beschreibt die Änderung im Frequenzbereich von 0,04-0,15 Hz. Sie stellt primär die sympathische Einwirkung dar, jedoch kann keine genaue Abgrenzung zu parasymphatischen Einflüssen erfolgen (Malliani et al. 1991; Pomeranz et al. 1985). Zusätzlich wird sie durch die Baroreflexmodulation beeinflusst (Rahman et al. 2011).
- HF beschreibt die Änderung im Frequenzbereich von 0,15-0,4 Hz. Die Variabilität in diesem Bereich kann auf Einflüsse von Atmung und Parasympathikus zurückgeführt werden (Pomeranz et al. 1985).
- LF/HF: Der Quotient aus LF und HF gibt ein Maß für die Ausgeglichenheit des vegetativen Nervensystems an (Montano et al. 1994).



Aus der bereits oben genannten Untersuchung von Bigger et al. ergaben sich für die gesunden Probanden folgende Mittelwerte (Bigger et al. 1995):

1. LF: 791 ± 563 ms
2. HF: 229 ± 282 ms
3. LF/HF-Quotient: $4,61 \pm 2,33$

2.2.5.2.2 Herzfrequenzturbulenz

Unter Herzfrequenzturbulenz versteht man die kurzfristige Änderung der Zykluslänge des Sinusrhythmus nach Verminderung des Schlagvolumens durch eine vorzeitige ventrikuläre Extrasystole. Dieses Phänomen wurde erstmals 1999 durch Schmidt et al. beschrieben und wird auf eine Stimulation der Barorezeptoren zurückgeführt (Schmidt et al. 1999).

Nach der Zeitspanne zwischen einer Normalaktion und einer vorzeitigen ventrikulären Erregung (Kopplungsintervall K) folgt eine kompensatorische Pause (P) (Abbildung 7). Dieser folgt wiederum physiologisch eine Herzfrequenzsteigerung (RRI_{+1} verkürzt) mit anschließender gegenregulierender Dezeleration (RRI_{+2} verlängert).

Sowohl die Akzeleration als auch die Dezeleration wurden als Parameter für das autonome Nervensystem mittels Tachogramm quantifiziert. Ein Tachogramm ist die graphische Darstellung der Dauer von RR-Intervallen. Das Erstellen eines Tachogramms setzte einen Sinusrhythmus bei zwei RR-Intervallen unmittelbar vor und fünfzehn RR-Intervallen (RRI) nach einer vorzeitigen ventrikulären Erregung voraus. Um valide Daten zu erhalten, musste das Triggerereignis sicher eine vorzeitige ventrikuläre Erregung sein und kein Artefakt (z.B. falsch interpretierte T-Welle).

Hierfür wurden Filtereigenschaften zum Ausschluss von RR-Intervallen mit folgenden Kriterien verwendet:

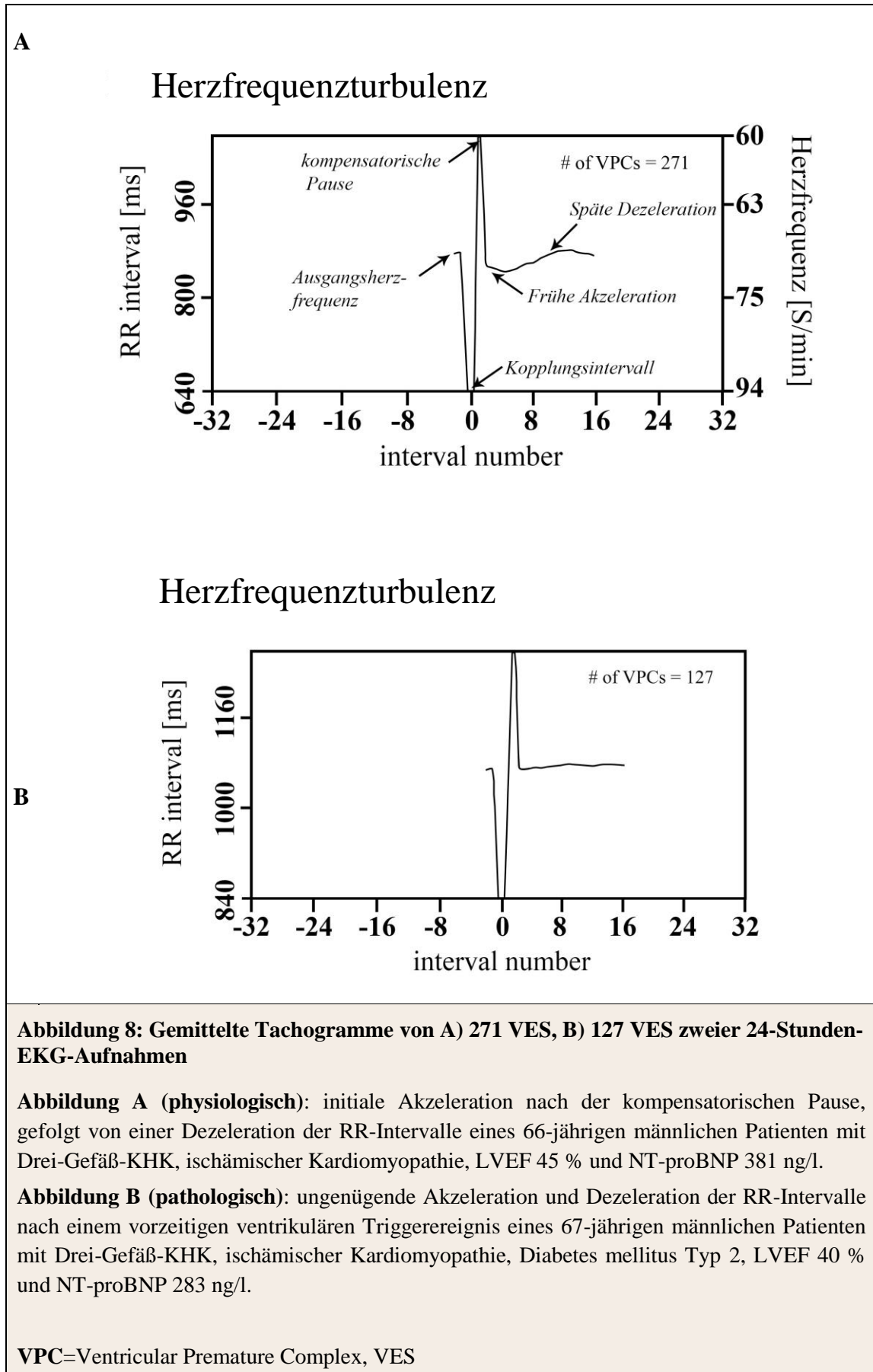
- $RRI < 300$ ms
- $RRI > 2000$ ms
- > 200 ms Unterschied zum vorangehenden Sinusintervall
- > 20 % Unterschied zum Referenzintervall (Mittelwert der fünf letzten Sinusintervalle)

Zudem beschränkte sich die HRT-Berechnung auf ventrikuläre Extrasystolen, die

- eine Vorzeitigkeit von mindestens 20 % aufwiesen.
- eine postextrasystolische kompensatorische Pause von mindestens 120 % des Normalintervalls besaßen (Bauer et al. 2008).

Abschließend wurden die einzelnen Tachogramme (Abbildung 8) für die HRT-Berechnung gemittelt (Berkowitsch et al. 2004). Die quantitative Beschreibung der HRT wird in zwei Phasen unterteilt:

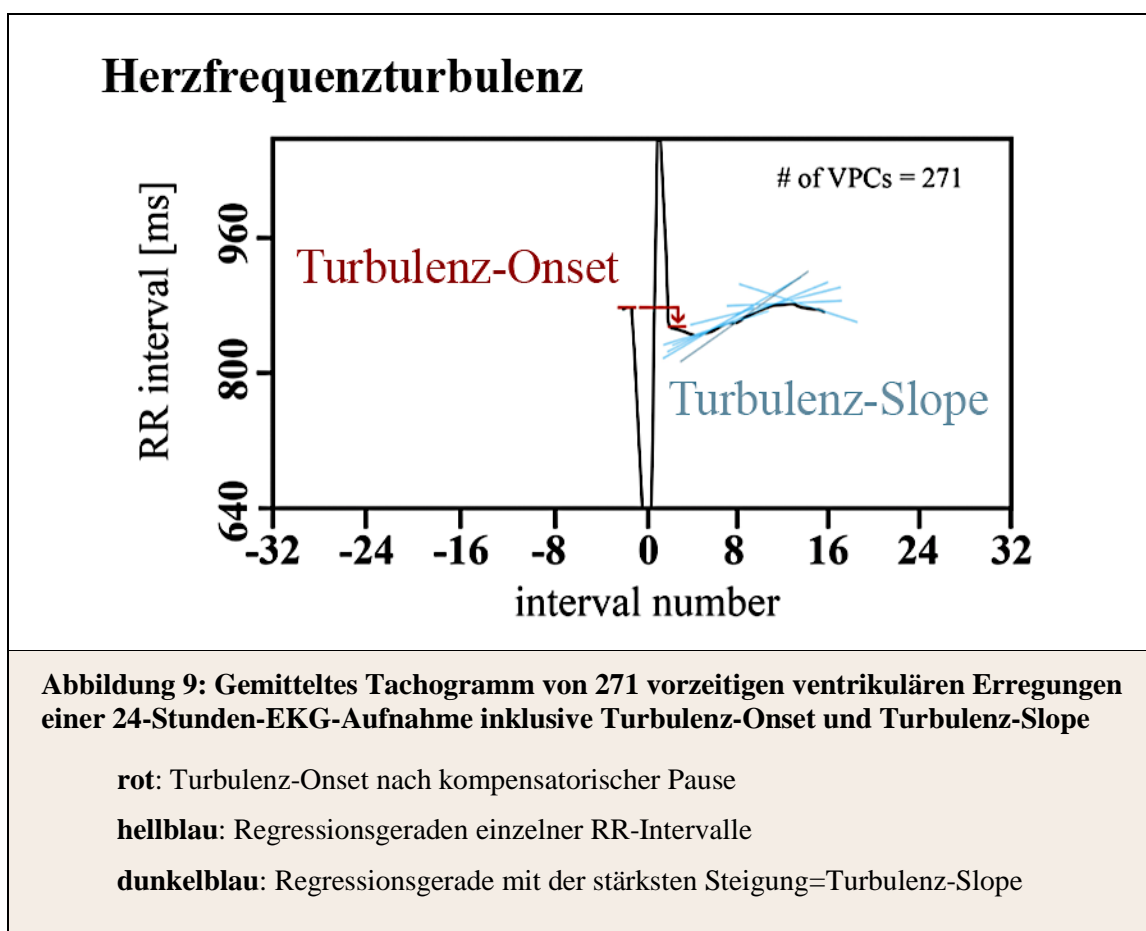
1. Die initiale Verkürzung des RRI's verglichen zum präextrasystolischen RR-Intervall wird als Turbulenz-Onset (TO) bezeichnet. Sie errechnet sich aus der Differenz der RR-Intervalldauer unmittelbar vor und nach der VES und wird als prozentualer Anteil der Ausgangsintervalldauer angegeben (Abbildung 9) (Bauer et al. 2008).
Bei Werten von $TO < 0$ % handelt es sich um eine initiale Beschleunigung, welche eine physiologische Reaktion ist. Bei Werten $TO \geq 0$ % kommt es zu keiner Beschleunigung, sondern unter Umständen sogar zu einer Verlängerung des RRI's. Diese Reaktion gilt als pathologisch (Bauer et al. 2008).
2. Anschließend folgt eine verlängerte Intervalldauer im Vergleich zum Normalintervall. Diese wird als Turbulenz-Slope (TS) bezeichnet. Dabei ist TS definitionsgemäß die Steigung der stärksten Regressionsgeraden über fünf aufeinanderfolgende RR-Intervalle innerhalb der ersten fünfzehn RR-Intervalle nach einer VES (Abbildung 8). TS-Werte $\geq 2,5$ ms/RRI sind als physiologisch anzusehen (Bauer et al. 2008).



Zuletzt normalisiert sich das RRI auf das Ausgangsniveau. Da sich alle Änderungen im Bereich von Millisekunden befanden, wurden TO und TS mit Hilfe der Software libRASCHCalc (V. 1.0.0) von Raphael Schneider bestimmt und durch einen Arzt verifiziert.

Zusätzlich wurden die Patienten in drei Kategorien eingeteilt:

- **physiologisch:** HRT-Kategorie 0: TS und TO normal
- **eingeschränkt:** HRT-Kategorie 1: TS **oder** TO pathologisch
- **pathologisch:** HRT-Kategorie 2: TS **und** TO pathologisch

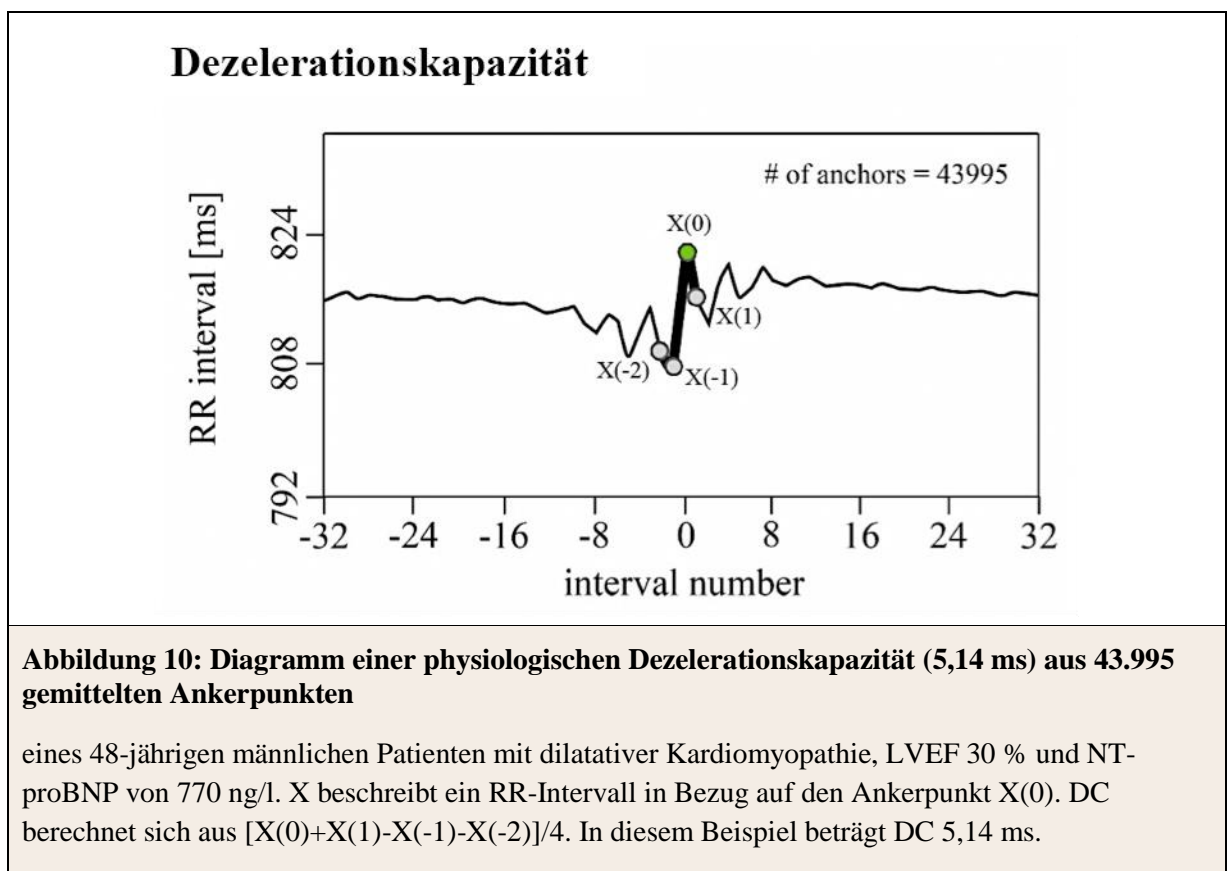


2.2.5.2.3 Phasengleichgerichtete Signalmittlung

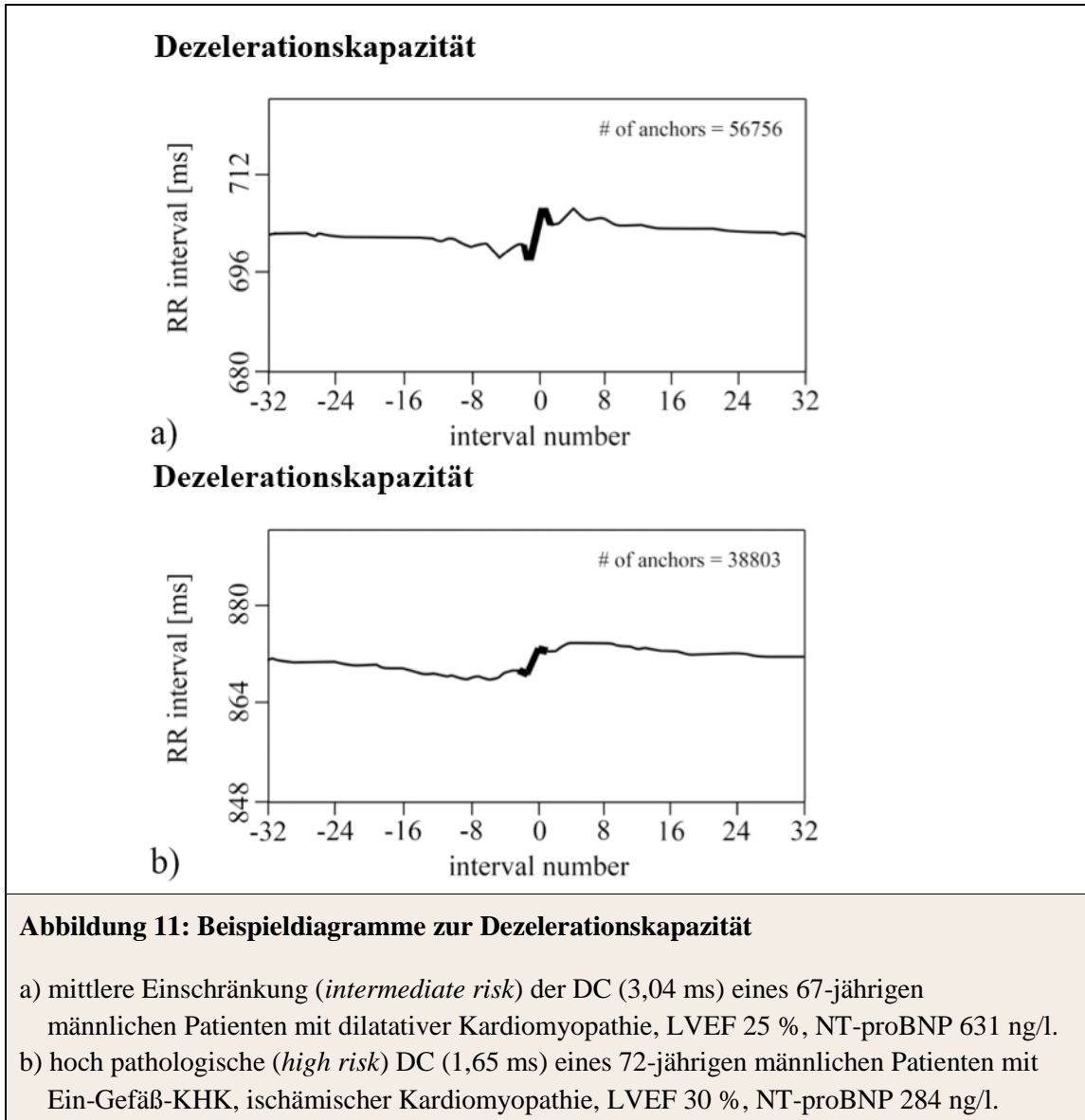
Während die Herzfrequenzabnahme auf vagale Einflüsse zurückzuführen ist, steht die Herzfrequenzsteigerung unter dem Einfluss des Sympathikus. Mit Hilfe eines phasengleichgerichteten Signalmittlungsverfahrens (sog. *Phase Rectified Signal Averaging*) konnten diese Einflüsse als Dezelerationskapazität und Akzelerationskapazität quantifiziert werden. Hierfür wurden die RR-Intervalle aus der

NN-Datei untereinander verglichen und alle nicht-periodischen Bestandteile (wie z.B. Artefakte oder Rhythmusstörungen) entfernt. Durchschnittlich lag die Anzahl aller RR-Intervalle eines Langzeit-EKGs zwischen 40.000 und 90.000. Jedes RR-Intervall, welches zum vorangegangenen eine verlängerte Dauer aufwies, wurde als Ankerpunkt für die DC-Bestimmung definiert. Alle Ankerpunkte wurden inklusive zwei vorangegangener RR-Intervalle und einem nachfolgenden RRI extrahiert und in Phase gebracht, also in einem Diagramm am Ankerpunkt ausgerichtet (Phasengleichrichtung). Nach Bildung eines Durchschnittsdiagramms wurde die DC wie folgt berechnet.

Zunächst wurde die Summe der Mittelwerte des Ankerpunkts und des konsekutiven RR-Intervalls sowie der zwei vorangegangenen RR-Intervalle gebildet. Nach Errechnung der Differenz dieser beiden Summen wurde das Ergebnis geviertelt (vgl. Abbildung 10).



DC-Werte zwischen 2,5 ms und 4,5 ms galten als mittlere Einschränkung, Werte unterhalb von 2,5 ms als hoch pathologisch (Abbildung 11). Die softwaregestützte Berechnung geschah ebenfalls mittels libRASCHCalc (V. 1.0.0) von Raphael Schneider.



2.3 Datenerhebung

Die erhobenen Daten wurden als anonymisierter Datensatz in einer Excel-Tabelle verschlüsselt in der Universitätsmedizin Göttingen gesichert.

2.4 Auswertung

2.4.1 Verwendete Software

Neben der erwähnten Software zur Auswertung der Langzeitelektrokardiogramme wurde Microsoft Excel 2011 für die Datenerfassung, Microsoft Word 2011 und EndNote X7 von Thomson Reuters für Mac (Apple) für das Verfassen dieser Arbeit verwendet. Die Bearbeitung von Grafiken erfolgte mit GNU Image Manipulation

Program V.2.9, die statistische Auswertung mit IBM SPSS Statistics 20. Die Tortendiagramme wurden mit Hilfe von R V.2.14.2 GUI 1.50 für Mac erstellt.

2.4.2 Statistische Analyse

Für die Berechnung der Häufigkeits- und Verteilungsangaben wurde die deskriptive Analyse verwendet. Die Verteilung von Häufigkeiten innerhalb verschiedener Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft. Für die nicht-parametrische Analyse von nicht-normalverteilten Variablen, die sich auf zwei unterschiedliche Gruppen beschränkte, wurde der Mann-Whitney-U-Test, bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zur Signifikanzüberprüfung normalverteilter Parameter in Gruppen diente der T-Test. Während die Korrelationsanalyse zwischen zwei normalverteilten parametrischen Variablen nach Pearson durchgeführt wurde, erfolgte diese bei nicht-normalverteilten Variablen nach Spearman-Rho. Bei allen erwähnten Tests galt das Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter fünf Prozent ($p < 0,05$) als signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In die vorliegende Studie wurden 175 Patienten eingeschlossen. Aufgrund fehlender Blutentnahmen (n=4), Umstellung des Labors von NT-proBNP auf BNP (n=5) und Ausfall der apparativen Diagnostik (n=6) konnten im Zeitraum vom Januar 2011 bis August 2012 insgesamt lediglich 150 vollständig auswertbare Datensätze erhoben werden. Dabei wurden 15 % der Studienteilnehmer im Rahmen einer ICD-Erstimplantation und 85 % im Rahmen eines Aggregatwechsels rekrutiert. Etwa 57 % (n=86) der Patienten hatten einen ICD aus primär-prophylaktischer und 43 % (n=64) aus sekundär-prophylaktischer Indikation nach maligner Arrhythmie wie z.B. nach einer ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern.

Das Kollektiv war überwiegend männlich (n=118, 79 %) mit einem durchschnittlichen Alter von $62,8 \pm 12,1$ Jahren. Der Großteil der Patienten befand sich im *New-York-Heart-Association*-(NYHA)- Stadium II oder III (71 %; n=106).

Die häufigsten Vorerkrankungen waren die arterielle Hypertonie (73 %) und die Kardiomyopathie (89 %). Dabei war die ischämische Kardiomyopathie (n=71) häufiger vertreten als die dilatative Kardiomyopathie (n=55). Weitere häufige Vorerkrankungen bzw. kardiale Risikofaktoren waren das Rauchen und die koronare Herzkrankheit (KHK), die in mehr als der Hälfte der Fälle auftrat. Bei der koronaren Herzkrankheit überwogen die Erkrankung aller drei Gefäße bzw. die eines einzelnen Gefäßes. Weniger als die Hälfte des Kollektivs wies eine Hyperlipoproteinämie und weniger als ein Drittel einen Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus oder eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung auf. Eine genaue Übersicht der Vorerkrankungen kann Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Klinische Merkmale des Patientenkollektivs	
Klinisches Merkmal	ICD-Patienten (n=150)
Alter – Jahre (Range)	62,8±12,1 (27-86)
Männliches Geschlecht – n (%)	118 (78,7)
LV-Ejektionsfraktion – % (Range)	41±14* ¹ (10-73)
Kardiale Erkrankungen	
Ischämische Kardiomyopathie – n (%)	71 (53,4)* ²
Dilatative Kardiomyopathie – n (%)	55 (41,4)* ²
Hypertensive Kardiomyopathie – n (%)	4 (3)* ²
Hypertrophe Kardiomyopathie – n (%)	1 (0,8)* ²
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – n (%)	2 (1,5)* ²
Brugada-Syndrom – n (%)	4 (2,7)
Koronare Herzkrankheit – n (%)	81 (54)
Ein-Gefäß-Krankheit – n (%)	30 (37)* ³
Zwei-Gefäß-Krankheit – n (%)	16 (19,8)* ³
Drei-Gefäß-Krankheit – n (%)	35 (43,2)* ³
Myokardinfarkt – n (%)	43 (28,7)
Vorhofflimmern – n (%)	43 (28,6)
Herzinsuffizienz	
NYHA-Stadium I – n (%)	44 (29,3)
NYHA-Stadium II – n (%)	59 (39,3)
NYHA-Stadium III – n (%)	47 (31,3)
Kardiale Risikofaktoren	
Diabetes mellitus – n (%)	42 (28)
Arterielle Hypertonie – n (%)	110 (73,3)
Hyperlipoproteinämie – n (%)	63 (42)
Rauchen – n (%)	81 (51)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung – n (%)	15 (10)
Indikation für ICD	
primär-prophylaktisch – n (%)	86 (57,3)
sekundär-prophylaktisch – n (%)	64 (43,6)

*¹ Mittelwert *² Prozent bezieht sich auf alle Kardiomyopathie-Patienten (n=133)

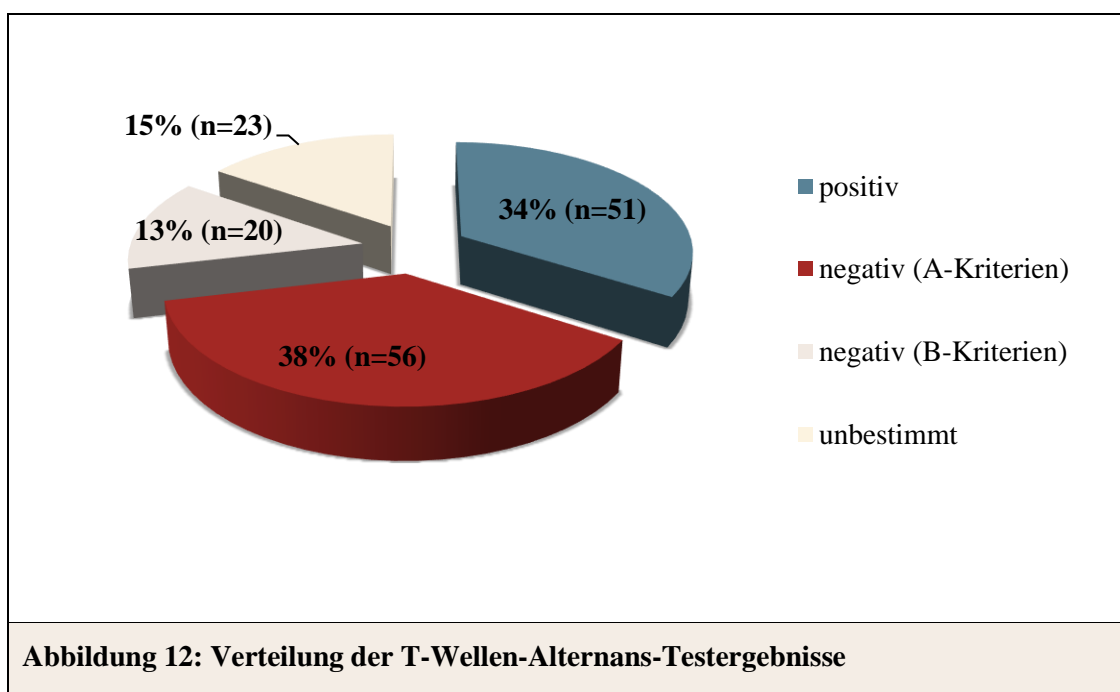
*³ Prozent bezogen auf alle KHK-Patienten (n=81)

3.2 Deskriptive Analyse

3.2.1 T-Wellen-Alternans

Von den 150 T-Wellen-Alternans-Messungen wiesen 34 % ein positives Ergebnis (n=51) auf. Hierbei stellten Männer (n=42) den überwiegenden Anteil dar.

In 76 Fällen (51 %) war das Testergebnis negativ: davon 38 % nach A- (n=56) und 13 % (n=20) nach B-Kriterien. In 15 % der Untersuchungen (n=23) lag definitionsgemäß ein unbestimmtes Ergebnis vor. Bei Hälfte der unbestimmten Ergebnisse (n=12) war die ungenügende Herzfrequenzsteigerung auf muskuloskelettale Beschwerden (n=8) bzw. Dyspnoe (n=4) zurückzuführen. In den übrigen Fällen konnte ein positives Ergebnis aufgrund häufiger „schwacher Schläge“ (39,1 %; n=9) bzw. zu starker Artefakte (8,7 %; n=2) nicht ausgeschlossen werden. Die genaue Verteilung kann Abbildung 12 entnommen werden.



In der Gruppe mit positivem Testergebnis begann der Daueralternans durchschnittlich bei einer Herzfrequenz von 98 ± 10 /min mit einer mittleren Amplitude von $6,8 \pm 3,3$ μ V. In einem Fall konnte bereits in Ruhe bei einer Herzfrequenz von 65/min ein Daueralternans registriert werden. Der Mittelwert der maximalen Herzfrequenz betrug in der Gruppe mit positivem bzw. negativem Ergebnis jeweils 109 ± 9 /min und in der Gruppe mit unbestimmtem Ergebnis 84 ± 18 /min ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Alter unterschied sich in der Gruppe mit positivem Ergebnis (63 ± 14 Jahre) nicht

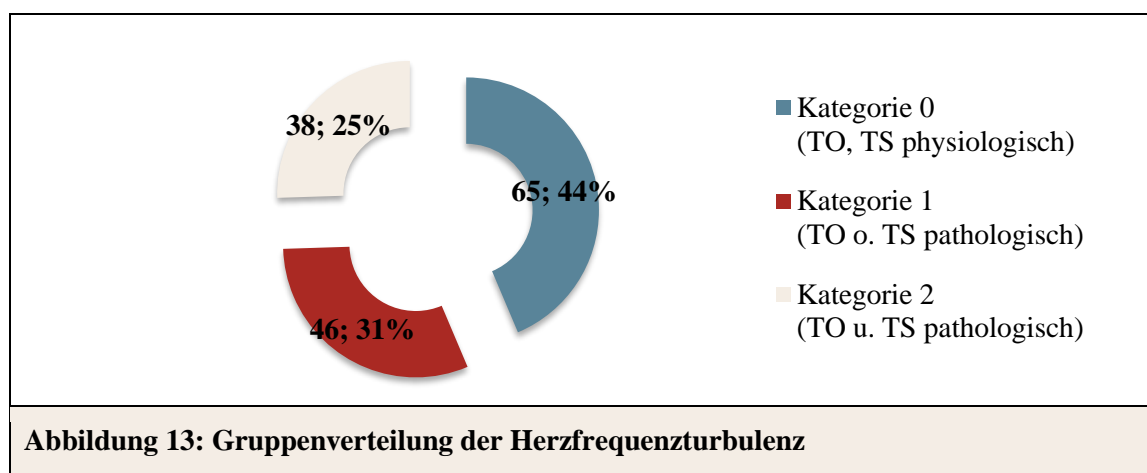
signifikant von der Gruppe mit negativem Ergebnis (61 ± 11 Jahre; $p=0,578$). Ein deutlicher Unterschied im Durchschnittsalter zeigte sich in der Gruppe mit unbestimmtem Ergebnis (71 ± 8 Jahre; $p=0,002$). Für die folgenden Korrelationen (vgl. **Kapitel 3.3**) wurden die positiven Ergebnisse mit den unbestimmten Ergebnissen zu einer nicht-negativen Gruppe (=MTWA+, $n=72$) zusammengefasst und von der negativen Gruppe (=MTWA-, $n=76$) abgegrenzt. Dabei wurden zwei Patienten, deren Ergebnis aufgrund zu hoher Störsignale als unbestimmt kategorisiert wurde, außer Acht gelassen.

3.2.2 Herzfrequenzvariabilität

Der Mittelwert der SDNN lag im Gesamtkollektiv bei 110 ± 35 ms. In fünfzehn Fällen konnte eine SDNN unter 70 ms verzeichnet werden. Für RMSSD, *high* und *low frequency* betragen die Mittelwerte 22 ± 12 ms, 132 ± 140 ms bzw. 320 ± 347 ms. Der Quotient aus *low frequency* und *high frequency* lag im Mittel bei $3,1 \pm 2,3$. Die Mittelwerte aller HRV-Parameter waren unabhängig von der Art der Kardiomyopathie ($p>0,05$).

3.2.3 Herzfrequenzturbulenz

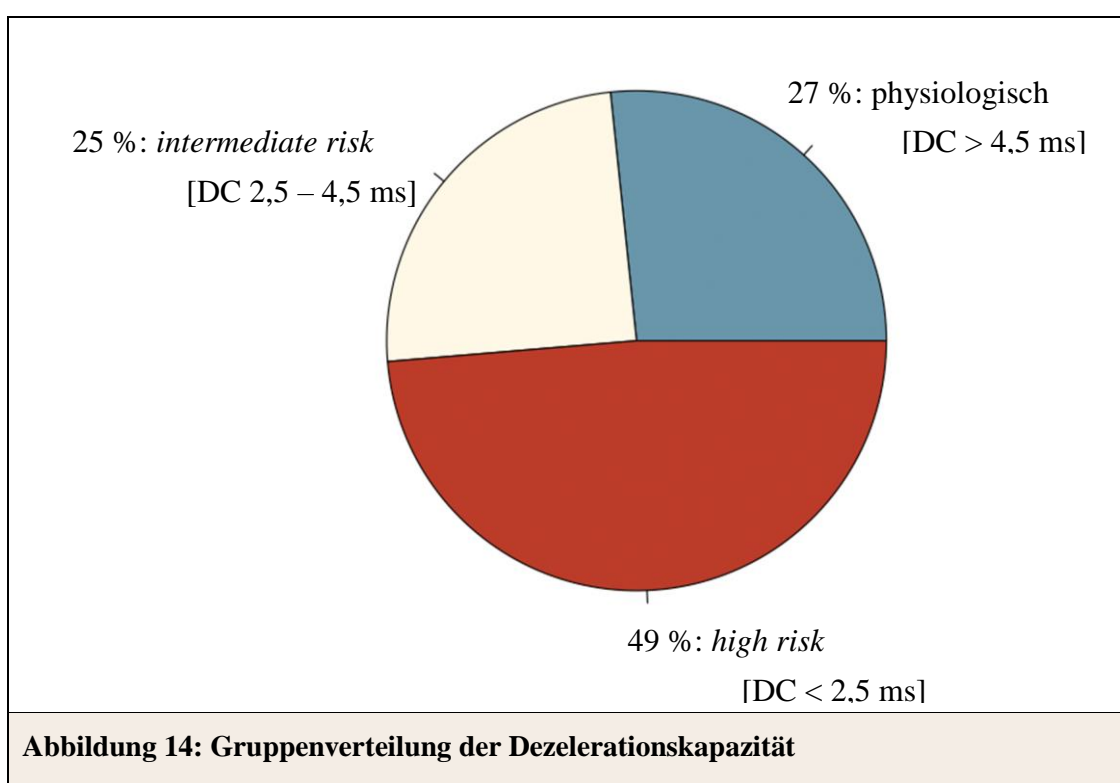
In der Studienpopulation ($n=149$) betrug der Mittelwert des TO $-0,35 \pm 2,15$ % und der Mittelwert des TS $4,28 \pm 4,15$ ms/RRI. Aufgrund fehlender VES im Holter konnte bei einem Patienten keine HRT berechnet werden. Insgesamt lag bei 65 Patienten (44 %) eine physiologische (Kategorie 0), bei 46 Patienten (31 %) eine eingeschränkte (Kategorie 1) und bei 38 Patienten (25 %) eine pathologische Herzfrequenzturbulenz (Kategorie 2) vor (Abbildung 13). Für die weiteren Berechnungen wurden Kategorie 0



und 1 in „Kategorie < 2“ (75 %; n=111) zusammengefasst.

3.2.4 Dezelerationskapazität

Der Mittelwert der DC betrug in der Studienpopulation $1,8 \pm 5$ ms. Abbildung 14 ist zu entnehmen, dass der größte Teil der Studienteilnehmer eine DC < 2,5 ms (49 %; n=73) aufwies. Bei 37 Patienten (25 %) befand sich die DC zwischen 2,5 und 4,5 ms. Ein vergleichbar großer Anteil (27 %; n=40) wies eine physiologische DC > 4,5 ms auf. Für weitere Analysen erfolgte die Kategorisierung in Gruppen mit DC $\geq 2,5$ ms und DC < 2,5 ms.



3.2.5 Herzinsuffizienzparameter

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei 41 ± 14 % mit einer Spannweite von 10-73 %. Überwiegend (n=94) konnte eine LVEF von 35 % oder mehr verzeichnet werden (Tabelle 2). Der Mittelwert von NT-proBNP betrug 1179 ± 2559 ng/l. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 5 ng/l, der höchste Wert ergab 20273 ng/l.

3.3 Vergleich der T-Wellen-Alternans-Gruppen

3.3.1 Herzinsuffizienzparameter

Alle erhobenen Herzinsuffizienzparameter zeigten eine deutliche Korrelation zum TWA-Ergebnis. Patienten der Gruppe MTWA- wiesen eine signifikant höhere LVEF auf als Patienten der Gruppe MTWA+ (46 ± 14 % versus 35 ± 11 %; $p < 0,001$; [Abbildung 15A](#)). In [Tabelle 3](#) sind die Ergebnisse der TWA-Untersuchung anhand eines LVEF-Cut-off-Wertes von 35 % aufgeschlüsselt ($p = 0,003$).

Ebenso ergaben sich durchschnittlich niedrigere NT-proBNP-Werte (509 ± 1091 ng/l) für MTWA- als für MTWA+ (3386 ± 399 ng/l; $p = 0,001$; [Abbildung 15B](#)). [Tabelle 2](#) kann entnommen werden, dass im Vergleich zum Kollektiv MTWA+ signifikant mehr Patienten des Kollektivs MTWA- (59 %) ein niedrigeres NYHA-Stadium (<III) aufwiesen ($p = 0,007$).

Tabelle 2: Kreuztabelle TWA-Testergebnis und NYHA-Stadium (p=0,007)		
TWA-Gruppen	NYHA-Stadium	
	NYHA <III	NYHA III
nicht-negativ	41 % (n=42)	65 % (n=30)
negativ	59 % (n=60)	35 % (n=16)
Gesamt	100 % (n=102)	100 % (n=46)

Tabelle 3: Kreuztabelle TWA-Gruppen und LVEF-Cut-off 35 % (p=0,003)		
TWA-Gruppen	LVEF	
	<35 %	≥35 %
nicht-negativ	65 % (n=35)	39 % (n=37)
negativ	35 % (n=19)	61 % (n=57)
Gesamt	100 % (n=54)	100 % (n=94)

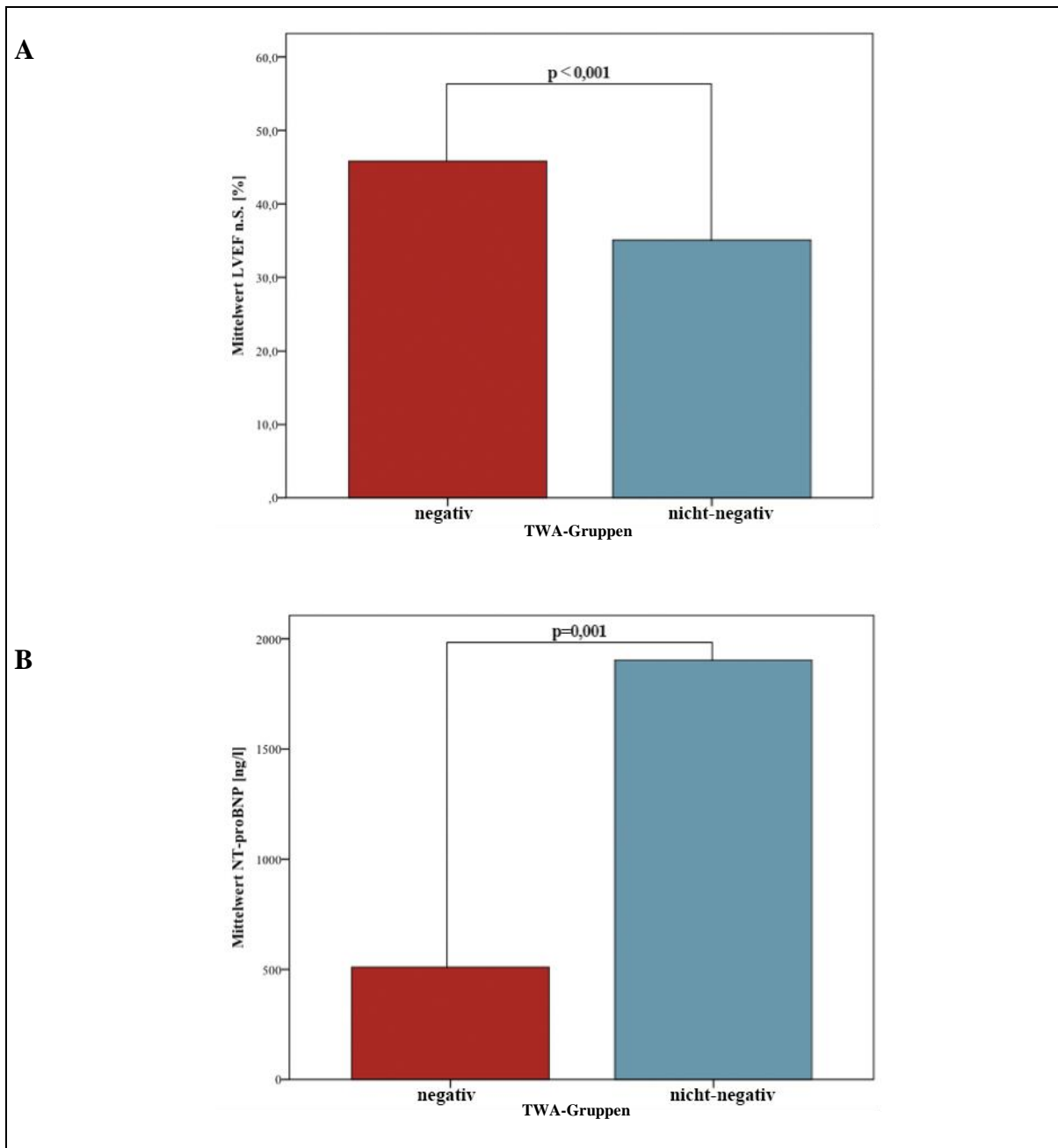


Abbildung 15: Vergleich der Mittelwerte von Herzinsuffizienzparametern in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis

Abbildung A zeigt den Vergleich der Mittelwerte der LVEF nach modifizierter Simpson-Methode in den TWA-Gruppen negativ und nicht-negativ ($p < 0,001$).

Abbildung B zeigt den Vergleich der Mittelwerte des NT-proBNPs in den TWA-Gruppen negativ und nicht-negativ ($p = 0,001$).

3.3.2 Herzfrequenzvariabilität

Weder die zeitbezogenen noch die frequenzbezogenen Parameter (vgl. [Tabelle 3](#)) unterschieden sich signifikant in den TWA-Gruppen. Die Mittelwerte von RMSSD der Gruppen MTWA- und MTWA+ betragen 21 ± 1 ms bzw. 24 ± 13 ms ($p_{\text{RMSSD}}=0,078$). Die SDNN-Mittelwerte ergaben für MTWA- 111 ± 36 ms und für MTWA+ 108 ± 35 ms ($p_{\text{SDNN}}=0,680$).

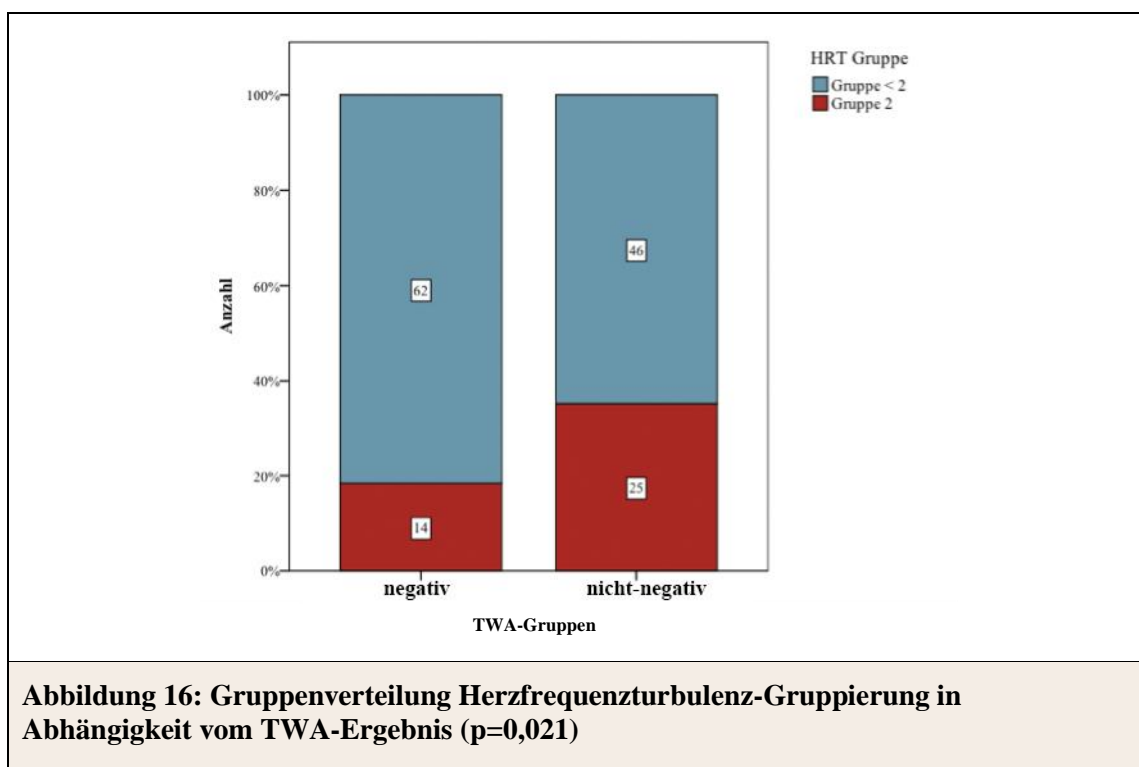
Tabelle 3: Mittelwerte der frequenzbezogenen Parameter in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis			
TWA-Gruppen	Mittelwert und Standardabweichung		
	HF [ms]	LF [ms]	LF/HF
nicht-negativ	139±151	325±418	2,9±2,5
negativ	124±130	314±269	3,2±2,2
Signifikanz	p=0,53	p=0,84	p=0,58

Tabelle 4: Mittelwerte von TO und TS in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis		
TWA-Gruppen	Mittelwerte der HRT-Parameter	
	TO [%]	TS [ms/RRI]
nicht-negativ	0,14±2,2	3,8±4,1
negativ	-0,78±2,1	4,7±4,3
Signifikanz	p=0,009	p=0,188

3.3.3 Herzfrequenzturbulenz

Von den HRT-Parametern zeigte lediglich TO einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis ($p=0,009$). Während der Mittelwert von TO in der Gruppe mit nicht-negativem TWA im pathologischen Bereich lag, lag der Mittelwert in der Gruppe mit negativem TWA im Referenzbereich. Der TS-Mittelwert war in beiden TWA-Gruppen im physiologischen Bereich (vgl. [Tabelle 4](#)). Der [Abbildung 16](#) ist die

signifikant häufigere Verteilung der HRT-Gruppe 2 in der Kohorte MTWA+ (35 % versus 18 %) und vice versa die häufigere Verteilung der HRT-Gruppen < 2 in der Kohorte MTWA- (82 % versus 65 %) zu entnehmen ($p=0,021$).



3.3.4 Dezelerationskapazität

In der Gruppe mit nicht-negativen TWA-Ergebnissen betrug der Mittelwert der DC $0,27 \pm 5,97$ ms, während dieser in der Gruppe mit negativem TWA bei $3,09 \pm 3,66$ ms lag ($p=0,001$).

Des Weiteren war die DC-Gruppe < 2,5 ms häufiger als die DC-Gruppe $\geq 2,5$ ms in dem nicht-negativen TWA-Kollektiv vertreten (64 %; $n=47$ versus 33 %; $n=25$). Umgekehrt trat die DC-Gruppe < 2 ($\geq 2,5$ ms) häufiger im negativen TWA-Kollektiv auf (Abbildung 17; $p<0,001$).

3.3.5 Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Tachykardien unterschied sich in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis signifikant. Sowohl der Median in der Gruppe mit nicht-negativem TWA (1185 VES/24 h) als auch in der Gruppe mit positivem TWA (1022 VES/24 h) überstieg den des Kollektivs MTWA- (1022 VES/24 h, $p<0,001$).

Ein Viertel des Kollektivs MTWA+ wies mindestens eine ventrikuläre Tachykardie im Langzeit-EKG auf, während im Kollektiv MTWA- nur 12 % eine solche zeigten ($p=0,047$).

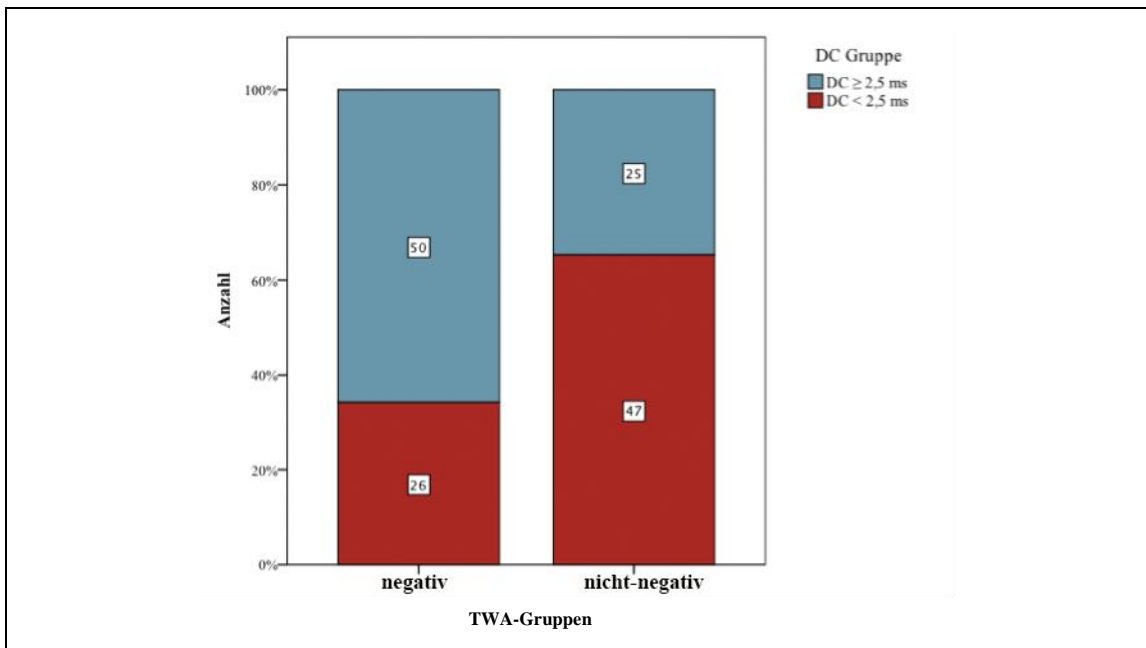


Abbildung 17: Gruppenverteilung der Dezelerationskapazität in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis ($p<0,001$)

Tabelle 5: Auftreten von ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG abhängig vom TWA-Ergebnis ($p=0,047$)

TWA-Gruppen	Ventrikuläre Tachykardie im Langzeit-EKG		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
nicht-negativ	18	56	74
negativ	9	67	76
Gesamt	27	123	

Tabelle 6: Zusammenfassung der klinischen Merkmale, unterteilt nach TWA-Ergebnis			
Klinisches Merkmal	nicht-negativer TWA (n=72)	negativer TWA (n=76)	p
Alter – Jahre	63±12	60,7±11	n.s.
Männliches Geschlecht – n	59	57	n.s.
LV-Ejektionsfraktion – %	35±11	46±14	< 0,001
NT-proBNP [ng/l]	3386±399	509±1091	0,001
Kardiale Erkrankungen			
Ischämische Kardiomyopathie – n	38	32	n.s.
Nicht-ischämische Kardiomyopathie – n	34	33	n.s.
Vorhofflimmern – n	23	20	n.s.
NYHA-Stadium III – n	30	16	0,007
Kardiale Risikofaktoren			
Diabetes mellitus – n	22	20	n.s.
Arterielle Hypertonie – n	52	56	n.s.
Hyperlipoproteinämie – n	30	33	n.s.
Rauchen – n	37	44	n.s.
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung – n (%)	10	7	n.s.
Langzeit-EKG Informationen			
RMSSD [ms]	24±13	21±11	n.s.
SDNN [ms]	108±35	111±36	n.s.
HF [ms]	139±151	124±130	n.s.
LF [ms]	325±418	314±269	n.s.
HF/LF	2,9±2,5	3,1±2,2	n.s.
TO [%]	0,14±2,2	-0,78±2,1	0,009
TS [ms/RRI]	3,82±4,1	4,73±4,3	n.s.
DC [ms]	0,27±5,97	3,09±3,7	0,001
VES > 10/h – n	49	33	0,003
VT – n	3,24±11,64	0,42±2,54	0,047
Indikation für ICD			
primär-prophylaktisch – n	45	39	n.s.
sekundär-prophylaktisch – n	27	37	n.s.

3.4 Korrelationen der Herzfrequenzvariabilität

3.4.1 Zeit- und frequenzbezogene Parameter

Aus [Tabelle 9](#) und [Abbildung 19](#) gehen sowohl die signifikanten Korrelationen der zeitbezogenen Parameter untereinander ($r_{\text{RMSSD} - \text{SDNN}}=0,328$; $p=0,01$) als auch mit den frequenzbezogenen Parametern hervor ($r_{\text{RMSSD} - \text{HF}}=0,783$; $r_{\text{RMSSD} - \text{LF}}=0,653$; $r_{\text{RMSSD} - \text{LF/HF}}=-0,271$; $r_{\text{SDNN} - \text{HF}}=0,418$; $r_{\text{SDNN} - \text{LF}}=0,473$; $p=0,01$). Die Ausnahme stellte die Beziehung zwischen SDNN und LF/HF dar. Diese erwies sich als nicht signifikant.

3.4.2 Zeitbezogene Parameter und Herzinsuffizienzparameter

Von den zeitbezogenen Parametern korrelierte nur SDNN positiv mit der LVEF ($r_{\text{LVEF} - \text{SDNN}}=0,340$; $p<0,01$) und reziprok mit dem NT-proBNP ($r_{\text{NT-proBNP} - \text{SDNN}}=-0,172$; $p<0,05$). Zudem zeigten Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz signifikant kürzere SDNN- ($p<0,001$) und RMSSD-Werte ($p=0,006$). Diese können [Tabelle 8](#) entnommen werden.

3.4.3 Zeitbezogene Parameter und Herzfrequenzturbulenz

Sowohl SDNN ($r_{\text{SDNN} - \text{TS}}=0,404$; $p<0,01$; [Abbildung 20A](#)) als auch RMSSD ($r_{\text{RMSSD} - \text{TS}}=0,438$; $p<0,01$; [Abbildung 20B](#)) korrelierten mit dem Turbulenz-Slope. Zusätzlich wies SDNN ein reziprokes Verhältnis zum Turbulenz-Onset auf ($r_{\text{SDNN} - \text{TO}}=-0,185$; $p<0,05$). Die Korrelation zwischen RMSSD und TO war hingegen nicht signifikant. In der HRT-Gruppe 2 betrug der Mittelwert von RMSSD 16 ± 8 ms und von SDNN $99,7 \pm 28$ ms. Für RMSSD und SDNN der HRT-Gruppe <2 ergaben sich die Mittelwerte 25 ± 12 ms ($p<0,001$) bzw. 113 ± 37 ms ($p=0,037$; [Abbildung 18](#)).

Tabelle 7: Zeitbezogene HRV-Parameter in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium		
NYHA-Stadium	Mittelwerte	
	RMSSD [ms]	SDNN [ms]
<III	24±12	117±35
III	18±10,6	93±29
Signifikanz	p=0,006	p<0,001

3.4.4 Zeitbezogene Parameter und Dezelerationskapazität

Von den zeitbezogenen HRV-Parametern wies nur die SDNN eine signifikante Korrelation mit der Dezelerationskapazität auf ($r_{SDNN-DC}=0,278$; $p<0,01$).

3.4.5 Zeitbezogene Parameter und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Weder für RMSSD noch für SDNN konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit ventrikulären Rhythmusstörungen (VES, VT) im Langzeit-EKG gezeigt werden ($p>0,05$).

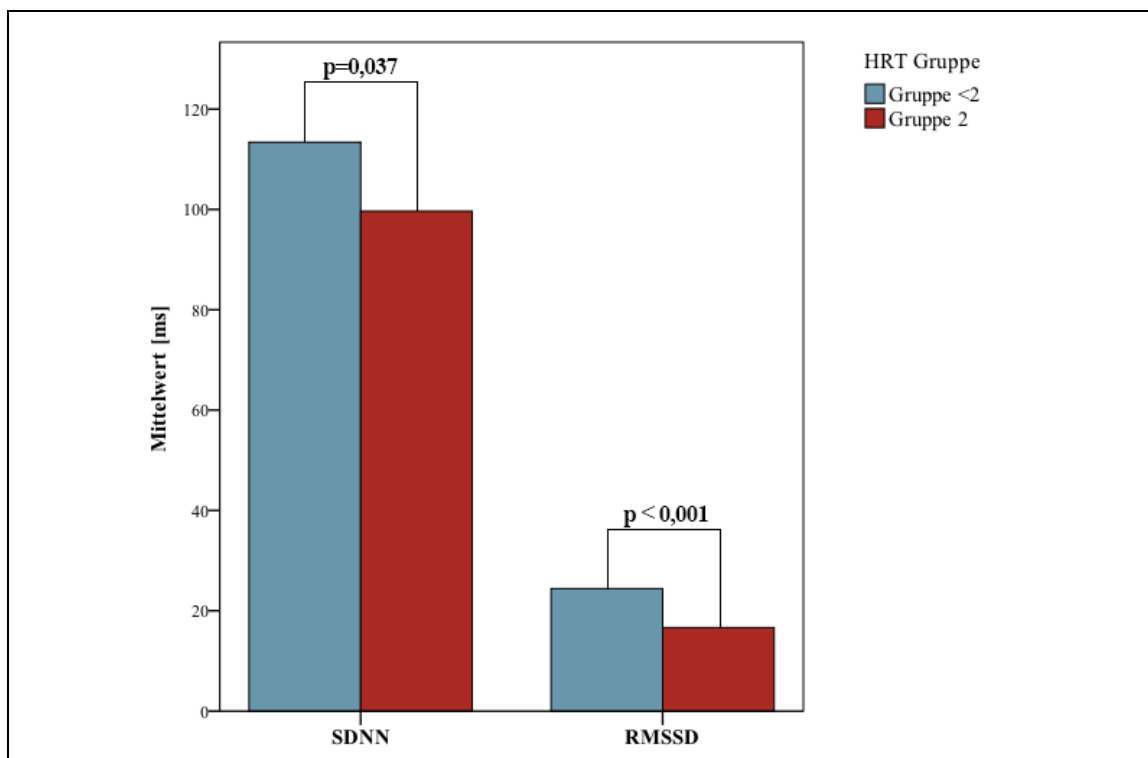


Abbildung 18: Mittelwerte der zeitbezogenen Parameter in Abhängigkeit von der HRT-Gruppe

Sowohl SDNN ($p=0,037$) als auch RMSSD ($p<0,001$) waren signifikant kürzer in der HRT-Gruppe 2 im Vergleich zu HRT-Gruppen <2.

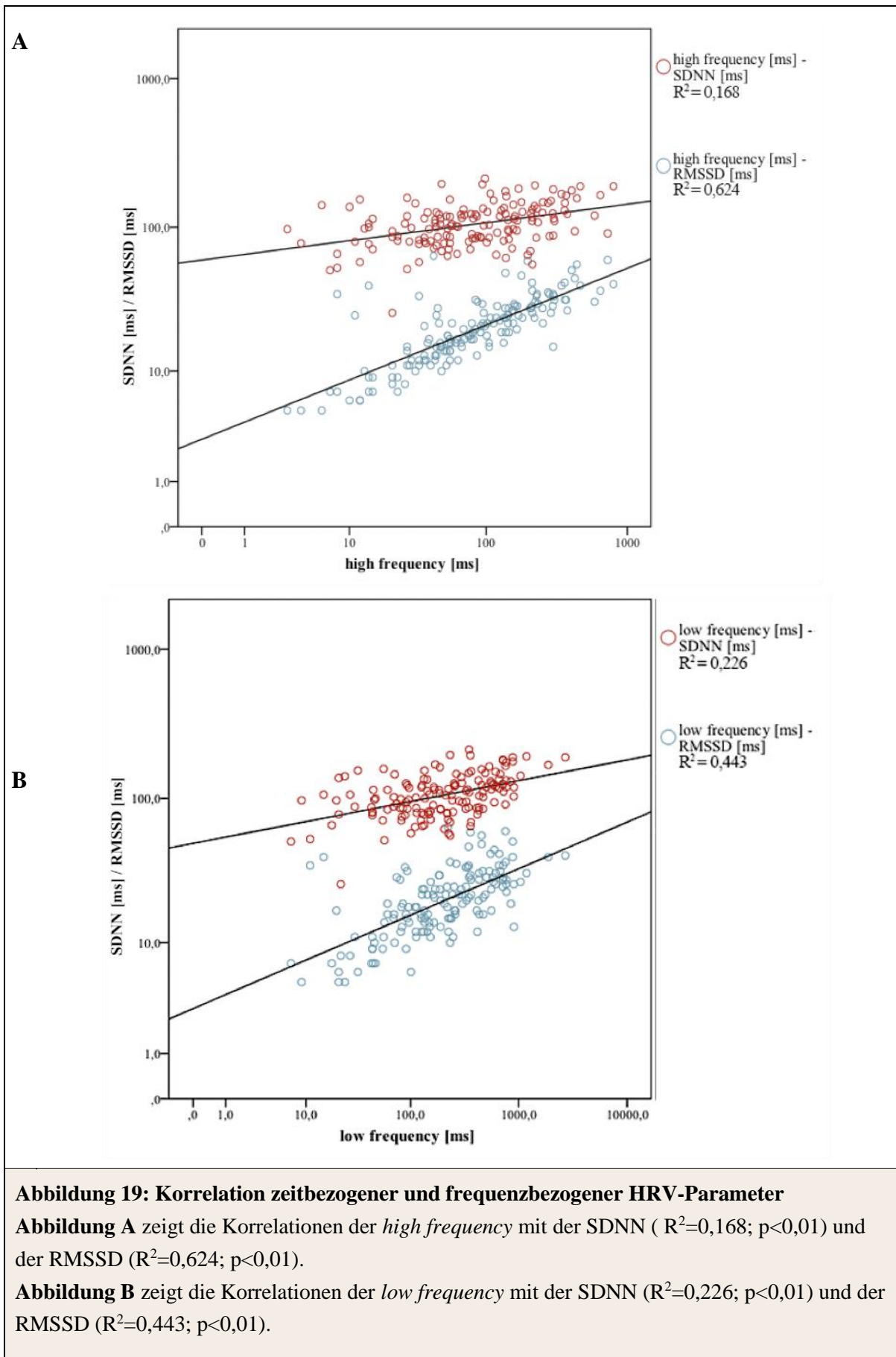
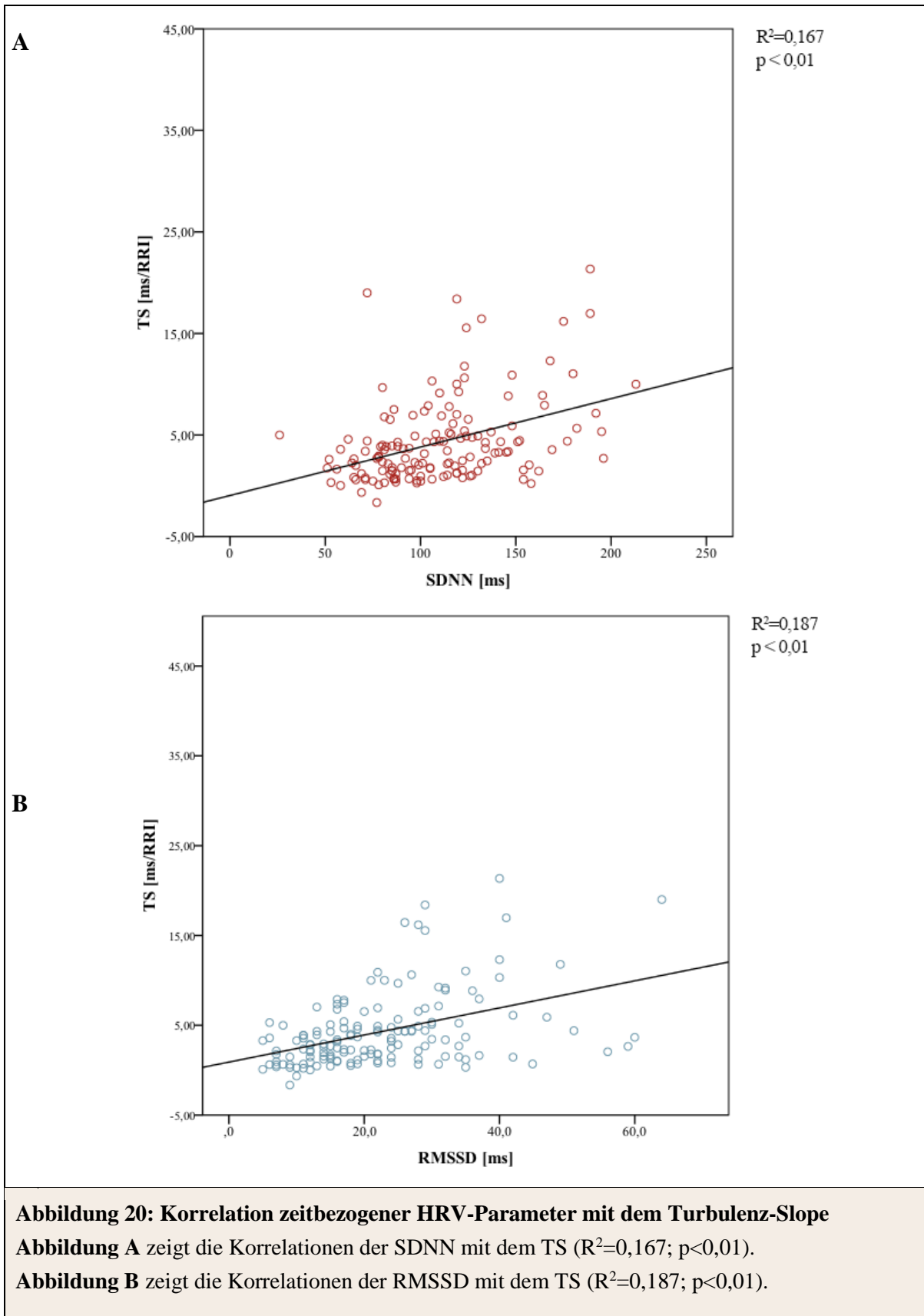


Tabelle 9: Korrelationen zwischen HRV-, HRT-, Herzinsuffizienzparametern und Anzahl der VES und VT pro Tag												
	high frequency	low frequency	LF/HF	RMSSD	SDNN	TO	TS	DC	NT-pro BNP	LVEF	VT/d	
VES/d	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,220**	-0,171**	-0,621**	0,314**	-0,249**	0,295**	
high frequency		0,781**	-0,300**	0,783**	0,418**	-0,241**	0,502**	0,441**	n.s.	0,216**	n.s.	
low frequency			0,248**	0,653**	0,473**	-0,334**	0,599**	0,451**	-0,249**	0,327**	n.s.	
LF/HF				-0,271**	n.s.	-0,191*	n.s.	n.s.	-0,233**	n.s.	n.s.	
RMSSD					0,328**	n.s.	0,438**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
SDNN						-0,185*	0,404**	0,278**	-0,172*	0,340**	n.s.	
TO							-0,481**	-0,376**	0,307**	-0,292**	n.s.	
TS								0,503**	-0,395**	0,397**	n.s.	
DC									-0,390**	0,360**	-0,185**	
NT-pro BNP										-0,507**	0,236**	
LVEF											-0,281**	

** Korrelation ist auf dem 0,01-Niveau signifikant (zweiseitig).

* Korrelation ist auf dem 0,05-Niveau signifikant (zweiseitig).

n.s.=nicht signifikant



3.4.6 Frequenzbezogene Parameter und Herzinsuffizienzparameter

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte eine direkte Korrelation mit der *low* ($r_{LF-LVEF}=0,216$; $p<0,01$) und *high frequency* ($r_{HF-LVEF}=0,327$; $p<0,01$; Tabelle 9).

Patienten mit niedrigerer Ejektionsfraktion zeigten im Durchschnitt kürzere HF- und LF-Werte als Studienteilnehmer mit besserer Ejektionsfraktion. Ähnliches galt für die NYHA-Stadien. Patienten im NYHA-Stadium III hatten durchschnittlich kürzere *high* ($p=0,009$) und *low-frequency*-Zeiten ($p<0,001$) als Patienten in NYHA-Stadien <III (Abbildung 21).

Für LF/HF konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den NYHA-Stadien erhoben werden ($p=0,277$). Das NT-proBNP wies lediglich eine schwache negative Korrelation mit der *low frequency* ($r_{NT-proBNP-LF}=-0,249$; $p<0,01$) und dem Quotienten LF/HF ($r_{NT-proBNP-LF/HF}=-0,233$; $p<0,01$) auf.

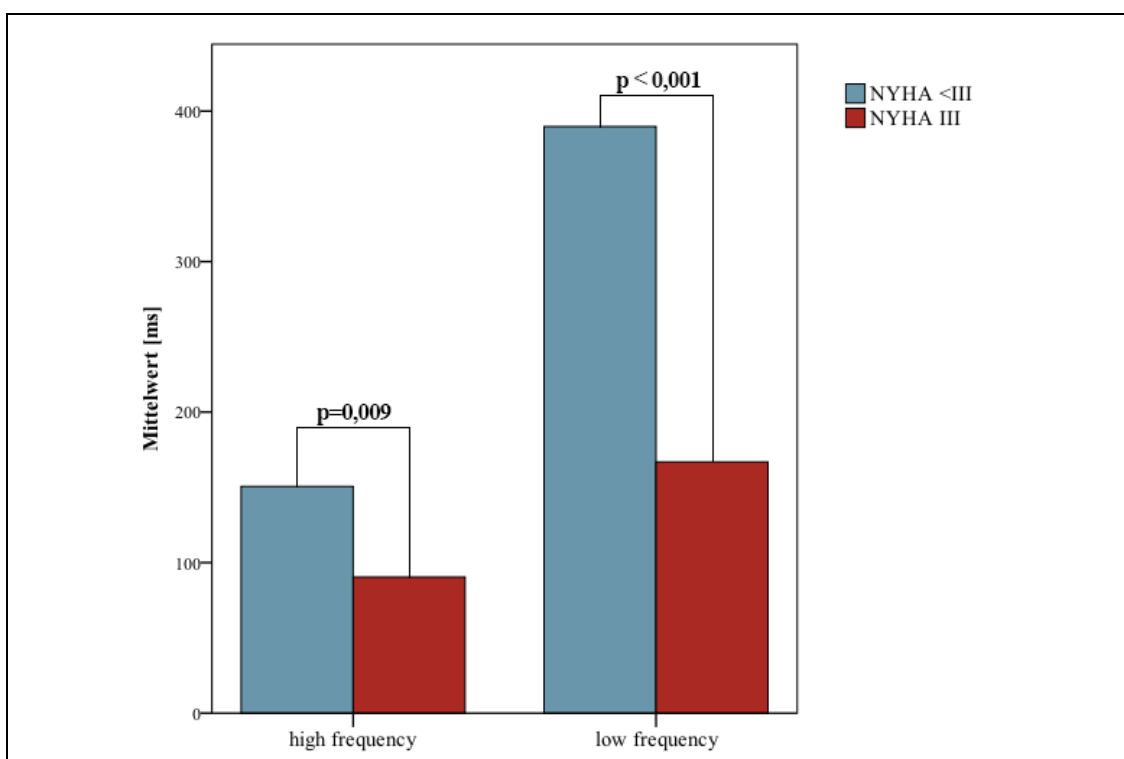


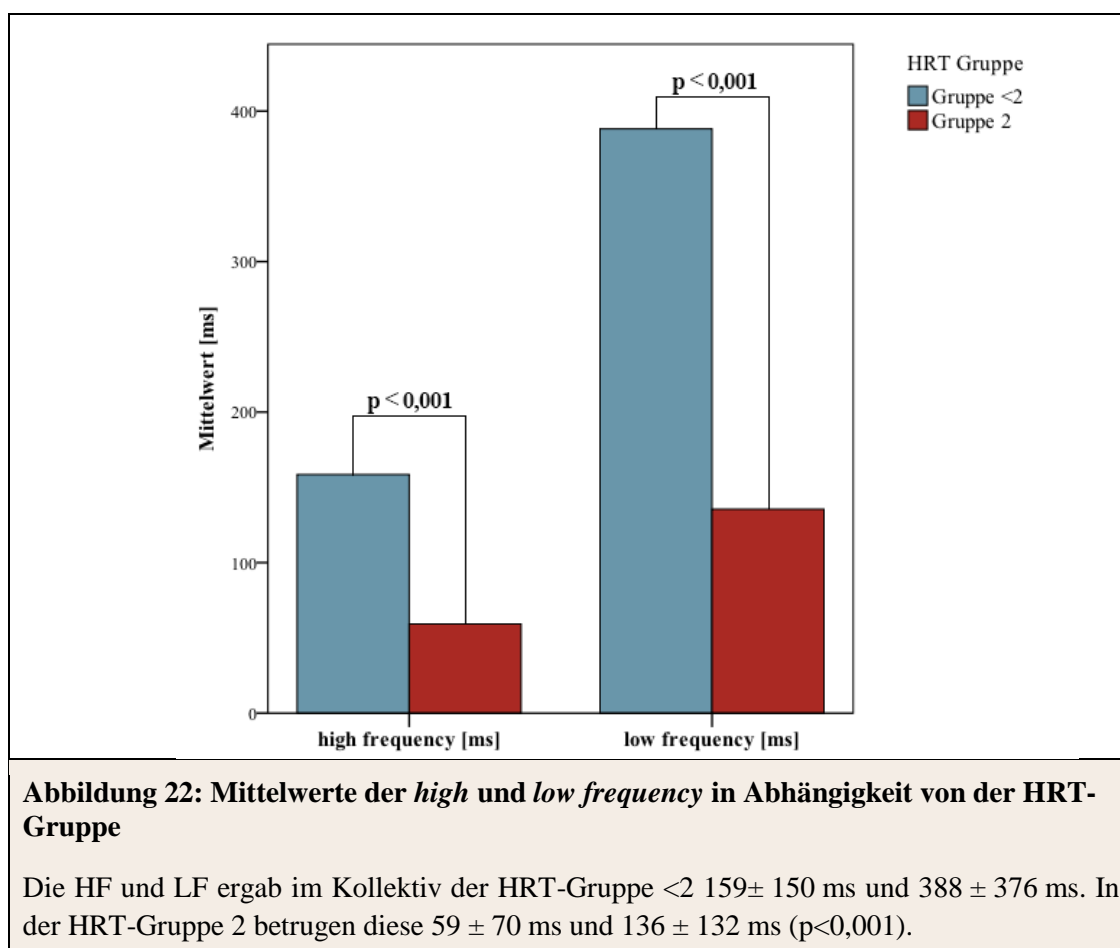
Abbildung 21: Mittelwerte der *high* und *low frequency* in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium

Die Mittelwerte der *high* und *low frequency* bei Patienten im NYHA-Stadium III lagen bei 90 ± 121 ms und 167 ± 163 ms. Diese betragen bei Patienten im NYHA-Stadium <III hingegen für die *high frequency* 1501 ± 145 ms ($p=0,009$) und für die *low frequency* 390 ± 385 ms ($p<0,001$).

3.4.7 Frequenzbezogene Parameter und Herzfrequenz­turbulenz

Sowohl die *high* als auch die *low frequency* zeigten eine lineare Korrelation mit dem Turbulenz-Onset ($p < 0,01$) und dem Turbulenz-Slope ($p < 0,01$). Der Quotient aus LF und HF stand in einem reziproken Verhältnis zum Turbulenz-Onset ($p < 0,05$). Eine Korrelation des Quotienten mit dem TS bestand nicht ($p > 0,05$). Die Regressionskoeffizienten können [Tabelle 9](#) entnommen werden.

[Abbildung 22](#) zeigt die signifikant unterschiedlichen Mittelwerte der HF und LF in Abhängigkeit von der HRT-Gruppe. Das Kollektiv der HRT-Gruppe 2 wies deutlich kürzere HF- (59 ± 70 ms versus 159 ± 150 ms) und kürzere LF-Zeiten (136 ± 132 ms versus 388 ± 376 ms) als Studienteilnehmer der HRT-Gruppen <2 auf ($p < 0,001$). Für LF/HF bestand kein signifikanter Unterschied.



3.4.8 Frequenzbezogene Parameter und Dezelerationskapazität

Die Dezelerationskapazität wies ein proportionales Verhältnis zur *high* ($r_{HF-DC} = 0,441$; $p < 0,01$) und *low frequency* ($r_{LF-DC} = 0,451$; $p < 0,01$) auf ([Tabelle 9](#)).

3.4.9 Frequenzbezogene Parameter und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den frequenzbezogenen HRV-Parametern und ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG ($p > 0,05$).

3.5 Korrelationen der Herzfrequenz-turbulenz und Dezelerationskapazität

3.5.1 Herzfrequenz-turbulenz und Dezelerationskapazität

Der Turbulenz-Onset stand mit dem Turbulenz-Slope in einem signifikanten reziproken Verhältnis ($r_{TO-TS} = -0,481$; $p < 0,01$; [Tabelle 9](#)). Die DC wies eine negative Korrelation mit dem TO ($r_{TO-DC} = -0,376$; $p < 0,01$; [Abbildung 24A](#)) und eine positive Korrelation mit dem TS auf ($r_{TS-DC} = 0,503$; $p < 0,01$; [Abbildung 24B](#)).

3.5.2 Herzinsuffizienzparameter

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das NT-proBNP zeigten eine ähnlich starke Korrelation mit den HRT-Parametern wie mit der DC. Erhöhte TO traten häufiger mit pathologischen NT-proBNP-Werten ($r_{NT-proBNP-TO} = 0,307$; $p < 0,01$) und erniedrigter Auswurfleistung auf ($r_{EF-TO} = -0,292$; $p < 0,01$). Für TS und die DC bestand ein ähnlicher statistischer Zusammenhang. Dieser war jedoch umgekehrt proportional ($r_{NT-proBNP-TS} = -0,395$; $r_{NT-proBNP-DC} = -0,390$; $r_{LVEF-TS} = 0,397$; $r_{LVEF-DC} = 0,360$; $p < 0,01$). Zusammengefasst gingen schlechtere Herzinsuffizienzparameter mit erhöhtem TO, erniedrigtem TS und geringerer Dezelerationskapazität einher. Dieses spiegelte sich auch in den Einteilungen nach NYHA-Stadien wider ([Tabelle 10](#)).

Tabelle 10: Mittelwerte der HRT-Parameter und DC in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium			
NYHA-Stadium	Mittelwert		
	TO [%]	TS [ms/RRI]	DC [ms]
<III	-0,59±1,9	5±4,6	2,28±5,1
III	0,21±2,5	2,6±2,2	0,59±4,8
Signifikanz	p=0,034	p<0,001	p=0,005

3.5.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro Tag korrelierte mit TO ähnlich stark ($r_{\text{VES-TO}}=0,220$; $p<0,01$) wie mit TS. Die VES pro Tag verhielten sich zu TS jedoch gegensätzlich ($r_{\text{VES-TS}}=-0,171$; $p<0,05$). Wesentlich ausgeprägter war hingegen die Korrelation der VES pro Tag mit der Dezelerationskapazität. Hier betrug der Korrelationskoeffizient $r_{\text{DC-VES}}=-0,621$ ($p<0,01$; [Abbildung 23](#)). Die DC korrelierte schwach mit der Anzahl von ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG. Zwischen HRT und VT pro Tag konnte kein signifikanter Zusammenhang verzeichnet werden ($p>0,05$).

3.6 Korrelationen von Herzinsuffizienzparametern und ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

Die Anzahl der VES und VT pro Tag zeigte eine positive Korrelation mit NT-proBNP ($r_{\text{NT-proBNP-VES}}=0,314$; $p<0,01$; $r_{\text{NT-proBNP-VT}}=0,187$; $p<0,05$) bzw. eine negative Korrelation mit der LVEF ($r_{\text{LVEF-VES}}=-0,250$; $p<0,01$; $r_{\text{LVEF-VT}}=-0,281$; $p<0,01$). Im Vergleich zwischen den NYHA-Stadien <III und III konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von VES ($p=0,25$) und VT ($p=0,27$) pro Tag gezeigt werden.

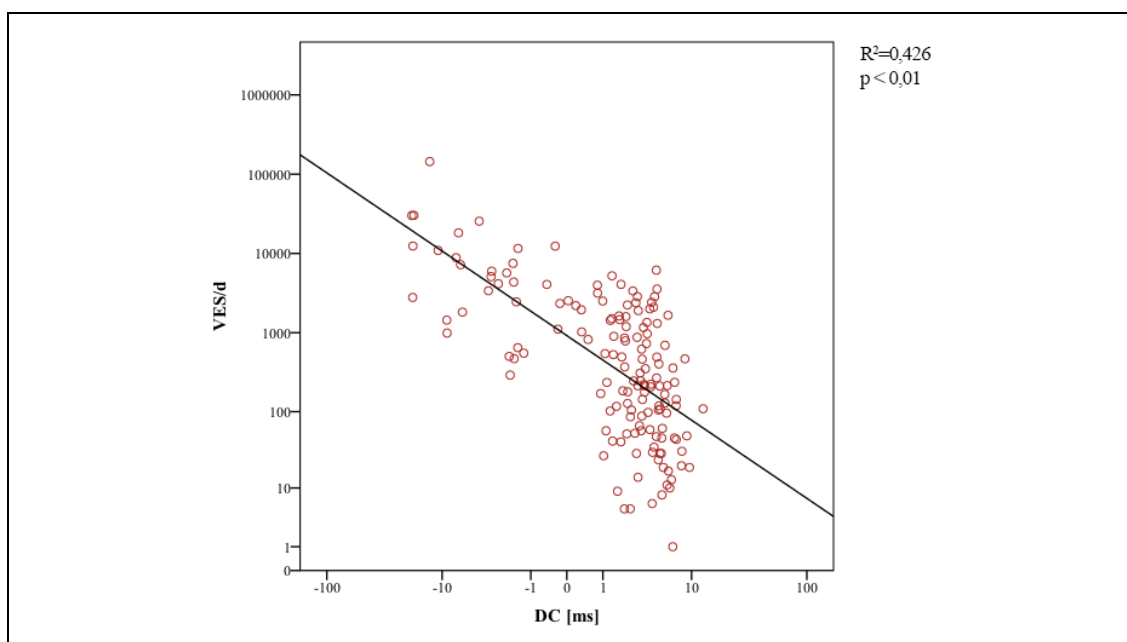
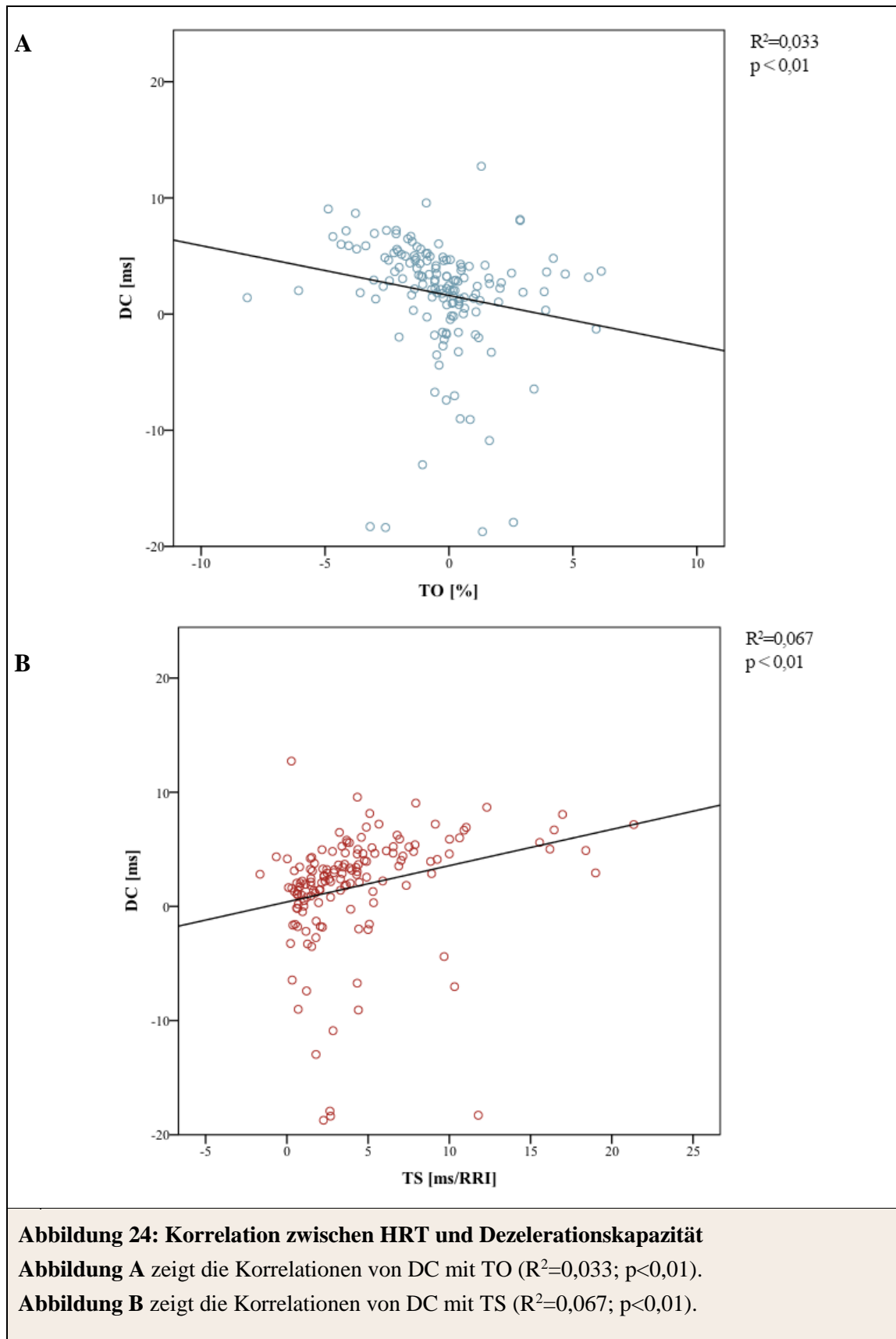
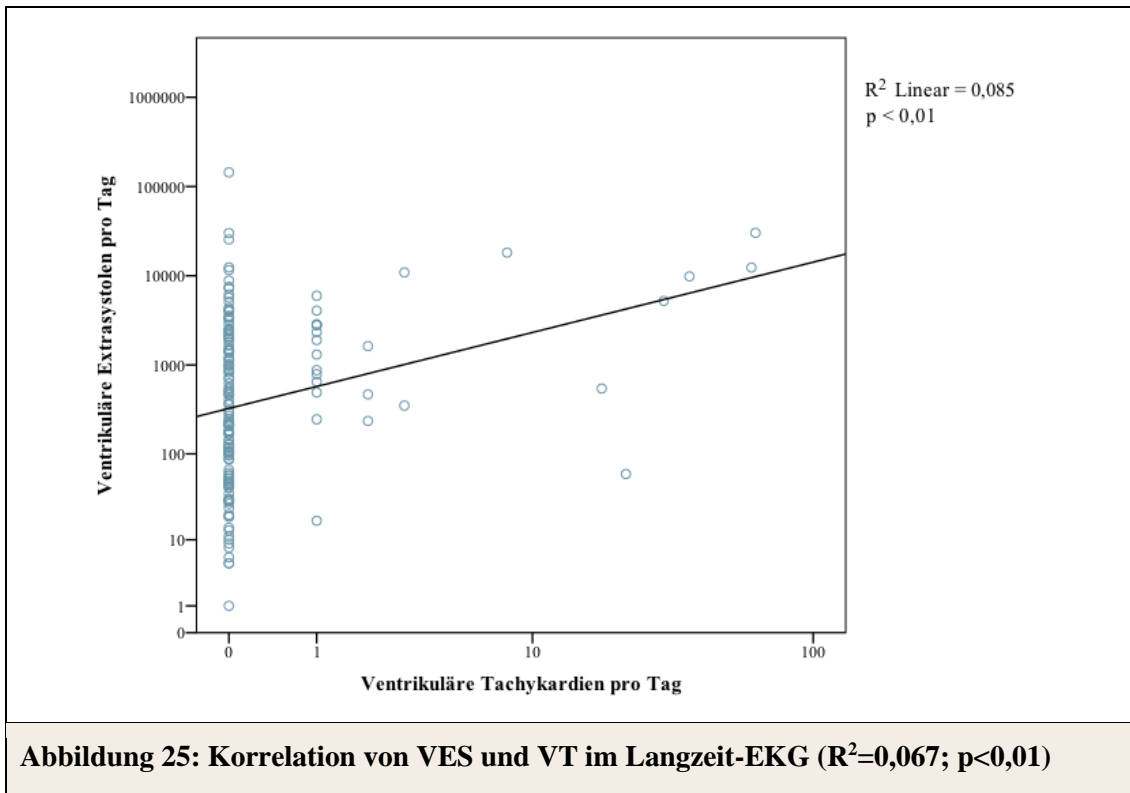


Abbildung 23: Direkte Korrelation von DC und VES pro Tag ($R^2=0,426$; $p<0,01$)



3.7 Korrelationen von ventrikulären Rhythmusstörungen

Bei der Auswertung der ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG konnte eine schwache Korrelation zwischen dem Auftreten von VES und VT gezeigt werden ($r_{\text{VES} - \text{VT}}=0,295$; $p<0,01$; Abbildung 25).



4 Diskussion

Nach Informationen des Deutschen Herzschrittmacher-Registers wurden 2012 an 672 deutschen Kliniken über 43.000 ICD-Eingriffe (Implantationen, Aggregatwechsel, Revisionen) durchgeführt; davon waren etwa 70 % primär und nur 30 % sekundär präventiv (Fachgruppe Herzschrittmacher und AQUA-Institut 2013). Damit wurden knapp 30.100 Eingriffe aufgrund einer primären Prävention durchgeführt.

Bei einer aktuell anzunehmenden *number needed to treat* von vierzehn Patienten über fünf Jahre (Bardy et al. 2005) werden 2150 Leben gerettet und 27.950 Patienten nach derzeitigem Forschungsstand übertherapiert. Diese Patienten, die keinen Überlebensvorteil durch eine invasive Therapie haben, werden somit potentiell lebensbedrohlichen Gefahren (z.B. inadäquate Schocktherapie) und Komplikationen (z.B. Sondendislokationen, Pneumothorax) (Veltmann et al. 2007; Vollmann et al. 2005) ausgesetzt. Neben den Risiken für den Patienten stellt jede unnötige ICD-Implantation auch eine finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem dar. Mit dem Ziel, die Patientensicherheit zu fördern und langfristig das Gesundheitssystem zu entlasten, entstand der Forschungsschwerpunkt für Risikomarker des plötzlichen Herztodes. Die Risikomarker der vorliegenden Arbeit leiten sich aus nicht-invasiven, leicht durchführbaren und kostengünstigen Untersuchungen ab.

Diese wurden in einem heterogenen ICD-Kollektiv zum einen untereinander und zum anderen mit Arrhythmien im Langzeit-EKG korrelierend verglichen, um ein besseres Verständnis über deren pathophysiologische Zusammenhänge zu erlangen und damit einen Ausblick auf die Kombination dieser Parameter bei der Risikostratifizierung geben zu können.

4.1 Das Patientenkollektiv

Ein Vergleich der erhobenen Daten mit bisher publizierten Studien und deren Anwendung auf die Allgemeinheit aller ICD-Patienten setzt die genaue Kenntnis des Patientenkollektivs voraus. Bei den 150 eingeschlossenen Patienten der vorliegenden Studie mit vollständigem Datensatz handelte es sich um ein konsekutives Kollektiv von ICD-Neuimplantationen aus überwiegend Männern mit einem durchschnittlichen Alter von $62,8 \pm 12,1$ Jahren und einer mittleren Ejektionsfraktion von 41 ± 14 %. In über der Hälfte der Fälle bestand eine primär prophylaktische ICD-Indikation. Die häufigste

kardiale Erkrankung stellte die ischämische Kardiomyopathie dar. Den Hauptanteil an nicht-ischämischen Kardiomyopathien (> 70 %) bildete die dilatative Kardiomyopathie. Abgesehen von Stadium IV waren die übrigen NYHA-Stadien annähernd gleich häufig vertreten. Weniger als ein Drittel des Kollektivs hatte bereits mindestens einen Myokardinfarkt erlitten. Zu den am häufigsten vertretenen kardialen Risikofaktoren zählten der arterielle Hypertonus, die Hyperlipoproteinämie, das Rauchen und der Diabetes mellitus (vgl. **Kapitel 3.1**).

Die Arbeitsgruppe von Bilchick untersuchte die Überlebensprognose von insgesamt fast 46.000 Patienten mit primär-prophylaktischer Indikation zur ICD-Therapie über einen durchschnittlichen Zeitraum von vier Jahren. Diese Studie umfasste zwei Kollektive, welche zum einen aus einer Kohorte (n=17.991) bestand, deren ICD-Implantation zwischen Januar 2005 und April 2006 stattfand, und zum anderen aus einer Kohorte (n=27,893), deren Implantation zwischen 2005 und 2007 erfolgte. Zu den Einschlusskriterien gehörten eine symptomatische Herzinsuffizienz über mindestens 3 Monate mit einer maximalen LVEF von 35 %, einem vorangegangenen Myokardinfarkt mit LVEF-Reduktion auf maximal 30 % oder malignen Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung. Das Gesamtkollektiv bestand vorwiegend aus Männern (>75 %) im Alter zwischen 65 und 84 Jahren (ca. 80 %), bei denen überwiegend bereits in der Vergangenheit ein Myokardinfarkt (60 %) zu verzeichnen war. Die Hälfte der Patienten befand sich im NYHA-Stadium II, etwas mehr als ein Drittel im Stadium III. Patienten im NYHA-Stadium IV und NYHA-Stadium I, bei nicht-ischämischer Genese, wurden ausgeschlossen. Fast ein Drittel der Patienten wies eine schwere Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 20 % auf. Etwas mehr als ein Viertel der Patienten litt an Vorhofflimmern sowie ein Drittel an einem Diabetes mellitus. (Bilchick et al. 2012)

Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit umfasste eine deutlich kleinere Fallzahl zur oben genannten Studie. Trotzdem zeigte sich eine vergleichbare Verteilung von Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen. Das Kollektiv der Arbeitsgruppe um Bilchick wies allerdings durchschnittlich eine schwerere Herzinsuffizienz auf. Der Grund hierfür könnte der Einschluss von ICD-Patienten aus primär prophylaktischer Indikation sein. Die damit einhergehende, schlechtere linksventrikuläre Auswurfleistung könnte zur Einstufung der Patienten in höhere NYHA-Stadien geführt haben. Zusätzlich wurden Patienten im NYHA-Stadium I bei nicht-ischämischer Genese sowie alle Patienten im Stadium IV ausgeschlossen. Diese Überlegung wird durch die Untersuchung der

polnischen Arbeitsgruppe von Sredniawa unterstützt, welche den T-Wellen-Alternans und andere, nicht-invasive Prädiktoren zur Vorhersage von malignen Rhythmusstörungen bei ICD-Patienten überprüfte (Sredniawa et al. 2012). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und der Untersuchung von Bilchick et al. wurde ausschließlich ein ICD-Kollektiv mit sekundär prophylaktischer Indikation betrachtet. Es zeigte sich lediglich ein Unterschied in den Herzinsuffizienz-Stadien, welche im Vergleich zum vorliegenden Kollektiv und dem der Arbeitsgruppe von Kraaier weniger stark fortgeschritten waren.

In einer großen multizentrischen Studie untersuchten Kramer et al. prognostische Risikofaktoren früher Mortalität von insgesamt 2717 ICD-Patienten. Das Kollektiv bestand ebenfalls aus überwiegend Männern (77 %) mit einem durchschnittlichen Alter von $64,6 \pm 14,5$ Jahren. In über 70 % des Kollektivs erfolgte eine primär-prophylaktische Indikation zur Implantation. Die führende kardiale Erkrankung war eine ischämische Kardiomyopathie. Die durchschnittliche LVEF betrug 31 ± 15 %. Ein Drittel der Patienten wiesen Diabetes mellitus und Vorhofflimmern auf. In 10 % der Fälle trat eine COPD als Begleiterkrankung auf. (Kramer et al. 2012)

Trotz unterschiedlicher Fallzahlen entspricht das untersuchte Kollektiv von Kramer et al. in Verteilung, Geschlecht, Vorerkrankungen sowie Implantationsindikation überwiegend dem der vorliegenden Arbeit.

Der Vergleich mit anderen Studien größerer Fallzahl (Bardy et al. 2005; Moss et al. 2002) war aufgrund des jeweils vorselektierten ICD-Kollektivs nur eingeschränkt möglich. Zusammenfassend entsprach das hier untersuchte Kollektiv in seiner Heterogenität und dem Verteilungsprofil der Vorerkrankungen einem typischen ICD-Kollektiv.

4.2 Häufigkeit des T-Wellen-Alternans und dessen Durchführbarkeit

Anhand der untersuchten Studienpopulation ergab sich für das Vorliegen eines T-Wellen-Alternans eine Auftrittsrate von 34 %. In 38 % der Fälle lag ein negatives T-Wellen-Alternans-Ergebnis nach A-Kriterien vor. Bei 43 Patienten (28 %) konnte kein eindeutiges Ergebnis erhoben werden. Mit Hilfe der B-Kriterien (Bloomfield et al. 2002; Gold et al. 2000; Hohnloser et al. 1998) konnte die Zahl der nicht eindeutigen Ergebnisse halbiert und die Anzahl der negativen TWA erhöht werden. Bei nur einem

Patienten konnte bereits in Ruhe ein anhaltender TWA verzeichnet werden, was wiederum die Wichtigkeit der Herzfrequenzsteigerung unterstreicht. Die häufigsten Gründe für unbestimmte Ergebnisse waren (1) eine unzureichende Herzfrequenzsteigerung, (2) gehäufte ventrikuläre Extrasystolen und (3) eine zu hohe Anzahl von Störsignalen. Patienten mit einem unbestimmten Testergebnis waren im Durchschnitt neun Jahre älter als Patienten mit positivem oder negativem TWA-Resultat.

Die positiven TWA-Ergebnisse variierten in verschiedenen Studien zwischen 41–53 %, während ein negativer TWA in 30-37 % der Fälle auftrat. In 12-29 % der Fälle bestand ein unbestimmtes Ergebnis (Chow et al. 2008; Costantini et al. 2009; Hohnloser et al. 1998; Sredniawa et al. 2012).

Die Häufigkeit der positiven Ergebnisse war zu Gunsten der unbestimmten Ergebnisse reduziert. Dies könnte auf die hohe Anzahl von Patienten mit nicht ausreichender Herzfrequenzsteigerung auf oder über 105/min zurückgeführt werden. Die Häufigkeit der negativen TWA-Ergebnisse nach A-Kriterien hingegen ergab eine Konkordanz zu den vorliegenden Daten. Zur Bestimmung der optimalen Anfangs-Herzfrequenz verglichen Turitto et al. die TWA-Ergebnisse von kardial erkrankten Patienten mit denen einer Kontrollgruppe. Für die Kontrollgruppe ergab sich eine Prävalenzrate von 7 % für positive TWA bei gesunden Probanden. Deren durchschnittliche Anfangs-Herzfrequenz betrug $119 \pm 12/\text{min}$ (Turitto et al. 2001). Damit lag die Anfangs-Herzfrequenz deutlich über der von TWA-positiven Patienten der vorliegenden Arbeit ($97,6 \pm 10,5/\text{min}$). Vergleichsweise geringe Prävalenzraten (2-5 %) für gesunde Probanden wiesen auch Grimm et al. und Weber et al. nach (Grimm et al. 2000; Weber et al. 2003). Letztgenannte zeigten außerdem, dass sich die Prävalenzrate von einem T-Wellen-Alternans bei gesunden Studienteilnehmern durch Einhalten eines Schwellenwertes der Herzfrequenz (110/min) deutlich reduzieren ließ (von 14,6 % auf 2,1 %) (Weber et al. 2003).

Die unterschiedlichen Prävalenzraten von Gesunden und ICD-Patienten legen einen abnormalen TWA als Hinweis auf eine Hochrisikogruppe nahe. Als Ursachen der unbestimmten Ergebnisse gaben Hohnloser et al. in 62 % der Fälle eine ungenügende Herzfrequenzsteigerung und in 38 % der Fälle ventrikuläre Rhythmusstörungen, zu hohe Störsignale und technische Defekte an (Hohnloser et al. 1998). Ähnliche Verteilungen konnten in darauffolgenden Studien (Danilowicz Szymanowicz et al.

2012; Kaufman et al. 2006; Shizuta et al. 2012) und der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

4.3 Vergleich der T-Wellen-Alternans-Ergebnisse

4.3.1 Herzinsuffizienzparameter

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig ein Zusammenhang zwischen dem T-Wellen-Alternans und unterschiedlichen Herzinsuffizienzparametern in einem lediglich geringfügig selektierten ICD-Kollektiv herausgearbeitet werden. Patienten im fortgeschrittenen NYHA-Stadium (NYHA III), mit reduzierter LVEF (< 35 %) oder mit erhöhten NT-proBNP-Werten hatten signifikant häufiger nicht-negative TWA-Ergebnisse. Je niedriger jedoch der LVEF-Schwellenwert gewählt wurde, desto schwächer wurde die Signifikanz.

Grimm et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Mikrovolt-T-Wellen-Alternans und anderen, potentiellen, nicht-invasiven Prädiktoren für das Risiko von Arrhythmien. In diese Studie wurden 221 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen und in die Gruppen MTWA+ und MTWA- unterteilt. Patienten mit MTWA+ wiesen signifikant niedrigere LVEF im Vergleich zu Patienten mit MTWA- auf (29 ± 9 % versus 34 ± 10 %, $p < 0,05$). Dabei korrelierten der linkventrikuläre enddiastolische Durchmesser, die HRV und das NYHA-Stadium mit dem TWA-Ergebnis (Grimm et al. 2000). Die multizentrische ALPHA („T-Wave Alternans in Patients with Heart Failure“)-Studie untersuchte bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie den prognostischen Wert des TWA. Einschlusskriterien waren die NYHA-Stadien II und III sowie eine maximale Ejektionsfraktion von 40 %. Die häufigste zugrundeliegende kardiale Erkrankung war in dieser Studie die dilatative Kardiomyopathie. Die Patientengruppe mit TWA wies sowohl signifikant niedrigere LVEF ($p < 0,001$) als auch durchschnittlich höhere NYHA-Stadien ($p = 0,045$) auf als die Gruppe ohne TWA (Salerno-Uriarte et al. 2007). Auch die Arbeitsgruppe von Lewandowski beschrieb einen signifikanten Unterschied der LVEF-Mittelwerte in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis. Die Verteilung der TWA-Resultate untergliedert nach NYHA-Stadien ergab dagegen keinen signifikanten Unterschied (Lewandowski et al. 2011). Dies könnte sowohl auf die kleine Gesamtfallzahl ($n = 67$) als auch auf den geringen Anteil an Patienten im NYHA-Stadium III ($n = 4$) zurückzuführen sein.

Andere Studien lieferten diskordante Ergebnisse. Die multizentrische Studie von Bloomfield et al. untersuchte 549 Patienten mit reduzierter LVEF ($\leq 40\%$) und ohne anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen in der Anamnese. Aus dieser Studie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen LVEF bzw. NYHA-Stadium und dem TWA-Ergebnis (Bloomfield et al. 2006). Eine weitere vergleichbar große Studie ($n=575$) mit Postmyokardinfarkt-Patienten und einer LVEF $\leq 30\%$ erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Chow et al. 2008). Shizuta et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie den prädiktiven Wert des T-Wellen-Alternans für letale Herzrhythmusstörungen. Die 453 rekrutierten Patienten sollten dabei einer normalen Bevölkerung mit linksventrikulärer Dysfunktion entsprechen. Die Studienpopulation wurde nach Ätiologie der zugrundeliegenden Kardiomyopathie (nicht-ischämisch 58 % versus ischämisch 42 %) unterteilt. Weder für die LVEF noch für das NYHA-Stadium oder das BNP konnte eine signifikante Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis beobachtet werden. Patienten, bei denen aufgrund ihrer körperlichen Konstitution die TWA-Messung nicht möglich war, hatten jedoch ein signifikant höheres Alter und höhere NYHA-Stadien als die Gruppe mit negativem TWA (Shizuta et al. 2012). Aus dieser Studie gehen jedoch nicht die Gründe für die unzureichende Belastbarkeit hervor. Diese Ergebnisse sind daher unter Umständen als unbestimmtes oder als nicht-negatives TWA zu werten. Unklar bleibt, ob die Zusammenführung dieser Patientengruppe mit der Gruppe mit positivem TWA Auswirkungen auf die Signifikanz bezüglich LVEF, NYHA-Stadium und BNP gehabt hätte.

Alle der drei zuletzt genannten Studien haben vor allem die deutlich reduzierte LVEF und damit auch eine geringe Spannweite der LVEF (bis maximal 40 %) gemein. Diese Beobachtung kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Sie zeigte, dass die Signifikanz zwischen LVEF und abnormalem TWA mit Reduktion des Schwellenwertes der LVEF sinkt. Eine Erklärung hierfür könnte in der Pathogenese des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit progredienter Herzinsuffizienz liegen, die vor allem auf kardiales Pumpversagen und weniger auf maligne Arrhythmien zurückzuführen ist (Huikuri et al. 2001; MERIT-HF-Study-Group 1999).

In multivariaten Analysen erwies sich die Kombination aus reduzierter LVEF und MTWA+ für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Adachi et al. 2001; Kitamura et al. 2002), mit positiver Myokardinfarkt-anamnese (Exner et al. 2007; Ikeda et al. 2002) bzw. koronarer Herzerkrankung (Hohnloser et al. 1998; Merchant et al. 2013) als potentiell sinnvoll für die Identifizierung von Hochrisikopatienten. Während die

Sensitivität der TWA-Untersuchung (92 %) in dieser Kombination deutlich abnahm (52 %), konnte die Spezifität deutlich von 61 % auf 92 % gesteigert werden (Ikeda et al. 2002).

Bislang existieren nur drei Studien, die den Zusammenhang von natriuretischen Peptiden oder deren Vorläufer mit dem Mikrovolt-T-Wellen-Alternans untersucht haben. Die bereits erwähnte Untersuchung von Shizuta et al. zeigte dabei die größte Übereinstimmung mit der Population der vorliegenden Studie. Patienten mit einem negativen TWA-Ergebnis wiesen im Durchschnitt einen BNP-Wert von 155 pg/ml auf. Dieser Wert unterschied sich nicht signifikant von der Gruppe mit MTWA+ (174 pg/ml). Hingegen wurden bei Patienten, bei denen die Durchführung der TWA-Untersuchung nicht möglich war, signifikant höhere BNP-Spiegel (286 pg/ml, $p < 0,05$) gemessen und im Verlauf vermehrt maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen registriert (Shizuta et al. 2012).

Auf eine mögliche Zusammenfassung der nicht belastbaren Patienten in eine nicht-negative TWA-Gruppe wurde bereits hingewiesen. Des Weiteren waren die durchschnittlichen BNP-Werte niedriger, als die Beschreibung des Kollektivs erwarten ließ (vgl. (Maisel et al. 2002)). In einer weiteren Studie untersuchten Cieplucha et al. anhand von Patienten mit rechtsventrikulärer Pathologie und Patienten mit nur einem funktionalen Ventrikel die Bedeutung des Mikrovolt-TWA als Risikomarker für den plötzlichen Herztod. Zudem verglichen Cieplucha und dessen Mitarbeiter die BNP-Spiegel der Patienten in Abhängigkeit von der TWA-Gruppe. Die nicht-negative TWA-Gruppe wies mit annähernder Signifikanz höhere BNP-Werte als die negative TWA-Gruppe auf (57,1 pg/ml versus 42,2 pg/ml; $p = 0,052$). Insbesondere die deutlich geringere Fallzahl ($n = 102$), die wesentlich niedrigeren BNP-Werte und abweichende Krankheitsbilder ließen einen direkten Vergleich mit den vorliegenden Daten nur bedingt zu (Cieplucha et al. 2013). In der Untersuchung von 88 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie wurde für MTWA- im Durchschnitt ein NT-proBNP-Wert von $165,2 \pm 59,2$ pg/ml und für MTWA+ $445,7 \pm 223,9$ pg/ml ermittelt ($p < 0,001$) (Trzos et al. 2011). Da weder das NYHA-Stadium noch NT-proBNP unmittelbare Auswirkungen auf die Aktionspotenziale des Herzens haben, scheint die Progredienz der Grunderkrankung bis zu einem gewissen Grad mit einer elektrischen Imbalance verbunden zu sein. Dies würde wiederum erklären, weshalb Cieplucha et al. auch bei anderer zugrundeliegender Herzerkrankung einen annähernd signifikanten BNP-Unterschied zwischen den TWA-Gruppen beobachten konnten.

Auf zellulärer Ebene spielt die Calciumhomöostase eine entscheidende Rolle, sowohl für den Ablauf der Depolarisation der Myozyten als auch der Repolarisation mittels sarkoplasmatischer Calcium-ATPase. Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz konnte mittels „Patch-Clamp“- und Fluoreszenztechnik eine deutliche Störung der Calciumkonzentration und des Calciumflusses sowohl in der Systole als auch in der Diastole registriert werden. Hierdurch kam es zu verlängerten Aktionspotentialen mit reduzierten Calciumspiegeln und konsekutiver, eingeschränkter Inotropie (Walker und Rosenbaum 2003). Einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Herzinsuffizienz und dem Auftreten eines T-Wellen-Alternans zeigten auch histologische Untersuchungen bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Dabei war das Fortschreiten der Erkrankung in Form von histopathologischen Veränderungen wie myokardialer Faserunordnung und/oder Fibrose mit einem häufigeren Auftreten eines T-Wellen-Alternans assoziiert (Kon-No et al. 2001; Kuroda et al. 2002).

Die vorliegende Arbeit konnte einen Zusammenhang zwischen progredienter Herzinsuffizienz und dem T-Wellen-Alternans nachweisen. Dieser Nachweis erfolgte anhand der LVEF und erstmalig dem fortgeschrittenem NYHA-Stadium sowie dem NT-proBNP-Wert in einem gering selektierten ICD-Kollektiv. Da jedoch vor allem bei Patienten mit schwerer LVEF-Einschränkung bzw. deutlich erhöhtem NT-proBNP die Korrelation mit dem TWA-Ergebnis eingeschränkt war, könnte die TWA-Untersuchung insbesondere in diesen Kollektiven einen *zusätzlichen* Nutzen in der Risikostratifizierung bringen.

4.3.2 Herzfrequenzvariabilität

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines T-Wellen-Alternans und der Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität festgestellt werden. Dieses konnte bislang in keiner Studie mit einem unselektierten ICD-Kollektiv gezeigt werden.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Untersuchungen anderer Kollektive überein. Sowohl Patienten mit dilatativer (Grimm et al. 2000) oder hypertropher Kardiomyopathie (Trzos et al. 2011) als auch herzgesunde Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Molon et al. 2006) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang von TWA und HRV.

Die Herzfrequenzvariabilität wird im Wesentlichen durch die Tonuslage des Parasympathikus im Bereich der Vorhöfe bestimmt. (Eckoldt 1975; Hayano et al. 1991;

Pomeranz et al. 1985) Eine Ursache für die fehlende Korrelation zwischen pathologischer HRV und dem Auftreten von Repolarisationsstörungen könnte daher auf den geringen parasympathischen Einfluss auf das Myokard zurückzuführen sein.

Diesen Zusammenhang legt auch die Untersuchung der Arbeitsgruppe von Rashba et al. nahe. In der Studie waren die T-Wellen-Alternans Ergebnisse vor und nach Vagolyse mittels Atropin reproduzierbar. Allerdings führte eine Sympathikusblockade mittels Esmolol zu einer Reduktion der Amplitude in VM sowie zur Verminderung des Auftretens der T-Wellen-Alternans (70 % versus 35 %, $p < 0,05$) (Rashba et al. 2002). Die Arbeitsgruppe von Hohnloser et al. zeigte, dass die Ergebnisse der fahrradergometrischen TWA-Untersuchungen konkordant zu den Untersuchungsergebnissen der rechtsatrialen Stimulation waren (Hohnloser et al. 1997), sodass möglicherweise lediglich der chronotrope Effekt, nicht aber die direkte sympathomimetische Einwirkung, für die TWA-Beeinflussung ursächlich ist.

4.3.3 Herzfrequenz-turbulenz und Dezelerationskapazität

In der vorliegenden Arbeit zeigte die nicht-negative TWA-Gruppe der ICD-Patienten statistisch häufiger eine abnormale HRT, einen reduzierten TO und eine verminderte Dezelerationskapazität. Die Unterschiede hinsichtlich der Turbulenz-Slope waren hingegen nicht signifikant.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten konnte bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie kein Zusammenhang zwischen nicht-negativem TWA und abnormaler Herzfrequenz-turbulenz nachgewiesen werden (Trzos et al. 2011). Auch die Untersuchungen der Arbeitsgruppe Hoshida et al. zeigten bei 313 Patienten mit positiver Myokardinfarkt-anamnese keinen statistischen Zusammenhang. Die Erfassung des TWA erfolgte mittels „Modified-moving-average“ (MMA)-T-Wellen-Alternans-Untersuchung. Hierfür wurden die Ableitungen V_1 und V_5 eines Langzeitelektrokardiogramms untersucht. Von den 313 Patienten wiesen vierzehn Patienten ein positives Ergebnis und 299 ein negatives Ergebnis auf. Sowohl TO ($p=0,4$) als auch TS ($p=0,66$) waren statistisch unabhängig (Hoshida et al. 2013).

Die Untersuchungsergebnisse von Trzos et al. könnten auf das sehr homogene Kollektiv und die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Hoshida et al. untersuchten hingegen ein spezielles Kollektiv mit größerer Fallzahl mittels unterschiedlicher TWA-

Erfassungsmethoden. Auffällig war zudem die sehr niedrige Anzahl an positiven MMA-TWA-Ergebnissen (n=14, 4,4 %), was die Aussagekraft zusätzlich mindert.

In verschiedenen Studien hat das Vorliegen eines TWA in Kombination mit der HRT bei Patienten mit positiver Myokardinfarktanamnese (Arisha et al. 2013; Hoshida et al. 2013), aber auch in Kombination mit der LVEF (Exner et al. 2007) potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen und eine Mortalität über einen Zeitraum von sechs Monaten bis vier Jahren prognostizieren können. Inwieweit diese Kombination jedoch im weiteren zeitlichen Verlauf nützlich ist, muss in weiteren Studien geprüft werden.

Die vorliegende Arbeit zeigte erstmalig einen Zusammenhang zwischen TWA und HRT in einem typischen ICD-Kollektiv. Insbesondere zwischen den Ergebnisgruppen der ergometriegestützten TWA-Untersuchung bestand ein signifikanter Unterschied der TO-Werte. Bislang existierte keine Studie, die einen statistischen Zusammenhang zwischen MTWA+ und abnormaler DC nachweisen konnte. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist eine mögliche Beeinflussung des autonomen Nervensystems auf den MTWA in Betracht zu ziehen.

4.3.4 Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

Die vorliegende Studie ergab einen direkten Zusammenhang zwischen MTWA+ und ventrikulären Rhythmusstörungen in der 24-Stunden-EKG. Dabei konnte eine Beeinflussung der Signifikanz durch das Zusammenführen der Gruppe mit unbestimmtem TWA, die u. a. durch gehäufte VES definiert war, mit der Gruppe mit positivem TWA zu MTWA+ ausgeschlossen werden.

Die Untersuchungen von Patienten mit hypertropher (Kuroda et al. 2002; Trzos et al. 2011) und dilatativer (Adachi et al. 1999) Kardiomyopathie zeigten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines TWA und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG. Ein gehäuftes Auftreten von VES konnte in den beiden erstgenannten Studien jedoch nicht belegt werden (Kuroda et al. 2002; Trzos et al. 2011). Den Studien von Kuroda et al. (n=53) und Trzos et al. (n=88) ist eine geringe Studienpopulation gemein. In den Untersuchungen von Kuroda wiesen Patienten mit MTWA+ durchschnittlich 260 ± 681 VES pro Tag und Patienten mit MTWA- 27 ± 43 VES pro Tag auf. Das Signifikanzniveau wurde hierbei nicht genannt, lag jedoch laut den Autoren über 0,05. Hingegen erwies sich das Maximum an VES pro

Tag in den beiden Gruppen als signifikant unterschiedlich. Bei einem selektiven Kollektiv und niedriger Studienpopulation verfehlte die Häufigkeit der VES in Abhängigkeit von der TWA-Gruppe bei den Untersuchungen von Trzos et al. knapp das Signifikanzniveau ($p=0,07$) (Trzos et al. 2011). Dem gegenüber steht die Studie der Arbeitsgruppe von Shizuta. Sie zeigte bei Patienten mit rechtsventrikulärer Pathologie eine Häufung an VES, jedoch nicht von ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit MTWA+ (Cieplucha et al. 2013). Cieplucha et al. untersuchten anhaltende ventrikuläre Tachykardien, während die übrigen Studien nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien beschrieben. Die vorliegende Studie differenzierte nicht zwischen anhaltender und nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardie.

Den Nutzen der Kombination von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG mit dem TWA erarbeitete die Arbeitsgruppe von Ikeda. Diese zeigte eine Steigerung der Spezifität für die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Patienten mit positiver Myokardinfarktanamnese. Ikeda et al. definierten die nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie als drei oder mehr aufeinander folgende ventrikuläre Schläge (Ikeda et al. 2002).

Die vorliegende Arbeit konnte einen Zusammenhang zwischen TWA und dem Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG aufzeigen. Aufgrund konträrer Ergebnisse sind aber weitere Untersuchungen zur Sicherung dieses Zusammenhangs notwendig.

4.4 Limitation der T-Wellen-Alternans-Untersuchung

Die klinische Anwendbarkeit der TWA-Untersuchung für primär prophylaktische ICD-Patienten, die unter einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie leiden, ist laut Kraaier et al. in Frage zu stellen, weil bei 35 % ($n=58$) der Patienten die Untersuchung scheiterte. Als Hauptgründe dafür führten die Autoren das Vorliegen von Vorhofflimmern (60 %), einer Operation (22 %) bzw. Komorbidität (10 %) für das Kollektiv an. Ein geringerer Prozentanteil war durch Schrittmacher-Patienten begründet (Kraaier et al. 2011). Eine Möglichkeit zur Reduktion der unbestimmten Ergebnisse fanden u. a. Raatikainen und Kraaier, indem sie eine rechtsventrikuläre Stimulation durchführten. Es war ihnen möglich, auch Patienten mit Vorhofflimmern zu testen und damit die unbestimmten Ergebnisse zu minimieren (Kraaier et al. 2009; Raatikainen et

al. 2005). Dorenkamp et al. zeigten jedoch in einer prospektiven Studie mit einem Follow-up-Zeitraum von $5,9 \pm 1,9$ Jahren, dass die TWA-Ergebnisse, welche mittels rechtsventrikulärer Stimulation gewonnen wurden, sehr wahrscheinlich keinen prognostischen Wert haben (Dorenkamp et al. 2011). Bei der biventrikulären Stimulation kann es hingegen zur Einschränkung der Magnitude kommen, das Auftreten des TWA wird jedoch nicht beeinflusst (Anh et al. 2008; Ehrlich et al. 2008).

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass es sich bei der TWA-Untersuchung um eine leicht durchführbare, nicht-invasive Untersuchung handelt. Ein großer Teil der unbestimmten TWA-Ergebnisse konnte mit Hilfe von B-Kriterien vermieden werden. Unbestimmte Ergebnisse aufgrund zu starker Störsignale konnten durch Wiederholungen der Untersuchungen mit den entsprechenden Maßnahmen, wie in **Kapitel 2.2.3.1** bereits diskutiert, reduziert werden (Bloomfield et al. 2002). Zudem besitzen die Patienten, die aufgrund ihrer Konstitution nicht in der Lage sind die Herzfrequenz ausreichend zu steigern oder aber zu viele ventrikuläre Extrasystolen während der Untersuchung aufweisen, ein höheres Risiko für maligne Arrhythmien als Patienten mit TWA (Chan et al. 2007; Hohnloser et al. 2003; Kaufman et al. 2006).

4.5 Vergleich der übrigen Herzfrequenzvariabilität-Ergebnisse

4.5.1 Herzfrequenzvariabilität

Die Mittelwerte aller Herzfrequenzvariabilitätsparameter aus der vorliegenden Arbeit wiesen durchschnittlich verkürzte Intervalle im Vergleich zu gesunden Probanden auf (Bigger et al. 1995). Dabei verzeichneten die SDNN, die *high* und *low frequency* die stärkste Reduktion (22-60 %). Bei fünfzehn Patienten (10 %) ergab sich eine SDNN unter 70 ms. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der HRV in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Kardiomyopathie existierte nicht.

Ein ähnliches Ergebnis zeigten die Untersuchungen von Krüger et al. in einer Studie zur Überprüfung des prognostischen Wertes von etablierten Risikomarkern hinsichtlich der Überlebens- und Hospitalisierungsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Durchschnittswert von SDNN des gesamten Kollektivs war auf 133 ± 4 ms reduziert. Über einen Zeitraum von fünfzehn Monaten untersuchte die Arbeitsgruppe 222 Patienten mit dilatativer bzw. ischämischer Kardiomyopathie mit stark reduzierter LVEF. Die Patienten, die aufgrund ihrer kardialen Grunderkrankung die oben genannten Endpunkte erreichten, wiesen dabei signifikant niedrigere SDNN-Werte auf

als ereignisfreie Patienten (118 ± 6 ms versus 142 ± 5 ms, $p=0,005$). SDNN war unabhängig von der Ursache der zugrundeliegenden Kardiomyopathie (Krüger et al. 2002). Eine Reduktion der SDNN konnten Grimm et al. und Hoffmann et al. für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie bestätigen (Grimm et al. 1998; Hoffmann et al. 2000).

Für Patienten mit malignen Rhythmusstörungen (Filipecki et al. 1996) ebenso wie für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Bigger et al. 1995; Filipecki et al. 1996; Menz et al. 1998) konnten weitere Studien sowohl eine Reduktion der zeit- als auch der frequenzbezogenen HRV-Parameter verzeichnen und bestätigen damit die Daten der vorliegenden Arbeit.

Aus den vorliegenden Daten geht erstmalig eine deutliche bis starke Korrelation ($r=0,4 - 0,8$) zwischen den Parametern der Herzfrequenzvariabilität bei ICD-Patienten hervor. Eine Ausnahme bestand lediglich zwischen SDNN und LF/HF.

Eine deutliche Korrelation konnten Hoffmann et al. bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zwischen SDNN und RMSSD zeigen ($r=0,58$) (Hoffmann et al. 2000). Massin et al. beobachteten in einer Fall-Kontrollstudie bei herzkranken Kindern im Alter von drei Tagen bis vierzehn Jahren für beide Gruppen eine sehr starke Korrelation zwischen allen HRV-Parametern (Massin et al. 1999). Dies traf auch für Patienten mit positiver Myokardinfarktanamnese zu (Bigger et al. 1989).

Die oben erwähnten Befunde entsprechen trotz unterschiedlicher Kollektive im Wesentlichen den vorliegenden Ergebnissen. Die hohe Korrelation zwischen den HRV-Parametern lässt vermuten, dass bestimmte HRV-Parameter weniger Informationen für die Risikostratifizierung liefern und womöglich auf die Bestimmung einzelner Parameter verzichtet werden kann. Zusätzlich sollte jedoch der Quotient LF/HF bestimmt werden, weil dieser als Einziger keine Korrelationen aufwies.

4.5.2 Herzinsuffizienzparameter

Sowohl SDNN als auch die *low frequency* ergaben jeweils eine Korrelation mit der LVEF und dem NT-proBNP. Dabei resultierten reduzierte Ejektionsfraktionen und höhere NT-proBNP-Werte in kürzeren SDNN-Intervallen und einer kürzeren *low frequency*. Abgesehen von dem LF/HF-Quotienten zeigten alle übrigen Parameter im fortgeschrittenem NYHA-Stadium reduzierte Werte.

Damit entsprachen die Ergebnisse den Untersuchungen von Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (Hoffmann et al. 2000). Auch die vorangegangene Studie von Yi et al. an einem der vorliegenden Arbeit ähnlichen Kollektiv zeigte eine Korrelation zwischen SDNN und der LVEF ($r=0,52$) (Yi et al. 1997). Im direkten Vergleich zwischen 77 Patienten mit ischämischer und 28 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ergab sich bei beiden Kollektiven der genannte Zusammenhang. Dieser war jedoch in der Gruppe mit ischämischer Kardiomyopathie deutlicher ausgeprägt ($r=0,52$ versus $r=0,23$). Für alle zeitbezogenen Parameter bestand eine schwache Korrelation zum NYHA-Stadium (Musialik-Lydka et al. 2003). In allen drei genannten Studien wurden keine frequenzbezogenen HRV-Parameter erhoben. In einer multizentrischen Studie untersuchten Lorgis et al. den Zusammenhang zwischen NT-proBNP und den HRV-Parametern bei 1018 Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt. Eine Unterteilung in NT-proBNP-Quartile zeigte signifikante Unterschiede in SDNN, LF und LF/HF (Lorgis et al. 2012).

Die vorliegende Arbeit konnte die schwache Korrelation zwischen Herzinsuffizienzparametern und der Herzfrequenzvariabilität in einem unselektierten ICD-Kollektiv bestätigen. Ausnahmen stellten die *high frequency* und der Quotient LF/HF dar. Es bedarf weiterer Studien, um zu klären, welche pathophysiologischen Mechanismen die neurohumeralen Peptide, das sympathische Nervensystem und die Baroreflexmodulationen verbindet und inwieweit LF/HF als Marker für die vago-sympathische Balance in anderen Kollektiven ebenfalls unter deren Beeinflussung steht.

4.5.3 Herzfrequenzturblenz und Dezelerationskapazität

In der vorliegenden Arbeit war eine deutliche Korrelation zwischen der Herzfrequenzturblenz und der -variabilität zu verzeichnen. Dabei war der statistische Zusammenhang zwischen dem Turblenz-Slope ($r=0,6$) und den HRV-Parametern im Vergleich zum Turblenz-Onset ($r=-0,3$) stärker ausgeprägt. Ausnahmen stellten TO mit RMSSD und TS mit LF/HF dar. Diese erwiesen sich als nicht signifikant. Die Dezelerationskapazität korrelierte mit allen HRV-Parametern außer der RMSSD und LF/HF.

Auch Lombardi et al. fanden eine mäßige Korrelation zwischen der SDNN und den HRT-Parametern. Zusätzlich konnte die Arbeitsgruppe eine Überlegenheit der HRT gegenüber der HRV als Risikomarker für maligne Arrhythmien verzeichnen (Lombardi et al. 2007). Diese und weitere Korrelationen validierten Trzos et al. anhand 82

Patienten mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie mit reduzierter LVEF. Dabei bestand ein statistischer Zusammenhang zwischen HF, LF, LF/HF, SDNN und beiden HRT-Parametern (Trzos et al. 2008). Somit bestätigte die Arbeitsgruppe unter Trzos die Ergebnisse vorangegangener Studien mit ähnlichem Kollektiv (Koyama et al. 2002) bzw. mit KHK-Patienten (Cygankiewicz et al. 2004). Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (GISSI-HF) aus dem Jahr 2012, die den Effekt von ungesättigten Fettsäuren und Rosuvastatin auf Morbidität und Mortalität bei symptomatischen Herzerkrankungen überprüfte, ergab eine starke Korrelation zwischen SDNN, der HRT und DC (La Rovere et al. 2012).

Die deutliche Korrelation zwischen HRT (insbesondere TS) und HRV in der vorliegenden Arbeit zeigte weitestgehende Übereinstimmung mit den oben genannten Studien. Weitere Studien sind nötig, um diesen Zusammenhang zu verifizieren. Trotzdem lassen diese Ergebnisse vermuten, dass die Herzfrequenz-turbulenz nicht nur auf die Reaktion von Barorezeptoren zurückzuführen ist, sondern auch unter dem direkten Einfluss des autonomen Nervensystems steht.

4.5.4 Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen HRV-Parametern und ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG festgestellt werden. In vorangegangenen Studien, in denen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht wurden, konnte ebenfalls kein Zusammenhang dokumentiert werden (Fauchier et al. 1998; Hoffmann et al. 2000).

In der ATRAMI-Studie korrelierte eine verminderte HRV zwar mit einer Progredienz der Herzinsuffizienz und erhöhter Mortalität, nicht jedoch mit ventrikulären Rhythmusstörungen (La Rovere et al. 1998). In einer Studie der Arbeitsgruppe von Lombardi zur Risikostratifizierung wurde das Kollektiv in vier Gruppen unterteilt. Eine dieser Gruppen enthielt Patienten mit mehr als zehn VES pro Stunde im Langzeit-EKG. Eine andere Gruppe bestand aus Patienten mit nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern im Langzeit-EKG. Der Unterschied der SDNN-Mittelwerte dieser Gruppen war nicht signifikant (Lombardi et al. 2007).

Mit Hilfe der vorliegenden Daten konnte erstmals die Unabhängigkeit der HRV von ventrikulären Rhythmusstörungen im 24-Stunden-EKG für ein heterogenes ICD-Kollektiv nachgewiesen werden.

4.6 Vergleich der übrigen Herzfrequenz-turbulenz- und Dezelerationskapazität-Ergebnisse

4.6.1 Herzfrequenz-turbulenz und Dezelerationskapazität

In der vorliegenden Arbeit wies der größte Anteil des Kollektivs normale HRT-Parameter auf (44 %). In 31 % der Fälle waren TO oder TS pathologisch, in 25 % der Fälle lagen beide Parameter außerhalb des Referenzbereiches. TO und TS standen in einem direkten inversen Verhältnis. In einem Fall war die HRT-Berechnung aufgrund fehlender VES nicht möglich.

In der bereits erwähnten Untersuchung von Lombardi et al. (vgl. **Korrelation HRV mit HRT**) befand sich eine vergleichsweise geringe Subpopulation von elf ICD-Trägern, deren durchschnittliche TO- und TS-Werte $-0,01 \pm 0,01$ % bzw. $3,61 \pm 3,12$ ms/RRI betragen.

Etwas weniger als die Hälfte des Kollektivs wies eine normale HRT auf, 30 % der Studienpopulation hatte entweder eine pathologische TO oder TS. Der übrige Anteil zeigte eine vollständig abnormale HRT (Lombardi et al. 2007). Erhebungen aus einem weit größeren Kollektiv (n=375), das sich aus 241 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und 134 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zusammensetzte, bestätigten diese Mittelwerte und Prävalenzraten. Allerdings war in 22,1 % der Untersuchungen die Auswertung der HRT nicht möglich. Die Hauptgründe lagen laut der Autoren in einer zu geringen Anzahl an ventrikulären Extrasystolen oder VES in Verbindung mit anderen ventrikulären Rhythmusstörungen. Nur eine Auswertung schlug aufgrund paroxysmalen Vorhofflimmerns fehl (Miwa et al. 2009).

Auch die zuvor veröffentlichte Studie von Szymanowska et al. mit 100 Patienten, die unter einer chronischen Herzinsuffizienz litten, ergab ähnliche Ergebnisse. Allerdings mussten 36 der untersuchten Patienten, vorwiegend wegen Vorhofflimmerns, aus der Studie ausgeschlossen werden (Szymanowska et al. 2008).

Unter Berücksichtigung der insgesamt geringen Anzahl an Studien über die Prävalenz der HRT von ICD-Patienten zeigte der Vergleich mit ähnlichen Studienkollektiven eine Übereinstimmung mit den ermittelten Daten. Sowohl die Mittelwerte von TO als auch TS befanden sich in der vorliegenden Studie im Referenzbereich. Der durchschnittliche Turbulenz-Onset lag vorwiegend im unteren Referenzbereich und unterschritt diesen zum Teil.

Bei der Betrachtung des noch relativ neuen Risikomarkers, der Dezelerationskapazität, betrug der Mittelwert des Gesamtkollektivs in der vorliegenden Arbeit $1,75 \pm 5,08$ ms. Etwa ein Viertel der Patienten wies eine physiologische, ein weiteres Viertel eine reduzierte und etwas weniger als die Hälfte des Kollektivs eine deutliche Reduktion der DC auf. Während TO nur schwach negativ mit der DC korrelierte, lag zwischen TS und DC eine mäßige Korrelation vor. Verschiedene vorangegangene Studien mit chronischen Herzerkrankungen ergaben ebenfalls eine mäßige inverse Korrelation zwischen TO und TS (La Rovere et al. 2011; Szymanowska et al. 2008). Außerdem verzeichnete La Rovere eine vergleichbar starke Korrelation der DC mit sowohl TS als auch mit TO (La Rovere et al. 2011). Weitere Studien müssen folgen, um den Nutzen dieser Parameter für die Risikostratifizierung bei ICD-Patienten zu prüfen.

4.6.2 Herzinsuffizienzparameter

Aus den vorliegenden Daten ergab sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzturbulenz, Dezelerationskapazität und den Herzinsuffizienzparametern. Während TO mit NT-proBNP und TS mit LVEF in einer gleichsinnigen Abhängigkeit standen, korrelierte TO mit der LVEF und TS mit NT-proBNP invers. Eine proportionale Abhängigkeit bestand ebenfalls zwischen den Herzinsuffizienzparametern und der Dezelerationskapazität. TO, TS und DC wiesen mit steigendem NYHA-Stadium signifikant niedrigere Werte auf.

Im Vergleich dazu ergab sich für das herzinsuffiziente Kollektiv (n=64) der Arbeitsgruppe unter Szymanowska eine Korrelation zwischen dem NYHA-Stadium und TO. Der statistische Zusammenhang zu TS verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p=0,074$). Trotzdem existierte eine reziproke Korrelation zwischen TS, BNP und der Harnsäurekonzentration (Szymanowska et al. 2008). Eine stärkere Korrelation zwischen HRT und kardialer Dysfunktion zeigten Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie in den Untersuchungen von Guo und dessen Mitarbeitern. Sowohl TS als auch TO korrelierten mit der LVEF (Guo et al. 2010). Des Weiteren ließ sich bei Patienten mit moderaten bis schweren Aortenklappenstenosen häufig eine ausgeprägtere autonome Störung beobachten, welche sowohl mit der LVEF als auch mit BNP positiv korrelierte. Zuern definierte eine schwere autonome Störung als eine Kombination aus abnormaler HRT und pathologischer DC (Zuern et al. 2012).

Diesen Ergebnissen stand eine spätere Pilotstudie anhand von achtzehn Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose gegenüber. Sowohl die HRT als auch der NT-proBNP wurden untersucht und miteinander verglichen. In diesem Kollektiv zeigte weder der

TO noch der TS eine Korrelation mit dem NT-proBNP oder der LVEF (Poliwczak et al. 2011). Auch Trzos et al. stellten drei Jahre zuvor anhand der Ergebnisse von Patienten mit dilatativer bzw. ischämischer Kardiomyopathie (n=82) keine Korrelation zwischen den Herzinsuffizienzparametern und dem HRT-Ergebnis fest (Trzos et al. 2008).

Anhand der vorliegenden Studienergebnisse konnte erstmals in einem größeren Kollektiv mit heterogenen Herzerkrankungen eine Korrelation zwischen der Herzfrequenz-turbulenz, der Dezelerationskapazität und den Herzinsuffizienzparametern bzw. -biomarkern gezeigt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den vorangegangenen Studien weitestgehend überein. Die in der Untersuchung von Szymanowska et al. fehlende Korrelation zwischen TO und BNP, aber auch zwischen TS und dem NYHA-Stadium könnte auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Der fehlende Zusammenhang zwischen der HRT, dem NT-proBNP und der LVEF in der Studie von Poliwczak et al. ist aufgrund der extrem kleinen Studienpopulation kritisch zu bewerten. Zudem stand hier eine völlig andere Erkrankung im Vordergrund, die sich ebenfalls auf die kardialen Biomarker auswirken konnte. Die laut Trzos et al. fehlenden Zusammenhänge zwischen allen Herzinsuffizienzparametern und den HRT-Einteilungen können von den aktuellen Untersuchungsergebnissen nicht bestätigt werden. Zudem zeigten die Ergebnisse von Trzos et al. eine deutliche Tendenz zur abnormalen HRT bei Patienten mit reduzierter LVEF bzw. höheren NT-proBNP-Werten. Da kein explizites Signifikanzniveau bei gleichzeitig kleiner Studienpopulation angegeben ist, erschwert dies eine weitere Interpretation.

4.6.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

In der vorliegenden Studie zeigte die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen eine schwache Korrelation zur HRT. Für ventrikuläre Tachykardien bestand solch ein Zusammenhang nicht. Die DC wies hingegen sowohl einen schwachen statistischen Zusammenhang zur Anzahl der VES als auch der VT im Langzeit-EKG auf.

Einen ähnlich schwachen Zusammenhang zwischen der Anzahl der VES pro Tag und dem Turbulenz-Slope stellten Cygankiewicz et al. bei einem vergleichbar großen Kollektiv von koronar-herzkranken Patienten fest. In dieser Studie unterteilten Cygankiewicz und seine Mitarbeiter das Kollektiv in zwei Gruppen. Zum einen in eine Population mit maximal neun ventrikulären Extrasystolen pro Tag und zum anderen in eine Gruppe mit mindestens zehn ventrikulären Extrasystolen pro Tag. Patienten mit zehn oder mehr VES pro Tag wiesen signifikant niedrigere TS als Patienten mit weniger

als zehn VES pro Tag auf. Oberhalb dieses Grenzwertes unterschieden sich die TS-Werte kaum, sodass eine direkte Korrelation knapp das Signifikanzniveau verfehlte ($p=0,07$). Des Weiteren wiesen Patienten mit mehr als tausend VES pro Tag im Langzeit-EKG höhere TO-Werte auf als jene mit lediglich zehn VES innerhalb eines Tages (Cygankiewicz et al. 2004). In der bereits oben genannten Studie von Lombardi et al. wurden abnormale HRT-Parameter in den Gruppen von Patienten mit einem ICD, nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder VES im 24-Stunden-EKG registriert. Weder TO noch TS unterschieden sich in diesen drei Gruppen signifikant. Allerdings wichen die HRT-Parameter der Gruppe mit gehäuften VES im Langzeit-EKG deutlich von denen mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern ab (Lombardi et al. 2007).

Der Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope korrelierten in der vorliegenden und in vergleichbaren Studien lediglich schwach mit ventrikulären Extraschlägen. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden HRT-Parametern und nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Dennoch deuten die Untersuchungen von Lombardi et al. auf den Nutzen für die Risikostratifizierung hin. Erstmals konnte in der vorliegenden Arbeit der statistische Zusammenhang zwischen der Dezelerationskapazität und ventrikulären Arrhythmien gezeigt werden. Im Verlauf muss der Nutzen der DC in weiteren Studien herausgearbeitet werden.

4.7 Vergleich der Herzinsuffizienzparameter mit Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG

Während NT-proBNP eine direkte und die LVEF eine inverse Korrelation mit ventrikulären Extrasystolen oder Tachykardien im Langzeit-EKG zeigte, bestand keine Abhängigkeit vom NYHA-Stadium.

Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie konnte in Studien ein deutlicher Unterschied im Auftreten von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion und dem NYHA-Stadium gezeigt werden. Patienten mit nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien hatten im Durchschnitt eine niedrigere linksventrikuläre Auswurfleistung als Patienten ohne diese ($p=0,01$) (Grimm et al. 1998; Hoffmann et al. 2000). Im weiteren Verlauf konnten Lasisi et al. in einer Untersuchung zur Prävalenz von ventrikulären Arrhythmien anhand von 60 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dieses Ergebnis validieren. Die

Autoren stellten ein häufigeres Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fest. Des Weiteren zeigte diese Arbeitsgruppe auch eine signifikante Korrelation zwischen der linksventrikulären Auswurfleistung und dem Auftreten ventrikulärer Extrasystolen pro Stunde, Salven und nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG (Lasisi et al. 2012).

Dem entgegen steht die zwei Jahre zuvor veröffentlichte Studie von Pastor-Pérez und dessen Kollegen, die ein gemischtes Kollektiv aus Patienten mit ischämischer bzw. dilatativer Kardiomyopathie anhand verschiedener klinischer Daten und Laborparameter verglichen. Die Aufzeichnung des Langzeit-EKGs erfolgte sowohl über einen Tag als auch über einen Zeitraum von einer Woche. Nach der Analyse der siebentägigen EKG-Aufzeichnungen wurde das Kollektiv anhand des Auftretens von ventrikulären Tachykardien in zwei Gruppen unterteilt. Insgesamt war bei 32 Patienten (50 %) mindestens eine nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie zu verzeichnen. Weder die LVEF ($p=0,09$) noch der NT-proBNP ($p=0,3$) wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen diesen Subpopulationen auf. Bei Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie und einem NT-proBNP von unter 1000 pg/ml wurden signifikant häufiger nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien im siebentägigen Langzeit-EKG registriert als im 24-stündigen. Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und NT-proBNP kleiner 1000 pg/ml oder LVEF-Werten größer oder gleich 35 % traten ebenfalls signifikant häufiger nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien im Sieben-Tage-EKG als im 24-Stunden-EKG auf (Pastor-Perez et al. 2010). Die Ergebnisse von Pastor-Pérez et al. widersprachen zwar den vorliegenden Studienergebnissen, aber es fand sich eine hohe Konkordanz zu den übrigen Studien. Die wesentlichen Unterschiede der Studie von Pastor-Pérez et al. im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung bestanden zum einen in der geringeren Fallgröße und zum anderen im längeren Langzeit-EKG-Beobachtungszeitraum. Durch die Verlängerung von einem auf sieben Tage wurde die Sensitivität des Langzeitelektrokardiogramms zur Registrierung von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien insbesondere im Kollektiv mit geringerer Herzinsuffizienz verbessert. Dieses führte konsekutiv zur Abnahme der Korrelation zwischen der linksventrikulären Auswurfleistung und dem Auftreten ventrikulärer Tachykardien. Ein Vergleich der Herzinsuffizienzparameter im Langzeit-EKG über 24 Stunden fand nicht statt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten einen schwachen statistischen Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienzparametern und dem Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen zeigen. Die

Untersuchungen von Pastor-Pérez geben jedoch einen wichtigen Hinweis auf eine mögliche Unabhängigkeit der Herzinsuffizienzparameter von ventrikulären Rhythmusstörungen als Risikomarker und bedürfen weiterer Untersuchungen.

5 Studienlimitation

Bei der Interpretation der vorliegenden Studie muss bedacht werden, dass zum einen Patienten mit permanentem oder überwiegendem Vorhofflimmern aus der Studienpopulation ausgeschlossen werden mussten, weil dieses eine Auswertung des T-Wellen-Alternans, der Herzfrequenzvariabilität und -turbulenz unmöglich macht. Zum anderen wurden Patienten im NYHA-Stadium IV aufgrund fehlender Belastbarkeit ausgeschlossen.

Da die Auswertung der Ergebnisse auf die richtige Deklaration von ventrikulären Rhythmusstörungen angewiesen war, bestand bei der semiautomatischen Auswertung eine potentielle Fehlerquelle, die mit Hilfe manueller Überprüfung minimiert wurde. Im Rahmen dieser Studie fanden keine Folgeuntersuchungen statt, sodass keine Aussage über den Nutzen der jeweiligen Parameter als Risikomarker getroffen werden kann.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde bei ICD-Trägern eine deutlich erhöhte Prävalenz von pathologischen TWA-Ergebnissen in der Ergometrie, eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität und -turbulenz, Dezelerationskapazität und ventrikulären Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG ermittelt.

Es konnte eine deutliche Korrelation zwischen der Progredienz der Herzinsuffizienz und allen erhobenen Risikomarkern festgestellt werden. Insbesondere die Kombination der nicht-negativen T-Wellen-Alternans-Ergebnisse mit den Herzinsuffizienzparametern könnte zukünftig unnötige Implantationen von ICD verringern und sollte daher weiter untersucht werden.

Des Weiteren wiesen die vorliegenden Daten auf eine mögliche Beeinflussung des T-Wellen-Alternans und der Herzfrequenz-turbulenz durch das vegetative Nervensystem hin. Auch die Kombination der TWA-Untersuchung mit der Herzfrequenz-turbulenz, insbesondere TS, sollte zukünftig für die Risikostratifizierung vom plötzlichen Herztod

in Erwägung gezogen werden.

Erstmalig konnte eine Unabhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität vom Auftreten eines TWAs in einem unselektiven ICD-Kollektiv beobachtet werden, welches möglicherweise auf eine fehlende Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf die myokardiale Repolarisation zurückzuführen ist. Die Kombination aus TWA und HRV kann daher zusätzlichen Informationsgehalt für die Risikostratifizierung liefern. Die HRV-Parameter scheinen aufgrund ihrer hohen Korrelation untereinander, ausgenommen der Quotient LF/HF, äquivalent. Von allen anderen Parametern war die HRV unabhängig oder es bestand nur eine geringe Korrelation.

Der Nutzen der DC bedarf weiterer Untersuchungen. Sie zeigte eine moderate Korrelation zu allen anderen Risikomarkern außer der SDNN. Somit scheint die Dezelerationskapazität als neuer Risikomarker verschiedenen (patho)-physiologischen Mechanismen zu unterliegen.

Für die Risikostratifizierung zur ICD-Implantation werden weitere Studien mit größerer Fallzahl benötigt, die vor allem die Kombination mehrerer Prädiktoren prüfen und einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum umfassen.

7 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

Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M (2001): Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans *Jpn Circ J* 65, 76-80

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

Andresen D (2007): Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. Wer ist gefährdet? *Intensivmed* 44, 188-193

Anh D, Srivatsa U, Bui HM, Vasconcellos S, Narayan SM (2008): Biventricular pacing attenuates T-wave alternans and T-wave amplitude compared to other pacing modes *Pacing Clin Electrophysiol* 31, 714-721

Arisha MM, Girerd N, Chauveau S, Bresson D, Scridon A, Bonnefoy E, Chevalier P (2013): In-hospital heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans abnormalities for prediction of early life-threatening ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction *Ann Noninvasive Electrocardiol* 18, 530-537

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, et al. (2005): Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure *N Engl J Med* 352, 225-237

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

Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Muller 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

Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, Erdogan A, Nitt SM, Moss AJ, Pitschner HF (2004): Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording *Ann Noninvasive Electrocardiol* 9, 270-279

Bigger JT, Jr., Albrecht P, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Cohen RJ (1989): Comparison of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction *Am J Cardiol* 64, 536-538

Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK (1995): RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction *Circulation* 91, 1936-1943

Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A (2012): Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death *J Am Coll Cardiol* 60, 1647-1655

Bloomfield DM, Ritvo BS, Parides MK, Kim MH (2002): The immediate reproducibility of T wave alternans during bicycle exercise *Pacing Clin Electrophysiol* 25, 1185-1191

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

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

Buxton AE, 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, 1882-1890

Chan PS, Bartone C, Booth T, Kereiakes D, Chow T (2007): Prognostic implication of redefining indeterminate microvolt T-wave alternans studies as abnormal or normal *Am Heart J* 153, 523-529

Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ, Brown ML, Pu W, Benditt DG, Investigators MT (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

Cieplucha A, Trojnarska O, Bartczak A, Kramer L, Grajek S (2013): Microvolt T wave alternans in adults with congenital heart diseases characterized by right ventricle pathology or single ventricle physiology: a case control study *BMC Cardiovasc Disord* 13, 26

Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH, 2nd, Sethuraman B, Dettmer MM, Rosenbaum DS, Investigators AT (2009): The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention *J Am Coll Cardiol* 53, 471-479

- Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH (1998): Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications *J Am Coll Cardiol* 32, 1909-1915
- 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
- Danilowicz Szymanowicz L, Szwoch M, Kempa M, Raczak G (2012): The problem of indeterminate microvolt T-wave alternans results in patients with left ventricular dysfunction referred for implantable cardioverter-defibrillator implantation in the primary prevention of sudden cardiac death *Kardiol Pol* 70, 795-802
- Dorenkamp M, Breitwieser C, Morguet AJ, Seegers J, Behrens S, Zabel M (2011): T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance *Pacing Clin Electrophysiol* 34, 1054-1062
- Eckoldt K (1975): Untersuchungen über die Wirkungen der vegetativen Herznerven mit Hilfe von unblutigen Meßverfahren. Habilitati- onsschrift. Humboldt-Univ.
- 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
- 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 infarction the REFINE study *J Am Coll Cardiol* 50, 2275-2284
- Fachgruppe Herzschrittmacher, AQUA-Institut (2013): Jahresbericht 2012 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator Registers. Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) [http://www.pacemaker-register.de/wp-content/uploads/zentralregister_herzschrittmacher_bericht12_teil2.pdf]
- Fauchier L, Babuty D, Autret ML, Cosnay P, Barthelemy-Antoniotti B, Fauchier JP (1998): [Temporal and spectral analysis of heart rate variability in primary dilate cardiomyopathy: evaluation by case control study] *Arch Mal Coeur Vaiss* 91, 217-224
- Fazio G, Sarullo FM, D'Angelo L, Lunetta M, Visconti C, Di Gesaro G, Sutera L, Novo G, Novo S (2010): Heart rate turbulence for guiding electric therapy in patients with cardiac failure *J Clin Monit Comput* 24, 125-129
- Filipecki A, Trusz-Gluza M, Szydło K, Giec L (1996): Value of heart rate variability parameters for prediction of serious arrhythmic events in patients with malignant ventricular arrhythmias *Pacing Clin Electrophysiol* 19, 1852-1856

Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Estes NA, 3rd, 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, 2247-2253

Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Mey N, Born S, Maisch B (1998): Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: design and first results of the Marburg Cardiomyopathy Study *Pacing Clin Electrophysiol* 21, 2551-2556

Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Maisch B (2000): Relation between microvolt level T wave alternans and other potential noninvasive predictors of arrhythmic risk in the Marburg Cardiomyopathy Study *Pacing Clin Electrophysiol* 23, 1960-1964

Guo HP, Tang QZ, Deng W, Zhou H, Qiu TY, Yan L, Shen DF (2010): [Relationship among heart rate turbulence, QT dispersion and heart function in patients with dilated cardiomyopathy] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 90, 3255-3258

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K (1991): Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects *Am J Cardiol* 67, 199-204

Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Maisch B (2000): Cardiac autonomic tone and its relation to nonsustained ventricular tachyarrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy *Clin Cardiol* 23, 103-108

Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Muller HH, Maisch B (2000): Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy *Heart* 83, 531-538

Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Maisch B (2000): Zusammenhang zwischen kardialer autonomer Aktivität und linksventrikulärer Funktionseinschränkung bei dilatativer Kardiomyopathie *Z Kardiol* 89, 84-92

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

Hohnloser SH, Klingenheden T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ (2003): 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

Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, Tsukada T, Yusu S, Yoshino H, Ikeda T (2013): Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction *Circ J* 77, 432-438

Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ (2001): Sudden death due to cardiac arrhythmias *N Engl J Med* 345, 1473-1482

Ikeda T, Saito H, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Ohnishi Y, Kasamaki Y, Ozawa Y (2002): T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction *Am J Cardiol* 89, 79-82

Kara K, Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Mohlenkamp S, Kalsch H, Bauer M, Moebus S, Dragano N, Jockel KH, et al. (2014): Predicting risk of coronary events and all-cause mortality: role of B-type natriuretic peptide above traditional risk factors and coronary artery calcium scoring in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study *Eur J Prev Cardiol* 21, 1171-1179

Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Costantini O, Cohen RJ, Bigger JT, Jr. (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

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

Klein HU (2006): Prävention des plötzlichen Herztodes *Internist* 47, 1040-1050

Kon-No Y, Watanabe J, Koseki Y, Koyama J, Yamada A, Toda S, Shinozaki T, Fukuchi M, Miura M, Kagaya Y, et al. (2001): Microvolt T wave alternans in human cardiac hypertrophy: electrical instability and abnormal myocardial arrangement *J Cardiovasc Electrophysiol* 12, 759-763

Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, Shinozaki T, Miura M, Fukuchi M, Ninomiya M, et al. (2002): Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure *Circ J* 66, 902-907

Kraaier K, Verhorst PM, van der Palen J, van Dessel PF, Wilde AA, Scholten MF (2009): Microvolt T-wave alternans during exercise and pacing are not comparable *Europace* 11, 1375-1380

Kraaier K, McCracken T, van der Palen J, Wilde AA, Scholten MF (2011): Is T-wave alternans testing feasible in candidates for prophylactic implantable defibrillators? *Neth Heart J* 19, 6-9

Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, Morrison TB, Crusan DJ, Hodge DO, Reynolds MR, Hauser RG (2012): Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators *Heart Rhythm* 9, 42-46

Krüger C, Lahm T, Zugck C, Kell R, Schellberg D, Schweizer MW, Kubler W, Haass M (2002): Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with congestive heart failure *Z Kardiol* 91, 1003-1012

Kuroda N, Ohnishi Y, Yoshida A, Kimura A, Yokoyama M (2002): Clinical significance of T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy *Circ J* 66, 457-462

La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ (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, 478-484

La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Jr., Camm AJ, Schwartz PJ (2001): Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials *Circulation* 103, 2072-2077

La Rovere MT, Maestri R, Pinna GD, Sleight P, Febo O (2011): Clinical and haemodynamic correlates of heart rate turbulence as a non-invasive index of baroreflex sensitivity in chronic heart failure *Clin Sci (Lond)* 121, 279-284

La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Barlera S, Bernardinangeli M, Veniani M, Nicolosi GL, Marchioli R, Tavazzi L, Investigators G-H (2012): Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial *Eur J Heart Fail* 14, 1410-1419

Lasisi GT, Adebola AP, Ogah OS, Daniel FA (2012): Prevalence of ventricular arrhythmias and heart rate variability pattern in chronic heart failure *Niger Postgrad Med J* 19, 157-162

Lewandowski M, Kossuth I, Zielonka J, Wielusinski M, Kazimierczak A, Kornacewicz Jach Z, Przybycien K, Kaliszczak R (2011): Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of dangerous ventricular arrhythmias in patients with previously implanted automatic cardioverter-defibrillator *Kardiol Pol* 69, 580-585

Lombardi F, Tundo F, Abukwaik A, Tarricone D (2007): Heart rate turbulence and variability in patients with ventricular arrhythmias *Heart Int* 3, 51

- Lorgis L, Moreau D, Mock L, Daumas B, Potard D, Touzery C, Cottin Y, Zeller M (2012): High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels are associated with reduced heart rate variability in acute myocardial infarction *PLoS One* 7, e44677
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, et al. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure *N Engl J Med* 347, 161-167
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991): Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain *Circulation* 84, 482-492
- Massin MM, Derkenne B, von Bernuth G (1999): Correlations between indices of heart rate variability in healthy children and children with congenital heart disease *Cardiology* 91, 109-113
- Menz V, Grimm W, Hoffmann J, Born S, Schmidt C, Maisch B (1998): Baroreflex sensitivity and heart rate variability in coronary disease compared to dilated cardiomyopathy *Pacing Clin Electrophysiol* 21, 2416-2419
- Merchant FM, Zheng H, Bigger T, Steinman R, Ikeda T, Pedretti RF, Salerno-Uriarte JA, Klersy C, Chan PS, Bartone C, et al. (2013): A combined anatomic and electrophysiologic substrate based approach for sudden cardiac death risk stratification *Am Heart J* 166, 744-752
- MERIT-HF-Study-Group (1999): Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 353, 2001-2007
- Miwa Y, Ikeda T, Sakaki K, Miyakoshi M, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Mera H, Yusu S, Yoshino H (2009): Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: a prospective study *J Cardiovasc Electrophysiol* 20, 788-795
- Molon G, Targher G, Costa A, Bertolini L, Barbieri E, Zenari L (2006): Measurement of microvolt T-wave alternans, a new arrhythmic risk stratification test, in Type 2 diabetic patients without clinical cardiovascular disease *Diabet Med* 23, 207-210
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A (1994): Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt *Circulation* 90, 1826-1831
- 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, 1933-1940

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

Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Daubert JP, McNitt S, Andrews ML, Elkin AD, et al. (2004): Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator *Circulation* 110, 3760-3765

Musialik-Lydka A, Sredniawa B, Pasyk S (2003): Heart rate variability in heart failure *Kardiol Pol* 58, 10-16

Nearing BD, Verrier RL (2002): Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation *Circ Res* 91, 727-732

Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K (2002): N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes *Circulation* 106, 2913-2918

Pastor-Perez FJ, Manzano-Fernandez S, Goya-Esteban R, Pascual-Figal DA, Barquero-Perez O, Rojo-Alvarez JL, Martinez-Espejo MD, Chavarri MV, Garcia-Alberola A (2010): Comparison of detection of arrhythmias in patients with chronic heart failure secondary to non-ischemic versus ischemic cardiomyopathy by 1 versus 7-day holter monitoring *Am J Cardiol* 106, 677-681

Poliwczak AR, Bialkowska J, Broncel M, Kozirog M, Dworniak K, Kotecka K, Jablkowski M (2011): Heart rhythm turbulence and NT-proBNP in decompensated liver cirrhosis--a pilot study *Med Sci Monit* 17, PR5-11

Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, et al. (1985): Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis *Am J Physiol* 248, H151-153

Raatikainen MJ, Jokinen V, Virtanen V, Hartikainen J, Hedman A, Huikuri HV, Investigators C (2005): Microvolt T-wave alternans during exercise and pacing in patients with acute myocardial infarction *Pacing Clin Electrophysiol* 28 Suppl 1, S193-197

Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS (2011): Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation *Clin Auton Res* 21, 133-141

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

- 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
- Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, 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
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Jr., Schomig A (1999): Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction *Lancet* 353, 1390-1396
- Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T, Yoshino H, Hiramatsu S, Kazatani Y, Yamashiro K, Okajima K, Kajiya T, et al. (2012): Prognostic utility of T-wave alternans in a real-world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study *Clin Res Cardiol* 101, 89-99
- Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ (1988): Electrical alternans and cardiac electrical instability *Circulation* 77, 110-121
- Sredniawa B, Kowalczyk J, Lenarczyk R, Kowalski O, Sedkowska A, Cebula S, Musialik-Lydka A, Kalarus Z (2012): Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhythmic events in patients with an implanted cardioverter-defibrillator *Kardiologia Polska* 70, 447-455
- Szymanowska K, Piatkowska A, Nowicka A, Michalski M, Dankowski R, Kandziora M, Biegalski W, Wierzbowski M, Poprawski K (2008): Clinical significance of heart rate turbulence assessment in patients with chronic heart failure *Kardiologia Polska* 66, 1289-1295
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043-1065
- Trzos E, Krzeminska-Pakula M, Rechcinski T, Drozd J, Kurpesa M (2008): Heart rate turbulence in patients with chronic heart failure *Kardiologia Polska* 66, 1183-1190; discussion 1191-1183
- Trzos E, Kasprzak JD, Krzeminska-Pakula M, Rechcinski T, Wierzbowska-Drabik K, Uznanska B, Smialowski A, Rudzinski T, Kurpesa M (2011): The prevalence and the prognostic value of microvolt T-wave alternans in patients with hypertrophic cardiomyopathy *Ann Noninvasive Electrocardiol* 16, 276-286
- Turitto G, Caref EB, El-Attar G, Helal M, Mohamed A, Pedalino RP, El-Sherif N (2001): Optimal target heart rate for exercise-induced T-wave alternans *Ann Noninvasive Electrocardiol* 6, 123-128

Veltmann C, Borggrefe M, Schimpf R, Wolpert C (2007): Fatal inappropriate ICD shock *J Cardiovasc Electrophysiol* 18, 326-328

Vollmann D, Luthje L, Vonhof S, Unterberg C (2005): Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an implantable cardioverter-defibrillator *Heart Rhythm* 2, 307-309

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

Weber S, Tillmanns H, Waldecker B (2003): Prevalence of T wave alternans in healthy subjects *Pacing Clin Electrophysiol* 26, 49-52

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

Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M (1997): Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis *Heart* 77, 108-114

Zuern CS, Eick C, Rizas KD, Stoleriu C, Barthel P, Scherer C, Muller KA, Gawaz M, Bauer A (2012): Severe autonomic failure in moderate to severe aortic stenosis: prevalence and association with hemodynamics and biomarkers *Clin Res Cardiol* 101, 565-572

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in jeglicher Form bei dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Markus Zabel für die Überlassung des interessanten Themas, die organisatorische Unterstützung, die konstruktiven Anregungen und die Korrektur dieser Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Joachim Seegers für die fachliche Betreuung in diversen Fragestellungen und seine Diskussionsbereitschaft bedanken. Aus dem Institut für Medizinische Statistik danke ich Dr. Christian Röver für den hilfreichen Beitrag bei der statistischen Auswertung. Außerdem möchte ich mich bei allen an der Studie beteiligten Ärzten und Mitarbeitern/-innen für die Einarbeitung und Durchführung der Studie bedanken.

8 Lebenslauf

Mein Name ist Christian Hohmann, wohnhaft im Kiebitzweg 20a in 27356 Rotenburg (Wümme). Ich wurde am 02.08.1985 als zweites Kind von Holger Hohmann und Dr. med. dent. Carmen Hohmann in Buchholz i. d. N. geboren. Meine einzige Schwester, Nada Hohmann, wurde am 23.01.1983 in Werdau geboren. Während mein Vater als selbständiger Unternehmer tätig ist, arbeitet meine Mutter seit 1993 als selbständige Zahnärztin in eigener Praxis.

Nach meinem Abitur 2004 am Gymnasium am Kattenberge absolvierte ich meinen Zivildienst im Haus Eckel, einer Wohneinrichtung für geistig beeinträchtigte Menschen. Parallel zum Zivildienst nahm ich an „Jugend forscht“ teil und erreichte in Niedersachsen den Landessieg. Im Bundeswettbewerb erhielt ich zudem einen Sonderpreis.

Im Oktober 2005 begann ich meine Ausbildung zum Rettungsassistenten, die ich 2007 nach Absolvierung eines Anerkennungsjahres an der Rettungswache Steinhorst erfolgreich abschloss.

Nach kurzer Anstellung beim Deutschen Roten Kreuz in Bad Segeberg erhielt ich zunächst eine Vollzeitstelle beim Deutschen Roten Kreuz im Landkreis Harburg, die ich mit meinem Studienbeginn im Oktober 2008 als studentische Aushilfe weiter ausübte. Während meines Studiums der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen arbeitete ich zusätzlich als studentische Hilfskraft in der Anatomie unter Prof. Dr. med. Viehbach und später in der Allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie unter Prof. Dr. med. Steinfeldt.

Nach meinem erfolgreichen Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfungen im September 2010 absolvierte ich meine Famulaturen in der Anästhesie / Intensivmedizin, Pathologie, Kardiologie, Gastroenterologie, Radiologie und der Allgemeinmedizin.

Am 25.10.2014 erlangte ich die Approbation als Arzt. Seit Februar 2015 bin ich als Assistenzarzt im AGAPLESION Diakonieklinikum Rotenburg tätig.