

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold  
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

**Die Bedeutung der Herzfrequenz-Turbulenz als  
Risikoparameter für arrhythmische Ereignisse und den  
plötzlichen Herztod bei Patienten mit dilatativer  
Kardiomyopathie.**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**Julia Sharkova**  
aus Moskau, Rußland

Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 8. Mai 2003 - gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr B. Maisch  
Referent: PD. Dr W. Grimm  
Correferent: Prof. Dr R. Moosdorf

## **Abkürzungen**

ACE – Angiotensin-Konversionsenzym

DCM – dilatative Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy)

EKG - Elektrokardiogramm

ICD – implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator)

HRT – Herzfrequenz-Turbulenz (heart-rate turbulence)

KHK – koronare Herzkrankheit

LVEF – linksventrikuläre Auswurfraction

LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

NYHA – New York Heart Association

TA – Turbulenzanfang

TS – Turbulenzsteigung

UKG – Echokardiographie

VES – ventrikuläre Extrasystole

VT – ventrikuläre Tachykardie

Eingeklammerte Nummern im Text verweisen auf die Nummern im Literaturverzeichnis.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung.....	1
2. Patienten und Methodik.....	5
2.1 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.....	5
2.2 Kontrollpersonen.....	8
2.3 Bestimmung der Herzfrequenz-Turbulenz im Langzeit-EKG.....	10
2.4 Statistische Auswertung.....	16
3. Ergebnisse.....	17
3.1 Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit DCM.....	17
3.1.1 Prädiktoren für das herztransplantationsfreie Überleben.....	21
3.1.2 Prädiktoren für die arrhythmischen Ereignisse.....	25
3.2 Herzfrequenz-Turbulenz bei Kontrollpersonen.....	29
4. Diskussion.....	35
4.1 Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit DCM.....	36
4.2 Herzfrequenz-Turbulenz bei gesunden Probanden.....	39
4.3 Limitationen der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse .....	41
5. Zusammenfassung.....	42
6. Literaturverzeichnis .....	43
7. Lebenslauf .....	50

## **1. Einleitung und Fragestellung**

Eines der wichtigsten Probleme der Kardiologie stellt der plötzliche Herztod dar, der nicht selten die Erstmanifestation einer Herzerkrankung sein kann. Langzeit-EKGs von Patienten mit plötzlichem Herztod zeigten meist Kammertachykardien oder Kammerflimmern und seltener primäre Bradykardien oder Asystolien. Insbesondere Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion haben ein stark erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod zu sterben [7,38]. Die Therapie der ersten Wahl für Patienten mit lebensbedrohlichen Kammertachykardien oder Kammerflimmern ist heute zahlreichen Studien zufolge der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) [6,9,15,30,31]. Die Selektion von Patienten mit struktureller Herzerkrankung für eine prophylaktische ICD-Therapie ist eingeschränkt durch den niedrigen positiv prädiktiven Wert bekannter Risikofaktoren des plötzlichen Herztodes. Übereinstimmend zeigen frühere Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz, dass das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung der wichtigste Parameter für die Prognoseabschätzung ist [7,9,10,15,16,19,30,33]. Alternativ zur linksventrikulären Auswurffraktion kann auch das Ausmaß der linksventrikulären Dilatation zur Prognoseabschätzung herangezogen werden [16,34,35]. Der Stellenwert weiterer potentieller Risikofaktoren für arrhythmische Ereignisse wie der Nachweis von Rhythmusstörungen [13,16] beziehungsweise einer verminderten Herzfrequenzvariabilität [10,13,27] im Langzeit-EKG, von Spätpotentialen im hochverstärkten Oberflächen-EKG [7,9], oder der Nachweis eines T-Wellen Alternans [18,26] ist umstritten.

Mit der kürzlich beschriebenen, nichtinvasiv meßbaren Herzfrequenz-Turbulenz (HRT) [39] steht ein neuer Parameter zur Verfügung, dessen Nachweis bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit einem erhöhten Risiko für die Mortalität assoziiert ist [11,14,29]. Die durchgeführten Studien fanden bei Patienten nach Myokardinfarkt eine gute Sensitivität und Spezifität der Herzfrequenz-Turbulenz für die Vorhersage von lebensbedrohlichen arrhythmischen Ereignissen. Die Analyse der Herzfrequenz-Turbulenz beruht auf einer Messung der Fluktuation der Herzfrequenz beim Sinusrhythmus, die auf einzelne ventrikuläre Extrasystolen folgt. Bei Hochrisikopatienten mit koronarer Herzerkrankung ist nach ersten Studien die Fluktuation der Herzfrequenz nach Extrasystolen abgeschwächt oder nicht vorhanden. Die Herzfrequenz-Turbulenz ist durch eine kurze initiale Beschleunigung und eine anschließende Verlangsamung des Sinusrhythmus nach ventrikulärer Extrasystole gekennzeichnet. Die dem HRT-

Phänomen zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang unbekannt. Dass die Kammeraktion die Entladungsfrequenz des Sinusknotens beeinflussen kann, ist schon seit langem bekannt [13,50]. Basierend auf dem Frank-Starling Mechanismus sinkt das Schlagvolumen nach einer früh einfallenden VES ab. Das ruft eine Senkung des Schlagvolumens und somit des Blutdruckes hervor. Die nächsten RR-Intervalle werden kürzer (initiale Beschleunigung), um das erniedrigte Schlagvolumen zu kompensieren. Die folgende Steigerung des Schlagvolumens und des Blutdruckes nach der VES ruft danach eine Aktivierung des parasympathischen Nervensystems und eine damit verbundene RR-Intervall-Verlangsamung hervor [47,49,51]. (Abb. 1, 2A)

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, um das ventrikulophasische Phänomen zu erklären: 1) eine Veränderung des autonomen Tonus mit einer barorezeptorvermittelten Alteration der sympathischen Hirnstammaktivität; 2) die Vorhof- oder Sinusknotendehnung und 3) eine transitorische Verbesserung der Blutversorgung des Sinusknotens [13,22,28,29,32,40,42,48,49,51]. Den Ergebnissen einiger Studien zufolge korreliert die Herzfrequenz-Turbulenz mit einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität [23,25]. Inzwischen haben Ghuran et al. sowie Bauer et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz-Turbulenz und der Baroreflex-Sensitivität gezeigt [4,14]. Nach den Studien von Lin et al. und Guettler et al. ist die Herzfrequenz-Turbulenz deutlich vom Parasympathikustonus abhängig: nach der parasympathischen Blockade unter Atropin verschwand die initiale Beschleunigung der Herzfrequenz nach einer VES völlig [21, 28]. Währenddessen blieben beide Parameter unter der sympathischen Blockade unverändert. Nach den Ergebnissen der Studie von Klingenhöben et al. korreliert die Herzfrequenz-Turbulenz mit anderen Markern des autonomen Tonus, nicht jedoch mit der Anzahl der VES [25]. Die Herzfrequenz-Turbulenz erscheint auch bei gehäuften ventrikulären Arrhythmien valide bestimmbar. Dies stellt einen möglichen Vorteil gegenüber der Herzfrequenzvariabilität dar.

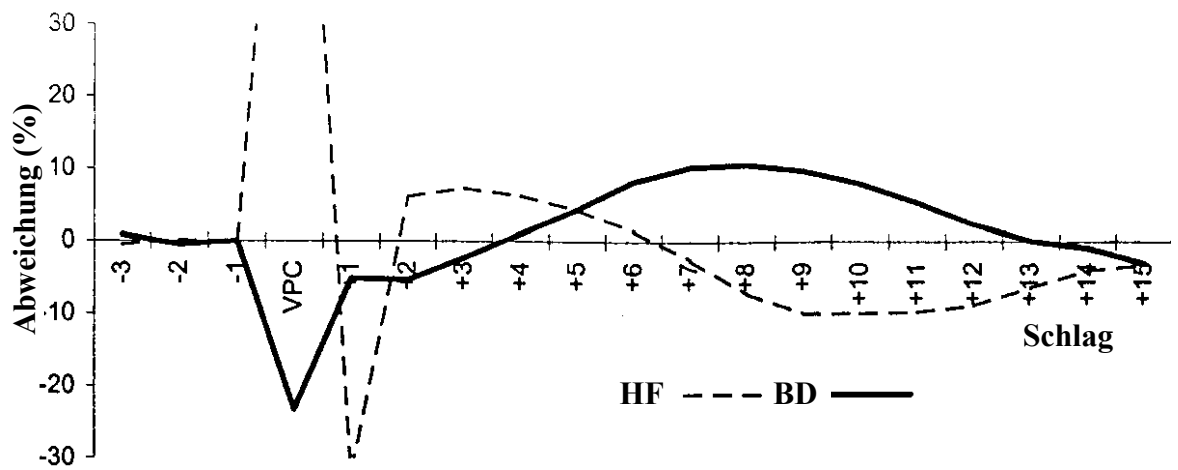
Die Mechanismen, die bei Patienten mit einer niedrigen oder aufgehobenen Herzfrequenz-Turbulenz zu einer erhöhten Mortalität führen, sind noch nicht geklärt. Die vorhandenen Daten bei Patienten nach Myokardinfarkt deuten aber darauf hin, dass Patienten mit einer abnormalen Herzfrequenz-Turbulenz nach ventrikulären Extrasystolen eine deutliche Störung im autonomen Nervensystem aufweisen mit erhöhtem Sympathikustonus und deutlich vermindertem Parasympathikustonus. Diese autonome kardiale Imbalanz könnte die Entstehung lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen wie

Kammerflattern und Kammerflimmern begünstigen und somit eine erhöhte kardiale Mortalität verursachen.

In der klinischen Kardiologie wurde das Phänomen der Herzfrequenz-Turbulenz erstmals bei Patienten nach Myokardinfarkt von Schmidt und Kollegen als unabhängiger Risikoprädiktor für die Prognose dieser Patienten beschrieben. Mehrere Studien wurden für die Einschätzung der Herzfrequenz-Turbulenz als prognostischer Marker bei Patienten mit KHK durchgeführt. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist über den Stellenwert der Herzfrequenz-Turbulenz im Gegensatz zu Patienten nach Myokardinfarkt nichts bekannt. Darüber hinaus ist bislang unbekannt, wie häufig falsch positive Ergebnisse der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse bei herzgesunden Probanden erhoben werden können.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, das Phänomen der Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowie bei herzgesunden Kontrollpersonen zu untersuchen. Endpunkt der Untersuchung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie war das herztransplantationsfreie Überleben sowie das Auftreten lebensbedrohlicher arrhythmischer Ereignisse definiert als anhaltende Kammertachykardien, Kammerflimmern oder plötzlicher Herztod.

**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen nach einer ventrikulären Extrasystole bei herzgesunden Personen**



HF – Herzfrequenz; BD – Blutdruck



## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

In diese Studie wurden 242 Patienten (55 Frauen und 187 Männer) mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) eingeschlossen, die von Juli 1992 bis Juli 2000 in das Marburger Kardiomyopathie-Register aufgenommen wurden. Das mittlere Alter der 242 Patienten betrug  $48 \pm 12$  Jahre. Die übrigen klinischen Charakteristika der 242 Patienten sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Alle Patienten wurden vor Einschluß in diese Studie vollständig invasiv und nicht invasiv untersucht. Es wurden neben einer ausführlichen Anamnese und körperlicher Untersuchung ein Ruhe-EKG, ein Belastungs-EKG, eine Echokardiographie und sowohl eine Rechts-, als auch Linksherzkatheter-Untersuchung mit koronarer Angiographie, sowie eine 24-h Langzeit-EKG-Untersuchung durchgeführt.

Die Einschluß- und Ausschlußkriterien für die Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns in einem stabilen Sinusrhythmus. Patienten mit Vorhoftachykardien, Sinusknotenerkrankungen, zweit- oder drittgradigen atrioventrikulären Blockierungen oder mit Schrittmacherstimulation wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Alle Patienten wiesen eine Kardiomegalie und eine echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von  $\leq 45\%$  auf. Die kompletten echokardiographischen Untersuchungen wurden zu Beginn bei allen 242 Patienten mit einem VingMed CFM 700-Echokardiographiegerät (Sonotron®, Oslo, Norwegen) vom gleichen Untersucher durchgeführt. Die linksventrikuläre Auswurffraktion (LV-EF) und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) wurden nach den Richtlinien der „American Society of Echocardiography“ bestimmt [36]. Bei 25 Patienten (10%), bei denen die LV-EF aus technischen Gründen echokardiographisch und angiographisch nicht gut bestimmbar war, wurde zusätzlich eine Radionuklid-Ventrikulographie durchgeführt. Bei 225 von 242 Patienten (93%) erfolgte zusätzlich eine linksventrikuläre Endomyokardbiopsie. Bei keinem der Patienten wurden eine aktive Myokarditis oder eine spezifische Herzmuskelerkrankung als Ursache der Kardiomyopathie nachgewiesen. Ebenfalls konnte eine koronare Herzkrankheit (definiert als  $> 50\%$ -ige Stenose eines beliebigen Herzkranzgefäßes) in der Koronarangiographie, sowie ein Herzinfarkt in der Anamnese ausgeschlossen werden.

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 242 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

<b><u>Charakteristikum</u></b>	<b><u>Patienten mit DCM</u></b> <b><u>(n = 242)</u></b>
Alter (Jahre)	48 ± 12
Männer/Frauen	187 (77%)/ 55 (23%)
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>	
NYHA Klasse I	21 (9%)
NYHA Klasse II	141 (58%)
NYHA Klasse III	80 (33%)
<b>Echokardiographische Parameter</b>	
LVEDD	68 ± 8 mm
LV-EF	30 ± 10 %
<b>12-Ableitungen EKG</b>	
Linksschenkelblock	71 (29%)
Rechtsschenkelblock	10 (4%)
<b>24-h Langzeit-EKG nach Holter</b>	
Häufige VES (> 10/ Stunde)	99 (41%)
Nichtanhaltende VT (≥120 Schläge/Minute)	90 (37%)
<b>Herzinsuffizienztherapie bei Studienaufnahme</b>	
Herzglykoside	181 (75%)
Diuretika	194 (80%)
ACE-Hemmer	209 (86%)
Spironolakton	18 (7%)
β-Blocker außer d,I-Sotalol	64 (26%)
Antiarrhythmika Klasse I	2 (1%)
Amiodaron	13 (5%)
d,I-Sotalol	4 (2%)

ACE-Hemmer – Angiotensin-Konversionenzym-Hemmer; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT – ventrikuläre Tachykardie

**Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien****Einschlusskriterien:**

---

- Alter bei Studieneintritt zwischen 16 und 70 Jahren
- linksventrikuläre Auswurfraction  $\leq 45\%$
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter  $> 56\text{mm}$
- NYHA Stadium I, II oder III

**Ausschlusskriterien**

---

- Arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankung oder KHK
- Entzündliche oder metabolische Kardiomyopathien
- Andere bekannte Ursachen für eine Herzmuskelerkrankung, wie z.B. Alkoholabusus
- Akute Myokarditis
- NYHA Klasse IV
- Herzschrittmacher
- Synkope unklarer Genese in den letzten 12 Monaten
- Koronare Herzkrankheit (Stenose  $> 50\%$ )
- Schwangerschaft
- Schwerwiegende Begleiterkrankungen, wie z.B. Nierenerkrankungen, Leberinsuffizienz, Diabetes mellitus, Schilddrüsen- und Lungenerkrankungen.
- Maligne Erkrankungen

## **2.2 Kontrollpersonen**

Das Kontrollkollektiv für die Untersuchung bestand aus 110 gesunden Freiwilligen, deren Lebensalter  $45 \pm 12$  (21 - 71) Jahre betrug. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 34 Frauen (31%) und 76 Männer zusammen (69%).

Bei keinem der 110 freiwilligen Kontrollpersonen fand sich auf Grund der Anamnese, der klinischen Untersuchung sowie der durchgeführten nicht invasiven kardiologischen Untersuchungen einschließlich Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Echokardiographie ein Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung. Darüber hinaus fand sich bei keinem der Personen des Kontrollkollektivs ein Hinweis auf eine sonstige Erkrankung wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nieren- und Lebererkrankungen, beziehungsweise Schilddrüsen- oder Lungenerkrankungen. Alle Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns in einem stabilen Sinusrhythmus. Probanden mit Vorhofftachykardien, Sinusknotenerkrankungen, zweit- oder drittgradigen atrioventrikulären Blockierungen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei keinem der 110 gesunden Kontrollpersonen bestand zum Zeitpunkt der Studie eine medikamentöse Behandlung mit Ausnahme einer hormonellen Kontrazeption. Die klinischen Charakteristika der 110 Kontrollpersonen sind in der Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 3: Klinische Charakteristika der 110 gesunden Probanden**

<b>Charakteristikum</b>	<b>Kontrollpersonen (n = 110)</b>
Alter bei Studieneintritt (Jahre)	45 ± 12
Spannbreite	21 – 71
Männer/Frauen	76 (69%)/ 34 (31%)
<b>Echokardiographische Parameter</b>	
LVEDD, mm	50 ± 4
LV-EF, %	71 ± 4
<b>24-h Langzeit-EKG nach Holter</b>	
Mittelwert aller normalen RR-Intervalle, ms	817 ± 96
SDNN, ms	154 ± 44
Häufige VES (> 10/ Stunde)	7 (6%)
Nichtanhaltende VT (≥120 Schläge/Minute)	1 (1%)
Couplets VES	6 (5%)

LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; SDNN – Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle über der Länge der Analyse; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT - Kammertachykardie

### **2.3 Bestimmung der Herzfrequenz-Turbulenz im Langzeit-EKG**

Die Herzfrequenz-Turbulenz bei Postinfarktpatienten wurde zum ersten Mal von Schmidt et al. [39] als ein prognostischer Parameter des Überlebens an den Populationen zweier großer Postinfarktstudien geprüft, dem Multicenter Post-Infarction Programm (MPIP) [33] und dem European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) [24]. Bei diesen Postinfarktpatienten haben die Autoren das typische Muster der RR-Intervallschwankungen nach ventrikulärer Extrasystole (VES) beobachtet: eine kurze initiale Beschleunigung und eine anschließende Verlangsamung des Sinusrhythmus folgen einer VES. Mit dem bloßen Auge läßt sich die Herzfrequenz-Turbulenz aus dem EKG nur erahnen. Die chronologische Darstellung der Schlagintervalle in Form eines „lokalen Tachogramms“ ermöglicht es, die feinen Intervallschwankungen zu erfassen. Hierbei wird die Dauer des Schlagintervalls gegen die relative Position zur Extrasystole aufgetragen (Abb. 2 und 3). Das kurze Kopplungsintervall verursacht den tiefen Ausschlag nach unten, die lange kompensatorische Pause den hohen Ausschlag nach oben. Die darauffolgende geregelte Fluktuation der Schlagintervalle entspricht der Herzfrequenz-Turbulenz, deren Fehlen auf ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko hinweist. In der Abbildung 2A ist das typische Beispiel vom Herzfrequenz-Turbulenz-Muster eines Niedrigrisikopatienten dargestellt. Die Beschleunigung beginnt unmittelbar nach der kompensatorischen Pause und dauert nur wenige RR-Intervalle. Der Beginn der zweiten Phase ist geprägt durch eine zunehmende Verlängerung der Schlagintervalle. Diese Verlangsamung erreicht das Maximum zwischen dem 3. und 7. Sinuszyklus. Das längste RR-Intervall wird für gewöhnlich um den 10. Zyklus nach der VES beobachtet. Bei Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit gestorben sind, war der Grad dieser turbulenten Antwort nach der VES entweder klein oder nicht nachweisbar (Abb. 2B).

Herzfrequenz-Turbulenz (HRT) ist durch die zwei Parameter gekennzeichnet, die die chronische Antwort des Sinusrhythmus auf VES charakterisieren: Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang und Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung. Die initiale Beschleunigung ist durch **«Turbulenzanfang»** (Turbulence onset, TA) charakterisiert und wird berechnet als die relative Differenz von RR-Intervall nach der VES und RR-Intervall direkt vor der VES. Der Turbulenzanfang wird bestimmt als das Verhältnis zwischen der Summe von den ersten zwei der Pause nachfolgenden Schlagintervallen und der Summe von den letzten zwei dem Kopplungsintervall vorangehenden Sinus-RR-Intervallen durch die Summe von den zwei letzten RR-Intervallen vor der VES.

Der Turbulenzanfang wird nach folgender Formel berechnet:

$$TA = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})}$$

wobei  $RR_i$  der  $i$ . Sinusschlag nach ( $i > 0$ ) der kompensatorischen Pause oder vor ( $i < 0$ ) dem Kopplungsintervall der VES ist. Die Werte des Turbulenzanfanges werden prozentual ausgedrückt. Diese Messungen wurden zunächst für jede einzelne ventrikuläre Extrasystole berechnet und dann im Durchschnitt genommen, um einen den Patienten charakterisierenden Wert zu bekommen. Positive Werte des Turbulenzanfanges bedeuten Verlangsamung des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole und negativer Turbulenzanfang bedeutet die Beschleunigung des Sinusrhythmus nach einer VES.

Die Geschwindigkeit der späteren Verlangsamung wird als Regressionskoeffizient der Abhängigkeit der RR-Intervallmenge von der RR-Intervalldauer bestimmt und **«Turbulenzsteigung»** (Turbulence slope, TS) genannt. Je steiler die Regressionskurve, desto ausgeprägter verläuft die Verlangsamung. Die Turbulenzsteigung ist ein Maß für die späte Dezeleration (= RR-Intervall-Verlängerung) und kann folgendermaßen definiert werden: die Turbulenzsteigung entspricht dem Wert der steilsten Steigung der Regressionsgeraden für jede Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Sinusrhythmus-RR-Intervallen ausgehend vom ersten bis zum maximal 20. RR-Intervall nach der Pause (Abb. 3). Der Wert der Turbulenzsteigung wird in «ms pro RR-Intervall» ausgedrückt und wird vom Tachogram  $RR_1, RR_2, RR_3 \dots, RR_{20}$  erhalten, wobei  $RR_i$  der Mittelwert des  $i$ -Sinusrhythmusintervalls nach der kompensatorischen Pause ist.

$$TS = \max (\text{Regressionskoeffizient } (RRI_{(x)}, RRI_{(x+1)} \dots RRI_{(x+4)}) \\ \text{für } X \in \{2 \dots 16\})$$

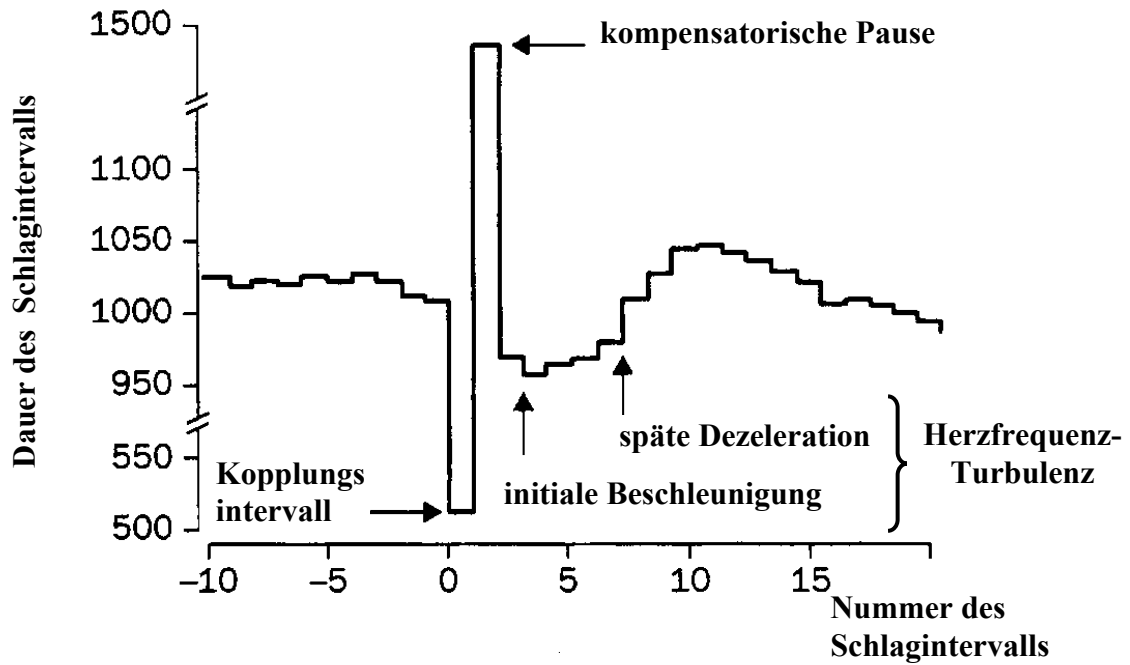
Die Turbulenzsteigung sucht im Gegensatz zum Turbulenzanfang nicht den Bezug zum Ausgangsintervall. Die Turbulenzsteigung ist somit eine absolute, der Turbulenzanfang eine relative Größe (und besitzt daher auch keine Einheit). In ihrer Originalarbeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung fanden Schmidt et al. einen optimierten Dichotomisierungspunkt für den Turbulenzanfang bei 0% und für die Turbulenzsteigung bei 2,5 ms pro RR-Intervall.

Die Werte des  $TA \geq 0\%$  und der  $TS \leq 2,5$  ms pro RR-Intervall waren laut Schmidt et al. deutlich mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Da diese Sinusrhythmusschwankungen fein sind, wurde ein spezieller Computeralgorithmus von Schmidt et al. entwickelt, um die Herzfrequenz-Turbulenz zu berechnen. Der Algorithmus zur HRT-Quantifizierung liefert nur dann brauchbare Ergebnisse, wenn es sich bei dem Triggerereignis tatsächlich um eine VES (und nicht Artefakte, T-Wellen o.ä.) handelt. Außerdem muß gewährleistet sein, dass der Sinusrhythmus unmittelbar vor und nach der Extrasystole frei von Arrhythmien, Artefakten und Fehlklassifikationen ist.

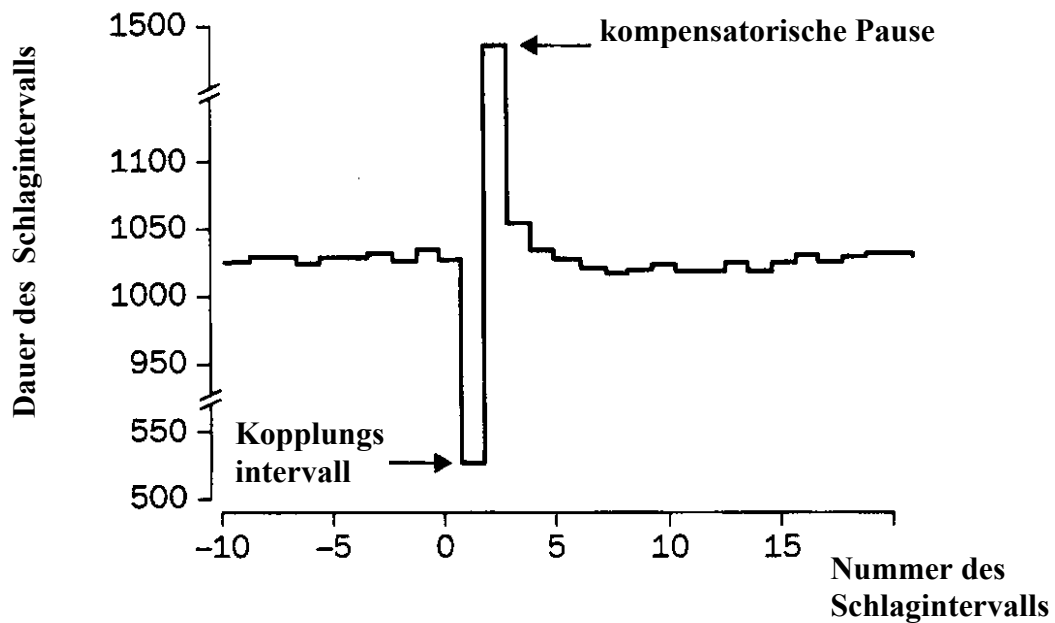


**Abbildung 2:** Chronologische Darstellung der Schlagintervalle in Form eines „lokalen Tachogramms“ bei Patienten mit niedrigem (A) und erhöhtem (B) Risiko für die Mortalität. [39]

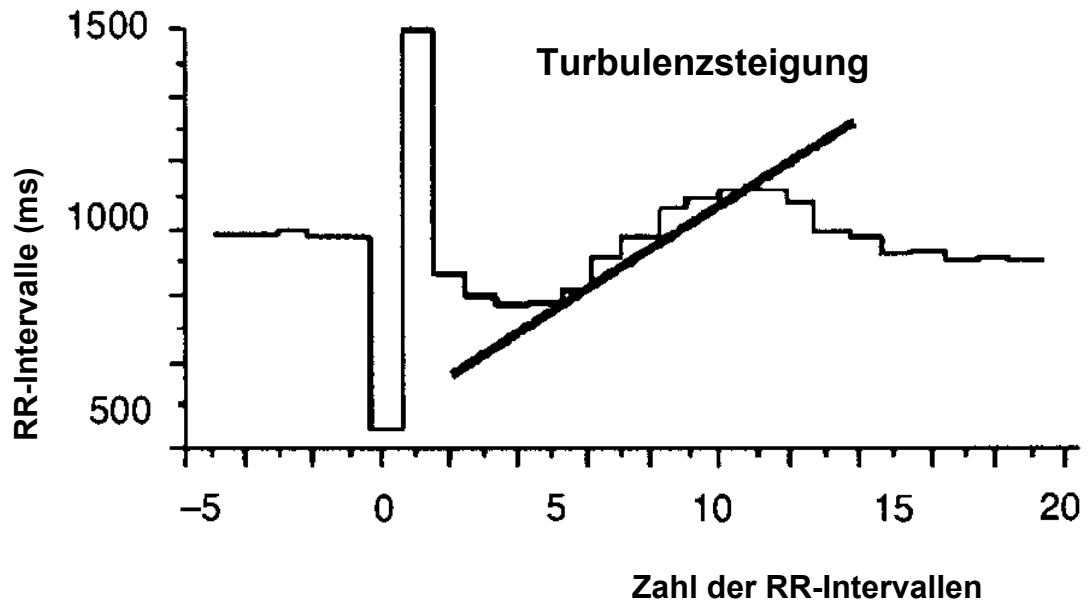
**A**



**B**



**Abbildung 3: Grafische Darstellung der Turbulenzsteigung**



In der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten mit DCM sowie bei allen herzgesunden Kontrollpersonen zur Analyse der Herzfrequenz-Turbulenz eine 24-h-Langzeit-EKG-Untersuchung durchgeführt. Hierfür wurden digitale Oxford® – FD2™ - 2-Kanal-Rekorder oder FD3™ –3- Kanal-Rekorder verwendet. Die Aufzeichnungsdauer aller Langzeit-EKG-Registrierungen betrug mindestens 20 Stunden. Die Daten wurden mit dem Oxford®-Medilog-Excel –2-System (Version 7.5, Oxford Instruments, Abingdon, UK) ausgewertet.

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns in einem stabilen Sinusrhythmus. Um Artefakte von der HRT-Analyse auszuschließen, wurden Langzeit-EKGs von einem Untersucher geprüft und entsprechend korrigiert. Dabei wurde jeder Schlag klassifiziert (Sinusschlag, VES, Artefakt etc.) und danach auf optische Disks überspielt. Nach manueller Kontrolle wurden die Daten der Technischen Universität München übermittelt. Alle RR-Intervalldateien wurden offline nach der Herzfrequenz-Turbulenz blind von einem erfahrenen Untersucher unabhängig von den Patientendaten analysiert. Ihm lagen keinerlei Angaben, weder über Alter, Geschlecht, noch Klinik der Patienten vor. Die Daten waren statt dessen mit einem Nummerncode versehen.

Um den Einfluß von Daten der gesunden Probanden auf die HRT-Analyse auszuschließen, wurden alle RR-Intervalldateien zusammen mit RR-Intervalldateien von Patienten mit DCM in willkürlicher Reihenfolge kopiert. Personen ohne VES oder mit dem VES vorausgehenden Geräusch wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die endgültige computergestützte Auswertung der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse erfolgte geblendet durch Professor Dr. G. Schmidt von der Technischen Universität München.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen wurden angewandt, um eine Assoziation zwischen zwei Endpunktergebnissen zu schätzen: transplantationsfreiem Überleben und schwerwiegenden arrhythmischen Ereignissen. Die endgültige Form des Cox-Regressionsmodells wurde schrittweise mit einem Signifikanzniveau von 0,15 als Eingangskriterium hergestellt. Die Erstellung der Überlebenskurven basierte auf der Kaplan-Meier-Methode. Es wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Grundsätzlich wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $p$ -Wert von  $< 0,05$ ) als statistisch signifikant akzeptiert. Die Durchführung der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurde mit Hilfe von Dr. Hans-Helge Müller vom Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie der Universität Marburg durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

Die Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse ergab bei 152 der 242 Patienten (63%) mit dilatativer Kardiomyopathie pathologische Werte für den Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang und bei 87 Patienten (36%) pathologische Werte bei der Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung. Bei 69 Patienten (29%) wurden pathologische Werte sowohl im HRT-Anfang, als auch in der HRT-Steigung festgestellt. Im Vergleich zu Patienten mit normalen HRT-Analyse-Ergebnissen hatten Patienten mit abnormalen HRT-Befunden eine niedrigere LV-Ejektionsfraktion, eine höhere NYHA-Klasse, einen größeren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, sowie eine häufigere Behandlung mit Digitalis und Diuretika. Der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der HRT-Analyse und den klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten ist in den Tabellen 4, 5 und 6 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten mit DCM mit und ohne pathologischen Turbulenzanfang**

<b>Charakteristikum</b>	<b><u>Alle Patienten</u> (n = 242)</b>	<b><u>Pathologischer</u> <u>HRT-Anfang</u> (n=152)</b>	<b><u>Normaler</u> <u>HRT-Anfang</u> (n=90)</b>
Alter (Jahre)	48	49	46
Männer	187 (77%)	124 (82%) *	63 (70%)
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>			
Klasse I	21 (9%)	13 (9%)	8 (9%)
Klasse II	141 (58%)	70 (46%)	71 (79%)
Klasse III	80 (33%)	69 (45%)*	11 (12%)
<b>Echokardiographische Parameter</b>			
LVEDD, mm	68	70*	65
LV-EF, %	30	28*	33
<b>12-Ableitungen EKG</b>			
Linksschenkelblock	71 (29%)	49 (32%)	22 (24%)
Rechtsschenkelblock	10 (4%)	6 (4%)	4 (4%)
<b>24-h Langzeit-EKG nach Holter</b>			
Häufige VES (> 10/ Stunde)	99 (41%)	64 (42%)	35 (39%)
Nichtanhaltende VT (≥120 Schläge/Min)	90 (37%)	59 (39%)	31 (34%)
<b>Herzinsuffizienztherapie</b>			
Herzglykoside	181 (75%)	122 (80%) *	59 (66%)
Diuretika	194 (80%)	129 (85%) *	65 (72%)
ACE-Hemmer	209 (86%)	132 (87%)	77 (86%)
Spironolakton	18 (7%)	16 (11%)*	2 (2%)
β-Blocker außer d,l-Sotalol	64 (26%)	35 (23%)	29 (32%)
Antiarrhythmika Klasse I	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)
Amiodaron	13 (5%)	13 (9%) *	0 (0%)
d,l-Sotalol	4 (2%)	4 (3%)	0 (0%)

\* p< 0.05 für Patienten mit pathologischem Turbulenzanfang im Vergleich zu Patienten mit normalen Werten; ACE- Angiotensin-Konversionsenzym; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT – ventrikuläre Tachykardie.

**Table 5: Klinische Charakteristika der Patienten mit DCM mit und ohne pathologische Turbulenzsteigung**

Charakteristikum	<u>Alle Patienten</u> (n = 242)	<u>Pathologische</u> <u>HRT-Steigung</u> (n=87)	<u>Normale</u> <u>HRT-Steigung</u> (n=155)
Alter (Jahre)	48	52*	46
Männer	187 (77%)	69 (79)	118 (76%)
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>			
Klasse I	21 (9%)	4 (5%)	17 (11%)
Klasse II	141 (58%)	42 (48%)	99 (64%)
Klasse III	80 (33%)	41 (47%)*	39 (25%)
<b>Echokardiographische Parameter</b>			
LVEDD, mm	68	70*	67
LV-EF, %	30	27*	32
<b>12-Ableitungen EKG</b>			
Linksschenkelblock	71 (29%)	24 (28%)	47 (30%)
Rechtsschenkelblock	10 (4%)	3 (3%)	7 (4%)
<b>24-h Langzeit-EKG nach Holter</b>			
Häufige VES (> 10/ Stunde)	99 (41%)	43 (49%)	56 (36%)
Nichtanhaltende VT (≥120 Schläge/Min)	90 (37%)	35 (40%)	55 (35%)
<b>Herzinsuffizienztherapie</b>			
Herzglykoside	181 (75%)	76 (87%)*	105 (68%)
Diuretika	194 (80%)	80 (92%) *	114 (74%)
ACE-Hemmer	209 (86%)	75 (86%) *	134 (86%)
Spironolakton	18 (7%)	10 (11%)	8 (5%)
β-Blocker außer d,l-Sotalol	64 (26%)	23 (26%)	41 (26%)
Antiarrhythmika Klasse I	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)
Amiodaron	13 (5%)	5 (6%)	8 (5%)
d,l-Sotalol	4 (2%)	0 (0%)	4 (3%)

\* p< 0,05 für Patienten mit pathologischer Turbulenzsteigung im Vergleich zu Patienten mit normalen Werten; ACE- Angiotensin-Konversionsenzym; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT – ventrikuläre Tachykardie.

**Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Patienten mit DCM mit und ohne pathologischen Turbulenzanfang und Turbulenzsteigung**

<b>Charakteristikum</b>	<b><u>Alle Patienten (n = 242)</u></b>	<b><u>Pathologische TA und TS (n=69)</u></b>	<b><u>Normale TA oder TS (n=173)</u></b>
Alter (Jahre)	48	52*	46
Männer	187 (77%)	56 (81)	131 (76%)
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>			
Klasse I	21 (9%)	2 (3%)	19 (11%)
Klasse II	141 (58%)	30 (43%)	111 (64%)
Klasse III	80 (33%)	37 (54%)*	43 (25%)
<b>Echokardiographische Parameter</b>			
LVEDD, mm	68	70*	67
LV-EF, %	30	25*	32
<b>12-Ableitungen EKG</b>			
Linksschenkelblock	71 (29%)	21 (30%)	50 (29%)
Rechtsschenkelblock	10 (4%)	2 (3%)	8 (5%)
<b>24-h Langzeit-EKG nach Holter</b>			
Häufige VES (> 10/ Stunde)	99 (41%)	33 (48%)	66 (38%)
Nichtanhaltende VT (≥120 Schläge/Min)	90 (37%)	28 (41%)	62 (36%)
<b>Herzinsuffizienztherapie</b>			
Herzglykoside	181 (75%)	61 (88%) *	120 (69%)
Diuretika	194 (80%)	65 (94%) *	129 (74%)
ACE-Hemmer	209 (86%)	60 (87%)	149 (86%)
Spironolakton	18 (7%)	10 (14%) *	8 (5%)
β-Blocker außer d,l-Sotalol	64 (26%)	20 (29%)	44 (25%)
Antiarrhythmika Klasse I	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)
Amiodaron	13 (5%)	5 (7%)	8 (5%)
d,l-Sotalol	4 (2%)	0(0%)	4 (2%)

TA – Turbulenzanfang; TS – Turbulenzsteigung; \* p< 0,05 für Patienten mit abnormalen Werten des TA und der TS im Vergleich zu Patienten mit normalen Werten; ACE – Angiotensin-Konversionsenzym; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT – ventrikuläre Tachykardie;



### 3.1.1 Prädiktoren für das herztransplantationsfreie Überleben

Während der Nachbeobachtungszeit ( $41 \pm 23$  Monate) sind 41 von 242 Patienten (17%) gestorben. Eine erfolgreiche Herztransplantation wurde bei 13 (5%) durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen den klinischen Charakteristika der Patienten mit DCM und dem herztransplantationsfreien Überleben ist in der Tabelle 7 dargestellt. Der univariaten Cox-Analyse zufolge bestand eine signifikante Assoziation zwischen der NYHA Klasse-III, dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und der linksventrikulären Ejektionsfraktion, den pathologischen Turbulenzanfang- und Turbulenzsteigungswerten sowie der Kombination von den letzten zwei Parametern und dem transplantationsfreien Überleben. In der multivariaten Cox-Analyse wurde festgestellt, dass nur die pathologischen Werte des Turbulenzanfangs (nicht der Turbulenzsteigung) sowie die LV-Ejektionsfraktion, der LV-enddiastolische Durchmesser und die Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III mit dem transplantationsfreien Überleben assoziiert sind.

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, bei denen pathologische Werte des HRT-Anfanges gezeigt wurden, hatten ein 2,9-faches Risiko zu sterben (95% KI: 1,1–7,5  $p=0,03$ ) (Tabelle 7). Die Kaplan-Meier-Kurven für herztransplantationsfreies Überleben der Patienten mit und ohne abnormale Werte von Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang und Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung sind in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt.

**Tabelle 7: Relation zwischen den klinischen Charakteristika der 242 Patienten mit DCM und dem herztransplantationsfreien Überleben**

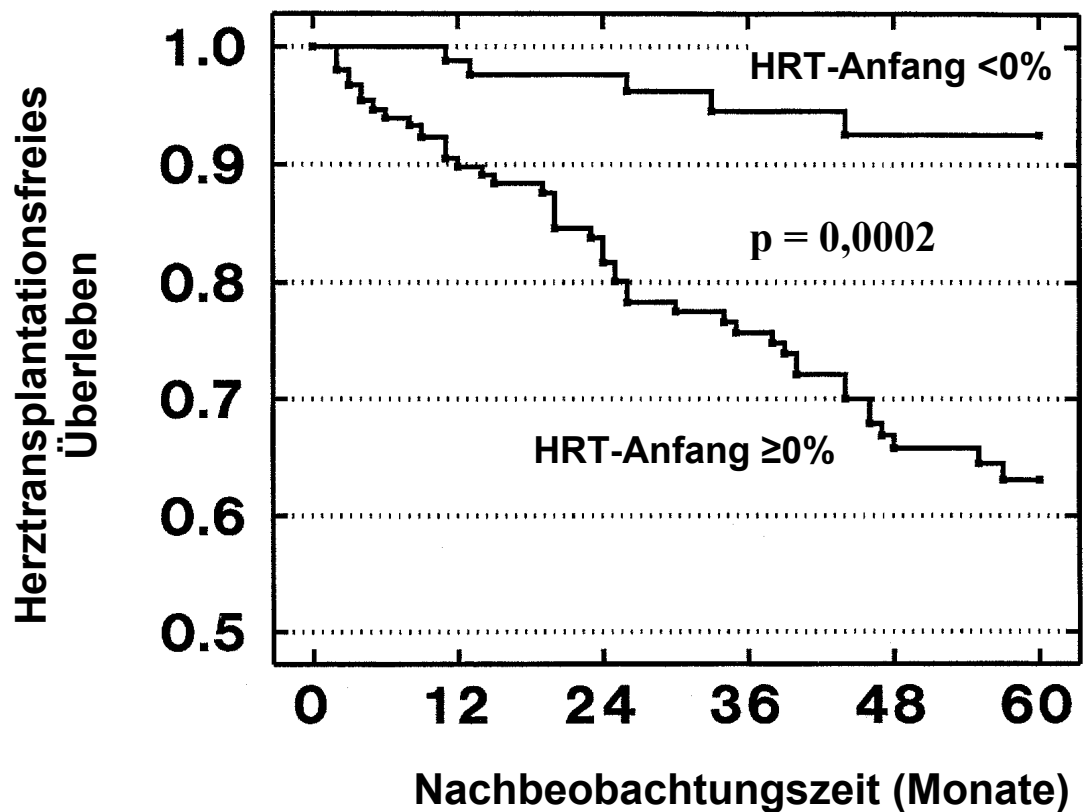
<u>Charakteristikum</u>	<u>Der Tod oder Herztransplantation (n=54)</u>	<u>Herztransplantationsfreies Überleben (n=188)</u>	<u>Univariate und multivariate Cox - Analyse</u>		
			<u>p univariat</u>	<u>p multivariat</u>	<u>relatives Risiko (95% KI)</u>
Alter (Jahre)	48 ± 13	48 ± 11	n.s.	n.s.	
Männer (%)	45 (83%)	142 (76)	n.s.	n.s.	
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>					
Klasse I oder II	18 (33%)	144 (76%)	n.s.	n.s.	
Klasse III	36 (67%)	44 (24%)	0,0001	0,005	2,44 (1,30 – 4,57)
<b>Echokardiographische Parameter</b>					
LVEDD, mm	73 ± 9	67 ± 7	0,0001	0,004	1,31* (1,08 – 1,58)
LV-EF, %	24 ± 9	31 ± 10	0,0001	0,129	1.15** (0,95-1,37)
<b>12-Ableitungen EKG</b>					
Linksschenkelblock	19 (35%)	52 (28%)	n.s.	n.s.	
Nichtanhaltende VT	24 (44%)	66 (35%)	n.s.	n.s.	
<b>Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse</b>					
Pathologischer TA	49 (91%)	103 (55%)	0,0002	0,027	2,95 (1,11 – 7,48)
Pathologische TS	26 (48%)	61 (32%)	0,010	n.s.	
Pathologische TA und TS	24 (44%)	45 (24%)	0,001	n.s.	
<b>Herzinsuffizienztherapie</b>					
Herzglykoside	48 (89%)	133 (71%)	0,037	n.s.	
Diuretika	50 (93%)	144 (76%)	0,018	n.s.	
ACE-Hemmer	46 (85%)	163 (87%)	n.s.	n.s.	
Spironolakton	2 (4%)	16 (9%)	n.s.	n.s.	
β-Blocker, ohne Sotalol	7 (13%)	57 (30%)	n.s.	n.s.	
Amiodaron	5 (9%)	8 (4%)	n.s.	n.s.	
d,I-Sotalol	1 (2%)	3 (2%)	n.s.	n.s.	

LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TA – Turbulenzanfang; TS – Turbulenzsteigung;

\*relatives Risiko und 95% Konfidenz-Intervall pro 5mm Anstieg des LVEDDs;

\*\* relatives Risiko und 95% Konfidenz-Intervall pro 5% Abnahme der LV-EF.

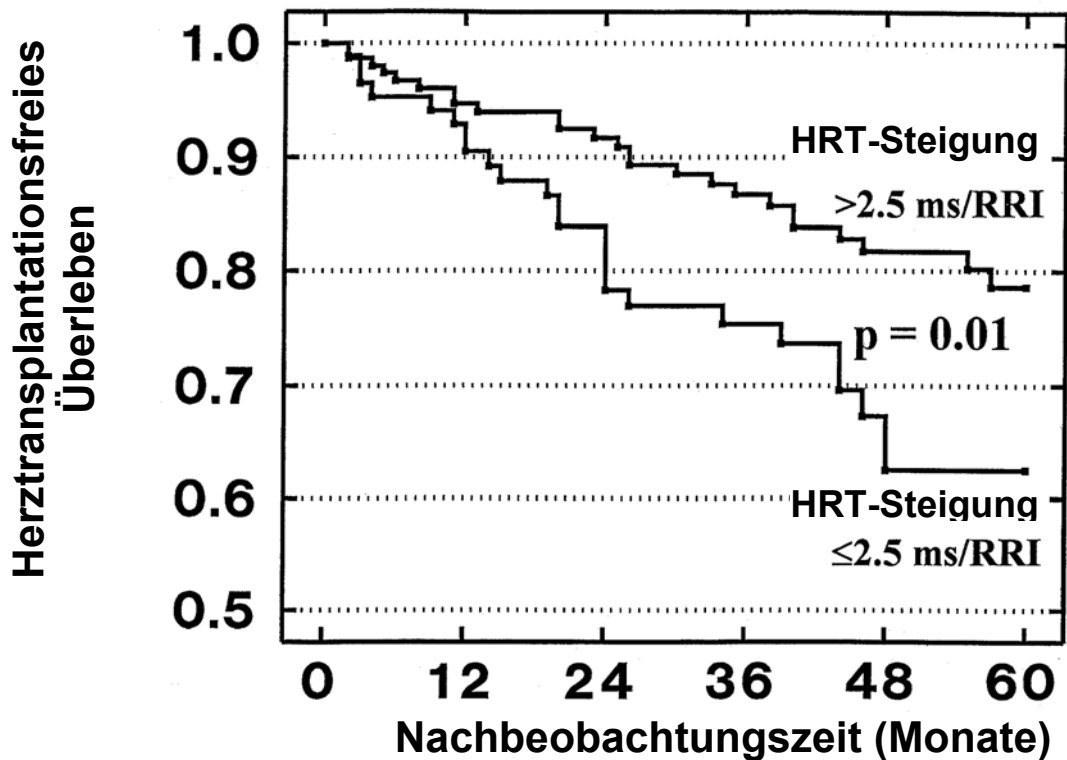
**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurven für herztransplantationsfreies Überleben bei Patienten mit DCM mit und ohne abnormalen Turbulenzanfang



**Zahl der Patienten**

TA < 0%:	90	85	71	53	38	8
TA ≥0%:	152	131	10	85	62	40

**Abbildung 5:** Kaplan-Meier- Kurven für herztransplantationsfreies Überleben bei Patienten mit DCM mit und ohne abnormale Turbulenzsteigung



**Zahl der Patienten**

TS > 2,5ms:	155	139	118	92	74	38
TS ≤ 2,5ms:	87	77	60	46	26	19

### 3.1.2 Prädiktoren für die arrhythmischen Ereignisse

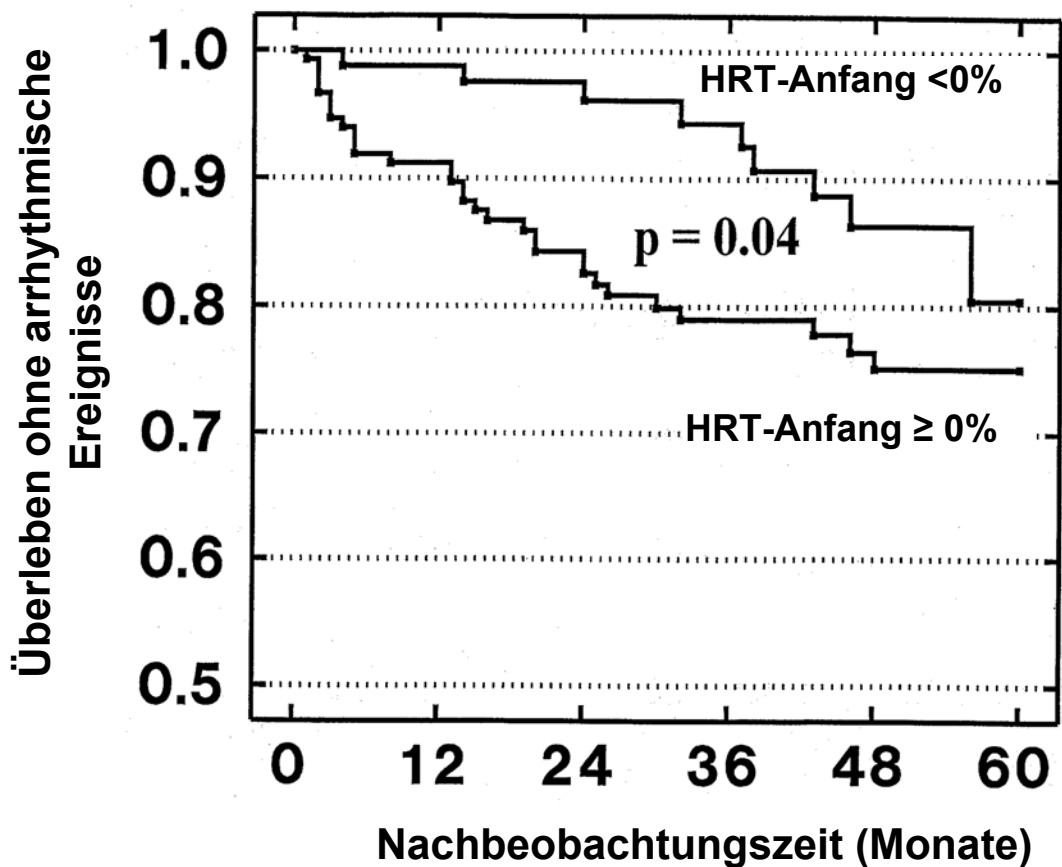
Bei 42 von 242 Patienten (17%) waren arrhythmische Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit ( $41 \pm 23$  Monate) zu verzeichnen. Dazu gehörten anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern bei 24 Patienten und der plötzliche Herztod bei 18 Patienten (Tabelle 8). Folgende Merkmale zeigten in der univariaten Cox-Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit arrhythmischen Ereignissen während der Nachbeobachtungszeit: männliches Geschlecht, Herzinsuffizienz Klasse III, LV-endsdiastolischer Durchmesser und LV-Ejektionsfraktion, abnormaler Befund des Turbulenzanfangs, sowie die Kombination der abnormalen Werte vom Turbulenzanfang und der Turbulenzsteigung. Bei der multivariaten Cox-Analyse war lediglich die LV-Ejektionsfraktion ein signifikanter Prädiktor für arrhythmische Ereignisse. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten arrhythmischer Ereignisse in Abhängigkeit vom Ergebnis der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse.

**Tabelle 8: Relation zwischen den klinischen Charakteristika der 242 Patienten mit DCM und dem Auftreten arrhythmischer Ereignisse**

<u>Charakteristikum</u>	<u>Arrhythmische Ereignisse</u> (n=42)	<u>Keine Arrhythmische Ereignisse</u> (n=200)	<u>Univariate und multivariate Cox-Analyse</u>		
			<u>p uni-variater</u>	<u>p multi-variater</u>	<u>relatives Risiko (95% KI)</u>
Alter (Jahre)	49 ± 13	48 ± 12	n.s.	n.s.	
Männer	38 (90%)	149 (75%)	0,039	0,067	2,63 (0,92 – 7,57)
<b>Herzinsuffizienz NYHA Klasse</b>					
Klasse I oder II	21 (50%)	141 (71%)	n.s.	n.s.	
Klasse III	21 (50%)	59 (29%)	0,0004	n.s.	
<b>Echokardiographische Parameter</b>					
LVEDD, mm	71 ± 9	67 ± 8	0,003	n.s.	
LV-EF, %	24 ± 9	31 ± 10	0,0001	0,0001	1,48* (1,24 – 1,77) 2,20** (1,55-3,15)
<b>12-Ableitungen EKG</b>					
Linksschenkelblock	15 (36%)	56 (28%)	n.s.	n.s.	
NVT (≥3 Schläge)	20 (48%)	70 (35%)	n.s.	n.s.	
<b>Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse</b>					
Pathologischer TA	33 (69%)	119 (60%)	0,036	n.s.	
Pathologische TS	17 (40%)	70 (35%)	n.s.	n.s.	
Pathologische TA und TS	16 (38%)	53 (27%)	0,049	n.s.	
<b>Herzinsuffizienztherapie</b>					
Herzglykoside	36 (86%)	145 (73%)	n.s.	n.s.	
Diuretika	38 (90%)	156 (78%)	n.s.	n.s.	
ACE-Hemmer	37 (88%)	172 (86%)	n.s.	n.s.	
Spironolakton	4 (10%)	14 (7%)	n.s.	n.s.	
β-Blocker, ohne Sotalol	4 (10%)	60 (30%)	n.s.	0,071	0,38 (0,13 – 1,11)
Amiodaron	5 (12%)	8 (4%)	n.s.	n.s.	
d,I-Sotalol	1 (2%)	3 (2%)	n.s.	n.s.	

NVT – Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie; LVEDD- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TA – Turbulenzanfang; TS – Turbulenzsteigung; \*relatives Risiko und 95% Konfidenz-Intervall pro 5% Abnahme der LV-EF; \*\* relatives Risiko und 95% Konfidenz-Intervall pro 10% Abnahme der LV-EF

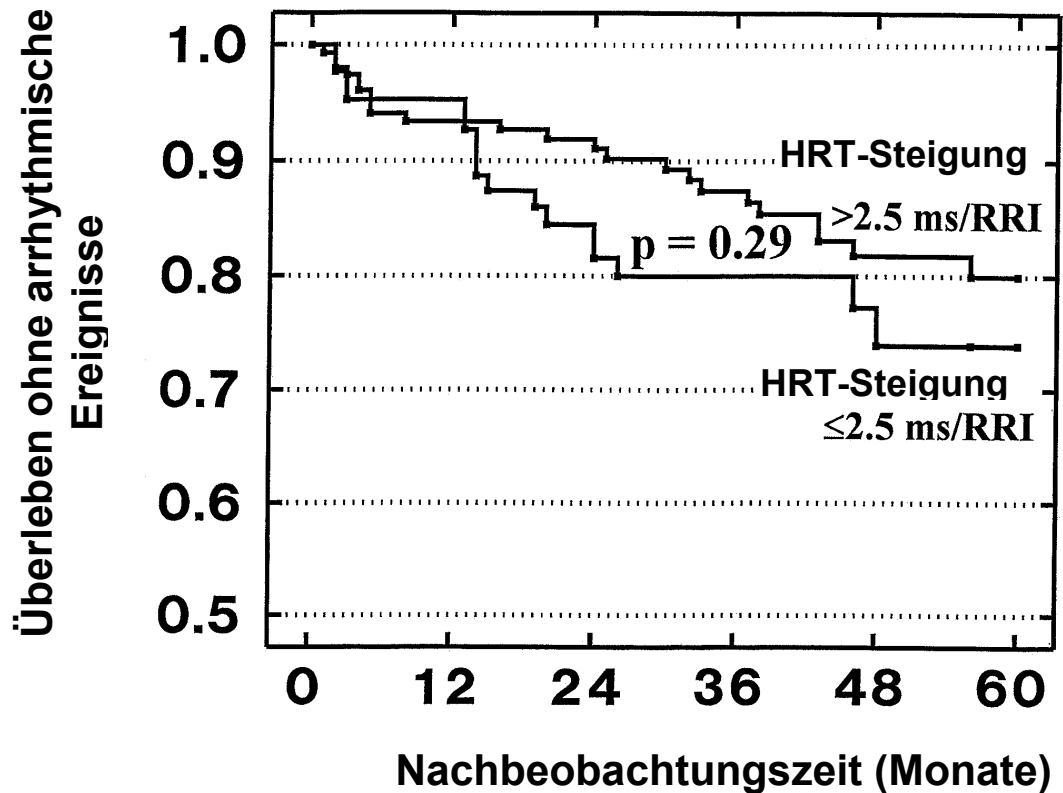
**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben ohne arrhythmische Ereignisse bei Patienten mit DCM mit und ohne abnormalen Turbulenzanfang



**Zahl der Patienten**

TA < 0%:	90	84	69	52	33	6
TA ≥ 0%:	152	126	100	77	55	35

**Abbildung 7: Kaplan-Meier- Kurven für das Überleben ohne arrhythmische Ereignisse bei Patienten mit DCM mit und ohne abnormaler Turbulenzsteigung**



**Zahl der Patienten**

TS > 2,5ms:	155	134	112	86	64	33
TS ≤ 2,5ms:	87	76	57	43	24	8



### **3.2 Herzfrequenz-Turbulenz bei Kontrollpersonen**

Nach der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse wurden die Kontrollpersonen in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1: 43 Personen (39%), bei denen die HRT-Analyse möglich war; und Gruppe 2: 67 Personen (61%), bei denen die HRT-Analyse wegen des VES-Mangels unmöglich war. Die Daten mit Artefakten oder mit Rauschen wurden von der HRT-Analyse ausgeschlossen. Die Probanden aus Gruppe 2 waren signifikant jünger als die Probanden aus Gruppe 1. Es gab keine weiteren Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Geschlechts und der echokardiographischen Parameter. Die Kontrollen aus Gruppe 2 hatten signifikant größere SDNN-Werte im Vergleich zu denjenigen aus Gruppe 1. Die gesamten klinischen Charakteristika sind in der Tabelle 9 dargestellt. Die klinischen Daten der 43 Freiwilligen aus der Gruppe 1 sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefaßt.

Eine Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung  $\leq 2,5$  ms per RR-Intervall wurde bei 2 von 43 Personen (5%) gefunden, wohingegen ein Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang  $\geq 0\%$  bei 8 von 43 (19%) (Tabelle 10) dargestellt wurde. Der Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse ist in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt. Es wurde ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Turbulenzsteigung und dem Alter festgestellt (Abb. 8B). Im Gegensatz dazu wurde kein Zusammenhang zwischen dem Turbulenzanfang und Alter gefunden (Abb. 8A). Außerdem haben weder Turbulenzanfang, noch Turbulenzsteigung signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede gezeigt (Abb. 9, Tabelle 11).

Die Nachbeobachtungszeit begann mit der Langzeit-EKG-Registrierung und betrug  $32 \pm 15$  Monate. Zwei Probanden verstarben während der Nachbeobachtungszeit: in einem Fall an einem Tumor, im anderen Fall an einem Unfall bei einem schweren Gewitter. Während der Nachbeobachtungszeit ist kein Proband aus kardiovaskulären Gründen gestorben.

**Tabelle 9: HRT-Analyse bei 110 gesunden Probanden**

<b>Charakteristikum</b>	<b>Alle gesunden Freiwilligen (n = 110)</b>	<b>HRT-Analyse auswertbar (n=43)</b>	<b>HRT-Analyse nicht auswertbar (n=67)</b>
Alter (Jahre)	45 ± 12	50 ± 10	41 ± 11*
Spannbreite	21 - 71	29 – 71	21 – 67
Männer/Frauen	76/34	27/16	49/18
<b>Echokardiographische Parameter</b>			
LVEDD, mm	50 ± 4	49 ± 4	50 ± 4
LV-EF, %	71 ± 4	70 ± 4	72 ± 4
<b>24-h Langzeit-EKG nach Holter</b>			
Mittelwert aller normalen RR-Intervalle, ms	817 ± 96	822 ± 103	814 ± 99
SDNN, ms	154 ± 44	143 ± 35	161 ± 48*
Couplets VES	6 (5%)	6 (14%)	0 (0%)*
Häufige VES (> 10/ St.)	7 (6%)	7 (16%)	0 (0%)*
Nichtanhaltende VT (≥120 Schläge/Min)	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)
<b>Ergebnisse der Nachbeobachtungszeit</b>			
Nachbeobachtungszeit, Monate	32 ± 15	28 ± 13	34 ± 16
Gesamtmortalität	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Kardialer Tod	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; SDNN – Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle über der Länge der Analyse; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT - Kammertachykardie

**Table 10: Ergebnisse der HRT-Analyse bei 43 herzgesunden Probanden**

	HRT-Steigung $\leq 2,5$ ms pro RR-Intervall	HRT-Steigung $> 2,5$ ms pro RR-Intervall	Anzahl der Probanden
HRT-Anfang $\geq 0\%$	2 (5%)	6 (14%)	8 (19%)
HRT-Anfang $< 0\%$	0 (0%)	35 (81%)	35 (81%)
Anzahl der Probanden	2 (5%)	41 (95%)	43 (100%)

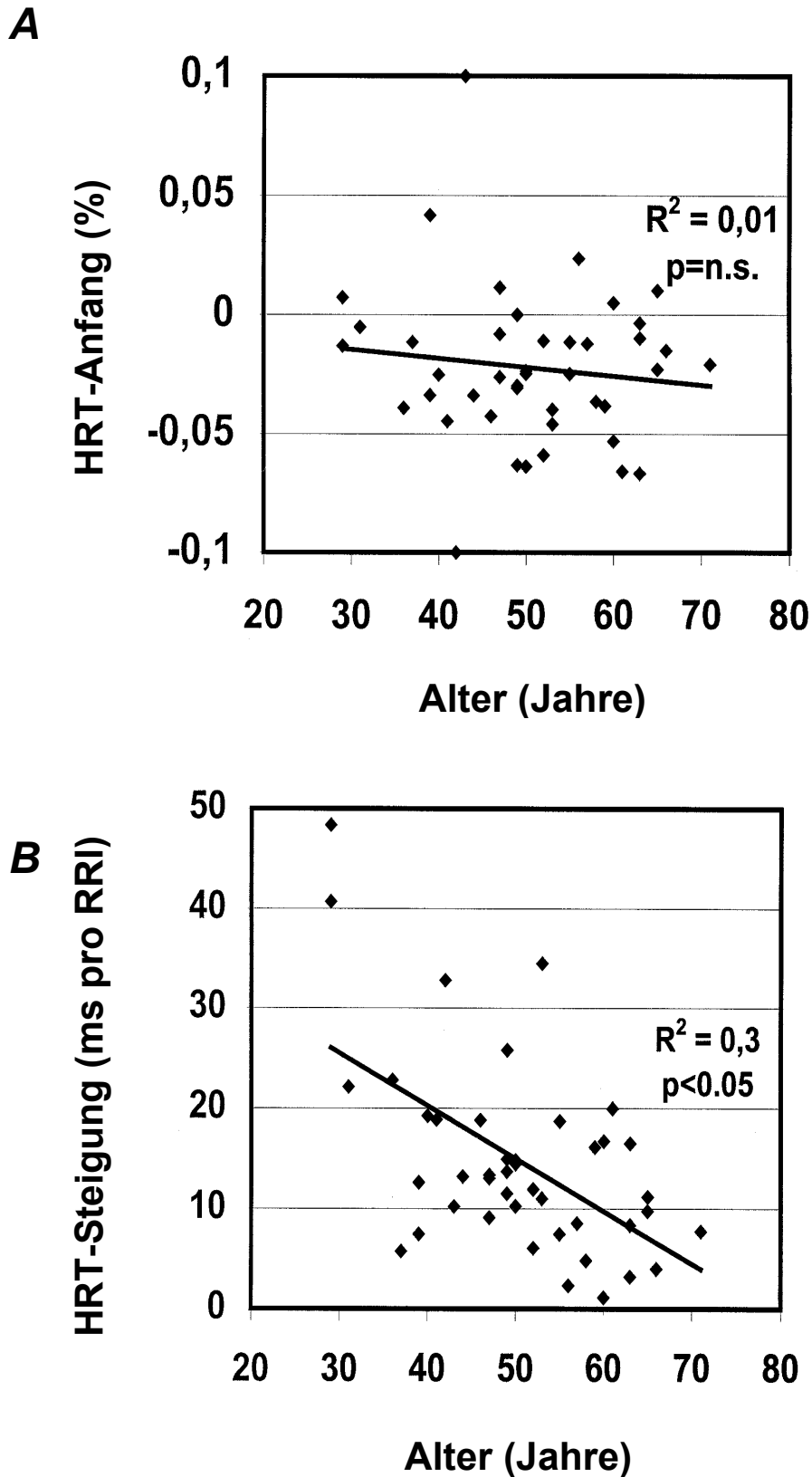
**Tabelle 11: Verhältnis zwischen der HRT-Analyse und den klinischen Charakteristika bei 43 gesunden Probanden**

	<u>HRT-Anfang <math>\geq 0\%</math></u>		<u>HRT-Steigung <math>\leq 2, 5</math> ms pro RR-Intervall</u>	
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Zahl der gesunden Freiwilligen	8 (19%)	35 (81%)	2 (5%)	41 (95%)
Alter (Jahre)	49 $\pm$ 12	51 $\pm$ 10	58 $\pm$ 3	48 $\pm$ 5 *
Geschlecht (Männer/Frauen)	6/2	21/14	1/1	26/15
<b>Echokardiographische Parameter</b>				
LVEDD, mm	48 $\pm$ 3	49 $\pm$ 5	50 $\pm$ 5	49 $\pm$ 4
LV-EF, %	70 $\pm$ 6	70 $\pm$ 4	63 $\pm$ 4	70 $\pm$ 4
<b>24-h-Langzeit-EKG-Untersuchung</b>				
Mittelwert aller normalen RR-Intervalle	829 $\pm$ 96	820 $\pm$ 106	776 $\pm$ 93	824 $\pm$ 104
SDNN	148 $\pm$ 30	142 $\pm$ 36	118 $\pm$ 26	144 $\pm$ 35
Häufige VES (>10/ Stunde)	1 (12%)	6 (17%)	0 (0%)	7(17%)
Couplets VES	1 (12%)	5 (14%)	0 (0%)	6 (15%)
Nichtanhaltende VT	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)
<b>Ergebnisse der Nachbeobachtungszeit</b>				
Nachbeobachtungszeit, Monate	34 $\pm$ 16	27 $\pm$ 13	48 $\pm$ 5	27 $\pm$ 13
Gesamtmortalität	1 (12%)**	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
Kardialer Tod	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; SDNN – Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle über der Länge der Analyse; VES – ventrikuläre Extrasystole; VT – Kammertachykardie \*  $p < 0,05$

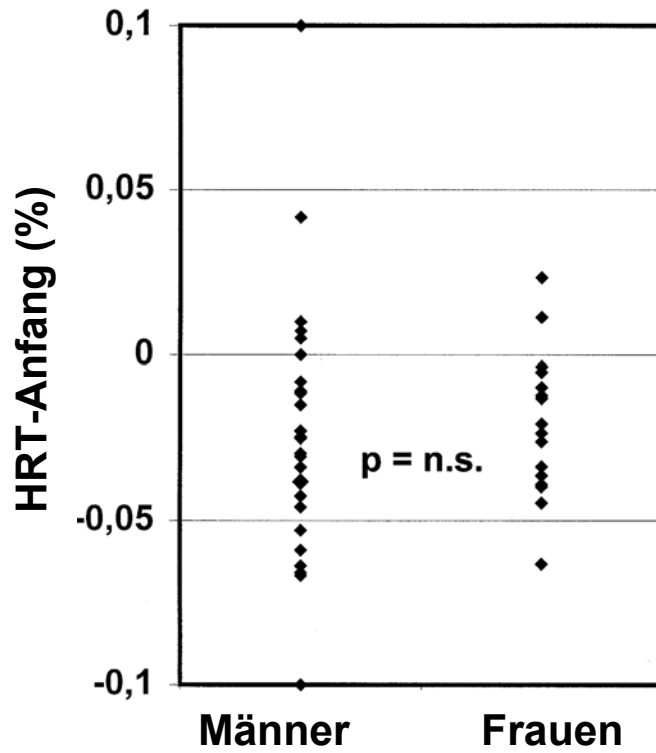
\*\* der Tod wegen des Tumors, den zum ersten Mal in einigen Monaten nach dem Studieneinschluß diagnostiziert wurde.

**Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Alter und HRT- Anfang (A) und HRT-Steigung (B) bei den 43 herzgesunden Kontrollpersonen**

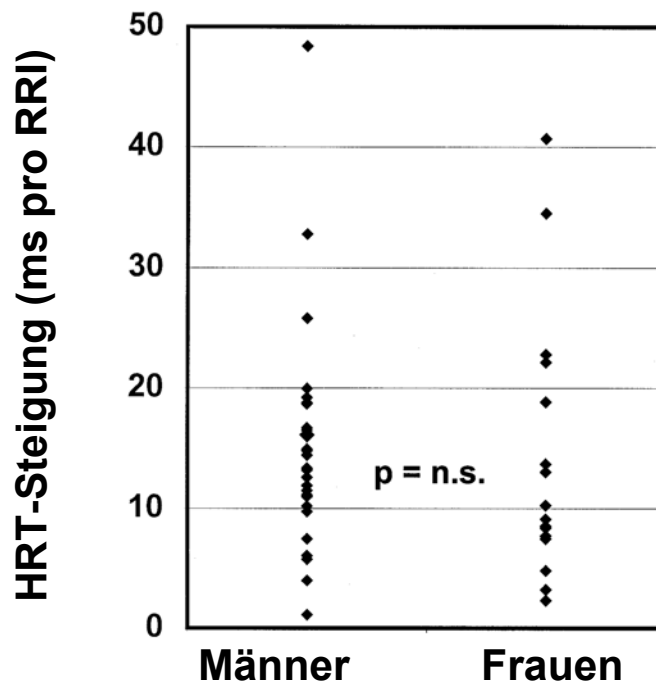


**Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Geschlecht und HRT- Anfang (A) und HRT-Steigung (B)**

**A**



**B**



## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde die klinische Bedeutung der Herzfrequenz-Turbulenz nach ventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG für die Prognose von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Mittels multivariater Cox-Analyse konnten wir zeigen, dass ein pathologischer HRT-Anfang mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist. Demgegenüber waren weder HRT-Anfang noch HRT-Steigung prädiktiv für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen im weiteren Verlauf. Aufgrund früherer Untersuchungen besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass die Prognose bei Patienten mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod durch eine prophylaktische Implantation eines automatischen Kardioverter-Defibrillators verbessert werden kann [5,6,8,9,19]. Die Ergebnisse der MADIT-I und MADIT-II Studien haben gezeigt, dass es bei Patienten nach Myokardinfarkt bereits heute möglich ist, durch die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie mittels programmierter Kammerstimulation Patienten zu identifizieren, bei denen durch eine prophylaktische ICD-Implantation die Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden kann [30,31,45]. Für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind bislang keine Risikoparameter bekannt, die den prospektiv randomisierten Studien zufolge erfolgreich für die prophylaktische Implantation eines implantierbaren Defibrillators verwendet worden wären. Die Herzfrequenz-Turbulenz wurde als ein neuer prognostischer Parameter des Überlebens in der letzten Zeit sehr intensiv untersucht. Die Mehrheit der Studien wurden für die Einschätzung der Bedeutung der HRT bei KHK-Patienten durchgeführt. Bislang wurden ca. 4000 Patienten nach Myokardinfarkt retrospektiv untersucht [11,23,27,39,52,53]. Die prognostische Bedeutung der HRT ist einigen Studien zufolge von den bekannten Risikomeerkmalen unabhängig [39]. Nach den Ergebnissen anderer Studien korreliert die Herzfrequenz-Turbulenz im Gegensatz dazu mit den klassischen Risikofaktoren, wie Alter, LV-EF, einem Herzinfarkt in der Anamnese und Diabetes mellitus [32,52]. Ungelöst ist bisher das Problem der Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [12,15,16,17,20,34,43,46,47].

#### **4.1 Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit DCM**

Bei den untersuchten Patienten mit DCM wurden nach der univariaten Cox-Analyse abnormale HRT-Anfangs-Werte, LV- Auswurffraktion, LV-Enddiastolischer Durchmesser und Herzinsuffizienz NYHA III als Risikoparameter für die Mortalität festgestellt. Bei der multivariaten Cox-Analyse blieb lediglich die LV-Ejektionsfraktion als signifikanter Risikoprädiktor für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen in der Nachbeobachtungszeit übrig. Eine vergleichbare Studie zum Stellenwert der Herzfrequenz-Turbulenz zur Risikostratifizierung der arrhythmischen Ereignisse und des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit DCM ist bislang nicht veröffentlicht worden.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beschrieben einige Autoren die Herzfrequenz-Turbulenz als nützlichen Risikoparameter für den Herztod und das Auftreten maligner Rhythmusstörungen [11,14,23,29,39,52,53]. Schmidt und Mitarbeiter [39] haben zwei unabhängige Populationen der Patienten nach Myokardinfarkt retrospektiv geblindet analysiert: das Patientenkollektiv der Multicenter Post-Infarction Programme (MPIP)-Study und die Placebo-Gruppe des European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) [24,33,37]. In beiden Kollektiven konnten Schmidt et al. in einer multivariaten Analyse zeigen, dass eine abnormale Herzfrequenz-Turbulenz der beste Risikoprädiktor für die Gesamtmortalität ist.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie haben Schmidt et al. den möglichen Nutzen der HRT-Analyse für die Risikostratifizierung des Auftretens maligner Rhythmusstörungen nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit war nur die LV-Ejektionsfraktion als ein Risikofaktor für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen brauchbar. Weder eine abnormale HRT-Steigung, noch ein abnormaler HRT-Anfang waren in der vorliegenden Studie Prädiktoren für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen. Der Grund für die Diskrepanz in der klinischen Bedeutung der Herzfrequenz-Turbulenz zwischen Patienten mit KHK in der Studie von Schmidt et al. und Patienten mit DCM in der vorliegenden Studie ist nicht vollständig geklärt. Auffällig ist im Vergleich bei beiden Studien eine deutlich höhere Prävalenz abnormaler Werte für den HRT-Anfang (63%) und die HRT-Steigung (36%) bei Patienten mit DCM verglichen zu Patienten mit KHK. Da für die HRT-Analyse in der Studie von Schmidt et al. und in der vorliegenden Studie eine identische Methode verwendet wurde, läßt sich diese Diskrepanz nur durch Unterschiede in den untersuchten Patientenpopulationen erklären. Offensichtlich haben Patienten mit einer nichtischämischen Ätiologie der Herzinsuffizienz häufiger abnormale Herzfrequenz-



Turbulenz-Befunde als Patienten mit einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz. Worin diese höhere Prävalenz abnormaler HRT-Befunde bei Patienten mit nichtischämischen Kardiomyopathien pathophysiologisch begründet ist, ist derzeit noch unbekannt und bedarf weiterer Untersuchungen.

Yap und Mitautoren [53] haben die Langzeit-EKGs von EMIAT-Patienten nach dem Zusammenhang zwischen HRT und arrhythmogener Mortalität analysiert und haben gefunden, dass LV-Ejektionsfraktion und HRT-Steigung als Prädiktoren für arrhythmische Ereignisse gelten können. Eine Erklärungsmöglichkeit für den unterschiedlichen Stellenwert der HRT bei Patienten mit DCM und Patienten mit KHK liegt in der unterschiedlichen Pathogenese der Rhythmusstörungen. Während Kammertachykardien bei Patienten nach Myokardinfarkt überwiegend auf einem Reentry-Mechanismus im Randbereich des alten Infarktes beruhen, kommt es bei Patienten mit DCM häufig zu polymorphen Kammertachykardien infolge getriggelter Aktivität und abnormaler Automatie des diffus mit interstitieller Fibrose durchsetzten Myokards.

In einer weiteren Studie haben Ghuran und Mitarbeiter [14] die Daten der großen ATRAMI Studie (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction [27]) hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der HRT analysiert. Sie konnten bei Patienten nach Myokardinfarkt aufgrund der multivariaten Cox-Analyse zeigen, dass die LV-Ejektionsfraktion und die Kombination eines abnormalen HRT-Anfangs mit einer abnormalen HRT-Steigung unabhängige Prädiktoren für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen darstellten. Bei Postinfarkt-Patienten mit abnormalem HRT-Anfang in Kombination mit einer abnormalen HRT-Steigung betrug das relative Risiko für eine spätere lebensbedrohliche Rhythmusstörung 4,1 (95% KI: 1,7 – 9,8). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ghuran und Mitarbeitern in der ATRAMI-Studie haben wir im untersuchten Patientenkollektiv mit DCM keinen klinischen Nutzen der HRT-Analyse für die Vorhersage lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen finden können. Wie bereits oben erwähnt, könnte die Diskrepanz zwischen den beiden Studien durch die unterschiedliche Ätiologie der Herzinsuffizienz mit KHK in der ATRAMI-Studie und dilatativer Kardiomyopathie in der vorliegenden Studie teilweise erklärt werden. Außerdem war die durchschnittliche LV-Ejektionsfraktion bei den ATRAMI-Patienten mit  $49 \pm 12\%$  deutlich höher als die LV-Ejektionsfraktion in der vorliegenden Studie, die im Durchschnitt bei  $30 \pm 10\%$  lag.

Davies et al. [11] haben die HRT bei 45 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie analysiert. Bei 30 Patienten lag eine KHK vor, 13 Patienten

hatten eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie und die verbleibenden 2 Patienten hatten ein Mitralvitium als Ursachen der Herzinsuffizienz. Die Autoren haben nur die HRT-Steigung als einen prognostischen Parameter beurteilt, und haben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Herzinsuffizienz und der HRT-Steigung gefunden. Davies et al. berichteten, dass die Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eine effektive Methode für die Beurteilung der Baroreflexsensitivität sei. Die Autoren haben jedoch die HRT als einen aussagekräftigen Parameter zur Prognoseabschätzung für diese Patientenpopulation nicht beurteilt.

In einer weiteren Studie haben Barthel et al. [1] bei Patienten mit KHK die HRT-Steigung mit der LV-Ejektionsfraktion kombiniert und diesen Parameter Risiko Score genannt. Nach den Ergebnissen ihrer Studie war die Assoziation des Risiko Score mit der Mortalität hochsignifikant ( $p=0,0001$ ). Der minimale pathologische Wert dieses Parameters entspricht dabei einer LV-Ejektionsfraktion von 25% in Kombination mit einer abnormalen HRT-Steigung.

## **4.2 Herzfrequenz-Turbulenz bei gesunden Probanden**

Diese Studie zeigte abnormale Ergebnisse für die HRT-Steigung bei 5% der untersuchten herzgesunden Probanden und für den HRT-Anfang bei 19% der untersuchten herzgesunden Probanden unter Verwendung der von Schmidt et al. [39] publizierten Kriterien für die Definition abnormaler Werte. Die Tatsache, dass in der Nachbeobachtungszeit keiner der herzgesunden Probanden ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hat, belegt, dass zumindest für den Zeitraum der Nachbeobachtung die abnormalen Herzfrequenz-Turbulenz-Befunde im Sinne der Risikostratifikation falsch positive Befunde darstellten. Für den HRT-Anfang liegt die Prävalenz falsch positiver Befunde bei herzgesunden Kontrollen bei 19%. Diese hohe Prävalenz falsch positiver Ergebnisse bei herzgesunden Probanden bestätigt erneut die Wichtigkeit, bei potentiellen Risikofaktoren herzgesunde Kontrollkollektive mitzuuntersuchen. Bei potentiellen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod würde die Implantation automatischer Defibrillatoren mit Kosten in Höhe von circa 30 000 Euro pro Patient diskutiert. Bei einer Prävalenz von 19% falsch positiver Befunde für die derzeitige Definition eines pathologischen HRT-Anfanges kann auf weitere Studien verzichtet werden, da diese Häufigkeit falsch positiver Befunde inakzeptabel hoch ist.

In der Literatur gibt es nur eine weitere Studie, die die Häufigkeit abnormaler HRT-Werte bei gesunden Probanden retrospektiv untersucht hat. Schwab und Mitautoren [41] fanden abnormale Werte für die HRT-Steigung bei 4% der Kontrollpersonen und abnormale Werte für den HRT-Anfang bei 24% der Kontrollpersonen. Diese Befunde bestätigen im wesentlichen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Im Gegensatz zur vorausgegangenen Studie von Schwab wurde in der vorliegenden Arbeit eine signifikante umgekehrte Abhängigkeit der HRT-Steigung vom Alter gefunden. Im Gegensatz zu unserer Studie haben Schwab und Mitarbeiter jedoch keine Nachbeobachtung ihrer Kontrollpersonen durchgeführt. Deshalb bleibt es unklar, ob es sich bei den abnormalen HRT-Befunden in der Untersuchung von Schwab und Mitarbeitern tatsächlich um falsch positive Ergebnisse der HRT handelt oder nicht.

Die niedrige Häufigkeit der falsch positiven Werte der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse kann als eine Voraussetzung für die großen interventionellen Studien über die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gelten.

Das Hauptergebnis dieses Studienteils zeigt, dass die Prävalenz falsch positiver Werte der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse bei den gesunden Kontrollpersonen von 5% auf 19% ansteigt, wenn Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang  $\geq 0\%$  statt Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung  $\leq 2,5$  ms per RR-Intervall verwendet wird, um die pathologischen Werte der Herzfrequenz-Turbulenz zu definieren.

### **4.3 Limitationen der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse**

Abschließend muß in dieser Diskussion darauf hingewiesen werden, dass die Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse mehrere bedeutsame Limitationen aufweist. Die erste Limitation besteht darin, dass die HRT-Analyse nur bei Patienten mit Sinusrhythmus und genügend ventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG durchführbar ist. Umgekehrt heißt dies, dass eine HRT-Analyse bei Patienten ohne Extrasystolen sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern grundsätzlich nicht möglich ist. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, bei denen eine prophylaktische Defibrillatorimplantation diskutiert wird, findet sich immerhin bei bis zu 40% der Patienten Vorhofflimmern im Langzeit-EKG. Somit ist die HRT-Analyse bei vielen Patienten, bei denen man das Risiko für einen plötzlichen Herztod besser quantifizieren möchte, ungeeignet. Die Messungen der HRT ist durch Artefakte (z.B. Fehldeutung der T-Welle als R-Zacke) sensibel für falsch positive Befunde. Durch die Verwendung von nicht vorzeitigen oder interponierten Extrasystolen ist die Herzfrequenz-Turbulenz sensibel für falsch negative Ergebnisse. Daher sollten nur Extrasystolen berücksichtigt werden, die von Sinusintervallen umgeben werden, deren Pause kompensatorisch ist. Bauer et al. [4] haben den Einfluß von Herzfrequenz und Kopplungsintervall auf die HRT untersucht und festgestellt, dass die HRT am ausgeprägtesten bei langsamen Herzfrequenzen und kurzem Kopplungsintervall ist. Darüber hinaus ist die Methode der HRT-Analyse weltweit bislang nicht standardisiert was den Mindestdauer der Langzeit-EKG-Registrierung anbetrifft und was die Art der zuverwendenden Filtern für Artefakte anbetrifft. Außerdem bleibt es bislang ungeklärt, inwieweit die Anzahl der analysierten VES die Aussagekraft der HRT beeinflusst. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie von Bauer et al. [3] wurde gezeigt, dass sich bei der Berechnung der Turbulenzsteigung die optimale Kombination aus Sensitivität, Spezifität und positivem prädiktivem Wert bei 15 VES findet. Schließlich gibt es bislang nur für Patienten nach Myokardinfarkt validierte abnormale Befunde für den HRT-Anfang und die HRT-Steigung. Ob diese für KHK-Patienten definierten Grenzwerte auch für andere Patienten, wie zum Beispiel, Patienten mit DCM und Patienten mit Vitien oder hypertensiver Herzerkrankung zutreffen, ist völlig ungeklärt. Die hohe Prävalenz von 19% falsch positiver Befunde für den HRT-Anfang bei den untersuchten herzgesunden Kontrollen in der vorliegenden Studie weist darauf hin, dass für verschiedene Patientenkollektive offensichtlich unterschiedliche Grenzwerte für HRT-Befunde definiert werden müssen.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde die klinische Bedeutung der Herzfrequenz-Turbulenz nach ventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG für die Prognose von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht.

Mittels multivariater Cox-Analyse konnten wir zeigen, dass ein pathologischer Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist. Demgegenüber waren weder Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang noch Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung prädiktiv für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen im weiteren Verlauf. Die Analyse der Herzfrequenz-Turbulenz im Langzeit-EKG bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist daher kein geeigneter Risikoparameter zur Identifikation von Patienten, die von einer prophylaktischen Defibrillatorimplantation zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes profitieren könnten.

Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung war die Beobachtung, dass sich unter Verwendung der in der Literatur publizierten Grenzwerte abnormale Ergebnisse für die Herzfrequenz-Turbulenz-Steigung bei 5% der zusätzlich untersuchten 110 herzgesunden Kontrollpersonen fanden. Dagegen wurden bei 19% der herzgesunden Probanden abnormale Werte für den Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang gefunden. Die Prävalenz von 19% falsch positiver Befunde für den Herzfrequenz-Turbulenz-Anfang bei herzgesunden Personen ist inakzeptabel hoch.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf die Bedeutung der Untersuchung herzgesunder Kontrollpersonen bei der Einführung neuer potentieller Risikoparameter für den plötzlichen Herztod wie die Herzfrequenz-Turbulenz hin.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Barthel P, Ulm K, Rolnitzky R, Schneider R, Bauer A, Bigger T, Schmidt G: Statistisches Modell zur Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von linksventrikulärer Auswurffraktion und des Heart-Rate. Z Kardiol 2002; 91: I/19 V49 (Abstr).
2. Barthel P, Malik M, Schneider R, Schmidt G: Heart rate turbulence in patients on and off  $\beta$ -blockers. Circulation 2000; 102 (Suppl): II-684; 3308 (Abstr).
3. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G: Heart Rate Turbulence Slope: Positiver prädiktiver Wert, Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der Anzahl verwendeter VES. Z Kardiol 2002; 91:I/19 V50 (Abstr).
4. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G: Einfluss von Herzfrequenz und Kopplungsintervall auf die Heart Rate Turbulence. Z Kardiol 2002; 91: I/280 P 1156 (Abstr.).
5. Bigger JT: For the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-1575.
6. Bigger JT, Whang W, Rottman JN, Kleiger R, Gottlieb Ch, Namerow P, Steinmen R, Estes M: Mechanisms of death in the CABG Patch Trial. A randomised trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1999; 99: 1416-1421.
7. Borggrefe M, Block M, Breithard G. Identification and management of the high risk patients with dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1994; 72 (Suppl) S42- S 45.
8. Buxton AE, Lee KL, Fischer J, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G: A randomised study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1882-1890.

9. Cappato R: Secondary Prevention of Sudden Death: The Dutch Study, the Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 83: 68D – 73D.
10. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M: Predictive power of increased heart rate versus left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270-276.
11. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ: Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 737-742.
12. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F: Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1451-1457.
13. Doehlemann C, Murawski P, Theissen K, Haider M, Foerster C, Poepl SJ: Ventrikulofasische Sinusarrhythmie bei ventrikulaerer Extrasystolie. *Z Kardiol* 1979; 68: 557-565.
14. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M: Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 184-190.
15. Grimm W, Hoffmann J, Müller H-H, Maisch B: Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002; 38: 780 – 87.
16. Grimm W, Glaveris Ch, Hoffmann J, Menz V, Müller H-H, Hufnagel G, Maisch B: Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on



echocardiography, 12-lead electrocardiogram, signal-averaged electrocardiogram, and 24-h Holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000; 140: 43-51.

17. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Müller H-H, Maisch B: Prediction of major arrhythmic events and sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy – The Marburg Cardiomyopathy Study design and description of baseline characteristics. *Herz* 2000; 3: 189-199.
18. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Maisch B: Relation between microvolt level T-wave alternans and other potential noninvasive predictors of arrhythmic risk in the Marburg Cardiomyopathy Study. *PACE* 2000; 23 (Pt. II): 1960-1964.
19. Grimm W: Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod bei Postinfarktpatienten und bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 10): X/11 –X/20.
20. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Mey N, Born S, Maisch B: Non-invasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: design and first results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *PACE* 1998; 21 (Pt. II): 2551-2556.
21. Guettler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, Erdogan A, Carlsson J, Neuzner J, Pitschner HF: Effect of vagus blockade with atropine on heart-rate turbulence. *PACE* 2001; 24 (Part II): 625 (Abstr.)
22. Guzik P, Schmidt G: A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev* 2002 Sep;6(3):256-261.
23. Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg Chr, Löwel H, Holmer S: Assoziation der Heart-Rate Turbulence mit klassischen Parametern der Risikostratifikation bei Herzinfarktpatienten. *Z Kardiol* 2002; 91: I/19 V 48.
24. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.

25. Klingenheben T, Neuberger T, Schmidt G, Barthel P, Schneider R, Hohnloser S: Herzfrequenz-Turbulenz und Herzfrequenzvariabilität: zwei identische Parameter des autonomen Tonus? *Z Kardiol* 2002; 91: I/280, P 1158 (Abstr).
26. Klingenheben T, Credner S, Li Y-G, Bender B, Hohnloser SH: Mikrovolt-T-Wellen-Alternans – ein neuer Marker zur nichtinvasiven Risikostratifikation. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 3): III/57 – III/61.
27. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara AD, Schwartz PJ: 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* 1998; 351: 478-484.
28. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK: Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 May; 13(5): 427-431.
29. Morley-Davies A, Darigie HJ, Cobbe SM, Schneider R, Schmidt G: Heart rate turbulence: A novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl.) 408 (Abstr).
30. Moss A, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews M: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *N Engl J Med* 2002; 246: 877 – 883.
31. Moss A.J, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saska S, Waldo AL, Wilber DJ, Brown MW: Improvement survival with an imlantanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.

32. Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A: Blunted arterial baroreflex causes «pathological» heart rate turbulence. *Am J Physiol* 2002; 279: R1171 – R1175.
33. Multicenter Postinfarctions Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336.
34. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristifani R, Reale A: Prediction of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 138 – 140.
35. Schanwell CM, Schoebel FC, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Prognostische Relevanz linksventrikulärer diastolischer Funktionparametr bei dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2001; 90: 269-279.
36. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I: For the American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two – Dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989; 2: 358-367.
37. Schmidt G, Barthel P, Schneider R, Schomig A, Camm J, Malik M: EMIAT Substudy: prediction of the efficacy of amiodarone by heart rate turbulence *J Am Coll Card* 2001; 37 (Suppl A): 865-1 (Abstr).
38. Schmidt C: Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod – Medikamentöse und nicht medikamentöse therapeutische Möglichkeiten aus der Sicht des Rhythmologen. *Z Kardiol* 2000; 89: Suppl 7: VII/55 – VII/59.
39. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schömig A: Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396.
40. Schmidt G, Morfill GE, Barthel P, Hadamitzky M, Kreuzberg H, Demmel V, Schneider R, Ulm K, Schomig A: Variability of ventricular premature complexes and mortality risk. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 976-980.

41. Schwab J, Coch M, Veit G, Eichner G, Waldecker B: Post-extrasystolic heart rate turbulence in healthy subjects: influence of gender and basic heart rate. *Circulation* 2001; 104: II490-1 (Abstr).
42. Skanes AC, Tang ASL: Ventriculophasic modulation of atrioventricular nodal conduction in humans. *Circulation* 1998; 349: 667-674.
43. Tamburro P, Wilber D: Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1035-1045.
44. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
45. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576 – 1583.
46. Turitto G., Ahuja RK, Caref EB, El-Sherif N: Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-average electrocardiogram. *Am J Coll Cardiol* 1994; 24: 1523-1528.
47. Voss A, Baier V, Schumann A, Hasart A, Reisperger F, Scirdewan A, Osterziel K-J, Lader U: Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol* 2002; 538: 271 – 278.
48. Voss A, Baier V, Hopfe J, Schirdewan A, Leder U: Heart rate and blood pressure turbulence – marker of the baroreflex sensitivity or consequence of postextrasystolic potentiation and pulsus alternans? *Am J Cardiol* 2002; 89: 110-111.

49. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME: Effects of the ventricular premature stimulus coupling interval on the blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002; 106: 325 – 330.
50. Welch WJ, Smith ML, Rea RF, Bauernfeind RA, Eckberg DL: Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 69 – 75.
51. Wichterle D, Melenovsky V, Malik M: Mechanisms involved in heart rate turbulence. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6(3): 262-266.
52. Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M: Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular ectopics in patients after acute myocardial infarction – EMIAT Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl. A) 113A (Abstr).
53. Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M: Novel heart rate turbulence predicts arrhythmic mortality in postmyocardial infarction patients with left ventricular dysfunction – EMIAT Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl. A) 110A (Abstr).

## 7. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name, Vorname: Sharkova, Yulia  
 Geburtsdatum: 08.11.1974  
 Geburtsort: Moskau (Russland)  
 Anschrift: Fuchspaß 36, 35039 Marburg  
 Telefon (mobil) 0177/ 70 80 820; (fest) 06421/ 88 98 57  
 Email-Adresse juliasharkova@yahoo.com

### Schulausbildung:

1981 – 1991 allgemeinbildende Oberschule Nr. 16 (Abitur 1,2)  
 1982 – 1990 Zentrale Musikschule für Kinder, Moskau (Diplom mit Auszeichnung)

### Berufsausbildung:

1991 – 1993 Tätigkeit als Krankenpflegerin an der Intensivstation des Forschungszentrums für Chirurgie, Moskau  
 1993 – 1999 Studium an der Moskauer Medizinischen Setschenow-Akademie, Abschluss: Diplom mit dem Prädikat „Mit Auszeichnung“ (Durchschnittsnote 1,0, Goldene Medaille)  
 Sept. 1998 – März 1999 Austauschstudium im Fachbereich „Medizin“ der Philipps-Universität Marburg.  
 1999 – 2001 Praktische Jahre an der Klinik für Hospitaltherapie der Setchenow-Akademie, Moskau. Abschluss: Ärztliche Prüfung, bestanden 1,0  
 Okt. 2001 – z.Z. Promotion im Fachbereich Medizin an der Philipps-Universität Marburg

Kongresse, Seminare, öffentliche Tätigkeiten

- 1.-3. Oktober 1998 Teilnahme am deutschen Kongress für Schlafforschung und Schlafmedizin. Marburg, Deutschland.
- 11.-15. Oktober 1999 Teilnahme an der Konferenz der Studenten und jungen Wissenschaftler Vitebsk, Weißrussland 1. Preis
- 19.-25. Januar 2000 Teilnahme an der Schule junger Wissenschaftler. Moskau, Russland. Medaille der Russischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften.
- März – Dezember 2000 Teilnahme an der Organisation „The Open Russian competition for the best scientific student work in medical sciences –2001“
- März – Oktober 2001 Teilnahme an der Organisation „The Open Russian competition for the best scientific student work in medical sciences –2002“

Sprachkenntnisse:

Russisch (Muttersprache)

Deutsch (sehr gut)

Englisch (gut)

Spanisch (Grundkenntnisse)

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfram Grimm nicht nur für die Überlassung dieses Themas, sondern auch für die konstruktive und kritische Prüfung verschiedener Teile und die zahlreichen und wertvollen Hinweise. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Maisch für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit in seiner Abteilung anzufertigen. Nicht zu vergessen ist die unentbehrliche MTA Frau Bettina Kohl, der ich ebenfalls herzlich danken möchte. Schließlich möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Abteilung für Kardiologie für Ihre Unterstützung bedanken.



Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Die Bedeutung der Herzfrequenz-Turbulenz als Risikoparameter für arrhythmische Ereignisse und den plötzlichen Herztod bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie“ im Zentrum für Innere Medizin unter Leitung von Prof. Dr. med. B. Maisch mit Unterstützung durch PD. Dr. med. W. Grimm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischem Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

1. Grimm W, Schmidt G, Sharkova J, Maisch B: Prognostic significance of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2002; 3 (Suppl.): A 153 (Abstract)
2. Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B: Heart-rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2003 (Originalarbeit, im Druck).

Marburg, den 15.01.2003