

# Veränderung der Herzfrequenz nach ventrikulärer Extrasystole

– eine prospektive Studie bei herzgesunden Probanden –

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Gudrun Veit geb. Birk  
aus Marburg

Gießen 2005



Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik I  
Abteilung Kardiologie  
Leiter: Prof. Dr. Tillmanns  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Waldecker
  2. Gutachter: Prof. Dr. Schranz
- Tag der Disputation: 17. Februar 2005

---

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Grundlagen.....	8
1.2 Klinische Fragestellung.....	9
1.2.1 Risikostratifikation.....	9
1.2.2 Parameter zur Risikostratifikation.....	9
1.3 Herzfrequenz­turbulenz.....	10
1.3.1 Pathophysiologische Mechanismen.....	10
1.3.2 Historische Entwicklung.....	11
1.4 Untersuchte Fragestellung.....	13
2 Design der Studie „Herzfrequenz­turbulenz“.....	16
3 Methoden.....	18
3.1 Probandeneinschlusskriterien.....	18
3.2 Geräte.....	19
3.3 Slope – Berechnung.....	20
3.4 Onset – Berechnung.....	21
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Ergebnisse HRT Onset.....	24
4.2 Ergebnisse HRT Slope.....	26
5 Diskussion.....	29
5.1 Ziel dieser Studie.....	29

---

5.2	Vergleich der Werte mit vorangegangenen Studien .....	29
5.2.1	Ergebnisse bei Postinfarktpatienten .....	29
5.2.2	Ergebnisse bei Patienten mit kongestiver Herzkrankheit.....	30
5.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	31
5.4	Grenzen zwischen Gesund und Krank .....	32
6	Zusammenfassung und Ausblick .....	34
	Summary and Outlook .....	35
7	Literaturverzeichnis.....	36
	Lebenslauf.....	40
	Danksagung.....	41

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiele für die HRT .....	14
Abbildung 2: Beispiel für eine Darstellung der Regressionsgeraden über den RR-Intervallen bei der Berechnung des HRT-Slope .....	20
Abbildung 3: Berechnung des HRT-Onset Wertes .....	21
Abbildung 4: Onset-Werte versus mittlere Zykluslänge vor der VES (basiert auf 50 Schläge vor VES).....	24
Abbildung 5: Onset-Werte versus mittlere Zykluslänge vor der VES mit Vergleich von Männern zu Frauen (basiert auf 50 Schläge vor VES).....	25
Abbildung 6: Verteilung der Onset-Werte .....	26
Abbildung 7: Turbulenz-Slope versus mittlere Zykluslänge vor der VES mit Vergleich von Männern zu Frauen (basiert auf 50 Schlägen vor VES).....	27
Abbildung 8: Verteilung der Slope-Werte .....	28

---

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistische Korrelation von gängigen Risikoparametern mit der Mortalität (Schmidt, Malik et al. 1999).....	15
Tabelle 2: Basisdaten .....	23
Tabelle 3: HRT-Onset .....	25
Tabelle 4: HRT-Slope .....	27

---

# 1 Einleitung

## *1.1 Grundlagen*

In den westlichen Industriestaaten stehen Herzkreislauferkrankungen an der Spitze der Todesursachenstatistiken (Zehender, Faber et al. 1994; Wiesbaden 1996; Bundesamt 1997; Murda`h, McKenna et al. 1997). Der plötzliche Herztod (SCD; Sudden Cardiac Death) ist für 50% der kardialen Mortalität verantwortlich und stellt die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Seine Inzidenz liegt bei 0,1-0,2 %, was heißt, dass in Deutschland jährlich 100.000 Menschen am plötzlichen Herztod versterben (Zipes and Wellens 1998). Der plötzliche Herztod bedeutet den unerwarteten natürlichen Tod durch eine kardiale Ursache, eingetreten innerhalb einer kurzen Zeitspanne, in der Regel eine Stunde nach einsetzen der Symptome, bei einer Person ohne vorher stattgehabte fatale Ereignisse (Zipes and Wellens 1998).

In den meisten Fällen führen ventrikuläre Tachyarrhythmien zu diesem letalen Ereignis (Lüderitz 1997; Lüderitz 2002). Vorausgehende Symptome äußern sich in Form von Angina pectoris, Palpitationen oder Dyspnoe. Die schon erwähnten ventrikulären Tachyarrhythmien, die über viele Stunden anhalten können, degenerieren häufig in Kammerflimmern, welches ohne Reanimationsmaßnahmen und Defibrillation zum Tod führt. Solche ventrikulären Tachykardien sind vorwiegend Ausdruck einer strukturellen Herzerkrankung. Männliches Geschlecht, hohes Alter, ein stattgehabtes Ereignis und die Behandlung mit Antiarrhythmika bedeuten ein erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben. Laut der Untersuchung der Framingham-Studie tritt der plötzliche Herztod bei fünfzig Prozent der Männer und vierundsechzig Prozent der Frauen als unerwartete Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung (KHK) auf (Kannel and Schatzki 1985; Lowel, Lewis et al. 1988; Lowel, Lewis et al. 1995). Bei jüngeren Menschen mit Lebensalter unter 35 Jahren stellt die hypertrophe Kardiomyopathie die häufigste ursächliche Erkrankung dar. Seltener sind eine idiopathische linksventrikuläre Hypertrophie sowie Koronaranomalien für den plötzlichen Herztod mitverantwortlich (Maron, Epstein et al. 1989). Letztendlich wird das Zusammenspiel verschiedener Einfluss nehmender Faktoren, zu denen anatomische und funktionelle Ursachen sowie vorübergehende Ereignisse, wie zum Beispiel Elektrolytänderungen, Ischämien oder Stress gehören, für das endgültige Eintreten des plötzlichen Herztods verantwortlich gemacht. Aus diesem Grund ist sehr schwierig, die



---

Patienten zu Lebzeiten als Risikoträger für den plötzlichen Herztod zu identifizieren (Zipes and Wellens 1998).

## ***1.2 Klinische Fragestellung***

### **1.2.1 Risikostratifikation**

Wie bereits unter den Grundlagen beschrieben, stellt der plötzliche Herztod die Haupttodesursache bei kardiovaskulären Erkrankungen dar. Problematisch ist bis heute die Tatsache, dass nur den Patienten präventive Maßnahmen zugesichert werden, die bereits ein arrhythmisches Ereignis hatten (Sekundärprävention). Dazu zählen das Auftreten von dokumentierten, nicht anhaltenden und anhaltenden ventrikulären Tachykardien, das Auftreten von Synkopen mit kardialen Ursprung oder bereits stattgehabten Herzstillstand. Bei dieser Patientengruppe wird davon ausgegangen, dass ein erhöhtes Rezidivrisiko für ventrikuläre Arrhythmien und somit auch für den plötzlichen Herztod besteht. Therapeutisch wird im Falle des Auftretens der zuvor beschriebenen problematischen Ereignisse entweder ein implantierbarer Defibrillator eingesetzt oder eine medikamentöse Behandlung angestrebt. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Ausschaltung des arrhythmieauslösenden Areals durch eine Hochfrequenzablation mittels Herzkatheter.

Da die Gruppe der Patienten, die bereits durch arrhythmische Ereignisse auffällig geworden sind, wahrscheinlich nur ein kleiner Teil der durch plötzlichen Herztod gefährdeten Personen ist, besteht der Bedarf für die Entwicklung neuer Verfahren zur Identifikation anderer prädisponierter Patientenkollektive.

### **1.2.2 Parameter zur Risikostratifikation**

Zur Prädiktion des plötzlichen Herztodes stellen invasive und nicht-invasive Risikostratifikatoren einen integralen Bestandteil der Untersuchungen dar. Mit deren Hilfe wird entschieden, von welcher Therapieform der Patient am meisten profitieren kann.

Ein wichtiger Parameter der nicht invasiven Risikostratifikation ist die Quantifizierung der linksventrikulären Pumpfunktion (EF). Bei stattgehabtem Myokardinfarkt und Vorliegen einer reduzierten EF unter dreißig Prozent konnte die Überlegenheit des implantierten Cardioverter/Defibrillators (ICD) gegenüber der konventionellen Therapie aufgezeigt werden

(Moss, Zareba et al. 2002). Sowohl mit dem Ruhe- als auch mit dem Holter-EKG lassen sich ventrikuläre Tachykardien dokumentieren. Außerdem besteht die Möglichkeit, aus dem Ruhe-EKG die QT-Zeit und die T-Wellen Morphologie sowie das T-Wellen-Residuum zu eruieren (Lewalter, Englisch et al. 1998). Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung sind besonders gefährdet, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Bei diesen Menschen spielt die Veränderung der QT-Zeit eine wichtige Rolle (Priori, Schwartz et al. 2003). Mit Hilfe des T-Wellen-Residuums kann die Heterogenität der ventrikulären Repolarisation beschrieben werden. Es konnte als unabhängiger Risikofaktor zur Vorhersage der Gesamtmortalität bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung aufgezeigt werden (Zabel, Malik et al. 2002). Die T-Wellen-Morphologie ist geeignet, die Gesamtmortalität von Patienten nach akutem Myokardinfarkt vorherzusagen (Zabel, Acar et al. 2000). Ein weiteres Messverfahren ist die Analyse der T-Wellen-Alternation, die in der Lage ist, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen nachzuweisen (Adam, Akselrod et al. 1981; Adam, Smith et al. 1984; Smith, Clancy et al. 1988; Hashimoto and Nakashima 1991).

Wichtige Informationen zur Risikostratifikation liefert auch die Quantifizierung des kardialen Tonus- und Balanceänderungen von Sympatho- und Parasympathotonus. Es wird vermutet, dass das Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, mit einem erhöhten Sympathotonus steigt, da dieser mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Tachykardien einhergeht. Zu den Untersuchungsmethoden, die diese komplexen neurohumoralen Funktionen widerspiegeln können, gehören die Herzfrequenzvariabilität, die Baroreflexsensitivität und die Herzfrequenz-turbulenz (Schmidt, Malik et al. 1999; La Rovere 2000; La Rovere, Pinna et al. 2001).

### ***1.3 Herzfrequenz-turbulenz***

#### **1.3.1 Pathophysiologische Mechanismen**

Abnormalitäten im autonomen Nervensystem scheinen für das Auftreten des plötzlichen Herztods mitverantwortlich zu sein. Die meisten Daten weisen darauf hin, dass der vagale Tonus das Auftreten von ventrikulären Tachykardien vermindert (Schwartz and Zipes 2000).

Das genaue Verständnis des Mechanismus der Herzfrequenz-turbulenz könnte eine Erklärung dafür liefern, dass sie so einen potenten Risikoschätzer darstellt. Man vermutet, dass die Herzfrequenz-turbulenz hauptsächlich durch den vorübergehenden Verlust des vagalen Tonus

in Reaktion auf den fehlenden Baroreflexstimulus nach einer ventrikulären Extrasystole getriggert wird. Es konnte der Verlust der Herzfrequenz-turbulenz nach Atropin und kombinierter autonomer Blockade aufgezeigt werden. Folglich kann man annehmen, dass der Verlust der Herzfrequenz-turbulenz den Verlust des vagalen Schutzes gegen lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien widerspiegelt (Lin, Lai et al. 2002; Marine, Watanabe et al. 2002; Wichterle, Melenovsky et al. 2002).

### **1.3.2 Historische Entwicklung**

Das Auftreten von Turbulenzen der Herzfrequenz nach einer ventrikulären Extrasystole (VES) wurde erstmals 1979 von Döhlemann beschrieben (Döhlemann, Murawski et al. 1979). Er untersuchte Kinder, indem er die atriale Innervation sowohl ösophageal als auch über die Standardmethode ableitete. In dieser Untersuchung fiel auf, dass zwischen den gemessenen RR-Intervallen, die nach vorzeitig einfallender atrialer Innervation abliefen, Alternationen auftraten. Die RR-Abstände nach einer VES verkürzten sich zunächst, um nach einigen Schlägen wieder auf die vor der VES bestehenden Länge abzufallen. Er nannte seine Beobachtung „Ventrikulophasische Sinusarrhythmie“. Döhlemann diskutierte drei mögliche Erklärungen für das gefundene Phänomen: Als erstes vermutete er, dass eine überschießende sympathische Innervation dafür verantwortlich sein könnte. Er führte als Grund an, dass infolge des Blutdruckabfalls nach einer VES Rezeptoren aktiviert würden, die eine solche Reaktion verursachen, um den Blutdruck angemessen zurückzuregulieren.

Als zweite Möglichkeit könnte die erhöhte Spannung des Vorhofgewebes und des Sinusknotens durch die Vorhofkontraktion gegen geschlossene AV-Klappen verantwortlich sein. Zuletzt könnte auch die Änderung des Pulsdrucks in der Sinusknotenarterie die Impulsart verändern.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden in der Erforschung dieses Phänomens lediglich qualitative Beobachtungen angestellt und nur eine unklare quantitative Bedeutung für die Genese aufgestellt. Zur quantitativen Analyse gab es zu diesem Zeitpunkt beispielsweise den Parameter „Herzfrequenzvariabilität“ (HRV). Dieser stellt eine von anderen Risikoparametern unabhängige Größe dar. Die sich ständig ändernde autonome Innervation des Herzens wird unter Zuhilfenahme der HRV abgebildet. Diese kann berechnet werden, indem die Änderung der Zykluslänge, die sich im RR-Intervall erfassen lässt, zugrunde gelegt wird. Eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität kann hierbei Indiz für eine gestörte autonome Innervation des Herzens sein. Insbesondere kann aber auch eine Störung des Herzens

---

vorliegen, wie beispielsweise bei einem Zustand nach Myokardinfarkt. In der Literatur wird eine verminderte Herzfrequenzvariabilität in der Regel mit einem erhöhten Risiko für persistierende ventrikuläre Tachykardien und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes in Verbindung gebracht (siehe auch (Farrell, Bashir et al. 1991; Brachmann, Schweizer et al. 1993; Lanza, Guido et al. 1998)).

Der hier ausgeführte Zusammenhang zwischen Herzfrequenzvariabilität und plötzlichem Herztod spielt in der aktuellen Forschung eine zentrale Rolle. Vor dem Hintergrund einer Verbesserung der Voraussagequalität der Postinfarktmortalität sowie der Imbalance des autonomen Nervensystems wurde nach weiteren Risikoschätzern gesucht.

Die Gruppe um Schmidt (Schmidt, Malik et al. 1999) analysierte das Verhältnis im Detail. Sie nannte das aufgetretene Phänomen „Heart Rate Turbulence“ (HRT). Die Gruppe erarbeitete zwei neue Parameter, die die Akzeleration der Herzfrequenz nach stattgehabter ventrikulärer Extrasystole (VES) beschreiben sollen: Der HRT-Onset, welcher das Verhältnis der Differenz von zwei der VES folgenden RR-Intervalle zu zwei der VES vorausgehenden Intervalle beschreibt, und den HRT-Slope. Letzterer repräsentiert die Steigung einer Regressionslinie, die aus dem Block von fünf der VES folgenden RR-Intervalle berechnet wird. Insgesamt werden 16 Blöcke nach einer VES, das heißt, die ersten zwanzig Zykluslängen nach der VES, in die Analyse einbezogen.

Die Herzfrequenz-turbulenz quantifiziert die frühe Akzeleration und die späte Dezeleration des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole (siehe Abbildung 1, S. 13). Der Turbulenz-Onset beschreibt die Veränderung der Herzfrequenz innerhalb der ersten beiden Zykluslängen nach einer ventrikulären Extrasystole im Verhältnis zu den beiden Zykluslängen vor der Extrasystole (siehe Abbildung 3, S.19). Der Turbulenz-Slope wird mit Hilfe der ersten zwanzig Zykluslängen nach einer Extrasystole berechnet. Diese werden in sechzehn Blöcke mit jeweils fünf Zykluslängen unterteilt. Für jeden Block wird dann eine Regressionsgerade erstellt und deren Steigung berechnet. Das Maximum der Steigung aller Regressionsgeraden in ms pro RR-Intervall stellt den Parameter Slope dar. Um diese beiden Parameter zu berechnen, werden die Daten aus einem digitalen 24-Stunden-EKG ausgewertet. Die beiden Parameter Turbulenz-Slope und Turbulenz-Onset erwiesen sich in einer retrospektiven Studie von Schmidt et al. auch im Vergleich zu anderen Risikoparametern an 1.100 Postinfarktpatienten als potente Risikoschätzer der Gesamtmortalität (Tabelle 1). Kombiniert mit dem unabhängigen Parameter der Ejektionsfraktion konnte die Sensitivität auf 27% und der positive Voraussagewert auf 36% gesteigert werden (Schmidt, Barthel et al.

---

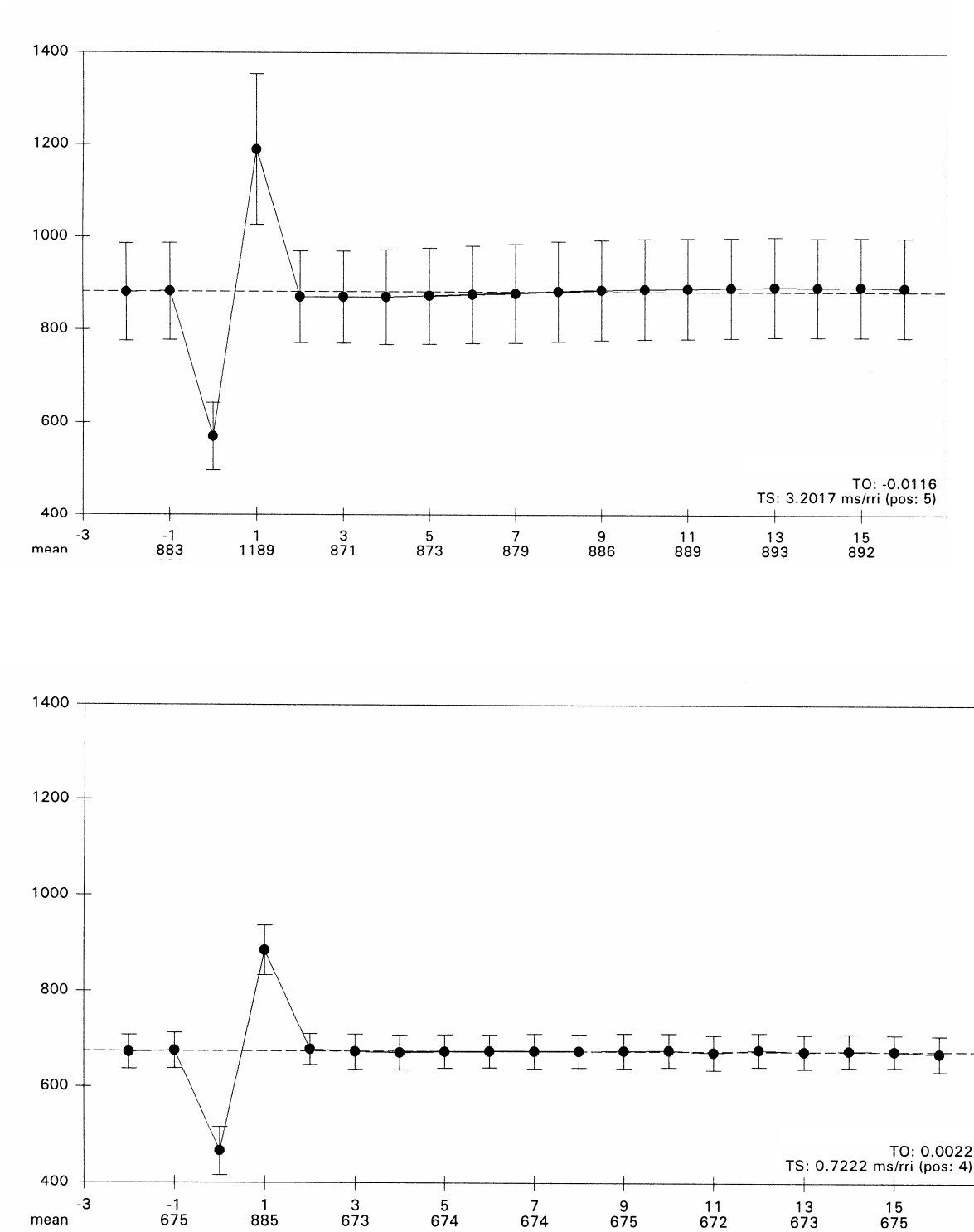
2002). Auch in einer Gruppe von chronisch herzkranken Patienten konnte der Turbulenz-Slope als ein starker prognostischer Faktor zur Voraussage des Herztods ausgewiesen werden (Koyama, Watanabe et al. 2002; Wichterle, Melenovsky et al. 2002).

Mit diesem Schema wurde die HRT an einer Kohorte von 100 Post-Infarktpatienten zur Validierung der Parameter untersucht. Dabei stellte man fest, dass das gleichzeitige Auftreten eines positiven Onset-Wertes (d.h. einen Onset  $< 0\%$ ) sowie eines Slope-Wertes (d.h. Slope  $< 2,5$  ms/RRI) mit der Mortalität der Patienten korreliert. Um den Voraussagewert und die Stärke der HRT mit anderen gegenwärtig benutzten Nutzen-Risiko-Schätzern zu vergleichen, werteten sie retrospektiv Daten der Placebo-Gruppe der European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) und des Multicentre Post-Infarction Program (MPIP) neu aus (Julian, Camm et al. 1997). Überraschenderweise konnte die HRT dem Vergleich für den Voraussagewert der Mortalität mit anderen Risikoschätzern standhalten. Darüber hinaus bewies der Slope einen größeren statistischen Voraussagewert für die Mortalität als eine herabgesetzte Ejektionsfraktion.

#### ***1.4 Untersuchte Fragestellung***

Zu den neuen Parametern HRT-Onset und HRT-Slope existieren bereits einige Untersuchungen an kranken Kollektiven. Die Parameter haben für Postinfarktpatienten eine hohe Korrelation mit plötzlichem Herztod gezeigt. Es wurde bisher keine Untersuchung der Ausprägung der Parameter an herzgesundem Kollektiv durchgeführt. Dementsprechend existieren bisher keine echten Normalwerte für die Parameter.

Eines der Hauptziele der vorliegenden Studie war daher die Kalibrierung verlässlicher Normalwerte für die Parameter HRT-Onset und HRT-Slope.



A: Typische Akzeleration- Dezelerations- Sequenz von RR-Intervallen nach einer VES bei einem gesunden Probanden.

B: Nach dem gleichen Schema aufgenommene Sequenz bei einem Patienten geringer HRT.

**Abbildung 1: Beispiele für die HRT**

Variable	Postinfartpatienten von Schmidt et al.		p	MPIP Population		p	EMIAT Population		P
	Überlebende (n=83)	Tote (n=17)		Überlebende (n=502)	Tote (n=75)		Überlebende (n=527)	Tote (n=87)	
Alter (Jahre)	62 (10)	67 (9)	0,03	57 (9)	60 (8)	0,008	60 (9)	63 (8)	0,006
Vorangegangener Myokardinfarkt (%)	24	35	0,2	24	39	0,006	23	39	0,0017
Durchschnittlicher RR-Intervalllänge (ms)	892 (150)	838 (182)	0,16	859 (138)	829 (147)	0,06	839 (134)	764 (143)	<0,0001
HRV Index	32,0 (12,8)	25,8 (10,6)	0,08	28,4 (13,4)	21,9 (8,7)	<0,0001	27,1 (10,3)	22,6 (9,6)	<0,0001
Arrhythmien im EKG (%)				28	47	0,0008	38	60	<0,0001
LVEF (%)	48,6 (13,7)	37,3 (15,1)	0,005	46,7 (14,4)	36,6 (14,6)	<0,0001	30,5 (7,3)	26,5 (7,9)	<0,0001
HRT-Onset (%)	-1,0 (2,4)	0,2 (1,3)	0,003	-1,2 (2,2)	-0,6 (1,6)	0,005	-1,2 (2,4)	0 (1,6)	<0,0001
HRT-Slope (ms pro RR-Intervall)	7,6 (6,3)	4,4 (7,0)	0,005	9,0 (10,1)	4,9 (5,4)	<0,0001	6,6 (7,8)	4,7 (9,1)	<0,0001

Tabelle 1: Statistische Korrelation von gängigen Risikoparametern mit der Mortalität (Schmidt, Malik et al. 1999), S. 1392.

## 2 Design der Studie „Herzfrequenz­turbulenz“

Es wurden zwar zahlreiche Studien über die HRT an herzkranken Kollektiven durchgeführt, jedoch existieren keine Daten, die das Verhalten der HRT bei Herzgesunden modifizieren.

Aufgrund der Tatsache, dass wenig über die physiologischen Grundlagen der HRT und über den Einfluss verschiedener anderer Parameter auf diese bekannt ist, wurde die vorliegende Untersuchung an 95 gesunden Personen durchgeführt. Insgesamt handelt es sich um eine prospektive Kurzzeitstudie. Die in der Studie aufgenommenen Personen mussten die Einschlusskriterien, die unter dem Punkt 3.1 beschrieben sind, erfüllen. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Grundherzfrequenz, Ultraschallparametern des Herzens und Ergebnisse des Belastungstests mit bewertet. Das Kollektiv bestand aus 43 Frauen und 52 Männern. Die Probanden waren  $35 \pm 14$  Jahre alt. Sie wiesen eine EF von  $68 \pm 6$  % auf und der linksventrikuläre enddiastolische Diameter betrug  $50 \pm 5$  mm (weitere Werte siehe Tabelle 2).

Die HRT-Werte wurden aus der Auswertung von digitalen 24-Stunden-EKGs gewonnen. Die ventrikulären Extrasystolen wurden einzeln auf ihre Verwertbarkeit für die Berechnung überprüft, was heißt, dass der einzelnen Extrasystole fünf RR-Zyklen voraus und zwanzig Zyklen folgend keine VES oder atriale Extrasystole (AES) enthalten sein durfte.

Um die Turbulenz der Herzfrequenz zu analysieren, wurde der Algorithmus (Schmidt, Malik et al. 1999) in folgender Weise angepasst: Das Auftreten von weniger als 10 Extrasystolen pro Stunde wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet, alle Langzeit-EKGs wurden von zwei verschiedenen Kardiologen analysiert. Die Basisdaten wurden gesammelt und mit den Ergebnissen der Langzeit-EKGs sowie der Turbulenz der Herzfrequenz korreliert.

Folgende weitere Zusammenhänge wurden analysiert, um die physiologischen Eigenschaften der Turbulenz der Herzfrequenz zu untersuchen:

Turbulenz-Slope (Turbulenz-Steigung) wird durch die Messung der maximalen positiven Steigung einer Regressionslinie einer Sequenz von fünf aufeinander folgenden RR-Intervallen, die der Extrasystole nachfolgen, berechnet. Es gibt wenige Studien darüber, welcher Block von je fünf zusammenhängenden RR-Intervallen innerhalb der ersten nachfolgenden 20 RR-Intervalle derjenige ist, der die maximale positive Steigung enthält. Hierzu analysierten wir den Zeitpunkt der maximalen Steigung entsprechend zu jedem einzelnen Block (dies genügt von Block 1 bis Block 16).



Um einen möglichen Einfluss auf die Turbulenz der Herzfrequenz nach der ventrikulären Extrasystole festzustellen, testeten wir die Auswirkung der Herzfrequenz vor der ventrikulären Extrasystole. Zu diesem Zweck berechneten wir den Median der Zykluslängen von 50, 100 und 500 RR-Intervallen, die der VES vorangingen. Kein Extraschlag oder andere vom Sinusrhythmus abweichende Rhythmusstörungen erschienen vor der ventrikulären Extrasystole. Unter Verwendung eines gewichteten, einfachen linearen Regressionsmodells testeten wir die Abhängigkeit der HRT-Parameter Onset und Slope von der Zykluslänge vor der ventrikulären Extrasystole.

Darüber hinaus testeten wir den möglichen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Herzfrequenz. Die  $H_0$ -Hypothese lautet: Beide Linien der linearen Regression für Männer und Frauen sind identisch. Die  $H_0$  Hypothese wurde bei einem p-Wert kleiner 0,05 abgelehnt. Dieser Wert wurde für Werte von  $n=50$ ,  $n=100$  sowie  $n=500$  vor der ventrikulären Extrasystole getestet.

## 3 Methoden

### *3.1 Probandeneinschlusskriterien*

Es wurde eine Studie an 95 Personen in Folge durchgeführt. Die Teilnehmer wurden über mögliche medizinische Interventionen aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis der Teilnehmer wurde eingeholt.

Die Probandengruppe bestand aus einem Kollektiv herzgesunder Personen, die im Durchschnitt 35 Jahre alt und zu 55% männlich sowie zu 45% weiblich sind. Von allen Probanden wurden ein Langzeit-EKG sowie ein Belastungs-EKG und ein Echokardiogramm erstellt.

Zur Berechnung der Parameter war es nötig, dass die Probanden mindestens eine ventrikuläre Extrasystole hatten, vor der mindestens fünf und nach der mindestens zwanzig normale Schläge lagen. Alle VES, auf die innerhalb der nächsten zwanzig Schläge eine weitere VES oder AES folgten, wurden ausgeschlossen.

Alle Personen, die zur Studie berücksichtigt wurden wiesen einen Normalbefund der Koronararterien in der Angiographie auf oder erfüllten folgende Kriterien:

- Alter über 18 Jahre,
- keine Vorgeschichte für kardiale oder metabolische Krankheiten,
- normales EKG in Ruhe und während Belastung,
- normale physische Belastbarkeit und
- keine strukturelle Herzerkrankung.

Danach wurde von jedem Patienten ein 24-Stunden-EKG abgeleitet.

### **3.2 Geräte**

Von jedem Probanden wurde ein digitales 24-Stunden-EKG erstellt. Wir benutzten das Oxford-FD3-System. Dieses System digitalisiert den Herzrhythmus während der Aufzeichnung mit einer Abtastfrequenz von 1024 Hz. Für die Berechnung der Herzfrequenzturblenz markiert das System die QRS-Komplexe und gibt die Zykluslängen an. Alle Langzeit-EKGs wurden von zwei verschiedenen Kardiologen kontrolliert. Die Frequenz der Extrasystolen, wobei hier die Extrasystolen nach Lown eingeteilt wurden sowie die Turblenz der Herzfrequenz wurden berechnet.

### 3.3 Slope – Berechnung

Zur Berechnung des Turbulenz-Slope werden die nachfolgenden 20 RR-Intervalle nach einer ventrikulären Extrasystole herangezogen (siehe Abbildung 2).

**Definition:** Der *Turbulenz-Slope* ist definiert als das Maximum der positiven Neigung einer Regressionslinie erstellt über eine beliebige Folge von fünf aufeinander folgenden Sinus-RR-Intervallen innerhalb der ersten 20 Intervalle nach einer ventrikulären Extrasystole ausgedrückt in Millisekunden (siehe Abbildung 2).

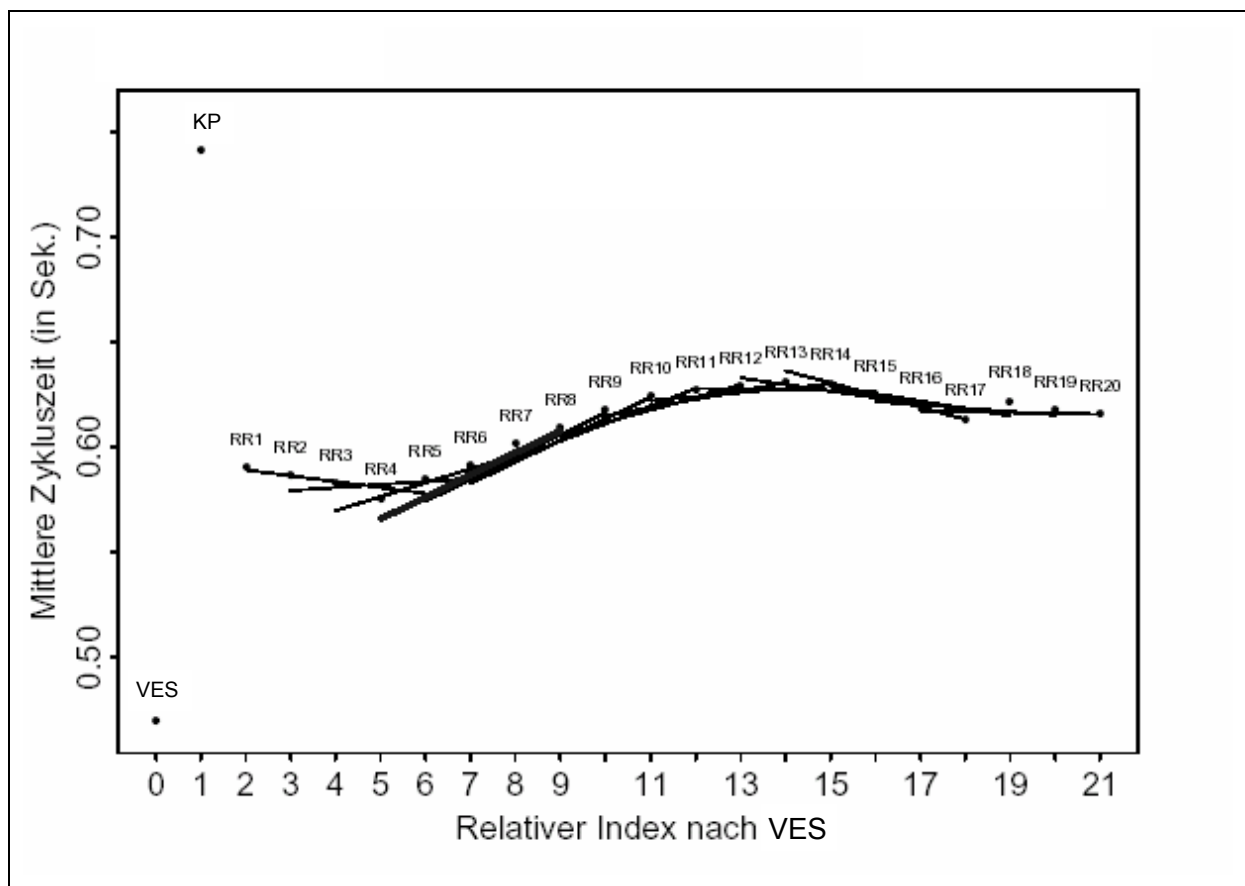


Abbildung 2: Beispiel für eine Darstellung der Regressionsgeraden über den RR-Intervallen bei der Berechnung des HRT-Slope

Von Schmidt et al. festgelegter Grenzwert bei Herzkranken: HRT-Slope kleiner 0,0025.

### 3.4 Onset – Berechnung

Die Turbulenz-Onset beschreibt die akute Veränderung der Herzfrequenz innerhalb der ersten beiden Schläge vor der Extrasystole ( $RR_{+1}$ ,  $RR_{+2}$ ) im Verhältnis zu den beiden Schlägen nach der Extrasystole ( $RR_{-1}$ ,  $RR_{-2}$ ) und wird in Prozent angegeben (siehe auch Abbildung 3).

**Definition:** Differenz zwischen den Längen der ersten beiden RR-Intervalle nach einer VES und der letzten zwei Intervalle vor der VES, dividiert durch die Länge der letzten zwei Intervalle vor der VES.  $RR_x$  steht für die Länge des x-ten Intervalls (siehe auch Abbildung 3).

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

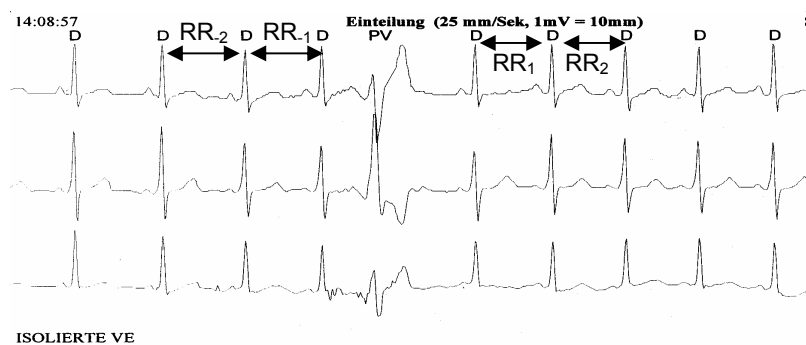


Abbildung 3: Berechnung des HRT-Onset-Wertes

Von Schmidt et al. festgelegter Grenzwert bei Herzkranken: HRT-Onset größer 0.

## 4 Ergebnisse

Die Basisdaten der Probanden sind in Tabelle 2 aufgeführt. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug  $35 \pm 14$  Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 21, der älteste 68 Jahre alt. Im Durchschnittsalter bestand kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Ejektionsfraktion reichte von 0,55 bis 0,85 mit einem Mittel von  $0,68 \pm 0,06$ . Wieder wurde was die Ejektionsfraktion betraf kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied gefunden. Die mittlere gemessene Größe des linken enddiastolischen Ventrikels betrug  $48 \pm 5$  mm bei Frauen sowie  $51 \pm 4$  mm bei Männern. Während des Belastungstests wurde als mittlere maximale Kraft  $235 \pm 84$  W gemessen. Männer waren in der Lage, höhere Belastungswerte zu erreichen als Frauen:  $287 \pm 72$  W vs.  $176 \pm 54$  W. Die Herzfrequenz und der maximale systolische Blutdruck beim maximalen Wattwert während der Belastung zeigten keinen signifikanten Unterschied. Die mittlere Herzfrequenz betrug  $167 \pm 20$  Schläge pro Minute und der maximale Blutdruck betrug  $190 \pm 20$  mmHg.

Die Verteilung der Lown's Klassifikation war wie folgt:

Lown I: 75% (n=71)

Lown II: 5% (n=5)

Lown IIIa/b: 4% (n=4)

Lown IVa: 11% (n=10)

Lown IVb: 5% (n=5) (in der Koronarangiographie ohne pathologischen Befund)

Von den fünf Probanden mit nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardie im LZ-EKG hatten zwei Männer ein Triplet und eine *non-sustained short runs of ventricular tachycardia (NSVT)* (sechs Schläge). Drei Frauen hatten zwei Triplets und eine NSVT (fünf Schläge). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen gefunden.

Jede der 43 Frauen und jeder der 52 Männer hatte mindestens eine ventrikuläre Extrasystole während des 24-Stunden-EKGs. Folglich konnte für jede erfasste Person die Turbulenz der Herzfrequenz berechnet werden. Die mittlere Anzahl der auftretenden Extrasystolen während des 24-Stunden-EKGs betrug drei, wobei bei Frauen die Werte zwischen einem und 717

sowie bei Männern zwischen einem und 413 lagen. Das Mittel lag für weibliche Personen bei drei in 24 Stunden und bei männlichen Personen bei vier in 24 Stunden. Es konnten 4.524 ventrikuläre Extrasystolen zur Berechnung der Turbulenz der Herzfrequenz herangezogen werden. Die anderen wurden aus der Berechnung ausgeschlossen, da eine weitere ventrikuläre Extrasystole oder eine supraventrikuläre Extrasystole im Bereich der 20 folgenden Schläge nach der zur Berechnung herangezogenen ventrikulären Extrasystole auftrat.

40 Personen hatten mehr als fünf ventrikuläre Extrasystolen während des 24-Stunden-EKGs.

	Gesamt	Frauen	Männer	p-Wert
Anzahl	95	43	52	
Alter (Jahre)	35 ± 14	35 ± 15	35 ± 13	Ns
EF (%)	68 ± 6	71 ± 15	67 ± 6	Ns
LVEDD (mm)	50 ± 5	48 ± 5	51 ± 4	Ns
P <sub>max</sub> (W)	235 ± 84	176 ± 54	287 ± 72	<0,001
HF <sub>max</sub> (bpm)	167 ± 20	167 ± 21	167 ± 19	Ns
RR <sub>max</sub> (mmHg)	190 ± 20	181 ± 18	196 ± 27	<0,01
nsVT im EKG	5 (5%)	3 (7%)	2 (4%)	Ns

EF	Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
P <sub>max</sub>	Maximale Leistung während Belastung
HF <sub>max</sub>	Maximale Herzfrequenz während Belastung
RR <sub>max</sub>	Maximaler Blutdruck während Belastung
nsVT	Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie

**Tabelle 2: Basisdaten**

#### 4.1 Ergebnisse HRT Onset

Die Ergebnisse des HRT Onset sind in Tabelle 3 detailliert dargestellt. Die Onset-Werte variierten zwischen -0,23 und +0,42. Die geschlechtsspezifische Verteilung zeigte keinen signifikanten Unterschied für den HRT Onset (Wilcoxon's Rang- und Summentest,  $p=0,40$ ). Die Onset-Werte der Frauen reichten von -0,23 bis +0,40, die der Männer von -0,11 bis +0,42. Turbulenz-Onset war in 24% (23/95) der Fälle unserer Versuchspopulation gemessen an den von Schmidt et al. festgelegten Grenzwerten pathologisch. Bei den weiblichen Probanden zeigten 18% (8/43), bei den männlichen Probanden 29% (15/52) einen Onset über 0 ( $p = ns$  zum Vergleich zwischen Frauen und Männern).

Für die Evaluation der physiologischen Eigenschaften des Onset wird ein gewichtetes lineares Regressionsmodell eingesetzt. Die horizontale Achse zeigte die durchschnittliche Zykluslänge vor der ventrikulären Extrasystole in Sekunden auf. Der Durchschnitt basiert auf einer Menge von 50 aufeinander folgenden Schlägen vor der ventrikulären Extrasystole. Die vertikale Achse zeigt die durchschnittlichen Turbulenz-Onset Werte auf (siehe Abbildung 4). Ein Vergleich der geschlechtsspezifischen Regressionslinien (bei  $p = 0,18$ ) lieferte keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 5). Ähnliche Resultate konnten für den Turbulenz-Onset bei Untersuchungen mit Zykluslängen von 100 – 500 aufeinander folgenden Schlägen erreicht werden.

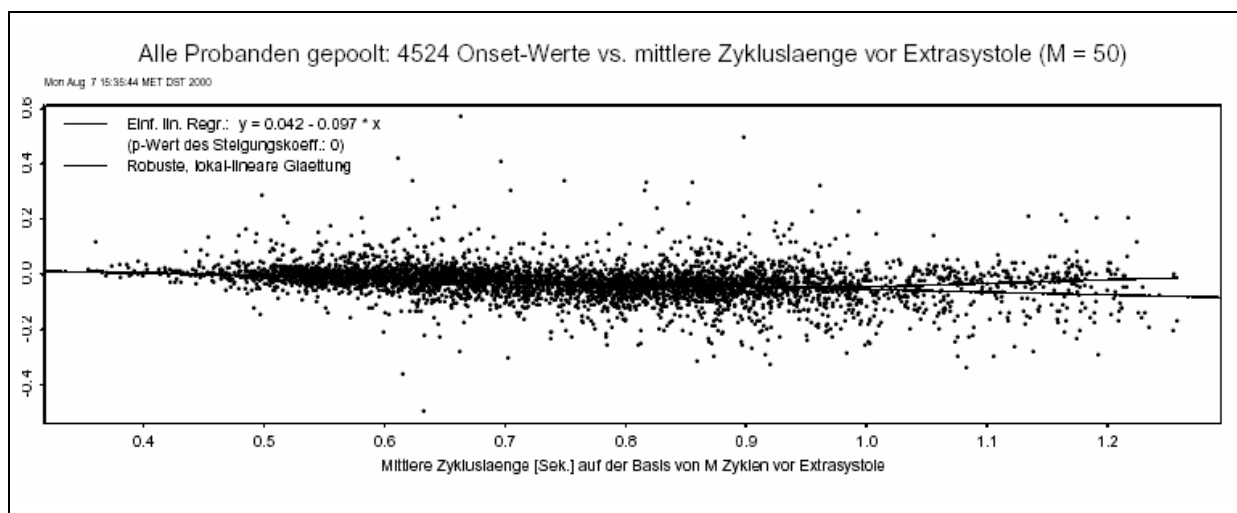


Abbildung 4: Onset-Werte versus mittlere Zykluslänge vor der VES (basiert auf 50 Schläge vor VES)



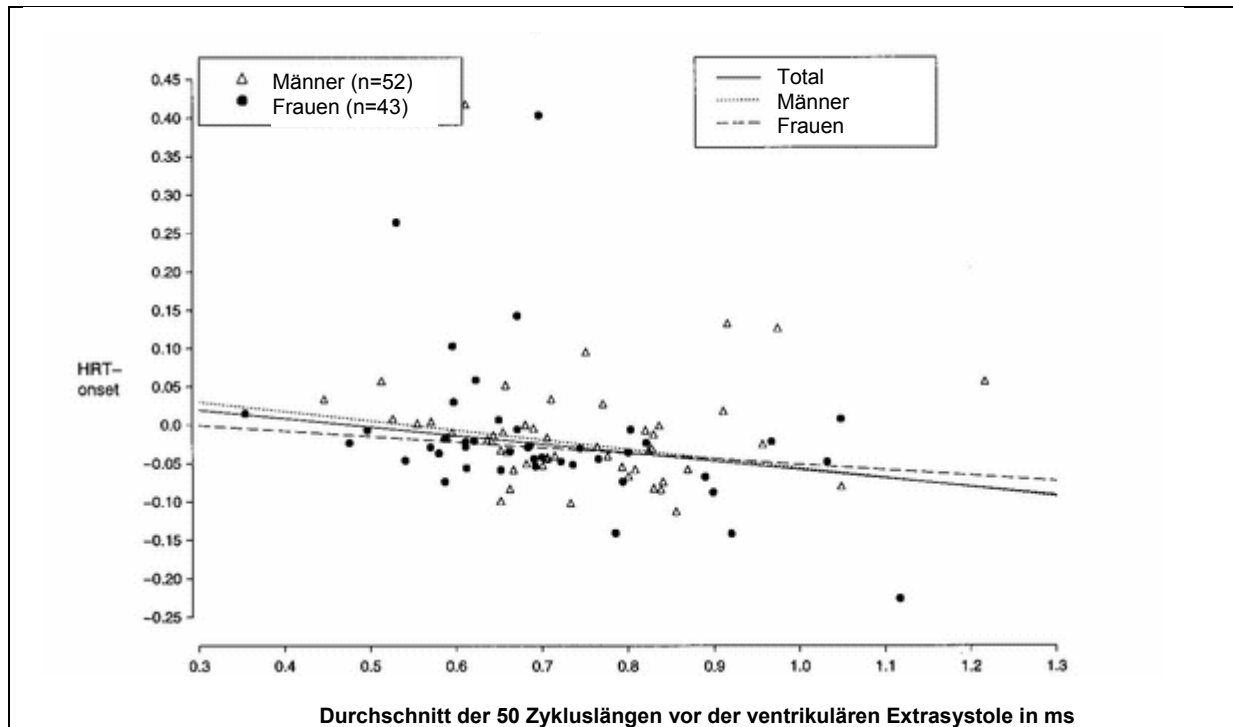


Abbildung 5: Onset-Werte versus mittlere Zykluslänge vor der VES mit Vergleich von Männern zu Frauen (basiert auf 50 Schläge vor VES)

	n=	$x_m$	Min	Max
Gesamt	95	0,03	-0,23	+0,42
Frauen	43	0,03	-0,23	+0,40
Männer	52	0,02	-0,11	+0,42

$x_m$  Median des  
HRT-Onset

Tabelle 3: HRT-Onset

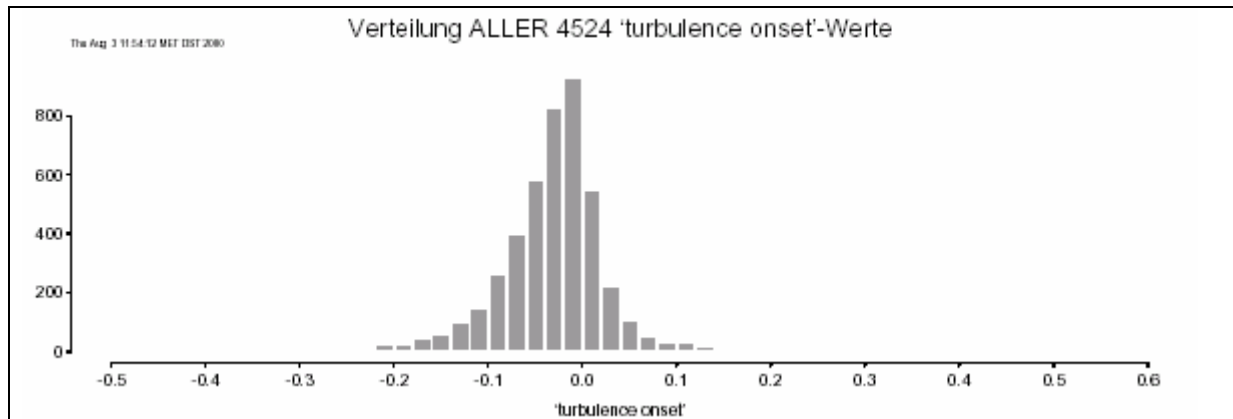


Abbildung 6: Verteilung der Onset-Werte

## 4.2 Ergebnisse HRT Slope

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Turbulenz-Slope. Es wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt (Wilcoxon's Rang- und Summentest,  $p = 0,87$ ). Eine gemäß dem von Schmidt et al. als pathologisch festgelegten Turbulenz-Slope wurde in 5% (5/95) der Fälle gefunden. Davon hatten 5% (2/42) der Frauen und 6% (3/52) der Männer einen Slope von weniger als 2,5 ms/RR-Intervall ( $p = ns$ , für den Vergleich zwischen Männern und Frauen).

Auch wurde für die Evaluation der physiologischen Eigenschaften der Turbulenz-Slope ein erweitertes lineares Regressionsmodell (siehe Abbildung 7) verwendet. Der Durchschnitt der 50 Zykluslängen vor der ventrikulären Extrasystole wird auf der horizontalen Achse abgetragen. Auf der vertikalen Achse wiederum werden die Ergebnisse der Turbulenz-Slope in Millisekunden pro RR-Intervall abgebildet.

Ein Test über die Gleichheit der Regressionslinien bei Männern und bei Frauen erbrachte einen signifikanten p-Wert von 0,0023. Dies zeigt, dass im Allgemeinen bei Männern eine Steigerung der durchschnittlichen Turbulenz-Slope-Werte in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Zykluslänge zu beobachten ist.

Ähnliche Ergebnisse für den Turbulenz-Slope wurden bei 100 und 500 vorangehenden Zykluslängen erzielt.

Turbulenz-Slope ist definiert als das Maximum der Regressionslinie über einen zusammenhängenden Block von 5 Zykluslängen innerhalb der ersten 20 Zyklen nach einer ventrikulären Extrasystole. Block Nummer 5 wurde als die durchschnittliche Blocknummer

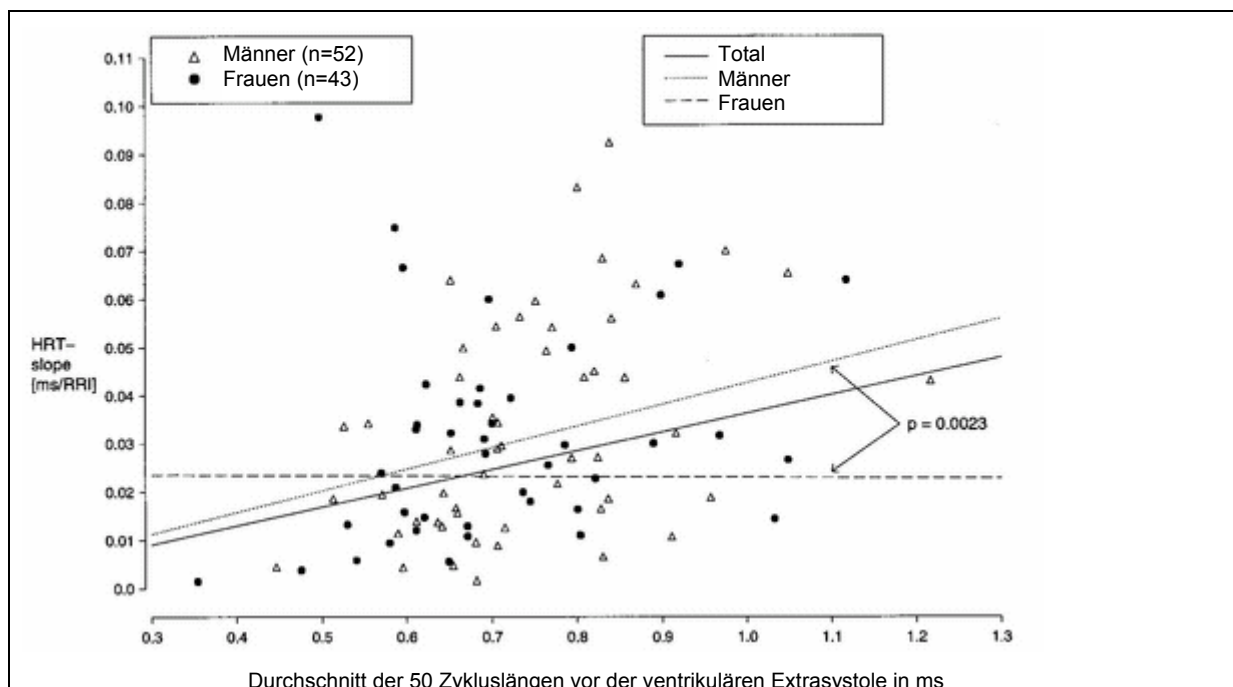
der maximalen Steigung der Herzfrequenz-Turbulenz nach ventrikulärer Extrasystole ermittelt. Bei 13 Personen konnte der jeweils maximale Slope in den letzten drei Blocks ermittelt werden, d.h. Block Nummer 14, 15 und 16. Bei der Untersuchung dieser Ergebnisse auf den geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Blocknummer ergab sich kein signifikanter Unterschied (Wilcoxon's Rang- und Summentest  $p = 0,83$ ).

	n=	$x_m$ (ms/RRi)	min (ms/RRi)	max (ms/RRi)
Gesamt	95	16	0	98
Frauen	43	16	0	98
Männer	52	16	0	93

$x_m$  Median des HRT-Slope

ms/RRi ms pro RR-Intervall

**Tabelle 4: HRT-Slope**



**Abbildung 7: Turbulenz-Slope versus mittlere Zykluslänge vor der VES mit Vergleich von Männern zu Frauen (basiert auf 50 Schlägen vor VES)**

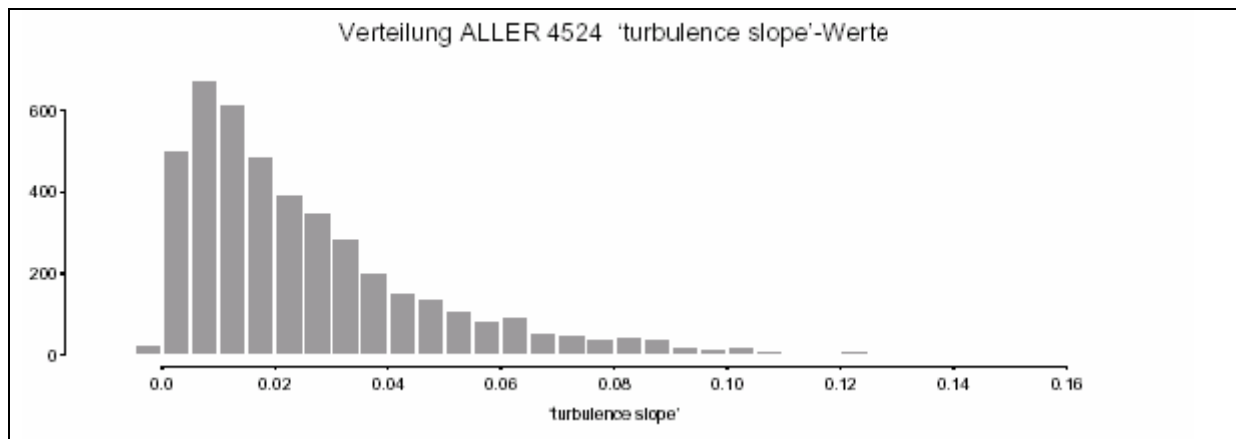


Abbildung 8: Verteilung der Slope-Werte

---

## 5 Diskussion

Die Zunahme und Abnahme der postextrasystolischen Herzfrequenz wurde bereits 1979 von Döhlemann et al. beschrieben (Döhlemann, Murawski et al. 1979). In den vergangenen Jahren wurde dieses Phänomen von Schmidt et al. in einer Kohorte von 100 Post-Myokardinfarkt-Patienten im Detail beschrieben (Schmidt, Malik et al. 1999). Sie führten zwei Risikoparameter (Turbulenz-Onset und Slope) zur Beschreibung der steigenden Herzfrequenz nach ventrikulären Extrasystolen ein und nannten dieses Phänomen Herzfrequenz-Turbulenz (HRT). Für die beiden Parameter Onset und Slope leiteten sie „Normalgrenzen“ ab, ohne jemals herzgesunde Kollektive untersucht zu haben.

### ***5.1 Ziel dieser Studie***

Ziel dieser Studie ist es, die Risikoschätzer nach Herzinfarkt Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope, in einem gesunden Kollektiv zu verifizieren und basierend darauf die Normgrenzen von Schmidt et al. zu verifizieren. Darüber hinaus sollen mögliche Abhängigkeiten von weiteren Parametern wie vorangehende Herzfrequenz, Geschlecht sowie physischer Leistungsfähigkeit untersucht werden.

Weiteres Ziel ist, die Morphologie der Parameter weiter zu differenzieren. Dies wird anhand der vorangegangenen Herzfrequenz vor der zur Berechnung herangezogenen ventrikulären Extrasystole sowie des Zeitpunktes der stärksten Steigung nach der ventrikulären Extrasystole ausgedrückt in Blocknummern durchgeführt.

### ***5.2 Vergleich der Werte mit vorangegangenen Studien***

#### ***5.2.1 Ergebnisse bei Postinfarktpatienten***

Schmidt et al. fanden in ihrer Kohorte eine starke Assoziation zwischen der Mortalität und Patienten, die einen positiven Turbulenz-Onset haben, d.h. einen Onset  $> 0\%$  und einen Slope Wert  $< 2,5$  ms pro RR-Intervall. Die Herzfrequenz-Turbulenz war ein ähnlich guter Voraussagewert für die Mortalität wie die reduzierte Ejektionsfraktion in der Multicenter-

Post-Infarkt Forschungsgruppe (MPIP). Auch der randomisierte Versuch des Effekts von Amiodaron auf die Mortalität der Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach stattgehabten Myokardinfarkt (EMIAT) erbrachte ähnlich gute Schätzergebnisse.

Des Weiteren hatte die Kombination des Turbulenz-Onset und Slope einen größeren statistischen Aussagewert für die Mortalität, das heißt einen niedrigeren p-Wert in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als die reduzierte linksventrikulären Ejektionsfraktion (Group 1983; Julian, Camm et al. 1997).

Wie bei Schmidt et al. im Detail beschrieben, ist der Turbulenz-Slope ein wesentlich besserer Voraussagewert für das weitere Überleben als der Turbulenz-Onset. Der Turbulenz-Slope zeigte ein nahezu äquivalentes Risiko-Verhältnis verglichen mit der reduzierten Ejektionsfraktion. Die Daten der in dieser Arbeit vorliegenden Studie unterstützen diese „starken“ Vermutungen bezogen auf den Turbulenz-Slope. Da nur 5% (6%) der Teilnehmer an unserer Studie einen positiven Turbulenz-Slope hatten, ist es möglich, dass der Turbulenz-Slope besser in der Lage ist, die alternierende autonome Herzregulation zu beschreiben als der Turbulenz-Onset. Diese Ergebnisse von falsch positiven Werten sind vergleichbar mit den bereits angewandten und akzeptierten Risikoschätzern.

## **5.2.2 Ergebnisse bei Patienten mit kongestiver Herzkrankheit**

Neuerdings ergaben Studien, dass die Herzfrequenz-turbulenz ein weiteres Maß zur Quantifizierung der Baroreflex-Sensitivität darstellt (Lynn, Lai et al. 2002; Marine, Watanabe et al. 2002).

Um mögliche physiologische Mechanismen der Herzfrequenz-turbulenz zu erläutern, untersuchten Davies et al. die Herzfrequenz-turbulenz, den Blutdruck und die Baroreflex-Sensitivität nach einer Extrasystole (Davies, Francis et al. 2001). Sie berechneten die Baroreflex-Sensitivität in Korrelation mit der Herzfrequenz-turbulenz und zum Blutdruck in einer Kohortenstudie mit 45 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz. Ihre Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede für die Herzfrequenz-turbulenz zwischen Männern und Frauen. Sie fanden jedoch eine starke Assoziation zwischen einer niedrigen NYHA-Klassifikation und einer erhöhten Herzfrequenz-turbulenz. Keiner ihrer Patienten erhielt Betablocker.

### 5.3 *Geschlechtsspezifische Unterschiede*

In der gesunden Kohorte von 43 Frauen und 52 Männern, die der Studie aus dieser Arbeit zugrunde liegt, wurden die Herzfrequenzturbulenz-Parameter Slope und Onset mit einem 24-Stunden-Holter-EKG ermittelt. Der Onset reichte von -0,23 bis +0,42 mit einem Median von -0,03 mit keinem signifikanten geschlechtlichen Unterschied. Unter Anwendung der Grenzwerte, die Schmidt et al. (Schmidt, Malik et al. 1999) einführten, wurden in der vorliegenden Studie 24% positive Turbulenz-Onset Werte gefunden. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten bei Männern und Frauen beobachtet werden (8/43 Frauen und 15/52 Männern positiv).

Die Ergebnisse des Turbulenz-Slope weisen eine andere Charakteristik auf. Der Slope wies einen Median von 16 ms / RR-Intervall. Er reichte von 0 bis 98 ms / RR-Intervall ohne Unterschiede bei Männern und Frauen. Nur 5 % der Frauen und 6 % der Männer waren positiv in Bezug auf den Turbulenz-Slope (gemessen an den vorgeschlagenen Grenzwerten von Schmidt, Malik et al. 1999). Unter Anwendung der beschriebenen Modellvoraussetzungen zur Analyse des Einflusses der vorausgehenden Herzfrequenz wurden interessante Ergebnisse erzielt: Zunächst zeigte der Turbulenz-Slope bei Männern dieselbe Reaktion wie der Turbulenz-Onset, d.h. eine schnelle Herzfrequenz vor der ventrikulären Extrasystole verschlechterte den Turbulenz-Slope Wert.

Bei den weiblichen Probanden konnte kein Einfluss der vorangehenden Herzfrequenz auf den Turbulenz-Slope Wert gezeigt werden (siehe auch Abbildung 7). Dies lässt vermuten, dass die Akzeleration nach einer ventrikulären Extrasystole nahezu immer unabhängig von der vorausgehenden Herzfrequenz zu betrachten ist (der Gradient der Regressionslinie lag bei -0,001 und war damit nur geringfügig unterschiedlich von 0). Der Unterschied zwischen Männern und Frauen wurde als hochgradig signifikant mit  $p = 0,0023$  nachgewiesen. Dies zeigt, dass die Korrelation zwischen der Zunahme des mittleren Turbulenz-Slope und der Zunahme der Zykluslängen ausschließlich bei den männlichen Probanden gegeben zu sein scheint.

Dies ist ein signifikantes Ergebnis, da der Turbulenz-Slope ein stärkerer Risikoparameter zu sein scheint als der Turbulenz-Onset. Grimm et al. fand keinen Einfluss des Geschlechts auf die Herzfrequenzturbulenz. Eine der möglichen Gründe für diesen Unterschied könnte die kleinere Anzahl der einbezogenen Probanden darstellen, die in seiner Studie verwendet wurde.

Unter Berücksichtigung des häufigsten Zeitpunktes der Akzeleration erwies sich Block 5 als der durchschnittliche Block für die maximale Steigung. Über 75 % der Probanden zeigte eine maximale Beschleunigung innerhalb der ersten 7 Blöcke. Es wurden keine signifikanten geschlechtlichen Unterschiede gemessen. Gemäß den Ergebnissen dieser vorliegenden prospektiven Studie ist der Einfluss der Herzfrequenz direkt vor der ventrikulären Extrasystole auf die Herzfrequenz-turbulenz ein wichtiger Aspekt.

Ramaekers et al. (Ramaekers, Ector et al. 1998), der die Herzfrequenzvariabilität und die Herzfrequenz bei gesunden Probanden untersuchte, fand bei Männern im Vergleich zu Frauen eine Zunahme des sympathischen Tonus. Sie analysierten die Herzfrequenz-turbulenz und verglichen frequenzbasierte Parameter auf deren Unterschiede. Es wurde ein langsamer Anstieg bis zur Frequenzspitze, der den sympathischen Tonus reflektiert beobachtet. Aber sie waren nicht in der Lage zu differenzieren, ob ein physischer Trainingseffekt ihre Ergebnisse beeinflussen würde oder nicht. In der vorliegenden Studie wurden keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Belastungstests beobachtet mit Ausnahme der maximal erreichten Wattzahl. Dies mag an der besseren physischen Voraussetzung von Männern liegen, letztendlich war jedoch die maximale Herzfrequenz während des Belastungstests in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Davies et al. (Davies, Francis et al. 2001) fand keine Abweichungen für die HRT zwischen Männern und Frauen in seiner Studie mit 45 Patienten. Diese Ergebnisse sind nicht mit dieser Studie vergleichbar, da sie Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz einbezogen.

#### ***5.4 Grenzen zwischen Gesund und Krank***

Schmidt et al. haben für den Turbulenz-Onset und den Turbulenz-Slope die Grenzwerte 0% bzw. 2,5 ms festgelegt (Schmidt, Malik et al. 1999). Unter Anwendung dieser Grenzwerte stellten sich in den von den Autoren betrachteten großen Populationen (EMIAT und MPIP) signifikante Korrelationen zwischen der Mortalität nach Herzinfarkt und positiven Turbulenz-Onset- und Turbulenz-Slope-Werten ein. In der EMIAT Population stellte sich der Turbulenz-Slope als stärkster sowie in der MPIP-Population als der zweitstärkste univariate Mortalitätsschätzer nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion heraus. Simultane Anwendung der beiden Faktoren Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope ergaben den höchsten relativen Risikoschätzer in beiden Populationen.



Eine neuere retrospektive Studie von 43 Personen (Grimm, Sharkova et al. 2003) ergab 5% positive Werte für den Turbulenz-Slope (2/43) und 19% positive Werte bei dem Turbulenz-Onset Parameter (8/43). Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten prospektiven Studie über eine Kohorte von 95 Probanden. In der Studie von Grimm et al. wurde jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie der Einfluss der Herzfrequenz vor der ventrikulären Extrasystole auf die Herzfrequenz-turbulenz nicht untersucht. Die in der vorgestellten Studie ermittelten Daten zeigen einen Einfluss der vorangegangenen Herzfrequenz auf den Turbulenz-Onset. Je höher die Herzfrequenz vor der Extrasystole ist, desto schlechter ist der Turbulenz-Onset-Wert. Dies wurde in einem erweiterten linearen Regressionsmodell gezeigt. Es machte hierbei keinen Unterschied, ob man 50, 100 oder 500 RR-Intervalle vor der ventrikulären Extrasystole zur Bestimmung in die Analyse einbezog. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die mittlere Zykluslänge vor einer Extrasystole auf den mittleren Turbulenz-Onset nicht vom Geschlecht abhängt und durch das angewandte Regressionsmodell beschrieben werden kann (siehe auch Abbildung 4).

In der vorliegenden Studie wurden die Werte des Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope bei herzgesunden Patienten berechnet. Bei den Probanden wurde die Wahrscheinlichkeit für einen Herzinfarkt in den beiden Folgejahren nach der Studie dadurch minimiert, dass eine Positiv-Auswahl auf Basis der Patienteneinschlusskriterien erfolgte.

Als Hauptergebnis der vorliegenden Studie können die folgenden Aussagen über die neuen Risikoschätzer Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope gesehen werden:

1. Das Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt den Aussagewert des Parameters Turbulenz-Slope (nach Schmidt et al.) insofern, als in unserem gesunden Kollektiv lediglich 5% (6%) falsch positiven Turbulenz-Slope aufwiesen. Über alle Probanden lag der Median des Turbulenz-Slope-Wertes bei 16 ms/RR-Intervall bei einer Standardabweichung von 20 ms/RR-Intervall.
2. Eine schwächere Korrelation zur Herz-Gesundheit der Probanden wies der Turbulenz-Onset auf. Hier ergab die vorliegende Studie bei 24% der Teilnehmer einen falsch-positiven Wert. Der Median über alle Probanden lag bei -0,03 bei einer Standardabweichung von 0,09. Diese Ergebnisse legen nahe, den Grenzwert für den Turbulenz-Onset zu erhöhen, um so die Sensitivität des Parameters zu steigern.

Durch diese Ergebnisse belegt die vorliegende Studie die Aussage von Schmidt et al., dass der Turbulenz-Slope verglichen mit dem Turbulenz-Onset einen stärkeren Risikoschätzer darstellt.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen in den Industriestaaten an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Ein neues nicht-invasives Messverfahren zur Risikostratifikation ist die Herzfrequenz-turbulenz. Sie wird durch die zwei Parameter Turbulenz-Onset und Turbulenz-Slope dargestellt. Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die neuen Parameter an einem herzgesunden Kollektiv zu ermitteln und mögliche physiologische Einflüsse auf diese Parameter zu eruieren. Die Studie wurde an 95 herzgesunden Probanden anhand eines 24-Stunden-EKGs durchgeführt. Als herzgesund wurden alle Probanden eingestuft, die entweder einen Normalbefund in der Koronarangiographie aufwiesen oder über 18 Jahre waren, keine Vorgeschichte für kardiale oder metabolische Krankheiten hatten, ein normales EKG in Ruhe und während Belastung lieferten, normal physisch belastbar waren und ein normales Herzechokardiogramm aufwiesen. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug  $35 \pm 14$  Jahre. 23 von 95 Probanden (24%) wiesen einen positiven HRT-Onset auf. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine Erhöhung des Onset-Grenzwertes die Spezifität des Parameters verbessern könnte. Die Verteilung auf die Geschlechter betrug 18% positive Werte bei Frauen und 29% positive Werte bei Männern. Ein geschlechtsspezifischer Vergleich des gewichteten linearen Regressionsmodells über der durchschnittlichen Zykluslänge vor der VES lieferte keine signifikanten Unterschiede. Eine verringerte HRT-Slope konnte bei 5% der Probanden gefunden werden, wobei keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede nachgewiesen wurden. Dieses Ergebnis bestätigt die Resultate von Schmidt et al. bezüglich des Turbulenz-Slope.

Während der Turbulenz-Slope bei den Männern von der bestehenden Zykluslänge abhängt, zeigt er bei Frauen ein konstantes Verhalten ohne Beeinflussung von der vorangehenden Herzfrequenz. Der Test der Gleichheit der Regressionslinien über die der VES vorausgegangenen Zykluslängen erbrachte einen signifikanten p-Wert von 0,0023.

Es ist anzunehmen, dass in Zukunft die HRT eine entscheidende Rolle zur Identifikation von Risikopatienten hat, da es besser möglich sein wird, in die neurohumoralen Mechanismen Einblick zunehmen, die wahrscheinlich Einfluss auf das weitere Schicksal eines Patienten haben.

Ein Nachteil der Methode stellt die fehlende Aussagekraft bei Patienten mit Vorhofflimmern dar, da ein nicht unwesentlicher Anteil von Beispielsweise Myokardinfarktpatienten eine solche Rythmusstörung aufweist.

---

## Summary and Outlook

Illnesses of the cardiovascular system are located in the first place of the cause-of-death statistics in the industrial nations. A new noninvasive measuring procedure for risk stratification is the heart rate turbulence. It is represented by the two parameters turbulence onset and turbulence slope.

The study at hand was accomplished, in order to determine the validity of the new parameters at a heart-healthy collective and its possible physiological influences. The study was carried out at 95 heart-healthy individuals on the basis a 24 Holter ECG.

Persons including in this study met the following criteria: age over 18 years, no history of cardiac or metabolic diseases, a normal ECG at rest and during bicycle testing, a normal physical examination as well as missing pathologic findings on cardiac ultrasound, and if performed a normal angiography without signs of obstructive atherosclerosis.

The average age of the individuals was  $35 \pm 14$  years. 23 of 95 individuals (24%) exhibited a positive HRT onset. This result lets assume that an increase of the onset limit value could improve the specificity of the parameter. The distribution on the gender amounted to 18% positive values in women and 29% positive values in men. A gender specific comparison of the weighted linear regression models over the average cycle length before the VPC did not supply significant differences. A reduced HRT slope could be found with 5% of the individuals, whereby no significant gender specific differences were proven. This result confirms the results of Schmidt et al. concerning the turbulence slope. Turbulence slope was attenuated by basic heart rate only in men. On the contrary we detected no influence of the basic heart rate in women ( $p=0.0023$  for the comparison between women and men).

It can be assumed that in the future the HRT will play a significant role for the identification of high risk patients. Probably, it will be possible more easily to look at the cardiac autonomic status which influences the destiny of the patients.

A disadvantage of the method represents the missing expressiveness with patients having atrial fibrillation, since a significant number of e.g. myocardial infarction patients show such arrhythmia.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adam, R., S. Akselrod, et al. (1981). "Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis." Computation in Cardiology: 307-310.
- Adam, R., J. M. Smith, et al. (1984). "Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation." Journal of Electrophysiology **17** (3): 209-218.
- Brachmann, M. Schweizer, et al. (1993). "Stellenwert neuer Verfahren zur Diagnoseverbesserung bei ventrikulären tachykarden Arrhythmien." Internist **34**: 417-422.
- Bundesamt, Z. B. S. (1997). Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen im internationalen Vergleich. StBA D-625: 97-4.
- Davies, L. C., D. P. Francis, et al. (2001). "Relation of Heart Rate and Blood Pressure Turbulence following Premature Ventricular Complexes to Baroreflex Sensitivity in Chronic Congestive Heart Failure." American Journal of Cardiology **87**: 737-742.
- Döhlemann, C., P. Murawski, et al. (1979). "Ventriculophasische Sinusarrhythmie bei ventrikulärer Extrasystolie." Z Kardiol **68**: 557-565.
- Farrell, G., Y. Bashir, et al. (1991). "Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram." Journal of American College of Cardiology **18**(3): 687-697.
- Grimm, W., J. Sharkova, et al. (2003). "Heart Rate Turbulence following Ventricular Premature Beats in Healthy Controls." Ann of Noninvas Electrocard.
- Group, M. P. R. (1983). "Risk Stratification and Survival after Myocardial Infarction." New England Journal of Medicine **309**: 331-336.
- Hashimoto and M. Nakashima (1991). "Evidence for a link between mechanical and electrical alternans in acutely ischaemic myocardium of anaesthetized dogs." Acta Physiol Scand **141** (1): 63-70.
- Julian, D. G., A. J. Camm, et al. (1997). "Randomised Trial of Effect of Amiodarone on Mortality in Patients with Left-ventricular Dysfunction after Recent Myocardial Infarction: EMIAT." Lancet **349**: 667-674.
- Kannel, B. and A. Schatzki (1985). "Sudden Death: lessons from subsets in population studies." Journal of American College of Cardiology **5**: 141B-149B.
- Koyama, J., J. Watanabe, et al. (2002). "Evaluation of Heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure." Circulation **66**: 902-907.
- La Rovere, M. T. (2000). "Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification." Z Kardiol **89**: III/44-III/50.

- 
- La Rovere, M. T., G. D. Pinna, et al. (2001). "Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias." Circulation **103**: 2072-2077.
- Lanza, G. A., V. Guido, et al. (1998). "Prognostic Role of Heart Rate Variability in Patients with a Recent Acute Myocardial Infarction." American Journal of Cardiology **82**: 1323-1328.
- Lewalter, T., S. Englisch, et al. (1998). "QT syndrome: new diagnostic possibilities." Z Kardiol **87(7)**: 517-521.
- Lin, L. Y., L. P. Lai, et al. (2002). "Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis." J Cardiovasc Electrophysiol **13 (5)**: 427-431.
- Lowel, M. Lewis, et al. (1995). "Temporal Trends in Myocardial infarct morbidity, mortality and 28-day fatalities and medical management. Results of the Augsburg Myocardial Infarct Register 1985 to 1992." Z Kardiol **84 (8)**: 596-605.
- Lowel, M. Lewis, et al. (1988). "The myocardial infarct status of a South German population: results of the Augsburg myocardial infarct register 1985." Z Kardiol **77 (8)**: 481-489.
- Lüderitz (2002). "History of cardiac rhythm disorders." Z Kardiol **91 Suppl 4**: 4:50-55.
- Lüderitz, B. (1997). "Torsade-de-pointes." Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology **1(4)**:327.
- Lynn, L. Y., L. P. Lai, et al. (2002). "Tight Mechanism Corellation between Heart Rate Turbulence and Baroreflex Sensitivity." Journal of Cardiovascular Electrophysiology **1**: 427-431.
- Marine, J. E., M. A. Watanabe, et al. (2002). "Effect of Atropine on Heart Rate Turbulence." American Journal of Cardiology **15**: 767-769.
- Maron, B. J., S. E. Epstein, et al. (1989). "Causes of sudden death in competitive athletes." Journal of American College of Cardiology **7**: 204-214.
- Moss, A. J., W. Zareba, et al. (2002). "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction." New England Journal of Medicine **346**: 877-883.
- Murda`h, A., W. J. McKenna, et al. (1997). "Repolarization alternans: techniques, mechanisms, and cardiac vulnerability." Pacing and Clinical Electrophysiology **20**: 2641-2657.
- Priori, S. G., P. J. Schwartz, et al. (2003). "Risk stratification in the long-QT syndrome." New England Journal of Medicine **348**: 1866-1874.
- Ramaekers, D., H. Ector, et al. (1998). "Heart Rate Variability and Heart Rate in Healthy Volunteers." European Heart Journal **19**: 1334-1341.

---

Schmidt, G., P. Barthel, et al. (2002). "Innovative stratification of arrhythmic risk by means of heart rate and left ventricular ejection fraction: The ISAR HRT /LVEF Study." Circulation **106**: 2688 (Supplement).

Schmidt, G., M. Malik, et al. (1999). "Heart-rate Turbulence after Ventricular Premature Beats as a Predictor of Mortality after Acute Myocardial Infarction." Lancet **353**(9162): 1390-1396.

Schwartz, P. J. and D. P. Zipes (2000). Autonomic modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Cardiac Electrophysiology: From Call to Bedside. D. P. Zipes and J. Jalife. Philadelphia, Saunders: 300-314.

Smith, M., E. A. Clancy, et al. (1988). "Electrical alternans and cardiac electrical instability." Circulation **77** (1): 110-121.

Wichterle, D., V. Melenovsky, et al. (2002). "Mechanisms involved in Heart rate turbulence." Cardiology and Electrophysiology Review **6**: 262-266.

Wiesbaden, B. S. (1996). Europäische Union Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen.

Zabel, M., B. Acar, et al. (2000). "Analysis of 12-lead T-wave morphology of risk stratification after myocardial infarction." Circulation **102**: 1252-1257.

Zabel, M., M. Malik, et al. (2002). "Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of longterm prognosis in male US veterans." Circulation **105**: 1066-1070.

Zehender, T. Faber, et al. (1994). "Akute Myokardischämie, ventrikuläre Tachyarrhythmien und plötzlicher Herztod." Deutsche Medizinische Wochenschriften **119**: 1786-1791.

Zipes, D. P. and H. J. J. Wellens (1998). "Sudden cardiac death." Circulation **98**: 2334-2351.

## Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Karlsruhe im Februar 2005

Gudrun Veit geb. Birk

# Lebenslauf

## Gudrun Veit, geb. Birk

Geboren am: 25. Januar 1977  
 Geburtsort: Marburg an der Lahn  
 Wohnort: Karlsruhe-Grötzingen, Werrabronner Str. 49

Verheiratet mit: Dr. rer. pol. Daniel Veit seit 1999  
 Kinder: Jonathan David (geb. 2000), Helena Sophie (geb. 2002)  
 Eltern: Edda Birk, geb. Sure  
 Dr. med. Rolf Birk

### Schulbildung:

1983 – 1987 Grundschole Lohra  
 1987 – 1996 Herderschule Gießen  
 1996 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

Herbst 1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der  
 Justus-Liebig-Universität Gießen  
 Herbst 2002 Abschluss mit dem 3. Staatsexamen

### Veröffentlichungen:

- Schwab JO, Eichner G, Veit G, et al.  
*Influence of basic heart rate and sex on heart rate turbulence in healthy subjects*  
 Pacing Clin Electrophysiol (United States), Dec 2004, 27(12) p1625-31
- Schwab JO, Eichner G, Veit G, Schmitt H  
*Physiologische Eigenschaften der Herzfrequenz­ turbulenz, schlagen Frauenherzen anders?*  
 In CD-ROM-Proceedings of: 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, April 2002
- Schwab JO, 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: II-490, 2324
- Schwab JO, Coch M, Veit G, Eichner G, Waldecker B  
*Herzfrequenz­ turbulenz nach ventrikulärer Extrasystole: Eine Untersuchung an einem gesunden Kollektiv,*  
 In CD-ROM-Proceedings of: 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, April 2001

### Berufstätigkeit:

2004 – heute Tätigkeit als Assistenzärztin (bis 09/2004 als Ärztin im Praktikum) am Städtischen Klinikum Karlsruhe, Abteilung Neurochirurgie (PD Dr. U. Spetzger)



## Danksagung

Ganz herzlich möchte ich allen, die zur Entstehung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernd Waldecker für die Betreuung der Doktorarbeit an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Herrn PD Dr. Jörg Schwab möchte ich für die Einführung in die Grundlagen der Thematik und die Überwachung der Datenauswertung danken.

Des Weiteren bin ich Herrn Dr. Gerrit Eichner vom Mathematischen Institut der Universität Gießen für die Unterstützung bei der statistischen Aufbereitung der Daten dankbar.

Außerdem danke ich meinem Mann, meinen Eltern und Schwiegereltern sowie allen anderen, die mir bei der Betreuung meiner Kinder während des Studiums und des Verfassens dieser Arbeit geholfen haben.

Karlsruhe im Februar 2005

Gudrun Veit