

Messung der T-Wellen Alternation nach akutem Myokardinfarkt und ihre Korrelation mit anderen prognostischen Parametern

Eine prospektive Studie

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Christoph Lenzen

aus Regensburg

Gießen 2004

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

Gutachter: Prof. Dr. B. Waldecker

Gutachter: Prof. Dr. H. Sauer

Tag der Disputation: 01.06.2005

Inhalt

1. Einleitung	07
1.1. Der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod.....	07
1.2. Andere prädiktive Risikoparameter.....	09
1.3. Die elektrische T-Wellen Alternation.....	10
1.3.1. Definition.....	10
1.3.2. Pathophysiologische Mechanismen der T-Wellen Alternation.....	10
1.3.3. Vorarbeiten.....	11
2. Methoden.....	13
2.1. Das Patientenkollektiv.....	13
2.2. Voruntersuchungen.....	14
2.2.1. Langzeit-EKG.....	14
2.2.2. Herzfrequenzvariabilität.....	15
2.2.3. Spätpotentiale.....	15
2.2.4. Echokardiographie.....	16
2.3. Die TWA-Messung.....	16
2.3.1. Durchführung der TWA-Messung.....	16
2.3.2. Die Signalverarbeitung.....	16
2.3.3. Die Spektralanalyse.....	17
2.3.4. Messwerte.....	20
2.3.5. Alternans Reports.....	21
2.3.6. Verfahren zur Reduzierung des Noise-Levels	24
2.3.6.1. Multipolare Elektroden und Signal Redundanz.....	25
2.3.6.2. Enhancement Methode.....	27
2.3.6.3. Hautpräparation	28
2.3.7. EKG-Ableitungen.....	28
2.3.8. Protokoll der Messung.....	29
2.4. Datenauswertung.....	30
2.5. Langzeitbeobachtung (Follow Up).....	31
2.6. Statistik (angewendete Verfahren).....	32
3. Ergebnisse	33
3.1. Durchführbarkeit der T-Wellen Alternationsmessung nach akutem MI.....	33
3.2. Vergleich von TWA mit anderen Risikoparametern.....	33
3.2.1. TWA und andere Patientencharakteristika.....	33
3.2.2. TWA und ventrikuläre Extrasystolie nach Lown.....	35
3.2.3. TWA und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität.....	36
3.2.4. TWA und Spätpotentiale.....	36
3.2.5. TWA und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	37
3.3. Multivariate Analyse.....	39
3.4. Follow-Up.....	39
4. Diskussion.....	40
4.1 Einleitung.....	40
4.2 Methodische Aspekte.....	41
4.3 Ergebnisse.....	41
4.4 Vergleich mit anderen Studien.....	43
4.5 Einschränkungen.....	45
4.6 Ausblicke.....	46
5. Zusammenfassung.....	48
6. Summary.....	50
7. Literatur.....	51
8. Erklärung.....	55
9. Danksagung.....	56
10. Lebenslauf.....	57

Abkürzungen

AVG:	Mittlungsalgorithmus (AVERAGE)
BPM:	B eats p er m inute (Herzfrequenz)
EF:	Auswurfraction (E jektions f raktion)
EGE:	E ingefäßerkrankung
EKG:	E lektrokardiogramm
EPU:	E lektrophysiologische U ntersuchung
FFT:	F ast F ourier T ransformation
FP:	F iducial P oint
FS:	Systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels (fraktional shortening)
HRV:	Herzfrequenzvariabilität (H eart r ate v ariability)
ICD:	I mplantierter C ardioverter- D efibrillator
KHK:	K oronare H erz k rkrankheit
LP:	Spätpotentiale (l ate p otentials)
MI:	M yokard i nfarkt
MGE:	M ehrgefäßerkrankung
MS:	M illisekunden
NYHA:	N ew Y ork H eart A ssociation
PTCA:	P ercutane t ransluminale c oronare A ngioplastie
RPM:	R ounds p er m inute (Trittfrequenz)
SCD:	Plötzlicher Herztod (s udden c ardiac d eath)
TWA:	T -Wellen A lternantion
VES:	V entrikuläre E xtrasystolen

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Differenzierung von Alternationssignalen und Signalen anderer Periodizität	S. 17
Abb. 2:	Algorithmus der Spektralanalyse für einen einzelnen Meßpunkt t	S. 18
Abb. 3:	Algorithmus der T-Wellen Spektralanalyse für die gesamte T-Welle	S. 19
Abb. 4:	Alternans Vektor Trendreport	S. 23
Abb. 5:	Auswirkungen der Methoden zur Reduktion des Noise-Levels	S. 26
Abb. 6:	Elektrodenverschaltung für transthorakale Impedanzmessung	S. 27
Abb. 7:	Die Enhancement Methode am Beispiel der Ableitung LL (left leg)	S. 28
Abb. 8:	Positionierung der EKG-Elektroden für die T-Wellen Alternationsmessung	S. 29

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Patientencharakteristika	S. 13
Tab. 2:	Klassifizierung ventrikulärer Extrasystolen nach LOWN	S. 14
Tab. 3:	Pathologische Werte für die Herzfrequenzvariabilität	S. 15
Tab. 4:	Pathologische Werte für Spätpotentiale	S. 15
Tab. 5:	Inzidenz der TWA nach akutem Myokardinfarkt	S. 33
Tab. 6:	TWA und sonstige Patientencharakteristika	S. 34
Tab. 7:	Ventrikuläre Extrasystolie nach LOWN	S. 35
Tab. 8:	TWA und ventrikuläre Extrasystolie nach LOWN	S. 35
Tab. 9:	Herzfrequenzvariabilität	S. 36
Tab. 10:	TWA und Herzfrequenzvariabilität	S. 36
Tab. 11:	Spätpotentiale	S. 37
Tab. 12:	TWA und Spätpotentiale	S. 37
Tab. 13:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	S. 37
Tab. 14:	TWA und linksventrikuläre Ejektionsfraktion	S. 38
Tab. 15:	Multivariate Analyse	S. 39

1. Einleitung

1.1. Der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod

In der Bundesrepublik Deutschland und den westlichen Industrieländern sind seit Jahrzehnten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und insbesondere die koronare Herzerkrankung (KHK) die Haupttodesursache überhaupt [33;39;41]. Neuere Schätzungen gehen von ungefähr 430.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland durch eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems aus, mehr als 100.000 versterben pro Jahr allein am sogenannten plötzlichen Herztod. Als plötzlichen Herztod (Sudden Cardiac Death: SCD) bezeichnet man den plötzlichen natürlichen (klinischen) Tod aus einer stabilen Phase oder aus völligem Wohlbefinden heraus innerhalb einer Stunde (bei manchen Autoren auch innerhalb 24 Stunden) [39;42] nach Auftreten der ersten Symptome. Er tritt oft bei zuvor klinisch völlig unauffälligen Patienten auf und ist in etwa der Hälfte der Fälle die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit [23;42], oft im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes. Auch Postinfarktpatienten und Patienten mit einer Kardiomyopathie erleiden überdurchschnittlich häufig den plötzlichen Herztod. Bei der Gruppe der unter 35-jährigen Patienten ist nach den Untersuchungen von Maron et al. [22] die hypertrophe Kardiomyopathie mit 48% die Hauptursache des plötzlichen Herztodes.

Das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, ist bei Überlebenden der akuten Phase eines Myokardinfarktes um ein Vielfaches höher als in der unselektierten Normalbevölkerung [14;17;23;31;38;42]. In Deutschland gibt es pro Jahr etwa 100.000 Überlebende eines akuten Myokardinfarktes. Etwa ein Viertel bis die Hälfte der Todesfälle von Postinfarktpatienten entfallen auf den plötzlichen Herztod, ähnlich Zahlen gibt es für die Patienten mit einer Kardiomyopathie. Deswegen ist bei dem recht großen Patientenkollektiv der Postinfarktpatienten eine Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod notwendig, um dann bei entsprechend hohem Risiko geeignete Maßnahmen durchzuführen. Die möglichen Maßnahmen umfassen neben der Implantation eines Defibrillators eine medikamentösen Therapie oder eine Hochfrequenzablation mittels Herzkatheters.

Leider haben die bisherigen unterschiedlichen nichtinvasiven Parameter zur Risikostratifizierung des Sudden Cardiac Death wie Herzfrequenzvariabilität, Spätpotentiale, schlechte linksventrikuläre Funktion (z.B. EF < 30%) oder ventrikuläre Ektopie im Langzeit-EKG zwar eine recht gute Sensitivität, jedoch eine schlechte Spezifität. Der klinisch relevante positive Vorhersagewert dieser Tests oder einer Kombination von mehreren dieser Tests bleiben ungenügend [17;31;38] (s. 1.2.). Deswegen wurde neben den oben genannten

Verfahren auch die Messung der T-Wellen Alternation (TWA) entwickelt, um eine genauere Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten zu ermöglichen (s. 1.3.).

Alle bisherigen Studien über den Zusammenhang von T-Wellen Alternation und plötzlichem Herztod hatten das Problem, dass die Patientenkollektive relativ klein und zu uneinheitlich waren. Ziel dieser Studie war es, mit einem relativ großen und vor allem einheitlichen Patientenkollektiv von Postinfarktpatienten den Zusammenhang zwischen der T-Wellen Alternation und ventrikulären tachykarden Arrhythmieereignissen zu klären. Hierbei sollte einerseits der Frage nach der Inzidenz von T-Wellen Alternation nach akutem Myokardinfarkt nachgegangen werden. Diese war bei Studienbeginn noch unbekannt. Um ein brauchbarer Parameter für die Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten zu sein, darf die Inzidenz der T-Wellen Alternation nicht allzu klein sein. Andererseits sollte die Studie auch überprüfen, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von T-Wellen Alternationen und den anderen bisher bekannten prädiktiven Risikoparametern wie Spätpotentiale, Herzfrequenzvariabilität, Ejektionsfraktion und der Einteilung des Langzeit-EKG nach den Klassen von Lown gibt. Es galt herauszufinden, ob man mit der Bestimmung der T-Wellen Alternation neue Information erhalten kann, oder ob T-Wellen Alternation nur das gleiche, durch irgendeinen bisher nicht verstandenen Zusammenhang verknüpfte elektrophysiologische Phänomen wie die bisher bekannten (HRV, Spätpotentiale, EF, Lown-Klassifizierung), ist.

1.2. Andere prädiktive Risikoparameter

Die Bewertung der Arrhythmien des Langzeit-EKG nach den Klassen von Lown ist ein Parameter für die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes. Eine hohe Anzahl von Extrasystolen pro Stunde ist in verschiedenen Studien [10;14;31] wie z.B. der Multicenter Postinfarction Research Group (MPRG) Studie und der Canadian Assessment of Myocardial infarction (CAMI) Studie mit erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung gebracht worden. Jedoch ist der klinisch wichtige positive Vorhersagewert dieses Risikoparameter für den plötzlichen Herztod nicht allzu hoch [14].

Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität wird ebenfalls in mehreren Studien in Zusammenhang mit dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien gebracht [10;14;29]. Sie ist Ausdruck einer gestörten Einflussnahme von Sympathikus und Parasympathikus auf die Herzfrequenz, also insgesamt eines autonomen Ungleichgewichtes mit Überwiegen eines Sympathikotonus. Hierbei gibt es zwei unterschiedliche Möglichkeiten dieser gestörten Einflussnahme. Zum einen kann der afferente Teil des vegetativen Nervensystems, z.B. nach Transplantationen, mechanischer Denervation oder Neuropathie gestört sein. Zum anderen kann die Einflussnahme des efferenten Teils (vor allem des Vagus) auf das Erfolgsorgan Herz nach einem Myokardinfarkt deutlich beeinträchtigt sein. Das Überwiegen des Sympathikotonus wird mit einem deutlich erhöhten Risiko für tachykarde ventrikuläre Rhythmusstörungen in Zusammenhang gebracht [10;14;29]. Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität hat eine recht hohen positiven Vorhersagewert für kardiovaskuläre Mortalität [14].

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Spätpotentialen, die Manifestationen einer verzögerten Erregung des Myokards darstellen, und dem Auftreten von tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen nachgewiesen werden [3;4;9;10;12;14;37]. Neuere Studien, bei denen die Infarktpatienten mit einer verbesserten Akut-Revaskularisation (Thrombolyse oder Akut-PTCA) therapiert wurden, deuten jedoch an, dass der positive Vorhersagewert dieses Test für arrhythmische Ereignisse nicht allzu hoch ist. [14;17]. Die Inzidenz von Spätpotentialen bei Herzgesunden beträgt nur etwa 0-7 %, während sie bei Postinfarktpatienten oder bei Patienten mit einer dokumentierten, anhaltenden ventrikulären Tachykardie um ein vielfaches höher liegt [5].

Die eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist ein wichtiger prädiktiver Parameter für den plötzlichen Herztod [12;14;20]. In der MPRG Studie und der CAMI Studie wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer schlechten linksventrikulären Ejektionsfraktion und einer signifikant erhöhten kardiovaskulären Mortalität festgestellt, auch

wenn das Ausmaß der linksventrikulären Schädigung durch Verbesserungen in der Akut-Revaskularisation abgenommen hat [14]. Eine schlechte Ejektionsfraktion ist in der Regel mit einem schwer geschädigten Herzen verbunden, das dann oft arrhythmogene Areale z.B. am Rande eines ausgedehnten Infarktes beherbergt.

1.3. Die elektrische T-Wellen Alternation

1.3.1. Definition

Die elektrische T-Wellen Alternation ist eine Änderung der Amplitude der T-Welle im Mikrovoltbereich von einem Schlag auf den nächsten, in Form eines regelmäßigen „ABABAB“ Rhythmus. Diese Alternationen sind im Oberflächen-EKG meist nicht erkennbar. Deswegen braucht man spezielle Verfahren wie das Spektralanalyseverfahren, um T-Wellen Alternationen im Mikrovoltbereich nachweisen zu können. Es gibt auch direkt sichtbare größere T-Wellen Alternationen, die mit einem sehr hohen Risiko für Rhythmusstörungen einhergehen; sie sind aber extrem selten [31].

1.3.2. Pathophysiologische Mechanismen der T-Wellen Alternation

Alternationen der T-Welle wurden bisher bei den verschiedensten pathophysiologischen Bedingungen beobachtet. Speziell wurden sie bei akuter Ischämie, bei koronarer Herzkrankheit, bei Elektrolytstörungen, bei Prinzmetalangina und bei verlängertem QT-Syndrom nachgewiesen [25;26;31;39]. In vielen tierexperimentellen Fällen folgten den sogar im Makrovoltbereich sichtbaren Alternationen direkt ventrikuläre Rhythmusstörungen, wie eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern. Für Alternationen der T-Welle, die sich im Mikrovoltbereich abspielen, (microvolt T-Wave alternans) gibt es in der gängigen Literatur [31;39] zwei verschiedene Erklärungsansätze.

Die erste, aufgrund von tierexperimentellen Studien und Computermodellen erstellte Hypothese geht von Vorgängen auf der Basis von Zellpopulationen aus und wird deswegen auch „population mechanism“ [31;39] genannt. Sie postuliert, dass sich bei jeder zweiten Depolarisation besonders im geschädigten Myokard Bereiche (Populationen) von noch refraktären oder teilrefraktären Myokard befinden, die zu einer räumlichen Dispersion der zellulären Repolarisationsphase führen. Deswegen ist bei diesen (jeweils zweiten) Repolarisationen im Oberflächen-EKG die Amplitude der T-Welle immer ein wenig kleiner. Diese Bereiche werden dann bei der jeweils folgenden Depolarisation wieder erregt. Diese

Hypothese erklärt auch den Zusammenhang zwischen der T-Wellen Alternation und tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen, da die oben beschriebenen Bereiche refraktären Myokards dem Alles-oder-Nichts Prinzip der Erregung des Herzens widersprechen und somit der Ausgangspunkt für kreisende Erregungen und dem Reentry Mechanismus sein kann. Sie erklärt auch das Phänomen, dass sich die T-Wellen Alternation meist erst bei höheren Herzfrequenzen (etwa ab 90-105 Schlägen pro Minute) nachweisen lässt [7;16;19;34;36], da erst bei diesen höheren Frequenzen die Refraktärzeit der oben erwähnten Gebiete des Myokards die Zyklusdauer der Herzaktion überschreiten.

Die zweite Hypothese betrachtet die Vorgänge auf der Ebene der einzelnen Herzmuskelzelle und wird deshalb auch als „cellular mechanism“ bezeichnet [21;27;31]. Sie gründet sich auf Alternationen in der Depolarisation der einzelnen Myozyten, die dann zu Alternationen in der Repolarisationphase der T-Wellen führen [31]. Die daraus entstehenden regionalen Unterschiede in der Repolarisation können zu einem Reentry-Kreis führen, der dann über eine ventrikuläre Tachykardie in terminales Kammerflimmern degenerieren könnte. Diese Alternationen der Morphologie der Aktionspotentiale konnten durch Tierexperimente im ischämischen Myokard nachgewiesen werden [25;26]. Es ist nicht bekannt, ob und wenn ja welcher dieser Mechanismen tatsächlich die arrhythmischen Ereignisse bei den betroffenen Patienten auslösen kann.

1.3.3. Vorarbeiten

Obwohl die im Oberflächen-EKG sichtbaren T-Wellen Alternationen schon 1909 von Hering beschrieben wurden und 1948 von Kalter und Schwartz [18] in Zusammenhang mit einer hohen Mortalität von 62 % gebracht wurden, hat man sie lange Zeit nicht als brauchbaren Risikoparameter für den plötzlichen Herztod angesehen, da die Inzidenz der im Oberflächen-EKG sichtbaren T-Wellen Alternation mit 0,1 % zu gering war [31]. Die Betrachtung dieses Phänomens wurden erst 1981 wiederaufgenommen, als Adam, Cohen et al. das Vorhandensein von Mikrovolt T-Wellen Alternation in Tierexperimenten und ihren mit Hilfe neuer, hochempfindlicher computergestützter Messverfahren zeigt. Das heute klinisch benutzte Spektralanalyseverfahren zur Messung von T-Wellen Alternationen wurde 1988 von Smith und seinen Mitarbeitern entwickelt [1;31;32].

Die erste große Studie mit 83 Patienten über den Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und der Auslösbarkeit von ventrikulären Tachykardien während einer elektrophysiologischen Untersuchung wurde 1994 richtungsweisend von Rosenbaum durchgeführt [30;31]. Er zeigte mit dieser Studie, dass das Vorhandensein von T-Wellen

Alternationen mit einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien verbunden ist. Beim Vergleich von T-Wellen Alternationen und den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) konnte dargestellt werden, dass bei den Patienten mit T-Wellen Alternationen auch in der EPU ventrikuläre Tachykardien auslösbar waren. Dabei waren diese zwei Parameter unabhängig vom Einfluss organischer Herzerkrankungen miteinander korreliert. Rosenbaum führte bei 66 dieser 83 Patienten ein Follow up durch. Die Kaplan Meyer Kurve für ein arrhythmiefreies Überlebensintervall von zwanzig Monaten bei Patienten mit positiver T-Wellen Alternation war nahezu identisch mit der Kurve bei Patienten mit positivem EPU-Test. Ferner war die arrhythmiefreie Überlebensquote sowohl der Patienten mit positivem EPU-Test als auch mit positivem T-Wellen Alternationstest nach zwanzig Monaten mit ungefähr 20 % auffällig niedrig.

Dieser Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternation und plötzlichem Herztod in der Studie von Rosenbaum war jedoch retrospektiv und wurde an einem hochselektierten Patientenkollektiv durchgeführt. Der nächste logische Schritt war es, den Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und plötzlichem Herztod prospektiv am wichtigsten Patientenkollektiv der Postinfarktpatienten zu untersuchen. Das Design unserer Studie war deswegen prospektiv und unselektiert (s. 2.1.).

2. Methoden

2.1. Das Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst alle Patienten, die nach dem 01.01.1998 mit einem akuten Myokardinfarkt im Justus-Liebig-Universitätsklinikum in Gießen behandelt wurden und die keine der folgenden Ausschlusskriterien aufwiesen.

1. Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Linksschenkelblock oder einen Schrittmacherrhythmus
2. Herzinsuffizienz der NYHA Klasse 4
3. Körperliche Unfähigkeit, ein Belastungs-EKG am Ergometer durchzuführen
4. Spontan einsetzende, anhaltende ventrikuläre Tachykardie
5. Anhaltende Angina Pectoris
6. In Kürze geplante myokardiale Revaskularisation durch PTCA oder Bypass

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die stationäre Behandlung richtete sich nach allgemein gültigen Richtlinien [2]. Die Beta-Blocker Therapie wurde nicht abgesetzt, da es nicht vertretbar war, den Patienten direkt nach akutem Myokardinfarkt den Beta-Blocker zu entziehen.

Patienten	140	-
Durchschnittsalter	60±13	-
≥ 70 Jahre	28	20%
Männlich	106	76%
Weiblich	34	24%
Vorderwandinfarkt	72	51%
Nicht-Vorderwandinfarkt	68	49%
Eingefäßerkrankung (EGE)	70	50%
Mehrfgefäßerkrankung (MGE)	70	50%
β-Blocker Therapie	119	85%

Tabelle 1: Patientencharakteristika

2.2. Voruntersuchungen

Folgende Untersuchungen wurden bei allen Patienten neben der Messung der T-Wellen Alternation innerhalb des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt: ein Langzeit-EKG, eine Echokardiographie, eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (HRV) und eine Spätpotentialanalyse (LP).

Alle Patienten wurden akut oder elektiv koronarangiographiert. Bei 63 Patienten wurde die Revaskularisation durch direkte Angioplastie (PTCA) und Stentimplantation erreicht, bei den anderen 77 Patienten, die zu spät für dieses Verfahren zugewiesen wurden, wurde es pharmakologisch mit Acetylsalicylsäure und/oder Ticlopidin versucht. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde, wenn möglich, durch die Koronarangiographie, ansonsten mit Hilfe der Echokardiographie, bestimmt.

Außerdem mussten sich alle Patienten unabhängig von der TWA-Messung einem Belastungs-EKG unterziehen. Die Untersuchungen wurden von verschiedenen erfahrenen Kardiologen durchgeführt.

2.2.1. Langzeit-EKG

Das Langzeit-EKG wurde frühestens sieben Tage vor der TWA-Messung mit Hilfe von FD3™ Recordern und dem Medilog Excel2™ System der Firma Oxford bei allen 140 Patienten ermittelt. Die Arrhythmien wurden nach den Klassen LOWN 0 bis IVb (Tab. 2) eingeteilt. Bei der statistischen Auswertung der Daten wurde besonderer Wert auf die Zugehörigkeit zur Klasse LOWN IV (a oder b) gelegt.

LOWN KLASSE	
0	keine VES
I	monomorphe VES <30/h
II	monomorphe VES >30/h
IIIa	polymorphe VES
IIIb	ventrikulärer Bigeminus
IVa	Couplets (2 VES hintereinander)
IVb	Salven (>2 VES hintereinander)

Tabelle 2: Klassifizierung ventrikulärer Arrhythmien nach LOWN

2.2.2. Herzfrequenzvariabilität

Zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität wurden ebenfalls die Daten des FD3™ Rekorders ausgewertet. Die Herzfrequenzvariabilität galt definitionsgemäß [X4] als eingeschränkt, wenn die Standardabweichung aller regelrechten RR-Intervalle (SDNN) weniger als 70 ms und/oder der Kurzparameter rMSSD kleiner 20 ms betrug [5;34].

Die Herzfrequenzvariabilitätsmessung konnte aus technischen Gründen nur bei 137 (98%) der Patienten durchgeführt werden.

Parameter	Pathologische Werte
SDNN (ms)	≤ 70
rMSSD (ms)	≤ 20

Tabelle 3: Pathologischer Werte für die Herzfrequenzvariabilität

2.2.3. Spätpotentialie

Für die Diagnose von Spätpotentialen mit niedriger Amplitude wurde die FD3™ Rekorderaufzeichnung des Langzeit-EKG mit Hilfe des Systems Exel II™ der Firma Oxford analysiert. Fünfminütige Abschnitte von QRS-Komplexen wurden immer gemittelt, verstärkt, digitalisiert und durch einen 40 Hz Filter geführt. Die Wandlung von analog auf digital erfolgte mit einer Frequenz von 512 Hz. Dabei wurden Messungen mit einem noise level $\geq 0,4 \mu\text{V}$ vom Untersucher nicht akzeptiert. Die Spätpotentialie konnten aus technischen Gründen nur bei 131 (94%) der 140 Patienten ermittelt werden. Als pathologisch galten die Spätpotentialie, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde [5]:

Parameter	Kriterium
QRS-Dauer	$> 114 \text{ ms}$
Dauer d. niedrigampl. Signale (LAS) $< 40\mu\text{V}$	$> 38 \text{ ms}$
Voltage d. letzten 40 ms QRS-Kompl. (RMS)	$< 20 \mu\text{V}$

Tabelle 4: Pathologische Werte für Spätpotentialie

2.2.4. Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde routinemäßig eine 2D-Echokardiographie sowie eine Farbdoppler-Untersuchung durchgeführt. Für die Studie von Interesse war vor allem die echographisch berechnete Ejektionsfraktion (EF), sofern sie nicht schon angiographisch berechnet werden konnte. Der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser und die systolische Durchmesserverkürzung (Fraktionales Shortening: FS) sowie regionale und globale Bewegungen des Herzens ebenso wie die Bewegungen des Klappenapparates konnten hierdurch bewertet werden.

2.3. Die TWA-Messung

2.3.1 Durchführung der TWA-Messung

Die T-Wellen Alternationsmessung wurde 7-30 Tage nach Infarkt durchgeführt, im Durchschnitt 15 ± 6 Tage nach dem Ereignis.

2.3.2 Die Signalverarbeitung

Das CH2000™ benutzt das von Smith et al. [1] entwickelte Verfahren der Spektralanalyse, um Mikrovolt T-Wellen Alternationen berechnen zu können. Da die T-Wellen Alternation auch als periodische Schwingung mit einer Schwingungsdauer (Periode) von zwei EKG-Komplexen verstanden werden kann, ist die charakteristische Frequenz der Alternation der reziproke Wert seiner Periode und hat damit in dem durch die Spektralanalyse erzeugten Powerspektrum die Frequenz von 0,5 Zyklen pro Schlag (die etwas ungewöhnliche Einheit „Zyklus pro Schlag“ resultiert daraus, dass die Alternationen der T-Welle nur jeden zweiten EKG-Komplex und zeitlich unregelmäßig vorkommen). Mit dem Verfahren der Spektralanalyse kann man die Signale, die von einer Alternation der T-Welle in der regelmäßigen Frequenz von 0,5 Zyklen pro Schlag stammen, von anderen EKG Fluktuationen wie einem Atmungsartefakt mit einer unterschiedlichen Frequenz (nämlich ungefähr 0,2 Zyklen pro Schlag) unterscheiden. Dies ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

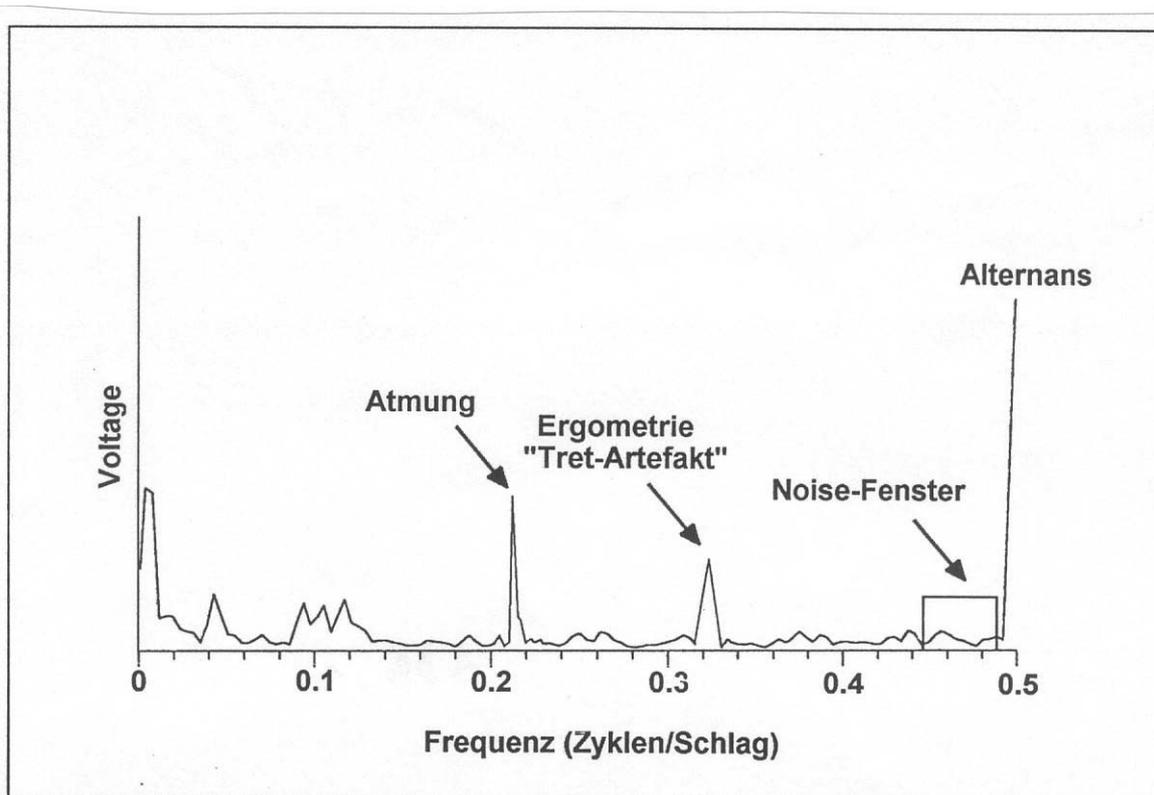


Abb. 1: Differenzierung von Alternationssignalen und Signalen anderer Periodizität.

Das dargestellte Spektrum zeigt die Möglichkeit zur Differenzierung von Signalen unterschiedlicher Periodizität/Frequenz mittels Spektralanalyse auf (Rosenbaum et al. [31]).

2.3.3. Die Spektralanalyse

Das Spektralanalyseverfahren [31] benutzt üblicherweise 128 aufeinanderfolgende EKG Komplexe. Man kann auch eine andere Anzahl benutzen, jedoch hat sich die Berechnung der T-Wellen Alternation mit 128 Komplexen in Bezug auf die Reduktion des Noise-levels recht gut bewährt. Im ersten Schritt müssen alle Abschnitte der EKG Komplexe genau in ihren Bezug zum QRS-Komplex gebracht werden, so dass jeder Punkt vor oder nach dem QRS-Komplex mit seinen jeweils folgenden verglichen werden kann. Hierbei benutzt man einen durch Kreuzkorrelations-Algorithmus ermittelten Bezugspunkt (FP = Fiducial Point), der jeweils im Bereich der R-Zacke liegt. Dann kann man die Amplitudenhöhe der 128 T-Wellen an einem Zeitpunkt t relativ zum festgelegtem Bezugspunkt FP bestimmen (vgl. Abb. 2A S. 18). Die Änderung der Amplitudenhöhe von einem Schlag auf den nächsten kann nun in Form einer Auflistung ihrer Voltagen abgebildet werden (vgl. Abb. 2B S. 18). Der nächste Schritt der Spektralanalyse beinhaltet die Berechnung des Power Spektrums dieser Serie von Schlägen mit Hilfe einer Fast Fourier Transformation (FFT) (vgl. Abb. 2C S. 18). Dieses Power Spektrum zeigt dann die Frequenzen, bei denen dieser Punkt des EKGs von Schlag zu

Schlag alterniert. Der Peak bei 0,5 Zyklen pro Schlag zeigt an, dass die Amplitudenänderungen der T-Welle mit einer Frequenz von 0,5 Zyklen pro Schlag alternieren. Dies ist das Charakteristikum der T-Wellen Alternation.

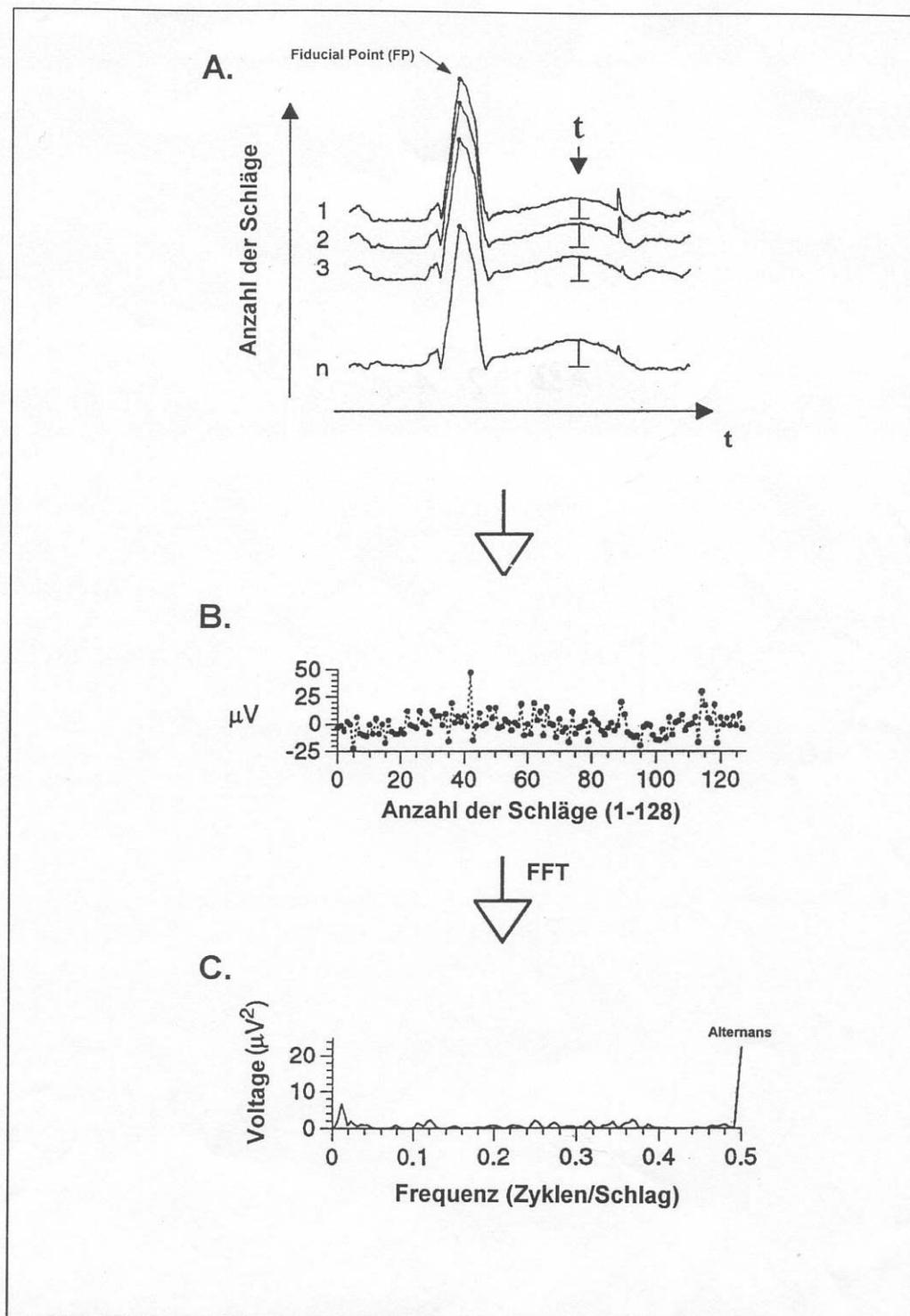


Abb. 2: Algorithmus der Spektralanalyse für einen einzelnen Messpunkt t.

Die Abbildung zeigt beispielhaft die notwendigen Algorithmen auf, die für die Berechnung eines T-Wellen Alternationspektrums an einem festgelegten Messpunkt durchgeführt werden müssen (Rosenbaum et al.[31]).

Für die T-Wellen Alternationsmessung wird der Anfang des Messbereichs mit dem J-Punkt [31] und das Ende 60ms nach Ende der T-Welle bestimmt. Eine Spektralanalyse aller erfassten Messpunkte des definierten Messbereichs wäre mit einem zu großen Rechenaufwand verbunden, deswegen wird der Messbereich in fünf zeitlich gleich lange Intervalle, genannt Bins, aufgeteilt (vgl. Abb. 3A). Dann werden für jeden einzelnen Bin der Mittelwert der Amplitudenvoltagen der T-Welle für jede der 128 EKG-Komplexe ausgerechnet. Anschließend erfolgt die Fast Fourier Transformation zur Ermittlung des Power Spektrums für jeden der fünf Bins, die die fünf Einzelspektren der T-Wellen Analyse ergeben (vgl. Abb. 3B). Diese fünf Einzelspektren werden daraufhin gemittelt und mit einem Mittelungsalgorithmus (AVG) zu einem Gesamtspektrum zusammengefügt (vgl. Abb. 3C). Somit ist diese Methode der Unterteilung der T-Welle in fünf gleich lange Abschnitte auch sensibel für Schwankungen, die nur einen Teil der T-Welle betreffen. Auf der anderen Seite wird der Rechenaufwand, der nötig wäre, die Alternationen aller Einzelpunkte der T-Welle zu berechnen, in einem vernünftigen Rahmen gehalten.

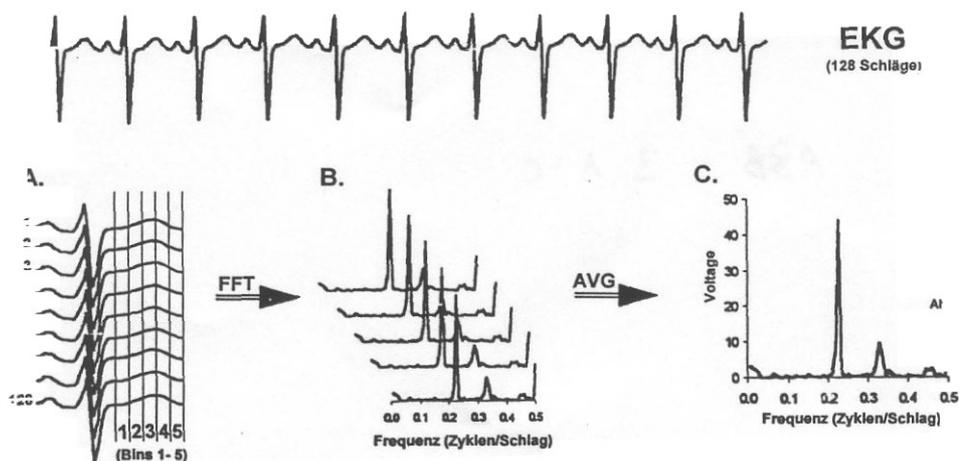


Abb. 3: Algorithmus der T-Wellen Spektralanalyse für die gesamte T-Welle.

Die Abbildung zeigt den von der Software des CH2000™ Systems verwendeten Algorithmus für die Berechnung eines T-Wellen Alternationsspektrums in zwei Schritten. Der erste Schritt ist eine Fast Fourier Transformation (FFT) für die Berechnung der fünf Einzelspektren. Der zweite Schritt ist ein Mittelungsalgorithmus (AVG) zur Erstellung des gemittelten Gesamtspektrums (Rosenbaum et al. [31]).

2.3.4. Messwerte

Der Computer berechnet aus dem mittels Spektralanalyse erstellten Power Spektrums automatisch folgende Parameter:

Mean Noise (S_{NB})

Der Wert Mean Noise (S_{NB}) wird im Power Spektrum aus dem Mittelwert des Noise Levels im sogenannten Noise Band abgeschätzt. Dieses Band liegt bei einer Frequenz zwischen 0,44 und 0,49 Zyklen pro Schlag.

Standardabweichung der Noise (σ_{NB})

Die Standardabweichung der Noise ist ein Maß für die Unsicherheit in der Alternans Power und wird aus dem Bereich des Noise Band des Power Spektrums berechnet.

Alternans Power (S_{alt})

Der Betrag, um den der letzte Punkt im Power Spektrum bei einer Frequenz von 0,5 Zyklen pro Schlag (der Frequenz der T-Wellen Alternation) den Wert des Mean Noise in Einheiten μV^2 übersteigt. Die Alternans Power ist ein echtes Maß für die Höhe der T-Wellen Alternation.

$$S_{alt} = (S_{0,5} - S_{NB})$$

Alternans Voltage (V_{alt})

Die Alternans Voltage entspricht der Quadratwurzel aus der Alternans Power. Sie korrespondiert mit dem Unterschied der Voltage zwischen allen gemittelten Schlägen und entweder den geraden oder den ungeraden gemittelten Schlägen, d.h. sie entspricht der Hälfte des Unterschieds zwischen den geraden und den ungeraden Schlägen. Bisherige Studien haben gezeigt, dass eine $V_{alt} \geq 1,9 \mu V$ während der Belastung oder $\geq 1,0 \mu V$ in Ruhe als signifikant anzusehen ist [X2].

$$V_{alt} = (S_{0,5} - S_{NB})^{1/2}$$

Alternans Ratio (k)

Der Wert Alternans Ratio (k) wird berechnet aus dem Quotienten der Alternans Power (S_{alt}) zur Standardabweichung der Noise (σ_{NB}). Er ist ein Parameter für die statistische Signifikanz der T-Wellen Alternationen. Diese werden erst ab einer Alternans Ratio $k \geq 3$ als statistisch signifikant gewertet.

$$k = (S_{0,5} - S_{NB}) / \sigma_{NB}$$

2.3.5. Alternans Reports

Die T-Wellen Alternationsmessung wurde mit Hilfe von sogenannten Trend Reports ausgewertet. Die in Abb. 4 (S. 23) dargestellten Parameter eines typischen positiven TWA Befunds werden hier kurz erläutert.

HR (BPM):

Die Kurve gibt an, wie hoch die jeweilige Herzfrequenz zu jedem Zeitpunkt der Messung war. Die durchgezogene dicke schwarze Linie zeigt die über 128 Schläge gemittelte Herzfrequenz, während die gezackte Linie die jeweils momentane Herzfrequenz darstellt.

% Bad:

Hierbei wird der prozentuale Anteil der Herzaktionen aufgezeigt, die in einem Intervall von 128 Schlägen entweder 10% zu früh oder 10% zu spät zum jeweils vorherigen Schlag einfallen, also zumeist der Anteil an Extrasystolen. Ein Bereich der Messung, in dem mehr als 10% der Schläge zu früh oder zu spät einfallen, wird grau schraffiert dargestellt und sollte nicht zur Bewertung der T-Wellen Alternationen herangezogen werden, da eine ventrikuläre Extrasystole z.B. von ihrer Physiologie und ihrer Morphologie nicht zur Berechnung einer T-Wellen Alternation herangezogen werden kann.

Noise (μV):

Es handelt sich um das berechnete durchschnittliche Hintergrundrauschen in der Ableitung Vektor Magnitude (eVM). Noise level von $> 1,8 \mu\text{V}$ werden grau schraffiert und können T-Wellen Alternationen verschleiern.

eVM, eX, eY, eZ, eV4:

Diese EKG-Ableitungen sind alle mit der Enhancement Methode (s. Kap. 2.3.6.) gemacht worden. Eine Kästchenhöhe entspricht dabei einer Alternans Voltage von $2 \mu\text{V}$. Die Bereiche der Messung, wo auch der Alternans Ratio k größer 3 war, sind grau unterlegt. Ein schwarzer Balken unter diesen Bereichen bedeutet, dass zu dem Zeitpunkt keine Atmungs-, Tret- oder sonstigen Artefakte die Alternationen hervorgerufen haben könnten.

RPM:

Dies ist die Trittfrequenz (rounds per minute) während der Belastung. Weicht die Trittfrequenz von den Werten $1/3$ oder $2/3$ ab, erscheint eine graue Schraffierung.

Resp.:

Hiermit wird die gemessene Atmungsfrequenz an der Stelle 0,25 Zyklen pro Schlag angezeigt. Alternationen, die nur in Verbindung mit grau schraffierten Bereichen in diesem Feld auftreten, sind oft durch die Atmung bedingt.

HR Delta:

Der Unterschied zwischen der höchsten und der niedrigsten Herzfrequenz während eines Intervalls von 128 Schlägen. Ist sie größer als 30 Schläge, wird der Bereich grau schraffiert. Starke Schwankungen der Herzfrequenz können artifizielle T-Wellen Alternationen erzeugen.

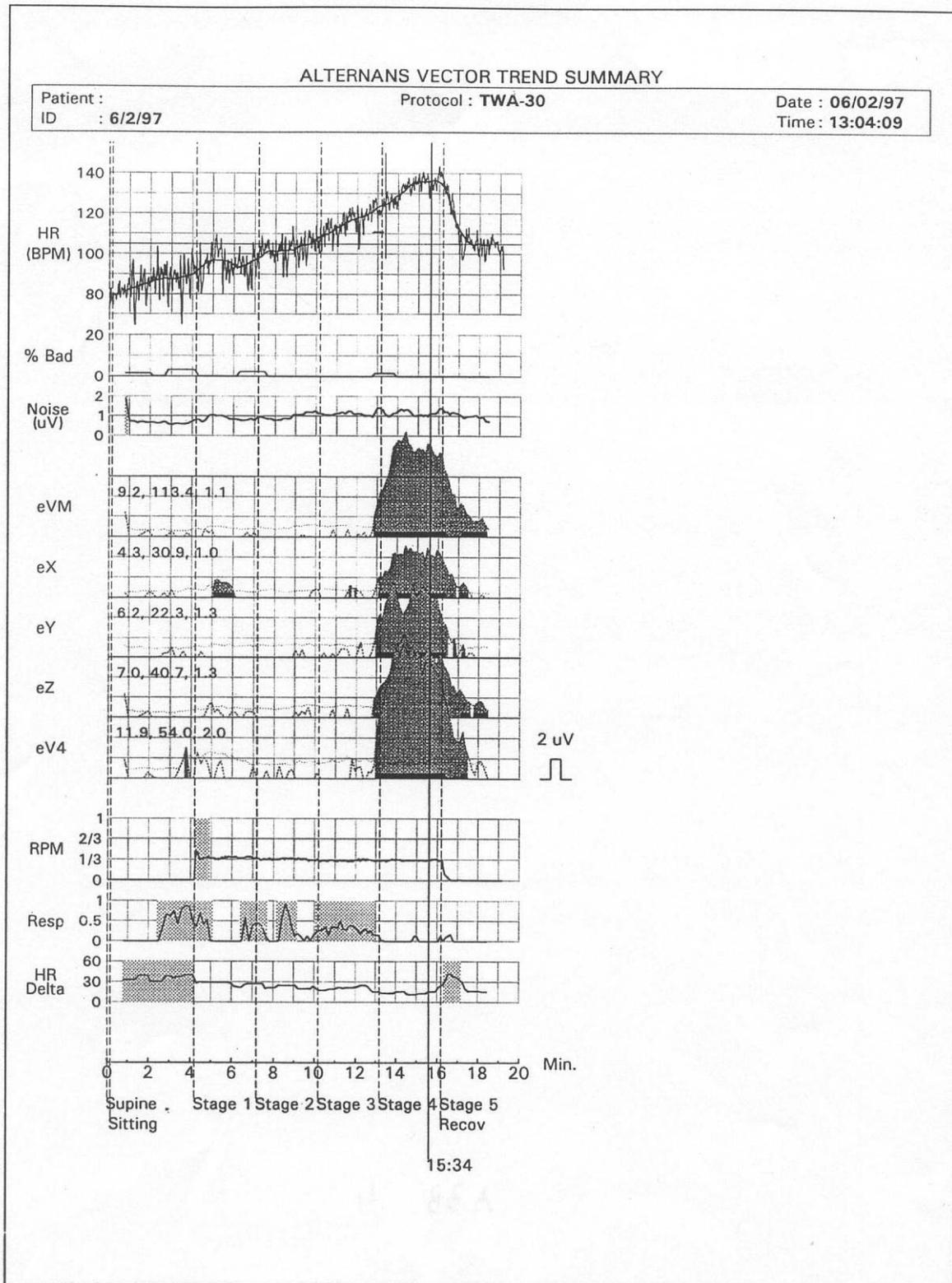


Abb. 4: Alternans Vektor Trendreport.

Die Abbildung zeigt einen Trendreport der vektoruellen Ableitungen. Er gibt eine graphische Zusammenfassung der T-Wellen Alternationsmessung. Das Vorhandensein von T-Wellen Alternationen kann mit dieser Darstellung überprüft werden. Außerdem kann der zeitliche Verlauf des Auftretens von T-Wellen Alternationen genau beurteilt werden.

2.3.6. Verfahren zur Reduzierung des Noise-Levels

Wie bereits in der Einleitung beschrieben wurde, treten Alternationen der T-Welle normalerweise erst ab einer Herzfrequenz von über 90 Schlägen pro Minute auf, da dann das eventuell geschädigte Myokard nicht mehr genügend Zeit hat, wieder voll erregbar zu sein. Die erforderliche Herzfrequenz lässt sich auf verschiedene Arten erreichen. Als invasive Maßnahme kann man die Frequenz mittels Herzkatheter und Vorhofstimulation steigern. Die TWA muss, um als Routineuntersuchung im größeren Rahmen klinisch anwendbar zu sein, auf nicht-invasive Verfahren zurückgreifen. Dabei stehen die Methoden der medikamentösen Steigerung, des oesophagealen Pacings und der Belastungsergometrie zur Verfügung. Das zuletzt genannte Verfahren der Belastungsergometrie hat sich als am Besten für die Routinediagnostik geeignet gezeigt [16;31]. Das Problem der Messung der T-Wellen Alternation bei der Belastungsergometrie besteht darin, dass es durch das Radfahren zu einer deutlich erhöhten Muskelanspannung kommt, die Signalartefakte produziert und so die T-Wellen Alternation verschleiern können (ein zu hohes Hintergrundrauschen (Noise-Level)). Um trotzdem die T-Wellen Alternationen mit einer ausreichenden Signalqualität messen zu können, müssen verschiedene Verfahren zur Reduktion des Noise-Levels angewandt werden.

Zum einen muss die normale Belastungsergometrie insoweit abgewandelt werden, dass man die durch Muskelkontraktionen entstehenden Signalartefakte auf einen festgelegten Bereich des Power Spektrums begrenzt. Man fordert den Patienten auf, seine Trittfrequenz in einem durch die Herzfrequenz vorgegebenen Bereich zu halten. Das CH2000™ System gibt dafür dem Patienten über ein akustisches Metronom oder über eine visuelle Skala die Trittfrequenz vor, so dass er sie auf 33% oder 67% (1/3 oder 2/3) seiner Herzfrequenz halten kann. Die Trittfrequenzen wurden auf diese Bereiche festgelegt, da sie niemals eine Unter- oder Oberschwingung der Frequenz 0,5 Zyklen pro Schlag bilden können. Dadurch werden Interferenzen mit dem Messbereich der T-Wellen Alternation verhindert. Bei unserer Studie mussten die Patienten mit 1/3 ihrer Herzfrequenz treten, zum einen weil sie so kurz nach ihrem Myokardinfarkt körperlich nicht überanstrengt werden sollten, zum anderen um ihre Herzfrequenz langsamer und gleichmäßiger steigern zu können. Außerdem wurde die Patienten aufgefordert, den Oberkörper nicht allzu stark zu bewegen, die Arme locker hängen zu lassen und die Fahrradgriffe des Ergometers möglichst wenig zu benutzen. Hierdurch konnte eine deutliche Verbesserung der Signalqualität und eine deutliche Reduktion von Muskelartefakten erreicht werden. Dies ist in **Abb. 5** (S. 26) dargestellt.

2.3.6.1. Multipolare Elektroden und Signal Redundanz

Da das CH2000™ System zur Messung der T-Wellen Alternation insgesamt vierzehn unterschiedliche EKG-Ableitungen aufzeichnet, ist es möglich, die für die T-Wellen Alternationsmessung wichtigen Ableitungen X, Y und Z nach Frank [31;39] durch eine Vielzahl von Kombinationen der vierzehn Ableitungen zu erhalten. Das System sucht sich die Kombination von Ableitungen heraus, die im Bereich des Noise-Bands den geringsten Noise-Level aufweisen. Diese Möglichkeit der Verschaltung überzähliger EKG-Ableitungen zur Ermittlung der Ableitungen X, Y und Z nennt man Signal Redundanz. Sie ist eine sinnvolle Strategie bei rhythmischen Bewegungsartefakten, besonders in den Ableitungen, deren Elektroden am meisten von der Bewegung beeinflusst werden.

Desweiteren werden zur Verbesserung der Signalqualität und zur Verringerung des Noise-Levels im gesamten Frequenzbereich speziell für das CH2000™ System entwickelte multipolare Elektroden von Typ Hi-Res™ benutzt. Diese Silber-Silber-Chlorid Elektroden haben vier Segmente. Das runde Segment in der Mitte entspricht einer Einfelektrode und die drei anderen Bogensegmente umgeben die mittlere Elektroden gleichmäßig. Die Elektrodenimpedanz (der Widerstand zwischen Haut und Elektrode) des mittleren runden Segments wird kontinuierlich gemessen, indem ein sehr kleines hochfrequentes Signal mit einer Frequenz von 28 kHz durch das Mittelsegment geleitet wird. Dieses Signal interferiert nicht mit dem EKG-Signal, da es eine deutlich höhere Frequenz hat. Jede Bewegung der Elektroden durch Körperbewegungen verursacht eine Änderung der Impedanz, die gemessen werden kann und die mit einer speziell für dieses Messverfahren entwickelten Methode („Elektrode Enhancement Method“) dazu benutzt werden kann, das Noise-Level zu reduzieren und die Signalqualität zu verbessern.

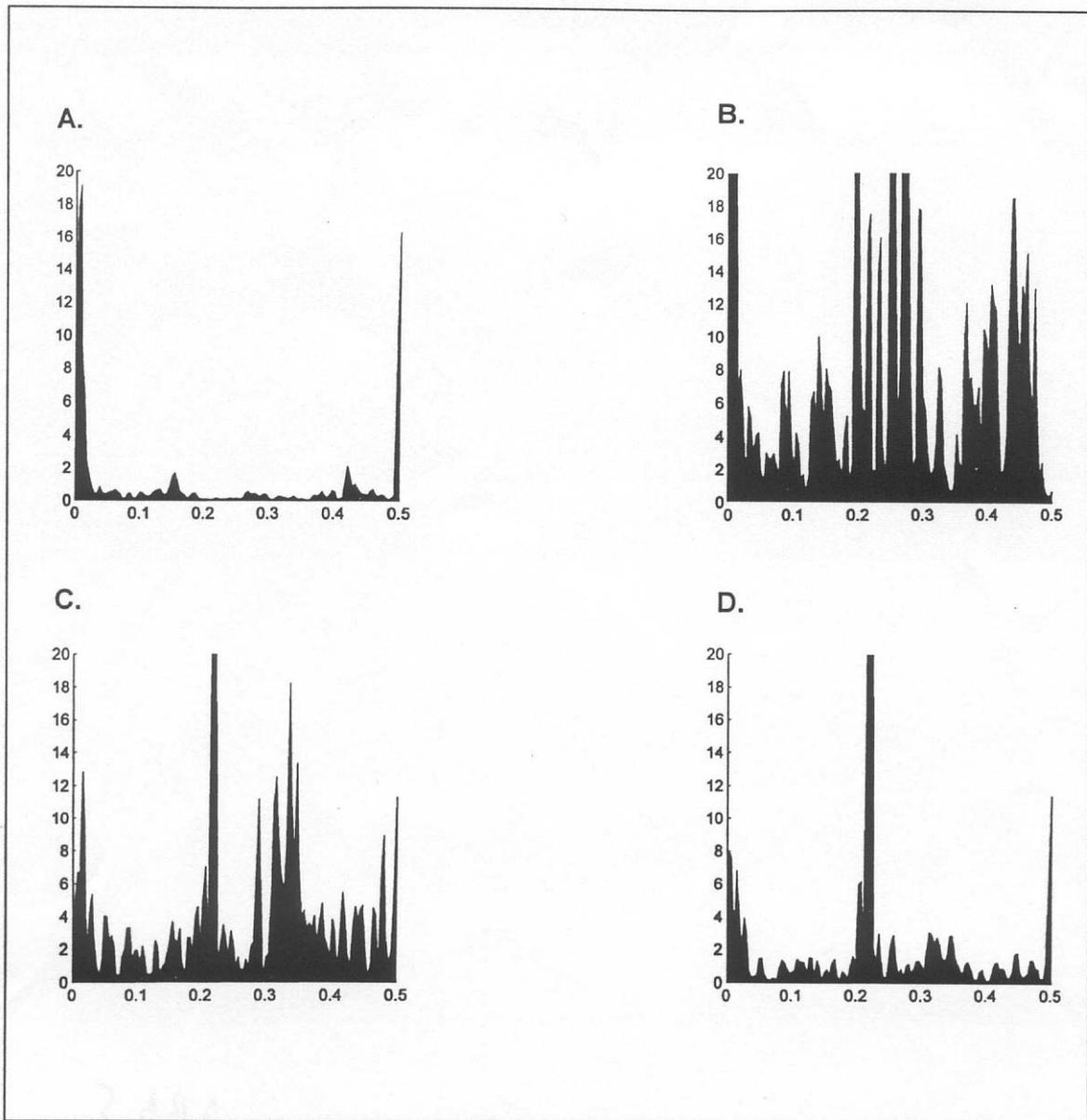


Abb. 5: Auswirkung der Methoden zur Reduktion des Noise-Levels.

Die Abbildung zeigt die Auswirkung der Noise-Reduktion an Hand der Signalqualität der Spektralanalyse. Die vier abgebildeten Spektren wurden alle beim gleichen Patienten, aber unter verschiedenen Messbedingungen aufgezeichnet. **Spektrum A** dient bei dem Vergleich als Referenzspektrum, da hierbei ein Elektrostimulationskatheter für die Erhöhung der Herzfrequenz verwendet wurde (atrial pacing). Bei diesem invasiven Verfahren findet man nur sehr niedrige Noise-Level, da die Untersuchung an ruhig liegenden Patienten vorgenommen wird. Die Spektren B, C und D wurden bei der nicht-invasiven T-Wellen Alternationsmessung aufgezeichnet. Für die Erhöhung der Herzfrequenz wurde die Belastungsergometrie angewandt. **Spektrum B** zeigt die Signalqualität bei einer nicht geleiteten, **Spektrum C** jene bei einer geleiteten Belastungsergometrie. Die Störsignale werden dabei auf einen bestimmten Bereich des Spektrums begrenzt. **Spektrum D** zeigt die Signalqualität bei der geleiteten Belastungsergometrie unter gleichzeitiger Verwendung multipolarer Elektroden (Hi-Res™) und bei Anwendung des Enhancement-Algorithmus [Rosenbaum et. al;31].

2.3.6.2. Enhancement Methode

Bei der Enhancement Methode wird zuerst die Elektrodenimpedanz und der transthorakale Widerstand gemessen. Die Elektrodenimpedanz, d.h. der Widerstand zwischen Elektrode und Haut, wird mit Hilfe eines kleinen hochfrequenten Signals über das Mittelsegment zwischen diesem und einem Ringsegment derselben Elektrode gemessen. Der transthorakale Widerstand wird zwischen den Ringsegmenten zweier gegenüberliegender Elektroden, V6 und V6R, gemessen.

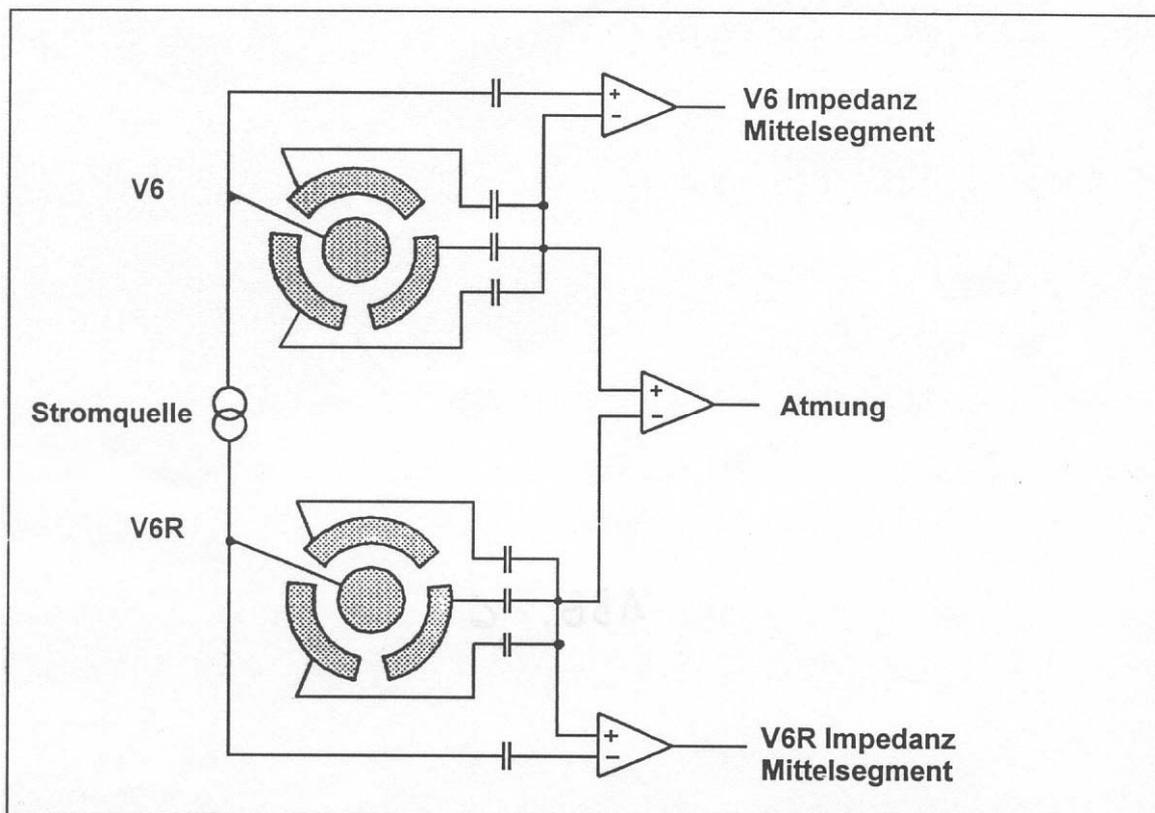


Abb. 6: Elektrodenverschaltung für transthorakale Impedanzmessung

Da die Änderung der Impedanz in einer linearen Beziehung zu Signalartefakten steht (d.h. eine große Impedanzänderung geht mit vielen Signalartefakten einher), kann das System die einzelnen Signale so kombinieren, dass ein EKG-Signal mit einem möglichst geringen Noise-Level entsteht. Das vom Computer mit einem speziellen Algorithmus neu berechnete EKG-Signal ist aus den verschiedenen EKG-Signalen und Impedanzen zusammengesetzt. Allerdings darf die Morphologie des neuen EKG-Signals höchstens ein Prozent von dem alten EKG-Signal abweichen. Alle Ableitungen, die mit der Enhancement-Methode erzeugt worden sind, werden mit dem Präfix „e“ gekennzeichnet.

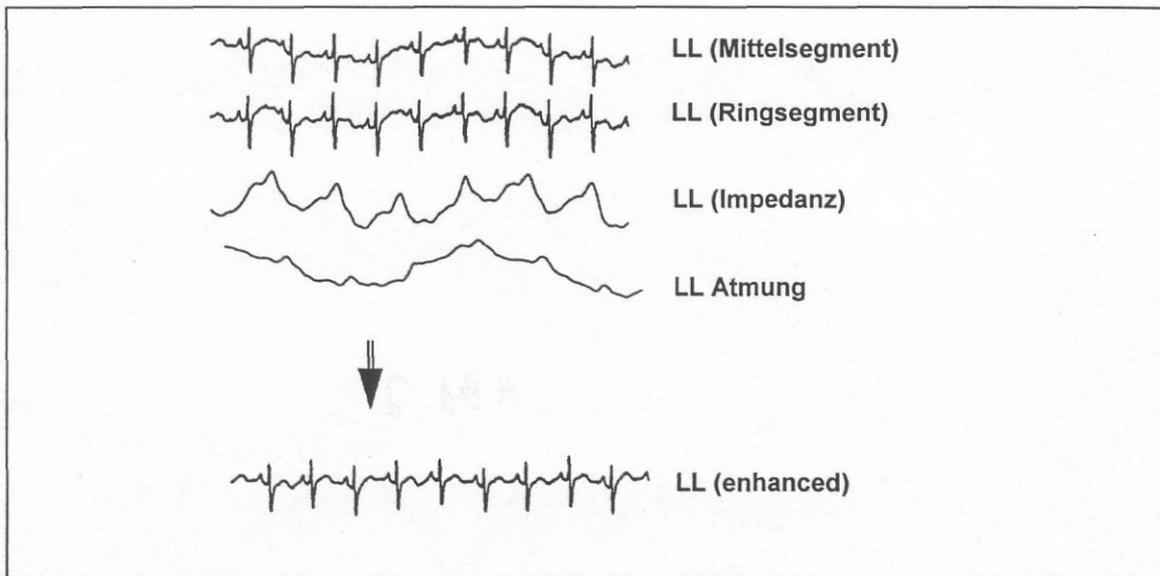


Abb. 7: Die Enhancement Methode am Beispiel der Ableitung LL (left leg).

2.3.6.3. Hautpräparation

Um die Elektrodenimpedanz, d.h. den Widerstand zwischen Haut und Elektroden möglichst gering zu halten, muss die Haut des Patienten unter den aufzuklebenden Elektroden speziell präpariert werden. Zuerst muss die Haut mit medizinischem Benzin gründlich von Dreck, Fett und alten Elektrodenresten gereinigt werden. Dann werden die obersten Hautschichten mit Hilfe des Hautpräparationsstreifen One Step Skin-Prep™ der Firma Scotch 3M™ entfernt, um den Widerstand zwischen Haut und Elektrode zu minimieren. Die Reduktion des Hautwiderstandes ist um einen Faktor ≥ 5 möglich, so dass die Elektrodenimpedanz die maximal zulässigen 3000Ω nicht überschreitet (was beim CH2000™ System für alle Elektroden visuell angezeigt wird).

2.3.7. EKG-Ableitungen

Für die T-Wellen Alternationsmessung werden 16 EKG-Ableitungen herangezogen, die von 14 Ableitungspunkten gewonnen werden. Diese Punkte bestehen – neben den zehn üblichen Punkten eines 12-Kanal EKGs – aus einem Punkt H im obersten Fünftel des Sternums, einem Punkt I (für Inspiration) im fünften Interkostalraum auf der mittleren Axillarlinie rechts, einem Punkt E (für Epigastrium) auf der vorderen Mittellinie der Sternumbasis und einem Punkt M auf dem Rücken, direkt gegenüber von V_2 .

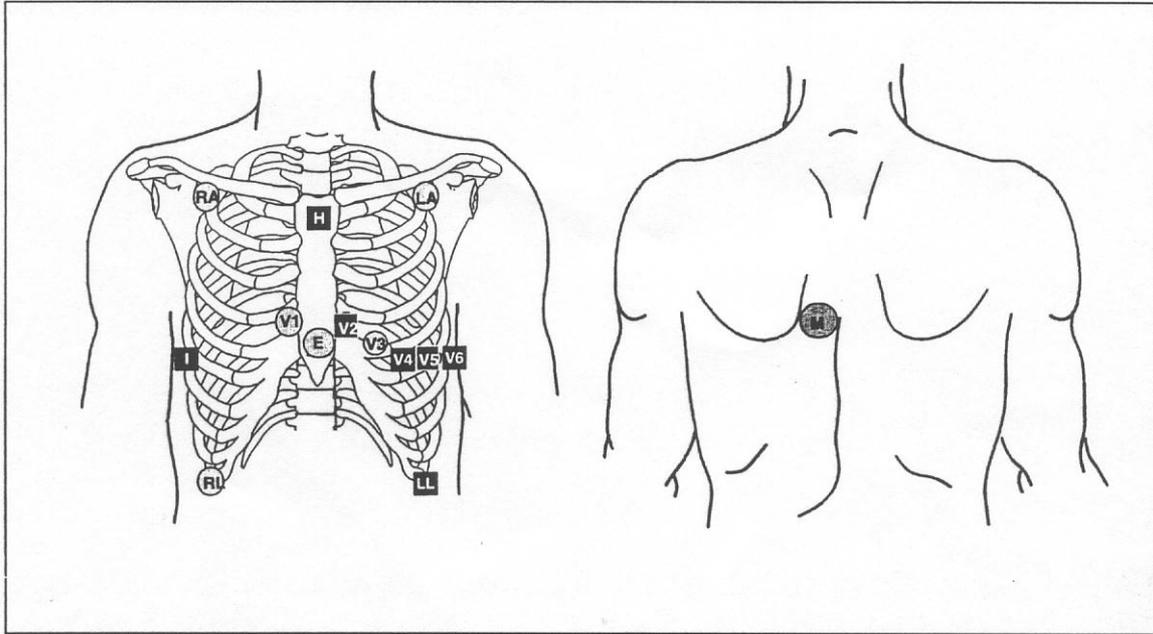


Abb. 8: Positionierung der EKG-Elektroden für die T-Wellen Alternationsmessung.

Neben den vom 12-Kanal EKG bekannten bipolaren Ableitungen I, II und III nach Eindhoven, den unipolaren Ableitungen aVL, aVR und aVF nach Goldberger und den Brustwandableitungen V₁ bis V₆ nach Wilson, errechnet das CH2000™ System die Ableitungen X, Y und Z nach Frank sowie die vektorielle Magnitudenableitung VM. Die drei Ableitungen X, Y, und Z nach Frank bilden die drei senkrecht zueinander stehenden Ebenen des Raumes (Horizontalebene, Frontalebene, Sagittalebene) und spielen beim Spektralanalyseverfahren eine große Rolle. Die Ableitung VM stellt den räumlich größten Vektor dar und wird vom Rechner aus den drei Ableitungen X, Y und Z nach der Formel $M = (x^2 + y^2 + z^2)^{1/2}$ berechnet.

2.3.8. Protokoll der Messung

Jeder Patient wurde nach der oben beschriebenen Hautpräparation mit Kontrolle einer Elektrodenimpedanz $> 3 \text{ k}\Omega$ einer 3-5 minütigen, mindestens jedoch 256 Herzschläge langen Ruhemessung unterzogen. Die Belastungsergometrie begann mit 25 Watt und wurde alle 3 Minuten um 25 Watt gesteigert, bis durchschnittlich eine Herzfrequenz von 120 bis 130 Schlägen pro Minute, mindestens jedoch 105 Schläge pro Minute, erreicht wurde. Bei körperlich trainierten Patienten erfolgte die Steigerung der Anfangsbelastung um 25 Watt schon früher als nach 3 Minuten. Die maximale Belastung wurde 3-5 Minuten, mindestens ebenfalls 256 Herzaktionen, aufrechterhalten. Die durchschnittliche Belastungsdauer betrug ungefähr 10 Minuten, bei Patienten mit einer sehr hohen Ausgangsfrequenz oder schlechtem

körperlichem Trainingszustand war sie wegen Erschöpfung deutlich kürzer gehalten. Zu den Abbruchkriterien zählten Angina pectoris oder schwere Dyspnoe unter Belastung, ST-Strecken Senkung von mehr als 0,15 mV, schwere Rhythmusstörungen wie Triplets oder Salven, arterielle Hypertonie größer 220 mmHg systolisch und/oder größer 120 mmHg diastolisch, schwerer körperlicher Erschöpfungszustand (besonders bei Patienten mit einer schlechten linksventrikulären Funktion) oder starke Schmerzen in Gelenken oder Muskulatur. Auch in der darauf folgenden Erholungsphase ohne Belastung von ungefähr fünf Minuten Dauer wurde weiter Daten gesammelt. Der Blutdruck und die Herzfrequenz sollten in der Erholungsphase ungefähr wieder die Ausgangswerte erreicht haben, bevor die Untersuchung beendet wurde. Die Patienten wurden in der Regel noch eine Weile auf Station beobachtet, um Komplikationen durch die Belastung zwei Wochen nach akutem Myokardinfarkt rechtzeitig zu bemerken und entsprechend behandeln zu können. Die Auswertung der Daten und die Spektralanalyse zum Aufspüren der T-Wellen Alternationen wurden direkt nach der Messung mit dem Analyseprogramm Version 1.3 des CH2000™ Systems durchgeführt.

2.4. Datenauswertung

Die Auswertung der Daten und die Bewertung der Messergebnisse erfolgte anhand des vom CH2000™ System erstellten Trend- und Spektrum-Reports. Die Einteilung nach positiven oder negativen T-Wellen Alternationen wurde mit Hilfe des Trend Reports gemacht. Bei Patienten, bei den T-Wellen Alternationen mit möglichen Artefakten durch die Trittfrequenz oder durch die Atmung zusammenfielen, wurde für diese Abschnitte der Messung zusätzlich noch der Spektrum-Report ausgewertet, um mögliche falsch positive T-Wellen Alternationsbefunde auszuschließen. In den Spektren zeigte ein Peak bei 0,5 Zyklen pro Schlag an, dass es sich bei diesen Alternationen um T-Wellen Alternationen und nicht um respiratorische oder sonstige Artefakte handelte.

Die Einteilung der Messdaten der T-Wellen Alternationsmessung erfolgte in drei Klassen: positiv, negativ und nicht bestimmbar. Die Klassifizierungskriterien wurden von der Firma Cambrigde Heart und mehreren medizinischen Zentren erstellt und im Oktober 1997 modifiziert [39]. Die zuvor gebräuchliche Unterteilung der positiven T-Wellen Alternationsbefunde in stark positiv und schwach positive wurde 1997 fallengelassen. Ferner wurde die vorher übliche patientenspezifische Obergrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen von 70% der maximalen Herzfrequenz auf die patientenunspecifische Obergrenze von 110 Schlägen pro Minute herabgesetzt [39]. Dies geschah aufgrund neuerer Studien, welche die Obergrenze für das Einsetzen der Alternationen herabsetzten, um die

Spezifität dieser Untersuchung zu verbessern. Bei den Grundlagen für die nun folgenden positiven und negativen Bewertungskriterien handelt es sich um mathematische Berechnungen aus dem Bereich der Statistik für die Bestimmung des Ratio (R), der die statistische Signifikanz der Messung repräsentiert, Erkenntnisse über die Pathophysiologie der T-Wellen Alternationen und ihrer in Computermodellen simulierten Abhängigkeit von der Herzfrequenz, sowie die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien über das Thema der T-Wellen Alternationen.

Positive Kriterien:

Anhaltende Alternation, d.h. Alternation länger als eine Minute, die unterhalb einer Herzfrequenz von 110 Schlägen pro Minute begann, mit einer Amplitudenvoltage (V_{alt}) $\geq 1,9 \mu V$ unter Belastung oder $\geq 1,0 \mu V$ in Ruhe und einer Alternans Ratio (R_{alt}) $\geq 3,0$ in einer der orthogonalen Ableitungen X, Y, Z oder VM oder in zwei angrenzenden Brustwandableitungen. Der Noise Level durfte hierbei höchstens $1,8 \mu V$ und die Anzahl der Bad Beats höchstens 10% betragen.

Negative Kriterien:

Eine T-Wellen Alternationsmessung wurde als negativ klassifiziert, wenn die Kriterien für einen positiven Befund nicht erreicht wurden, obwohl eine Herzfrequenz von mehr als 105 Schlägen pro Minute erreicht und länger als eine Minute aufrechterhalten wurde.

Nicht bestimmbar:

T-Wellen Alternationen konnten nicht sicher bestimmt werden, wenn der Patient die erforderliche Herzfrequenz von 105 Schlägen pro Minute nicht erreichte, das Noise Level $\geq 1,8 \mu V$ war oder die Anzahl der nicht normgerechten Schläge (Bad Beats) mehr als 10% betragen.

2.5. Langzeitbeobachtung (Follow Up)

Alle eingeschlossenen 140 Patienten dieser Untersuchung wurden in einer Langzeituntersuchung nachverfolgt.

2.6. Statistik (angewandte Verfahren)

Die in dieser Studie erhobenen Messdaten wurden mit dem Datenbankprogramm Filemaker™ 2.1. Pro der Firma Claris Cooperation archiviert. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem kommerziellen Softwarepaket PCS™ V2 der Firma TopSoft© durchgeführt. Dieses Paket kann sowohl univariate als auch multivariate Analysen der erhobenen Daten erstellen. Die verwendeten Tests umfassten deskriptive Statistiken, Normalverteilungstests, t-Tests für unabhängige Variablen, Chi-Quadrat Tests inklusive Yates Korrektur für kleine Zahlen, logistische Regression und Kaplan-Meier Überlebenskurven.

3. Ergebnisse

3.1. Durchführbarkeit der T-Wellen Alternationsmessung nach akutem MI

Die Untersuchung über T-Wellen Alternation in Ruhe konnte bei allen Patienten durchgeführt werden. Zwei der 140 Patienten (1,4%) hatten T-Wellen Alternationen in Ruhe. Die Herzfrequenz dieser beiden Patienten betrug 75 bzw. 85 Schläge pro Minute. Die noise levels waren mit 0,5 und 0,7 μV niedrig. Einer der beiden Patienten hatte einen Vorderwandinfarkt und die Ejektionsfraktionen waren jeweils 40% (der Patienten mit Vorderwandinfarkt) und 60%.

Die T-Wellen Alternation unter Belastung konnte bei 104 Patienten (74%) bestimmt werden. Bei zwei der 36 Patienten mit nicht bestimmbar T-Wellen Alternationen war das Hintergrundrauschen nicht ausreichend reduzierbar, die anderen 34 Patienten (24%) erreichten die erforderliche Herzfrequenz von 105 Schlägen pro Minute wegen körperlicher Erschöpfung nicht. Von den genannten 104 Patienten wurde in 28 Fällen (27%) eine T-Wellen Alternation nachgewiesen (darunter auch bei den beiden Patienten, bei denen schon in Ruhe T-Wellen Alternationen auftraten). Die T-Wellen Alternationen unter Belastung begannen im Durchschnitt bei einer Herzfrequenz von 98 ± 9 Schlägen pro Minute (range 85-108). Die maximale Herzfrequenz unter Belastung betrug in der Gruppe der 76 TWA-negativen 120 ± 11 Schläge pro Minute, verglichen mit 123 ± 12 Schlägen pro Minuten in der Gruppe mit induzierbaren T-Wellen Alternationen ($p=\text{ns}$).

	n	%
TWA in Ruhe	2 von 140	1,4%
TWA nicht bestimmbar	36 von 140	26%
TWA nur unter Belastung	26 von 104	25%
TWA vorhanden/induzierbar	28 von 104	27%

Tabelle 5: Inzidenz der T-Wellen Alternationen nach akutem Myokardinfarkt [37]

3.2. Vergleich von TWA mit anderen Risikoparametern

3.2.1. TWA und andere Patientencharakteristika

Beim Vergleich mit den Daten der T-Wellen Alternationsmessung konnte man keinen statistischen Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternation und Geschlecht feststellen. Allenfalls war ein Trend in Richtung einer höheren Inzidenz von T-Wellen Alternationen bei Männern (positiv: 32 %; $p = \text{nicht signifikant}$) zu beobachten. Dagegen zeigte sich beim Alter

der Patienten eine eindeutige Beziehung zwischen einer positiven T-Wellen Alternation und höherem Alter. Das Durchschnittsalter bei Patienten mit T-Wellen Alternationen war mit 63 ± 10 Jahren deutlich höher als bei Patienten ohne T-Wellen Alternationen (57 ± 11 Jahre; $p = 0,02$; students test für unabhängige Variablen). Auch bei multivariater Analyse blieb dieser Zusammenhang bestehen.

	Wahrscheinlichkeit für die TWA	95% Konfidenzintervall	p
Alter	1,1	1 – 1,2	0,02

Die Patienten mit Nicht-Vorderwandinfarkt waren mit 37% in der Gruppe der TWA positiven statistisch gesehen überrepräsentiert (63% TWA negativ; $p = 0,04$). Bei Patienten mit Vorderwandinfarkt fand sich nur bei 18% ein positiver TWA Befund. Die Frage, ob das Infarktgefäß wieder eröffnet werden konnte oder nicht und ob es sich bei der koronaren Herzkrankheit um eine Ein- oder Mehrgefäßerkrankung handelte, spielte für die T-Wellen Alternation dagegen keine Rolle (p bei beiden nicht signifikant).

	TWA-positive N = 28; 27%	TWA-negative N = 76; 73%	p
Frauen	14%	86%	n.s.
Männer	32%	68%	
Alter	63 ± 10	57 ± 11	0,02
VW-infarkt	17%	83%	0,04
Nicht-VW- infarkt	37%	63%	
Infarktgefäß offen	29%	71%	n.s.
Infarktgefäß geschlossen	22%	78%	n.s.
EGE	27%	73%	n.s.
MGE	27%	73%	

Tabelle 6: TWA und sonstige Patientencharakteristika

3.2.2. TWA und ventrikuläre Extrasystolie nach Lown

Die Ergebnisse des Langzeit-EKGs zeigten, dass von den 140 Patienten 107 (76%) den Klassen Lown 0-III und 33 (24%) der Klasse Lown IV (a oder b) zugeordnet werden konnte.

	Patienten n = 140
VES Klasse Lown IV	33 24%
VES Klasse Lown 0-III	107 76%

Tabelle 7: Ventrikuläre Extrasystolie nach Lown

Bei der Gruppe der Patienten mit der Klassifizierung Lown IV fand sich mit 48% ein überdurchschnittlicher Anteil von TWA-positiven gegenüber 52% bei den TWA-negativen ($p = 0,02$; Chi-Quadrat Anpassungstest und die Yates Korrektur für kleine Zahlen). Bei der Gruppe der Patienten mit den Klassen Lown 0-III zeigten 26% einen positiven TWA Befund, gegenüber 74% mit negativem TWA-Befund ($p =$ nicht signifikant).

	TWA-positive n = 28; 27%	TWA-negative n = 76; 73%	p
VES Klasse Lown IV	48%	52%	0,02
VES Klasse Lown 0-III	26%	74%	n.s.

Tabelle 8: TWA und ventrikuläre Extrasystolie nach Lown

3.2.3. TWA und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität

Bei der Auswertung der Herzfrequenzvariabilität zeigte sich, dass von den 137 Patienten mit auswertbarer Herzfrequenzvariabilität (HRV) 35 Patienten (26%) eine eingeschränkte HRV und entsprechend 102 (74%) Patienten eine normale HRV hatten.

	Patienten n = 137
HRV eingeschränkt	35 26%
HRV normal	102 74%

Tabelle 9: Herzfrequenzvariabilität

In der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter HRV hatten 30% einen positiven TWA Befund und 70% einen negativen TWA Befund (p = nicht signifikant). Bei den Patienten mit normaler Herzfrequenzvariabilität waren bei 22% T-Wellen Alternationen nachweisbar.

	TWA-positive n = 28; 27%	TWA-negative n = 76; 73%	p
HRV eingeschränkt	30%	70%	n.s.
HRV normal	22%	78%	

Tabelle 10: TWA und Herzfrequenzvariabilität

3.2.4. TWA und Spätpotentiale

Von den 131 Patienten mit auswertbaren Befunden hatten 35 (27%) nachweisbare pathologische Spätpotentiale, bei 96 (73%) konnten sich keine pathologischen Spätpotentiale nachweisen lassen.

	Patienten n = 131
Pathologische Spätpotentiale	35 27%
Keine pathologischen Spätpotentiale	96 73%

Tabelle 11: Spätpotentiale

In der Gruppe der Patienten mit pathologischen Spätpotentialen war mit 18% ein nicht signifikant großer Anteil mit positivem TWA-Test (entsprechend 82% mit negativen TWA-Test). Überraschenderweise gab es sogar einen Trend zwischen positiver T-Wellen Alternation und Patienten ohne pathologische Spätpotentiale. In der Gruppe ohne pathologische Spätpotentiale zeigte sich ein Verhältnis von positiver zu negativer TWA mit 28% zu 72% etwa entsprechend der Inzidenz.

	TWA-positive n = 28; 27%	TWA-negative n = 76; 73%	p
Pathologische Spätpotentiale	18%	82%	n.s.
Keine patholog. Spätpotentiale	28%	72%	

Tabelle 12: TWA und Spätpotentiale

3.2.5. TWA und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die echographisch oder angiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug bei den 140 Postinfarktpatienten im Durchschnitt 56 ± 14 %.

	Patienten n = 140
LV Ejektionsfraktion	56 ± 14 %

Tabelle 13: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei den 28 Patienten mit vorhandenen oder induzierbaren T-Wellen Alternationen war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit $49\pm 14\%$ signifikant kleiner ($p=0,003\%$) als bei der Gruppe der 76 Patienten ohne T-Wellen Alternation und ihrer durchschnittlichen Ejektionsfraktion von $58\pm 13\%$ (berechnet mit dem students test für unabhängige Variablen).

	TWA-positive n = 28; 27%	TWA-negative n = 76; 73%	p
LV Ejektions- fraktion	$49\pm 14\%$	$58\pm 13\%$	0,003

Tabelle 14: TWA und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.3. Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse der Daten mit Hilfe PCS V2, TopSoft© Software ergab, dass der statistische Zusammenhang in univariater Analyse zwischen T-Wellen Alternation und VES Klasse Lown IV in multivariater Analyse nicht haltbar blieb. Demnach sind Postinfarktpatienten mit T-Wellen Alternation älter, haben häufiger einen Nicht-Vorderwandinfarkt und haben eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

	Wahrscheinlichkeit für die TWA	95% Konfidenz- intervall	p
weiblich	0,6	0,1 – 2,4	0,4
Alter	1,1	1 – 1,2	0,02
Nicht- Vorderwandinfarkt	3,7	1,1 – 12,4	0,04
Infarktgefäß offen	2,4	0,5 – 11	0,3
Ein-/ oder Mehrgefäßerkrankung	0,7	0,3 – 1,5	0,3
LV Ejektionsfraktion	0,9	0,9 – 1	0,002
VES Klasse Lown IV	1,8	0,5 – 6,7	0,4
Pathologische Spätpotentiale	0,3	0,1 – 1,5	0,1
Eingeschränkte Herz- frequenzvariabilität	0,4	0,1 – 1,3	0,1

Tabelle 15: Multivariate Analyse

3.4. Follow-Up

Das durchschnittliche Follow-up dieser 140 Postinfarktpatienten beträgt derzeit 451±210 Tage (zwischen 40 und 920 Tage). Bisher starben zwei Patienten nach 454 bzw. 457 Tagen. Die Langzeitbeobachtung läuft deshalb weiter.

4. Diskussion

4.1 Einleitung

Die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes, d.h. der Tod aus einer stabilen Phase oder aus völligem Wohlbefinden heraus innerhalb einer Stunde nach Auftreten der ersten Symptome, ist eine große Herausforderung für die moderne Kardiologie. Vor allem bei größeren Patientenkollektiven mit einem mittleren Risiko für den plötzlichen Herztod wie z.B. die Postinfarktpatienten, haben die bisherigen Verfahren zur Risikoabschätzung wie Herzfrequenzvariabilität, Spätpotentiale, linksventrikuläre Funktion (z.B. EF < 30%) oder ventrikuläre Extrasystolie im Langzeit-EKG nach den Klassen Lown mäßige Werte für die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert [14;17;31;38]. Ein neues nicht-invasives Verfahren zur Risikostratifizierung von Herzrhythmusstörungen ist die Mikrovolt T-Wellen Alternationsmessung. In verschiedenen experimentellen [13;25;26;40] und klinischen [1;11;15;28;32] Studien konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart von T-Wellen Alternationen ein wichtiger Indikator für wiederkehrende ventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen ist. Die meisten der bisherigen Studien sind jedoch an recht kleinen und sehr ausgewählten Patientenkollektiven mit einem ohnehin schon hohem Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen durchgeführt worden. Diese Studie befasste sich deswegen mit einem einheitlichen und bedeutendsten Patientenkollektiv der Postinfarktpatienten. Sie ist im Gegensatz zu den meisten Vorarbeiten prospektiv angelegt worden.

Alle Patienten hatten einen Sinusrhythmus ohne Linksschenkelblock, kein Patient hatte eine Herzinsuffizienz der Klasse NYHA IV oder eine in der Klinik dokumentierte ventrikuläre Tachykardie, und die meisten Patienten nahmen zum Zeitpunkt der TWA-Messung einen β -Blocker ein. Die von uns begonnene, prospektive Untersuchung hat drei Ziele. Zum einen sollte systematisch die Inzidenz von T-Wellen Alternationen bei Patienten früh nach einem akuten Myokardinfarkt bestimmt werden und die klinische Machbarkeit der Messung überprüft werden (1). Das zweite Ziel war der Vergleich von T-Wellen Alternationen mit den anderen bisher häufig benutzten prognostischen Parametern wie Herzfrequenzvariabilität, Spätpotentiale, ventrikuläre Extrasystolie nach Lown und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (2). Als drittes soll die prognostische Signifikanz der T-Wellen Alternation für tachykarde ventrikuläre Arrhythmien in einer Langzeitbeobachtung geklärt werden (3). Die Ergebnisse dieser Langzeitbeobachtung stehen noch aus.

4.2 Methodische Aspekte

Das Studienprotokoll war bei allen 140 Patienten identisch, um eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten. Als Hardware wurde das System CH2000™ der Firma Cambridge Heart Inc. mit der Version 1.3.0 als Software eingesetzt. Dieses System für die Erfassung und Verarbeitung der Messdaten richtet sich nach den von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie im Januar 1990 festgelegten Standards für elektrokardiographische Datenanalyse mit Hilfe von hochauflösenden EKGs und Signalmittelungstechniken [5;35]. Die in der Studie benutzten Grenzwerte und Richtlinien wurden von der Firma Cambridge Heart und anderen medizinischen Zentren auf der Basis bisheriger klinischer und experimenteller Studien festgelegt. Im Oktober 1997 wurde der obere Grenzwert der Herzfrequenz für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen von den bis dato patientenspezifischen 70% seiner maximal erreichbaren Herzfrequenz auf den patientenunspezifischen Wert von 110 Schlägen pro Minute herabgesetzt und er bildete die Basis für die Auswertung unserer Messdaten. Neuere Studien plädieren sogar für eine noch niedrigere Obergrenze für das Einsetzen von T-Wellen Alternationen [39], sie fanden jedoch in unserer Studie keine Berücksichtigung. Erstens wollten wir nicht mitten in der Studie die vorher festgelegten Kriterien ändern, und zweitens stellte sich die Frage, ob diese Obergrenze nicht zu niedrig angesiedelt ist und damit auf Kosten der Sensitivität der Messdaten geht [39]. Auch bei der Herzfrequenzvariabilität (HRV) gibt es inzwischen neue Maßstäbe für die Bewertung der Messdaten, welche die Kurzzeitparameter rMSSD und pNN 50 nicht mehr für die Klassifizierung der HRV heranziehen. Sie fanden jedoch ebenfalls keine Beachtung in unsere Studie.

4.3 Ergebnisse

(1) Die **Inzidenz** der T-Wellen Alternation ungefähr zwei Wochen nach akutem Myokardinfarkt beträgt **27%**. Bei der Berechnung dieser Inzidenz sind allerdings nur die 104 Patienten berücksichtigt, die die geforderte Herzfrequenz von 105 Schlägen pro Minute unter Belastung erreicht haben, bzw. bei denen die T-Wellen Alternationsmessung auswertbar war. Bei 36 Patienten (26%) konnten die T-Wellen Alternation nicht bestimmt werden. Das bedeutet, dass die Messung die T-Wellen Alternation in etwa drei Viertel der Fälle verwertbare Ergebnisse liefert. Dies ist ein für den klinischen Alltag durchaus noch akzeptabler Wert, und damit ist die T-Wellen Alternationsmessung von der technisch-apparativen Seite klinisch brauchbar. Bei zwei Patienten konnte die T-Wellen Alternationsmessung wegen einer nicht ausreichenden Unterdrückung des

Hintergrundrauschens nicht ausgewertet werden, 34 Patienten erreichten die geforderte Herzfrequenz nicht. Die minimale Herzfrequenz von 105 Schlägen pro Minute wird in der Literatur üblicherweise gefordert und wurde in den meisten bisherigen Studien übernommen [17;19;31;34]. Die durchschnittliche Herzfrequenz, bei denen die T-Wellen Alternationen einsetzten, betrug 98 ± 9 Schläge pro Minute und war bei allen Patienten kleiner als 110 Schläge pro Minute. T-Wellen Alternationen in Ruhe waren nur bei zwei Patienten nachweisbar (Inzidenz: 1,4%). Bei ihnen waren auch unter Belastung und oberhalb einer Herzfrequenz von 105 bpm T-Wellen Alternationen nachweisbar. Die niedrige Inzidenz von TWA in Ruhe macht noch einmal die Wichtigkeit der Belastungsergometrie für das Aufspüren von T-Wellen Alternationen deutlich.

(2) Die T-Wellen Alternation hängt statistisch gesehen von den gängigen Parametern zur Risikostratifizierung nur mit einer stark eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion zusammen. Außerdem haben Postinfarktpatienten mit einem positiven TWA Befund in der Regel ein höheres Alter und hatten häufiger einen Nichtvorderwandinfarkt. Dieser Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternation und stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion beruht wohl darauf, daß eine stark eingeschränkte Ejektionsfraktion in der Regel mit einem schwer geschädigten Herzen verbunden ist, das dann häufig arrhythmogene Areale z.B. am Rande eines ausgedehnten Infarktes beherbergt. Diese arrhythmogenen Areale am Rande eines Infarktgebietes infolge geschädigter oder umgebauter Myozyten wird nach dem „population mechanism“ als Grund für T-Wellen Alternationen gesehen. Insofern ist eine Korrelation zwischen T-Wellen Alternationen und einer schlechten linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Postinfarktpatienten erklärbar. Es gibt bisher jedoch noch keine Studiendaten, ob T-Wellen Alternationen und schlechte linksventrikuläre Ejektionsfraktion auch in Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit miteinander in Zusammenhang gebracht werden können.

Der Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und Nicht-Vorderwandinfarkten ist sehr schwierig zu erklären. Interessanterweise gibt es der einschlägigen Literatur zufolge auch einen statistischen Zusammenhang zwischen pathologischen Spätpotentialen und Nicht-Vorderwandinfarkten [12;38]. Ein möglicher Erklärungsversuch wäre, dass die orthogonalen Ableitungen nach Frank zur Messung der T-Wellen Alternation die anteriore Wand nicht so gut repräsentieren wie die inferiore oder posteriore Wand des Herzens. Deswegen könnten die T-Wellen Alternation der Vorderwand einfach seltener gemessen werden als die der inferioren oder posterioren Wand. Die Korrelation zwischen T-Wellen Alternation und dem

Alter der Patienten ist aus den oben genannten Gründen zu verstehen, da ältere Patienten in der Regel eine schwerere koronare Herzkrankheit haben und damit größere Infarkte erleiden, die dann größere arrhythmogene Areale beinhalten, welche wiederum T-Wellen Alternationen auslösen können. Es stellt sich allerdings die klinisch bedeutsame Frage, ob T-Wellen Alternationen und erhöhtes Alter auch in Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit miteinander verknüpft sind. Leider gibt es bisher keine größere Studie über den Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und einem gesunden älteren Patientenkollektiv. Die in unserer Klinik durchgeführte Auswertung über die Prävalenz der T-Wellen Alternation bei 52 gesunden Freiwilligen unter 40 Jahren ergab eine 2%ige Prävalenz der TWA [6;39].

Das Auftreten von T-Wellen Alternationen hat keine Beziehung zu anderen üblicherweise benutzten elektrophysiologischen Risikofaktoren. Der in univariater Analyse festgestellte vermeintliche Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternation und der ventrikulären Extrasystolie im Langzeit-EKG der Klasse Lown IV ist in multivariater Analyse nicht mehr haltbar. Niedrigamplitude Spätpotentiale, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und ventrikuläre Extrasystolie nach Lown sind von der T-Wellen Alternation unabhängige Parameter. Das bedeutet, dass die Messung der T-Wellen Alternation neue Informationen mit sich bringt und eine eigenständige Bedeutung für die klinische Risikostratifizierung bei Postinfarktpatienten besitzt.

4.4 Vergleich mit anderen Studien

Im Jahr 2000 veröffentlichten Ikeda et al. [17] eine Studie mit 142 Patienten über die Inzidenz und die prognostische Signifikanz der T-Wellen Alternation nach einem akuten Myokardinfarkt. Er fand eine Inzidenz der T-Wellen Alternation 20 ± 6 Tage nach akutem Myokardinfarkt von 49% (50 von 102 auswertbaren T-Wellen Alternationsmessungen). Diese Diskrepanz zu unserer Studie ist schwierig zu erklären, da sein Studienprotokoll fast identisch mit unserem war. Allerdings war in seinem Patientenkollektiv die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit 49% deutlich niedriger als bei unseren Patienten mit 56%. Da T-Wellen Alternationen häufiger bei Patienten mit niedrigeren linksventrikulären Ejektionsfraktionen beobachtet werden, könnte dieser Unterschied in der Ejektionsfraktion auch den Unterschied bei der Inzidenz der T-Wellen Alternationen erklären. Vielleicht hatte das Patientenkollektiv bei Ikeda et al im Durchschnitt einen ausgedehnteren Myokardinfarkt erlitten. Ikeda hatte mit der Universitätsklinik Tokio als Tertiärzentrum Patienten mit den schwereren und

komplizierteren Myokardinfarkten oder mit einem längeren Zeitraum von Schmerzbeginn bis zur interventionellen Behandlung mittels Herzkatheter und PTCA als unsere Studie an der Universitätsklinik Gießen. Dies würde auch die deutlich höhere Inzidenz von tachykarden arrhythmischen Ereignissen im Follow-Up bei Ikedas Patientenkollektiv erklären (15 Ereignisse während einer Follow-Up Periode von 13 ± 6 Monaten). Ikeda berechnete aus seinen ermittelten Follow-Up Daten eine Sensitivität von 93%, eine Spezifität von 59% und einen negativen Vorhersagewert, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit nicht vorliegt, wenn der Test negativ ausfällt ($P(K^-/T^-)$), von 98%. Die hohe Sensitivität und der hohe negative Vorhersagewert würden die T-Wellen Alternationsmessung gut zu einem Screening-Test für arrhythmische Ereignisse machen. Ikeda berechnet den klinisch wichtigen positiven Vorhersagewert der T-Wellen Alternationen für arrhythmische Ereignisse mit 28%. Das bedeutet, dass ein positiver T-Wellen Alternationstest in 28% der Fälle das Eintreten ventrikulärer Arrhythmien voraussagt. Da auch die anderen nicht-invasiven elektrophysiologischen Risikoparameter wie eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, pathologische Spätpotentiale und eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion für sich alleine genommen einen mäßigen positiven Vorhersagewert (zwischen 32 und 38%) haben, schlägt Ikeda vor, die Kombination von positivem T-Wellen Alternationstest und pathologischen Spätpotentialen mit einem positiven Vorhersagewert von 50% zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko, fatale ventrikuläre Arrhythmien zu erleiden, heranzuziehen.

Unsere Langzeitbeobachtung bezüglich Mortalität und arrhythmische Morbidität ist noch nicht beendet, so daß wir noch keinen statistischen Vergleich mit den Daten von Ikeda ziehen können. Die schon erwähnte schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion beim Patientenkollektiv in Ikedas Studie könnte darauf hindeuten, dass bei Patienten mit eingeschränkterer linksventrikulärer Ejektionsfraktion die T-Wellen Alternationsmessung eine brauchbare Spezifität und einen einigermaßen akzeptablen positiven Vorhersagewert für arrhythmische Ereignisse liefert. Ikeda schlägt vor, die T-Wellen Alternationsmessung als Screening-Test zu benutzen und die Kombination von positiver T-Wellen Alternation plus pathologischen Spätpotentialen zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten heranzuziehen und gegebenenfalls z.B. mit der Implantation eines Defibrillators zu reagieren.

Über den statistischen Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und den anderen elektrophysiologischen Risikoparametern hat Ikeda keine Zahlen veröffentlicht. Interessanterweise beschreibt er aber bei den 15 Patienten mit arrhythmischen Ereignissen einen statistisch signifikanten ($p = 0,04$) überdurchschnittlichen Anteil von

Vorderwandinfarkten als Ort des Infarktes. In unserer Studie gab es auch in multivariater Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und Nicht-Vorderwandinfarkten. Natürlich sind diese beiden Befunde nicht direkt miteinander vergleichbar, da sie sich auf unterschiedliche Patientenkollektive beziehen. Dennoch scheinen sich die Befunde ein wenig zu widersprechen, da die Patienten mit arrhythmischen Ereignissen einen überdurchschnittlich hohen Anteil von positiven T-Wellen Alternationsbefunden aufweisen. Auch Ikeda liefert keine Erklärung für den Zusammenhang zwischen Lokalisation des Infarktes und Inzidenz von arrhythmischen Ereignissen. Beim Alter der Patienten konnte Ikeda keinen statistischen Zusammenhang zwischen erhöhtem Alter und ventrikulären Arrhythmien herstellen. Auch dies scheint trotz des schon erwähnten Einwandes der unterschiedlichen Patientenkollektiven im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zu stehen. Die Inzidenz von pathologischen Spätpotentialen nach akutem Myokardinfarkt von 21% dagegen ist mit unseren Ergebnissen (27%) vergleichbar.

Alle anderen bisher veröffentlichten Studien über den Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und plötzlichem Herztod [11;15;30;31] bezogen sich auf andere, ausgewählte Patientenkollektive. Rosenbaums fundamentale Studie über den Zusammenhang zwischen T-Wellen Alternationen und Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien während einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) zeigte folgendes Ergebnis: bei schwer arrhythmiegefährdeten Patienten, die einen positiven T-Wellen Alternationsbefund aufwiesen, lag die arrhythmiefreie Überlebensrate nach zwanzig Monaten bei ungefähr 20%. Eine solch niedrige Überlebensrate – oder anders formuliert, ein derart hoher positiver Vorhersagewert von T-Wellen Alternationen für das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden – lässt sich nach unseren Ergebnissen von der Gruppe der Hochrisikopatienten nicht auf die mit einem mittleren Risiko behafteten Gruppe der Postinfarktpatienten übertragen.

4.5 Einschränkungen

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten ist mit $n = 140$ limitiert. Umso schwerer wiegt die statistische Signifikanz des Zusammenhangs zwischen T-Wellen Alternationen und dem Alter bzw. einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Postinfarktpatienten, da sie sich in der multivariaten Analyse bestätigt. Ein Widerlegen dieses Zusammenhangs in ähnlichen, aber größeren Studien wäre demnach überraschend [38].

Zur klinischen Anwendbarkeit der Methode ist zu bemerken, dass belastungsinduzierte T-Wellen Alternationsmessungen bei 104 von 140 Patienten (74%) auswertbar waren. Trotz aller im Kapitel 2 beschriebenen technischen Eigenheiten und nötigen Maßnahmen zur

Reduktion des noise levels ist die belastungsinduzierte T-Wellen Alternationsmessung in mehr als 70% der Fälle durchführbar. Das Hauptproblem der restlichen 24 Prozent der Patienten mit nicht auswertbaren T-Wellen Alternationsmessung war das fehlende Erreichen der geforderten Herzfrequenz von 110 Schlägen pro Minute. Um genügend Daten für eine Computeranalyse zu sammeln, muss der Patient zwei bis drei Minuten lang eine Tachykardie von mindestens 110 Schlägen pro Minute erreichen und halten. Die β -Blocker Therapie wurde aus zwei Gründen nicht ausgesetzt. Erstens wäre es unververtretbar bzw. nicht zu rechtfertigen gewesen, für eine Studie, deren klinischer Nutzen erst noch bewiesen werden muss, eine Standardtherapie auszusetzen, deren Benefit für Postinfarktpatienten durch mehrere große klinische Studien erwiesen ist. Zweitens wurden alle anderen Tests wie Herzfrequenzvariabilität, Spätpotentiale, Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Einteilung der ventrikulären Extrasystolie nach Lown ebenfalls unter β -Blockade durchgeführt [38].

Bei zwei Patienten war die T-Wellen Alternationsmessung wegen einer nicht ausreichenden Unterdrückung des Hintergrundrauschens nicht auswertbar. Vor allen schwer kranke und körperlich untrainierte Patienten bewegen sich beim Radfahren so stark mit dem Oberkörper hin und her und produzieren so stärkere Muskelartefakte, dass alle getroffenen Maßnahmen zur Reduktion des Noise Levels nicht mehr ausreichen, um eine verwertbare Messung zu liefern. Ein weiteres Problem, das bei drei Patienten auftrat, war eine reversible Ischämie unter Belastung.

4.6 Ausblicke

Meine Erfahrungen in dieser Studie mit dem System CH2000™ der Firma Cambridge Heart waren überwiegend positiver Natur.

Der prospektive Teil der vorliegenden Studie hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen T-Wellen Alternationen und arrhythmischen Ereignissen ist noch nicht abgeschlossen; ein längeres Follow-Up der beschriebenen Patienten ist noch geplant. Über die prognostische Signifikanz der TWA-Alternationen können wir noch keine Aussagen machen. Inwieweit sich die T-Wellen Alternationsmessung als Routineuntersuchung bei Postinfarktpatienten weltweit durchsetzt, ist noch nicht abzusehen. Man muss weitere und größere Studien über die prognostische Signifikanz der T-Wellen Alternation abwarten. Bei der Screeninguntersuchung zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten könnte die T-Wellen Alternationsmessung als weitere nicht-invasive Untersuchung in Zukunft dennoch seinen eigenen Stellenwert finden neben den anderen elektrophysiologischen Parameter wie

linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pathologische Spätpotentiale, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und Daten des Langzeit-EKGs.

5. Zusammenfassung

In der Bundesrepublik Deutschland und in den westlichen Industrieländern sind seit Jahrzehnten Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems und insbesondere die koronare Herzerkrankung die Haupttodesursache überhaupt. Mehr als 100.000 Menschen sterben in Deutschland allein am plötzlichen Herztod, der in etwa der Hälfte der Fälle als Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit auftritt. Um das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, abschätzen zu können, wurde ein neues nicht-invasives Verfahren zur Risikostratifizierung, die T-Wellen Alternationsmessung (TWA) entwickelt. Diese Studie befasst sich mit der Inzidenz von T-Wellen Alternationen bei Patienten zwei Wochen nach akutem Myokardinfarkt und ihrer Korrelation mit anderen prognostischen Parametern wie Herzfrequenzvariabilität, Spätpotentiale, schlechte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und ventrikuläre Extrasystolie nach Lown. Außerdem sollte die prädiktive Bedeutung der TWA für Vorhersagen von arrhythmischen Ereignissen bestimmt werden, diese Langzeitbeobachtung ist noch nicht abgeschlossen.

Diese Studie umfasst alle Patienten, die nach dem 01.01.1998 mit einem transmuralen Myokardinfarkt im Justus-Liebig-Universitätsklinikum in Gießen behandelt wurden und die keine der folgenden Ausschlusskriterien aufwiesen: Schwere Rhythmusstörungen oder Linksschenkelblock, Herzinsuffizienz der NYHA Klasse 4, körperliche Unfähigkeit, ein Belastungs-EKG durchzuführen, anhaltende Angina pectoris oder in Kürze geplante myokardiale Revaskularisation wie PTCA oder Bypass. Die Studie wurde an 140 Patienten in Form einer Belastungsergometrie durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 60 ± 13 Jahre, 106 der Patienten waren männlichen, 34 weiblichen Geschlechts. Die T-Wellen Alternationsmessung wurde 15 ± 6 Tage nach Infarkt durchgeführt.

Bei 36 Patienten konnte die TWA-Messung nicht ausgewertet werden, weil sie die erforderliche Herzfrequenz nicht erreichten oder aufgrund einer nicht ausreichenden Unterdrückung des Hintergrundrauschens. Von den verbliebenen 104 Patienten war in 28 Fällen (27%) T-Wellen Alternationen induzierbar, davon bei zwei Patienten auch schon in Ruhe. Die T-Wellen Alternation ist auch in multivariater Analyse positiv korreliert mit höherem Alter, einem Nicht-Vorderwandinfarkt und einer schlechteren linksventrikulären Ejektionsfraktion. Der TWA-Status bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt ist außer mit einer schlechten linksventrikulären Ejektionsfraktion mit keinem anderen häufig benutzten Marker für Arrhythmien wie Herzfrequenzvariabilität, pathologische Spätpotentiale und ventrikuläre Extrasystolie nach Lown korreliert.

Die Inzidenz der T-Wellen Alternation nach akutem Myokardinfarkt beträgt 27%, ein statistischer Zusammenhang mit anderen prognostischen Parametern konnte in Bezug auf das Alter, auf einen Nicht-Vorderwandinfarkt und auf eine stark reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion hergestellt werden.

6. Summary

Cardiovascular diseases, especially coronary artery diseases, are the main cause of death in industrialized western countries for the last decades. The toll of cardiac death in Germany is more than 100.000 cases per year. In about half of these cases sudden cardiac death is found to be the first manifestation of coronary artery disease. The measurement of the T-wave alternans (TWA) was developed as a new non-invasive method to assess the risk of sudden cardiac death. This study was designed to assess the general incidence of T-wave alternans two weeks after acute myocardial infarction (MI). The results of TWA- measurement were to be compared with other common prognostic parameters such as reduced heart rate variability, late potentials by signal-averaged ECG, impaired left ventricular function, and ventricular arrhythmias (classification by LOWN). The prognostic significance of TWA for life-threatening ventricular arrhythmias also was to be determined. This long-term observation, however, has not yet been finished.

This study includes all post myocardial infarction patients who were admitted to our institution (clinics of the Justus-Liebig University in Giessen, Germany) after January 1, 1998 except for patients who had (1) severe arrhythmia or left bundle branch block, (2) heart failure class NYHA IV, (3) inability to perform bicycle exercise testing or (4) persisting angina pectoris or subsequent planned myocardial revascularization procedures such as PTCA or bypass surgery. All 140 patients underwent exercise testing. The T-wave alternans assessment was carried out 15 ± 6 days after myocardial infarction. The average age was 60 ± 13 years, 106 patients were male, 34 female.

The TWA could not be assessed in 36 patients because they did not reach the target heart rate of 105 bpm or because the background noise was unacceptably high. Of the remaining 104 patients T-wave alternans occurred in 28 patients (27%). In two of these 28 patients T-wave alternans could already be assessed before exercising. T-wave alternans is related in multivariate analysis to advanced age, non-anterior MI and impaired left ventricular function. T-wave alternans is not related to any other commonly used prognostic parameter like reduced heart rate variability, late potentials by signal-averaged ECG and ventricular arrhythmias (classification by LOWN).

The incidence of T-wave alternans shortly after MI is 27%. In multivariate analysis T-wave alternans turned out to be related to advanced age, to non-anterior MI and to impaired left ventricular function.

7. Literatur

1. Adam, R., Smith, J.M., Akselrod, S., Nyberg, S., Powell, A.O., Cohen, R.J.: Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J.Electrocardiol.* 1984, 17(3): 209-218.
2. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996, 28(5): 1328-1419.
3. Armoundas, A., Rosenbaum, D.S., Ruskin, J.N., Garan, H.: Electrophysiologic Testing, Electrical Alternans and Signal Averaged Electrocardiography as Predictors of Arrhythmia-free Survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 926. (Abstract)
4. Breithard, G.: How to avoid sudden cardiac death? Prognostic significance of ventricular late potentials. *Rev.Port.Cardiol.* 1990, 9(11): 885-888.
5. Breithardt, G., Cain, M.E., El Sharif, N., Flowers, N.C., Hombach, V., Janse, M., Simson, M.B., Steinbeck, G.: Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 1991, 83: 1481-1488.
6. Buck, L., Weber, S., Waldecker, B.: Validation of T-Wave Alternans Measurement in Healthy Subjects. *Circulation* 1997, 96,8 (Suppl): 4282.
7. Cinca, J., Sassine, A., Deceuninck, P., Roca, J., Gagne, P., Morena, H., Puech, P.: The dependence of T Wave alternans on diastolic resting period duration. *Eur.J.Cardiol.* 1978, 7(4): 299-309.
8. Drory, Turetz, Y., Hiss, Y., Lev, B., Fisman, E.Z., Pines, A., Kramer, M.R.: Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am.J.Cardiol.* 1991, 68(13): 1388-1392.
9. Denniss, R., Richards, D.A., Cody, D.V., Russell, P.A., Young, A.A., Ross, D.L., Uther, J.B.: Correlation between signal averaged electrocardiogram and programmed stimulation in patients with and without spontaneous ventricular tachyarrhythmias. *Am.J.Cardiol.* 1987, 59(6): 586-590.
10. Farrell, G., Bashir, Y., Cripps, T., Malik, M., Poloniecki, P., Bennett, E.D., Ward, D.E., Camm, C.J.: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients

- based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991, 18(3): 687-697.
11. Gold, R. Bloomfield, D.M., Anderson, K.P., Wilber, D.J., El-Sharif, N., Groh, W.J., Kaufman, E.S., Cohen, R.J.: T Wave Alternans Predicts Arrhythmia Vulnerability in Patients Undergoing Electrophysiology Study. *Circulation* 1998, 98: I-647. (Abstract)
 12. Gomes, J., Winter, S., Martinsson, M., Machac, J., Stewart, D., Targonski, A.: The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction, and ventricular premature beats: a prospective study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1989, 13,2: 377-384.
 13. Hirayama, H., Saitoh, H., Atarashi, H., Hayakawa, H.: Electrical and mechanical alternans in canine myocardium in vivo. Dependence on intracellular calcium cycling. *Circulation* 1993, 88(6): 2894-2902.
 14. Hohnloser, S.H., Gersh, B.J.: Changing Late Prognosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003, 107(7): 941-950.
 15. Hohnloser, S.H., Klingenheben, T., Zabel, M., Li, Y.G., Petermaans, J., Cohen, R.J.: T-Wave alternans as a predictor of recurrent VT in ICD Recipients: prospective comparison with conventional risk factors. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1998, 9: 1258-1268.
 16. Hohnloser, S.H., Klingenheben, T., Zabel, M., Li, Y.G., Albrecht, P., Cohen, R.J.: T-Wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1997, 8(9): 987-993.
 17. Ikeda, T., Sakata, T., Takami, M., Kondo, N., Tezuka, N., Nakae, T., Noro, M., Enjoji, Y., Abe, R., Sugi, K., Yamaguchi, T.: Combined Assessment of T-Wave Alternans and Late Potentials used to predict arrhythmic Events after myocardial infarction: a prospective study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000, 35,3: 722-730.
 18. Kalter, H., Schwartz, M.L.: Electrical alternans. *NY.State.J.Med.* 1948, (1):1164-1166.
 19. Kavesh, G., Shorofsky, S.R., Sarang, S.E., Gold, M.R.: Effekt of heart rate on T wave alternans. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1998, 9(7): 703-709.
 20. Kober, Torp-Pederson, C., Elming, H., Burchardt, H.: Use of left ventricular ejection fraction or wall motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Pacing.Clin.Electrophysiol.* 1997, 20 (10 Pt 2): 2553-2559.

21. Laurita, R., Singal, A., Pastore, J.M., Rosenbaum, D.S.: Spatial Heterogeneity of Calcium Transients may explain Action Potential Dispersion during T-wave Alternans. *Circulation* 1998, 8: I-187. (Abstract)
22. Maron, B.J., Epstein, S.E., Roberts, W.C.: Causes of sudden death in competitive athletes. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1989, 7: 204-214.
23. Myerburg, J., Kessler, K.M., Castellanos, A.: Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann.Intern.Med.* 1993, 119 (12): 1187-1197.
24. Navarro-Lopez, Cinca, J., Sanz, G., Periz, A., Magrina, J., Betriu, A.: Isolated T Wave alternans elicited by hypocalcemia in dogs. *J.Electrocardiol.* 1978, 11 (2): 103-108.
25. Nearing, D., Oesterle, S.N., Verrier, R.L.: Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc.Res.* 1994, 28 (9): 1440-1449.
26. Nearing, D., Verrier, R.L.: T-wave alternans magnitude but not ST-segment changes correlate with spontaneous ventricular tachycardia and fibrillation during coronary artery occlusion and reperfusion in canines. *Circulation* 1993, 88: 627.
27. Pastore, J.M., Girouard, S.D., Laurita, K.R., Akar, F.G., Rosenbaum, D.S.: Mechanisms linking TWA to the genesis of ventricular fibrillation. *Circulation* 1999, 99: 1385-1394.
28. Raeder, E.A., Rosenbaum, D.S., Bhasin, R., Cohen, R.J.: Alternating morphology of the QRST complex preceding sudden death. *New England Journal of Med.* 1992, 326: 271-272.
29. Reinhardt, Makijarvi, M., Fetsch, T., Martinez-Rubio, A., Bocker, D., Block, M., Borggrefe, M., Breithardt, G.: Reduced beat-to-beat changes of heart rate: an important risk factor after acute myocardial infarction. *Cardiology* 1996, 87(2): 104-111.
30. Rosenbaum, D.S., Jackson, L.E., Smith, J.M., Garan, H., Ruskin, J.N., Cohen, R.J.: Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *NEJM* 1994, 330: 235-241.
31. Rosenbaum, D.S., Albrecht, P., Cohen, R.J.: Predicting sudden cardiac death from T-wave alternans of the surface electrocardiogram: Promise and Pitfalls. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1996, 7: 1095-1111.
32. Smith, J.M., Clancy, E.A., Valeri, C.R., Ruskin, J.N., Cohen, R.J.: Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1998, 77: 110-121.

33. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Sterbefälle 1995. *StBA* 1995, Fs12, R4.
34. Tanno, K., Kabayashi, Y., Adachi, T., Ryu, S., Asano, T., Obara, C., Baba, T., Katagiri, T.: Onset heart rate and microvolt T-wave alternans during atrial pacing. *Am.J.Cardiol.* 2000, 86: 877-880.
35. 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: 1042-1065.
36. Turitto, Caref, E.B., Pedalino, R., El-Attar, G., Hela, M., Mohamed, A., Stoyanovsky, V., El-Sharif, N.: Comparison of Heart Rate at Onset of T-Wave Alternans in Normals and Patients with Malignant Tachyarrhythmias. *Circulation* 1998, 98: I-647. (Abstract)
37. von Haberl, Steinbigler, P., Jilge, G., Pulter, R., Steinbeck, G.: Spätpotentiale als Risikoparameter nach Herzinfarkt. *Fortschr.Med.* 1991, 109(1): 27-30.
38. Weber, S., Schmitt, H., Schwab, J.O., Steen-Müller, M-K., Coch, M., Tillmanns, H., Becker, M., Lenzen, C., Waldecker, B.: Incidence of T-Wave Alternation after Acute Myocardial Infarction and Correlation with other prognostic Parameters: Results of a Prospective Study. X 2001, X.
39. Weber, S.: Die Inzidenz der T-Wellen Alternation in einer Population herzgesunder Probanden: Eine prospektive Studie. Dissertation. Giessen, 1999.
40. Zabel, Mauss, O., Lim, K., Franz, M.R., Hohnloser, S.H.: Microvolt and Makrovolt Alternans of Action Potentials and the T wave in an Isolated Rabbit Heart Model. *Circulation* 1998, 98: I-10. (Abstract)
41. Zehender, Faber, T., Just, H.: Akute Myokardischämie, ventrikuläre Tachyarrhythmien und plötzlicher Herztod. *Dtsch.med.Wschr.* 1994, 119: 1786-1791.
42. Zipes, D.P., Wellens, H.J.J.: Sudden cardiac death. *Circulation* 1998, 98: 2334-2351.

8. 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.“

9. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. H. Tillmanns, Leiter der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Bereitstellung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Waldecker für die hervorragende Betreuung, die Hilfestellung bei schwierigen Fragen, die Unterstützung bei Komplikationen und die Aufnahme in die Arbeitsgruppe für Elektrophysiologie.

Ebenfalls einen besonderen Dank möchte ich an Herrn Dr. S. Weber richten, für die Einarbeitung in das Thema und der Hilfestellung in allen Belangen, besonders bei Problemen mit Hardware und Software. Auch Herrn M. Becker danke ich für die Hilfe in der Anfangszeit der Studie.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Ärztinnen und Ärzten der Medizinischen Klinik danken, die durch ihre Unterstützung und Teilnahme an der Studie zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

10. Lebenslauf

Schulbildung

1986 – 1993 Gymnasium Carolinum in Osnabrück
Abitur im Mai 1993

Zivildienst

1993 – 1994 beim DRK Osnabrück-Land; Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium

10/1994 – 03/1997 Studium der Geschichte und Politik an der Universität Osnabrück
04/1997 – 05/2003 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen

Ärztliche Prüfungen

06.04.1999 Physikum, Gesamtnote „gut“
13.04.2000 1. Staatsexamen, Note „gut“
28.03.2002 2. Staatsexamen, Note „gut“
22.05.2003 3. Staatsexamen, Note „sehr gut“

Praktisches Jahr

29.04.02 – 18.08.02 Abteilung für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Giessen
19.08.02 – 08.12.02 Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Giessen
09.12.02 – 30.03.03 Chirurgische Klinik, Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz

Ärztliche Tätigkeit

01.09-03 – 30.09.04 AiP: Abteilung Kardiologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
seit 01.10.2004 Assistenzarzt: Abteilung Kardiologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim