

**Machbarkeit der Bestimmung der „Herzfrequenzturbulenz“
(„Heart Rate Turbulence“) unter Verwendung
eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillators**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Mandy Fels geb. Puckelwaldt

aus Eberswalde

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg O. Schwab

2. Gutachter: PD Dr. F. Mellert

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.09.2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin (Kardiologie,
Angiologie, Pneumologie)

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung und Fragestellung	5
2. Methoden	14
2.1 Patienten (Aufklärung, Patientenkollektiv)	14
2.2 Datenaufzeichnung und Beschreibung der Messmethodik	18
2.3 Heart Rate Turbulence	19
2.4 Stimulationsprotokoll	22
3. Ergebnisse	24
4. Diskussion	33
5. Zusammenfassung	37
6. Abbildungsverzeichnis	39
7. Tabellenverzeichnis	40
8. Literaturverzeichnis	41

Abkürzungsverzeichnis

AVID	Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial
BRS	Baroreflexsensitivität
CASH	Cardiac Arrest Study Hamburg
CIDS	Canadian Implantable Defibrillator Study
EKG	Elektrokardiogramm
EMIAT	European Myocardial Infarction Amiodarone Trial
EPS	Elektrophysiologische Stimulation
HRT	Heart Rate Turbulence
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
MPIP	Multicenter Post-Infarction Program
NYHA	New York Heart Association (Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten)
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
TO	Turbulence-Onset (1. Maßeinheit für die HRT)
TS	Turbulence-Slope (2. Maßeinheit für die HRT)
TT	Turbulence-Timing (3. Maßeinheit für die HRT)
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VRP	Ventrikuläre Refraktärperiode
VT	Ventrikuläre Tachykardien

1. Einleitung

Herz- und Kreislauferkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache in Deutschland (Zipes und Wellens, 1998; Bundesministerium für Gesundheit). Dabei spielt der plötzliche Herztod eine wesentliche Rolle. Dieser unerwartete Herzkreislaufstillstand ist in etwa 80 % der Fälle Folge einer tachykarden Rhythmusstörung. Dazu zählen zum Beispiel ventrikuläre Tachykardien, die nach einigen Minuten in Kammerflimmern degenerieren können (Bayes de Luna et al., 1989, Coumel et al., 1987). Eine therapeutische Option, lebensbedrohliche Tachyarrhythmien zu detektieren und zu terminieren, ist die Implantation eines Cardioverter Defibrillators (ICD).

Verschiedene Studien haben sich mit der Anwendung des ICDs in der Primär- und Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes beschäftigt (Connolly et al., 2000; Bigger, 2002; Kadish, 2002). Primärprävention beschreibt hierbei das Ziel der Lebensverlängerung durch die Verhinderung des plötzlichen Herztodes bei Patienten, bei denen bisher keine lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen, wie ventrikuläre Tachykardien, aufgetreten sind, die aber gleichwohl definierte Risikofaktoren für das Auftreten des plötzlichen Herztodes aufweisen. Dazu gehören Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz und erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Multizentrische, kontrollierte, prospektiv durchgeführte, randomisierte Studien (MADIT, MUSTT und die SCD-Heft Studie) wiesen hier hinsichtlich des Überlebens klare Vorteile der ICD-Therapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie auf – sowohl bezogen auf den plötzlichen Herztod als auch auf die Gesamtmortalität (Abb. 1). Sekundärprävention beschreibt die Indikation zur Implantation bei Patienten, welche bereits relevante Rhythmusereignisse aufwiesen oder einen Herzkreislaufstillstand überlebten. Auch hier zeigte die ICD-Therapie in multi-zentrischen, kontrollierten, prospektiv durchgeführten, randomisierten Studien (AVID) einen Überlebensvorteil im Vergleich zur antiarrhythmischen Medikation. Einen höheren Nutzen hatten Patienten mit einer erniedrigten Ejektionsfraktion von unter 35 % (Connolly et al., 2000; Kuck et al., 2000; The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators, 1997). Dies zeigte unter anderem die AVID-Studie zur Sekundärprävention des

plötzlichen Herztodes. Hier wurde der Einsatz von Amiodaron/Sotalol verglichen mit dem Einsatz eines ICDs.

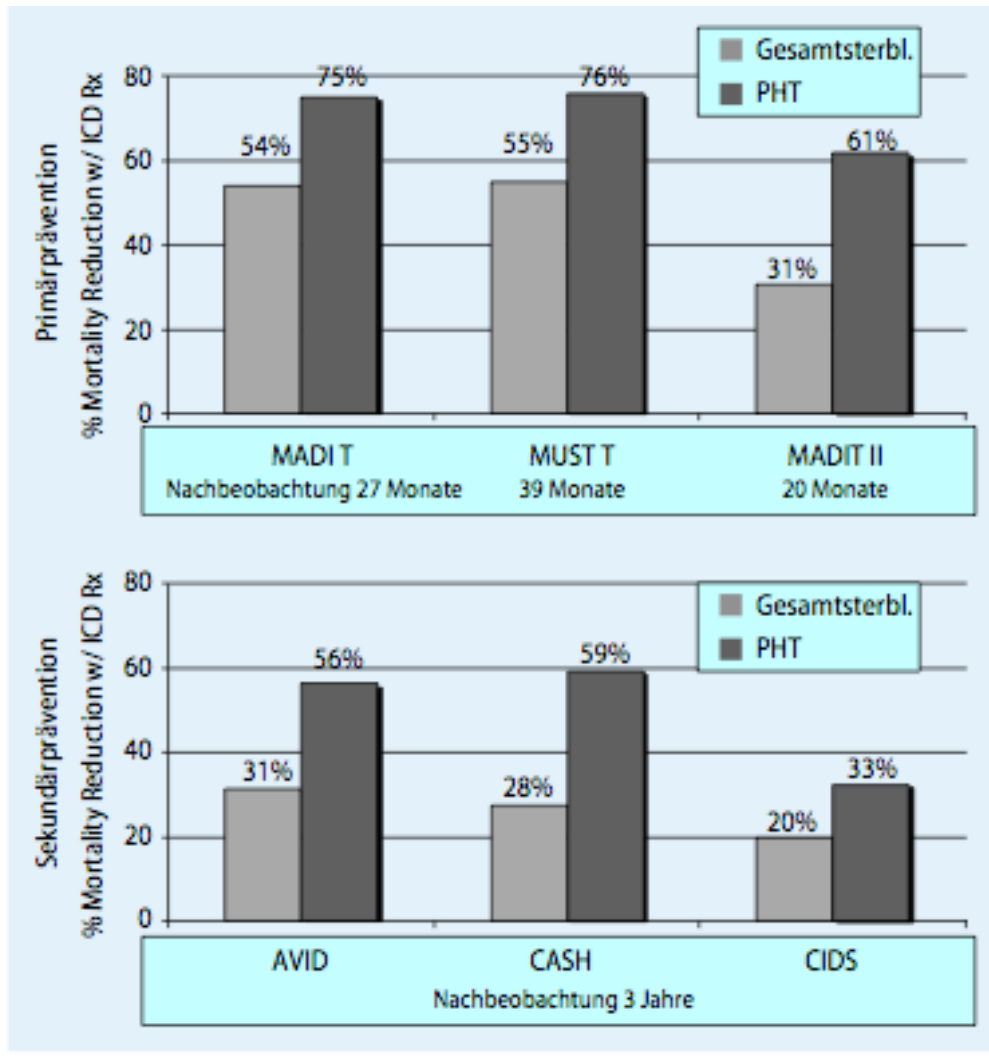


Abb.1: Reduktion der Gesamtsterblichkeit durch ICD (Klein, 2006) anhand der vorliegenden Studien, getrennt nach Primär- und Sekundärprävention

Zusätzlich besteht eine Indikation zur ICD-Therapie auch bei hereditären Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko von malignen ventrikulären Arrhythmien einhergehen können. Zu diesen Erkrankungen gehören z.B. die hypertrophe Kardiomyopathie, das Brugada Syndrom und das Long-QT-Syndrom (Sarkozy und Brugada et al., 2005). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es hier jedoch weniger randomisierte Studien zum Nutzen der ICD-Therapie.

Risikostratifikation

Verschiedene Ursachen können zum plötzlichen Herztod führen. Diese stehen in Zusammenhang mit elektrophysiologischen Abnormitäten. Dazu gehören beispielsweise hämodynamische Schwankungen, neurochemische und neurophysiologische Faktoren und Umwelteinflüsse in einem komplexen Geschehen (Huikuri et al., 2001). Der typische pathophysiologische Mechanismus tödlicher Arrhythmien verläuft über ventrikuläre Tachykardien weiter zum Kammerflimmern und zum finalen zirkulatorischen Stillstand. Dabei entstehen ventrikuläre Tachyarrhythmien häufig im Rahmen akuter myokardialer Ischämien oder als Folge eines Umbauprozesses des Myokards (Narben) nach abgelaufenen Infarkten. Ziel der Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt muss daher die frühzeitige Identifikation von Patienten sein, die ein hohes Risiko haben, eine initiale (erstmalige) oder rezidivierende, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung zu erleiden. Eine erfolgreiche Risikostratifizierung erlaubt es dann, gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen und eine Optimierung der Therapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung zu erreichen.

Methoden der Risikostratifikation

Zur Einschätzung des Risikos, nach einem akuten Myokardinfarkt am plötzlichen Herztod zu versterben, gibt es verschiedene Marker, die man sich im klinischen Alltag zunutze macht. Man kann diese unterteilen in morphologische / klinische bzw. elektrophysiologische Parameter (nach Klein, 2006):

Morphologische und klinische Parameter

- Reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF \leq 40 %)
- Vergrößerter (dilatierter) linker Ventrikel
- (Asymmetrische) Hypertrophie
- Herzinsuffizienz (NYHA II–IV)
- Ischämie
- Linksventrikuläre Asynchronie
- Starke BNP-Erhöhung
- Gestörte Nierenfunktion

Elektrophysiologische Parameter

- Nicht anhaltende Kammertachykardie (VT)
(Komplexe Ventrikuläre Extrasystole im Langzeit-EKG)
- Leitungsverzögerung QRS-Komplex-Verbreiterung (LSB)
- Spätpotential (Signalmedium-EKG)
- Störung der Repolarisation
- QT-Dispersion
- T-Wellen-Alternans (TWA)
- Störung des autonomen Nervensystems (ANS)
- Erhöhte Ruheherzfrequenz
- Verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV)
- Reduzierte „Heart Rate Turbulence“ (HRT)
- Verminderte Barorezeptorsensitivität (BRS)
- Induzierbarkeit einer VT/VF

Zur Bestimmung der Risikomarker stehen verschiedene invasive und nichtinvasive Untersuchungsverfahren zur Verfügung, unter anderem das Elektrokardiogramm (EKG), der Belastungstest, die Echokardiographie und die Herzkatheteruntersuchung. Sowohl in einem Ruhe-EKG als auch in einem Langzeit-EKG lassen sich die

verschiedenen elektrophysiologischen Marker für ein erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben, nachweisen. Hierzu zählen eine erhöhte Ruheherzfrequenz, Veränderungen im QRS-Komplex (Vorhandensein von Spätpotentialen, verbreiteter QRS-Komplex ($QRS \geq 120$ ms)), Erhöhung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternans (MTWA) und der QT-Dispersion sowie der Nachweis des Vorhandenseins komplexer Kammerarrhythmien nicht anhaltender Kammertachykardien (nsVT). Der Einfluss des autonomen Nervensystems bei strukturellen Veränderungen des Ventrikels, insbesondere nach Myokardinfarkt, wird durch eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) und eine eingeschränkte Barorezeptorsensitivität (BRS) beschrieben (El-Sherif und Turitto, 2003). Ein wichtiger Parameter zur Risikostratifizierung ist weiterhin die Quantifizierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mit Hilfe der Echokardiographie (Bigger et al., 1984).

Herzfrequenz-turbulenz (Heart Rate Turbulence)

Schmidt et al. beschreiben 1999 die HRT als eine biphasische kurzzeitige Oszillation der Sinuszykluslänge um die Ruhezykluslänge nach einer ventrikulären Extrasystole. Hierbei kommt es zu einer anfänglich kurzen Beschleunigung mit anschließender Verlangsamung der Herzfrequenz. Es wird vermutet, dass der Mechanismus der HRT in Zusammenhang mit dem Baroreflex steht. Durch die VES kommt es zu einer kurzfristigen Störung des arteriellen Blutdrucks bedingt durch das niedrige extrasystolische Schlagvolumen. Gleichzeitig tritt eine extrasystolische Pause und eine damit verbundene Abnahme des diastolischen Blutdrucks ein. Diese Abnahme des diastolischen Blutdrucks wird über die Karotisdrucksensoren und Blutdrucksensoren im Aortenbogen wahrgenommen und führt zu einem über das autonome Nervensystem vermittelten Anstieg der Herzfrequenz. Daneben kommt es zu einer Überhöhung der ersten postextrasystolischen Schläge als Folge einer temporären Änderung der zytoplasmatischen Calciumkonzentration. Bei einem gesunden Probanden kommt es daher nach einer extrasystolischen Störung als Folge des Regelkreises zu einer kompensatorischen Beschleunigung der Herzfrequenz und zu einer Erhöhung der kardialen Kontraktilität, die der Störung entgegenwirkt und diese schlussendlich

ausgleicht (Watanabe et al., 2002). Dieser Regelkreis kann beim Vorhandensein von Herz- und Kreislauferkrankungen geschwächt sein oder vollständig fehlen.

Die HRT beschreibt das Verhalten des kardiovaskulären Systems anhand der Parameter Turbulence-Onset und Turbulence-Slope (siehe Abb. 4 und 5). Der Turbulence-Onset ist das Maß der initialen Änderung (i.d.R. eine Zunahme) der Herzfrequenz nach der Störung durch die Extrasystole. Der Turbulence-Slope beschreibt das Akzelerationspotential der Änderungen der Herzfrequenz.

Bei Störung innerhalb des oben beschriebenen Regelkreises kommt es zu einer abgeschwächten Reaktion oder zu einem gänzlichen Ausbleiben der HRT (Schmidt et al., 1999) (Abb. 3). Es liegt nahe, aus der HRT auf eine Störung der autonomen Herzkreislaufregulation zu schließen.

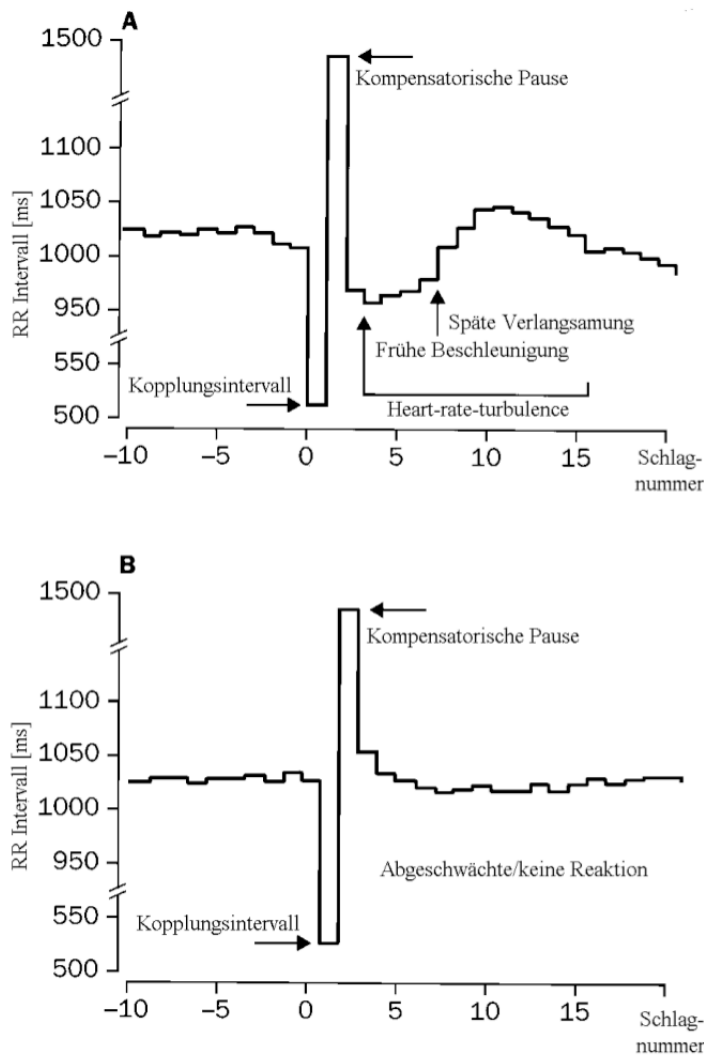


Abb. 2: Lokales Tachogramm (aus Schmidt et al., 1999)

A: Physiologisches Verhalten bei einer 64-jährigen Patientin mit Vorderwandinfarkt, die während der Nachbeobachtungszeit überlebte.

B: Pathologisches Verhalten bei einem 77-jährigen Patienten mit inferiorem Infarkt, der sieben Monate nach dem Akutereignis plötzlich verstarb.

Eine entscheidende Limitierung der Heart Rate Turbulence in der klinischen Praxis ist die Notwendigkeit hinreichend vieler spontaner vorzeitiger Extrasystolen (Cygankiewicz und Zareba, 2006) und die Notwendigkeit eines bestehenden Sinusrhythmus (Schmidt et al., 1999). Zur Erfassung der Extrasystolen sowie der darauffolgenden Herzfrequenzänderungen macht man sich klassischerweise das Langzeit-EKG zunutze. Die Rolle und Aussagekraft der HRT zu anderen Risikoprädiktoren in Hinblick auf die Mortalität wurde im Rahmen des European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) und des Multicenter-Post-Infarction-Program (MPIP) ausgewertet. Hier zeigte sich die HRT

als stärkster prognostischer Aussagewert im EKG neben Herzfrequenzvariabilität und Arrhythmien (Schmidt et al., 1999). Zusätzlich zeigte sich eine Unabhängigkeit der HRT-Parameter von der Medikation. In Untersuchungen durch Barthel et al. (2003) im EMIAT Placeboarm mit 271 Patienten unter β -Blocker Medikation zeigte sich die HRT als bester Vorhersagewert für Mortalität nach akutem Myokardinfarkt. Auch bei chronisch herzkranken Patienten konnte der Turbulence-Slope als ein wichtiger Risikoprädiktor des plötzlichen Herztodes ermittelt werden. Aber nicht in jedem Fall lässt sich der plötzliche Herztod als Folge von ventrikulären Arrhythmien vorhersagen (Koyama et al., 2002; Wichterle et al., 2002). Roach et al. zeigten 2003 dass die Aussagekraft der HRT unabhängig von induzierten oder physiologisch entstandenen VES ist.

Die bereits oben erwähnten Risikomarker werden in der Regel angewendet, um z.B. die Entscheidung für die Implantation eines ICDs zu unterstützen. Eine kontinuierliche Überwachung (Monitoring) des Risikos für arrhythmische Ereignisse findet in der Regel nicht statt, obwohl hiermit eine antiarrhythmische medikamentöse Therapieführung möglich sein könnte. Um eine kontinuierliche Überwachung zu ermöglichen, müsste es durchführbar sein, die HRT/VES zu jeder Zeit manuell oder automatisch zu bestimmen, um die Notwendigkeit einer Intervention abschätzen zu können.

ICDs verfügen über die Möglichkeit der rechtsventrikulären und in ICDs mit Resynchronisationsfunktion auch der linksventrikulären elektrischen Stimulation des Myokards. Somit können sie zeitlich exakt abgestimmte, elektrisch stimulierte Extrasystolen auslösen, die die dadurch induzierten Herzfrequenzänderungen erfassen und somit potentiell dazu dienen können, die Heart Rate Turbulence zu quantifizieren.

Damit ergeben sich folgende Fragestellungen für diese Arbeit:

1. Machbarkeit der Bestimmung der Heart Rate Turbulence mittels stimulationsinduzierter Extrasystolen unter Verwendung implantierter Cardioverter Defibrillatoren.
2. Einfluss der Vorzeitigkeit der Extrasystole auf die Messbarkeit und die Größe der Heart Rate Turbulence.
3. Beziehung zwischen der stimulierten Heart Rate Turbulence und den klinischen Parametern im untersuchten Kollektiv.

2. Methoden

Für die Studie wurden Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2008 rekrutiert, die sich im Rahmen der regulären ICD-Kontrolle in der Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikum Bonn vorstellten. Aus diesem Kollektiv erfüllten 21 Patienten die Einschlusskriterien (definiert in Tab. 2) und waren mit den zusätzlichen Untersuchungen im Rahmen unserer wissenschaftlichen Arbeit einverstanden. Es erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung. Für die Untersuchung liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor.

2.1 Patienten

Für die Studie wurden 21 Patienten (17 Männer, vier Frauen) mit einem ICD untersucht. Das mittlere Alter der Patienten betrug 56 ± 20 Jahre. Die klinischen Charakteristika sind in der Tabelle 1 aufgezeigt. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Studienteilnehmer mit Vorhofftachykardien, zweit- oder drittgradigen atrioventrikulären Blockierungen oder mit anhaltender Schrittmacherstimulation wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Aus diesem Grund wurde an allen Patienten vor der Studie ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Alle befanden sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns in einem stabilen Sinusrhythmus. Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich jedoch bei drei von 21 Patienten eine Vorhoffarrhythmie. Daher konnte bei diesen drei Patienten keine Datenauswertung erfolgen.

Tab. 1: Klinische Charakteristika der 21 untersuchten Patienten

Anzahl der Patienten	21
Geschlecht	17 männlich / 4 weiblich
Mittleres Alter	58,0 Jahre (42-76 Jahre)
Mittlere LVEF	43 % (20 % - 60 %)
Medikation	
- Antiarrhythmika	4 von 21
- Antihypertensiva	15 von 21
- Diuretika	13 von 21
- Antikoagulanzen	17 von 21
- Digitalisglykoside	5 von 21
- Antianginosa	2 von 21
- Lipidsenker	16 von 21
ICD-Indikation	
- rez. Kammertachykardien	5
- Reanimation bei Kammerflimmern / -flattern	12
- auslösbare monomorphe ventrikuläre Tachykardie bei EPU	1
- rez. VT Storming	1
- sonstige	2
Grunderkrankungen	
- KHK	14
- Dilatative Kardiomyopathie	2
- Brugada	1

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ICD mit EPS Funktionalität	Dauerhafte Vorhofstimulation
Sinusrhythmus	Instabile Angina pectoris
Patientengruppe mit und ohne systolische Dysfunktion	Vorhofflimmern zu einer Zeit während der Untersuchung
NYHA-Klassifikation II-IV	Unkontrollierte Arrhythmien (Vorhof / Kammer)
18 Jahre und älter	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
Einverständnis zur Durchführung der elektrophysiologischen Studie	Mitralklappeninsuffizienz
	Teilnahme an anderen vergleichbaren Studien

Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Der ICD enthält neben der Batterie und den Kondensatoren für die Defibrillationsenergie auch die Sensorik und Steuerelektronik, die zusammen in einem Titangehäuse Platz finden. Er wird nach geprüfter Indikation subkutan im Bereich des Musculus pectoralis implantiert. Die Stimulations- und Defibrillationselektroden, die an den „Connector“ angeschlossen werden, verbinden das Gerät mit dem Herzen. Die Konfiguration der Elektroden kann dabei individuell variieren. Allgemein wird eine Elektrode im rechten Ventrikel platziert und eine Elektrode im rechten Atrium (2-Kammer-Systeme). Die atriale und ventrikuläre Stimulationselektrode erfasst den Herzrhythmus und sichert die kardiale Stimulation. Daneben dient die rechtsventrikuläre Elektrode, neben dem ICD-Gehäuse, als Defibrillationselektrode, über die der Strom bei Schockabgabe zurück zum Gehäuse fließt. Der ICD gewährleistet eine vollautomatische, permanente Überwachung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus. Dadurch können lebensbedrohliche Rhythmusstörungen (Brady- und Tachyarrhythmien) erkannt und durch Abgabe einer entsprechenden Therapie beendet werden. Das Gerät speichert fortlaufend

Informationen über Herzfrequenz und Herzrhythmus sowie über erkannte und behandelte arrhythmische Episoden. Mit Hilfe der Speicherfunktion werden im Rahmen der Nachsorge diese Episoden interpretiert und ausgewertet. Die Abfrage und Übertragung der gespeicherten Daten erfolgt mit Hilfe eines Programmiergerätes – einem externen Computer. Die Kommunikation zwischen ICD und Programmiergerät erfolgt drahtlos. Über das Programmiergerät hat man die Möglichkeit, nach Auflage eines Abfragekopfes Batteriestatus, Elektroden- und Schockimpedanz, programmierbare Parameter, Diagnostikdaten, Therapiedaten und gespeicherte Elektrogramme abzufragen. Zusätzlich ist eine individuelle Programmierung zur diagnostischen und therapeutischen Optimierung der antibradykarden und antitachykarden Therapie durchführbar.

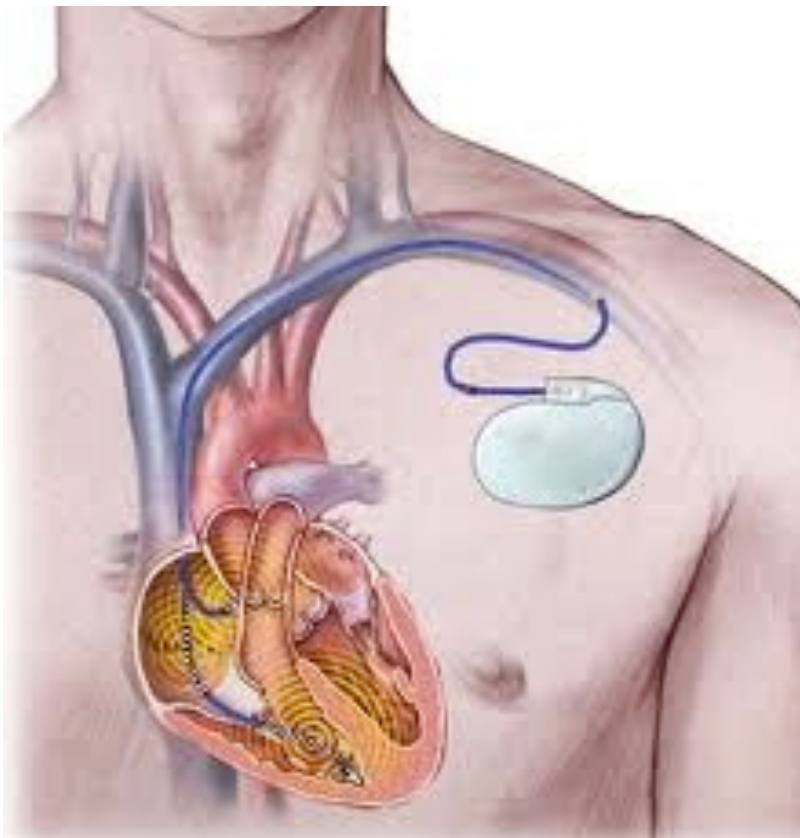


Abb. 3: Beispielhafte Platzierung eines ICD (2-Kammer-Aggregat) im Menschen. Der Defibrillator liegt unter der Haut. Die zwei Elektroden, die den elektrischen Impuls ins Herz leiten, werden durch die Vene (blau) in das rechte Herz eingeführt. Es befinden sich meistens zwei Elektroden im Herz – eine im Vorhof (oben) und eine im rechten Ventrikel (unten).

(<http://gurgaoncardiology.com/procedures.html>, zuletzt aufgerufen am 15.11.2012).

2.2 Datenaufzeichnung und Beschreibung der Messmethodik

Ethik, Patienteninformation und Aufklärung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn begutachtet und genehmigt.

Zeitpunkt der Untersuchung

ICD-Patienten werden regelmäßig – alle sechs Monate – in die Defibrillatorambulanz einbestellt (ICD-Kontrolle), um die ordnungsgemäße Funktion zu kontrollieren und den klinischen Zustand des Patienten zu überprüfen. Die experimentelle elektrische Stimulation von Extrasystolen im Rahmen der Studie schloss sich der klinischen Routineuntersuchung an.

Elektrische Stimulation

Die elektrische Stimulation der Extrasystolen wurde unter Verwendung des ICDs durchgeführt. Die verwendeten ICDs verfügen über die Möglichkeit, eine nichtinvasive elektrophysiologische Stimulation durchzuführen. Die elektrophysiologische Stimulation wird dabei über die atrialen und/oder ventrikulären Stimulationselektroden abgegeben und anhand des ICD- Programmiergerätes kontrolliert.

EKG und intrakardiales Elektrogramm

Bei jedem Patienten wurde vor Beginn der Studie ein Oberflächen-EKG abgeleitet. Während der Studie wurden über das Programmiergerät ein EKG zur Bestimmung des Rhythmus sowie die intrakardialen Elektrogramme nichtinvasiv abgeleitet. Zusätzlich wurden gespeicherte Elektrogramme (EGMs) abgefragt, welche die Möglichkeit offerieren, arrhythmische Ereignisse zu erfassen. Daneben überträgt der ICD die automatisch durchgeführte Klassifikation der wahrgenommenen Herzaktivität, die als „Marker“ bezeichnet wird.

Registrierung

Der nichtinvasive Blutdruck, das EKG, und der Marker, d.h. eine Klassifikation der vom Schrittmacher gesehenen elektrischen Aktivität des Herzens, wurden während der

Studie kontinuierlich elektronisch aufgezeichnet. Die Aufzeichnung erfolgte mittels eines spezifisch für diese Studie in Matlab (The MathWorks Inc., Natick, USA) entwickelten Programms. Zur Digitalisierung der Daten wurde ein AD-Wandler 6025E von National Instruments (National Instruments GmbH, München, Deutschland) mit 16 Bit Auflösung und 1.000 Messungen pro Sekunde eingesetzt.

Echokardiographie

Mit Hilfe der Echokardiographie wurde bei allen Patienten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt, welche vor der Untersuchung durchgeführt wurde. Diese erfolgte im M- sowie im B-Mode. Alle Messungen wurden transthorakal durchgeführt. Bei der Darstellung im M-Mode konnte durch die eindimensionale Messung der Bewegungsablauf des Herzens beurteilt werden. Mit Hilfe des B-Mode für die zweidimensionale Darstellung stellte man anatomische Strukturen wie Herzklappen und Herzwände dar. Für die Untersuchungen wurde ein Gerät aus der Vivid Reihe der Firma GE verwendet.

2.3 Heart Rate Turbulence

Mit Hilfe des EKGs wurde die Heart Rate Turbulence bestimmt. Zur Quantifizierung der HRT stehen zwei Parameter zur Verfügung: Turbulence-Onset und Turbulence-Slope (Abb. 4 und 5) (Schmidt et al., 1999, Watanabe et al., 2002), die im Folgenden kurz dargestellt werden.

Berechnung der Heart Rate Turbulence

Turbulence-Onset

Der Turbulence-Onset (TO) ist ein Maß für die initiale Herzfrequenzbeschleunigung nach VES. Die Akzelerationsphase nimmt in der Regel die 2 bis 4 normalen RR-Intervalle ein. TO ist somit die Differenz zwischen den ersten beiden Norm-RR-

Intervallen nach einer VES und den letzten beiden vor der VES. Dabei werden zunächst die einzelnen TO-Werte berechnet und anschließend ein Mittelwert der Einzelwerte bestimmt. In Anlehnung an Schmidt et al., 1999 wird die folgende Formel benutzt:

$$TO = ((RR1 + RR2) - (RR-2 + RR-1)) / (RR-2 + RR-1) * 100$$

(RR=Herzzykluslänge. Der Index (1, 2) beschreibt das jeweils erste und zweite RR-Intervall nach der Extrasystole, bzw. der Index (-1, -2) das jeweils erste und zweite Intervall vor der Extrasystole.)

Positive Werte des Turbulence-Onset ($TO > 0 \%$) entsprechen einer Verlangsamung des postextrasystolischen Sinusrhythmus, während negative Werte ($TO < 0 \%$) Ausdruck einer postextrasystolischen Beschleunigung sind. Die normale physiologische Reaktion weist einen Wert von $TO < 0 \%$ auf. Der Richtwert des TO zur Abgrenzung einer normalen von einer pathologischen Reaktion beträgt somit 0% (Schmidt et al., 1999), d.h. das Fehlen einer initialen Verkürzung der Zykluszeit oder einer Verlängerung deutet auf eine pathologische Veränderung hin.

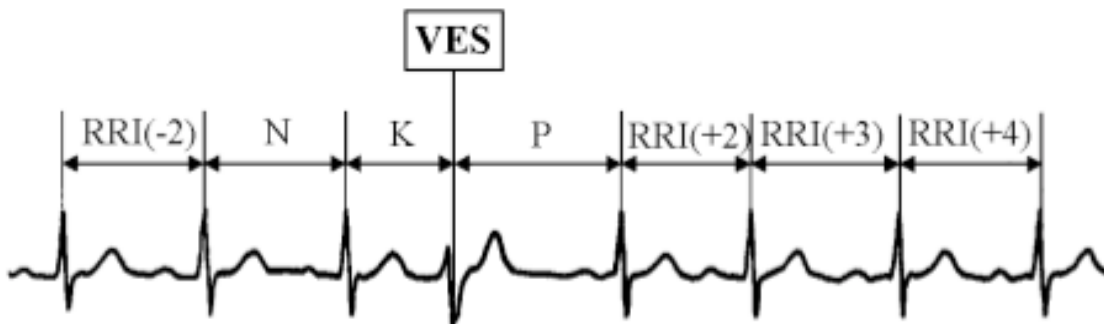


Abb. 4: Nomenklatur der RR-Intervalle um eine VES

Die VES ist umgeben von zwei Schlagintervallen, dem Kopplungsintervall und der kompensatorischen Pause. Auf die Pause folgt das Schlagintervall RRI(+2), anschließend das Intervall RRI(+3). Das Intervall vor dem Kopplungsintervall wird als Ausgangs- oder Normintervall N bezeichnet.

Turbulence-Slope

Der Turbulence-Slope (TS) wird ermittelt als der maximale positive Anstieg einer Regressionsgeraden von fünf aufeinanderfolgenden RR-Intervallen innerhalb des ersten und zwanzigsten RR-Intervalls nach einer vorzeitigen ventrikulären Extrasystole. Der Richtwert liegt bei 2,5 ms/RR-Intervall. D.h., ist der TS $> 2,5$ ms/RR-Intervall, wird er als normwertig bezeichnet. Eine geringere Zunahme des RR-Intervalls pro Herzschlag deutet auf eine pathologische Abweichung hin (Schmidt et al., 1999).

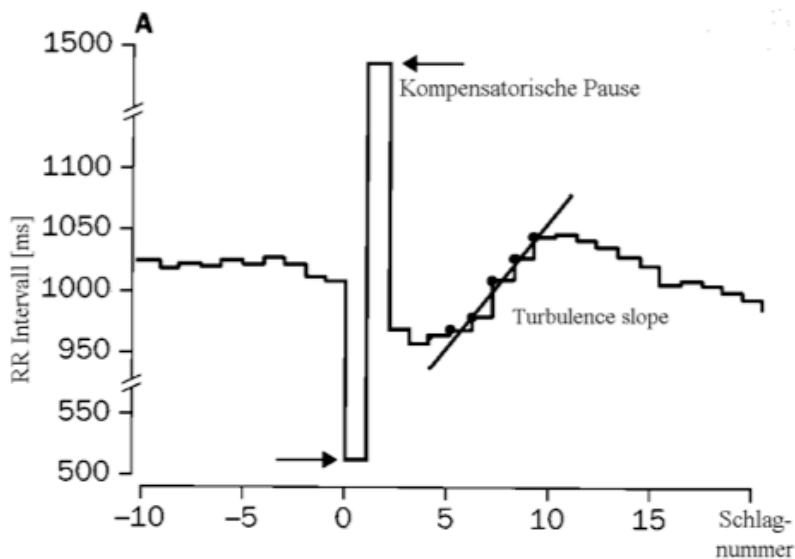


Abb. 5: Turbulence-Slope im lokalen Tachogramm

Auf der x-Achse ist die Folge der RR-Intervalle aufgetragen, auf der y-Achse die RR-Intervalle in Millisekunden. Der Turbulence-Slope ist die Steigung der steilsten Regressionsgerade über fünf RR-Intervalle nach der Extrasystole. (in Anlehnung an http://www.h-r-t.com/hrt/de/turbulence_sl.html)

Zur Voraussetzung der Berechnung der HRT unter Verwendung von ventrikulären Extrasystolen muss gewährleistet sein, dass unmittelbar vor und nach dem Ereignis ein Sinusrhythmus vorliegt und mindestens 15 Normintervalle nach einer Extrasystole folgen. Um dieses Erfordernis zu erfüllen, ist es notwendig, Filter zu verwenden, die RR-Intervalle mit den folgenden Eigenschaften von der HRT-Berechnung ausschließen:

- < 300 ms
- > 2000 ms
- > 200 ms Unterschied zum vorangehenden Sinusintervall
- > 20 % Unterschied zum Referenzintervall (Mittelwert der 5 letzten Sinusintervalle)

Zusätzlich ist die HRT-Berechnung beschränkt auf VES mit

- einer Vorzeitigkeit von mindestens 20 % und
- einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 20 % länger als das Normalintervall ist (<http://www.h-r-t.com/hrt/de/calc.html>).

HRT Risikoklassen

Zur Risikostratifizierung unterscheidet man 3 Gruppen: HRT 0, HRT 1 und HRT 2. HRT 0 zeigt Normwerte von TO und TS. Bei HRT 1 ist einer der Parameter, TO oder TS, pathologisch verändert. Sind beide verändert, ordnet man die Patienten der HRT 2 Gruppe zu.

2.4. Stimulationsprotokoll

Zur Bestimmung der HRT wurde ein standardisiertes Protokoll verwendet, das für jeden Patienten aufgrund der unterschiedlichen ventrikulären Refraktärzeit angepasst wurde. Während der Ausführung des Stimulationsprotokolls wurden die Daten des EKGs, der intrakardialen Elektroden, der Markersignale und der nichtinvasiven Blutdruckmessung kontinuierlich aufgezeichnet und gespeichert. Vor dem Start des Protokolls wurde für jeden Patienten die elektrische Wahrnehmung (sensing) sowie die elektrische

Reizschwelle bestimmt. Die Bestimmung der Reizschwelle erfolgte mit einer Impulsdauer von 0,5 ms. Die Stimulationsamplitude wurde dann schrittweise erniedrigt, bis keine effektive Stimulation mehr stattfand. Für das extrasystolische Stimulationsprotokoll wurde der so gefundene Schwellenwert verdoppelt und die damit ermittelte Stimulationsamplitude verwendet. Die Bestimmung der ventrikulären Refraktärzeit erfolgte im Sinusrhythmus und bei kardialer Eigenfrequenz des Patienten. Zur Bestimmung der ventrikulären Refraktärzeit wurde über die rechtsventrikuläre Schrittmacherelektrode nach Ablauf der intrinsischen kardialen Aktivierung ein vorzeitiger elektrischer Stimulus abgegeben. Die Vorzeitigkeit wurde ausgehend von einem Intervall von 500 ms progressiv verkürzt, bis keine elektrische Aktivierung des Herzens mehr beobachtet werden konnte. Die verwendete Refraktärzeit ergab sich durch Mittelung von drei Messungen. Nach der wiederholten Kontrolle des Sinusrhythmus konnte mit der Stimulation begonnen werden. Für das Protokoll wurde die patientenspezifische ventrikuläre Refraktärzeit schrittweise verlängert, maximal bis 750 ms, falls noch keine intrinsische ventrikuläre Aktivierung stattgefunden hatte. Somit umfasste das Protokoll bis zu neun vorzeitige Stimulationsintervalle mit einer Zeitverzögerung zwischen 10 ms und 750 ms. Die Patienten erhielten einen extrasystolischen Stimulus im Abstand von 20 Normalschlägen. Insgesamt wurden pro Einstellung 10 Stimuli abgegeben.

Tab. 3: Protokolleinstellungen: Messung ausgehend von der Ventrikulären Refraktärperiode + festgelegter Zeiteinheit

Sinus Rhythmus [Kontrolle] (10x)
VRP + 10 ms (10x)
VRP + 50 ms (10x)
VRP + 100 ms (10x)
VRP + 150 ms (10x)
VRP + 200 ms (10x)
VRP + 300 ms (10x)
VRP + 400 ms (10x)
VRP + 500 ms (10x)
VRP + 750 ms (10x)

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde im Zeitraum 2007 und 2008 bei 21 Patienten im Anschluss an die Routinevorsorge die Machbarkeit der Bestimmung der elektrisch-stimulationsinduzierten HRT unter Verwendung eines ICDs untersucht. Das Patientenkollektiv bestand dabei aus 17 Männern und 4 Frauen, die sich nach ausführlicher Information über die Arbeit dazu bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Alle Teilnehmer waren Träger eines ICDs der Firma Medtronic. Bei 12 von 21 Patienten wurde die Indikation zur ICD-Implantation (siehe Tab. 1) gestellt. In der kardiologischen Vorgeschichte ist bei 10 Patienten ein Myokardinfarkt und bei 14 Patienten eine KHK beschrieben. Ein kleines Kollektiv anamnestischer Erkrankungen bildeten die dilatative Kardiomyopathie, das Brugada Syndrom, das WPW-Syndrom und der Zustand nach Lungenembolie. Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigte sich bei 9 von 21 Patienten eine erniedrigte Ejektionsfraktion bei einem Cut-off-Wert von 40 %. Die klinischen Daten sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Tab. 4: Klinische Parameter zum Untersuchungszeitpunkt

Patient	EF %	HI	KHK	VT/VF Therapie	Beta-Blocker	ACE/AT
1	20 %	NYHA III	ja	nein	nein	ja
2	55 %	NYHA II	ja	ja	ja	ja
3	25 %	NYHA II	ja	ja	ja	ja
4	25 %	NYHA II	ja	nein	ja	ja
5	27 %	NYHA II	ja	nein	ja	ja
6	25 %	NYHA II	ja	ja	ja	ja
7	52 %	NYHA II	ja	ja	ja	ja
8	45 %	NYHA II	nein	ja	ja	nein
9	30 %	NYHA III	nein	nein	ja	ja
10	57 %	NYHA II	ja	ja	ja	ja
11	55 %	NYHA II	nein	nein	ja	ja
12	55 %	NYHA II	ja	ja	ja	nein
13	60 %	NYHA I	nein	ja	nein	nein
14	40 %	NYHA II	nein	ja	ja	ja
15	55 %	NYHA II	ja	ja	ja	ja
16	60 %	NYHA I	nein	ja	nein	nein
17	35 %	NYHA II	ja	ja	nein	ja
18	50 %	NYHA II	ja	nein	nein	ja
19	57 %	NYHA I	nein	nein	nein	nein
20	40 %	NYHA II	ja	ja	ja	nein
21	44 %	NYHA II	ja	nein	nein	ja

Die Ergebnisse des Turbulence-Onset sowie des Turbulence-Slope sind in der Tabelle 5 dargestellt. Die medianen Onset-Werte variierten zwischen -13,9 % und 7,6 %. Die medianen Slope-Werte zeigten sich zwischen 2,6 und 56,9 ms/RR-Intervall.

Tab. 5: Messwerttabelle der HRT mit 18 ausgewerteten Patienten

Patient	Median TO [%]	Median TS [ms/RR]	HRT 0	HRT 1
2	0,98	5,30		x
3	-0,49	15,60	x	
4	7,61	18,80		x
5	-5,73	15,40	x	
6	-0,83	5,50	x	
7	-0,69	2,90	x	
8	0,00	10,50	x	
9	-3,80	12,50	x	
11	-1,59	15,65	x	
12	-0,21	4,70	x	
13	-13,89	56,85	x	
14	-0,83	4,30	x	
15	2,97	9,90		x
17	-0,62	8,40	x	
18	-4,03	17,10	x	
19	-2,35	16,90	x	
20	7,25	17,50		x
21	0,92	2,60		x

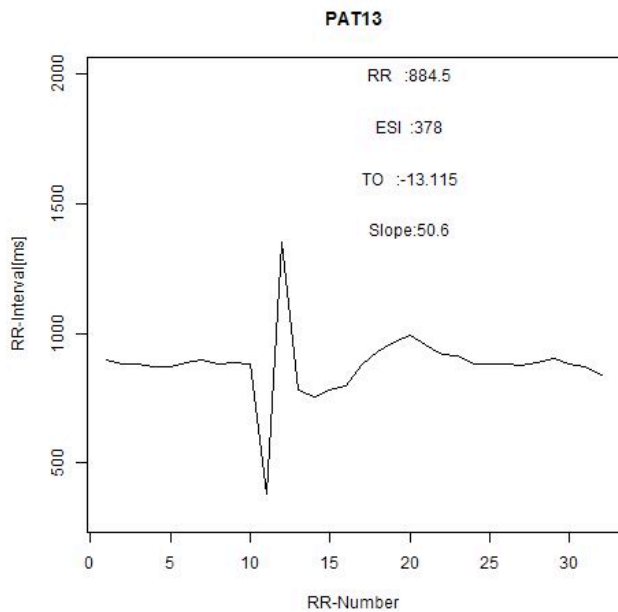


Abb. 6: Graphische Darstellung mit dem Beispiel einer Messauswertung

Auf der y-Achse sind die Zeitabstände der RR-Intervalle in Millisekunden dargestellt, auf der x-Achse die Anzahl der RR-Intervalle vor und nach einer Extrasystole. Die Kurve zeigt das gemittelte lokale Tachogramm, das aus den lokalen Tachogrammen einzelner ventrikulärer Extrasystolen gemittelt wurde.

Ziel 1:

Machbarkeit der Bestimmung der Heart Rate Turbulence mittels stimulations-induzierter Extrasystolen unter Verwendung implantierter Cardioverter Defibrilatoren.

- a) Von den 21 in diese Studie eingeschlossenen Patienten konnten die HRT-Parameter unter Verwendung des implantierten ICDs bestimmt werden. Eine stimulationsinduzierte Bestimmung der HRT erscheint daher technisch machbar.

b) Insgesamt erscheint die stimulierte Bestimmung der HRT in diesem kleinen Kollektiv sicher. Bei 18 Patienten betrug die durchschnittliche Messung 31,5 Minuten. Es wurden durchschnittlich 1.962 Schläge im Sinusrhythmus registriert. Von insgesamt im Durchschnitt registrierten 94 Extrasystolen waren 76 induziert und 18 spontan. Bei 6 Patienten wurde zeitweise ein unregelmäßiger Herzschlag auf Vorhofebene festgestellt. Es zeigten sich keine Arrhythmien auf Ventrikel-ebene.

Ziel 2:

Einfluss der Vorzeitigkeit der Extrasystole auf die Messbarkeit und die Größe der Heart Rate Turbulence.

Bei 21 Patienten wurde die HRT in Beziehung zur Vorzeitigkeit der Extrasystole gesetzt. Die HRT-Berechnung ist beschränkt auf VES mit einer Vorzeitigkeit von mindestens 20 % und einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 20 % länger als das Normalintervall ist. Dabei wurden TO und TS gesondert betrachtet. Bei der graphischen Auswertung (Abb. 7 und 8) wurden extreme Vorzeitigkeiten nicht mit einbezogen. Die entsprechenden Regressionen unter Verwendung eines linearen Mixed Effect Model mit Patienten als Random Variable zeigen klar auf, dass es keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Vorzeitigkeit und TS und vor allem TO gibt. Die Nullhypothese zeigt, dass die Gerade keine Steigung aufweist. Somit besteht kein Zusammenhang zwischen der Größe der Variablen auf der Y-Achse und der X-Achse.

Abb. 7 zeigt die Beziehung von TS und der Vorzeitigkeit. Man sieht eine vernachlässigbare Steigung der TS mit steigender Vorzeitigkeit. In Abb. 8 wurden TO und die Vorzeitigkeit gegeneinander aufgetragen. In dieser graphischen Darstellung zeigt sich keine Veränderung der TO-Werte bei steigender Vorzeitigkeit. Daher ist das Ergebnis einer Messung von TO und TS unabhängig von der Vorzeitigkeit. Die Vorzeitigkeit wurde in der graphischen Darstellung in Prozent angegeben, um die Ergebnisse der Patienten vergleichbarer zu machen.

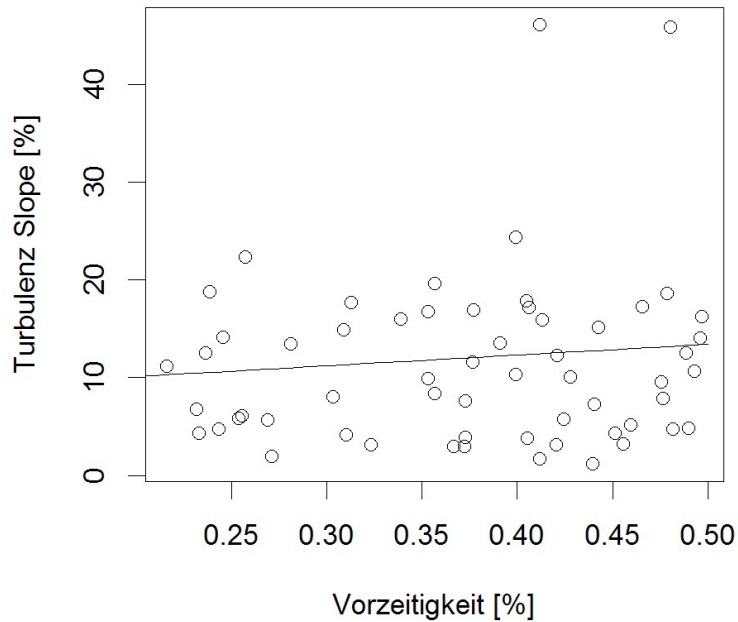


Abb. 7: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen TS und der Vorzeitigkeit der Extrasystole.

In diesem Tachogramm wurde die Vorzeitigkeit (x-Achse) gegen die Turbulence-Slope Werte (y-Achse) aufgetragen. Die Gerade zeigt eine vernachlässigbare Steigung der Turbulence-Slope Werte bei zunehmender Vorzeitigkeit und somit keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Vorzeitigkeit einer Extrasystole und Turbulence-Slope.

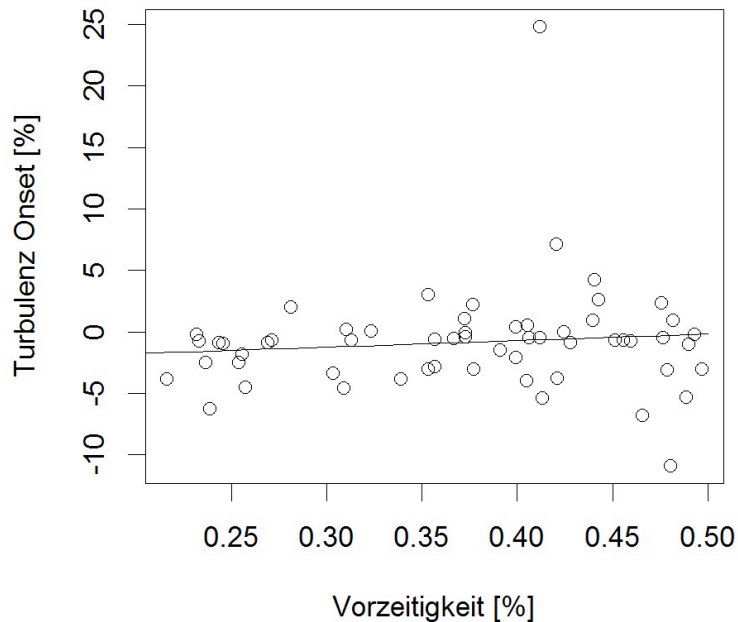


Abb. 8: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen TO und der Vorzeitigkeit der Extrasystole

In diesem Tachogramm wurde die Vorzeitigkeit (x-Achse) gegen die ermittelten Turbulenz-Onset Werte aufgetragen – die Gerade zeigt dabei keine Steigung. Es besteht daher kein Zusammenhang zwischen der Vorzeitigkeit einer Extrasystole und Turbulenz-Onset.

Ziel 3:

Beziehung zwischen der stimulierten Heart Rate Turbulence und den klinischen Parametern im untersuchten Kollektiv

Die untersuchten Patienten der Studie wurden in Risikoklassen eingeteilt. Hierzu wurden jeweils die Werte von TO und TS von jedem Patienten gemittelt. Anhand der Durchschnittswerte beider Parameter wurde eine Risikoklassifikation für den einzelnen Probanden vorgenommen. Es gibt insgesamt drei Risikoklassen: HRT 0 (beide Parameter unauffällig), HRT 1 (ein Parameter außerhalb der Norm) und HRT 2 (beide Parameter abnorm). Bei der Auswertung ergab sich bei 5 von 18 Patienten die Klassifikation HRT 1 und bei allen weiteren HRT 0. Es konnte kein Patient der Gruppe

HRT 2 zugeordnet werden. 3 Patienten von 21 mussten aufgrund von einem nicht bestehenden Sinusrhythmus von der Untersuchung ausgeschlossen werden. In Tabelle 6 wird ein Überblick über die klinischen Parameter der Patienten und der Einteilung in die HRT- Risikoklasse aufgezeigt.

a) Ergebnisse der HRT 0-Gruppe in Zusammenhang mit den klinischen Daten

Bei 13 der 18 (72 %) verwertbaren Patientendaten ergab sich nach Auswertung der HRT- Parameter die Risikoklassifikation in die Gruppe HRT 0. Weder TO noch TS sind pathologisch verändert. Dabei handelte es sich um 2 Frauen und 11 Männer. 8 von 13 (61 %) Patienten wiesen eine KHK auf. 7 Patienten (54 %) zeigten eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Bei 8 von 13 (61 %) erfolgte in der Vergangenheit eine VT-Therapie.

b) Ergebnisse der HRT 1-Gruppe in Zusammenhang mit den klinischen Daten

Bei 5 von 18 (28 %) verwertbaren Patientendaten, darunter 2 Frauen und 3 Männer, ergab sich die Risikoklassifizierung HRT 1. In diesen Fällen war jeweils der TO-Wert abnorm verändert, während der TS sich im Normalbereich zeigte. Alle Patienten der Gruppe der HRT 1 wiesen eine KHK auf. Die Ejektionsfraktion zeigte sich bei 3 von 5 (60 %) Patienten normwertig und bei 2 Patienten erniedrigt. Bei 4 von 5 Patienten konnte in der Vergangenheit eine notwendige Therapie bei ventrikulären Tachykardien verzeichnet werden. Bei den Patienten mit der Klassifizierung der HRT 1 zeigten sich keine Zusammenhänge mit der Medikation von β -Blockern und ACE-Hemmern oder vorangegangenen Schockabgaben oder Überstimulationen. 3 von 5 Patienten erhielten β -Blocker und ACE-Hemmer. In beiden Gruppen zeigte sich kein klarer Zusammenhang mit dem Geschlecht, der Medikation oder der Vorerkrankung.

Tab. 6: Überblick klinischer Parameter und Zuordnung der HRT

Klinische Daten	HRT 0	HRT1
Patientenanzahl (gesamt 18)	13	5
Weiblich	2 von 13 (15 %)	2 von 5 (40 %)
Männlich	11 von 13 (85 %)	3 von 5 (60 %)
KHK	8 von 13 (61 %)	5 von 5 (100 %)
NYHA I	2 von 13 (15 %)	0 von 5 (0 %)
NYHA II	9 von 13 (69 %)	5 von 5 (100 %)
NYHA III	1 von 13 (7,6 %)	0 von 5 (0 %)
Erniedrigte EF	7 von 13 (54 %)	2 von 5 (40 %)
Vorangegangene VT	8 von 13 (61 %)	4 von 5 (80 %)
β-Blocker	9 von 13 (69 %)	4 von 5 (80 %)
ACE Hemmer	9 von 13 (69 %)	4 von 5 (80 %)
Monotherapie mit β-Blockern	2 von 13 (15 %)	1 von 5 (20 %)
Monotherapie mit ACE-Hemmern	2 von 13 (15 %)	1 von 5 (20 %)
Kombinationstherapie	7 von 13 (54 %)	3 von 5 (60 %)
Keine Therapie o.a. Medikation	1 von 13 (7,6 %)	0 von 5 (0 %)

4. Diskussion

Dem plötzlichen Herztod liegen am häufigsten Kammerflimmern oder schnelle ventrikuläre Tachykardien zugrunde. Ungefähr 90 % der betroffenen Patienten leiden an koronarer Herzkrankheit und vorausgegangenem Herzinfarkt. Es wurden aber auch viele andere Ursachen wie Herzklappenerkrankungen, angeborene Herzfehler, Kardiomyopathien oder primär elektrophysiologische Erkrankungen identifiziert (Zipes und Wellens, 1998). Um das Risiko des plötzlichen Herztodes frühzeitig zu erkennen, macht man von verschiedenen Risikomarkern Gebrauch – unter anderem von der Heart Rate Turbulence. Schmidt et al. beschrieben 1999 die HRT als einen geeigneten Parameter zur Risikoabschätzung bei Postinfarktpatienten. Dazu wird die HRT anhand des EKGs bestimmt. Eine anschließende mögliche Therapiemaßnahme bei einem erhöhten Risiko ist die Implantation eines Cardioverter Defibrillators. Bisher gibt es keine Studien zur Bestimmung der HRT bei ICD-Trägern.

Die hier vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob die HRT mittels stimulationsinduzierten Extrasystolen unter Verwendung eines ICDs bestimmt werden kann. Dies bietet die Möglichkeit, bei ICD-Trägern eine fortlaufende Risikoanalyse durchzuführen. Dazu untersuchten wir 21 Patienten im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Die Messungen erfolgten einmalig. Bei 18 von 21 Probanden ließ sich die HRT nach induzierten Extrasystolen bestimmen. Drei Patienten konnten aufgrund eines instabilen Sinusrhythmus nicht ausgewertet werden. Während der Untersuchung kam es bei keinem Patienten zu durch die Stimulation bedingten Herzrhythmusstörungen. Zahlreiche vorangegangene Studien untersuchten bisher die Wichtigkeit des Risikoparameters HRT. In vielen Fällen diente hierzu ein Patientenkollektiv nach Myokardinfarkt (Schmidt et al., 1999; Bartel et al., 2003; Mäkikallio et al., 2005) oder mit bestehenden Herzerkrankungen (Koyoma et al., 2002; Cygankiewicz et al., 2006). Die HRT-Parameter, TO und TS, wurden in diesen Untersuchungen mithilfe des Oberflächen-EKGs (24h-EKG) bestimmt. Dabei waren die Extrasystolen spontan oder wurden im Rahmen einer elektrophysiologischen Studie induziert (Schwab et al. 2003). Bisher gibt es keine veröffentlichte Studie, bei der die HRT-Parameter nach stimulierter Extrasystole unter Verwendung des ICDs von Patienten berechnet wurden.

Die vorgestellte Studie demonstriert nun zum ersten Mal die Machbarkeit einer solchen postextrasystolischen Veränderung der Herzfrequenz bei Hochrisiko-Patienten mit ICD.

Als Zweites stellte sich die Frage nach dem Einfluss der Vorzeitigkeit der Extrasystole in Bezug auf die Messbarkeit und die Größe der HRT. Das Protokoll umfasste bis zu neun vorzeitige Stimulationsintervalle mit einer Zeitverzögerung zwischen 10 ms und 750 ms. Das Kopplungsintervall startete bei 10 ms und wurde bis 200 ms schrittweise um 50 ms erhöht, ab 200 ms um 100 ms. Der Stimulus erfolgte nach 20 Normalschlägen und wurde über die Stimulationselektroden des ICDs nichtinvasiv induziert. Dabei zeigte sich in der Auswertung unserer Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vorzeitigkeit und TO bzw. TS. Diese Daten unterscheiden sich von der Untersuchung durch Schwab et al., 2003, die in ihrer Arbeit über die Bedeutung des Ursprungs ventrikulärer Extrasystolen auf die HRT zusätzlich den Einfluss der Vorzeitigkeit auf die Extrasystole analysierten. Bei einer Zunahme der Vorzeitigkeit konnte hier eine Steigung der TO-Werte nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Vorzeitigkeit und TS konnte nicht belegt werden. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der Studie von Savelieva et al., 2003. In beiden Untersuchungen wurden, different zu unserer Arbeit, die Vorzeitigkeiten beginnend bei 400 ms schrittweise um 20 ms verkürzt. Savelieva zeigte zusätzlich, dass bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion keine Korrelation zwischen TO und der Vorzeitigkeit besteht. In beiden Arbeiten wurden die Extrasystolen elektrophysiologisch induziert. Wir kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine schrittweise Erhöhung der Vorzeitigkeit keinen Einfluss auf das Ergebnis der HRT hat, da jede Messung ein valides Ergebnis der Parameter der HRT liefert – im Gegensatz zur Verkürzung der Vorzeitigkeit.

Zudem wurde in der vorliegenden Studie die Beziehung zwischen der stimulierten Heart Rate Turbulence und den klinischen Parametern im untersuchten Kollektiv betrachtet. In unserer Studie wiesen alle Patienten (100 %) der HRT 1-Gruppe eine KHK auf. Alle Patienten der HRT 1-Gruppe hatten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt. Im Gegensatz dazu zeigte sich nur bei 8 von 13 Patienten (61 %) der HRT 0-Gruppe eine KHK. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass Patienten mit einer KHK häufiger eine Störung der HRT-Parameter – TO und/oder TS – aufweisen. Wenn man diese Daten mit

denen der vorangegangenen VT vergleicht, sieht man auch hier eine erhöhte Rate in der HRT 1-Gruppe. Das lässt darauf schließen, dass beide Daten in Zusammenhang stehen könnten und Patienten mit einer KHK ein höheres Risiko haben, eine vom ICD behandlungsbedürftige VT zu entwickeln. Auch in vorangegangenen Studien beschrieben einige Autoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die HRT als nützlichen Risikoparameter für die Voraussage des plötzlichen Herztodes und das Auftreten maligner Rhythmusstörungen (Morley-Davies et al., 2000; Yap et al., 2001; Davies et al., 2001). Yap et al. untersuchten 2001 in einer prospektiven Arbeit 1.486 Patienten der EMIAT Studie in Hinblick auf den Einfluss klinischer Parameter auf die HRT. Dabei zeigte sich der Einfluss von Herzfrequenz, Alter, LVEF, NYHA-Klasse und Diabetes auf die HRT-Parameter TO und TS. Zudem ergab sich bei Yap et al. ein Zusammenhang zwischen TO und TS und der Medikation mit β -Blockern und ACE-Hemmern. Im Gegensatz dazu konnten wir mit unserem kleinen Patientenkollektiv keine Zusammenhänge zwischen Ejektionsfraktion, NYHA-Klassifikation, LVEF, Medikation, Geschlecht und den HRT-Parametern nachweisen.

Limitationen der vorliegenden Studie

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Bestimmung der HRT als eine nichtinvasive Messung generell Schwankungen unterliegt. Eine Voraussetzung für die Analyse der HRT ist das Vorhandensein eines Sinusrhythmus. Bei Patienten mit Vorhoffarrhythmien oder permanenter Schrittmacherstimulation ist die Bestimmung der HRT deswegen nicht möglich. In der Studie konnten 3 Patienten von 21 wegen Vorhoffarrhythmien nach anfänglichem Sinusrhythmus nicht abschließend ausgewertet werden. Eine weitere Einschränkung der Arbeit besteht im kleinen Patientenkollektiv. Zudem wurde die HRT bei den Patienten im Rahmen der Studie nur einmalig gemessen.

Schlussfolgerung

In unserer Arbeit zeigten wir die Möglichkeit, die Messung der HRT an induzierten Extrasystolen mittels ICD durchzuführen. Dies kann nützlich sein für eine dauerhafte Risikoeinschätzung von zum Tode führenden Arrhythmien bei ICD-Trägern. Als Prävention kann man bei diesen Patienten mit therapeutischen Maßnahmen reagieren. Unsere Daten könnten eine Grundlage für eine größer angelegte Studie sein. Diese könnte unsere Ergebnisse festigen und die HRT-Messung als einen Standardparameter zur Risikoabschätzung in der Nachsorge etablieren. In der Anwendung der Möglichkeit, den Risikomarker mit Hilfe des ICDs zu bestimmen, sollte die HRT im Verlauf betrachtet werden. Damit lassen sich eventuelle Schwankungen des Parameters genauer bestimmen. Eine Anpassung der Therapie sowie der Programmierung des ICDs erscheinen leichter möglich.

Zudem konnten wir zeigen, dass die HRT-Parameter nicht durch die Vorzeitigkeit der Extrasystole beeinflusst werden. Daher besteht in dem von Schmidt et. al. definierten Rahmen – VES mit einer Vorzeitigkeit von mindestens 20 % und einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 20 % länger als das Normalintervall ist – keine Einschränkung für den Messzeitraum der HRT, wenn die Vorzeitigkeit schrittweise erhöht wird.

Die Zuordnung der Patienten in die HRT 1-Gruppe zeigte, dass alle diese Patienten eine KHK aufwiesen. Sollte bei diesen Patienten im zeitlichen Verlauf eine HRT 2 gemessen werden, könnte der Patient über ein definiertes Signal informiert werden. Das Signal sollte den Patienten veranlassen, die ICD-Daten an den zuständigen Arzt weiterzuleiten. Dies kann mithilfe einer telemedizinischen Übertragung erfolgen. So kann eine schnelle Diagnose vorgenommen und weitere diagnostische beziehungsweise therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

5. Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die führende Todesursache in Deutschland und weiteren westlichen Industrieländern. Eine große Rolle spielt dabei der plötzliche Herztod. Wichtig ist es daher, Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod zu erkennen, um entsprechende Präventionsmaßnahmen einzuleiten. Eine Messgröße zur Risikostratifizierung ist unter anderem die Heart Rate Turbulence (HRT), welche 1999 erstmals durch Schmidt et al. beschrieben wurde. Sie wird durch die zwei Parameter Turbulence-Onset und Turbulence-Slope charakterisiert. Diese Parameter werden mit Hilfe von Daten aus einem Holter-EKG ausgewertet. Mit diesen Messgrößen wird die frühe Akzeleration und spätere Dezeleration des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole quantifiziert. In unserer Arbeit zeigten wir die Möglichkeit, die Messung der HRT an induzierten Extrasystolen mittels implantierbaren Cardioverter Defibrillatoren (ICD) durchzuführen. Unsere Untersuchung befasste sich mit 21 Patienten, die bereits nach erfolgter Risikoeinschätzung in der Vergangenheit einen implantierbaren Cardioverter Defibrillator erhielten. Die Patienten werden regelmäßig – alle sechs Monate – in die Schrittmacherambulanz einbestellt (ICD-Kontrolle), um die ordnungsgemäße Funktion der Implantate zu kontrollieren und den klinischen Zustand des Patienten zu überprüfen. Die experimentelle elektrische Stimulation von Extrasystolen im Rahmen der Studie schloss sich an die klinische Routineuntersuchung an. Anhand der Patientendaten konnten wir nachweisen, dass es möglich ist, die HRT nach stimulationsinduzierten Extrasystolen unter Verwendung eines implantierbaren Cardioverter Defibrillators zu bestimmen. Damit erhielten wir die Möglichkeit, auch bei diesen Patienten, eine fortlaufende Risikoanalyse durchzuführen. Des Weiteren betrachteten wir den Einfluss der Vorzeitigkeit einer Extrasystole auf die Parameter Turbulence-Onset und Turbulence-Slope. Hierbei zeigte sich nach der Auswertung bei der Quantifizierung dieser Messgrößen kein Zusammenhang mit der Vorzeitigkeit der Extrasystole. Zusätzlich wurden Turbulence-Onset und Turbulence-Slope in Beziehung zu den klinischen Daten der Patienten gesetzt. Dabei wurde das Kollektiv, abhängig von den Ergebnissen der Messparameter, zunächst in zwei Gruppen geteilt. Dreizehn von 18 auswertbaren Patienten wurden der Gruppe HRT 0 (Turbulence-Onset und Turbulence-Slope normwertig) zugeordnet und weitere 5 der HRT 1 Gruppe

(Turbulence-Onset oder Turbulence-Slope pathologisch). Anschließend wurden die Daten mit den klinischen Parametern der Patienten verglichen. Bei der Korrelation mit den klinischen Parametern der jeweiligen Patienten wurde deutlich, dass alle Patienten (100%) der HRT 1 Gruppe eine Koronare Herzerkrankung aufwiesen – im Gegensatz zur HRT 0 Gruppe, bei der es nur 61% waren. Auch die vorangegangenen ventrikulären Tachykardien traten in der HRT 1 Gruppe häufiger auf. Aus den weiteren klinischen Daten konnte kein klarer Zusammenhang abgeleitet werden. Als Resümee dieser Arbeit ist festzuhalten, dass es möglich ist, bei Trägern eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillators, stimulationsinduziert die Heart Rate Turbulence zu bestimmen. Dies kann nützlich sein für eine dauerhafte Risikoeinschätzung von zum Tode führenden Arrhythmien. Als Prävention kann man bei diesen Patienten mit therapeutischen Maßnahmen reagieren. Ein Nachteil zeigt sich in der eingeschränkten Aussagekraft der Heart Rate Turbulence bei Patienten mit Vorhofarrhythmien oder permanenter Schrittmacherstimulation. Die vorliegende Untersuchung umfasst lediglich ein kleines Patientenkollektiv und sollte die Grundlage für weitere, umfangreichere Studien auf dem Gebiet der Kardiologie speziell der Elektrophysiologie sein.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Reduktion der Gesamtsterblichkeit durch ICD (Klein HU. 2006)	6
Abbildung 2	Lokales Tachogramm (Schmidt et al., 1999)	11
Abbildung 3	Beispielhafte Platzierung eines ICD (2-Kammer-Aggregat) im Menschen (http://gurgaoncardiology.com/procedures.html ; Zugriffsdatum: 15.11.2012)	17
Abbildung 4	Nomenklatur der RR-Intervalle um eine VES (Doktorarbeit Gebauer 2010, Uniklinik Bonn)	20
Abbildung 5	Turbulence-Slope im lokalen Tachogramm (in Anlehnung an http://www.h-r-t.com/hrt/de/turbulence_sl.html Zugriffsdatum: 10.12.2013)	21
Abbildung 6	Graphische Darstellung mit dem Beispiel einer Messauswertung	27
Abbildung 7	Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Turbulence-Slope und der Vorzeitigkeit der Extrasystole	29
Abbildung 8	Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Turbulence-Onset und der Vorzeitigkeit der Extrasystole	30

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klinische Charakteristika der 21 untersuchten Patienten	15
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	16
Tabelle 3	Protokolleinstellungen	23
Tabelle 4	Klinische Parameter zum Zeitpunkt der Untersuchung	25
Tabelle 5	Messwerttabelle der HRT mit 18 ausgewerteten Patienten	26
Tabelle 6	Überblick klinischer Parameter und Zuordnung der HRT	32

8. Literaturverzeichnis

1. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-1226
2. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159
3. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258
4. Bigger JT. Expanding indications for implantable cardiac defibrillators [Editorial]. *N Engl J Med* 2002; 346:931-933
5. Bundesministerium für Gesundheit, 2013: Daten des Gesundheitswesens 2013. www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2013.pdf (Zugriffsdatum: 02.12.2013)
6. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078
7. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302
8. Coumel P, Leclercq JF, Leenhardt A. Arrhythmias as predictors of sudden death. *Am Heart J* 1987; 114: 929-937
9. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Cino J, Cinca J, Almendral J, Gonzalez Juanatey JR, Macaya C, Valdes M, Caminal P, Bayes de Luna A. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1635-1640

10. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate turbulence - an overview of methods and applications. *Folia Cardiol* 2006; 5: 359-368
11. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 737-742
12. El-Sherif N, Turitto G. Risk stratification and management of sudden cardiac death: A new paradigm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1113-1119
13. Hilz MJ, Stemper B, Neundörfer B. Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes. *Fortschr Neurol Psychiat* 2000; 68: 37-47
14. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden Death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-1482
15. Kadish A. Primary prevention of sudden death using ICD therapy: incremental steps. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 788-789
16. Klein HU. Prävention des plötzlichen Herztodes. *Der Internist* 2006; 47: 1040-1050
17. Koyoma J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, Shinozaki T, Miura M, Fukuchi M, Ninomiya M, Kagaya Y, Shirato K. Evaluation of heart rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circulation J* 2002; 66: 902-907
18. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754
19. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri HV. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J* 2005; 26: 762-769
20. Morley-Davies A, Darigie HJ, Cobbe SM, Schneider R, Schmidt G. Heart rate turbulence: A novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 408
21. Roach D, Koshman M, Duff H, Sheldon R. Similarity of spontaneous and induced heart rate and blood pressure turbulence. *Can J Cardiol* 2003; 19: 1375-1379

22. Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 8-20
23. Savelieva I, Wichterle D, Harries M, Meara M, Camm AJ, Malik M. Heart rate turbulence after atrial and ventricular premature beats: relation to left ventricular function and coupling intervals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 401-405
24. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schömig A. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396
25. Schwab JO, Shlevkov N, Grunwald K, Schrickel JW, Yang A, Lickfett L, Lewalter T, Lüderitz B. Influence of the point of origin on heart rate turbulence after stimulated ventricular and atrial premature beats. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 56-60
26. Sellar H. Neurovegetative Regulationen. In: Klinke R, Silbernagel S, Hrsg. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart/ New York: Thieme Verlag, 1996: 676-688
27. Technische Universität München, Arbeitsgruppe Schmidt G. www.h-rt.com/hrt/de/calc.html (Zugriffsdatum 23.05.2011)
28. Technische Universität München, Arbeitsgruppe Schmidt G. www.h-rt.com/hrt/de/turbulence_sl.html (Zugriffsdatum 10.12.2013)
29. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583
30. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME. Effects of Ventricular Premature Stimulus Coupling Interval on Blood Pressure and Heart Rate Turbulence. *Circulation* 2002; 106: 325-330
31. Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M. Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular ectopics in patients after acute myocardial infarction – EMIAT Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 113A
32. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-2351