

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin  
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main  
Medizinische Klinik IV  
Schwerpunkt Kardiologie / Nephrologie  
Direktor: Prof. Dr. A. M. Zeiher

**Prognostischer Aussagewert des T-Wellen  
Alternans bei Patienten nach akutem Myokard-  
infarkt – Vergleich mit Risikostratifikatoren des  
autonomen Nervensystems**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereiches  
Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Thorsten Göbel  
aus Gelnhausen  
Frankfurt am Main, 2001

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter  
Referent: Prof. Dr. S. H. Hohnloser  
Koreferent: Prof. Dr. R. Hofstetter

Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2002

*Meinen Eltern und Großeltern  
in Liebe und Dankbarkeit*

*Auch eine Reise von tausend Meilen  
fängt mit dem ersten Schritt an.*

*(Chinesisches Sprichwort)*

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Methodik</b>   | <b>4</b>  |
| 2.1.      | Patientenkollektiv  | 4         |
| 2.1.1     | Einschlußkriterien  | 4         |
| 2.1.2.    | Ausschlußkriterien  | 4         |
| 2.2.      | Nachbeobachtung   | 5         |
| 2.3.      | Definierte klinische Endpunkte                            | 5         |
| 2.4.      | Untersuchungsmethoden                                     | 6         |
| 2.4.1.    | T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich                    | 6         |
|           | Spektralanalyse des T-Wellen Alternans                    | 8         |
|           | Störgrößen und Messfehler                                 | 9         |
|           | Bewertung des T-Wellen Alternans                          | 11        |
| 2.4.2.    | Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion       | 13        |
|           | Echokardiographie   | 14        |
|           | Laevokardiographie  | 14        |
|           | Radionuklidventrikulographie                              | 14        |
|           | Vergleichbarkeit und Bewertung der Meßmethoden            | 15        |
| 2.4.3.    | Herzfrequenzvariabilitätsanalyse                          | 15        |
|           | Langzeit-EKG-Aufnahme                                     | 15        |
|           | Langzeit-EKG-Auswertung                                   | 16        |
|           | HRV-Zeitbereichsanalyse                                   | 16        |
| 2.5.      | Statistik   | 18        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>20</b> |
| 3.1.      | Demographie   | 20        |
| 3.2.      | Nachbeobachtung   | 22        |
| 3.2.1.    | Auftreten klinischer Endpunkte                            | 22        |
| 3.3.      | Meßergebnisse des T-Wellen Alternans                      | 22        |
| 3.3.1.    | T-Wellen Alternans: Test mit eindeutigem Ergebnis         | 23        |
| 3.3.2.    | Patienten mit erreichtem primären Endpunkt                | 24        |
| 3.3.3.    | Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt              | 25        |
| 3.3.4.    | T-Wellen Alternans: Vergleich positiv gegen nicht positiv | 26        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.3.5.    | Patienten mit erreichtem primären Endpunkt                          | 26        |
| 3.3.6.    | Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt                        | 27        |
| 3.4.      | Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse                     | 28        |
| 3.4.1.    | Patienten mit erreichtem primären Endpunkt                          | 28        |
| 3.4.2.    | Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt                        | 29        |
| 3.5.      | Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion                 | 31        |
| 3.5.1.    | Patienten mit erreichtem primären Endpunkt                          | 31        |
| 3.5.2.    | Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt                        | 32        |
| 3.6.      | Multivariatanalyse aller univariaten Prädiktoren                    | 33        |
| 3.6.1.    | Unabhängige Prädiktoren für das Erreichen primärer Endpunkte        | 34        |
| 3.6.2.    | Unabhängige Prädiktoren für das Erreichen sekundärer Endpunkte      | 34        |
| 3.7.      | Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden                     | 35        |
| 3.7.1.    | T-Wellen Alternans und linksventrikuläre Ejektionsfraktion          | 35        |
| 3.7.2.    | T-Wellen Alternans und Herzfrequenzvariabilität                     | 37        |
| 3.7.3.    | linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Herzfrequenzvariabilität    | 39        |
| 3.7.4.    | TWA, LVEF und HRV   | 41        |
| 3.8.      | Effizienz der einzelnen diagnostischen Tests                        | 44        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>45</b> |
| 4.1.      | Risikostratifikation bei Patienten mit überstandenen Myokardinfarkt | 45        |
| 4.2.      | Der T-Wellen Alternans  | 46        |
| 4.2.1.    | Pathophysiologische Mechanismen des T-Wellen Alternans              | 46        |
| 4.2.2.    | T-Wellen Alternans und Myokardischämie                              | 47        |
| 4.2.3.    | Visuell erkennbarer T-Wellen Alternans                              | 48        |
| 4.2.4.    | T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich                              | 49        |
| 4.2.5.    | Bedeutung des TWA bei strukturellen Herzerkrankungen                | 50        |
| 4.2.6.    | Der T-Wellen Alternans bei Postinfarktpatienten                     | 52        |
| 4.2.7.    | Anteil antiadrenerg behandelter Patienten                           | 53        |
| 4.2.8.    | Nicht eindeutige Testergebnisse                                     | 53        |
| 4.3.      | Die Herzfrequenzvariabilität  | 55        |
| 4.3.1.    | Prognostische Bedeutung des Parameters SDNN                         | 56        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.3.2. Prädiktion von Ereignissen bei Postinfarktpatienten       | 56        |
| 4.3.3. Die HRV und andere strukturelle Herzerkrankungen          | 58        |
| 4.3.4. Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität         | 59        |
| 4.3.5. Reproduzierbarkeit der Messergebnisse                     | 60        |
| 4.4. Die linksventrikuläre Funktion als Risikomarker             | 60        |
| 4.4.1. Prognostische Bedeutung der LVEF bei Postinfarktpatienten | 61        |
| 4.5. Kombination der univariaten Prädiktoren                     | 62        |
| 4.6. Schlußfolgerungen und klinische Implikationen               | 63        |
| <b>5. Zusammenfassung</b>  | <b>64</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis</b>                                   | <b>66</b> |
| <b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>                                  | <b>78</b> |
| Danksagung   |           |
| Lebenslauf   |           |
| Ehrenwörtliche Erklärung   |           |

## 1. Einleitung

Der Myokardinfarkt ist eine der häufigsten Erkrankungen in den Industrieländern. In den Vereinigten Staaten erleiden ungefähr 1,5 Millionen Menschen pro Jahr einen akuten Herzinfarkt [8], in der Bundesrepublik Deutschland beträgt die Inzidenz etwa 350 - 400/100.000 Personen/Jahr [130]. Aufgrund einer immer älter werdenden Population ist mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz der KHK und damit der Patienten mit durchlebtem Myokardinfarkt zu rechnen [37]. Obwohl die Mortalität in der Akutphase dank schnellerer Diagnostik und besserer Therapie in den letzten zwanzig Jahren um 30% gefallen ist, stirbt immer noch einer von fünfundzwanzig Patienten innerhalb des ersten Jahres nach dem Infarkt ereignis [8]. Bei Patienten über 65 Jahren ist die Überlebenschance mit einer Mortalitätsrate von etwa 35% noch geringer [8, 29].

Eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit überstandener Myokardinfarkt ist der plötzliche Herztod. Er ist Ausdruck eines komplexen Zusammenwirkens zahlreicher anatomischer, funktioneller und akzidentieller arrhythmogener Faktoren [75]. Dabei kommt dem Randbezirk einer bestehenden Infarktnarbe eine wichtige Rolle als arrhythmogenes Substrat zu [69, 82]. Weiterhin spielen beim Auftreten des plötzlichen Herztodes sogenannte Triggerfaktoren eine Rolle, die das Auftreten von Kammertachykardien begünstigen [69, 82]. Es konnte gezeigt werden, daß insbesondere der akuten Myokardischämie in der Phase nach Myokardinfarkt als interaktiver und arrhythmogener Triggerfaktor im Rahmen des plötzlichen Herztodes eine bisher unterschätzte Bedeutung zukommt [15]. Weiterhin sind als Triggerfaktoren noch ventrikuläre Extrasystolen, Elektrolytstörungen, aber auch Regulationsstörungen des autonomen Nervensystems zu nennen [69, 82]. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes liegt in Westeuropa bei jährlich ca. 130 Todesfällen pro 100.000 Einwohner [44], in den USA versterben jährlich etwa 300.000 - 400.000 Menschen [82, 106]. Mit einem Anteil von ca. 10% aller natürlichen und etwa 50% aller kardialen Todesfälle ist der plötzliche Herztod eine der häufigsten Todesursachen in diesen Ländern [9, 84]. Insbesondere bei Postinfarktpatienten ist aus den genannten Gründen ein erhöhtes Risiko vorhanden. Auf der Basis von Langzeit EKG-Registrierungen konnte in Untersuchungen in den meisten Fällen des akuten Herztodes eine tachykarde Herzrhythmusstörung als pathophysiologische Ursache dokumentiert werden [9].

Ziel der Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt muß daher die frühzeitige Identifikation dieser von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen gefährdeten Patienten sein.

Die Herzfrequenzvariabilität ist bei Sinusrhythmus ein quantitatives Maß für die neurovegetative, tonisch vagale Aktivität und damit für die Balance des autonomen Nervensystems. Diese spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung maligner Herzrhythmusstörungen. Vor allem die Aktivität des parasympathischen Nervensystems stellt einen antifibrillatorischen Faktor dar und wirkt den Triggerfaktoren maligner Arrhythmien entgegen [40]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist dagegen eher mit der kardialen, nicht arrhythmogen bedingten Sterblichkeit und der Gesamtmortalität assoziiert und gilt als Standardmethode zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten [40, 89]. Das Myokard von Patienten mit überstandem Herzinfarkt enthält morphologisch veränderte Bezirke, die bindegewebig oder nekrotisch durchsetzt sind und damit Grundlage für Störungen der Repolarisation darstellen. Diese Bezirke können Ursache maligner ventrikulärer Tachykardien sein und bilden den Ausgangspunkt für den meßbaren T-Wellen Alternans [80].

Die effiziente Identifizierung der durch den plötzlichen Herztod gefährdeten Patienten ist die Grundlage für die Optimierung einer antiarrhythmischen Therapie. Ein Großteil dieser „Risiko-Patienten“ ist bis zum Auftreten eines fatalen Ereignisses nicht klinisch auffällig und wird deshalb bisher keiner Risikostratifizierung zugeführt [104]. Es besteht daher ein Bedarf an ambulant durchführbaren Methoden, um große Patientenpopulationen vor dem Auftreten einer malignen Arrhythmie möglichst effektiv untersuchen zu können. Könnte man mit hinreichender Sicherheit durch hier verwendete Verfahren belegen, daß ein Patient einem solchen „Risiko-Kollektiv“ angehört, bestünde die Möglichkeit einer forcierten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie im Sinne einer Primärprävention. In diesem Zusammenhang wird der prophylaktischen Implantation eines automatischen Kardioverter-Defibrillators (ICD) möglicherweise entscheidende Bedeutung zukommen [79].



Die vorliegende Arbeit dient der Erstellung eines Risikomodells zur Beschreibung der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der vorher definierten Endpunkte Gesamtmortalität und arrhythmische Ereignisse bzw. plötzlicher Herztod bei Postinfarktpatienten. Hierzu wurden verschiedene Parameter untersucht und verglichen. Die prognostische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität [11, 24, 53] und der linksventrikulären Ejektionsfraktion [122, 89] konnte bereits in verschiedenen unabhängigen Studien belegt werden. Als etablierte Verfahren sollen diese mit einer neueren Methode, der Messung des T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich, verglichen werden. Die Ergebnisse werden hinsichtlich der prädiktiven Bedeutung und Validität der einzelnen Meßverfahren beim angegebenen Patientenkollektiv geprüft.

## **2. Methodik**

### **2.1. Patientenkollektiv**

In die vorliegende Studie wurden zwischen Juni 1995 und September 1998 prospektiv 191 Patienten eingeschlossen, die im genannten Zeitraum in der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Frankfurt aufgrund eines akuten Herzinfarktes in Behandlung oder zur entsprechenden weiterführenden Diagnostik waren. Alle Patienten waren vorher über den Zweck der Untersuchungen und das Ziel der Studie aufgeklärt worden und hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben.

#### **2.1.1. Einschlußkriterien**

Das Haupteinschlußkriterium in die Studie war die gesicherte Diagnose eines akuten Myokardinfarktes. Dazu mußten mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein [41]:

- Typischer retrosternaler, nitrorefraktärer Schmerz über mehr als 30 min anhaltend
- Charakteristischer Anstieg der CK mit einem Anteil der CK-MB von mindestens 10%
- Typische Veränderungen im 12-Kanal Oberflächen-EKG mit ST-Streckenhebungen um mehr als 0,2 mV in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen bzw. um mehr als 0,1 mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen.

#### **2.1.2. Ausschlußkriterien**

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die keinen Sinusrhythmus im EKG zeigten, da ansonsten die HRV-Analyse und die TWA-Bestimmung nicht durchgeführt werden können [119]. Weiterhin wurden keine Patienten untersucht, die akute Myokardischämien aufwiesen, in deren Ruhe- oder Belastungs-EKG mehr als 10% Extrasystolen registriert wurden oder die erst kürzlich eine Implantation eines permanenten Schrittmachers erhalten hatten, um sekundäre T-Wellen-Veränderungen auszuschließen. Patienten mit nicht justierbaren, frequenzfixierten Schrittmachern konnten ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden.

## 2.2. Nachbeobachtung

Die Patienten wurden sechs Wochen nach dem Indexinfarkt in die kardiologische Ambulanz zu Nachuntersuchungen einbestellt. Danach folgten mindestens jährliche Einbestellungen. Der maximale Nachbeobachtungszeitraum betrug 41 Monate und wurde im Oktober 1998 beendet. Bei den Nachuntersuchungen wurden folgende Informationen für die Auswertung festgehalten:

- Klinische Anzeichen für Arrhythmien und Hospitalisierung wegen maligner Herzrhythmusstörungen, wie spontane, anhaltende Kammertachykardie, Kammerflimmern oder Kammerflattern.
- Hospitalisierungen jeglicher kardialer Genese, wie Pumpversagen des Herzens (z. B. Lungenödem), Reinfarkt usw., oder aufgrund therapeutischer Interventionen im Sinne einer PTCA oder ACVB-Operation.

Zusätzlich zu den genannten Terminen wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen schriftlich oder fernmündlich befragt. Bei Todesfällen wurden von den entsprechenden Kliniken, den Hausärzten oder den Angehörigen möglichst detaillierte Informationen über die Todesumstände eingeholt.

## 2.3. Definierte klinische Endpunkte

Der primäre Studienendpunkt wurde prospektiv als Gesamtmortalität plus arrhythmische Ereignisse festgelegt. Das Auftreten arrhythmogener Ereignisse war als sekundärer Endpunkt definiert:

- Hospitalisierung aufgrund maligner, ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, z. B. spontane, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, überlebter, prähospitaler Herzstillstand infolge Kammerflimmern, Kammerflattern
- Adäquate Therapieabgabe durch einen implantierten Kardioverter-Defibrillator (ICD)
- Plötzlicher Herztod

Als plötzlicher Herztod war ein plötzlicher, unerwarteter Todesfall innerhalb einer Stunde nach Beginn der initialen Symptomatik oder im Schlaf definiert [32]. Eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie war definiert als dokumentierte Tachykardie ventrikulären Ursprungs mit einer Frequenz  $> 120/\text{min}$ , die mehr als 30 Sekunden anhielt und zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung des Patienten führte [118].

## 2.4. Untersuchungsmethoden

### 2.4.1. T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich [6]

Unter dem T-Wellen Alternans (TWA) wird ein fortlaufender Wechsel der T-Wellen Morphologie von Schlag zu Schlag verstanden. Sehr selten kann ein makroskopischer T-Wellen Alternans im Oberflächen-EKG visuell erkennbar werden.

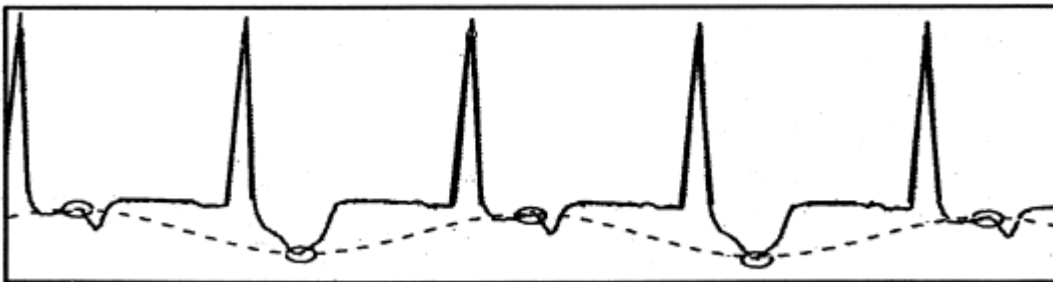


Abbildung 1: Visuell erkennbarer T-Wellen Alternans

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde das Vorhandensein bzw. Fehlen eines makroskopisch nicht sichtbaren TWA überprüft (sog. Mikrovolt-TWA). Hierzu wurde ein computergestütztes Auswertesystem (CH 2000, Cambridge Heart, Bedford, MA, USA) verwendet. Zur Registrierung des Elektrokardiogramms wurden an den orthogonalen Ableitungen nach Frank (X, Y, Z), sowie an den thorakalen Ableitungen  $V_4$  und  $V_6$  spezielle Multisegment-Elektroden mit hoher Abschirmung benutzt, die eine artefaktfreie EKG-Aufzeichnung ermöglichen (Hi-Res™, Cambridge Heart, Inc.). An den verbleibenden Punkten der 12-Pol Standard-EKG-Ableitung wurden handelsübliche Silber/Silberchlorid Elektroden verwandt [6]. Die Vorgehensweise erfolgte unter Beachtung möglicher methodischer Fehler (siehe unten).

Der T-Wellen Alternans tritt in der Regel erst nach dem Überschreiten einer patientenspezifischen Herzfrequenz (etwa 105/min) auf [23, 41, 51, 104]. Deshalb wurde zur Ermittlung der entsprechenden Daten folgendes Untersuchungsprotokoll angelegt:

- Vorbeobachtung ohne Belastung für drei Minuten oder 196 Herzaktionen
- Herzfrequenzanstiegsphase mit einer schrittweisen Erhöhung der HF auf über 105/min für mindestens drei Minuten

- Nachbeobachtung mit Rückkehr der HF auf den Ausgangswert (mindestens drei Minuten)

Der nötige Herzfrequenzanstieg wurde in der Regel mittels Fahrradergometrie erzielt, da in dieser Studie möglichst nichtinvasiven Untersuchungsmethoden der Vorzug gegeben werden sollte. Dazu wurde der Patient initial mit 50 Watt belastet, dann die Belastung stufenweise nach jeweils zwei Minuten um 25 Watt gesteigert bis eine submaximale Belastung erreicht wurde und die Herzfrequenz mindestens 105/min betrug. War der Patient nur reduziert belastbar oder wurde ohnehin einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen, wurde unter Umständen auf die Fahrradergometrie verzichtet. Der Herzfrequenzanstieg wurde dann durch atriale Elektrostimulation oder durch intravenöse Gabe von Dobutamin nach folgenden Schemata erreicht:

- *atriale Stimulation*: nach Einführen eines transvenösen Katheters in den rechten Vorhof nach Standardtechnik wurde nacheinander stufenweise mit den Zykluslängen 750, 667, 600, 545 und 500 msec stimuliert. Dabei wurde jede Zykluslänge für drei bis fünf Minuten beibehalten.
- *Herzfrequenzstimulation mittels pharmakologischem Streß*: die Infusionsgeschwindigkeit der kontinuierlichen Dobutamin-Infusion wurde mittels Infusionspumpe so angepaßt, daß es zu einem langsamen Anstieg der Herzfrequenz auf einen Zielwert zwischen 100 bis 120 Schlägen pro Minute kam (Dosierung: 5 – 30 µg/kg/min).

Die Ergebnisse der T-Wellen Alternans-Messungen mittels invasiver, respektive pharmakologischer Technik mit positiv chronotrop wirksamen Substanzen, und mittels Fahrradergometrie sind vergleichbar [18, 42, 100]. Die gewonnenen EKG-Daten wurden verstärkt, gefiltert (0,05 bis 250 Hz), digitalisiert (1000 Hz, 16-bit Auflösung) und auf einem Rechner zwischengespeichert, um anschließend eine computergestützte Auswertung zu ermöglichen.

## Spektralanalyse des T-Wellen Alternans

Zur Berechnung des TWA wurde die Methode der Spektralanalyse nach Smith und Cohen angewandt [114]. Hierbei werden auf der digitalisierten Gesamtaufnahme jeweils 128 aufeinanderfolgende Herzaktionen untersucht. Extrasystolen, die die Auswertung verfälschen, wurden dabei durch Mittelung verschiedener Normalschläge ersetzt (siehe unten). Da der T-Wellen Alternans als sinusförmige Oszillation mit einer Periode von zwei Herzaktionen pro Schwingung aufgefaßt werden kann (s. Abb. 1), ergibt sich bei der Frequenzanalyse durch die Fast Fourier Transformation ein typischer Ausschnitt, in dem der T-Wellen Alternans bei 0,5 Schwingungen pro Herzaktion auftritt.

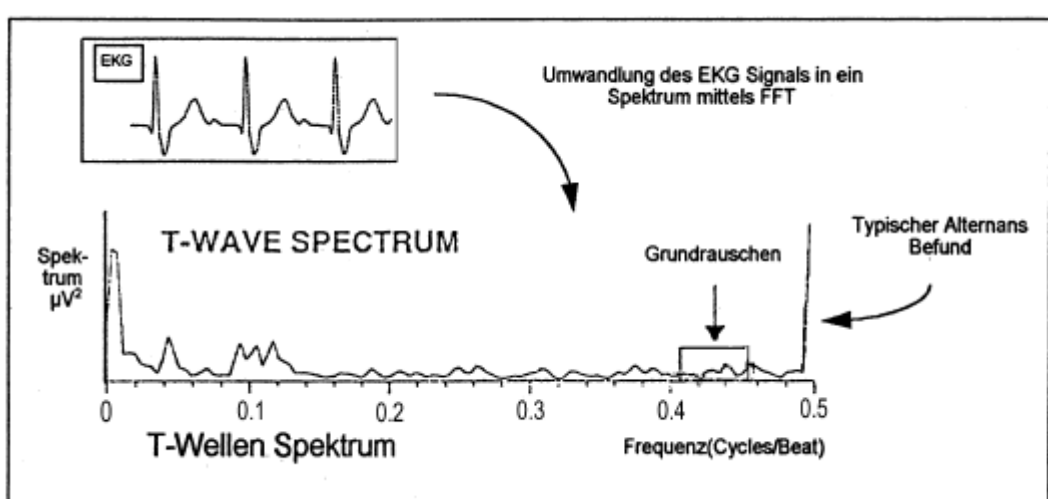


Abbildung 2: Umwandlung des EKGs in ein Alternansspektrum. Ein positiver Alternans Befund stellt sich nach der Fast Fourier Transformation (FFT) als typische Amplitude bei einer Frequenz von 0,5 Schwingungen pro Herzaktion dar.

Zur Analyse wird für jede der 128 Herzaktionen ein Punkt errechnet, der den maximalen Ausschlag der T-Welle zur gleichen Zeit in Bezug auf den QRS-Komplex beschreibt. Diese Meßwerte werden in ein Spektrum umgewandelt, auf dem die Schwingungen pro Herzaktion („Cycles/Beat“) gegen die Amplitude der Schwingungen aufgetragen werden.

Ein solches T-Wellen Spektrum ist in Abbildung 2 dargestellt. Es enthält einige wichtige Daten:

- *Amplitude der Alternansschwingung* ( $S_{0,5}$ ) bei einer Frequenz von 0,5 [ $\mu V^2$ ]
- *Amplitude des Grundrauschens* ( $S_{NB}$ ) bei einer Frequenz zwischen 0,44 und 0,49 [ $\mu V^2$ ]

Der Differenzbetrag dieser beiden Parameter wird als *Alternans Power* bezeichnet.  $a_{NB} [\mu V^2]$  ist definiert als die *Standardabweichung der Amplitude des Grundrauschens* und ist ein Maß für die Meßgenauigkeit der Alternans Power. Um das erhaltene Spektrum zu charakterisieren, wurden weiterhin folgende Werte festgelegt:

$$\text{Alternans Voltage } V_{alt} [\mu V] = ( S_{0,5} - S_{NB} )^{0,5}$$

$$\text{Alternans Ratio } k = ( S_{0,5} - S_{NB} ) / a_{NB}$$

Die *Alternans Voltage*  $V_{alt} [\mu V]$  stellt ein direktes Maß für das durchschnittliche Alternieren der T-Welle zwischen den geraden und ungeraden Herzaktionen dar. Durch das Einführen der *Alternans Ratio*  $k$  ist es gelungen, eine dimensionslose Größe zu definieren, die anzeigt, inwieweit sich die Messung vom Grundrauschen absetzt. Die spektrale Auswertung des TWA erfolgte wie beschrieben in den Ableitungen nach Frank (X, Y, Z) und der Brustwandableitung  $V_4$ , ein zweites Protokoll wurde für die Standard-12-Kanal EKG-Ableitungen erstellt.

Die Auswertungssoftware der Firma Camebridge Heart zeigt in einer Zusammenfassung die Alternans-Voltage für jeden Zeitpunkt der Untersuchung an. Somit war es möglich, das Entstehen des T-Wellen Alternans bei Anstieg der Herzfrequenz zu beurteilen.

### **Störgrößen und Meßfehler [6]**

Die Messung konnte durch folgende Störgrößen beeinflusst werden:

- Alternanssynchroner Atembewegungen als eine Subschwingung im Frequenzbereich zwischen 0,2 und 0,33
- Synchroner Tretbewegungen auf dem Fahrradergometer, die von der Software als alternierende Schwingung erkannt werden könnte
- Elektromagnetische Störfelder als Hintergrundrauschen anderer elektrischer Geräte
- Elektromagnetische Potentialschwankungen durch Muskelaktivität
- Eine zu große Variabilität der Herzfrequenz

Durch verschiedene Merkmale der Software ließen sich diese Störquellen minimieren. Zum einen erreicht man durch die beschriebene Analyse der T-Wellen von mindestens 128 aufeinanderfolgenden Herzaktionen die Differenzierung eines „wahren“ Alternans, der exakt bei einer Frequenz von 0,5 auftritt, von repetitiven Artefakten, die sich als Potentialschwankungen um diesen Frequenzbereich herum darstellen. Außerdem wird bei der Errechnung der Alternans-Power durch die Subtraktion des gemittelten Grundrauschens ( $S_{NB}$ ) von  $S_{0,5}$  (siehe oben) der artifiziell erhöhte Wert wieder korrigiert. Weiterhin errechnet die Software zu mehreren Zeiten entsprechende Spektren über der T-Welle, die zum eigentlichen Alternansspektrum zusammengefaßt werden. Diese Meßmethode erlaubt es, Veränderungen der T-Wellen-Morphologie selbst dann festzustellen, wenn die gemessene Amplitude oder die Fläche unter der T-Welle unverändert bleibt. Durch die Angabe der Alternans Ratio ist es möglich, die statistische Signifikanz der ermittelten Alternans Werte zu überprüfen.

Um den Störpegel der Aufnahme möglichst gering zu halten, wurde die Haut vor dem Anbringen der Elektroden durch Abtragen der oberen Hautschichten unblutig so präpariert, daß bei der anschließenden Überprüfung ein Elektodenwiderstand von 3 kOhm nicht überschritten wurde. Ein zu hoher Pegel wurde ebenso während der Untersuchung graphisch angezeigt. Durch Verwendung der speziellen Multi-segment-Elektroden mit vier Kontaktpunkten konnte die Messung der Potentiale über einem anatomischen Punkt so gemittelt werden, daß Grundrauschen oder Bewegungsartefakte bis zu einem gewissen Maß herausgefiltert werden konnten [4]. Zusätzlich wurde dem Patienten eine Trittfrequenz von 1/3 bzw. 2/3 der Herzfrequenz durch ein Metronom vorgegeben. So konnte eine Überlagerung der Alternans-Schwingung durch rhythmische Tretbewegungen verhindert werden.

Zu Meßfehlern konnte es ebenfalls kommen, wenn unter den 128 Herzaktionen, bei denen das Alternieren der T-Welle untersucht werden sollte, Extrasystolen auftauchten oder die Morphologie der Einzelschläge zu stark divergierte. Deshalb wurden QRS-Komplexe, deren Morphologie extrem von denen benachbarter Komplexe abwichen, durch eine Mittelung von umgebenden Schlägen ersetzt. Damit trotzdem eine verwertbare Analyse ermöglicht wurde, durfte der Anteil der gemittelten Schläge 10% nicht überschreiten. Durch das beschriebene Einfügen



von gemittelten EKG-Signalen kann es zu einer Phasenverschiebung des T-Wellen Alternans kommen, die dessen Messung mit dem verwendeten System erschwert. Vergleichsuntersuchungen haben gezeigt, daß dieses Phänomen gegenüber den anderen Störeinflüssen dennoch eine untergeordnete Rolle spielt [103].

### **Bewertung des T-Wellen Alternans**

Zur Klassifikation der ermittelten Testergebnisse wurden Auswertekriterien angewandt [14], die auf der Grundlage bereits veröffentlichter Studien [23, 47, 58] basieren und in Abbildung 3 dargestellt sind.

Folgende Begriffserläuterungen sind notwendig:

- *Onset-Herzfrequenz:* Dieser Wert ist definiert als die Herzfrequenz, oberhalb der die Kriterien für einen positiven Alternans ohne Unterbrechung erfüllt sind.
- *Maximale Herzfrequenz:* In einem beliebigen Zeitfenster mit einer Dauer von einer Minute wird die niedrigste Herzfrequenz als Intervall-Herzfrequenz bezeichnet. Die Maximale Herzfrequenz gibt die höchste Intervall-Herzfrequenz aller 1-Minuten Intervalle an.
- *Maximale Negative Herzfrequenz:* Dieser Parameter gibt die höchste Herzfrequenz an, bei der die positiven Alternans Kriterien definitiv noch nicht erfüllt sind. Wird im Testverlauf ein positiver Alternans ermittelt, kann der Wert im nächst benachbarten 1-Minuten-Intervall vor bzw. nach Auftreten des T-Wellen Alternans abgelesen werden, das gleichzeitig folgende Bedingungen erfüllt: Grundrauschen  $\leq 1,8 \mu\text{V}$ , Anteil der Extrasystolen  $\leq 10\%$ , kein (auch kurzzeitiges) Überschreiten der Grenzwerte für positive Testbewertung. Werden diese Maßgaben im 1-Minuten-Intervall unmittelbar vor Überschreiten der Onset-Herzfrequenz erfüllt, sind beide Werte identisch. Werden die Bedingungen im Testverlauf nicht erfüllt, ist die Maximale Negative Herzfrequenz gleich Null.

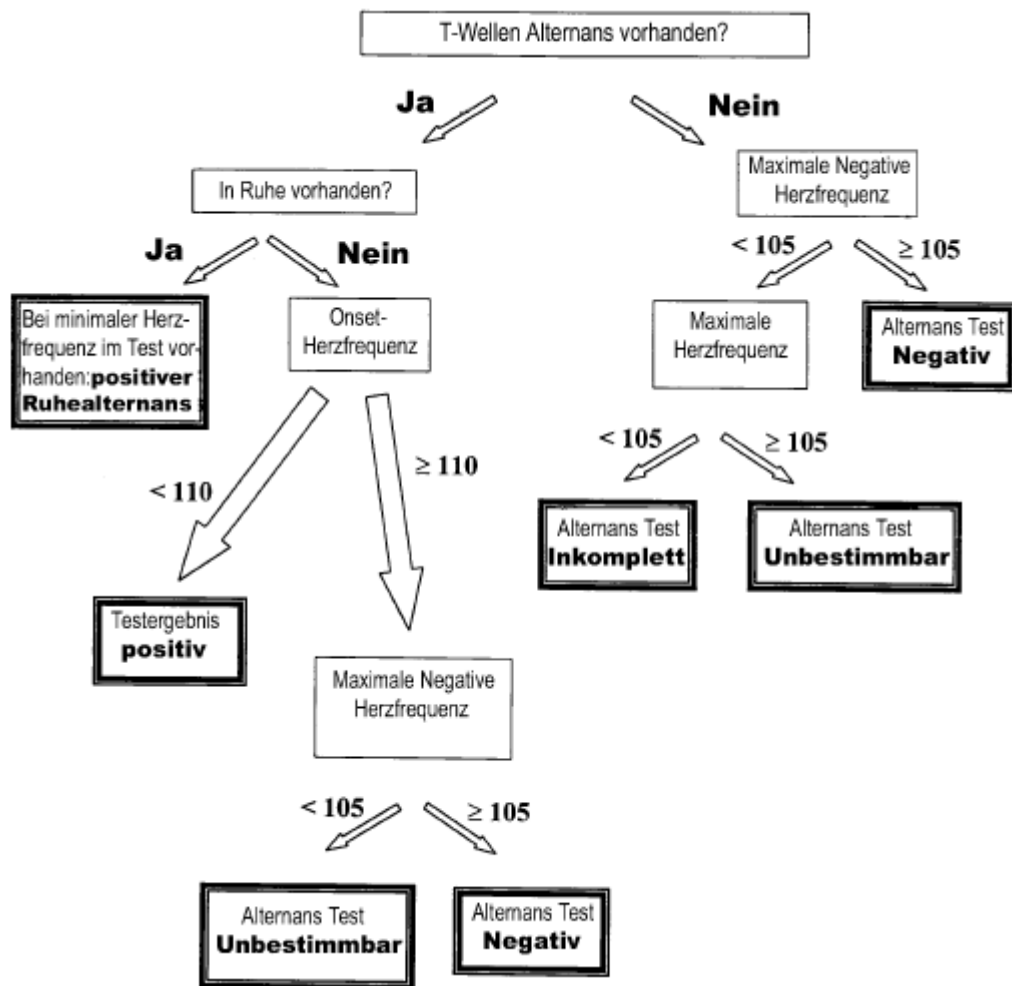


Abbildung 3: Bewertung der T-Wellen Alternans Messung auf der Grundlage erarbeiteter Klassifikationskriterien [14]

Zur Auswertung des T-Wellen Alternans wurden vier Ergebnisklassen definiert:

- *Positiver Alternans-Test*
- *Negativer Alternans-Test*
- *Unbestimmbarer Alternans-Test*
- *Inkompletter Alternans-Test*

Ein *positives Testergebnis* lag dann vor, wenn eine Alternans-Voltage von mindestens  $1,9 \mu\text{V}$  bei einer Ratio von mindestens  $k=3$  für mehr als eine Minute in einer der orthogonalen Ableitungen  $V_M$ , X, Y, Z oder in zwei benachbarten präkordialen Ableitungen bei einer patientenspezifischen Herzfrequenz (in der Regel über  $105/\text{min}$ ) erreicht wurde [42, 104]. Die gemessenen Störgrößen durften die vorab definierten Grenzwerte nicht überschreiten. Für eine positive Testbewertung

mußte die Amplitude der Alternans-Schwingung mit der steigenden Herzfrequenz zunehmen und nach Beendigung der Belastung wieder auf das Ausgangsmaß zurückkehren. Ein nachweisbarer T-Wellen Alternans bei Ruhfrequenz wird als positiver Ruhe-Alternans bezeichnet.

Eine *negative Testbewertung* erfolgte, wenn bei einer Maximalen Negativen Herzfrequenz  $\geq 105/\text{min}$  die Alternans-Voltage nicht den Wert von  $1,9 \mu\text{V}$  oder die Alternans-Ratio nicht den Wert von  $k=3$  erreicht hatte. Nur vereinzelte oder mehrere Spitzen von hohen Alternanswerten ohne einen kontinuierlichen Anstieg der Alternans-Amplitude galten ebenfalls als negativ. Diese Befunde können als artifiziell angesehen werden und sind durch die oben aufgeführten Störgrößen bedingt.

Ein Test wurde als *inkomplett* eingestuft, wenn die Kriterien für ein positives Testergebnis nicht erfüllt wurden, jedoch zusätzlich die Maximale Negative Herzfrequenz, insbesondere bei der ergometrischen Belastung, nicht über  $105/\text{min}$  gesteigert werden konnte. In diesem Fall kann nicht ausgeschlossen werden, daß beispielsweise bei höherer Herzfrequenz doch ein TWA aufgetreten wäre.

*Unbestimmbar* war ein Test, wenn er weder als positiv, noch als negativ oder inkomplett einzustufen war. Ursache hierfür kann z. B. ein zu großes Hintergrundrauschen oder ein zu hoher Anteil an Extrasystolen an der Anzahl der Gesamtschläge ( $> 10\%$ ) sein.

#### **2.4.2. Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion**

Die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgt durch Bildung des Quotienten aus Auswurfvolumen und enddiastolischem Volumen. Das Auswurfvolumen ergibt sich aus der Differenz aus enddiastolischem (EDV) und endsystolischem Volumen (ESV).

$$\text{LVEF [\%]} = \frac{\text{EDV[ml]} - \text{ESV[ml]}}{\text{EDV [ml]}}$$

Die Bestimmung erfolgte durch eine der drei folgenden Meßmethoden:

- echokardiographische Bestimmung
- Bestimmung mittels Laevokardiographie
- Bestimmung mittels Radionuklidventrikulographie

### **Echokardiographie**

Bei dieser diagnostischen Methode kann durch ultraschallgestützte Einschätzung des enddiastolischen und endsystolischen Füllungsvolumens des linken Herzventrikels entsprechend die LVEF ermittelt werden. Die Auswertung erfolgte durch zwei studienunabhängige Ärzte mit langjähriger Erfahrung in der Durchführung dieses Meßverfahrens. Bei Abweichungen im Ergebnis der EF von weniger als 6% wurde gemittelt. Bei größeren Diskrepanzen wurde ein dritter Gutachter hinzugezogen.

### **Laevokardiographie**

Grundlage dieser Meßmethode ist der digitalisierte Ventrikulographiefilm. Computerassistent ist es möglich, die durch Kontrastmitteleinsatz angiographisch dargestellten endokardialen Konturen enddiastolisch und endsystolisch manuell zu umfahren. Die benutzte Software errechnet dann nach der Integrationsmethode für Ventrikulographiefilme nach Chapman et al. [16] aus den ermittelten zweidimensionalen Flächen die entsprechenden Volumina und damit die LVEF nach obiger Formel.

### **Radionuklidventrikulographie**

Nach Injektion eines Radionuklids wird hier die Größe des linken Ventrikels durch Aktivitätsmessungen in verschiedenen Ebenen mittels einer Gamma-Kamera ermittelt. Dabei wird jeder Herzzyklus EKG-getriggert in mehrere Zeitabschnitte aufgelöst. Die Aktivitäten jeder dieser Abschnitte werden gesondert über mehrere Minuten gemessen und entsprechend für jeden Zeitabschnitt computergestützt ein Bild errechnet. Ähnlich wie bei der Laevokardiographie werden die Konturen des linken Ventrikels in der Enddiastole und der Endsystole mit einem Leuchtzeiger markiert. Zur Korrektur der Hintergrundaktivität wird außerdem ein Bezirk außerhalb des Herzens umfahren. Nach Abzug der Hintergrundaktivität entspricht die Änderung der relativen Aktivität im zeitlichen Verlauf der Volumenänderung im Ventrikel, aus der analog die LVEF errechnet werden kann.

## Vergleichbarkeit und Bewertung der Meßmethoden

Aufgrund der homogeneren Verteilung des Radionuklids gegenüber dem Röntgenkontrastmittel und der Tatsache, daß mehrere hundert Herzaktionen zur Analyse aufsummiert werden, ist die Radionuklidventrikulographie der angiographischen Laevokardiographie an Genauigkeit überlegen. Deshalb wurde, wenn möglich, erstgenannte Methode zur Bestimmung der LVEF herangezogen.

Bei Patienten, bei denen im Rahmen der klinischen Abklärung keine dieser Untersuchungen durchgeführt wurde, erfolgte die Bestimmung der LVEF mittels Echokardiographie. Die Ergebnisse der genannten Methoden sind vergleichbar. Eine Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  führte dazu, den Patienten in die Risikogruppe einzuordnen [63].

### 2.4.3. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Die Zykluslänge aufeinanderfolgender Herzaktionen im Sinusrhythmus ist einer andauernden Fluktuation unterworfen, die im Allgemeinen als Herzfrequenzvariabilität (HRV) bezeichnet wird. Diese ist Ausdruck der Balance des autonomen Nervensystems [40]. Um diese Fluktuationen softwaregesteuert quantifizieren zu können, muß vorher ein Langzeit-EKG des Patienten analysiert und die Klassifikation der QRS-Morphologie überprüft werden. Insbesondere müssen Extrasystolen und Artefakte vom Computer als solche identifiziert, notfalls manuell nachkorrigiert und ausgeschlossen werden, da zur Messung der Herzfrequenzvariabilität nur RR-Intervalle zwischen Normalschlägen herangezogen werden, die dann als NN-Intervalle bezeichnet werden. Ein regulärer Sinusrhythmus ist während der Analysedauer des Patienten Grundvoraussetzung.

### Langzeit-EKG-Aufnahme

Die Langzeitaufzeichnung des EKGs wurde mit 2-Kanal-Holter-Recordern der Firma Ela Medical (Typ 2448 + S2) durchgeführt. Eine Aufnahmedauer von achtzehn Stunden wird von unterschiedlichen Autoren für eine reproduzierbare Zeitbereichsanalyse, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, als Minimum angesehen und wurde deshalb nicht unterschritten [119]. Die Registrierung erfolgte auf handelsüblichen C60-Musikkassetten mit einer Bandgeschwindigkeit von 1 mm/sec. Die Anlage der Elektroden erfolgte nach dem für diesen Recorder von Ela Medical empfohlenen, standardisierten Schema.

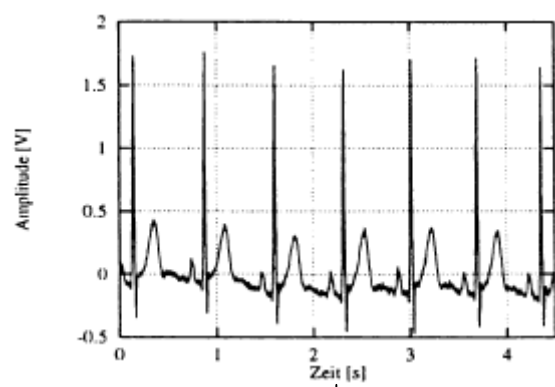
Die Aufnahme erfolgte während der frühen stationären Postinfarktphase. Soweit es den Patienten zu diesem Zeitpunkt möglich war, sollten sich diese möglichst frei bewegen und ihren gewohnten Schlaf-Wachrhythmus beibehalten.

### **Langzeit-EKG-Auswertung**

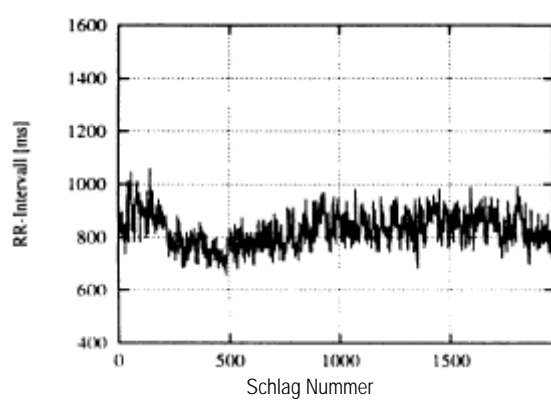
Die Langzeit-EKG-Registrierungen wurden mittels des Holter-Analysesystems Elatec, Version 3.03 (Ela Medical), ausgewertet. Hierzu wurde das bespielte Band in das Aufnahmemodul des Systems eingelesen, die Signale über einen A/D-Wandler mit einer Abtastrate von 200 Hz und einer Auflösung von 8 Bit digitalisiert und auf der Festplatte gespeichert. Das Softwarepaket klassifiziert anhand der beiden Ableitungen die QRS-Komplexe und ordnet sie in verschiedene Morphologiegruppen ein, außerdem werden Artefakte identifiziert. Eine Herzaktion mit normaler QRS-Morphologie wurde dann als supraventrikuläre Extrasystole klassifiziert, wenn das Kopplungsintervall mindestens 20% kürzer war als das vorhergehende. Die Einordnung wurde visuell überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert. Für die HRV-Analyse wurden von der Software nur NN-Intervalle berücksichtigt.

### **HRV-Zeitbereichsanalyse**

Für die HRV-Analyse wurde das integrierte Modul der Elatec Software, Version 2.00, benutzt. Dabei wurden im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten insbesondere die HRV-Parameter berücksichtigt, deren prognostischer Wert hinsichtlich einer Risikostratifikation bei Postinfarktpatienten bereits in verschiedenen Studien evaluiert wurde. Hierzu zählt vor allem die Variable SDNN [53, 55, 99, 122]. Diese Konstante ist definiert als die Standardabweichung der über der Aufnahmedauer gemittelten NN-Intervalle (Einheit: msec) und ist ein grobes Maß für die zirkadiane Amplitude der Herzfrequenzvariabilität. In diesem Index werden thermoregulatorische und durch Barorezeptoren vermittelte Komponenten der HRV erfaßt [22]. Bezugnehmend auf die bereits veröffentlichten Ergebnisse der ATRAMI-Studie wurde ein gemessener SDNN-Wert von 70 msec oder kleiner als pathologisch definiert [64].

**EKG-Aufnahme (mindestens 18 Std.)**

- A/D-Wandlung (200 Hz)
- Artefakterkennung
- Klassifikation des Schlagtyps
- Identifikation der NN-Intervalle

**Tachogramm**

Analyse im Zeitbereich

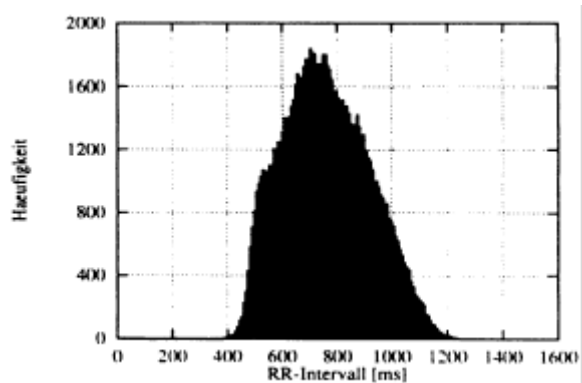
**Histogramm**

Abbildung 4: Ablaufschema zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich. Nach Extraktion aller Artefakte und der nicht zulässigen RR-Intervalle errechnet die Software ein Histogramm aus den gültigen NN-Intervallen.

## 2.5. Statistik

Zur rechnergestützten Bearbeitung der angegebenen statistischen Parameter wurde das Softwarepaket SPSS für Windows, Version 8.0, benutzt. Quantitative Daten wurden zur Überprüfung der Normalverteilung zunächst anhand eines Q-Q-Plots graphisch dargestellt und außerdem mittels Kolmogorov-Smirnov-Test analysiert. Lag eine Normalverteilung der Daten vor, wurde zum Vergleich der Gruppen der T-Test für unabhängige Stichproben benutzt. Andernfalls wurden die Werte mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) verglichen.

Qualitative Skalen in Binominalverteilung (z.B. Ja/Nein) wurden mit dem Fisher's Exact-Test geprüft. Es wurde jeweils ein Konfidenzintervall von 95% angenommen. Basierend auf den Ergebnissen der univariaten Analyse sollte eine Multivariatanalyse mittels schrittweise logistischer Regression durchgeführt werden, um die unabhängigen Determinanten für das Auftreten von definierten Endpunkten zu ermitteln.

Zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit der ermittelten Testergebnisse wurden Kaplan Meier Kurven herangezogen. Die statistische Auswertung der errechneten Wahrscheinlichkeiten wurde mit dem Log Rank-Test durchgeführt. Ein Testergebnis galt als signifikant, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% vorlag ( $p < 0,05$ ).

Die Effizienz der diagnostischen Tests wurde auf der Grundlage des Bayes-Theorem mit Hilfe einer Vier-Felder-Tafel wie folgt geprüft:

|                             | <b>Positiver<br/>Test</b> | <b>Negativer<br/>Test</b> |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Ereignisgruppe</b>       | a                         | b                         |
| <b>ereignisfreie Gruppe</b> | c                         | d                         |

Tabelle 1: Vier Felder Test

Die *Sensitivität* beschreibt in der vorliegenden Arbeit den Anteil der Patienten mit pathologischem Test in der Gruppe mit definierten Ereignissen.

Die *Spezifität* beschreibt den Anteil der Patienten mit nicht pathologischem Test in der ereignisfreien Gruppe.



Der *positive Vorhersagewert* gibt die Wahrscheinlichkeit für die Inzidenz eines definierten Ereignisses bei pathologischem Testergebnis wieder.

Der *negative Vorhersagewert* beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient mit negativem Testergebnis die Beobachtungszeit ereignisfrei überlebt.

$$\text{Sensitivität} = a / (a + b)$$

$$\text{Spezifität} = d / (c + d)$$

$$\text{Positiver Vorhersagewert} = a / (a + c)$$

$$\text{Negativer Vorhersagewert} = d / (b + d)$$

### 3. Ergebnisse

Insgesamt 191 Patienten erfüllten die Kriterien zur Aufnahme in die Studie. Davon waren 150 männlich (78,5%) und 41 weiblich (21,5%). Bei 172 Patienten (90%) konnte eine HRV-Analyse durchgeführt werden, bei 190 Patienten (99%) wurde die Ejektionsfraktion bestimmt. Eine Bestimmung des T-Wellen Alternans wurde bei allen 191 Patienten durchgeführt. Bei 171 Patienten (90%) konnten alle drei Meßverfahren angewandt werden.

#### 3.1. Demographie

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten demographischen Daten der Patienten als Übersicht dargestellt:

|  | <b>Alle Patienten</b> | <b>Ereignisfreie Gruppe</b> | <b>Primärer Endpunkt</b>                  | <b>Sekundärer Endpunkt</b>               |
|--|-----------------------|-----------------------------|---|--|
| <b>Alter in Jahren*</b>                        | 58±11<br>(59)**       | 58±11<br>(59)**             | 59±8<br>(61)**<br>NS                      | 57±9<br>(58)**<br>NS                     |
| <b>Anzahl der Patienten mit VWI</b>            | 100<br>(52%)          | 89<br>(51%)                 | 11<br>(69%)<br>NS                         | 7<br>(70%)<br>NS                         |
| <b>Anzahl der Patienten mit HWI</b>            | 91<br>(48%)           | 86<br>(49%)                 | 5<br>(31%)<br>NS                          | 3<br>(30%)<br>NS                         |
| <b>Pathologische Q-Zacke im EKG</b>            | 173<br>(91%)          | 158<br>(90%)                | 15<br>(94%)<br>NS                         | 10<br>(100%)<br>NS                       |
| <b>Koronare Mehrgefäßerkrankung</b>            | 61<br>(32%)           | 55<br>(31%)                 | 6<br>(38%)<br>NS                          | 3<br>(30%)<br>NS                         |
| <b>Offene Infarktarterie nach Intervention</b> | 163<br>(88%)          | 152<br>(90%)                | 11<br>(69%)<br>p=0,027                    | 7<br>(70%)<br>NS                         |
| <b>Maximale CK nach Infarkt ereignis*</b>      | 836±802<br>(544)**    | 781±750<br>(528)**          | 1438±1087<br>(1300)**<br>p=0,036 (U-Test) | 1396±853<br>(1555)**<br>p=0,024 (U-Test) |

Tabelle 2: Demographische Daten der unterschiedlichen Patientenkollektive; \*Mittelwerte mit Standardabweichungen; \*\*Median; NS = nicht signifikant

In der Patientengruppe mit erreichtem primären Endpunkt konnte koronarangiographisch signifikant weniger häufig eine wiedereröffnete Infarktarterie nach dem Akutereignis nachgewiesen werden als in der ereignisfreien Kontrollgruppe (p=0,027). Bei Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt war dieser Trend ebenfalls zu erkennen, erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau (p=0,1).

Die maximale, im Blut gemessene CK-Konzentration nach dem Infarktereignis, als Marker für das Ausmaß der Herzmuskelnekrose, gibt Hinweise auf die Schwere des Myokardinfarkts. Erwartungsgemäß waren die gemessenen Werte signifikant höher in den Patientengruppen mit dokumentierten Ereignissen. Die übrigen Parameter unterschieden sich in den Patientenkollektiven mit erreichten definierten Endpunkten nicht signifikant von der ereignisfreien Vergleichsgruppe (s. Tab. 2).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden in den verschiedenen Gruppen folgende Medikamente eingenommen:

|                             | Alle Patienten | Ereignisfreie Gruppe | Primärer Endpunkt            | Sekundärer Endpunkt       |
|-----------------------------|----------------|----------------------|------------------------------|---------------------------|
| <b>b-Blocker</b>            | 129<br>(90%)   | 118<br>(91%)         | 11<br>(79%)<br>NS            | 7<br>(88%)<br>NS          |
| <b>ACE-Hemmer</b>           | 83<br>(58%)    | 74<br>(57%)          | 9<br>(64%)<br>NS             | 6<br>(75%)<br>NS          |
| <b>ASS</b>                  | 139<br>(97%)   | 126<br>(97%)         | 13<br>(93%)<br>NS            | 8<br>(100%)<br>NS         |
| <b>Antiarrhythmika</b>      | 2<br>(1%)      | 1<br>(1%)            | 1<br>(7%)<br>NS              | 0<br>(0%)<br>NS           |
| <b>Digitalis</b>            | 20<br>(14%)    | 14<br>(11%)          | 6<br>(43%)<br>$p < 0,006$    | 3<br>(38%)<br>NS          |
| <b>Diuretika</b>            | 33<br>(24%)    | 23<br>(18%)          | 10<br>(71%)<br>$p < 0,00008$ | 5<br>(63%)<br>$p = 0,018$ |
| <b>Calcium-antagonisten</b> | 6<br>(4%)      | 5<br>(4%)            | 1<br>(7%)<br>NS              | 1<br>(13%)<br>NS          |

Tabelle 3: Medikation der unterschiedlichen Patientenkollektive

Patienten mit dokumentierten Ereignissen wurden signifikant häufiger mit Diuretika behandelt als ereignisfreie Patienten. Auch Digitalispräparate wurden in der Patientengruppe mit erreichtem primären Endpunkt signifikant häufiger eingenommen als im ereignisfreien Kollektiv. Ein Trend dahingehend war im Kollektiv mit dokumentierten Arrhythmien ebenfalls zu erkennen ( $p = 0,089$ ). Dies läßt sich durch die im Mittel niedrigere Ejektionsfraktion und die somit häufigere Indikationsstellung dieser Medikamente bei den Kollektiven mit fatalen Ereignissen erklären (s. Kap. 3.5.).

### 3.2. Nachbeobachtung

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer der in die Studie aufgenommenen Patienten lag bei  $515 \pm 314$  Tagen. Der Median der Verteilung betrug 515 Tage. Der kürzeste Zeitraum bis zum Ende der Nachbeobachtung oder bis zum Auftreten eines Ereignisses lag bei 2 Tagen, der längste bei 1224 Tagen (41 Monate).

#### 3.2.1 Auftreten klinischer Endpunkte

16 (8%) der in die Studie aufgenommenen Patienten erreichten einen primären Endpunkt. Hiervon hatten 10 (5%) Patienten ein arrhythmisches Ereignis und erreichten somit ebenfalls einen definierten sekundären Endpunkt. Die übrigen 6 (3%) Patienten verstarben im Studienverlauf an einer nicht arrhythmogenen Ursache. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der erreichten Endpunkte.

|                              |   |        |
|------------------------------|---|--------|
| extrakardiale Mortalität     | 1 | (0,5%) |
| kardiale Mortalität          | 7 | (3,7%) |
| • Plötzlicher Herztod        | 2 | (1,0%) |
| • Pumpversagen               | 4 | (2,1%) |
| • Reinfarkt                  | 1 | (0,5%) |
| überlebtes Kammerflimmern    | 1 | (0,5%) |
| anhaltende Kammertachykardie | 7 | (3,7%) |

Tabelle 4: Verteilung der klinischen Endpunkte im Gesamtkollektiv von 191 Patienten

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten mit erreichtem primären Endpunkt betrug  $267 \pm 348$  Tage (Median 48 Tage). Die Vergleichsgruppe ohne entsprechende Ereignisse wurde im Mittel  $538 \pm 302$  Tage nachbeobachtet (Median 524 Tage). Bei den Patienten mit dokumentierten malignen Arrhythmien vergingen bis zum Erreichen dieses sekundären Endpunktes im Mittel  $189 \pm 366$  Tage (Median 21 Tage). Das Patientenkollektiv ohne Arrhythmieereignisse wurde durchschnittlich  $534 \pm 302$  Tage (Median 522 Tage) nachbeobachtet.

### 3.3. Meßergebnisse des T-Wellen Alternans

Die Bestimmung des T-Wellen Alternans (TWA) wurde bei allen 191 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, durchgeführt. Ein eindeutiges Testergebnis konnte bei 113 Patienten (59%) ermittelt werden, hiervon hatten 37 Patienten (33%) einen positiven und 76 Patienten (67%) einen negativen Befund.

Bei den verbleibenden 78 Patienten (40%) erbrachte die Analyse kein eindeutiges Ergebnis. Die Ursache war bei 29 dieser Patienten ein unbestimmbarer T-Wellen Alternans, beispielsweise aufgrund von Artefakten oder anderen Störgrößen (s. Kap. 2.4.1.). Die übrigen 49 Patienten konnten die erforderliche Herzfrequenz von 105/min nicht erreichen, was per Definition als inkompletter T-Wellen Alternans klassifiziert wurde (s. Kap. 2.4.1.). 32 dieser Patienten (65%) wurden zum Untersuchungszeitpunkt mit Betarezeptorenblockern behandelt, was das Ausbleiben des notwendigen Herzfrequenzanstiegs erklärt.

| Testergebnis                         | Anzahl der Patienten |
|--------------------------------------|----------------------|
| T-Wellen Alternans positiv           | 37 (19%)             |
| T-Wellen Alternans negativ           | 76 (40%)             |
| Nicht eindeutiger T-Wellen Alternans | 78 (41%)             |
| - <i>inkompletter TWA</i>            | - 49 (63%)           |
| - <i>unbestimmbarer TWA</i>          | - 29 (37%)           |
| Summe                                | 191                  |

Tabelle 5: Übersicht über die Ergebnisse der T-Wellen Alternans Bestimmung bei 191 Patienten

### 3.3.1 T-Wellen Alternans: Test mit eindeutigem Testergebnis

Von den 113 Patienten mit eindeutigem Testergebnis erreichten 14 (12%) einen definierten primären Endpunkt. 9 (5%) dieser Patienten hatten dabei ein arrhythmogenes Ereignis und erreichten somit ebenfalls den sekundären Endpunkt.

|                              |   |        |
|------------------------------|---|--------|
| extrakardiale Mortalität     | 1 | (0,9%) |
| kardiale Mortalität          | 6 | (5,3%) |
| • Plötzlicher Herztod        | 2 | (1,8%) |
| • Pumpversagen               | 3 | (2,7%) |
| • Reinfarkt                  | 1 | (0,9%) |
| überlebtes Kammerflimmern    | 1 | (0,9%) |
| anhaltende Kammertachykardie | 6 | (5,3%) |

Tabelle 6: Verteilung der klinischen Endpunkte bei 113 Patienten mit eindeutigem TWA-Test

### 3.3.2 Patienten mit erreichtem primären Endpunkt

Unter den Patienten mit eindeutigen Testergebnis hatten 6 (5%) einen positiven T-Wellen Alternans und erreichten einen definierten primären Endpunkt. Dokumentiert wurden dabei 2 anhaltende Kammertachykardien, 1 Reinfarkt und 1 nicht kardiales Todesereignis. 2 Patienten verstarben an einem kardialen Pumpversagen. 31 Patienten hatten einen positiven Test, jedoch kein klinisches Ereignis in der Nachbeobachtung.

Bei 76 Patienten wurde ein negativer T-Wellen Alternans-Befund erhoben. 8 dieser Patienten hatten ein entsprechendes Ereignis, die verbleibenden 68 erreichten keinen primären Endpunkt. Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Befund der TWA-Messung und dem Erreichen primärer Endpunkte nachweisen ( $p=0,38$ ).

| T-Wellen Alternans | Ereignisgruppe | Keine Ereignisse | Signifikanz (Fisher's Exact) |
|--------------------|----------------|------------------|------------------------------|
| Positiv            | 6              | 31               | P=0,38                       |
| Negativ            | 8              | 68               |                              |

Tabelle 7: Eindeutiger T-Wellen Alternans bei 113 Patienten

Um Aussagen über die Vorhersage eines ereignisfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Testergebnis treffen zu können, wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Abbildung 5 vergleicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne Erreichen eines primären Endpunktes zwischen den Patientengruppen mit positivem und mit negativem T-Wellen Alternans-Befund. Die statistische Bewertung dieser Überlebenskurven erfolgte mit dem Log Rank-Test. Dabei zeigte sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen TWA-Befund und der Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens ( $p=0,34$ ).

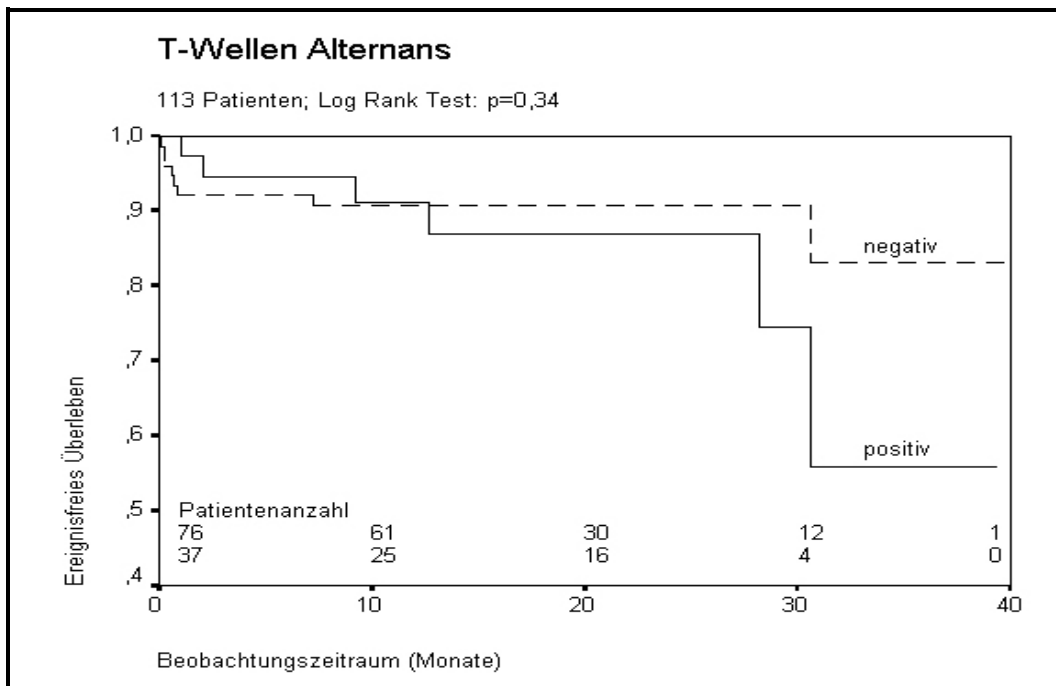


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit eindeutigem T-Wellen Alternans

### 3.3.3 Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt

2 Patienten hatten einen nachweisbaren T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich und erreichten aufgrund dokumentierter anhaltender Kammertachykardien einen sekundären Endpunkt, 35 Patienten mit positivem Testergebnis blieben jedoch ohne arrhythmogenes Ereignis. Unter den 76 Patienten mit negativem TWA hatten 7 in der Nachbeobachtung eine maligne Arrhythmie. Der prädiktive Wert des T-Wellen Alternans hinsichtlich der Vorhersage arrhythmischer Ereignisse stellte sich im Fisher's Exact-Test als nicht signifikant heraus.

| T-Wellen Alternans | Ereignisgruppe | Keine Ereignisse | Signifikanz (Fisher's Exact) |
|--------------------|----------------|------------------|------------------------------|
| Positiv            | 2              | 35               | $p<0,72$                     |
| Negativ            | 7              | 69               |                              |

Tabelle 8: Eindeutiger T-Wellen Alternans bei 113 Patienten

Abbildung 6 vergleicht die Kaplan-Meier-Überlebenskurven im Hinblick auf das Erreichen sekundärer Endpunkte abhängig vom TWA-Befund. Für die Wahrscheinlichkeit eines arrhythmiefreien Überlebens wurde im Log Rank-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,53$ ).

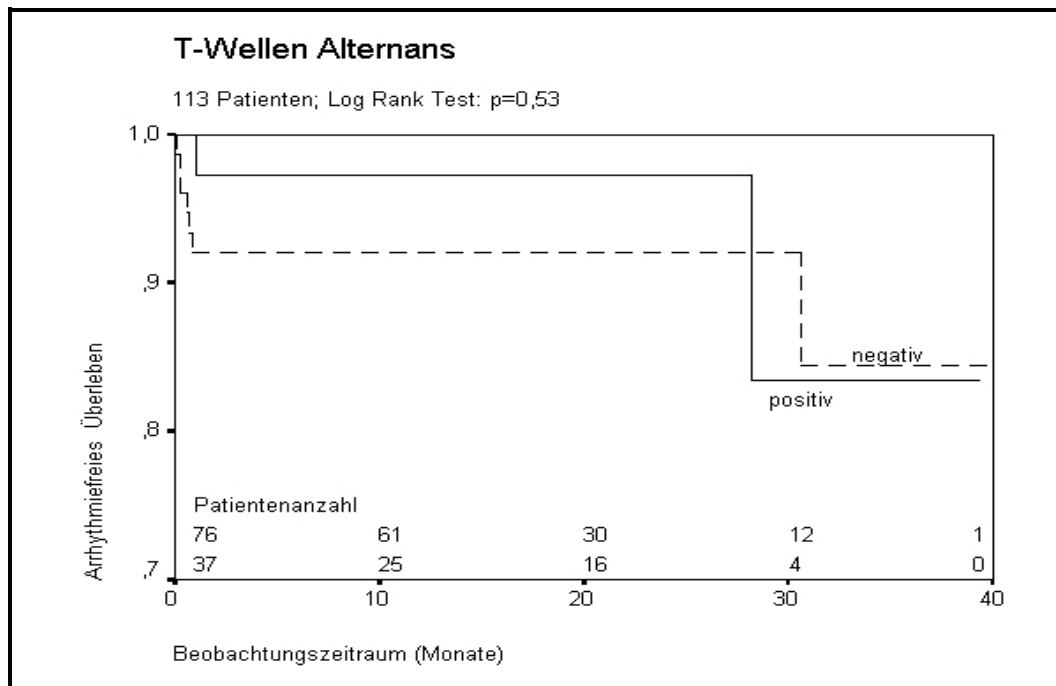


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit eindeutigem T-Wellen Alternans

### 3.3.4 T-Wellen Alternans: Vergleich positiv gegen nicht positiv

Die Gesamtzahl der statistisch verwertbaren Patienten hinsichtlich der Prädiktion von definierten Ereignissen durch den T-Wellen Alternans ließ sich erhöhen, indem die Testergebnisse „inkompletter TWA“ und „unbestimmbarer TWA“ zusammen mit den eindeutig negativen Befunden zu „nicht positiv“ zusammengefaßt wurden. Das untersuchte Kollektiv vergrößerte sich so auf 191 Patienten, wovon 16 Patienten einen primären Endpunkt erreichten. 10 dieser Patienten hatten dabei ein arrhythmogenes Ereignis und erreichten somit ebenfalls einen sekundären Endpunkt.

### 3.3.5 Patienten mit erreichtem primären Endpunkt

6 Patienten (3%) mit positivem T-Wellen Alternans erreichten einen definierten primären Endpunkt (1 x Reinfarkt, 2 x Pumpversagen, 2 x anhaltende Kammer-tachykardien, 1 x nicht kardialer Tod). Von 154 Patienten mit nicht positivem Testergebnis hatten im Verlauf 10 Patienten ein entsprechendes Ereignis.

| T-Wellen Alternans | Ereignisgruppe | Keine Ereignisse | Signifikanz (Fisher's Exact) |
|--------------------|----------------|------------------|------------------------------|
| Positiv            | 6              | 31               | P=0,09                       |
| Nicht positiv      | 10             | 144              |                              |

Tabelle 9: T-Wellen Alternans bei 191 Patienten; Vergleich positiver gegen nicht positiver Test



Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die Patientengruppen mit positivem und mit nicht positivem T-Wellen Alternans. Im Log Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen TWA-Befund und der Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens ( $p=0,61$ ).

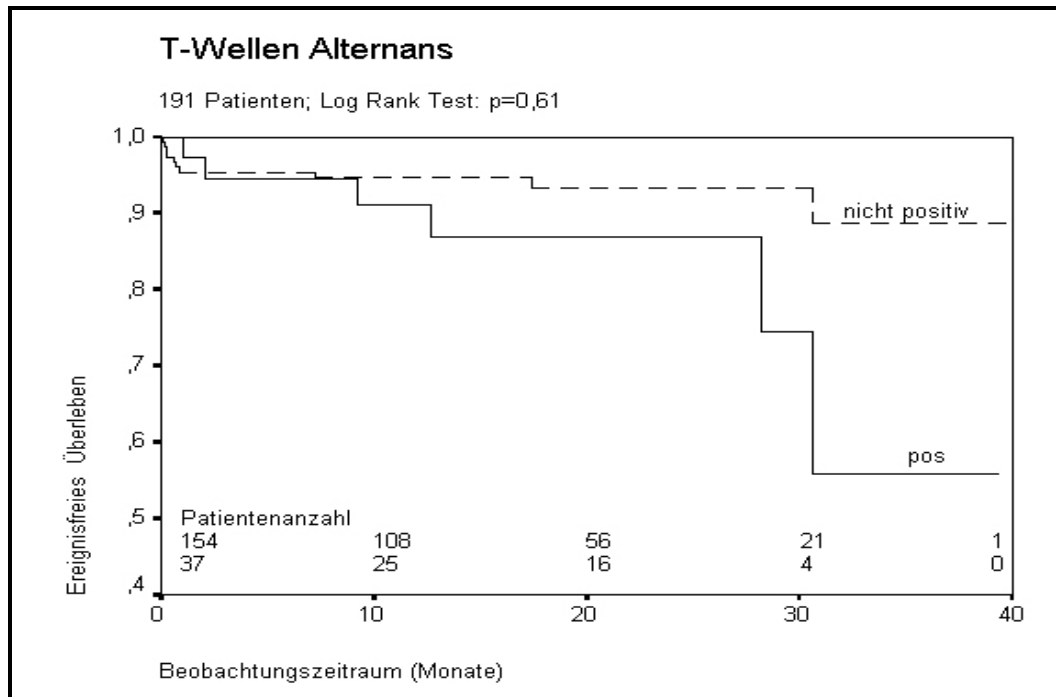


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit positivem und nicht positivem T-Wellen Alternans

### 3.3.6 Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt

Unter den 37 Patienten mit positivem T-Wellen Alternans hatten 2 im Verlauf eine anhaltende Kammertachykardie, 35 Patienten mit positivem Testergebnis blieben jedoch ereignisfrei. Von 154 Patienten mit nicht positivem Testergebnis hatten im Verlauf 8 Patienten ein arrhythmisches Ereignis, 146 Patienten blieben arrhythmiefrei. Der prädiktive Wert für das Erreichen sekundärer Endpunkte, abhängig vom Ergebnis des TWA-Tests, war weiterhin nicht signifikant ( $p=1,0$ ). Im Log Rank-Test zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen TWA-Befund und der Wahrscheinlichkeit eines arrhythmiefreien Überlebens ( $p=0,95$ ).

### 3.4. Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse konnte im Zeitbereich bei insgesamt 172 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Durchschnittlich lag der Wert des ermittelten Parameters SDNN bei  $92 \pm 32$  msec.

#### 3.4.1. Patienten mit erreichtem primären Endpunkt

Abbildung 8 vergleicht die ermittelten SDNN-Daten als graphische Darstellung im Boxenplot bei Patienten mit und ohne erreichtem primären Endpunkt Gesamtmortalität und ventrikuläre Arrhythmien. Der Mittelwert in der Gruppe mit Ereignissen war hochsignifikant niedriger (63 msec) als der im ereignisfreien Kollektiv (95 msec;  $p < 0,000003$ ).

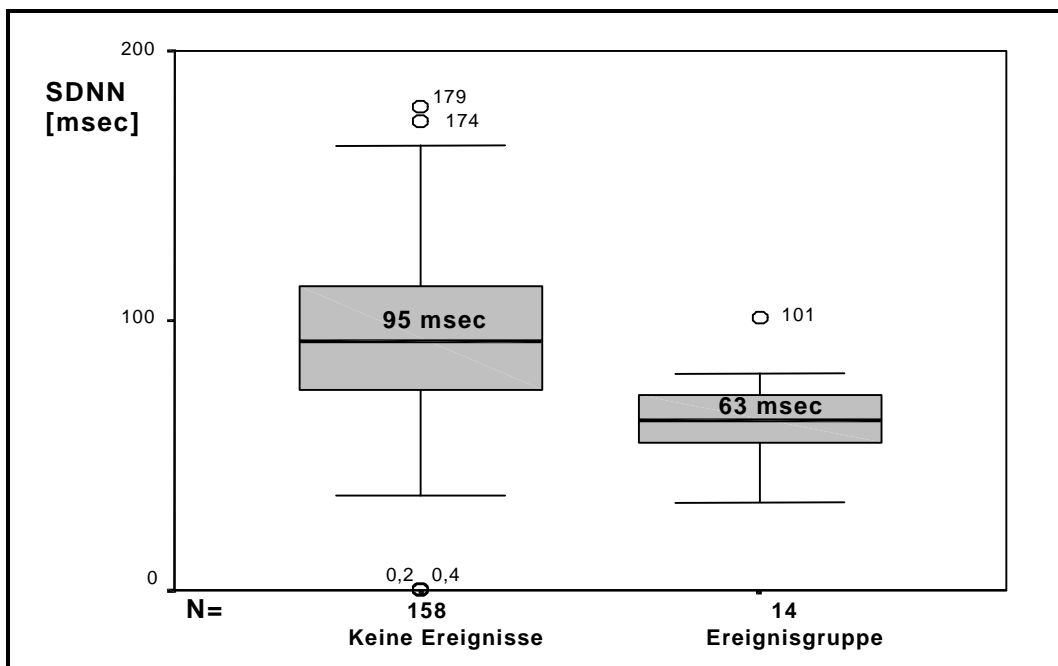


Abbildung 8: Graphische Darstellung der ermittelten SDNN-Werte in der Patientengruppe mit erreichtem primären Endpunkt im Vergleich zum ereignisfreien Patientenkollektiv

Basierend auf den Ergebnissen der ATRAMI-Studie wurde die HRV-Analyse bei einem SDNN-Wert  $\leq 70$  msec als pathologisch bewertet [64]. Auch diese Einteilung in zwei Wertegruppen erlaubte eine Vorhersage primärer Endpunkte ( $p < 0,0002$ ). Kein anderer Grenzwert konnte eine bessere prädiktive Aussage über das Auftreten eines definierten klinischen Ereignisses erbringen.

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 9 zeigen die Wahrscheinlichkeiten eines Überlebens ohne Erreichen eines definierten primären Endpunktes in Abhängigkeit vom ermittelten SDNN-Wert. Dargestellt sind die Überlebenskurven für pathologische und nicht pathologische Werte, die mit dem Log Rank-Test verglichen wurden. Es ergab sich hierbei ein hochsignifikanter Unterschied für die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens ( $p < 0,0001$ ).

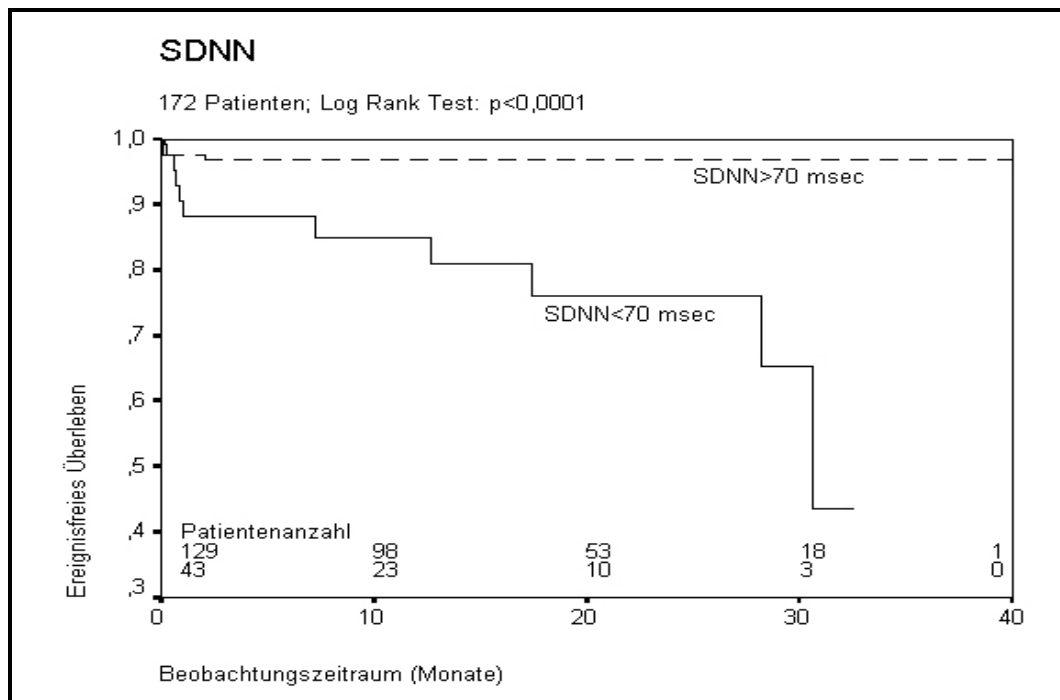


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischen und mit nicht pathologischen SDNN-Werten

### 3.4.2. Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt

In Abbildung 10 sind die Mittelwerte für Patienten mit ausschließlich arrhythmischen Ereignissen im Vergleich zu Patienten ohne Arrhythmien im Boxenplot dargestellt. Auch hier erkennt man signifikant niedrigere SDNN-Werte beim erstgenannten Patientenkollektiv (67 msec vs. 94 msec;  $p < 0,0002$ ).

Die Einteilung in zwei Wertegruppen erlaubte ebenfalls eine Vorhersage sekundärer Endpunkte ( $p < 0,003$ ). Die abgebildeten Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Wahrscheinlichkeiten für das Überleben ohne Erreichen eines sekundären Endpunktes in Abhängigkeit der gemessenen SDNN-Werte. Im Log Rank-Test ließen sich auch hier hochsignifikante Unterschiede für das Überleben ohne Ereignisse nachweisen ( $p < 0,0004$ ).

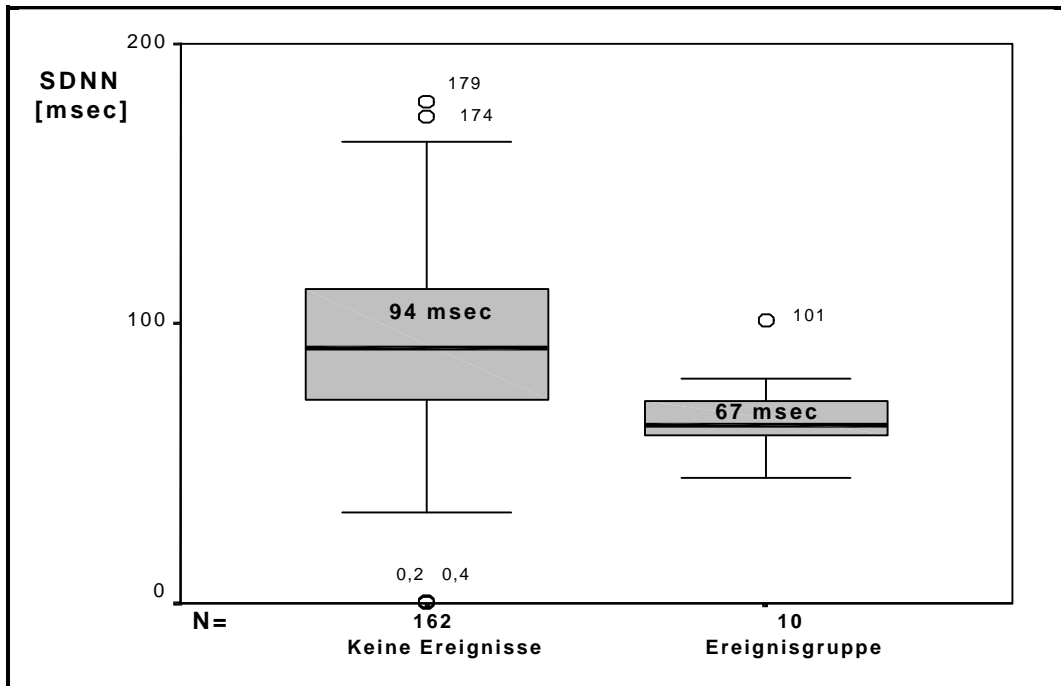


Abbildung 10: Graphische Darstellung der ermittelten SDNN-Werte in der Patientengruppe mit erreichtem sekundären Endpunkt im Vergleich zum ereignisfreien Patientenkollektiv

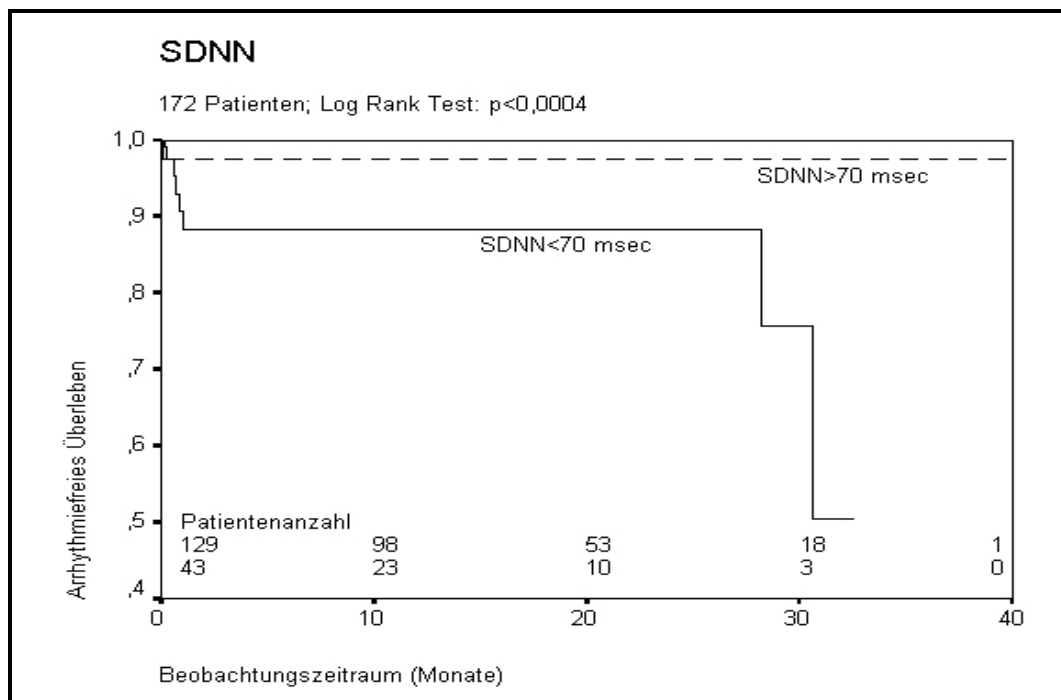


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischen und mit nicht pathologischen SDNN-Werten

### 3.5. Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Bei insgesamt 190 Patienten wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt. Im Mittel lag diese bei  $45 \pm 11\%$ , der Median der Verteilung lag bei 45%. Die ermittelten Werte im Subkollektiv, das mit Antiadrenergika behandelt wurde, unterschieden sich nicht signifikant von denen der Gruppe, die keine entsprechende Medikation erhielt (46% vs. 43%;  $p=0,23$ ).

#### 3.5.1 Patienten mit erreichtem primären Endpunkt

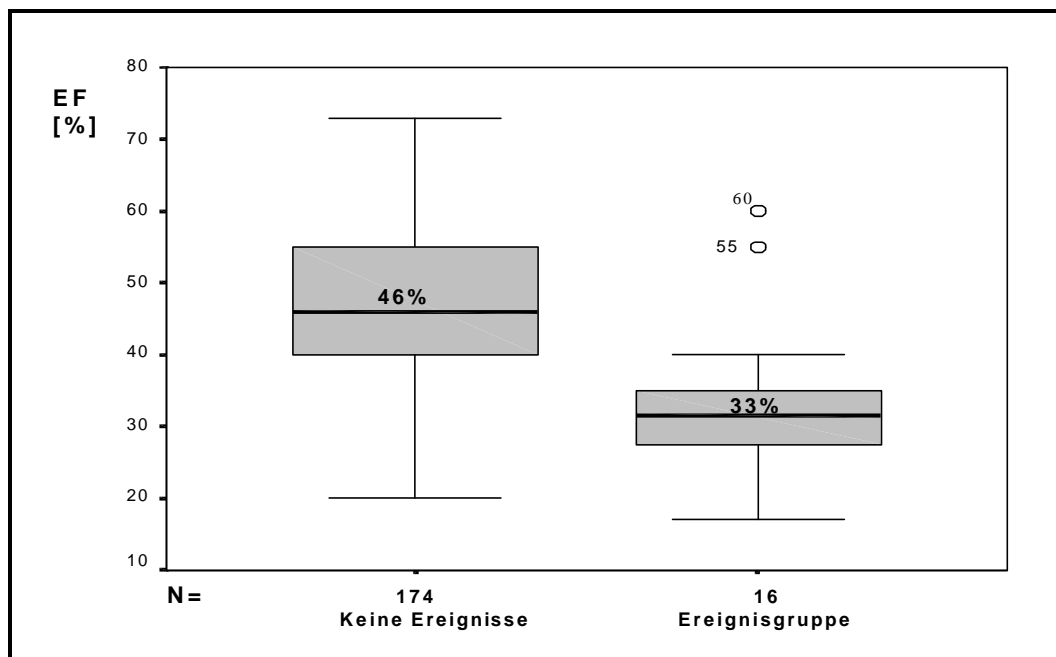


Abbildung 12: Graphische Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktionen in der Patientengruppe mit erreichtem primären Endpunkt im Vergleich zum ereignisfreien Patientenkollektiv

Die univariate Analyse identifizierte die LVEF als einen hochsignifikanten Prädiktor für das Auftreten definierter Ereignisse ( $p<0,00002$ ). Im Durchschnitt lagen die gemessenen Werte in der Gruppe mit erreichtem primärem Endpunkt niedriger als im ereignisfreien Patientenkollektiv ( $46 \pm 11\%$  vs.  $33 \pm 11\%$ ).

Die ermittelten Daten wurden ebenfalls dichotomisiert und erneut analysiert. Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  wurde dabei als pathologisch bewertet [64, 10]. Auch auf diese Weise war univariat eine hochsignifikante Prädiktion von Ereignissen möglich ( $p<0,000002$ ). Die Kaplan-Maier-Kurven in Abbildung 13 stellen entsprechend die Wahrscheinlichkeiten für ein Überleben ohne Erreichen eines definierten primären Endpunktes abhängig vom Testergebnis dar. Im Log Rank-Test unterscheiden sich die Überlebenskurven für Patienten mit pathologischen und nicht pathologischen Tests hochsignifikant ( $p<0,0001$ ).

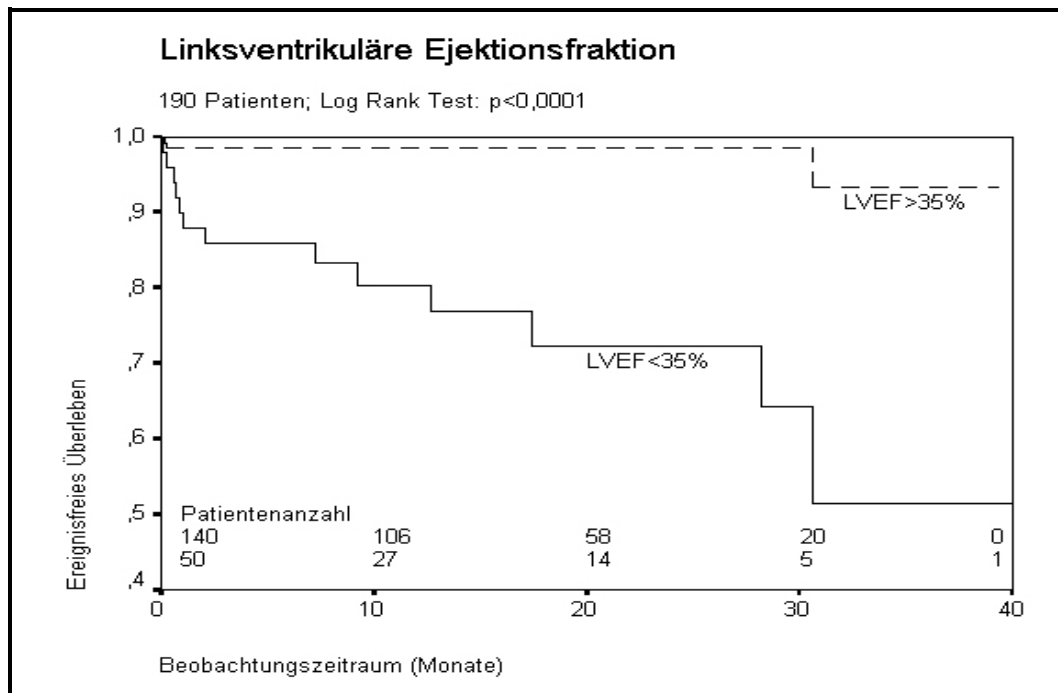


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischen und mit nicht pathologischen linksventrikulären Ejektionsfraktionen

### 3.5.2 Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt

Die Abbildung stellt die Verteilung der ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktionen graphisch im Boxenplot beim Patientenkollektiv mit und ohne erreichtem sekundären Endpunkt dar. Hinsichtlich der Prädiktion sekundärer Endpunkte abhängig von der gemessenen Ejektionsfraktion lag das Signifikanzniveau bei  $p < 0,001$  ( $46 \pm 11\%$  vs.  $33 \pm 10\%$ ).

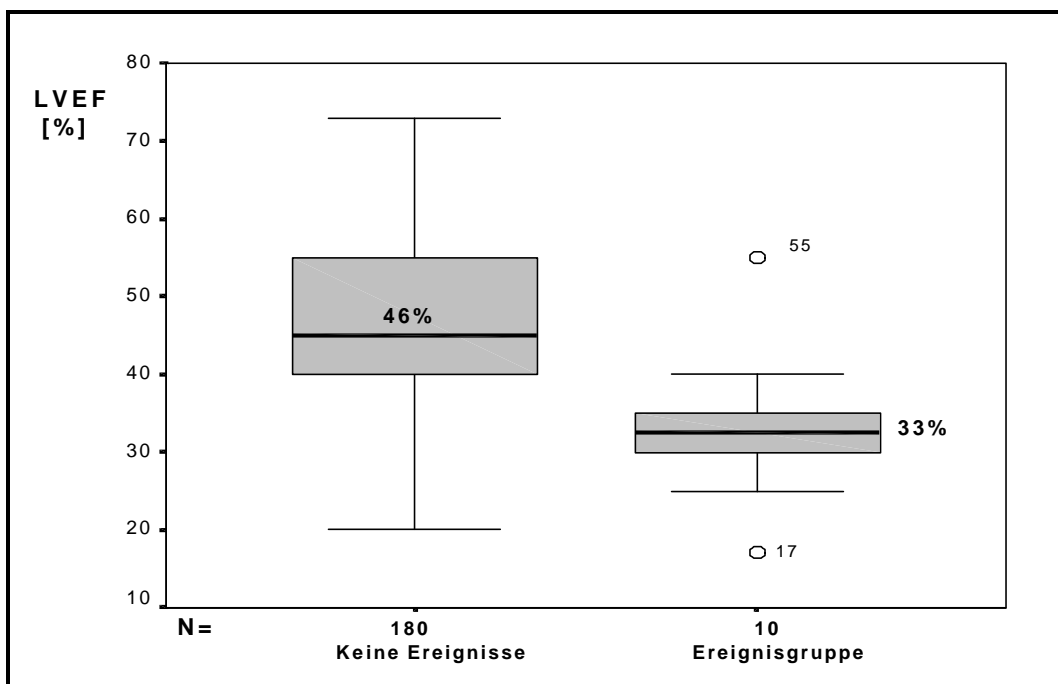


Abbildung 14: Graphische Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktionen in der Patientengruppe mit erreichtem sekundären Endpunkt im Vergleich zum ereignisfreien Patientenkollektiv

Eine Vorhersage sekundärer Endpunkte ist im Fisher's Exact-Test nach der Einteilung in zwei Wertegruppen weiterhin mit einem hohen Signifikanzniveau von  $p=0,0004$  möglich. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven unterscheiden sich bei Patienten mit pathologischem und mit nicht pathologischem Befund im Log Rank-Test hinsichtlich des Auftretens arrhythmischer Ereignisse ebenfalls hochsignifikant ( $p<0,0001$ ).

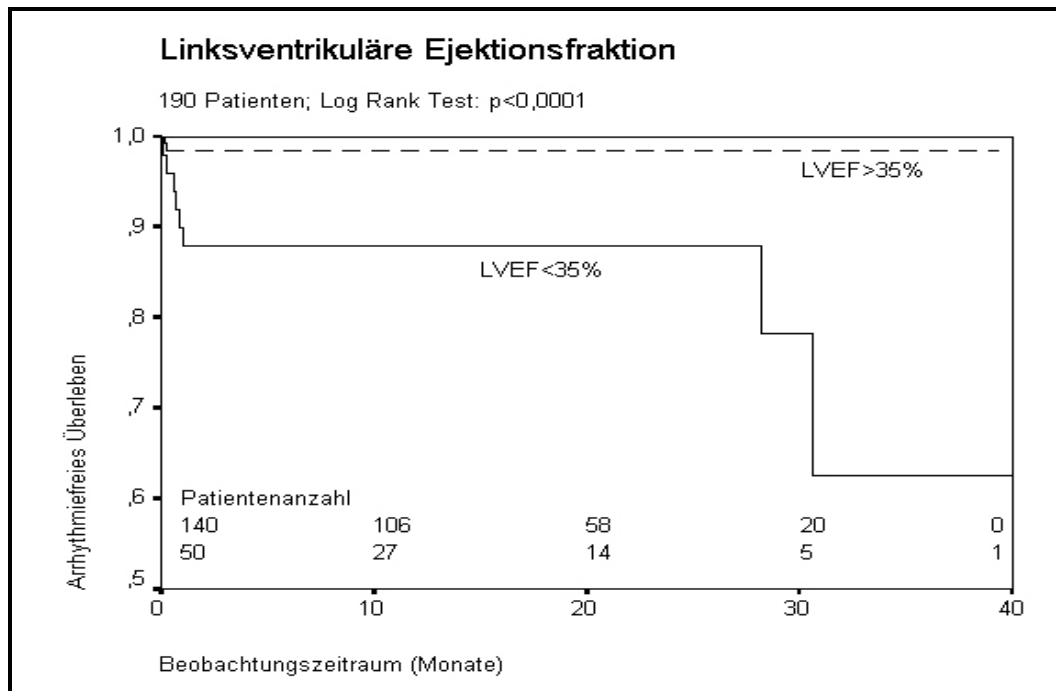


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischen und nicht pathologischen linksventrikulären Ejektionsfraktionen.

### 3.6. Multivariatanalyse aller univariaten Prädiktoren

Mit den signifikanten Prädiktoren der univariaten Tests wurde im nächsten Schritt eine Multivariatanalyse mittels schrittweise logistischer Regression nach dem Ausschlußverfahren durchgeführt, um die unabhängigen Determinanten für das Auftreten definierter Endpunkte zu ermitteln. Als Variablen gingen somit die Offenheit des Infarktgefäßes, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die maximale CK im Infarktverlauf und der ermittelte SDNN-Wert aus der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ein. Zusätzlich wurde das Testergebnis der T-Wellen Alternans-Bestimmung zur multivariaten Überprüfung in die Berechnung einbezogen.

### 3.6.1. Unabhängige Prädiktoren für das Erreichen primärer Endpunkte

Betrachtet man nur die Patienten, bei denen ein eindeutiger T-Wellen Alternans Befund erhoben werden konnte (s. Kap. 3.3.1.), verbleiben für die Prädiktion der primären Endpunkte Gesamtmortalität und arrhythmische Ereignisse folgende Variablen als unabhängige Determinanten:

|  | Prädiktiver Wert | Chi <sup>2</sup> -Wert |
|--|------------------|------------------------|
| <b>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> | p=0,0035         | 8,54                   |
| <b>Offenheit des Infarktgefäßes</b>        | p=0,026          | 4,98                   |
| <b>SDNN</b>                                | p=0,019          | 5,52                   |

Tabelle 10. unabhängige Variablen zur multivariaten Prädiktion primärer Endpunkte bei 113 Patienten

Der T-Wellen Alternans verfehlte das Signifikanzniveau nur knapp, ein statistischer Trend ist allerdings erkennbar (p=0,062).

Das Zusammenfassen der Testergebnisse „inkompletter TWA“ und „unbestimmbarer TWA“ mit den eindeutig negativen Befunden erlaubt die Unterscheidung dieser Tests als „nicht positiv“ gegenüber den „positiven TWA-Befunden“ (s. Kap. 3.3.4.). Analysiert man diese Patienten, verbleiben nach schrittweise logistischer Regression folgende unabhängige Prädiktoren:

|  | Prädiktiver Wert | Chi <sup>2</sup> -Wert |
|--|------------------|------------------------|
| <b>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b> | p=0,0032         | 8,70                   |
| <b>SDNN</b>                                | p=0,018          | 5,56                   |

Tabelle 11. unabhängige Variablen zur multivariaten Prädiktion primärer Endpunkte bei 191 Patienten

### 3.6.2. Unabhängige Prädiktoren für das Erreichen sekundärer Endpunkte

Zur Prädiktion arrhythmischer Ereignisse verbleiben nach Durchführung der Multivariatanalyse im Patientenkollektiv mit eindeutigem T-Wellen Alternans-Test zwei unabhängige Determinanten:



|                                     | Prädiktiver Wert | Chi <sup>2</sup> -Wert |
|-------------------------------------|------------------|------------------------|
| linksventrikuläre Ejektionsfraktion | p=0,0023         | 9,31                   |
| Offenheit des Infarktgefäßes        | p=0,041          | 4,21                   |

Tabelle 12. unabhängige Variablen zur multivariaten Prädiktion sekundärer Endpunkte bei 113 Patienten

Betrachtet man alle 191 Patienten und verwendet die Unterscheidung der T-Wellen Alternans-Befunde in „positiv“ und „nicht positiv“, verbleibt nur die LVEF als unabhängiger Prädiktor sekundärer Endpunkte:

|                                     | Prädiktiver Wert | Chi <sup>2</sup> -Wert |
|-------------------------------------|------------------|------------------------|
| linksventrikuläre Ejektionsfraktion | p=0,011          | 6,57                   |

Tabelle 13. unabhängige Variablen zur multivariaten Prädiktion sekundärer Endpunkte bei 191 Patienten

Der Wert SDNN verfehlte zwar das Signifikanzniveau, ließ allerdings einen Trend hinsichtlich der Prädiktion sekundärer Endpunkte erkennen (p=0,087).

### 3.7. Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden

Der Vorhersagewert hinsichtlich definierter Endpunkte wurde ebenfalls überprüft, indem die einzelnen Untersuchungsmethoden kombiniert wurden. Dies erschien auch im Hinblick auf eine Verbesserung der Testeffizienz sinnvoll (s. Kap 3.8.). Durch die Einteilung der TWA-Testergebnisse in „positiv“ und „nicht positiv“ konnten die Fallzahlen erhöht werden (s. Kap. 3.3.4.). Aus diesem Grund wurde bei Kombinationen mit dem T-Wellen Alternans auf diese Unterscheidung zurückgegriffen.

#### 3.7.1. Kombination von T-Wellen Alternans und linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Bei 190 Patienten konnte sowohl der T-Wellen Alternans als auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt werden. Die Kombination der beiden Untersuchungen sollte als positiv im Sinne von pathologisch gewertet werden, wenn sowohl eine LVEF von 35% oder weniger ermittelt wurde, als auch ein TWA im Mikrovoltbereich nachweisbar war. Von den 16 Patienten, bei denen dies der Fall war, erreichten 5 einen primären Endpunkt, während 11 Patienten ereignisfrei blieben. Als negativ wurde die Testkombination definiert, wenn eine oder beide

Untersuchungen ein nicht pathologisches Ergebnis erbrachten, was bei 174 Patienten der Fall war. 11 dieser Patienten erreichten einen primären Endpunkt. Univariat ergab sich damit ein signifikanter Vorhersagewert für das Erreichen primärer Endpunkte abhängig vom Ergebnis der Testkombination ( $p=0,006$ ). Auch in der Kaplan-Meier-Funktion konnte gezeigt werden, daß Patienten mit einer Testkombination aus T-Wellen Alternans und linksventrikulärer Ejektionsfraktion eine Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen, die hochsignifikant mit dem Testergebnis assoziiert ist (Abb. 16, Log Rank-Test:  $p=0,0001$ ).

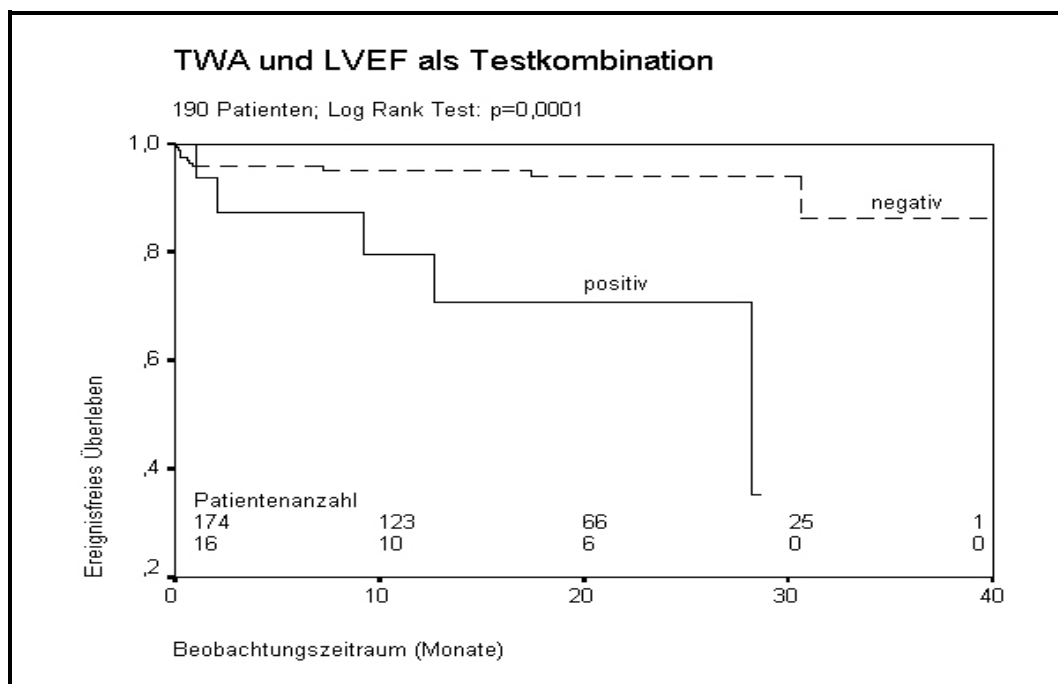


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus TWA und LVEF (**primäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $LVEF \leq 35\%$  und einem nachweisbaren TWA, negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

Von den 16 Patienten mit positiver Testkombination erreichten 2 in der Nachbeobachtung einen sekundären Endpunkt. Bei 174 Patienten war eine negative Testkombination nachzuweisen. 8 dieser Patienten hatten im Verlauf ein arrhythmisches Ereignis, bei den verbleibenden 166 Patienten wurde keine maligne Arrhythmie dokumentiert. Ein signifikant prädiktiver Wert der Testkombination aus TWA und LVEF hinsichtlich arrhythmischer Ereignisse ließ sich nicht nachweisen ( $p=0,2$ ). Es bestand ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Testergebnis und der Vorhersage eines arrhythmiefreien Überlebens im Log Rank-Test (Abb. 17;  $p=0,125$ ).

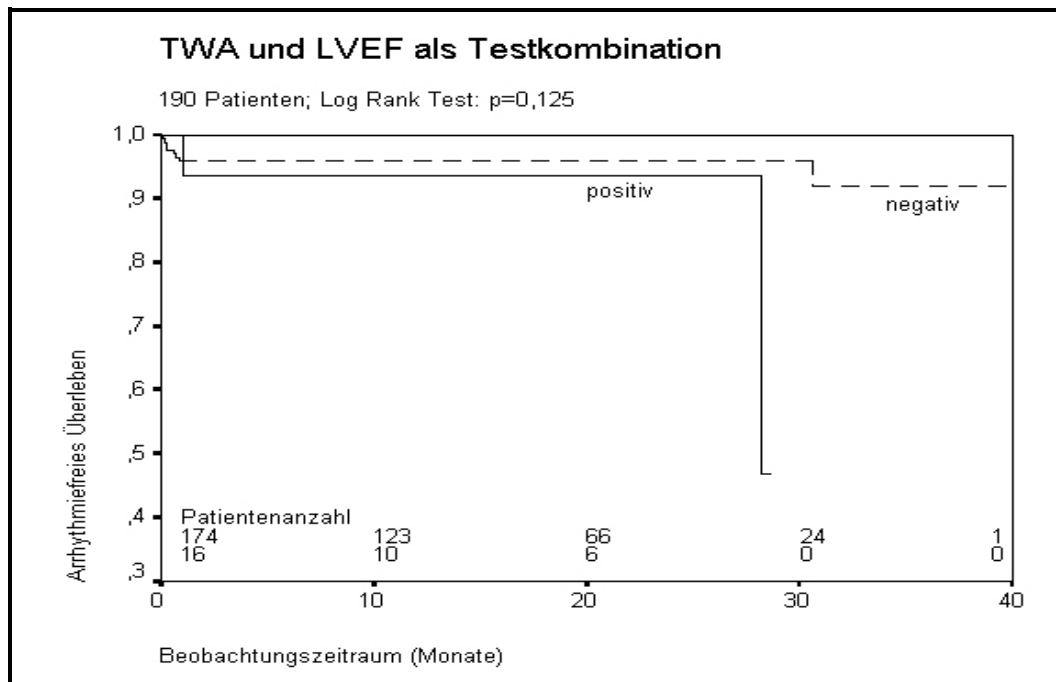


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus TWA und LVEF (**sekundäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $LVEF \leq 35\%$  und einem nachweisbaren TWA, negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

### 3.7.2. Kombination von T-Wellen Alternans und Herzfrequenzvariabilität

Bei 172 Patienten wurde sowohl der T-Wellen Alternans als auch der Parameter SDNN in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bestimmt. Als positiv bzw. pathologisch wurde die Testkombination bewertet, wenn ein T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich nachweisbar war, und der Wert SDNN 70 msec oder weniger betrug. Dies war bei 10 Patienten der Fall, von denen 3 in der Nachbeobachtungsphase einen primären Endpunkt erreichten und 7 ereignisfrei blieben. 162 Patienten hatten eine negative Testkombination, hiervon erreichten 11 einen primären Endpunkt, die verbleibenden 151 hatten im Verlauf kein Ereignis. Eine Vorhersage entsprechender Ereignisse, abhängig vom Ergebnis der Testkombination, war im Fisher's Exact-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p=0,04$  möglich. Ein Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigte im Log Rank-Test einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Testkombination aus T-Wellen Alternans und SDNN und der Wahrscheinlichkeit eines Überlebens ohne Erreichen eines primären Endpunktes (Abb. 18;  $p=0,009$ ).

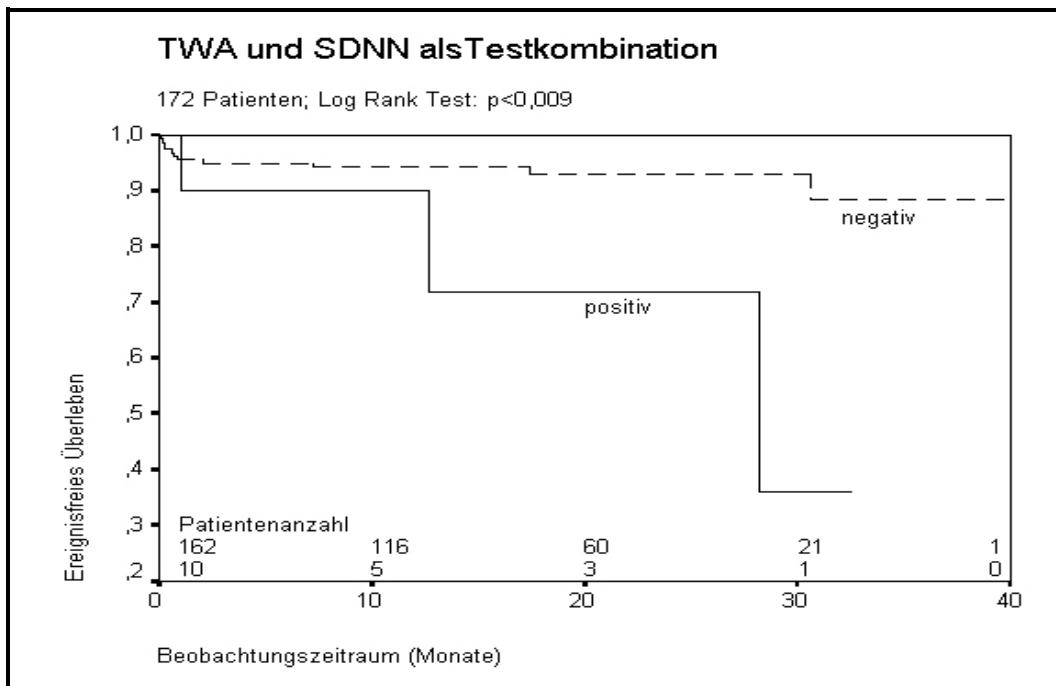


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus TWA und SDNN (**primäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $SDNN \leq 70$  msec und einem nachweisbaren TWA, negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

Zwei der 10 Patienten mit positiver Testkombination hatten in der Nachbeobachtung eine dokumentierte Arrhythmie und erreichten damit einen sekundären Endpunkt. Von den 162 Patienten mit negativer Testkombination hatten 8 im Verlauf ein Ereignis, während die übrigen 154 ereignisfrei blieben. Eine Prädiktion maligner Arrhythmien, abhängig vom Ergebnis der Testkombination aus T-Wellen Alternans und SDNN, erreichte im Fisher's Exact-Test nicht das Signifikanzniveau ( $p=1,0$ ). In der Kaplan-Meier-Funktion verfehlte der Vorhersagewert hinsichtlich eines Überlebens ohne Erreichen sekundärer Endpunkte, abhängig vom Ergebnis der Testkombination, das Signifikanzniveau nur minimal (Abb. 19;  $p=0,054$ ).

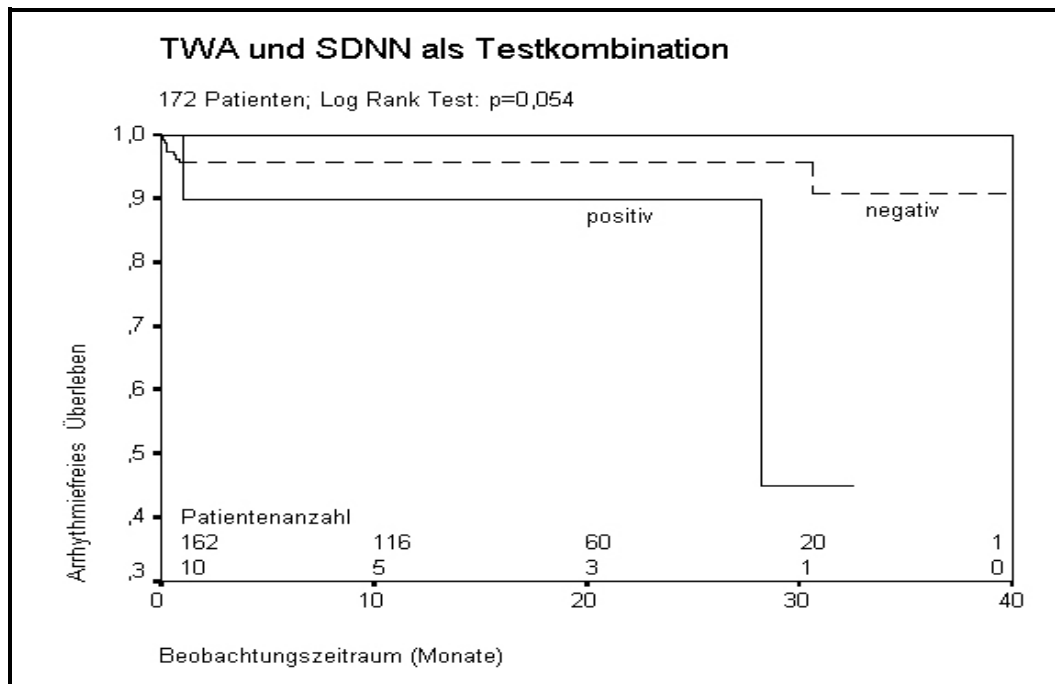


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus TWA und SDNN (**sekundäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $SDNN \leq 70$  msec und einem nachweisbaren TWA, negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

### 3.7.3. Kombination von linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Herzfrequenzvariabilität

Bei 171 Patienten konnte sowohl die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als auch der Parameter SDNN aus der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bestimmt werden. Die Testkombination beider Untersuchungen wurde als positiv bewertet, wenn die ermittelte Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  war und der Wert SDNN 70 msec oder weniger betrug.

Bei 24 Patienten konnte diese Testkombination als pathologisch bewertet werden. Hiervon erreichten 10 Patienten in der Nachbeobachtung einen definierten primären Endpunkt, 14 Patienten hatten kein entsprechendes Ereignis. Von den 147 Patienten mit nicht pathologischer Testkombination erreichten 4 im Verlauf einen primären Endpunkt. Univariat bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Testkombination und dem Erreichen primärer Endpunkte ( $p < 0,0000003$ ). Abbildung 20 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit positiver und mit negativer Testkombination. Im Log Rank-Test zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Testkombination und der Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens ( $p < 0,0001$ ).

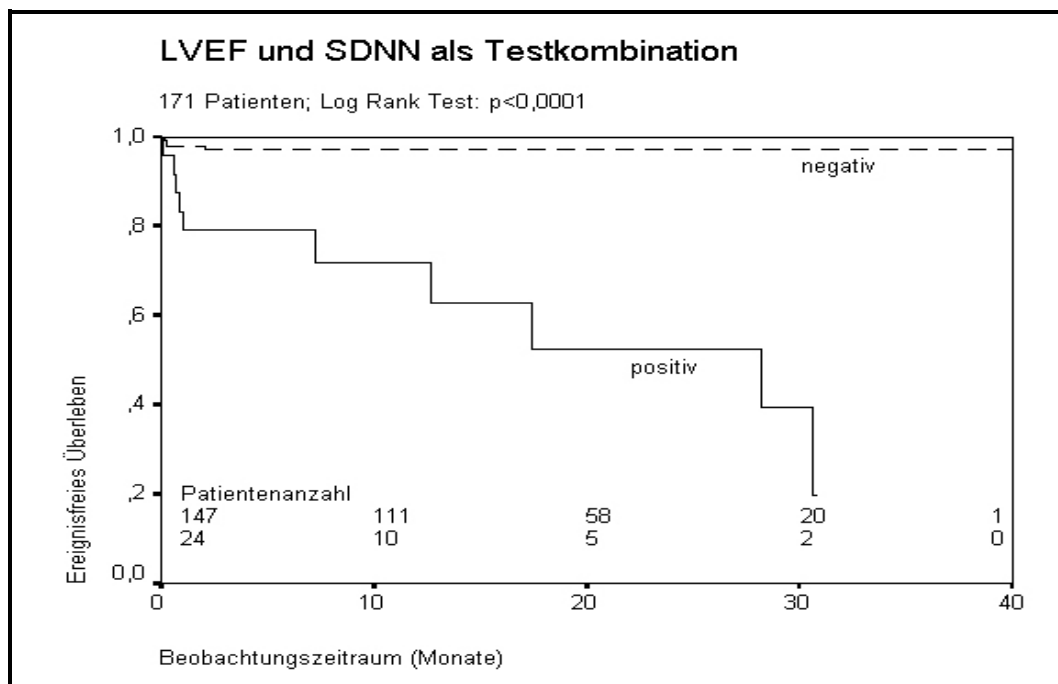


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus LVEF und SDNN (**primäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $SDNN \leq 70$  msec und  $LVEF \leq 35\%$ , negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

Von den 24 Patienten mit positiver Testkombination erreichten 7 einen definierten sekundären Endpunkt, bei den verbleibenden 17 Patienten trat in der Nachbeobachtung kein arrhythmogenes Ereignis auf. Von den 147 Patienten mit negativer Testkombination hatten 3 eine dokumentierte Arrhythmie, 144 Patienten blieben ereignisfrei. Hinsichtlich der Prädiktion sekundärer Endpunkte ließ sich univariat ein hochsignifikanter Zusammenhang zum Ergebnis der Testkombination ermitteln ( $p=0,00004$ ).

In der Kaplan-Meier-Funktion konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die positive Testkombination aus linksventrikulärer Ejektionsfraktion und dem Wert SDNN mit einer hochsignifikant erhöhten Arrhythmiewahrscheinlichkeit assoziiert ist (Abb. 21; Log Rank-Test:  $p < 0,0001$ ).

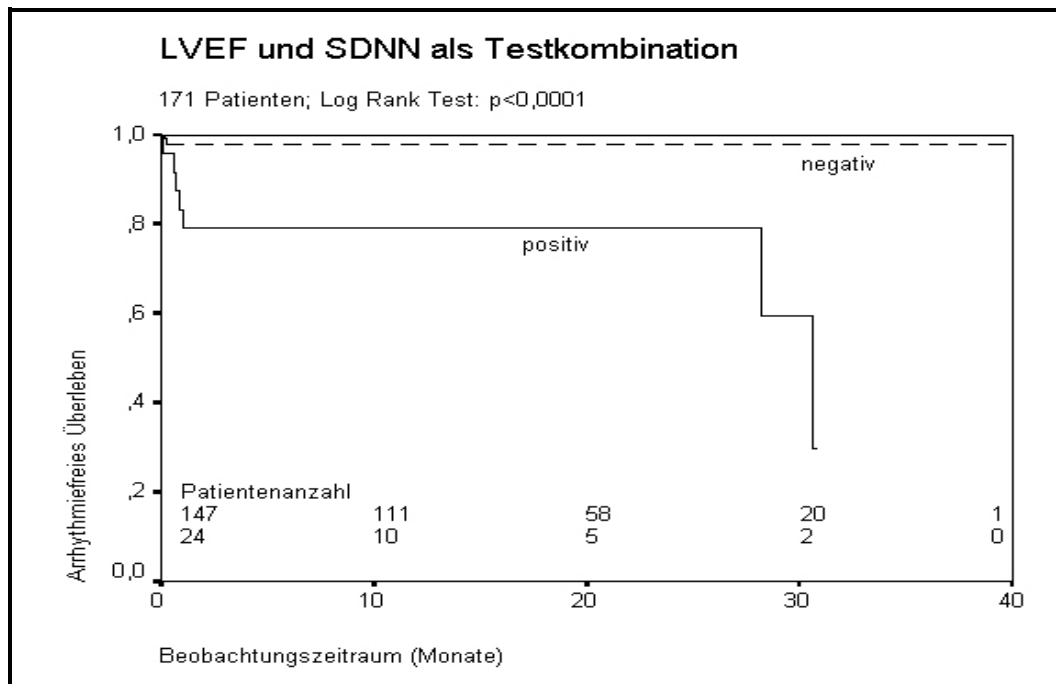


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus LVEF und SDNN (**sekundäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $SDNN \leq 70$  msec und  $LVEF \leq 35\%$ , negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

### 3.7.4. Kombination von T-Wellen Alternans, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Herzfrequenzvariabilität

Es wurde ebenfalls der prädiktive Wert der Testkombination aus allen benutzten Analyseverfahren überprüft. Bei insgesamt 171 Patienten wurde sowohl der T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich, als auch die Herzfrequenzvariabilität und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt.

Die Dreifachkombination wurde als positiv bzw. pathologisch bewertet, wenn folgende Kriterien zutrafen:

- Positiver T-Wellen Alternans Befund
- $SDNN \leq 70$  msec
- $LVEF \leq 35\%$

Als negativ wurde die Testkombination definiert, wenn mindestens eine der Untersuchungen kein pathologisches Ergebnis erbrachte. Dies war bei 164 Patienten der Fall, von denen 153 keinen primären Endpunkt erreichten, jedoch 11 ein adäquates Ereignis in der Nachbeobachtungsphase aufwiesen. 7 Patienten hatten eine positive Dreifachkombination, hiervon erreichten 3 einen primären Endpunkt

und 4 blieben ereignisfrei. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen positiver Testkombination und dem Erreichen primärer Endpunkte nachweisen ( $p=0,013$ ). Die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne Erreichen eines primären Endpunktes mittels Dreifachkombination war im Log Rank-Test ebenfalls hochsignifikant (Abb. 22;  $p=0,0002$ ).

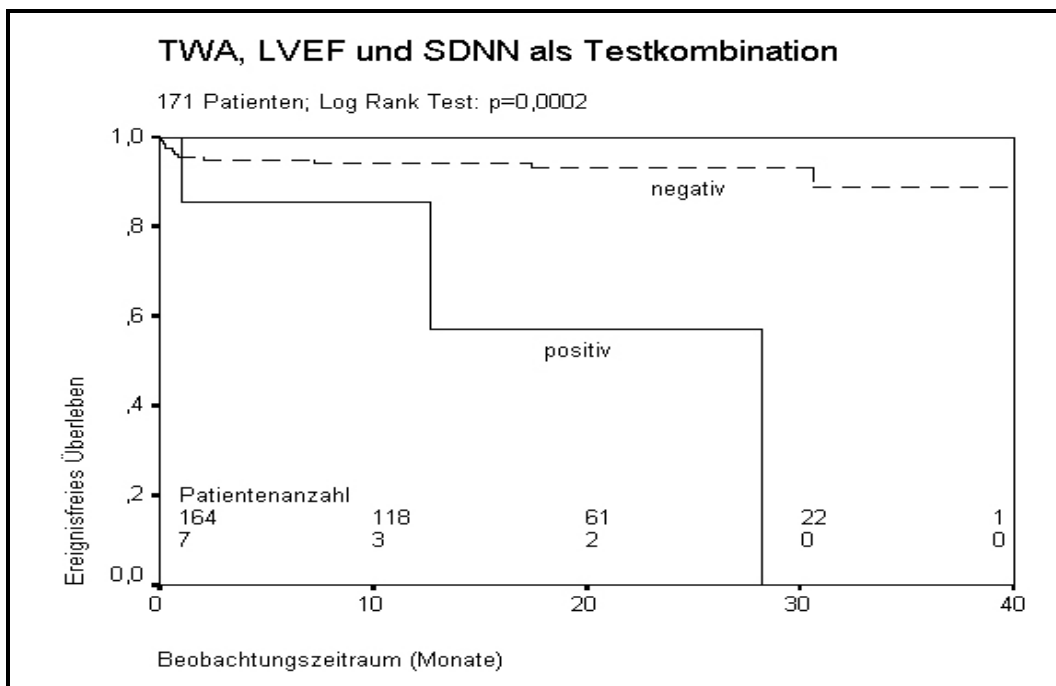


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus TWA, LVEF und SDNN (**primäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $SDNN \leq 70$  msec,  $LVEF \leq 35\%$  und einem nachweisbaren TWA, negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.



Bei 2 der 5 Patienten mit pathologischer Dreifachkombination kam es in der Nachbeobachtung zum Erreichen eines sekundären Endpunktes. In der Patientengruppe mit negativer Testkombination hatten 8 eine ventrikuläre Arrhythmie, die verbleibenden 156 zeigten im Verlauf kein adäquates Ereignis. Eine univariate Vorhersage arrhythmischer Ereignisse, abhängig vom Testergebnis der Dreifachkombination, war in keiner der Patientengruppen möglich, der prädiktive Wert verfehlte das Signifikanzniveau jedoch nur minimal ( $p=0,055$ ). Bei der Berechnung der Wahrscheinlichkeiten für ein arrhythmiefreies Überleben konnte allerdings ein signifikanter Zusammenhang mit dem Ergebnis der Testkombination aufgezeigt werden (Abb. 23; Log Rank-Test:  $p<0,006$ ).

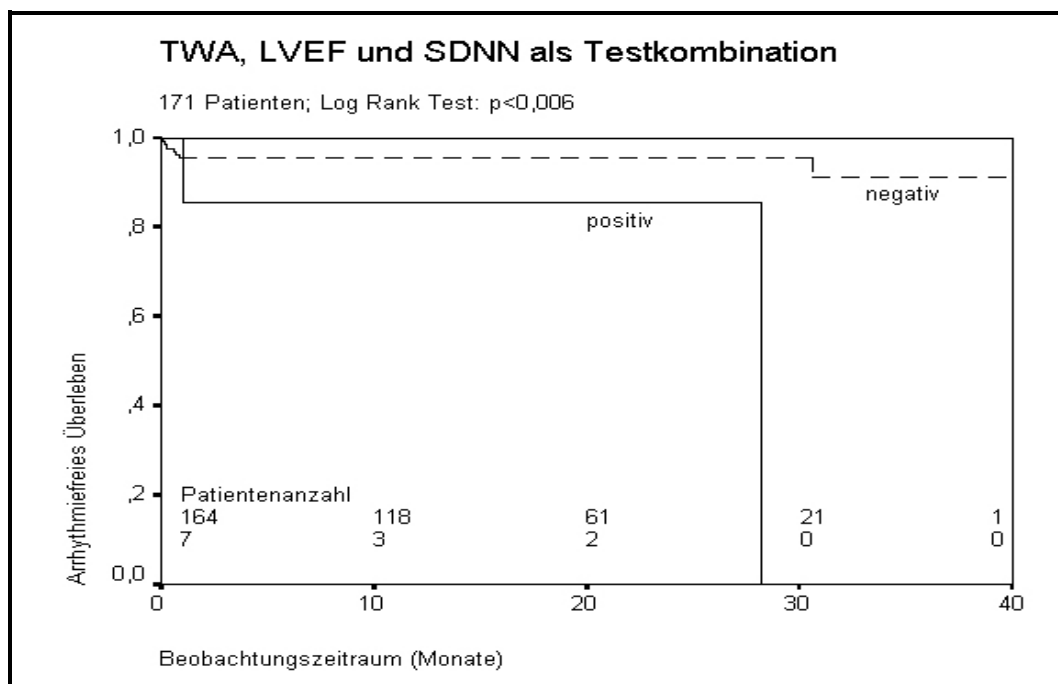


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit pathologischer und mit nicht pathologischer Testkombination aus TWA, LVEF und SDNN (**sekundäre Endpunkte**); positiv = Kombination aus  $SDNN \leq 70$  msec,  $LVEF \leq 35\%$  und einem nachweisbaren TWA, negativ = zumindest in einem Test lag ein nicht pathologisches Testergebnis vor.

### 3.8. Effizienz der einzelnen diagnostischen Tests

In Tabelle 14 ist eine Übersicht der erzielten Effizienzen aller vorgestellten Tests und Testkombinationen dargestellt. Die Aufstellung zeigt die berechneten Werte für die Prädiktion primärer und sekundärer Endpunkte.

|  | SENSITIVITÄT  | SPEZIFITÄT    | POSITIVER VORHERSAGEWERT | NEGATIVER VORHERSAGEWERT |
|--|---------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>TWA-Test</b><br>positiv/negativ<br>113 Patienten        | 43%*<br>22%** | 69%*<br>66%** | 16%*<br>5%**             | 89%*<br>91%**            |
| <b>TWA-Test</b><br>positiv/nicht positiv<br>191 Patienten  | 38%*<br>20%** | 82%*<br>81%** | 16%*<br>5%**             | 94%*<br>95%**            |
| <b>HRV-Analyse</b><br>SDNN $\leq$ 70 msec<br>172 Patienten | 71%*<br>70%** | 79%*<br>78%** | 23%*<br>16%**            | 79%*<br>98%**            |
| <b>LVEF</b><br>$\leq$ 35%<br>190 Patienten                 | 81%*<br>80%** | 79%*<br>77%** | 26%*<br>16%**            | 98%*<br>99%**            |
| <b>TWA+LVEF</b><br>Kombination<br>190 Patienten            | 31%*<br>20%** | 94%*<br>92%** | 31%*<br>13%**            | 94%*<br>95%**            |
| <b>TWA+HRV</b><br>Kombination<br>172 Patienten             | 21%*<br>20%** | 96%*<br>95%** | 30%*<br>20%**            | 93%*<br>95%**            |
| <b>HRV+LVEF</b><br>Kombination<br>171 Patienten            | 71%*<br>70%** | 91%*<br>89%** | 42%*<br>29%**            | 97%*<br>98%**            |
| <b>TWA/LVEF/HRV</b><br>Kombination<br>171 Patienten        | 21%*<br>20%** | 97%*<br>97%** | 43%*<br>29%**            | 93%*<br>95%**            |

Tabelle 14: Effizienz der unterschiedlichen Tests und Testkombinationen bei der Prädiktion definierter Endpunkte; \*Vorhersage primärer Endpunkte, \*\*Vorhersage sekundärer Endpunkte

## 4. Diskussion

### 4.1. Risikostratifikation bei Patienten mit überstandener Myokardinfarkt

Der plötzliche arrhythmogene Herztod stellt mit einer Inzidenz von 40 - 50% eine der Hauptursachen der frühen Postinfarkt mortalität innerhalb des ersten Jahres dar [83]. Der Sinn einer Risikostratifikation in einem solchen Kollektiv muß also die Identifizierung von Patienten sein, die besonders gefährdet sind, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, um entsprechende Präventivmaßnahmen einleiten zu können. Die negativen Ergebnisse der CAST- [120] und der SWORD-Studie [129] haben gezeigt, daß die prophylaktisch antiarrhythmische Primärprävention aufgrund proarrhythmischer Effekte mit einem großen Risiko verbunden ist. Postinfarktpatienten, die mit Klasse I und III-Antiarrhythmika behandelt wurden, wiesen hier eine fast doppelt so hohe Mortalität auf, wie die mit Placebo behandelte Vergleichsgruppe.

Für ein hochselektioniertes Patientensegment, bei dem es sich überwiegend um subakute und chronische Infarkte handelte, konnte in der MADIT-Studie kürzlich der protektive Effekt von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) nachgewiesen werden [79]. Es ist das erste Kollektiv, bei dem durch die Implantation eines ICD nicht nur die arrhythmische, sondern auch die Gesamtmortalität verbessert werden konnte. Das MADIT-Kollektiv umfasst allerdings maximal 5% aller Postinfarktpatienten.

Obwohl das Konzept der prophylaktischen ICD-Versorgung somit einen vielversprechenden Ansatz bei der Primärprävention von Postinfarktpatienten darstellt, ist nach wie vor ungeklärt, mit welcher Untersuchungsmethode gefährdete Patienten identifiziert werden können, und eine hohe Vorhersagegenauigkeit, bei gleichzeitig hinreichender Testeffizienz, erreicht werden kann - eine Bedingung, die zur akkuraten Erstellung eines Risikomodells gefordert werden muß. Die in dieser Studie ausgewählten Tests wurden hinsichtlich dieser Voraussetzungen überprüft. Sie untersuchen das arrhythmogene Substrat und Triggerfaktoren, die das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien begünstigen, und damit den pathogenetischen Hintergrund des plötzlichen Herztodes.

## 4.2. Der T-Wellen Alternans

Als elektrischer Alternans wird eine fortlaufende, von Schlag zu Schlag wechselnde ABAB-Abfolge in der Morphologie elektrokardiographischer Komplexe verstanden. Dieses seltene Phänomen wurde erstmals im Jahre 1908 beschrieben [34, 35, 66]. Kalter veröffentlichte 1948 eine Übersichtsarbeit der bis dahin publizierten Literatur zu diesem Thema [49] und konnte dabei 41 Fälle mit dokumentiertem elektrischen Alternans zusammentragen. Es gelang ihm zusätzlich aus 8048 Elektrokardiogrammen 5 weitere Fälle zu identifizieren. Auffallend war, daß die Mortalität dieser 46 Patienten mit 61% sehr hoch war.

Andere Fallbeispiele, bei denen das Auftreten eines im Oberflächen-EKG erkennbaren Alternans der T-Welle bei bestimmten Begleiterkrankungen beobachtet worden war, sind in der Folge beschrieben worden. Es handelte sich hierbei um Erkrankungen oder pathophysiologische Zustände, die mit einer erhöhten Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes assoziiert waren, wie akute Ischämien [86, 108, 125] und Vorliegen einer Prinzmetal Angina [56, 107], Störungen im Elektrolythaushalt [85, 98, 112] und bestehendes Long QT-Syndrom oder Romano Ward Syndrom [36, 111]. Es wurde deshalb frühzeitig ein Zusammenhang des Alternierens der T-Welle mit dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien [83] und des plötzlichen Herztodes postuliert [97].

### 4.2.1. Pathophysiologische Mechanismen des T-Wellen Alternans

Der exakte Pathomechanismus auf zellulärer und ionaler Ebene für die Entstehung des T-Wellen Alternans ist nach wie vor nicht genau geklärt. Basierend auf den Ergebnissen experimenteller, elektrophysiologischer Untersuchungen an Hundeherzen [17, 62] und am Langendorff-Meerschweinchen-Modell [93] mittels hochauflösendem optischen Mapping scheint der TWA durch ein diskordant auftretendes Alternieren der Aktionspotentialdauer auf dem Niveau individueller Zellen verursacht zu sein. In den aufgezeichneten Ableitungen wies die Repolarisationsphase des Aktionspotentials signifikante, Alternans-typische Schlag-zu-Schlag-Oszillationen auf, die mit entsprechenden EKG-Veränderungen korrelierten und überwiegend in mittleren Myokardschichten (M-Zellen) nachzuweisen waren [17]. Die wichtige Bedeutung dieses anatomischen Bereichs bei der Genese des TWA wird durch Daten anderer Studien unterstützt [113]. Es

konnte weiterhin gezeigt werden, daß sich die Aktionspotentialdauer bei hohen Stimulationsfrequenzen diskordant in einigen Regionen verlängerte, in anderen verkürzte. Die erhöhte räumliche Dispersion der Repolarisation hatte Leitungsblockierungen, Reentry und Kammerflimmern zur Folge [93]. Dieser Mechanismus wird durch erst jüngst gewonnene Daten am Luo-Rudy-Modell gestützt, in dem Aktionspotentiale am Herzmuskel simuliert werden können [100].

Laurita et al. gelang es dabei, am Langendorff-Meerschweinchen-Modell alternierende Veränderungen der Aktionspotentialdauer abzuleiten, die zeitgleich mit einem Alternans des Calcium-Transienten einhergingen. Diese Inhomogenität der Ca-Konzentrationen auf zellulärer Ebene ging dabei mit einem regionalen Auftreten des TWA einher [65]. Die Schlüsselstellung der Calcium-Ionen in der Entstehung des T-Wellen Alternans wurde vorher schon von anderen Untersuchern vermutet [127]. Hierzu passen auch die experimentellen Beobachtungen, daß Calcium-Kanal-Blocker wie Diltiazem [88] und eine Blockade der Calcium-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum durch Ryanodin [113], sowie eine niedrige Ca-Konzentration den Alternans supprimieren können. Zur abschließenden Bewertung dieser Hypothesen müssen weitere Untersuchungen noch abgewartet werden.

#### **4.2.2. T-Wellen Alternans und Myokardischämie**

Die Myokardischämie stellt einen wichtigen Trigger in der Entstehung des T-Wellen Alternans dar [87, 108, 125, 128]. Nearing et al. fanden im Übergangsbereich zwischen gesundem und ischämischem Myokard besonders hohe Alternans-Werte während der experimentellen Okklusion und Reperfusion der linken Koronararterie am Hundemodell [87]. Diese Beobachtung war beim Menschen während der Balloninsufflation im Rahmen einer Dilatation des Ramus interventrikularis anterior reproduzierbar. Auch Sutton et al. [116] konnten bestätigen, daß der T-Wellen Alternans ein lokales Phänomen darstellt. In einer Untersuchung beobachteten sie ein regionales Alternieren der T-Welle, das am Myokard während koronarer Bypass-Operationen gemessen wurde, allerdings auf der Körperoberfläche nicht mehr reproduzierbar war. Smith et al. hatten 1988 zusätzlich eine Abhängigkeit der Höhe des gemessenen TWA vom Ausmaß des geschädigten Myokards aufzeigen können [114]. Um all diesen Beobachtungen gerecht zu werden, führten sie deshalb ihre TWA-Messung unter Einschluß der

orthogonalen Brustwandableitungen nach Frank durch. Zur Sicherstellung einer optimalen elektrokardiographischen Auswertung wurde in der vorliegenden Studie methodisch gleichsam verfahren.

#### **4.2.3. Visuell erkennbarer T-Wellen Alternans**

In der Ära vor den technischen Möglichkeiten der T-Wellen Alternans-Messung im Mikrovoltbereich wurden bereits verschiedene Arbeiten über den prädiktiven Wert des makroskopisch erkennbaren T-Wellen Alternans im Oberflächen-EKG veröffentlicht, beispielsweise bei Patienten mit akuten Ischämien. Salerno et al. [108] konnten bei Untersuchungen in einem solchen Kollektiv einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Detektierung eines visuell erkennbaren TWA im Langzeitelektrokardiogramm und der Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien herstellen ( $p < 0,005$ ). Alle Patienten mit T-Wellen Alternans zeigten auch ventrikuläre Arrhythmien, die Sensitivität betrug damit 100%. 41% der Patienten dieser Studie hatten ein entsprechendes Ereignis ohne einen T-Wellen Alternans. Die Spezifität lag damit bei 57%, der positive Vorhersagewert bei 34% und der negative Vorhersagewert bei 100%. Turitto und El-Sherif legten eine Studie über 65 Patienten mit instabiler Angina pectoris vor [125]. Bei den 9 Patienten mit visuell erkennbaren T-Wellen Alternans im Langzeit-EKG traten signifikant häufiger ventrikuläre Arrhythmien auf als bei den restlichen Patienten ( $p < 0,05$ ). Bei 93 Patienten mit Prinzmetal Angina konnten Rozanski und Kleinfeld [107] in einer retrospektiven Studie das signifikant häufigere Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei Vorliegen eines T-Wellen Alternans im Oberflächen-EKG belegen ( $p < 0,01$ ). Die Testeffizienz ergab eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 91%.

Trotz der beeindruckenden Ergebnisse eignet sich der visuell erkennbare T-Wellen Alternans nicht zur Risikostratifikation in einem größeren Patientenkollektiv, da das Phänomen nur selten im Oberflächen-EKG zu finden ist. Es wurden daher verschiedene Methoden entwickelt, um ein Alternieren der T-Welle auch im Mikrovoltbereich erfassen zu können. Es konnte jüngst gezeigt werden, daß der Mikro- und der Makrovolt-TWA quantitativ unterschiedliche Ausprägungen desselben elektrophysiologischen Phänomens darstellen [133].

#### 4.2.4. T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich

Vor allem die Einführung der Spektralanalyse vor einigen Jahren ermöglichte die effiziente Messung des T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich (s. Kap. 2.4.1.). In dem von Adam et al. 1984 beschriebenen Tierexperiment [2] wurde erstmals systematisch der Zusammenhang zwischen der Abnahme des Schwellenwertes für induzierbares Kammerflimmern und der Zunahme des TWA im Mikrovoltbereich an 20 Mischlingshunden untersucht. Die Kammerflimmerschwelle wurde dabei durch Hypothermie, tachykarde Kammerstimulation und temporäre Ischämie gesenkt. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abnahme des Schwellenwertes und der Zunahme des T-Wellen Alternans.

Smith et al. konnten die Ergebnisse von Adam [2] bei gleicher Versuchsanordnung bestätigen [114]. Die Untersuchung von Smith beinhaltete außerdem eine klinische Doppelblind-Pilotstudie mit 19 Patienten, bei denen ein Alternieren der T-Welle mit dem Ergebnis der elektrophysiologischen Untersuchung assoziiert war ( $p < 0,05$ ). Er konnte zeigen, daß 12 von 13 Patienten, bei denen durch elektrische Stimulation Arrhythmien ausgelöst werden konnten, einen TWA zeigten. Die Sensitivität lag somit bei 92%, die Spezifität bei 50%.

Rosenbaum et al. konnten in weiteren klinischen Untersuchungen eine erhöhte Arrhythmiebereitschaft bei Vorliegen eines T-Wellen Alternans belegen [102, 104]. 1994 beschrieben sie in einer wegweisenden prospektiven Studie bei 83 Patienten den TWA im Mikrovoltbereich als einen unabhängigen und signifikanten Prädiktor der Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung und des Auftretens arrhythmogener Ereignisse [102]. So konnten erstgenannte mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 84% vorhergesagt werden ( $p < 0,001$ ). Die Vorhersage eines arrhythmiefreien Überlebens während der Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten war mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 89% möglich. Patienten mit negativem TWA-Befund blieben in 95% der Fälle ereignisfrei, während nur 20% der Patienten mit positivem Testergebnis ereignisfrei blieben.

Der Schwachpunkt dieser ersten klinischen Studien war, daß der zur Detektierung des T-Wellen Alternans notwendige Herzfrequenzanstieg invasiv mittels Vorhofstimulation im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen induziert wurde. Hohnloser und Mitarbeiter konnten 1997 in einer Untersuchung erstmals

nachweisen, daß die nichtinvasive Bestimmung des TWA mittels Ergometrie im Vergleich zur invasiven Methode ein äquivalentes Verfahren darstellt [42]. Bei 30 Patienten mit anamnestisch beschriebenen ventrikulären Tachykardien wurde dazu eine Alternans-Testung, zunächst während Vorhofstimulation und am Folgetag ergometrisch, durchgeführt. Es zeigte sich eine patientenspezifische Herzfrequenzschwelle für das Auftreten des Alternans, die sich in beiden Methoden nicht signifikant unterschied. Die Konkordanz der Untersuchungsergebnisse betrug 84%.

Estes et al. konnten im gleichen Jahr erstmalig zeigen, daß eine Korrelation zwischen dem Testergebnis der ergometrischen TWA-Untersuchung und der Induzierbarkeit anhaltender Kammertachykardien in der elektrophysiologischen Untersuchung besteht. Die Sensitivität betrug dabei 89% und die Spezifität 75%. Die Testeffizienz lag damit ähnlich hoch wie in den invasiven Studien von Rosenbaum et al. [102].

#### **4.2.5. Bedeutung des T-Wellen Alternans bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen**

Die erste prospektive Studie, die die Ergebnisse von Rosenbaum [102] bestätigte und den T-Wellen Alternans mit den Resultaten der elektrophysiologischen Untersuchung sowie weiteren nichtinvasiven Risikomarkern verglich, wurde 1998 von Hohnloser et al. vorgelegt [43]. Bei 95 Überlebenden ventrikulärer Tachyarrhythmien, bei denen eine ICD-Implantation durchgeführt wurde, erreichte nur der TWA hinsichtlich einer Vorhersage therapeutischer Interventionen in Form von Schockabgabe durch den ICD das Signifikanzniveau ( $p=0,0031$ ). Die Vorhersage eines ereignisfreien Überlebens war ebenfalls am besten mit dem TWA möglich ( $p<0,006$ ). Der Alternans war damit den untersuchten nichtinvasiven Risikomarkern (Herzfrequenzvariabilität, Baroreflexsensitivität, ventrikuläre Spätpotentiale, LVEF, QT-Dispersion, Vorliegen nicht anhaltender Kammer-tachykardien im Langzeit-EKG) und der elektrophysiologischen Untersuchung in der Prädiktion von Arrhythmie rezidiven überlegen. Jüngst durch Gold et al. veröffentlichte Resultate einer multizentrischen Studie bei 313 Patienten bestätigen diese Beobachtungen [30].



Eine Pilotstudie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz wurde 1998 vorgestellt [58]. Die Arbeitsgruppe von Hohnloser und Klingenhöfen zeigte an 107 Patienten (2/3 der Fälle mit KHK), bei denen anamnestisch keine anhaltenden Kammertachykardien bekannt waren, die Überlegenheit des TWA gegenüber anderen Risikoparametern hinsichtlich der Prädiktion von zukünftigen Ereignissen. Von den 13 Patienten, die in der Nachbeobachtungsphase von 18 Monaten Tachyarrhythmien aufwiesen, war in 11 Fällen ein positiver Alternans-Befund nachweisbar, in 2 Fällen war der Test unbestimmbar. Bei den Patienten mit negativem Testergebnis trat in der Nachbeobachtung kein Ereignis auf ( $p=0,0036$ ).

In einer Untersuchung von Adachi et al. [1] konnte 1999 die Vorhersagbarkeit von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern bei 58 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mittels T-Wellen Alternans belegt werden ( $p<0,001$ ). Die univariate Analyse zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten von Ereignissen in der Gruppe mit positivem Alternans (23 Patienten) als in der Gruppe mit negativem Befund (25 Patienten). Die Sensitivität lag bei 88%, die Spezifität bei 72%. Der positive Vorhersagewert betrug 77%. Insbesondere weil die elektrophysiologische Untersuchung bislang keinen anerkannten Risikomarker in diesem Kollektiv darstellt, ermutigen diese Resultate zur entsprechenden zukünftigen Anwendung des T-Wellen Alternans. Eine kürzlich erschienene Untersuchung evaluierte den TWA bei 60 Patienten mit Kardiomyopathie bei annähernd normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion. 83% der 12 Patienten mit positivem Testergebnis wiesen anamnestisch eine ventrikuläre Tachyarrhythmie auf, dies war nur bei 12,5% der Alternans-Negativen der Fall ( $p<0,00001$ ). Bei 3 Patienten wurde in der prospektiven Nachbeobachtung von 6 Monaten ein entsprechendes Ereignis dokumentiert. Diese hatten alle einen positiven TWA-Befund. Momiyama und Mitarbeiter veröffentlichten 1997 eine Studie über 23 Patienten mit hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie und anamnestisch beschriebenen arrhythmogenen Ereignissen [77]. Diese zeigten ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten des T-Wellen Alternans als die Patienten ohne entsprechende Vorgeschichte ( $p<0,025$ ) bzw. im Vergleich zu einer herzgesunden Kontrollgruppe ( $p<0,01$ ). Auch Murda'h et al. berichteten über den Nutzen des TWA zur Risikostratifikation bei diesem Patientenkollektiv [80].

#### 4.2.6. Der T-Wellen Alternans bei Postinfarktpatienten

In der Literatur liegen hinsichtlich der Risikostratifikation von Postinfarktpatienten mittels T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich kaum Daten vor. Nur Ikeda et al. [118] berichteten kürzlich über die hochsignifikante Prädiktion von arrhythmischen Ereignissen in einer 12 monatigen Nachbeobachtung bei 102 Patienten mit überstandem Myokardinfarkt ( $p < 0,006$ ) mittels TWA. Die Testeffizienz lag bei 93% für die Sensitivität und 98% für den negativen Vorhersagewert, die Spezifität lag bei 59% und der positive Vorhersagewert bei 28%. Multivariat konnte der TWA das Signifikanzniveau nicht erreichen. Die Vorhersage eines arrhythmiefreien Überlebens war in den Kaplan-Meier Kurven mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,0002$  möglich. Zu erwähnen ist allerdings insbesondere das wenig repräsentative Postinfarktkollektiv, das nur zu etwa einem Drittel mit Betablockern therapiert wurde und damit nicht nach modernen Therapierichtlinien behandelt wurde. Im Gegensatz dazu lag der Anteil der Patienten, die mit antiadrenergen Substanzen behandelt wurden, in der vorliegenden Arbeit bei 90% (s. Tab. 3).

Betrachtet man in der vorliegenden Studie alleine die Untersuchungen der Patienten mit eindeutigem Testergebnis, so kann keine Vorhersage primärer oder sekundärer Endpunkte getroffen werden. Multivariat verfehlt der TWA allerdings nur knapp das Signifikanzniveau als unabhängiger Prädiktor primärer Endpunkte. Ein Zusammenhang zwischen einem eindeutigen T-Wellen Alternans Befund und dem Auftreten definierter arrhythmischer Ereignisse läßt sich jedoch nicht herstellen. Weiterhin erreichen die Werte für die Testeffizienz hier nicht die der Studie von Ikeda. Ein Grund hierfür könnte sein, daß in der vorliegenden Studie ventrikuläre Tachykardien nur dann als Studienendpunkt eingeschlossen wurden, wenn sie zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung des Patienten führten, während die Ikeda-Arbeitsgruppe auch kreislaufstabile Kammertachykardien mit einschloß, was zu einer höheren Inzidenz arrhythmischer Ereignisse führte. Als weitere Ursachen können genannt werden:

- Der unterschiedliche Anteil der antiadrenerg behandelten Patienten
- Die hohe Zahl von Patienten mit unbestimmbaren Untersuchungsergebnissen

#### **4.2.7. Anteil antiadrenerg behandelter Patienten**

Mac Murdy et al. konnten jüngst aufzeigen, daß die Höhe der Alternans Voltage und die Testeffizienz des T-Wellen Alternans Tests durch die medikamentöse Gabe von Betarezeptorantagonisten moduliert wird [71]. Bei 34 Hochrisikopatienten mit induzierbaren, anhaltenden Kammertachykardien reduzierte sich der Anteil der Fälle mit positivem Alternansbefund bei entsprechender Therapie von 71% auf 35% ( $p=0,08$ ). Es kam außerdem zu einer signifikanten Abnahme der Sensitivität des Tests, der ausschließlich mittels Vorhofstimulation durchgeführt wurde, um die notwendige Herzfrequenzsteigerung auch unter antiadrenerger Medikation zu gewährleisten. Diese Beobachtungen wurden von weiteren Untersuchern bestätigt [33, 52].

Die Zahl der Patienten, die in der vorliegenden Arbeit mit Betarezeptorantagonisten behandelt wurden, lag deutlich höher als die in Ikedas Untersuchung (90% vs. 31%). Bislang ist keine kontrollierte Postinfarkt-Risikostudie veröffentlicht worden, die eine vergleichbar hohe Rate an antiadrenerg behandelten Patienten aufweist und damit erstmals einem repräsentativen, nach modernen Richtlinien therapierten Postinfarkt Kollektiv entspricht. Dies könnte somit die unterschiedlichen Ergebnisse für Testeffizienz und Vorhersage von Ereignissen in beiden Untersuchungen erklären. Weiterhin spielt der Anteil betablockierter Patienten eine entscheidende Rolle beim Erreichen der patientenspezifischen Herzfrequenz unter ergometrischer Belastung (siehe unten). Eine endgültige Beurteilung des Einflusses der antiadrenergen Therapie auf den TWA-Befund steht noch aus. Insbesondere gilt es zukünftig in prospektiven Untersuchungen an größeren Fallzahlen zu klären, ob die Modulation der Testergebnisse mittels Betarezeptorantagonisten ebenfalls einen direkten Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit der Inzidenz von Ereignissen hat.

#### **4.2.8. Nicht eindeutige Testergebnisse**

Die Messung des T-Wellen Alternans im Mikrovoltbereich setzt das Überschreiten einer patientenspezifischen Herzfrequenz voraus [23, 41, 51, 104], die in der Regel bei etwa 105/min liegt. 62,8% der Patienten, bei denen kein eindeutiges Testergebnis erzielt werden konnte, erreichten nicht diesen notwendigen Schwellenwert, was einem inkompletten TWA-Befund entspricht. Hauptursache hierfür ist erneut die Einnahme von Betarezeptor Antagonisten bei 65,3% dieser Fälle.

Die statistische Aussagekraft der TWA-Messung könnte somit verbessert werden, wenn die Zahl dieser inkompletten Testergebnisse vermindert wird. Zunächst könnten negativ chronotrope Medikamente rechtzeitig vor der Untersuchung vorübergehend abgesetzt werden, was in einigen Fällen auch getan wurde. Gerade bei antiadrenerger Medikation droht aber nach deren Absetzen eine verstärkte Stimulation des sympathischen Nervensystems (Rebound-Effekt), was einerseits mit einer Zunahme der Arrhythmieneigung, andererseits mit direkten Einflüssen auf den T-Wellen Alternans einher gehen kann (siehe oben). Eine alternative Möglichkeit der Durchführung bestünde in der Gabe von kurzwirksamen, positiv chronotropen Medikamenten während der Ergometrie, um die Herzfrequenz unterstützend zu steigern.

In weiteren 37% der Fälle mit nicht eindeutigen TWA-Befund war die Ursache ein unbestimmbarer T-Wellen Alternans, der meist durch einen zu hohen Störpegel bedingt ist. Die Methodik zur Minimierung der Störgrößen wurde bereits erläutert (s. Kap. 2.4.1.). Die Einhaltung der beschriebenen Vorgaben wurde konsequent beachtet, insbesondere wurden aber auch andere potentielle Fehlerquellen regelmäßig überprüft. Ursachen wie ortsabhängige elektromagnetische Störfelder konnten kontrolliert werden, indem die Messung immer in den gleichen Räumlichkeiten mit festgelegtem Versuchsaufbau realisiert wurde.

Nur 2 der 78 Patienten, deren T-Wellen Alternans-Untersuchung kein eindeutiges Testergebnis erbrachte, gehörten zu der Gruppe mit erreichtem Endpunkt. 1 Patient hatte ein arrhythmisches Ereignis. Bei der weiteren Berechnung wurden inkomplette und unbestimmbare TWA-Messungen mit den negativen Tests zu nicht positiven Messungen zusammengefaßt und davon ausgegangen, daß diese Patienten auch bei störungsfreiem Untersuchungsablauf kein pathologisches Ergebnis zeigen würden. Für diese Annahme spricht einerseits die seltene Inzidenz von prospektiven Ereignissen in dieser Gruppe, andererseits, daß „Hoch-Risiko“-Patienten, beispielsweise mit ausgeprägtem oder gar visuell erkennbarem T-Wellen Alternans, auch in Ruhe oder unter der patientenspezifischen Herzfrequenz (s. Kap. 2.4.1.) einen meßbaren Befund aufweisen.

Bei der Einbeziehung der nicht eindeutigen Testergebnisse zeigte sich univariat lediglich ein statistischer Trend hin zu einer höheren Inzidenz eines primären Endpunktes bei Patienten mit positivem TWA-Befund. Die Testeffizienz ließ sich allerdings hierdurch kaum beeinflussen und ergab weiterhin unbefriedigende Ergebnisse für die praktische Anwendung.

### **4.3. Die Herzfrequenzvariabilität**

Instantane Fluktuationen der Herzfrequenz reflektieren die vegetative Beeinflussung des Sinusknotens als Folge verschiedener physiologischer Einflüsse. Die Erfassung dieser Modulation der kardialen Aktivität ist durch die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) möglich. Sie ist Ausdruck der Balance des autonomen Nervensystems, dem eine wichtige Rolle in der Pathogenese kardialer Ereignisse, wie komplexe Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod zugesprochen wird [40]. Verschiedene Analysemethoden können dabei sympathisch und parasympathisch modulierte Einflüsse unterscheiden, so daß bei Sinusrhythmus indirekt eine Beurteilung des autonomen kardialen Tonus möglich ist.

Erste Studien, die von der klinischen Relevanz der Herzfrequenzvariabilität berichten, stammen aus dem Jahr 1965. Hon und Lee beobachteten Schwankungen der einzelnen Herzperioden fetaler EKGs in kritischen Situationen, die absoluten Änderungen der Herzfrequenz noch vorausgingen [45]. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere physiologische Untersuchungen dieses Phänomens durchgeführt [70, 109]. Die Einführung spektralanalytischer Methoden 1981 durch Akselrod ermöglichte die quantitative Analyse der Herzfrequenzfluktuationen [3]. Hierdurch konnten weitere Einblicke in die autonome Steuerung des Herzens durch Zuordnung sympathischer und parasympathischer Einflüsse gewonnen werden [91, 94]. Aufgrund der rasanten technischen Entwicklung wurde die HRV-Analyse schließlich im 24-Stunden-Langzeit-EKG möglich. Durch die Implementierung auch in kommerzielle EKG-Systeme erfuhr die Methodik eine weitere Verbreitung.

#### **4.3.1. Prognostische Bedeutung des Parameters SDNN**

Variationen der Herzfrequenz können durch verschiedene Methoden erfaßt werden. Dabei kommen bei der HRV-Analyse grundsätzlich nur Normalschläge (NN-Intervalle) zur Bewertung, da diese allein der autonomen Regulation unterliegen. Vorteil der in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten Zeitbereichsanalyse ist die geringe Störanfälligkeit der dabei ermittelten, statistisch klar definierten Größen gegenüber technischen oder mathematischen Einflüssen. Seit 1996 liegen bezüglich der physiologischen Interpretation und klinischen Anwendung dieser sogenannten Time domain Parameter genaue Definitionen vor [119], die von der gemeinsamen Task Force der European Society of Cardiology und American Society of Pacing and Electrophysiology erarbeitet wurden. Eine dieser Größen ist die in der vorliegenden Studie verwendete Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN). Es handelt sich dabei um die einzige Konstante, die bei einem großen Kollektiv von Patienten mit überstandenen Myokardinfarkt validiert ist [53, 64]. Sie spiegelt alle zyklischen Einflüsse wider, die für die Varianz der Aufnahmeperiode verantwortlich sind [119], und läßt keinen Rückschluß auf die Aktivität der einzelnen Komponenten Vagus und Sympathikus zu [68, 78]. Es besteht eine starke Abhängigkeit der SDNN von der Aufzeichnungsdauer. Je kürzer diese beträgt, um so kleiner ist der ermittelte Wert. Verschiedene Autoren betonen als praktische Konsequenz die Notwendigkeit einer ausreichenden Registrierungszeit. Eine empfohlene Mindestaufnahmedauer von achtzehn Stunden wurde daher in der vorliegenden Untersuchung nicht unterschritten, außerdem war ein kompletter Nachtzyklus in der Messung enthalten [119].

#### **4.3.2. Prädiktion von Ereignissen bei Postinfarktpatienten**

Schneider und Costiloe wiesen 1965 auf eine verminderte Sinusarrhythmie bei Patienten mit überstandenen Myokardinfarkt hin, die in der Nachbeobachtung verstarben [110]. Es gelang schließlich zuerst Wolf et al. 1978, einen Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und reduzierter HRV bei 230 Postinfarktpatienten herzustellen [132]. Die Autoren berichteten von der signifikant niedrigeren Ereignisrate während des stationären Aufenthaltes bei den Fällen mit ausgeprägter Varianz der Herzperioden im Sinusrhythmus.

In einer wegweisenden Arbeit berichteten Kleiger et al. 1987 erstmals über kontrollierte Daten zur Risikostratifikation von Patienten mit überstandem Myokardinfarkt [53]. Diese große Studie der Multicenter Postinfarction Research Group untersuchte die HRV bei 808 Postinfarktpatienten, die im Mittel 31 Monate nachbeobachtet wurden,  $11 \pm 3$  Tage nach dem Indexinfarkt. In diesem Zeitraum verstarben 34,4% der Patienten mit einer SDNN  $< 50$  msec und 13,8% der Fälle mit einer SDNN zwischen 50 und 100 msec. Die Mortalität bei 211 Patienten mit einer SDNN  $> 100$  msec betrug lediglich 9% ( $p < 0,0001$ ). Diese hatten somit ein 5,3-fach geringeres relatives Risiko zu versterben, als die 125 Patienten im erstgenannten Subkollektiv mit stark erniedrigter SDNN.

Die Vorhersagbarkeit der Gesamtmortalität und arrhythmischer Ereignisse konnte in der Folge in weiteren Untersuchungen reproduziert werden [20, 21, 24, 89]. Obwohl diese letztgenannten Arbeiten größtenteils auf der Verwendung anderer HRV-Parameter basieren, wurde in der vorliegenden Arbeit zur Risikostratifizierung prospektiv die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) als methodische Größe gewählt, da diese, wie oben bereits erläutert, einzig in einem Postinfarktkollektiv als validiert gilt [53, 64]. Die prospektive Definition einer reduzierten HRV basierte auf einer SDNN  $\leq 70$  msec [53]. Die Wertigkeit dieser Konstante hinsichtlich der Prädiktion der Gesamtsterblichkeit konnte 1996 auch in einem repräsentativen Kollektiv bestätigt werden, das unter modernen therapeutischen Gesichtspunkten im akuten Infarktstadium fibrinolytisch behandelt wurde [135]. 52 (9,1%) der 567 untersuchten Patienten verstarben in der Nachbeobachtungsphase von 1000 Tagen. Das relative Risiko war bei einer SDNN  $\leq 70$  msec um das dreifache erhöht.

In der erst kürzlich veröffentlichten multizentrischen ATRAMI-Studie wurde der prädiktive Wert verschiedener Risikoparameter hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit der kardialen Mortalität bei 1284 Patienten untersucht [64]. Wie in der vorliegenden Arbeit wurde in dieser bisher größten erschienenen Untersuchung zur Postinfarkt-Risikostratifikation eine SDNN  $\leq 70$  msec und eine LVEF  $\leq 35\%$  als pathologisch definiert. Univariat zeigte sich ein 7,3-fach erhöhtes relatives Risiko in der Nachbeobachtung von 21 Monaten zu versterben ( $p < 0,0001$ ), falls die linksventrikuläre Auswurfleistung erniedrigt war (s. Kap. 4.4.1.). Das relative

Risiko war bei einer reduzierten HRV um den Faktor 5,3 erhöht ( $p < 0,0001$ ). Die Mortalität betrug dann 10% verglichen mit lediglich 2% bei normalen Werten. Auch multivariat behielten beide Parameter ihre Wertigkeit als unabhängige Prädiktoren kardialer Sterblichkeit.

In der vorliegenden Untersuchung konnte der prädiktive Wert der SDNN auch hinsichtlich *arrhythmischer* Ereignisse validiert werden, die mit einer hochsignifikanten Genauigkeit vorhergesagt werden konnten. Die Verwendung der SDNN als Risikomarker nach akutem Myokardinfarkt zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes wird somit durch die gewonnenen Resultate gerechtfertigt. Auch für die Prädiktion der Gesamtmortalität konnten ähnlich überzeugende Daten gewonnen werden. Multivariat konnte die SDNN nur für die Vorhersage primärer Endpunkte das Signifikanzniveau erreichen. Hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit arrhythmogener Ereignisse wurde dieses knapp verfehlt.

#### **4.3.3. Die HRV und andere strukturelle Herzerkrankungen**

Verglichen mit den zahlreichen Arbeiten über den prognostischen Wert der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit überstandem Myokardinfarkt, sind weit weniger Untersuchungen hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit bei Vorliegen anderer struktureller Herzerkrankungen vorhanden. Daten, die den prognostischen Nutzen der HRV belegen, existieren beispielsweise für Kollektive mit Herzinsuffizienz [117], linksventrikulärer Hypertrophie [73] und dilatativer Kardiomyopathie [25]. Mandawat et al. wiesen 1995 bei 154 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie nicht nur eine signifikant niedrigere HRV nach als bei nicht erkrankten Kontrollpersonen ( $p < 0,001$ ), sondern konnten auch zeigen, daß das Ausmaß der Erniedrigung eine direkt negative Korrelation zur pathologisch vergrößerten Masse des linken Ventrikels aufwies [73]. Weiterhin liegen Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne anamnestischen Myokardinfarkt vor [46, 99]. In großangelegten epidemiologischen Studien wurde außerdem die prognostische Wertigkeit der HRV bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen überprüft [5, 124]. So konnte in der Framingham-Studie 1996 bei 2501 Patienten gezeigt werden, daß ein Zusammenhang zwischen verminderten Meßwerten und Auftreten kardialer Ereignisse wie Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzversagen und kardialer Mortalität besteht



[124]. Die Rotterdam-Studie belegte 1993 an 6693 Patienten, daß die Inzidenz des plötzlichen Herztodes unabhängig vom Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung mit einer reduzierten HRV assoziiert ist [5]. Die Wertigkeit der Herzfrequenzvariabilität hinsichtlich einer Vorhersage von Ereignissen kann bislang in keinem der genannten Kollektive abschließend beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

#### **4.3.4. Einflußfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität**

Bei dem Vergleich der Resultate verschiedener Untersuchungen sind methodische Unterschiede, zahlreiche Einflußfaktoren und die häufig vorhandenen heterogenen Patientenkollektive zu beachten. Ein entscheidender Aspekt der vorliegenden Studie ist, daß es sich bei dem untersuchten Kollektiv um konsekutive Infarktpatienten handelt, die alle nach einheitlichen therapeutischen Richtlinien behandelt wurden. Daraus resultiert beispielsweise der hohe Anteil von mit Betablockern behandelten Patienten (s. Tab. 3). Als Einflußfaktoren, die bei einer Interpretation von Befunden der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bedacht werden müssen, seien hier nur beispielhaft Krankheiten mit Alterationen des autonomen Nervensystems (z. B. Diabetes mellitus [28, 92]), toxische Komponenten (z. B. Alkoholabusus [105], urämische Neuropathie [72]), eine interagierende Medikation (z. B. Betablocker [76, 95], Antiarrhythmika [38, 134], ACE-Hemmer [27]) oder unterschiedliche Ausprägungen weiterer kardialer Begleit- und Grunderkrankungen erwähnt. Strukturelle Veränderungen am Effektororgan Herz zählen dabei zu den eigentlichen Einflußgrößen, deren Erfassung die Grundlage klinischer und prognostischer Bewertung ist. Erhobene Daten in der frühen Phase nach dem Infarkt ereignis können dabei durchaus noch eine spätere Änderung durch den postinfarziellen Reparationsprozeß erfahren [12, 74, 90]. Typischerweise beginnen sich die in der akuten Infarktphase reduzierten HRV-Parameter im Verlauf von wenigen Wochen bis Monaten wieder den Ausgangswerten anzunähern, um ein Niveau zu erreichen, welches in der Regel, abhängig vom Ausmaß der pathomorphologischen Umbauten, deutlich unter dem von Herzgesunden liegt [11, 67]. Die frühe Messung, 1 - 2 Wochen nach dem Infarkt, muß deshalb von der späteren Messung, etwa 3 - 6 Monate nach dem Infarkt, unterschieden werden. Für beide Zeitansätze liegen Untersuchungen vor, die den Zusammenhang zur Prognose der Patienten belegen [11, 67]. In der vorliegenden Studie wurde die entsprechende Untersuchung beim gesamten Kollektiv in einem

Zeitfenster zwischen 5 bis 10 Tage nach dem Indexinfarkt durchgeführt. Die Identifikation weiterer Einflußfaktoren auf die HRV-Messung und die Festlegung eines definierten Untersuchungszeitpunktes zur Optimierung der Vergleichbarkeit verschiedener Studien muß Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

#### **4.3.5. Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse**

Eine wichtige Voraussetzung zur Nutzung der Herzfrequenzvariabilität als Risikomarker ist die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse unter stabilen Bedingungen. Trotz zahlreicher bekannter Einflußgrößen auf die HRV und den autonomen Tonus (siehe oben) konnte diese in verschiedenen Studien, sowohl bei Herzgesunden [54, 126] als auch bei Patienten mit überstandem Myokardinfarkt [50] und ventrikulären Arrhythmien [13], nachgewiesen werden. Insbesondere konnte gezeigt werden, daß intraindividuelle Abweichungen bestimmter HRV-Parameter bei wiederholter Messung besonders bei Herzgesunden auftreten, umgekehrt ist die Reproduzierbarkeit des Tests bei signifikant erniedrigten Werten am größten [57, 126]. Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen scheint daher geeignet, Alterationen der kardialen, sympathovagalen Balance aufgrund krankheitsspezifischer Veränderungen oder therapeutischer Interventionen wie Revaskularisierungen oder medikamentöser Behandlung zu erfassen [57] und Riskopatienten zu identifizieren.

#### **4.4. Die linksventrikuläre Funktion als Risikomarker**

Sowohl die Erfassung der klinischen Zeichen einer Linksherzinsuffizienz als Hinweis auf eine Dysfunktion der linken Herzkammer, als auch die leicht durchführbare Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sind langjährig etablierte Methoden zur Erstellung eines Risikoprofils bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen. Unter anderem bei Patienten mit überstandem Myokardinfarkt [10, 122], mit Herzinsuffizienz [19] und mit ischämischer und nichtischämischer Kardiomyopathie konnte in verschiedenen Untersuchungen eine Assoziation zur Gesamtmortalität und zur Inzidenz des plötzlichen Herztodes hergestellt werden [10, 31, 115, 131]. So führt eine Zunahme der myokardialen Insuffizienz zu einer neurohumoralen Stimulierung mit erhöhter Sympathikus- und deutlich reduzierter Vagusaktivität [26]. Folge ist ein erhöhtes Arrhythmierisiko.

#### 4.4.1. Prognostische Bedeutung der LVEF bei Patienten mit überstandem Myokardinfarkt

Die Bestimmung der linksventrikulären Auswurfleistung stellt nach wie vor die etablierteste und wichtigste Basisuntersuchung einer Risikostratifikation bei Postinfarktpatienten dar. In verschiedenen Untersuchungen konnte der signifikante Zusammenhang zwischen reduzierter Ejektionsfraktion und dem Mortalitätsrisiko belegt werden [10, 20, 31, 39, 64, 89, 122]. Eine LVEF  $\leq$  30 - 40% erwies sich dabei als stärkster Prädiktor innerhalb der ersten 1 - 2 Jahre [10, 122]. In der bereits erwähnten ATRAMI-Studie [64] gelang bei einem Postinfarkt Kollektiv von 1284 Patienten die hochsignifikante Vorhersage der kardialen Mortalität mittels einer LVEF  $\leq$  35% ( $p < 0,0001$ ). Das relative Risiko war dabei um das 7,3-fache erhöht gegenüber Patienten mit einer Auswurfleistung von  $> 50\%$ . Auch neuere Untersuchungen bei repräsentativen Kollektiven mit einem hohen Anteil therapeutisch revaskularisierter Patienten bestätigen die Beobachtungen der oben genannten Studien [7, 123].

In der vorliegenden Arbeit ließ sich die Auswurfleistung des linken Ventrikels univariat und multivariat als hochsignifikanter Vorhersageparameter der Gesamtmortalität, aber auch von malignen Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod, identifizieren. Dies bestätigt die Beobachtungen der obigen Untersuchungen und unterstreicht die Berechtigung dieses nichtinvasiven, leicht zu bestimmenden Parameters als Basismarker einer Risikostratifikation im vorliegenden Kollektiv. Dies gilt insbesondere hinsichtlich der Detektion von arrhythmiegefährdeten Patienten, die von einer ICD-Implantation profitieren könnten. Allerdings konnte unter anderem in der TRACE-Studie gezeigt werden, daß mit zunehmender Verschlechterung der linksventrikulären Leistung der Anteil des plötzlichen Herztodes an der Gesamtmortalität abnimmt [61]. Da bei Patienten mit einer Auswurfleistung von unter 15 - 20% in der überwiegenden Mehrzahl ein kardiales Pumpversagen als Todesursache vorliegt, sollte in solchen Fällen die linksventrikuläre Auswurfleistung nicht als Marker zur Identifikation eines erhöhten Arrhythmierisikos eingesetzt werden. Postinfarktpatienten mit erhaltener oder nur wenig beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion haben dagegen ein extrem niedriges arrhythmogenes Risiko. Klingenhöfer et al. widerlegten in diesem Zusammenhang bei einem Infarkt Kollektiv von 411 konsekutiven Patienten einen

zusätzlichen prognostischen Nutzen einer weiterführenden Stratifikation durch den Einsatz weiterer Risikomarker bei einer LVEF  $\geq 50\%$ . Aus Gründen der Zeit- und Kosteneffektivität schlugen sie deshalb das Konzept der stufenweise durchzuführenden Risikostratifikation vor, bei dem die Bestimmung der kontraktilen Funktion die Basisuntersuchung darstellt [59, 60].

#### **4.5. Kombination univariater Prädiktoren zur Vorhersage definierter Endpunkte**

Die Testeffizienz erreichte in der vorliegenden Studie für keinen der nichtinvasiven Risikomarker befriedigende Werte hinsichtlich einer klinischen Anwendung. Ein wichtiger Ansatz zur Bestimmung von Patienten mit erhöhtem Risiko kardialer Ereignisse liegt in der Kombination verschiedener Parameter. Dies gilt insbesondere für den plötzlichen Herztod, da durch dieses Vorgehen dessen multifaktorielle Pathogenese am ehesten berücksichtigt wird [81]. Der für den klinischen Einsatz wichtige positive prädiktive Wert konnte hierdurch in der vorliegenden Arbeit ebenso wie die Spezifität deutlich gesteigert werden (s. Tab. 14). Bedingt durch die zunehmende Testunschärfe bei der Kombination mehrerer Verfahren sinkt die Sensitivität jedoch erwartungsgemäß ab. Dies bedeutet klinisch einerseits, daß der Anteil der für ein Screening in Frage kommenden Patienten reduziert wird, andererseits ist innerhalb der ermittelten Patienten der Anteil derer, die tatsächlich ein Ereignis haben, deutlich größer. Diese beiden Effekte müssen gegeneinander abgewogen werden.

Eine zufriedenstellende Testeffizienz wurde bei der Kombination von HRV und LVEF erreicht. Der positive Vorhersagewert betrug dabei 42% für die Gesamtmortalität und noch 29% für arrhythmische Ereignisse, die Sensitivität lag bei 71% bzw. 70%. Die Werte für die Spezifität waren 91% (89%), die negativ prädiktive Genauigkeit betrug 97% (98%). Eine ähnlich gute Testeffizienz war bei der Dreifachkombination aller durchgeführten Untersuchungen zu beobachten, die Sensitivität sank dabei allerdings auf 21% bzw. 20%. Kombinationen eines Risikomarkers alleine mit dem T-Wellen Alternans-Test konnten den positiven Vorhersagewert gegenüber der Bewertung des TWA alleine zwar verbessern, reduzierten aber die ohnehin schon niedrige Sensitivität noch weiter.

#### 4.6. Schlußfolgerungen und klinische Implikationen

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes der prospektiv definierten Endpunkte Gesamtmortalität und arrhythmische Ereignisse überprüft. Einen klassischen Risikomarker wie die LVEF mit modernen Risikoparametern des autonomen Nervensystems (HRV) und der ventrikulären Repolarisation (TWA) zu kombinieren, schien dabei insbesondere aufgrund der multifaktoriellen Genese des untersuchten Endpunktes plötzlicher Herztod als sinnvoll [81]. Die hierbei ermittelten Resultate zeigten eine hochsignifikante Vorhersagegenauigkeit der Parameter SDNN und LVEF. Für den T-Wellen Alternans konnte lediglich ein statistischer Trend hinsichtlich einer höheren Inzidenz primärer Endpunkte bei Vorliegen eines positiven Testergebnisses nachgewiesen werden.

Basierend auf den Untersuchungsergebnissen der MADIT-Studie, in der erstmals der protektive Effekt einer ICD-Implantation hinsichtlich des arrhythmogenen Überlebens und der Gesamtmortalität bei einem definierten Postinfarkt Kollektiv nachgewiesen werden konnte [79], gilt es zukünftig zu überprüfen, ob durch die in der vorliegenden Arbeit ermittelten arrhythmogenen Prädiktoren SDNN und LVEF identifizierte Hochrisikopatienten ebenfalls von einer ICD-Implantation profitieren könnten. Diesem Studiendesign entspricht die multizentrisch angelegte DINAMIT-Studie (= Defibrillator In Acute Mycardial Infarction Trial), in die 1998 erstmals Patienten nach Myokardinfarkt eingeschlossen wurden. Diese werden randomisiert entweder konventionell behandelt oder einer ICD-Implantation zugeführt. Die Haupteinschlußkriterien sind eine reduzierte LVEF  $\leq 35\%$ , sowie eine SDNN  $\leq 70$  msec bzw. eine reduzierte mittlere Herzfrequenz. Die DINAMIT-Studie ist somit die konsequente Umsetzung der in dieser Untersuchung ermittelten Resultate und Schlußfolgerungen. Endpunkte der Studie sind die Gesamtmortalität und die arrhythmogene Sterblichkeit. Weiterhin werden die Lebensqualität und der gesundheitsökonomische Aspekt einer ICD-Implantation in Subanalysen überprüft. Aufgrund der weitreichenden Konsequenz für die Auswahl von Risikostratifikatoren und der zukünftigen primärpräventiven Therapie von Patienten mit überstandem Myokardinfarkt, sind die Ergebnisse der DINAMIT-Studie von großem Stellenwert.

## 5. Zusammenfassung

Die Risikostratifikation von Patienten nach überstandem Myokardinfarkt stellt nach wie vor eine Herausforderung an Klinik und Forschung dar. Aufgrund des hohen Anteils von fast der Hälfte aller Todesfälle innerhalb des ersten Jahres, muß das vorrangige Ziel die frühzeitige und sichere Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko des plötzlichen arrhythmogenen Herztodes sein. Zu diesem Zweck wurde in der vorliegenden Studie bei 191 konsekutiven Patienten der T-Wellen Alternans, die Herzfrequenzvariabilität und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Die Ergebnisse wurden sowohl uni-, als auch multivariat und mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit dem prospektiven Auftreten des primären Endpunktes Gesamtmortalität und der Inzidenz arrhythmischer Ereignisse bzw. des plötzlichen Herztodes als sekundäre Endpunkte verglichen. Die Nachbeobachtungsdauer betrug  $515 \pm 314$  Tage. Dabei zeichnet sich die vorliegende Untersuchung im Gegensatz zu anderen Postinfarktstudien dadurch aus, daß mit einem hohen Anteil von fast 90% antiadrenerg behandelter Patienten ein nach aktuellen klinischen Richtlinien therapiertes Patientenkollektiv vorliegt.

Die Resultate der Untersuchung zeigten hochsignifikante Prädiktionswerte für die Parameter SDNN und LVEF hinsichtlich Gesamtmortalität und plötzlicher Herztod. Diese Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse bereits veröffentlichter Studien, belegen allerdings erstmals die Bedeutung der HRV als Marker des autonomen Nervensystems bezüglich der Vorhersage auch *arrhythmogener* Ereignisse. Der T-Wellen Alternans erreichte in der vorliegenden Arbeit nicht das Signifikanzniveau. Eine abschließende Bewertung dieser noch neuen Methode hinsichtlich des Nutzens als Risikomarker bei Postinfarktpatienten ist aufgrund der bislang kaum vorhandenen Untersuchungen bei diesem Kollektiv allerdings noch nicht möglich .

Eine hochsignifikante Vorhersage von Ereignissen, bei gleichzeitig zufriedenstellender Testeffizienz, konnte durch eine Testkombination der univariaten Prädiktoren SDNN und LVEF erzielt werden. So war eine Vorhersage primärer Endpunkte mit einer Sensitivität von 71% und einem positiven Vorhersagewert von 42% möglich ( $p < 0,0000003$ ), die Spezifität lag bei 91% und der negative Vorhersagewert bei 97%. Bei der Prädiktion eines sekundären Endpunktes betrug

die Sensitivität 70% und der positive Vorhersagewert 29%, die Spezifität 89% und der negative Vorhersagewert 98% ( $p < 0,00004$ ). Die Wahrscheinlichkeit den Nachbeobachtungszeitraum zu überleben, ohne einen primären oder sekundären Endpunkt zu erreichen, war ebenfalls signifikant höher bei den Patienten, bei denen die Ergebnisse beider Tests negativ waren (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Als Schlußfolgerung der aus der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Resultate empfiehlt sich die zukünftige Risikostratifikation bei Postinfarktpatienten mittels der Größen SDNN und LVEF. Die Untersuchungen sollten dabei zum Entlassungszeitpunkt nach der Einleitung einer optimalen medikamentösen Therapie erfolgen. Den prophylaktischen Nutzen einer ICD-Implantation im Sinne einer Primärprävention des plötzlichen Herztodes bei den auf diese Weise identifizierten Patienten gilt es zukünftig in prospektiven, großangelegten Studien zu überprüfen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] **Adachi** K, Ohnishi Y, Shima T, et al. Determinants of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 374- 80
- [2] **Adam** DR, Smith JM, Akselrod S, Nyberg S, Powell AO, Cohen RJ. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J Electrocard* 1984;17: 209-218
- [3] **Akselrod** S, Gordon D, Hubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222
- [4] **Albrecht** P, Arnold J, Krishnamachari S, Cohen RJ. Exercise Recordings for the Detection of T Wave Alternans. Promises and Pitfalls. *J Electrocard* 1996;29: 46-51
- [5] **Algra** A, Tijssen J, Roelandt J, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk of sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-185
- [6] Alternans Processing in the CH 2000  
In: Cambridge Heart: The Physician's Guide to T-Wave Alternans Processing with the CH 2000.  
Revision D.1, Cambridge Heart, 1997
- [7] **Andresen** D, Steinbeck G, Brüggemann T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 131-138
- [8] **Antman** Elliot M., Braunwald Eugene  
Acute Myocardial Infarction  
In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine.  
14<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., 1998
- [9] **Bayes de Luna** A., Guindo J, Vinolas X, Bayes Genis A, Sobral J. Sudden cardiac death  
In: Moss AJ, Stern S, Hrsg.: Noninvasive electrocardiology  
W.B. Saunders, London, 1996, S. 73-91
- [10] **Bigger** JT Jr, Fleiss JL, Kleiger RE, Miller JP, Rolnitzky LM, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the two years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258
- [11] **Bigger** JT Jr., Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinmann RC, Miller JP and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-215



- [12] **Bigger** JT Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-1649
- [13] **Bigger** JT, Fleiss JL, Rolnitzsky LM, et al. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69: 718-723
- [14] **Bloomfield** DM: Interpretation of T-wave alternans using the CH2000. 1998
- [15] **Casella** G, Pavesi PC, Sangiorgio P, Rubboli A, Brachetti D. Exercise induced ventricular arrhythmias in patients with healed myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 40: 654-658
- [16] **Chapman** CB, Baker O, Reynolds J, Boute FJ. Use of biplane Cinefluorographie for measurement of ventricular volume. *Circulation* 1958; 18: 1105-1116
- [17] **Chinushi** M, Restivo M, Caref EB, El-Sherif N. Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T Alternans in the long QT Syndrome. *Circ Res* 1998; 83: 614-28
- [18] **Coch** M., Weber S, Buck L, Waldecker B. Assessment of T-wave Alternation using Atropine. *Circulation* 1998; Vol. 98, No. 17 (Suppl I): I 442
- [19] **Cohn** JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl. VI): VI 5-VI 16
- [20] **Copie** X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270-276
- [21] **Cripps** TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65(1): 14-19
- [22] **Esperer** HD. Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 1992; 3: 1-16
- [23] **Estes** MNA, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif N, Venditti FJ, Rosenbaum DS, Albrecht P, Wang PJ, Cohen RJ. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1314-1318

- [24] **Farrell** TG, Bashir Y, Cripps T et al. 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: 687-697
- [25] **Fauchier** L, Babuty D, Cosnay P, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1009-14
- [26] **Ferguson** DW, Oren RM. Reflex control in human heart failure. In: Hainsworth R, Mark AL. Cardiovascular reflex control in health and disease. W.B. Saunders, London, 1993: pp. 314-370
- [27] **Flapan** AD, Nolan J, Neilson JMM, et al. Effect of captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 532-535
- [28] **Freeman** R, Saul JP, Roberts MS, et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-190
- [29] **Goldberg** RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age related trends in short- and long term survival after myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol* 1998; 82(11): 1311-7
- [30] **Gold** MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(7): 2247-53
- [31] **Greenberg** H, McMaster P, Dwyer EM Jr, and the Multicenter Postinfarction Research Group. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 867-874
- [32] **Greene** HL, Richardson DW, Barker AH, et al. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic. *Am J Cardiol* 1989; 63(1):1-6
- [33] **Groenefeld** G, Klingenheben T, Li YG, et al. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt level T-wave alternans in patients at risk for ventricular tachyarrhythmias and sudden death: results of a prospective, randomised double-blind study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (4 Pt 2): North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE), 22nd annual meeting, Publishing ID 644
- [34] **Hering** HE. Das Wesen des Herzalternans. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1908; 55: 1417
- [35] **Hering** HE. Experimentelle Studien an Säugetierherzen über das Elektrokardiogramm. *Zeitschrift für ges exper Med* 1909; 7: 363

- [36] **Hiejima** K, Sano T. Electrical Alternans of TU wave in Romano Ward Syndrome. *Br Heart J* 1976; 38(7): 767-70
- [37] **Higgins** M, Thom T. Trends in CHD in the United States. *Int J Epidemiol* 1989; 18 (3 Suppl 1): 58-66
- [38] **Hohnloser** SH, Klingenheben T, Zabel M, Just H. Effect of sotalol on heart rate variability by Holter monitoring in patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 72: 67A-71A
- [39] **Hohnloser** SH, Franck P, Klingenheben T, Zabel M, Just H. Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation* 1994; Vol 90, No. 4: 1747-1756
- [40] **Hohnloser** SH, Klingenheben T. Stratifizierung der vom plötzlichen Herztod bedrohten Patienten unter besonderer Berücksichtigung des autonomen Nervensystems. *Z Kardiol* 1996; 85 (Suppl 6): 35-43
- [41] **Hohnloser** SH, Klingenheben T, Zabel M, Yigang L, Albrecht P, Cohen RJ. Heart Rate Threshold is important for detecting T Wave Alternans. *Pace* 1996; 19: II-588
- [42] **Hohnloser** SH, Klingenheben T, Zabel M, Yigang L, Albrecht P, Cohen RJ. T Wave Alternans during rest and exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; Vol.8: 987-993
- [43] **Hohnloser** SH, Klingenheben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T-wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients. Prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1258-68
- [44] **Holmberg** S, Chamberlain DA. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation  
In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA, Hrsg.: Diseases of the heart  
W.B. Saunders, London, 1996, S. 1459-1481
- [45] **Hon** E, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-826
- [46] **Huikuri** HV, Linnaluoto MK, Seppänen T, et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610-615
- [47] Interpreting the Alternans Report  
In: Cambridge Heart: The Physician's Guide to T-Wave Alternans Processing with the CH 2000.  
Revision D.1, Cambridge Heart, 1997

- [48] **ISIS-1 Collaborative Group.** Randomised trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 57-66
- [49] **Kalter** HH, Schwartz ML. Electrical Alternans. *NY State J Med* 1948; 1: 1164-1166
- [50] **Kautzner** J. Reproducibility of heart rate variability measurement. In: Malik M, Camm AJ (eds.): *Heart Rate Variability* Armonk, NY, Futura Publishing, Co., Inc., 1995, pp. 165-171
- [51] **Kavesh** NG, Shorofsky SR, Sarang SE, Gold MR. Effect of heart rate on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(7): 703-8
- [52] **Kirk** MK, Cooklin M, Shorofsky SR, Gold MR. Beta adrenergic blockade decreases T-wave alternans. *JACC* 1999; 33 Suppl A: 1024-184
- [53] **Kleiger** RE, Miller P, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter PostInfarction Research Group. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262
- [54] **Kleiger** RE, Bigger JT, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68: 626-630
- [55] **Kleiger** RE, Miller JP, Krone RJ, Bigger LW, et al. The independence of cycle length variability and exercise testing in predicting mortality of patients surviving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 65: 408-411
- [56] **Kleinfeld** MJ, Rozanski JJ. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977; 55: 574-577
- [57] **Klingenheben** T, Zabel M, Just H, Hohnloser SH. Reproduzierbarkeit von Herzfrequenzvariabilitäts-Messungen in wiederholten 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen. *Z Kardiol* 1993; 82: 302-308
- [58] **Klingenheben** T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *The Lancet* 2000; 356: 651-652
- [59] **Klingenheben** T, Mauß O, Friedmann R, Hohnloser SH. Ist die Arrhythmie-Risikostratifikation bei Postinfarkt-Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion sinnvoll und kosteneffektiv? Ergebnisse einer prospektiven Langzeitverlaufs-Studie. *Z Kardiol* 2001; 90 (Suppl 2): P517
- [60] **Klingenheben** T. Nichtinvasive Risikostratifikation. *Z Kardiol* 2001; 90 (Suppl 2): H407

- [61] **Kober L**, Torp-Pedersen 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 & Clinical Electrophysiology* 1997; 20(10 Pt 2): 2553-9
- [62] **Konta T**, Ikeda K, Yamaki M, et al. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 2185-2189
- [63] **La Rovere M**, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Camm AJ, Hohnloser SH, Nohara R, Schwartz PJ on behalf of the ATRAMI investigators. Prognostic value of depressed baroreflex sensitivity. The ATRAMI Study. *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-676
- [64] **La Rovere MT**, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ on behalf of the ATRAMI investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351(9101): 478-84
- [65] **Laurita KR**, Singal A, Pastore JM, Rosenbaum DS. Spatial heterogeneity of calcium transients may explain action potential dispersion during T-wave alternans. *Circulation* 1998; 98: 970
- [66] **Lewis T**. Notes upon alternation of the heart. *Quart J Med* 1910; 4: 141
- [67] **Lombardi F**, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 1521-1529
- [68] **Lombardi F**, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 208-216
- [69] **Lucchesi BR**, Chi L, Friedrichs GS, Black SC. Antiarrhythmic versus antifibrillatory actions: Inference from experimental studies. *Am J Cardiol* 1993; 72: 25F-44F
- [70] **Luczak H**, Lauring W. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 85-97
- [71] **Mac Murdy KS**, Kirk MM, Cooklin M, Shorofsky SR, Gold MR. The effect of selective autonomic blockade on T wave alternans. *Circ* 1999; 100 (Suppl.1): 2683
- [72] **Malik S**, Winney R, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986; 43: 1919-195
- [73] **Mandawat MK**, Wallbridge DR, Pringle SD, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 73: 139-144

- [74] **Mazzuero G**, Lanfranchi P, Colombo R, et al. Long-term adaption of 24h-heart rate variability after myocardial infarction. The EAMI Study Group. Exercise training in anterior myocardial infarction. *Chest* 1992; 101: 304S-308S
- [75] **Meinertz T**, Zehender M. Risikostratifikation bei koronarer Herzkrankheit: Ventrikuläre Arrhythmien, myokardiale Ischämie und plötzlicher Herztod. *Z Kardiologie* 1998; 87 (Suppl 2): 106-115
- [76] **Molgaard H**, Mickley H, Pless P, et al. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1357-1359
- [77] **Momiyama Y**, Hartikainen J, Nagayoshi H, et al. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Japanese Circulation J* 1997; 61(8): 650-6
- [78] **Moser M**, Lehofer M, Sedminek A, et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation* 1994; 90: 1078-1082
- [79] **Moss AJ**, Hall JW, Cannom DS, Daubert JP, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
- [80] **Murda'h MA**, McKenna WJ, Camm AJ. Repolarization alternans: techniques, mechanisms, and cardiac vulnerability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(10 Pt 2): 2641-57
- [81] **Myerburg RJ**, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1512-1516
- [82] **Myerburg RJ**, Kessler K, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 (suppl): I1-I10
- [83] **Myerburg RJ**, Kessler K, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann Int Med* 1993; 119: 1187-1197
- [84] **Myerburg RJ**, Castellanos A  
Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death  
In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., 1998
- [85] **Navarro-Lopez F**, Cinca J, Sanz G, Periz A, Magrina J, Betriu A. Isolated T wave alternans. *Am Heart J* 1978; 95(3): 369-74

- [86] **Nearing** BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave. *Science* 1991; 252 (5004): 437-40
- [87] **Nearing** BD, Oesterle SN, Verrier RL. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T-wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994; 28(9): 1440-9
- [88] **Nearing** BD, Hutter JJ, Verrier RL. Potent antifibrillatory effect of combined blockade of calcium channels and 5-HT<sub>2</sub> receptors with nexopamil during myocardial ischaemia and reperfusion in dogs: comparison to diltiazem. *J Cardiovasc Pharm* 1996; 27(6): 777-81
- [89] **Odemuyiwa** O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68(5): 434-439
- [90] **Osterhues** HH, Kochs M, Hombach V. Time dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *Am Heart J* 1998; 135: 755-761
- [91] **Pagani** M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1986; Suppl 2 : S383-S385
- [92] **Pagani** M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv System* 1988; 23: 143-153
- [93] **Pastore** JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1385-94
- [94] **Pommeranz** M, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Circ Res* 1985; 59: 178-193
- [95] **Pousset** F, Copie X, Lechat P, et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77: 612-617
- [96] **Qu** Z, Garfinkel A, Chen PS, Weiss JN. Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. *Circulation* 2000; 102: 1664-1670
- [97] **Raeder** EA, Rosenbaum DS, Bhasin R, Cohen RJ. Alternating morphology of the QRST complex preceding sudden death. *N Engl J Med* 1992; 326(4): 271-272

- [98] **Reddy** CVR, Kiok JP, Khan RG, El-Sherif N. Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia. *Am J Cardiol* 1984; 53: 390-391
- [99] **Rich** MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988; 62: 714-717
- [100] **Ritvo** BS, Magnano AR, Bloomfield DM. Comparison of exercise and pharmacological methods of measuring T-Wave Alternans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (4 Pt 2): North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE), 21st annual meeting.
- [101] **Ritzenberg** AL, Adam DR, Cohen RJ. Period multiplying-evidence for nonlinear behaviour of the canine heart. *Nature* 1984; 307: 159-161
- [102] **Rosenbaum** DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-241
- [103] **Rosenbaum** DS, Fang X, Mackall JA. How to detect ECG T-Wave Alternans in Patients at risk for sudden cardiac death. *J Am Coll Cardio* 1995; Special Issue: 1027-40
- [104] **Rosenbaum** DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden cardiac death from T-Wave Alternans of the the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; Vol 7: 1095-1111
- [105] **Rossinen** J, Viitasalo M, Partanen J, et al. Effects of acute alcohol ingestion on heart rate variability in patients with documented coronary artery disease and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 487-491
- [106] **Rostock** KJ. *Der plötzliche Herztod: Risikostratifizierung und Prophylaxe.* London: Chapman and Hall, 1995
- [107] **Rozanski** JJ, Kleinfeld M. Alternans of the ST segment and T wave. A sign of electrical instability in Prinzmetal's angina. *Pace* 1982; 5(3): 359-365
- [108] **Salerno** JA, Previtali M, Panciroli C et al. Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in man. The role and significance of R-ST-T alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986; 7 Suppl A: 63-75
- [109] **Sayers** B. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32



- [110] **Schneider** RA, Costiloe JP. Relationship of sinus arrhythmia to age and its prognostic significance in ischaemic heart disease. *Clin Res* 1965; 13: 219
- [111] **Schwartz** P, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and the long QT-syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45-50
- [112] **Shimoni** Z, Flatau E, Schiller D, Barzilay E, Kohn D. Electrical Alternans of giant U waves with multiple electrolyte deficits. *Am J Cardiol* 1984; 54: 920-921
- [113] **Shimuzu** W, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-Wave alternans in the long QT-syndrome. *Circulation* 1999; 99:1499-1507
- [114] **Smith** JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988; 77: 110-121
- [115] **Stevenson** WG, Stevenson LW, Middlekauf HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-2961
- [116] **Sutton** PM, Taggart P, Lab M, et al. Alternans of epicardial repolarization as a localized phenomenon in man. *Eur Heart J* 1991; 12(1): 70-78
- [117] **Szydlo** K, Trusz-Gluza M, Filipecki A, et al. Heart rate variability: Its association with hemodynamic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease. *Pace* 1996; 19(2): 1877-1881
- [118] **Takanori** I, Takao S, Mitsuaki T, et al. 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: 722-30
- [119] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 151-181
- [120] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 932-936
- [121] The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Europ Heart J* 1985; 6: 199-226
- [122] The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 309: 331-336

- [123] **Touboul P**, Andre-Fouet X, Leizorovicz A, et al. Risk stratification after myocardial infarction. A reappraisal in the era of thrombolysis. *Eur Heart J* 1997; 18: 99-107
- [124] **Tsuji H**, Larson MG, Venditti FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-2855
- [125] **Turitto G**, El-Sherif N. Alternans of the ST segment in variant angina. Incidence, time course and relation to ventricular arrhythmias during ambulatory electrocardiographic recording. *Chest* 1988; 93(3): 587-91
- [126] **Van Hoogenhuyze DK**, Weinstein N, Martin GJ, et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1668-1676
- [127] **Verrier RL**, Nearing BD. Electrophysiological basis for T-wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5(5): 445-61
- [128] **Verrier RL**, Nearing BD, Mac Callum G, Stone PH. T-wave alternans during ambulatory ischemia in patients with stable coronary disease. *Ann Noninvas Electrocard* 1996; 1(2 Pt. 1): 113-120
- [129] **Waldo AL**, Camm AJ, de Ruyter H, Friedmann PL et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction, The SWORD (Survival With Oral D-Sotalol) Investigators. *Lancet* 1996; 348: 7-12
- [130] **Willich SN**, Löwel H, Mey W, Trautner C. Regionale Unterschiede der Herz-Kreislauf Mortalität in Deutschland. *Dt Ärzteblatt* 1999; 96: A483-A488
- [131] **Wilson JR**, Schwartz J, Sutton M, Ferraro N, Horowitz LW, Reichek N, et al. Prognosis in severe heart failure: Relationship to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 403-410
- [132] **Wolf MM**, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53
- [133] **Zabel M**, Mauss O, Lim K, Franz MR, Hohnloser SH. Microvolt and macrovolt alternans of action potentials and the T wave in an isolated rabbit heart model. *Circulation* 1998; 98: 47
- [134] **Zuanetti G**, Latini R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ, the Anti-arrhythmic Drug Evaluation Group. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 604-612

- [135] **Zuanetti** G, Neilson JMM, Latini R, et al., on behalf of the GISSI-2 Investigators. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996; 94: 432-436

## 7. Abkürzungsverzeichnis

|      |   |
|------|---|
| Abb. | Abbildung                                   |
| ACE  | Angiotensin Converting Enzyme               |
| ACVB | Aortokoronarer Venen-Bypass                 |
| Ca   | Calcium                                     |
| CK   | Creatininphosphokinase                      |
| EDV  | Enddiastolisches Volumen                    |
| EF   | Ejektionsfraktion                           |
| ESV  | endsystolisches Volumen                     |
| EKG  | Elektrokardiogramm                          |
| FFT  | Fast Fourier Transformation                 |
| HF   | Herzfrequenz                                |
| HRV  | Heart Rate Variability                      |
| Hz   | Hertz (Frequenzmaß)                         |
| HWI  | Hinterwandinfarkt                           |
| ICD  | implantierter Kardiodefibrillator           |
| Kap. | Kapitel                                     |
| Kg   | Kilogramm                                   |
| KHK  | koronare Herzerkrankung                     |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion         |
| min  | Minuten                                     |
| mm   | Millimeter                                  |
| msec | Millisekunden                               |
| NS   | nicht signifikant                           |
| PTCA | perkutane transluminale Koronarangioplastie |
| s.   | siehe                                       |

---

|      |  |
|------|--|
| SDNN | Standardabweichung aller NN-Intervalle |
| sec  | Sekunden                               |
| Tab. | Tabelle                                |
| TWA  | T-Wellen Alternans                     |
| vs.  | versus                                 |
| VWI  | Vorderwandinfarkt                      |

# Danksagung

Ich danke

- Herrn Prof. Dr. med. S. H. Hohnloser für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung während der Erstellung der vorliegenden Arbeit.
- Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Klingenheben und Herrn Dr. med. M. Zabel für die vorbildliche Unterstützung und Anleitung beim Durchführen der Untersuchungen und ihre zahlreichen Anregungen und sachlichen Hinweise.
- Herrn Dr. rer. med. Oliver Mauß für seine tatkräftige Hilfe bei der statistischen Analyse und Bewertung der Ergebnisse.
- allen Pflegekräften und Mitarbeitern der kardiologischen Stationen und Funktionsabteilungen für die kollegiale Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Betreuung der Patienten.
- ganz besonders meinen Eltern und meiner Freundin Simone für kritisches Korrekturlesen, viel Geduld und manchen wertvollen Hinweis.

# Thorsten Göbel

## Persönliche Daten:

**Geburtsdatum:** 31.12.1971  
**Geburtsort:** Gelnhausen  
**Anschrift:** Kalkbergstraße 16, 63579 Freigericht  
**Telefonnummer:** 0 60 55 / 84 09 50  
**e-Mail:** thorsten\_goebel@hotmail.com  
**Familienstand :** ledig

## Schulbildung:

1978 – 1982 Grundschole Altenmittlau  
1982 – 1991 Gymnasialer Zweig der Gesamtschole Freigericht  
(jetzt Kopernikusschole, Europaschole Hessen)  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## Berufsausbildung:

1991 – 1994 Ausbildung als Krankenpflerer im  
Kreiskrankenhaus Gelnhausen

## Hochschulstudium:

10/1994 – 05/2001 Student der Johann Wolfgang Goethe Universität,  
Frankfurt am Main: Studiengang Humanmedizin  
09/1996 Physikum  
03/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
(Note: Gut)  
03/2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
(Note: Gut)  
05/2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
(Note: Sehr Gut, Gesamtnote der Ärztlichen  
Prüfung: 1,66)

## Praktisches Jahr:

04/2000 – 03/2001 Städtische Kliniken Frankfurt–Höchst,  
Wahlfach Anästhesie  
10/2000 – 12/2000 Tertiälhälfte Anästhesie, Department of Anaesthesiology,  
Austin and Repatriation Centre, Melbourne, Australien

### **Ärztliche Tätigkeiten:**

seit 06/2001

Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main: Anstellung als Arzt im Praktikum, Abteilung für Kardiologie und Nephrologie

### **Famulaturen:**

02/1997

Medizinische Klinik des Kreiskrankenhauses Gelnhausen

09/1997

Radiologische und Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis, Dres Halbsguth et al., Frankfurt am Main

07/1998

Allgemeinchirurgie, Department of General Surgery, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien

08/1998

Anästhesie, Department of Anaesthesiology, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien

09/1998

Kardiologie, Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien

02/1999

Herz–Thorax–Gefäßchirurgie, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

11/1999

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Gelnhausen

### **Wissenschaftliche Arbeiten:**

Klingenheben T, Zabel M, Göbel T, Ljubas S, Hohnloser SH. Nichtinvasive Bestimmung des T-Wellen Alternans zur Prädiktion eines Arrhythmieereignisses bei Patienten mit implantierten Kardiovertern / Defibrillatoren. Z Kardiol 1998; 87: Suppl 1, V554

Klingenheben T, Credner S, Mauß O, Göbel T, Hohnloser SH. Effekt der Herzfrequenz auf das Auftreten von Mikrovolt T-Wellen Alternans bei Patienten mit Risiko des plötzlichen Herztodes. Z Kardiol 1999; 88: Suppl 1, V1110



## Berufliche Nebentätigkeiten während des Studiums:

### Main-Kinzig-Kliniken, Kreiskrankenhaus Gelnhausen:

- 10/1994 – 07/1996 Tätigkeit als Krankenpfleger, internistische Intensivstation mit einer vertraglich festgelegten Mindestarbeitszeit zwischen 50 und 70 Stunden pro Monat
- 10/1994 – 04/2001 Nachtbereitschaften als Krankenpfleger, internistische Liegendaufnahme und chirurgische Ambulanz
- 08/1996 – 04/2001 Aushilfstätigkeit als Krankenpfleger, internistische und anästhesiologische Intensivstationen

### Notärzte und Flugärzte, Frankfurt am Main:

- 10/1995 – 05/1996 Patientenflugbegleitung bei Krankentransportflügen

### Herzzentrum Frankfurt am Main:

- 10/1996 – 06/1997 Tätigkeit als Krankenpfleger, kardiologische und kardiochirurgische Intensivstation mit einer vertraglich festgelegten Mindestarbeitszeit von 80 Stunden pro Monat
- 07/1997 – 04/2001 Aushilfstätigkeit als Krankenpfleger, kardiologische und kardiochirurgische Intensivstation

Frankfurt, 26.10.2001

Thorsten Göbel

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

*Prognostischer Aussagewert des T-Wellen Alternans bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt – Vergleich mit Risikostratifkatoren des autonomen Nervensystems*

in der Medizinischen Klinik IV, Schwerpunkt Kardiologie / Nephrologie, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. S. H. Hohnloser mit Unterstützung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Klingenheben und Dr. med. M. Zabel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde bislang nicht veröffentlicht.

Frankfurt, 26.10.2001

Thorsten Göbel