

AUS DEM ZENTRUM DER INNEREN MEDIZIN
DES KLINIKUMS DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-
UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN
MEDIZINISCHE KLINIK IV
DIREKTOR PROF. DR. A. ZEIHNER

**REPRODUZIERBARKEIT
DES NICHT INVASIV BESTIMMTEN T-WELLEN-ALTERNANS
BEI PATIENTEN NACH AKUTEM MYOKARDINFARKT
ERGEBNISSE EINER PROSPEKTIVEN STUDIE**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHES MEDIZIN
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN

VORGELEGT VON
MARZIA BONSIGNORE
AUS ROM/ ITALIEN

FRANKFURT AM MAIN, 2002

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund.....	1
1.2	Der T-Wellen-Alternans	3
1.3	Die Arbeitshypothese.....	4
2	Methodik.....	5
2.1	Aufbau und Ziel der Studie	5
2.2	Patientenkollektiv	6
2.2.1	Einschlusskriterien	6
2.2.2	Ausschlusskriterien	6
2.3	Studienprotokoll	7
2.3.1	Erstuntersuchung.....	7
2.3.2	Nachbeobachtung.....	7
2.4	Die Datenerfassung	7
2.4.1	Das Belastungsschema	7
2.4.2	EKG-Aufzeichnung	9
2.4.3	Die Messung des T-Wellen-Alternans	9
2.4.4	Bewertung des T-Wellen-Alternans	12
2.4.5	Störgrößen.....	13
2.5	Statistik.....	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Übersicht	16
3.2	Erster Teil: Die Verteilung der Ergebnisse.....	17
3.3	Zweiter Teil: Demographische und klinischen Daten.....	18
3.4	Dritter Teil: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.....	19
3.4.1	Erstuntersuchung versus 1-Jahr-Follow-Up.....	19
3.4.2	Erstuntersuchung versus 6-Wochen-Follow-Up	22
3.4.3	6-Wochen-Follow-Up versus 1-Jahres-Follow-Up	23
3.4.4	Übersicht über die verschiedenen Reproduzierbarkeiten.....	24

4	Diskussion	25
4.1	Hintergrund des TWA	25
4.1.1	Historische Entwicklung	25
4.1.2	Pathophysiologie	26
4.1.3	Die Testeffizienz des TWA.....	29
4.1.4	Der Alternans im Vergleich zu anderen Parameter der Risikostratifizierung.....	31
4.2	Die Ergebnisse dieser Untersuchung	32
4.2.1	Die Verteilung der Testergebnisse.....	32
4.2.2	Die Unabhängigkeit des Testergebnisses von Patientencharakteristika	34
4.2.3	Die Reproduzierbarkeit des TWA	36
4.3	Studienbegrenzende Faktoren	38
5	Zusammenfassung	39
6	Literaturverzeichnis	40
7	Lebenslauf.....	48
8	Danksagung	49

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für 50 % aller Todesfälle in der Bundesrepublik Deutschland und anderen westlichen Industrienationen verantwortlich [87]. Etwa 100 000 Menschen erleiden jedes Jahr allein in Deutschland einen plötzlichen Herztod. Insgesamt liegt die Letalität aller akuten kardialen Ereignisse bei 50 % [87]; die meisten Todesfälle ereignen sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignis, ohne das ein Krankenhaus lebend erreicht wird [50]. Bei den Patienten, die das Krankenhaus lebend erreichen, ist die Mortalität heute mit ca. 5% im ersten Jahr relativ niedrig; jedoch sind 50% dieser Todesfälle im ersten Jahr auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen.

Wie kommt es zum plötzlichen Herztod?

Die Mehrzahl der Fälle wird durch tachykarde Rhythmusstörungen hervorgerufen [61, 62]. Meistens handelt es sich um ein Zusammenspiel verschiedener arrhythmogener Faktoren. Wie in vielen Experimenten erwiesen, kann eine akute Myokardischämie per se schon Kammerflimmern auslösen [58-60]. Infarktnarben bilden Hürden, die eine Dispersion der Erregungsausbreitung bewirken [65]. Ein weiterer modulierender Faktor ist ein erhöhter sympathischer autonomer Tonus [27]. Zunehmend werden auch therapeutisch eingesetzte Antiarrhythmika verantwortlich gemacht [52].

Die beschriebene Konstellation findet sich vor allem bei der koronaren Herzkrankheit. Interessanterweise zeigte eine Untersuchung zur zeitlichen Entwicklung des Arrhythmierisikos nach kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt), dass nach 24 Monaten die Überlebenskurve der Patienten der Normalbevölkerung entspricht [57]. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei der oben beschriebenen arrhythmogenen Konstellation um eine zeitlich begrenzte, transitorische Veränderung handeln muss.

Obwohl die Mehrzahl der Fälle von plötzlichem Herztod sich, wie beschrieben, bei Patienten mit bekannten kardialen Risikofaktoren ereignet, werden die wenigsten

vorher durch schwerwiegende arrhythmische Ereignisse wie Herzstillstand oder Kammerflimmern auffällig und dadurch einer prophylaktischen Therapie zugeführt [57]. Um mehr betroffene Patienten rechtzeitig einer Prävention zuführen zu können, muss ein Verfahren entwickelt werden, das diejenigen, die ein erhöhtes Arrhythmierisiko mit sich tragen, effizient identifiziert. Dafür stehen zum einen geläufige Untersuchungen wie das normale EKG, das Langzeit-EKG, das Belastungs-EKG und die Bestimmung der LVEF zur Verfügung. Neuere Verfahren dienen der Analyse des autonomen Nervensystems, wie die Messung der Baroreflexsensibilität und der Herzfrequenzvariabilität und der Erfassung von ventrikulären Repolarisationsstörungen, wie die Messung der Spätpotentiale, des QT-Intervalls und des T-Wellen Alternans.

Die Vorhersagekraft dieser neueren Untersuchungsmethoden in Bezug auf das Auftreten maligner arrhythmischer Komplikationen ist in Studien belegt worden [10, 25, 27, 40, 49, 66], oder wird derzeit untersucht. Sie erfassen jeweils unterschiedliche Aspekte im pathophysiologischen Entstehungsmechanismus von Rhythmusstörungen und ergänzen sich dadurch; außerdem zeichnen sie sich dadurch aus, dass sie nicht-invasiv sind, kostengünstig durchführbar und ein breites Patientenspektrum erfassen. Damit eignen sich diese Methoden optimal als Screening-Untersuchung.

Ebenfalls wird noch die Frage diskutiert und in verschiedenen Studien untersucht, was die optimale prophylaktische Therapie für die Patienten darstellt, die nach den oben erwähnten Kriterien als in hohem Maße gefährdet einzustufen sind. Ein Ansatz ist neben der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie die prophylaktische Implantation eines automatischen Kardiodefibrillators [87].

Ziel aller dieser Überlegungen ist es letztendlich, durch eine optimale Risikostratifizierung und einer darauf abgestimmten prophylaktischen Therapie die durch akuten Herztod bedingte Letalität von Patienten mit bekannten kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen zu senken.

1.2 Der T-Wellen-Alternans

Ein vielversprechendes Verfahren zur frühzeitigen Erkennung gefährdeter Patienten stellt die Erfassung alternierender Repolarisationsveränderungen im Sinne eines elektrischen T-Wellen-Alternans (TWA) dar. Der T-Wellen-Alternans ist eine EKG-Abnormität, bei der die T-Welle von Schlag zu Schlag Amplitudenschwankungen aufweist und bei der maximalen Ausprägung ihre Polarität alternierend ändert. Man kann den TWA auch als eine sinusförmige Oszillation mit einer Periode von zwei Herzaktionen auffassen.

Der TWA stellt eine Störung der Repolarisation dar und ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien assoziiert worden [14, 51, 73, 80]. Außer von den genannten pathologischen Faktoren ist das Auftreten des TWA von Herzfrequenz [9, 33, 42, 84-86] und sympathischer Aktivierung abhängig [86].

Beschrieben wurde der Alternans erstmals von Hering 1908 [22, 23] und Mines 1913 [53]. Das Vorkommen eines TWA, den man mit bloßem Auge auf einem EKG erkennen kann, wurde bei klinischen Störungen wie das verlängerte QT-Syndrom [77], bei metabolischen und Elektrolytentgleisungen [70] und bei der Myokardischämie [84, 76] beschrieben.

Nach Einführung der spektralen Methode nach Smith [80] ist es möglich geworden, auch im Mikrovoltbereich auftretenden TWA zu messen. Experimentelle [2, 3, 58-60] und klinische Beobachtungen [14, 73, 51, 80] deuten darauf hin, dass das Auftreten eines TWA im Mikrovoltbereich mit einem erhöhten Risiko für ernsthafte ventrikuläre Rhythmusstörungen, im besonderem für Kammerflimmern assoziiert werden kann.

Die Vorhersagekraft dieses Testverfahren hinsichtlich des Auftretens arrhythmischer Ereignisse ist bereits für verschiedene kardiale Krankheiten erwiesen [1, 26, 34, 39, 31, 54-56, 73], auch seine Überlegenheit gegenüber konventionellen Parameter der Risikostratifizierung [1, 5, 6, 26, 31].

1.3 Die Arbeitshypothese

Bereits bekannt ist, dass Herzfrequenz [86, 33], sympathische Aktivierung [86] und Ischämie [58-60] einen Einfluss auf das Entstehen des T-Wellen-Alternans ausüben. Ein Einfluss antiarrhythmischer Therapie wird vermutet, verschiedene Untersuchungen liefern hierfür einen Hinweis [15, 18, 35, 38, 52, 86]. Weitere einflussnehmende Faktoren sind zur Zeit nicht bekannt.

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, klinische und demographische Determinanten für das Auftreten von TWA sowie die Reproduzierbarkeit des TWA im Langzeitverlauf nach Myokardinfarkt zu untersuchen. Sind solche Größen einmal bekannt, könnte dadurch, dass sie bei der Beurteilung des Testergebnisses beachtet werden, die Vorhersagekraft dieses Verfahrens gesteigert werden.

2 Methodik

2.1 Aufbau und Ziel der Studie

Patienten, die sich wegen eines akuten Herzinfarktes in stationärer Behandlung befanden, wurden im stabilisierten Zustand kurz vor ihrer Entlassung untersucht, dann nach weiteren sechs Wochen und schließlich nach einem Jahr.

Alter, Geschlecht, Medikation und die wichtigsten Daten des erlittenen Myokardinfarktes, wie die maximale Höhe der Creatinkinase (CK), die Lokalisation und die Art der durchgeführten Reperfusionmaßnahmen wurden erfasst, wie auch während des Nachbeobachtungszeitraumes eingetretene Änderungen der Medikation, Re-Infarkt, Tod oder arrhythmische Komplikation.

Ziel der Studie war es, die zu den verschiedenen Zeitpunkten erhobenen TWA-Ergebnisse miteinander zu vergleichen, um dadurch auf die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethode zu schließen. Dabei wurde besonders nach Zusammenhängen gesucht zwischen der Reproduzierbarkeit und Einflussgrößen wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Infarktgröße und -lokalisierung.

Der TWA wurde nach der nicht-invasiven Untersuchungsmethode bestimmt. Die Medikamente wurden vor der Untersuchung nicht abgesetzt. Dadurch sollte zum einen eine spätere Übertragbarkeit des Ergebnisses auf den ambulanten Bereich gewährleistet werden, zum anderen auch der Einfluss der Medikamente auf das Testergebnis untersucht werden.

2.2 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden 89 Patienten, die im Zeitraum zwischen 11/1995 und 12/1997 wegen eines akuten Herzinfarktes in der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt in Behandlung gewesen waren, aufgenommen. 73 Männer und 16 Frauen erfüllten die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie. Alle Patienten waren vor der Belastung über den Zweck der Untersuchung aufgeklärt worden und hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben.

2.2.1 Einschlusskriterien

Zur Aufnahme in die Studie musste die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes nach den gängigen Kriterien gesichert worden sein, d.h. das Vorhandensein typischer Symptomen wie anginopectinöse Schmerzen, typischer EKG-Veränderungen und eines signifikanten Anstiegs von Troponin oder Creatininkinase. Darüber hinaus mussten die Patienten stabilisiert worden und belastbar sein.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Da die Untersuchungsmethode auf körperliche Belastung basierte, wurden Patienten nicht eingeschlossen, bei denen eine Belastung medizinisch nicht vertretbar war, insbesondere bei Dyspnoe, weiteren pulmonalen oder kardialen Erkrankungen (z.B. dekompensierter Hypertonus, Zustand nach Lungenembolie), Anzeichen einer aktiven Ischämie (wie z.B. instabile Angina Pectoris) oder bei bestehender Hauptstammstenose.

Um sekundäre T-Wellenveränderungen auszuschließen, wurden Patienten mit Vorhofflimmern, nach Schrittmacherimplantation oder mit bekannten übermäßigen ventrikulären Extrasystolen (>10 %) ebenfalls ausgeschlossen.

Darüber hinaus war für diese Studie die Nachbeobachtung sowie die Follow-Up-Untersuchungen zwingend, d.h. alle Patienten, zu denen der Kontakt im Laufe der Studiendauer abgebrochen und nicht wiederherzustellen war oder die im Laufe dieses Beobachtungszeitraumes vor der letzten Untersuchung verstarben, wurden von dem zu beobachtenden Kollektiv ausgeschlossen.

2.3 Studienprotokoll

2.3.1 Erstuntersuchung

Zur Beurteilung des Ergebnisses der TWA-Untersuchung wurden folgende Parameter erfasst: Alter und Geschlecht des Patienten, Lokalisation des Infarktes, maximale CK, das Ergebnis der Koronarangiographie, frühere Infarkte, Medikation und die Art der Reperfusionenmaßnahme.

2.3.2 Nachbeobachtung

Bei der Erstuntersuchung wurden die Termine für das 6-Wochen- und das 1-Jahres-Follow-Up festgesetzt. In Abständen von ca. 6 Monaten wurden die Patienten bzw. ihre Familie angeschrieben. Durch einen Fragebogen wurde versucht, einen Wechsel in der Medikation, weitere ischämische Ereignisse wie z.B. einen Reinfarkt, weitere Krankenhausaufenthalte aufgrund therapeutischer Interventionen im Sinne einer PTCA oder Bypass-Operation und Todesfälle zu erfassen.

Die Nachbeobachtungsphase wurde 12/98 beendet.

2.4 Die Datenerfassung

2.4.1 Das Belastungsschema

Der Alternans ist von der Herzfrequenz abhängig [9, 33, 34, 84, 85] und damit von der sympathischen Aktivierung. Es gibt eine Schwelle der Herzfrequenz, oberhalb derer Patienten einen kontinuierlichen TWA vorweisen; die Amplitude des Alternans nimmt bis zu einem gewissen Punkt mit steigender Herzfrequenz zu [85]. Diese Schwelle ist patientenspezifisch und liegt zwischen 90 und 120 Schlägen/Minute [9, 28, 33, 42].

Bei hohen Herzfrequenzen kann auch bei gesunden Probanden ein TWA zu finden sein [85]. Daher geht man davon aus, dass die Gegenwart eines TWA bei Herzfrequenzen oberhalb von 70 % der maximalen Herzfrequenz keine prognostische Bedeutung hat. Die maximale Herzfrequenz wird errechnet aus $220 - \text{das Alter des Patienten}$ [72].

Die Erhöhung der Herzfrequenz erfolgte durch Fahrradergometrie. Da dieser Studie nicht-invasive Untersuchungsmethoden zugrunde liegen sollten, wurde auf eine Herzschrittmacher-Stimulation im rechten Atrium oder im Ösophagus verzichtet. Die Konkordanz der Ergebnisse beider Methoden ist bereits belegt worden [4, 29]. Nach Befestigung der Elektroden wurde zuerst 3 Minuten lang ein Ruhe-EKG aufgezeichnet. Das Ruhe-EKG wurde deswegen aufgezeichnet, weil es unter Belastung leichter zu hohem Hintergrundrauschen oder ektopischen Herzschlägen kommt, die eine TWA-Messung unmöglich machen können, und weil bis zu 50 % der gefährdeten Patienten auch in Ruhe einen TWA aufweisen [72].

Die darauffolgende Fahrradergometrie bestand aus einer stufenförmig ansteigenden Belastung von 15, 30, 60, 90 und 120 Watt, mit dem Ziel, eine Herzfrequenz von über 105/ min zu erreichen.

Die Tretfrequenz sollte entweder ungefähr 33 oder 67 % der aktuellen Herzfrequenz betragen, damit das durch die Bewegung entstandene Hintergrundrauschen anhand seines Frequenzbereiches von der Alternansspannung differenziert werden konnte. Das Treten mit einer Frequenz von um 50 % der Herzfrequenz kann nämlich durch Überlagerung Artefakte in der T-Wellen-Aufzeichnung verursachen, die den physiologischen T-Wellen-Alternans verschleiern oder imitieren können.

Zur Eigenkontrolle der Tretfrequenz standen dem Patienten ein visuelles und ein auditives System zur Verfügung. Nach der Belastung wurde für weitere 3 Minuten ein Erholungs-Ruhe-EKG aufgezeichnet.

2.4.2 EKG-Aufzeichnung

Zur EKG-Aufzeichnung wurden an den orthogonalen Ableitungen nach Frank (XYZ) sowie thorakal an den Punkten V4 und V6 spezielle Multikontakt-Elektroden mit hoher Abschirmung verwendet, an den verbleibenden Punkten der 12-Pol Standard-EKG-Ableitung handelsübliche Silber-Silberchlorid-Elektroden.

Die Signale wurden verstärkt, gefiltert (Bandweite 0,05 - 250 Hz) und digitalisiert (1000 Hz mit einer Auflösung von 16 Bit).

Aufgrund der Störanfälligkeit der TWA-Messung im Mikrovoltbereich wurde besondere Aufmerksamkeit auf die Optimierung der Signalqualität gelegt. Die entsprechenden Hautareale wurden gemäß üblicher Praxis gründlich rasiert, zusätzlich wurden die Stellen zur tieferen Hautreinigung mit mildem Schleifpapier und einem alkoholischen Desinfektionsmittel behandelt.

Ziel war es, eine Impedanz von kleiner gleich $3k\Omega$ zu erreichen; bestätigt wurde es durch ein im Cambridge Heart-System integriertes Impedanzmessgerät.

Anhand der 4 Kontaktpunkte der speziellen Elektroden (Hi-Res, Cambridge Heart Inc.) konnten die Potentiale über einen jeweiligen Punkt gemittelt und dadurch Grundrauschen oder Bewegungsartefakte herausgefiltert werden.

2.4.3 Die Messung des T-Wellen-Alternans

Der T-Wellen-Alternans wurde mit der spektralen Methode nach Smith und Cohen [80] erfasst, unter Anwendung des CH 2000 Systems (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA), was im wesentlichen aus einer speziell entwickelten, die EKG-Aufzeichnung bearbeitenden Software besteht.

Bei dieser Methode wurde, nachdem die gewünschte Herzfrequenz von 105/min erreicht worden ist, für jede Ableitung einzeln die T-Wellen

(J-Zacke + 60 ms nach Ende der T-Welle) von 128 konsekutiven Schlägen ermittelt. Ektopische Komplexe in dieser Sequenz wurden erkannt, entfernt und durch den ermittelten Standardschlag ersetzt, um eine konstante Phasenrelation zwischen aufeinander folgenden Schlägen zu erhalten. Damit jedoch eine

signifikante Messung noch möglich war, durfte die Anzahl dieser ektopischen Schläge 10 % nicht überschreiten.

Anschließend wurden die T-Wellen nach Ableitungen getrennt übereinandergelegt, anhand einzelner Punkte verglichen und die Amplitudendifferenz gemessen. Mit Hilfe der Fast Fourier Transformation wurden diese einzelnen Messwerte in ein Energiespektrum umgeformt, auf dem die Häufigkeit der Formänderung pro Herzaktion ("Cycles/Beat") gegen die Größe dieser Formänderung aufgetragen ist. In der Abbildung Nr. 1 ist das Beispiel eines T-Wellen-Energiespektrums einer einzelnen Ableitung (X) dargestellt, ermittelt in Ruhe (I) und bei Belastung (II).



Abbildung 1: T-Wellen-Energiespektrum [69]

Links sind beispielhaft einige Komplexe dargestellt aus der Serie von 128 konsekutiven Zyklen, aus der jeweils das Energiespektrum ermittelt wurde.

Im Vergleich der zwei Energiespektren (Ruhe/Belastung) fällt bei Belastung die deutliche Spektrumsspitze bei 0.5 Zyklen/Herzschlag auf, die der alternanstypischen Frequenz entspricht.

Folgende Werte sind aus dem Spektrum ersichtlich:

- die Höhe der Spektrumsspitze bei 0,5 Zyklen/Herzschlag ($S_{0,5}$) in Volt, die der Summe aus der Alternansspannung und der Spannung des Hintergrundlärms entspricht;
- der durchschnittliche Hintergrundlärm (S_{NB}) in Volt, errechnet aus dem Durchschnitt des Spektrums in dem Frequenzbereich von 0,3-0,49 cycles/beat;
- die Standardabweichung des Hintergrundlärms σ_{NB} in Volt

- Die Alternansspannung in Volt (V_{alt}), nach der Formel

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

V_{alt} entspricht der Differenz in Voltspannung zwischen dem Gesamtdurchschnittsschlag und den entweder geraden oder ungeraden Schlägen, d.h. der Hälfte der Differenz zwischen dem geraden und dem ungeraden Schlag.

- Das Alternansverhältnis (k) nach der Formel

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

k ist eine dimensionslose Größe und ein Maß für die statistische Signifikanz des Alternans (V_{alt}).

Zusätzlich zu der Spektrumanalyse wurde zu jeder Ableitung eine Trendkurve erstellt.

Die Trendkurven werden im Gegensatz zu der Spektrumsanalyse nicht aus einer Serie von 128 konsekutiven Herzschlägen ermittelt, sondern aus dem Vergleich von jedem 16. Schlag im Laufe der gesamten Untersuchung. Anhand dieser Trendkurven kann man unter anderem den Zeitpunkt des Entstehens des TWA während des Frequenzanstiegs beurteilen, wie auch Datenabschnitte mit exzessivem Geräuschpegel, ektopischen Herzschlägen, Herzfrequenzvariationen oder Abweichungen von der vorgegebenen Tretfrequenz identifizieren. Die Trendkurve wird zur Interpretation von Alternansspannung und -verhältnis hinzugezogen.

2.4.4 Bewertung des T-Wellen-Alternans

Die zwei beschriebenen Größen Alternansspannung und Alternansverhältnis sowie die Trendkurve lassen nun die genaue Bewertung eines TWA zu. Es wurden drei Ergebnismöglichkeiten definiert:

- Positiver Alternans-Test
- Negativer Alternans-Test
- Unbestimmbares Messergebnis

Verschiedene Autoren einigten sich darauf [72], der TWA sei dann als positiv zu werten, wenn V_{alt} für die Dauer von mindestens einer Minute in mindestens einer orthogonalen Ableitung oder in V_4 unter Belastung $1,9\mu V$ oder in Ruhe $1,0\mu V$ überschreitet, vorausgesetzt, das Alternansverhältnis ist ≥ 3 . Darüber hinaus musste in der vorliegenden Untersuchung die Trendkurve einen einigermaßen typischen Verlauf zeigen: unterhalb der patientenspezifischen Schwelle sollte keine Alternans nachweisbar sein; oberhalb der Schwelle sollte der TWA kontinuierlich mit der steigenden Herzfrequenz zunehmen und nach Beendigung der Belastung wieder verschwinden. Alternans-negative Patienten können aufgrund von Artefakten einen kurzzeitigen Alternans aufweisen, sie lassen sich jedoch meistens an dem untypischen Verlauf der Trendkurve differenzieren. Andererseits kann der typische Verlauf eines positiven Alternans durch Artefakte unterbrochen werden.

Als negativ wurde der Test dann bewertet, wenn die Alternansspannung V_{alt} kleiner als $1,9\mu V$ oder das Alternansverhältnis ≤ 3 war.

Wenn Alternansspannung und -verhältnis zwar die Grenzwerte überschritten, aber es aus der Trendkurve ersichtlich wurde, dass Artefakte allein dazu geführt hatten, so wurde das Ergebnis ebenfalls als negativ gewertet.

Als unvollständig wurde ein Test dann eingestuft, wenn die Kriterien für ein positives Testergebnis nicht erfüllt worden waren, jedoch zusätzlich die Herzfrequenz durch die Belastung nicht oder nicht lang genug über 105/min angestiegen war.

War ein zu großes Hintergrundrauschen registriert worden oder hatte die Anzahl der Extrasystolen den Wert von 10 % überschritten, wurde die TWA-Messung als unbestimmbar definiert. Unbestimmbare Messungen wurden nicht zu den negativen Ergebnissen gerechnet, weil es nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei idealeren Bedingungen nicht doch ein TWA aufgetreten wäre.

2.4.5 Störgrößen

Das größte Problem bei der TWA-Messung mit Hilfe der Belastungsergonomie stellt im allgemeinen das Hintergrundrauschen dar, das hauptsächlich durch Bewegungsartefakte entsteht. Es kann das Energiespektrum und eine eventuell vorhandene Alternansspannung verschleiern oder auch imitieren. Als Gegenmaßnahme wurde danach bestrebt, eine Tretfrequenz einzuhalten, die entweder 33 % oder 66 % der Herzfrequenz betragen sollte. Damit zeigt sich das Hintergrundrauschen im Idealfall mit einer Spitze bei 0,33 Cycles/Beat und ist von einer eventuell vorhandenen Spektrumsspitze bei der alternansspezifischen Frequenz vom 0,5 Cycles/Beat zu unterscheiden.

Eine weitere Maßnahme stellte die Verwendung von Multikontaktelektroden dar. Multikontaktelektroden nehmen zur gleichen Zeit multiple Signale von dem gleichen anatomischen Ort auf, die sich nicht unterscheiden dürfen; Unterschiede sind auf Hintergrundrauschen zurückzuführen, das damit herausgefiltert werden kann.

Muskelaktivität trägt ebenfalls zu der Entstehung des Hintergrundrauschen bei. Daher wurden die Elektroden möglichst nicht auf den Pectoralmuskeln

platziert und der Patient wurde gebeten, während der Übung die Arme lose neben dem Körper hängen zu lassen.

Eine weitere Ursache des Hintergrundrauschens stellt der Hautwiderstand dar, wie auch elektromagnetische Felder von anderen eingeschalteten elektronischen Geräten. Daher wurde auf eine sorgfältige Präparation der Haut geachtet, eventuell im Untersuchungsraum vorhandene elektronische Geräte wurden ausgeschaltet, einschließlich die der Beleuchtung dienenden Neonröhren. Schließlich wurde spezielle Software zur Erkennung von Hintergrundrauschen und Entfernung aus dem Energiespektrum verwendet. Auch die Atmung kann Artefakte in der Messung verursachen. Bei der Atemexkursion des Thoraxes werden zum einen die Elektroden direkt bewegt, zum anderen ändert sich das räumliche Verhältnis, das die elektrische Übertragung zwischen dem Herzen und den Elektroden beeinflusst. In der Trendkurve sind Atem- und Tretfrequenzen markiert und müssen bei der Beurteilung des TWA beachtet werden.

Die T-Welle verändert ihre Morphologie in Abhängigkeit von der Herzfrequenz und des Intervalls zwischen zwei Herzschlägen. Eine zu hohe Variabilität im RR-Intervall wie auch eine stark schwankende Herzfrequenz können daher die Messung des TWA verfälschen; deshalb wurde eine spezielle Software entwickelt, die die Effekte einer Variabilität des RR-Intervalls herausfiltert. Ähnlich gilt es für ektopische Schläge: deswegen werden sie aus der Reihe von 128 Schlägen entfernt und durch den Standardschlag ersetzt; sind zu viele Extrasystolen vorhanden, wird das Auszählen der Reihe von 128 Schlägen unmöglich und damit auch die Bestimmung des TWA.

2.5 Statistik

Zu jedem Patienten wurden Daten wie Alter, Geschlecht, Medikation, Vorerkrankungen usw. erhoben. Es wurde nach unabhängigen Determinanten für das Auftreten der Zielvariablen positives Ergebnis/ negatives Ergebnis gesucht. Hierfür wurde aus den quantitativen Daten Mittelwert, Median, Standardabweichung und Standardfehler errechnet. Anhand des Student's t-Testes gleicher Varianz und des t-Testes ungleicher Varianz wurden diese Daten miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Skalen, die qualitative Daten enthielten (z.B. ja/nein), wurden mit dem Chi²-Test auf Signifikanz geprüft.

Ein Testergebnis galt dann als signifikant, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % vorlag ($p \leq 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

In diese Untersuchung wurden 89 Patienten eingeschlossen, 16 Frauen und 73 Männer.

Bei 89 Patienten wurde die Erstuntersuchung und die Untersuchung nach einem Jahr durchgeführt; 55 von diesen 86 Patienten sind auch zum Termin für die 6-Wochen-Nachuntersuchung erschienen, d.h. bei insgesamt 55 Patienten liegt das Ergebnis von 3 verschiedenen Untersuchungen vor.

Zu jeder Untersuchung wurden folgende Daten der jeweiligen Patienten erfasst: Alter, Geschlecht, Medikation zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung, Datum des Infarktes, Lokalisation des Infarktes, Maximale CK im Verlauf, ob eine PTCA akut oder im späteren Verlauf stattgefunden hatte und ob eine ACVB-Operation folgte, ob dem beobachteten Infarkt bereits frühere Infarkte vorausgegangen waren oder ob der Patient im Beobachtungszeitraum einen weiteren Infarkt oder ein tachyarrhythmisches Ereignis erlitt.

Die folgende Datenauswertung gliedert sich in drei Teile:

- Der erste Teil betrachtet die Verteilung der drei Ergebnisoptionen positiv/negativ/ unbestimmbar zu den drei Untersuchungszeitpunkten.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit den demographischen und klinischen Parametern der Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die Patienten wurden in Ergebnisgruppen gefasst und diese wurden miteinander verglichen. Gesucht wurde nach demographischen/ klinischen Faktoren (z.B. Alter, Medikamente), die sich gehäuft mit entweder dem positiven oder dem negativen Testergebnis assoziieren lassen, um eventuell Rückschlüsse auf die Bedingbarkeit dieser Untersuchungsmethode schließen zu können. Der dritte Teil der Datenauswertung beschäftigt sich mit der Reproduzierbarkeit der TWA-Messung, d.h. inwiefern das Ergebnis der initialen TWA-Messung im Langzeitverlauf stabil blieb.

3.2 Erster Teil: Die Verteilung der Ergebnisse

Aus der Tabelle 1 ist die Inzidenz eines positiven, negativen sowie eines unbestimmbaren TWA für die verschiedenen Untersuchungszeiträume dargestellt. Insgesamt war ein positiver TWA bei weniger als einem Fünftel der Postinfarktpatienten nachweisbar. Bei immerhin 33 % der Patienten führt die Untersuchung zu keinem eindeutigen Ergebnis: bei 19 Patienten, also bei gut zwei Dritteln dieser unbestimmbaren Messungen wurde die benötigte Herzfrequenz von 105/min nicht erreicht; die zweite Ursache, die ein Drittel der Messungen betraf, waren ein zu großer Störpegel oder zu viele Extrasystolen.

	TWA positiv		TWA negativ		TWA nicht bestimmbar	
Erstuntersuchung	16/89	18%	44/89	49%	29/89	33%
6-Wochen-Follow-Up	14/55	25%	25/55	45%	16/55	29%
1-Jahr-Follow-Up	13/89	15%	47/89	53%	29/89	33%

Tabelle 1: Verteilung der Untersuchungsergebnisse zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

3.3 Zweiter Teil: Demographische und klinischen Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung^{In}

der unten dargestellten Tabelle 2 sind auszugsweise einige der erfassten demographischen und klinischen Parametern nach dem Untersuchungsergebnis der TWA-Messung getrennt gelistet. Die Gruppen der TWA-positiven und die der TWA-negativen wurden miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Aus den gewonnenen Werten geht hervor, dass es keinen Zusammenhang gibt zwischen einem TWA-positiven bzw. TWA-negativen Ergebnis und dem Alter und Geschlecht des Patienten oder den klinischen Parametern des erlittenen Herzinfarktes. Es ließ sich weder zur maximalen Höhe der Creatininkinase, noch zur Lokalisation des Herzinfarktes, noch zu dem Vorhandensein früherer Infarkte und auch nicht zu der Art der dem Infarkt folgenden interventionellen bzw. medikamentösen Therapie ein Zusammenhang herstellen. Insgesamt acht Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum einen weiteren Infarkt, keiner erlitt ein tachyarrhythmisches Ereignis.

	Alle Patienten	TWA positiv	TWA negativ	TWA nicht bestimmbar	Vergleich pos-neg t-Test/χ^2-Test
Anzahl	89/100%	16 18%	44/49%	29 33%	
Geschlecht Frauen:Männer Anteil der Frauen in Prozent	16:73/18%	2:14 12%	6:38 14%	8:21 28%	NS
Alter (Jahre) z.Zt. des Infarktes Mitterwert \pm Standardabweichung Median	60 \pm 11 61	62 \pm 12 60	56 \pm 10 58	64 \pm 10 63	NS
Lokalisation des Infarktes VWI v. HWI Anteil der VWI in Prozent	41 v. 48 46%	10 v. 6 62%	21 v. 23 48%	10 v. 19 35%	NS
Maximale CK im Verlauf des Infarktes (U/l) Mitterwert \pm Standardabweichung Median	743 \pm 710 522	947 \pm 551 747	824 \pm 876 512	510 \pm 392 429	NS
Frühere Infarkte Anzahl d. Pat., die vor d. beobachteten Infarkt bereits einen früheren Infarkt erlitten hatten	23/89 26%	6/16 37%	11/44 25%	6/29 21%	NS
Reinfarkte Anzahl d. Pat., die nach d. Infarkt im Beobachtungszeitraum einen weiteren Infarkt erlitten	8/89 9%	4/16 25%	3/44 7%	1/29 3%	NS
ACE-Hemmer	46 52%	10 62%	21 48%	15 52%	NS
B-Blocker	78 88%	14 87%	41 93%	23 79%	NS

Digitalis	7 8%	2 5%	2 12%	3 10%	NS
------------------	---------	---------	----------	----------	-----------

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs bei Erstuntersuchung; NS = nicht signifikant.

3.4 Dritter Teil: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

3.4.1 Erstuntersuchung versus 1-Jahr-Follow-Up

Die folgende Tabelle zeigt die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Ergebnisse aus der Erstuntersuchung und der 1-Jahr-Nachuntersuchung sowie deren Häufigkeiten.

2.Test	positiv	negativ	nicht bestimmbar	Reproduzierbarkeit	
1.Test					
positiv	9	4	3	9/16	56%
negativ	3	34	7	34/44	77%
inc/ind	1	9	19	19/29	66%
gesamt	13	47	29	62/89	70%

Tabelle 3: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Erstuntersuchung versus des 1-Jahres-Follow-Up: alle Ergebnisse.

Die fettgedruckten Zahlen stellen die Anzahl der Patienten dar, bei denen das Ergebnis stabil blieb, d.h. die Folgeuntersuchung ergab das gleiche Ergebnis wie die Erstuntersuchung.

Anhand der oben aufgeführten Daten zeigt sich, dass das Ergebnis TWA-negativ mit einer Reproduzierbarkeit von 77 % stabiler ist als das Ergebnis TWA-positiv, das sich nur zu 56 % reproduzieren ließ. Die Reproduzierbarkeit der unbestimmbareren Messungen liegt mit 66 % genau dazwischen.

Insgesamt führte bei 62 von 89 Patienten die 1-Jahr-Nachuntersuchung zu dem gleichen Ergebnis wie die Erstuntersuchung; die durchschnittliche Reproduzierbarkeit lag damit bei 70 %.

Zweite Möglichkeit der Datenauswertung

In einer weiteren Analyse wurden nur diejenigen Patienten in die Auswertung einbezogen, bei denen beide Tests eine eindeutige TWA-Klassifizierung ergaben.

Unter Betrachtung der eindeutigen Ergebnisse ergibt sich für die Gruppe der TWA-positiven eine erhöhte Reproduzierbarkeit von 69 %, bei einer durchschnittlichen Reproduzierbarkeit von 88 %.

Für diese Methode der Datenauswertung spricht, dass in der Praxis ein nicht eindeutiges Ergebnis zu keiner Entscheidung bezüglich der Therapie und Prophylaxe führen kann. Man wird stets ein eindeutiges Ergebnis anstreben, dass heißt, bei einem nicht eindeutigen Ergebnis wird man die Untersuchung wiederholen, bis man ein eindeutiges Ergebnis erhält.

	2.Test	positiv	negativ	Reproduzierbarkeit	
1.Test					
positiv		9	4	9/13	69%
negativ		3	34	34/37	92%
gesamt				43/50	88%

Tabelle 4: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Erstuntersuchung versus des 1-Jahr-Follow-Up: unbestimmbar nicht mit in die Wertung genommen.

3.4.2 Erstuntersuchung versus 6-Wochen-Follow-Up

Den vorrausgehenden Berechnungen entsprechend, wird im Folgenden der Vergleich zwischen den Untersuchungsergebnissen der Erstuntersuchung und der der 6-Wochen-Nachuntersuchung dargestellt.

2.Test	positiv	negativ	nicht bestimmbar	Reproduzierbarkeit	
1.Test					
positiv	7	2	1	7/10	70%
negativ	3	20	5	20/28	71%
inc/ind	3	5	9	9/17	53%
gesamt				36/55	65%

Tabelle 5: Stabilität der Ergebnisse der Erstuntersuchung versus des 6-Wochen-Follow-Up: alle Ergebnisse.

Hier zeigen sich die Ergebnisse TWA-positiv und TWA-negativ mit der Reproduzierbarkeit von ca. 70 % gleich stabil.

Betrachtet man auch hier nur die eindeutigen Ergebnisse, zeigt sich die folgende Stabilität:

2.Test	positiv	negativ	Reproduzierbarkeit	
1.Test				
positiv	7	2	7/9	78%
negativ	3	20	20/23	87%
gesamt			27/32	84%

Tabelle 6: Stabilität der Ergebnisse der Erstuntersuchung versus des 6-Wochen-Follow-Up: unbestimmbar nicht mit in die Wertung genommen.

Die durchschnittliche Reproduzierbarkeit erhöht sich auf 84%.

3.4.3 6-Wochen-Follow-Up versus 1-Jahres-Follow-Up

Es folgt der Vergleich der Ergebnisse der 6-Wochen-Nachuntersuchung und der 1-Jahr-Nachuntersuchung:

2.Test	positiv	negativ	nicht bestimmbar	Reproduzierbarkeit	
1.Test					
positiv	4	4	6	4/14	29%
negativ	3	17	4	17/25	68%
inc/ind	1	7	8	8/16	50%
gesamt				29/55	40%

Tabelle 7: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der 6-Wochen-Follow-Up versus des 1-Jahres-Follow-Up: alle Ergebnisse.

Vergleicht man die Werte aus der 6-Wochen-Nachuntersuchung mit denen aus der 1-Jahr-Nachuntersuchung, so zeigt sich, dass sie sich mit durchschnittlichen 50 % schlecht reproduzieren lassen; am schlechtesten lässt sich das Ergebnis TWA-positiv reproduzieren.

Auch wenn man die nicht eindeutigen Ergebnisse aus der Wertung nimmt, bleiben die Reproduzierbarkeit für das Gesamtkollektiv (72 %) und vor allem die für die Gruppe der TWA-positiven Patienten (50 %) verhältnismäßig niedrig:

2.Test	positiv	negativ	Reproduzierbarkeit	
1.Test				
positiv	4	4	4/8	50%
negativ	4	17	17/21	87%
gesamt			21/29	72%

Tabelle 8: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Erstuntersuchung versus des 6-Wochen-Follow-Up: unbestimmbar nicht in die Wertung genommen.

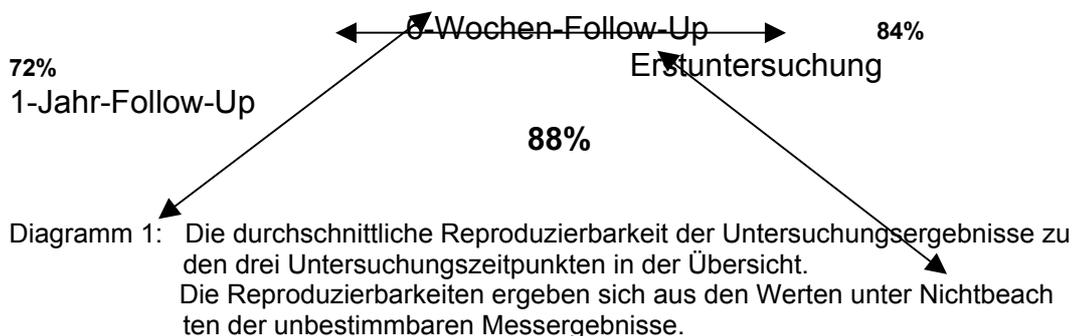
3.4.4 Übersicht über die verschiedenen Reproduzierbarkeiten

	Erstuntersuchung v. 6-Wo-Follow-Up	6-Wo-Follow-Up v. 1-Jahr-Follow-Up	Erstuntersuchung v. 1-Jahr-Follow-Up
positiv	78%	50%	69%
negativ	87%	87%	92%

Tabelle 9: Die Reproduzierbarkeit eines Ergebnisses bei der nachfolgenden Untersuchung; die nicht eindeutigen Werte wurden aus der Wertung genommen.

Betrachtet man die oben beschriebene Stabilität eines Ergebnisses bei der nachfolgenden Untersuchung nochmals in der oben aufgezeigten Übersicht, so fällt auf, dass die Reproduzierbarkeit der TWA-negativen Ergebnisse durchgehend höher ist als die der TWA-positiven Ergebnisse.

Aus dem folgenden Diagramm, dass die oben beschriebenen durchschnittlichen Reproduzierbarkeiten der eindeutigen Werte in der Übersicht zeigt, wird deutlich, dass sich am besten die Ergebnisse der Erstuntersuchung reproduzieren ließen, und zwar bei der Untersuchung nach einem Jahr.



4 Diskussion

4.1 Hintergrund des TWA

4.1.1 Historische Entwicklung

Hering beschrieb 1908 als Erster ein im Tierversuch im konventionellen EKG beobachtetes Phänomen, das er Herzalternans nannte [22, 23]. Mines registrierte dieses Phänomen 1913 ebenfalls während eines Tierversuches, bei dem er den Einfluss von Elektrolyten auf die elektrische Aktivität des Herzens überprüfte [53]. Erste Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Pathophysiologie des Herzens erbrachten Lewis 1910 [48] und später Hamburger et al. [19], der 1936 an zwei Patienten mit elektrischem Alternans post mortem eine Herzerkrankung nachwies. Einen weiteren Meilenstein stellt die Arbeit von Kalter und Schwartz dar [32]: sie verfolgten die Krankheitsgeschichte von 36 Patienten, bei denen während eines Routine-EKGs ein elektrischer Alternans beobachtet worden war und stellten eine Mortalität in diesem Kollektiv von 62 % fest.

In den nächsten Jahren folgten zahlreiche Berichte über elektrischen Alternans, der im Tierexperiment oder bei Patienten im Zusammenhang mit diversen kardialen Pathologien beobachtet worden war, und zwar mit akutem koronarem Verschluss [21, 76], der Prinzmetallangina [37], Elektrolytverschiebungen [68, 70], dem Syndrom des verlängerten QT [67, 80] und der HIV-assoziierten Kardiomyopathie [36].

Diesen Pathologien ist es gemeinsam, dass sie zu ventrikulären Rhythmusstörungen führen können, und in der Tat ging in vielen dieser Fälle der Alternans dem Ereignis einer ventrikulären Arrhythmie zeitlich kurz voraus [71], so dass eine Vorhersagekraft des Alternans postuliert wurde. Da aber der im Oberflächen-EKG sichtbare Alternans eine Seltenheit ist, blieben die Möglichkeiten zu weiteren statistischen Untersuchungen eingeschränkt.

Der erstmalige Nachweis von elektrischem Alternans im Mikrovoltbereich erfolgte Anfang der achtziger Jahre durch Adam et al. im Tierversuch [2].

1988 entwickelten Smith et al. die Methode der spektralen Analyse, die mittels der Fast Fourier Transformation die Messwerte des EKGs in ein Energiespektrum umwandelt und quantifiziert. Mit hoher Sensitivität können so kleinste Amplitudenschwankungen der T-Welle im Mikrovoltbereich dargestellt werden [80]. Schließlich wiesen Hohnloser et al. [29] und Albrecht [4] nach, dass die Ergebnisse von Alternansuntersuchungen, bei denen die Herzfrequenz mittels Vorhofstimulation angehoben wurde und die, bei denen dies mittels Fahrradergometrie geschah, vergleichbar sind.

Damit waren die Grundlagen für die Entwicklung der Alternansmessung zum nicht-invasiven Screening-Verfahren geschaffen.

4.1.2 Pathophysiologie

Der TWA ist durch Ischämie auslösbar: dies zeigte Nearing anhand einer Serie von Experimenten mit Hundeherzen, deren vordere Koronararterie er für eine bestimmte Zeit legierte [58-60]. Darüber hinaus stellte er fest, dass der Alternans unabhängig ist von dem Auftreten einer ebenfalls ischämiegetriggerten ST-Senkung und dass nur der TWA allein und nicht die ST-Senkung ein Prädiktor elektrophysiologischer Instabilität darstellt [59]. Die Alternansamplitude nimmt im Laufe einer Ischämie zu und hat ein zweites Maximum während der Reperfusionphase, wofür man hauptsächlich die plötzliche Verteilung von Nebenprodukten des anaeroben Abbaus verantwortlich macht [59].

Auch Surawicz [82], Verrier [86], Smith [80] und Adam [3] fanden signifikante TWA-Level im Laufe von myokardialer Ischämie und folgender Reperfusion.

Der TWA wird durch eine erhöhte Herzfrequenz getriggert. Verrier et al. wiesen an Hundeherzen die direkte Abhängigkeit der Alternansamplitude von der Herzfrequenz nach [86]. Turitto et al zeigten, dass ab einer bestimmten Herzfrequenz der TWA auch bei gesunden Probanden nachweisbar ist und die Amplitude mit weiter steigender Frequenz zunimmt. Bei Patienten mit einem

erhöhten Risiko für arrhythmische Ereignisse ist die Frequenzschwelle für das Auftreten des Alternans deutlich geringer als bei gesunden Kontrollpersonen [84]. Diese Ergebnisse wurden von Kaufman [33], Caref [9], Kluge [42] und Hohnloser [28] bestätigt. Es wird angenommen, dass die erhöhte Herzfrequenz über eine verkürzte diastolische Perfusionszeit ischämisch wirkt und über die Ischämie den TWA auslöst [86]. Über den gleichen Pathomechanismus erklärt sich der Einfluss der sympathischen Aktivierung: Verrier et al. zeigten an Hundeherzen, dass sowohl die Ganglienstimulation wie auch die sympathische Aktivierung durch Wut einen TWA verstärken, indem sie indirekt die Herzfrequenz erhöhen [86].

Der TWA ist ein lokales Phänomen. Konta et al. untersuchten das Verteilungsmuster des Alternans, indem sie an Hundeherzen die LAD verschlossen und dann ein Mapping des EKG mittels multipler epikardialer Messsonden durchführten. Sie stellten fest, dass der TWA ein lokal begrenztes Phänomen darstellt: er ist über ischämische, aber vor allem in Grenzgebieten und nicht über normalen Gewebe messbar [43].

Nearing stellte fest, dass bei Messungen mittels Hautelektroden die Ableitung, die dem ischämischen Gebiet am nächsten lag, den stärksten TWA wiedergab und interpretierte dies ebenfalls als Hinweis dafür, dass der T-Wellen-Alternans ein lokales Phänomen darstellt [60].

Dazu, wie in ischämischen Gebieten ein elektrischer Alternans entsteht, gibt es im wesentlichen zwei Hypothesen:

Die erste Theorie, die experimentell durch die intrazellulären Aktionspotentialmessungen von Downer et al. unterstützt wird [13], besagt, dass die Erregung auf pathologisch veränderte Muskelzellen trifft, deren Refraktärzeit verlängert ist und daher nicht depolarisieren [81]. Es depolarisieren nur eine bestimmte Anzahl an Zellen, und dies führt zu einer bestimmten Form des EKG-Komplexes. Bis zur nächsten Erregungsausbreitung haben sich dann die refraktären Zellen wieder erholt, es depolarisieren wieder mehr Zellen und es entsteht daher ein anders gestaltetes EKG. So erklärt es sich auch, dass die T-Welle im ABABAB Rhythmus alterniert. Genau diese Inseln an refraktärem Gewebe werden für das Entstehen von

Reentry-Tachykardien verantwortlich gemacht [71]. Damit wird postuliert, dass dem Alternans und den Reentry-Tachykardien der identische Entstehungsmechanismus zugrunde liegen.

Die zweite Theorie geht davon aus, dass der Alternans auf zellulärer Ebene entsteht, d.h. der TWA entsteht nicht aus der Summe der polarisierenden und nicht polarisierenden Zellen, vielmehr weisen einzelne Zellen ein Aktionspotential auf, dessen Form von Mal zu Mal alterniert. Dies führt dann wieder zu einer Dispersion der Repolarisationsfront des Herzens und dadurch zu Reentry-Tachykardien.

Für diese zweite Theorie als der wahrscheinlichere Entstehungsmechanismus spricht das Ergebnis einer Studie von Rosenbaum et al. [73, 74]: an einem Meerschweinchen-Langendorff-Präparat wurden simultan die Aktionspotentiale von 124 linksventrikulären Lokationen über ein breites Spektrum an Schrittmacherzykluslängen aufgenommen. Die Repolarisationsphasen der Aktionspotentiale zeigten eine von Schlag zu Schlag alternierende Schwankung, die mit einem elektrokardiographisch beobachteten Alternans korrelierte.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die Untersuchung von Shimizu und Antzelevitch [78], von Pastore et al. [63-65] und von Kurz et al. [45].

Pastore et al. wiesen am Meerschweinchen-Präparat auch den Zusammenhang zwischen Alternans und Kammerflimmern nach: war ein Alternans über einer bestimmten Herzfrequenzschwelle vorhanden, so führte eine Erhöhung zu einer charakteristischen Abfolge von Ereignissen: Aus der Dispersion der Repolarisation bilden sich Gradienten der Erholungsphase. Die Gradienten bilden einen unidirektionalen Block der Erregungsausbreitung. Dadurch wird der Mechanismus des Reentry möglich, es entsteht Kammerflimmern.

Auf molekularer Ebene werden Elektrolytverschiebungen diskutiert, und zwar hauptsächlich von Calcium [12, 46, 75], wofür auch Untersuchungen sprechen, die nachwiesen, dass Calcium-Kanal-Blocker ischämisch erzeugten TWA unterdrücken können [20, 60]. Lee et al. markierten Calcium mit einem Fluoreszenzindikator und wiesen so Unregelmäßigkeiten in Calciumbewegungen in ischämischen Gebieten nach [47].

Weitere Untersuchungen geben Hinweise auf die Beteiligung von Kalium: hier konnten Kalium-Kanal-Blocker ein TWA unterdrücken [11, 15]. Ebenfalls wird die Beteiligung von Natrium am arrhythmogenen Geschehen diskutiert [86].

Zusammenfassend stellt ein nachweisbarer TWA einen Marker elektrischer arrhythmogener Instabilität auf dem Boden einer strukturellen myokardialen Veränderung (Substrat) dar.

4.1.3 Die Testeffizienz des TWA

Die ersten Untersuchungen zur Testeffizienz des TWA verglichen die Konkordanz zwischen nachgewiesenem TWA und der Auslösbarkeit von Arrhythmien während einer elektrophysiologischen Untersuchung.

Einige der wichtigen Studien hierzu sind die von Smith [80], Rosenbaum [73], Estes [14] und MacMurdy [51].

Die Ergebnisse der vier Autoren sind vergleichbar; sie alle zeigten, dass durch den Nachweis eines elektrischen TWA die Auslösbarkeit von anhaltenden Kammertachykardien mittels programmierter Elektrostimulation zuverlässig vorhersagbar ist: die Sensitivität beträgt 80-92 %, die Spezifität 50-84 %, der positive Vorhersagewert 67-76 % und der negative Vorhersagewert 88-92 %.

Darauf folgten prospektive Studien, die Patienten mit nachgewiesenem TWA über einen Follow-Up-Zeitraum auf arrhythmische Ereignisse hin beobachteten.

Rosenbaum et al. beobachteten über einen Zeitraum von 20 Monaten ein Patientenkollektiv mit unterschiedlicher kardialer Grundkrankheit. Am Anfang des Beobachtungszeitraumes wurde eine TWA-Untersuchung durchgeführt. Die Arrhythmiefreiheit lag bei 94 % der Patienten ohne nachweisbaren TWA gegenüber 32 % bei Patienten mit positiven TWA-Befund [73].

Hohnloser et al. untersuchten Patienten mit einer Indikation zur Implantation eines Defibrillators. Der TWA zeigte sich als statistisch signifikanter und unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Arrhythmien: die Sensitivität war 78 %, die Spezifität 61 %, der positive Vorhersagewert 67 % und der negative 73 % [26].

Klingenheben et al. überprüften die Vorhersagekraft des TWA an einem Kollektiv von 107 Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Alternans erwies sich als ein signifikanter und unabhängiger Risikoparameter [39].

Momiyama et al. [54] sowie Murda'h et al. [56] zeigten, dass der TWA auch bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie ein zuverlässiger Prädiktor ist. Beide Autoren berichten, dass alle Patienten, die im Verlauf eine anhaltende ventrikuläre Arrhythmie erlitten, einen elektrischen TWA gezeigt hatten.

Kautzner et al. ermittelten an einem Kollektiv mit hypertropher Kardiomyopathie eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 65 % [34].

Adachi et al. wiesen die Testeffizienz des TWA für ein Patientenkollektiv mit dilatativer Kardiomyopathie nach [1].

Ein idiopathisch verlängertes QT-Intervall gehört ebenfalls zu den Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod einhergehen. Moss et al. fanden bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall ein häufigeres Vorkommen von TWA, und dass der TWA mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse verbunden war [55].

Ikeda et al. untersuchten ein Kollektiv von Patienten nach frischem Herzinfarkt und erreichten eine gute Testeffizienz: die Sensitivität betrug 93 %, und der negative Vorhersagewert 98%. Der positive Vorhersagewert betrug jedoch nur 28 % [31].

Armoundas et al. erreichten an einem gemischten Kollektiv eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 82 %. Der positive Vorhersagewert betrug nur 53 % [5].

Tapanainem et al. konnten die Testeffizienz, die sie ebenfalls an Patienten nach Herzinfarkt überprüften, nicht bestätigen: sie fanden heraus, dass der Alternans in dieser Patientengruppe kein Hinweis darstellte auf ein erhöhtes Risiko für arrhythmische Ereignisse; interessanterweise aber zeigten die Patienten, die ein unvollständiges Ergebnis hatten, die also nicht in der Lage gewesen waren, die erwünschte Herzfrequenz zu erreichen, ein erhöhtes Risiko [83].

Aus den verschiedenen Untersuchungen kann geschlussfolgert werden, dass die TWA-Messung sich durch eine gute Sensitivität und einen guten negativen Vorhersagewert bei eher niedriger Spezifität und positivem Vorhersagewert auszeichnet.

4.1.4 Der Alternans im Vergleich zu anderen Parameter der Risikostratifizierung

In verschiedenen Studien wurde die Effizienz des TWA mit anderen etablierten Untersuchungsmethoden zur Risikostratifizierung verglichen.

Gold et al. [16] zeigten an einem Patientenkollektiv mit unterschiedlicher kardialer Grunderkrankung, die sich mit Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) vorstellten, dass der TWA und die EPU ähnlich gute, unabhängige Risikoparameter für das Auftreten eines arrhythmischen Ereignisses darstellen. Unterlegen war jedoch beiden Methoden die Messung der Spätpotentiale.

Hohnloser et al. [26] zeigten an einem Patientenkollektiv mit Indikation zur Defibrillator-Implantation, dass das Verfahren der TWA-Messung der programmierbaren Elektrostimulation, der Spätpotentialerfassung und der Baroreflex-Sensivität überlegen war.

In der Studie von Adachi et al. stellten bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie der Alternans und die LVEF statistisch unabhängige und relevante Risikoparameter dar, was nicht für die Messung der Spätpotentiale, der QT-Dispersion und der Herzfrequenzvariabilität galt [1].

Ikeda et al. erhielten den besten prädiktiven Wert aus der Kombination von TWA und Spätpotentialmessung [31, 32]. Als einzelner Parameter war der TWA der Messung der Spätpotentiale, der QT-Dispersion und der LVEF überlegen.

Nach Armoundas et al. war der TWA der Messung der Spätpotentiale und der elektrophysiologischen Untersuchung überlegen [5, 6].

Tapanainem et al. [83] zeigte an einem Kollektiv von Patienten nach Herzinfarkt, dass der Alternans hier den gängigen Parameter der Risikostratifizierung Herzfrequenzvariabilität, QT-Dispersion und Baroreflexsensibilität unterlegen war.

4.2 Die Ergebnisse dieser Untersuchung

4.2.1 Die Verteilung der Testergebnisse

Zunächst wurde die Verteilung der drei Testergebnisse positiv/negativ/unbestimmt zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten betrachtet: die Verteilung lag zu den verschiedenen Zeitpunkten ähnlich: 16 % der Patienten waren TWA positiv, 51 % TWA negativ und 33 % der Messungen waren unbestimmbar.

Das Problem der unbestimmbaren Messungen

Auffällig waren die 33 % nicht bestimmbaren Messungen. Andere Autoren beschreiben, unabhängig vom Patientenkollektiv, ähnlich hohe Werte: Shinn et al 30 % [79], Caref et al. 23 % [9], Caffarone et al 20 % [8], Kuroda et al. 16 % [44]. Grimm et al., die ein Patientenkollektiv mit idiopatischer dilatativer Kardiomyopathie sowie eine Kontrollgruppe untersuchten, erreichten bei der ersten Gruppe eine Rate an erfolglosen Messungen von 22 %, im gesunden Kollektiv von jedoch nur 6 % [17].

Die Beurteilung des im Mikrovoltbereich gemessenen T-Wellen-Alternans-Test kann durch verschiedene potentielle Störfaktoren eingeschränkt sein.

Einer der Kernpunkte besteht in der Notwendigkeit, 128 konsekutive Herzschläge bei einer Frequenz von mehr als 105/min ermitteln zu müssen. Sinkt während der Ermittlung der 128 Schlägen die Herzfrequenz, oder kommt es zu einem übermäßigen Hintergrundrauschen, oder machen Extrasystolen mehr als 10 % der Herzschläge aus, so muss die Ermittlung dieser 128 Schläge von neuem beginnen.

In den früheren Tierexperimenten und Patientenstudien wurde die Herzfrequenz mit Hilfe von atrialer Herzschrittmacherstimulation erreicht und gehalten. Auf der Suche nach einer nicht-invasiven Untersuchungsmethode wurde erwiesen, dass die Messung des TWA mittels atrialer Stimulation und die mittels Fahrradergometrie gut vergleichbar sind: in der Untersuchung von Hohnloser et. wies sie TWA-

Bestimmung mittels Vorhof-pacing und Fahrradergometrie eine Konkordanz von 92 % auf [29].

Die Messung mittels Ergometrie hat den klaren Vorteil, dass sie nicht-invasiv ist und damit mit sowohl geringeren Risiken für den Patienten als auch mit geringerem Aufwand für den Untersuchenden verbunden ist.

Ein großer Nachteil ist jedoch, dass diese Methode abhängig ist von der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten; ein weiterer ist der, dass Bewegungsartefakte den Pegel des Hintergrundrauschens gegenüber der Methode der atrialen Stimulation erheblich steigern [8].

Insgesamt waren ein Drittel unserer Untersuchungen unbestimmbar: davon zwei Drittel weil die Herzfrequenz nicht erreicht wurde, ein Drittel weil das Hintergrundrauschen zu hoch war.

Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren schon aufgrund der zeitlichen Nähe zum Herzinfarkt nicht sehr belastbar, oft bestanden weitere Gebrechen wie Adipositas, Lungenerkrankungen und orthopädische Problemen an Hüfte und Knie, die das Erreichen oder Halten der nötigen Herzfrequenz unmöglich machten.

Tapanainem et al. konnten sogar nachweisen, dass Patienten mit einem herzfrequenzbedingten, unvollständigen Ergebnis ein erhöhtes arrhythmogenes Risiko aufweisen [83].

Entgegen unseren Erwartungen jedoch ließ sich das Nicht-Erreichen der Herzfrequenz, wie aus Tabelle 1 zu ersehen, nicht mit der Einnahme von β -Blockern in Zusammenhang bringen; die Patienten, die die benötigte Herzfrequenz nicht erreichten, nahmen nicht häufiger β -Blocker ein als diejenigen, bei denen dies nicht der Fall war. Dies spricht gegen die von uns während der Studie postulierte Hypothese, dass man die Rate der unbestimmbaren Messungen durch voriges Absetzen der β -Blocker-Medikation reduzieren könnte.

In der Praxis könnte man bei Patienten, bei denen es nicht möglich war, die Herzfrequenz durch Fahrradergometrie anzuheben, entweder die Untersuchung wiederholen oder man steigert die Herzfrequenz mittels eines kurzwirksamen, positiv inotropen Medikamentes. Caffarone et al. [8] zeigten zwar, dass eine Belastung durch Dobutamin zu einer ebenso hohen Anzahl an nicht bestimmbaren Messungen führt wie die Belastung durch Fahrradfahren. Die Rate an eindeutigen

Ergebnissen aber erhöht sich auf insgesamt 98 %, wenn nach einer unbestimmbaren Messung ein zweiter Versuch mit Dobutamin durchgeführt wird.

Die Anzahl der aufgrund eines zu hohen Hintergrundrauschen unbestimmten Messungen kann man weiter senken durch ein noch sorgfältigeres Arbeiten bei der Vorbereitung der Haut, des Raumes und der Platzierung der Elektroden, durch das sehr genaue Einhalten des Belastungsprotokolls und der Tretfrequenz wie auch durch eine gute Schulung der Untersucher.

Insgesamt stellt aber die hohe Empfindlichkeit der Untersuchungsmethode gegenüber Störfaktoren und die daraus resultierende hohe Rate der unbestimmbaren Messungen eine Einschränkung dar für die Anwendbarkeit als Screening im ambulanten Bereich, für die noch weitergehende Lösungsansätze gefunden werden müssen.

4.2.2 Die Unabhängigkeit des Testergebnisses von Patientencharakteristika

Alter und Geschlecht

Wir überprüften, ob sich die Patienten, bei denen sich ein Alternans nachweisen lies, von denen mit negativem Ergebnis anhand der erhobenen Patientencharakteristika unterscheiden. Wir fanden keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung und in der Höhe des Alters.

Ischämie

Wie bereits erläutert, wird der TWA durch Ischämie getriggert. Ebenfalls wurde erwiesen, dass ein Alternans, der im Rahmen einer Ischämie neu auftritt, nach erfolgreichen Reperfusionmaßnahmen wieder verschwinden kann [7]. Daher überprüften wir, ob sich das Ergebnis der TWA-Messung mit den klinischen Parametern zur Bestimmung der Schwere eines Herzinfarktes in Zusammenhang bringen lässt. Zu diesen Parametern zählen die Höhe der CK, der Perfusionsstatus der Infarktarterie, die Art der Erstmaßnahmen (Lyse/PTCA/Bypass-OP), die

Lokalisation des Infarktes und ob dem Beobachteten bereits frühere Infarkte vorausgegangen waren.

Wir fanden keinerlei Zusammenhang zwischen diesen Größen und dem Ergebnis der TWA-Analyse.

Antiarrhythmika

Matsuyama et al. [52] beschrieben eine beobachtete Korrelation zwischen Amiodarongabe, damit neu aufgetretenem TWA und Kammerflimmern.

Verrier et al. [86] zeigten, dass Metoprolol bei Hunden mit TWA, die durch Wut getriggert wurden, diesen reduzieren bzw. inhibieren konnte.

Groh et al. [18] fanden in einer Fall-Kontroll-Studie, dass Patienten mit bekannten ventrikulären Tachykardien unter Behandlung mit Amiodaron seltener einen TWA aufweisen als Patienten derselben Diagnose ohne antiarrhythmischer Therapie. Diese Patienten mit Amiodaron und negativem TWA hatten im Zeitraum des Follow-Up signifikant weniger arrhythmische Ereignisse, was dafür sprechen könnte, dass der Alternans mit der antiarrhythmischen Wirksamkeit der Amiodaron-Medikation korreliert.

Kavesh und Kollegen [35] wiesen nach, dass Procainamid einen TWA verringert, und zwar unabhängig von dem antiarrhythmischen Effekt des Medikamentes auf die Auslösbarkeit von Kammerflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung. Fujimoto et al. [15] beschrieben den klinischen Fall einer Patientin mit idiopathischem QT-Syndrom und positivem TWA, bei der die Gabe von Nicorandil den TWA verschwinden ließ.

In einer kürzlich publizierten Untersuchung beschrieben Klingenberg et al. [38], dass sowohl Sotalol wie auch Metoprolol die Amplitude des TWA zwar vermindern, jedoch selten ganz unterdrücken konnte. Der TWA war auch unter β -Blockade bei ausreichendem Herzfrequenzanstieg messbar. Dies spricht dafür, dass die Aussagekraft des Messverfahrens von einer Medikation mit β -Blockern nicht beeinträchtigt wird.

Wir konnten bei den von uns untersuchten Patienten keinen Zusammenhang feststellen zwischen dem Testergebnis und der Medikation: die Inzidenz eines

positiven TWA unterschied sich nicht bei Patienten mit oder ohne β -Blocker oder Digitalis.

Zusammenfassend scheinen β -Blocker einen vorhandenen TWA zu unterdrücken. Ob dies ein Hinweis für die Wirksamkeit der antiarrhythmischen Therapie widerspiegelt oder ob der TWA bei weiter bestehender Arrhythmogenität unterdrückt wird ist damit noch nicht endgültig geklärt.

4.2.3 Die Reproduzierbarkeit des TWA

Der dritte Teil dieser Studie bestand darin festzustellen, wie sich das Ergebnis der TWA-Untersuchung über einen längeren Zeitraum verhält.

Auf der Basis des aktuellen Wissenstandes über den pathophysiologischen Hintergrund des TWA, wie im Kapitel 4.1.2 beschrieben, gingen wir in unserer Arbeitshypothese davon aus, dass der TWA eine Momentaufnahme eines pathologischen Zustandes darstellt.

Wir postulierten, dass die Ergebnisse der TWA-Untersuchung, damit das Testverfahren valide ist, stabil bleiben müssen. Wenn keine Änderungen des zu erfassenden pathologischen Zustandes, d.h. des elektrophysiologischen Substrates eintritt, muss das Ergebnis auch nach einem längeren Zeitraum reproduzierbar sein. Ebenso wurde untersucht, ob Modifikationen dieses Substrates sich auf das Ergebnis der Untersuchung auswirken; so könnte z.B. durch Änderungen in der Medikation oder durch Reperfusionmaßnahmen ein TWA verschwinden oder umgekehrt, ein erneuter Infarkt zum Neuauftreten eines positiven TWA führen.

Schließlich ist nach einer früheren Untersuchung bekannt, dass das Arrhythmierisiko mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Infarkt abnimmt: nach 24 Monaten entspricht die Überlebenskurve der Patienten die der Normalbevölkerung [57]. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei der zur Arrhythmogenität führenden Konstellation um eine zeitlich begrenzte, transitorische Veränderung handeln muss. Es ist daher denkbar, dass sich eine Anzahl von ursprünglich TWA-positiven über diese zeitabhängigen, reparativen Vorgänge in TWA-negative umwandeln.

Wir untersuchten die Patienten unmittelbar vor Hospitalentlassung nach dem Herzinfarkt, sechs Wochen danach und ein Jahr später. Die Patienten mit unbestimmbaren Untersuchungen aus der Wertung genommen, blieben die Ergebnisse der TWA-Messungen insgesamt zu 80 % stabil. Am besten ließen sich die Werte der Erstuntersuchung reproduzieren und zwar nach einem Jahr, hier Betrag die Reproduzierbarkeit 88%. Auch zeigte sich das Ergebnis negativ durchweg stabiler als das Ergebnis positiv: im Vergleich der Erstuntersuchung zu 1-Jahres-Follow-Up ergibt sich für negativ die Reproduzierbarkeit von 92 % versus 69 % für positiv.

Vielleicht lässt sich die niedrigere Stabilität des Ergebnisses positiv auf die beschriebenen, vermuteten reparativen Vorgänge zurückführen. Möglich ist auch eine Änderung der β -Blocker-Therapie.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass das Kollektiv der TWA-positiven mit dem verhältnismäßig kleinen Anteil von 18 % empfindlicher gegenüber Änderungen ist und sich die größere Stabilität des negativen Kollektives auf zahlenmäßiges Überwiegen zurückführen lässt.

Aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten mit nicht-reproduzierbarem Ergebnis, d.h. an Ergebnisumkehrer, war eine weitere Charakterisierung dieses Kollektivs nicht möglich.

4.3 Studienbegrenzende Faktoren

Der größte studienlimitierende Faktor ist die relativ kleine Anzahl an Patienten. Insgesamt wurden 89 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Durch den hohen Anteil an unbestimmbaren Messungen reduziert sich der Anteil an Patienten, bei denen sich eine Aussage über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse machen lässt, auf 50.

Das eigentlich interessante Kollektiv, nämlich das der Ergebnisumkehrer, besteht aus nur 7 Patienten; vier werden von negativ zu positiv und drei Patienten umgekehrt. Damit lässt sich keine statistische Aussage über die Beschaffenheit dieser Gruppe treffen. Da aber die Frage nach dem Effekt verschiedenster Interventionen auf den TWA damit noch nicht beantwortet ist, ist eine größere kontrollierte Untersuchung durchzuführen.

Um die Zahl der Variablen klein zu halten, wurde die Patientenpopulation hinsichtlich der kardialen Grunderkrankung einheitlich belassen, d.h. eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die sich wegen eines akut durchgemachten Herzinfarktes in stationärer Behandlung befanden.

Die Übertragbarkeit des Ergebnisses dieser Studie auf andere Krankheitsgruppen wird überprüft werden müssen.

5 Zusammenfassung

Die Messung des T-Wellen-Alternans ist eine neue, vielversprechende Methode zur Erfassung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für arrhythmische Ereignisse.

Die gute Testeffizienz ist für unterschiedliche kardiale Krankheiten belegt; ebenfalls wurde die Überlegenheit des TWA gegenüber anderen gängigen Parameter zur Risikostratifizierung erwiesen.

Schwachpunkte dieses Verfahrens sind der relativ hohe Anteil an falsch positiv Getesteten und die häufig scheiternden Messungen.

Nach unserem Wissen haben wir mit dieser Studie anhand eines Patientenkollektivs mit Myokardinfarkt erstmalig erwiesen, dass das Ergebnis einer TWA-Untersuchung unabhängig ist von dem Alter und dem Geschlecht des Patienten, sowie von verschiedenen Parameter des erlittenen Herzinfarktes, wie der Höhe der CK, der Lokalisation, der Art der Erstintervention und dem Perfusionsstatus.

Im Gegensatz zu anderen Studien konnten wir keinen Einfluss der Medikation, insbesondere der antiarrhythmischen, auf den Ausgang des Alternans-Testes feststellen.

Schließlich zeigt die vorliegende Untersuchung erstmalig, dass das Wiederholen der Messung zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich nach sechs Wochen und nach einem Jahr, zu 80 % das gleiche Ergebnis liefert, und zwar unabhängig von Änderungen in der Medikation, weiteren Maßnahmen zur Reperfusion und erneuten kardialen Ereignissen. Das Ergebnis positiv zeigt sich dabei etwas weniger stabil als das Ergebnis negativ.

Insgesamt kann gefolgert werden, dass die Methode eine gute Reproduzierbarkeit aufweist und bei der Mehrzahl der Patienten auch im Langzeitverlauf stabile Ergebnisse liefert.

6 Literaturverzeichnis

1. **Adachi K**, Ohnishi Y, Yokoyama M:
Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans
Jpn Circ J 2001; 65 (2): 76-80
2. **Adam DR**, Akselrod S, Cohen RJ:
Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis
Comput Cardiol 1981: 307-310
3. **Adam DR**, Smith JM, Akselrod S, Nyberg S, Powell AO, Cohen R:
Fluctuation in the T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation
Electrocard 1984 17 (3): 209-218
4. **Albrecht P**, Arnold J, Krishnamachari S, Cohen RJ:
Exercise recordings for the detection of T wave alternans
J Electrocardiol 1996; 29 Suppl: 46-51
5. **Armoundas AA**, Rosenbaum DS, Ruskin JN, Garan H, Cohen RJ:
Electrophysiologic testing, electrical alternans and signal averaged electrocardiography as predictors of arrhythmia-free survival
J Am Coll Cardio 1995; Special Issue: 926-26
6. **Armoundas AA**, Rosenbaum DS, Ruskin JN, Garan H, Cohen RJ:
Prognostic significance of electrical alternans versus signal averaged electrocardiography in predicting the outcome of electrophysiological testing and arrhythmia-free survival
Heart 1998; 80(3): 251-6
7. **Batur MK**, Oto A, Ider Z, Aksoyek S, Kabakci G, Ovunc K, Tokgozoglu L, Ozmen F:
T-wave alternans can decrease after coronary revascularization
Angiology 2000, 51 (8): 677-687
8. **Caffarone A**, Martinelli A, Valentini P, Vanoli E:
T-wave alternans detection during exercise stress test and during dobutamine stress.
A comparative study in patients with a recent myocardial infarction
Ital Heart J 2001; 2 (4): 265-270
9. **Caref EB**, Stoyanovsky V, Cohen RJ, El-Sherif N:
Incidence of T-wave in normal subjects and effect of heart rate on onset
Circulation 1997; 96-8: 3256
10. **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
11. **Coronel R**, Wils-Schopman FJG, Ppnhof T, Cinca J, Fiolet JW, Janse MJ:
Reperfusion arrhythmias in isolated perfused pig hearts. Inhomogeneities in extracellular potassium, ST and QT potentials and transmembrane action potentials
Circ Res 1992; 71: 1131-1141
12. **Dilly SG**, Lab MJ:
Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anesthetized pig
J Physiol 1988; 402: 315-333

13. **Downer E**, Janse MJ, Durrer D:
The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart
Circulation 1977; 56: 217-224
14. **Estes NAM**, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif n, Venditti FJ, Rosenbaum DS, Albrecht P, Wang PJ, Cohen RJ:
Electrical alternans during rest and exercise as a predictor of vulnerability to ventricular arrhythmias
Am J Cardiol 1997; 80: 1314-1318
15. **Fujimoto Y**, Kusano KF, Morita H, Hong K, Yamanari H, Ohe T:
Nicorandil attenuates both temporal and spatial repolarization alternans
J Electrocardiol 2000; 33 (3): 267-277
16. **Gold MR**, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Estes NA, Kaufmann ES, Greenberg ML, Rosenbaum DS:
A comparison of T-wave alternans , signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification
J Am Coll Cardiol 2000; 36 (7): 2247-2253
17. **Grimm W**, Hoffmann I, Menz V, Maisch B:
Relation between microvolt level T-wave alternans and other potential noninvasive predictors of arrhythmic risk in the Marburg Cardiomyopathy Study
Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23 (11): 1960-1964
18. **Groh WJ**, Shinn TS, EngelsteinEE, Zipes DP:
Amiodarone reduces the prevalence of T-wave-alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias
J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10 (10): 1335-1339
19. **Hamburger WW**, Katz LN, Saphir O:
Electrical alternans a clinical study with a report of two necropsies
JAMA 1936; 106: 902-905
20. **Hayakawa T**, Nagamoto Y, Ninomiya K:
Effects of heart rate and diltiazem hydrochloride on alternans of ST segment elevation and ventricular arrhythmia during acute myocardial ischaemia in dogs
Cardiovasc Res 1989; 23: 520-528
21. **Hellerstein HK**, Liebow IM:
Electrical alternation in experimental coronary artery occlusion
Am J Physiol 1950; 160: 366-374
22. **Hering HE**:
Das Wesen des Herzalternans
Münchener Medizinische Wochenschrift 1908; 55: 1417
23. **Hering HE**:
Experimentelle Studien an Säugetieren über das Electrocardiogramm
Ztschr fd ges exper Med 1909; 7: 363
24. **Hohnloser SH**:
Noninvasive diagnostic methods for cardiac arrhythmias
J Am Coll Cardiol 1997; 97 Rev: 28-31

25. **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
Circulation 1994; 90: 1747-1756
26. **Hohnloser SH**, Klingenheben T, Yi-Gang L, 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: 1258-1268
27. **Hohnloser SH**, Klingenheben T, Loo AVD, Hablawetz E, Just, H, Schwartz PJ:
Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation
Circulation 1994; 89: 1068-1073
28. **Hohnloser SH**, Klingenheben T, Zabel M, Yi-Gang L, Albrecht P, Cohen RJ:
Heart rate threshold is important for detecting T wave alternans
PACE 1996; 19:2-588
29. **Hohnloser SH**, Klingenheben T, Zabel M, Yi-Gang L, Albrecht P, Cohen RJ:
T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans
J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 987-993
30. **Ikeda T**, Sakata T, Kondo N, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoli Y, Sugi K, Yamaguchi T:
Comparison between T-wave Alternans, late potentials, QTc dispersion and ejection fraction: A prospective study
J Am Coll Cardiol 2000; 35-2 Suppl A. 114
31. **Ikeda T**, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoli Y, Abe R, Sugi K, Yamaguchi T:
Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction
J Am Coll Cardiol 2000; 35 (3): 722-730
32. **Kalter HH**, Schwartz ML:
Electrical alternans
NY State J Med 1948; 1: 1164-1166
33. **Kaufman ES**, Mackall JA, Julka B, Drabek C, Rosenbaum DS:
Influence of heart rate and sympathetic stimulation on arrhythmogenic T-wave alternans
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279 (3): H 1248-1255
34. **Kautzner J**, Murda'h M, Nagayoshi H, Momiyama Y, Hartikainen JEK, Albrecht P, Camm AJ, McKenna WJ:
The potential predictive value of T-wave alternans for assessment of risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy
PACE 1995; 18: 796
35. **Kavesh NG**, Shorofsky SR, Sarang SE, Gold MR:
The effect of procainamide on T wave alternans
J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(5) 646-54
36. **Kent S**, Ferguson M, Trotta R, Jordan L:
T-wave alternans associated with HIV cardiomyopathy, erythromycin therapy and electrolyte disturbances
South Med J 1998; 91 (8): 755-759

37. **Kleinfeld M**, Rozanski J:
Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina
Circulation 1977; 55: 574
38. **Klingenheben T**, Grönefeld G, Li YG, Hohnloser SH:
Effect of Metoprolol and d,l-Sotalol on Microvolt-Level T-Wave-Alternans
JACC 2001; 38: 2013-2019
39. **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
Lancet 2000; 356 (9230): 651-652
40. **Klingenheben T**, Zabel M, Li YG, Hohnloser SH:
Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt: Verbessert die Analyse des autonomen Tonus die Vorhersagegenauigkeit?
Herzschr Elektrophys 1996; 7 (Suppl 1): 1-8
41. **Klingenheben T**, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ, Hohnloser SH:
Assessment of T-wave alternans for prediction of recurrent ventricular tachycardia/fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator
Circulation 1997; 96-8: 4010
42. **Kluge P**, Posselt A, Neugebauer A, Walter T, Preiffer D:
Onset heart rate of T wave alternans in different risk groups for ventricular tachycardia
Ann Noninvas Electro 1998; 3-3: 2
43. **Konta T**, Ikeda K, Yamaki M, Nakamura K, Honma K, Kubota I, Yasui S:
Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation
Circulation 1990; 82: 2185-2189
44. **Kuroda N**, Ohnishi Y, Yamashiro K, Okajima K, Ishida A, Javier GE, Yokoyama M:
Risk Identification by Microvolt-Level T Wave Alternans in Hypertrophic Cardiomyopathy
J Am Coll Cardiol 2000; 35-2, Suppl A: 190
45. **Kurz RW**, Mohabir R, Ren XL:
Ischaemia induced alternans of action potential duration in the intact heart: Dependence on coronary flow, preload and cycle length
Eur Heart J 1993; 14: 1410-1420
46. **Laurita KR**, Signal A, Pastore JM, Rosenbaum DS:
Spatial heterogeneity of calcium transients may explain action potential dispersion during T wave alternans
Circulation 1998; 98 Suppl: 970
47. **Lee HC**, Mohabir R, Smith N:
Effect of ischaemia on calcium dependent fluorescence transients in rabbit hearts containing indo 1. Correlation with monophasic action potentials and contraction
Circulation 1988; 78: 1047-1059
48. **Lewis T**:
Notes upon alternation of the heart
Q J Med 1910; 7: 363

49. **van de Loo A**, Arendts W, Hohnloser SH:
Variability of the QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction
Am J Cardiol 1994; 74: 1113-1118
50. **Löwel H**, Lewis M, Hörmann A:
Prognostische Bedeutung der Prähospitalphase beim akuten Myokardinfarkt
Dtsch Med Wochenschr 1991; 116: 729-733
51. **MacMurdy K**, Shorofsky S, Peters RW, Olsovsky MR, Gold M:
The accuracy of T wave alternans to predict the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischaemic cardiomyopathy
Circulation 1998; 98 Suppl: 3404
52. **Matsuyama T**, Tanno K, Kobayashi Y, Obara C, Ryu S, Adachi T, Ezumi H, Asano T, Miyata A, Koba S, Baba T, Katagiri T:
T wave alternans for predicting adverse effects of amiodarone in a patient with dilated cardiomyopathy
Jpn Circ J 2001; 65 (5): 468-470
53. **Mines GR**:
On functional analysis by the action of electrolytes
J Physiol 1913: 46:188-235
54. **Momiyama Y**, Hartikainen J, Nagayoshi H, Albrecht P, Kautzner J, Saumarez RC, McKenna WJ, Camm AJ:
Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy
Jpn Circ J 1997; 61 (8): 650-656
55. **Moss AJ**:
Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review.
Am J Cardiol 1993; 72: 23b-25b.
56. **Murda'h MA**, Nagayoshi H, Albrecht P:
T-wave alternans as a predictor of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy
Circulation 1996; 94 (Suppl) : I-669
57. **Myerburg RJ**, Kessler KM, Castellanos A:
Sudden cardiac death: Structure, function and time dependence of risk
Circulation 1992; 85 (Suppl): I-2, I-10
58. **Nearing BD**, Huang AH, Verrier RL:
Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave
Science 1991, 252 (5004): 437-440
59. **Nearing BD**, Oesterle SN, Verrier R:
Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human
Cardiovasc Res 1994; 28: 1440-1449
60. **Nearing BD**, Verrier RL:
Diltiazem reduces T-wave alternation and vulnerability during both coronary artery occlusion and reperfusion
J Am Coll Cardiol 1992; 19: 364A

61. **Nikolic G**, Bishop RL, Singh JB:
Sudden death recorded during Holter monitoring
Circulation 1982; 66 (1): 218-225
62. **Panidis IP**, Morganroth J:
Sudden death in hospitalised patients: cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring
J Am Coll Cardiol 1983; 2 (5): 798-805
63. **Pastore JM**, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS
Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation
Circulation 1999; 99 (10): 1385-1394
64. **Pastore JM**, Girouard SD, Rosenbaum SD:
Mechanism of initiation of ventricular fibrillation during T wave alternans
PACE 1997; 20: II-584
65. **Pastore JM**, Rosenbaum SD:
Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry
Circ Res 2000; 87 (12): 1157-1163
66. **Perkiömäki JS**, Huikuri HV, Koistinen JM, Mäkikallio T, Castellanos A, Myerburg RJ:
Heart variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation after previous myocardial infarction
J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1331-1338
67. **Platt SB**, Vijgen JM, Albrecht P:
Occult T wave alternans in long QT syndrome
J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 144-148
68. **Reddy CVR**, Kiok JP, Khan RG, El-Sherif N:
Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia
Am J Cardiol 1984; 53: 390
69. **Reinhardt L**, Mäkijärvi M, Fetsch T, Schulte G, Sierra G, Martinez-Rubio A, Montonenen J, Katila T, Borggreffe M, Breithard G:
Noninvasive risk modeling after myocardial infarction
Am J Cardiol 1996; 78: 627-632
70. **Ricketts HH**, Denosin EK, Haywood IJ:
Unusual T-wave abnormality. Repolarization alternans associated with hypomagnesemia, acute alcoholism and cardiomyopathy
JAMA 1969; 207: 365-366
71. **Rosenbaum DS**, Albrecht P, Cohen RJ:
Predicting sudden cardiac death from T-wave alternans of the surface electrocardiogram: Promise and Pitfalls.
J Cardiovasc Electrophys 1996; 7: 1095-1111
72. **Rosenbaum DS**, Cohen RJ:
The physician's guide to T wave alternans processing in the CH 2000
Cambridge Heart Inc.; Bedford, MA; (1997)
73. **Rosenbaum DS**, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ:
Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias
N Eng J Med 1994; 330: 235-241

74. **Rosenbaum DS**, Ruskin JN, Jackson LE:
Electrical alternans as a precursor to ventricular arrhythmias: A cellular mechanism
J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1210
75. **Saitoh H**, Bailey JC, Surawicz B:
Action potential duration alternans in dog Purkinje and ventricular muscle fibers:
Further evidence in support of two different mechanisms
Circulation 1989; 80: 1421-1431
76. **Salerno JA**, Previtali M, Pancirolli C, Klersy C, Chimienti M, Regazzi B, Marangoni E,
Falcone C, Guasti L, Campana C, Rondanelli R:
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
77. **Schwartz PJ**, 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
78. **Shimizu W**, Antzelevitch C:
Cellular and ionic base for T wave alternans in the long QT syndrome
Circulation 1999; 99 (11): 1499-1507
79. **Shinn TS**, Engelstien ED, Zipes DP, Groh WJ:
Amiodarone reduces T wave alternans in individuals at high risk for ventricular
tachyarrhythmias
Circulation 1998; 98 Suppl: 2322
80. **Smith JM**, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohnen RJ:
Electrical alternans and cardiac electrical instability
Circulation 1988; 77: (1) 110-121
81. **Smith JM**, Cohen RJ:
Simple finite-element accounts for wide range of cardiac dysrhythmias
Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 233-237
82. **Surawicz B**:
ST-Segment, T-wave and U-wave changes during myocardial ischaemia and after myocardial
infarction
Can J Cardiol 1986; Suppl A:71-84
83. **Tapanainen JM**, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV:
Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T-wave alternans, after acute
myocardial infarction: results of a prospective follow-up study
J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12(6) 645-652
84. **Turitto G**, Caref EB, Pedalino R, El-Attar G, Helal M, Mohamed A, Stoyanovsky V, El-
Sherif N:
Comparison of heart rate at onset of T-Wave alternans in normals and patients with malignant
tachyarrhythmias
Circulation 1998; 98 Suppl: 3401

86. **Verrier RL**, Nearing BD:
Electrophysiologic basis for T-wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation
J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 445-461

87. **Willich SN**:
Neue Aspekte zur Epidemiologie des plötzlichen Herztodes
Internist 1996; 37: 12-17

7 Lebenslauf

Marzia Bonsignore

Muss 3

53567 Buchholz

persönliche Daten

Geburt: 09.02.1974 in Rom/Italien

Familienstand: verheiratet

Schulbildung

05/93 Abitur am Wiedtal-Gymnasium Neustadt/Wied

Studium

10/93 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der J.W. Goethe-Universität Frankfurt

11/97 Beginn der Promotionsarbeit
"Die Reproduzierbarkeit des T-Wellen-Alternans bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt" unter Prof. Dr. S.H. Hohnloser, Uni-Klinik Frankfurt

12/98 Ende der Follow-Up-Phase

04/01 Abschluß des Studiums mit dem 3. Staatsexamen

07/01 Beginn des AiP an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, F.Wilhelms-Universität, Bonn

Famulaturen

03/96 Allgemeinmedizin: Praxis Dr. G.Mannes, Bonn

08/96 Chirurgie: Ospedale Generale di Bracciano, Italien

08/97 Innere Medizin: Calgary General Hospital, Kanada

08/98-09/98 Kardiologie: Uni-Klinik Frankfurt

Buchholz, den 14.1.2002

8 Danksagung

Ich danke der gesamten elektrophysiologischen Arbeitsgruppe von PD Dr. T. Klingenheben für die gute Betreuung:

Herrn PD Dr. T. Klingenheben, der es mir ermöglicht hat, an diesem interessanten Thema zu arbeiten; Herrn PD Dr. T. Klingenheben und Herrn O. Maus für die unendliche Geduld, die sie aufgebracht haben, um mich in so vielem, was neu war, zu unterweisen und für die gute Organisation, die einen reibungslosen Ablauf ermöglichte; meinen mit-Doktoranten für die gute Teamarbeit.

Ein besonderer Dank gilt den vielen, die Korrektur gelesen haben.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mich gelehrt haben, Ziele zu formulieren und zu erreichen.

Und schließlich: meinem Mann, der durch seine liebevollen und stetigen Druck stark zur Förderung meiner Disziplin beigetragen hat.