

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Einfluß der Morphologie
ventrikulärer Extrasystolen
auf die Heart-Rate Turbulence
bei Patienten nach
Myokardinfarkt**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Sebastian Blank
aus Freiberg

Würzburg, Juni 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Meesmann
Koreferent: Prof. Dr. med. W. Voelker
Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2004

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Herzinfarkt und Mortalität	1
1.2.	Risikostratifizierung bei Postinfarkt-Patienten	3
1.2.1.	Klassische Risikoparameter	3
1.2.2.	Beurteilung der Aktivität des autonomen Nervensystems	4
1.2.2.1.	Return Map	5
1.2.2.2.	Pertubationsanalysen	7
1.2.3.	Weitere Risikoparameter	8
1.2.4.	Kombinierter Einsatz von Risikoparametern	9
1.2.5.	Präventive Therapieoptionen	10
1.3.	Heart-Rate Turbulence	11
1.3.1.	Parameter der Heart-Rate Turbulence	12
1.3.2.	Physiologie der Heart-Rate Turbulence	13
1.4.	Fragestellung	14
2.	Patienten und Methoden	16
2.1.	Untersuchtes Patientenkollektiv	16
2.2.	Technik der Langzeit-EKG-Aufnahme	17
2.3.	Bearbeitung der Langzeit-EKG-Aufzeichnungen	17
2.3.1.	Gleichlaufkorrektur	18
2.3.2.	Analyseprogramm „Recognize“	23
2.3.2.1.	Return Map	24
2.3.2.2.	Subklassifizierung ventrikulärer Extrasystolen	26
2.3.2.3.	Export von Analysedaten	27
2.4.	Weiterverarbeitung exportierter qv-Files	28
3.	Ergebnisse	30
3.1.	Ventrikuläre Extrasystolen im Patientenkollektiv	30
3.1.1.	Anzahl ventrikulärer Extrasystolen	31
3.1.2.	Subklassen ventrikulärer Extrasystolen	32

3.2.	Heart-Rate Turbulence	37
3.2.1.	Anzahl zur Analyse geeigneter Files	37
3.2.2.	Anzahl analysierter ventrikulärer Extrasystolen	38
3.2.3.	Parameter der Heart-Rate Turbulence	43
3.2.3.1.	Visuelle Kontrolle	43
3.2.3.2.	Turbulence-Onset	45
3.2.3.3.	Turbulence-Slope	48
3.2.4.	Einfluß veränderter Analysekriterien auf die Parameter der HRT	53
3.2.4.1.	Anzahl analysierter ventrikulärer Extrasystolen	55
3.2.4.2.	Turbulence-Onset	60
3.2.4.3.	Turbulence-Slope	62
3.2.5.	Betrachtung methodischer Aspekte der Bestimmung des Turbulence-Slopes	67
3.2.5.1.	Stabilität des Turbulence-Slopes	68
3.2.5.2.	Modifizierter Turbulence-Slope	79
3.2.6.	Morphologie-Abhängigkeit des modifizierten Turbulence-Slopes	81
4.	Diskussion	86
4.1.	Parameter der HRT bei ursprünglichen Analysekriterien	86
4.2.	Parameter der HRT bei veränderten Analysekriterien	89
4.3.	Modifizierter Turbulence-Slope	91
4.4.	Möglichkeiten der Beeinflussung der Heart-Rate Turbulence	92
4.5.	Anwendbarkeit des Risikoparameters Heart-Rate Turbulence	95
4.6.	Ventrikuläre Extrasystolen im Patientenkollektiv	99
4.6.1.	Limitation bei der Morphologie-Klassifizierung	100
4.7.	Gewinnung und Auswertung der Daten	100
5.	Zusammenfassung	103
6.	Literaturverzeichnis	106

1. Einleitung

1.1. Herzinfarkt und Mortalität

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Todesursache Nummer eins in den Ländern der westlichen Welt. Die jährliche Inzidenz des Herzinfarkts beträgt in der Bundesrepublik Deutschland bei Männern ca. 330/100000 und bei Frauen 120/100000 (67). Im Jahr 1995 starben 88000 Menschen in Deutschland an einem akuten Herzinfarkt (67). Bei Patienten, die das akute Ereignis überstanden haben, liegt die Sterblichkeit in den ersten 1-2 Jahren zwischen 7 und 12 % (27). Als Hauptursachen sind spontane ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Reinfarkte und die sich entwickelnde Herzinsuffizienz zu nennen (61). In über 50 % der Fälle tritt der Tod in Form eines plötzlichen Herztodes ein (27,73).

Im chronischen Infarktstadium lassen sich am häufigsten anhaltende ventrikuläre Tachykardien, die eventuell in Kammerflimmern degenerieren, als Grund des plötzlichen Herztodes nachweisen (27,53,69). Für die Genese einer solchen Arrhythmie werden hauptsächlich drei Faktoren verantwortlich gemacht: 1. das arrhythmogene Substrat (verzögerte Erregungsleitung im Randgebiet der Infarkt Narbe), 2. Triggerfaktoren (z. B. ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien, Änderung der Herzfrequenz), 3. modulierende Faktoren (z. B. transiente Ischämie und Reperfusion, Elektrolytverschiebungen, Azidose, Hypoxie, toxische bzw. proarrhythmische Medikamente, Einflüsse des autonomen Nervensystems) (26,27,31,53,69,74). Die größte Bedeutung unter den letztgenannten Faktoren kommt sicherlich dem autonomen Nervensystem zu. Schon längere Zeit ist bekannt, daß eine vermehrte Aktivität des Sympathikus einen Anstieg der elektrischen Instabilität des Herzens bedingt (39). Aber es konnten noch weitere Sympathikus-assoziierte negative Auswirkungen nachgewiesen werden, so z. B. eine gesteigerte Aggregationsneigung der Thrombozyten, eine Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße oder ein deletäres ventrikuläres Remodeling (37,38). Demgegenüber wird dem Vagus eine Arrhythmie-unterdrückende Rolle zugeschrieben (39,66). Ursächlich kommen hierfür die Senkung der Herzfrequenz, das Ansteigen der Refraktärzeit, ein verminderter Automatismus, eine gesenkte getriggerte Aktivität sowie die Interak-

tion zwischen afferenten vagalen Nervenfasern und excitatorischen sympathischen Reflexen in Betracht (66).

Die Abbildung 1 zeigt zusammenfassend ein mögliches pathophysiologisches Modell des plötzlichen Herztodes. Durch externe Ereignisse oder Trigger kommt es zur Imbalance im autonomen Nervensystem mit einer Prädominanz des Sympathikus. Dies beeinflusst in unterschiedlicher Weise die Koronararterien, die Herzmuskelzellen und das kardiale Erregungsleitungssystem. In der Folge kommt es zu transienten Ischämien (die entweder per se oder durch eine Steigerung der elektrischen Instabilität zum Tode führen können) bzw. zu letalen Arrhythmien. (31,74)

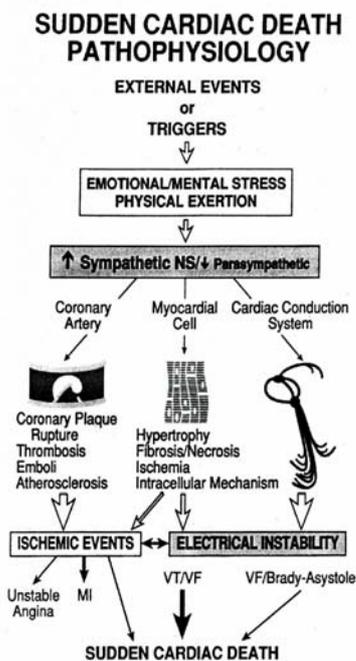


Abb.1: Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes. MI= Herzinfarkt, NS= Nervensystem, VT= ventrikuläre Tachykardie, VF= Kammerflimmern. [aus Kennedy (31)]

Wie man auch aus den obigen Ausführungen entnehmen kann, ist ein plötzlicher Tod keinesfalls immer mit einem arrhythmischen Tod gleichzusetzen (23). Vielmehr können eine Reihe kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen zu einem solchen akuten Ereignis führen, so z. B. eine Ruptur der Herzwand, eine Aortendissektion, eine Thromboembolie oder ein Schlaganfall (31,61).

Dadurch ergeben sich in vielen klinischen Studien Probleme bei der abgrenzenden Definition des plötzlichen Herztodes zur Gesamtmortalität, die die Studienergebnisse durchaus beeinflussen können. Als Kriterium für den plötzlichen Herztod wurden in der

Vergangenheit verschiedene Parameter eingesetzt: unerwarteter beobachteter Tod innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten neuer Symptome (16,40,50), zusätzlich unerwarteter Tod im Schlaf (03,15,54), zusätzlich unbeobachteter Tod eines eine Stunde zuvor noch lebend gesehenen Patienten (60). Als besonders insuffizient hat sich dabei die reine Klassifikation nach der Zeit erwiesen. Auch subjektive Einschätzungen spielen bei der Zuordnung eine große Rolle – treten doch selbst bei kardiologischen Experten häufig Dissense in der Beurteilung auf (23,57). Eine wirkliche Verbesserung dieser Situation wäre durch die Verwertung von Autopsiedaten möglich, ein in der Praxis aber schwer durchzuführendes Vorhaben (57).

1.2. Risikostratifizierung bei Postinfarkt-Patienten

Die Identifizierung der Patienten, die nach einem Herzinfarkt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, nahm in den vergangenen Jahren einen großen Raum in der Forschung ein. Ziel ist es, die Hochrisikogruppe zu erkennen und idealerweise einer präventiven Therapie zuzuführen. Dazu entwickelte man eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter, die im Folgenden kurz zusammengefaßt werden. Dabei ist zu beachten, daß eine Risikostratifizierung immer so früh wie möglich erfolgen sollte, da die größte Gefährdung für anhaltende Kammertachykardien oder den plötzlichen Herztod in den ersten sechs Monaten nach dem Herzinfarkt besteht und danach nonlinear mit der Zeit abnimmt (55,56, 70,73).

1.2.1. Klassische Risikoparameter

Als bereits etablierte Risikoparameter sind die Beurteilung der linksventrikulären Funktion und ventrikuläre Arrhythmien zu bezeichnen (03,70). Ebenso gibt es eine Reihe schon länger bekannter klinischer Prädiktoren, die eine Aussage über die Prognose erlauben. Dazu zählen z. B. das Alter, der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz bei Aufnahme, das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz, die Lokalisation des Infarktes und der Koronarstatus, ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte, eventuell begleitende Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen oder Nikotinabusus (47,55,56).

Auch die linksventrikuläre Funktion kann grob anhand klinischer Parameter (Hypotension, Tachykardie, periphere Hypoperfusion, Lungenstauung) eingeschätzt werden (56). Die genaue Bestimmung erfolgt aber über die Ermittlung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch Echokardiographie, Radionuklidventrikulographie oder Koronarangiographie. Der in der Literatur angegebene Grenzwert schwankt zwischen 30 und 40 %. Die Ejektionsfraktion ist ein starker Prädiktor der Gesamtmortalität nach einem Myokardinfarkt (09,33). Allerdings offenbart dieser Parameter Schwächen bei der Vorhersage arrhythmischer Ereignisse (21,24,26). Bigger et al. (09) beschrieben einen besseren prädiktiven Wert der linksventrikulären Pumpfunktion innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Infarkt, wohingegen danach Vorteile arrhythmischer Variablen erscheinen.

Mit der Entwicklung der Langzeit-EKG-Technik durch den Amerikaner Holter im Jahre 1961 wurde die Voraussetzung für das einfache Einbeziehen ventrikulärer Extrasystolen und Tachykardien in die Risikostratifizierung geschaffen. Patienten entwickeln nach einem Herzinfarkt oft ventrikuläre Extrasystolen, die in ihrer Ausprägung u.a. vom Schweregrad der koronaren Herzkrankheit abhängen (48). Allerdings ist bei der Bewertung eines Langzeit-EKG's immer zu beachten, daß mit steigendem Alter die Prävalenz derartiger Arrhythmien auch in der Normalbevölkerung zunimmt und nach einer Untersuchung von Rasmussen et al. (59) bei Menschen zwischen 60 und 79 Jahren 84% beträgt. Trotzdem wurden häufige ventrikuläre Extrasystolen (>10 VES/ Stunde) und komplexe ventrikuläre Arrhythmien (Bigeminus, polymorphe Extrasystolen, nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien, früh einfallende Extrasystolen) als eigenständige Risikoparameter beschrieben (03,24,36,40). Es gelingt eine Prädiktion in Bezug auf die Gesamtmortalität und den plötzlichen Herztod (24,40). Ergebnisse von Andresen et al. (02) und Moss et al. (50) zeigen allerdings, daß allein aufgrund der Anzahl ventrikulärer Extrasystolen, in Abwesenheit komplexer Formen, keine Zuordnung zur Hochrisikogruppe erfolgen darf.

1.2.2. Beurteilung der Aktivität des autonomen Nervensystems

Im Abschnitt 1.1. wurde bereits auf die überragende Rolle des autonomen Nervensystems bei der Genese des plötzlichen Herztodes eingegangen. Die meßtechnische Erfas-

sung der entstehenden Imbalance ist aufgrund intensiver Forschungsarbeit in den letzten Jahren und Jahrzehnten möglich geworden.

Die Dauer aufeinanderfolgender RR-Intervalle wird durch eine Vielzahl von Reflexen und zentralnervösen Effekten bestimmt; so wirken sich z. B. hämodynamische, elektrophysiologische und humorale Faktoren, die Atmung, oder die Thermoregulation (26, 42,46) aus. Die daraus entstehende periodische Fluktuation normaler Sinusschläge resultiert hauptsächlich aus der über vegetative kardiale Efferenzen vermittelten parasympathischen und sympathischen Beeinflussung des Sinusknotens und wird als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet (26). Im Jahre 1987 beschrieben Kleiger et al. (32) den Zusammenhang zwischen einer verringerten Herzfrequenzvariabilität und einer erhöhten Mortalität bei Postinfarkt-Patienten. Dieses Ergebnis konnte in zahlreichen nachfolgenden Studien bestätigt werden (16,21,24,33), so daß es neben der Früherkennung der diabetischen Neuropathie mit der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt ein zweites gesichertes Indikationsgebiet für die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität gibt (42, 72). Der Risikoparameter ist sowohl zur Vorhersage der Gesamtmortalität (gleicher prognostischer Wert wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion) als auch der arrhythmischen Ereignisse (besser als die Ejektionsfraktion) einsetzbar (21,24,33,41,72). Zur Durchführung der Untersuchung benötigt man möglichst ein 24-Stunden-Langzeit-EKG und eine leistungsfähige Analyse-Software (72). Die Herzfrequenzvariabilität kann durch unterschiedliche statistische und geometrische Methoden (Messung im Zeitbereich) bzw. durch eine Spektralanalyse mit Fourier-Transformation (Messung im Frequenzbereich) quantifiziert werden. Auch eine Darstellung durch nichtlineare Analysen ist möglich (42,72). Da der Return Map eine gewisse Bedeutung für die Methodik der vorliegenden Arbeit hat, soll im folgenden Abschnitt näher auf seine Grundlagen eingegangen werden.

1.2.2.1. Return Map

Der Return Map, manchmal auch als Poincaré Map oder Scatter Plot bezeichnet, ist ein zentrales Werkzeug nichtlinearer Analysen. In den vergangenen Jahren rückte die Betrachtung der nichtlinearen Dynamik der Herzfrequenz bzw. der an ihrer Generierung beteiligten Systeme in den Blickpunkt des Interesses (11,18). Bei Denton et al. (18) fin-

det sich eine umfangreiche Einführung in die Thematik und eine Zusammenfassung wichtiger Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet. Mit Hilfe des Return Maps kann in einem scheinbar zufälligen Signal eine möglicherweise deterministische Struktur erkannt werden (18,43,46). Vor allem wird untersucht, wie ein Wert von seinem Vorwert abhängt (43). Dazu trägt man den Zustand des Systems zum Zeitpunkt n gegen den Zustand des Systems zum Zeitpunkt $n+1$ auf, im speziellen Fall also eine RR-Intervall-Länge gegen die nächst folgende, und erhält damit eine zweidimensionale Einbettung. In Abbildung 2 ist die Konstruktion eines Return Maps schematisch dargestellt.

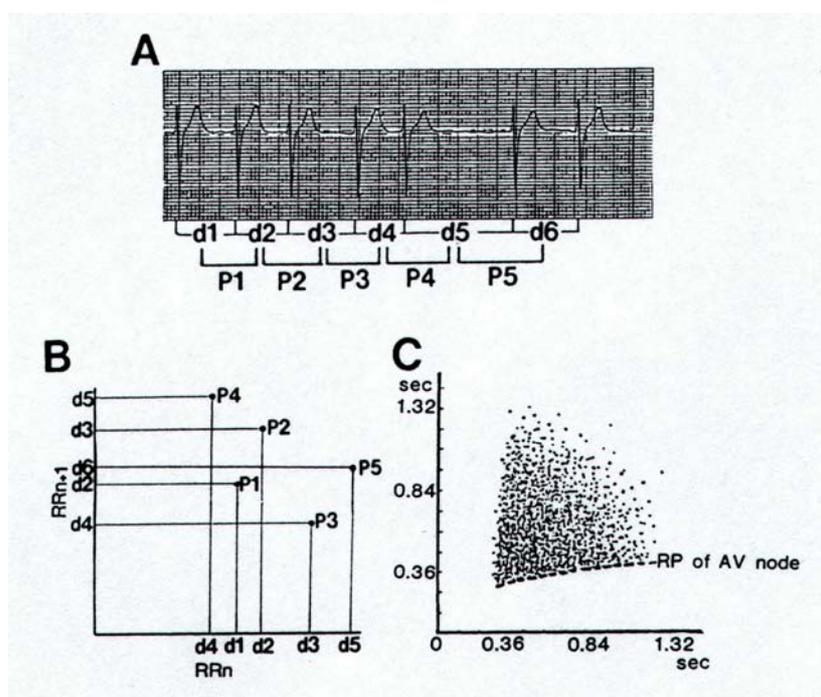


Abb.2: Schematische Darstellung der Konstruktion eines Return Maps. Aus den ersten zwei RR-Intervallen (d_1 und d_2 in Abbildung A) entsteht der Punkt P_1 in Abbildung B. Die nächsten zwei RR-Intervalle (d_2 und d_3) liefern den Punkt P_2 in B usw. ... Abbildung C zeigt ein Return Map bei Vorhofflimmern. [aus Suyama et al. (71)]

Der Return Map hat in letzter Zeit vielfältige Anwendungen erfahren, die Meesmann et al. (46) in einem Übersichtsartikel zusammenfaßten. Anhand der Morphologie können Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (75) und Postinfarkt-Patienten mit dem Hang zum Auftreten spontaner ventrikulärer Tachykardien (28) erkannt werden. In der zuletzt genannten Arbeit wird zudem die Möglichkeit einer quantitativen Analyse dargestellt. Gesunde Personen (siehe Abbildung 3) zeigen einen als kometa-(46,75) bzw.

fächerförmig (28) beschriebenen Return Map. Die schmale Konfiguration im Bereich kurzer RR-Intervalle läßt sich durch die im Vergleich zu langsameren Frequenzen reduzierte Schlag-zu-Schlag-Variabilität erklären (28,32,43,46). Desweiteren fällt eine Asymmetrie auf, deren Ursache die deutlich stärkeren Veränderungen aufeinanderfolgender Kopplungsintervalle bei der Dezeleration im Vergleich zur Akzeleration der Herzfrequenz ist (43,46,72). Dieses Verhalten wurde als starker Hinweis auf nichtlineare Komponenten bei der Herzfrequenzvariabilität gewertet (11).

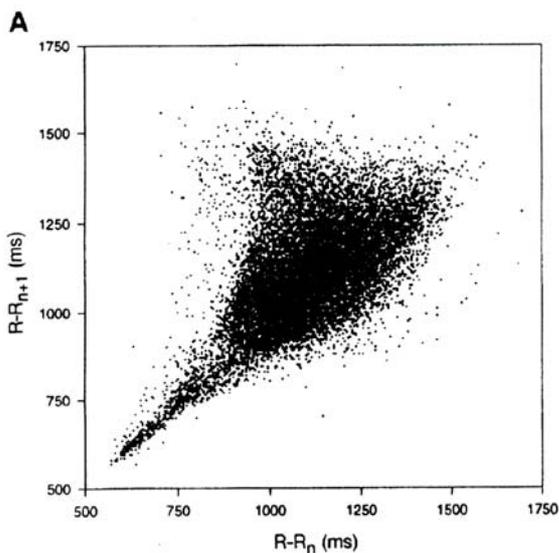


Abb.3: Return Map eines gesunden Probanden. Nähere Erläuterungen siehe Text. [aus Braun et al. (11)]

1.2.2.2. Pertubationsanalysen

Bei einer Pertubationsanalyse wird die unmittelbare Reaktion der Herzfrequenz auf eine spezifische Perturbation betrachtet. Unter dem Begriff der Perturbation versteht man dabei eine definierte Störung des physiologischen Zustands. Beispiele dieses Ansatzes sind die Heart-Rate Turbulence (die im Abschnitt 1.3. detailliert dargestellt wird), die Baroreflexsensitivität und die Heart-Rate Recovery (46).

Der Baroreflex spielt bei gesunden Menschen eine große Rolle in der Blutdruckregulation. Die Reaktionen auf verschiedene Stressoren werden durch das autonome Nervensystem vermittelt und betreffen die Herzfrequenz, die Kontraktilität des Herzens, den venösen Rückstrom und den peripheren Widerstand (37). Die Bestimmung der Baroreflexsensitivität erfolgt am häufigsten mit der Phenylephrin-Methode. Dabei wird die

durch vagale Reflexaktivität verursachte Verlängerung der RR-Intervalle ins Verhältnis zum Phenylephrin bedingten Blutdruckanstieg gesetzt (33,37). In der ATRAMI-Studie (38) trat eine größere Mortalität bei Patienten mit einem Wert von <3 ms/ mmHg auf. Weitere Studien zeigten, daß die Baroreflexsensitivität besonders für die Prädiktion arrhythmischer Ereignisse, aber auch zur Vorhersage des Überlebens nach einem Herzinfarkt, geeignet ist (26,33).

Die beiden Hauptmarker des autonomen Nervensystems – die Herzfrequenzvariabilität und die Baroreflexsensitivität – korrelierten in verschiedenen Untersuchungen nur schwach. Als Ursache hierfür sind verschiedene durch die Parameter gemessene Variablen des Systems anzusehen. Während die Herzfrequenzvariabilität die tonische vagale Aktivität beschreibt, charakterisiert die Baroreflexsensitivität die maximale vagale Antwort auf eine Perturbation (37,66).

Die Heart-Rate Recovery ist ein kürzlich vorgeschlagener Risikoparameter, der die vagale Reaktivierung nach Belastung mißt. Als Perturbation dient eine maximale körperliche Belastung des Patienten. Gemessen wird die Differenz zwischen der Herzfrequenz am Höhepunkt der Belastung und der eine Minute nach Beendigung der Übung. Werte ≤ 12 Schläge/ Minute wurden als starker Prädiktor der Gesamtmortalität gewertet (14).

1.2.3. Weitere Risikoparameter

Neben den bisher erwähnten gibt es noch eine Reihe weiterer Stratifizierungsmethoden, bei denen aber zum Teil ungenügende und widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen oder die für einen breiten Einsatz zu teuer bzw. mit einem zu hohen Risiko behaftet sind. Deshalb soll hier nur eine kurze Auflistung erfolgen.

Aus einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung kann man die mittlere Herzfrequenz bestimmen, wobei ein mittlerer RR-Intervall-Wert <700 ms mit einer erhöhten Mortalität nach Herzinfarkt verbunden wurde (15). Ebenfalls aus dem Langzeit-EKG ist die QT-Variabilität (= Schlag-zu-Schlag-Änderung der QT-Intervalle) ableitbar (27). Zur Ermittlung der QT-Dispersion (= Differenz der maximalen minus der minimalen QT-Dauer) genügt ein 12-Kanal-EKG (27,70). Mit Hilfe eines Signalmittelungs-EKG's kann das Vorhandensein ventrikulärer Spätpotentialen erfaßt werden. Sie reflektieren eine inhomogene myokardiale Erregungsleitung in der Randzone von Infarkten und gelten als Marker für

arrhythmogene Substrate bei Patienten nach Herzinfarkt. Damit erscheint eine Vorhersage arrhythmischer Ereignisse möglich (21,24,26,27). Zur Bestimmung der T-Wellen-Alternans (= Mikrovariationen der T-Wellen) benötigt man ebenfalls ein hochverstärktes Oberflächen-EKG (27).

Die Offenheit der Infarktarterie ist sowohl hinsichtlich der Gesamtmortalität als auch der arrhythmischen Ereignisse von erheblicher prädiktiver Bedeutung. Bei Patienten, die sich aus klinischer Indikation einer Koronarangiographie unterzogen haben, kann dieser Parameter mit zur Risikostratifizierung herangezogen werden (33,47).

Eine weitere invasive Methode stellt die elektrophysiologische Untersuchung dar. Nach einer Studie von Richards et al. (61) ist die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien der beste Einzel-Prädiktor für das spontane Auftreten von Kammertachykardien nach einem Myokardinfarkt.

1.2.4. Kombiniertes Einsatz von Risikoparametern

Betrachtet man den prognostischen Wert der genannten Risikoparameter, so fällt bei allen ein gemeinsames statistisches Problem auf. Während der negative prädiktive Wert relativ hoch liegt (70-100 %), zeigt sich ein positiver prädiktiver Wert von lediglich 4-42 % (27). Damit kann einem Patienten beim Fehlen eines pathologischen Parameters zwar eine gute Prognose bezüglich des Überlebens gestellt werden, bei Vorliegen eines pathologischen Befundes aber nur eine unsichere Aussage über das individuelle Risiko abgeleitet werden. Eine Verbesserung dieser Situation verspricht die Kombination mehrerer unabhängiger Risikoparameter, die zu einem Anstieg des positiven prädiktiven Wertes auf bis zu 50-60 % führen kann, allerdings auf Kosten der Sensitivität, die rasch unter 50 % fällt (27). Desweiteren ist zu beachten, daß beim Einsatz verschiedener Verfahren die aus univariaten Analysen erhaltenen Grenzwerte eventuell an die neuen Bedingungen anzupassen sind (60).

In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe von Kombinationsmöglichkeiten vorgeschlagen. Der gemeinsame Einsatz von Herzfrequenzvariabilität (Maß für den verminderten parasympathischen Schutz gegen Arrhythmien), Spätpotentialen (Gefahr einer Reentry-Tachykardie) und Langzeit-EKG-Daten (ventrikuläre Extrasystolen als Trigger für Arrhythmien) erfüllt die Ansprüche einer billigen und einfachen Methode der Risi-

kostratifizierung (21,41). Andere Konzepte beziehen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (als Parameter des nicht-arrhythmischen Risikos) mit ein, die dann mit einer Methode kombiniert wird, die die arrhythmische Gefährdung abschätzt, so z. B. ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG, Herzfrequenzvariabilität oder Baroreflexsensitivität (02,33,69).

Um invasive und kostenintensive Untersuchungen sinnvoll einzusetzen, muß eine Präselektion des Patientenkollektivs erfolgen. Eine elektrophysiologische Untersuchung ist bei Patienten indiziert, deren Infarktverlauf durch ventrikuläre Tachykardien oder einen Herzstillstand (ausgenommen die Akutphase) kompliziert wurde (47). Für die asymptomatischen Patienten empfehlen verschiedene Autoren eine programmierte Stimulation, wenn diese eine erniedrigte Ejektionsfraktion aufweisen (03,09,61). Pedretti et al. (54) erreichten mit ihrem Konzept einen positiven prädiktiven Wert von 67 %, indem sie alle Patienten mit mehr als einem pathologischen von drei Risikoparametern (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Spätpotentiale, repetitive ventrikuläre Ektopien im Langzeit-EKG) einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen.

Eine Herzkatheteruntersuchung sollte bei allen Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 40 %, rezidivierender Angina, refraktärer Herzinsuffizienz oder anhaltenden ventrikulären Tachykardien durchgeführt werden (47). Ebenso wird sie im Anschluß an eine pathologische, noch vor der Entlassung durchgeführte, Belastungselektrokardiographie (mittels Ergometrie oder medikamentös) empfohlen (55,56).

1.2.5. Präventive Therapieoptionen

Aufgrund der niedrigen positiven prädiktiven Werte der bekannten Risikoparameter ergibt sich aus einem einzelnen pathologischen Ergebnis bei asymptomatischen Postinfarkt-Patienten keine Therapieindikation, da sonst enorme Kosten entstehen würden und der Nutzen für den Einzelnen keinesfalls gesichert ist. So haben z. B. die Resultate der CAST-Studie gezeigt, daß die Suppression asymptomatischer ventrikulärer Extrasystolen durch Klasse I-Antiarrhythmika mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war (13).

Allen Überlebenden eines Herzinfarkts wird man sekundärprophylaktische Maßnahmen empfehlen: Aufgabe des Nikotinabusus, kardiale Rehabilitation, optimale Therapie ei-

nes begleitenden Diabetes mellitus, einer Hypertonie oder einer Fettstoffwechselstörung (55,56). Ebenfalls scheinen alle Patienten von einer, unter Beachtung der Kontraindikationen, frühzeitig beginnenden β -Blocker-Therapie zu profitieren (25,56). Ihre Wirkung beruht bei einem alterierten Nervensystem u. a. auf dem antifibrillatorischen Effekt (38). Weitere häufig eingesetzte Therapeutika sind die Azetylsalizylsäure und ACE-Hemmer (bei anhaltender Herzinsuffizienz) (22).

Für Patienten mit einem erhöhten Arrhythmie-Risiko stehen derzeit zwei Therapieoptionen zur Verfügung: Klasse III-Antiarrhythmika und implantierbare Defibrillatoren. Unter Sotalol konnte zwar eine Reduktion der Gesamtmortalität festgestellt werden, die aber nicht signifikant war. Außerdem schien eher die Zahl der Reinfarkte, als die der plötzlichen Herztode abzunehmen (29). Die EMIAT-Studie (30) zeigte, daß die Einnahme von Amiodaron mit einer signifikanten Verringerung der arrhythmischen Todesfälle einhergeht. Allerdings konnte die Gesamtmortalität nicht gesenkt werden, was gegen einen breiten prophylaktischen Einsatz bei Postinfarkt-Patienten mit schlechter linksventrikulärer Ejektionsfraktion spricht (30). Für Patienten, die bereits an Kammerflimmern oder anhaltenden ventrikulären Tachykardien litten, stellt der implantierbare Defibrillator die bessere Alternative im Vergleich zu einer antiarrhythmischen Therapie dar (04). Die MADIT-Studie (51) ergab für Hochrisikopatienten (mit schwerer koronarer Herzkrankheit, linksventrikulärer Dysfunktion, asymptomatischen nicht-anhaltenden Tachykardien, und induzierbaren anhaltenden Tachykardien) sowohl eine Senkung der Gesamt- als auch der arrhythmischen Mortalität durch die prophylaktische Implantation eines Defibrillators. Dies scheint der derzeit vielversprechendste präventive Therapieansatz zu sein (03).

1.3. Heart-Rate Turbulence

Wie den Ausführungen im Abschnitt 1.2. zu entnehmen ist, können die derzeitigen Methoden der Risikostratifizierung nach einem Herzinfarkt keineswegs als optimal bezeichnet werden. Das Entwickeln neuer Ansätze war daher Gegenstand intensivster Forschungsarbeit in den vergangenen Jahren. Im Jahre 1999 stellten Schmidt et al. einen vielversprechenden neuen Risikoparameter vor – die Heart-Rate Turbulence (HRT) (64).

Unter der HRT versteht man die physiologische biphasische Reaktion des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole: zunächst kommt es zu einer kurzen initialen Beschleunigung mit unmittelbar darauf folgender Verlangsamung der Herzfrequenz. Dieses charakteristische Muster fehlt bei Hochrisikopatienten, die RR-Intervall-Längen erreichen nach der Extrasystole in etwa die gleichen Werte wie davor. Damit wird eine Risikostratifizierung mit einem positiven prädiktiven Wert von bis zu 33 % und einem negativen prädiktiven Wert von circa 90 % möglich (64). Die Abbildung 4 zeigt zur Verdeutlichung je ein Beispiel für erhaltene und erloschene Antwort des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole.

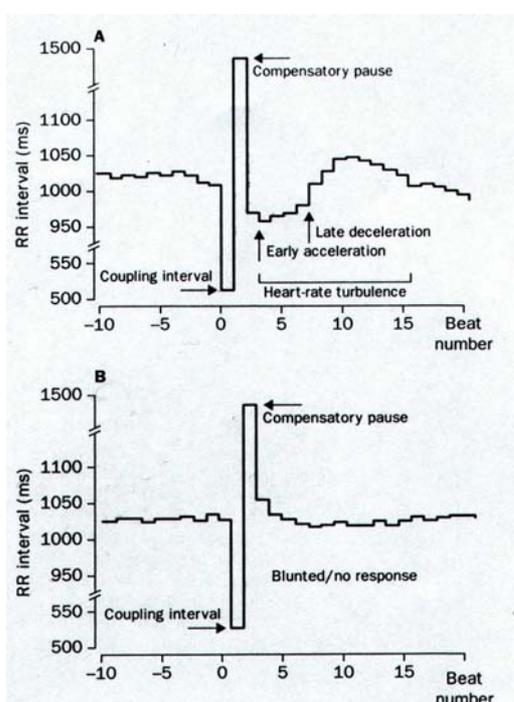


Abb.4: Heart-Rate Turbulence
 oben: Physiologisches Verhalten bei einer 64-jährigen Patientin mit Vorderwandinfarkt, die während der Nachbeobachtungszeit überlebte.
 unten: Pathologisches Verhalten bei einem 77-jährigen Patienten mit inferiorem Infarkt, der sieben Monate nach dem Akutereignis plötzlich verstarb.
 [aus Schmidt et al. (64)]

1.3.1. Parameter der Heart-Rate Turbulence

Auch wenn vor kurzem ein weiterer Parameter vorgeschlagen wurde (06), verwenden wir in der vorliegenden Arbeit die zwei in der ursprünglichen Veröffentlichung von Schmidt et al. (64) eingeführten Möglichkeiten, die HRT zu quantifizieren: den Turbulence-Onset und den Turbulence-Slope.

Dabei ist der Turbulence-Onset ein Maß für die initiale Akzeleration. Er gibt die Änderung der Herzfrequenz nach der ventrikulären Extrasystole im Vergleich zu den RR-

Intervallen unmittelbar davor wieder. In Anlehnung an Schmidt et al. benutzten wir folgende Formel zur Berechnung:

$$\text{Turbulence-Onset} = (\text{RR}_1 + \text{RR}_2) / (\text{RR}_{-1} + \text{RR}_{-2})$$

Dabei steht RR_i für das i -te RR-Intervall nach der kompensatorischen Pause der ventrikulären Extrasystole ($i > 0$) bzw. vor deren Kopplungsintervall ($i < 0$). Ein Turbulence-Onset größer als 1,00 tritt bei einer postextrasystolischen Dezeleration auf, wohingegen bei physiologischer Reaktion Werte unter 1,00 zu erwarten sind.

Die Phase der Dezeleration im Anschluß an eine ventrikuläre Extrasystole kann mit Hilfe des Turbulence-Slopes quantifiziert werden. Er entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgeraden über eine beliebige Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Normalintervallen innerhalb der ersten 20 Sinusrhythmus-RR-Intervalle nach einer ventrikulären Extrasystole. Das Ergebnis wird in der Einheit ms/RR-Intervall ausgedrückt. Schmidt et al. schlugen vor, Werte $\leq 2,5$ ms/RR-Intervall als pathologisch anzusehen. Diese Klassifikation wurde kürzlich von Schwab et al. (65) kritisiert, die auch bei gesunden Probanden einen beachtlichen Prozentsatz vermeintlich pathologischer Meßwerte erhielten.

1.3.2. Physiologie der Heart-Rate Turbulence

Schon längere Zeit ist bekannt, daß eine ventrikuläre Extrasystole selbst in Abwesenheit einer retrograden atrioventrikulären Leitung die Frequenz der Sinusknoten-Entladungen beeinflussen kann (64). Aus dem Jahre 1979 stammt ein Fallbericht, der eine durch ventrikuläre Extrasystolen getriggerte sogenannte ventrikulophasische Sinus-Arrhythmie beschreibt (19).

Als mögliche pathophysiologische Ursachen kommen atrioventrikuläre Verbindungen, die Extrasystolen-bedingte Vorhof- oder Sinusknotendehnung, eine vorübergehende Verbesserung der Blutversorgung des Sinusknotens und der Baro-Rezeptor-Reflex in Betracht (19,64). Nach neueren Erkenntnissen scheint die HRT durch einen Baroreflex verursacht zu sein, der die durch die ventrikuläre Extrasystole verursachten Blutdruckschwankungen beantwortet (17,52). In Abbildung 5 sind die Ergebnisse der Arbeit von

Mrowka et al. dargestellt. Deutlich kann man die Korrelation zwischen den Parametern der HRT und der Baroreflexsensitivität erkennen.

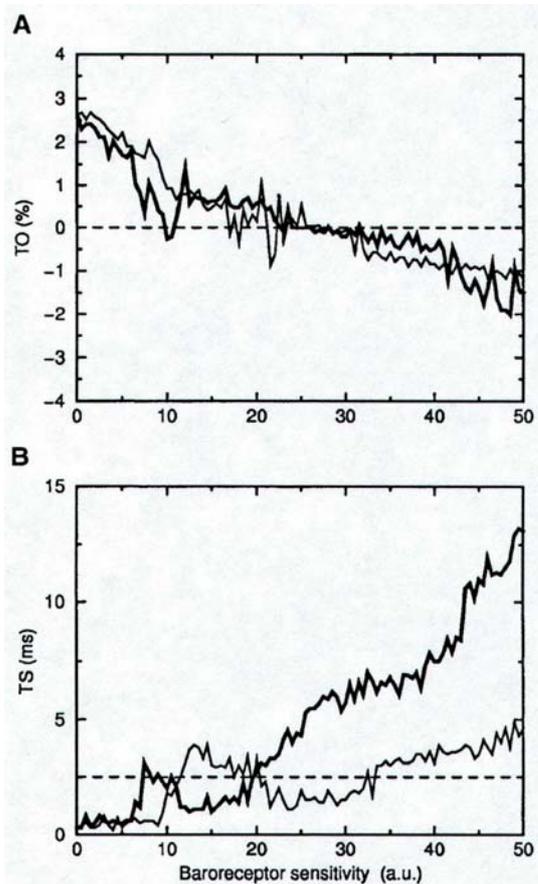


Abb.5: Zusammenhang zwischen den Parametern der HRT und der Baroreflexsensitivität. Die dünnere der beiden Linien stellt das Ergebnis bei β_1 -Adrenorezeptor-Blockade dar. Die horizontalen Linien markieren die Grenzwerte nach Schmidt et al.. TO= Turbulence-Onset; TS= Turbulence-Slope; a.u. = willkürliche Einheiten.[aus Mrowka et al. (52)]

1.4. Fragestellung

Nach der wegweisenden Arbeit von Kleiger et al. (32) rückte die Risikostratifizierung von Postinfarkt-Patienten mittels Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität immer mehr in den Blickpunkt des Interesses. Ein methodisches Problem dabei ist, daß nur Abschnitte des EKG's mit regelrechtem Sinusrhythmus in die Berechnung eingehen können, wohingegen bei Extrasystolen eine Interpolation stattfindet. Damit verliert man möglicherweise wichtige zusätzliche Informationen. Desweiteren reflektiert die im Langzeit-EKG gemessene Herzfrequenzvariabilität die autonome Antwort auf eine Vielzahl externer und interner Stimuli, die zahlreiche verschiedene physiologische Reflexe aktivieren (64).

Eine Lösung der oben angeführten Probleme scheint die HRT anzubieten. Hierbei wird die Reaktion des Systems auf eine Perturbation – in diesem Falle eine ventrikuläre Extrasystole – betrachtet. Da das Phänomen durch einen definierten endogenen Stimulus getriggert wird und der Einfluß exogener Faktoren aufgrund des bei der Analyse verwendeten Mittelungsprozesses (siehe Abschnitt 2.4.) stark eingeschränkt ist, kann man davon ausgehen, daß die Reflexantworten organisierter als bei der Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität sind (64).

Wenngleich die HRT einen vielversprechenden Ansatz der Risikostratifizierung darstellt, so erscheint doch noch vieles über ihre Physiologie und Pathophysiologie unklar. Ein grundsätzliches Verständnis der Methode ist aber unerlässlich, um den Stellenwert innerhalb der derzeit eingesetzten Stratifizierungs-Verfahren beurteilen zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst bei 100 Patienten, von denen ein Langzeit-EKG vorlag, die Möglichkeit der Durchführung einer HRT-Analyse untersucht. Anschließend wurden die ventrikulären Extrasystolen in Subklassen mit gleicher Morphologie unterteilt. Dabei verfolgten wir die Fragestellung, ob die Morphologie – und damit der Ursprungsort der ventrikulären Extrasystole – die Parameter der HRT beeinflusst. Die gleichen Untersuchungen wurden unter Verwendung neu definierter und strengerer Analyse Kriterien für die einzelnen ventrikulären Extrasystolen durchgeführt, mit dem Ziel, die Zahl artifiziell veränderter Ergebnisse zu verringern und somit die Stabilität der Parameter der HRT zu erhöhen. Im Anschluß erfolgte eine allgemeine Betrachtung methodischer Aspekte bei der Bestimmung des Turbulence-Slopes, um eine Einordnung der über die Morphologie-Abhängigkeit der HRT gewonnenen Erkenntnisse zu ermöglichen. Im Ergebnis dessen wurde außerdem eine modifizierte Definition des Turbulence-Slopes vorgeschlagen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Untersuchtes Patientenkollektiv

Die für diese Arbeit ausgewerteten Langzeit-EKG's entstammen dem MABIS (Munich and Berlin Infarction Study)-Kollektiv. Dabei handelt es sich um insgesamt 657 Patienten, die zwischen Januar 1990 und März 1993 in eine Studie zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt in der Thrombolyse-Ära eingebunden waren, in der eine Zwei-Stufen-Strategie aus nichtinvasiven und invasiven Methoden ausgearbeitet wurde (03). Im Rahmen der Studie fertigte man bei unter 76-jährigen Patienten 10-14 Tage nach dem akuten Myokardinfarkt ein Langzeit-EKG über circa 24 Stunden an. Die klinischen Daten des Studienkollektivs sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Variable	Anzahl der Patienten	%
Männer	506	77,0
Mittleres Alter	59±10	
Früherer Myokardinfarkt	133	20,2
Diabetes mellitus	134	20,4
Hypertonie	283	43,1
Raucher	392	59,7
Q-Wellen-Infarkt	493	75,0
Anteriorer Infarkt	312	47,5
Inferiorer Infarkt	328	49,9
Andere Infarktlokalisierung	17	2,6
Serum-Kreatin-Kinase (U/l)	799±861	
Thrombolyse	398	60,6

Tab.1: Klinische Daten des MABIS-Kollektivs [in Anlehnung an Andresen et al. (03)]

In die vorliegende Arbeit wurden aus dem obigen Kollektiv 100 Patienten konsekutiv eingeschlossen. Dabei fanden Bänder mit Vorhofflimmern, Vorhofflattern, oder mit schlechter Signalqualität, bei denen eine sinnvolle Erkennung und Verarbeitung durch das Analyseprogramm nicht gewährleistet war, keine Berücksichtigung.

2.2. Technik der Langzeit-EKG-Aufnahme

Die Langzeit-EKG's wurden mit analogen EKG-Rekordern auf handelsübliche Audiokassetten aufgezeichnet. Dabei registrierte das Gerät drei Spuren (siehe Abbildung 6a): zwei EKG-Spuren und eine technische Spur mit einem sinusförmigen 32 Hz-Signal, auf dessen Bedeutung unten noch näher eingegangen wird. Im Rahmen des Rehabilitationsfortschrittes konnten die Patienten den normalen Tagesablauf absolvieren.

Um eine möglichst optimale Aufzeichnungsqualität zu erreichen, ist die korrekte Vorbereitung und Platzierung der Elektroden sehr wichtig. Zur Herabsetzung des Hautwiderstandes dient die Entfernung der Körperbehaarung an den Elektrodenklebestellen sowie das Aufbringen eines Kontaktgels. Die genaue Platzierung der Elektroden ist grundsätzlich variabel und sollte sich an dem Ziel orientieren, in beiden EKG-Kanälen möglichst eine große Amplitude der R-Zacken zu erreichen. Da für diese Arbeit Langzeit-EKG-Aufzeichnungen auf Audiokassetten vorlagen, kann die genaue Verteilung der Elektroden nicht angegeben werden. Als mögliche Variante sei hier das von So (68) beschriebene Vorgehen erwähnt: Kanal I: Manubrium sterni – Höhe 6.Rippe Medioklavikularlinie links; Kanal II: knapp unterhalb des Xyphoids parasternal rechts – Höhe 2.Rippe Medioklavikularlinie links; Erdung: Sternummitte parasternal rechts.

2.3. Bearbeitung der Langzeit-EKG-Aufzeichnungen

Zu Beginn lagen die Langzeit-EKG's analog auf Audiokassetten vor. Zur weiteren Auswertung wurden sie mit Hilfe eines 16-Bit-Analog-Digital-Wandlers digitalisiert. Digitalisierung bedeutet, daß ein Analogsignal, welches nach der Umwandlung des Primärsignals eine von der Zeit abhängige elektrische Spannung darstellt, in regelmäßigen Intervallen abgetastet wird (43). Bei diesem Vorgang wurde die Bandlaufgeschwindigkeit von 400 mm/s auf 200 mm/s verringert, um eine möglichst hohe Samplingrate, in diesem Falle 500 Hz pro Kanal, zu erreichen. Dieser hohe Wert erlaubte eine große Genauigkeit bei der weiteren softwaregestützten Auswertung. Im Anschluß wurden die digitalisierten Langzeit-EKG's auf CD's abgespeichert, wobei ein EKG circa 200-250 MB Speicherplatz benötigte.

2.3.1. Gleichlaufkorrektur

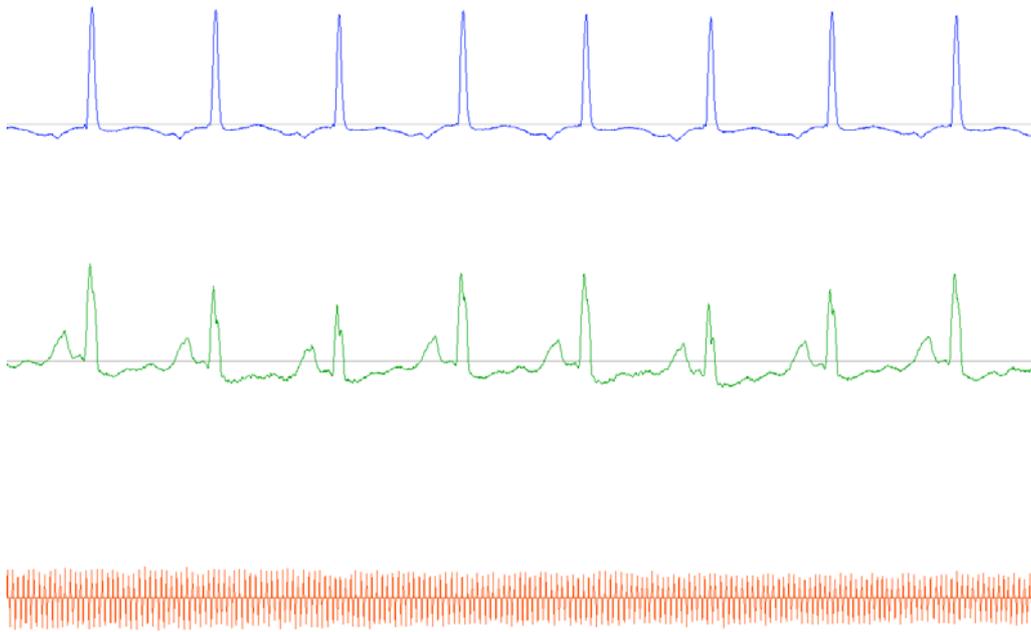
Für eine exakte Analyse der HRT ist die genaue Bestimmung der RR-Intervall-Längen unabdingbar. Fehler können auftreten durch Variationen der Bandlaufgeschwindigkeit sowohl bei Aufnahme als auch bei der Wiedergabe, durch defekte Lagerung der Antriebswelle bzw. Abweichung des Querschnitts der Antriebswelle von der idealen Kreisform und durch falsche Detektion und Klassifikation der QRS-Komplexe (05,43,44,49). Zur Abwendung dieser Probleme schlagen verschiedene Autoren die „phase-locked-loop“-Technik vor (05,34,49,62). Dabei wird bei der Digitalisierung die Bandlaufgeschwindigkeit durch eine Rückkopplung so geregelt, daß das oben bereits erwähnte sinusförmige 32 Hz-Signal möglichst unverzerrt wiedergegeben wird. Da aber hierbei mechanische Teile mit einer gewissen Trägheit beteiligt sind, kann es trotzdem zu Unregelmäßigkeiten kommen (43).

Für diese Arbeit kam daher eine softwaremäßige Problemlösung zum Einsatz, die optional im Analyseprogramm „Recognize“ aktiviert werden konnte. Zu diesem Zweck wurde das kristall-generierte 32 Hz-Signal mitdigitalisiert. Bei ausgeschalteter Gleichlaufkorrektur ergibt sich die ungefähre RR-Intervall-Länge nach folgender Formel:

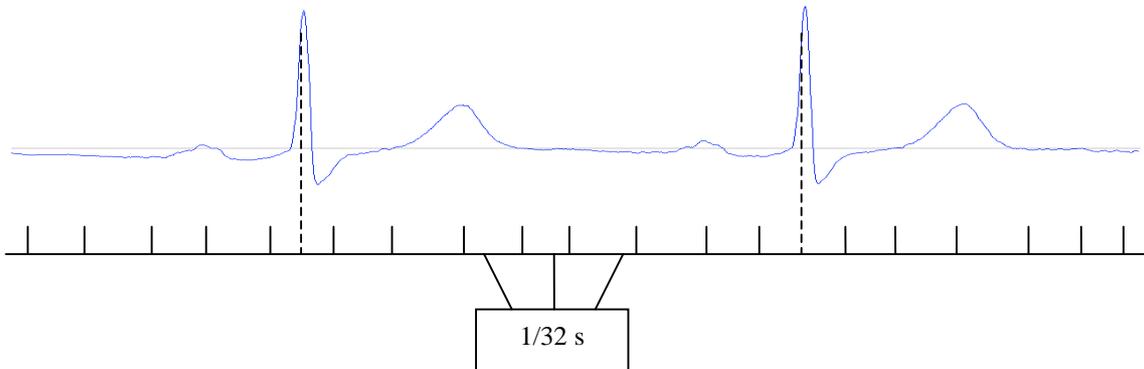
$(\text{File-Position 2} - \text{File-Position 1}) / \text{Wandelrate}$.

Mit dem Begriff „File-Position“ werden dabei die durch „Recognize“ markierten QRS-Komplexe bezeichnet, deren Abstand ermittelt werden soll. Ist die Gleichlaufkorrektur aktiviert, so bestimmt das Programm die Anzahl der vollständigen Zyklen des kristall-generierten Signals zwischen zwei File-Positionen, deren zeitliche Länge immer konstant bleibt – nämlich 1/32 Sekunde. Desweiteren werden die prozentualen Anteile der durch die relevanten EKG-Signale zerteilten Zyklen hinzuaddiert, so daß man die genaue Zeit zwischen zwei File-Positionen erhält. In Abbildung 6b sind die soeben beschriebenen Verhältnisse schematisch dargestellt. Zwischen den beiden betrachteten File-Positionen befinden sich 7 vollständige Zyklen des Signals. Die zu Beginn und am Ende tangierten Zyklen liegen je etwa zur Hälfte im betrachteten Intervall. Demnach beträgt die Zeit:

$7 \times 1/32 \text{ sec} + 0,5 \times 1/32 \text{ sec} + 0,5 \times 1/32 \text{ sec}$.



a) Darstellung der Aufzeichnungskanäle. Obere und mittlere Spur: EKG-Signal. Untere Spur: sinusförmiges 32 Hz-Signal.



b) Schematische Darstellung der softwaremäßigen Gleichlaufkorrektur. Obere Spur: EKG-Signal; untere Spur: kristall-generiertes 32 Hz-Signal. Weitere Erläuterungen im Text.

Abb.6: Darstellung der softwaremäßigen Gleichlaufkorrektur

Zum Nachweis der Notwendigkeit einer Gleichlaufkorrektur sei auf die Abbildungen 7 und 8 verwiesen, die als Ergebnis der Vorerkennung durch „Recognize“ entstanden sind. Abbildung 7 zeigt die RR-Intervall-Längen in Millisekunden bei einem Beispiel-EKG ohne, während in Abbildung 8 derselbe EKG-Abschnitt mit aktivierter Gleichlaufkorrektur dargestellt ist. Die Zahlen oberhalb der R-Zacken geben die fortlaufende Numerierung des Schlages innerhalb des Langzeit-EKG's an, hinter dem Doppelpunkt ist seine Klassifizierung erkennbar – in diesem Falle „0“ für Sinusschläge. Unterhalb der QRS-Komplexe befinden sich die Angaben der jeweiligen RR-Intervall-Längen in Millisekunden. Beim Vergleich identischer RR-Intervalle ergeben sich in diesem Abschnitt Differenzen zwischen 52 und 69 Millisekunden, die natürlich die Analyse der HRT stark beeinflussen könnten.

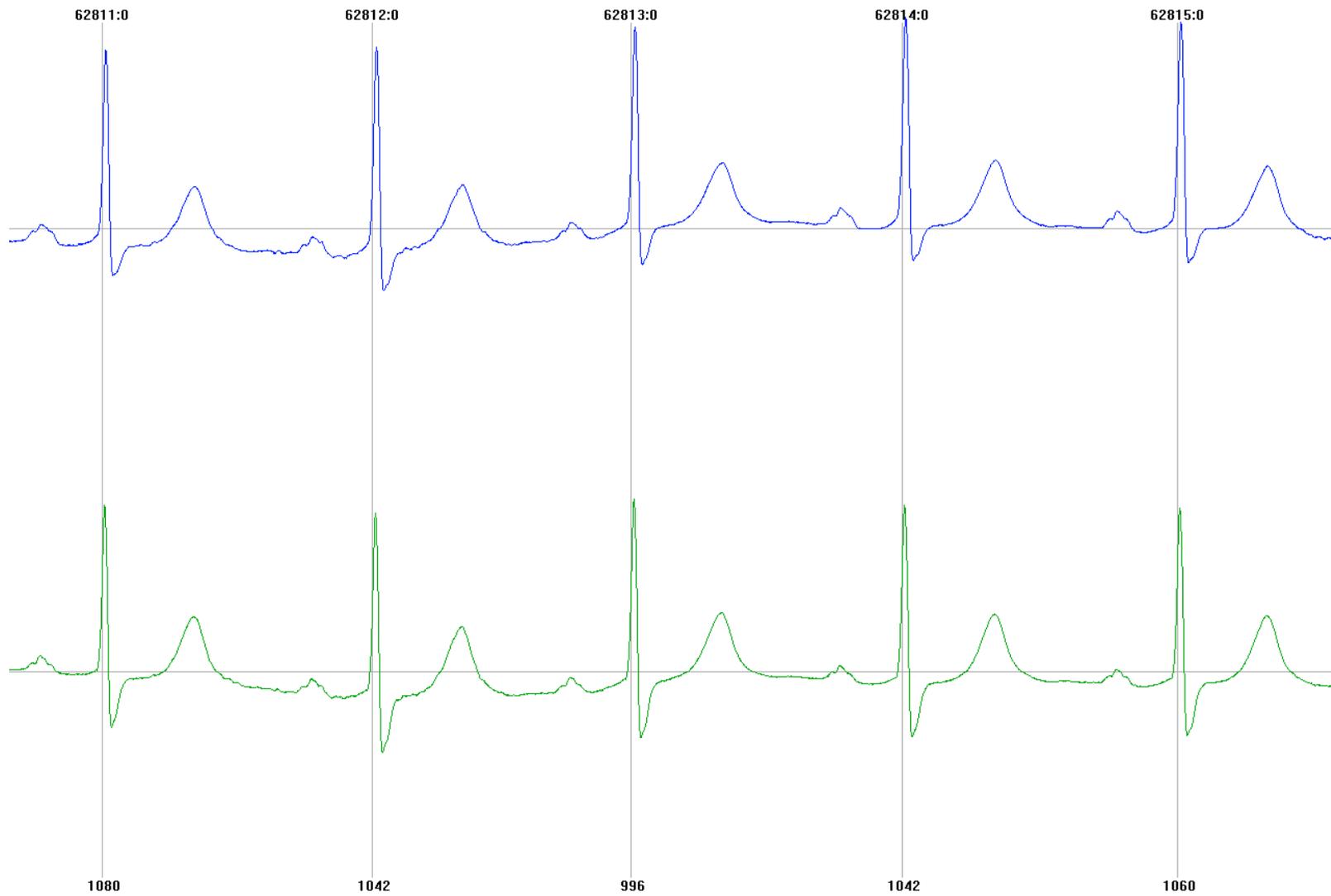


Abb.7: Ausschnitt aus einem ohne Gleichlaufkorrektur ausgewerteten Langzeit-EKG (Erläuterungen im Text)

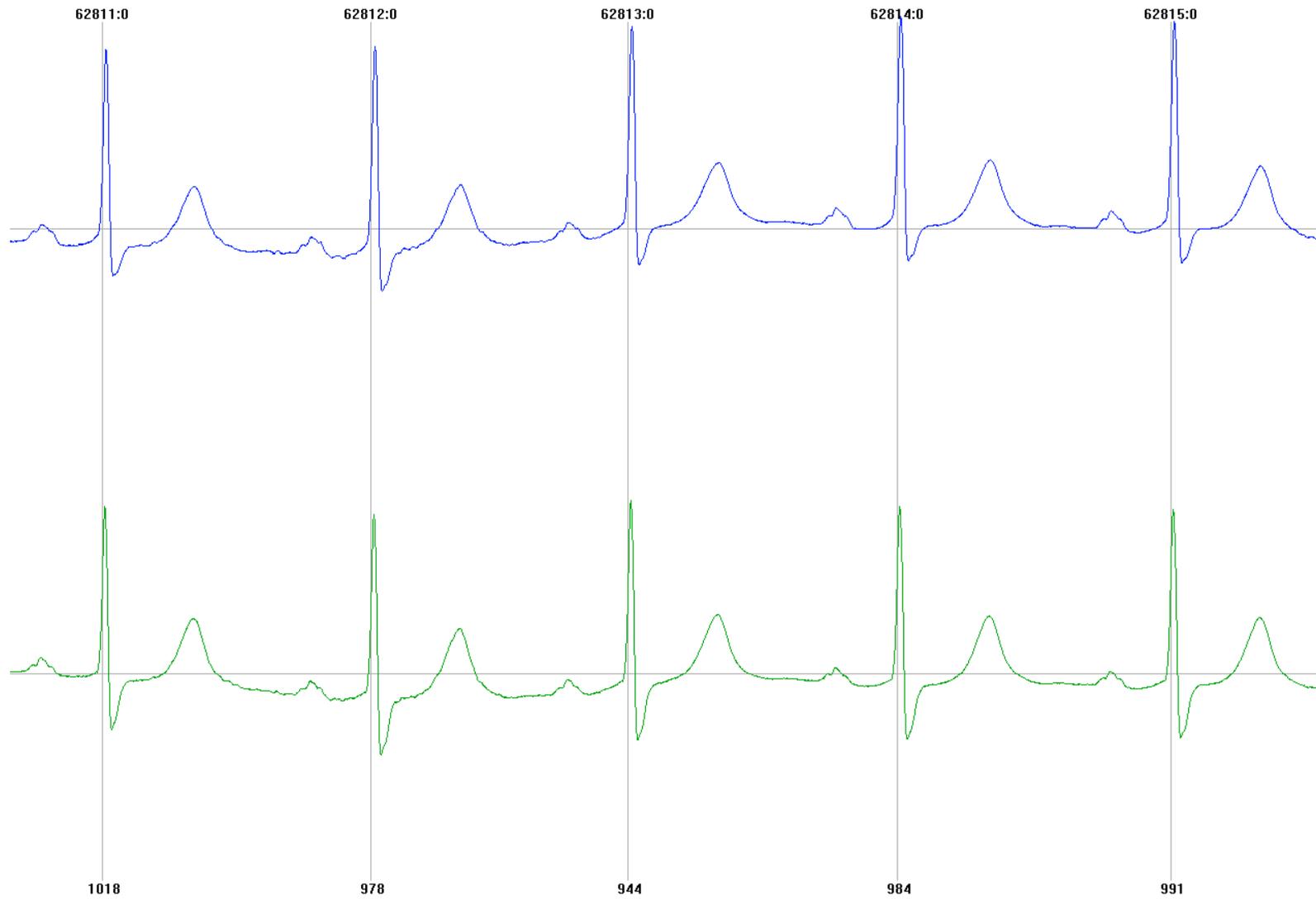


Abb.8: Identischer Ausschnitt wie in Abb.7; jetzt aber mit Gleichlaufkorrektur (Erläuterungen im Text)

2.3.2. Analyseprogramm „Recognize“

Die Auswertung der auf CD abgespeicherten Langzeit-EKG's erfolgte an einem Athlon-Computer mit 700 MHz Prozessor und 512 MB Arbeitsspeicher. Als Analyseprogramm diente das in der Arbeitsgruppe Dr. Meesmann entwickelte „Recognize“, welches in der Programmiersprache Visual C++ erarbeitet wurde. Im folgenden sei kurz die von Meesmann (45) beschriebene Funktionsweise des Programms dargestellt. Zu Beginn erfolgt die benutzerabhängige Mustereinstellung eines für das EKG möglichst typischen und in hoher Signalqualität vorhandenen QRS-Komplexes. Dabei werden bei beiden EKG-Kanälen separat der Beginn der P-Welle, der Beginn des QRS-Komplexes, das Ende des QRS-Komplexes, der Apex der T-Welle und das Ende der T-Welle markiert (siehe Abbildung 9).



Abb.9: Beispielhafte initiale Mustereinstellung

Im Anschluß wird eine vollautomatische Vorerkennung der QRS-Komplexe von Sinusschlägen durchgeführt. Beginn und Ende der QRS-Komplexe sowie T-Apex und T-Ende werden durch die Wiedererkennung visuell definierter Muster festgelegt. Die R-Zacke ist dabei der Zeitpunkt, der zum Maximum der Werte zwischen QRS-Anfang und QRS-Ende gehört. Für spezielle Fragestellungen, die aber in der vorliegenden Arbeit nicht berührt wurden, ist auch eine Erkennung der P- und T-Wellen möglich.

In einem zweiten Analyseschritt werden die zuvor nicht erkannten QRS-Komplexe markiert – dabei handelt es sich um Extrasystolen oder um QRS-Komplexe, deren schlechte Signalqualität eine Registrierung im ersten Durchlauf unmöglich machte. Im dritten Schritt führt das Programm eine Klassifikation der Sinusschläge und Extrasystolen mit Hilfe eines neuronalen Netzalgorithmus („winner-takes-all“-Regel) aus. Die bis hierhin vollautomatisch abgelaufenen Analysen bedürfen nun einer visuellen Kontrolle und eventuell eines manuellen Nacheditierens. Als ein besonders hilfreiches Instrument erweist sich dabei der in „Recognize“ verfügbare Return Map.

2.3.2.1. Return Map

Im Abschnitt 1.2.2.1. wurden bereits die Grundlagen des Return Maps erörtert. Hier soll nun die Vorstellung der für die vorliegende Arbeit relevanten Einsatzgebiete dieses Werkzeugs der nichtlinearen Dynamik erfolgen.

Zur Bestimmung von Herzfrequenzvariabilität und HRT ist das Vorhandensein von Sinusrhythmus nötig (64,72). Vorhofflimmern oder auch nur entsprechende Phasen davon können im Return Map leicht erkannt (20,43,71) und die betreffenden Langzeit-EKG's von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Der Return Map zeigt dabei nicht mehr die typische kometförmige Morphologie, sondern, wegen der variablen RR-Intervall-Längen, nur noch eine Punktwolke (siehe Abbildung 10). Allerdings läßt sich aus Abbildung 11 erkennen, daß die korrekte Zuordnung anhand des vorher genannten Kriteriums nicht immer trivial ist. Ein Sinusrhythmus mit einer Vielzahl an supraventrikulären Extrasystolen sorgt für ein ähnliches Bild, wie man es bei Vorhofflimmern erwarten würde. Aufgrund der enormen Anzahl der Extrasystolen konnte aber auch dieses Langzeit-EKG nicht in Hinblick auf die HRT analysiert werden.

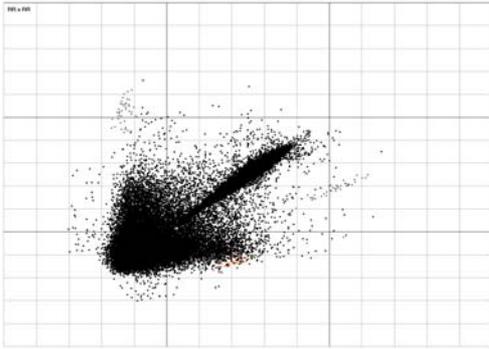


Abb.10: Return Map bei Sinusrhythmus (kometförmige Morphologie in der Winkelhalbierenden) und Phase von Vorhofflimmern (Punkt- wolke im linken Bildabschnitt)

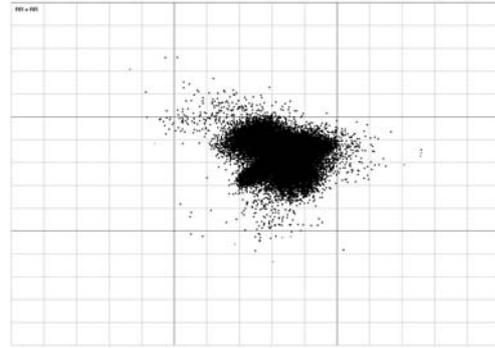


Abb.11: Return Map bei Sinusrhythmus mit einer großen Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen

Wie oben bereits angedeutet, findet man normale Sinusschläge im Return Map in der Nähe der Winkelhalbierenden. Eventuelle Ausreißer, sei es z. B. durch fälschliche Markierung von P- oder T- Wellen oder durch nicht registrierte Schläge, können sehr leicht erkannt werden (42,43). „Recognize“ ermöglicht das direkte Ansteuern und die sofortige Korrektur dieser Punkte – damit erreicht man eine „Säuberung“ des Return Maps. (siehe Abbildung 12).

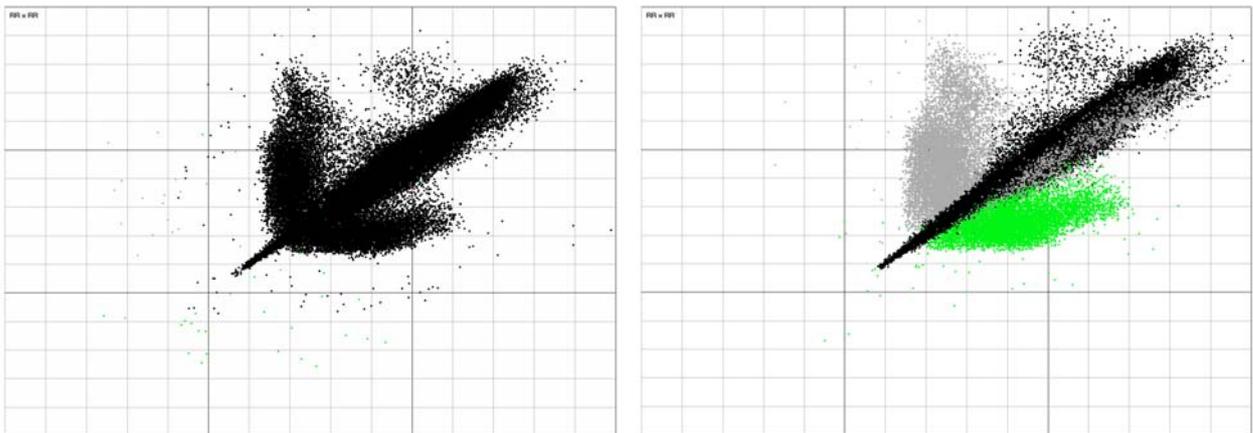


Abb.12: linkes Bild: Return Map nach vollautomatischer Analyse durch „Recognize“
 rechtes Bild: Return Map nach visueller Kontrolle und Nacheditieren. Grau bzw. grün gefärbte Punktwolken entsprechen supraventrikulären Extrasystolen. Beachte die typische Asymmetrie im Bereich niedriger Frequenzen.

Natürlich fallen auch Extrasystolen aufgrund ihrer Vorzeitigkeit als „Ausreißer“ im Return Map auf. Wie Anan et al. (01) 1990 erstmals publizierten, ermöglicht er somit das Erkennen derartiger Arrhythmien, das Abschätzen der Häufigkeit sowie das Herausarbeiten spezifischer Auftretensmuster. Ein ähnliches Verfahren wählten Scherer et al. bei der Detektion kardialer Arrhythmien aus dem Return Map der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle (63).

2.3.2.2. Subklassifizierung ventrikulärer Extrasystolen

Wie oben beschrieben, wurden die Langzeit-EKG's mit Hilfe des Return Maps manuell nacheditiert. Das Programm bzw. der Benutzer ordneten jeden einzelnen Schlag in ein Klassifikationsschema ein. Dabei gab es vier verschiedene Möglichkeiten: Sinusschlag, supraventrikuläre Extrasystole, verrauschtes Signal und ventrikuläre Extrasystole. Das Ergebnis dieser Auswertung konnte graphisch dargestellt werden – wobei sich die Morphologie der genannten Klassen aus einer Mittelung der darin enthaltenen Schläge ergab. Abbildung 13 zeigt das Beispiel einer solchen Graphik. In ihr sind nur die vom Benutzer klassifizierten, nicht aber diejenigen vom Programm richtig als Sinusschläge erkannten, QRS-Komplexe enthalten.

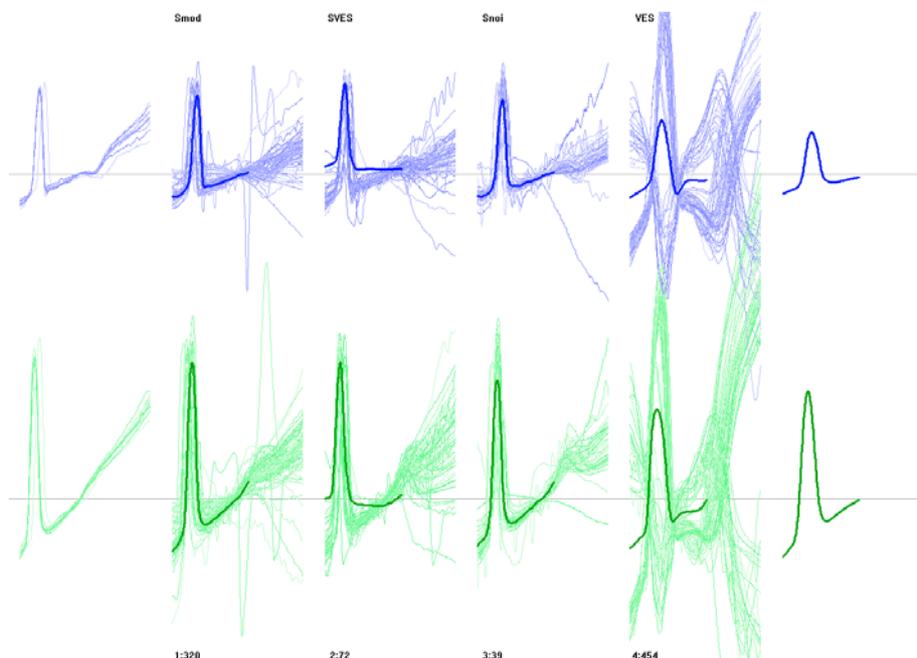


Abb.13: Ergebnis des manuellen Nacheditierens vor Subklassifizierung der ventrikulären Extrasystolen (aus M537-IA)

Aus der vorangehenden Abbildung kann man deutlich erkennen, daß bei diesem Patienten ventrikuläre Extrasystolen verschiedener Morphologie auftraten. Mit Hilfe eines neuronalen Netzalgorithmus („winner-takes-all“-Regel) führte „Recognize“ eine Subklassifizierung nach Morphologiekriterien durch. Im Anschluß war aber eine genaue visuelle Kontrolle des Benutzers nötig, wobei Klassen oder einzelne Schläge ähnlichen Aussehens sinnvoll zusammengefaßt wurden. In Abbildung 14 ist das Ergebnis im Falle des obigen Beispiels abgebildet. Ventrikuläre Extrasystolen sind mit den Klassennummern 1-6, supraventrikuläre mit 0 bezeichnet.

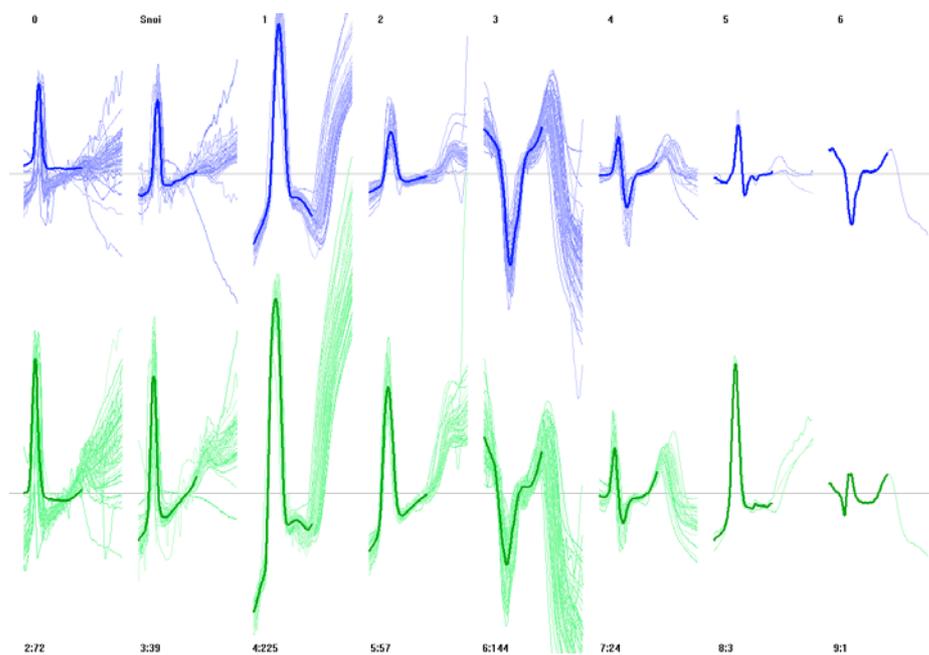


Abb.14: Ergebnis des manuellen Nacheditierens nach Subklassifizierung (aus M537-IA)

2.3.2.3. Export von Analysedaten

Als Ergebnis der oben beschriebenen Arbeitsschritte erhält man ein Langzeit-EKG, dessen QRS-Komplexe optimal vorerkannt und klassifiziert sind. In Abhängigkeit von der Signalqualität, der Morphologie der einzelnen EKG-Bestandteile, aber auch der Anzahl an Extrasystolen, werden dafür 30 Minuten bis zu mehreren Stunden benötigt. Im Anschluß erfolgt die vollautomatische Analyse bestimmter Zeitintervalle im EKG (z. B. PQ-Zeit, QTApex-Zeit usw.). Dabei kommen in den in der Vorerkennung markierten biologisch relevanten Bereichen des Signals komplexere Erkennungsalgorithmen zum Einsatz (45).

Für die vorliegende Arbeit waren die RR-Zeiten und der Abstand zwischen einem QRS-Komplex und der folgenden ventrikulären Extrasystole von Bedeutung. Diese sogenannten qv-Daten wurden exportiert und einer weiteren Analyse zugeführt.

2.4. Weiterverarbeitung exportierter qv-Files

Die Bestimmung der Parameter der HRT erfolgte mittels eigens in der Arbeitsgruppe entwickelter Programme. Diese wurden in der Programmiersprache „MatLab“ erarbeitet, wobei ein Programm zur Berechnung der Parameter der HRT aller ventrikulärer Extrasystolen existierte und ein zweites dieselben Berechnungen für jede einzelne Extrasystolen-Subklasse durchführte.

Um in die Analyse aufgenommen zu werden, mußten die Extrasystolen gewissen Anforderungen genügen, wobei wir uns an den Kriterien nach Schmidt et al. (64) orientierten. Eine Bestimmung von Turbulence-Onset und Turbulence-Slope benötigte im Umfeld der betrachteten Extrasystolen wenigstens ein Schlagmuster S-S-V-S-S-S (S steht für Sinusschlag und V für ventrikuläre Extrasystole). Pro Klasse waren mindestens 10 derartige Extrasystolen nötig. Die Intervalle zwischen den Schlägen wurden zusammengefaßt und aus dieser Mittelung ergaben sich daraufhin die klassenspezifischen Parameter der HRT. Um deren statistische Robustheit zu erhöhen, forderte man an der Stelle des 21. Sinusschlages nach der Extrasystole noch eine Mindestanzahl von 10 Sinusschlägen, die zur Berechnung der mittleren RR-Intervall-Länge in diesem Abschnitt dienen konnten. Interponierte Extrasystolen, also solche ohne kompensatorische Pause, wurden durch einen Filter von der Analyse ausgeschlossen. Die Summe aus Kopplungsintervall und RR-Intervall nach der ventrikulären Extrasystole mußte größer oder gleich 1,7 mal das letzte normale RR-Intervall vor der Extrasystole sein, um diesen Schlag in die Berechnung aufzunehmen.

Als Ergebnis der Analysen erhielt man sowohl eine tabellarische als auch eine graphische Darstellung der Parameter der HRT. Abbildung 15 zeigt eine derartige Graphik. Im oberen Abschnitt sind die Schläge gegen die ihnen vorausgehende RR-Zeit in Millisekunden aufgetragen. Deutlich erkennt man das kurze Intervall vor der ventrikulären Extrasystole und die kompensatorische Pause. Die mittlere Herzfrequenz im Langzeit-EKG wird durch die horizontale Linie angegeben. Die Kreuze zeigen die Schwan-

kungsbreite der einzelnen RR-Intervall-Längen um den errechneten Mittelwert. Mit einem Pfeil ist der mittlere der zur Bestimmung des Turbulence-Slopes verwendeten fünf Meßwerte markiert. Dieser Parameter – Delay genannt – erteilt Informationen darüber, mit welcher Verzögerung das System auf die Perturbation reagiert. Die Balken im unteren Teil der Abbildung symbolisieren, wieviele Meßwerte in die Berechnung der jeweiligen oben dargestellten Punkte eingegangen sind. Damit ist eine Abschätzung der statistischen Robustheit der Analyse möglich.

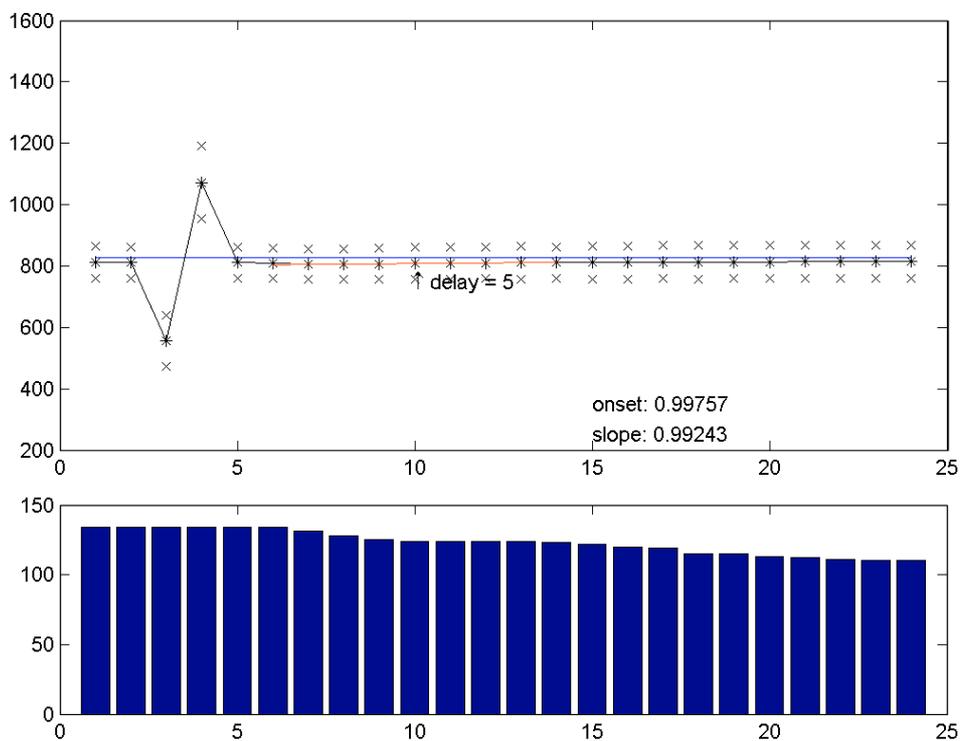


Abb.15: Graphische Darstellung des Verhaltens der Heart Rate Turbulence bei einer Extrasystolen-Subklasse [M942(2)]

3. Ergebnisse

3.1. Ventrikuläre Extrasystolen im Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden 100 Langzeit-EKG's auf Grundlage der oben beschriebenen Gesichtspunkte ausgewertet. Nach nochmaliger sorgfältiger visueller Kontrolle mußte allerdings das File M 638 von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Bei Betrachtung der graphischen Darstellung der HRT (siehe Abbildung 16) fiel ein ungewöhnlich langes RR-Intervall zwischen den beiden ersten Schlägen nach der ventrikulären Extrasystole (RR-Intervall Nr.5) auf. Normalerweise zeigen sich nämlich an dieser Stelle der HRT-Graphik RR-Zeiten, die kleiner oder etwa gleich groß wie vor der Extrasystole (RR-Intervall Nr.1,2) sind (vergleiche u.a. Abbildung 15).

Im EKG konnte man dann die Ursache dieses Verhaltens erkennen – direkt nach der Extrasystole erscheint ein junktionaler Schlag im Sinne einer Parasystolie, erst danach gewinnt der Sinusknoten wieder die Oberhand (Abbildung 17). Neben langen Phasen von Sinusrhythmus trat auch immer wieder ein junktionaler Rhythmus auf, der durch Extrasystolen beeinflusst wurde. So folgt dem Couplet in Abbildung 18 zunächst ein Sinusschlag, bevor eine Parasystolie entsteht. Ein derartiges Langzeit-EKG erfüllt natürlich nicht die Voraussetzungen zur Analyse der HRT.

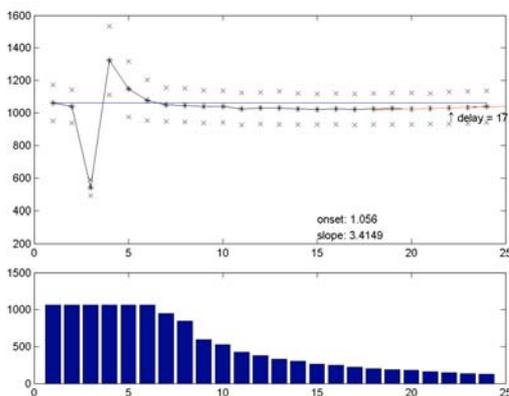


Abb.16: Graphische Darstellung der HRT der Extrasystolen-Subklasse 1 (M 638).



Abb.17: Beispiel einer ventrikulären Extrasystole der Subklasse 1 (M 638)



Abb.18: Couplet mit folgendem Sinusschlag; danach Parasystolie (M 638)

3.1.1. Anzahl ventrikulärer Extrasystolen

Unter den verbliebenen 99 Langzeit-EKG's traten dreimal keine ventrikulären Extrasystolen auf (M 74-IA, M 855, M 1078), womit sich auch für diese Files eine weitere Auswertung erübrigte. In den 96 vollständig analysierten EKG's wurden zwischen einer und 41894 (das bedeutet durchschnittlich 1746 pro Stunde) ventrikuläre Extrasystolen registriert. Der Mittelwert betrug 1472,5 und der Median 66,5. Die Verteilung der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Es fällt auf, daß in über 50 % der Fälle die Extrasystolen-Anzahl 100 - und damit einen Stundendurchschnitt von 4,2 - nicht überschreitet.

Anzahl der VES	Anzahl der EKG's	prozentualer Anteil
0	3	3,0%
1 - 100	57	57,6%
101-1000	21	21,2%
1001-10000	13	13,1%
> 10000	5	5,1%

Tab.2: Verteilung der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen in 99 Langzeit-EKG's

Genauere Angaben für die einzelnen Files sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

3.1.2. Subklassen ventrikulärer Extrasystolen

Bei 96 Langzeit-EKG's mit ventrikulären Extrasystolen wurde nach dem im Abschnitt 2.3.2.2. beschriebenen Verfahren eine Subklassifizierung durchgeführt. Ziel war es, ventrikuläre Extrasystolen gleicher oder ähnlicher Morphologie in gemeinsamen Klassen zusammenzufassen. Bei den folgenden sechs Files kam erschwerend hinzu, daß aufgrund schlechter Signalqualität nur ein Kanal ausgewertet werden konnte: M 055, M 060, M 375, M 813, M 923, M 932. Damit fehlte eine wichtige Zusatzinformation über die Gestalt der ventrikulären Extrasystole, so daß das Risiko einer Fehlklassifizierung erhöht ist.

Nach der automatischen Subklassifizierung wurden die zusammenfassenden Graphiken und dann auch die einzelnen ventrikulären Extrasystolen innerhalb der Klassen visuell kontrolliert. Als Ergebnis folgte eine teilweise Zusammenlegung morphologisch ähnlicher Subklassen, um die darin enthaltenen Datenmengen zu vergrößern. Ein völlig einheitliches Aussehen ventrikulärer Extrasystolen gleichen Ursprungs kann in einem Langzeit-EKG nicht erwartet werden. Aufgrund der langen Aufnahmezeit, in der ein optimaler Sitz der Elektroden oft nicht gegeben ist, sowie den nicht zu kontrollierenden Patientenbewegungen, muß man immer mit Artefakten rechnen, die die Morphologie der Extrasystolen beeinflussen können. Abbildung 19 zeigt beispielhaft zwei in dieselbe Subklasse eingeordnete ventrikuläre Extrasystolen mit leicht differentem Aussehen (beachte die „Kerbe“ in Kanal 1). Auch das Vorhandensein bzw. Fehlen der P-Welle bei spät einfallenden ventrikulären Extrasystolen kann den Eindruck unterschiedlicher Morphologie erwecken (siehe Abbildung 20).



Abb.19: Ventrikuläre Extrasystolen leicht differenter Morphologie; in eine gemeinsame Subklasse eingeordnet [M 080 (1)]

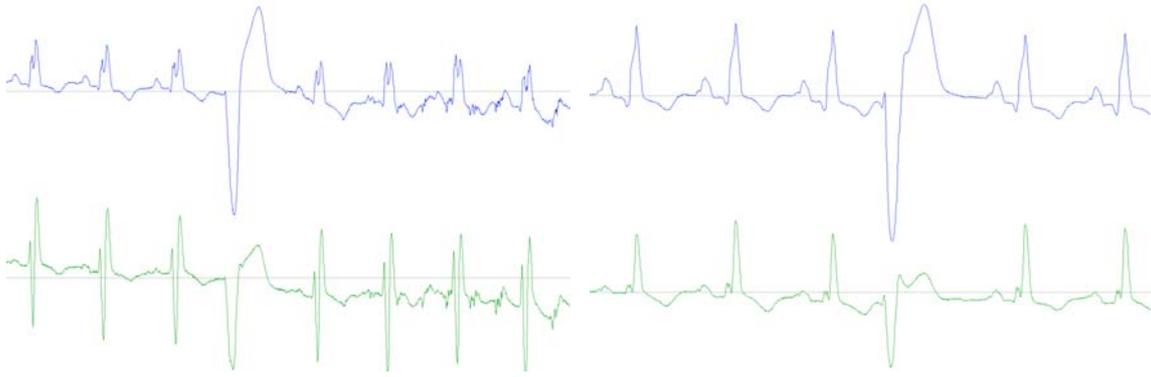


Abb.20: Ventrikuläre Extrasystolen gleicher Morphologie; im rechten Bild: nicht übergeleitete Vorhofaktion vor der Extrasystole [M 940 (9)]

Traten ventrikuläre Extrasystolen mit ähnlicher Morphologie aber unterschiedlicher Amplitude auf, so wurden sie verschiedenen Subklassen zugeordnet. In diesem Fall spricht die für die Amplitudendifferenz verantwortliche unterschiedliche Vektorlage gegen einen gemeinsamen Ursprung der betreffenden Extrasystolen. Die Extrasystolen-Klassen 2 und 3 in Abbildung 21 mögen als Beispiel dienen: in der oberen Spur zeigen die beiden Klassen eine weitgehend identische Morphologie, in der unteren aber ist die deutlich geringere Amplitude der Klasse 3 zu erkennen. Dieses Beispiel beweist auch die Wichtigkeit einer zweiten Spur für die genaue Einordnung der Extrasystolen. In Abbildung 22 ist der dazugehörige Return Map des Files M 1071 nach Abschluß der Subklassifizierung dargestellt. Die ersten fünf Klassen sowie die supraventrikulären Extrasystolen sind jeweils andersfarbig markiert, so daß man leicht deren Auftretensmuster erfassen kann.

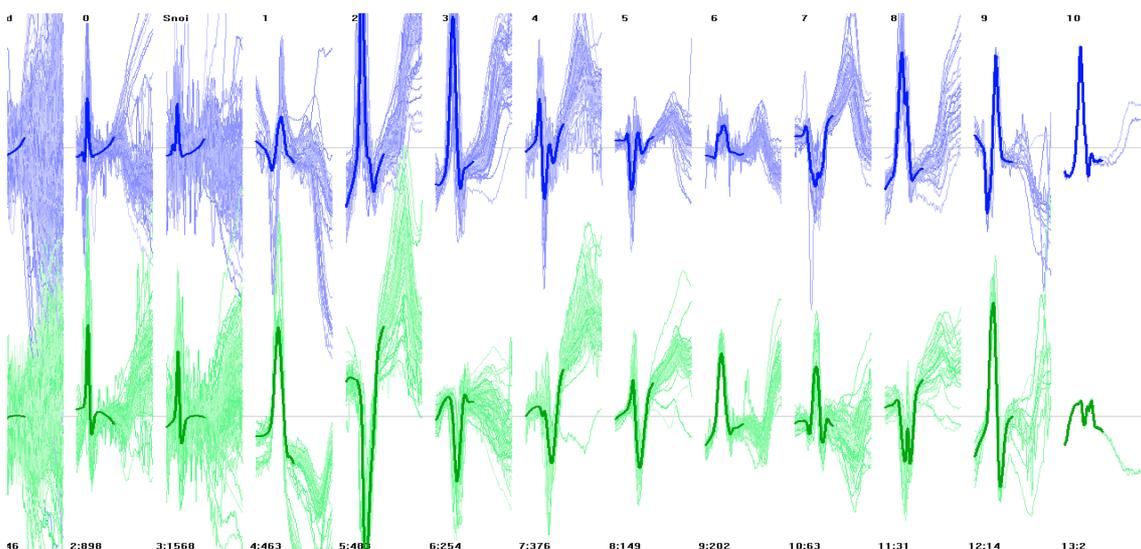


Abb.21: Endergebnis der Subklassifizierung des Files M 1071

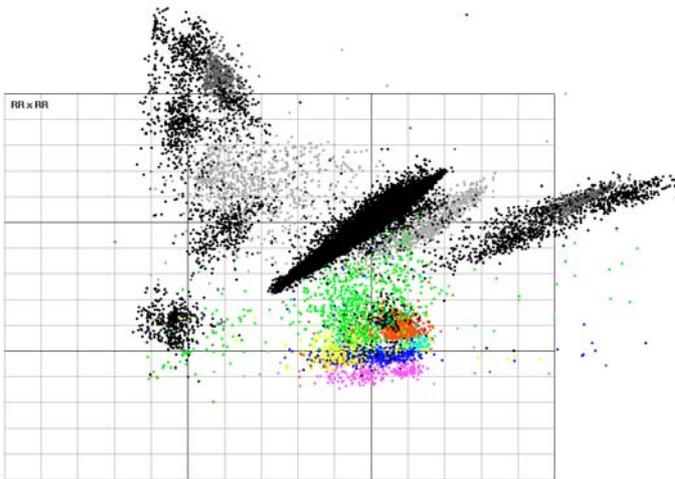


Abb.22: Return Map des Files M 1071

Mehr als eine Morphologie-Klasse konnte in 88 von 96 Langzeit-EKG's mit ventrikulären Extrasystolen (91,7%) beobachtet werden. In den vorliegenden Files betrug der Maximalwert 15 Subklassen, während ein Durchschnittswert von 4,5 erreicht wurde. Die Abbildung 23 zeigt, wie oft die verschiedenen Subklassen-Häufigkeiten in den EKG's auftraten. Die genaue Anzahl der ventrikulären Extrasystolen innerhalb der Klassen ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Bei der Betrachtung wird deutlich, daß viele Subklassen eine zu geringe Anzahl an Extrasystolen beinhalten, um für die Analyse der HRT ausgewertet werden zu können.

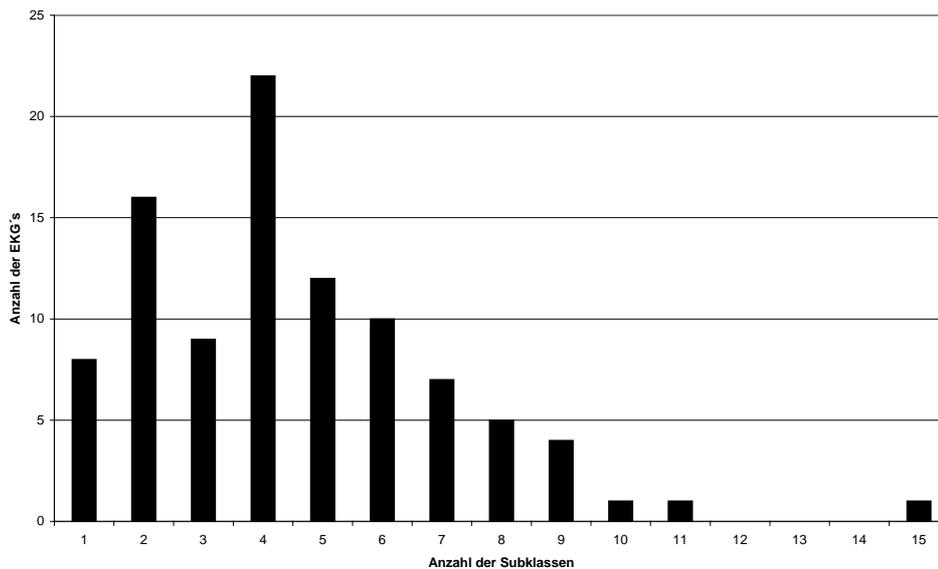


Abb.23: Häufigkeitsverteilung der Subklassen-Anzahl bei 96 Langzeit-EKG's

File-Name	Gesamt-VES	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	Klasse 5	Klasse 6	Klasse 7	Klasse 8	Klasse 9	Klasse 10	Klasse 11	Klasse 12	Klasse 13	Klasse 14	Klasse 15
M 055	4810	4654	134	10	12											
M 057	473	362	65	20	11	9	4	1	1							
M 058	19	14	3	1	1											
M 059	2521	2190	200	49	42	19	10	7	2	2						
M 060	206	72	50	30	23	22	5	4								
M 066	944	646	162	60	34	31	3	4	4							
M 069	69	53	13	2	1											
M 078	193	93	56	18	13	6	4	3								
M 080	13247	12578	75	42	464	57	16	10	4	1						
M 1060	80	75	5													
M 1071	2040	463	486	254	376	149	202	63	31	14	2					
M 1078	0															
M 1087	717	646	42	26	2	1										
M 136	64	47	13	1	3											
M 137	123	106	9	4	3	1										
M 145	60	26	21	7	3	2	1									
M 149	90	47	20	10	9	3	1									
M 158	50	33	9	4	3	1										
M 168	447	193	110	62	39	25	10	6	2							
M 169	43	34	7	1	1											
M 187	2178	1381	557	152	56	17	12	3								
M 335	79	39	27	9	4											
M 337	3	1	1	1												
M 338	217	212	5													
M 339	1460	727	725	5	3											
M 363	38	24	9	4	1											
M 366	3113	2178	546	300	49	40										
M 369	469	225	59	166	2	6	3	3	1	4						
M 375	26	23	3													
M 436	172	164	7	1												
M 485	2	2														
M 487	179	171	3	3	1	1										
M 488	11	4	4	2	1											
M 505	166	123	25	17	1											
M 508	12	9	2	1												
M 514	4	2	1	1												
M 516	5	4	1													
M 521	10553	8452	1217	797	73	10	4									
M 527	18	12	3	2	1											
M 528	10	5	5													
M 537-IA	454	225	57	144	24	3	1									
M 541	6	4	2													
M 542	3	2	1													
M 543	3	1	1	1												
M 546	10	6	2	2												
M 556	2	1	1													
M 560	107	84	11	9	3											
M 561	1	1														
M 562	55	34	21													
M 563	1194	852	275	26	15	16	10									

Tab.3: Anzahl ventrikulärer Extrasystolen eines Langzeit-EKG's und innerhalb der Morphologie-Klassen

File-Name	Gesamt-VES	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	Klasse 5	Klasse 6	Klasse 7	Klasse 8	Klasse 9	Klasse 10	Klasse 11	Klasse 12	Klasse 13	Klasse 14	Klasse 15
M 636	10602	9462	890	122	81	38	9									
M 637	2	1	1													
M 639	415	229	60	53	50	19	1	1	1	1						
M 641	21378	21271	105	1	1											
M 644	2	1	1													
M 646	4	3	1													
M 648	1	1														
M 651	19	14	2	2	1											
M 652	6	5	1													
M 653	16	13	1	1	1											
M 655	12	4	3	3	1	1										
M 656	41918	41894	14	3	3	2	2									
M 658	36	13	11	9	2	1										
M 666	1042	1031	5	4	2											
M 678	7014	4187	130	947	438	526	288	396	70	13	12	7				
M 681	15	9	1	1	4											
M 708	147	128	14	2	2	1										
M 711	1	1														
M 74-IA	0															
M 810	74	64	4	3	2	1										
M 813	371	165	135	71												
M 814	4	3	1													
M 819	1	1														
M 821	1	1														
M 826	14	5	3	2	1	1	1	1								
M 829	1	1														
M 832	146	45	24	15	35	11	12	4								
M 833	3395	2100	1153	135	1	2	4									
M 838	35	13	10	7	2	1	1	1								
M 855	0															
M 878	12	8	2	1	1											
M 881	41	31	6	3	1											
M 882	111	91	6	5	3	3	1	1	1							
M 885	64	29	35													
M 888	219	101	73	25	10	10										
M 890	11	4	3	3	1											
M 892	4	2	2													
M 898	8	8														
M 923	2694	2680	13	1												
M 931	129	53	38	12	9	9	8									
M 932	1502	1019	388	94	1											
M 933	7	3	2	1	1											
M 940	1347	614	184	72	166	39	68	24	61	55	42	7	7	4	3	1
M 942	832	460	153	165	39	10	5									
M 949	42	37	4	1												
M 961	91	42	27	6	16											
M 965	735	361	139	51	126	8	48	2								
M 982	88	74	9	3	1	1										
M 999	7	3	1	1	1	1										

Tab.3 (Fortsetzung)

3.2. Heart-Rate Turbulence

3.2.1. Anzahl zur Analyse geeigneter Files

Von allen Langzeit-EKG's wurden die Parameter der HRT sowohl einzeln für die verschiedenen Subklassen berechnet als auch für die Gesamtheit der ventrikulären Extrasystolen eines Files – in Anlehnung an die von Schmidt et al. verwendeten Kriterien. Wie bereits im Kapitel Methodik erwähnt, waren in Weiterentwicklung des Schmidt'schen Ansatzes an der Stelle des letzten in die Berechnung des Turbulence-Slopes einbezogenen Sinusschlages mindestens 10 verwertbare Meßwerte gefordert, um die Robustheit der Ergebnisse zu erhöhen. Damit erübrigte sich die weitere Betrachtung von 26 Langzeit-EKG's mit jeweils weniger als 10 ventrikulären Extrasystolen. Aber auch 12 weitere Files erfüllten diese Bedingung aus unterschiedlichen Gründen, auf die weiter unten noch näher eingegangen wird, nicht.

Bei 24 dieser von uns nicht bearbeiteten 38 Langzeit-EKG's erhielt man ohne die strengereren Ausschlußkriterien Werte für den Turbulence-Onset und -Slope. Dabei muß allerdings aufgrund der wenigen Meßwerte eine geringe statistische Sicherheit befürchtet werden, die die weitere Verwertung dieser Daten aus unserer Sicht verbietet. Eine Auflistung der für die Analyse der HRT nicht zu gebrauchenden Files findet sich in Tabelle 4.

File-Nr.	VES	File-Nr.	VES	File-Nr.	VES	File-Nr.	VES
M 74-IA	0	M 542*	3 (3)	M 655*	12 (10)	M 890*	11 (9)
M 337*	3 (3)	M 543*	3 (2)	M 681*	15 (12)	M 892*	4 (4)
M 485	2	M 546*	10 (7)	M 711	1	M 898	8
M 487	179	M 556*	2 (2)	M 814*	4 (4)	M 931*	129 (19)
M 488*	11 (9)	M 561	1	M 819	1	M 933*	7 (5)
M 514*	4 (4)	M 637*	2 (2)	M 821	1	M 982*	88 (46)
M 516*	5 (1)	M 644	2	M 826*	14 (5)	M 999*	7 (3)
M 521*	10553 (58)	M 646*	4 (2)	M 829	1	M 1078	0
M 528	10	M 648	1	M 855	0		
M 541*	6 (6)	M 652*	6 (6)	M 878*	12 (9)		

Tab.4: Für die Analyse der HRT nicht verwertbare Langzeit-EKG's. Mit Stern markiert: Files mit Analyseergebnissen nach Auflockerung der Ausschlußkriterien; in Klammern: Anzahl der für die Berechnung verwendeten Extrasystolen.

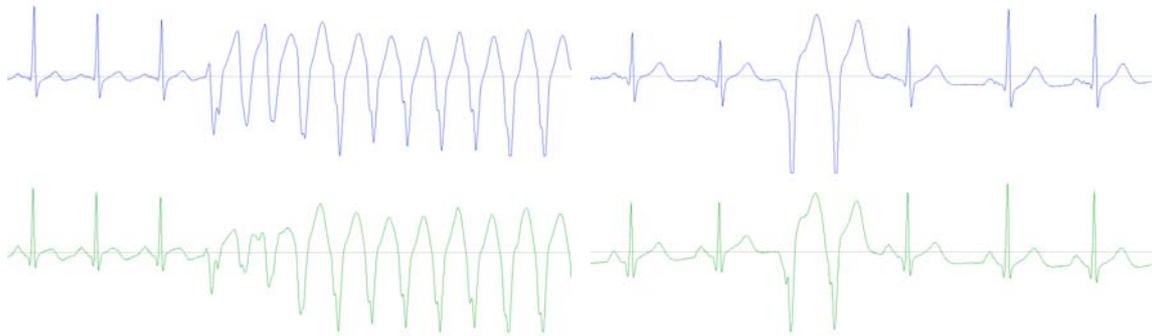
Insgesamt konnte nur bei 61 der ursprünglich 99 Langzeit-EKG's (61,6%) eine Berechnung der Parameter der HRT für alle ventrikulären Extrasystolen erfolgen. Durch die Einteilung in verschiedene Morphologie-Klassen verringerte sich natürlich die Zahl der für die einzelne Analyse zur Verfügung stehenden Meßwerte. Folgende drei Files erfüllten daher die oben erörterte Bedingung nicht mehr: M 169, M 508, M 651. Für diese EKG's wurden zwar Turbulence-Onset und -Slope aller ventrikulärer Extrasystolen bestimmt, es existieren aber keine Werte einer speziellen Subklasse. Damit liefern 58 von 99 Langzeit-EKG's (58,6%) morphologiespezifische Parameter der HRT.

3.2.2. Anzahl analysierter ventrikulärer Extrasystolen

Nicht alle registrierten ventrikulären Extrasystolen konnten zur Analyse der Parameter der HRT herangezogen werden. Beim Vergleich der Tabelle 3 mit den Abbildungen 37-40 fällt auf den ersten Blick auf, daß viele Einzelwerte offensichtlich nicht die im Kapitel Methodik behandelten Grundvoraussetzungen erfüllen. Im folgenden Abschnitt werden beispielhaft mögliche Ursachen dafür dargestellt. Dabei soll zunächst auf die nach dem Vorbild von Schmidt et al. berechneten Parameter der HRT aller ventrikulärer Extrasystolen Bezug genommen werden.

Die 61 Langzeit-EKG's, bei denen eine solche Analyse möglich war, zeigten insgesamt 130214 ventrikuläre Extrasystolen. Nur 49653 davon wurden bei der automatischen Auswertung berücksichtigt – dies entspricht einem Anteil von 38,1%. Die Berechnung von Turbulence-Onset und -Slope konnte nur erfolgen, wenn die Extrasystole mindestens durch zwei Sinusschläge davor und drei danach flankiert war. Damit entfallen alle Schläge, die im Rahmen einer Salve oder ventrikulären Tachykardie auftraten. Dies erklärt auch die Beobachtung, daß besonders bei Langzeit-EKG's mit vielen Extrasystolen ein großer Teil verworfen wird. Im File M 656 zum Beispiel gehen von 41918 ventrikulären Extrasystolen nur 3357 (8,0%) in die Analyse der HRT ein.

Aber auch andere charakteristische Muster des Auftretens von Extrasystolen verhinderten die Erfüllung oben genannter Bedingung. So traten in unserem Patientenkollektiv auf supraventrikuläre Extrasystolen folgende bzw. von diesen früh gefolgte ventrikuläre Extrasystolen, Couplets, Bigeminie und eine 2:1-Extrasystolie auf (siehe Abbildung 24 a-f).



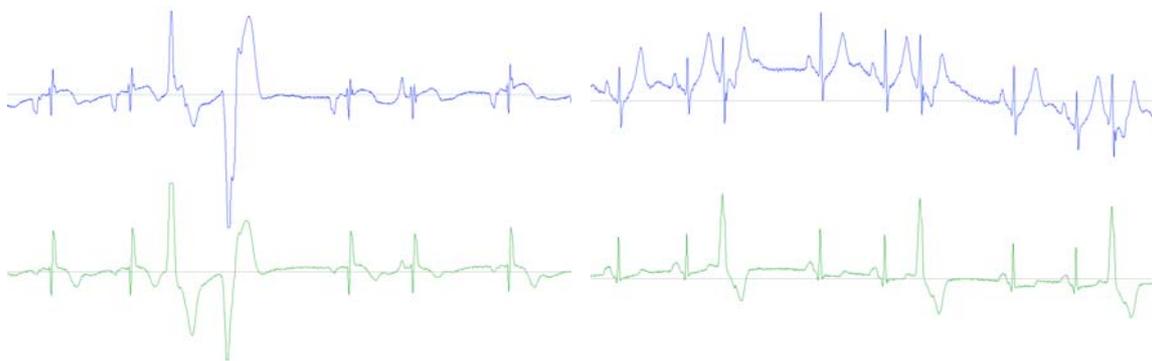
a) ventrikuläre Tachykardie

d) Couplet



b) ventrikuläre Extrasystole mit vorausgehender supraventrikulärer Extrasystole

e) Bigeminus



c) polymorphes Couplet; früh von einer supra-ventrikulären Extrasystole gefolgt

f) 2:1-Extrasystolie

Abb.24 (a-f): Beispiele für Konstellationen, die eine Berechnung der Parameter der HRT unmöglich machen.

Natürlich wirkt zudem die schon oft erwähnte Bedingung limitierend, daß bei mindestens 10 Extrasystolen 21 normale Sinusschläge nachfolgen müssen. Auch hier sind in erster Linie Files mit vielen Extrasystolen betroffen, selbst wenn sie keines der eben beschriebenen Auftretensmuster zeigen. Da es dabei gleich ist, ob es sich um ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen handelt, können also supraventrikuläre Arrhythmien ebenso die Analyse der HRT beeinflussen. Auf ein weiteres Beispiel, den junctionalen Rhythmus im File M 638, wurde bereits weiter oben ausführlich eingegangen.

Besonders wichtig ist es, interponierte Extrasystolen von der Auswertung auszuschließen. Wie im Kapitel Methodik dargestellt, erfolgte dies durch einen automatischen Filter. Insgesamt enthielten 31 Langzeit-EKG's auf diese Weise erkannte Schläge. Interessanterweise traten teilweise in den Morphologie-Klassen sowohl interponierte als auch Extrasystolen mit kompensatorischer Pause auf. Abbildung 26 zeigt die graphische Darstellung der HRT für eine Klasse interponierter Extrasystolen. Im Vergleich zu den gewohnten Bildern (siehe z. B. Abbildung 15) fällt ein völlig anderer Kurvenverlauf auf. Da es keine kompensatorische Pause gibt, fehlt die positive Zacke – nach der Extrasystole steigt die Kurve fast gleichmäßig annähernd auf den Ausgangswert an. Dabei bleibt auch das zweite auf die Extrasystole folgende RR-Intervall noch verkürzt. Die Anstiegsgerade zu Berechnung des Turbulence-Slopes wird dann bei dem gewählten Algorithmus zwangsläufig durch den zweiten Sinusschlag (der erste ist verfahrensbedingt ausgeschlossen) im Anschluß an die Perturbation gelegt. Damit ergeben sich für den Turbulence-Slope unrealistisch hohe Werte, die nicht das Ergebnis der Dezeleration des Sinusrhythmus sind. Sie würden das Ergebnis stark verfälschen – eventuell sogar den Wert über die Grenze von 2,5 ms/RR-Intervall heben und damit die korrekte Zuordnung zur Hochrisikogruppe verhindern.

Auch aus physiologischer Sicht unterscheiden sich Extrasystolen mit kompensatorischer Pause und interponierte Extrasystolen – bei letzteren wird die durch den Sinusknoten generierte Schlagfolge nicht unterbrochen, allerdings könnte die Aktivität des Sinusknotens durch Baroreflex-Effekte modifiziert werden. Eine weitergehende Betrachtung dieser Phänomene ist allerdings mit Hilfe der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Algorithmen nicht möglich.



Abb.25: interponierte Extrasystole

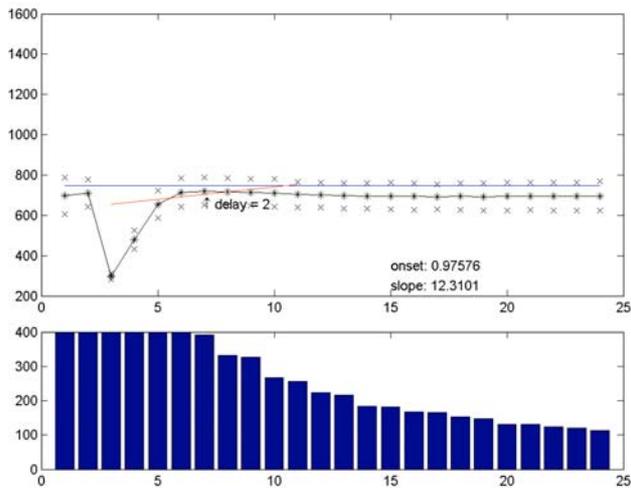


Abb.26: Graphische Darstellung der HRT bei interponierten Extrasystolen

Durch den Verlust an Meßwerten verringerte sich auch die Zahl der Morphologie-Klassen, bei denen die Parameter der HRT berechnet werden konnten, deutlich. In den 58 betroffenen Langzeit-EKG's traten insgesamt 320 Subklassen auf. Davon ergab die Analyse in 143 Fällen (44,7%) Ergebnisse für den Turbulence-Onset und -Slope. Abbildung 27 zeigt die Häufigkeitsverteilung analysierter Morphologie-Klassen. Demnach wurde bei 26 Files (44,8%) nur eine Extrasystolen-Subklasse ausgewertet. In der Folge konnte hier zwar kein direkter Vergleich zwischen den HRT-Parametern für Extrasystolen verschiedenen Ursprungs angestellt werden, allerdings zwischen Turbulence-Onset und -Slope der Morphologie-Klasse sowie den Werten für alle ventrikulären Extrasystolen. Dies ist insofern interessant, daß in letztere Gruppe auch die Extrasystolen einer differenten Morphologie eingehen, deren Anzahl nicht für die Berechnung eigener Parameter der HRT ausreichte.

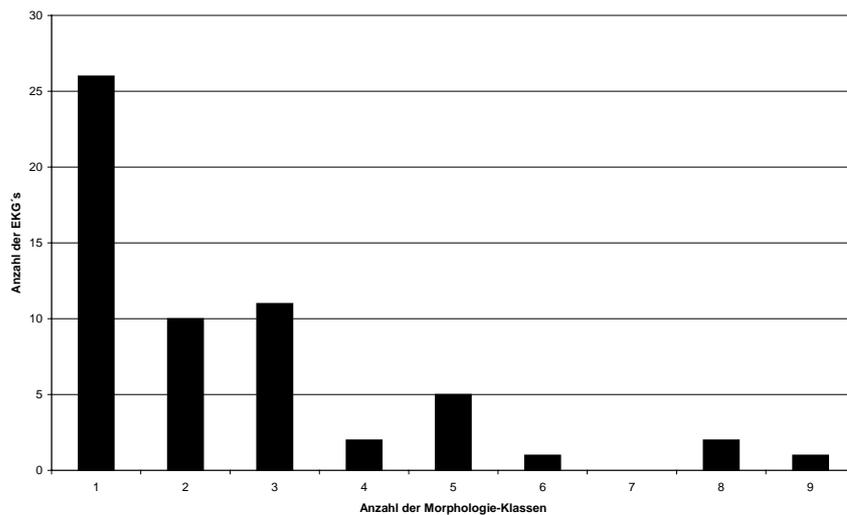


Abb.27: Häufigkeit analysierter Morphologie-Klassen

In den Abbildungen 37-40 ist zusammengefaßt, wieviele ventrikuläre Extrasystolen pro Morphologie-Klasse in die Analyse der HRT eingingen. Deren Addition pro File ergibt teilweise einen geringeren Wert als die Zahl der nach den von Schmidt et al. vorgeschlagenen Kriterien ausgewerteten Extrasystolen. Dieser Datenverlust ist verständlich, da manche, in zu kleine Subklassen eingeteilte, ventrikuläre Extrasystolen für die weitere Auswertung entfallen. Als ein Beispiel sei das Langzeit-EKG M 060 aufgeführt: zur Analyse der Parameter der HRT aller ventrikulärer Extrasystolen standen 143 Meßwerte zur Verfügung, während die Addition der 5 untersuchten Subklassen 136 ergibt. Aus Tabelle 5 kann man entnehmen, daß die Mehrzahl der Morphologie-Klassen unter 101 Meßwerte enthielt. Dies ist in die Bewertung der Meßergebnisse durchaus kritisch mit einzubeziehen, besonders bei den 23 Subklassen mit weniger als 21 analysierbaren ventrikulären Extrasystolen.

Analyisierte VES	Zahl der Morphologie-Klassen	prozentualer Anteil
10-20	23	16,1%
21-100	68	47,6%
101-500	36	25,2%
501-1000	8	5,5%
>1000	8	5,5%

Tab.5: Verteilung der Anzahl ventrikulärer Extrasystolen in Morphologie-Klassen, die für die HRT-Analyse verwendbar sind

3.2.3. Parameter der Heart-Rate Turbulence

3.2.3.1. Visuelle Kontrolle

In getrennten Arbeitsschritten wurden der Turbulence-Onset und der Turbulence-Slope für alle ventrikulären Extrasystolen (in Anlehnung an Schmidt et al.) und für die verschiedenen Morphologie-Klassen (nach den in dieser Arbeit zu untersuchenden Gesichtspunkten) bestimmt. Als Ergebnis erhielt man u.a. eine graphische Darstellung der HRT (ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 2.4.).

Schon rein visuell kann man anhand dieser Graphiken Langzeit-EKG's bzw. Subklassen ventrikulärer Extrasystolen mit physiologischer und pathologischer HRT unterscheiden. Die Abbildungen 28 und 29 geben je ein Beispiel dafür. Die linke Darstellung zeigt die normale Reaktion des Organismus auf eine ventrikuläre Extrasystole. Im Anschluß an die kompensatorische Pause (im Bild die positive Zacke) fällt der Wert der RR-Intervall-Längen unter die vor der Extrasystole auftretenden Zeiten von ca. 870 ms und nimmt mit den folgenden Aktionen weiter ab. Auf diese Akzeleration des Sinusrhythmus folgt ab dem fünften RR-Intervall nach der Extrasystole eine schrittweise Verlängerung der RR-Zeiten, sogar über die ursprünglichen Werte hinaus. Die Rückkehr des Systems zu den Ausgangs-RR-Intervall-Längen wird innerhalb des betrachteten Bereichs zwar angedeutet, aber noch nicht vollständig erreicht. Sowohl die Werte für den Turbulence-Onset als auch für den Turbulence-Slope liegen bei Anwendung der von Schmidt et al. vorgeschlagenen Kriterien (64) mit 0,94 und 15,34 ms/RR-Intervall im physiologischen Bereich. Im Vergleich dazu fällt bei der rechten Abbildung eine minimale Akzeleration mit anschließender zu vernachlässigender Dezeleration nach der ventrikulären Extrasystole auf. Die RR-Intervall-Längen bleiben annähernd konstant, der Sinusrhythmus erscheint durch die Perturbation kaum beeinflusst. Bei Betrachtung der Parameter der HRT zeigt der Turbulence-Onset mit 1,00 ein grenzwertiges Ergebnis, während sich der Turbulence-Slope mit einem Wert von 0,99 ms/RR-Intervall als deutlich pathologisch erweist.

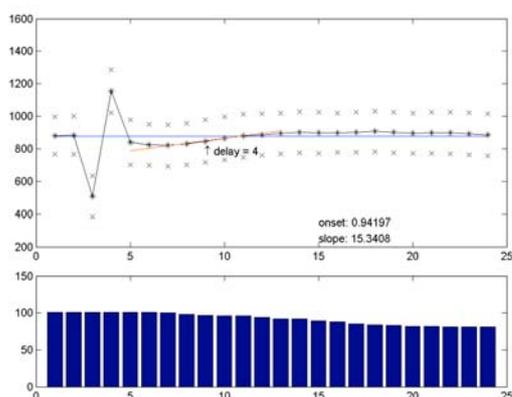


Abb.28: physiologische Heart-Rate Turbulence
[M 537-IA (3)]

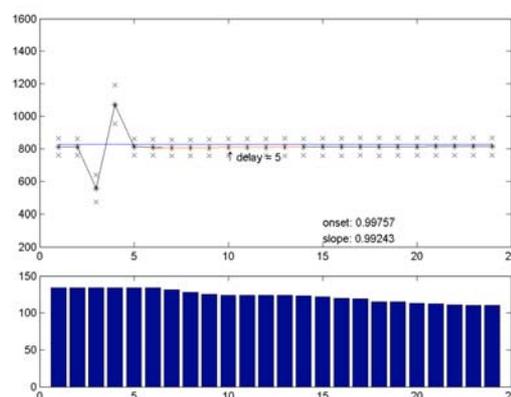
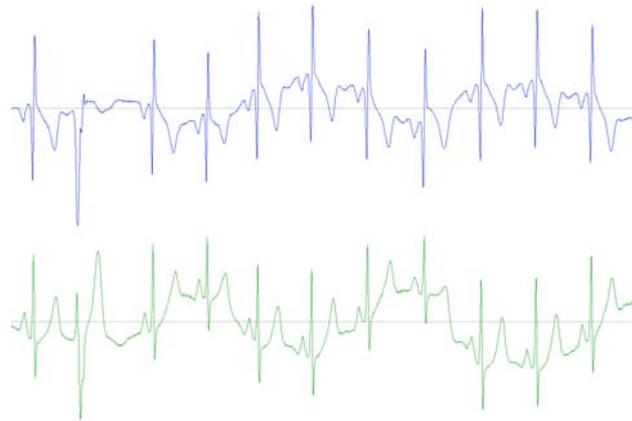
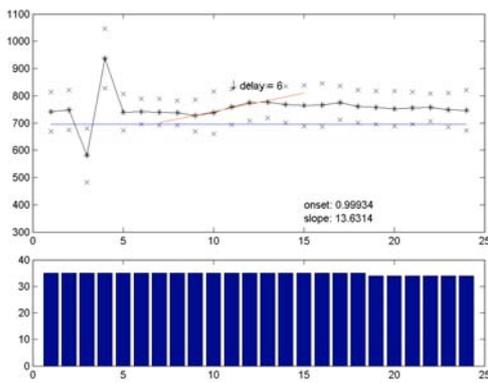


Abb.29: pathologische Heart-Rate Turbulence
[M 942 (2)]

Alle graphischen Darstellungen der HRT wurden einer visuellen Kontrolle unterzogen. Dabei ging es darum, außergewöhnliche Kurvenverläufe zu erkennen und die betreffenden Langzeit-EKG's daraufhin nochmals zu sichten. Vor allem sollte überprüft werden, ob eventuell Erkennungsfehler des Analyse-Programms „Recognize“ für diese verantwortlich zu machen sind. Ein Ergebnis der Vorgehensweise wurde bereits im Abschnitt 3.1. beschrieben.

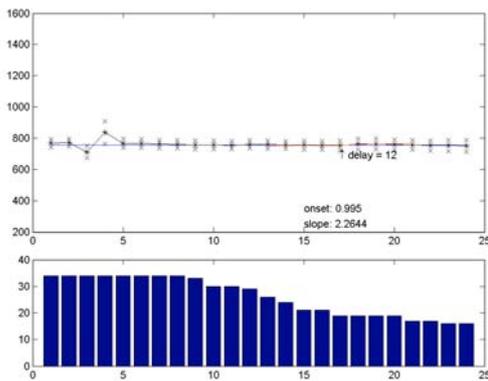
Im folgenden sollen zwei weitere Beispiele dargestellt werden. Bei der Graphik der HRT der ersten Morphologie-Klasse des Files M 136 fiel ein stark oszillierender Kurvenverlauf auf (Abbildung 30a). Wären diese Schwankungen artifiziell aufgrund einer ungenauen Markierung durch „Recognize“, so hätte der berechnete Turbulence-Slope seine Aussagekraft völlig verloren. Abbildung 30b zeigt aber den wahren Grund – eine Sinusarrhythmie, die während der gesamten Aufzeichnungszeit zu verfolgen war. Bei verschiedenen Morphologie-Klassen trat eine HRT-Darstellung wie in Abbildung 31a auf. Auch hier ist gegen Ende der Kurve eine Oszillation erkennbar. Die negative und positive Auslenkung aufgrund des Kopplungsintervalls und der kompensatorischen Pause fällt in der Amplitude deutlich geringer aus als bei den meisten anderen Morphologie-Klassen. Verantwortlich dafür ist ein sehr spätes Einfallen der Extrasystole (siehe Abbildung 31b). Die Kontrolle der Langzeit-EKG's brachte in allen Fällen eine Erklärung für den Kurvenverlauf bei der graphischen Darstellung der HRT. Erkennungsfehler des Analyse-Programms „Recognize“ traten dabei nicht in Erscheinung.



a) graphische Darstellung der HRT

b) Sinusarrhythmie

Abb.30: Langzeit-EKG M 136 (Morphologie-Klasse 1)



a) graphische Darstellung der HRT

b) spät einfallende ventrikuläre Extrasystole

Abb.31: Langzeit-EKG M 562 (Morphologie-Klasse 1)

3.2.3.2. Turbulence-Onset

In den folgenden beiden Abschnitten werden die zwei klassischen Parameter der HRT besprochen – Turbulence-Onset und Turbulence-Slope. Zunächst erfolgt eine Betrachtung der Meßgröße, die Auskunft über die frühe Akzeleration des Sinusrhythmus nach der ventrikulären Extrasystole erteilt: der Turbulence-Onset, dessen Berechnung bereits im Kapitel Methodik erläutert wurde.

Als physiologisch wurden bei der von uns gewählten Formel Werte kleiner 1,00 angenommen. Die Analyse aller Extrasystolen ergab bei 29 Langzeit-EKG's pathologische Werte. Die Mehrzahl (21 Files) davon hatte einen Turbulence-Onset von 1,00 – zeigte also weder eine Akzeleration noch eine Dezeleration. In 17 Fällen war zusätzlich der Turbulence-Slope pathologisch verändert.

Bei Betrachtung der Meßwerte für die einzelnen Morphologie-Klassen in der Tabelle 6 fällt auf, daß diese sich nur sehr wenig von den Ergebnissen für alle Extrasystolen unterscheiden. 28 Langzeit-EKG's (48,3%) zeigten sowohl für die Gesamtheit der Extrasystolen, als auch für alle Subklassen den gleichen Turbulence-Onset-Wert. Die Differenz zwischen dem größten und kleinsten Ergebnis innerhalb der Morphologie-Klassen betrug bei 13 Files nur 0,01 – der minimalst mögliche Wert. Die in dieser Hinsicht größte Differenz ergab sich im File M 940 zwischen den Subklassen 3 (1,07) und 7 (0,99). Der Mittelwert der innerhalb der Morphologie-Klassen erreichten Differenzen beträgt 0,016 mit einer Standardabweichung von 0,017.

Sowohl pathologische als auch physiologische Ergebnisse für den Turbulence-Onset hatten bei Analyse der Morphologie-Klassen und des Gesamt-Wertes 18 Files. Fünf Langzeit-EKG's (M 168, M 562, M 636, M 881, M 1071) enthielten mindestens eine pathologische Subklasse und einen Onset für alle ventrikulären Extrasystolen kleiner 1,00. Allerdings konnte man immer das gleiche Schema erkennen – ein Wert aller Extrasystolen von 0,99 bei einer maximalen Differenz zu einer pathologischen Morphologie-Klasse von 0,01. Dies erlaubte keine weitere Interpretation der Befunde.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen aller ventrikulärer Extrasystolen und der einzelnen Subklassen konnte für den Turbulence-Onset nicht festgestellt werden. Damit scheint nach den oben dargelegten Ergebnissen keine Morphologie-Abhängigkeit dieser Meßgröße zu bestehen. Aus diesem Grund wurde auf weitere, tiefgreifendere Analysen verzichtet.

File-Name	Gesamt	Kl.1	Kl.2	Kl.3	Kl.4	Kl.5	Kl.6	Kl.7	Kl.8	Kl.9
M 055	0,99	0,99	0,99		0,99					
M 057	1,00	1,00		0,99						
M 058	1,00	1,00								
M 059	0,97	0,97	0,98	0,98						
M 060	0,98	0,97	0,99	0,97	0,98	0,98				
M 066	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00				
M 069	0,99	0,98								
M 078	1,01	1,01	1,00							

M 080	0,97	0,97								
M 1060	0,97	0,96								
M 1071	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00	
M 1087	0,96	0,96	0,96	0,95						
M 136	1,00	1,00	0,98							
M 137	0,97	0,97								
M 145	1,00	1,00	1,00							
M 149	1,01	1,01								
M 158	0,99	0,98								
M 168	0,99	0,99	1,00	0,99	1,00	0,99				
M 169	1,02									
M 187	1,00	1,00	1,00	1,00						
M 335	1,00	1,00	1,00							
M 338	0,98	0,98								
M 339	0,97	0,98	0,96							
M 363	0,99	0,99								
M 366	1,01	1,03	1,00	0,99	0,99	0,99				
M 369	0,99	0,99								
M 375	0,96	0,96								
M 436	1,00	1,00								
M 505	0,99	0,99	0,99	0,99						
M 508	1,00									
M 527	0,97	0,97								
M 537-IA	0,95	0,95		0,94						
M 560	1,00	0,99								
M 562	0,99	1,00	0,99							
M 563	1,01	1,02	1,01	1,00	1,01					
M 636	0,99	0,99	0,99		1,00					
M 639	1,00	1,01			0,99	1,00				
M 641	0,99	0,99								
M 651	1,00									
M 653	0,97	0,97								
M 656	0,95	0,95								
M 658	1,06	1,06								
M 666	0,99	0,99								
M 678	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	0,99	
M 708	0,99	0,99	0,99							
M 810	1,02	1,03								
M 813	1,00	0,99	1,01	1,01						
M 832	1,00	1,00	1,03	0,98	0,99	0,99	0,99			
M 833	1,00	1,01	0,99	0,99						
M 838	0,97	0,97								
M 881	0,99	1,00								
M 882	1,00	1,00								
M 885	0,95	0,98	0,93							
M 888	1,00	1,00	1,00	0,99						
M 923	0,98	0,98								
M 932	0,98	0,98	0,97	0,99						
M 940	1,02	1,01	1,02	1,07	1,03	1,01	1,02	0,99	1,01	1,01
M 942	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00					
M 949	1,00	1,00								
M 961	0,95	0,95								
M 965	1,00	1,00	1,00	1,00	0,99		0,99			

Tab.6: Turbulence-Onset aller ventrikulärer Extrasystolen und für einzelne Morphologie-Klassen

3.2.3.3. Turbulence-Slope

Der Turbulence-Slope ist der zweite klassische Parameter der HRT. Mit seiner Hilfe wird die auf eine Akzeleration folgende Dezeleration quantifiziert. Schmidt et al. schlugen einen Normalbereich bei Werten größer als 2,5 ms/RR-Intervall vor.

In den von uns analysierten Langzeit-EKG's traten in 24 Fällen pathologische Ergebnisse für den Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen auf. Die Tatsache, daß nicht alle dieser Files auch einen abnormen Turbulence-Onset aufwiesen, ist als Hinweis auf die Unabhängigkeit der zwei Parameter zu werten. Insgesamt bewegten sich die Meßergebnisse zwischen $-0,47$ ms/RR-Intervall (M 882) und $15,21$ ms/RR-Intervall (M 885).

Eine Fragestellung dieser Arbeit war, inwieweit der Turbulence-Slope von der Morphologie der ventrikulären Extrasystole abhängt. Da das Aussehen einer Extrasystole vom Ort ihres Ursprungs bestimmt wird, kann man auch die folgende Formulierung wählen: erzeugen an verschiedenen Orten des Herzens generierte Extrasystolen unterschiedliche Werte des Turbulence-Slopes?

Bei vielen Langzeit-EKG's zeigte der Turbulence-Slope zwischen den einzelnen Morphologie-Klassen deutliche Unterschiede. Diese Werte waren auch im Vergleich mit dem Slope aller ventrikulärer Extrasystolen oft verschieden. Der Unterschied zwischen dem kleinsten und dem größten Turbulence-Slope in den Subklassen eines Patienten lag zwischen $0,12$ und $13,86$ ms/RR-Intervall. Der Durchschnittswert dieser Differenz betrug $3,38$ ms/RR-Intervall bei einer Standardabweichung von $3,18$ ms/RR-Intervall. Im Vergleich zum Turbulence-Onset fielen die Unterschiede also beträchtlich höher aus. Alle Ergebnisse der Analyse des Turbulence-Slopes sind in den Abbildungen 32-34 dargestellt. Die Raute bezeichnet den Wert für alle ventrikulären Extrasystolen in der ursprünglichen Definition nach Schmidt et al.. Mit einem Kreuz sind die morphologiespezifischen Analyseergebnisse markiert. Die zu einem Langzeit-EKG gehörenden Punkte sind durch eine vertikale Linie verbunden – sehr leicht läßt sich die Spannweite der Ergebnisse innerhalb eines Files ablesen. Die horizontale gestrichelte Linie liegt bei $2,5$ ms/RR-Intervall. Sie trennt die von Schmidt et al. als mit einem hohen Risiko belastet postulierten Turbulence-Slopes (unterhalb) von denen mit einer guten Prognose (oberhalb).

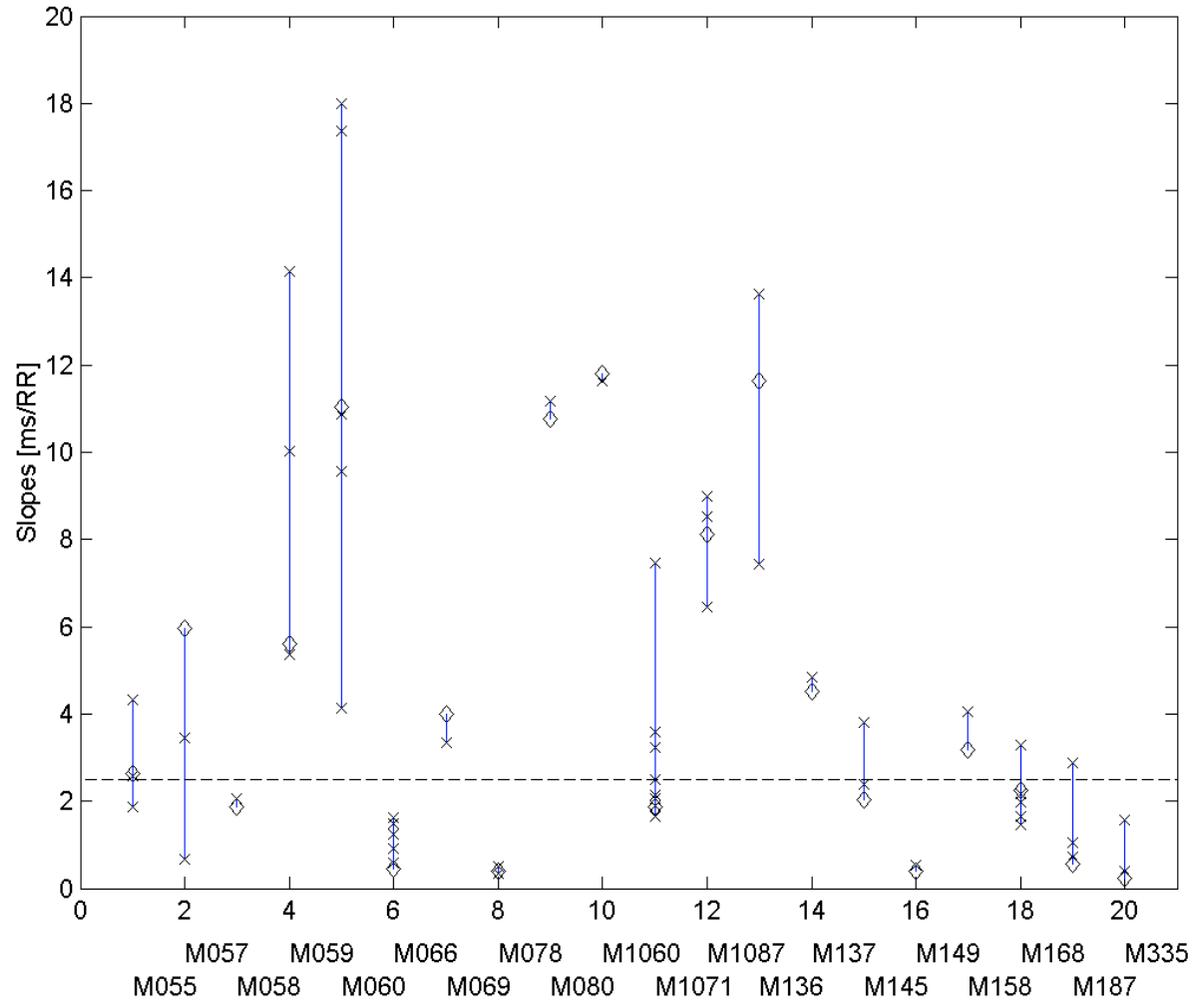


Abb.32: Turbulence-Slopes der Files M 055-M 335 (Erläuterung siehe Text)

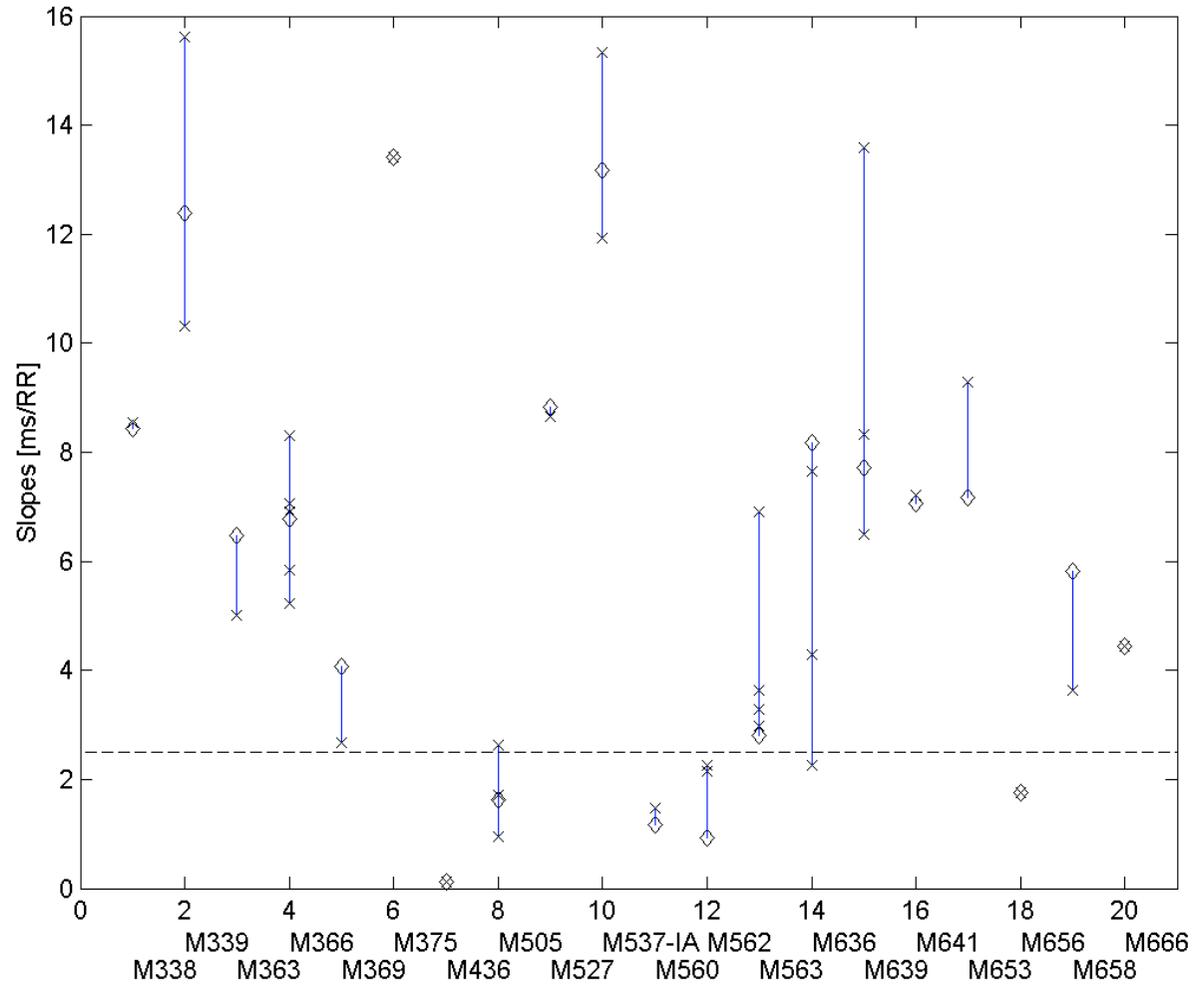


Abb. 33: Turbulence-Slopes der Files M 338-M 666 (Erläuterung siehe Text)

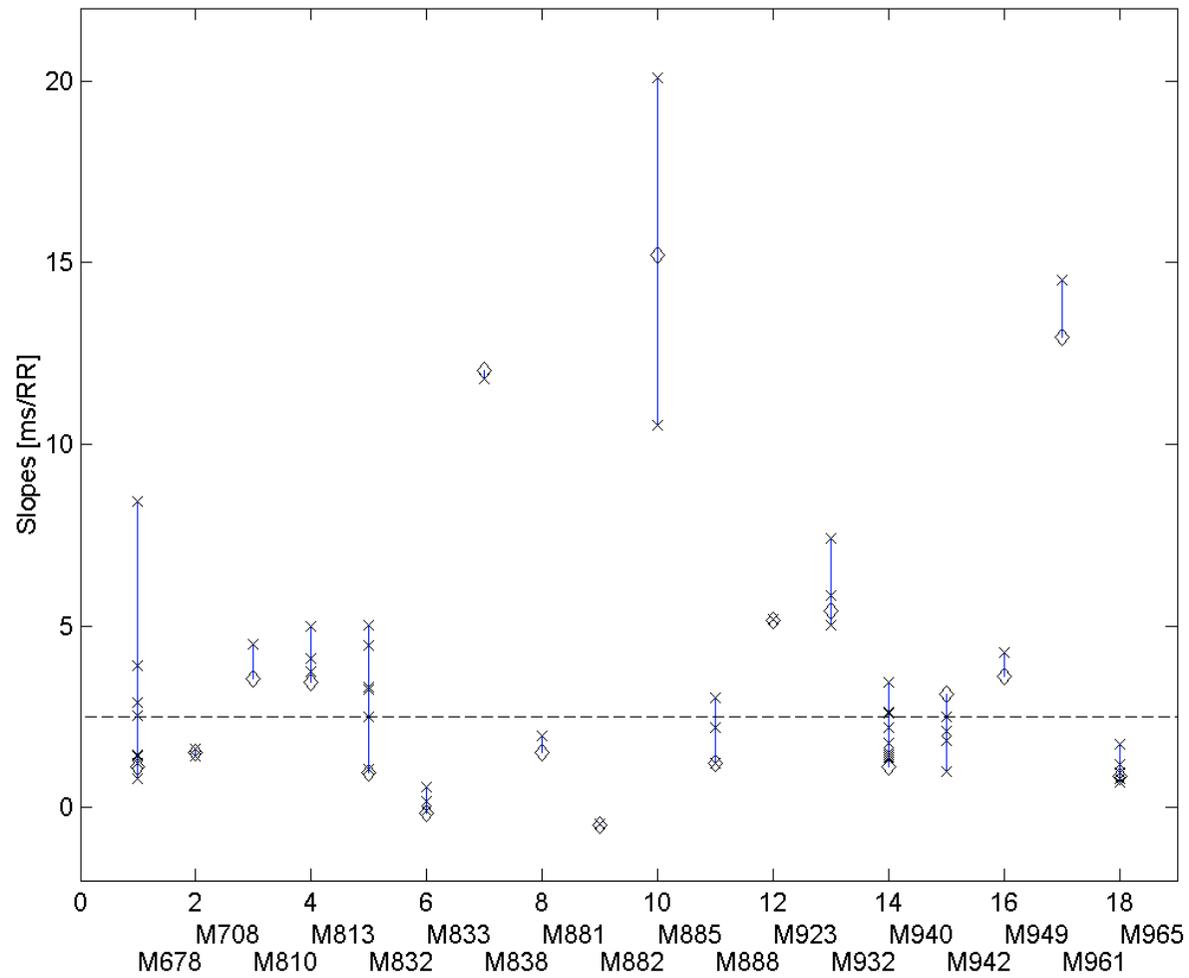


Abb.34: Turbulence-Slopes der Files M 678-M 965 (Erläuterung siehe Text)

Es stellt sich die Frage, ob die Turbulence-Slope-Werte der Morphologie-Klassen nur Stichproben aus einer gemeinsamen Grundmenge und damit um den Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen normalverteilt sind, oder ob diese unabhängig vom Slope nach Schmidt et al. ihre ursprungsabhängige Subklasse charakterisieren. Bei 18 Files (31,0%) ließ sich die erste Vermutung zumindest bei rein visueller Analyse der Abbildungen 32-34 nicht ganz ausschließen. Es gab sowohl Morphologie-Klassen mit einem größeren als auch einem kleineren Turbulence-Slope als der Wert aller ventrikulärer Extrasystolen. In einigen Fällen lag der Turbulence-Slope nach Schmidt et al. sogar nahezu in der Mitte zwischen den morphologiespezifischen Ergebnissen (z. B. M 059, M 136, M 885 ...). Bei der Mehrzahl der Langzeit-EKG's befand er sich jedoch am unteren (27 Files \triangleq 46,6%) oder oberen (11 Files \triangleq 19,0%) Ende der in den Subklassen erreichten Werte. Da damit der Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen nicht Mittelwert der morphologiespezifischen Slopes sein kann, ist dies als ein starker Hinweis auf die Unabhängigkeit dieser Meßgrößen zu werten.

In den Files M 375 und M 656 betrug die Differenz zwischen dem Slope nach Schmidt et al. und dem der Morphologie-Klasse Null. Diese Langzeit-EKG's gehören zu den 26, bei denen nur eine Subklasse analysiert werden konnte. In den benannten Fällen war in etwa die Zahl der zur Bestimmung der beiden Werte analysierten Extrasystolen gleich. Die restlichen 24 Files zeigten Unterschiede zwischen 0,01 und 2,17 ms/RR-Intervall. Der Mittelwert lag bei 0,60 ms/RR-Intervall, die Standardabweichung bei 0,67 ms/RR-Intervall. Eine Erklärungsmöglichkeit für diese Differenzen ist, daß der Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen noch durch einige Schläge anderer Morphologie „verunreinigt“ ist und man nach deren Aussortieren einen vom Aussehen der Extrasystolen-Klasse abhängigen Slope erhält.

Von besonderem Interesse sind die Langzeit-EKG's mit pathologischem Wert für den Turbulence-Slope, da diese Patienten eventuell von einer erweiterten Therapie profitieren könnten. Wie oben bereits erwähnt, zeigten 24 Files einen Slope kleiner 2,5 ms/RR-Intervall. Betrachtet man nun die einzelnen Morphologie-Klassen dieser EKG's, so finden sich 55 pathologische Subklassen (73,3%). Aber nicht alle morphologiespezifischen Werte des Turbulence-Slopes sind betroffen – bei 20 Klassen wird ein Ergebnis größer als 2,5 ms/RR-Intervall erreicht. Damit kann man also nicht von einem pathologischen

Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen auf krankhafte Werte in den entsprechenden Morphologie-Klassen schließen.

Bei 14 Langzeit-EKG's lagen alle zu erhebenden Turbulence-Slope-Werte unter der 2,5 ms/RR-Intervall-Grenze. 31 Files präsentierten durchweg physiologische Ergebnisse nach der Bestimmung des Turbulence-Slopes. Für diese Patienten würde die Anwendung unseres neuen Ansatzes unter Beibehaltung der gegenwärtigen Kriterien und Grenzen keine Vorteile bringen. Die Zuordnung zur Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe bleibt unbeeinflusst.

Sowohl physiologische als auch pathologische Werte des Turbulence-Slopes wiesen 13 Langzeit-EKG's auf. In den Abbildungen 32-34 sind diese auf den ersten Blick zu erkennen, da ihre vertikalen Verbindungslinien die 2,5 ms/RR-Intervall-Markierung schneiden. Diese Files hatten zwischen 2 und 9 Morphologie-Klassen, im Mittel 4,5. Bei vier von ihnen (M 055, M 057, M 636, M 942) wurde ein Turbulence-Slope für alle ventrikuläre Extrasystolen größer als 2,5 ms/RR-Intervall ermittelt, während bei den ersten drei Files eine und im EKG M 942 drei Morphologie-Klassen darunter lagen. Diese Patienten wären mit dem ursprünglichen Verfahren nach Schmidt et al. nicht besonders erfaßt worden. Die Relevanz der neu gewonnenen Erkenntnisse muß allerdings in zukünftigen Studien noch getestet werden.

Eine grobe Sichtung der Extrasystolen-Morphologie bei Subklassen mit einem Turbulence-Slope kleiner als 2,5 ms/RR-Intervall brachte keine Ergebnisse. Es konnte kein spezieller Extrasystolen-Typus herausgearbeitet werden, dessen Auftreten gehäuft mit einer pathologischen HRT verbunden wäre. Dies ist bei den gegebenen Studienbedingungen auch kaum denkbar, da man doch mit interindividuellen Unterschieden der Elektroden-Positionierung und körperlicher Aktivitäten rechnen muß, die die Vergleichbarkeit der Morphologien zwischen den Patienten stark beeinträchtigen.

3.2.4. Einfluß veränderter Analyse Kriterien auf die Parameter der HRT

Bei der Analyse der graphischen Darstellungen der HRT fiel auf, daß die Zahl der für die Mittelung eines bestimmten RR-Intervalls verwendeten Meßwerte gegen Ende des betrachteten Ausschnitts in den meisten Fällen abnahm. Der Grund dafür liegt in teilweise frühzeitig nach der Perturbation auftretenden ventrikulären oder supraventrikulären

ren Extrasystolen bzw. Artefakten, wodurch diese Daten keine späten RR-Intervalle liefern konnten. Bei einigen Langzeit-EKG's trat der Abfall besonders ausgeprägt und abrupt in Erscheinung. Als Beispiel möge das in Abbildung 35 dargestellte File M 641 dienen. Zur Bestimmung des Turbulence-Slopes nach den Kriterien von Schmidt et al. konnten 11060 ventrikuläre Extrasystolen herangezogen werden, während für die Mittelung des 20. RR-Intervalls nach der kompensatorischen Pause nur 585 Meßwerte zu Verfügung standen. Analysiert man das Verhalten der Kurve der HRT und des darunter abgebildeten Balkendiagramms näher, so wird offensichtlich, daß der Anstieg der Kurve genau dann erfolgt, wenn ab dem sechsten RR-Intervall die verwertbaren Meßgrößen abnehmen. Damit ergab sich die Frage, ob der hohe Turbulence-Slope-Wert vielleicht durch diesen Verlust artifiziell verursacht wurde.

Um dem weiter nachzugehen, verwendeten wir ein neues Analysekriterium für die ventrikulären Extrasystolen. Beachtung fanden nur noch Extrasystolen, die von 21 normalen Sinusschlägen gefolgt wurden - das verlangte Muster lautete also S-S-V-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S-S (vergleiche Abschnitt 2.4.). Damit erfüllten alle in die Analyse der HRT eingehenden Meßwerte optimal die nötigen Voraussetzungen der HRT-Berechnung. Abbildung 36 zeigt das Ergebnis bei dem oben besprochenen Langzeit-EKG. Im Balkendiagramm erkennt man, daß die Mittelung aller RR-Intervalle auf jeweils derselben Anzahl an Meßwerten beruht. Der starke Kurvenanstieg aus Abbildung 35 kann nicht mehr nachvollzogen werden – der Turbulence-Slope fällt folgerichtig von 7,06 ms/RR-Intervall auf 1,63 ms/RR-Intervall.

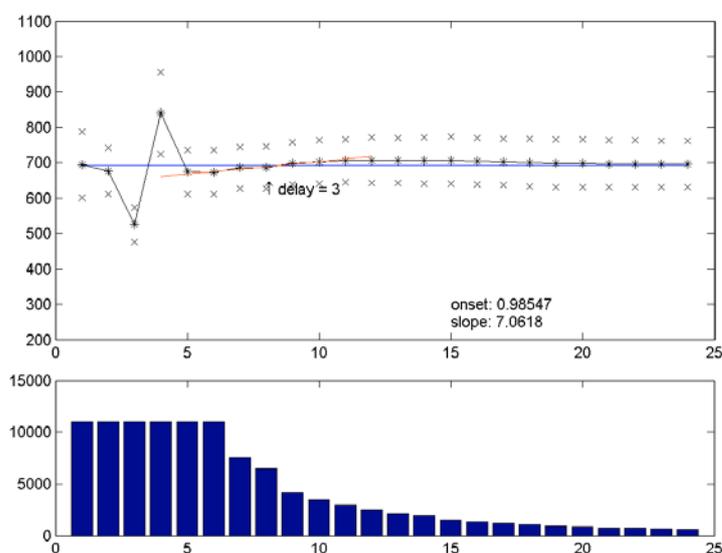


Abb.35: Graphische Darstellung der HRT aller ventrikulärer Extrasystolen (M 641)

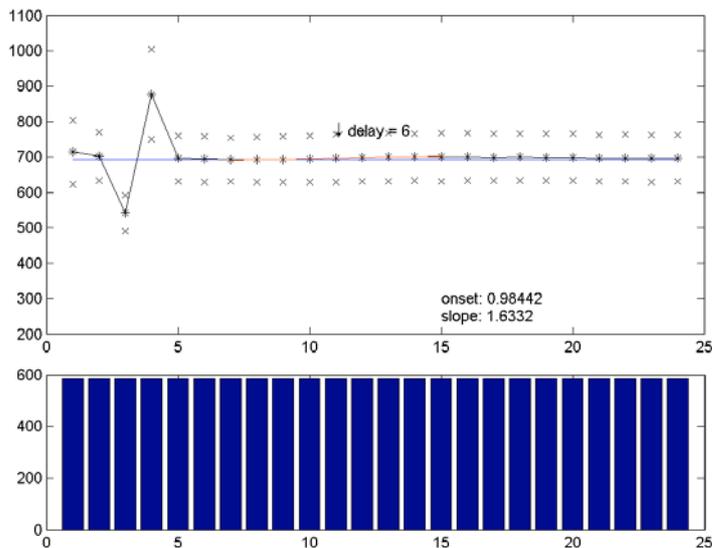


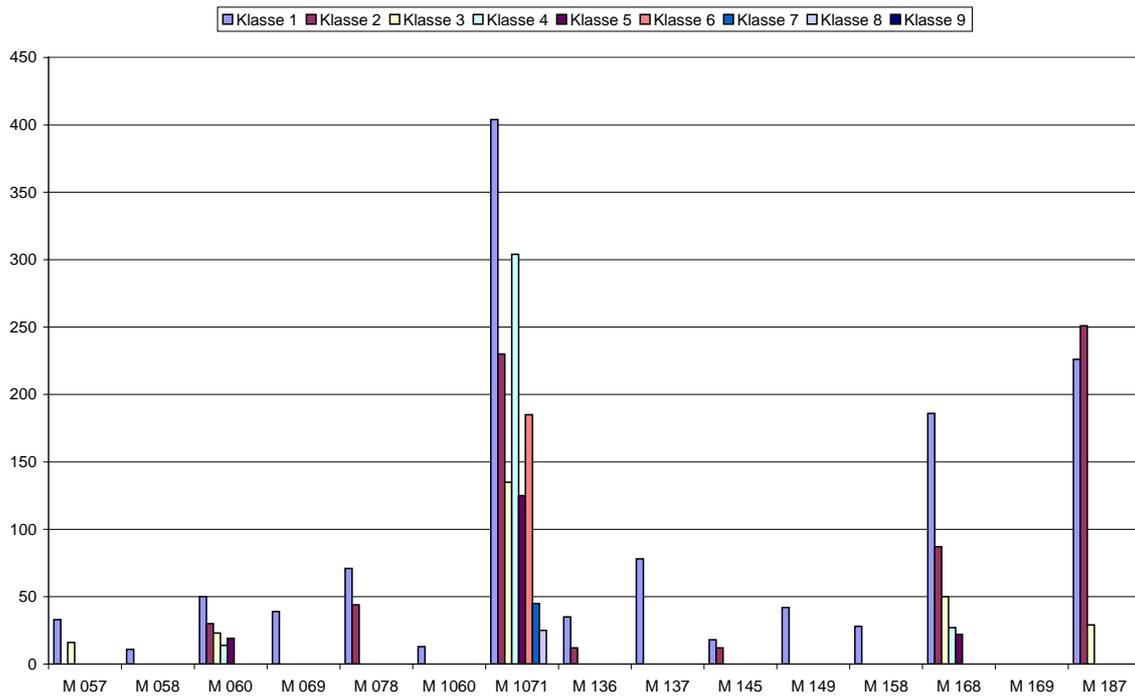
Abb.36: Graphische Darstellung der HRT aller ventrikulärer Extrasystolen unter ausschließlicher Verwendung optimaler Meßwerte (M 641)

3.2.4.1. Anzahl analysierter ventrikulärer Extrasystolen

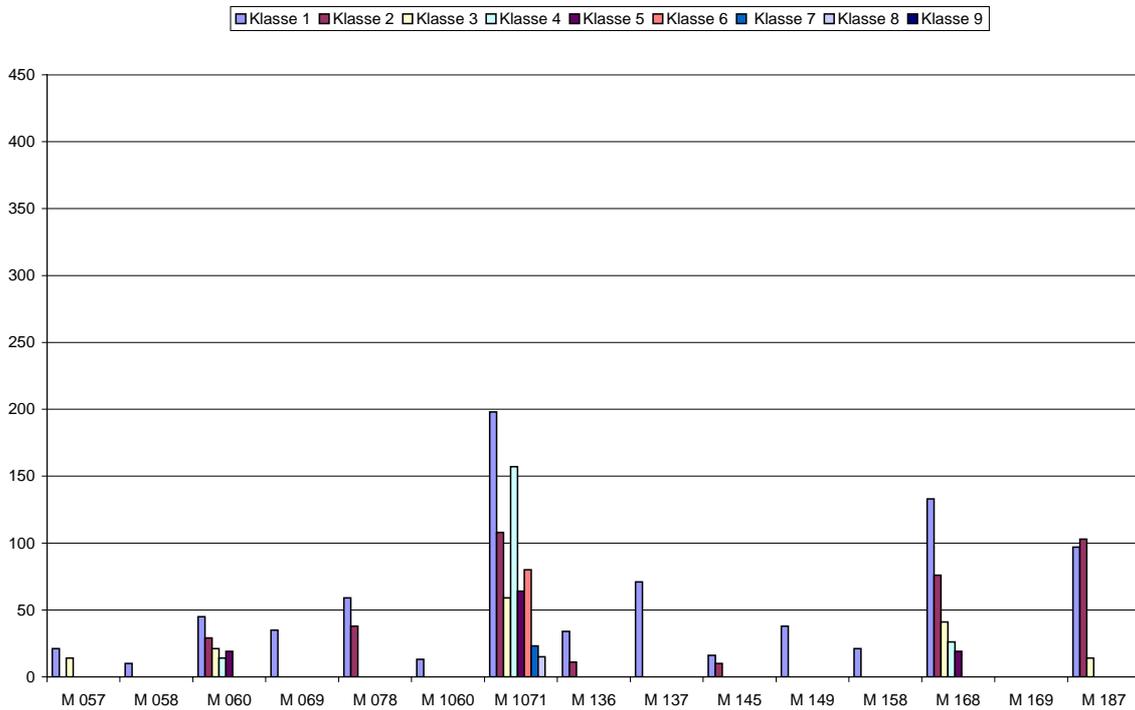
Bei weitem nicht alle der bisher zur Analyse der HRT verwendeten ventrikulären Extrasystolen erfüllten die neuen Analyse Kriterien. Mit Hilfe der Abbildungen 37-40 kann man die Anzahl der verwertbaren Meßwerte innerhalb der einzelnen Morphologie-Klassen bei Anwendung der Bedingungen nach Schmidt et al. (jeweils oberes Bild) mit der bei unserem neuen Ansatz (jeweils unteres Bild) vergleichen.

In die Berechnung der Parameter der HRT aller ventrikulärer Extrasystolen wurden unter Beachtung der ursprünglichen Bedingungen bei allen Files zusammen 49654 Meßwerte eingeschlossen. Davon genügten aber nur 15909 Extrasystolen (32,0%) den verschärften Anforderungen. Jedoch gingen dadurch keine Morphologie-Klassen zusätzlich verloren. Insgesamt wurden, betrachtet man die einzelnen Klassen, zwischen 2,3 und 100% der ursprünglichen Daten verwertet. Nur bei 6 Subklassen (4,2%) - mit einer Größe zwischen 11 und 30 Extrasystolen – konnten 100% der bisherigen Meßwerte in die neue Analyse übernommen werden. In 34 Fällen (23,8%) betrug diese Quote zumindest noch 90% oder mehr, wohingegen 32 Morphologie-Klassen (22,4%) einen Datenverlust von mehr als 50% zu verzeichnen hatten.

In Tabelle 7 ist die Verteilung der Anzahl der unter den veränderten Analyse Kriterien pro Subklasse verwerteten Extrasystolen dargestellt. Im Vergleich mit Tabelle 5 fällt eine deutliche Zunahme der ersten Gruppe auf, auch die zweite Gruppe hat leichten Zuwachs erhalten, die letzten drei mußten aber deutliche Verluste hinnehmen.

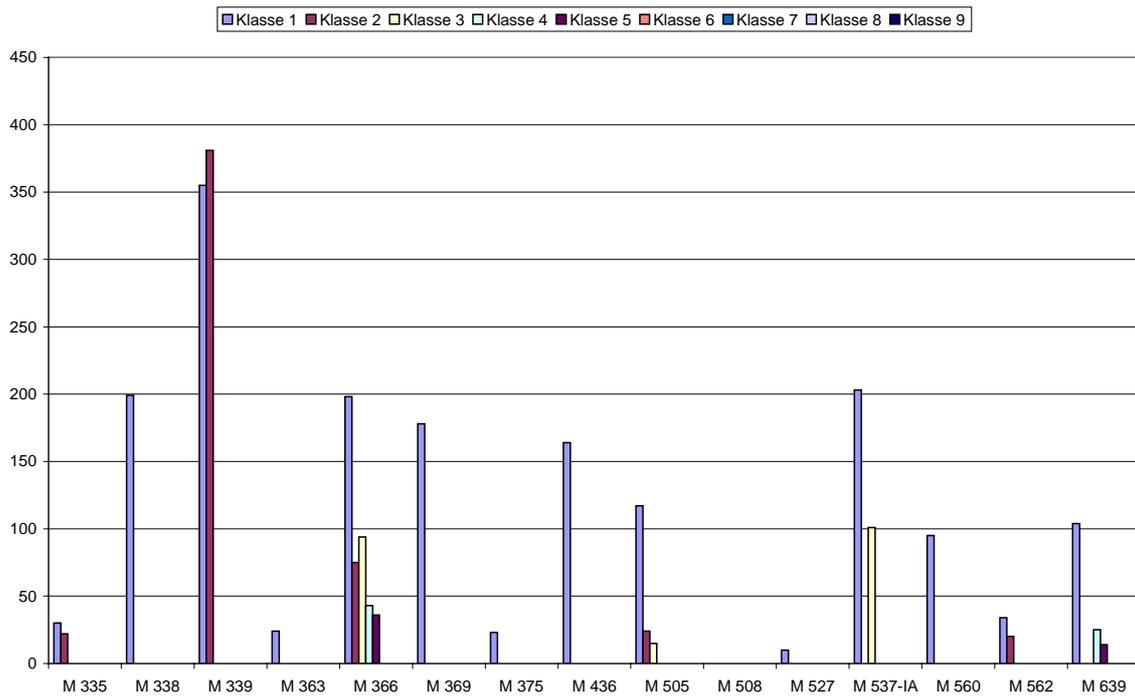


a) Ursprüngliche Analyse Kriterien

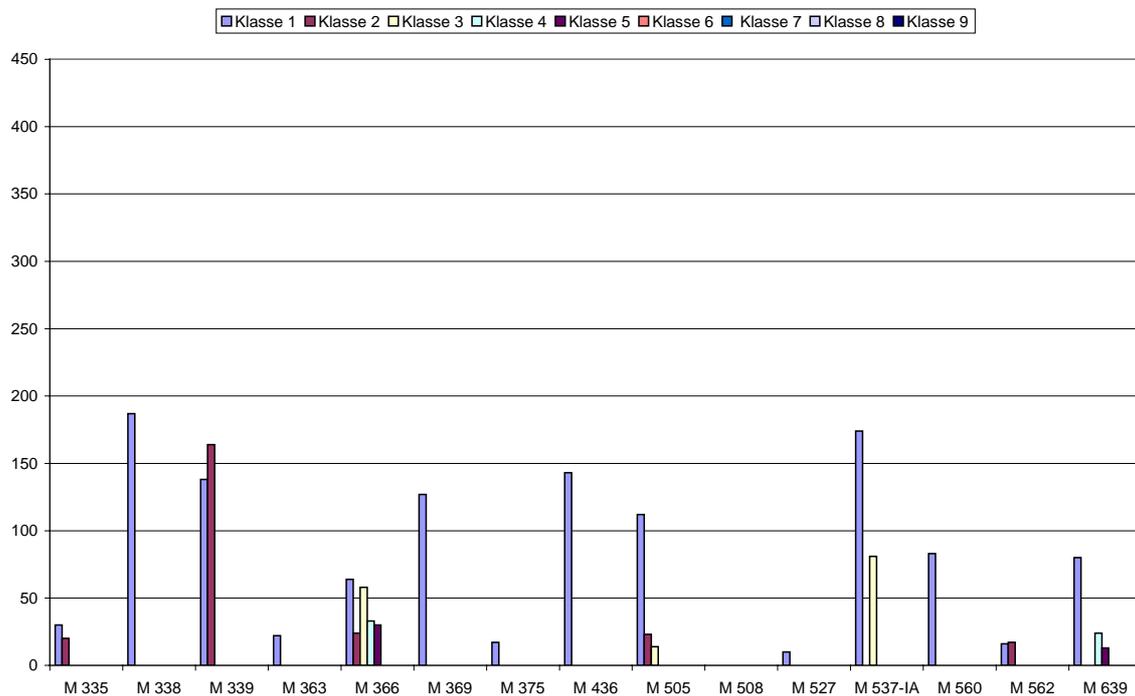


b) Neue Analyse Kriterien

Abb.37: Anzahl der pro Morphologie-Klasse in die Analyse der HRT eingehenden Extrasystolen (M 057 – M 187)

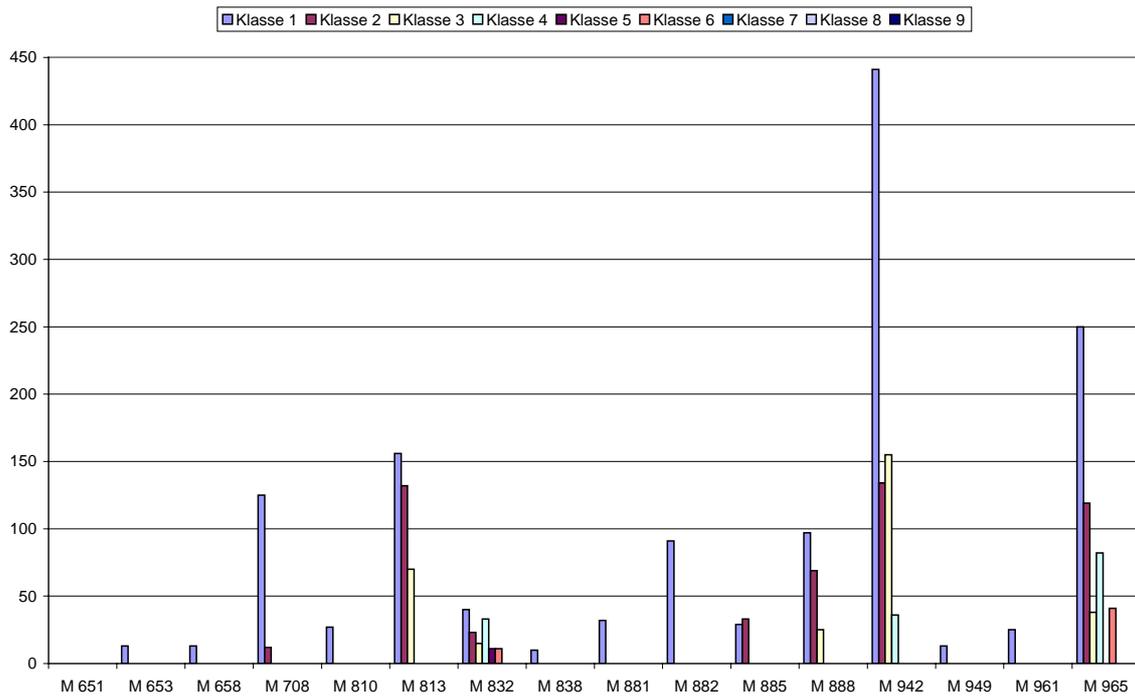


a) Ursprüngliche Analyse Kriterien

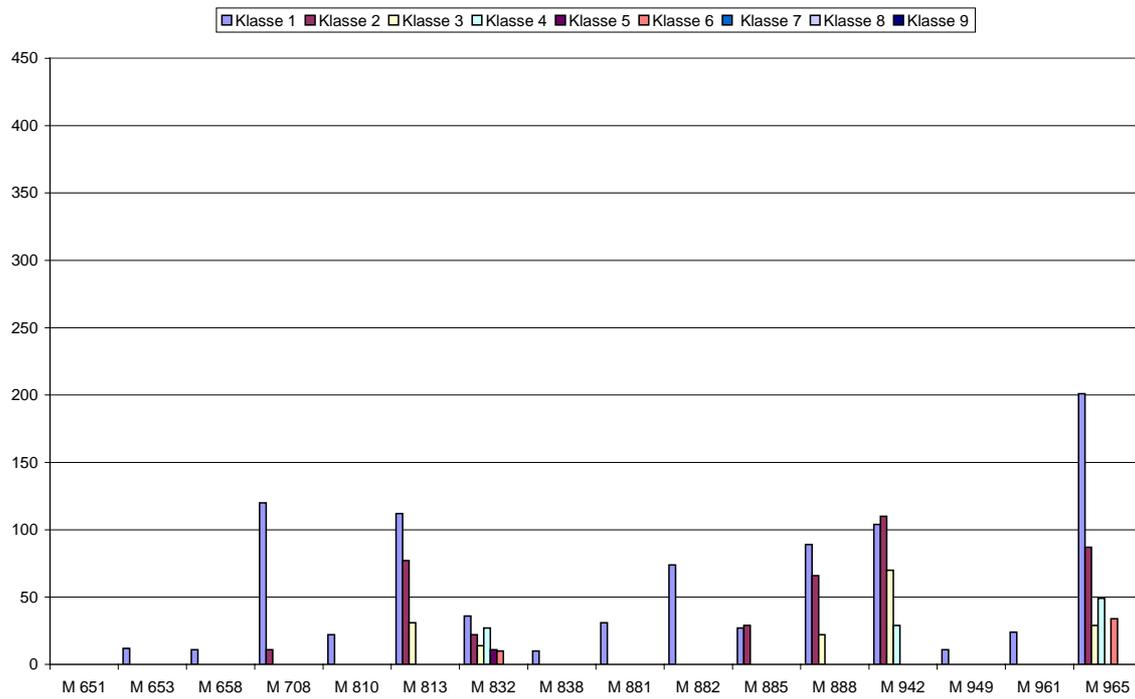


b) Neue Analyse Kriterien

Abb.38: Anzahl der pro Morphologie-Klasse in die Analyse der HRT eingehenden Extrasystolen (M 335 – M 639)

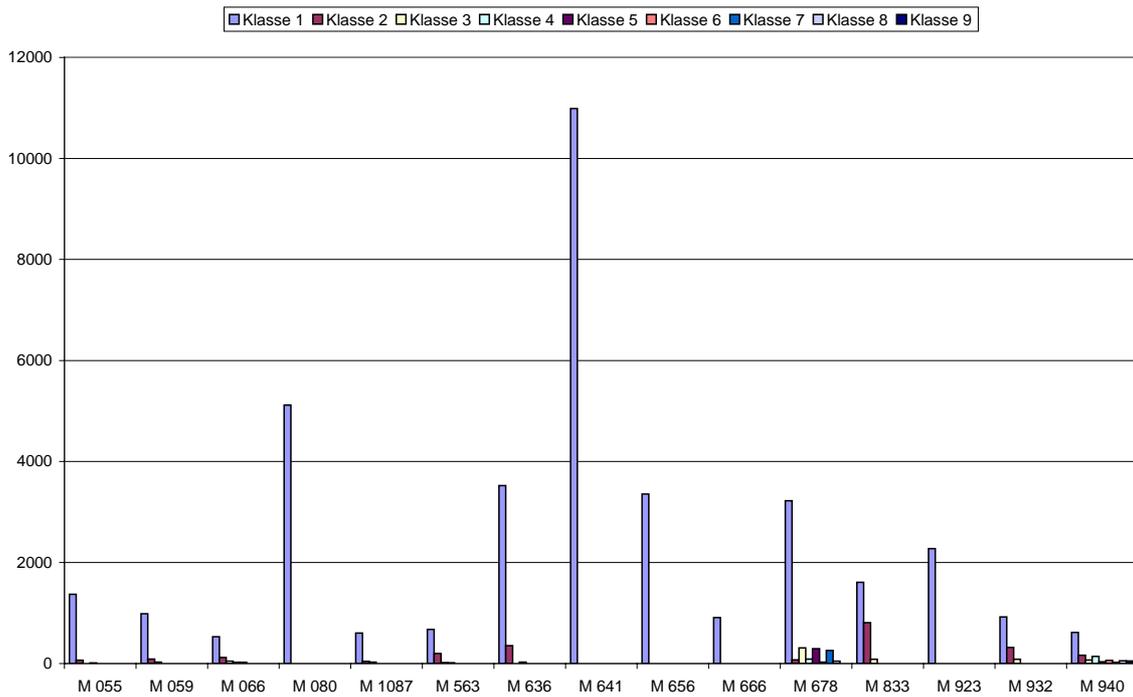


a) Ursprüngliche Analysekriterien

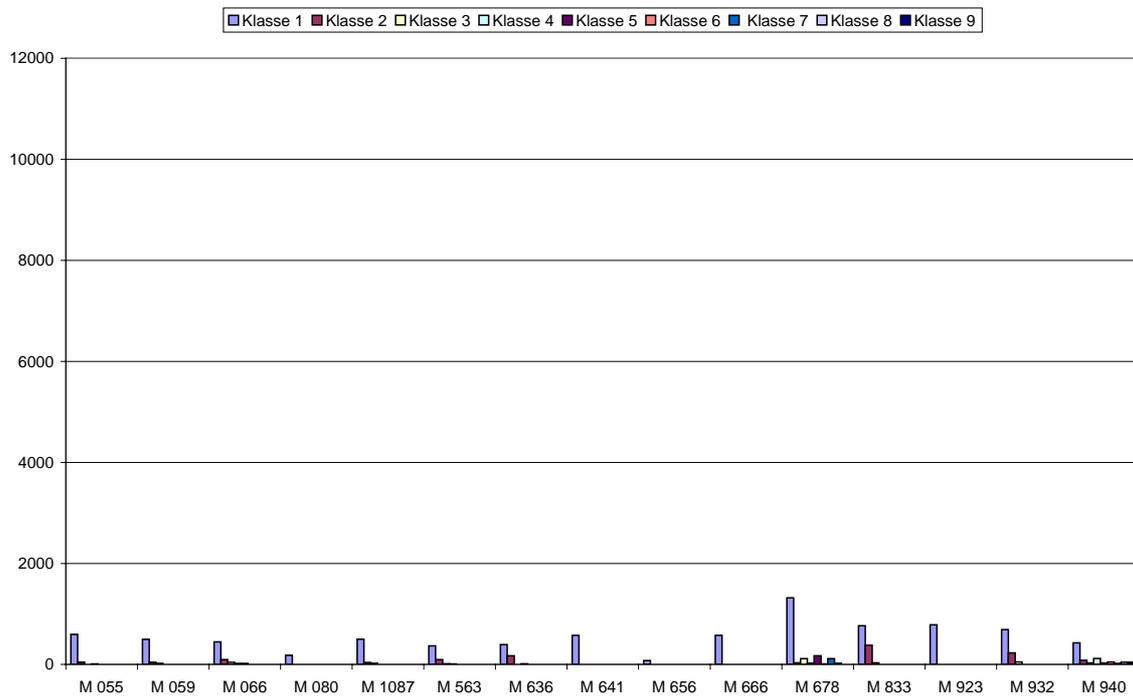


b) Neue Analysekriterien

Abb.39: Anzahl der pro Morphologie-Klasse in die Analyse der HRT eingehenden Extrasystolen (M 651 – M 965)



a) Ursprüngliche Analyse Kriterien



b) Neue Analyse Kriterien

Abb.40: Anzahl der pro Morphologie-Klasse in die Analyse der HRT eingehenden Extrasystolen (M 055 – M 940; mindestens eine Klasse mit mehr als 500 Meßwerten)

Analysierte VES	Zahl der Morphologie-Klassen	prozentualer Anteil
10-20	34	23,8%
21-100	71	49,7%
101-500	31	21,7%
501-1000	6	4,2%
>1000	1	0,7%

Tab.7: Verteilung der Anzahl ventrikulärer Extrasystolen in Morphologie-Klassen, die bei veränderten Analysekrterien für die HRT-Analyse verwendbar sind

3.2.4.2. Turbulence-Onset

In den folgenden zwei Abschnitten werden die aufgrund der neuen Analysekrterien entstandenen Veränderungen der Parameter der HRT untersucht. Zu Beginn stehen wieder die Ergebnisse des Turbulence-Onsets.

Der Wert für alle ventrikulären Extrasystolen änderte sich nur bei 12 der 61 Langzeit-EKG's. Bis auf eine Ausnahme betrug die Differenz jeweils 0,01. Zwei dieser Files erreichten dadurch einen Turbulence-Onset von 1,00, ein File fiel aus der Hochrisikogruppe heraus.

Vergleicht man die Ergebnisse der Morphologie-Klassen aus Tabelle 8 mit denen in Tabelle 6, so stellt man in 107 Fällen (74,8%) keinen Unterschied fest. 32mal (22,4%) veränderte sich der Turbulence-Onset um 0,01, die größte erreichte Differenz betrug bei vier Subklassen (2,8%) 0,02 (die jeweiligen Klassen sind in Tabelle 8 mit einem Stern gekennzeichnet). Insgesamt traten diese Veränderungen in 29 verschiedenen Langzeit-EKG's auf. Bei strikter Anwendung der Kriterien nach Schmidt et al. ergab sich 11mal eine neue Risikobeurteilung – acht Morphologie-Klassen wiesen nun einen Turbulence-Onset von 1,00 und drei einen von 0,99 auf.

Die beobachteten Veränderungen des Parameters Turbulence-Onset waren so gering, daß man statistische Schwankungen als ihre Ursache annehmen muß. Der Wert scheint nicht durch die von uns gewählten neuen Analysekrterien beeinflußt zu sein. Wie auch bei Anwendung des Verfahrens nach Schmidt et al. zeigt der Turbulence-Onset keine Abhängigkeit von der Morphologie der Extrasystolen-Subklasse.

File-Name	Gesamt	KI.1	KI.2	KI.3	KI.4	KI.5	KI.6	KI.7	KI.8	KI.9
M 055	0,99	0,99	0,99		1,00*					
M 057	1,00	1,00		1,00*						
M 058	1,00	1,00								
M 059	0,97	0,97	0,98	0,97*						
M 060	0,98	0,97	0,99	0,96*	0,98	0,98				
M 066	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00				
M 069	0,98*	0,98								
M 078	1,01	1,01	1,00							
M 080	0,99*	0,99*								
M 1060	0,97	0,96								
M 1071	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00	
M 1087	0,96	0,96	0,96	0,95						
M 136	1,00	1,00	0,98							
M 137	0,97	0,97								
M 145	1,00	0,99*	1,00							
M 149	1,01	1,02*								
M 158	0,97*	0,97*								
M 168	0,99	0,99	1,00	0,98*	1,00	1,00*				
M 169	1,02									
M 187	1,00	1,00	1,00	1,00						
M 335	1,00	1,00	1,00							
M 338	0,98	0,98								
M 339	0,97	0,97*	0,96							
M 363	0,99	0,99								
M 366	1,00*	1,01*	1,01*	0,99	0,99	0,99				
M 369	1,00*	0,99								
M 375	0,95*	0,95*								
M 436	1,00	1,00								
M 505	0,99	0,99	0,99	0,99						
M 508	1,00									
M 527	0,97	0,97								
M 537-IA	0,95	0,96*		0,94						
M 560	1,00	0,99								
M 562	0,99	1,00	0,99							
M 563	1,01	1,01*	1,01	1,00	1,01					
M 636	1,00*	0,99	1,01*		1,00					
M 639	1,00	1,01			0,99	1,00				
M 641	0,98*	0,98*								
M 651	1,00									
M 653	0,97	0,97								
M 656	0,96*	0,96*								
M 658	1,06	1,05*								
M 666	0,99	0,99								
M 678	1,00	1,00	0,99	1,00*	0,98*	1,00	1,02*	1,00	0,99	
M 708	0,99	0,99	0,98*							
M 810	1,02	1,02*								
M 813	1,00	0,99	1,01	1,01						
M 832	1,00	1,00	1,03	0,98	0,98*	0,99	0,99			
M 833	1,00	1,00*	1,00*	0,99						
M 838	0,97	0,97								
M 881	0,99	1,00								

M 882	1,00	1,00								
M 885	0,96*	0,98	0,93							
M 888	1,00	1,00	1,00	0,99						
M 923	0,99*	0,99*								
M 932	0,98	0,98	0,98*	0,99						
M 940	1,02	1,01	1,02	1,07	1,03	1,02*	1,03*	1,00*	1,01	1,01
M 942	1,00	1,00	1,00	0,99*	1,00					
M 949	0,99*	0,99*								
M 961	0,95	0,95								
M 965	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00*		0,99			

Tab.8: Turbulence-Onset aller ventrikulärer Extrasystolen und für einzelne Morphologie-Klassen bei veränderten Analysekriterien. Mit Stern markiert: im Vergleich zu Tab.6 unterschiedliche Werte.

3.2.4.3. Turbulence-Slope

Die Ergebnisse des Turbulence-Slopes wurden deutlich stärker als die des Onsets durch die neuen Analysekriterien beeinflusst. Nur fünf Files (8,2%) zeigten keine Veränderung des Wertes für alle ventrikulären Extrasystolen. Bei 22 Langzeit-EKG's (36,1%) betrug die Abweichung 0,3-2,0 ms/RR-Intervall und achtmal (13,1%) sogar über 2,0 ms/RR-Intervall. Ein ähnliches Verhalten ließ sich auch bei Betrachtung der einzelnen Morphologie-Klassen erkennen: 13 der 143 Subklassen wiesen keine Differenz auf, 66 zeigten einen Unterschied von 0,3-2,0 ms/RR-Intervall und 16 Klassen einen größer als 2,0 ms/RR-Intervall.

Sämtliche für den Turbulence-Slope errechnete Werte wurden in der aus Abschnitt 3.2.3.3. bekannten Form graphisch dargestellt (Abbildungen 41-43). Schon bei einem visuellen Vergleich mit den Abbildungen 32-34 fällt auf, daß die einzelnen Ergebnisse eines Langzeit-EKG's nicht mehr so stark zu streuen scheinen. In insgesamt 45 Fällen verringerte sich die Differenz zwischen dem kleinsten und größten Turbulence-Slope der Morphologie-Klassen eines Patienten. Sie betrug, alle Files eingeschlossen, zwischen 0,24-13,90 ms/RR-Intervall. Der Mittelwert lag nur noch bei 2,81 ms/RR-Intervall mit einer Standardabweichung von 3,37 ms/RR-Intervall.

Aus dieser Veränderung der Meßwerte folgte teilweise eine Verschiebung der Lage des Turbulence-Slopes nach Schmidt et al. im Verhältnis zu den Morphologie-Klassen-Slopes. Bei nunmehr 5 Langzeit-EKG's gab es keine Differenzen, 17 wiesen sowohl größere als auch kleinere Subklassen-Werte als der Slope aller ventrikulären Extrasy-

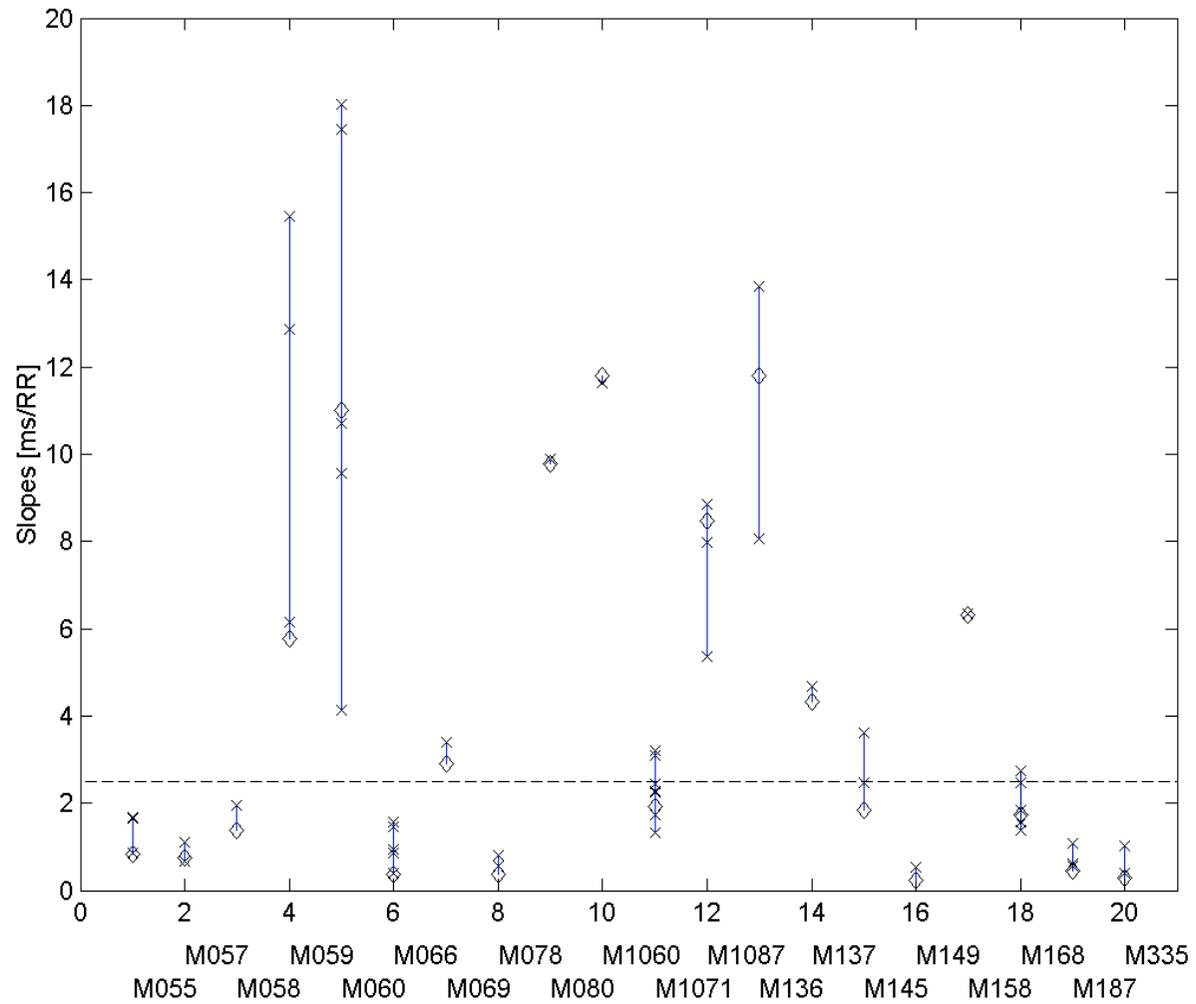


Abb.41: Turbulence-Slopes der Files M 055-M 335 bei Anwendung neuer Analyse Kriterien

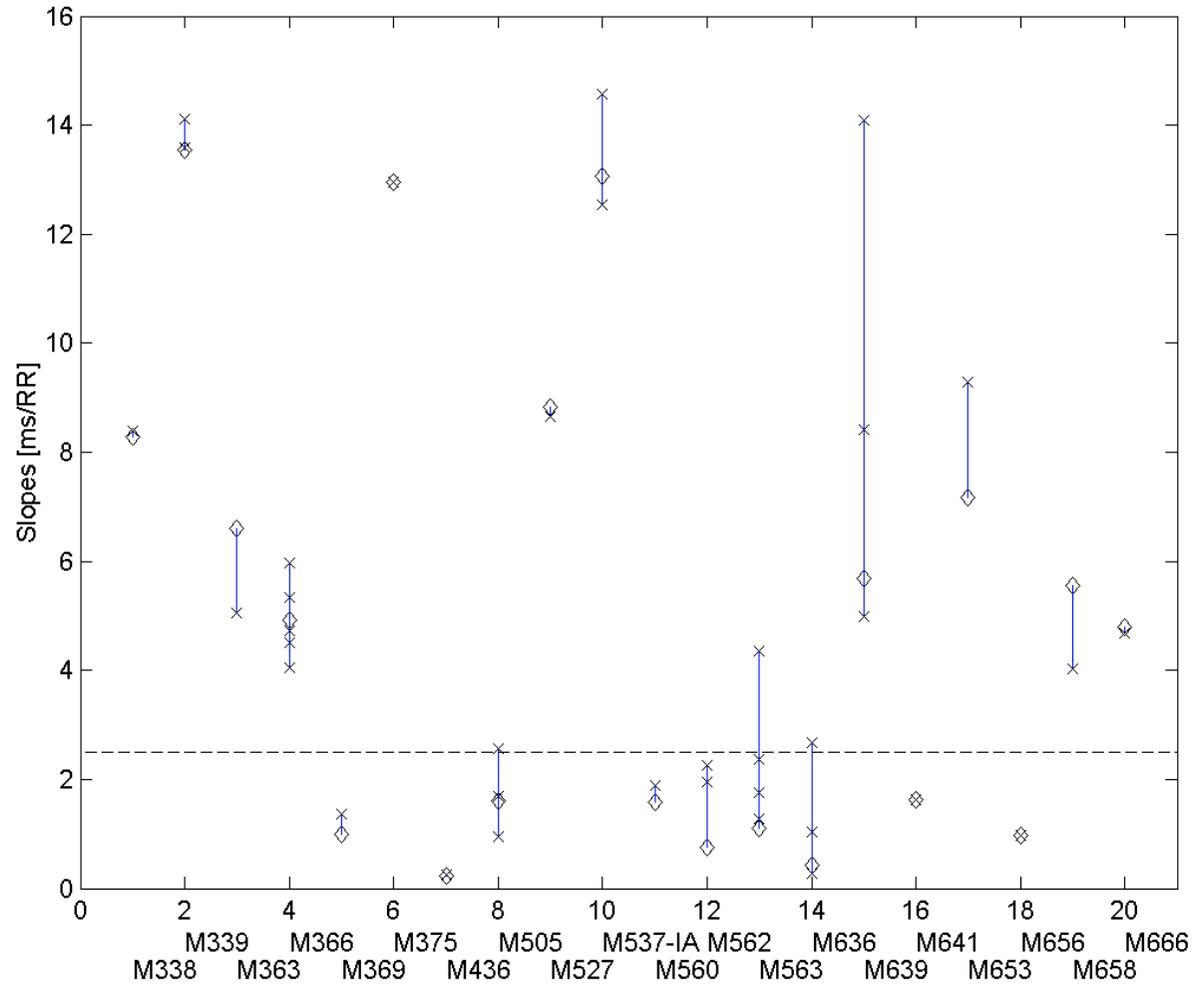


Abb.42: Turbulence-Slopes der Files M 338- M 666 bei Anwendung neuer Analyse Kriterien

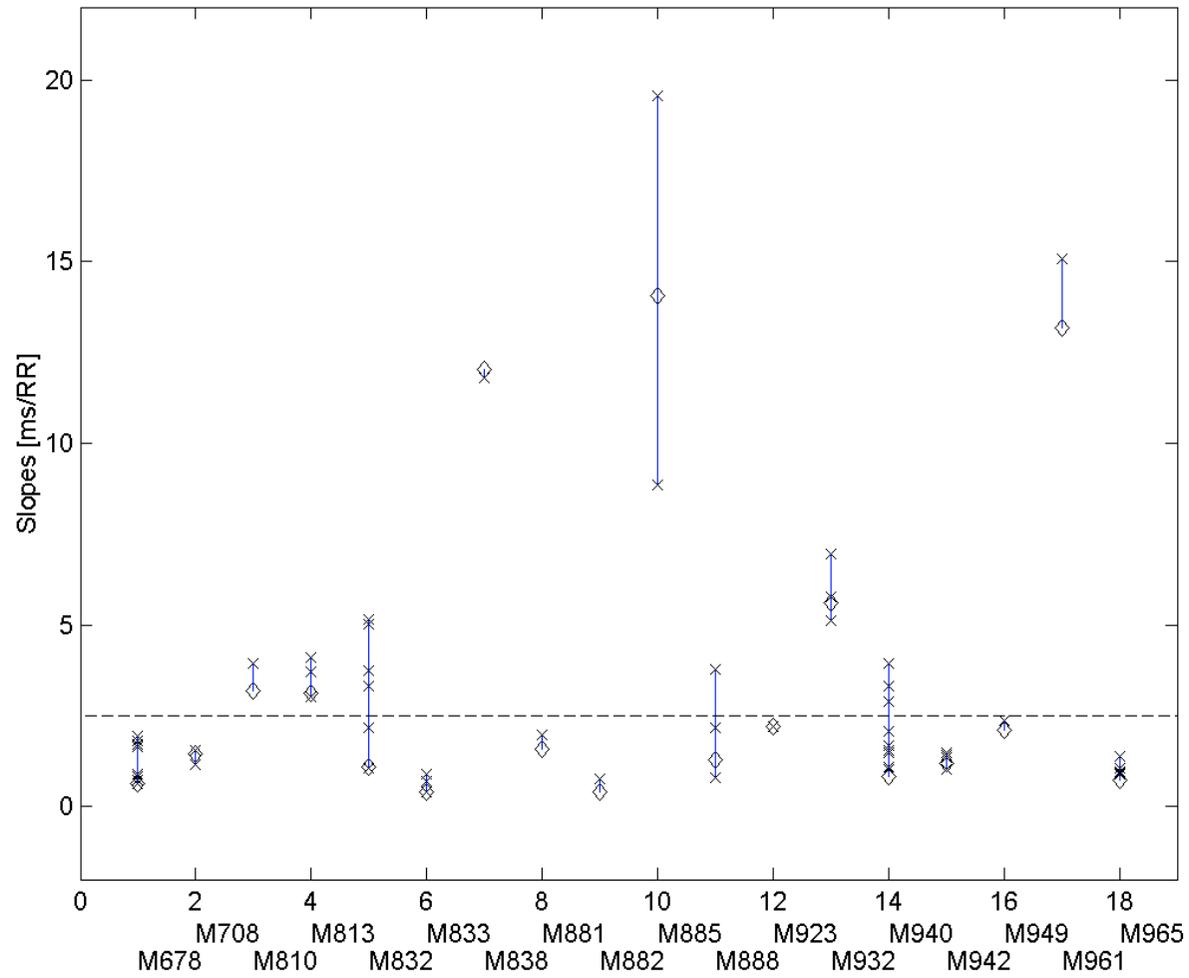


Abb.43: Turbulence-Slopes der Files M 678-M 965 bei Anwendung neuer Analyse Kriterien

stolen auf und bei den restlichen Files lagen die letztgenannten Werte am oberen (7mal) oder unteren (29mal) Pol des Datenspektrums des jeweiligen Patienten. Auch diese Ergebnisse ließen damit eine Morphologie-Abhängigkeit des HRT-Parameters Turbulence-Slope vermuten.

Am interessantesten erschien uns die Frage, ob sich durch die neuen Analyse Kriterien Änderungen in der Risikostratifizierung einzelner Patienten ergeben. In Tabelle 9 sind die Fälle aufgelistet, in denen ein Turbulence-Slope-Wert die Grenze von 2,5 ms/RR-Intervall nach der mit modifizierten Bedingungen durchgeführten Analyse über- oder unterschritten hat. Der Slope aller ventrikulärer Extrasystolen veränderte sich nie in Richtung Niedrigrisiko-, jedoch 10mal in Richtung Hochrisikogruppe. Damit wiesen insgesamt 34 Files einen Wert kleiner als 2,5 ms/RR-Intervall auf. Der größte Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Berechnungen trat im Langzeit-EKG M 636 in Erscheinung: der ursprüngliche Slope von 8,81 ms/RR-Intervall fiel auf 0,43 ms/RR-Intervall – im Mittel betrug die Differenz 3,3 ms/RR-Intervall. Für die neue Analyse dieser 10 Files konnten 5,3-57,9% der zunächst verwertbaren Schläge herangezogen werden. Nur die Files M 508 (91,7%) und M 949 (85,7%) zeigten deutlich höhere Werte. Dies lag aber an der geringen Anzahl ursprünglich analysierbarer ventrikulärer Extrasystolen – 12 bzw. 14 – wodurch die statistische Robustheit der Ergebnisse erheblich eingeschränkt ist.

Bei der morphologiespezifischen Betrachtung ergaben 24 Subklassen (16,8% aller analysierter Subklassen) aus 13 verschiedenen Langzeit-EKG's im obigen Sinne relevante Veränderungen. Auch hier lag der neu berechnete Turbulence-Slope deutlich häufiger unter (21mal) als über (3mal) der 2,5 ms/RR-Intervall-Grenze.

Im Abschnitt 3.2.3.3. wurde das Verhalten aller Turbulence-Slope-Werte eines Patienten bezüglich der 2,5 ms/RR-Intervall-Linie in den Abbildungen 32-34 beschrieben. Das gleiche Vorgehen ergibt in den Abbildungen 41-43 eine andere Verteilung. Nur noch 26 Files zeigten durchwegs physiologische Werte für den Turbulence-Slope, die Zahl derer mit ausschließlich pathologischen Ergebnissen ist auf 23 angestiegen. Neun Langzeit-EKG's enthielten sowohl physiologische als auch pathologische Werte dieses Parameters der HRT. Darunter befand sich kein File mehr mit einem Slope aller ventrikulärer Extrasystolen größer als 2,5 ms/RR-Intervall. Die 4 Files mit diesem Verhalten unter den ursprünglichen Analyse Kriterien hatten nun alle einen Turbulence-Slope

nach Schmidt et al. von unter 2,5 ms/RR-Intervall. Mit Ausnahme des EKG's M 636 schnitten sie auch nicht die Grenzzlinie, sondern lagen mit den gesamten Daten im pathologischen Bereich.

File-Name		alle VES	Kl. 1	Kl. 2	Kl. 3	Kl. 4	Kl. 5	Kl. 6	Kl. 7	Kl. 8
M 055		2,64	2,57	4,33						
	opt	0,84	0,86	1,66						
M 057		5,96	3,46							
	opt	0,75	1,11							
M 168			3,30				1,97			
	opt		2,48				2,74			
M 187					2,87					
	opt				1,09					
M 369		4,08	2,68							
	opt	1,00	1,37							
M 508		2,82								
	opt	1,51								
M 563		2,81	2,99	3,29	6,90					
	opt	1,10	1,27	1,75	2,37					
M 636		8,81	7,66	4,28		2,27				
	opt	0,43	0,28	1,03		2,68				
M 641		7,06	7,22							
	opt	1,63	1,63							
M 678				2,91		2,53		8,44		3,91
	opt			1,93		1,73		1,66		1,80
M 923		5,16	5,19							
	opt	2,20	2,20							
M 942		3,11				2,51				
	opt	1,20				1,48				
M 949		3,61	4,28							
	opt	2,12	2,37							
M 1071						3,24	2,14			3,58
	opt					2,29	3,09			2,45

Tab.9: Für die Risikostratifizierung relevante Veränderungen des Turbulence-Slopes nach Analyse mit neuen Analysekrterien.

jeweils obere Zeile: Turbulence-Slope in ms/RR-Intervall unter Verwendung ursprünglicher Analysekrterien

jeweils untere Zeile: Turbulence-Slope in ms/RR-Intervall unter Verwendung neuer Analysekrterien

3.2.5. Betrachtung methodischer Aspekte der Bestimmung des Turbulence-Slopes

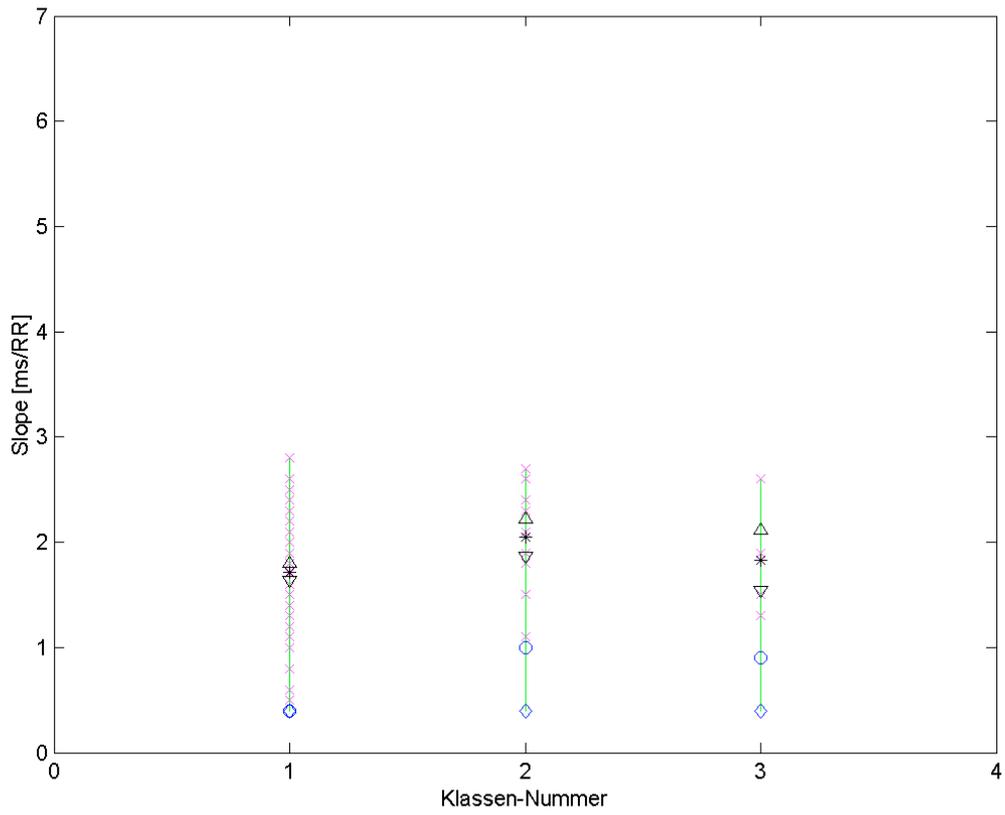
Um die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Erkenntnisse besser deuten zu können, analysierten wir das Verhalten des HRT-Parameters Turbulence-Slope nä-

her. Als Grundlage dienten die nach Anwendung unseres neu definierten AnalysekrITERIUMS erhaltenen Meßwerte. Insgesamt wurden 15 Langzeit-EKG's, die zwei oder mehr morphologiespezifische Subklassen mit mindestens 70 verwertbaren ventrikulären Extrasystolen aufwiesen, in die Untersuchungen eingeschlossen.

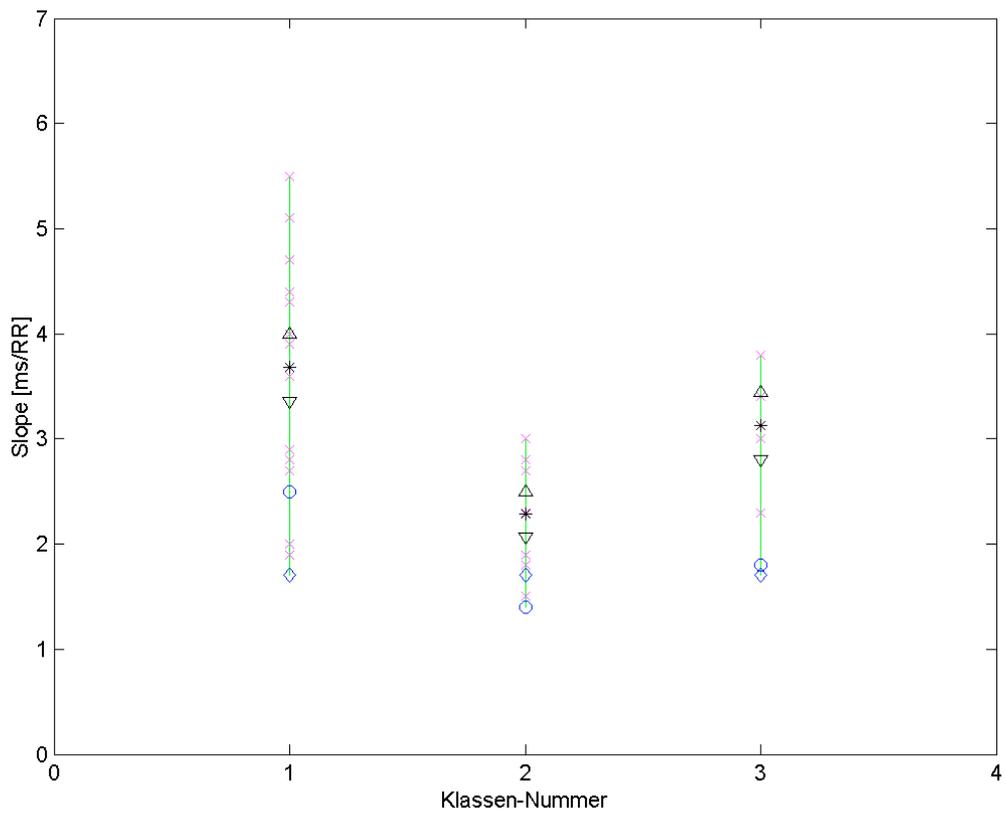
3.2.5.1. Stabilität des Turbulence-Slopes

Von besonderem Interesse war die Stabilität der für die einzelnen Morphologie-Klassen ermittelten Turbulence-Slope-Werte. Bei robusten Daten müßte der für eine willkürlich ausgewählte Teilmenge ventrikulärer Extrasystolen berechnete Turbulence-Slope in etwa dem Ergebnis der gesamten Subklasse gleichen. In Abbildung 44 (a-o) sind die tatsächlichen Ergebnisse der 15 ausgewählten Langzeit-EKG's dargestellt. Jede einzelne Morphologie-Klasse eines Patienten wurde dabei konsekutiv in disjunkte Teilmengen mit jeweils 10 verwertbaren ventrikulären Extrasystolen untergliedert und für diese der Turbulence-Slope ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 44 (a-o) mit einem Kreuz markiert. Auf den ersten Blick fällt auf, daß die einzelnen Meßwerte eine beachtliche Streuung zeigen, die oft auch die nach Schmidt et al. definierte Grenze zwischen pathologischer und physiologischer HRT kreuzt. Außerdem erreichen sie überwiegend größere Zahlenwerte als der dazugehörige Klassen-Slope (Kreis in Abbildung 44) oder der aus allen ventrikulären Extrasystolen eines Files berechnete Slope (Raute in Abbildung 44).

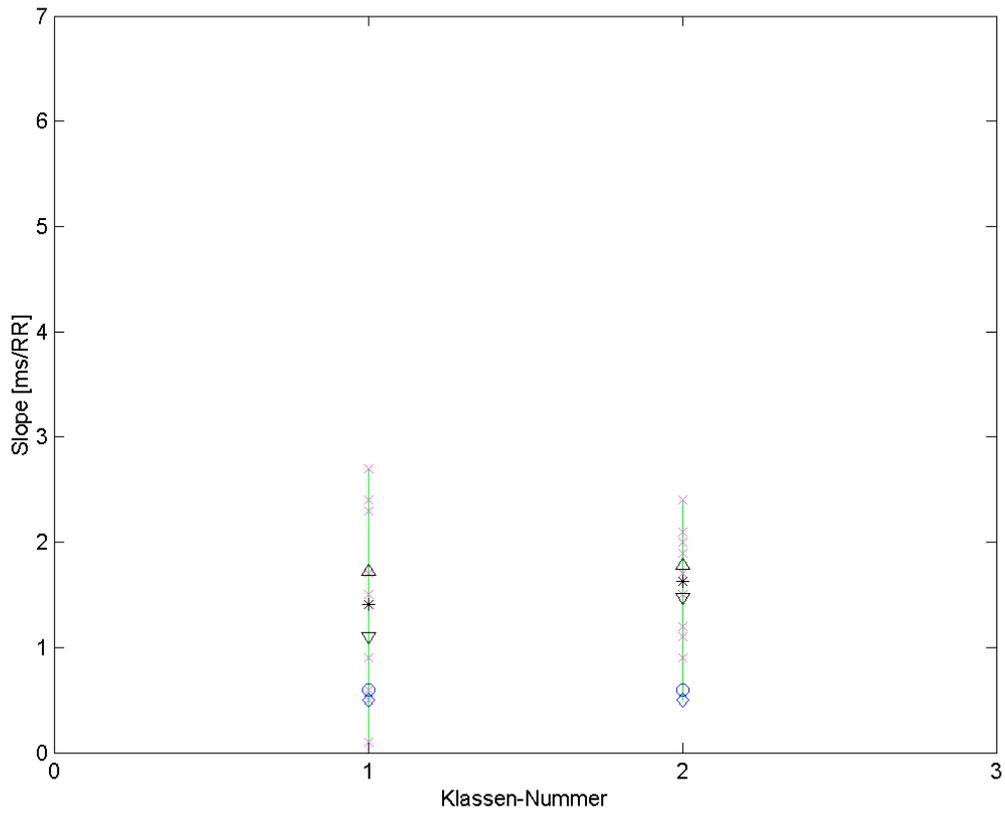
Abb.44 (a-o): Untersuchungen zur Stabilität des HRT-Parameters Turbulence-Slope. Turbulence-Slope für Teilmengen à 10 VES = Kreuz; Turbulence-Slope der Morphologie-Klasse = Kreis; Turbulence-Slope über alle VES des Patienten = Raute; modifizierter Turbulence-Slope = Stern; Standardabweichung des Mittelwertes = Dreiecke.
(Weitere Erläuterungen im Text)



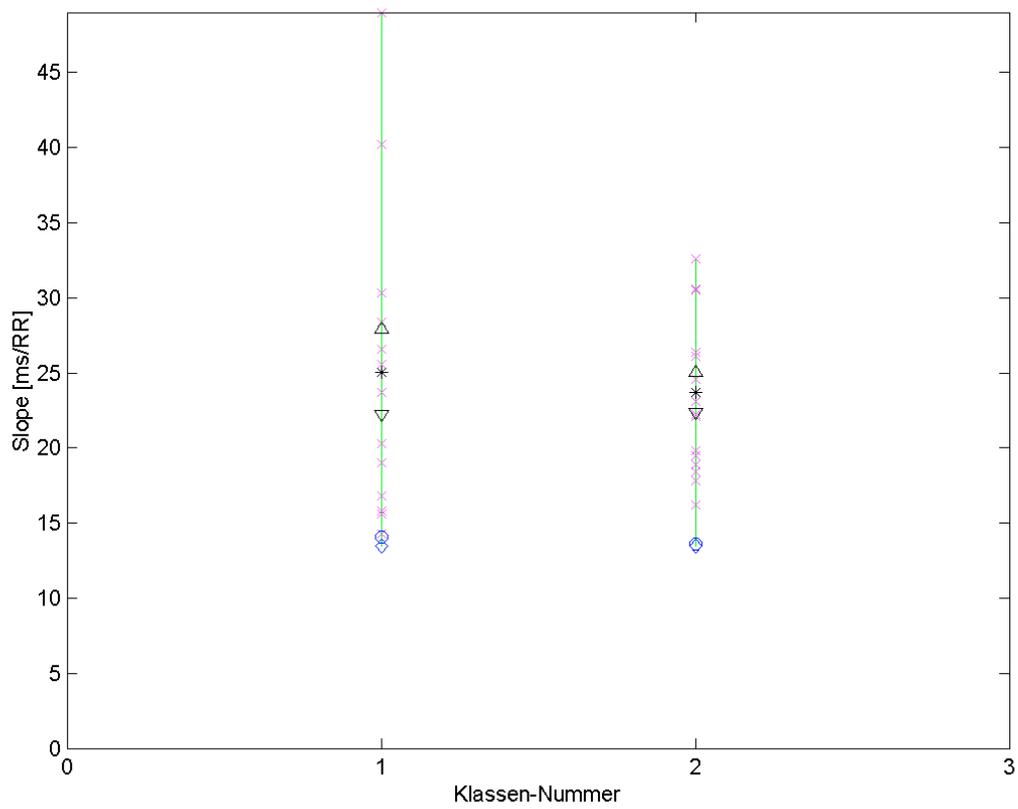
a) Langzeit-EKG M 066



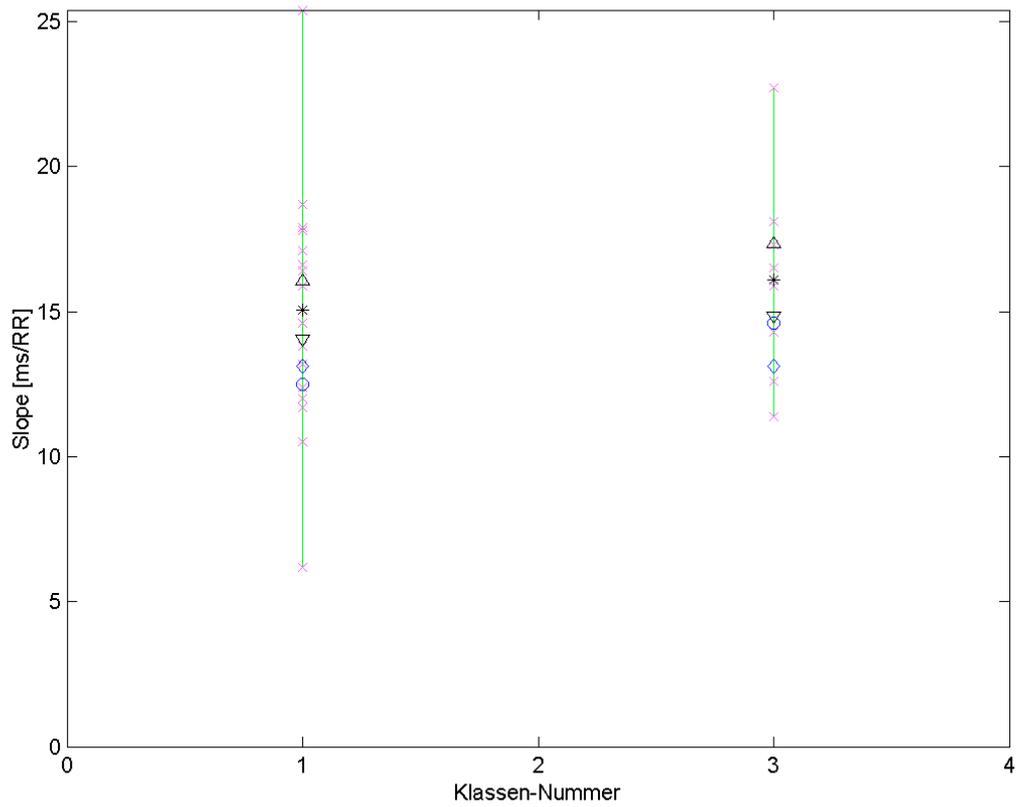
b) Langzeit-EKG M 168



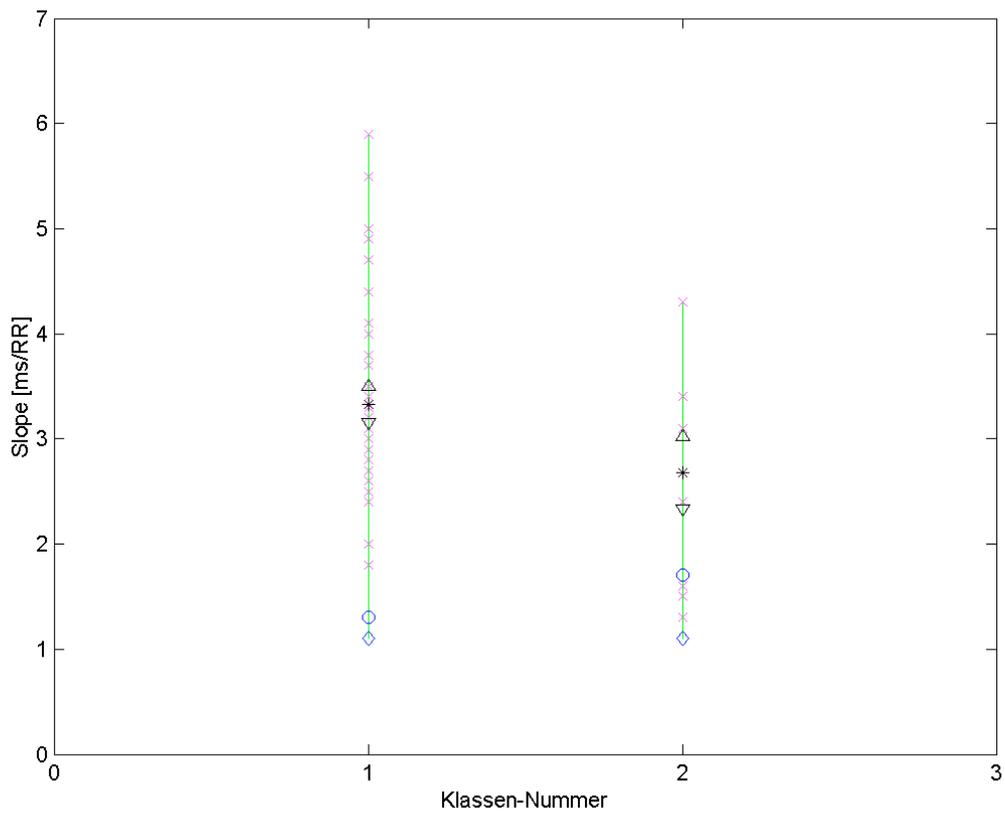
c) Langzeit-EKG M 187



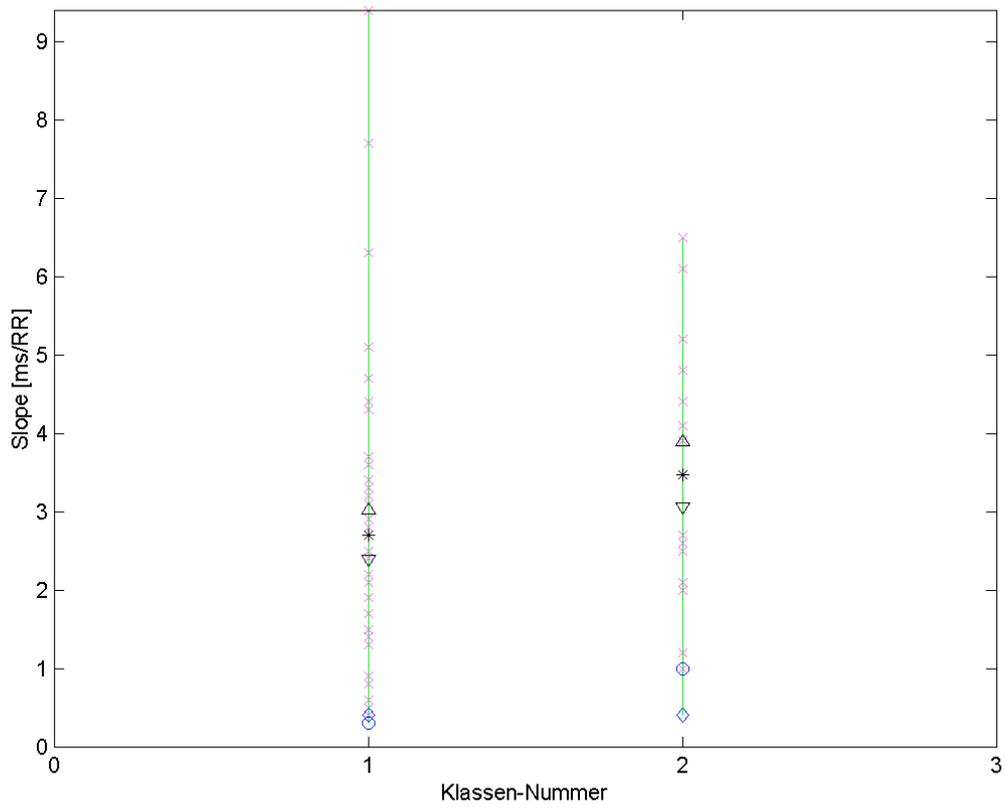
d) Langzeit-EKG M 339



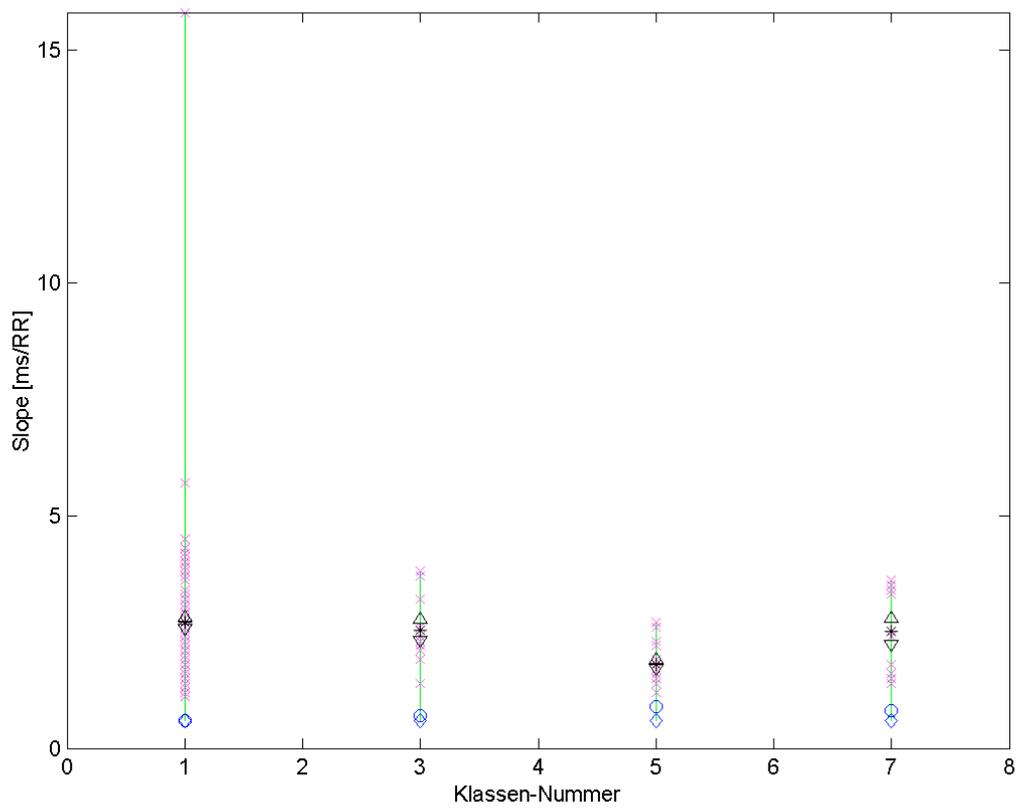
e) Langzeit-EKG M 537-IA



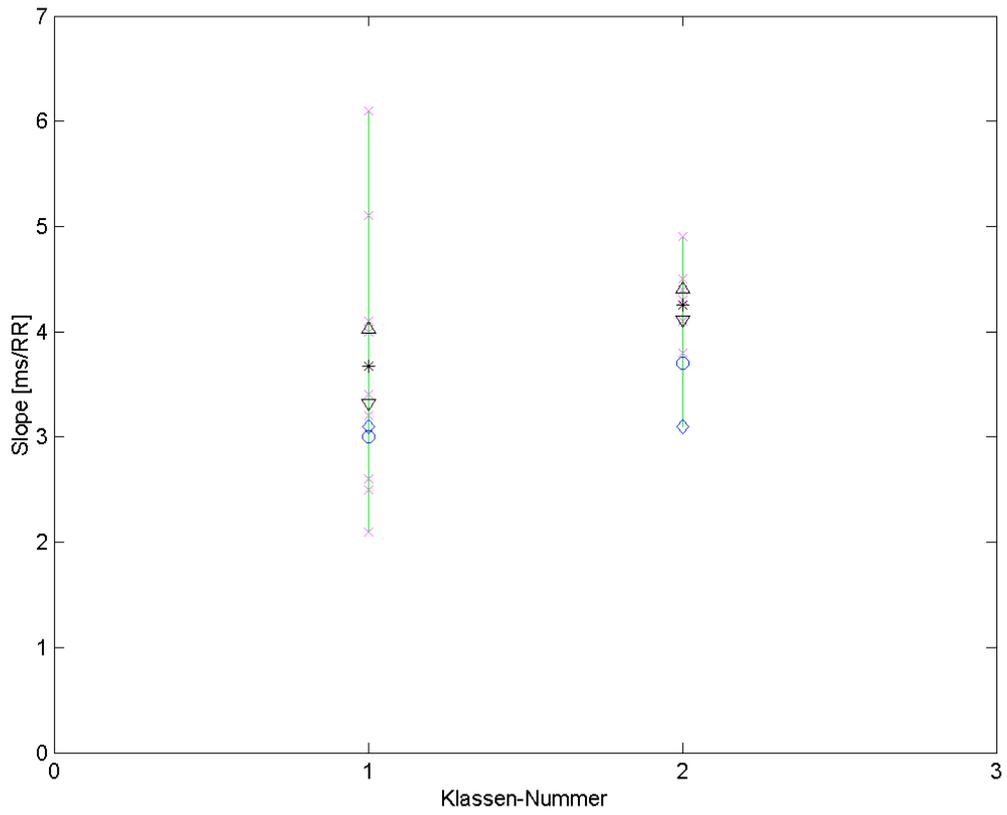
f) Langzeit-EKG M 563



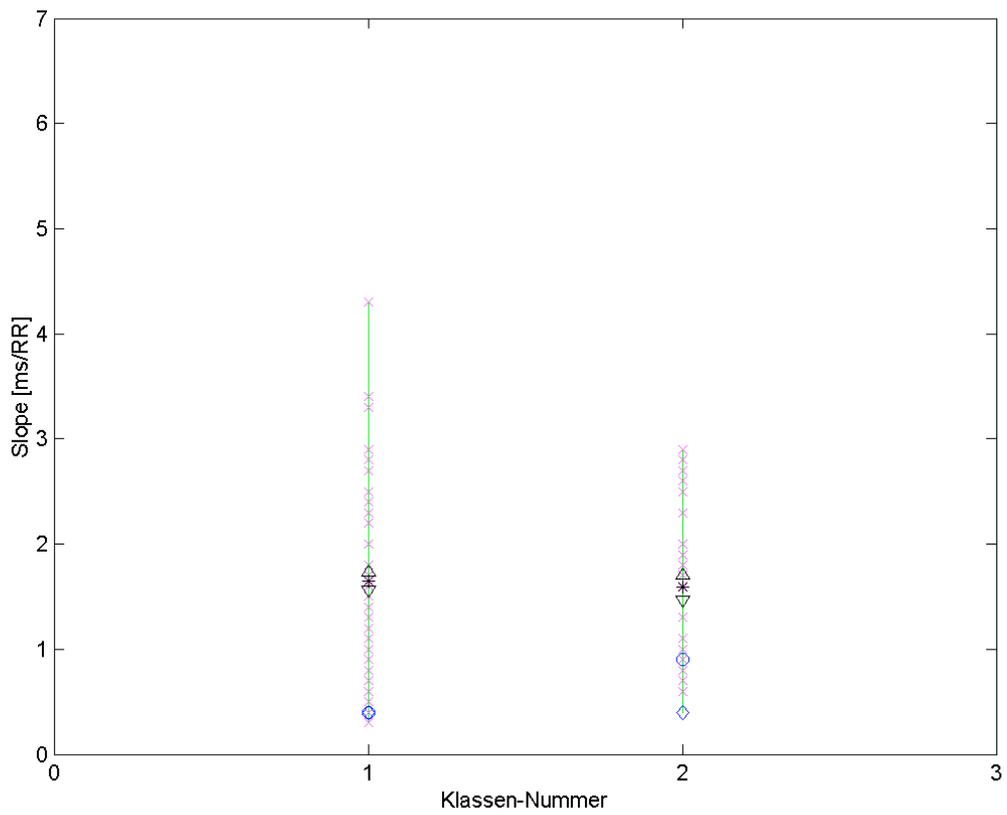
g) Langzeit-EKG M 636



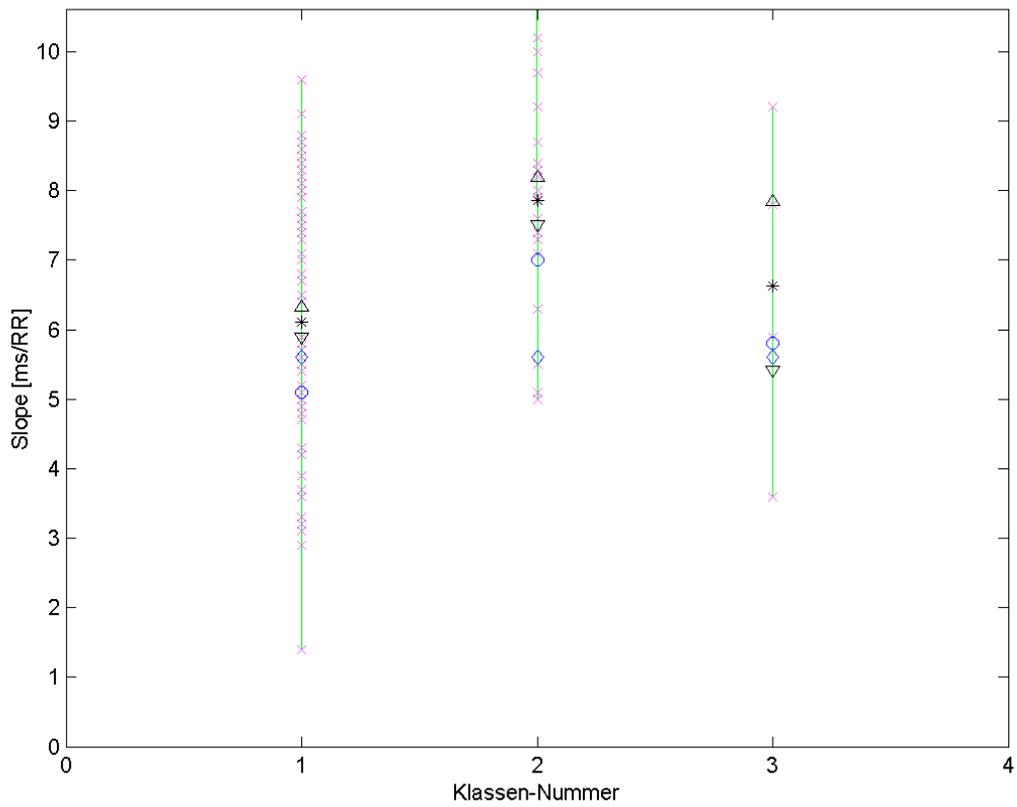
h) Langzeit-EKG M 678



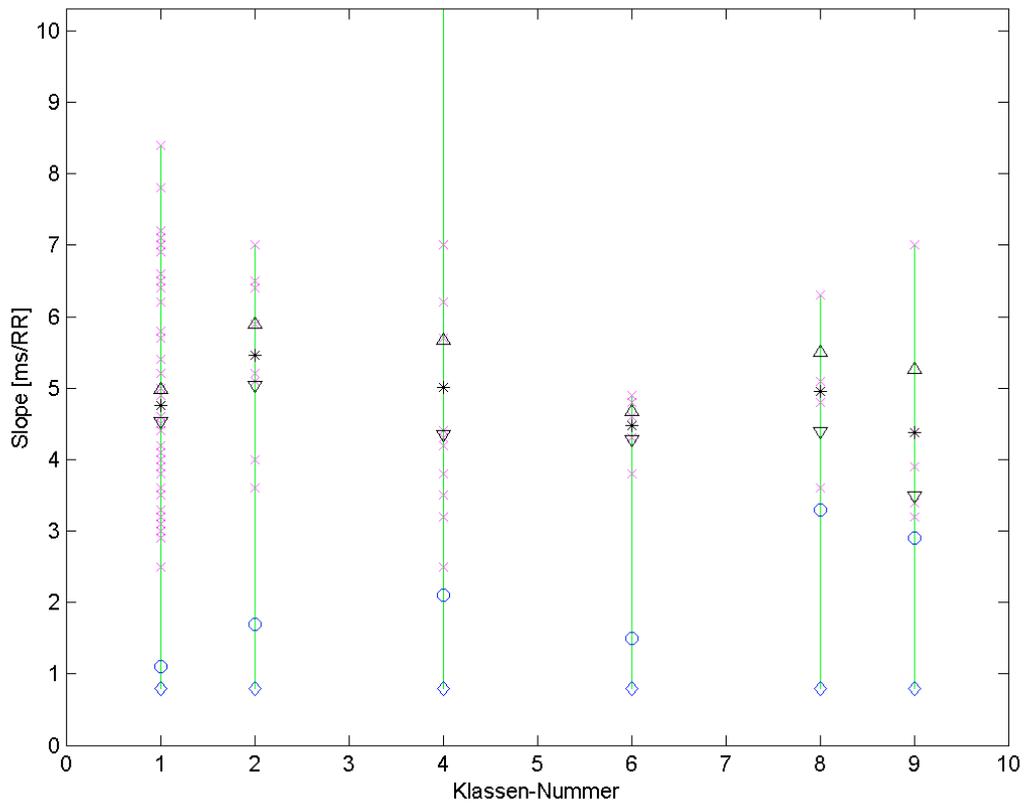
i) Langzeit-EKG M 813



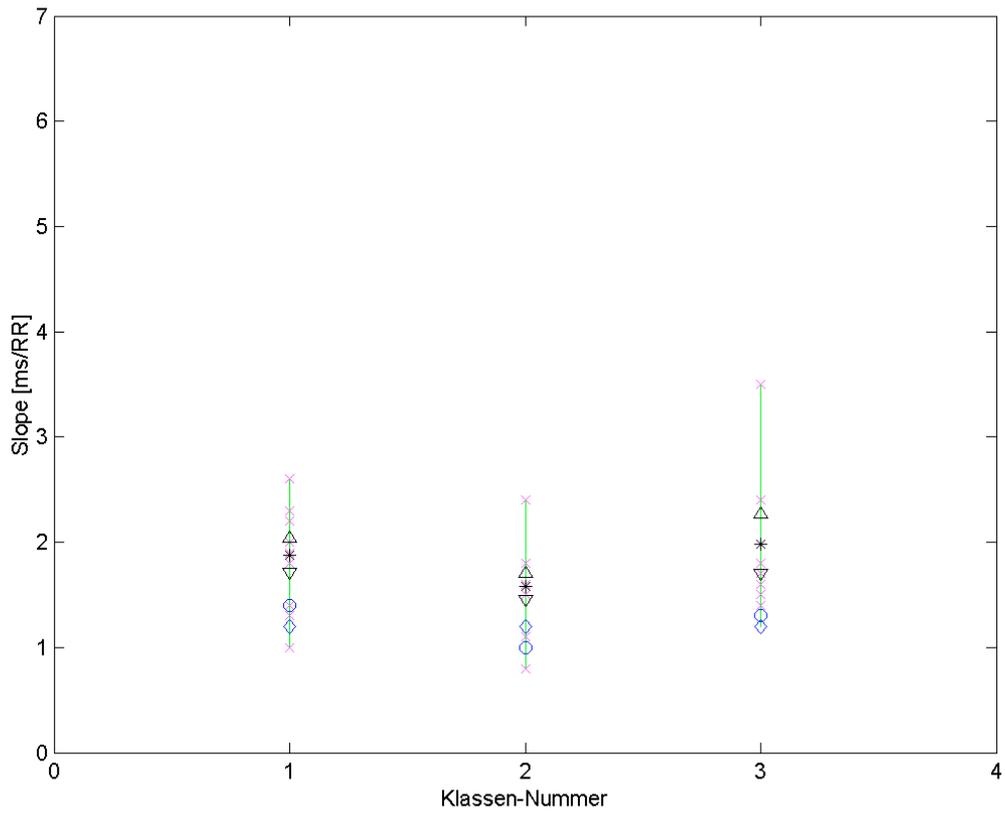
j) Langzeit-EKG M833



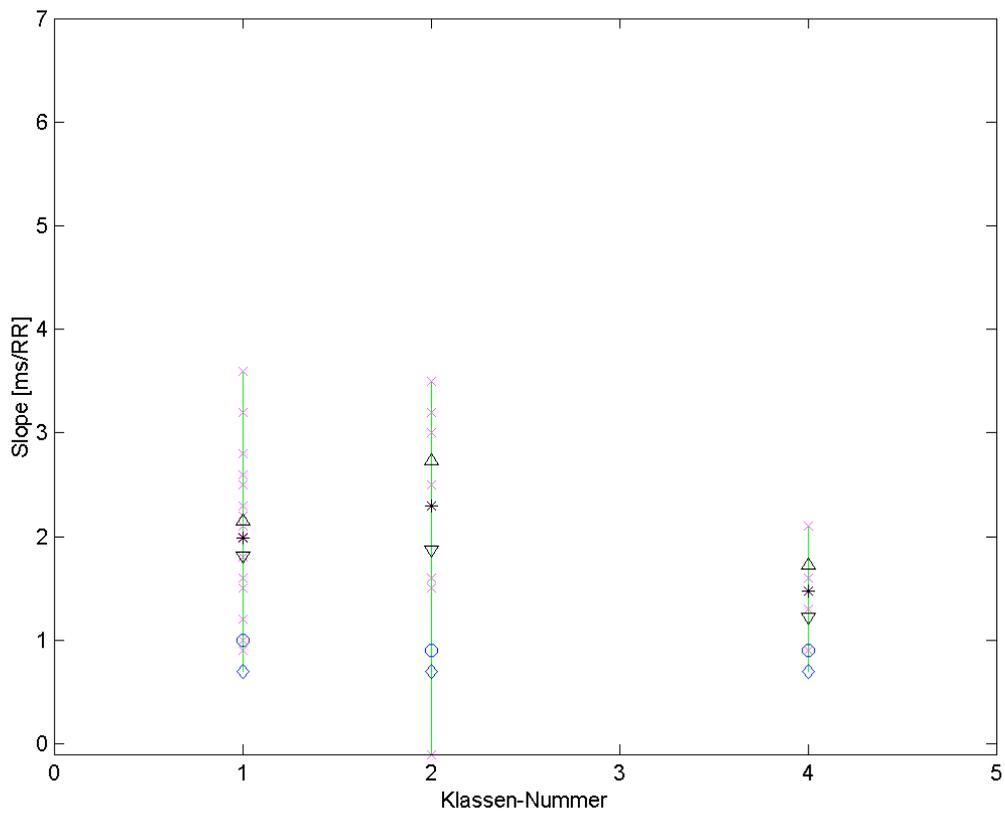
k) Langzeit-EKG M 932



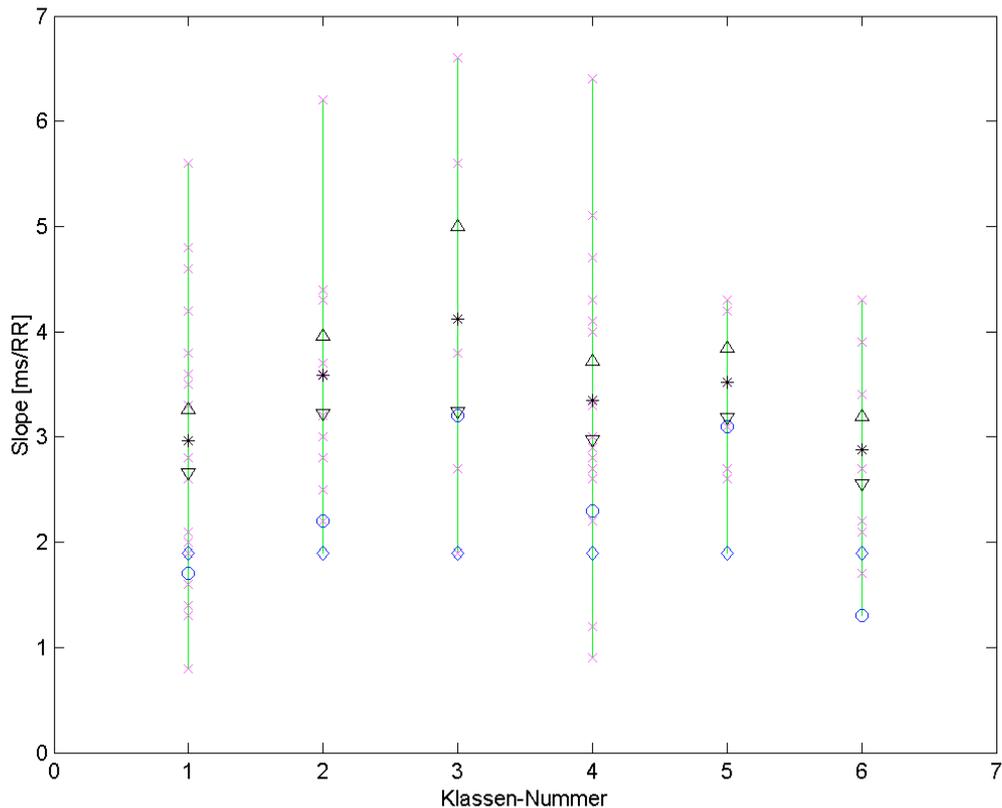
l) Langzeit-EKG M940



m) Langzeit-EKG M 942



n) Langzeit-EKG M 965



o) Langzeit-EKG M 1071

Ein weiteres Indiz für die Instabilität des Parameters Turbulence-Slope in seiner derzeitigen Definition liefert die Abbildung 45. Hier wird beispielhaft für ein File der Verlauf des Turbulence-Slopes aller ventrikulärer Extrasystolen (durchgezogene Linie) und der der Klassen-Slopes (andere Linien) bei kumulativ zunehmender Anzahl der analysierten Extrasystolen dargestellt. Überraschenderweise zeigen die Kurven insgesamt eine fallende Tendenz. Dies bedeutet, daß mit wachsender Zahl der zur Berechnung herangezogenen ventrikulären Extrasystolen der Wert des Turbulence-Slopes abnimmt.

Die mögliche Erklärung für dieses Verhalten ist in Abbildung 46 dargestellt. Im Abschnitt 2.4. wurde bereits darauf hingewiesen, daß der Delay ein Maß für die Verzögerung ist, mit der das System auf die ventrikuläre Extrasystole reagiert. Er bezeichnet den mittleren der fünf Punkte, durch die die für die Ermittlung des Turbulence-Slopes benötigte Regressionsgerade gelegt wird. Es ist nun deutlich zu erkennen, daß bei diesem File die einzelnen Perturbationen keine einheitliche HRT-Antwort produzieren, sondern daß selbst gleichartige Extrasystolen sehr unterschiedliche Verzögerungswerte aufweisen. So bewegt sich der Delay für die Klasse 1 zwischen dem 3. und 18. RR-Intervall nach der kompensatorischen Pause.

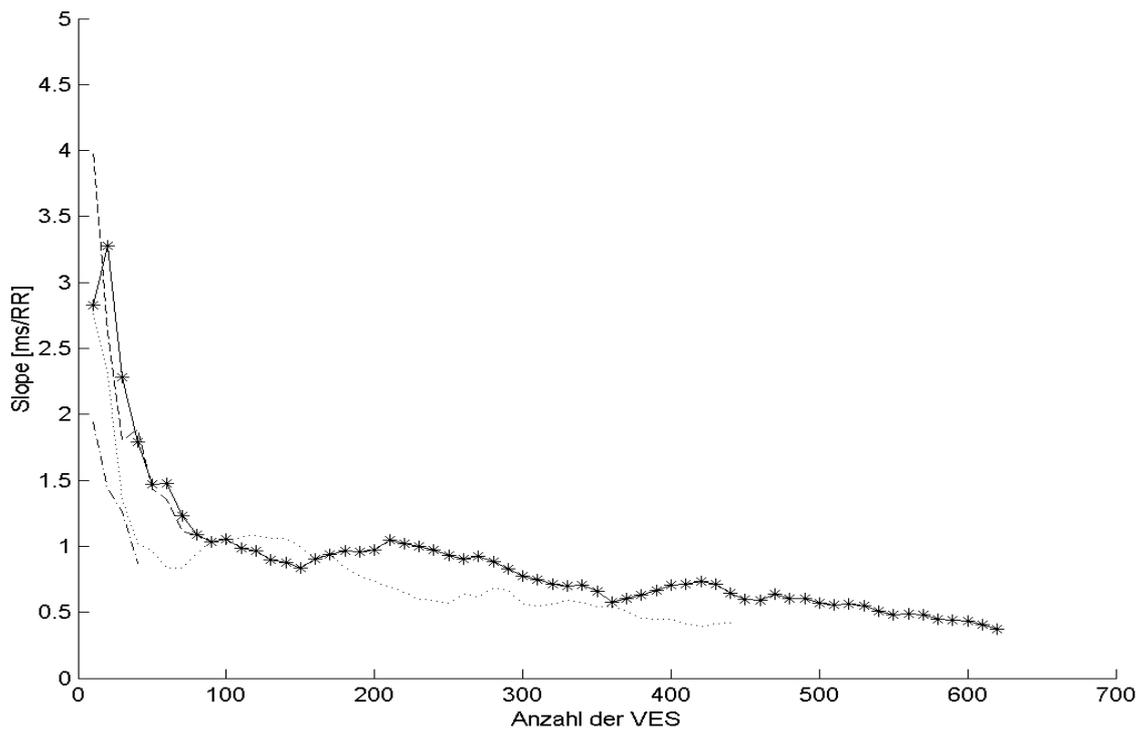


Abb.45: Verhalten des Turbulence-Slopes bei kumulativ zunehmender Anzahl der analysierten ventrikulären Extrasystolen (M 066). Durchgezogene Linie = Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen; andere Linien = Turbulence-Slopes der drei Morphologie-Klassen.

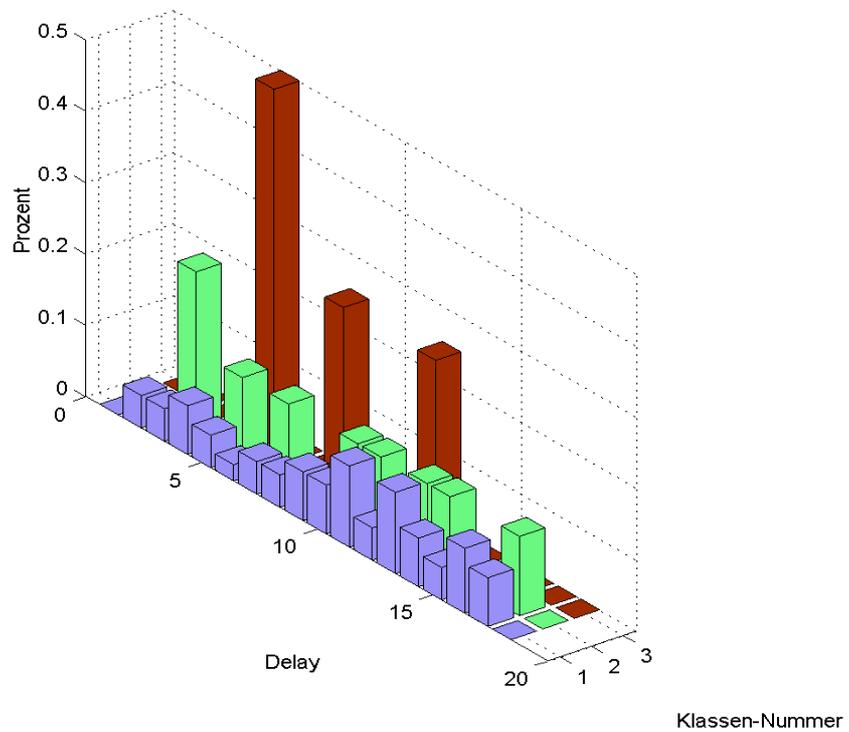


Abb.46: Prozentuale Verteilung der Delay-Werte aufgeschlüsselt für die einzelnen morphologiespezifischen Subklassen eines Langzeit-EKG's (M 066)

Warum kann nun dieses Verhalten den Turbulence-Slope beeinflussen? Wie schon im Abschnitt 2.4 ausgeführt, wurde zur Bestimmung der Parameter der HRT eine Mittelung der im Umfeld der zu analysierenden Extrasystolen auftretenden RR-Intervalle durchgeführt, die dann die Grundlage zur Berechnung bildete. Wenn während dieser Mittelung die Werte von ventrikulären Extrasystolen mit unterschiedlichen Delays übereinandergelegt werden, so kommt es zu einer Nivellierung der einzelnen Anstiege. Insgesamt ergibt sich eine relativ zu den Einzeldaten flachere Kurve, was geringere Turbulence-Slopes zur Folge hat. Dieser Effekt ist natürlich um so größer, je mehr ventrikuläre Extrasystolen zur Mittelung herangezogen werden.

Als Beleg dieser oben dargelegten These mögen die Abbildungen 47 und 48 dienen. Im Langzeit-EKG M 080 konnte nur eine Extrasystolen-Morphologie analysiert werden. Die Betrachtung der Delays (Abbildung 47) dieser Klasse zeigt im Vergleich zu Abbildung 46 eine nur geringe Streuung der Werte. Das System reagiert also ziemlich ein­förmig auf die Perturbation – für 50 % aller ventrikulärer Extrasystolen beträgt der Delay vier. Bei dieser Konstellation fällt der verfahrensbedingte Informationsverlust nicht ganz so stark ins Gewicht. Folglich hat der Turbulence-Slope in Abbildung 48 nicht diese deutlich fallende Tendenz, wie sie in Abbildung 45 zu verzeichnen war.

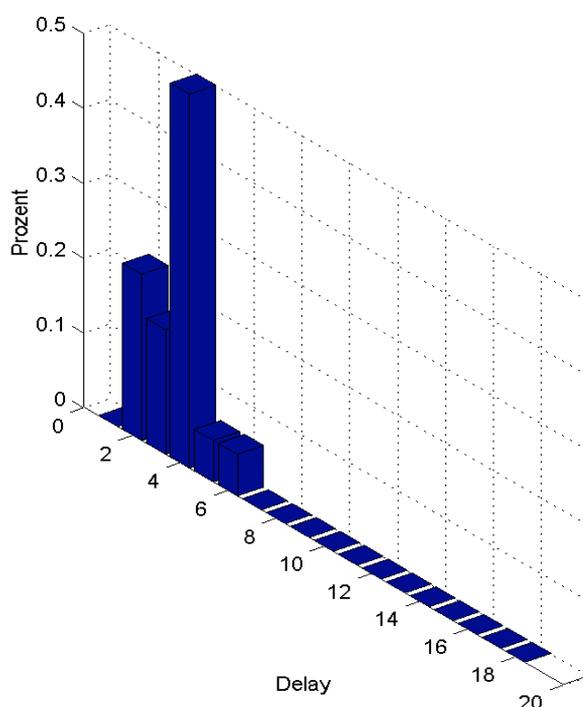


Abb.47: Prozentuale Verteilung der Delay-Werte des Langzeit-EKG's M 080

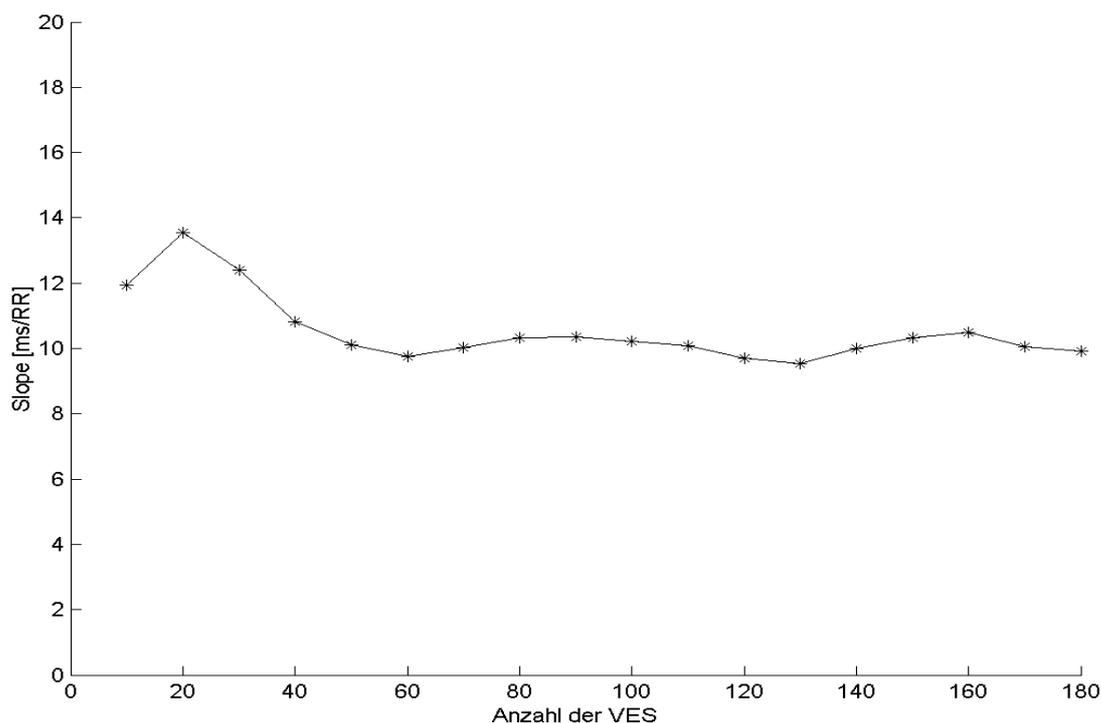


Abb.48: Verhalten des Turbulence-Slopes bei kumulativ zunehmender Anzahl der analysierten ventrikulären Extrasystolen (M 080)

3.2.5.2. Modifizierter Turbulence-Slope

Die Ausführungen im vorhergehenden Abschnitt zeigten, daß der derzeit verwendete Turbulence-Slope nur eine mäßige Stabilität besitzt. Ziel war es deshalb, einen modifizierten Parameter mit günstigeren Eigenschaften zu definieren.

Zunächst wird die Gesamtzahl der zu analysierenden ventrikulären Extrasystolen konsekutiv in disjunkte Gruppen mit jeweils 10 Extrasystolen aufgeteilt. Für diese Gruppen wird nun mittels der herkömmlichen Methode der Turbulence-Slope bestimmt. Der aus den Einzelergebnissen gewonnene empirische Mittelwert entspricht dem modifizierten Turbulence-Slope für die betrachteten Extrasystolen. Seine Sicherheit kann mit Hilfe der Standardabweichung des Mittelwerts abgeschätzt werden.

Durch die beschriebene Vorgehensweise verhindert man, daß nur aufgrund des Mittelungsprozesses zu kleine Werte für den Turbulence-Slope entstehen. Die Abbildung 49 verdeutlicht den Stabilitätsvorteil des modifizierten Parameters. Wie schon aus den Abbildungen 45 und 48 bekannt, ist hier das Verhalten des Turbulence-Slopes bei zuneh-

mender Anzahl der in die Berechnung eingehenden ventrikulären Extrasystolen dargestellt. Der Turbulence-Slope in seiner ursprünglichen Definition wird durch die untere und der modifizierte durch die obere durchgezogene Linie symbolisiert. Für letzteren ist noch eine Sicherheitsgrenze (gestrichelte Linie) und die Schwankungsbreite der für die Berechnung nötigen Einzelmeßwerte (gepunktete Linie) angegeben. Es fällt auf, daß der modifizierte Turbulence-Slope recht schnell eine gewisse Stabilität erreicht. Insbesondere zeigt er nicht die anhaltend fallende Tendenz der unteren Kurve. Desweiteren ist sein im Vergleich zum konventionellen Turbulence-Slope deutlich größerer Zahlenwert zu beachten.

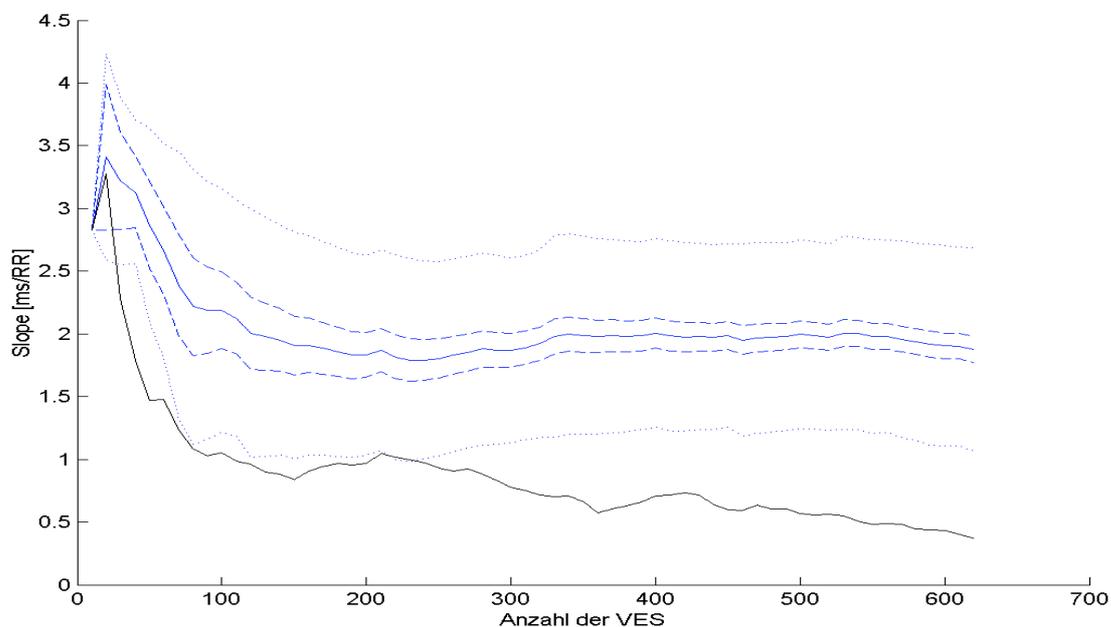


Abb.49: Vergleich zwischen dem Verhalten des konventionellen (untere durchgezogene Linie) und des modifizierten (obere durchgezogene Linie) Turbulence-Slopes bei kumulativ zunehmender Anzahl der analysierten ventrikulären Extrasystolen (M 965). (weitere Erläuterungen im Text)

In Abbildung 49 zeigt auch der modifizierte Turbulence-Slope größere Schwankungen, wenn nur relativ wenige ventrikuläre Extrasystolen zu seiner Berechnung herangezogen werden. Die Ursache könnte in der konsekutiven Auswahl der Extrasystolen liegen.

Werden die 10er-Gruppen für die Bestimmung des modifizierten Parameters randomisiert zusammengestellt, so erhält man eine Darstellung wie in Abbildung 50. Die Stabilisierung des empirischen Mittelwerts erfolgt jetzt deutlich früher. Die einzelnen Meßwerte unterliegen dabei einer geringeren Streuung (siehe gepunktete Linien). Selbst der

konventionelle Turbulence-Slope zeigt sich nach zufälliger Hinzunahme der zu analysierenden Extrasystolen etwas stabiler, wenngleich er seine fallende Tendenz beibehält.

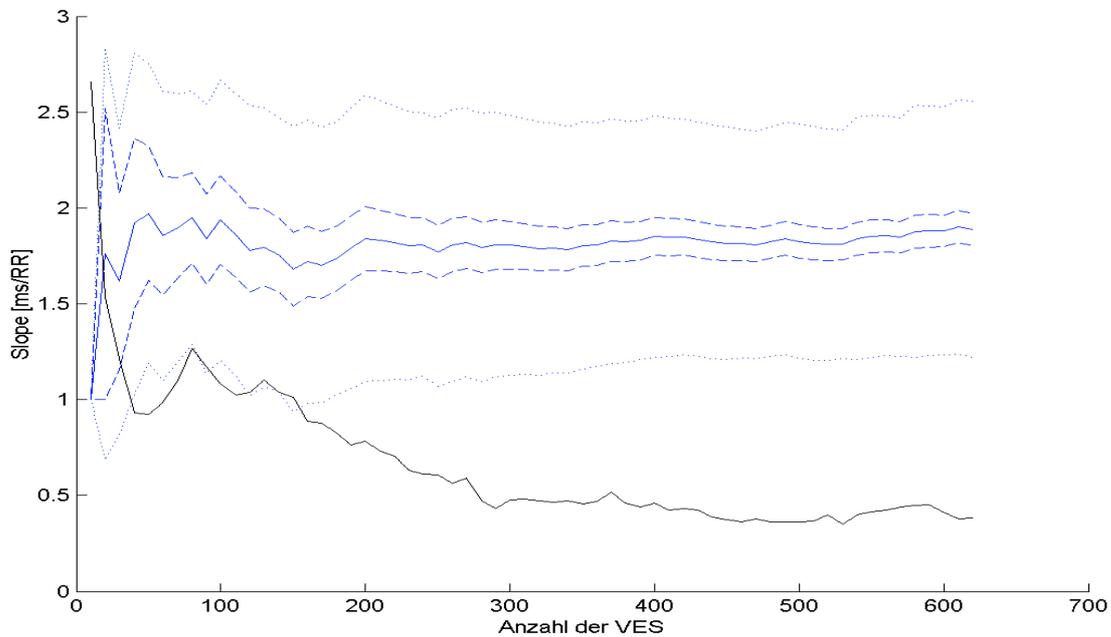


Abb.50: Vergleich zwischen dem Verhalten des konventionellen (untere durchgezogene Linie) und des modifizierten (obere durchgezogene Linie) Turbulence-Slopes bei randomisierter Auswahl der kumulativ zunehmenden zu analysierenden ventrikulären Extrasystolen (M 965). (weitere Erläuterungen im Text)

3.2.6. Morphologie-Abhängigkeit des modifizierten Turbulence-Slopes

Für die 15 analysierten Langzeit-EKG's sind sowohl der modifizierte Turbulence-Slope der Morphologie-Klassen als auch der dazugehörige Sicherheitsbereich (= Standardabweichung des Mittelwertes) in der Abbildung 44 (a-o) eingetragen. Man erkennt leicht, daß die einzelnen Werte eines Files nicht mehr so stark wie in den früheren Untersuchungen (siehe Abbildungen 32-34 und 41-43) differieren. Insbesondere ist die häufige Überlappung der Sicherheitsbereiche auffällig, die nur bei drei Langzeit-EKG's (M 563, M 636, M 813) vollständig ausbleibt. Jedoch zeigen in 11 von 15 Fällen (mit Ausnahme der Files M 187, M 339, M 537 und M 833) zumindest zwei Morphologie-Klassen nicht dieses Verhalten – eine Auflistung der Beispiele findet sich in Tabelle 10. Seit kurzem ist bekannt, daß das RR-Intervall vor der ventrikulären Extrasystole sowie ihr Kopplungsintervall einen erheblichen Einfluß auf die Parameter der HRT ausüben

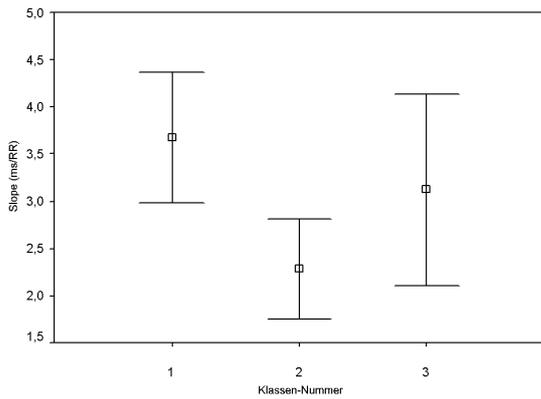
(07). Aus diesem Grund sollten jene Werte bei zwei Subklassen annähernd gleich sein, will man eine Aussage über die Morphologie als mögliche Ursache unterschiedlicher modifizierter Turbulence-Slopes treffen. Für alle Subklassen, deren Slope - Sicherheitsgrenzen sich nicht überlappten, wurden deshalb durchschnittliches Kopplungsintervall und Ausgangsfrequenz ermittelt und vergleichend in der Tabelle 10 zusammengestellt.

File-Name	Vergleich	Klasse	N	Turbulence-Slope (ms/RR)	Kopplungsintervall (ms)	Ausgangs-RR-Zeit (ms)
M 066	1 vs. 2	1	44	1,72 ± 0,08	475,78 ± 3,47	634,85 ± 1,28
		2	9	2,04 ± 0,17	470,49 ± 5,71	612,84 ± 2,68
M 168	1 vs. 2	1	13	3,68 ± 0,32	488,54 ± 2,77	802,41 ± 1,91
		2	7	2,29 ± 0,22	582,80 ± 15,37	795,04 ± 3,00
	2 vs. 3	2	7	2,29 ± 0,22	582,80 ± 15,37	795,04 ± 3,00
		3	4	3,13 ± 0,32	734,18 ± 12,72	810,13 ± 2,60
M 563	1 vs. 2	1	36	3,33 ± 0,17	502,22 ± 3,28	853,44 ± 2,66
		2	9	2,68 ± 0,34	491,53 ± 9,33	870,36 ± 5,53
M 636	1 vs. 2	1	39	2,70 ± 0,31	458,62 ± 3,68	766,06 ± 2,67
		2	16	3,48 ± 0,41	501,39 ± 6,84	755,35 ± 2,91
M 678	1 vs. 5	1	132	2,70 ± 0,12	437,50 ± 1,35	607,52 ± 0,98
		5	17	1,81 ± 0,10	431,74 ± 2,98	758,65 ± 3,25
	3 vs. 5	3	10	2,60 ± 0,24	464,08 ± 5,17	559,80 ± 3,71
		5	17	1,81 ± 0,10	431,74 ± 2,98	758,65 ± 3,25
	5 vs. 7	5	17	1,81 ± 0,10	431,74 ± 2,98	758,65 ± 3,25
		7	11	2,51 ± 0,27	443,28 ± 3,09	669,79 ± 3,26
M 813	1 vs. 2	1	11	3,67 ± 0,36	467,21 ± 3,38	767,42 ± 2,53
		2	7	4,26 ± 0,15	441,39 ± 2,77	769,44 ± 3,38
M 932	1 vs. 2	1	69	6,11 ± 0,21	462,57 ± 1,54	772,37 ± 1,68
		2	22	7,85 ± 0,33	461,86 ± 2,65	792,69 ± 3,02
M 940	1 vs. 2	1	43	4,76 ± 0,23	418,23 ± 2,75	591,00 ± 1,93
		2	8	5,46 ± 0,43	368,64 ± 5,93	572,51 ± 1,93
	2 vs. 6	2	8	5,46 ± 0,43	368,64 ± 5,93	572,51 ± 1,93
		6	5	4,48 ± 0,20	367,18 ± 9,02	578,68 ± 6,99
M 942	1 vs. 2	1	10	1,88 ± 0,16	527,57 ± 3,53	764,80 ± 1,71
		2	11	1,58 ± 0,12	560,53 ± 5,97	815,28 ± 2,66
	2 vs. 3	2	11	1,58 ± 0,12	560,53 ± 5,97	815,28 ± 2,66
		3	7	1,99 ± 0,28	528,69 ± 2,47	825,07 ± 3,10
M 965	1 vs. 4	1	20	1,99 ± 0,17	410,12 ± 5,20	608,75 ± 1,69
		4	4	1,48 ± 0,25	491,05 ± 10,54	577,80 ± 3,92
	2 vs. 4	2	8	2,30 ± 0,43	456,14 ± 4,37	578,19 ± 1,46
		4	4	1,48 ± 0,25	491,05 ± 10,54	577,80 ± 3,92
M 1071	2 vs. 6	2	10	3,59 ± 0,37	535,83 ± 4,05	1004,67 ± 3,85
		6	8	2,88 ± 0,32	654,49 ± 2,72	1048,10 ± 4,31
	3 vs. 6	3	5	4,12 ± 0,88	448,80 ± 2,30	1021,92 ± 5,08
		6	8	2,88 ± 0,32	654,49 ± 2,72	1048,10 ± 4,31

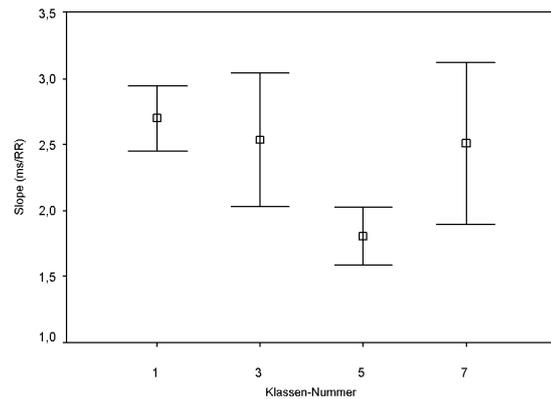
Tab.10: Vergleich der durchschnittlichen Kopplungsintervalle und Ausgangs-RR-Zeiten (jeweils mit Standardabweichung des Mittelwertes) der Morphologie-Klassen mit signifikant verschiedenen modifizierten Turbulence-Slopes. N= Anzahl der in die Untersuchung eingehenden Elementardaten.

Unterscheiden sich zwei Morphologie-Klassen im durchschnittlichen Kopplungsintervall oder in der Ausgangsfrequenz, so läßt sich nicht beurteilen, ob diese Parameter oder die Morphologie der ventrikulären Extrasystolen für die differenten modifizierten Turbulence-Slopes verantwortlich sind. Anders verhält es sich, wenn die Subklassen in durchschnittlichem Kopplungsintervall und Ausgangs-RR-Zeit übereinstimmen. Dann bietet sich der verschiedene Ursprungsort der ventrikulären Extrasystolen als naheliegendste Erklärung des beobachteten HRT-Verhaltens an. Unter der Annahme, daß Differenzen bis zu 50 ms in durchschnittlichem Kopplungsintervall oder Ausgangsfrequenz nur einen geringen Einfluß auf den modifizierten Turbulence-Slope ausüben, kann somit in 9 der 18 in Tabelle 10 betrachteten Fälle (\triangleq 50 %) eine Morphologie - Abhängigkeit des Wertes nachgewiesen werden [M 066 (1 vs.2), M 563 (1 vs.2), M 636 (1 vs.2), M 813 (1 vs.2), M 932 (1 vs.2), M 940 (1 vs.2, 2 vs.6), M 942 (2 vs.3), M 965 (2 vs.4)].

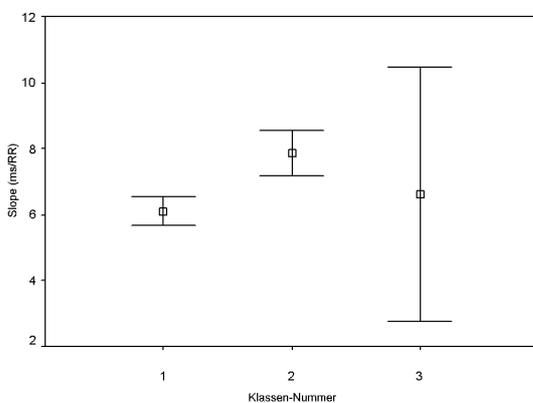
Die Darstellung dieses Zusammenhangs gelang in der Folge auch noch beispielhaft mit Hilfe einer statistischen Betrachtung. Für den Einsatz eines statistischen Testverfahrens reichte die bisherige Definition des Sicherheitsbereiches des modifizierten Turbulence-Slopes (= Standardabweichung des Mittelwertes \triangleq 66%-Konfidenzintervall) nicht aus. Daher wurde zunächst für jeden Subklassen-Slope der 15 betrachteten Langzeit-EKG's das 95%-Konfidenz-Intervall, d.h. der Bereich, in dem sich der tatsächliche Wert mit einer 95-prozentigen Sicherheit befindet, bestimmt. Bei drei Files (M 168, M 678, M 932) ergaben sich selbst unter diesen strengen Kriterien signifikante Unterschiede zwischen den markierten Intervallen zweier Morphologie-Klassen. Abbildung 51 (a-d) zeigt diese drei Beispiele, sowie eines, wo sich diese Differenzen nicht nachweisen ließen (M 1071).



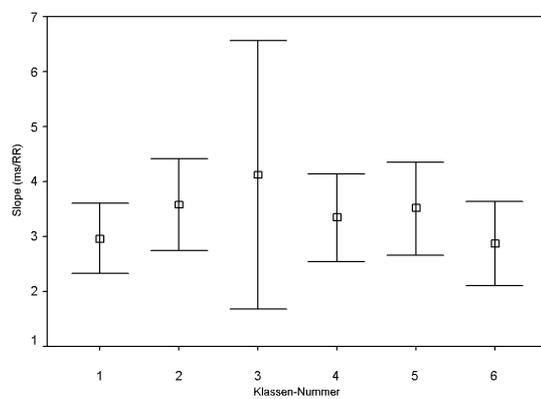
a) Langzeit-EKG M 168



b) Langzeit-EKG M 678



c) Langzeit-EKG M 932



d) Langzeit-EKG M 1071

Abb.51 (a-d): 95%-Konfidenz-Intervalle (begrenzt durch die waagerechten Striche) der klassenweise bestimmten modifizierten Turbulence-Slopes (Quadrate)

Betrachtet man Kopplungsintervall und Ausgangsfrequenz der entsprechenden Subklassen (vergleiche Tabelle 10), so war nur bei den Klassen 1 und 2 des Langzeit-EKG's M 932 eine Beeinflussung des modifizierten Turbulence-Slopes durch unterschiedliche Zahlenwerte der genannten Parameter sicher auszuschließen. Im File M 168 traten die ventrikulären Extrasystolen mit einem durchschnittlich signifikant verschiedenem Kopplungsintervall auf, im File M 678 stimmten die gemittelten Ausgangsfrequenzen der Morphologie-Klassen 1 und 5 nicht überein. Mit den Slope-Werten der Subklassen 1 und 2 des Langzeit-EKG's M 932 führten wir einen T-Test bei unabhängigen Stichproben durch. Unter der Annahme, daß die Varian-

zen der beiden Stichproben gleich sind (was auch durch den Levene-Test nahegelegt wird), ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,1% für die Nullhypothese: „Die Mittelwerte der Klassen 1 und 2 sind verschieden“ (siehe Tabelle 11). Somit ist es an diesem Beispiel gelungen, einen Einfluß der Extrasystolen-Morphologie auf den modifizierten Turbulence-Slope statistisch zu belegen.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
modifizierter Turbulence-Slope	Varianzen sind gleich	1,549	0,216	-4,144	89	0,000
	Varianzen sind nicht gleich			-4,402	39,315	0,000

Tab.11: Levene-Test und T-Test für die modifizierten Turbulence-Slope-Werte der Morphologie-Klassen 1 und 2 des Langzeit-EKG´s M 932

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, weitere Erkenntnisse zu den pathophysiologischen Grundlagen der HRT zu gewinnen. Insbesondere wurde erstmals die Abhängigkeit der Parameter der HRT von der Morphologie der ventrikulären Extrasystolen untersucht. Für den Turbulence-Onset konnten wir keine derartige Beeinflussung zeigen. Bei der Analyse des Turbulence-Slopes wiederum fielen gravierende Mängel in der statistischen Robustheit der nach der ursprünglichen Definition ermittelten Werte auf. So war dieser HRT-Parameter um so niedriger, je mehr ventrikuläre Extrasystolen in die Analyse einbezogen wurden. Durch die Reduktion der Anzahl der Extrasystolen bei der Subklassifikation ergab sich daher zunächst ein scheinbarer Effekt der Morphologie. Mit Hilfe neuer Analyse Kriterien und Definitionen gelang es uns, dieses Manko zu verringern. Zwar konnte unter Einsatz der neuen Methodik keine generelle Morphologie - Abhängigkeit des Turbulence-Slopes nachgewiesen werden, jedoch enthielten 11 der 15 Langzeit-EKG's wenigstens zwei Subklassen mit signifikant differierenden modifizierten Turbulence-Slopes und an einem Beispiel gelang es sogar, diesen Unterschied statistisch zu beweisen. Da in 50% der genannten Fälle durchschnittliches Kopplungsintervall und Ausgangsfrequenz zweier zu vergleichender Morphologie-Klassen annähernd übereinstimmten, ist es somit gelungen, die Morphologie der ventrikulären Extrasystolen als einen Teilfaktor, der Einfluß auf den Turbulence-Slope nimmt, darzustellen. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse der Arbeit ausführlich diskutiert werden.

4.1. Parameter der HRT bei ursprünglichen Analyse Kriterien

Die Quantifizierung der HRT erfolgte in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der Parameter Turbulence-Onset und Turbulence-Slope.

Der Turbulence-Onset, der die anfängliche Akzeleration beschreibende Parameter, zeigte nur eine geringe Streuung der Werte für alle ventrikulären Extrasystolen (0,95-1,06). Damit ist eine verlässliche Differenzierung in pathologische und physiologische Resultate erschwert, was die Aussagekraft des Parameters im Rahmen der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt erheblich in Frage stellt. 21 Langzeit-EKG's erreichten genau den in Anlehnung an Schmidt et al. definierten Grenzwert von 1,00. Bei 18 Files

betrug die Abweichung davon $\pm 0,01$ – insgesamt lagen also 63,9 % der Files in einem Bereich von 0,02. Es ist nicht möglich zu entscheiden, ob die geringen Abstände durch eine unterschiedliche HRT oder durch statistisch begründbare Ungenauigkeiten zustande kamen. Die Ursache dieses Verhaltens mag darin liegen, daß nur zwei RR-Intervalle nach der kompensatorischen Pause betrachtet werden und so vielleicht nicht das gesamte Ausmaß der Akzeleration erfaßt wird. Außerdem gehen in die Berechnung des Turbulence-Onsets, anders als beim Turbulence-Slope, auch RR-Intervalle ein, die direkt vor der Extrasystole auftreten. Deren Zeitdauer ist nicht durch die Ektopie beeinflusst, sondern spiegelt die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität vor der Extrasystole wieder. Durch die Addition jeweils zweier RR-Intervalle werden zudem feine Tendenzen in den RR-Zeiten nivelliert.

Die morphologiespezifische Betrachtung des Turbulence-Onsets zeigte bei vielen Langzeit-EKG's (48,3 %) keine Abweichung im Vergleich zu den Werten für alle ventrikulärer Extrasystolen. Im Mittel betrug die Differenz zwischen kleinstem und größten Onset eines Files 0,016 bei einer Standardabweichung von 0,017. Damit konnte nicht nachgewiesen werden, daß sich Extrasystolen verschiedener Morphologie signifikant in diesem Parameter der HRT unterscheiden. Auch hier sei als mögliche Erklärung auf die in die Analyse eingehenden zwei RR-Intervalle vor der Extrasystole hingewiesen. Diese Zeiten sind völlig unabhängig vom Entstehungsort der folgenden vorzeitigen Herzaktion und zeigen deshalb keine gruppenspezifischen Charakteristika. Es wäre auch denkbar, daß die Akzeleration eine schnelle, einheitlich ablaufende Reflexantwort des Systems auf einen, durch eine ventrikuläre Extrasystole – gleich welchen Ursprungs – verursachten, Blutdruckabfall darstellt.

Beim Turbulence-Slope, dem Maß für die spätere Dezeleration, konnte man eine stärkere Varianz der für alle ventrikulären Extrasystolen angegebenen Meßwerte (-0,47-15,21 ms/RR-Intervall) beobachten. Damit scheint dieser Parameter besser als der Turbulence-Onset für eine Differenzierung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten geeignet. Dies liegt wahrscheinlich auch daran, daß der Zeitpunkt der Messung des Slopes nicht so starr festgelegt ist wie die Onset-Berechnung. Auf diese Weise trägt man den individuellen Besonderheiten der Antwort auf eine ventrikuläre Extrasystole besser Rechnung.

Zwischen den Turbulence-Slope-Werten der einzelnen Morphologie-Klassen eines Langzeit-EKG's zeigten sich teilweise erhebliche Unterschiede (siehe Abbildungen 32-34). Die maximale Differenz zwischen Subklassen betrug 0,12 -13,86 ms/RR-Intervall, bei einem Durchschnittswert von 3,38 ms/RR-Intervall. Dies schien ein starker Hinweis für die Morphologie-Abhängigkeit des Parameters Turbulence-Slope zu sein. In die gleiche Richtung deutete die Beobachtung, daß der nach Schmidt et al. bestimmte Slope in den meisten Fällen den höchsten bzw. niedrigsten Wert im Vergleich zu den Subklassen des jeweiligen Files aufwies und somit eine Normalverteilung der morphologiespezifischen Slopes um den Slope aller ventrikulärer Extrasystolen ausgeschlossen werden konnte.

In Abhängigkeit vom Ursprungsort der Extrasystolen differierende Kontraktionsmuster bieten sich als Erklärung eines extrasystolenspezifischen Turbulence-Slopes an. Verschieden starke Kontraktionen führen zu unterschiedlichen Blutdruckschwankungen und somit zu einer unterschiedlich ausgeprägten HRT-Antwort. Die im Abschnitt 3.2.5. vorgestellten Untersuchungen relativieren jedoch die Aussagekraft der soeben dargelegten Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.3. und 4.4.). Betrachtet man daraufhin die Abbildungen 32-34 genauer, fällt auf, daß der Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen in der Mehrzahl der Fälle kleiner als die aus weniger Daten gewonnenen Subklassen-Slopes war.

Im Ergebnis der Unterteilung der ventrikulären Extrasystolen ergaben sich für einige wenige Patienten (13 Files) sowohl physiologische als auch pathologische Turbulence-Slopes, vier von ihnen zeigten erstmals nach der morphologiespezifischen Analyse einen Wert $\leq 2,5$ ms/RR-Intervall. Angesichts der nachgewiesenen Instabilität des Parameters Turbulence-Slope (siehe Abschnitt 3.2.5.1.) erscheint die praktische Bedeutung dieser Beobachtung allerdings sehr fraglich.

Eine grobe Suche nach einer Extrasystolen-Morphologie, die stark gehäuft mit einem pathologischen Turbulence-Slope verbunden wäre, blieb erfolglos. Aufgrund der im Einzelfall zu geringen Anzahl an Extrasystolen pro Subklasse und den durch unterschiedliche Elektrodenpositionen sowie körperliche Aktivitäten des Patienten bedingten interindividuell verschiedenen Morphologien von Extrasystolen gleichen Ursprungsortes bekäme solch eine Zuordnung auch kaum klinische Relevanz.

4.2. Parameter der HRT bei veränderten Analysekriterien

Bei Betrachtung der graphischen HRT-Darstellungen der Files, die nur wenige von 21 Sinusschlägen gefolgte ventrikuläre Extrasystolen enthielten (siehe Abbildung 35), fiel auf, daß der für die Bestimmung des Slopes relevante Anstieg der Kurve oft genau dann erfolgt, wenn die Zahl der verwertbaren Meßgrößen abnimmt. Um daraus resultierende artifizielle Turbulence-Slope-Werte zu vermeiden, definierten wir ein neues Analyse-kriterium. Demnach wurden nur noch vorzeitige ventrikuläre Herzaktionen mit der optimalen Anzahl von 20 RR-Intervallen nach der kompensatorischen Pause ausgewertet. Daraus erhofften wir uns eine Stabilisierung der Parameter der HRT.

Durch das triviale neue Analyse-kriterium ist eine häufigere Erkennung von Hochrisiko-patienten zu erwarten. Kommt es nämlich durch eine deutliche Verringerung der zur Mittelung zur Verfügung stehenden Schläge zu Tendenzen in der der Slope-Bestimmung zugrunde liegenden Kurve, so gewinnt vor allem ein artifiziell starker Anstieg an Bedeutung – er führt zu einem falsch hohen Turbulence-Slope-Wert. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen unterstützten diese These. Der Slope aller ventrikulärer Extrasystolen veränderte sich 10mal in Richtung Hochrisiko-, jedoch nie in Richtung Niedrigrisikogruppe. Besonders Files mit einem hohen Verlust an Datenmaterial waren hiervon betroffen. Auch die Zahl der in allen Morphologie-Klassen pathologische Slope-Werte enthaltenden Langzeit-EKG's stieg, während nur noch bei 9 Patienten die Ergebnisse sowohl ober- als auch unterhalb der 2,5 ms/RR-Intervall-Grenze lagen.

Insgesamt zeigten die Werte des nach Schmidt et al. berechneten Slopes in circa 50 % der Fälle eine Änderung um mehr als 0,3 ms/RR-Intervall. Die morphologiespezifische Betrachtung bot, trotz veränderter Zahlenwerte für den Slope, ein ähnliches Bild wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben. Jedoch variierten die einzelnen Turbulence-Slopes bei zahlreichen Langzeit-EKG's nicht mehr so stark (siehe z. B. M 057, M 678, M 1071 in den Abbildungen 41 und 43). Dies ist als Hinweis auf deren nun erreichte größere Robustheit zu werten. Bei im Vergleich zu den Abbildungen 32-34 noch mehr Files fällt der gegenüber den Gruppen-Slopes kleine Turbulence-Slope aller ventrikulärer Extrasystolen auf. Damit zeigt sich auch bei stabileren Parametern die Tendenz, daß der Slope mit der Anzahl der zur Analyse hinzugezogenen ventrikulären Extrasystolen abnimmt.

Wie auch schon unter Anwendung des ursprünglichen Analyse Kriteriums konnte für den Turbulence-Onset keine Abhängigkeit von der Morphologie der Extrasystolen nachgewiesen werden. Die Werte des Turbulence-Onsets veränderten sich in den neuen Analysen nicht oder zeigten nur minimale Differenzen, die im Rahmen der statistisch möglichen Schwankungen lagen. Die Ursache dieser Unabhängigkeit vom modifizierten Analyse Kriterium ist in der Definition dieses Parameters der HRT zu suchen. Zur Berechnung benötigt man nur die ersten zwei RR-Intervalle nach der kompensatorischen Pause. Da auch in der konventionellen Form der Analyse mindestens drei Sinusschläge nach der ventrikulären Extrasystole gefordert waren (siehe Abschnitt 2.4.), standen schon hier alle erkannten Ektopien für die Analyse des Onsets zu Verfügung. Eine durch die Verringerung der zur Mittelung zur Verfügung stehenden Schläge verursachte Tendenz in den Ergebnissen ist somit ausgeschlossen.

Ein Nachteil des neu definierten Analyse Kriteriums ist sicherlich, daß noch weniger ventrikuläre Extrasystolen in die Untersuchungen einbezogen werden können. In unserem Patientenkollektiv genügten nur 32 % der ursprünglich analysierbaren Extrasystolen den Ansprüchen (siehe auch Abbildungen 37-40). Damit wird die Möglichkeit der Anwendung der HRT in der Risikostratifizierung weiter eingeschränkt, da nur der kleinere Teil der Langzeit-EKG's die zur Gewinnung stabiler Parameter der HRT benötigte Mindestanzahl an Ausgangsdaten enthalten. Als mögliche Lösung ist eine leichte Lockerung des Analyse Kriteriums zu diskutieren. Unter genauer Beachtung der Latenz des Reflexes wäre eine Reduktion der mindestens erforderlichen RR-Intervalle nach der kompensatorischen Pause auf bis zu 10 denkbar. Allerdings müssen diese Überlegungen noch in zukünftigen Studien überprüft werden.

Auch Schmidt et al. haben mittlerweile ihre Definition der HRT geändert. Nachdem in der Erstarbeit (64) davon noch nicht die Rede war, fordern sie jetzt das Vorhandensein von wenigstens 15 Normalintervallen nach der Extrasystole (siehe Internet: www.h-r-t.com). Diese Tatsache und die aus den oben dargestellten Ergebnissen ableitbare Überlegenheit bezüglich der statistischen Robustheit bestärkten uns darin, die weiteren allgemeinen Untersuchungen zum Verhalten des Turbulence-Slopes auf der Grundlage der durch die veränderte Analyse gewonnenen Daten durchzuführen.

4.3. Modifizierter Turbulence-Slope

Die im Abschnitt 3.2.5.1. erörterten Erkenntnisse über die Instabilität des Parameters Turbulence-Slope in seiner derzeitigen Form (siehe Abbildungen 44 und 45) führten zur Entwicklung einer modifizierten Definition. Zur Berechnung wurde der empirische Mittelwert aus den mit Hilfe der ursprünglichen Methode errechneten Turbulence-Slopes kleiner Gruppen von 10 ventrikulären Extrasystolen gebildet. Wie die Abbildung 49 zeigt, erreicht man dadurch eine weitgehende Unabhängigkeit des Parameters von der Zahl der analysierten Ektopien, wenn diese eine gewisse Mindestgröße überschreitet. Dies liegt daran, daß der modifizierte Turbulence-Slope nicht mehr so sehr von der Verteilung der Delay-Werte abhängt. Es erfolgt nämlich keine Mittelung der RR-Intervalle aller ventrikulärer Extrasystolen - somit ist der Verlust an Informationen durch eine überlagerungsbedingte Abflachung der HRT-Kurve ausgeschlossen und die Slopes der einzelnen vorzeitigen Herzaktionen können das Gesamtergebnis viel stärker beeinflussen. Für die Berechnung der Elementardaten (= Turbulence-Slope für 10 ventrikuläre Extrasystolen) des neuen Parameters erscheint die Anwendung des Mittelungsverfahrens jedoch sinnvoll. Mit der Möglichkeit von Ungenauigkeiten in der Analyse der RR-Intervalle muß man bei Langzeit-EKG's aufgrund einer teilweise schlechten Aufnahmequalität immer rechnen. Wegen der großen Anzahl an aufgezeichneten Herzaktionen in einem 24-Stunden-EKG können diese nicht immer vollständig manuell korrigiert werden. Das Zusammenlegen der Daten von 10 ventrikulären Extrasystolen erlaubt eine statistisch robustere Aussage. Fehlerhafte Turbulence-Slopes fallen nicht so stark ins Gewicht, als wenn der Slope jeder einzelnen Extrasystole die Grundlage der Berechnung des modifizierten Parameters bilden würde. Außerdem wird die Gefahr verringert, aufgrund zu weniger zusammengefaßter Einzelereignisse lediglich biologisches Rauschen zu messen. Besonders wichtig ist es jedoch, eine randomisierte Zuordnung der ventrikulären Extrasystolen zu den 10er-Gruppen zu treffen (siehe den im Vergleich zur Abbildung 49 stabileren Verlauf in Abbildung 50). Dadurch werden Extrasystolen zusammengeführt, die verschiedenen Einflußfaktoren unterliegen (z. B. Tageszeit, Ausgangsfrequenz ...). Man gewinnt so ein Bild von der HRT, das den Querschnitt über 24 Stunden darstellt und nicht von einzelnen, fluktuierend auftretenden Bedingungen beherrscht wird.

Die Analyse des modifizierten Turbulence-Slopes erfordert eine große Anzahl an ventrikulären Extrasystolen. Die Bildung eines empirischen Mittelwertes macht nämlich nur Sinn, wenn auch eine ausreichende Zahl an Elementardaten vorhanden ist. Für die vorliegende Arbeit legten wir diesen Wert willkürlich auf sieben fest. Das Ziel zukünftiger Studien muß es sein, eine Mindestanzahl für die Berechnung des modifizierten Turbulence-Slopes benötigter ventrikulärer Extrasystolen zu definieren.

Aus methodischen Gründen (kein zu kleiner Slope durch Mittelung) zeigt der modifizierte Turbulence-Slope stets einen größeren Zahlenwert als der konventionelle Parameter. Das von Schmidt et al. definierte Unterscheidungskriterium zwischen physiologischem und pathologischem Slope kann daher natürlich keine Anwendung mehr für die Risikostratifizierung finden.

Die Definition eines neuen Grenzwertes für den modifizierten Turbulence-Slope ist die Aufgabe kommender Untersuchungen. Ebenso stellt sich die Frage, ob die Methode auch zur Risikobeurteilung bei anderen Krankheitsbildern eingesetzt werden kann. Einen ersten Schritt in diese Richtung unternahmen Berkowitsch et al. (08), die allerdings keinen Zusammenhang zwischen den konventionellen Parametern der HRT und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien bzw. Kammerflimmern bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie feststellten.

4.4. Möglichkeiten der Beeinflussung der Heart-Rate Turbulence

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß verschiedener Extrasystolen-Morphologien auf die Parameter der Heart-Rate Turbulence zu untersuchen. Wie schon im Abschnitt 4.1. diskutiert, konnte für den Turbulence-Onset kein derartiger Zusammenhang hergestellt werden. Bei der Analyse des Turbulence-Slopes traten zunächst methodische Probleme auf, da eingehende Untersuchungen eine sehr geringe statistische Stabilität des nach der ursprünglichen Definition berechneten Parameters ergaben (Abschnitt 3.2.5.1.). Bei robusten Werten würde man erwarten, daß der Turbulence-Slope einer kleinen Teilmenge ventrikulärer Extrasystolen in etwa genauso groß ist, wie der der gesamten Morphologie-Klasse. Die Abbildung 44 (a-o) aber zeigt für die 15 analysierten Langzeit-EKG's in jeder Subklasse eine breite Streuung der über jeweils 10 ventrikuläre Extrasystolen berechneten Slopes. Da die Verteilung sich dabei meistens

gleichmäßig mit nur wenigen „Ausreißern“ darstellt, kann eine fehlerhafte RR-Erkennung durch das Analyseprogramm „Recognize“ als alleinige Ursache ausgeschlossen werden, zumal das gleiche Verhalten auch bei kleinen, visuell nachgeprüften und manuell korrigierten Klassen auftritt. Wegen der aufgeführten Schwierigkeiten erscheint es nicht gerechtfertigt, aus den konventionellen Turbulence-Slope-Werten der einzelnen Klassen eine Aussage über ihre Abhängigkeit von der Morphologie der Extrasystolen abzuleiten.

Statistisch robustere Ergebnisse liefert der modifizierte Turbulence-Slope (siehe Abschnitt 3.2.5.2.). Bei Betrachtung dieser Werte für die verschiedenen Subklassen (Sterne in Abbildung 44) fällt auf, daß sie innerhalb eines Files nicht mehr so stark differieren wie die konventionellen Parameter (Kreise in Abbildung 44). Die durch die Standardabweichung des Mittelwertes markierten Bereiche, in denen der tatsächliche Turbulence-Slope mit großer Wahrscheinlichkeit liegt, überlappen sich in vielen Fällen. Nur bei den Langzeit-EKG´s M 563, M 636, M 813 (Abbildung 44 f,g,i) läßt sich eine Überschneidung der Sicherheitsbereiche überhaupt nicht feststellen. Die Turbulence-Slope-Werte aller einzelner Subklassen unterscheiden sich in diesen Fällen also signifikant. Da ein derartiges Verhalten bei den übrigen Files nicht gefunden wurde, ist es mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methodik nicht gelungen, eine generelle Abhängigkeit des Turbulence-Slopes von der Morphologie und somit vom Ursprungsort der ventrikulären Extrasystolen nachzuweisen. Jedoch findet man in 11 der 15 Langzeit-EKG´s zumindest je 2 Morphologie-Klassen mit signifikant unterschiedlichen Turbulence-Slope-Werten. Möglicherweise müssen die Extrasystolen-Ursprungsorte also ausreichend weit auseinander liegen, um relevante hämodynamische und in deren Folge HRT-Unterschiede zu ergeben. Ansonsten wird der Zahlenwert des Slopes hauptsächlich durch andere der unten besprochenen Einflußfaktoren, wie zum Beispiel das Kopplungsintervall oder die Ausgangsfrequenz, geprägt. Aus diesen Überlegungen und Ergebnissen ergibt sich, daß der Ursprungsort einer ventrikulären Extrasystole einer der Teilfaktoren ist, die den Turbulence-Slope modifizieren. Insbesondere Analysen, die unterschiedliche morphologiespezifische modifizierte Turbulence-Slopes bei für diese Subklassen in 50 % der Fälle annähernd identischen durchschnittlichen Kopplungsintervallen und Ausgangsfrequenzen aufwiesen (siehe Tabelle 10) sowie die am Ende des Abschnitts 3.2.6 ausgeführten statistischen Untersuchungen, unterstützen diese These.

In Zukunft wird es sicherlich möglich sein, noch häufiger den Einfluß der Morphologie ventrikulärer Extrasystolen auf den modifizierten Turbulence-Slope nachzuweisen. Dazu bedarf es einer Modellbildung, mit deren Hilfe die rechnerisch um andere Faktoren (u.a. Kopplungsintervall und Ausgangsfrequenz) bereinigten Turbulence-Slopes von Extrasystolen verschiedenen Ursprungs verglichen werden können.

Im Folgenden sollen nun - auch in Anlehnung an Forschungsergebnisse auf dem Gebiet anderer, eng mit der HRT verbundener Verfahren (Herzfrequenzvariabilität, Baroreflexsensitivität) – die weiteren Faktoren dargestellt werden, die die HRT möglicherweise beeinflussen. Die hohe Wahrscheinlichkeit einer multifaktoriellen Einflußnahme auf die HRT läßt sich aus den innerhalb eines Langzeit-EKG's sehr unterschiedlichen Delay-Werten (siehe Abbildung 46) ableiten; diese sprechen gegen eine einheitliche, starre Antwort des Systems auf eine ventrikuläre Extrasystole.

Zunächst wären zwei aus dem EKG abzulesende Parameter zu nennen: die Ausgangsherzfrequenz vor der Extrasystole und das Kopplungsintervall. Von der Herzfrequenzvariabilität ist bekannt, daß sie mit zunehmender Frequenz abnimmt (28,32,43,46), was auch eine geringere HRT bei tachykardem Herzschlag vermuten läßt. Da wahrscheinlich ein Baroreflex die HRT verursacht (17,52), dürfte sie bei einem kleinen Kopplungsintervall ein stärkeres Ausmaß annehmen. Früh auftretende Extrasystolen weisen nämlich ein relativ kleines Schlagvolumen auf, der dadurch verursachte Blutdruckabfall wird mit einem ausgeprägten Baroreflex beantwortet. Diese Thesen konnten kürzlich von Bauer et al. (07) bestätigt werden: der Turbulence –Slope steigt bei einer Zunahme der Ausgangs-RR-Intervalle und einer Verringerung des Kopplungsintervalls.

Eine Vielzahl von sich im Laufe des Tages ändernden Faktoren beeinflußt das autonome Nervensystem. Diese können sowohl interner (z. B. circadiane Rhythmik von Hormonausschüttungen) als auch externer (z. B. körperliche Aktivität) Natur sein. So ist es nicht verwunderlich, daß ausgeprägte Tag-Nacht-Unterschiede für die Herzfrequenzvariabilität gefunden wurden (58). Aus diesem Grund müssen die Rahmenbedingungen einer Analyse der HRT immer bei der Bewertung der Ergebnisse beachtet werden. Die Möglichkeit standardisierter Bedingungen bietet sich durch Verwendung induzierter ventrikulärer Extrasystolen zur Berechnung der Parameter der HRT.

Auch nicht beeinflussbare Faktoren wie Lebensalter und Geschlecht bewirken Unterschiede in den das autonome Nervensystem beschreibenden Parametern. Die Barore-

flexsensitivität z. B. nimmt mit zunehmendem Alter so stark ab, daß sie nach dem 65. Lebensjahr nicht mehr zur Risikostratifizierung eingesetzt wird (37,38). Aufgrund der engen Verknüpfung von Baroreflexsensitivität und HRT ist eine solche Reduktion auch für letztere wahrscheinlich. Es bleibt zu erforschen, ob ebenfalls ein Alterslimit für den Einsatz bei Postinfarkt-Patienten eingeführt werden muß. Über die Geschlechtsabhängigkeit der Parameter der HRT existieren derzeit widersprüchliche Studien. Während Schwab et al. (65) eine solche feststellten, konnten Davies et al. (17) keinen signifikanten Unterschied nachweisen.

Bei Patienten nach einem Myokardinfarkt müssen noch genauer die Auswirkungen der spezifischen Therapeutika (z. B. Thrombolytika, β -Blocker, ACE-Hemmer) untersucht werden. Da Schmidt et al. (64) ähnliche Ergebnisse bei Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Medikamentenschemata erhielten, scheint dieser Einfluß jedoch nicht so bedeutend zu sein. Ebenfalls wird man zu klären haben, ob die HRT, so wie die Herzfrequenzvariabilität (10), eine begrenzte Erholungsfähigkeit nach dem Myokardinfarkt besitzt. Dies wäre u.a. für die Festlegung eines optimalen Termins für die Risikostratifizierung wichtig. Möglicherweise können aber auch Medikamente oder Maßnahmen identifiziert werden, die zu einem Anstieg der Parameter der HRT führen. So weiß man beispielsweise von der Herzfrequenzvariabilität, daß sie durch regelmäßiges körperliches Training und Nikotinverzicht zunimmt (41).

4.5. Anwendbarkeit des Risikoparameters Heart-Rate Turbulence

Zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt wurden eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren vorgeschlagen (siehe Abschnitt 1.2.). Einige davon sind mit den Gefahren einer invasiven Methode verbunden (elektrophysiologische Untersuchung, Koronarangiographie). Bei anderen erfolgt eine Manipulation von Parametern des Herz-Kreislauf-Systems - mit allen dadurch möglichen Risiken (Baroreflexsensitivität, Heart-Rate Recovery). Wiederum andere erfordern den Einsatz spezieller, kostenintensiver Geräte (ventrikuläre Spätpotentiale, T-Wellen-Alternans). Einfacher und finanziell günstiger gelingt die Datengewinnung mit Hilfe von Langzeit-EKG's. Aus diesen können unterschiedliche Risikoparameter abgeleitet werden (mittlere Herzfrequenz, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Variabilität, Herzfrequenzvariabilität, Heart-Rate Turbulence).

Wie schon im Abschnitt 1.1. ausgeführt, spielt für die Genese des plötzlichen Herztodes das autonome Nervensystem eine herausragende Rolle (74). Die HRT bietet eine technisch sehr praktikable Methode, Einblicke in dessen Funktionsfähigkeit zu erlangen. Dabei scheint sie sogar Vorteile gegenüber der Analyse der Herzfrequenzvariabilität zu besitzen. In den Untersuchungen von Schmidt et al. (64) zeigte sich die Kombination von Turbulence-Onset und Turbulence-Slope als der stärkste Prädiktor überhaupt, somit auch überlegen im Vergleich zum Herzfrequenzvariabilitäts-Index. Die mögliche Erklärung dafür findet sich in der Arbeit von Davies et al.(17). Ein Problem der Herzfrequenzvariabilität ist, daß Abschnitte des Langzeit-EKG's mit ektopen Herzschlägen nicht in die Auswertung einbezogen werden können. Statt dessen gleicht man die entstehenden zeitlichen Lücken in der Aufzeichnung durch lineare Interpolation aus. Allerdings wird nur das kurze RR-Intervall (= Kopplungsintervall) vor und das lange RR-Intervall (= kompensatorische Pause) nach der ventrikulären Extrasystole korrigiert. Die durch die Extrasystole in der Folge ausgelösten Turbulenzen bleiben also unberücksichtigt. Wenn bei einem schlechten klinischen Zustand nun die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen wächst, setzt sich die Herzfrequenzvariabilität aus zwei gegensätzlichen Anteilen zusammen: einer nimmt mit dem sich verschlechternden Allgemeinbefinden ab, der andere steigt aber aufgrund der Variabilitäten im Gefolge der vielen Ektopien. Dies bedeutet natürlich eine Einschränkung der prognostischen Aussagekraft des Risikoparameters. Die HRT dagegen beschäftigt sich ausschließlich mit den RR-Intervallen in der Umgebung von ventrikulären Extrasystolen. Es wird die Antwort des Systems auf diese spezielle Perturbation untersucht. Durch diese neue Variante der Analyse der Herzfrequenzvariabilität gelingt, nicht zuletzt dank des eingesetzten Mittelungsverfahrens, auch eine Einschränkung externer Einflußfaktoren (46,64). Man kann somit tiefere Einblicke in die eigentlichen Regulationsmechanismen des Körpers gewinnen.

Zwangsläufig benötigt man für die Analyse der HRT Langzeit-EKG's, die ventrikuläre Extrasystolen enthalten. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit fanden sich nur drei Files mit überhaupt keiner ventrikulären Ektopie. Allerdings betrug die Zahl in 23 weiteren Fällen weniger als 10 Extrasystolen. Für eine wirkungsvolle Risikostratifizierung sind aber stabile Parameter unerlässlich. Zum Zwecke einer robusten Mittelung forderten wir deshalb schon in den ersten Untersuchungen mindestens 10 ventrikuläre Extrasystolen,

für die sämtliche für die HRT-Analyse relevante RR-Intervalle angegeben werden konnten. Somit entfiel auch bei diesen 23 Langzeit-EKG's die Bestimmung der Parameter der HRT. Weitere 12 Files enthielten zwar mehr als 10 ventrikuläre Extrasystolen, doch aus unterschiedlichen Gründen (siehe Abschnitt 3.2.2.) konnte von denen nicht die erforderliche Anzahl in die Analyse einbezogen werden. Da zusätzlich noch ein Langzeit-EKG wegen Parasystolie ausgeschlossen werden mußte, ließen sich insgesamt nur bei 61 Files die Parameter der HRT für alle ventrikulären Extrasystolen ermitteln, eine morphologiespezifische Betrachtung war für 58 EKG's möglich.

Insbesondere bei Bändern mit komplexen Arrhythmien (z. B. Couplets, Bigeminie, 2:1-Extrasystolie) entgehen viele Extrasystolen der Analyse – so wurden nur 38,1 % aller erkannten Ektopien verwertet, um die Parameter in Anlehnung an Schmidt et al. zu bestimmen. Im Extremfall (siehe File M 521 mit 10553 ventrikulären Extrasystolen) kann gar keine HRT-Bestimmung erfolgen. Damit versagt hier die Methode bei offensichtlichen Hochrisikopatienten. Aber auch häufige supraventrikuläre Extrasystolen, die eigentlich als mit einem geringen Risiko behaftet angesehen werden, können die HRT-Analyse ebenso verhindern wie eine schlechte Signalqualität der Bänder. Für Patienten ohne Sinusrhythmus steht dieser Parameter, genauso wie die Herzfrequenzvariabilität, überhaupt nicht zur Verfügung.

Durch die Unterteilung der ventrikulären Extrasystolen nach morphologiespezifischen Gesichtspunkten gingen noch mehr Daten für die HRT-Analyse verloren. Dabei wurden nämlich alle Extrasystolen, die einer zu kleinen Klasse (weniger als 10 Schläge mit sämtlichen relevanten RR-Intervallen) angehörten, aussortiert. Es zeigte sich, daß von den in den 58 Langzeit-EKG's mit morphologiespezifischen Ergebnissen ursprünglich unterschiedenen 320 Subklassen nur 143 Zahlenwerte für den Turbulence-Onset und den Turbulence-Slope lieferten. Damit konnte für den überwiegenden Teil der Extrasystolen-Morphologien keine HRT-Bestimmung vorgenommen werden. Freilich waren in vielen Fällen Subklassen mit weniger als 10 ventrikulären Extrasystolen betroffen. Aufgrund der geringen Anzahl spielen diese für die Risikobeurteilung des Patienten sicher keine entscheidende Rolle.

Insgesamt ließen nur 32 der 99 in die Untersuchung eingebundenen Langzeit-EKG's die Ermittlung der Parameter der HRT für mehr als eine Morphologie-Klasse zu. 26 weitere Files ermöglichten wenigsten den Vergleich zwischen dem Ergebnis eines Extrasysto-

len-Typs und dem durch zusätzliche Ektopien anderer Morphologie beeinflussten Wert aller ventrikulärer Extrasystolen. Als ein weiterer Nachteil des gewählten Ansatzes stellte sich heraus, daß im Zuge der Subklassifizierung Gruppen mit einer geringen Datenmenge gebildet werden. In 63,7 % der Fälle betrug die Zahl der analysierten Extrasystolen 100 oder weniger. Im Abschnitt 3.2.5.1. wurde aber bei einer kleinen Anzahl an verwertbaren Daten ein sehr instabiles Verhalten des Parameters Turbulence-Slope festgestellt (siehe Abbildung 45). Im Rahmen einer empirischen Stabilitätsbeobachtung für die 15 im Abschnitt 3.2.5. untersuchten Files zeigte sich erst nach Hinzunahme von 10-160 (im Mittel 63,3) ventrikulären Extrasystolen zur Berechnung des Turbulence-Slopes ein Wert, der keine für die Beurteilung relevante Änderungen im weiteren Verlauf mehr aufwies. Dies unterstreicht die Bedeutung einer möglichst großen Anzahl für die HRT-Analyse verwertbarer Extrasystolen, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß die HRT eine einfach durchführbare, aber bei weitem nicht generell in der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt einsetzbare, Methode ist. Wie Schmidt et al. (64) anmerkten, ist dies bei Patienten ohne Extrasystolen nicht von praktischer Relevanz, da man bei diesen ohnehin ein nur geringes Risiko annehmen muß.

Eine routinemäßige Anwendung der morphologiespezifischen Betrachtung der HRT in der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt erscheint aufgrund der oben dargelegten Erkenntnisse nicht sinnvoll. Für eine wirkungsvolle Analyse mit einer hinreichenden Zahl an ventrikulären Extrasystolen stehen zu wenig Patienten zu Verfügung. Diesem Problem könnte man bei ausgewählten Patienten durch eine Elektrophysiologische Untersuchung begegnen, bei der an definierten Orten ventrikuläre Extrasystolen induziert und die resultierenden modifizierten Turbulence-Slopes analysiert werden. Auf diese Weise würde man auch verhindern, daß es im Einzelfall allein durch den Ursprung der Extrasystolen zu einer fehlerhaften Einschätzung des Slopes und dadurch möglicherweise zu einer falschen Auswahl von Therapieoptionen kommt. Ein bestimmter Entstehungsort ventrikulärer Extrasystolen kann nämlich unabhängig von der Leistungsfähigkeit des vegetativen Nervensystems tendenziell mit hohen bzw. niedrigen modifizierten Turbulence-Slopes verbunden sein. Insbesondere besteht die Gefahr einer Fehleinschät-

zung bei Patienten, die nur eine Extrasystolen-Morphologie aufweisen, da es hier zu keiner Mittelung der Effekte mehrerer Ursprungsorte kommt.

4.6. Ventrikuläre Extrasystolen im Patientenkollektiv

Zusätzlich zu den Parametern der HRT lassen sich aus den in den Langzeit-EKG's auftretenden ventrikulären Extrasystolen eigenständige prognostische Informationen gewinnen.

In der vorliegenden Arbeit traten in ca. 60 % der analysierten Langzeit-EKG's maximal 100 ventrikuläre Extrasystolen auf. Damit sind diese Files noch weit von der durch Maggioni et al. (40) definierten Risikogrenze entfernt. In der genannten Veröffentlichung konnte das Vorkommen von mehr als 10 Extrasystolen pro Stunde mit einer signifikant erhöhten Inzidenz des plötzlichen Herztodes verbunden werden. Aus unserem Kollektiv überschritten nur 29 Patienten diesen Wert.

Allerdings bestätigte sich die Abhängigkeit des Risikos von der Anzahl der Extrasystolen in Untersuchungen von Andresen et al.(02) sowie Moss et al. (50) nicht. Vielmehr ermittelten sie eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit komplexen ventrikulären Arrhythmien (polymorphe Extrasystolen, früh einfallende Extrasystolen, Bigeminus, nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien). Vor diesem Hintergrund erscheint das Ergebnis der morphologiespezifischen Subklassifizierung der ventrikulären Extrasystolen für alle analysierten Langzeit-EKG's interessant. In 91,7 % der Fälle konnte mehr als eine Subklasse festgestellt werden. Dies bedeutet, da augenscheinlich polymorphe Extrasystolen vorliegen, daß der überwiegende Teil der Files mindestens der Lown-Klasse III a zuzuordnen ist. Dadurch ergibt sich, trotz der relativ geringen Gesamtzahl an ventrikulären Extrasystolen, ein erhöhtes Risikoprofil des ausgewählten Patientenkollektivs.

Bei allen Betrachtungen über Extrasystolen und die sich daraus ableitende Gefährdung darf man nicht außer acht lassen, daß selbst eine mit zunehmendem Lebensalter wachsende Anzahl gesunder Individuen vorzeitige ventrikuläre Schläge aufweist (59). Sogar das Auftreten komplexer Arrhythmien ist nicht auszuschließen. Möglicherweise aus diesem Grund zeigten sich die HRT und andere Verfahren der Arrhythmie-Analyse in der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt überlegen. Wünschenswert wäre der

Vergleich mit einem Langzeit-EKG vor dem Indexinfarkt. Dann könnte man leicht erkennen, welche Extrasystolen erst nach dem akuten Ereignis in Erscheinung traten und somit eine neue, infarktbedingte Bedrohung bilden.

4.6.1. Limitation bei der Morphologie-Klassifizierung

Einschränkend ist anzumerken, daß für die Zuordnung zu den Subklassen nur zwei EKG-Kanäle zur Verfügung standen. Bei manchen Extrasystolen reichen aber zwei QRS-Komplexe nicht aus, um sicher eine Typ-Bestimmung vornehmen zu können. Im Einzelfall, vor allem bei schlechter Signalqualität, können fehlerhafte Klassifikationen deshalb nicht ausgeschlossen werden. Besonders problematisch erscheinen in diesem Zusammenhang die sechs Files mit nur einem auswertbaren EKG-Kanal. Eine höhere Präzision ist durch den Einsatz von Langzeit-EKG-Geräten mit 12-Kanal-Technik zu erwarten. Diese könnten in der Zukunft für spezielle, z. B. die Morphologie der Extrasystolen betreffende, Fragestellungen verwendet werden.

4.7. Gewinnung und Auswertung der Daten

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildeten 100 analog auf handelsübliche Audiokassetten aufgezeichnete Langzeit-EKG's. Körber et al. veröffentlichten kürzlich Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Rekorder-Technologien auf die Ergebnisse der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (34,35). Dabei zeigte sich in Experimenten mit einem Herzrhythmusimulator, daß die verwendeten Geräte eine technisch bedingte Variabilität erzeugen. Drei verschiedene Aspekte werden als mögliche Ursachen diskutiert. Zum einen bedingt die endliche Abtastrate der Rekorder Ungenauigkeiten in der RR-Intervall-Messung. Besonders bei niedrigen Abtastraten werden die Meßpunkte in der R-Zacke fehlerhaft erkannt. Aus diesem Grund kommt in der vorliegenden Arbeit eine relativ hohe Samplingrate von 500 Hz zum Einsatz. Der zweite anzunehmende Grund liegt im Einfluß mechanischer Komponenten bei Holter-Magnetbandsystemen. Das Ausmaß des sich ergebenden Fehlers wird ganz wesentlich vom Alter der verwendeten Geräte und des damit verbundenen Verschleißes ihrer Bestandteile bestimmt. Mechanische Teile finden sich aber nicht nur in der Aufnahme-Einheit, sondern sind auch

bei der Wiedergabe involviert. Aus diesem Grund treten trotz des Einsatzes der von Appel et al. (05) vorgeschlagenen „phase-locked-loop“-Technik Unregelmäßigkeiten auf (43,44). Um diesem Problem zu begegnen, wurden die von uns analysierten 100 Langzeit-EKG´s einer softwaremäßigen Gleichlaufkorrektur unterzogen (siehe Abschnitt 2.3.1.). Die dritte Ursache der künstlichen Variabilität ist schließlich in der Datenanalyse zu suchen. Da allerdings alle unsere Auswertungen mit ein und demselben Analyseprogramm („Recognize“) durchgeführt wurden, ist zumindest die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander gewährleistet.

Beim Gegenüberstellen von digitalen Festspeicher- und analogen Bandrekordern fanden Körber et al. (34,35) bei letzteren eine größere technisch bedingte, künstliche Variabilität. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität wird aber durch die verwendete Methodik nur unwesentlich beeinflusst, ihre Parameter liegen im Rahmen der Streuung der in der Literatur angegebenen Normwerte. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit den von Brüggemann et al. veröffentlichten Ergebnissen (12). Damit reichen analoge Bandrekorder in der klinischen Routine völlig aus, zumal die z. B. durch Änderung der Körperhaltung oder physische Aktivitäten bedingte Beeinflussung den technisch verursachten Zeitfehler bei weitem übertrifft.

Die HRT, als Perturbationsanalyse, stellt eine Sonderform der Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse dar. Somit erscheint es gerechtfertigt, die oben dargelegten Ergebnisse auch auf die HRT-Bestimmung zu beziehen. Die Verwendung analog aufgezeichneter Langzeit-EKG´s bedeutet somit keine Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit. Problematischer ist, daß die Langzeit-EKG´s bereits auf Audiokassetten vorlagen. Damit konnten wir die Aufzeichnungsmethodik nicht beeinflussen, ein uneinheitliches Vorgehen bezüglich Geräteauswahl und Elektrodenplatzierung kann nicht ausgeschlossen werden. Desweiteren existieren keine exakten Angaben darüber, unter welchen physischen Belastungen und Umwelteinflüssen die EKG´s aufgezeichnet wurden. Da aber bekannt ist, daß die Aufnahmebedingungen signifikant die den Sinusknoten regulierenden Mechanismen beeinflussen (42), könnten streng genommen nur unter annähernd identischen äußeren Gegebenheiten registrierte Langzeit-EKG´s verglichen werden. Weitere Differenzen zwischen einzelnen Patienten zeigten sich in der pharmakologischen Therapie, da sie den behandelnden Ärzten überlassen blieb. Der Einfluß moderner

Medikation auf die HRT ist derzeit noch unbekannt, wenngleich es Hinweise gibt, die ihr eine geringe Rolle zuschreiben (64).

Im Ergebnis der obigen Ausführungen erscheint es sinnvoll, zukünftige Untersuchungen prospektiv zu planen und strikte Studienrichtlinien zu definieren. Dann können sicherlich auch noch mehr Antworten auf die Frage nach den die HRT beeinflussenden Faktoren gefunden werden.

5. Zusammenfassung

Mit der HRT-Analyse stellten Schmidt et al. eine neue, sich auf das autonome Nervensystem beziehende Methode der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt vor, die sich in deren vergleichenden Untersuchungen als ein guter EKG-Risikoprädiktor herausstellte. Außer der Tatsache, daß wahrscheinlich ein Baroreflex Ursache des bei Niedrigrisikopatienten zu beobachtenden Phänomens einer initialen Beschleunigung mit anschließender Verlangsamung der Herzfrequenz nach einer ventrikulären Extrasystole ist, weiß man noch sehr wenig über die physiologischen und pathophysiologischen Hintergründe der HRT. Diese stellt jedoch die Gesamtantwort des Organismus auf eine Perturbation, hier die ventrikuläre Extrasystole, dar. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Frage verfolgt, ob die Morphologie (und damit der Ursprungsort) der ventrikulären Extrasystolen die Parameter der HRT beeinflusst. Außerdem wurden Vorschläge für eine statistisch robustere Definition des Turbulence-Slopes erarbeitet.

Die Grundlage der Analysen bildeten 100 konsekutiv einem Postinfarkt-Patientenkollektiv (MABIS) entnommene Langzeit-EKG's. Diese wurden mit Hilfe des Analyseprogramms „Recognize“ ausgewertet und die enthaltenen ventrikulären Extrasystolen mittels eines neuronalen Netzalgorithmus („winner-takes-all“-Regel) in Subklassen identischer Morphologie eingeordnet. Nach dem Export der jeweiligen RR-Intervall-Zeiten erfolgte die Berechnung der Parameter der HRT und die Durchführung weiterer Untersuchungen mittels eigens dafür entwickelter Programme.

Nur 61 Langzeit-EKG's erlaubten eine HRT-Bestimmung. Als Ursache für diese geringe Quote traten entweder zu wenige ventrikuläre Extrasystolen oder häufige bzw. komplexe Arrhythmien, bei denen es an der mindestens erforderlichen Anzahl regulärer Sinusschläge vor (2) und nach (21) der Ektopie mangelte, auf. Die Zahl analysierbarer vorzeitiger Herzschläge lag insgesamt nur bei 38,1 % der ursprünglich erkannten. Die morphologiespezifische Betrachtung war in 58 Fällen möglich. Da durch die Subklassifizierung noch kleinere Datenmengen entstanden (in 63,7 % der Gruppen 100 oder weniger Extrasystolen), ist eine klinische Relevanz der morphologiespezifischen HRT-Bestimmung sehr fraglich.

Bei Betrachtung der Parameter der HRT zeigte der Turbulence-Onset eine geringe Streuung der Werte für alle ventrikulären Extrasystolen (0,95-1,06). Wenn es Differen-

zen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Subklassen der ventrikulären Extrasystolen gab, so waren diese so gering, daß man sie nicht von statistisch möglichen Schwankungen unterscheiden konnte. Somit scheint der Turbulence-Onset nicht von der Morphologie der Extrasystole beeinflußt zu sein.

Die Turbulence-Slope-Werte für alle ventrikulären Extrasystolen wiesen eine stärkere Varianz auf. Auch zwischen den einzelnen Morphologie-Klassen ergaben sich teilweise erhebliche Unterschiede. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur statistischen Stabilität des Turbulence-Slopes verbieten es allerdings, aus den ursprünglichen Resultaten (Abschnitt 3.2.3.3.) eine Aussage über die Morphologie-Abhängigkeit des Parameters abzuleiten.

Als erster Schritt zur Verbesserung der Robustheit der HRT-Berechnung wurde ein triviales neues Analysekriterium vorgeschlagen: nur die von der optimalen Anzahl von 20 RR-Intervallen nach der kompensatorischen Pause gefolgt ventrikulären Extrasystolen werden in die Untersuchungen einbezogen. Dadurch verringerte sich zwar das Ausgangsdatenmaterial beträchtlich, jedoch konnten methodisch bedingte Tendenzen der Turbulence-Slope Werte sicher verhindert werden, während der Turbulence-Onset unbeeinflußt blieb. Ansonsten wurden die Ergebnisse der vorhergehenden Untersuchungen bestätigt: im Gegensatz zum Turbulence-Onset zeigte der Turbulence-Slope größere Unterschiede zwischen den einzelnen Morphologie-Klassen, wenngleich die Streuung nicht mehr so stark ausgeprägt war.

Um dem ungünstigen statistischen Verhalten des konventionellen Turbulence-Slopes (Abnahme des Wertes mit Zunahme der Anzahl analysierter Extrasystolen) zu begegnen, wurde eine modifizierte Definition angewendet: Turbulence-Slope = empirischer Mittelwert aus den jeweils für Gruppen à 10 ventrikuläre Extrasystolen berechneten Slopes. Durch die Angabe der dazugehörigen Standardabweichungen des Mittelwertes ist die Abschätzung der Sicherheit des Parameters möglich. Obwohl sich die Sicherheitsgrenzen einzelner Subklassen häufig überschneiden und eine generelle Morphologie-Abhängigkeit somit nicht nachgewiesen werden konnte, enthielten 11 der 15 Langzeit-EKG's wenigstens zwei Morphologie-Klassen mit signifikant differierenden modifizierten Turbulence-Slopes. Weitergehende Analysen unter Berücksichtigung von Ausgangs-RR-Zeit und Kopplungsintervall (dies sind zwei bekannte, die HRT verändernde Parameter), bei denen in 50% der Fälle eine Morphologie-Abhängigkeit gezeigt wurde

sowie statistische Untersuchungen, durch die deren statistische Absicherung in einem Fall gelang, bestätigten, daß die Morphologie der ventrikulären Extrasystolen einen Teilfaktor darstellt, der den Turbulence-Slope beeinflusst.

Bei der Beurteilung der HRT ist folglich zu beachten, daß der für alle ventrikulären Extrasystolen berechnete modifizierte Turbulence-Slope im Einzelfall bei einem Patienten in Abhängigkeit vom jeweiligen Entstehungsort der Extrasystolen falsch hoch bzw. falsch niedrig ausfallen könnte. Dies sollte man insbesondere in den Fällen berücksichtigen, in denen nur eine Extrasystolen-Morphologie auftritt. Zukünftige, idealerweise prospektive Studien werden Aufschluß über die Möglichkeiten einer klinischen Anwendung des modifizierten Turbulence-Slopes geben (dabei ist auch eine Neudefinition der Grenzwerte für die Risikostratifizierung nötig!) und weitere Einblicke in die pathophysiologischen Grundlagen der HRT gewähren.

6. Literaturverzeichnis

- (01) Anan T, Sunagawa K, Araki H, Nakamura M: Arrhythmia analysis by successive RR plotting. *J Electrocardiography* 1990;23:243-248

- (02) Andresen D, Bethge KP, Boissel JP, von Leitner ER, Peyrieux JC, Schröder R, Tietze U for the European Infarction Study Group: Importance of quantitative analysis of ventricular arrhythmias for predicting the prognosis in low-risk post-myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 1990;11:529-536

- (03) Andresen D, Steinbeck G, Brüggemann T, Müller D, Haberl R, Behrens S, Hoffmann E, Wegscheider K, Dissmann R, Ehlers HC: Risk stratification following myocardial infarction in the Thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:131-138

- (04) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583

- (05) Appel ML, Cohen RJ: Use of a phase-locked loop to correct heart rate variability artifacts in data from human cardiac transplant recipients. *Comp Cardiol IEEE* 1989;15:307-310

- (06) Barthel P, Schneider R, Bauer A, Schmidt G: Korrelationskoeffizient des Heart Rate Turbulence Slope: Ein unabhängiger Risikoparameter nach Herzinfarkt. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:II/193 (Abstr.)

- (07) Bauer A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G: Impact of coupling interval on heart rate turbulence. *Eur Heart J* 2001;22:438 (Abstr.)

- (08) Berkowitsch A, Güttler N, Erdogan A, Carlsson J, Vukajlovic D, Pitschner HF: Zusammenhang zwischen der Heart-Rate Turbulence nach induzierten Kammerextrasystolen und Auftreten von Tachyarrhythmien bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:II/193
- (09) Bigger JTJ, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM, Multicenter Post-infarction research group: The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69,No.2:250-258
- (10) Bigger JTJ, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ: Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1643-1649
- (11) Braun C, Kowallik P, Freking A, Haderler D, Kniffki KD, Meesmann M: Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol* 1998;275:H1577-H1584
- (12) Brüggemann T, Andresen D, Weiß D, Ehlers C, Behrens S, Ziss W, Schultheiss HP: Herzfrequenzvariabilität im Langzeit-EKG: Welches ist die beste Aufzeichnungsmethode? *Z Kardiol* 1996;85:Suppl 2:112 (Abstr.)
- (13) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412
- (14) Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS: Heart-rate-recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1357

- (15) Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M: Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:270-276
- (16) 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;65:14-19
- (17) Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJS: Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:737-742
- (18) Denton TA, Diamond GA, Helfant RH, Khan S, Karagueuzian H: Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am Heart J* 1990;120:1419-1440
- (19) Döhlemann C, Murawski P, Theissen K, Haider M, Förster C, Pöpl SJ: Ventrikulophasische Sinusarrhythmie bei ventrikulärer Extrasystolie. *Z Kardiol* 1979;68:557-565
- (20) Esperer HD, Geller JC, Auricchio A, Hartung WM, Klein HU: Differentialdiagnose supraventrikulärer Arrhythmien anhand zweidimensionaler Phasenraumdiagramme. *Z Kardiol* 1997;86:Suppl 2:265 (Abstr.)
- (21) Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ: 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

- (22) Gilman JK, Jalal S, Naccarelli GV: Predicting and preventing sudden death from cardiac cause. *Circulation* 1994;90:1083-1092
- (23) Greene HL, Richardson DW, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Echt DS, Friedman LM, Gillespie MJ, Hallstrom AP, Verter J: Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (The Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol* 1989;63:1-6
- (24) Hartikainen JEK, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ: Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296-304
- (25) Hjalmarson Å, Herlitz J, Málek I, Rydén L, Vedin A, Waldenström A, Wedel H, Elmfeldt D, Holmberg S, Nyberg G, Swedberg K, Waagstein F, Waldenström J, Wilhelmssen L, Wilhelmsson C: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981;11:823-827
- (26) Hohnloser SH, Klingenhöfen T: Stratifizierung der vom plötzlichen Herztod bedrohten Patienten unter besonderer Berücksichtigung des autonomen Nervensystems. *Z Kardiol* 1996;85:Suppl 6:35-43
- (27) Hombach V, Osterhues HH, Höher M, Scharf B, Kochs M: Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 2000;89:Suppl 3:III/75-III/86
- (28) Huikuri HV, Seppänen T, Koistinen MJ, Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, Castellano A, Myerburg RJ: Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1836-1844

- (29) Julian DG, Jackson FS, Prescott RJ, Szekely P: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;1142-1147
- (30) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 1997;349: 667-674
- (31) Kennedy HL: Use of long-term (Holter) electrocardiographic recordings. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995 pp 716-730
- (32) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262
- (33) Klingenheben T, Credner S, Grönefeld G, Zabel M, Li Y, Hohnloser SH: Kardialer autonomer Tonus zur Risikostratifikation nach Myokardinfarkt: Ergebnisse einer prospektiven Langzeit-Studie bei 411 konsekutiven Patienten. *Z Kardiol* 1999;88: 400-409
- (34) Körber T, Ismer B, von Knorre GH: Einfluß der Holter-Rekorder-Technologie auf die Ergebnisse der Analyse der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich – Laboruntersuchung. *Herzschr Elektrophys* 2000;11:59-65
- (35) Körber T, Ismer B, von Knorre GH: Die klinische Bedeutung der Verwendung unterschiedlicher Rekordertechnologien für die Ergebnisse der Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus dem Langzeit-EKG. *Herzschr Elektrophys* 2000;11:110-116

- (36) Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominaga S: Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973;47:959-966
- (37) La Rovere MT, Schwartz PJ: Baroreflex Sensitivity. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995 pp 771-780
- (38) La Rovere MT, Bigger JTJ, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate-variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-484
- (39) Lown B, Verrier RL: Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165-1170
- (40) Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G: Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. *Circulation* 1993;87:312-322
- (41) Malik M, Camm AJ: Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J* 1994;71:3-6
- (42) Malik M: Heart rate variability. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995 pp 753-762
- (43) Meesmann M: Untersuchungen zur Herzfrequenzvariabilität mit linearen und nichtlinearen Methoden. *Habilitationsschrift, Universität Würzburg* 1995
- (44) Meesmann M, Schmidt G: Technical advances in heart rate variability processing. *Cardiac Electrophysiology Review* 1997;3:338-342

- (45) Meesmann M: Prognostischer Wert von nichtlinearen Analysen bei Postinfarkt-patienten. (Verbundprojekt: Nichtlineare EKG-Analysen zur Risikostratifizierung und Therapiebeurteilung von Herzpatienten) *Abschlußbericht für das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie* 1999 (Förderkennzeichen: 13N7081/3)
- (46) Meesmann M, Holbach B, Koller M, Lingg V, Braun C, Kowalik P: Heart rate variability and nonlinear dynamics. *Herzschr Elektrophys* 2000;11:151-158
- (47) Meyer J, Bokisch A, Darius H, Heusch G, Hort W, Mohr-Kahaly S, Rupprecht HJ, Voigtländer T: Akuter Myokardinfarkt. In Erdmann (Hrsg.): *Klinische Kardiologie* 5.Auflage, Springer-Verlag 2000 pp 393-442
- (48) Minisi AJ, Mukharji J, Rehr RB, Lewis SA, Richardson DW, Romhilt DW, Vetrovec GW: Association between extent of coronary artery disease and ventricular premature beat frequency after myocardial infarction. *Am Heart J* 1988;115:1198-1201
- (49) Molgaard M: Evaluation of the Reynolds Pathfinder II system for 24 h heart rate variability analysis. *Eur Heart J* 1991;12:1153-1162
- (50) Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW: Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 1979;60:998-1003
- (51) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940

- (52) Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A: Blunted arterial baroreflex causes „pathological“ heart rate turbulence. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000;279:R1171-R1175
- (53) Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A: Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80(5B):10F-19F
- (54) Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Carù B: Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-1141
- (55) Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM: Guidelines for risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:556-560
- (56) Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM: Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561-582
- (57) Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA: Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. *Circulation* 1996;93:519-524
- (58) Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F: Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. *Eur Heart J* 1998;19:1334-1341
- (59) Rasmussen V, Jensen G, Schnohr P, Fischer Hansen J: Premature ventricular beats in healthy adult subjects 20 to 79 years of age. *Eur Heart J* 1985;6:335-341
- (60) Redwood SR, Odemuyiwa O, Hnatkova A, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ, Malik M: Selection of dichotomy limits for multifactorial prediction of arrhythmic events and mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1278-1287

- (61) Richards DAB, Byth K, Ross DL, Uther JB: What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991;83:756-763
- (62) Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ: Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comp Cardiol IEEE* 1988;14:419-422
- (63) Scherer P, Ohler JP, Scharf R, Meesmann M, Hirche H: Poincaré-Abbildung von Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle als „Fingerabdruck“ kardialer Arrhythmien. *Z Kardiol* 1995;84:103 (Abstr.)
- (64) Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JTJ, Schömig A: Heart-rate-turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390-1396
- (65) Schwab JO, Coch M, Veit G, Eichner G, Waldecker B: Herzfrequenz-turbulenz nach ventrikulärer Extrasystole: eine Untersuchung an einem gesunden Kollektiv. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:II/193 (Abstr.)
- (66) Schwartz PJ, Priori SG: Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, Philadelphia, WB Saunders, 1990 pp 330-343
- (67) Seidel HJ: Sozialmedizin. In Gaus W, Hingst V, Mattern R, Reinhardt G, Seidel HJ, Sonntag HG: *Ökologisches Stoffgebiet* 3.Auflage, Hippokrates Verlag Stuttgart im Georg Thieme Verlag 1999 pp 225-305
- (68) So CS: Langzeit-EKG. In: *Praktische Elektrokardiographie* 8.Auflage, Georg Thieme Verlag 1999 pp 367-374

- (69) Steinbeck G: Ventrikuläre Tachyarrhythmien bei akuter und chronischer Myokardischämie: Wertigkeit diagnostischer Verfahren. *Z Kardiologie* 1993;82:Suppl 5: 149-154
- (70) Steinbeck G, Hoffmann E, Reithmann C, Dorwarth U, Nabauer M, Steinbigler P, Remp T, Gerth A, Haberl R: Diagnostik der Herzrhythmusstörungen. In Erdmann (Hrsg.): *Klinische Kardiologie* 5.Auflage, Springer-Verlag 2000 pp 453-460
- (71) Suyama AC, Sunagawa K, Sugimachi M, Anan T, Egashira K, Takeshita A: Differentiation between aberrant ventricular conduction and ventricular ectopy in atrial fibrillation using RR interval scattergram. *Circulation* 1993;88:2307-2314
- (72) Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93: 1043-1065
- (73) Underwood RD, Sra J, Akhtar M: Evaluation and treatment strategies in patients at high risk of sudden death post myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997;20: 753-758
- (74) Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE: Sudden cardiac death – support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993;87: 1442-1450
- (75) Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM: Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 1992;123: 704-710

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Malte Meesmann für die freundliche Überlassung des Themas. In allen Phasen der Arbeit unterstützte er mich mit zahlreichen Ratschlägen und wertvollen Ideen.

Herrn Dipl.-Math. Markus Baumann danke ich recht herzlich für die stets umgehende Erstellung neuer Computerprogramme sowie die geduldige Erläuterung sämtlicher mathematischer und informatischer Fragen.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Christian Braun bedanken, der mir zu Beginn der Arbeit bei allen das Analyseprogramm „Recognize“ betreffenden Problemen zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sebastian Blank
Geburtsdatum	27. August 1976
Geburtsort	Freiberg
Familienstand	ledig

Schulbildung

09/1983 – 07/1985	Polytechnische Oberschule Theodor Körner Freiberg
09/1985 – 07/1992	Polytechnische Oberschule Clara Zetkin Freiberg (Klasse mit erweitertem Fremdsprachenunterricht)
08/1992 – 06/1995	Geschwister-Scholl-Gymnasium Freiberg (Abschluß: Abitur)

Wehrdienst

10/1995 – 11/1995	Roding (Grundausbildung)
11/1995 – 07/1996	Regensburg (Stabsdienst)

Hochschulbildung

11/1996	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Würzburg
09/1998	Ärztliche Vorprüfung
08/1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktische Erfahrung

03/1999 – 04/1999	Famulatur, Innere Medizin (Kardiologie und Intensivmedizin), Kreiskrankenhaus Freiberg
09/1999 – 10/1999	Famulatur, Innere Medizin (Gastroenterologie), Praxis Dr. Neuber, Freiberg
08/2000 – 09/2000	Famulatur, Innere Medizin (Kardiologie und Intensivmedizin), Kreiskrankenhaus Freiberg
09/2000 – 10/2000	Famulatur, Chirurgie (Traumatologie und Allgemeinchirurgie), Kreiskrankenhaus Freiberg
04/2002 – 08/2002	Erstes Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Juliusspital Würzburg
08/2002 – 12/2002	Zweites Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Juliusspital Würzburg
12/2002 – 03/2003	Drittes Tertial des Praktischen Jahres, Neurologie, Neurologische Universitätsklinik Würzburg

Würzburg, 24. Juni 2003

Sebastian Danl