

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Die Heart-Rate-Turbulence nach repetitiven Extrasystolen

Joachim Weber-Guskar

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. G. Schmidt
	2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 09.07.2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.09.2004
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	3
2. Methodik	6
2.1 Patienten	6
2.2 Aufzeichnung und Auswertung der Langzeit-EKGs	7
2.3 Die Heart-Rate-Turbulence (HRT)	8
a.) Beschreibung und Visualisierung	8
b.) Berechnung	12
2.4 Statistik	15
3. Ergebnisse	16
3.1 HRT nach ventrikulären Couplets	16
3.2 HRT nach ventrikulären Salven	18
3.3 Vergleich mit der HRT nach singulären Extrasystolen	20
3.4 Assoziation der HRT nach repetitiven Extrasystolen mit der Mortalität	24
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	36
6. Literaturverzeichnis	37
7. Lebenslauf	41

1. Einleitung und Fragestellung

In den westlichen Industrienationen führen nach wie vor die Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Todesursachenstatistik an. Dabei spielt der plötzliche Herztod eine herausragende Rolle. Dieser unerwartete Herzkreislauf-Stillstand ist in etwa 80% der Fälle Folge eines tachykarden Rhythmusereignisses, meist in Form einer ventrikulären Tachykardie, die nach einigen Minuten in ein Kammerflimmern degeneriert. Seltener kommt es auch zu primärem Kammerflimmern oder Torsade de pointes-Arrhythmien. In nur 20% ist er Folge einer Bradyarrhythmie [(3),(8)].

Der Großteil der am plötzlichen Herztod verstorbenen Patienten hatte eine KHK und bereits einen oder auch mehrere Myokardinfarkte [(18)].

Patienten, die ein erhöhtes Risiko tragen, am plötzlichen Herztod zu versterben, kann durch eine prophylaktische Implantation eines Defibrillators geholfen werden [(5),(7),(20),(29)]. Die Schwierigkeit ist, diese Hochrisikopatienten in der Masse aller Herzinfarktpatienten zu identifizieren [(24)] und dieser prophylaktischen Implantation zuzuführen. Die möglichst exakte Erfassung der potentiell vom Defibrillator profitierenden Herzinfarktpatienten ist aus zwei Gründen wichtig:

1. wegen der Invasivität der Implantation und
2. wegen der hohen Kosten der Defibrillatoren.

Bisher genutzte Untersuchungsbefunde, die für ein erhöhtes Risiko sprechen, sind z.B.: eingeschränkt linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) [(4),(25),(27)], positives Spätpotential [(10)], eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, häufige Extrasystolen (>10 VES/h) [(4),(10),(23)], komplexe Extrasystolen (Couplets, Triplets...) [(4),(10),(21)] und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT) [(10)]. All diese Methoden sind nicht ausreichend selektiv bezüglich einer Identifikation von Hochrisikopatienten.

Entsprechend gab und gibt es immer wieder neue Methoden und Risikoparameter, um Hochrisikopatienten besser zu identifizieren. Eine in diesem Zusammenhang neue, inzwischen etablierte Methode hat Schmidt 1999 publiziert. Frequenzschwankungen im Millisekunden-Bereich nach einer ventrikulären Extrasystole, ermöglichen die Quantifizierung des Risikos, am plötzlichen Herztod nach Myokardinfarkt zu versterben. Diese Frequenzschwankungen, Heart-Rate-Turbulence (HRT) genannt, sind durch eine initiale Beschleunigung, gefolgt von einer späten Verlangsamung nach der ventrikulären Extrasystole, charakterisiert. Bei den gefährdeten Patienten sind diese Frequenzschwankungen abgeschwächt oder fehlen ganz.

Dieser Beobachtung liegt der Baroreflex zugrunde [(2),(12)]. Dabei führt eine früh einfallende ventrikuläre Extrasystole zu einer Verminderung des Schlagvolumens und somit zu einer Senkung des Blutdrucks, was in den Barorezeptoren registriert wird. Um das verminderte Schlagvolumen und den gesunkenen Blutdruck zu kompensieren, kommt es zu einer initialen Herzfrequenzsteigerung. Das im Vergleich zum Ausgangswert höhere Schlagvolumen und der höhere Blutdruck nach der ventrikulären Extrasystole bedingen eine Aktivierung des Parasympatikus und damit eine Herzfrequenz Verlangsamung [(31),(32)].

Als mögliche Erklärungen für das Auftreten dieser Frequenzschwankung, wurden verschiedene pathophysiologischen Mechanismus herangezogen. Zum einen sind dies elektrische Mechanismen durch retrograde Leitung und zum anderen hämodynamische, so die intrinsischen (Dehnung des Vorhofs, Veränderung SA-Knotenarterie-Puls), humoralen und nervalen (Ventrikelrezeptoren, Vorhofrezeptoren, Barorezeptoren) Mechanismen [(2)].

Gerade der signifikante Zusammenhang zwischen der HRT und der Baroreflex-Sensitivität wurde in zwei Arbeiten gezeigt [(2),(12)], so dass der Baroreflex als der Mechanismus hinter der Heart-Rate-Turbulence angesehen wird.

Die HRT, die durch die beiden Parameter Turbulence onset (TO) und Turbulence slope (TS) beschrieben wird, ist bisher nur an einzelnen Extrasystolen berechnet worden.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob es die HRT auch nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen (Couplets, Salven) gibt. Wenn die HRT nach repetitiven Extrasystolen existiert, soll geklärt werden, wie sich TO und TS nach ventrikulären Couplets und Salven im Vergleich zu TO und TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen verhalten:

- korrelieren TO und TS nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen mit TO und TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen
- gewinnen TO und TS nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen an Aussagekraft
- kommt ein neuer Informationsaspekt mit hinzu oder sind die Parameter für repetitive ventrikuläre Extrasystolen ohne zusätzlichen Informationsgewinn für die Vorhersage des Risikos von Postinfarktpatienten, am plötzlichen Herztod zu versterben?

2. Methodik

2.1 Patienten

Der Arbeit liegen Daten der EMIAT-Studie [(14)] zugrunde. Sie wurden an mehreren europäischen Kliniken im Zeitraum vom 30.11.1990 bis 30.10.1995 erhoben. Diese Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit von Amiodaron auf die Gesamtmortalität, die kardiale Mortalität und die durch Arrhythmien bedingte Mortalität von Patienten zu testen, die einen Myokardinfarkt überlebt haben und eine LVEF von 40% oder weniger haben.

Ausschlusskriterien waren weibliches Geschlecht im gebärfähigem Alter ohne zuverlässige Kontrazeption, eine Amiodaron Therapie in den letzten sechs Wochen, eine dokumentierte Bradykardie unter 50 Schlägen pro Minute, AV-Block 2° oder 3°, Sinusknotenarreste von mehr als 2,5 Sekunden, außer dass sie durch einen Schrittmacher kontrolliert waren, schwere Lebererkrankungen, Schilddrüsendysfunktion, Long-QT Syndrom, therapieresistente Angina pectoris Beschwerden, die Notwendigkeit einer anderen antiarrhythmischen Therapie außer β -Blocker oder Digoxin und andere Kontraindikationen gegen Amiodaron.

Die Patientenzahl der gesamten Studie belief sich auf 1486 Patienten, wobei für die vorliegende Arbeit nur der Placebo-Arm als Datengrundlage diente. Der Placebo-Arm der EMIAT-Studie schließt 743 Patienten (89 Frauen) ein. 151 dieser Patienten wurden von der Berechnung der HRT für singuläre Extrasystolen ausgeschlossen. Sie hatten entweder Vorhofflimmern, keine ventrikulären Extrasystolen während der 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung oder ihre EKG-Holter-Aufzeichnung war nicht verfügbar.

Von den zur Berechnung der HRT verbleibenden 592 Patienten starben während der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 21 Monaten 82 Patienten.

Alle Patienten hatten einen akuten Myokardinfarkt (<14 Tage) erlitten, für 161 Patienten war es ein Reinfarkt und sie waren 75 Jahre oder jünger. Die mittlere Anzahl der Extrasystolen lag bei 48/h. Während der Beobachtungszeit wurden 272 Patienten mit β -Blockern behandelt und 366 einer Lysetherapie zugeführt. Eine Übersicht über diese Daten gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: klinische Merkmale der Patienten aus dem EMIAT Placebo-Arm

Anzahl n gesamter Placebo-Arm	n=743
Anzahl n für HRT Berechnung	n=592
Alter	61 (± 9)
Frauen	89 (14,5%)
Frühere Myokardinfarkte	161 (26,2%)
LVEF (%)	29,9 ($\pm 7,5$)
VES/h	48 (± 24)
β -Blocker Medikation	272 (44,3%)
Lysetherapie	366 (59,6%)

Daten als Mittelwerte, Daten in Klammern als % von Patientenfallzahl

2.2 Aufzeichnung und Auswertung der Langzeit-EKG's

Bei allen Patienten der EMIAT-Studie wurde eine 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung zwei bis drei Wochen nach Myokardinfarkt angefertigt. Die Dauer jedes Schlagintervalls (RR-Intervall) und die morphologische Klassifikation der QRS-Komplexe wurden mit einem Laser-Holter-8000-System (Marquette Medical System, WI, USA) ermittelt.

2.3 Die Heart-Rate-Turbulence (HRT)

a.) Beschreibung und Visualisierung

Die Heart-Rate-Turbulence wird mit Hilfe der zwei Parameter Turbulence onset und Turbulence slope quantifiziert. Sie charakterisieren die Schlagintervallschwankung als Antwort auf eine ventrikuläre Extrasystole. Dabei wird das Schlagintervall vor der Extrasystole als Kopplungsintervall (K) definiert. Direkt auf die Extrasystole folgt die kompensatorische Pause (P). Die anschließenden Schlagintervalle (RRI(n)) werden positiv durchnummeriert, beginnend mit RRI(+2), RRI(+3)... . Noch vor dem Kopplungsintervall kommt das sogenannte Normalintervall, welches auch als N oder RRI(-1) bezeichnet wird. Die Nomenklatur der RRI's um eine singuläre Extrasystole zeigt Abbildung 1. Bei komplexen Extrasystolen ändert sich nichts an der Nomenklatur, das Kopplungsintervall ist das Schlagintervall vor der ersten Extrasystole und die folgende Pause schließt sich an die letzte Extrasystole des aberranten Rhythmusereignisses an.

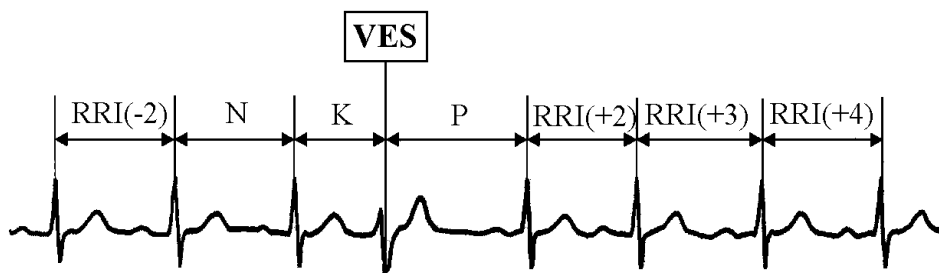


Abbildung 1: Nomenklatur der RRI's um eine VES

Die der Berechnung der Heart-Rate-Turbulence zugrundeliegenden feinen Schlagintervallschwankungen können nicht mit bloßem Auge aus dem EKG herausgelesen werden. Sie bewegen sich im Millisekunden-Bereich. Erkennbar werden sie erst in Form eines lokalen Tachogramms, in dem die Dauer des

jeweiligen Schlagintervalls gegen die Schlagfolge aufgetragen wird. Die lokalen Tachogramme jeder singulären Extrasystole, jedes Couplets und jeder Salve, werden zur Berechnung der HRT gemittelt.

Jedes für die HRT Berechnung eines Patienten zugrundeliegende Tachogramm ist also gemittelt aus der Summe vieler einzelner Tachogramme, nach dem jeweils betrachteten arrhythmischen Ereignis. Abbildung 2 zeigt zwei lokale Tachogramme mit einer physiologischen und einer pathologischen Reaktion der Schlagintervallschwankung nach einer singulären ventrikulären Extrasystole.

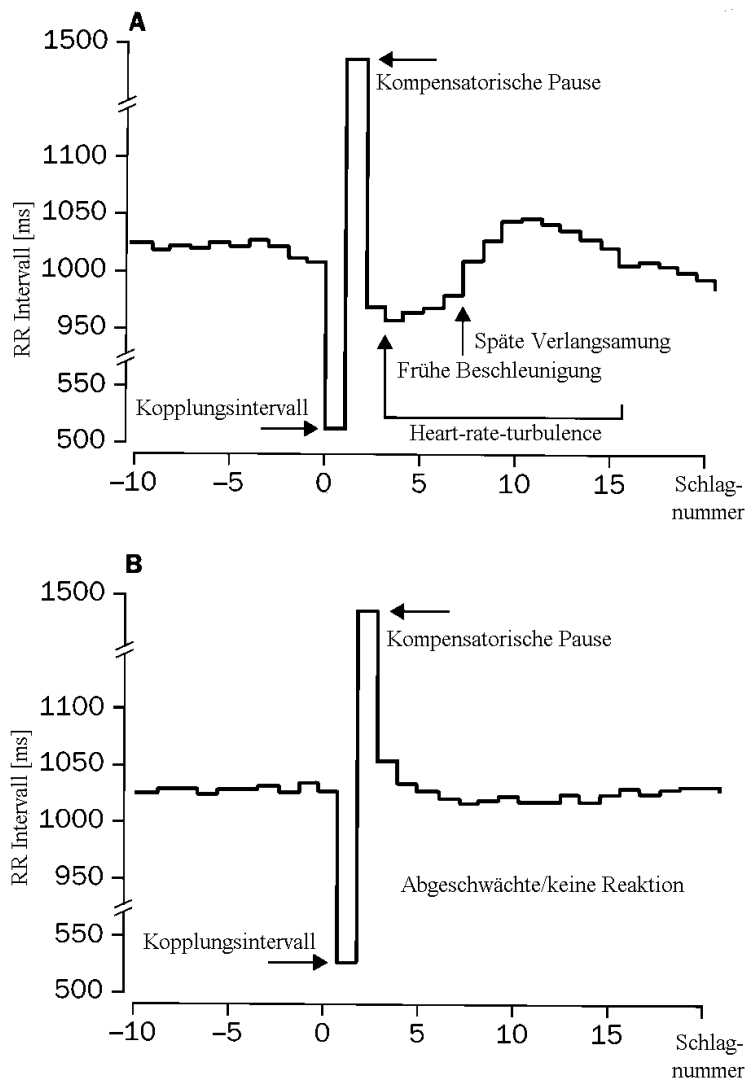


Abbildung 2: zwei lokale Tachogramme mit einer physiologischen (A) und pathologischen (B) Reaktion nach einer singulären Extrasystole

Die lokalen Tachogramme von ventrikulären Couplets lassen sich analog denen der singulären ventrikulären Extrasystole darstellen, Abbildung 3.

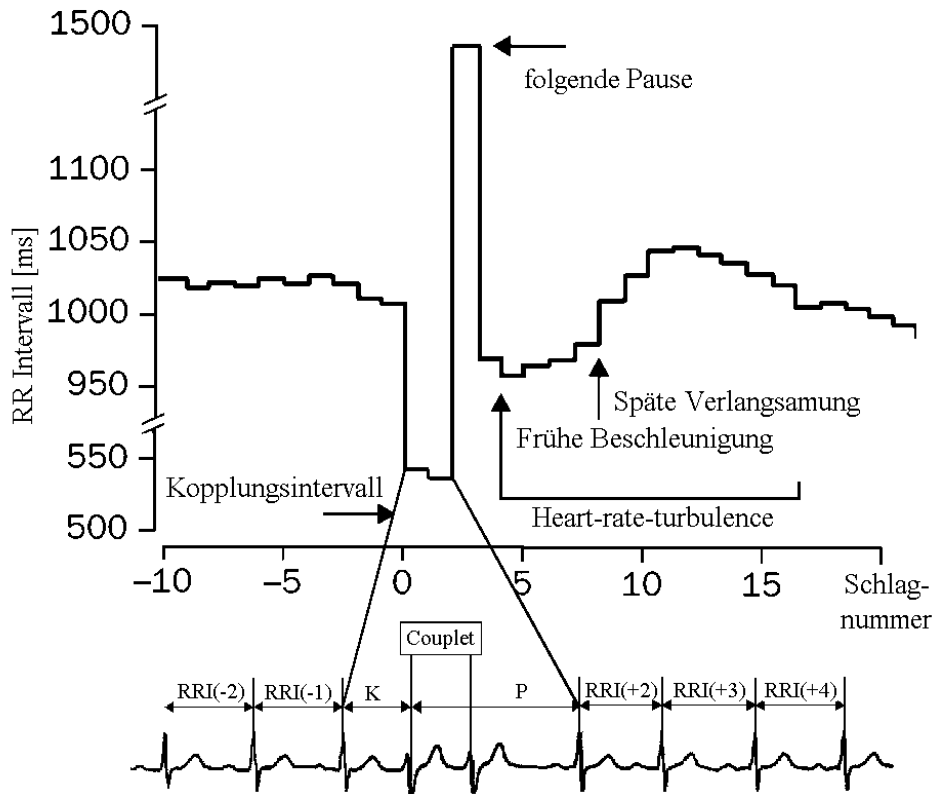


Abbildung 3: lokales Tachogramm eines Couplets

Durch die unterschiedliche Kettenlänge bei ventrikulären Salven lassen sich Kopplungsintervall und Pause, ebenso die variierende Schlaganzahl der ventrikulären Salven, im gemittelten lokalen Tachogramm nicht mehr darstellen (Abbildung 4).

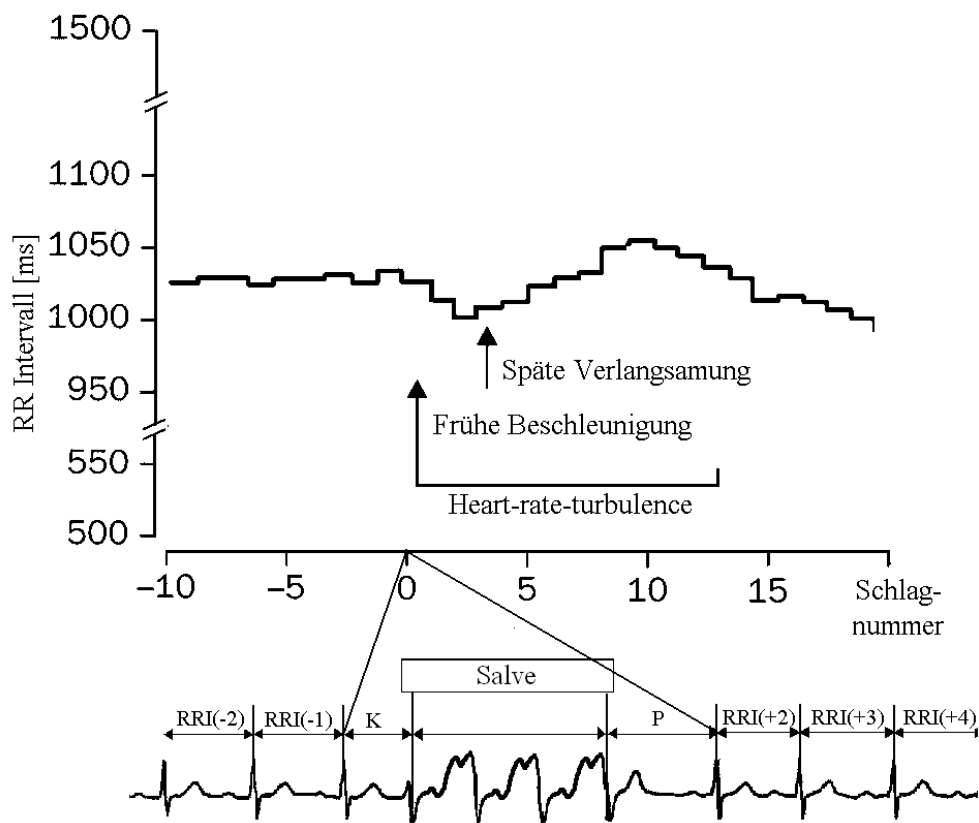


Abbildung 4: lokales Tachogramm einer Salve und zugehöriger EKG-Ausschnitt

Nicht alle singulären ventrikulären Extrasystolen, besonders aber nicht alle Couplets und Salven, können zur Berechnung der HRT herangezogen werden. Es muss gewährleistet sein, dass der Sinusrhythmus unmittelbar vor und nach dem Triggerereignis frei von Arrhythmien, Artefakten und Fehlinterpretationen ist. Um diese Voraussetzungen zu erfüllen, werden Filter verwendet, die RR-Intervalle mit den folgenden Eigenschaften von der HRT-Berechnung ausschließen:

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

Außerdem ist die HRT-Berechnung beschränkt auf VES, ventrikuläre Couplets und Salven mit

- einer Vorzeitigkeit von mindestens 20% und
- einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 20% länger als das Normalintervall ist.

b.) Berechnung

Die initiale Beschleunigung des Sinusrhythmus nach einer Extrasystole ist durch die relative Verkürzung der RR-Intervalle direkt nach, im Vergleich zu den RR-Intervallen direkt vor einer Extrasystole quantifiziert. Sie wird als *Turbulence onset* bezeichnet.

Der *Turbulence onset* ist definiert, als die Differenz zwischen der Summe der ersten zwei RR-Intervalle nach einer Extrasystole [(RRI+2) und (RRI+3)] und der Summe der letzten zwei RR-Intervallen vor dieser Extrasystole [(RRI-2 und RRI-1)], geteilt durch die Summe der letzten zwei RR-Intervalle vor der Extrasystole.

$$\textit{Turbulence onset} = \frac{(\text{RRI}+2 + \text{RRI}+3) - (\text{RRI}-2 + \text{RRI}-1)}{(\text{RRI}-2 + \text{RRI}-1)} * 100$$

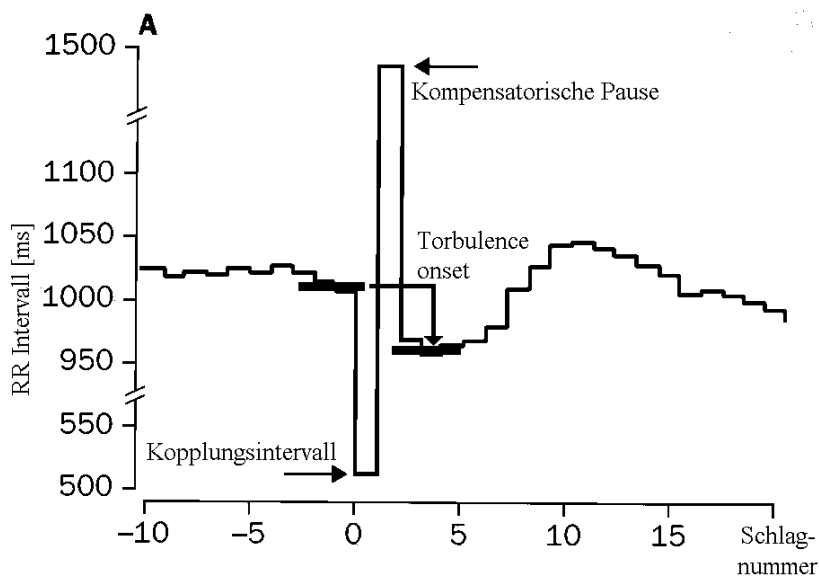


Abbildung 5: Turbulence onset im lokalem Tachogramm

Ein Wert $< 0\%$ des Turbulence onset bedeutet eine Beschleunigung des Sinusrhythmus nach einer Extrasystole, ein Wert $\geq 0\%$ bedeutet eine Verlangsamung des Sinusrhythmus nach einer Extrasystole. Werte $< 0\%$ sind als normale Reaktion, Werte $\geq 0\%$ als abnormale Reaktion definiert.

Der initialen Verkürzung der RR-Intervalle schließt sich eine späte Verlangsamung der RR-Intervalle an. Diese Verlangsamung wird durch den **Turbulence slope** quantifiziert. Er entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgeraden für jede Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Normalintervallen im lokalen Tachogramm, wobei 15 RR-Intervalle nach dem Triggerereignis zur Berechnung herangezogen werden. Die späte Verlangsamung erreicht ein Maximum zwischen dem dritten und siebten Sinuszyklus. Der längste RR-Intervallabstand tritt gewöhnlich um den zehnten Zyklus auf.

$Turbulence\ slope = \max. \text{Regressionskoeffizient } [RRI(x), RRI(x+1) \dots RRI(x+4)]$

Für $x \in \{2 \dots 16\}$

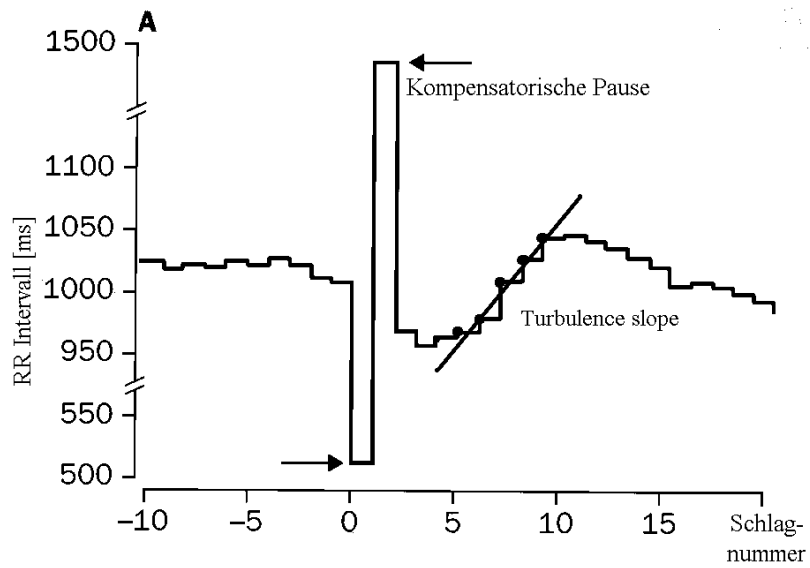


Abbildung 6: Turbulence slope im lokalem Tachogramm

Der Turbulence slope trägt die Einheit ms/RRI. Ein Wert $\geq 2,5$ ist die physiologische Reaktion auf eine singuläre ventrikuläre Extrasystole.

Patienten die einen Turbulence onset $\geq 0\%$ und/oder einen Turbulence slope $\leq 2,5$ ms/RRI haben, tragen ein erhöhtes Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben [(27)].

2.4 Statistik

Kontinuierliche Variablen sind mit dem Durchschnitt und der Standardabweichung, beziehungsweise durch den Median mit 25% und 75% Perzentile angegeben. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gefordert.

Zum Vergleich quantitativer Merkmale wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Signifikanzen der Korrelationen wurden mit dem Fisher's r to z-Test geprüft.

Ziel der Beobachtung beim Vergleich des prädiktiven Wertes der HRT von singulären Extrasystolen mit dem prädiktiven Wert der HRT von Couplets und Salven ist die Gesamtmortalität. Die Assoziation mit der Mortalität wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt und mittels Logrank-Statistik auf Signifikanz untersucht.

Die multivariate Analyse wurde nach dem Cox-Modell mit relativem Risiko und einem 95%igen Konfidenzintervall berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 HRT nach ventrikulären Couplets

276 der 592 Patienten hatten Couplets. Bei n=253 Patienten mit Couplets ließ sich der TO berechnen, bei n=230 der TS, da bei 23 (TO) bzw. 46 (TS) Patienten keine artefaktfreien Sinusintervalle um das Couplet herum vorhanden waren.

Tabelle 2.1: Patienten mit Couplets

n gesamt	592
n Couplets gesamt	276
n Couplets TO berechenbar	253
n Couplets TS berechenbar	230

Die Abbildung 7 zeigt die RRI-Tachogramme vor und nach Couplets. Dargestellt ist das Tachogramm des gesamten Kollektivs und die Tachogramme, getrennt nach Überlebenden und Verstorbenen.

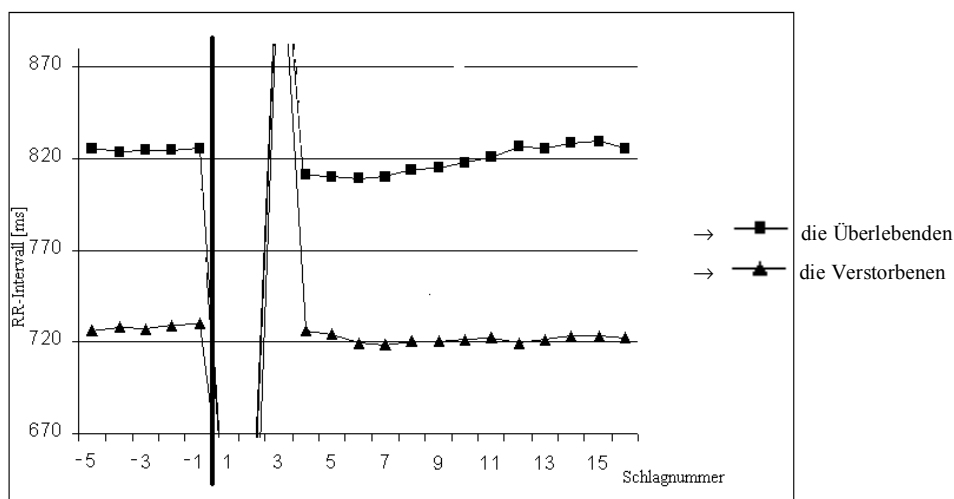


Abbildung 7: lokales Tachogramm gemittelter Couplets

Bei den überlebenden Patienten zeigt sich nach dem Couplet eine typische HRT Schwingung. Das Maximum der Verlangsamung liegt um das 10./11. Schlagintervall. Patienten, die im weiteren Verlauf verstorben sind, zeigen einen abgeflachte bzw. fehlende HRT nach Couplets. Die Tachogramme zeigen den gleichen Sachverhalt, wie die Tachogramme nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

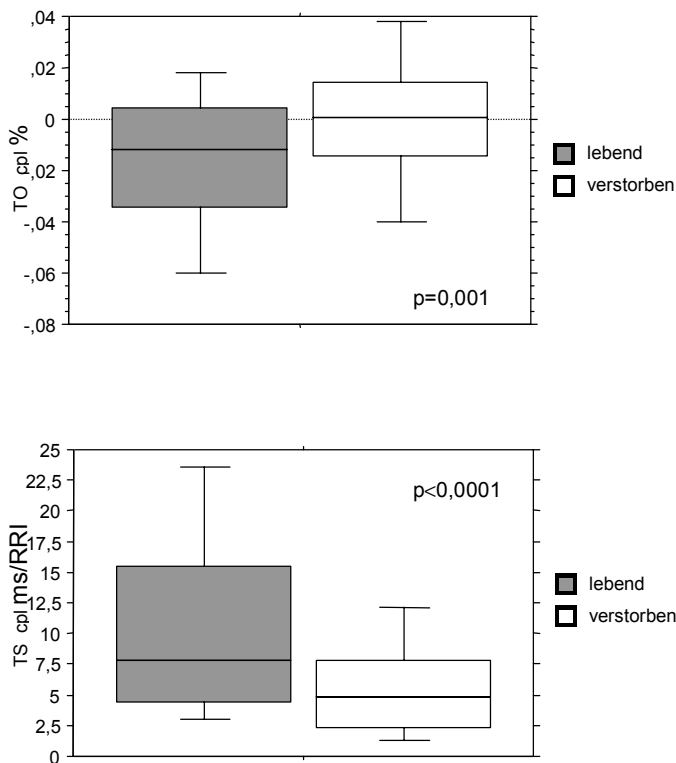


Abbildung 8: Verteilung von TO/TS nach Couplets

Die Abbildung 8 zeigt die Verteilung der TO- und TS-Werte bei Überlebenden und Verstorbenen. Es zeigen sich, wie auch bei der HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen, signifikant höhere TO-Werte und signifikant niedrigere TS-Werte bei Verstorbenen.

3.2 HRT nach ventrikulären Salven

Bei 149 Patienten aus dem Kollektiv mit Salven ließen sich bei 116 Patienten der TO und bei 99 Patienten der TS berechnen. Tabelle 2.2 gibt die Übersicht.

Tabelle 2.2: Patienten mit Salven

n gesamt	592
n Salven gesamt	149
n Salven TO berechenbar	116
n Salven TS berechenbar	99

Abbildung 9 zeigt die Mittelungstachogramme der Patienten mit ventrikulären Salve für das gesamte Kollektiv und für Überlebende und Verstorbene getrennt. Sowohl in der Kurve der Überlebenden, als auch der Verstorbenen, sieht man eine initiale Beschleunigung und später Verlangsamung. Das Maximum der Verlangsamung liegt um das 9. Schlagintervall nach der Salve.

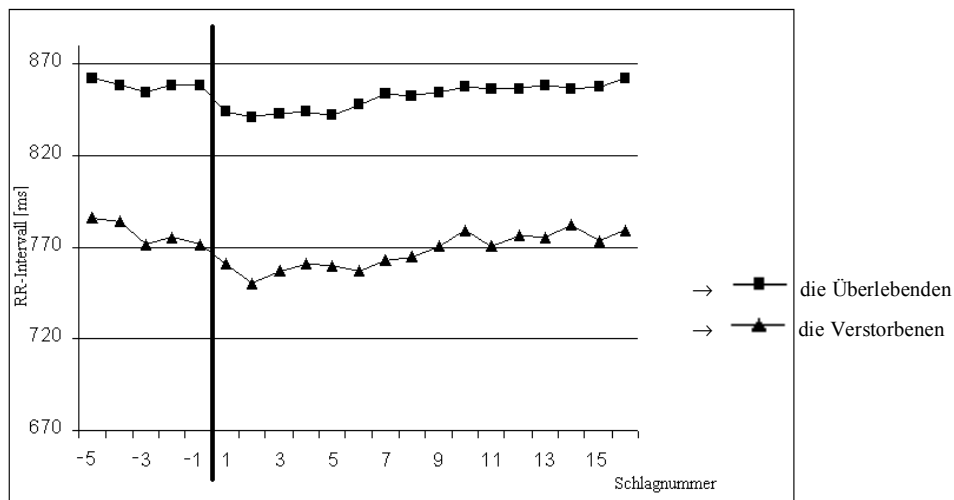


Abbildung 9: lokales Tachogramm gemittelter Salven

Neben dem insgesamt flacheren Kurvenverlauf nach ventrikulären Salven, sind die RR-Intervalle auch unregelmäßiger im Vergleich zu den RR-Intervallen nach ventrikulären Couplets. Ein Grund dafür ist die geringere Anzahl der Patienten mit Salven, die in den Mittelungsprozess einfließen.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung von TO und TS nach ventrikulären Salven für Überlebende und Verstorbene. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen erkennen.

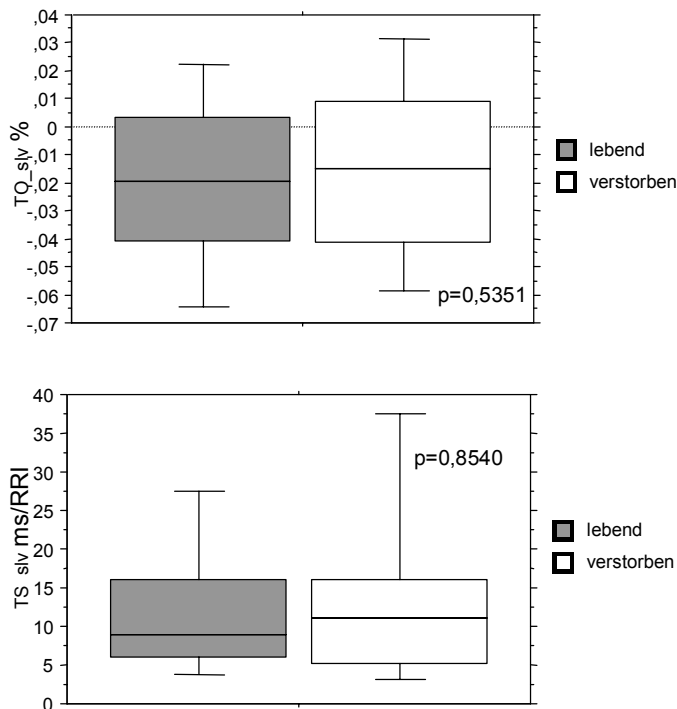


Abbildung 10: Box Plots TO/TS nach Salven

Tendenziell lassen sich eine der Heart-Rate-Turbulence nach singulären ventrikulären Extrasystolen ähnliche Schlagintervallschwankung nach ventrikulären Salven feststellen (Abbildung 9), jedoch für Überlebenden und Verstorbenen gleichermaßen, so dass sich hierbei keine signifikanten Unterschiede feststellen lassen.

3.3 Vergleich mit HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen

In Abbildung 11 ist die Korrelation der TO- und TS-Werte nach ventrikulären Couplets mit den TO- und TS-Werten nach singulären ventrikulären Extrasystolen gegenübergestellt. Es zeigt sich eine nur sehr mäßige, aber signifikante Korrelation zwischen dem TO nach ventrikulären Couplets und dem TO nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

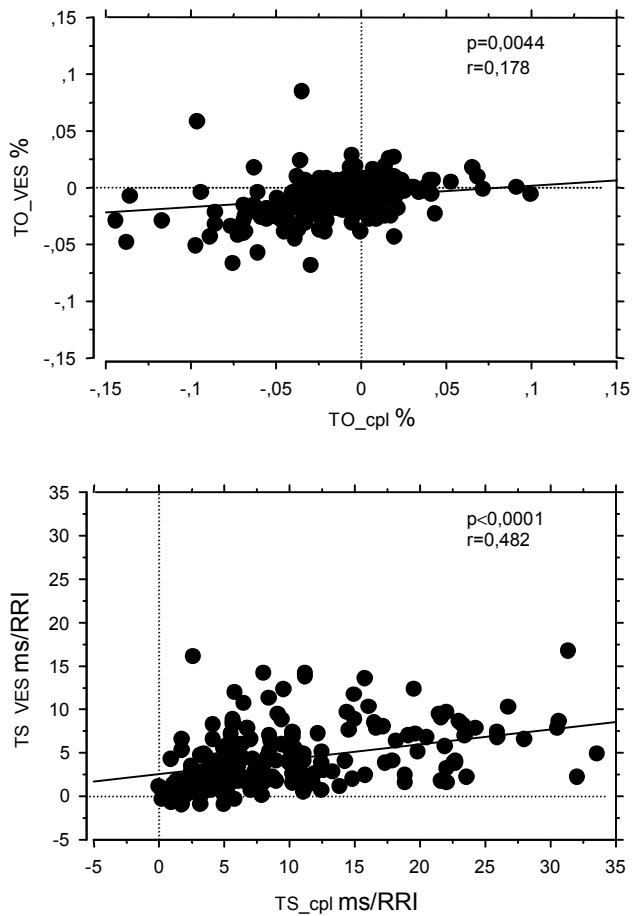


Abbildung 11: Korrelation von TO und TS nach VES und Couplets

Hingegen zeigt sich eine ganz gute und hochsignifikante Korrelation zwischen dem TS nach ventrikulären Couplets und dem TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

In Abbildung 12 sind die Verteilungen von TO und TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Couplets bei Überlebenden und Verstorbenen visualisiert.

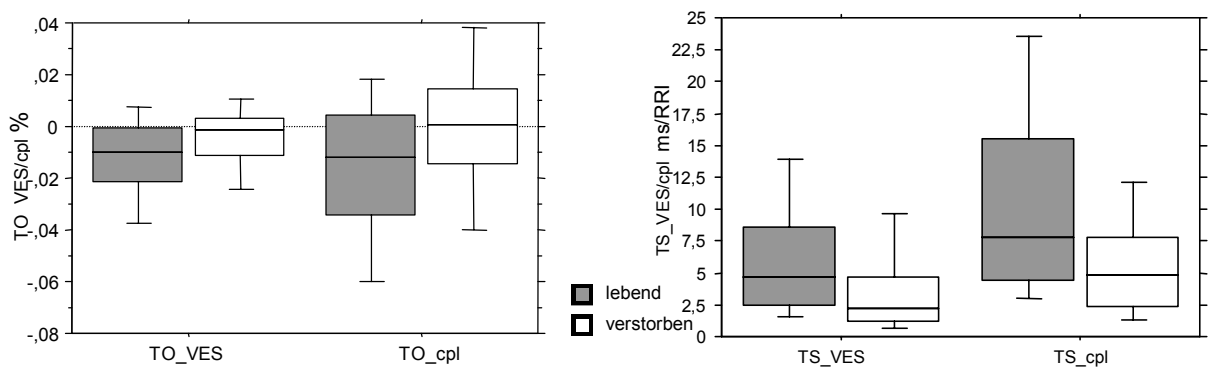
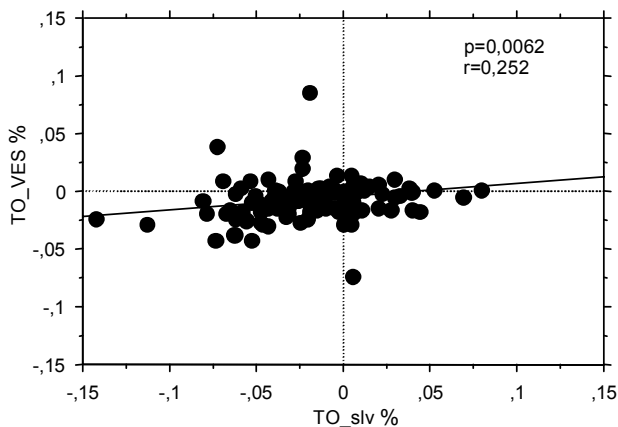


Abbildung 12: Verteilung von TO und TS nach VES und Couplet dichotomisiert in Lebende und Verstorbene

Abbildung 13 zeigt die Korrelation der TO- und TS-Werte nach ventrikulären Salven mit den TO- und TS-Werten nach singulären ventrikulären Extrasystolen.



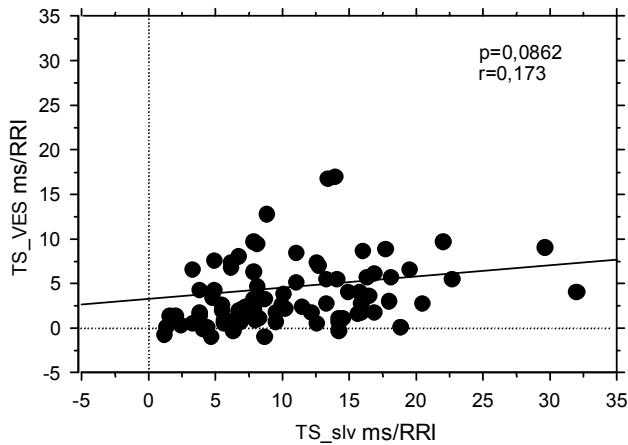


Abbildung 13: Korrelation von TO und TS nach VES und Salven

Die Werte für den TO nach singulären Extrasystolen und nach Salven korrelieren mit hoher Signifikanz, für die Werte des TS trifft das nicht zu (Abbildung 13).

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der TO- und TS-Werte nach ventrikulären Salven, im Vergleich zu den TO- und TS-Werten nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

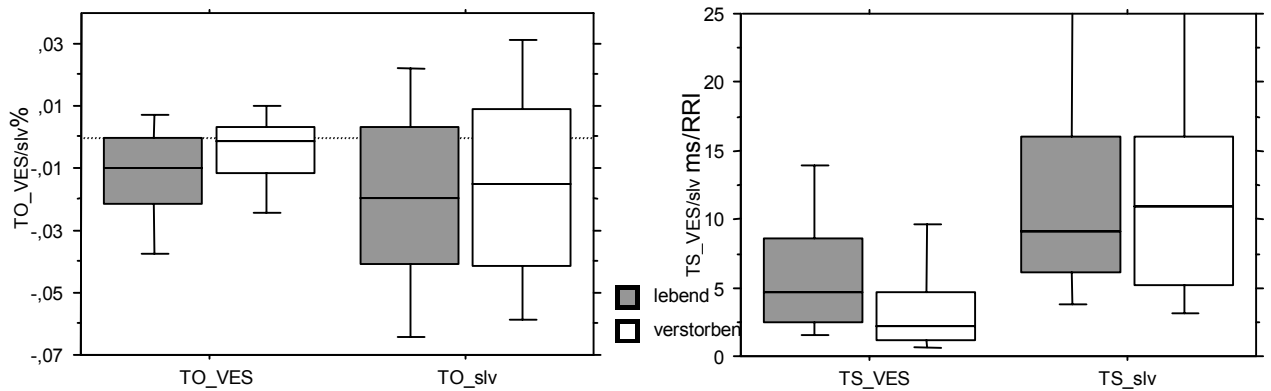


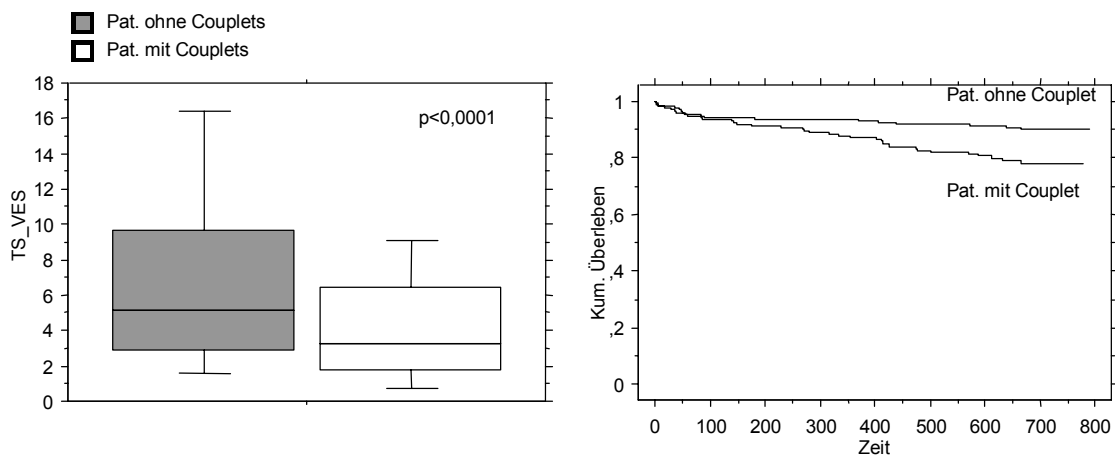
Abbildung 14: Box Plots TO und TS nach VES und Salven dichotomisiert in Lebende und Verstorbene

Als erstes fällt eine deutlich größere Schwankungsbreite der TO- und TS-Werte nach ventrikulären Salven auf.

Zweitens ist das Niveau der Mediane des TO nach ventrikulären Salven generell niedriger, das des TS nach ventrikulären Salven generell höher, als die Werte nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

Die Überlappung der TO- und TS-Werte nach ventrikulären Salven bei Überlebenden und Verstorbenen ist aber so groß, dass eine sinnvolle und aussagesteigernde Trennung, auch mit anderen Cutt Off-Werten als denen für die HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen, nicht möglich ist.

Beim Vergleich der HRT nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen mit der nach singulären ventrikulären Extrasystolen ist eine weitere Beobachtung zu machen. Der TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen ist bei Patienten, die ventrikuläre Couplets und/oder Salven haben, durchweg signifikant schlechter, als bei Patienten die keine repetitiven Extrasystolen haben (Abbildung 15).



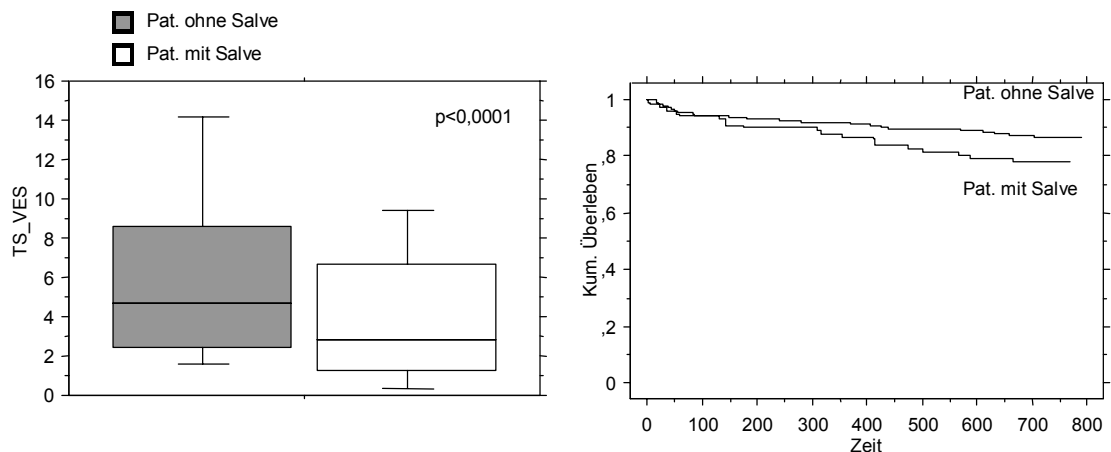


Abbildung 15: TS nach singulären VES bei Patienten mit und ohne ventrikulären Couplets/Salven und zugehörige Kaplan Meier-Überlebenskurven

Der TO nach singulären Extrasystolen lässt bei Patienten mit Couplets und/oder Salven keine weitere Aussage zu.

3.4 Assoziation der HRT nach repetitiven Extrasystolen mit der Mortalität

Die TO- und TS-Werte nach ventrikulären Couplets wurden analog zu den TO- und TS-Werten nach singulären Extrasystolen bei 0% und 2,5 ms/RRI dichotomisiert und die Assoziation mit der Gesamtmortalität geprüft.

Die Abbildung 16.1 zeigt die Überlebenskurven von Patienten mit normalem und pathologischem TO nach Couplets. Die 2-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit normalem TO beträgt rund 85%, während die 2-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit pathologischem TO rund 65% beträgt. Der Unterschied war signifikant.

16.1:

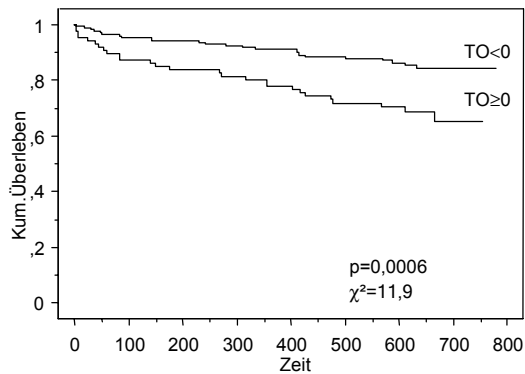


Abbildung 16.1: Kaplan-Meier Überlebenskurven mit normalen und pathologischen TO-Werten nach Couplets

In Abbildung 16.2 ist die 2-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit normalem und pathologischen TS nach ventrikulären Couplets wiedergegeben. Sie beträgt für Patienten mit normalem TS rund 85%, für Patienten mit einem pathologischen TS nur rund 45%. Auch dieser Unterschied war signifikant.

16.2:

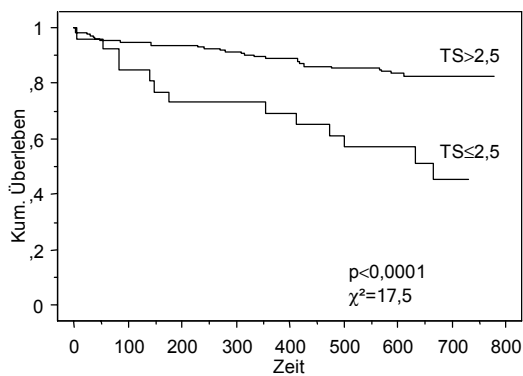


Abbildung 16.2: Kaplan-Meier Überlebenskurven mit normalen und pathologischen TS-Werten nach Couplets

Um die HRT als Gesamtreaktion zu beschreiben, werden die beiden einzelnen Parameter wie folgt kombiniert:

HRT_0 umfasst alle Patienten, bei denen beide Parameter TO und TS nach ventrikulären Couplets normal sind

HRT_1 schließt Patienten ein, bei denen einer der beiden Parameter TO und TS nach ventrikulären Couplets pathologisch ist

HRT_2 bezeichnet Patienten, bei denen beide Parameter pathologisch sind

In Abbildung 16.3 sind die Überlebenskurven der drei HRT-Kategorien wiedergegeben.

Während Patienten mit einer HRT_0-Kategorie eine 2-Jahres-Überlebensrate von rund 85% haben, beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate von Patienten der Gruppe HRT_2 nur rund 35%. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass Patienten mit pathologischem TO und TS nach ventrikulären Couplets ein signifikant höheres Risiko haben zu versterben.

16.3:

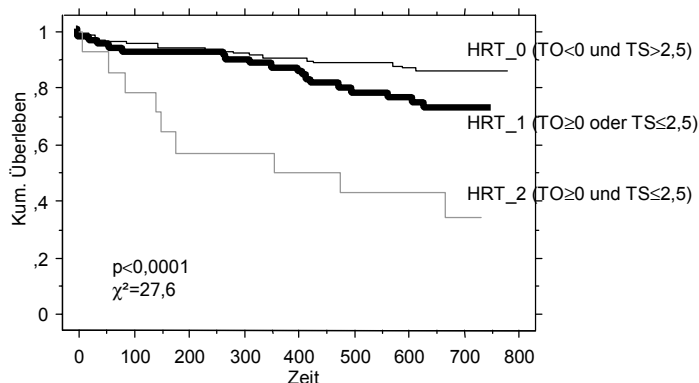


Abbildung 16.3: Kaplan-Meier Überlebenskurven für die Gruppen HRT_0, HRT_1 und HRT_2

Wie in Abbildung 14 gezeigt, ist bei den TO- und TS-Werten nach ventrikulären Salven kein geeigneter Cutt Off-Wert durch die große Überlappung zu ermitteln. Somit ist keine sinnvolle Darstellung mittels Überlebenskurven möglich.

Entscheidend neu in dieser Arbeit ist die Kombination von TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen mit dem TO und TS nach ventrikulären Couplets. In der multivariaten Cox-Analyse war der TO nach ventrikulären Couplets ($p < 0,0001$), gefolgt von TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen ($p = 0,002$) und TS nach ventrikulären Couplets ($p = 0,009$) der signifikanteste Parameter.

Das relative Risiko und die dazugehörigen Konfidenzintervalle aus der multivariaten Cox-Analyse werden in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Multivariate Cox-Analyse

	Signifikanz	Relatives Risiko	Konfidenzintervall (95%)
TO nach ventrikulären Couplets	$p < 0,0001$	2,433	1,491-3,969
TS nach ventrikulären Couplets	$p = 0,009$	2,371	1,240-4,533
TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen	$p = 0,002$	2,076	1,302-3,312

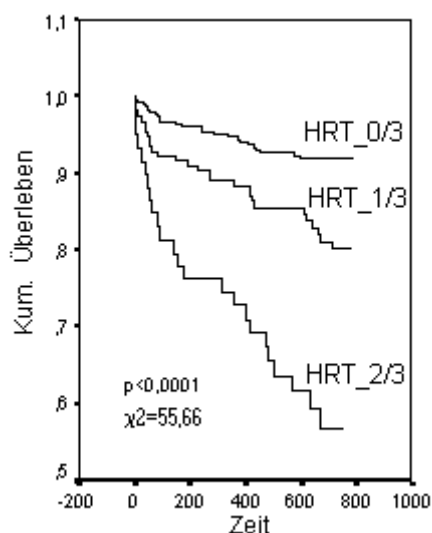
Die Überlebenskurven in Abbildung 16.4 sind wie folgt definiert:

HRT_0/3 beinhaltet die Patienten, bei denen die Parameter TO und TS nach ventrikulären Couplets und der TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen normal sind

HRT_1/3 umfasst die Patienten, bei denen einer der drei Parameter TO oder TS nach ventrikulären Couplets oder TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen pathologisch ist

HRT_2/3 subsummiert die Patienten, bei denen zwei oder alle drei Parameter TO oder TS nach ventrikulären Couplets oder TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen pathologisch sind

16.4:



16.5:

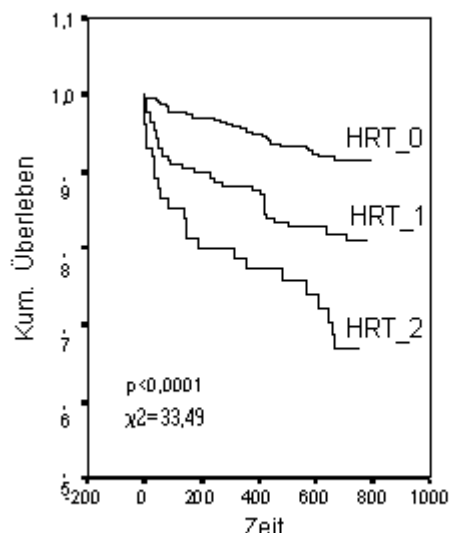


Abbildung 16.4/5: Kaplan-Meier Überlebenskurven für die Gruppen HRT_0/3, HRT_1/3 und HRT_2/3 im Vergleich zu den Überlebenskurven HRT_0, HRT_1 und HRT_2 nach singulären ventrikulären Extrasystolen

Ist keiner der drei Parameter TO/TS nach ventrikulären Couplets und TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen pathologisch (HRT_0/3), beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 92%. Patienten aus der Gruppe HRT_1/3 haben bereits eine etwas reduzierte Überlebensrate von 82% über den gleichen Zeitraum. Dem gegenüber stehen die Patienten, bei denen zwei oder alle drei betrachteten

HRT-Parameter pathologisch sind (HRT_2/3) und sich die 2-Jahres-Überlebensrate auf 59% verringert.

Zur Verdeutlichung dieser Ergebnisse ist der Abbildung 16.4 die Abbildung 16.5 gegenübergestellt. In ihr kommen die Kurvendefinitionen HRT_0, HRT_1 und HRT_2 für singuläre ventrikuläre Extrasystolen zur Anwendung, wie sie bereits in Vorarbeiten [(1)] und auch schon auf Seite 26 für die HRT nach ventrikulären Couplets festgelegt wurden.

Die Gruppen der Patienten, bei denen kein oder nur ein HRT-Parameter pathologisch ist, gleichen sich in der 2-Jahres-Überlebensrate (92% und 82%). Die HRT_2-Kategorie nach singulären ventrikulären Extrasystolen erbringt aber mit 69% für die 2_Jahres-Überlebensrate kein so deutliches Ergebnis, wie die Kombination der HRT-Parameter von singulären und repetitiven ventrikulären Extrasystolen in der HRT_2/3-Kategorie.

4. Diskussion

Die HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen ist eine valide und mittlerweile etablierte Methode zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten und auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [(26),(28)]. Unbekannt war bisher, ob die HRT auch nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen existiert und gegebenenfalls eine spezifischere Differenzierung des hier untersuchten Patientenkollektivs nach Myokardinfarkt erlaubt.

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen nach Couplets eindeutig und nach Salven abgeschwächt das Reaktionsmuster der HRT erkennen, wie es nach singulären ventrikulären Extrasystolen beschrieben wurde (Abbildungen 7 und 9).

In den Tachogrammen der HRT nach ventrikulären Couplets von überlebenden Patienten ist zuerst die typische Beschleunigung der Frequenz, bzw. die RR-Intervall Verkürzung, gefolgt von der späten Verlangsamung der Frequenz, bzw. die RR-Intervall Verlängerung, zu sehen. In der Kurve der verstorbenen Patienten ist die Frequenzschwankung weniger ausgeprägt oder fehlt ganz.

Nach ventrikulären Salven zeigen sich, sowohl bei Überlebenden als auch Verstorbenen, abgeschwächt parallel verlaufende Frequenzschwankungen.

Wie schon bei der HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen ist die Verteilung der TO- und TS-Werte nach Couplets für Überlebende und Verstorbene signifikant (Abbildung 8).

Die im lokalen Tachogramm noch abgeschwächt erkennbare Frequenzschwankung der HRT nach Salven, erreicht nicht das Signifikanzniveau zur Unterteilung in Überlebende und Verstorbene (Abbildung 10).

Korreliert man die Werte beider Parameter (TO und TS) nach Couplets mit den Werten für TO und TS nach singulären Extrasystolen, so zeigt sich eine Signifikanz (Abbildung 11).

Auch beim TO nach ventrikulären Salven findet sich in der Korrelation mit dem TO nach singulären ventrikulären Extrasystolen eine signifikante Übereinstimmung, nicht allerdings für den TS.

Bei der Gegenüberstellung der Verteilung des TS nach ventrikulären Salven mit dem TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen ergibt sich ein deutlich unterschiedliches Absolutwertenniveau. Im Gesamtkollektiv aus Überlebenden und Verstorbenen mit Salven liegt der Medianwert des TS bei 13,3 ms/RRI, bei den singulären ventrikulären Extrasystolen bei 6,2 ms/RRI.

Auch der TO nach ventrikulären Salven, genauso wie der TO und der TS nach ventrikulären Couplets zeigen Niveauunterschiede der Absolutwerte, aber geringer ausgeprägt (Abbildung 12 und 14).

Entsprechend dieser Niveauunterschiede werden die Cut Off-Werte gewählt, wobei mittels maximierter Log-rank-Statistik die theoretisch optimalen Werte erstellt wurden (TO nach Couplets 0,025%, TS nach Couplets 3,0 ms/RRI, TO nach Salven 0,014%, TS nach Salven 5,99 ms/RRI). Wie aber in Abbildung 14 gezeigt, ist für den TO und den TS nach ventrikulären Salven kein geeigneter Cut Off-Wert durch die große Überlappung zu ermitteln, mit denen eine sinnvolle Darstellung in Überlebenskurven möglich ist. Auch für die HRT nach ventrikulären Couplets ergaben die optimierten Cut Off-Werte keine Signifikanzsteigerung bei dem hier verwendeten Patientenkollektiv in den Überlebenskurven (Cut Off-Wert $TO_{cpl}=0,025\% \rightarrow p=0,0002$ gegenüber bisherigen Cut Off-Wert $TO_{cpl}=0 \rightarrow p=0,0006$, für beide Cut Off-Werte $TS_{cpl} \rightarrow p<0,0001$). Deshalb sind die ursprünglich ermittelten Cut Off-Werte für diese Arbeit beibehalten worden.

Ziel der Arbeit und denkbare Auswirkung auf den klinischen Alltag sind die prospektive Trennung in vom Tode bedrohte und potenziell Überlebende durch die Auswertung der HRT nach komplexen Arrhythmien.

Von besonderem Interesse in dieser Arbeit ist hierbei ein additiver Wert der HRT nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen, gegenüber der bisher möglichen Risikostratifizierung anhand der HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

In der multivariaten Cox-Analyse hat der Turbulence onset nach ventrikulären Couplets das höchste relative Risiko, gefolgt von Turbulence slope nach ventrikulären Couplets und Turbulence slope nach singulären ventrikulären Extrasystolen (Tabelle 3).

Die Kaplan-Meier Überlebenskurven für die HRT nach Couplets weisen vergleichbar signifikante Werte für die HRT nach singulären Extrasystolen auf (Abbildung 16.1 und 16.2), ohne diese allerdings zu übertreffen (TO_VES \rightarrow $p < 0,0001$ /TO_cpl \rightarrow $p = 0,0006$, TS_VES \rightarrow $p < 0,0001$ /TS_cpl \rightarrow $p < 0,0001$). Entscheidend ist aber die 2-Jahres-Überlebensrate vor allem der Patienten, bei denen beide HRT-Parameter, also TO und TS nach ventrikulären Couplets pathologisch ist (HRT_2 in Abbildung 16.3). Sie beträgt nur rund 35%. Im Vergleich dazu stehen die beiden Überlebenskurven in den Abbildungen 16.4 und 16.5. Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten, bei denen zwei oder alle drei der HRT-Parameter TO oder TS nach ventrikulären Couplets oder TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen pathologisch sind, liegt bei 59% (HRT_2/3 in Abbildung 16.4). Bei Patienten deren TO und TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen abnormal ist, liegt der Überlebensrate in der selben Zeitspanne bei 69%.

Für die Risikostratifizierung bedeutet dies einen Zugewinn durch die Heart-Rate-Turbulence nach ventrikulären Couplets. Es lässt sich nun eine weitere Risikounterteilung durch Verwendung von TO und TS nach ventrikulären Couplets mit oder ohne der Kombination des TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen verwirklichen.

Auch wenn die 2-Jahres-Überlebensrate für die Patienten, bei denen beide HRT-Parameter nach ventrikulären Couplets pathologisch sind (HRT_2-Kollektiv), mit 35% am schlechtesten ist, muss die hier mögliche sehr gute Risikoabschätzung etwas eingeschränkt werden. Die kombinierte Anzahl sowohl an berechenbarem TO als auch TS nach ventrikulären Couplets ist häufig gering. Für das vom einzelnen im klinischen Alltag betrachtete und ausgewertete Langzeit-EKG eines Patienten kann dies somit zu einer verfälschten Risikoabschätzung führen.

An dieser Stelle lässt sich eine interessante Zusatzinformation bei der Einteilung in Patienten finden, die zusätzlich zu singulären ventrikulären Extrasystolen auch ventrikulären Couplets und ventrikulären Salven im EKG aufweisen. Sie zeigen, anders als Patienten mit ausschließlich singulären ventrikulären Extrasystolen, eine pathologischere TS-Reaktion (TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen =TS_VES) auf. Diese Unterscheidung deutet bereits eine schlechtere Prognose für die Patienten mit höhergradigen Rhythmusstörungen an, was auch in den Überlebenskurven bestätigt wird (Abbildung 15).

Die TO-Werte von Patienten mit repetitiven ventrikulären Extrasystolen zeigen gegenüber Patienten mit nur singulären ventrikulären Extrasystolen keine deutlichere pathologischere Reaktion.

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier errechnet aus TO und TS nach Salven ergeben keine verwertbar signifikanten Ergebnisse.

Die für die HRT nach ventrikulären Couplets gefundenen Ergebnisse bestätigen auf nahezu identischem Signifikanzniveau voll und ganz die früher bestimmten Werte der HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen. Zu erwarten ist dieser Zusammenhang bei vermutlich ähnlicher Blutdruckschwankung nach ventrikulären Couplets und singulären

ventrikulären Extrasystolen und dem Zusammenhang der HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen und der Baroreflexsensitivität [(29),(22)].

Besonders wichtig ist die neue Erkenntnis einer Steigerung der Risikoabschätzung durch die HRT nach ventrikulären Couplets allein und der Kombination von TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen und TO und TS nach ventrikulären Couplets.

Das beobachtete Versagen bei der Anwendung der HRT nach Salven als Risikoindikator kann verschiedene Ursachen haben.

Obwohl sich bei Patienten die ventrikuläre Salven im Langzeit-EKG aufweisen eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nachweisen lässt, findet sich nach dem Rhythmusereignis „ventrikulären Salven“ keine verwertbare HRT-Reaktion.

Der wohl wichtigste Punkt, der die HRT nach ventrikulären Salven für eine signifikante Dichotomisierung in lebende und verstorbene Patienten disqualifiziert, ist die geringe Anzahl des Ereignisses „Salve“. Es gibt nur wenige Patienten, die ventrikuläre Salven haben (Tabelle 2.2). Und diese Patienten haben im Durchschnitt nicht einmal fünf ventrikuläre Salven als arrhythmisches Ereignis. Bei der nun schon geringen Anzahl von Patienten mit ventrikulären Salven und der geringen absoluten Anzahl von ventrikulären Salven bei diesen Patienten, verringert sich die Zahl der zur Berechnung der HRT geeigneten Salven noch weiter.

Zudem lassen sich einige ventrikuläre Salven nicht zur Berechnung der HRT verwenden, da die geforderte Zahl an Normalschläge um das arrhythmische Ereignis nicht erreicht wird.

Durch die geringe absolute Anzahl der berechenbaren HRT nach Salven ergeben sich Extremwerte. Für jedes arrhythmische Ereignis werden bei Erfüllung der Kriterien zur Berechnung der HRT sowohl TO als auch TS ermittelt, anschließend wird der Mittelwert aller Einzelmessungen gebildet. Existieren nun nur wenige Salven wird der Mittelwert durch Extremwerte verfälscht und damit auch der berechnete Wert der HRT.

Mit dem Wissen, dass es sich bei dem der HRT zu Grunde liegenden Mechanismus um die Auswirkung des autonomen Baroreflexes und der konsekutiven Parasympatikusaktivierung handelt, stellt sich die Frage, ob oder wie dieser Mechanismus bei Salven gestört ist.

Daraus rückzuschließen wäre, dass im Rahmen von Salven durchaus zu erwartende Blutdruckschwankungen hier keinen unmittelbaren Einfluss auf die HRT haben. Gestützt wird diese Aussage auch durch die fehlende Einflussnahme von Frequenz und Länge einer Salve.

In dem dieser Arbeit zugrundeliegendem EMIAT Placebo-Arm Patientenkollektiv wurden keine kontinuierlichen Blutdruckmessungen dokumentiert und konnten so auch den Rhythmusereignissen nicht zugeordnet werden. Weiteren Arbeiten bleibt es vorbehalten die Einflussnahme von Blutdruckschwankungen auf die HRT nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen zu beweisen oder zu widerlegen.

Festzuhalten bleibt, dass die HRT nach ventrikulären Couplets existiert und signifikant mit den Ergebnissen nach singulären ventrikulären Extrasystolen korreliert. Ein Vorteil für die klinische Praxis ergibt sich aus der Kombination von TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen und TO und TS nach ventrikulären Couplets, womit eine weitere Verbesserung der Risikoabschätzung für Postinfarktpatienten am plötzlichen Herztod zu versterben erreicht wird.

Eine aussagefähige HRT nach ventrikulären Salven ließ sich nicht finden.

5. Zusammenfassung

Bisher wurde die Heart-Rate-Turbulence lediglich nach singulären ventrikulären Extrasystolen untersucht. Thema dieser Arbeit war es die Existenz und Aussagekraft der Heart-Rate-Turbulence nach repetitiven ventrikulären Extrasystolen und die Korrelation mit der validen und bereits etablierten Heart-Rate-Turbulence nach singulären ventrikulären Extrasystolen zu beweisen.

Untersucht wurde das Postinfarkt-Patientenkollektiv des EMIAT Placebo-Armes bei dem 592 Patienten zur HRT-Berechnung geeignet waren.

Für die Heart-Rate-Turbulence nach ventrikulären Couplets ließ sich sowohl die Existenz, als auch eine signifikante Korrelation mit der Heart-Rate-Turbulence nach singulären ventrikulären Extrasystolen nachweisen. Eine separate Betrachtung der Heart-Rate-Turbulence nach ventrikulären Couplets erbringt eine verbesserte Risikoabschätzung, die aber teilweise durch eine nur geringe Anzahl berechenbarer TO und TS Werte beim einzelnen Patienten eingeschränkt sein kann.

Besonders hervorzuheben ist aber die deutlich gesteigerte Risikoabschätzung bei der Kombination von TS nach singulären ventrikulären Extrasystolen und TO und TS nach ventrikulären Couplets gegenüber der alleinigen Betrachtung der Heart-Rate-Turbulence nach singulären ventrikulären Extrasystolen.

Die HRT nach ventrikulären Salven hingegen erlaubt keine signifikante Unterscheidung in überlebende und verstorbene Patienten. Eine Korrelation mit der HRT nach singulären ventrikulären Extrasystolen konnte nicht gezeigt werden.

6.Literaturverzeichnis

- (1) Barthel, P., Schneider, R., Bauer, A., Ulm, K., Schmitt, C., Schömig, A., Schmidt, G.: Risk stratification after acute myocardial infarction by Heart-Rate-Turbulence. *Circulation* 2003;108: 1221-1226
- (2) Bauer, A., Barthel, P., Schneider, R., Malik, M., Schmidt, G.: Einfluss von Herzfrequenz und Kopplungsintervall auf die Heart Rate Turbulence. *Z Kardiol* 2002; 91: 1/280 P 1156 (Abstr.)
- (3) Bayes de Luna, A., Coumel, P., Leclercq, J. F., Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9
- (4) Bigger, Jt Jr, Fleiss, J. L., Kleiger, R., Miller, J. P., Rolnitzky, L. M.. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-8
- (5) Block, M., Breithardt, G., The implantable cardioverter defibrillator and primary prevention of sudden death: the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Coronary Artery Bypass Graft (CABG)-Patch Trial. *Am J Cardiol* 1999; 83: 74D-78D
- (6) Buxton, A. E., Lee, K. L., DiCarlo, L., Echt, D. S., Fisher, J. D., Greer, G. S., Josephson, M. E., Packer, D., Prystowsky, E. N., Talajic, M., Nonsustained ventricular tachycardia in coronary artery disease: relation to inducible sustained ventricular tachycardia. MUSTT Investigators. *Ann Intern Med* 1996; 125: 35-9
- (7) Cannom D. S., Moss, A. J., Hall, W. J., Improved survival with important defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N. Engl. J. Med.*, 335: 1933-1940, 1982
- (8) Coumel, P., Leclercq, J. F., Leenhardt, A., Arrhythmias as predictors of sudden death. *Am Heart J* 1987; 114: 929-37

- (9) Denniss, A. R., Richards, D. A., Cody, D. V., Russell, P. A., Young, A. A., et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged and electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation*, 1986; 74: 731-45
- (10) Farrell, T. G., Bashir, Y., Cripps, T., Malik, M., Poloniecki, J., Bennett, E. D., Ward, D. E., Camm, A.J., Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram *Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97
- (11) Farrell, T. G., Paul, V., Cripps, T. R., Malik, M., Bennett, E. D., Ward, D., Camm, A. J., Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945-52
- (12) Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M: Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 184-190
- (13) Giorgberidze, I., Saksena, S., Krol, R. B., Munsif, A. N., Kolettis, T., Mathew, P., Varanasi, S., Prakash, A., Delfaut, P., Lewis, C. B., Risk stratification and clinical outcome of minimally symptomatic and asymptomatic patients with nonsustained ventricular tachycardia and coronary disease: a prospective single-center study [see comments]. *Am J Cardiol* 1997; 80: 3F-9F
- (14) Julian, D.G., Camm, A.J., Frangin, G., et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74
- (15) Kennedy, H. L., Whitlock, J. A., Sprague, M. K., Kennedy, L. J., Buckingham, T. A., Goldberg, R. J., Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193-7

- (16) La Rovere, M.T., Specchia, G., Mortara, A., Schwartz, P. J., Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24
- (17) La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Jr., Marcus, F. I., Mortara, A., Schwartz, P. J., Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84
- (18) Madsen, JK., Ischaemic heart disease and prodromes of sudden cardiac death: Is it possible to identify high risk groups of sudden cardiac death? *Br heart J* 1989; 54: 27-32
- (19) Manz, M., Mletzko, R., Jung, W., Lüderitz, B., New aspects of the clinical use of anti-arrhythmia agents with special reference to acute therapy of ventricular tachycardia (lidocaine vs. ajmaline)]. *Herz* 1990; 15: 79-89
- (20) Moss, A. J., Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) [see comments]. *Am-J-Cardiol* 1997; 80: 28f-32f issn: 0002-9149
- (21) Moss, A. J., Davis, H. T., Decamilla, J., Bayer, L. W., Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 1979; 60: 998-1003
- (22) Mrowka, R., Persson, P. B., Theres, H., Patzak, A., Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol*, 2000; 279: 1171-1175
- (23) Mukharrij, J., Rude, R. E., Poole, W. K., Gustafson, N., Thomas Jr, L. J., Strauss, H. W., Jaffe, A. S., Muller, J. E., et al. Risk factors for sudden death after myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 31-6
- (24) Redwood, S. R., Odemuyiwa, O., Hnatkova, K., Staunton, A., et al. Selection of dichotomy limits for multifactorial prediction of acute myocardial infarction, *Eur Heart J*, 1997; 18: 1278-87
- (25) Sanz, G., Castagner, A., Betriu, A., Magrina, J., Roig, E., Coll, S., Pare, J. C., Navarro-Lopez, F., Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. *N Engl. J. Med.* 1982; 306: 1065-70

- (26) Schmidt, G., Malik, M., Barthel, P., Schneider, R., Ulm, K., Rolnitzky, L., Camm, A. J., Bigger Jr, J. T., Schömig, A., Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction, *Lancet* 1999, 353: 1390-1396
- (27) Schulze Jr, R. A., Strauss, H. W., Pitt, B., Sudden death in the year following myocardial infarction: Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med*, 1977; 62:192-9
- (28) Sharkova, J., et al, Die Bedeutung der Herzfrequenz-Turbulenz als Risikoparameter für arrhythmische Ereignisse und den plötzlichen Herztod bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, 2003; Philipps-Universität
- (29) Sousa, J., Rosenheck, S., Calkins, H., Buitelir de, M., Schmaltz, S., Kadish, A., Morady, F., Results of electrophysiologic testing and long-term prognosis in patients with coronary artery disease and aborted sudden death; *Am Heart J*, 1991, 1001-1006
- (30) Voss, A., Baier, V., Hopfe, J., Schirdewan, A., Leder, U., Heart rate and blood pressure turbulence-marker of the baroreflex sensitivity or consequence of postextrasystolic potentiation and pulsus alternans. *Am J Cardiol* , 2002; 89:
- (31) Voss, A., Baier, V., Schumann, A., Hasart, A., Reisperger, F., Scirdewan, A., Osterziel, K.-J., Lader, U.: Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol* , 2002; 538: 271 - 278.
- (32) Watanabe, M. A., Marine, J. E., Sheldon, R., Josephson, M. E.: Effects of the ventricular premature stimulus coupling interval on the blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation*, 2002; 106: 325 - 330.
- (33) Wilber, D. J., Kall, J. G., Kopp, D. E., What can we expect from prophylactic implantable defibrillators? [see comments]. *Am J Cardiol* 1997; 20f-27f issn: 0002-9149

7. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Wulf Joachim Weber-Guskar
geboren am: 16.12.1975 in München
Vater: Dr. med. Wolfgang Weber-Guskar, Gastroenterologe
Mutter: Dr. med. Dorothea Weber-Guskar, Praktische Ärztin
Geschwister: zwei Schwestern (Philosophin, Musiktherapeutin)
Heimatanschrift: Heimgartenstr.11
82327 Tutzing
Tel.: 08158/ 3471
Wohnanschrift: c/o Fam. Kochan
Burgstr. 15
15985 Storkow
Tel.: 0172/6619632

Schulbildung und Studium:

1982-1986	Grundschule in Tutzing
1987-1995	Neusprachliches Gymnasium in Tutzing mit sieben Jahren Latein, sieben Jahren Englisch und drei Jahren Französisch Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife, Notendurchschnitt: 1,7
1995-1996	Zivildienst im Rettungsdienst beim Bayerischen Roten Kreuz; Ausbildungsstand: Rettungssanitäter (Abschlussnote: 1,0)
1996-1998	Studium der Humanmedizin an der Universität in Regensburg;
Aug. 1998	Ärztliche Vorprüfung, Note: 3,0
Okt. 1998	Wechsel an die TU München
Aug. 1999	1. Staatsexamen, Note: 2,0
Aug. 2001	2. Staatsexamen, Note: 2,3
Okt. 2002	3. Staatsexamen, Note: 2,0
1988-1996	Mitglied bei der Freiwilligen Feuerwehr Tutzing bis Studienbeginn
1991-1992	Betreuer einer kirchlichen Jugendgruppe
1998-2000	Nebenamtliche Tätigkeit im Krankenhaus als Pflegehelfer
1997-2002	Nebenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst in München
seit Nov. 1998	Arbeit an der Promotionsarbeit in der Kardiologie

Auslandsaufenthalte (Besuch von Sprachschulen):

1991	drei Wochen in Dublin/Irland
1992	drei Wochen in Brighton/England
1993	zwei Wochen in London/England

Famulaturen im Rahmen des Studiums:

März 1999	Famulatur in Österreich, Zell am See, auf der Allgemein Chirurgie (01.03.-15.03.1999)
März/April 1999	Famulatur in Chile/Süd Amerika, Santiago de Chile, auf der Herzchirurgie (17.03.-30.04.1999)
Sep. 1999	Famulatur in München, Universitätsklinik Rechts der Isar, auf der Kardiologie (01.09.-30.09.1999)
Sep. 2000	Famulatur in den USA, Clarion, in der Notaufnahme (04.09.-01.10.2000)

Tertiale im Praktischen Jahr:

1. Terial in der Anästhesie am Klinikum München Rechts der Isar (22.10.2001-08.02.2002)
2. Terial in der Chirurgie am Kantonsspital Liestal, Schweiz (11.02.-31.05.2002)
3. Terial in der Gastroenterologie am Krankenhaus München Bogenhausen (03.06.-20.09.2002)

AiP:

seit 15.02.2003	Anstellung in der Abteilung Anästhesie/Intensiv-/Rettungsmedizin der Humain Klinik Bad Saarow <ul style="list-style-type: none">•15.02.-31.09.03 Anästhesie•seit 01.10.03 Intensivmedizin•voraussichtlich ab 15.06.04 Rettungsstelle/Notaufnahme
-----------------	--

Hobbies:

Surfen, Segeln, Klettern, Tennis, Skifahren, Inline-/Eishockey, Theater-, Oper- und Konzertbesuche