

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

**Dynamik der Heart Rate Turbulence:
ein unabhängiger Risikoprädiktor nach Herzinfarkt**

Patricia Schuster

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. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 09.09.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.11.2004 angenommen.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Methodik	7
2.1	Patienten	7
2.2	Holter-Aufzeichnungen	8
2.3	Filterkriterien.....	9
2.4	Berechnung der HRT (allgemein).....	9
2.5	Beziehung zwischen TS und zugrundeliegender Herzfrequenz sowie Berechnung der Turbulence Dynamics	11
2.6	Statistische Analysen.....	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Assoziation der TD mit der Mortalität.....	15
3.2	Univariate Analyse.....	15
3.3	Multivariate Analyse.....	15
3.4	Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	17
4	Diskussion	18
5	Zusammenfassung.....	22

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typische HRT-Reaktion bei einem Postinfarktpatienten.....	10
Abbildung 2: Beziehung zwischen Turbulence Slope (TS) und zugrundeliegender Herzfrequenz (HF_{VES}) sowie Berechnung der Turbulence Dynamics (TD)	14
Abbildung 3: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Studienpatienten.....	17
Abbildung 4: Mögliche Ursachen der Herzfrequenzabhängigkeit der Heart Rate Turbulence	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristik der Studienpopulation (n=608).....	8
Tabelle 2: Statistische Assoziation der Risikoparameter und der Behandlung mit der Gesamtmortalität sowie univariate und multivariate Analyse	16

Abkürzungsverzeichnis

bpm	beats per minute
CSD	Carotissinusdruck
BRS	Baroreflexsensitivität
EKG	Elektrokardiogramm
EMIAT	European Myocardial Infarction Amiodarone Trial
HF	Herzfrequenz
HF _{VES}	der VES zugrundeliegenden Herzfrequenz
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Heart Rate Variability
Hz	Hertz
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Auswurffraktion
ms	Millisekunde
Nr.	Nummer
nsVT	nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
RRI	Schlag-zu-Schlag-Intervall
s	Sekunde
SDNN	Standardabweichung der Normal-zu-Normal-Intervalle
SR	Sinusrhythmus
TD	Turbulence Dynamics
TS	Turbulence Slope
TO	Turbulence Onset
VES	ventrikuläre Extrasystole
VT	ventrikuläre Tachykardie

1 Einleitung

Heart Rate Turbulence (HRT) bezeichnet die physiologische Reaktion der Herzfrequenz auf einzelne ventrikuläre Extrasystolen. Die HRT besteht aus zwei Phasen: einer initialen Herzfrequenzbeschleunigung sowie einer darauffolgenden Herzfrequenzentschleunigung [27]. Der klinische Nutzen der HRT besteht in der Risikostratifizierung von Patienten nach einem Herzinfarkt [1]. Bei Überlebenden eines akuten Herzinfarktes, die jedoch ein hohes Risiko haben, in der Folgezeit zu versterben, ist die HRT eingeschränkt oder fehlt.

Die Mechanismen der HRT sind nicht vollständig geklärt, jedoch nimmt man an, daß die HRT durch einen Baroreflex verursacht wird, der durch den transienten Abfall des arteriellen Blutdruckes während der Extrasystole ausgelöst wird [20, 19, 21, 5, 16, 31, 9].

Das Ausmaß der HRT könnte durch die zugrundeliegende Herzfrequenz beeinflusst werden. Diese könnte zum einen die hämodynamischen Auswirkungen der Extrasystole auf den Kreislauf bestimmen, zum anderen aber auch das autonome Milieu reflektieren, in dem die Extrasystole entsteht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Beziehung zwischen HRT und zugrundeliegender Herzfrequenz zu untersuchen, einen numerischen Parameter zu entwickeln, der diese Beziehung beschreibt, und dessen Assoziation mit der Mortalität nach einem Herzinfarkt zu prüfen.

2 Methodik

2.1 Patienten

Die Arbeit basiert auf einer retrospektiven Auswertung der Daten des European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) [14]. EMIAT schloß 1486 Überlebende eines akuten Herzinfarktes ein. Einschlusskriterien waren ein Herzinfarkt, der vor 5-21 Tagen stattgefunden hat, ein Alter ≤ 75 Jahre sowie eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) ≤ 40 %.

Ausschlusskriterien waren Bradyarrhythmien oder Kontraindikationen gegen Amiodarone.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten der EMIAT-Studie eingeschlossen, die Sinusrhythmus und ≥ 25 einzelne ventrikuläre Extrasystolen im Langzeit-EKG hatten. Von den 1486 Studienpatienten erfüllten 608 Patienten diese Kriterien. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 21 Monate. Während dieses Zeitraumes verstarben 120 Patienten. Die klinischen Daten der Studienpopulation zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Patientencharakteristik der Studienpopulation (n=608)

Variable	
Alter des Patienten (Jahre)	62 (9)
Frauen (%)	14
Vorhandensein eines Diabetes mellitus (%)	18
Re-Infarkt (%)	39
Mittleres RR-Intervall (ms)	814 (134)
HRV Index (units)	26.1 (10.4)
Vorhandensein von nichtanhaltenden VTs* (%)	36
LVEF** (%)	29 (7)
Turbulence Onset (%)	-0.97 (1.6)
Turbulence Slope (ms/RR)	4.00 (3.96)
Thrombolyse (%)	55
Behandlung mit Amiodarone (%)	50
Behandlung mit Betablockern (%)	37

* ventrikuläre Tachykardien (dokumentiert im Langzeit-EKG)

** linksventrikuläre Auswurfraction

2.2 Holter-Aufzeichnungen

Bei allen Patienten wurde in der zweiten oder dritten Woche nach Myokardinfarkt ein 24-Stunden-Holter EKG (Marquette Medical Systems, WI, USA, Aufzeichnungsfrequenz 128 Hz) angefertigt. Die Aufzeichnungsbänder wurden von den Investigatoren der EMIAT Studie ausgewertet. Der Technischen Universität München wurden die Schlag-zu-Schlag-Intervalle (RR-Intervalle) sowie die zugehörigen Schlagklassifikationen (Sinusschlag, ventrikuläre Extrasystole, Artefakt etc.) elektronisch übermittelt.

2.3 Filterkriterien

Die Berechnung der HRT liefert nur dann sinnvolle Ergebnisse, wenn sichergestellt ist, daß die Serie der RR-Intervalle vor und nach der Extrasystole frei von Artefakten ist. Zudem muß der Extrasystole eine kompensatorischen Pause folgen. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, damit eine Extrasystole zur Berechnung der HRT verwendet werden kann [35]:

- 1.) Kopplungsintervall der VES \leq vorangehendes Sinusintervall
- 2.) Summe von Kopplungsintervall und postextrasystolischer Pause ≥ 150 % des vorangehenden Sinusintervalls
- 3.) Artefakt- und arrhythmiefreier Sinusrhythmus von ≥ 3 Sinusintervallen vor der VES und ≥ 15 Sinusintervallen nach der VES. Ein RR-Intervall wurde dann als Nicht-Sinusintervall klassifiziert, wenn es < 300 ms oder > 2000 ms war, oder die Differenz zum Vorintervall > 200 ms oder > 20 % betrug.

2.4 Berechnung der HRT (allgemein)

Da sich die postextrasystolischen Fluktuationen der RR-Intervalle im Bereich von Millisekunden abspielen und von Herzfrequenzvariabilität anderen Ursprungs (Atmung, Streß, körperliche Anstrengung etc.) überlagert werden, wird die HRT in einem sogenannten signalgemittelten lokalen Tachogramm dargestellt [27]. Hierzu werden die RR-Intervalle, welche die einzelnen VES umgeben, gegen ihre relative Position zur VES aufgetragen und anschließend zum sogenannten „signalgemittelten lokalen Tachogramm“ gemittelt. Abbildung 1 zeigt ein signalgemittelt Tachogramm bei einem Postinfarktpatienten mit normaler HRT.

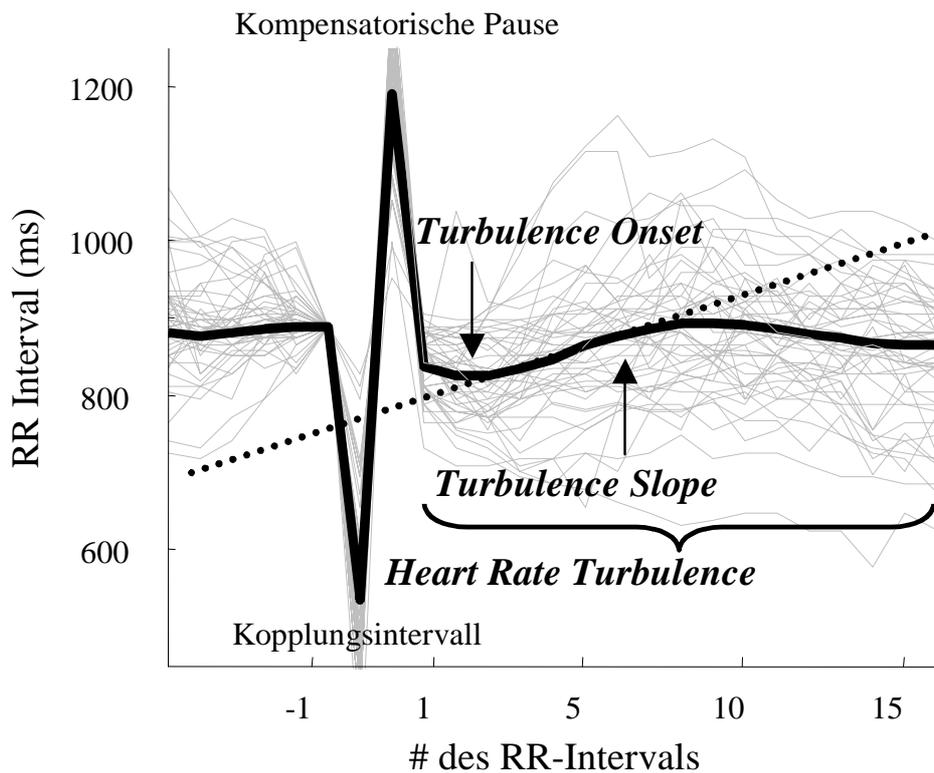


Abbildung 1: Typische HRT-Reaktion bei einem Postinfarktpatienten. Die schwarze Kurve zeigt das signalgemittelte lokale Tachogramm, das aus den lokalen Tachogrammen einzelner ventrikulärer Extrasystolen (graue Kurven) gemittelt wird.

Die HRT wird durch zwei einfache numerische Parameter quantifiziert [27]. Die initiale Herzfrequenzbeschleunigung (RR-Intervall-Verkürzung) wird durch den Turbulence Onset (TO) quantifiziert. Er ist definiert als die Differenz zwischen dem Mittelwert der ersten beiden RR-Intervalle nach der VES und den letzten beiden RR-Intervallen vor der VES geteilt durch den Mittelwert der letzten beiden RR-Intervalle vor der VES.

$$Turbulence\ Onset = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} * 100,$$

wobei RR_i das i -te RR Intervall nach der kompensatorischen Pause ($i > 0$) bzw. vor dem Kopplungsintervall der VES ($i < 0$) ist. Ein $TO > 0\%$ entspricht daher einer Herzfrequenzverlangsamung (RR-Intervall-Verlängerung), ein $TO < 0\%$ einer Herzfrequenzbeschleunigung (RR-Intervall-Verkürzung). Der optimale Cut-off Wert für den

TO (zur Abgrenzung einer normalen von einer pathologischen Reaktion) beträgt 0 %, d.h. wenn der $TO < 0 \%$ ist, so ist der TO normal.

Die darauffolgende Herzfrequenzentschleunigung wird durch den sogenannten Turbulence Slope (TS) quantifiziert. Dieser ist definiert als die Steigung der steilsten Regressionsgeraden, die man durch fünf konsekutive RR-Intervalle innerhalb des ersten und zwanzigsten RR-Intervall nach der VES legen kann. Die Einheit des TS ist ms/RR-Intervall. Der optimale Cut-off Wert liegt bei 2,5 ms/RR-Intervall, d.h. ist der $TS \geq 2,5$ ms/RR-Intervall, so ist der TS normal.

In dieser Arbeit wird ausschließlich der TS als Maß der HRT verwendet.

2.5 Beziehung zwischen TS und zugrundeliegender Herzfrequenz sowie Berechnung der Turbulence Dynamics

Ziel dieser Arbeit ist es, die Beziehung zwischen TS und der der VES zugrundeliegenden Herzfrequenz (HF_{VES}) zu untersuchen. HF_{VES} wurde definiert als die durchschnittliche Herzfrequenz der letzten drei RR-Intervalle vor einer VES.

Zunächst wurden die VES eines jeden Patienten nach HF_{VES} sortiert. Für jeweils fünf VES entsprechend dieser Ordnung wurde ein signalgemittelt Tachogramm (s.o.) erstellt und der Turbulence Slope (TS) sowie die zugehörige HF_{VES} bestimmt. Wurden bei einem Patienten beispielsweise 100 für die Berechnung der HRT geeignete VES über 24 Stunden aufgezeichnet, so wurden insgesamt 96 signalgemittelte Tachogramme erstellt (VES #1-5, VES #2-6, VES #3-7, ... VES #96-100), aus denen jeweils 96 TS und zugehörige 96 HF_{VES} bestimmt wurden. Dieser Mittelungsprozess (aus jeweils fünf VES) ist notwendig, um (analog zum Originalverfahren) VES-unabhängige Einflußfaktoren auf die HRT „herauszumitteln“. Die Verwendung von jeweils fünf VES (und nicht z.B. 10 VES) zur Mittelung ist ein Kompromiß aus Genauigkeit und Datendichte.

Die Beziehung zwischen HF_{VES} und TS wurde mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse untersucht.

Retrospektiv wurde ein numerischer Parameter, die sogenannte Turbulence Dynamics (TD), entwickelt, um die Beziehung zwischen HF_{VES} und TS zu quantifizieren. TD wurde definiert als die Steigung einer Regressionsgeraden zwischen HF_{VES} und TS im Bereich der stärksten (negativen) Korrelation über 10 Schläge/min.

Sämtliche Berechnungen wurden mit Matlab 6.0 (Mathworks inc.) durchgeführt.

2.6 Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, kategorische Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden berechnet, um die Assoziation von TD mit dem primären Endpunkt zu untersuchen. Überlebensanalysen wurden mit dem Cox-Regressions-Modell durchgeführt. Zusätzlich zur TD wurden folgende Variablen in die Überlebensanalysen eingeschlossen: Patientenalter, Reinfarkt, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall (Holter EKG), Heart Rate Variability (HRV) Index, Vorhandensein nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT) im Langzeit-EKG, LVEF, TO und TS. Konventionelle Risikovariablen wurden an vordefinierten Cut-off-Werten dichotomisiert (Patientenalter > 65 Jahre, mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall < 800 ms, HRV Index \leq 20 units, LVEF < 30 %, TO \geq 0 %, TS \leq 2,5 ms/RRI). TD wurde am Median dichotomisiert. Mögliche Interaktionen zwischen TD und einer Behandlung mit Amiodarone bzw. Betablockern wurden geprüft, indem die Variablen (TD und Amiodarone-/Betablockertherapie (ja / nein)) einzeln sowie ihr Produkt (TD x Amiodarone-/Betablockertherapie (ja / nein)) in das multivariate Modell eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Überlebensanalyse werden als relative Risiken mit 95 % Konfidenzintervall (KI) angegeben. Numerische Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für alle Analysen gilt ein Signifikanzniveau von 0,05. Für alle statistischen Berechnungen wurde SPSS 11.0 (SPSS inc.) benutzt.

3 Ergebnisse

In der Studienpopulation ($n = 608$) wurden durchschnittlich 258 ± 320 VES aufgezeichnet, die bei einer zugrundeliegenden Herzfrequenz HF_{VES} von durchschnittlich 78 ± 13 Schläge/min auftraten. Sowohl die VES-Anzahl als auch HF_{VES} waren signifikant mit der Mortalität assoziiert. Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes verstarben, hatten insgesamt häufiger VES (340 ± 408 vs. 237 ± 292 ($p = 0.04$)), die bei einer durchschnittlich höheren Herzfrequenz (80 ± 14 Schläge/min vs. 77 ± 12 Schläge/min ($p = 0.02$)) auftraten, im Vergleich zu Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten. Die zugrundeliegende Herzfrequenz HF_{VES} variierte durchschnittlich um 35 ± 12 Schläge/min ohne signifikanten Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.

Bei der Mehrzahl der Patienten (69 %) zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen TS und HF_{VES} ohne signifikanten Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten (71 %), war TS negativ mit HF_{VES} korreliert, d.h. TS nahm mit zunehmender Herzfrequenz ab (Steigung der Regressionsgeraden = -0.06 ± 0.21 , Korrelationskoeffizient = 0.16 ± 0.32). Die negative Steigung der Regressionsgeraden war signifikant größer bei überlebenden als bei verstorbenen Patienten (-0.07 ± 0.17 vs. 0.0 ± 0.31 ($p = 0.002$)). Die Steigung der Regressionsgeraden war weder mit HF_{VES} , noch mit der VES-Anzahl assoziiert.

Abbildung 2A zeigt die Beziehung zwischen TS und HF_{VES} sowie die Berechnung von TD bei einem 56-jährigen Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt, der den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren überlebte.

Abbildung 2B zeigt dieselbe Beziehung bei einem 72-jährigen Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt, der ein Jahr nach dem Infarkt plötzlich verstarb.

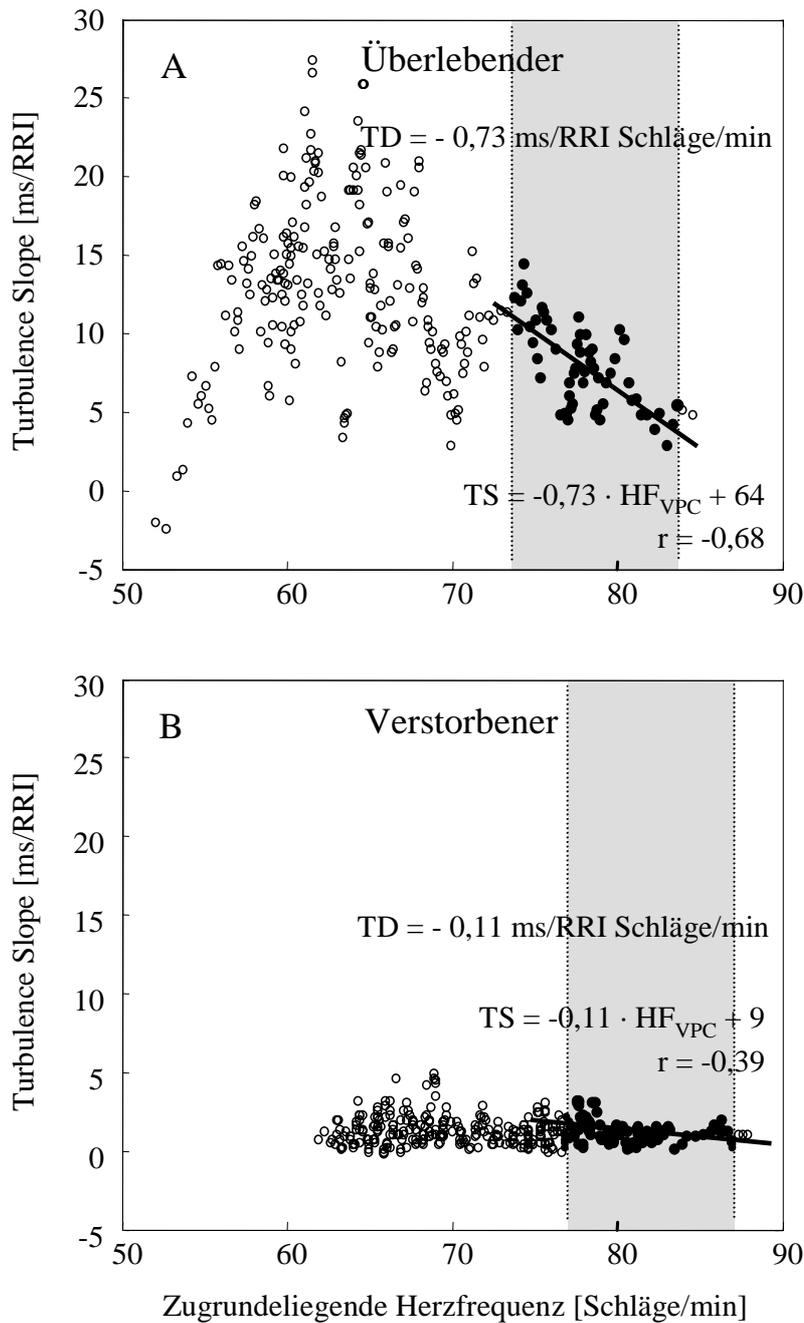


Abbildung 2: Beziehung zwischen Turbulence Slope (TS) und zugrundeliegender Herzfrequenz (HF_{VES}) sowie Berechnung der Turbulence Dynamics (TD) bei einem 56-jährigen Postinfarktpatienten, der den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren überlebte (A) und bei einem 72-jährigen Postinfarktpatienten, der drei Monate nach Infarkt verstarb (B). TD ist ein Maß für die Steigung der Regressionsgeraden im Bereich der stärksten Korrelation zwischen TS und HF_{VES}.

3.1 Assoziation der TD mit der Mortalität

Bei Patienten, die während des Beobachtungszeitraums verstarben, betrug die TD -0.40 ± 0.59 ms/RRI Schläge/min. Bei Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebt haben, betrug die TD -0.65 ± 0.66 ms/RRI Schläge/min. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0.001$).

TD war signifikant mit beiden HRT-Parametern TO und TS assoziiert ($r = 0.62$ ($p < 0.01$) bzw. $r = 0.47$ ($p < 0.01$)).

Die linke Spalte der Tabelle 2 zeigt die Verteilungen der Risikoparameter bei Überlebenden und Verstorbenen. Die größten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen wurden für TO, TS und TD beobachtet (jeweils $p < 0.001$).

3.2 Univariate Analyse

Die mittlere Spalte der Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse. TS war der stärkste, TD der zweitstärkste Prädiktor der Gesamtmortalität in der Studienpopulation. Die relativen Risiken für TS und TD betragen 2.9 (1.9 - 4.2) und 2.4 (1.6 - 3.6) (jeweils $p < 0.001$). Eine Behandlung mit Betablockern war mit einer signifikant besseren Überlebenschance assoziiert (relatives Risiko 0.5 (0.3 - 0.8), $p = 0.001$). Eine Behandlung mit Amiodarone hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenschance.

3.3 Multivariate Analyse

Die rechte Spalte der Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der schrittweisen, multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Von den getesteten Variablen waren Reinfarkt, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, LVEF, TS und TD unabhängige Risikoprädiktoren. Mit einem Risiko von jeweils 1.8 (1.3-2.6) und 1.8 (1.2-2.9) waren Reinfarkt und TS die stärksten multivariaten Risikoprädiktoren. TD war mit einem Risiko von 1.7 (1.1-2.7) der drittstärkste multivariate Risikoprädiktor. Es zeigte sich keine Interaktion zwischen TD und Amiodaron oder einer Betablockerbehandlung.

Tabelle 2: Statistische Assoziation der Risikoparameter und der Behandlung mit der Gesamtmortalität sowie univariate und multivariate Analyse

Variable	Assoziation mit der Mortalität			Univariate Analyse [†]		Multivariate Analyse [†]	
	Überlebende (n = 424)	Verstorbene (n = 105)	p-Wert	Relatives Risiko (95% KI)	p-Wert	Relatives Risiko (95% KI)	p-value
Alter des Patienten	61 (9)	65 (7)	<0.001	1.9 (1.3-2.7)	0.001		
Reinfarkt	36	54	<0.001	2.0 (1.4-2.8)	<0.001	1.8 (1.3-2.6)	0.001
Vorhandensein eines Diabetes mellitus	15	30	<0.001	2.1 (1.4-2.8)	<0.001	1.5 (1.0-2.3)	0.035
Mittleres RR-Intervall (ms)	822 (132)	784 (138)	0.004	1.6 (1.1-2.3)	0.014		
HRV Index (units)	26.7 (10.6)	23.5 (9.4)	0.002	1.8 (1.3-2.6)	0.001		
Vorhandensein von nichtanhaltenden VT*	34	45	0.017	1.5 (1.1-2.2)	0.024		
LVEF (%)	30 (7)	27 (7)	<0.001	1.8 (1.3-2.7)	0.002	1.5 (1.0-2.1)	0.048
Turbulence Onset (%)	-1.10 (1.63)	-0.47 (1.12)	<0.001	1.9 (1.3-2.7)	0.001		
Turbulence Slope (ms/RRI)	4.42 (3.88)	2.30 (2.64)	<0.001	2.9 (1.9-4.2)	<0.001	1.8 (1.2-2.9)	0.007
Turbulenz Dynamik (ms/RRI bpm)	-0.65 (0.66)	-0.40 (0.59)	<0.001	2.4 (1.6-3.6)	<0.001	1.7 (1.1-2.7)	0.009
Behandlung mit Amiodarone	51	53	n.s.	1.2 (0.8-1.7)	n.s.		
Behandlung mit Betablockern	40	24	0.001	0.5 (0.3-0.8)	0.001		

* ventrikuläre Tachykardie † cut-off Werte im Text angegeben

3.4 Kaplan-Meier Überlebensanalyse

Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patienten mit normaler und abnormaler TD. Patienten mit einer TD > -0,42 ms/RRI Schläge/min hatten eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von 27 % während der Beobachtungszeit, wohingegen Patienten mit einer TD von ≤ -0,42 ms/RRI Schläge/min eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von 13 % hatten.

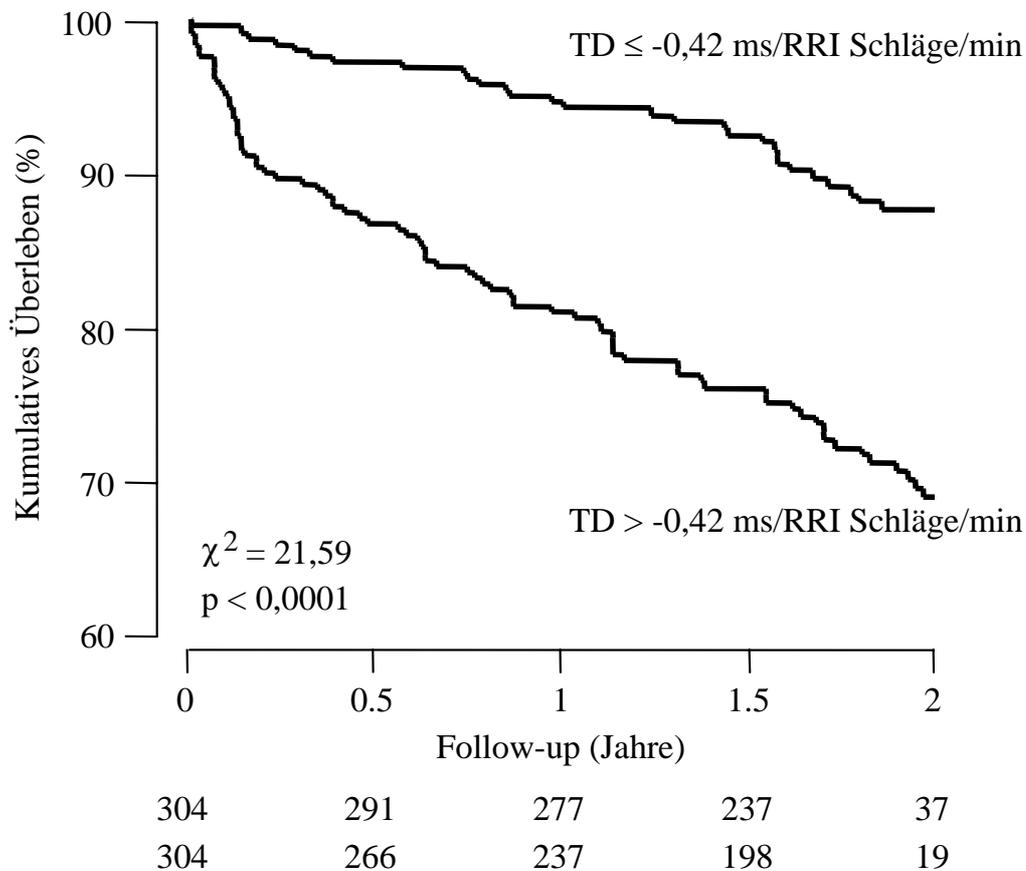


Abbildung 3: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Studienpatienten mit Turbulence Dynamics ≤ -0,42ms/RR Schläge/min und der Studienpatienten mit Turbulence Dynamics > -0,42ms/RR Schläge/min. Die Anzahl der Patienten der zwei Gruppen, die nach 0/ 0.5/ 1/ 1.5 und 2 Jahren analysiert wurden, ist unter der Abbildung dargestellt. Die Reihenfolge der Patientenreihe entspricht der Reihenfolge der Kaplan-Meier Überlebenskurven.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, (1) daß zwischen TS und zugrundeliegender Herzfrequenz eine inverse Beziehung besteht, und (2) daß Turbulence Dynamics (TD), ein numerischer Parameter, der diese Beziehung quantifiziert, ein starker und unabhängiger Prädiktor der Langzeitmortalität bei Überlebenden eines akuten Herzinfarktes mit eingeschränkter Pumpfunktion ist. In der Studienpopulation hatten Patienten mit abnormaler TD ein 2,4-fach erhöhtes Risiko in der Folgezeit zu versterben, als Patienten mit normaler TD.

Die Mechanismen der HRT sind noch nicht vollständig identifiziert. Man nimmt jedoch an, daß die HRT durch einen Baroreflex vermittelt wird [19, 21, 5]. Durch das verminderte Schlagvolumen der Extrasystole sowie durch die sich anschließende kompensatorische Pause kommt es zu einem geringen Abfall des arteriellen Blutdrucks [11, 33]. Die hämodynamischen Veränderungen führen -vermittelt über den Baroreflex- zu einer unmittelbaren Abnahme des Vagotonus und mit einer gewissen Latenz zu einer Zunahme des Sympathikotonus [20, 33, 22, 13, 29]. Die Herzfrequenz steigt bzw. die RR-Intervalle verkürzen sich. In Folge kommt es zu einem langsamen Anstieg des arteriellen Blutdrucks, der Vagotonus erholt sich und die Herzfrequenz nimmt wieder ab bzw. die RR-Intervalle verlängern sich [13, 29, 5, 30].

Für die Frequenzabhängigkeit der HRT kommen mehrere Erklärungen in Betracht. Eine Erklärung könnte sein, daß sich mit der Herzfrequenz die Funktion des Baroreflexes selbst ändert. Es ist bekannt, daß die Funktion des Baroreflexes durch eine Reihe von Faktoren, u.a. Bluthochdruck [7], Ischämie [12, 10], Hormone [4], Plättchenfunktion [17] und körperliche Anstrengung beeinflusst wird [18, 26, 6]. Betrachtet man letzteren Faktor als Surrogatmaß für eine erhöhte Herzfrequenz, so ließe sich die Frequenzabhängigkeit der HRT erklären, da körperliche Anstrengung via „Baroreflex Resetting“ zu einer Verminderung der Baroreflex-Sensitivität führt [6, 24, 3, 23] (Abb.4A).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Frequenzabhängigkeit der HRT könnte sein, daß die hämodynamischen Auswirkungen der Extrasystole selbst herzfrequenzabhängig sind (Abb. 4B).

Obwohl es hierzu weder experimentelle noch klinische Daten gibt, könnte man annehmen, daß der Blutdruckabfall durch eine VES bei niedrigen Herzfrequenzen aufgrund der längeren kompensatorischen Pause ausgeprägter ist als bei hohen Herzfrequenzen. Ob das Ausmaß des Blutdruckabfalls allerdings überhaupt die HRT im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung beeinflusst ist unklar. Das Kopplungsintervall der VES jedenfalls (als Surrogat für die hämodynamischen Auswirkung der VES auf den Kreislauf) beeinflusste in einer vor kurzem veröffentlichten Studie das Ausmaß der HRT nicht [32].

Die Ursache für die Herzfrequenzabhängigkeit der HRT könnte jedoch auch im Sinusknoten selbst liegen. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, daß es eine Art „intrinsische“ Abhängigkeit autonomer Indizes wie der Baroreflex-Sensitivität oder der Herzfrequenzvariabilität von der Herzfrequenz gibt [34], welche dadurch zustande kommen soll, dass die neurale Aktivität und die Zykluslänge nicht linear miteinander verknüpft sind [25].

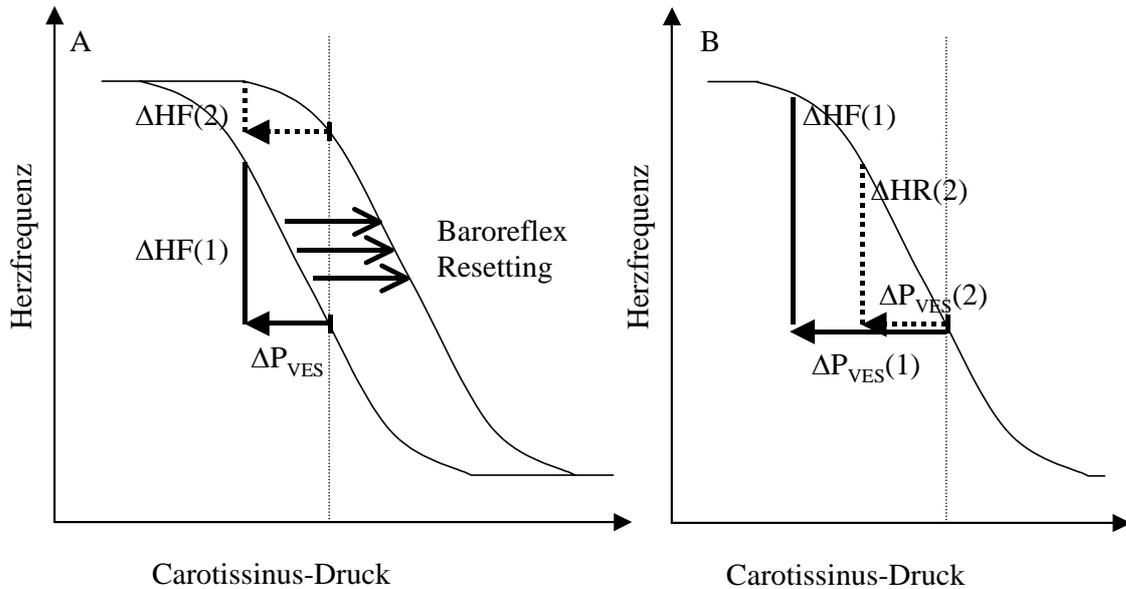


Abbildung 4: Mögliche Ursachen der Herzfrequenzabhängigkeit der Heart Rate Turbulence. Dargestellt sind schematische Reiz-Antwort-Kurven des Baroreflexes (CSD->Herzfrequenz) sowie mögliche Auswirkungen von VES-induzierten Abfällen des Carotissinus-Druckes (CSD) auf die Herzfrequenz.

- A. Die Herzfrequenz könnte die Baroreflexfunktion direkt beeinflussen. Durch einen Anstieg der Herzfrequenz könnte es zum sog. „Baroreflex-Resetting“ kommen, bei welchem die Reiz-Antwort-Kurve nach rechts verschoben wird (nach Potts et al.). Bei gegebenem Carotissinus-Druck verändert sich die lokale Steigung der Reiz-Antwort-Kurve. Derselbe Blutdruckabfall (z.B. durch eine VES) kann in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Herzfrequenz zu unterschiedlichen Auswirkungen auf die Herzfrequenz führen ($\Delta HF(2) < \Delta HF(1)$).
- B. Die Herzfrequenz könnte das Ausmaß des VES-induzierten Blutdruckabfalles beeinflussen. Der VES-induzierte Abfall des CSD könnte bei höheren Herzfrequenzen geringer sein als bei niedrigeren ($\Delta P_{VES}(2) < \Delta P_{VES}(1)$) und daher geringere Auswirkungen auf die Herzfrequenz haben ($\Delta HF(2) < \Delta HF(1)$).

Der Zusammenhang zwischen Baroreflex-Dysfunktion und der Neigung zu malignen Arrhythmien ist hinlänglich bekannt [2, 29]. Ebenso ist die prognostische Bedeutung autonomer Maße wie z.B. der Baroreflex Sensitivität oder der HRT gut belegt [27, 8, 15]. All diesen Maßen ist gemein, daß sie das absolute Ausmaß der autonomen Antwort quantifizieren. Mit der TD wird ein autonomer Marker eingeführt, der eine zusätzliche Qualität der autonomen Funktion mißt, nämlich die Fähigkeit des autonomen Nervensystems,

sich an veränderte Bedingungen anzupassen. Somit ist dies die erste Arbeit, die zeigt, daß die Prognose des Patienten nicht nur durch den Verlust der autonomen Funktion *per se* bestimmt wird, sondern daß auch der Verlust der Anpassungsfähigkeit der autonomen Funktion die Prognose maßgeblich beeinflusst.

Zu den Einschränkungen der Arbeit zählen ein hoch vorselektiertes Patientgut mit eingeschränkter Pumpfunktion ($LVEF \leq 40\%$) und hoher VES-Anzahl (≥ 25 VES). Solch eine Population ist sicherlich nicht repräsentativ für ein modern behandeltes Postinfarkt-Kollektiv. Die Follow-up Mortalität von 20 % ist nicht vergleichbar mit der Prognose von Postinfarktpatienten, die einer konsequenten Revaskularisierungstherapie zugeführt werden. Aus diesem Grunde wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert hier auch nicht angegeben. Zudem handelt es sich bei TD um einen retrospektiv entwickelten und am Patientenkollektiv optimierten Parameter, was eine prospektive Validierung an einem unabhängigen Datensatz notwendig macht.

5 Zusammenfassung

Heart Rate Turbulence (HRT) bezeichnet die physiologische, baroreflex-gesteuerte Reaktion der Herzfrequenz auf eine einzelne ventrikuläre Extrasystole und ist ein starker Risikoprädiktor nach einem Herzinfarkt. In der vorliegenden Arbeit wurde an 608 Postinfarktpatienten der EMIAT- Studie die Beziehung zwischen HRT und zugrundeliegender (d.h. prä-extrasystolischer) Herzfrequenz untersucht. Es zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen HRT und zugrundeliegender Herzfrequenz, d.h. die HRT nahm mit zunehmender Herzfrequenz ab. Die Beziehung wurde mit Turbulence Dynamics, einem einfachen numerischen Parameter, quantifiziert. Im Studienkollektiv war dieser hochgradig mit der Langzeitmortalität nach Myokardinfarkt assoziiert. Patienten mit einer eingeschränkten Turbulence Dynamics hatten eine Zweijahres-Mortalitätswahrscheinlichkeit von 27%, Patienten mit einer normalen Turbulence Dynamics eine von 13%. In der multivariaten Analyse war Turbulence Dynamics mit einem relativen Risiko von 1.7 (1.1-2.7) nach Turbulence Slope und Reinfarkt der drittstärkste unabhängige Risikoprädiktor. Die Ergebnisse zeigen, daß neben dem absoluten Ausmaß der autonomen Funktion, das bekanntermaßen ein starkes prognostisches Maß ist, die Adaptivität der autonomen Funktion entscheidende prognostische Bedeutung hat. Die Ergebnisse müssen in einer prospektiven Studie validiert werden.

Literatur

- [1] Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schöming A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003;108:1221-1226.
- [2] Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982;66:874-80.
- [3] Chappleau MW, Abboud FM. Mechanisms of Adaptation and Resetting of the Baroreceptor Reflex. In: Hainsworth R, Allyn LM, eds. *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease*. London: Saunders, 1993.
- [4] Chen HI, Chappleau MW, McDowell TS, Abboud FM. Prostaglandins contribute to activation of baroreceptors in rabbits. Possible paracrine influence of endothelium. *Circ Res* 1990;67:1394-404.
- [5] Davies, L.C., Francis D.P., ponikowski P., Piepoli M.F., Coats A .J.S. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*, 87 (2001): 737-742.
- [6] DiCarlo SE, Bishop VS. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex to higher pressures. *Am J Physiol* 1992;262:H303-7.
- [7] Dorward PK, Andresen MC, Burke SL, Oliver JR, Korner PI. Rapid resetting of the aortic baroreceptors in the rabbit and its implications for short-term and longer term reflex control. *Circ Res* 1982;50:428-39.

- [8] Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Jr., 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;89:184-90.
- [9] Guettler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, Erdogan A, Carlsson J, Neuzner J, Pitscher HF. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence. *PACE* 2001 ; 24 :Part II 625.
- [10] Halliwill JR, Minson CT. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *J Appl Physiol* 2002;93:857-864.
- [11] Herre JM, Thames MD. Responses of sympathetic nerves to programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:147-53.
- [12] Iriki M, Dorward P, Korner PI. Baroreflex "resetting" by arterial hypoxia in the renal and cardiac sympathetic nerves of the rabbit. *Pflugers Arch* 1977;370:1-7.
- [13] Jalife J, Slenter VAJ, Salata JJ, et al. Dynamic vagal control of pacemaker activity in the mammalian sinoatrial node. *Circ Res.* 1983;52:642-656.
- [14] Julian D.G., Camm A.J., Frangin M.J., Janse M.J., Munoz A., Schwartz P.J., Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 349 (1997): 667-674.
- [15] La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction: ATRAMI. *Lancet*, 351 (1998): 478-484.
- [16] Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002,13:47-31.

- [17] Li Z, Abboud FM, Chapleau MW. Aggregating human platelets in carotid sinus of rabbits decrease sensitivity of baroreceptors. *Circ Res* 1992;70:644-50.
- [18] Ludbrook J, Graham WF. Circulatory responses to onset of exercise: role of arterial and cardiac baroreflexes. *Am J Physiol* 1985;248:H457-67.
- [19] Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart-Rate Turbulence. *G Ital Cardiol* 1999;29:65-9.
- [20] Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol* 2002;89:767-9.
- [21] Mrowka R, Persson P, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflexes causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000;279:1171-5.
- [22] Pickering TG, Davies J. Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man. *Cardiovasc Res* 1973;7:213-9.
- [23] Potts JT, Mitchell JH. Rapid resetting of carotid baroreceptor reflex by afferent input from skeletal muscle receptors. *Am J Physiol* 1998;275:H2000-8.
- [24] Potts JT, Shi XR, Raven PB. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 1993;265:H1928-38.
- [25] Rocchetti M, Malfatto G, Lombardi F, Zaza A. Role of the input/output relation of sinoatrial myocytes in cholinergic modulation of heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:522-30.
- [26] Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990;69:407-18.
- [27] Schmidt G., Malik M., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Rolnitzky L., Camm A.J., Bigger J.T., and Schömig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*, 353 (1999): 1390-1396.

- [28] Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-79.
- [29] Smith ML, Ellenbogen KA, Eckberg DL. Baseline arterial pressure effects sympathoexcitatory responses to ventricular premature beats. *Am J Physiol*. 1995;269:H153-H159.
- [30] Voss A, Baier V, Schumann A, Hasart A, Reinsperger F, Schirdewan A, Osterziel KJ, Leder U. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol* 2002;538:271-8.
- [31] Watanabe MA. Heart Rate Turbulence: A Review. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2003,3:10-22.
- [32] Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002;106:325-30.
- [33] Welch WJ, Smith ML, Rea RF, Bauernfeind RA, Eckberg DL. Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:69-75.
- [34] Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res* 2001;50:434-42.
- [35] www.h-r-t.com

Danksagung

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die Überlassung der Arbeit sowie die Durchsicht und Korrektur.

Herrn Dr. med. Axel Bauer für die hervorragende Unterstützung bei der Verarbeitung der Daten sowie die Betreuung und Korrektur der Arbeit.

Frau Dr. med. Petra Barthel für die sehr gute Einarbeitung ins wissenschaftliche Arbeiten und die Ansprechbarkeit während der Datenerhebung.

Herrn Dipl. Ing. (FH) Raphael Schneider für die Unterstützung bei technischen Problemen und der Auswertung.