

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

Zirkadiane Rhythmik der Heart Rate Turbulence

Lenka Kovarovsky

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 01.08.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 29.03.2006 angenommen.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung.....	5
2. Methodik.....	8
2.1 Patienten	8
2.2 Holter–EKG.....	8
2.3 Messung der Heart Rate Turbulence	9
2.4 Filter.....	11
2.5 Messung der Herzfrequenzvariabilität.....	11
2.6 Messung der zirkadianen Rhythmik	12
2.7 Statistik	13
3. Ergebnisse.....	14
3.1 Turbulence Onset und Turbulence Slope in 4- Stundenintervallen.....	14
3.2 SDNN und mittlere Herzfrequenz in 4-Stundenintervallen	15
4. Diskussion	17
5. Zusammenfassung	20
6. Literaturverzeichnis.....	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschnitt aus einem Langzeit-EKG; (1) normaler Sinusrhythmus, (2) Übergang in eine ventrikuläre Tachykardie, die dann in Kammerflimmern (3) degeneriert.	5
Abbildung 2: Darstellung und Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope im lokalen Tachogramm. Auf der x-Achse ist die Folge der RR-Intervalle aufgetragen, auf der y-Achse die auf die Herzfrequenz vor der Extrasystole normierten RR-Intervalle. Der Turbulence Onset ist die relative Änderung der ersten zwei normalen RR-Intervalle nach der ventrikulären Extrasystole (# 0) gegenüber den letzten zwei RR-Intervallen vor der ventrikulären Extrasystole. Der Turbulence Slope ist die Steigung der steilsten Regressionsgerade über fünf RR-Intervalle nach der ventrikulären Extrasystole.	10
Abbildung 3: Histogramm aller Sinusintervalle aus einem 24-Stunden-EKG; die SDNN entspricht der Standardabweichung dieser Intervalle.	12
Abbildung 4: Verteilung des Turbulence Onset in 4-Stundenintervallen.	14
Abbildung 5: Verteilung des Turbulence Slope in 4-Stundenintervallen.	15
Abbildung 6: Verteilung von SDNN in 4-Stundenintervallen. ◆ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,05$, ▼ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,01$	15
Abbildung 7: Verteilung der mittleren Herzfrequenz in 4-Stundenintervallen. ◆ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,05$, ▼ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,01$	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten. Angaben in Prozent, bei kontinuierlichen Variablen Median (Interquartile Range).....	9
--	---

Abkürzungsverzeichnis

HRT	Heart Rate Turbulence
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
ms	Millisekunde
RRI	Schlag-zu-Schlag-Intervall
SDNN	Standard Abweichung der RR-Intervalle
TO	Turbulence Onset (1. Maßeinheit für die Heart Rate Turbulence)
TS	Turbulence Slope (2. Maßeinheit für die Heart Rate Turbulence)
VES	Ventrikuläre Extrasystole

1. Einleitung und Fragestellung

Der Herzinfarkt als Komplikation der koronaren Herzkrankheit gehört zu den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. In Deutschland erleiden jährlich ca. 350.000 Menschen einen Infarkt, von denen ca. 35% bereits im Verlauf der akuten Krankheitsphase versterben. Von jenen Patienten, die den initialen Krankenhausaufenthalt überleben, versterben weitere 10% im Verlauf der nächsten zwei Jahre, wobei das höchste Risiko während der ersten sechs Monate nach Krankenhausesentlassung besteht (36).

Zwei Drittel dieser späten Todesfälle verlaufen unter dem klinischen Bild eines plötzlichen Herztodes (43), verursacht durch maligne Kammerarrhythmien, d.h. anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern (Abbildung 1). Diese rhythmogen bedingten Todesfälle sind prinzipiell durch Defibrillation gut behandelbar.

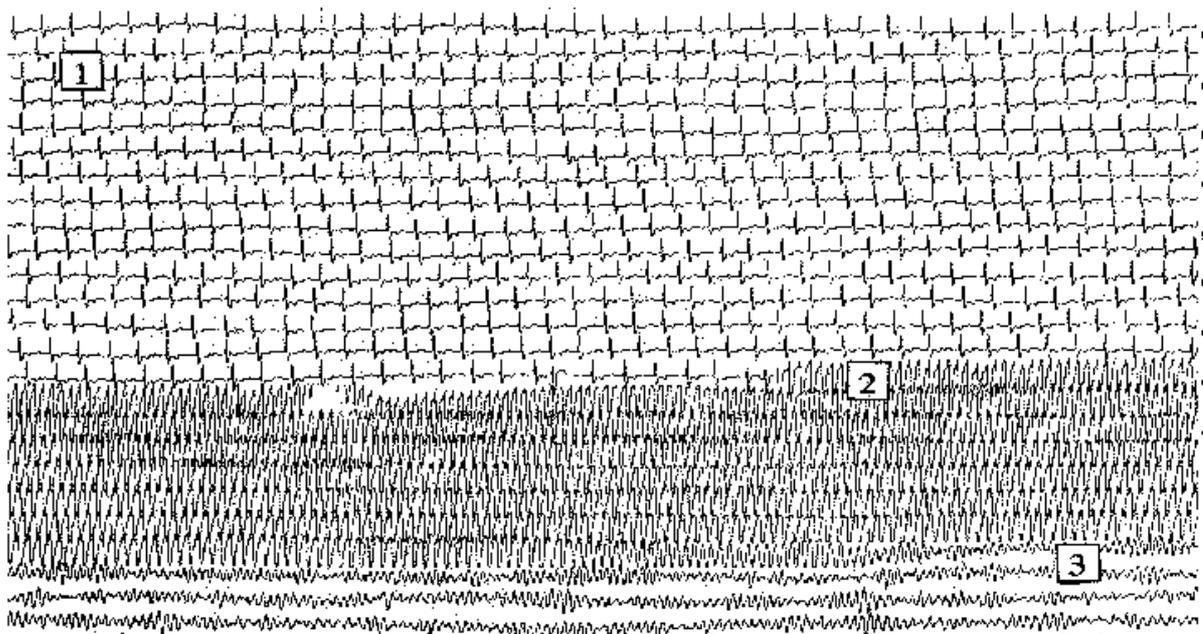


Abbildung 1: Ausschnitt aus einem Langzeit-EKG; (1) normaler Sinusrhythmus, (2) Übergang in eine ventrikuläre Tachykardie, die dann in Kammerflimmern (3) degeneriert.

Die Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten verfolgt den Zweck, Patienten mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod zu identifizieren und vorbeugend mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator zu versorgen.

Als Goldstandard der Risikostratifizierung gilt die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF). Patienten mit einer LVEF $<30\%$ versterben nach einem Herzinfarkt signifikant häufiger als Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$. Die Implantation eines Kardioverters/Defibrillators senkt bei diesen Patienten das Mortalitätsrisiko signifikant (29). Der positive prädiktive Wert einer erniedrigten LVEF (24) ist allerdings mit ca. 10% sehr niedrig, entsprechend ungünstig ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis; eine Nachauswertung der MADIT 2-Studie (30) ergab, dass elf Patienten ein Defibrillator implantiert werden muss, um das Leben eines Patienten um ein Jahr zu verlängern. Zur Verbesserung des Kosten-Nutzen-Verhältnis wurde vorgeschlagen, neben der LVEF auch andere Risikoindikatoren zu verwenden. Die Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie schlug zu diesem Zweck Parameter vor, die den Funktionszustand des autonomen Nervensystems charakterisieren (33).

Eine relative neue Methode zur Bestimmung der Funktion des autonomen Nervensystems ist die Heart Rate Turbulence, ihre Parameter *Turbulence Onset* und *Turbulence Slope* sind Maße zur Quantifizierung der Baroreflexfunktion (35).

Die Heart Rate Turbulence quantifiziert die Reaktion der Herzfrequenz auf eine ventrikuläre Extrasystole bzw. auf die durch die Extrasystole verursachte Störung des arteriellen Blutdrucks. Der Mechanismus wird über den Baroreflex vermittelt, der auf den flüchtigen Druckabfall reagiert und dadurch die Heart Rate Turbulence auslöst (7, 23, 31, 39, 41).

Ein gesunder Patient mit normaler Heart Rate Turbulence reagiert auf eine Extrasystole für zwei bis drei Herzschläge mit einer Beschleunigung der Herzfrequenz. Anschließend kommt es zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz, die nach etwa 10 Schlägen ihr Maximum erreicht und nach rund 15 Schlägen auf das Ausgangsniveau zurückkehrt. Bei Postinfarktpatienten mit erhöhtem Risiko ist die Heart Rate Turbulence abgeschwächt oder aufgehoben (40).

An den Populationen von acht großen Postinfarktstudien wurde bisher die Heart Rate Turbulence getestet und hat sich dabei univariat und multivariat als stärkster Prädiktor erwiesen. Im einzelnen handelte es sich um das Multicenter Post- Infarction Program (MPIP) Trial (32, 35), das European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) (18, 35), das Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Trial (ATRAMI) (10), die Ankara Postinfarktstudie (34), das Multiple Risk Factor Analysis Trial (MRFAT)

(17), die CAST- Studie (13), die ISAR- Heart Rate Turbulence Studie (1) und die FINGER- Studie (24).

Autonome Funktionen unterliegen nicht selten einer zirkadianen Rhythmik. Die Kenntnis einer solchen Rhythmik ist wichtig bei der Erfassung eines Risikoindikators. Ist sie vorhanden, sind Messungen über 24 Stunden unerlässlich, da kürzere Messintervalle unter Umständen keine repräsentativen Ergebnisse liefern würden. Bei Patienten mit normaler autonomer Funktion wiesen Baroreflexsensitivität, mittlere Herzfrequenz oder Standardabweichung der Herzschlagintervalle über 24 Stunden (SDNN) - alles Maßzahlen der autonomen Funktion und bekannte Risikoindikatoren (3, 5, 9, 14, 20, 21, 22, 37) - eine zirkadiane Rhythmik auf (4, 8, 12, 16, 25, 26, 28).

Ob diese Befunde für die Heart Rate Turbulence Parameter übertragen werden kann, ist nicht bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob auch die Heart Rate Turbulence - Parameter einer zirkadianen Rhythmik unterliegen.

2. Methodik

2.1 Patienten

Die Untersuchung wurde anhand der Daten einer großen prospektiven Studie (Isar - Heart Rate Turbulence- Studie) zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten vorgenommen (1). In diese Studie wurden Patienten unter 75 Jahren mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, bei denen Sinusrhythmus bestand. Der Infarkt durfte nicht länger als 4 Wochen zurückliegen. Zwischen 1995 und 2000 wurden insgesamt 1455 Patienten in diese Studie eingeschlossen.

Für die folgenden Berechnungen wurden die Daten von 137 Patienten berücksichtigt, die im 24-Stunden-EKG mindestens 20 VES aufwiesen und die einen normalen Turbulence Slope von mehr als 2,5 ms pro RR-Intervall hatten.

Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten war 61 Jahre, 20% waren weiblich, 12% litten an Diabetes mellitus (Tabelle1). Die linksventrikuläre Auswurfraction betrug im Mittel 54%, der Median der VES (Anzahl pro 24 Stunden) war 263, die 25%-Perzentile lag bei 115, die 75%-Perzentile bei 652. Während der Nachbeobachtungszeit wurden 90% der Patienten mit β -Blockern behandelt, bei 94% der Patienten wurde eine akute Katheterintervention mittels PTCA oder Stent durchgeführt, jeweils 3% wurden einer Lysetherapie oder einer Bypassoperation zugeführt.

Im Vergleich mit den ausgeschlossenen Patienten hatten die eingeschlossenen Patienten erwartungsgemäß mehr spontane Arrhythmien im Langzeit - EKG, sie waren darüber hinaus auch durchschnittlich um zwei Jahre älter. In den übrigen klinischen Parametern wiesen beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

2.2 Holter–EKG

Zur Auswertung der 24-Stunden-EKG-Daten der eingeschlossenen Patienten wurden 2-Kanal-Analog-Recorder der Fa. Spacelabs oder 3-Kanal-Analog-Recorder der Fa. Reynolds (Sherpa) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm

Excel 2 Software-Version 5.33a der Firma Oxford Instruments Ltd, Cardiovascular Group, sowie mit dem Pathfinder 700 der Firma Reynolds. Die Aufzeichnungen wurden mit 128 Hz digitalisiert bei einer Amplitudenauflösung von 8 Bit (Oxford) bzw. 12 Bit (Pathfinder). Die Klassifizierung in Sinusschläge und Extrasystolen wurde visuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten. Angaben in Prozent, bei kontinuierlichen Variablen Median (Interquartile Range)

	Eingeschlossen (n=137)	Ausgeschlossen (n=1318)	p-Wert
Alter (Jahre)	61 (54-69)	59(51-66)	0,031
Frauen (%)	20	21	n.s.
Diabetes (%)	12	17	n.s.
LVEF (%)	54 (45-62)	56(46-64)	n.s.
VES (# pro 24h)	263 (115-652)	7 (2-37)	<0,001
nichtanhaltende VTs (%)	19	8	<0,001
PTCA/Stenting (%)	94	90	n.s.
Thrombolyse (%)	3	6	n.s.
Bypass-OP (%)	3	2	n.s.
Aspirin (%)	98	99	n.s.
Beta Blocker (%)	90	94	n.s.
ACE Hemmer (%)	87	90	n.s.
Statine (%)	83	84	n.s.
Diuretika (%)	34	38	n.s.

2.3 Messung der Heart Rate Turbulence

Die Heart Rate Turbulence ist eine physiologische, biphasische Reaktion des Sinusknotens auf eine ventrikuläre Extrasystole. Sie besteht aus einer kurzen initialen Beschleunigung und einer anschließenden Verlangsamung der Herzfrequenz. Dieses charakteristische

Der Turbulence Onset entspricht der prozentualen Änderung der Herzschlagintervalle unmittelbar nach der VES im Vergleich zur Herzfrequenz unmittelbar vor der VES. 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.

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

wobei RR_{-2} und RR_{-1} den beiden letzten Normalintervallen vor der Extrasystole und RR_1 und RR_2 den ersten beiden Normalintervallen nach der Extrasystole entsprechen. Der Turbulence Onset wird zunächst für jede einzelne VES ermittelt, anschließend wird der Mittelwert aller Einzelmessungen gebildet. Er wird in % angegeben. Positive Werte von Turbulence Onset, d.h. Werte $> 0\%$ bedeuten eine Verlangsamung, negative Werte $< 0\%$ bedeuten eine Beschleunigung des Sinusrhythmus. Ein normaler Turbulence Onset entspricht $< 0\%$.

Der Turbulence Slope quantifiziert die darauffolgende Verlängerung der Herzschlagintervalle und entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgerade über eine Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Normalintervallen im lokalen Tachogramm. Der Turbulence Slope wird am gemittelten Tachogramm berechnet und in ms pro RR-Intervall ausgedrückt. Ein normaler TS –Wert entspricht $> 2,5$ ms/ RRI.

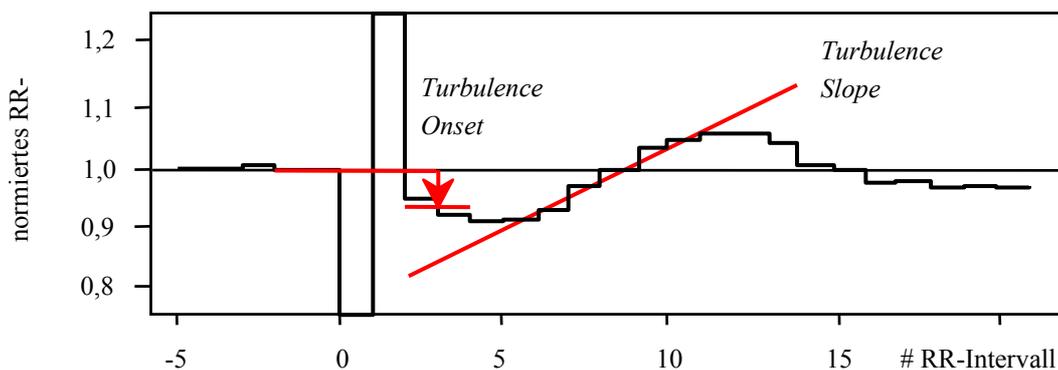


Abbildung 2: Darstellung und Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope im lokalen Tachogramm. Auf der x-Achse ist die Folge der RR-Intervalle aufgetragen, auf der y-Achse die auf die Herzfrequenz vor der Extrasystole normierten RR-Intervalle. Der Turbulence Onset ist die relative Änderung der ersten zwei normalen RR-Intervalle nach der ventrikulären Extrasystole (# 0) gegenüber den letzten zwei RR-Intervallen vor der ventrikulären Extrasystole. Der Turbulence Slope ist die Steigung der steilsten Regressionsgerade über fünf RR-Intervalle nach der ventrikulären Extrasystole.

Für die vorliegende Arbeit wurde der TS nicht in absoluten Werten berechnet, sondern relativ zur RR - Intervalllänge vor der Extrasystole bestimmt. Durch diese Normierung sollte der Einfluss der Herzfrequenz, die einer zirkadianen Rhythmik unterliegt, eliminiert werden (Abbildung 2).

2.4 Filter

Der Algorithmus zur Heart Rate Turbulence- Quantifizierung liefert nur dann brauchbare Ergebnisse, wenn es sich bei dem Triggerereignis tatsächlich um eine ventrikulären Extrasystole und nicht um Artefakte, T-Wellen o.ä. handelt. Außerdem muss gewährleistet sein, dass der Sinusrhythmus unmittelbar vor und nach der Extrasystole frei von Arrhythmien, Artefakten und Fehlklassifikationen ist. So wurden RR-Intervalle die < 300 ms und >2000 ms waren, einen Unterschied von >200 ms zum vorangehenden Sinusintervall aufwiesen und deren Unterschied zum Referenzintervall (Mittelwert der letzten 5 Sinusintervalle) $>20\%$ betrug von der Heart Rate Turbulence - Berechnung ausgeschlossen.

Außerdem beschränkten wir die Heart Rate Turbulence - Berechnungen auf ventrikuläre Extrasystolen mit einer Vorzeitigkeit von mindestens 20 % und einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 20 % länger als das Referenzintervall ist.

2.5 Messung der Herzfrequenzvariabilität

Als Maß für die Herzfrequenzvariabilität wurde in dieser Arbeit die Standardabweichung aller Sinusintervalle über 24 Stunden (*standard deviation of normal-to-normal intervals*, SDNN) verwendet (Abbildung 3). Dieser Parameter der Zeitdomäne ist ein globales Maß für die Herzfrequenzvariabilität, in das exogene und endogene Einflüsse auf das autonome Nervensystem eingehen.

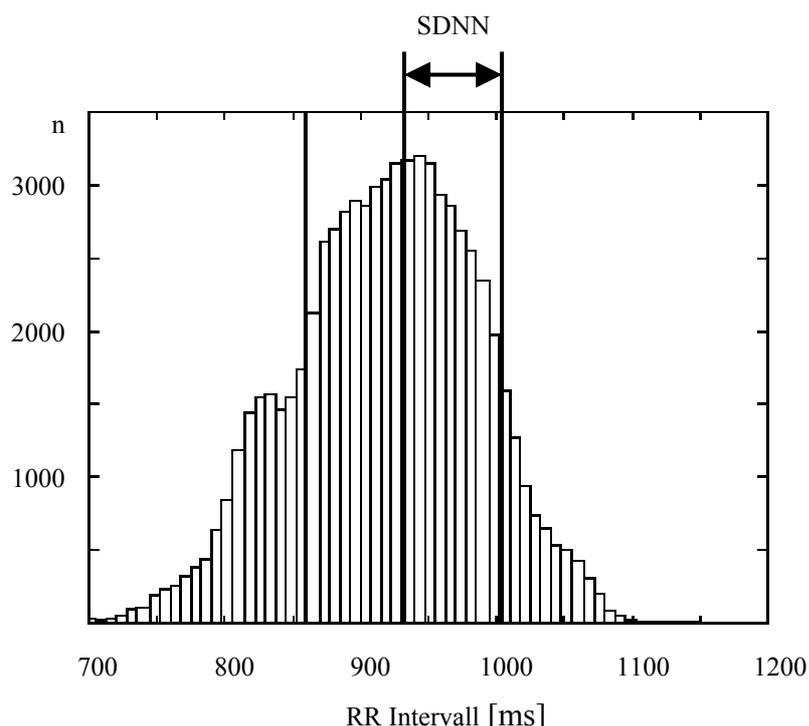


Abbildung 3: Histogramm aller Sinusintervalle aus einem 24-Stunden-EKG; die SDNN entspricht der Standardabweichung dieser Intervalle.

2.6 Messung der zirkadianen Rhythmik

Die Heart Rate Turbulence - Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope, die SDNN und die mittlere Herzfrequenz wurden zunächst jeweils für verschiedene Zeitintervalle bestimmt (1-Stundenintervalle, 2-Stundenintervalle, 3-Stundenintervalle, 4-Stundenintervalle, 6-Stundenintervalle und 12-Stundenintervalle). Für die nachfolgenden Berechnungen wurden letztendlich die 4-Stundenintervalle gewählt. Die Einteilung in zu lange Intervalle (6-12-Stundenintervalle) birgt die Gefahr eines Informationsverlustes, da die tageszeitliche Schwankung nicht deutlich sichtbar wird. Bei der Einteilung in kürzere Intervalle kann nicht gewährleistet werden, dass in jedem Intervall genügend ventrikuläre Extrasystolen in die Berechnung eingehen, so dass das Ergebnis eines Intervalls mit sehr wenig ventrikulären Extrasystolen nicht repräsentativ sein könnte.

Die gewählten 4-Stundenintervalle waren tageszeitlich definiert (8-12 Uhr, 12-16 Uhr, 16-20 Uhr, 20-0 Uhr, 0-4 Uhr und 4-8 Uhr) und die Uhrzeit jedes Intervalls wurde dokumentiert. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen in jedem Intervall ventrikuläre

Extrasystolen auf, so dass Turbulence Onset und Turbulence Slope in jedem der sechs Intervalle für alle Patienten berechnet und ein Median ermittelt werden konnte.

Eine zirkadiane Rhythmik wurde angenommen, wenn sich die Intervalle im Gruppenvergleich untereinander signifikant unterschieden.

2.7 Statistik

Unterschiede der Intervalle untereinander wurden mittels Friedman - Test auf Signifikanz geprüft. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Statview und SPSS.

3. Ergebnisse

3.1 Turbulence Onset und Turbulence Slope in 4- Stundenintervallen

Für die eingeschlossenen Patienten (n=137) wurden durchschnittlich 263 ventrikuläre Extrasystolen im gesamten Aufzeichnungsintervall dokumentiert, die sich auf die einzelnen 4-Stundenintervalle verteilten. Für jedes 4-Stunden-Intervall wurden zunächst Turbulence Onset und Turbulence Slope für jeden Patienten getrennt berechnet.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Werte des relativen Turbulence Onset aller Patienten in den einzelnen 4-Stundenintervallen. Keines der Intervalle weist zu einem anderen Intervall einen signifikanten Unterschied auf. Eine zirkadiane Rhythmik lag also nicht vor.

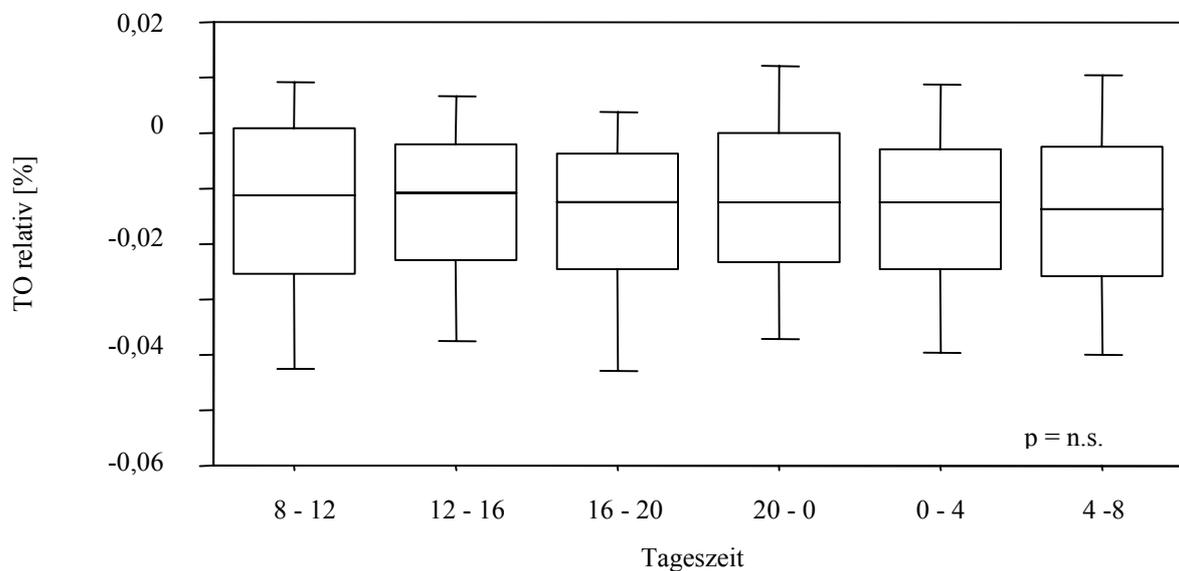


Abbildung 4: Verteilung des Turbulence Onset in 4-Stundenintervallen.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Werte des Turbulence Slope aller Patienten in den 4-Stundenintervallen. Auch hier wiesen die einzelnen Intervalle untereinander keinen signifikanten Unterschied auf, so dass auch für den Turbulence Slope keine zirkadiane Rhythmik nachgewiesen werden konnte.

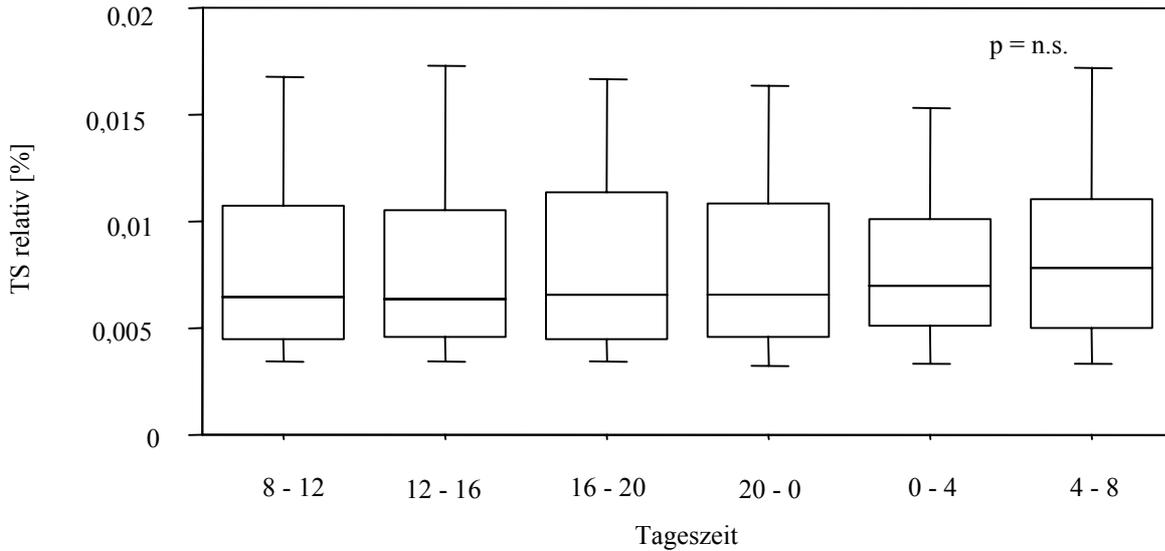


Abbildung 5: Verteilung des Turbulence Slope in 4-Stundenintervallen.

3.2 SDNN und mittlere Herzfrequenz in 4-Stundenintervallen

Die Abbildung 6 zeigt die Verteilung der SDNN - Werte im jeweiligen 4-Stundenintervall. Die SDNN folgt einer zirkadianen Rhythmik, da alle 4-Stunden-Intervalle untereinander signifikante Unterschiede aufwiesen, mit Ausnahme der Intervalle 16-20 Uhr zu 20-0 Uhr und Intervall 20-0 Uhr zu 0-4 Intervall, wobei in den frühen Morgenstunden die höchste Variabilität der Herzfrequenz beobachtet wurde.

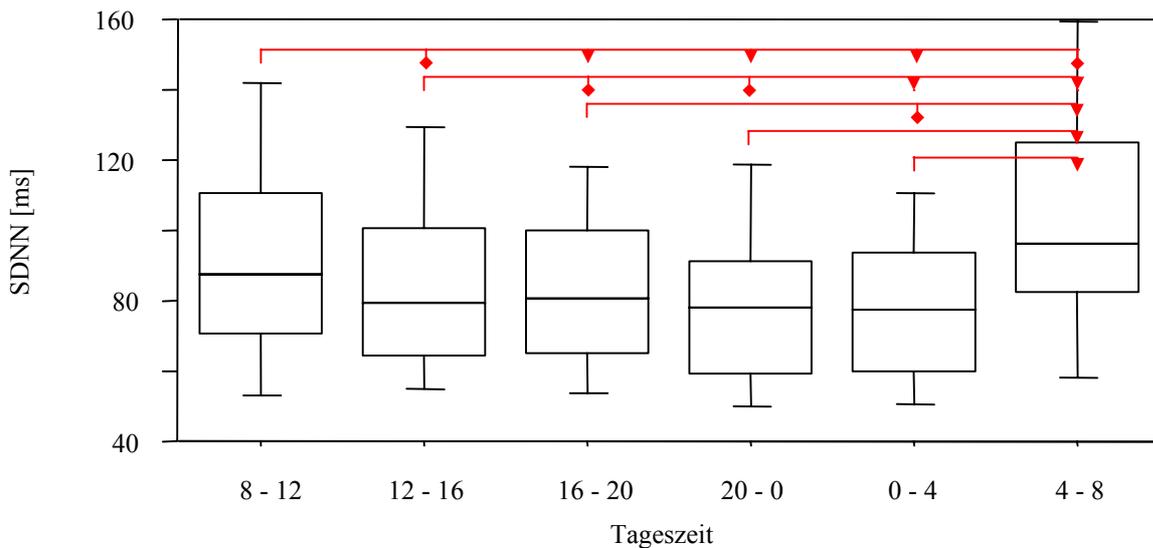


Abbildung 6: Verteilung von SDNN in 4-Stundenintervallen. ◆ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,05$, ▼ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,01$.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der mittleren Herzfrequenz in den einzelnen Intervallen. Es fand sich eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit signifikant langsameren Frequenzen während der Nacht.

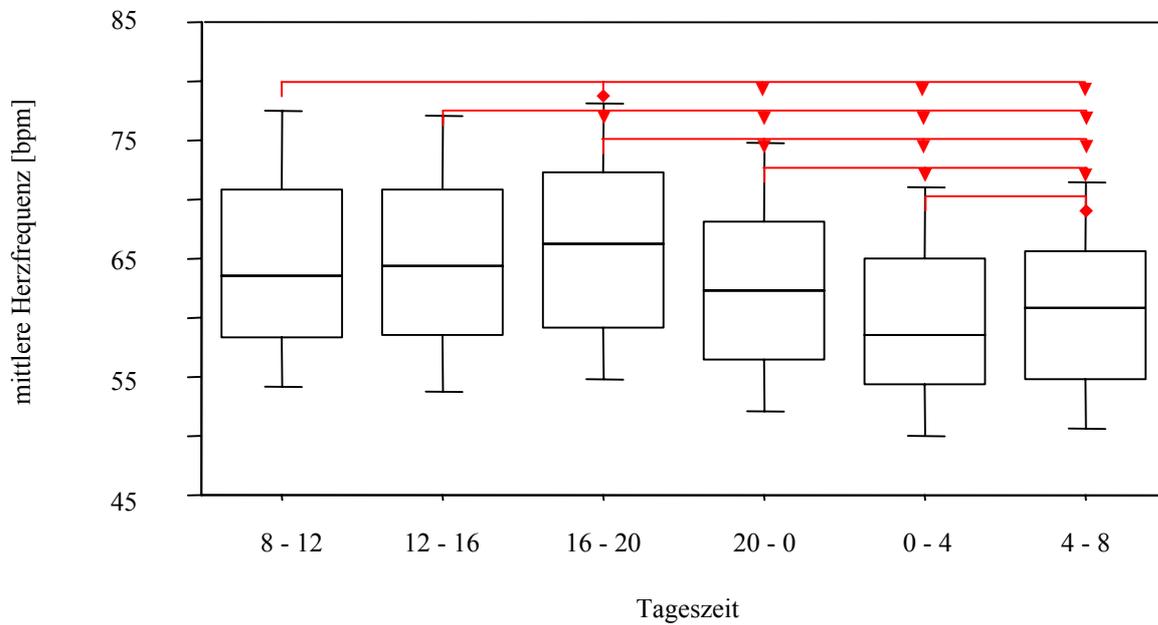


Abbildung 7: Verteilung der mittleren Herzfrequenz in 4-Stundenintervallen. ◆ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,05$, ▼ kennzeichnet Signifikanzen von $p < 0,01$.

4. Diskussion

Die Heart Rate Turbulence nach ventrikulären Extrasystolen ist ein Risikoprädiktor für die Langzeitprognose von Postinfarktpatienten. Der zugrundeliegende physiologische Mechanismus wird mutmaßlich durch den Baroreflex vermittelt (7, 23, 31, 39, 41). Die ventrikuläre Extrasystole verursacht eine passagere Störung des arteriellen Blutdrucks (niedrige Amplitude des vorzeitigen Schlages, Abnahme des diastolischen Druckes am Ende der postextrasystolischen Pause, sukzessive Blutdrucknormalisierung während der folgenden Herzaktionen). Bei intaktem autonomem Regelkreis wird diese Störung sofort registriert und instantan in Form der Heart Rate Turbulence beantwortet. Bei einer Störung innerhalb dieses Regelkreises ist diese Reaktion abgeschwächt oder fehlt gänzlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es eine zirkadiane Rhythmik der Heart Rate Turbulence nachzuweisen.

Unsere Ergebnisse lassen keine zirkadiane Rhythmik der Heart Rate Turbulence erkennen, da sich sowohl die einzelnen 4-Stundenintervalle des Turbulence Onset, als auch des Turbulence Slope untereinander nicht signifikant unterscheiden.

Im Gegensatz dazu bestand eine deutliche zirkadiane Rhythmik bei anderen Parametern der autonomen Funktion; die Standardabweichung der (SDNN) zeigte deutlich eine zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Noch deutlicher war die zirkadiane Rhythmik der durchschnittlichen Herzfrequenz ausgeprägt.

Unsere Ergebnisse stehen in gewissem Gegensatz zu der kürzlich von Cygankiewicz et al. (6) erschienenen Untersuchung zur zirkadianen Rhythmik der Heart Rate Turbulence. Die Autoren fanden bei 46 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung nachmittags signifikant niedrigere Turbulence Slope -Werte als nachts. In die Untersuchung gingen nur Patienten mit mindestens 100 ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden mit ein. Der wesentliche Unterschied lag jedoch in der Berechnung der Heart Rate Turbulence. Cygankiewicz et al. verzichteten im Gegensatz zu uns auf eine Frequenzkorrektur. Da bekannt ist, dass die Heart Rate Turbulence Reaktion bei Zunahme der Herzfrequenz signifikant abgeschwächt ist (2), kann u.U. auf eine Frequenzkorrektur nicht verzichtet werden.

Die autonome Herz-Kreislaufsteuerung zeigt physiologischerweise eine Tag-Nacht-Rhythmik mit Überwiegen des sympathischen Einflusses während des Tages und des parasympathischen Einflusses während der Nacht. Parameter wie die mittlere Herzfrequenz und die SDNN zeigen diese zirkadiane Rhythmik (4, 8, 12, 16, 26, 28, 42). Wir gehen davon aus, dass die von Cygankiewicz et al. beobachtete zirkadiane Rhythmik der Heart Rate Turbulence Parameter lediglich die zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz widerspiegelt.

Auch für die Baroreflexsensitivität, ebenfalls ein Risikoparameter für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko von Postinfarktpatienten (9, 21, 22, 27), existiert eine Untersuchung von Hossmann et al. 1980 (15), welche die diurnale Schwankungen aufzeigen sollte. Bei der BRS wird die Reaktion der Herzfrequenz auf eine pharmakologische Erhöhung des systolischen Blutdrucks mittels Phenylephrin gemessen.

Ursächlich für die fehlende zirkadiane Rhythmik der Heart Rate Turbulence könnte sein, dass die Heart Rate Turbulence eine Reaktion auf einen intrinsischen Trigger ist (Blutdruckabfall infolge einer ventrikulären Extrasystole). Die Heart Rate Turbulence wird durch einen spezifischen Reflexbogen vermittelt, der durch zirkadiane Vorgänge nur gering beeinflusst und somit mehr oder wenig uniform abläuft, während die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität nicht nur das autonome Regulationsniveau sondern auch Vorgänge wie körperliche Aktivität und hormonelle Aktivität widerspiegeln.

Eine andere Ursache für die fehlende Tag-Nacht-Rhythmik der Heart Rate Turbulence könnte außerdem an der nicht gleichmäßig über den Tag verteilten Anzahl von ventrikulären Extrasystolen liegen. Bei den meisten Postinfarktpatienten treten ventrikuläre Extrasystolen zu bestimmten Tageszeiten (11) auf und so kann es sein, dass nicht jeder Patient eine ausreichende Anzahl von ventrikulären Extrasystolen in allen Zeitintervallen aufweist. Es ist jedoch eine Anzahl von >5 ventrikulären Extrasystolen nötig um stabile Heart Rate Turbulence- Werte zu erhalten. Für die vorliegende Arbeit wurden daher nur Patienten mit mindestens 20 ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden ausgewählt.

Auch physiologische Gründe könnten eine Rolle spielen, so nimmt die Funktion des autonomen Nervensystems bei verschiedenen Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) ab (19). 12% der eingeschlossenen Patienten hatten einen bekannten Diabetes mellitus.

Auch das Alter der Patientin könnte eine Rolle spielen. Bekanntermaßen nimmt die Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems mit zunehmendem Alter ab (38).

Unser Patientenkollektiv war im Durchschnitt 61 Jahre alt, so dass auch hier von einer, allein durch das hohe Alter der Patienten bedingten Abschwächung der autonomen Funktion des Nervensystems ausgegangen werden muss. Um diesen Einfluss zu minimieren wurden nur Daten von Patienten mit einer normalen Heart Rate Turbulence untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben gezeigt, dass die Heart Rate Turbulence in dem untersuchten Patientenkollektiv keiner zirkadianen Rhythmik folgt. Wir folgern aus dieser Beobachtung, dass zur Bestimmung der Heart Rate Turbulence Aufzeichnungsintervalle von weniger als 24 Stunden akzeptabel sind, sofern eine ausreichende Zahl an ventrikulären Extrasystolen vorliegt.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die Heart Rate Turbulence, ein starker Risikoprädiktor bei Postinfarktpatienten eine zirkadiane Rhythmik aufweist. Die Kenntnis einer solchen Rhythmik ist wichtig bei der Erfassung eines Risikoindikators. Ist sie vorhanden, sind Messungen über 24 Stunden unerlässlich, da kürzere Messintervalle unter Umständen keine repräsentativen Ergebnisse liefern würden. Für andere Risikoprädiktoren wie Herzfrequenzvariabilität oder mittlere Herzfrequenz und auch für die Baroreflexsensitivität konnte eine zirkadiane Rhythmik nachgewiesen werden.

Untersucht wurde das Postinfarkt-Patientenkollektiv der ISAR- Heart Rate Turbulence Studie. Aus diesem Kollektiv erfüllten 137 Patienten bestimmte Kriterien um in die Untersuchung einzugehen.

Die Heart Rate Turbulence - Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope, die SDNN und die mittlere Herzfrequenz wurden hierfür in 4-Stundenintervalle eingeteilt und die Intervalle untereinander auf signifikante Unterschiede geprüft.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Heart Rate Turbulence- Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope keiner zirkadianen Rhythmik folgen, im Gegensatz zur SDNN und zur mittleren Herzfrequenz, für die eine zirkadiane Rhythmik belegt werden konnte.

Den Ergebnissen zufolge sind zur Bestimmung der Heart Rate Turbulence Aufzeichnungsintervalle von weniger als 24 Stunden akzeptabel, sofern eine ausreichende Zahl an ventrikulären Extrasystolen vorliegt.

6. Literaturverzeichnis

1. Barthel, P. , Schneider, R., Bauer, A.,Ulm, A., Schmitt, C., Schömig, A., Schmidt,G.
Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence.
Circulation 108(10) (2003)1221-1226
2. Bauer, A., Barthel, P., Schneider R., Malik, M., Schmidt, G.
Einfluss von Kopplungsintervall und Herzfrequenz auf die Heart Rate Turbulence.
Z Kardiol 91:I/280 P (2002) 1156 (Abstr.)
3. Bigger, J.T, Kleiger, R.E., Fleiss, J.L., Rolnitzky, J.L., Steinman, R.C., Miller, J.P.,
and the Multicenter Post-Infarction Research Group.
Components of Heart Rate Variability Measured During Healing of Acute
Myocardial Infarction.
Am J Cardiol. 61 (1988) 208-215
4. Burger, A.J., Charlamb, M., Sherman, H.B.
Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and
diabetes mellitus.
Int J Cardiol. 71 (1999) 41-48
5. Cripps, T.R., Malik, M., Farrell, T.G., Camm, A.J.
Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction:
clinical evaluation of a new analysis method.
Br Heart J. 65 (1991)14-19
6. Cygankiewicz, I., Wranicz, J.K., Bolinska, H., Zaslonka J., Zareba.,W.
Circadian Changes in Heart Rate Turbulence Parameters.
J Electrocardiol. 37 (2004) 297-303
7. 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.
Am J Cardiol. 87 (2001) 737-42
8. Fallen, E.L., Kamath, M.V.
Circadian Rhythms of Heart rate Variability.

- In: M.Malik, A.J. Camm (eds.): Heart Rate Variability. Armonk, NY. Futura Publishing Company, 1995. Chapter 23: 293-309
9. Farrel, T.G., Odemuyiwa, O., Bashir, Y., Cripps, T.R., Malik, M., Ward, D.E., Camm, A.J.
Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after myocardial infarction.
Br Heart J. 67 (1992) 120-137
 10. Ghuran, A., Reid, F., La Rovere, M.T., Schmidt, G., Bigger, J.T., Camm, A.J., Schwartz, P.J., 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. 89 (2002), 184-190
 11. Goldstein, S., Zoble, R.G., Akiyama, T., Cohen, J.D., Lancaster, S., Liebson, R.E., Goldberg, A.D., Peters, R.W., Gillis, A.M.
Relation of circadian ventricular ectopic activity to cardiac mortality.
Am J Cardiol. 78 (1996) 881-5
 12. Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Kamiya, T., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., Takata, K.
Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control.
Am J Physiol. 258 (1990): H642-H646
 13. Hallstrom, A.P., Stein, P.K., Schneider, R., Hodges, M., Schmidt, G., Ulm, K.
Characteristics of heart beat intervals and prediction of death.
Int J Cardiol. 100 (2005) 37-45
 14. Hennersdorf, M., Perings, C., Kristovic, M., Dees, H., Hillebrand, S., Holz, B., Vester, E.G., Strauer, B.E.
Chemoreflex- und Baroreflexsensitivität bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod.
Z Kardiologie. 86 (1997) 196-203
 15. Hossmann, V., Fitzgerald, G.A., Dollery, C.T.
Circadian rhythm of baroreflex reactivity and adrenergic vascular response.
Cardiovasc Res. 14 (1980) 125-9

16. Huikuri, H.V., Kessler, K.M., Terracall, E., Castellanos, A., Linnaluoto, M.K., Myerburg, R.J.
Reproducibility and Circadian Rhythm of Heart Rate Variability in Healthy Subjects.
Am J Cardiol. 65 (1990) 390-391
17. Jokinen, V., Tapanainen, J.M., Seppänen, T., Huikuri, H.V.
Temporal Changes and Prognostic Significance of Measures of Heart Rate Dynamics After acute Myocardial Infarction in the Beta-Blocking Era.
Am J Cardiol. 92 (2003) 907-912
18. Julian, D.G., Camm, A.J., Frangin, G, Janse, M.J., Munoz, A., Schwartz, P.J., Simon, P.
Randomized trial of effect of Amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT.
Lancet, 349: 667-674, 1997
19. Julius, S., Valentini, M.
Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes.
Blood. Press. Suppl. 3 (1998) 5-13
20. Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, J.T., Moss, A.J.
Decreased Heart Rate Variability and its Association with Increased Mortality after Acute Myocardial Infarction.
Am J Cardiol. 59 (1987) 256-262
21. 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.
Lancet 351 (1998) 478-84
22. 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 78 (1988) 816-824

23. Lin, L.Y., Lai, L.P., Lin, J.L., Du, C.C., Shau, W.Y., Chan, H.L., Tseng, Y.Z., Huang, S.K.
Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential Autonomic blockade analysis.
J Cardiovasc Electrophysiol 12 (2002) 47-31
24. Mäkikallio, T.H, Barthel, P., Schneider R., Bauer, A., Tapanainen, J.M., Tulppo, M.P., Schmidt, G., Huikuri, H.V.
Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era.
Eur Heart J 26 (8) (2005) 762-769
25. Malik, M., Farrel, T., Camm, A.J.
Circadian Rhythm of Heart rate Variability After Acute Myocardial Infarction and Its Influence on The Prognostic Value of Heart rate Variability.
Am J Cardiol. 66 (1990) 1049-1054
26. Malpas, S.C., Purdie, G.L.
Circadian variation of Heart rate Variability.
Cardiovasc Res. 24 (1990) 210-213
27. McAreavey, D., Neilson, J.M.M., Ewing, D.J., Russell, D.C.
Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction.
Br Heart J. 62 (1989) 165-170
28. Molgaard, H., Sorensen, K.E., Bjerregaard, P.
Circadian Variation and Influence of Risk Factors on Heart Rate Variability in Healthy Subjects.
Am J Cardiol. 68 (1991) 777-784
29. Moss, A.J., Hall, W.J., Cannom, D.S., Daubert, J.P., Higgins, S.L., Klein, H., Levine, J.H., Saksena, S., Waldo, A.L., Wilber, D., Brown, M.W., Heo, M.
Improved survival with an implanted Defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter autonomic defibrillator implantation trial investigators.
N Engl J Med. 335 (1996) 1933- 1940

30. Moss, A.J., Zareba W., Hall, W.J.
 Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators.
 N Engl J Med. 346 (2002) 877-883
31. Mrowka, R., Persson, P., Theres, H., Patzak, A.
 Blunted arterial baroreflexes causes “pathological” heart rate turbulence.
 Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 279 (2000) 1171-1175
32. Multicenter Post Infarction Research Group.
 Risk stratification and survival after myocardial infarction.
 N Engl J Med. 309 (1983) 331-336
33. Priori, S.G., Aliot, E., Blomstrom-Lundqvist, C., Bossaert, L., Breithardt, G., Brugada, P., Camm, A.J., Cappato, R., Cobbe, S.M., Di Mario, C., Maron, B.J., McKenna, W.J., Pedersen, A.K., Ravens, U., Schwartz, P.J., Trusz-Gluza, M., Vardas, P., Wellens, H.J.J., Zipes, D.P.
 Tasc Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology.
 Eur Heart J 22 (2001) 1374-1450
34. Sade, E., Aytemir, K., Oto, A., Nazli, N., Özmen, F., Özkutlu, H., Tokgözoğlu, L., Aksöyek, S., Övuünc, K., Kabakci, G., Özer, N., Kes, S.
 Assesment of Heart Rate Turbulence in the Acute Phase of Myocardial Infarction for the Long-Term Prognosis.
 Pace 26 (2003) 544-550
35. Schmidt, G., Malik, M., Barthel, P., Schneider, R., Ulm, K., Rolnitzky, L., Camm, A.J., Bigger, J.T., Schömig, A.
 Heart rate Turbulence after ventricular premature beats as an predictor of mortality after acute myocardial infarction.
 Lancet 353 (1999) 1390-1396
36. Solomon, S.D., Zelenkofske, S., McMurray, J.J., Finn, P.V., Velazquez, E., Ertl, G., Harsanyi, A., Rouleau, J.L., Maggioni, A., Kober, L., White, H., Van de Werf, F., Pieper, K., Califf, R.M., Pfeffer, M.A.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction

- Trial (VALIANT) Investigators.
N Engl J Med. 352 (2005) 2581-2588
37. Schwartz, P.J., Stone, H.L.
The Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Coronary Death.
Ann N Y Acad Sci. 382 (1982) 162-80
38. Stein, P.K, Kleiger, R.E. , Rottman, J.N.
Differing effects of age on heart rate variability in men and women.
Am J Cardiol. 80 (1997) 302-305
39. 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. 89 (2002) 110-1
40. Watanabe, M.A.
Heart rate Turbulence.
Indian pacing and Electrophysiology Journal 3 (2003) 10-22
41. Wichterle, D., Melenovsky, V., Malik, M.
Mechanisms involved in Heart Rate Turbulence.
Card Electrophysiol Rev. 6 (2002) 262-266
42. Yamasaki, Y., Kodama, M., Matsuhisa, M., Kishimoto, M., Ozaki, H., Tani, A.,
Ueda, N.,Ishida, Y., Kamada, T.
Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference.
Am J Physiol. 271 (1996) H303-H310
43. Zipes , D.P., Wellens, H.J.J.
Sudden cardiac death.
Circulation 98 (1998) 2334-2351

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die freundliche Überlassung des Themas.

Bei Frau Dr. med. Petra Barthel bedanke ich mich recht herzlich für die jahrelange Betreuung und Geduld, die Sie mir gegenüber aufgebracht hat. Durch ihre strukturierten und motivierenden Anregungen hat sie das Fertigstellen dieser Arbeit deutlich vorangetrieben. Ich danke ihr für das Korrekturlesen und die vielen richtungsweisenden Anstöße.

Außerdem danke ich Herrn Dipl. Ing. Raphael Schneider für die Erstellung der notwendigen Programme. Er war unentbehrlich für die Erstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich stets bei allem unterstützt hat.