

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

**Korrelation zwischen der Heart Rate Turbulence und dem myokardialen  
„Mismatch“ bei Patienten nach Herzinfarkt**

**Muharrem Akyol**

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 26.09.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch  
die Fakultät für Medizin am 15.11.2006 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
2. Patienten .....	3
3. Methoden: .....	5
3.1. Heart Rate Turbulence .....	5
3.1.1. Turbulence Onset .....	5
3.1.2. Turbulence Slope .....	5
3.1.3. Filterung .....	6
3.2. I <sup>123</sup> -MIBG-Szintigraphie .....	7
3.3. Thallium <sup>201</sup> -Szintigraphie .....	9
3.4. Definition von Defektgröße und Mismatch .....	9
3.5. Statistische Auswertung .....	10
4. Ergebnisse .....	11
4.1. Korrelation zwischen HRT und Infarktgröße .....	11
4.1.1. HRT und nervale Narbe .....	11
4.1.2. HRT und myokardiale Narbe .....	13
4.2. Korrelation zwischen HRT und Mismatch .....	15
4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	16
5. Diskussion .....	19
6. Zusammenfassung .....	23
7. Literaturverzeichnis .....	24
8. Tabellenverzeichnis .....	28
9. Abbildungsverzeichnis .....	29

meinen Eltern,  
meiner lieben Frau,  
meiner Dilara

## 1. Einleitung

Pro Jahr sterben viele Menschen am plötzlichen Herztod, der seiner Definition gemäß die Menschen plötzlich, unerwartet und aus scheinbar stabilen Verhältnissen aus dem Leben reißt. Pathophysiologisches Korrelat des plötzlichen Herztodes sind Herzrhythmusstörungen meist in Form von ventrikulären Tachykardien, die in Kammerflimmern degenerieren.

Zur Erkennung von Patienten die ein hohes Risiko tragen, am plötzlichen Herztod zu versterben, sind verschiedene Risikoprädiktoren bekannt. Der aussagekräftigste Risikoprädiktor ist eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF). Weitere Prädiktoren sind eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, herabgesetzte Baroreflexsensitivität (BRS), Spätpotentiale im Signalmittelungs- EKG, Häufigkeit und Komplexität ventrikulärer Extrasystolen und als invasive Methode die programmierte Ventrikelstimulation. Leider ist der prädiktive Wert dieser Faktoren bisher nicht befriedigend.

Eine neue Methode zur Quantifizierung der autonomen Funktion, die Heart Rate Turbulence (HRT), wurde 1999 durch die Arbeitsgruppe Schmidt et. al. in München entwickelt [41]. Die HRT charakterisiert eine physiologische biphasische Antwort des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole. Diese besteht aus einer initialen Beschleunigung und anschließenden Verlangsamung der Herzfrequenz. Sie wird mit zwei Parametern quantifiziert, dem Turbulence Onset (TO) und dem Turbulence Slope (TS). Bei Hochrisikopatienten ist die HRT abgeschwächt oder nicht vorhanden. Der prädiktive Aussagewert der Heart Rate Turbulence wurde an den Populationen mehrerer großer Postinfarktstudien geprüft, dem Multicenter Post- Infarction Programm (MPIP) [55], dem European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) [24] und prospektiv an einer großen Postinfarktstudie der Katheterinterventionsära [7]. In allen Kollektiven erwies sich die Heart Rate Turbulence als stärkster EKG-basierter Risikoprädiktor mit additiver Information zur LVEF. [41]

Der physiologische Mechanismus, der der HRT zugrunde liegt, ist wahrscheinlich ein autonomer Baroreflex [52,53]. Die ventrikuläre Extrasystole verursacht einen kurzen Abfall des arteriellen Blutdrucks, der bei intaktem autonomen Regelkreis registriert und in Form der HRT beantwortet wird. Bei einer Störung innerhalb dieses Regelkreises ist diese Reaktion abgeschwächt oder fehlt gänzlich, wobei die Störungen in verschiedenen Abschnitten des gesamten Regelkreises liegen können, im afferenten Teil, der Schaltstelle, zentral, im efferenten Teil oder im Erfolgsorgan Herz.

Beim Infarkt wird neben Herzmuskelgewebe auch Nervengewebe geschädigt. Durch nuklearmedizinische Untersuchungen kann das Ausmaß der myokardialen und nervalen Schädigung dargestellt und quantifiziert werden. Der Tracer Thallium<sup>201</sup> (Tl<sup>201</sup>) reichert sich nur im funktionsfähigen Muskelgewebe an, so dass sich der geschädigte Herzmuskel als Speicherdefekt (Anreicherungsdefizit) darstellt. [4, 9, 18] Das Ausmaß der Schädigung der sympathischen Innervation kann durch Iod<sup>123</sup>-Metaiodobenzylguanidin (I<sup>123</sup>-MIBG), ein Analogon des Katecholamins Noradrenalin, das spezifisch von den präsynaptischen sympathischen Nervenenden aufgenommen wird, festgestellt werden. Ein Anreicherungsdefizit weist auf eine Störung der lokalen sympathischen Innervation hin [45]. Die Differenz zwischen dem Ausmaß der beiden Schädigungen bezeichnet man als Mismatch und ist ein Maß für die Größe des efferent- sympathisch denervierten aber funktionsfähigen Myokards. Es zeigte sich, dass die Innervationsdefekte in der Regel größer sind als die Muskelgewebsdefekte, da die Ischämietoleranz von Nervenzellen geringer ist. [43]. In tierexperimentellen Untersuchungen fand man, dass die Größe des Mismatch mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien bei programmierter Stimulation korreliert ist, ein großes Mismatch begünstigte Arrhythmien, Tachykardien und den plötzlichen Herztod [23]. In klinischen Studien konnte dieser Zusammenhang nicht eindeutig belegt werden [36, 55].

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die HRT, als Marker der autonomen Funktion, mit dem Ausmaß der „sympathischen nervalen Narbe“, der Größe der myokardialen Narbe oder dem Mismatch zwischen beiden korreliert.

## 2. Patienten

Für diese Arbeit wurden 67 Patienten aus einer prospektiven Studie zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt [7] untersucht. In diese Studie wurden von Januar 1995 bis Dezember 2000 konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die einen akuten Myokardinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen erlitten hatten. Alle 67 Patienten nahmen an einer Untersuchung zur Bestimmung der Größe des myokardialen und sympathischen Defektes und des Mismatches teil. Hierzu wurde in der zweiten Woche nach akutem Myokardinfarkt ein Thallium- und ein MIBG Szintigramm durchgeführt. Im Rahmen der Risikostratifizierung wurde, zur Berechnung der HRT, ebenfalls in der zweiten Woche nach Infarkt ein 24-Stunden Langzeit- EKG durchgeführt. Bei fünf der 67 Patienten zeigte sich Vorhofflimmern, so dass sie von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen wurden. Bei 23 der 62 Patienten konnte die HRT nicht berechnet werden, weil sie entweder keine ventrikulären Extrasystolen hatten oder die Kriterien zur HRT- Berechnung nicht erfüllt waren. Tabelle 1 zeigt die klinischen Charakteristika der verbleibenden 39 Patienten.

**Tabelle 1: Klinische Daten des Patientenkollektivs (n=39)**

Frauen	11	28%
Männer	28	72%
Alter (Jahre $\pm$ SD)	57,6 $\pm$ 11,5	
PTCA/Stenting	38	97%
CKmax (U/l)	1074 $\pm$ 1188	
VES/h $\pm$ SD	6,4 $\pm$ 15,2	
<b>Infarktbereich</b>		
Vorderwand	15	38%
Hinterwand	16	41%
Posterolateralwand	8	21%
<b>Koronare Herzkrankheit</b>		
1-Gefäßerkrankung	19	49%
2-Gefäßerkrankung	9	23%
3-Gefäßerkrankung	11	28%
Z.n. Myokardinfarkt	9	23%
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (% $\pm$ SD)	56 $\pm$ 15	
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>		
Nikotinabusus	17	44%
Arterielle Hypertonie	30	77%
Hypercholesterinämie	28	72%
positive Familienanamnese	12	31%
Diabetes mellitus	5	13%
<b>Medikation</b>		
$\beta$ -Blocker	37	95%
ACE-Hemmer	33	85%
Diuretika	10	26%
Statine	27	69%
ASS	39	100%

### 3. Methoden

#### 3.1. Heart Rate Turbulence

Das Langzeit- EKG wurde im Mittel am 12. Postinfarkttag ( $\pm 6$  Tage) aufgezeichnet. Es wurden 2-Kanal-Analog-Recorder der Fa. Spacelabs oder 3-Kanal-Analog-Recorder der Fa. Reynolds (Sherpa) verwendet. Die Aufzeichnungen wurden mit 128 Hz digitalisiert bei einer Amplitudenauflösung von 8 Bit (Oxford) bzw. 12 Bit (Pathfinder). Die Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm Excel 2 Software-Version 5.33a der Firma Oxford Instruments Ltd, Cardiovascular Group, sowie mit dem Pathfinder 700. Die automatische Auswertung wurde visuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

##### 3.1.1. Turbulence Onset (TO)

Der Turbulence Onset quantifiziert die initiale Beschleunigung der HRT nach der ventrikulären Extrasystole. Er wird als prozentuale Änderung der beiden ersten Sinusintervalle nach der Extrasystole im Verhältnis zu den letzten beiden Sinusintervallen vor der Extrasystole berechnet. Die Berechnungsformel sieht folgendermaßen aus:

$$\text{TO} = \frac{(\text{RR}_1 + \text{RR}_2) - (\text{RR}_{-1} + \text{RR}_{-2})}{(\text{RR}_{-1} + \text{RR}_{-2})} \times 100$$

wobei  $\text{RR}_1$  und  $\text{RR}_2$  die RR-Intervalle nach der kompensatorischen Pause der Extrasystole und  $\text{RR}_{-1}$  und  $\text{RR}_{-2}$  die RR-Intervalle vor der Extrasystole sind.

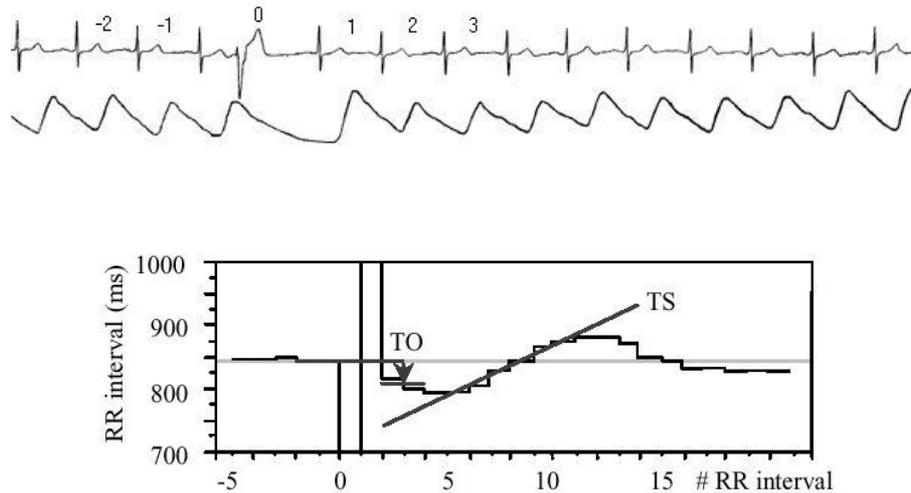
Turbulence Onset wird zunächst für jede einzelne VES ermittelt, anschließend wird der Mittelwert aller Einzelmessungen gebildet. Positive Werte von Turbulence Onset bedeuten eine Verlangsamung, negative Werte bedeuten eine Beschleunigung des Sinusrhythmus.

Als pathologisch wurden Turbulence Onset - Werte von  $\geq 0$  definiert.

##### 3.1.2. Turbulence Slope (TS)

Der Turbulence Slope quantifiziert die subsequente Verlangsamung des Sinusrhythmus nach der Extrasystole. Er entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgerade für jede Sequenz

von fünf aufeinander folgenden Normalintervallen im lokalen Tachogramm. Der Turbulence Slope wird am gemittelten Tachogramm berechnet und in ms pro RR-Intervall ausgedrückt. Als pathologisch wurden TS-Werte von  $\leq 2,5$  ms /RR-Intervall definiert. In Abbildung 1 ist die Berechnung der HRT an einem Beispiel erklärt.



**Abbildung 1:** Darstellung Turbulence Onset und Turbulence Slope im RR Tachogramm

Im Anschluss an eine VES kommt es zu einer initialen Herzfrequenzbeschleunigung (Verkürzung der RR-Intervalle). Die prozentuale Änderung der ersten 2 Schläge nach der VES im Verhältnis zu den letzten 2 Normalschlägen vorher wird durch Turbulence Onset ausgedrückt. Turbulence Slope ist die steilste Regressionsgerade durch 5 RR-Intervalle nach der kompensatorischen Pause.

### 3.1.3. Filterung

Der Algorithmus zur HRT- Quantifizierung liefert nur dann brauchbare Ergebnisse, wenn es sich bei dem Triggerereignis tatsächlich um eine VES (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. Um diese Voraussetzungen zu erfüllen, verwenden wir Filter, 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 5 letzten Sinusintervalle)

Außerdem beschränkten wir die HRT- Berechnungen auf VES mit:

einer Vorzeitigkeit von mindestens 20% und einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 10% länger als das Normalintervall ist.

Für die Berechnung des gemittelten HRT- Tachogramms gefordert, dass mindestens 15 Normalintervalle nach der Extrasystole vorhanden sind.

### **3.2. MIBG- Szintigraphie**

Iod<sup>123</sup> markiertes Metaiodobenzylguanidin (I<sup>123</sup>-MIBG) ist ein Derivat des Sympatholytikums Guanethidin und benutzt dieselben Aufnahme- und Speichermechanismen wie Noradrenalin [17]. Es wird in die Vesikel der postganglionären präsynaptischen Nervenenden aufgenommen und auch wieder durch Exozytose freigesetzt. Im Gegensatz zu Noradrenalin wird es weder durch die Monoaminoxidase, noch durch die Katechol-O-Mehtyltransferase metabolisiert. Pharmakologisch zeigt es nur geringe Wirkung, da seine Affinität zu den postsynaptischen adrenergen Rezeptoren gering ist. [26,42]

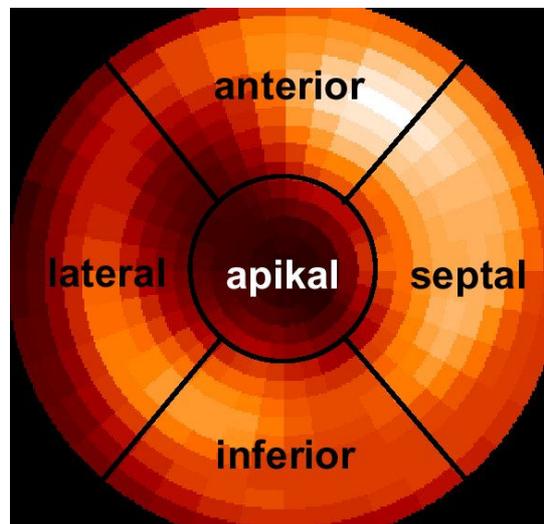
Klinisch wird es zur Lokalisationsdiagnostik bei Phäochromozytomen und Neuroblastomen eingesetzt [30], aber auch zur Darstellung der adrenergen neuronalen Funktion von Organen, z.B. des Herzen. [36,43]

Vor Beginn der Untersuchung, ca. am 12. Postinfarkttag, wurden dem Patienten 600 mg Perchlorat (Irenat<sup>®</sup>) oral zur Schilddrüsenblockade verabreicht. Die intravenöse Injektion des I<sup>123</sup>- MIBG erfolgte 30 Minuten später, mit einer Dosis von ca. 185 MBq. 30 Minuten und fünf Stunden nach Gabe des Tracers wurde dessen Verteilung um Gewebe mittels SPECT (single- photon emission computed tomography) gemessen. Dazu benutzte man eine rotierbare Großfeld- $\gamma$ -Kamera (Siemens DIACAM) mit einem Mittelenergiekollimator, welche über der Brust des ruhenden Patienten in einem Bogen von RAO (rechts anterior oblique) nach LPO (links posterior oblique) bewegt wurde. Dabei registrierte sie 32 Einzelbilder mit einer Aufnahmezeit von jeweils 60 Sekunden und einer Auflösung von 64x64 Pixel.

Tabelle 2: Technische Daten der I <sup>123</sup> -MIBG-SPECT-Szintigraphie:	
Dosis	5 mCi
Aufnahmebeginn:	30 min und 5 h p.i
Aufnahmedauer:	60 sec pro Einzelbild = $\Sigma$ 32 min
Auflösung der Bilder:	64 x 64 Pixel
Aufnahmewinkel	180° von RAO nach LPO

Eine geeignete Darstellung der räumlichen Verteilung des Tracers ist die zweidimensionale „polar map“, die mit Hilfe einer volumetrischen Technik [24] generiert wird und sich aus 388 bzw. 460 Pixeln zusammensetzt.

Der Wert eines Pixels wurde ins Verhältnis zur gemessenen Maximalaktivität gesetzt und so semiquantitativ als Prozentwert ausgedrückt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde folgende Farbcodierung verwendet: Helle Bereiche repräsentieren Orte mit hoher Anreicherung des Tracers, dunkle weisen ein Anreicherungsdefizit auf. Um Defekte bestimmten Bereichen des linksventrikulären Myokards zuordnen zu können, wurde die „polar map“ in fünf Segmente unterteilt, welche den apikalen, anterioren, lateralen, inferioren und septalen Regionen entsprechen. (Abbildung 2 veranschaulicht dieses Verfahren).



**Abbildung 2:** Darstellung der myokardialen Tracerverteilung in einem „polar map“

Die Segmente repräsentieren linksventrikuläre Myokardregionen und sind entsprechend bezeichnet. Man erkennt deutlich die unterschiedlich hell schattierten Pixel, die entsprechend ihrer Helligkeit die gemessene Aktivität darstellen: Helle Bereiche repräsentieren Orte mit hoher Traceraktivität, dunkle Bereiche bezeichnen Regionen mit nur geringer Aktivität.

### 3.3. Thallium-Szintigraphie

Innerhalb vier Tagen, aber nicht früher als zwei Tage nach  $I^{123}$ -MIBG-Szintigraphie, wurde die Perfusion des Herzmuskels in Ruhe gemessen.

Thallium<sup>201</sup> ( $Tl^{201}$ ), ein Kalium-Analogon, wurde zur Darstellung der myokardialen Perfusion entwickelt und dient auch als Marker für vitales Myokard, da nur Zellen mit intakten Membranen den Tracer zurückhalten können [9,18]. Seine Aufnahme ins Gewebe ist proportional abhängig von dessen Durchblutung. Ein Defekt im szintigraphischen Bild spiegelt also eine Nekrosezone wider.[4]

20 Minuten nach intravenöser Verabreichung von 75-110 MBq Thallium<sup>201</sup>-Chlorid startete die Aufnahmesequenz analog der MIBG- Szintigraphie, diesmal jedoch mit einem Niedrigenergie-Vielzweck-Kollimator.

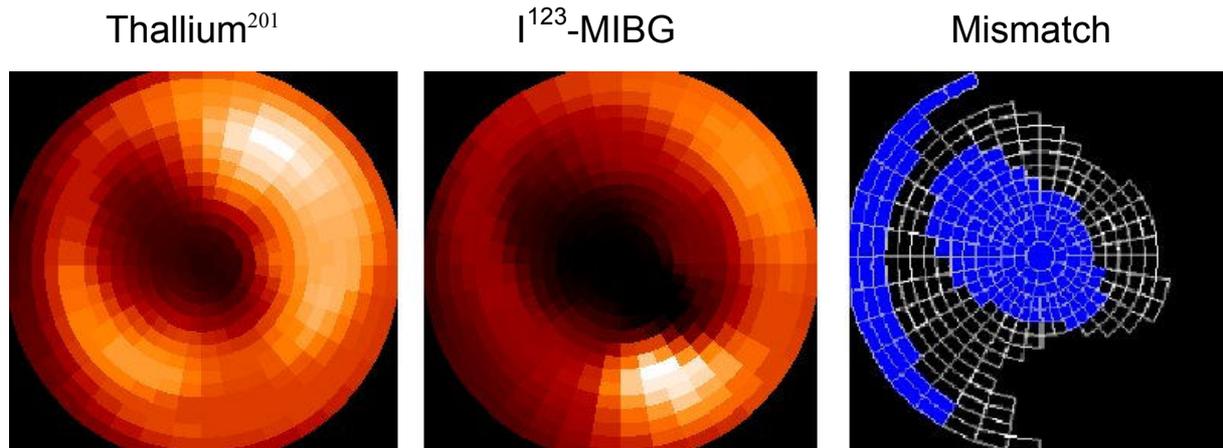
Tabelle 3: Technische Daten der Perfusions- Szintigraphie	
	<b>Ruheaufnahmen</b>
radioaktiver Tracer	Thallium <sup>201</sup> -Chlorid
Dosis:	75-110 MBq
Aufnahmebeginn:	20 min p.i
Aufnahmedauer:	60 sec pro Einzelbild(Σ32 min)
Auflösung der Bilder:	64 x 64 Bilder
Aufnahmewinkel:	180° von RAO nach LPO

Die Auswertung der SPECT- Bildsequenzen war auch analog zur MIBG- Szintigraphie.

### 3.4. Definition von Defektgröße und Mismatch

Als Schwelle zur Definition von Innervations- bzw. Perfusionsdefekten wurde ein Pixelwert von kleiner 50% festgelegt. Die Anzahl dieser Pixel bestimmt das Ausmaß des Defektes und wird als Prozentwert der Gesamtzahl der Pixel und damit des linksventrikulären Myokards angegeben. Sie erscheinen auf der „Polar map“ als dunkle Stellen.

Falls das sympathisch denervierte Gebiet größer als die myokardiale Narbe ist, spricht man von einem Mismatch. Es errechnet sich als Differenz von Innervations- und Perfusionsdefekt und ist ein Maß für die Größe des vitalen aber sympathisch denervierten Myokards.



**Abbildung 3:** Darstellung der Thallium- und MIBG- Defekte und des TI- MIBG- Mismatches

Das linke Bild zeigt die myokardiale, das mittlere die neurale Tracerverteilung. Die daraus errechneten Defektbereiche sind im rechten Bild dargestellt. Das gesamte markierte Areal entspricht dem Innervationsdefekt ( $I^{123}$ -MIBG), der Myokarddefekt ( $Thallium^{201}$ ) ist blau dargestellt, das TI- MIBG- Mismatch weiß.

### 3.5. Statistische Auswertung

Kontinuierliche Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Für Korrelationen wurde Fisher`s-z-Test angewandt, p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm Statview Version 5.0 der Firma SAS Institute Inc. für ein Windows PC.

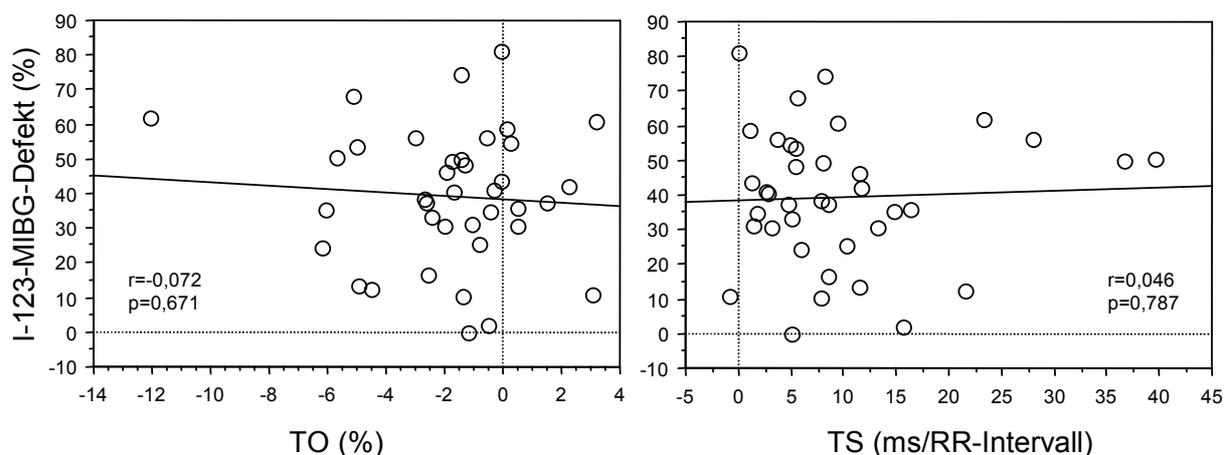
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Korrelation zwischen HRT und Infarktgröße

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der HRT und der Größe der myokardialen Narbe, dem Ausmaß der Schädigung der myokardialen sympathischen Nervenendigungen und der Größe des sogenannten Mismatch (Differenz zwischen myokardialer und nervaler Schädigung nach einem Herzinfarkt zu untersuchen, wurden die Werte der HRT- Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope gegen die Defektgröße der jeweiligen untersuchten Tracer aufgetragen und die Korrelationen berechnet.

#### 4.1.1. HRT und nervale Narbe

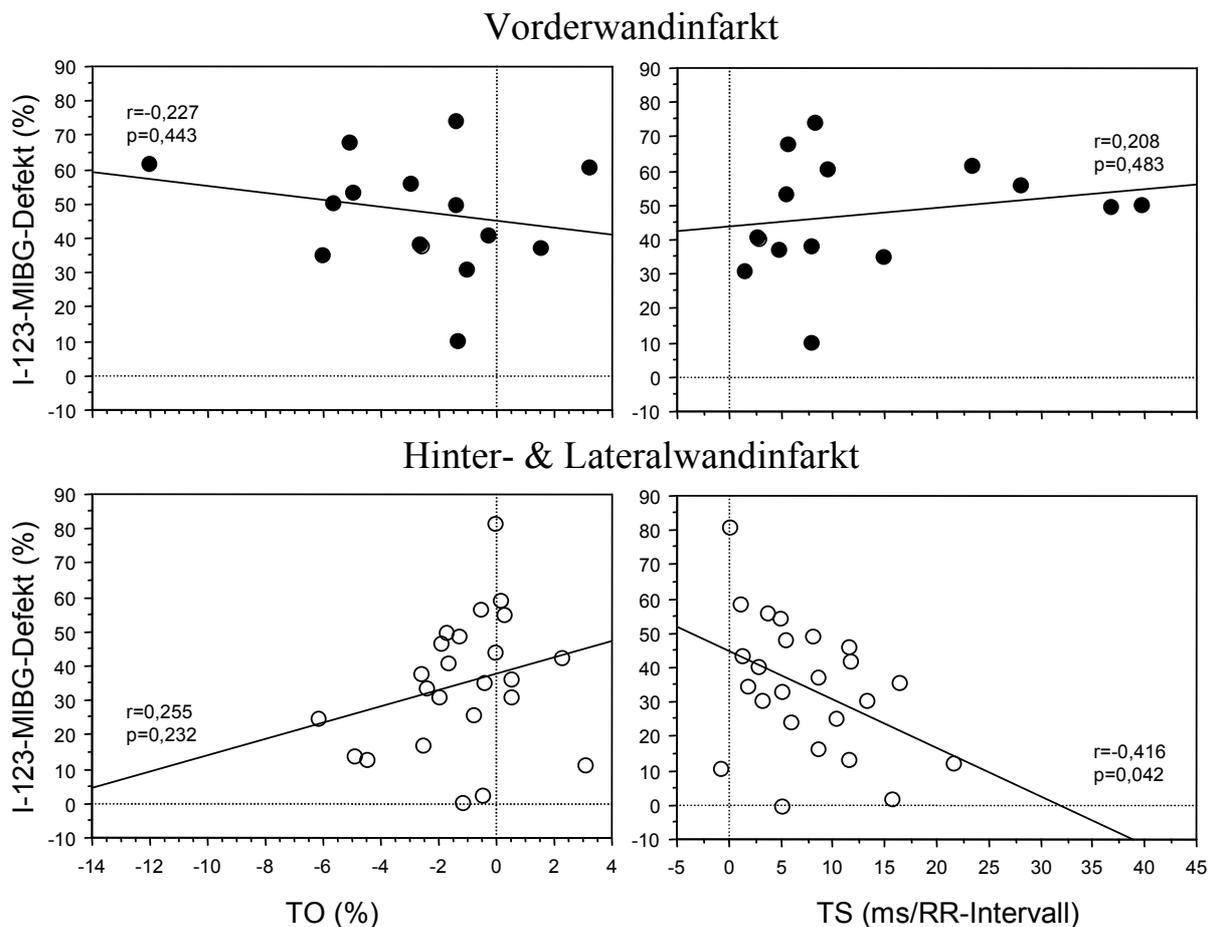
In Abbildung 4 ist die Korrelation zwischen Turbulence Onset (linkes Bild) und Turbulence Slope (rechtes Bild) mit der Defektgröße der I<sup>123</sup>-MIBG-Szintigraphie dargestellt. Auf der x-Achse ist jeweils Turbulence Onset (links) oder Turbulence Slope (rechts) und auf der y-Achse die Größe des I<sup>123</sup>-MIBG-Defektes in Prozent des linken Ventrikels aufgetragen. Es zeigte sich weder für Turbulence Onset noch für Turbulence Slope eine signifikante Korrelation mit der I<sup>123</sup>-MIBG-Defektgröße. Die Korrelationskoeffizienten betragen  $r=-0,072$  ( $p=0,671$ ) für Turbulence Onset bzw.  $r=0,046$  ( $p=0,787$ ) für Turbulence Slope.



**Abbildung 4:** Korrelation zwischen der „nervalen“ Narbe und der HRT

Im linken Teil ist Turbulence Onset, im rechten Turbulence Slope auf der x-Achse aufgetragen, die y-Achse gibt die Größe des I<sup>123</sup>-MIBG-Defektes an.

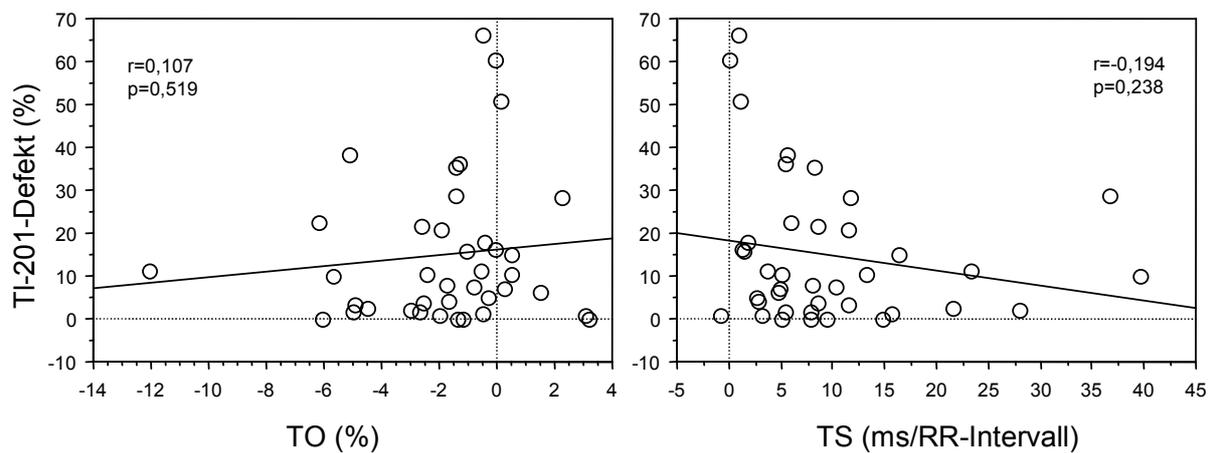
Bei getrennter Betrachtung von Patienten mit einem Vorderwandinfarkt oder einem Hinter-/Lateralwandinfarkt zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Turbulence Slope und der Größe des  $I^{123}$ -MIBG-Defektes ( $r=-0,416$ ;  $p=0,042$ ), d. h. mit zunehmender nervaler Narbe nimmt der Turbulence Slope ab. Für Turbulence Onset zeigten sieh tendenziell eine positive Korrelation mit der Größe der nervalen Narbe. Patienten mit Vorderwandinfarkt zeigten keinerlei Korrelation mit der Größe des  $I^{123}$ -MIBG-Defektes (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Korrelation zwischen HRT und „nervaler“ Narbe bei Patienten mit Vorderwandinfarkt bzw. Hinter-/Lateralwandinfarkt. Turbulence Onset und Turbulence Slope sind in Analogie zur Abbildung 4 auf der x-Achse aufgetragen und die Größe des  $I^{123}$ -MIBG-Defektes auf der y-Achse. Die Korrelation zwischen den HRT-Parametern und der Größe der „nervalen“ Narbe scheint bei Patienten mit Hinter-/Lateralwandinfarkt ausgeprägter zu sein als bei Patienten mit Vorderwandinfarkt. Für TS besteht eine signifikante negative Korrelation mit der Größe des  $I^{123}$ -MIBG-Defektes.

#### 4.1.2. HRT und myokardiale Narbe

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der myokardialen Narbe mit der HRT. In Abbildung 6 ist die Korrelation zwischen Turbulence Onset (linkes Bild) und Turbulence Slope (rechtes Bild) mit der Defektgröße der  $Tl^{201}$ -Szintigraphie dargestellt. Auf der x-Achse ist jeweils Turbulence Onset (links) oder Turbulence Slope (rechts) und auf der y-Achse die Größe der myokardialen Narbe in Prozent des linken Ventrikels aufgetragen. Die Korrelationskoeffizienten betragen  $r=0,107$  ( $p=0,519$ ) für die Korrelation zwischen Turbulence Onset und der Thallium-Defektgröße und  $r=-0,194$  ( $p=0,238$ ) für die Korrelation zwischen Turbulence Slope und der Thallium-Defektgröße.



**Abbildung 6:** Korrelation zwischen der myokardialen Narbe und der HRT

Im linken Teil ist Turbulence Onset, im rechten Turbulence Slope auf der x-Achse aufgetragen, die y-Achse gibt die Größe des Thallium<sup>201</sup>-Defektes an.

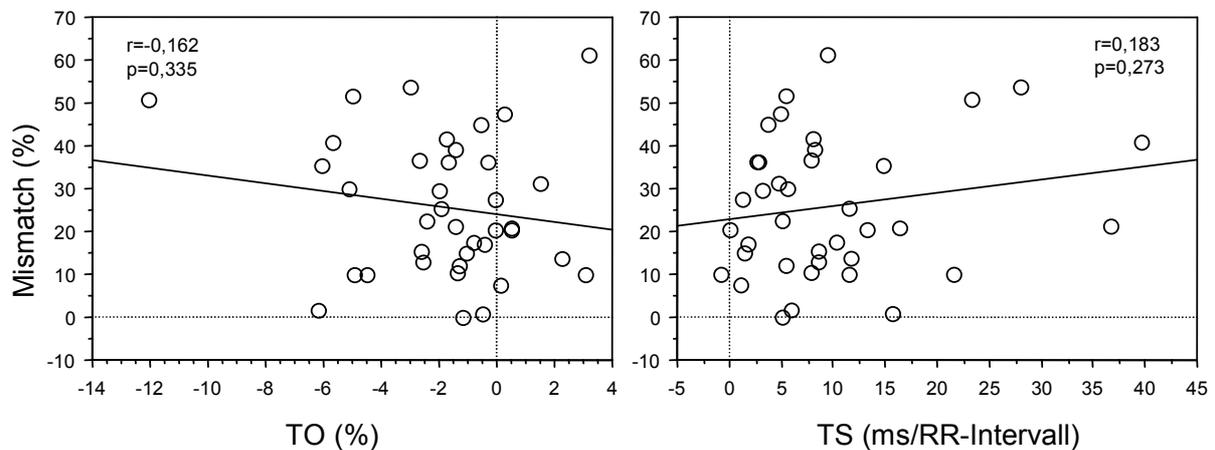
Ähnlich, wie bei der Korrelation der HRT- Parameter mit der Defektgröße der  $I^{123}$ -MIBG-Szintigraphie, zeigten sich tendenziell eher Abhängigkeiten zwischen den HRT- Parametern und der Größe der myokardialen Narbe bei Patienten mit Hinterwandinfarkt. Bei Patienten mit einem Vorderwandinfarkt gab es keinen Zusammenhang zwischen der HRT und der Größe der myokardialen Narbe (Abbildung 7).



## 4.2. Korrelation zwischen HRT und Mismatch

Im folgenden wird das Ausmaß des Mismatch zwischen myokardialer und nervaler Narbe mit der HRT korreliert, im Gegensatz zu den vorangegangenen Vergleichen wird jetzt nur die Größe des denervierten jedoch vitalen Myokards mit der HRT korreliert.

Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang zwischen Mismatch und der HRT. Der Turbulence Onset (linkes Bild) bzw. Turbulence Slope (rechtes Bild) sind auf der x-Achse, das Ausmaß des Mismatch auf der y-Achse aufgezeichnet. Für beide HRT- Parameter zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.



**Abbildung 8:** Korrelation zwischen HRT und Mismatch

Im linken Teil ist Turbulence Onset, im rechten Turbulence Slope auf der x-Achse aufgetragen, die y-Achse gibt die Größe des Mismatch an. Weder für Turbulence Onset noch für Turbulence Slope ergab sich ein signifikanter Zusammenhang.

Auch für bei getrennter Betrachtung von Patienten mit Vorderwandinfarkt bzw. Hinter-/Lateralwandinfarkt zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Turbulence Onset oder Turbulence Slope und der Größe des Mismatch (Abbildungen 9).



der sympathisch- nervale Narbe nehmen die Werte für Turbulence Slope ab, d. h. sie werden pathologisch.

Insgesamt zeigten die Korrelationen zwischen Turbulence Slope und den myokardialen oder nervalen Defektgrößen, sowie des Mismatch bei Patienten mit Hinter- oder Lateralwandinfarkten die höchsten Korrelationskoeffizienten und immer einen gerichteten negativen Zusammenhang, d. h. je größer der Defekt, desto kleiner (pathologischer) der Turbulence Slope. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Patienten mit Vorderwandinfarkten kein gerichteter Zusammenhang zwischen den Variablen.

**Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten zwischen HRT und der myokardiale Narbe, der nervalen Narbe und dem Mismatch.**

	r (TO)	p-Wert	r (TS)	p-Wert
<b>Nervale Narbe</b>				
gesamt	-0,072	0,671	0,046	0,787
Vorderwandinfarkt	-0,227	0,443	0,208	0,483
Hinterwandinfarkt	0,255	0,232	-0,416	<b>0,042</b>
<b>Myokardiale Narbe</b>				
gesamt	0,107	0,519	-0,194	0,238
Vorderwandinfarkt	0,067	0,812	-0,148	0,606
Hinterwandinfarkt	0,169	0,435	-0,313	0,138
<b>Mismatch</b>				
gesamt	-0,162	0,335	0,183	0,273
Vorderwandinfarkt	-0,181	0,544	0,169	0,570
Hinterwandinfarkt	0,172	0,425	-0,236	0,270

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die beiden Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope der HRT mit dem Ausmaß des myokardialen und nervalen Schadens, sowie dem Mismatch zwischen beiden Defekten, nach einem Herzinfarkt zu korrelieren.

Für den Turbulence Onset konnte kein signifikanter Zusammenhang mit den szintigraphisch gemessenen Defektgrößen der nervalen oder myokardialen Narbe, noch für das Mismatch nachgewiesen werden. Das änderte sich auch nicht bei getrennter Betrachtung von Patienten mit Vorderwandinfarkt im Vergleich zu Patienten mit Hinter- oder Lateralwandinfarkt.

Auch für den Turbulence Slope ergaben sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs keine signifikanten Korrelationen mit den Defektgrößen der myokardialen und nervalen Narbe oder der Größe des Mismatch. Jedoch zeigten sich bei getrennter Betrachtung nach Infarktlokalisierung bei Patienten mit Hinter- bzw. Lateralwandinfarkt gerichtete Trends bzw. eine signifikante Korrelation. Mit zunehmender Größe des myokardialen oder nervalen Schadens und auch mit zunehmendem Mismatch zwischen beiden Defektgrößen nehmen die Werte für Turbulence Slope ab, d. h. sie werden pathologisch. Dieser Zusammenhang erreichte für die Korrelation zwischen Turbulence Slope und der Größe der sympathisch-nervalen Narbe das Signifikanzniveau von 5 %.

Die HRT ist derzeit die erfolgreichste EKG-basierte Methode zur Risikostratifizierung nach Herzinfarkt. Studien an mittlerweile über 5000 Postinfarktpatienten [7, 15, 31, 40, 41] haben gezeigt, dass die Heart Rate Turbulence die gleiche prognostische Wertigkeit hat wie der „Goldstandard“ einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurffraktion.

Bei der HRT handelt es sich um eine Baroreflex vermittelte Antwort der Herzfrequenz auf die kurze Blutdruckschwankung durch eine ventrikuläre Extrasystole. Durch die Vorzeitigkeit der Extrasystole ist die Ventrikelfüllung verkürzt und die resultierende Blutdruckwelle deutlich niedriger als die der Sinusschläge. Während der postextrasystolischen Pause, die länger ist als ein normales Herzschlagintervall, fällt der arterielle Druck weiter ab. Diese kurze Störung im arteriellen Druck verursacht eine komplexe Antwort des autonomen Nervensystems. Als Folge des Blutdruckabfalls kommt es zu einer unmittelbaren Abnahme des Vagotonus. Die Reflexzeit beträgt nur einige hundert Millisekunden, weswegen sich bereits das erste postextrasystolische Herzintervall verkürzt. Gleichzeitig wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Diese Reaktionszeit ist deutlich länger. Nach einigen Sekunden

nimmt sympathische Aktivität peripherer muskulärer Nerven deutlich zu, in deren Gefolge es dann zu einer Zunahme des peripheren Widerstandes und damit zu einer einige Sekunden lang anhaltenden Erhöhung des arteriellen Druckes kommt. Dieser Blutdruckanstieg wiederum führt zu einer Zunahme des Vagotonus und damit zu einer Verlängerung der Herzintervalle. Die komplexe Interaktion beider Schenkel des autonomen Nervensystems führt zu einer spezifischen Signatur in der Herzfrequenz [51,54]. Diese ist im Normalfall biphasisch und bestehen aus einer initialen, unmittelbar nach der Extrasystole beginnenden Beschleunigung und einer anschließenden Verlangsamung der Herzfrequenz. Die gesamte Reaktion dauert etwa 15 Sekunden und wird als HRT bezeichnet und mit zwei Parametern Turbulence Onset (Maß für die initiale Beschleunigung) und Turbulence Slope (Maß für die anschließende Verlangsamung) quantifiziert.

Die Reaktion auf die Blutdruckschwankung erfolgt durch eine schnelle Aktivierung des Baroreflexbogens, welche hauptsächlich durch den Parasympathikus geregelt wird. Der Parasympathikus stellt den Blutdruck auf einer „beat – to – beat“ Basis bis zu einer Frequenz von 80 Schläge/min ein. [14]. Dabei beginnt die Antwort auf Blutdruckveränderungen innerhalb von 0,5 Sekunden [10]. Das Ausmaß der Aktivierung von Presso- und Mechanorezeptoren ist abhängig von der Geschwindigkeit und Amplitude des arteriellen Druckzuwachses und mittleren arteriellen Druck [19], aber nur unter der Voraussetzung das diese speziellen Sensoren intakt sind.

Daß die HRT hauptsächlich über einen Baroreflex vermittelt wird, konnten auch mehrere klinische Untersuchungen zeigen. Davies et al.<sup>13</sup> fanden bei 45 Patienten mit Herzinsuffizienz eine signifikante Korrelation zwischen der HRT und der Baroreflexsensitivität. Ghuran et al.<sup>15</sup> konnten dieses Ergebnis in einer retrospektive Analyse der ATRAMI- Studie bestätigen, bei der Turbulence Onset und Turbulence Slope mit der Baroreflexsensitivität mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,34$  bzw.  $r = 0,44$  (beide  $p < 0,001$ ) einen signifikanten Zusammenhang zeigten.[16] Auch Mrowka et al.<sup>38</sup> konnten in einem theoretischen Computer Modell zeigen, dass die HRT verschwindet, wenn der Baroreflex „abgeschaltet“ wird.

Gegenwärtig wird als ursächliches pathophysiologisches Korrelat für eine verminderte HRT ein Verlust der Vagusaktivität angesehen [21, 29, 33, 53]. Wobei grundsätzlich die Störung des Reflexbogens sowohl im Effektororgan Herz als auch in jedem anderen Abschnitt des Reflexbogens liegen kann.

Die Rolle des Parasympathikus für die HRT wird durch die Arbeit von Marine et. al. [33] unterstrichen. Hier führte man bei 12 herzgesunden Patienten (HRT im Normbereich) eine

elektrophysiologische Untersuchung des Herzens durch und verabreichten Atropin zur Blockade des parasympathischen Nervensystems. Bei allen Probanden kam es nach Atropin-Gabe zu pathologischen TO und TS-Werten. Auch Lin et al.<sup>29</sup> konnten durch eine sequentielle parasympathische und sympathische Blockade zeigen, dass die HRT durch Atropin und die Kombination von Atropin und Esmolol vermindert bzw. verhindert werden kann, jedoch durch die alleinige Gabe von Esmolol unverändert erhalten bleibt.

Bei einem Herzinfarkt kommt es neben dem Untergang von Herzmuskelzellen auch zum Untergang von Nervenfasern des autonomen Nervensystems [12,36]. Das denervierte Areal ist dabei oft größer, als das Areal der Myokardnekrose [43]. Es werden unterschiedliche Ursachen dafür verantwortlich gemacht. Zum einen ist Nervengewebe empfindlicher gegenüber Sauerstoffmangel und ischämischen Abbauprodukten als myokardiale Zellen. Im Tierversuch schädigte schon eine kurz dauernde Ischämie von wenigen Minuten die präsynaptischen Nervenendigungen irreversibel [57], das Myokard hingegen trug keinen dauerhaften Schaden davon. Das Myokard bleibt denerviert, auch wenn es sich nach Behebung der Ischämie wieder erholt [1,22]. Zum anderen werden Nervenfasern geschädigt, welche das Infarktgebiet durchziehen, so dass es zur Denervierung weiter apikal gelegener, nicht infarzierter Myokardareale kommt [44,49]. Barber et. al.<sup>5</sup> konnten zeigen dass Nervenstränge, die durch das Infarktgebiet ziehen 90 Minuten nach Ischämie bereits keine Reaktion auf appliziertes Bradykinin bzw. Nikotin zeigten. [5]

Die Innervation des Herzens ist ein redundantes Kontrollsystem, welches aus Afferenzen, Efferenzen und dazwischen geschalteten Neuronen besteht. Durch Untergang von kardialen Afferenzen und auch Efferenzen, wie zum Beispiel bei einem Myokardinfarkt, kann das Gleichgewicht der autonomen Innervation des Herzens und auch die physiologischen kardialen Reflexe durch Ausfall z. B. des Inputs für den Baroreflexbogen, gestört werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den HRT- Parametern, die als baroreflexvermittelte Reaktion den Funktionszustand der kardialen autonome Steuerung widerspiegeln und dem Ausmaß der Schädigung des Myokards oder der kardialen, sympathischen Nervenzellen. Ein Grund für dieses Ergebnis kann sein, dass mit dem Tracer I<sup>123</sup>-MIBG die geschädigten präsynaptischen, sympathischen Nervenendigungen quantifizieren werden, es jedoch derzeit keinen Tracer für die Markierung der parasympathischen Fasern des Herzens gibt. Bei der Korrelation der HRT, die, wie o. a., hauptsächlich parasympathisch vermittelt ist, mit der nervalen Narbe wurde im

Analogieschluss auf die Größe der parasympathischen Schädigung geschlossen, welcher nicht bewiesen ist.

Andererseits konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass vor allem die Hinterwand parasympathisch und die Vorderwand sympathisch innerviert ist [47]. Das könnte die einzige signifikante Korrelation zwischen dem Turbulence Slope und der Größe der nervalen Narbe bei Patienten mit Hinterwandinfarkten erklären.

Doch neben dieser Interpretation der Daten müssen folgende Limitationen beachtet werden. Neben den kleinen Gruppengrößen bei den nach Infarktlokalisierung getrennten Untergruppenanalysen gibt es einige methodische, die  $I^{123}$ -MIBG-Szintigraphie betreffende Einschränkungen. Auch bei Herzgesunden weist die  $I^{123}$ -MIBG-Szintigraphie eine Minderanreicherung in der Hinterwand des linken Ventrikels auf. Diese nimmt mit dem Alter zu und ist insbesondere bei Männern deutlicher ausgeprägt. [49] Die genaue Ursache ist noch nicht bekannt. Neben der o. a. Interpretation, dass die Hinterwand überwiegend parasympathisch innerviert ist und es daher generell zu einer relativen Verminderung der  $I^{123}$ -MIBG-Anreicherung der Hinterwand kommt [47] werden als weitere Ursache eine Schwächung der Photonenstrahlung durch das Zwerchfell angeführt oder eine hohe Anreicherung von  $I^{123}$ -MIBG in der Leber, die zu einem methodisch bedingten, falsch-positiven Hinterwanddefekt führen könnte.

Ein weiterer Grund für die fehlende Korrelation zwischen der HRT und dem Ausmaß der myokardialen oder nervalen Schädigung kann sein, dass die HRT das Resultat einer sehr komplexen Interaktion der autonomen Herzkreislaufsteuerung ist, die nicht alleine vom Ausmaß der myokardialen oder nervalen Schädigung des linken Ventrikels abhängt. So sind verschiedene Mechano- und Pressorezeptoren in den Vorhöfen, Ventrikeln und großen Gefäßen mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung der geregelten Herz-/Kreislauffunktion und unter Umständen auch mitverantwortlich für Regelungsvorgänge, die ihren Ausdruck in der HRT finden.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Korrelation zwischen der HRT, als Marker der autonomen Funktion und dem Ausmaß der myokardialen und nervalen sympathischen Narbe, sowie dem Mismatch zwischen beiden Defekten, nach einem Myokardinfarkt.

Die HRT ist ein neuer Risikoparameter bei dem es sich um eine Baroreflex vermittelte Reaktion des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole handelt. Die Größe der myokardialen Schädigung wurde mittels Thallium<sup>201</sup>-Szintigraphie, die Größe der sympathisch-nervalen Schädigung wurde mittels I<sup>123</sup>-MIBG-Szintigraphie quantifiziert. Die Differenz zwischen beiden Defektgrößen wird als Mismatch bezeichnet. Es ist ein Maß für vitales jedoch denerviertes Myokard. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der nervalen bzw. myokardialen Schädigung oder dem Mismatch nach einem Herzinfarkt und der HRT. Lediglich in der Untergruppe bei Patienten mit Hinter- und Lateralwandinfarkten fand sich eine signifikante Korrelation zwischen einem eingeschränkten Turbulence Slope und der Größe der nerval-sympathischen Narbe. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch durch die kleine Fallzahl in der Untergruppenanalyse und verschiedene, methodische die I<sup>123</sup>-MIBG-Szintigraphie betreffende Einschränkungen limitiert.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Allman KC, Wieland DM, Muzik O, Degrado TR, Wolfe ER Jr., Schwaiger M. **Carbon-11 hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans.** J AM Coll Cardiol. 1993; 22 (2): 368-75.
2. Armour JA. **Instant-to-Instant reflex cardiac regulation.** Cardiology. 1976; 61: 309-28.
3. Armour JA. **Physiological behavior of thoracic cardiovascular receptors.** Am J Physiol. 1973; 225: 177-85.
4. Bailey IK, Griffith LS, Rouleau J, Strauss W, Pitt B. **Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease.** Circulation. 1977; 55 (1):79-87.
5. Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Gill RM, Zipes DP. **Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction.** Circulation. 1985 Sep;72(3):623-31.
6. Barron HV, Lesh MD. **Autonomic Nervous System and Sudden Cardiac Death.** JACC. 1996, Vol. 27, No. 5; 1053-60.
7. 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;108:1221-26.
8. Bermann DS, Kiat H, Friedmann JD, Wang FP, Van Train K, Matzer L, Maddahi J, Germano G. **Accurate Acquisition Rest Thallium-201/Stress Technetium-99m Sestamibi Dual-Isotope Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography: A Clinical Validation Study.** Journal American College of Cardiology. 1993; 22: 1455-64.
9. Bonow RO, Dilsizian V, Couocolo A, Bacharach SL. **Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F- fluorodeoxyglucose.** Circulation. 199; 83 (1): 26-37.
10. Borst C, Karemaker JM. **Time delays in the human baroreceptor reflex.** J Auton Nerv Syst. 1983 Nov;9(2-3):399-409.
11. Chapman KM, Pankhurst JH. **Strain sensitivity and directionality in cat atrial mechanosensitive nerve endings in vitro.** J Physiol. 1976; 259: 405-26.
12. Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, Botvinick EH, Newman D, Munoz L. **Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction.** J Am Coll Cardiol. 1991; 17 (6): 1416-23.
13. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. **Relation of Heart Rate and Blood Pressure Turbulence Following Premature Ventricular Complexes to Baroreflex Sensitivity in Chronic Congestive Heart Failure.** Am J Cardiol. 2001; Vol. 87; March 15; 737-42.
14. DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. **Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model.** American Journal of Physiology. 1987; 253, H680-9.
15. 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; Vol. 89(2); January 15; 184-90.

16. Ghuran A, Schmidt G, La Rovere M, Schwartz PJ, Bigger JT, Camm AJ, Malik M. **Pathophysiologic correlate of heart rate turbulence and baroreceptor reflex sensitivity from the ATRAMI study.** *Eur Heart J.* 2000; 21 (supp):333.
17. Glowniak JV, Kilty JE, Amara SG, Hoffman BJ, Turner FE. **Evaluation of metaiodobenzylguanidine uptake by the norepinephrine, dopamine and serotonin transporters.** *J Nucl Med.* 1993; 34 (7): 1140-6.
18. Gould KL. **Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it?** *Circulation.* 1991; 83 (1): 333-5.
19. Greger R, Windhorst U. **Comprehensive Human Physiology – From Cellular Mechanisms to Integration.** Springer Verlag. 1996, 1897-1901.
20. Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B. **Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls.** *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; Apr;8(2):127-31.
21. Guettler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, Erdogan A, Carlsson J, Neuzner J, Pitschner HF. **Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence.** *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(Pt II):625.
22. Hartikainen J, Kuikka J, Mantysaari M, Lansimies E, Pyorala K. **Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol.* 1996; 77 (1): 5-9.
23. Inoue H, Zipes DP. **Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic.** *Circulation.* 1987; 75 (4): 877-87.
24. Julian DG, Camm AJ, Frangin G. **Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: Emiat.** *Lancet.* 1997, 349:667-74.
25. Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM, Inoue H, Barber MJ, Henry DP, Zipes DP. **Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction.** *Circulation.* 1987; 76 (2): 383-93.
26. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH. **Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine.** *J Nucl Med.* 1981; 22 (2): 129-32.
27. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger T, Camm AJ, Schwartz PJ. **Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias.** *Circulation.* 2001; 103:2072-77.
28. Laubenbacher C, Rothley J, Sitomer J, Beanlands R, Sawada S, Sutor R, Muller D, Schwaiger M. **An automated analysis program for the evaluation of cardiac PET studies: initial results in the detection and localization of coronary artery disease using nitrogen-13-ammonia.** *J Nucl Med.* 1993; 34 (6): 968-78.
29. Lin L, Lai L, Lin J, Du C, Shau W, Chan H, Tseng Y, Huang SKS. **Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and barore-flex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis.** *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13:427– 31.
30. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Swanson DP, Mangner TJ, Wieland DM, Meyers LJ, Glowniak JV, Beierwaltes WH. **Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by I-123-Metaiodobenzylguanidine: concise communication.** *J Nucl Med.* 1984; 25 (4): 436-40.
31. Mäkikallio T, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri H. **Prediction of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction; Role of Holter Monitoring in the Modern Treatment.** *European Heart Journal.* 2005; 26, 762-769.

32. Marcassa C, Galli M, Cuocolo A, Scappellato F, Maurea S, Salvatore M. **Rest-Redistribuiton Thallium-201 and Rest Technetium-99m-Sestamibi SPECT in Patients with stable coronary artery Disease and ventricular Dysfunction.** *Journal of Nuclear Medicine.* 1997; 38: 419-24.
33. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. **Effect of atropine on heart rate turbulence.** *Am J Cardiol.* 2002; Vol. 89(6); March 15; 767-9.
34. Maublant JC, Marcaggi X, Lusson JR, Boire JY, Cauvin JC, Jacob P, Veyre A, Cassagnes J. **Comparison between Thallium-201 and Technetium-99m Methoxyisobutyl Isonitrile Defect Size in Single-Photon Emission Computed Tomography at Rest, Exercise and Redistribution in Coronary artery disease.** *American Journal of Cardiology.* 1992; 69:183-187.
35. McAllen RM, Spyer KM. **The location of cardiac vagal preganglionic motorneurons in the medulla of the cat.** *J Physiol.* 1976;258: 187-204.
36. McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, Kulkarni P, Sills MN, Kremers M, Buja LM, Durant-Reville M, Perkey RW, Wellerson JT. **Regional cardiac adrenergic function using I-123 metaiodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol.* 1991; 67 (4): 236-42.
37. Minisi AJ. **Vagal Cardiopulmonary Reflexes after total cardiac deafferentation.** *Circulation.* 1998 Dec 8;98(23):2615-20.
38. Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. **Blunted arterial baroreflex causes “pathological” heart rate turbulence.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279: R1171-R1175.
39. Newman D, Munoz L, Chin M, Franz M, Herre J, Scheinman MM, Botvinick E, Dae M. **Effects of canine myocardial infarction on sympathetic efferent neuronal function: scintigraphic and electrophysiologic correlates.** *Am Heart J.* 1993; 126 (5): 1106-12.
40. Sade E, Aytemir K, Oto A, Nazli N, Ozmen F, Ozkutlu H, Tokgozugu L, Aksoyek S, Ovune K, Kbaeki G, Ozer N, Kes S. **Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis.** *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:544 –50.
41. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger Jr. JT, Schömig A. **Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction.** *Lancet.* 1999; Vol. 353; No. 9162; 1390-96.
42. Sisson JC, Shapiro B, Meyers I, Maillette S, Mangner TJ, Wieland DM, Glowniak JV, Sherman P, Beierwaltes WH. **Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man.** *J Nucl Med.* 1987; 28 (10): 1625-36.
43. Sisson JC, Johnson J, Bolgos G, Lynch JJ. Jr., Uprichard A, Driscoll E, Wieland DM, Lucchesie B. **Portrayal of adrenergic denervation in the presence of myocardial infarction: a feasibility study.** *Am J Physiol Imaging.* 1990; 5(4): 151-66.
44. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, Glowniak JV, Sherman P, Beierwaltes WH. **Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man.** *J Nucl Med.* 1987; 28 (10): 1625-36.
45. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, Heger JJ, Miles WM, Mock BH, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. **Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine.** *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14 (6): 1519-26 Issn: 735-1097.
46. Swynghedauw B, Sylvain J, Clairambault J, Chevalier B, Mansier P. **Myocardial determinants in regulation of the Heart Rate.** *Journal Mol. Medicine.* 1997; 75; 860-6.

- 
47. Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, Mark AL, Walker JL. **Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog.** *Circ Res.* 1978; 43 (4): 512-9.
  48. Tomoda H, Yoshioka K, Shiina Y, Tagawa R, Ide M, Suzuki Y. **Regional sympathetic denervation detected by iodine 123 metaiodobenzylguanidine in non-Q-wave myocardial infarction and unstable angina.** *Am Heart J.* 1994; 128 (3): 452-8.
  49. Tsuchimochi S, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Fujita T, Yonekura Y, Konishi J. **Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging.** *J Nucl Med.* 1995; 36 (6): 969-74.
  50. Vatner DE, Lavallee M, Amano J, Finizola A, Homcy CJ, Vatner SF. **Mechanisms of supersensitivity to sympathomimetic amines in the chronically denervated heart of the conscious dog.** *Circ Res.* 1985 Jul;57(1):55-64.
  51. 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; 538:271–78.
  52. Watanabe MA. **Heart Rate Turbulence: a Review.** *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* 2003; 3:10-22.
  53. Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. **Mechanisms involved in Heart Rate Turbulence.** *Card Electrophysiol Rev.* 2002 Sep; 6(3) 262-6.
  54. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. **Hemodynamics and Autonomic Control of Heart Rate Turbulence.** *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006 Mar;17(3):286-91.
  55. Yamazoe M. **Response of the left ventricle in idiopathic dilated cardiomyopathy to postextrasystolic potentiation.** *Am Heart J.* 1987 Jun;113(6):1449-56.
  56. Yukinaka M, Nomura M, Ito S, Nakaya Y. **TI-MIBG-Mismatch between myocardial accumulation of 123-MIBG and 99mTc-MIBI and late ventricular potentials in patients after myocardial infarction: association with the development of ventricular arrhythmias.** *Am Heart J.* 1998; 136 (5): 859-67.
  57. Zipes DP. **Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart.** *Circulation.* 1990; 82 (4): 1095-105.

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Daten des Patientenkollektivs.....	4
Tabelle 2:	Technische Daten der $I^{123}$ -MIBG-SPECT-Szintigraphie.....	8
Tabelle 3:	Technische Daten der Perfusions- Szintigraphie .....	9
Tabelle 4:	Korrelationskoeffizienten zwischen HRT und der myokardiale Narbe, der nervalen Narbe und dem Mismatch.....	18

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung TO und TS im RR Tachogramm.....	6
Abbildung 2: Darstellung der myokardialen Tracerverteilung in einem „polar map“ .....	8
Abbildung 3: Darstellung der Thallium- und MIBG- Defekte und des Tl- MIBG-Mismatches.....	10
Abbildung 4: Korrelation zwischen der „nervalen“ Narbe und der HRT.....	11
Abbildung 5: Korrelation zwischen HRT und „nervaler“ Narbe bei Patienten mit Vorderwandinfarkt bzw. Hinter-/Lateralwandinfarkt. TO und TS sind in Analogie zur Abbildung 4 auf der x-Achse aufgetragen und die Größe des I <sup>123</sup> -MIBG-Defektes auf der y-Achse. Die Korrelation zwischen den HRT-Parametern und der Größe der „nervalen“ Narbe scheint bei Patienten mit Hinter-/Lateralwandinfarkt ausgeprägter zu sein als bei Patienten mit Vorderwandinfarkt. Für TS besteht eine signifikante negative Korrelation mit der Größe des I <sup>123</sup> -MIBG-Defektes.....	12
Abbildung 6: Korrelation zwischen der myokardialen Narbe und der HRT.....	13
Abbildung 7: Korrelation zwischen HRT und myokardialer Narbe bei Patienten mit Vorderwandinfarkt bzw. Hinter-/Lateralwandinfarkt. TO und TS sind in Analogie zur Abbildung 4 auf der x-Achse aufgetragen und die Größe des Tl <sup>201</sup> -Defektes auf der y-Achse. Die Korrelation zwischen den HRT-Parametern und der Größe der myokardialen Narbe scheint bei Patienten mit Hinter-/Lateralwandinfarkt ausgeprägter zu sein als bei Patienten mit Vorderwandinfarkt. Jedoch besteht für keine der abgebildeten Kombinationen eine signifikante Korrelation.....	14
Abbildung 8: Korrelation zwischen HRT und Mismatch.....	15
Abbildung 9: Korrelation zwischen HRT und Mismatch bei Patienten mit Vorderwandinfarkt bzw. Hinter-/Lateralwandinfarkt. TO und TS sind in Analogie zur Abbildung 4 auf der x-Achse aufgetragen und das Ausmaß des Mismatch auf der y-Achse. Es besteht für keine der abgebildeten Kombinationen eine signifikante Korrelation.....	16

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt. Es war und ist mir eine besondere Ehre unter seiner Federführung an wissenschaftlichen Neuendekungen gearbeitet zu haben, welche Arbeitsgruppen auf der ganzen Welt aufgegriffen und verifiziert haben.

Außerdem danke ich ganz besonders Frau Dr. med. Petra Barthel für Ihre im wahrsten Sinne des Wortes jahrelange Unterstützung, und das sie nie den Glauben in mich verloren hat. Sie ist die treibende Kraft und gute Seele der Arbeitsgruppe. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen.

Meiner Frau danke ich für Ihre unermüdliche Unterstützung und dass sie mir das Liebste in meinem Leben geschenkt hat, meine kleine Tochter – DILARA.

Last but not least – danke ich denen, die mir alles ermöglicht haben, meinen Eltern.

**DANKE**

## Lebenslauf

**Muharrem Akyol****PERSÖNLICHE DATEN:**

Name:	Akyol
Vorname:	Muharrem
Geburtsdatum/Ort:	02.10.1973 / Türkei
Anschrift:	Georg- Kerschensteiner Str. 44 / 81829 München
Familienstand:	verheiratet

---

**SCHULBILDUNG:**

1980 – 1984	Grundschule Berg-Am Laim in München
1984 – 1993	Asam Gymnasium in München
1993 – 2000	Medizinstudium an der LMU in München

---

**AUSLANDSAUFENTHALTE:**

1996	Famulatur in London / England
1999	PJ-Tertial Unfallchirurgie in Istanbul / Türkei

---

**BERUFLICHER WERDEGANG:**

9/2000 – 3/2002	AIP in der Poliklinik des Klinikum Innenstadt
6/2002 – 1/2003	Assistenzarzt im Kreisklinikum Fürstenfeldbruck – Abteilung für Kardiologie
2/2003 – aktuell	Assistenzarzt im Klinikum Neuperlach – Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie