

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Charite Campus Virchow
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Veränderung der Heart Rate Turbulence bei älteren Patienten
mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Agnieszka Aleksandra Töpper
geb. Borucka

aus Szamocin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp
 2. Prof. Dr. med. L. Eckardt
 3. Prof. Dr. med. D. Bänsch

1. Datum der Promotion: 04.02.2011

gewidmet meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
1.1 Grundlagen.....	15
1.2 Ziel der Studie.....	17
2. Methodik	19
2.1 Patienten.....	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 Untersuchungen	20
2.4 Langzeit-EKG-Aufzeichnungen	21
2.5 Die HRT Berechnungen.....	23
2.6 Statistische Methoden	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Epidemiologische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	29
3.2 HRT- und HRV-Parameter des Patienten- und Kontrollkollektiv	32
3.3 Korrelationen zwischen HRT, HRV, echokardiographischen und klinischen Parametern	34
3.4 HRT-Cut-off-Werte bei Patienten und gesunden Probanden	35
3.5 HRT- und HRV-Parameter bei Patienten mit und ohne nichtanhaltende ventrikulären Tachykardien im LZ-EKG	40
4. Diskussion	44
4.1 HRT bei älteren Menschen	44
4.2 HRT-Parameter im Vergleich mit anderen Herzinsuffizienzkollektiven	47

4.3 Die HRT bei Patienten mit erhaltener linksventrikulären Pumpfunktion.....	49
4.4 HRT-Parameter als Prädiktor für das Auftretens maligner Rhythmusstörungen	51
4.5 Die HRT bei älteren gesunden Menschen	53
4.7 Einschränkungen der Studie und Limitationen der HRT-Messung.....	57
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	59
6. Literaturverzeichnis	61
7. Lebenslauf.....	69

Abkürzungen

HRT	heart rate turbulence (Herzfrequenz­turbulenz)
TO	turbulence onset (Beginn der Herzfrequenz­­turbulenz)
TS	turbulence slope (Steigung der Herzfrequenz­­turbulenz)
VES	ventrikuläre Extrasystole
HI	Herzinsuffizienz
DD	diastolische Dysfunktion
HRV	Herzfrequenzvariabilität
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
nsVT	nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
SDNN-Index	Mittelwert der Standardabweichung der NN-Intervalle von 5-min-Segmenten in 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen Fünf-Minuten-Abschnitten der gesamten 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven NN-Intervalle
NN50	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander in der gesamten Aufzeichnung abweichen
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung zum vorausgehenden Intervall
SDSD	Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
HRV-Triangular-Index	Integral der Dichteverteilung. Anzahl aller NN-Intervalle dividiert durch das Maximum (Höhe) der Dichteverteilung.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.:	Beispielaufzeichnung einer simultanen Registrierung von EKG, Blutdruck und sympathischer Nervenaktivität mit kalkuliertem Zykluslängen-Trend in Millisekunden während einer VES Episode	16
Abbildung 2.:	Beispiel eines Triggerereignisses: VES mit lokalem Tachogramm	23
Abbildung 3.:	Typische HRT-Reaktion	25
Abbildung 4.:	Visualisierung des turbulence onset (TO) anhand eines eigenen Beispiels	26
Abbildung 5.:	Visualisierung des turbulence slope (TS) anhand eines eigenen Beispiels.	27
Abbildung 6.:	Turbulence slope und turbulence onset bei Patienten mit systolischer HF versus diastolischer HF versus Kontrollprobanden	33
Abbildung 7.:	Korrelationen zwischen HRT, HRV und LVEF	34
Abbildung 8.:	Prozentueller Anteil der NYHA-Klasse in den HRT-Gruppen.....	39
Abbildung 9.:	Turbulence slope und turbulence onset bei Patienten mit nichtanhaltenden VT im Langzeit-EKG im Vergleich zu Patienten ohne ventrikulären Tachykardien.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.:	Epidemiologische und klinische Patientencharakteristika im Vergleich zum Kontrollkollektiv.....	31
Tabelle2.:	HRV- und Herzfrequenz-turbulenz-Parameter der Patienten- und Kontrollkollektive.....	32
Tabelle 3.:	Ergebnisse der HRT-Analyse bei 26 gesunden Probanden	35
Tabelle 4.:	Ergebnisse der HRT-Analyse von 72 Patienten mit Herzinsuffizienz.....	35
Tabelle 5.:	Klinische Merkmale der untersuchten Gruppen mit Bezug auf die HRT-Cut-off-Werte	37
Tabelle 6.:	HRV, HRT und Ereignisse aus dem Langzeit-EKG im Zusammenhang mit den bekannten Cut-off-Werten.....	38
Tabelle 7.:	Anteil der nichtanhaltenden VT in den HRT-Gruppen des Patientenkollektivs.....	40
Tabelle 8.:	HRV- und Herzfrequenz-turbulenz-Parameter bei Patienten mit und ohne nichtanhaltenden VT im Baseline-LZ-EKG	41
Tabelle 9.:	Klinische Merkmale bei Patienten mit und ohne nichtanhaltenden VT im LZ-EKG	43

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate heart rate turbulence (HRT) in elderly heart failure (HF) patients with systolic or diastolic HF and in comparison with coeval healthy individuals.

Methods: In patients with systolic HF (n=33) and diastolic HF (n=40), and healthy volunteers (n=26) aged ≥ 65 years, clinical examination, 6-min-walking test, transthoracic echocardiography, 12-lead surface electrocardiography (ECG) and 24-hour 12-lead electrocardiography were performed. To investigate whether HRT can predict ventricular arrhythmias, patients were divided into two groups by presence or absence of ventricular tachycardia (VT) (>4 consecutive VPB, $RR \leq 400$ ms) documented during baseline Holter examination.

Results: Mean age of patients with diastolic HF, systolic HF and healthy volunteers was 73 ± 6 y, 72 ± 6 y, and 70 ± 4 y, respectively. Mean left ventricular ejection fraction was $60,2 \pm 7\%$, $38,7 \pm 8\%$, and $64,5 \pm 6\%$, respectively. HRT values and especially turbulence slope (TS) were significantly blunted in patients with systolic HF ($4,49 \pm 3,46$ ms/RRI, $p < 0,001$) compared to patients with diastolic HF ($9,53 \pm 8,25$ ms/RRI) and healthy controls ($11,4 \pm 8,02$ ms/RRI), and also correlated positively with left ventricular ejection fraction ($r = 0,30$, $p < 0,05$) and SDANN values ($r = 0,42$, $p < 0,001$). In contrast, no significant differences or correlations were found among the three groups between turbulence onset (TO) and other echocardiographic or electrocardiographic parameters.

TS was also significantly blunted in patients with non-sustained VT compared to patients without non-sustained VT in baseline Holter examination ($2,9 \pm 2,2$ vs $7,8 \pm 7$; $p < 0,001$). TO showed only a slight tendency to higher values in patients with non-sustained VT in comparison to patients without non-sustained VT ($0,5 \pm 2,5\%$ vs $-1,3 \pm 2,5\%$, $p = ns$), and patients with both, pathological TS and TO, presented more often with non-sustained VT (50%) than the other groups ($p < 0,01$ for χ^2 test).

Conclusions: TS was significantly reduced in elderly patients with systolic heart failure compared to patients with diastolic heart failure and healthy volunteers, and significantly correlated with echocardiographic and electrocardiographic parameters. There was no difference between the groups in other parameters and no correlations with TO. It appears that

pathological TS, together with pathological TO, identify patients with an increased risk for ventricular arrhythmia.

These results emphasize the importance of the physiological properties of HRT when using it for risk stratification, especially in elderly patients.

Key words: elderly patients, heart rate turbulence, ventricular tachycardia, chronic heart failure.

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein progressiv fortschreitendes Syndrom, welches durch folgende myokardiale Erkrankungen und Schädigungen verursacht werden kann:

- Systolische Dysfunktion: hier steht eine verminderte Pumpfunktion des linken Ventrikels (EF <50%) im Vordergrund.
- Diastolische Dysfunktion: hier steht eine verminderte Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels im Vordergrund. Die Ventrikelfüllung ist aufgrund verzögerter Relaxation sowie erhöhter Kammersteifigkeit des normal großen linken Ventrikels, bei meist erhaltener systolischer Pumpfunktion, gestört.

Die Bedeutung der Herzinsuffizienz nimmt als Volkserkrankung stetig zu und ist mit immer größer werdenden Belastungen für alle Gesundheitssysteme im 21. Jahrhundert verbunden. In den Vereinigten Staaten und Europa leiden insgesamt 15 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz [39, 55, 46], allein in Deutschland sind schätzungsweise 1,3 Millionen Menschen betroffen [50, 28]. Die dadurch entstehenden Kosten sind enorm hoch, mit steigender Tendenz. Das Risiko, im Laufe des Lebens eine Herzinsuffizienz zu erleiden, liegt bei ca. 20 %.

Insbesondere in den fortgeschrittenen Lebensdekaden finden sich wachsende Patientenzahlen, da sich die Neuerkrankungsrate mit jedem Lebensjahrzehnt in etwa verdoppelt [3]. Daten aus dem Langzeit-Follow-up der Framingham-Studie zeigen, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit dem Alter dramatisch ansteigt, und dass die Herzinsuffizienz bis zu vier mal häufiger bei Menschen, die älter als 65 Jahre sind, diagnostiziert wird als bei Menschen mittleren Alters [34]. In der Gruppe der 45 bis 55-Jährigen leiden weniger als ein Prozent an Herzinsuffizienz, jedoch bereits zwei bis fünf Prozent der 65 bis 75-Jährigen und etwa zehn Prozent der über 80-Jährigen. Bezogen auf die Bevölkerungszahl (Beispiel aus Vereinigten Staaten) weisen etwa 20% der über 40-Jährigen mit Vorliegen einer Hypertonie oder erlittenem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte eine Hochrisikokonstellation für die Entstehung einer Herzinsuffizienz auf; wird des Weiteren zusätzlich die Zahl der Adipösen (BMI>25) berücksichtigt, steigt der Prozentsatz auf 40% [59]. Die Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahren den ersten Platz der Ursachen für Hospitalisierungen älterer Menschen eingenommen [41].

Für die Einteilung der Herzinsuffizienz stehen verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung. Die am häufigsten verwendete NYHA-Klassifikation liefert keine Hinweise auf die Ursache der kardialen Störung, sondern die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend der Leistungsfähigkeit und Symptomatik des Patienten.

- NYHA (New York Heart Association) - Klassifikation: Stadieneinteilung

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht <ul style="list-style-type: none">• keine inadäquate Erschöpfung,• keine Rhythmusstörungen,• keine Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Der Schweregrad kann auch nach der Klassifikation der American Heart Association eingeteilt werden, wobei mehr die Entstehung und Progredienz der Erkrankung berücksichtigt wird.

Die ACC/AHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz beschränkt sich nicht nur auf die symptomatische Einteilung, sondern berücksichtigt Risikofaktoren sowie das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung:

- ACC/AHA Neue Klassifikation der Herzinsuffizienz (Zusatz zu NYHA):

Stadium A	Patienten mit hohem Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Patienten mit struktureller Herzkrankheit, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, welche bisher keine Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen
Stadium C	Patienten mit aktuellen oder vorgängigen Herzinsuffizienz-Symptomen, welche einer strukturellen Herzkrankheit zuzuordnen sind.
Stadium D	Patienten mit fortgeschrittener struktureller Herzkrankheit und schweren Herzinsuffizienz-Symptomen trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich).

Die Killip-Klassifikation dient zur Risikoabschätzung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Personen mit einer niedrigen Killip-Klasse haben ein geringeres Risiko, in den nächsten 30 Tagen zu versterben. Diese Klassifizierung basiert auf der klinischen Untersuchung:

- Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz (bei Post-Infarkt Patienten)

Killip I	Keine Herzinsuffizienz
Killip II	Herzauskultation: <ul style="list-style-type: none">- dritter Herzton (S3)- und/oder Lungenstau bis zur Hälfte der Lunge
Killip III	Akutes Lungenödem
Killip IV	Kardiogener Schock

Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs unterscheidet man die chronische und die akute Form der Herzinsuffizienz. Um die Diagnose der Herzinsuffizienz zu sichern, werden Algorithmen verwendet, die auf Symptomatik, klinischer Untersuchung (z.B. Framingham-Kriterien) sowie laborchemischer Untersuchung basieren. Die genauen Angaben werden hier aus Kapazitätsgründen nicht beschrieben und können den aktuellen Leitlinien sowie der entsprechenden Literatur entnommen werden.

Die Daten aus der Framingham-Studie zeigen, dass die Sterblichkeitsrate der herzinsuffizienten Patienten trotz moderner Therapie inakzeptabel hoch ist. Von der ersten Dekompensation an gerechnet, vergehen schätzungsweise durchschnittlich 1,7 Jahre bei Männern und 3,2 Jahre bei Frauen bis zum Tod. In der Framingham-Studie haben nur 25% der herzinsuffizienten Männer und 38% der Frauen 5 Jahre überlebt. Die oben genannte Mortalitätsrate ist um 4- bis 8-mal höher als die in der Gesamtpopulation [26]. Aus der Literatur ist bekannt, dass neben dem sogenannten „Pumpversagen“, der plötzliche Herztod die häufigste Todesursache der herzinsuffizienten Patienten darstellt [44]. Bemerkenswert dabei ist, dass ca. 90% der Todesfälle bei den über 65-Jährigen auftreten [9]. Die Mehrheit der heute verfügbaren Untersuchungen und Studien zum Thema Herzinsuffizienz wurde bei deutlich jüngeren und entsprechend nicht multimorbiden Patienten durchgeführt, was oft nicht den Alltagsbedingungen entspricht. Herzinsuffiziente Patienten, die in der alltäglichen Praxis gesehen werden, sind durchschnittlich 10 bis sogar 20 Jahre älter und leiden an vielen Begleiterkrankungen, die bei der Prognosestellung und Therapiewahl berücksichtigt werden müssen. Aus den oben genannten Überlegungen sowie aufgrund der zunehmend alternden Bevölkerung, ist es wichtig, die vorhandenen und bei jüngeren Patientenkollektiven gut etablierten Risikostratifizierungsparameter auch bei älteren Patienten zu untersuchen.

Dies kann zur Verbesserung des Wissenstandes über eventuelle altersbedingte Unterschiede und Therapieimplementierung bei dem im Alter so häufigen Syndrom der Herzinsuffizienz gewährleisten können.

1.1 Grundlagen

Die HRT stellt einen derzeit intensiv evaluierten Parameter zur Risikostratifizierung und Progressererfassung bei Herzinsuffizienz dar.

Eine erste Beschreibung von Schlag-zu-Schlag-Herzfrequenzveränderungen nach einer ventrikulären Extrasystole (VES) lieferten Döhlemann et al. 1979. Diese wurden als ventrikulophasische Sinusarrhythmie bei ventrikulärer Extrasystolie vom oben genannten Autor beschrieben[17]. Jedoch erst 1999 gelang es der Arbeitsgruppe Schmidt et al. das Phänomen der in Millisekunden ausgeprägten und deswegen nur selten mit bloßem Auge zu beobachtenden lokalen Herzfrequenzveränderungen nach einer ventrikulären Extrasystole zu beschreiben und als Parameter für die Risikostratifizierung bei Patienten nach einem Myokardinfarkt vorzustellen [49].

Die oben genannte Arbeitsgruppe der Münchener Technischen Universität hat dieses Phänomen als heart rate turbulence (Herzfrequenz-turbulenz, HRT) bezeichnet und zwei Parameter ausgearbeitet, welche die biphasische Antwort des Sinusknoten auf eine ventrikuläre Extrasystole charakterisieren. Eine vorzeitig einfallende VES ist mit einer niedrigeren Auswurffraktion (verkürzte Füllungsphase) verbunden und verursacht einen Blutdruckabfall sowie eine Inhibition des Parasympathikus über die Barorezeptoren, worauf eine kurze Beschleunigung des Sinusrhythmus folgt. Die Verkürzung des RR-Intervalls nach einer VES lässt sich durch den turbulence onset (TO) quantifizieren. TO wird in % angegeben.

Die darauf folgende Verlangsamung des Sinusrhythmus, die am ehesten als Folge einer verspäteten Sympathikusreaktion auftritt, wird als turbulence slope (TS) bezeichnet und in Millisekunden pro RR-Intervall angegeben.

Inzwischen wurde die HRT an Populationen von acht großen Postinfarktstudien getestet (insgesamt ca. 4000 Patienten) und hat sich dabei univariat und multivariat als stärkster Prädiktor für die Mortalität erwiesen [19, 22, 23, 24, 35, 47, 49].

Die physiologischen Grundlagen der HRT konnten anfangs nur vermutet werden. Es wurden mehrere Hypothesen erstellt und untersucht, wie beispielsweise die vorübergehende Veränderung des autonomen Nervensystems nach einer VES, die Traktion und dynamische Dehnung der Vorhoffwand, die Konditionierung des Sinus- oder AV-Knotens, sogar eine schwankende Blutversorgung des Sinusknotens wurde diskutiert [7].

Heute, nach ca. neun Jahren, ist dank elektrophysiologischer Untersuchungen bekannt, dass dem Phänomen der HRT der Baroreflex zu Grunde liegt [40, 16, 36, 56].

Ein starker Zusammenhang zwischen den Parametern der HRT und der Barorezeptor-Sensivität wurde durch simultane Aufzeichnungen von EKG, Blutdruck und der sympathischen Aktivität (Entladungen gemessen am N. Peroneus) nachgewiesen [57, 58, 52, 32].

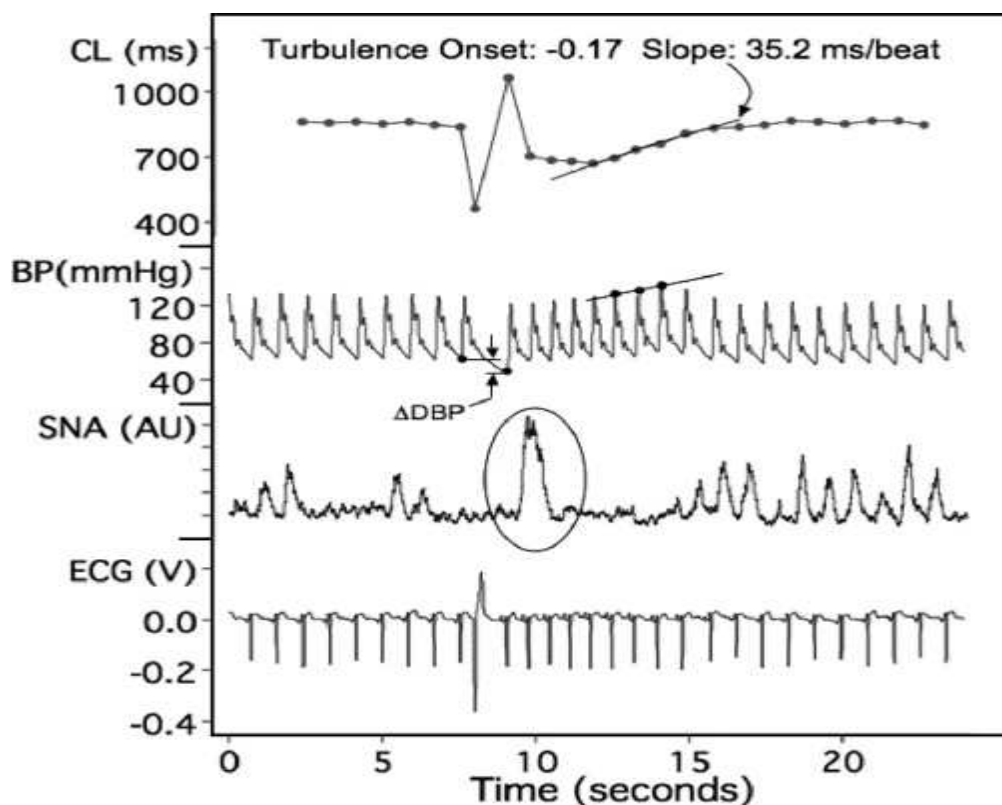


Abbildung 1.: Beispielaufzeichnung einer simultanen Registrierung von EKG, Blutdruck und sympathischer Nervenaktivität mit kalkulierte Zykluslängen-Trend in Millisekunden während einer VES Episode. EKG in Volt (V), Blutdruck (BP) in mmHg, Sympathische Nervenaktivität (SNA) in arbiträren Einheiten, kalkulierter Zykluslängen-Trend (CL) in Millisekunden während einer Episode mit VES, Änderung des diastolischen Blutdrucks (Δ DBP) vor und nach der ventrikulären Extrasystole und BP Slope der postextrasystolischen Peaks 6 bis 8.

In diesem Beispiel ist eine dominante postextrasystolische Entladung (eingekreist) 1,4 Sekunden nach der VES gefolgt von einer erwarteten späten Sympathoinhibition zu sehen. [aus Segerson et al. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. Heart Rhythm. 2007 Mar;4(3):284-9]

1.2 Ziel der Studie

Einige Untersuchungen zeigen, dass mehrere Faktoren wie vorausgehende Herzfrequenz [5], Kopplungsintervall [56], Blutdruck [48], Medikamente [33] u.a. einen Einfluss auf die HRT haben können. Es ist bekannt, dass viele autonome Funktionen, zu denen auch die HRT gehört, nicht selten einer altersabhängigen Modulation unterliegen. Für die HRV sind beispielsweise derartige Alterszusammenhänge aufgrund der im Alter erhöhten Sympathikus-Aktivierung bereits beschrieben worden [1, 10]. Zu den autonomen Funktionen gehört auch der Baroreflex, der die Grundlage für das Phänomen der HRT darstellt.

Die Baroreflexsensitivität wird laut vielen Querschnittsstudien durch das zunehmende Alter negativ beeinflusst. In der kürzlich publizierten Studie von Fauvel et al. konnte anhand der spektral bestimmten spontanen Baroreflexsensitivität in einer 5 Jahre verfolgten Männerpopulation eine interindividuelle Abschwächung der kardiovagalen und adrenergen Komponente der Baroreflexsensitivität nachgewiesen werden [18]. Weitere Untersuchungen zur Herzfrequenzkontrolle über den Baroreflex weisen auf dessen altersabhängige Abschwächung hin [37]. Für die über den Baroreflex vermittelten HRT-Werte gilt ähnliches. Eine Altersabhängigkeit der HRT-Parameter, bei Männern besonders für TO und TS und bei Frauen für TO, wurde in den bisher publizierten zwei Arbeiten an gesunden Probanden von Schwab et al. und Grimm et al. postuliert [51, 20].

Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Parameter der HRT mit höherem Alter und den damit verbundenen Veränderungen des autonomen Nervensystems sowie wachsender Komorbidität ihre klinische Relevanz verlieren können. Bisher gibt es jedoch keine Arbeit, die die HRT gezielt bei Patienten mit Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Alter und entsprechender Komorbidität untersucht und mit einem gesunden, gleichaltrigen Kontrollkollektiv verglichen hat.

Ziel der Untersuchung ist daher, die Parameter der HRT prospektiv bei älteren herzgesunden und herzinsuffizienten Menschen zu erfassen, die Zusammenhänge mit der Art, der Ursache und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz zu untersuchen und zu vergleichen. Ein weiteres Ziel der Untersuchung ist die Erfassung der HRT sowohl bei älteren Patienten mit systolischer als auch mit diastolischer Herzinsuffizienz und die Untersuchung eventueller Unterschiede.

Hierfür wurde die HRT zusammen mit einer Reihe von etablierten klinischen, echokardiographischen und biochemischen sowie auch HRV-Parametern erhoben, um die Zusammenhänge besser erfassen zu können.

Das dritte Ziel der Untersuchung ist, der Frage nachzugehen, ob sich auch ältere Patienten mit höherem Risiko für bedeutsame ventrikuläre Arrhythmien trotz Alterseinflüsse mittels abnormen HRT-Parametern identifizieren lassen. Eine solche Untersuchung erscheint sinnvoll, da klinische Studien zu implantierbaren kardialen Defibrillatoren suggerieren, dass bei ca. der Hälfte aller plötzlichen Todesfälle bei Herzinsuffizienz ein arrhythmisches Ereignis zu Grunde liegt [12]. Als Surrogatparameter für ein erhöhtes Risiko solcher ventrikulären Ereignisse wurde in der hier vorliegenden Arbeit die Anwesenheit nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT) während der LZ-EKG-Aufzeichnung bei der Aufnahmeuntersuchung gewertet.

2. Methodik

2.1 Patienten

In diese Untersuchung wurden prospektiv 96 herzinsuffiziente Patienten und 49 gesunde Volontäre im Alter ab 65 Jahre eingeschlossen. Die Aufnahmeuntersuchung erfolgte nach einer mündlichen und schriftlichen Aufklärung und Einwilligung in der Studienambulanz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz. Für die Untersuchung liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die hier vorliegende Arbeit wurden Patienten nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- Alter \geq 65J
- EF \leq 45% **oder** NYHA Klasse \geq II
- Vorliegen eines Sinusrhythmus

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Permanente Schrittmacherstimulation
- Vorliegen eines permanenten Vorhofflimmerns
- Schweres Asthma bronchiale oder schwere COPD
- Einnahme von Medikamenten, die sich auf die Repolarisation auswirken

Die Kontrollgruppe wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Alter \geq 65 Jahre
- Vorliegen eines Sinusrhythmus
- Keine derzeit bestehende Medikamenteneinnahme
- Anamnestisch, laborchemisch und in der körperlichen Untersuchung sowie im EKG, in der Echokardiographie und in der Spirometrie kein Anhalt für das Vorliegen einer relevanten kardiopulmonalen Erkrankung

2.3 Untersuchungen

Teilnehmer der Studie wurden über die Medizinische Klinik der Charité Campus Virchow-Klinikum und über eine Kooperation mit niedergelassenen Ärzten rekrutiert. Die gesunden Probanden wurden über Senioren-Organisationen eingeladen, an den Untersuchungen teilzunehmen.

Bei jedem Teilnehmer wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- eine ausführliche Anamnese sowie Erhebung der aktuellen Medikation
- eine körperliche Untersuchung
- ein 6-Minuten-Gehtest
- ein Ruhe-EKG
- ein Langzeit-EKG
- eine Blutentnahme
- eine echokardiographische Untersuchung
- eine Spirometrie.

Die klinischen Daten zu den nach aktuellen Leitlinien [43] eingeteilten Patientenkollektiven mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 im Ergebnissteil dieser Arbeit zusammengefasst.

2.4 Langzeit-EKG-Aufzeichnungen

Bei allen Patienten und Probanden wurde standardmäßig bei der Aufnahmeuntersuchung eine digitale 12-Kanal-24-Stunden-EKG-Aufzeichnung (©getemed Medizin- und Informationstechnik AG) angefertigt. Medikamente, unter anderem auch Beta-Blocker, wurden dabei nicht pausiert. Die Aufzeichnungen wurden zeitnah mit CardioDay® (©getemed Medizin- und Informationstechnik AG) ausgewertet. Hierbei erfolgte neben der Ermittlung der minimalen, mittleren und maximalen Herzfrequenz auch die Ermittlung folgender Parameter der HRV:

- SDNN
- SDANN
- SD
- SDSD
- SDNN-Index
- HRV TI
- NN50
- pNN50
- RMSSD

Während der Auswertung erfolgte auch die Dokumentierung und Bewertung folgender relevanter ventrikulärer Ereignisse:

- Anzahl ventrikulärer Extrasystolen
- Anzahl der Couplets
- Anzahl der Triplets
- Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardie

Die Ermittlung der RR-Intervalle für die HRT-Berechnung wurde unter visueller Kontrolle des Untersuchers und in Bezug auf Patientendaten verblindet mit dem Programm ecg-auto2[®], (©emka Technologies Inc.) wie folgt durchgeführt:

- Identifizierung der VES in der Langzeit-EKG-Aufzeichnung
- Automatische Messung der RR-Intervalle um die VES d.h. Ermittlung von 5 RR-Intervallen vor und 30 nach jeder geeigneten VES
- Erstellung des gemittelten lokalen Tachograms, d.h. die Serien der gemessenen RR-Intervalle um die VES werden wie in Abbildung 3 gezeigt gemittelt
- Ermittlung der mittleren Herzfrequenz vor der VES für jede durchgeführte HRT-Messung aus den 5 RR-Intervallen unmittelbar vor dem Triggerereignis

Die HRT-Parameter und die mittlere Herzfrequenz vor der ventrikulären Extrasystole wurden im Anschluss mit dem Programm „R“, einem freien, statistischen Software-Paket, nach der Methode von Schmidt et al. berechnet [45].

2.5 Die HRT Berechnungen

Die HRT stellt ein Phänomen dar, deren Erhebung die Anwesenheit von mindestens einer oder mehrerer frühzeitig einfallender VES in der LZ-EKG-Aufzeichnung voraussetzt. Eine frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystole ist ein Herzschlag außerhalb des regulären Grundrhythmus mit Ursprung in der Herzkammer und enger Ankopplung an das vorhergehende RR-Intervall.

Das der VES unmittelbar vorangestellte RR-Intervall wird als Kopplungsintervall bezeichnet und ist meist kürzer als die normalen RR-Intervalle. Einer frühzeitig einfallenden VES folgt zumeist eine kompensatorische Pause, da die folgende reguläre, vom Sinusknoten ausgehende Kammererregung in die absolute Refraktärzeit des Kammermyokards fällt. Während dieser kompensatorischen Pause kommt es zu einer Abnahme der linksventrikulären Füllung und somit zu einem kurzfristigen Blutdruckabfall. Dieser Blutdruckabfall ist ein Trigger für eine reflektorische Antwort des autonomen Nervensystems. Über Barorezeptoren vermittelt, erfolgt eine Steigerung der Herzfrequenz, zum Ausgleich der hämodynamischen Fluktuationen [56]. So kommt es unmittelbar nach einer VES zu einer frühen Beschleunigung der Herzfrequenz, der eine Abnahme der Herzfrequenz folgt. Das Kopplungsintervall hat einen Einfluss auf die HRT: je kürzer es wird, desto ausgeprägter ist die HRT [5]. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel einer solchen ventrikulären Extrasystole und die Serie der Zeiten zwischen den R-Zacken des EKG lokal um die VES, welche als lokales Tachogramm bezeichnet wird.

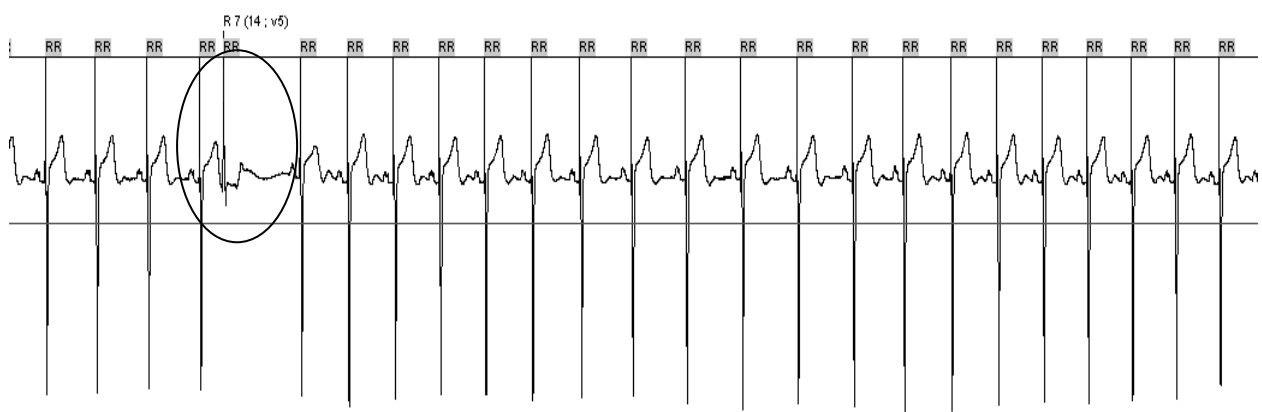


Abbildung 2.: Beispiel eines Triggerereignisses: VES (eingekreist) mit lokalem Tachogramm

Nicht alle singulären ventrikulären Extrasystolen können zur Berechnung der HRT herangezogen werden. Es muss gewährleistet sein, dass der Sinusrhythmus unmittelbar vor und nach dem Triggerereignis frei von Arrhythmien, Artefakten und Fehlinterpretationen, wie z.B. Deutung der T-Welle als R-Zacke, ist. Um diese Voraussetzungen zu erfüllen, wurden Filter verwendet, die die RR-Intervalle mit den folgenden Eigenschaften von der HRT-Berechnung ausschließen:

1. <300 ms
2. >2000 ms
3. >200 ms Unterschied zum vorangehenden Sinusintervall
4. $>20\%$ Unterschied zum Referenzintervall (Mittelwert der letzten 5 Sinusintervalle)
5. die Summe aus dem Kopplungsintervall und der postextrasystolischen Pause soll mindestens 150% des normalen RR Intervalls betragen

Die HRT-Berechnung ist beschränkt auf VES mit einer Vorzeitigkeit von mindestens 20% und einer postextrasystolischen Pause, die um mindestens 20% länger als das Normalintervall ist. Weiterhin wird bei der Berechnung der HRT (besonders des turbulence slope), ein so genanntes signalgemitteltes Tachogramm erstellt, um die in Millisekunden ausgeprägte postextrasystolische RR-Intervall-Fluktuationen möglichst frei von anderen Einflussfaktoren (Atmung, Anstrengung, Stress) zu erheben. Hierzu werden die RR-Intervalle, welche die einzelnen VES umgeben, gegen ihre relative Position zu VES aufgetragen und zu einem einzelnen Tachogramm gemittelt. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel einer solchen Mittelung der lokalen Tachogramme.

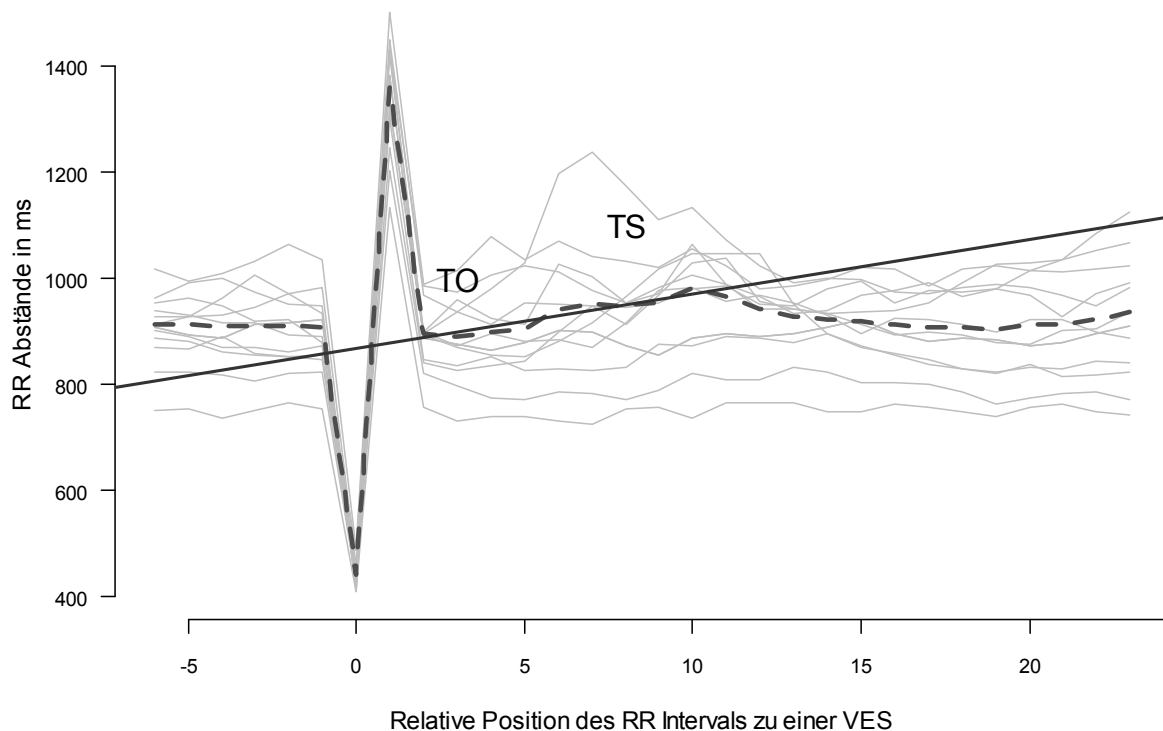


Abbildung 3.: Typische HRT-Reaktion

Die dunkelgraue Kurve zeigt das signalgemittelte lokale Tachogramm, das aus den lokalen Tachogrammen einzelner ventrikulärer Extrasystolen (hellgraue Kurven) gemittelt wird.

Die initiale Beschleunigung des Sinusrhythmus nach einer Extrasystole wird durch die relative Verkürzung der RR-Intervalle, bezogen auf die präextrasystolischen RR-Intervalle, quantifiziert und wird als turbulence onset bezeichnet.

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

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

Ein TO-Wert $<0\%$ bedeutet postextrasystolische Beschleunigung, ein Wert $>0\%$ postextrasystolische Verlangsamung des Sinusrhythmus. Werte $<0\%$ sind als normale, Werte $\geq 0\%$ als pathologische Reaktion definiert.

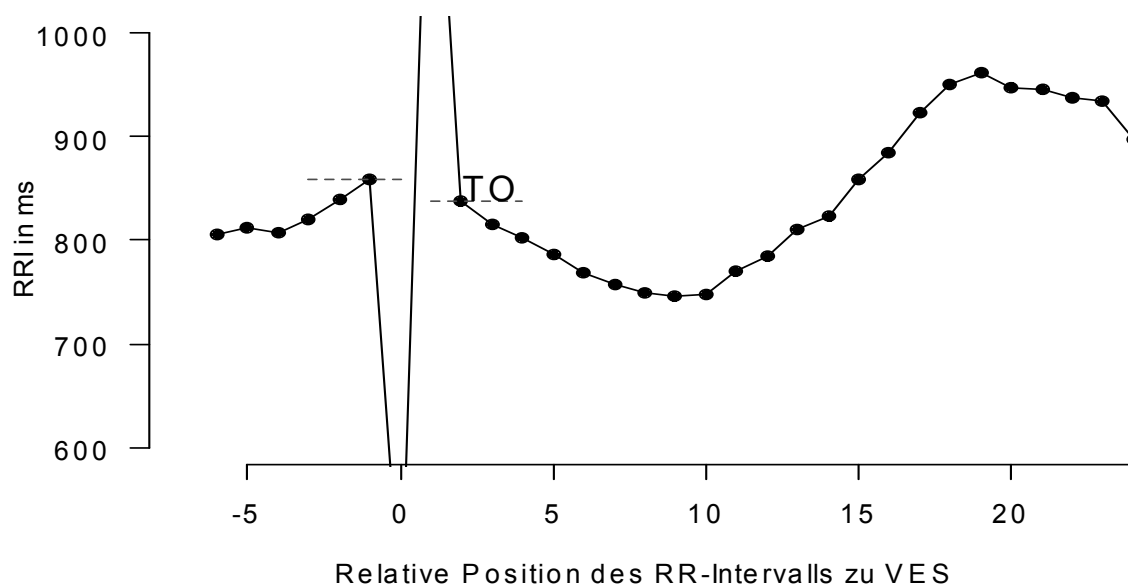


Abbildung 4.: Visualisierung des turbulence onset (TO) anhand eigenes Beispiel

Der initialen Verkürzung der RR-Intervalle schließt sich eine spätere Verlangsamung der RR-Intervalle an. Diese Verlangsamung wird durch den turbulence slope (TS) quantifiziert.

TS entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgeraden für jede Sequenz von 5 aufeinander folgenden Normalintervallen im lokalen Tachogramm, wobei je nach Autor 15 bis 20 RR-Intervalle nach dem Triggerereignis zur Berechnung herangezogen werden.

Die spätere Verlangsamung erreicht ein Maximum zwischen dem dritten und siebten Sinuszyklus nach einer VES. Der längste RR-Intervall-Abstand tritt gewöhnlich um den zehnten Zyklus nach einer VES auf.

turbulence slope = max. Regressionskoeffizient [RRI(x), RRI(x+1)...RRI(x+4)]

Für $x \in \{2 \dots 16\}$

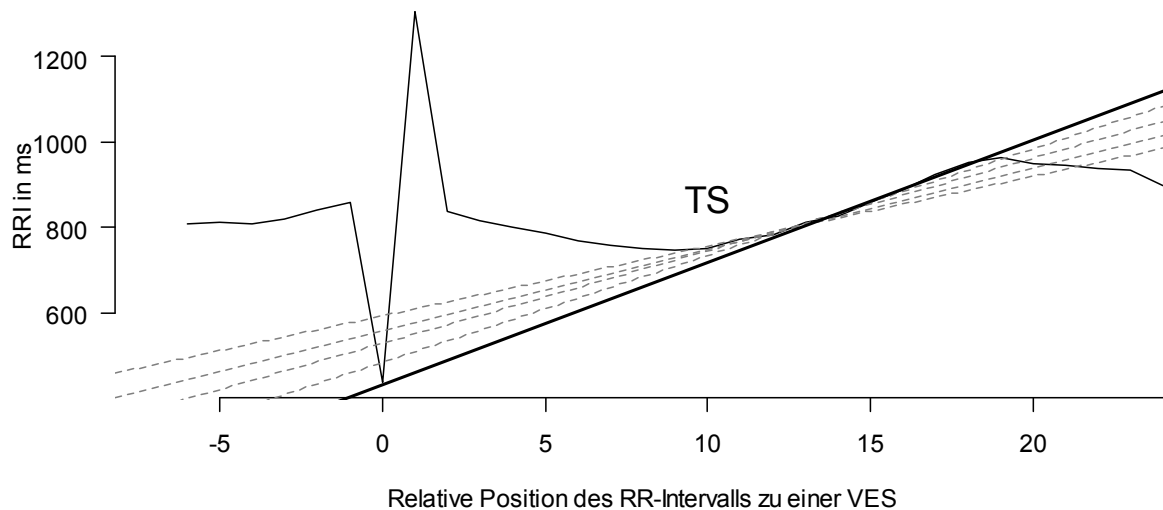


Abbildung 5.: Visualisierung des turbulence slope (TS) anhand eines eigenen Beispiels.

Der turbulence slope trägt die Einheit ms/RRI. Ein Wert von $>2,5$ ms/RRI ist die physiologische Reaktion auf eine singuläre ventrikuläre Extrasystole.

Es ist bekannt, dass Postinfarktpatienten, die einen turbulence onset $\geq 0\%$ und/oder einen turbulence slope $\leq 2,5$ ms/RRI haben, ein erhöhtes Risiko tragen, am plötzlichen Herztod zu versterben. Es ist auch bekannt, dass beide Parameter gut mit dem Schweregrad der systolischen Herzinsuffizienz korrelieren [13]. Bisher wurde jedoch die HRT noch nie gesondert bei älteren Menschen untersucht. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, diese Datenlücke zu schließen.

2.6 Statistische Methoden

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm SD abgebildet, für kategoriale Variablen wurden die Anteile in % angegeben. Univariate oder die so genannten Vergleiche innerhalb einer Variable zwischen Patienten mit erhaltener und eingeschränkter linksventrikulären Auswurfraction und Patienten mit und ohne nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien wurden unter Anwendung folgender Tests durchgeführt: t-Students-Test, Mann-Whitney-Test oder Chi-Quadrat-Test. Die Vergleiche zwischen den HRT-Gruppen fanden mittels des gepaarten t-Tests mit Bonferroni-Korrektion und des Chi-Quadrat-Tests für die Anzahl der nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien pro HRT-Gruppe statt. Für die dreifachen oder mehrfachen Vergleiche wurde der ANOVA- oder Kruskal-Wallis-Test angewandt. Für die Post-Hoc-Analyse erfolgte eine p-Wert-Korrektion nach Bonferroni.

Korrelationen wurden mittels Tests mit Pearsons-Koeffizienten für parametrische und mit Hilfe von Kendalls Tau oder Spearmans Rho für nichtparametrische Daten ermittelt.

Ein signifikanter Unterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,05 angenommen.

Sowohl Berechnungen der HRT als auch die Statistische Bearbeitung und Visualisierung der Daten erfolgte mit dem Programm R. R ist ein Software-Paket für Statistical Computing. Es ist die Open Source Implementierung der Sprache S, welches hauptsächlich von John Chambers in den Bell Laboratories entwickelt worden ist und über die Webseite www.r-project.org angeboten wird [45].

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten die HRT-Parameter bei 73 von 96 Patienten mit Herzinsuffizienz und 26 von 49 gesunden Kontrollpersonen berechnet werden. Die häufigste Ursache für die Nichtberechenbarkeit der HRT-Werte war die Abwesenheit einer VES (besonders im Kontrollkollektiv). Andere Ursachen waren weitere VES oder SVES im lokalen Tachogramm (häufiger im Patientenkollektiv) und Artefakte.

Das Patientenkollektiv wurde unter Berücksichtigung der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz in zwei Gruppen aufgeteilt [43]. Die erste Gruppe setzte sich zusammen aus Patienten mit leicht-, mittel- bis hochgradig eingeschränkter Herzpumpfunktion, entsprechend den Leitlinien, charakterisiert mit einer EF von $\leq 50\%$ (n= 33). Der zweiten Gruppe wurden Patienten mit erhaltener Herzpumpfunktion, d.h. mit einer EF von mindestens 50%, Symptomen einer Herzinsuffizienz (mindestens NYHA-Klasse II) und echokardiographischem Nachweis einer diastolischen Dysfunktion Grad I bis III (n=40) zugeordnet. Tabelle 1 zeigt eine umfassende Zusammenfassung der klinischen Patienten- und Probandencharakteristika.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der linksventrikulären Auswurffraktion bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Beide oben genannten Gruppen unterscheiden sich jedoch signifikant bezüglich der linksventrikulären Auswurfleistung von der Patientengruppe mit systolischer Herzinsuffizienz, in welcher die Auswurffraktion deutlich niedriger war.

Hierzu kontrastieren die Ergebnisse des 6-min-Gehtests: Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz wiesen trotz erhaltener linksventrikulärer Auswurfleistung eine ähnliche Belastbarkeit auf wie Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion des linken Ventrikels. Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests waren für beide Patientengruppen erwartungsgemäß signifikant schlechter als bei der Kontrollgruppe. Sowohl Patienten mit diastolischer als auch mit systolischer Herzschwäche waren nicht signifikant älter als die der Kontrollpopulation.

Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen war in der Patientengruppe mit diastolischer im Vergleich zur der mit systolischer Herzinsuffizienz invertiert. Die Versorgung beider Patientengruppen mit wichtiger Herzinsuffizienzmedikation wie ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Diuretika war, mit Ausnahme der Aldosteronantagonisten, annähernd gleich, wobei anzumerken ist, dass für die medikamentöse Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz derzeit noch keine Leitlinien existieren. Als häufigste Ursache für die

Herzinsuffizienz bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion konnte die arterielle Hypertonie, für die systolische Dysfunktion die KHK eruiert werden. Hypertonie und KHK konnten insgesamt für ca. 78 % der Fälle als Ursache der Herzinsuffizienz identifiziert werden.

Tabelle 1.: Epidemiologische und klinische Patientencharakteristika im Vergleich zum Kontrollkollektiv

* kennzeichnet signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe, ° kennzeichnet signifikante Unterschiede gegenüber der diastolischen HI Gruppe, $p < 0,05$ wurde als signifikant bewertet.

Klinisches Merkmal [Einheit]	Kontrollgruppe	Patienten mit diastolischer HI	Patienten mit systolischer HI
n	26	40	33
Alter [Jahre]	69,8±4,1	72,9±6,6	72,4±5,9
Geschlecht [männlich %]	8 (31%)	10 (25%)	22/ (67%)*°
EF [%]	64,54±6,81	60,15±6,75	38,70±7,82*°
6-min-Gehtest [m]	573,29±87	405,08±107*	395,58±112*
BMI [kg/m ²]	26±3	32±6*	29±5*
RR syst. [mmHg]	129±12	151±29*	135±23°
RR diast. [mmHg]	79±8	83±14	76±11
Kreatinin [mg/dl]	0,89±0,2	1,03±0,4	1,13±0,3
Kalium [mmol/dl]	4,25±0,3	4,05±0,43	4,18±0,43
Nikotinkonsum [py]	6±11	15±27	19±22*
HbA1c [%]	5,85±0,4	6,30±1,0	6,60±1,5
Diabetes mellitus[%]	0 (0%)	14 (35%)	14 (42%)
KHK [%]	0 (0%)	17 (42%)	26 (79%)
Z.n. Myokardinfarkt [%]	0 (0%)	13 (33%)	22 (67%)
Positive Familienanamnese	0 (0%)	9 (23%)	4 (12%)
ACE-Hemmer	0 (0%)	19 (47%)	22 (67%)
AT1 Blocker	0 (0%)	10 (25%)	8 (24%)
Diuretikum	0 (0%)	27 (68%)	26 (79%)
Aldosteronantagonist	0 (0%)	2 (5%)	9 (27%)
HI-Ursache			
KHK	0 (0%)	11 (28%)	24 (73%)
Hypertonie	0 (0%)	20 (50%)	2 (6%)
Kardiomyopathie	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)
Nicht eindeutig	0 (0%)	7 (17%)	4 (12%)
β-Blocker	0 (0%)	28 (70%)	25 (76%)
NYHA- Klasse:I/II/III/IV	0/0/0/0	0/29/9/0	6/19/8/0
NYHA-Klasse [%]	0/0/0/0	0/72/23/0	18/58/24/0
Grad der DD 0/1/2/3	8/17/0/0	1/25/12/2	1/19/10/3
Prozentsätze	32/68/0/0	3/62/30/5	3/58/30/9

3.2 HRT- und HRV-Parameter des Patienten- und Kontrollkollektiv

Die HRV- und HRT-Parameter sind für die drei Kollektive in Tabelle 2 zusammengestellt. Von allen hier untersuchten HRV-Parametern zeigte nur TS stets absteigende Werte beim Vergleich der Kontrollprobanden mit den Herzinsuffizienz-Patienten, wobei sich der Unterschied zwischen den Gruppen mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz als signifikant darstellte.

Tabelle2.: HRV- und HRT-Parameter der Patienten- und Kontrollkollektive

* kennzeichnet Signifikanzen gegenüber der Kontrollgruppe, ° kennzeichnet Signifikanzen gegenüber der diastolischen Gruppe

Merkmal der HRV und HRT im LZ-EKG	Kontrollgruppe	Patienten mit diastolischer HI	Patienten mit systolischer HI
n	26	40	33
TO in %	-0,79±4,3	-1,77±2,7	-0,32±1,98
TS in ms/RRi	11,4±8,02	9,53±8,25	4,49±3,46* °
Mittlere HF vor der VES	73±13	67±16	68±11
Minimale Herzfrequenz	54±7	56±10	56±11
Mittlere Herzfrequenz	73±9	71±12	74±13
Maximale Herzfrequenz	124±15	110±24*	108±19*
Anzahl Pat. mit nsVT	0	0	7
SDNN [ms]	145,84±30	117,82±34*	115,36±41*
SDANN[ms]	135,28±30	98,42±32*	97,12±33*
SDMS[ms]	28,88±8	31,85±12	31,50±22
HRV-Triangular-IndexI	28,72±8	23,35±8*	21,63±8*
NN50	5301±4775	9139±9659	6860±6872
pNN50[%]	5,480±5	11,125±12	8,500±10
RMSSD[ms]	32,96±13	57,57±37*	59,96±50*
SDNN-Index	24,16±10	28,52±19	28,51±28
SDSD	27,64±12	49,72±32*	53,78±46*
RR-Intervall[ms]	832±103	882±153	849±149

Zusammenfassend kann der Tabelle 2 entnommen werden, dass sowohl Patienten mit diastolischer als auch mit systolischer Herzinsuffizienz deutlich schlechtere HRV-Parameter (SDNN, SDANN, SDNNIND, HRV-Triangular-Index und RMSSD) im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen. Die oben genannten HRV-Parameter zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Patientengruppen mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz.

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, dass die TS-Werte der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz signifikant niedriger sind als bei den Patienten mit diastolischer Dysfunktion und den gesunden Kontrollprobanden. Demgegenüber zeigt das Verhalten von TO keine signifikanten Unterschiede. In Form von Boxplots werden sowohl die Mediane als auch die Interquartilsabstände für die drei untersuchten Gruppen gezeigt.

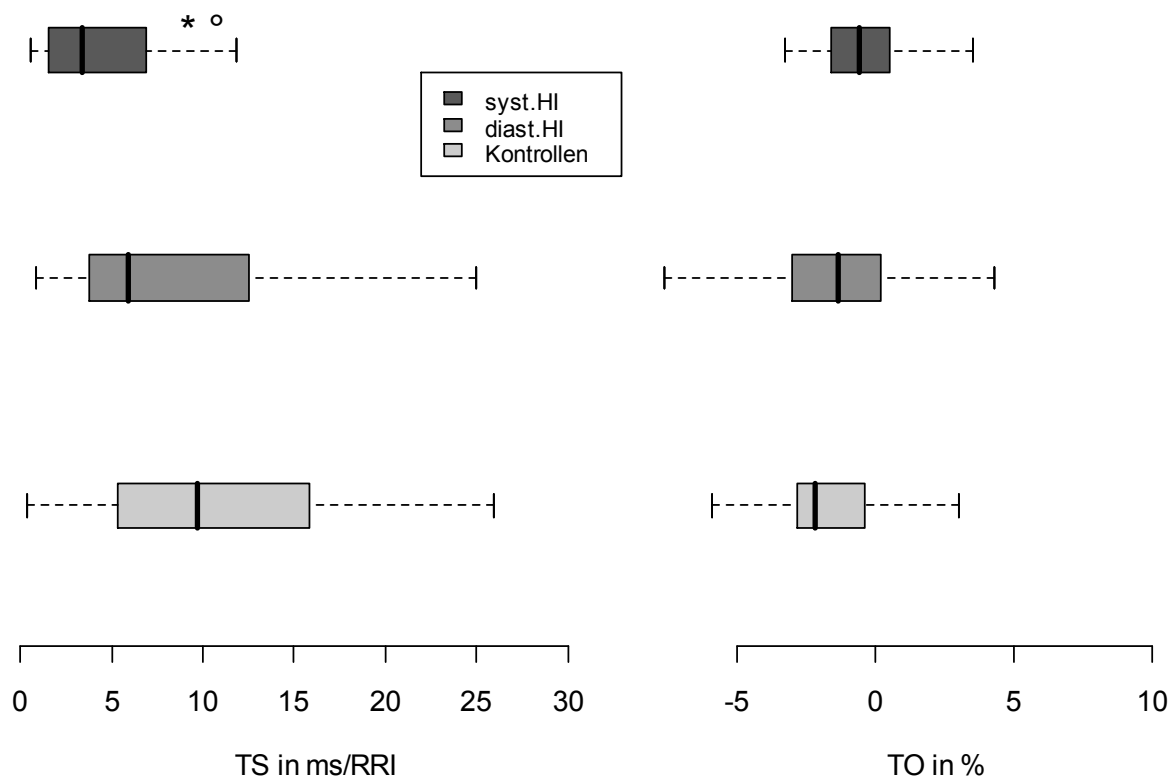


Abbildung 6.: Turbulence slope und turbulence onset bei Patienten mit systolischer HF versus diastolischer HF versus Kontrollprobanden

* kennzeichnet Signifikanzen gegenüber der Kontrollgruppe, ° kennzeichnet Signifikanzen gegenüber der diastolischen Gruppe.

3.3 Korrelationen zwischen HRT, HRV, echokardiographischen und klinischen Parametern

TS weist eine mittelgradig ausgeprägte Korrelation mit einigen Parametern der HRV auf. In der Reihenfolge der Korrelationsstärke sind es folgende Parameter: SDNN, SDANN, HRV-Triangular-Index, pNN50, TO, SDNN-Index und die mittlere Herzfrequenz vor der VES. TS steht auch im positiven Zusammenhang mit echokardiographischen Parametern sowie mit der linksventrikulären Auswurfraction und der echokardiographisch ermittelten flow propagation time. TO hingegen korreliert lediglich mit TS und der mittleren Herzfrequenz vor der VES. Es wurden keine weiteren Zusammenhänge zwischen TO und anderen klinischen Variablen gefunden. Abbildung 7 zeigt die ausgewählte Korrelation zwischen HRT- und HRV-Parametern sowie TS und LVEF.

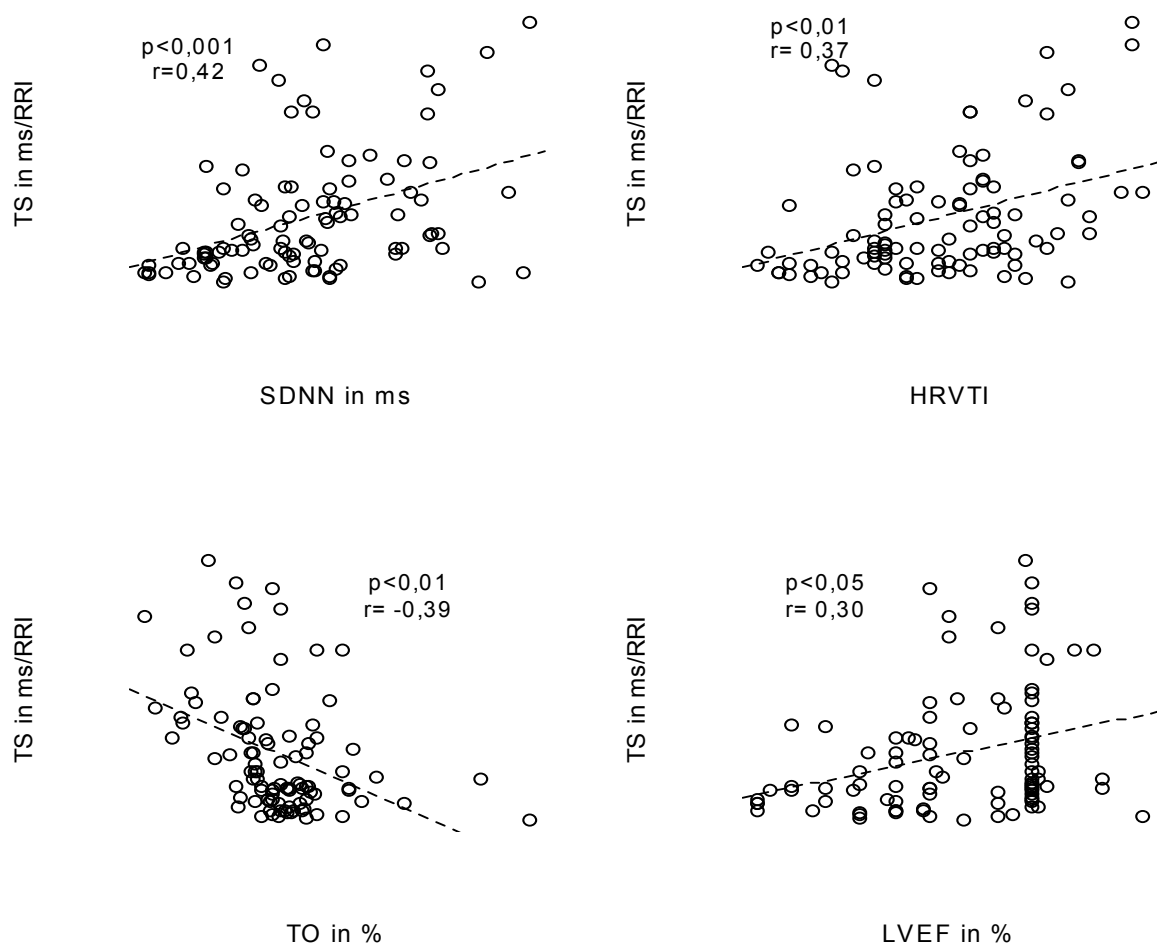


Abbildung 7.: Korrelationen zwischen HRT, HRV und LVEF

3.4 HRT-Cut-off-Werte bei Patienten und gesunden Probanden

Nach der HRT-Analyse wurden die Probanden und Patienten mit den aus der Literatur bekannten und insbesondere für die Herzinsuffizienzkollektive diskutierten Cut-off-Werten, in 4 Gruppen eingeteilt. Ein $TO \geq 0\%$ wurde bei 6 von 26 Kontrollpersonen (23%), ein $TS \leq 2,5$ bei 3 von 26 Herzgesunden (12%) gefunden.

Bei den hier untersuchten Patienten lagen 33% (n=24) mit TO Werten $\geq 0\%$ und 24% (n=17) mit TS Werten $\leq 2,5$ ms/RRI außerhalb des Normbereichs.

Tabelle 3 und 4 stellen die Ergebnisse der HRT-Analyse von 26 herzgesunden, älteren Probanden und 72 älteren Herzinsuffizienz-Patienten entsprechend dar.

Tabelle 3.: Ergebnisse der HRT-Analyse bei 26 gesunden Probanden

	TS $\leq 2,5$ms/RRI	TS $> 2,5$ms/RRI	Summe
TO $\geq 0\%$	2(8%)	4(15%)	6(23%)
TO $< 0\%$	1(4%)	19(73%)	20(77%)
Summe	3(12%)	23(88%)	26(100%)

Tabelle 4.: Ergebnisse der HRT-Analyse von 72 Patienten mit Herzinsuffizienz

	TS $\leq 2,5$ms/RRI	TS $> 2,5$ms/RRI	Summe
TO $\geq 0\%$	6(8%)	18(25%)	24(33%)
TO $< 0\%$	11(15%)	37(51%)	48(67%)
Summe	17(24%)	55(76%)	72(100%)

Im Anschluss an die Gruppeneinteilung wurde eine Analyse der klinischen und echokardiographischen Parametern sowie der HRV-Parametern in Bezug auf die aus der Literatur bekannten Cut-off-Werte durchgeführt. Die HRT setzt sich aus den beiden Parametern TO und TS zusammen. Mit höchster Wahrscheinlichkeit spiegeln diese Parameter zwei gegensätzlich wirkende Komponenten des autonomen Nervensystems wider: die vagale, parasymphatische Komponente, die durch TO repräsentiert wird, und die sympathische, die in TS ihre Abbildung findet. Aus diesem Grunde wurden die Patienten unabhängig von der linksventrikulären Auswurfraction in vier Gruppen aufgeteilt. Eine solche Aufteilung ermöglicht eine bessere Betrachtung der einzelnen HRT-Komponenten.

Die Gruppen wurden wie folgt definiert:

- Gruppe 1: pathologische TO und TS
- Gruppe 2: TS pathologisch, TO im Normbereich
- Gruppe 3: pathologische TO, normale TS
- Gruppe 4: TO und TS m Normbereich

Die Ergebnisse der Analyse mit entsprechend gekennzeichneten p-Werten sind in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst.

Tabelle 5.: Klinische Merkmale der untersuchten Gruppen mit Bezug auf die HRT-Cut-off-Werte

° kennzeichnet Signifikanzen gegenüber der Gruppe 1, # kennzeichnet Signifikanzen zu Gruppe 3 und † kennzeichnet Signifikanzen zu Gruppe 4.

Klinisches Merkmal [Einheit]	Gruppe 1 TS ≤2,5ms/RRI TO≥0%	Gruppe 2 TS ≤ 2,5ms/RRI TO<0%	Gruppe 3 TS> 2,5ms/RRI TO ≥0%	Gruppe 4 TS> 2,5ms/RRI TO<0%
n	8	12	22	56
Alter [Jahre]	72±5,9	72±5,8	71±6,25	72±5,7
Geschlecht [m/w]	3 /5	4/8	6/16	27/29
EF [%]	46±18	50±13	57±13	55±12
LVDED [mm]	51,4±10	49,0±9	47,3±9	47,2±8
6-min-Gehtest [m]	376±134	444±120	431±145	468±120
BMI [kg/m ²]	29,6±5,1	32,6±6,4	31,5±6,4	28,2±4,4
RR syst.[mmHg]	133±28	139±24	144±34	139±22
RR diast. [mmHg]	81±15	79±13	82±11	79±12
Kreatinin [mg/dl]	1,08±0,4	1,00±0,3	0,99±0,3	1,03±0,3
Kalium [mmol/dl]	4,2±0,2	4,2±0,6	4,2±0,4	4,1±0,3
Nikotinkonsum [py]	23±16	14±21	15±26	11±20
HbA1c [%]	7,56±2,4 †#	6,32±0,5	6,08±0,9 °	6,17±0,9 °
NYHA I/II/III/IV	2/0/2/4/0	1/0/8/3/0	5/1/12/4/0	19/5/26/6/0

Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied bezüglich Kalium- und Kreatininkonzentrationen sowie den Blutdruckwerten. Insgesamt war die gemessene systolische Funktion des linken Ventrikels und die Belastbarkeit (hier mittels des 6-Minuten-Gehtests erhoben) in der Gruppe 1 mit pathologischen TO- und TS-Werten nicht signifikant niedriger als in den anderen drei Gruppen.

In Gruppe 1 fanden sich durchschnittlich um ca.20% erhöhte HbA1c-Werte. Der Unterschied der HbA1c-Werte war sowohl zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3, als auch zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 signifikant.

Tabelle 6.: HRV, HRT und Ereignisse aus dem Langzeit-EKG im Zusammenhang mit den bekannten Cut-off-Werten

° kennzeichnet Signifikanzen gegenüber der Gruppe 1, * kennzeichnet Signifikanzen gegenüber Gruppe 2, # kennzeichnet Signifikanzen zu Gruppe 3, † kennzeichnet Signifikanzen zu Gruppe 4.

Merkmal der HRV und HRT im LZ EKG	Gruppe 1 TS ≤ 2,5ms/RRI TO ≥0%	Gruppe 2 TS ≤ 2,5ms/RRI TO <0%	Gruppe 3 TS > 2,5ms/RRI TO ≥0%	Gruppe 4 TS > 2,5ms/RRI TO <0%
n	8	12	22	56
Anzahl Pat. mit nsVT	3	1	0	3
Anteil der Pat. mit nsVT	38%	8%	0%	5%
Mittlere HF vor der VES	73±18	81±18 †	69±17	67±10 *
Minimale Herzfrequenz	65±11 †	64±9 †#	55±10 *	54±8 °*
Mittlere Herzfrequenz	85±13 †#	80±9 †	72±12 °	70±9 °*
Maximale Herzfrequenz	121±19	117±15	114±22	112±21
SDNN [ms]	113±42	103±47	123±36	129±34
SDANN [ms]	102±48	88±30	106±34	112±34
SDMS [ms]	24±7	25±30	33±15	32±10
HRVTI1	21±10	18±8 †	25±7	25±8 *
pNN50 [%]	8,9±6	3,4±5	10,8±9	8,5±10
RMSSD [ms]	51,25±30	49,91±70	58,52±40	48,90±30
SDNNIND	24,87±16	22,75±42	28,40±16	28,16±17
SDSD [ms]	45±27	46±65	51±36	42±25

In der Gruppe 1 (n=8) mit pathologischen TO- und TS-Werten ließ sich bei 38% des Kollektivs eine nsVT im LZ-EKG der Aufnahmeuntersuchung nachweisen. In den weiteren HRT-Gruppen waren nsVT bei 8% der Patienten in Gruppe 2 (TS ≤ 2,5ms/RRI, TO <0%), bei keinem der Patienten in Gruppe 3 (TS > 2,5ms/RRI, TO ≥0%) und bei 5% der Patienten in Gruppe 4 (TS > 2,5ms/RRI, TO <0%) im LZ-EKG nachweisbar. Ein auf Unabhängigkeit der Ereignisse durchgeführter Test (χ^2 -Test) wies mit einem p-Wert von <0,01 auf einen

Zusammenhang zwischen pathologischen HRT-Werten der Gruppe 1 und Anwesenheit von nsVT im LZ-EKG hin.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit war die Untersuchung der Veränderung der HRT-Werte im Zusammenhang mit der Dyspnoe-Symptomatik. Abbildung 8 zeigt den prozentuellen Anteil der verschiedenen HRT-Gruppen in den vier NYHA-Klassen. Obwohl ein Anstieg des Anteils der Patienten mit jeweils pathologischen TS- und TO-Werten (Gruppe 1) beim Übergang von NYHA-Klasse II zu III zu erkennen war, zeigten sich in der Proportionsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

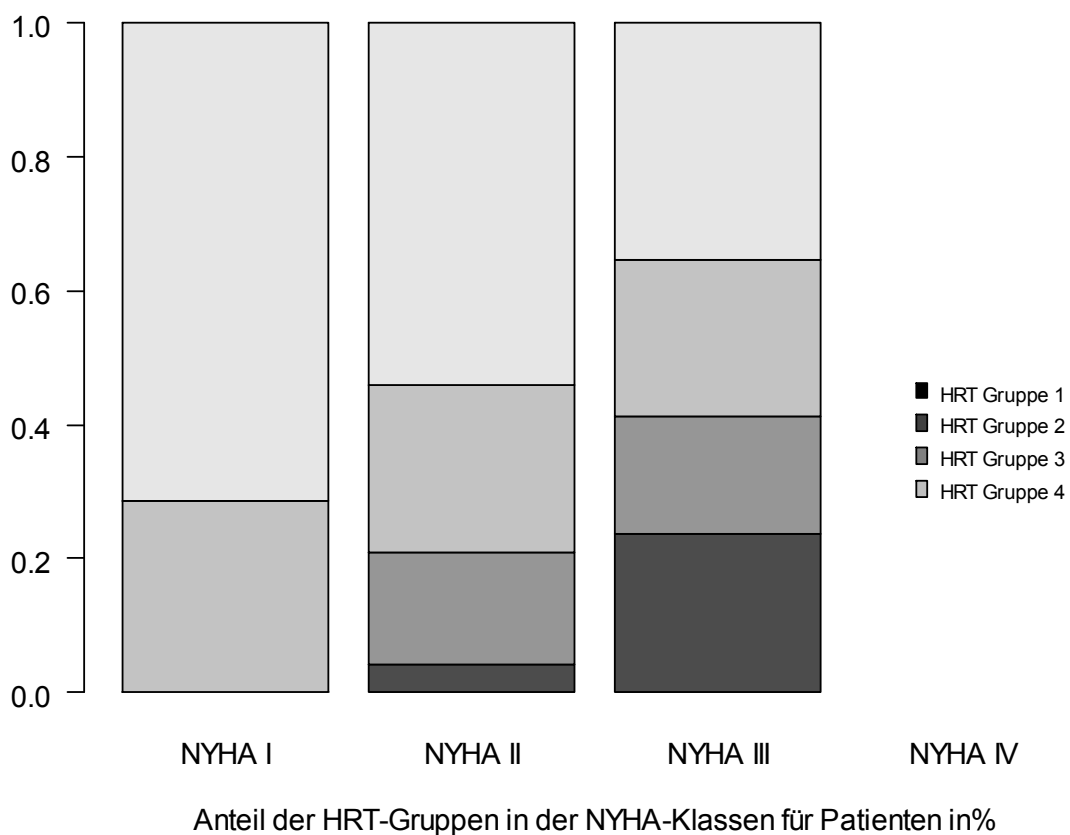


Abbildung 8.: Prozentueller Anteil der HRT-Gruppen in den NYHA-Klassen
NYHA-Klasse IV fehlt, weil es keine Patienten dieser Klasse in der Untersuchung gab.

3.5 HRT- und HRV-Parameter bei Patienten mit und ohne nichtanhaltende ventrikulären Tachykardien im LZ-EKG

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit war, die Frage zu beantworten, ob sich ältere Patienten mit Herzinsuffizienz und nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien (nsVT), welche ein erhöhtes Risiko für maligne, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen und wahrscheinlich auch für den plötzlichen Herztod bedeuten, bezüglich den HRT-Parametern gegenüber Patienten ohne nsVT unterscheiden.

Tabelle 7.: Anteil der nichtanhaltenden VT in den HRT-Gruppen des Patientenkollektivs

(Gruppe 1: TO und TS pathologisch, Gruppe 2: TS pathologisch, TO im Normbereich, Gruppe 3: TO pathologisch, TS im Normbereich, Gruppe 4: TO und TS im Normbereich).

	Keine VT	nsVT vorhanden	Summe
HRT Gruppe 1	3 (4,2%)	3 (4,2%)	6 (8,4%)
HRT Gruppe 2	10 (13,9%)	1 (1,4%)	11(15,3%)
HRT Gruppe 3	18 (25%)	0 (0%)	18 (25%)
HRT Gruppe 4	34 (47,2%)	3 (4,2%)	37 (51,3%)
Summe	65 (90,3%)	7 (9,7%)	72 (100%)

Wie in Tabelle 7 vorgestellt, hatten 50% der Patienten mit beiden pathologischen HRT-Parametern eine nsVT in der bei der Basisuntersuchung angefertigten Langzeit-EKG-Aufzeichnung. Im Gegensatz dazu wiesen nur 9% der Patienten in der HRT-Gruppe 2, 0% in der HRT- Gruppe 3 und nur 8% in der HRT-Gruppe 4 eine nsVT auf. Die Proportionen sind auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ unterschiedlich und weisen auf einen Zusammenhang zwischen pathologischen HRT-Werten und Anwesenheit maligner Herzrhythmusstörungen hin.

Anhand der HRT- und HRV-Parameter, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind, wird ersichtlich, dass sich Patienten mit nsVT nur im TS und SDNN- Index auf signifikantem Niveau von denen ohne nsVT unterscheiden lassen. Des Weiteren hatten Patienten mit nsVT im Vergleich zu den Patienten ohne nsVT signifikant häufiger ventrikuläre Ereignisse in Form von Couplets und Triplets im LZ-EKG.

Tabelle 8.: HRV- und HRT-Parameter bei Patienten mit und ohne nichtanhaltenden VT im Baseline-LZ-EKG

HRV- und HRT-Merkmale [Einheit]	Patienten ohne nsVT im LZ EKG	Patienten mit nsVT im LZ EKG	p-Wert
n	65	7	
TO [%]	-1,29±2	0,45±2	ns
TS [ms/RR]	7,76±7	2,92±2	<0,001
Anzahl VES	540±1152	2716±2713	ns
Anzahl Triplet	0,45±2	6,13±13	<0,001
Anzahl Couplet	7±23	85±82	<0,01
Minimale Herzfrequenz	56±11	57±13	ns
Mittlere Herzfrequenz	72±13	72±13	ns
Maximale Herzfrequenz	111±22	100±19	ns
RR-Intervall [ms]	867±149	872±180	ns
MEDIAN [ms]	872±154	867±168	ns
SDNN [ms]	118±37	107±36	ns
SDANN [ms]	98±32	95±35	ns
HRV-Triangular-Index	23±8	22±7	ns
NN50	8123±8711	8151±7697	ns
PNN50 [%]	10±11	11±14	ns
RMSSD [ms]	58±45	61±27	ns
SDNN-Index	30±24	20±9	<0,05
SDSD [ms]	51±40	54±22	ns

Abbildung 9 zeigt in Form von Boxplots beide HRT-Parameter bei Patienten mit und ohne nsVT im Langzeit-EKG

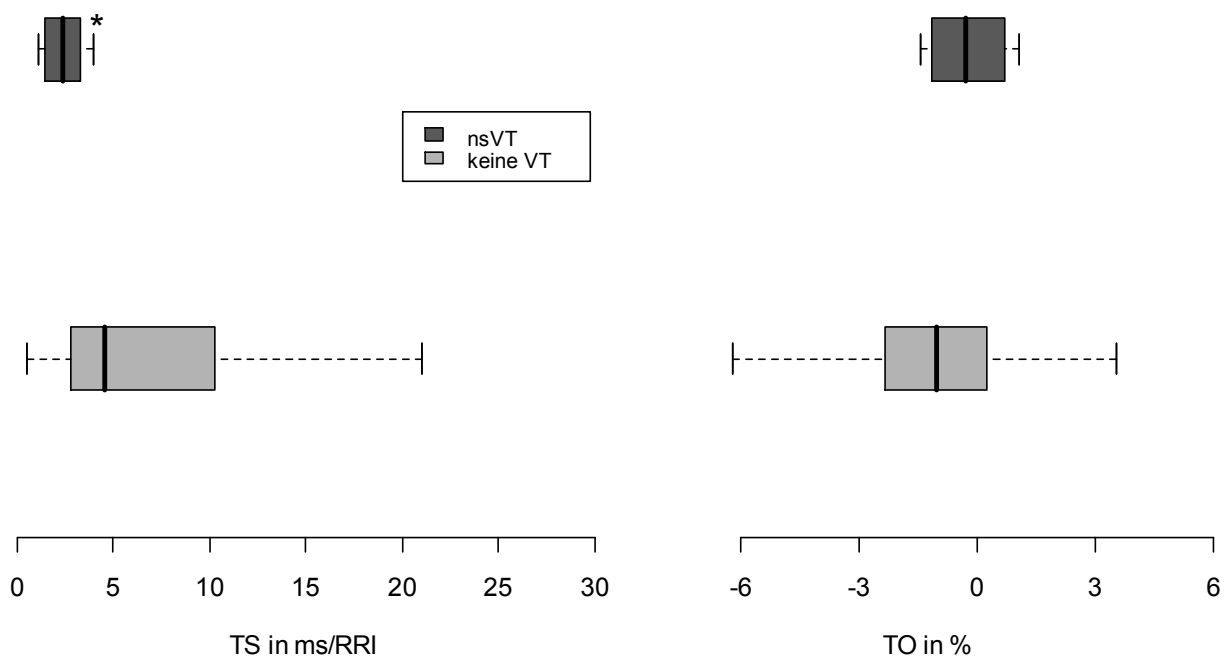


Abbildung 9.: Turbulence slope und turbulence onset bei Patienten mit nichtanhaltenden VT im Langzeit-EKG im Vergleich zu Patienten ohne ventrikulären Tachykardien.

* kennzeichnet $p < 0,001$ für TS für den Mittelwertvergleich im t-Test mit Welch-Modifikation für Proben unterschiedlicher Varianz. Für TO $p = ns$ für der Mittelwertvergleich im t-Test für Proben gleicher Varianz.

Der Vergleich der klinischen, echokardiographischen und biochemischen Merkmale hat mit Ausnahme der linksventrikulären Auswurffraktion, die mit 40,5% bei Patienten mit nsVT zu 51,5% bei Patienten ohne nsVT auf signifikantem Niveau unterschiedlich war, zu keinen weiteren Ergebnissen geführt, die auf die Anwesenheit der ventrikulären Tachykardien im LZ-EKG hinweisen (s. Tabelle 9).

Tabelle 9.: Klinische Merkmale bei Patienten mit und ohne nichtanhaltenden VT im LZ-EKG

Klinisches Merkmal [Einheit]	Patienten ohne nsVT im LZ-EKG	Patienten mit nsVT im LZ EKG	p-Wert
n	65	7	
TO [%]	-1,29±2	0,45±2	ns
TS [ms/RRI]	7,76±7	2,92±2	<0,001
LVEF [%]	52±13	41±8	<0,05
6-min-Gehtest [m]	404±105	379±139	ns
Alter [Jahre]	72±6	75±6	ns
Mittlere HF vor VES	67±14	72±13	ns
LVDED [mm]	48±9	52±9	ns
TEI Index	0,56±0,3	0,66±0,4	ns
NYHA II/III Anteil [%]	69%/22%	50%/38%	ns/ns
QTc im Ruhe-EKG [ms]	424±56	422±42	ns
Nikotinkonsum [py]	15,1±24	30,2±26	ns
Kalium [mmol/l]	4,11±0,5	4,11±0,2	ns
Kreatinin [mg/dl]	1,08±0,36	1,08±0,21	ns
Männl. Geschlecht [%]	42	63	ns
Diabetes mellitus [%]	42	13	ns
Hypertonie [%]	87	75	ns
Hyperlipidämie [%]	66	88	ns
Positive Familienanamnese [%]	18	13	ns
KHK [%]	55	88	ns
Z.n. Myokardinfarkt [%]	45	75	ns
Hyperurikämie [%]	22	13	ns

4. Diskussion

4.1 HRT bei älteren Menschen

Die aktuellen epidemiologischen Erkenntnisse weisen daraufhin, dass bereits über 90% der Herzinsuffizienten in Deutschland älter als 65 Jahre sind und dass die Herzinsuffizienz die führende Ursache für Krankenhausaufenthalte bei älteren Menschen ist [41]. Die Prognosen zur Herzinsuffizienzepidemiologie sagen voraus, dass sich bereits im Jahr 2050 allein in Deutschland die Anzahl der älteren, an Herzinsuffizienz erkrankten Menschen verdoppeln wird [41]. Demnach besteht ein großes wissenschaftliches Interesse neue prognostische Indikatoren zu etablieren, die zur Erfassung der Krankheitsprogression und der möglichen Risiken bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz beitragen können. Die HRT stellt einen solchen Parameter dar. Bisher sind jedoch ältere Menschen in HRT-Studien unterrepräsentiert und es fehlen Vergleichstudien mit älteren, gesunden Probanden. Ferner liegt das Augenmerk der gegenwärtigen HRT-Forschung hauptsächlich auf die systolische Herzinsuffizienz. Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, welche gerade bei den über 65-Jährigen sehr häufig vorkommt [2], sind in den aktuellen Studien kaum erfasst.

Die hier vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob die HRT-Parameter zur Erfassung der aktuellen Krankheitsprogression und des Risikos für das Auftreten von bedeutsamen ventrikulären Ereignissen (nsVT) bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz verwendet werden können. In den bereits vorhandenen Literaturquellen sind sowohl für das zu Grunde liegende Phänomen, die Baroreflexsensitivität, als auch für die darauf basierende HRT einige modulierende Faktoren, wie die vorrangige Herzfrequenz, Blutdruck, Medikamentenanwendung und vor allem das Alter, beschrieben worden. Eine Arbeit, die das Phänomen der HRT speziell bei den über 65-jährigen sowohl herzgesunden Probanden als auch herzinsuffizienten Patienten vergleicht, fehlt jedoch bisher gänzlich. Daher wurden die klinischen und HRT-Daten von Patienten ≥ 65 Jahre mit systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz und einem Kontrollkollektiv erhoben und miteinander verglichen.

Das durchschnittliche Alter betrug im untersuchten Kollektiv 72 Jahre (Spannweite 65 - 87 Jahre) und lag 10 bis sogar 30 Jahre höher als in den bisher auf die HRT untersuchten Herzinsuffizienz- und gesunden Kollektiven [13, 14, 15, 38, 30, 20, 51].

Die HRT-Reaktion, bzw. deren Komponenten, haben sich Dank einiger retrospektiver und prospektiver Studien bei Postinfarktpatienten und bei jüngeren Herzinsuffizienzkollektiven als

positiver Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bewährt [49, 14, 30]. Die HRT ist jedoch aufgrund der vermuteten Alterseinflüsse [51] und der Erkenntnisse über die Baroreflexsensitivität und Physiologie der Baroreflexreaktion [37] sowie aufgrund nicht ausreichender Datenlage für die Risikoabschätzung bei der älteren Population noch nicht etabliert. Ob eine Erhebung der HRT-Parameter zusätzlich zur LVEF-Bestimmung auch bei älteren Menschen mit Herzinsuffizienz verbesserte Informationen über den Krankheitszustand, die Funktion des autonomen Nervensystems oder auch über das Risiko für das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen liefern könnte, ist nicht bekannt.

In der erst kürzlich publizierten Auswertung der Cardiovascular Heart Study, einer populationsbasierten Multicenterstudie (n=1198), die sich der Erforschung von Risikofaktoren und Risikoprädiktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität bei älteren, überwiegend gesunden Menschen (mittleres Alter = 72±5 Jahre) widmet, wurde in der univariaten Analyse gezeigt, dass das Vorhandensein von beiden abnormen HRT-Parametern (TO und TS) mit einem erhöhtem Risiko für Mortalität aus kardiovaskulären Gründen verbunden ist [53, 54]. Die Daten aus der multivariaten Analyse zeigten, dass abnorme HRT-Werte in Kombination mit erniedrigtem DFA1 (short-term fractal scaling exponent), unabhängig von der Präsenz von Diabetes mellitus und anderen kardiovaskulären Erkrankungen, das Risikokollektiv mit erhöhter kardiovaskulären Mortalität identifizieren können. Die Zusammenhänge zwischen HRT und der linksventrikulärer Pumpfunktion sowie klinischen und laborchemischen Zeichen der Herzinsuffizienz bei den über 65-Jährigen werden in der oben genannten Arbeit nicht untersucht.

Es muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass die Datenlage bei älteren Herzinsuffizienzkollektiven sehr spärlich ist, so dass die hier vorliegenden Ergebnisse mit Arbeiten und recherchierter Literatur, die überwiegend jüngere Patienten mit Herzinsuffizienz erfasst haben, diskutiert werden musste.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Parameter TS der HRT-Reaktion positiv mit der LVEF ($r=0,3$; $p<0,05$) korrelierte. TS korrelierte auch positiv mit Parametern der HRV ($r=0,4$; $p<0,001$ für SDNN). Andererseits fehlte in der vorliegenden Untersuchung die Korrelation des TO zu fast allen klinischen, echokardiographischen und HRV-Parametern, nur zu TS fand sich, erwartungsgemäß, eine negative Korrelation. In der Analyse der Herzrhythmusstörungen zeigte sich, dass Patienten mit nsVT im Langzeit-EKG signifikant abgeschwächte TS-Werte haben. Dies konnte für TO nicht gezeigt werden. Andererseits war die Kombination von pathologischen TO- und TS-Werten stark mit dem Auftreten von nsVT

assoziiert. Die hier vorgestellten Ergebnisse erlauben erstmalig einen Einblick in die physiologischen und pathologischen HRT-Verhältnisse im höheren Lebensalter.

4.2 HRT-Parameter im Vergleich mit anderen Herzinsuffizienzkollektiven

Neurohumorale Aktivierung, sympatische Überstimulation und progressive Verschlechterung der hämodynamischen Funktion sind unabhängig von der Ätiologie, die Hauptcharakteristika der Herzinsuffizienz. Infolge dessen haben die meisten Patienten eine gestörte Baroreflexsensitivität sowie eine reduzierte HRT. Es ist also nicht erstaunlich, dass der Anteil an pathologischen HRT-Werten unter den Herzinsuffizienten sehr hoch ist. Abnorme HRT-Parameter, definiert als mindestens ein HRT-Wert außerhalb des Normbereichs, wurden bei 49% der in dieser Arbeit untersuchten Patienten gefunden, was den Ergebnissen von Cygankiewicz et al., die abnorme HRT-Parameter bei 59% ihrer Patienten fanden, entspricht [13].

Grimm et al. [20] berichten über eine ca. 90%ige Rate an pathologischen HRT-Werten in ihrem Patientenkollektiv, die jedoch aufgrund unterschiedlicher Ätiologie der Herzinsuffizienz (selektiertes Kollektiv von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und stark eingeschränkter systolischer Funktion) nicht mit den hier präsentierten Ergebnissen vergleichbar ist. Publierte Daten zur HRT und deren Korrelation mit Symptomen der Herzinsuffizienz und anderen klinischen Parametern sind von begrenzter Anzahl. Das größte Herzinsuffizienzkollektiv mit erhobener HRT (n= 487) wurde in der MUSIC-Studie (Muerte Subita e Insuficiencia Cardiaca) untersucht und von Cygankiewicz et al. charakterisiert [13]. In dieser Studie wurde die HRT zusammen mit klinischen Daten und klassischen Herzinsuffizienzsymptomen erhoben und die Zusammenhänge erforscht. Beide HRT-Parameter, vor allem aber TS, zeigten signifikante Korrelationen mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz (dritter Herzton, periphere Ödeme, gestaute Halsvenen, radiologische Zeichen einer Lungenstauung) und anderen Parametern wie HRV und LVEF.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte trotz des deutlich höheren Alters der Patienten, ähnlich wie bei Cygankiewicz et al. [13], eine Korrelation des TS zu Parametern der HRV wie SDNN, pNN50 (jeweils positive Korrelation) und zu der unmittelbar der VES vorausgehenden Herzfrequenz (negative Korrelation für TS, $r = -0,3$, $p < 0,05$ und positive für TO, $r = 0,3$, $p < 0,05$) gezeigt werden.

Dieselben Korrelationen mit SDNN und vorausgehender Herzfrequenz (negative Korrelation des TS und positive des TO) zeigt auch die Analyse der Daten der UK-HEART-Studie von Moore et al. [38], bei der das Durchschnittsalter der untersuchten Population ca. 10 Jahre unter dem der hier untersuchten Patienten lag.

Im Gegensatz zur Arbeit von Cygankiewicz et al. fehlt in der vorliegenden Untersuchung die Korrelation des TO zu fast allen klinischen, echokardiographischen und HRV-Parametern der hier untersuchten Patienten, mit Ausnahme des TS (schwache bis mittelgradige negative Korrelation). Das Fehlen der Korrelationen mit anderen klinischen und elektrokardiographischen Parametern für TO in dieser Arbeit ist kein Einzelfall. Die hier vorliegenden Ergebnisse für TO werden durch die Arbeit von Koyama et al. [30], bei welcher 50 Patienten mit einer LVEF <50% und durchschnittlichem Alter von 56 ± 14 Jahre in Bezug auf Verschlechterung der HI, Hospitalisierung und Tod gegen 20 Kontrollprobanden untersucht worden sind, unterstützt. In der Untersuchung von Koyama et al. wurden, ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit, signifikante Korrelationen des TS mit SDNN und LVEF, aber keine für TO gefunden.

Zusammenfassend muss an dieser Stelle vermerkt werden, dass die Ergebnisse der bisher an Herzinsuffizienzkollektiven durchgeführten HRT-Studien vermutlich aufgrund differenter Charakteristika und Ätiologien der Erkrankung sowie unterschiedlicher Anzahl der in den Studien erfassten Patienten nicht ohne Diskrepanzen sind, so dass weitere Untersuchungen mit HRT-Erhebung notwendig sind.

4.3 Die HRT bei Patienten mit erhaltener linksventrikulären Pumpfunktion

Die Nomenklatur und die Kriterien für die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz (diastolic heart failure, sog. DHF) oder besser der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (heart failure with normal ejection fraction, sog. HeFNEF) sind nicht einheitlich. Die ESC-Leitlinien zur Diagnostik der im fortgeschrittenen Alter sehr verbreiteten Form der Herzschwäche, sind im April 2007 von Paulus et. al [43] veröffentlicht worden. Entsprechend den Leitlinien wurden die Patienten dieser Studie in zwei Kollektive eingeteilt. Die Daten der Patienten mit NYHA II, $EF \geq 50\%$ und echokardiographischen Zeichen einer diastolischen Dysfunktion wurden ausgewählt und mit den Daten der Patienten verglichen, die eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion zeigten. Dabei konnte erfasst werden, dass beide Patientengruppen, trotz signifikanten Unterschieds der linksventrikulären Pumpfunktion, ähnliche Belastbarkeit im standardisierten 6-Minuten-Gehtest zeigten, und dass diese bei beiden Patientengruppen signifikant schlechter war als bei der Kontrollgruppe (6-Minuten-Gehtest [m]: Kontrollen 573 ± 87 vs. DHF 405 ± 110 vs. SHF 396 ± 112).

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Analyse der LZ-EKG-Aufzeichnungen dieser Arbeit. Die SDNN, SDANN und der HRV-Triangular-Index waren in beiden Patientengruppen ähnlich, unabhängig von der EF, und signifikant schlechter als bei der Kontrollgruppe. Details können der Tabelle 2 im Ergebnissteil entnommen werden.

Die TO-Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede für alle drei Gruppen (TO in % Kontrollen $-0,79 \pm 4,3$ vs. DHF $-1,77 \pm 2,7$ vs. SHF $-0,32 \pm 1,98$).

Als einziger elektrokardiographischer Parameter zeigte der TS signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit DHF ($9,53 \pm 8$, ms/RR) und SHF ($4,49 \pm 3$ ms/RR), wobei die Kontrollgruppe mit einem TS von $11,4 \pm 8$ ms pro RR-Intervall sich nicht von der diastolischen Gruppe unterschied. In der hier vorliegenden Arbeit wurden Daten von 40 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion ($EF \geq 50\%$) und Symptomen der Herzinsuffizienz (mindestens NYHA II) sowie echokardiographisch gesicherter diastolischer Dysfunktion (\geq Grad I) untersucht. Hierbei zeigten sich signifikante positive Korrelationen des TS mit SDNN und dem HRV-Triangular-Index (jeweils $r=0,3$; $p < 0,05$) sowie signifikante Korrelationen mit NN50 und pNN50 ($r=0,4$; $p < 0,01$). Der TO zeigte keine signifikanten Korrelationen zu allen anderen Parametern außer einer erwartungsgemäß negativen Korrelation mit TS ($r=-0,4$; $p < 0,01$).

Wie oben im ersten Teil der Diskussion bemerkt, sind Daten zur HRT bei Patienten mit Herzinsuffizienzzeichen und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, sog. diastolischer

Herzinsuffizienz, von sehr begrenzter Anzahl. Die Literaturrecherche ergab eine einzige von Cygankiewicz et al. publizierte Arbeit, die sich mit der Risikostratifizierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und relativ erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion beschäftigt [15]. Diese Datenanalyse umfasste 294 überwiegend männliche Patienten im mittleren Alter von 66 Jahren mit einer LVEF $\geq 35\%$. Alle untersuchten Patienten erhielten nach durchschnittlich 44 Monaten eine Nachuntersuchung. Bei der Analyse der genannten Daten zeigte sich, dass die Anwesenheit von nsVT, erniedrigte SDNN ($< 86\text{ms}$), abnorme TS-Werte sowie erhöhte QT/RR-Steigung einen prädiktiven Wert für die Mortalität haben. Dabei zeigte ein TS $\leq 2,5\text{ms/RR}$ den höchsten Risiko-Quotienten (hazard ratio). Weitere Analysen ergaben, dass die Kombination von abnormen TS Werten, erniedrigter SDANN und abnormer Repolarisations-Dynamik (QT/RR Slope) zur besseren Risikostratifizierung beitragen kann. Hinsichtlich der zitierten Daten ist anzumerken, dass laut der ESC-Leitlinie zu Diagnosestellung einer diastolischer Herzinsuffizienz, eine LVEF $\geq 50\%$ und ein echokardiographischer Nachweis diastolischer Dysfunktion (Grad $\geq \text{I}$) bei Vorhandensein typischer Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA $\geq \text{II}$) notwendig sind. Mit Berücksichtigung einer LVEF $\geq 35\%$ und fehlender Beurteilung der diastolischen Funktion werden typische Herzinsuffizienzkollektive mit erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion in der oben zitierten Publikation nur mäßig widerspiegelt.

In der hier vorliegenden Arbeit konnten jedoch in den Langzeit-EKG-Untersuchungen keine nsVTs in der Patientengruppe mit erhaltener Pumpfunktion detektiert werden. Somit war die Beziehung zwischen abnormen HRT-Werten und nsVT bei dieser Patientengruppe nicht prüfbar. Für diese Zwecke sind weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen notwendig.

4.4 HRT-Parameter als Prädiktor für das Auftretens maligner Rhythmusstörungen

Der plötzliche Herztod ist bekanntermaßen für etwa die Hälfte der kardiovaskulären Mortalität der Herzinsuffizienzpatienten verantwortlich und stark mit einer Anwesenheit maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen verbunden. Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit war daher, den prädiktiven Wert der HRT-Parameter für die Anwesenheit schwerwiegender ventrikulärer Ereignisse wie nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien (nsVT) zu untersuchen.

Die hier untersuchten Patienten wurden je nach Auftreten oder Nichtauftreten von nsVT im Baseline-LZ-EKG entsprechend in zwei Gruppen aufgeteilt: eine mit nsVT und die andere ohne nsVT.

Der TS betrug in der Gruppe ohne nsVT $7,8 \pm 7,2 \text{ms/RRI}$ und $2,9 \pm 2,2 \text{ms/RRI}$ in der Gruppe mit nachgewiesenen nsVT. Die Mittelwerte zeigten sich dabei signifikant von einander unterschiedlich ($p < 0,05$ für den Mittelwertvergleich).

Der TO in der Gruppe ohne nsVT betrug $-1,3 \pm 2,5\%$ und $0,45 \pm 2,5\%$ in der anderen. Es zeigte sich eine Tendenz zu eher positiven TO-Werten bei den Patienten mit nsVT im LZ-EKG, jedoch ohne die Signifikanzgrenze zu erreichen.

Die Kombination pathologischer TS-Werte zusammen mit pathologischen TO-Werten (HRT-Gruppe 1, siehe Ergebnissteil Tabelle 7) war stark mit Anwesenheit schwerwiegender Rhythmusstörungen gezeitigt ($p < 0,01$ für χ^2 -Test) assoziiert.

Bisher gibt es nur eine begrenzte Anzahl von publizierten Daten, die sich mit HRT, Herzinsuffizienz und dem prädiktiven Wert der HRT-Parameter zur Risikoabschätzung befassen. In der Arbeit von Grimm et al [20] zeigten sich weder TS noch TO nützlich als Prädiktor für das Auftreten lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen. Ein Grund hierfür kann das sehr ausgewählte Patientenkollektiv mit dilatativer Kardiomyopathie und stark eingeschränkter LVEF (fast alle untersuchten waren ICD-Träger) sein.

Andere publizierte Daten zu Herzinsuffizienzpatienten stammen von Koyama et al. [30]. Die Arbeitsgruppe erhob die HRT zusammen mit klinischen und echokardiographischen Daten, sowie Daten über Krankheitsverlauf und Krankenhausaufenthalte bei 50 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und 21 Kontrollpersonen. Das mittlere Alter in diesem Kollektiv betrug 54 Jahre. TS konnte sich als starker prognostischer Marker für Ereignisse wie Herzinsuffizienz Tod und Krankenhausaufenthalte aufgrund Verschlechterung der Herzinsuffizienz erweisen. Die HRT-Parameter zeigten jedoch Limitationen in Hinblick auf den prädiktiven Wert für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien. Die TS- und TO-

Werte waren nahezu identisch bei Patienten mit und ohne nsVT. Es muss dazu vermerkt werden, dass andere, länger bekannte Parameter, wie die korrigierte QT-Zeit, Spätpotentiale und T-Wellen-Alternans, signifikante Unterschiede bei Patienten mit und ohne maligne Herzrhythmusstörungen zeigten.

Die Bedeutung der HRT für die Prognose und für das Auftreten von bedeutsamen ventrikulären Ereignissen bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde auch in den Arbeiten von Cygankiewicz et al. [13, 14] beschrieben. Die Autorin hat das bis dato größte Herzinsuffizienzkollektiv mit erhobener HRT (n= 607, Alter = 63 Jahre) charakterisiert. In der kürzlich publizierten Arbeit haben sich TS und die Kombination von pathologischen TO und TS als Prädiktoren für die Gesamtmortalität, den plötzlichen Herztod und für den mit Progression der Herzinsuffizienz verbundenen Tod (sog. Herzinsuffizienz Tod) erwiesen [14]. Der Zusammenhang zwischen abnormen HRT-Werten und der Anwesenheit von bedeutsamen malignen Herzrhythmusstörungen (nsVT) wurde in einer anderen Arbeit von Cygankiewicz et al. [13] gezeigt. In dieser waren Patienten mit entweder einem oder beiden abnormen HRT-Werten im Vergleich zu Patienten mit normalen HRT-Werten signifikant öfter von nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien betroffen. Ähnliche Ergebnisse, die den prädiktiven Wert der HRT für das Auftreten von nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien betreffen, konnten in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden, wobei zu bemerken ist, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv im Durchschnitt ca. 10 Jahre älter (72 vs. 63 Jahre) ist als das von Cygankiewicz et al. untersuchte Kollektiv. Die hier untersuchte Patientengruppe ist hinsichtlich des Durchschnittsalters, das bis dato älteste Herzinsuffizienzkollektiv mit erhobener HRT und Untersuchung der Zusammenhänge zwischen HRT und anderen elektrokardiographischen, echokardiographischen sowie klinischen Parametern.

Da das Alter nicht ohne Bedeutung für die Grundlagen des HRT-Phänomens ist und die Gesundheitssysteme sich in Zukunft mit wachsenden Patientenzahlen im fortgeschrittenen Alter konfrontiert sehen, ist es erstrebenswert, weitere, am besten populationsbasierte Studien über die HRT im Alter zu initiieren

4.5 Die HRT bei älteren gesunden Menschen

Bei der Literaturrecherche sind nur einzelne publizierte Werke, die die HRT bei gesunden Menschen charakterisieren, gefunden worden. Arbeiten über physiologische z.B. alters- und geschlechtsgebundene Änderungen der HRT-Parameter sind mit Ausnahme der Publikationen von Schwab et al. [51] und Grimm et. al [20] nicht vorhanden. Die erste Querschnittsarbeit über HRT bei älteren Menschen wurde kürzlich von Stein et. al [54] publiziert. Bei dieser Untersuchung wurden mehrere HRV-Parameter, unter anderem auch die HRT, bei den über 65-jährigen, überwiegend gesunden, ausgewählten Teilnehmern der Cardiovascular Health Study (n=585) sowohl im Querschnittsvergleich als auch im 5-Jahres-Verlauf analysiert. Hierbei konnte nur eine Tendenz zur Abschwächung der TS-Werte mit steigendem Alter gezeigt werden, wobei sich die meisten Vergleiche zwischen den Altersgruppen und paarweise Vergleiche der einzelnen Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ohne signifikante Unterschiede darstellten. Dieselben Analysen für TO erbrachten sowohl zwischen den verschiedenen Altersgruppen als auch im zeitlichen Vergleich keinen signifikanten Unterschied. Um die Bedeutung der HRT für das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen, wurden die Teilnehmer je nach Risikoprofil in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Analyse zeigte sich, dass die TS-Werte in der Gruppe mit höherem Risiko sowohl zum ersten Untersuchungszeitpunkt als auch 5 Jahre später signifikant niedriger waren. Für TO konnte ein solcher Zusammenhang nur zum zweiten Messzeitpunkt gezeigt werden. Des Weiteren zeigte der Vergleich der TS-Werte beider Untersuchungszeitpunkte signifikant niedrige Werte nach 5 Jahren in der Gruppe mit höherem kardiovaskulären Risikoprofil, was einen Zusammenhang zwischen TS und der Progression der Erkrankungen vermuten lässt. Die hier ausführlich zitierte Arbeit gibt uns erstmalig einen Überblick über die HRT-Eigenschaften im fortgeschrittenen Alter und suggeriert eine prognostische Verwendbarkeit. Ein Vergleich mit den Daten der hier vorliegenden Arbeit gestaltet sich schwierig, da der oben genannte Autor, weder die Prävalenz der pathologischen TS- und TO-Werte, noch die Korrelationen zu anderen klinischen Parametern in seinem Kollektiv berücksichtigt hat. Gemeinsam für beide Arbeiten gilt, je höher das kardiovaskuläre Risikoprofil, desto flacher ausgeprägt ist die TS-Reaktion. So sind die TS-Werte auch in der vorliegenden Arbeit bei den hier untersuchten gesunden Probanden signifikant höher als bei den Patienten.

Außerdem bestand das von oben genannten Autoren untersuchte Kollektiv nur zum Teil aus gesunden Probanden ohne nachgewiesene kardiovaskuläre Vorerkrankungen. An dieser Stelle

muss angemerkt werden, dass Untersuchungen der HRT-Parameter an gesunden Kollektiven deshalb sehr wichtig sind, weil TS und TO zuerst an Patienten nach erlittenem Myokardinfarkt gemessen und die Cut-off-Werte retrospektiv entwickelt worden sind, ohne jemals Gesunde untersucht zu haben. In den anderen vorhandenen Literaturquellen variieren demnach die Cut-off-Werte, vor allem hinsichtlich des TS, je nach Publikation zwischen 2,5ms/RRI und 3,0ms/RRI.

Bei den für die vorliegende Arbeit untersuchten 49 Gesunden konnten nur bei 26 (und auch nur diese Probanden wurden in die Analyse einbezogen) die HRT-Parameter erhoben werden, wobei 23% der TO-Werte (Norm $<0\%$) und 12% der TS-Werte (Norm $\geq 2,5\text{ms/RRI}$) außerhalb des Normbereichs lagen.

In der Literatur gibt es nur noch zwei weitere Arbeiten, die die HRT bei Gesunden untersucht und die Prävalenz der pathologischen TS- und TO-Werte angegeben haben [20,51]. Die Ergebnisse für TO der vorliegenden Arbeit sind denen der zwei oben genannten gesunden Kollektiven ähnlich. Die Ergebnisse von Schwab et al. [51] und Grimm et al. [20] weisen entsprechend bei 24% bzw. 19% der gesunden Probanden TO-Werte von über 0% auf. Die in der vorliegenden Arbeit gefundene 12%ige Rate an pathologischen TS-Werten ist im Gegensatz zu den oben zitierten Arbeiten (jeweils 5%ige Rate) etwas mehr als doppelt so hoch. Ob dieser höhere Anteil nur zufällig ist (aufgrund der Anzahl der für die HRT-Analyse geeigneten EKG-Aufzeichnungen), oder dadurch begründet ist, dass die hier untersuchten Probanden im Durchschnitt 20 bis 35 Jahre älter waren als die Vergleichskollektive in den oben genannten Arbeiten, kann nur spekuliert werden, da die Prävalenz pathologischer HRT-Befunde bei älteren Gesunden derzeit noch unerforscht ist und weitere Untersuchungen bedarf. Es ist anzunehmen, dass die Diskrepanz der Prozentsätze pathologischer TS-Werte dadurch erklärbar ist, dass bei 17 von 26 Herzgesunden (68%) eine klinisch asymptotische diastolische Dysfunktion (maximal Grad I) in der Echokardiographie nachweisbar war. Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion ist bei älteren Menschen erwiesenermaßen sehr hoch [42]. Der Anteil der Probanden mit einer diastolischen Dysfunktion wurde jedoch in den oben zitierten Arbeiten nicht angegeben, so dass keine Aussagen über eventuelle Zusammenhänge gemacht werden können. Ob die HRT mit der Ausprägung der diastolischen Dysfunktion korreliert, ist bisher unbekannt.

In der Arbeit von Schwab et al. [51] wurde eine Assoziation der Abschwächung beider HRT-Parameter mit steigendem Alter bei Männern und des TO bei Frauen gefunden. Die Untersuchung von gesunden Probanden durch Grimm und Sharkova [20] zeigte ein ähnliches, umgekehrtes Verhältnis zwischen TS und Lebensalter.

Im Gegensatz zu den beiden Arbeiten wurde in der hier vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen TO, TS und Lebensalter gefunden. Die Ergebnisse hinsichtlich des Alterszusammenhangs sind ähnlich wie bei der von Stein et. al [54] publizierten und oben bereits zitierten Studie. Eine der denkbaren Ursachen für dieses Ergebnis könnte das Alter der hier untersuchten Patienten selbst sein. Es ist bekannt, dass das Ausmaß der Beeinflussung der HRT-Parameter durch die vorliegende Herzfrequenz mit höherem Alter schwächer wird. In den beiden oben genannten Untersuchungen an gesunden Probanden haben weder TO noch TS signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede gezeigt, was den hier vorliegenden Ergebnissen ähnlich ist.

4.6 HRT bei Herzinsuffizienz- und Postinfarktpatienten.

Bisher wurden die HRT-Parameter an folgenden Postinfarkt-Kollektiven untersucht (das durchschnittliche Alter ist in geschweiften Klammern angegeben): Multicenter Post-Infarction Program Trial (MPIP) {57 Jahre}, European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT), {61 Jahre}, Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Trial (ATRAMI) {58 Jahre}, Ankara-Postinfarktstudie {58 Jahre}, Multiple Risk Factor Analysis Trial (MRFAT) {Alter nicht bekannt}, CAST-Studie {61 Jahre}, ISAR-Heart-Rate-Turbulence-Studie {58 Jahre} und FINGER-Studie {59 Jahre}. Der TS zeigte sich bei allen genannten Studien als stärkster, unabhängiger Risikoprädiktor für die Gesamtmortalität [21]. Bei einigen Untersuchungen stellte sich heraus, dass abnorme HRT-Parameter das Risiko für den kardialen Tod besser erfassen können als eine eingeschränkte LVEF. Alle oben genannten Kollektive waren insgesamt 10 bis 15 Jahre jünger als die Patienten, die in der hier vorliegenden Arbeit untersucht worden sind.

Wie bereits oben in der Einleitung bemerkt, entwickeln viele Postinfarktpatienten im Laufe ihres Lebens eine Herzinsuffizienz. Dementsprechend ist bei einem Großteil der Herzinsuffizienten neben anderen Ursachen eine ischämische Genese der Erkrankung bekannt. Die heutige Herzinsuffizienzpopulation besteht bis zu 90% aus den über 65-Jährigen und ist durchschnittlich älter als die Population der Postinfarktpatienten. Sie leidet viel mehr an Begleiterkrankungen und ist häufig von der diastolischen Form der Herzschwäche betroffen, so dass sie ein hochinteressantes und bisher nur in wenigen Arbeiten auf die Nützlichkeit der HRT-Parameter untersuchtes Kollektiv darstellt.

Hinsichtlich der Prävalenz pathologischer HRT-Parameter, die in dieser Arbeit 49% betrug und damit im Vergleich zu den Postinfarktpatienten deutlich höher lag, muss vermerkt werden, dass hierfür auch physiologische Gründe vorliegen können.

So nimmt die Funktion des autonomen Nervensystems bei höherem Alter und verschiedenen Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) ab [25]. 38% Prozent der eingeschlossenen Patienten hatten einen bekannten Diabetes mellitus und alle hier Untersuchten waren über 65 Jahre alt.

Wie in der hier vorliegenden Arbeit, wurde auch bei einigen anderen Postinfarkt-Kollektiven der mögliche Nutzen der HRT-Analyse für die Risikostratifizierung maligner Rhythmusstörungen untersucht und nachgewiesen. Im Gegensatz dazu bleibt der Nutzen der HRT-Parameter für das Risiko lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen bei der Herzinsuffizienz kontrovers und benötigt weitere Untersuchungen.

4.7 Einschränkungen der Studie und Limitationen der HRT-Messung

Abschließend muss in dieser Diskussion darauf hingewiesen werden, dass die HRT-Analyse zwar eine nichtinvasive und damit viel versprechende Risikostratifizierungsmethode darstellt, aber sowohl die vorliegende Studie als auch die HRT-Analyse selbst mehrere Limitationen aufweist. Die bedeutsamsten Limitationen treten bei der HRT-Analyse auf. So werden LZ-EKG-Aufzeichnungen von Patienten ohne ventrikuläre Extrasystolen sowie von Patienten mit Vorhofflimmern (was einen Großteil der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz betrifft und somit viele, bei denen die Quantifizierung des Risikos für schwerwiegende ventrikuläre Ereignisse wünschenswert wäre) grundsätzlich von der HRT-Analyse ausgeschlossen. Die Messungen der HRT werden durch Artefakte (z.B. Fehldeutung der T-Welle als R-Zacke) für falsch positive Befunde sensibel. Durch die Verwendung von nicht vorzeitigen oder interponierten Extrasystolen ist die HRT sensibel für falsch negative Ergebnisse. Daher sollten nur Extrasystolen berücksichtigt werden, die von Sinusintervallen umgeben werden, deren Pause kompensatorisch ist. In der hier vorliegenden Arbeit konnte für ca. ein Drittel der insgesamt 139 untersuchten Patienten und Probanden wegen der oben genannten Einschränkungen (wobei Vorhofflimmern schon vorab als Ausschlusskriterium gewertet worden war) die HRT-Analyse nicht durchgeführt werden, trotz der Möglichkeit einer visuellen Kontrolle der Messung.

Der Einfluss von Herzfrequenz und Kopplungsintervall (RR-Intervall vor der VES) auf die HRT ist seit langem bekannt [5]. Die HRT ist am ausgeprägtesten bei langsamen Herzfrequenzen und kurzem Kopplungsintervall. Eine ausdrückliche Standardisierung gibt es trotz des 2008 publizierten Standards zur HRT-Erhebung jedoch noch nicht [8]. Bei den meisten Arbeiten wurde die Herzfrequenzkorrektur der HRT-Werte nicht vorgenommen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die vorausgehende Herzfrequenz aus den fünf RR-Intervallen vor einer VES gemittelt. Die Herzfrequenzkorrektur erschien jedoch nicht notwendig, da die mittlere Herzfrequenz in den untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigte. Darüber hinaus ist die Methode der HRT-Analyse auch hinsichtlich der Mindestdauer der Langzeit-EKG-Registrierung bislang international nicht standardisiert. Die Ergebnisse der kürzlich publizierten Dissertationsschrift von L. Kovarovsky [29] über die zirkadiane Rhythmik der HRT suggerieren, dass bei fehlender zirkadianer Rhythmik der HRT, möglicherweise auch kürzere LZ-EKG-Abschnitte zur HRT-Bestimmung geeignet sind. Prinzipiell ist die HRT-Bestimmung bei Anwesenheit einer oder mehrerer VES durchführbar. Bislang bleibt jedoch ungeklärt, inwieweit die Anzahl der analysierten VES die Aussagekraft

der HRT beeinflussen kann, und welche Art von Filter für Artefakte verwendet werden sollte. Derzeit gibt es nur für Patienten nach Myokardinfarkt validierte abnormale Befunde für den HRT-Beginn und die HRT-Steigung. Und obwohl ein Großteil der Postinfarktpatienten im Laufe des Lebens an Herzinsuffizienz erkrankt, ist weiterhin noch nicht geklärt, ob die für diese Patienten definierten Grenzwerte auch für andere, wie zum Beispiel Patienten mit DCM, Vitien, hypertensiver Herzerkrankung oder für ältere Patientenkollektive, die eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von bis zu 20% aufweisen, zutreffen.

Die in dieser Arbeit vorliegenden Prävalenzen von 23% positive Befunde für den TO und 12% positive TS-Werte bei den herzgesunden Kontrollen (und damit im Vergleich zu den bisher untersuchten gesunden Kollektiven verdoppelte Rate) weisen darauf hin, dass für verschiedene Patientenkollektive offensichtlich unterschiedliche Grenzwerte für die HRT-Parameter definiert werden müssen.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit besteht in der relativ kleinen Kollektivgröße, was sich besonders in der nichtproportionalen Aufteilung der HRT-Gruppen und Patienten mit und ohne nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien widerspiegelt. Darüber hinaus muss trotz prospektiven Charakters der Arbeit darauf hingewiesen werden, dass keine Nachbeobachtung der Teilnehmer durchgeführt worden ist. Aus diesen Gründen empfiehlt es sich, die statistischen Angaben nicht als hypothesenprüfend, sondern als explorativ und nützlich zur Hypothesenstellung zu betrachten.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der Arbeit war die Heart Rate Turbulence (HRT), ein starker Risikoprädiktor bei Postinfarktpatienten, erstmalig gesondert an einem älteren Patientenkollektiv zu erheben und zusammen mit einer Serie von etablierten klinischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Parametern im Zusammenhang mit der Art der Herzinsuffizienz gegen ein gesundes Kontrollkollektiv zu vergleichen.

Eine solche Untersuchung erscheint aufgrund einer höheren Prävalenz der Herzinsuffizienz im höheren Lebensalter und Erkenntnissen, die auf eine Altersabhängigkeit der HRT-Parameter bei Gesunden hinweisen, sinnvoll.

Methoden: Bei Patienten höheren Lebensalters (>65 J) mit systolischer (n=33) oder diastolischer (n=40) Herzinsuffizienz sowie bei gesunden Probanden (n=26) wurde eine körperliche Untersuchung, ein 6-Minuten-Gehtest, ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, ein 24-Stunden-12-Kanal-LZ-EKG und eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Für die Untersuchung, ob abnorme HRT-Parameter diejenigen Patienten identifizieren können, die ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende ventrikuläre Ereignisse haben, wurde das Patientenkollektiv in Abhängigkeit von An- oder Abwesenheit nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT) im Aufnahme-LZ-EKG (definiert als >4 aufeinander folgende VPB, RR-Intervall ≤ 400 ms) in zwei Gruppen eingeteilt.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Untersuchten betrug 73 ± 6 Jahre für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, 72 ± 6 Jahre für diejenigen mit systolischer Herzinsuffizienz und 70 ± 4 Jahre für die herzgesunde Kontrollpopulation (p=ns). Die mittlere linksventrikuläre Pumpfunktion betrug $60,2 \pm 7\%$; $38,7 \pm 8\%$ und $64,5 \pm 6\%$ entsprechend den drei oben genannten Gruppen. Von den HRT-Werten zeigte sich der Turbulence slope (TS) signifikant abgeschwächt bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ($4,5 \pm 4$ ms/RRI, $p < 0,001$) im Vergleich zu denjenigen mit diastolischer Herzinsuffizienz ($9,5 \pm 8$ ms/RRI) und zur Kontrollpopulation ($11,4 \pm 8$ ms/RRI). Außerdem konnte eine positive Korrelation mit der linksventrikulären Auswurffraktion ($r = 0,30$ $p < 0,05$) und den SDANN-Werten ($r = 0,42$, $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu waren die Verhältnisse des Turbulence onset (TO) sowohl zwischen den Gruppen, als auch zu anderen elektrokardiographischen und echokardiographischen Parametern nicht signifikant unterschiedlich. Des Weiteren zeigten sich die TS-Werte signifikant niedriger bei Patienten mit nsVT im Vergleich zu denjenigen ohne dieses Ereignis im LZ-EKG ($2,9 \pm 2,2$ vs. $7,8 \pm 7$; $p < 0,001$).

Hinsichtlich des TO zeigte sich eine nur leichte Tendenz zu erhöhten Werten bei Patienten mit nsVT im Vergleich zu denjenigen ohne nsVT ($0,5 \pm 2,5\%$ vs $-1,3 \pm 2,5\%$ $p=ns$). Eine Kombination beider pathologischer HRT-Werte war mit erhöhtem Risiko für das Auftreten schwerwiegender ventrikulärer Ereignisse assoziiert. Bei der Hälfte der Patienten mit der oben genannten Kombination traten nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien auf, was sich im Vergleich mit anderen HRT-Gruppen als signifikant erwies ($p < 0,01$ für den χ^2 -Test). Hieraus wird ersichtlich, dass eine Erhebung der HRT-Parameter auch bei Patienten im fortgeschrittenen Alter zur Identifizierung derjenigen mit erhöhtem Risiko für schwerwiegende ventrikuläre Ereignisse einen Nutzen bringen kann. Es ist denkbar, dass auch ältere Patientenkollektive von einer Erhebung der HRT-Parameter (besonders des TS) bezüglich Therapiewahl, Risikostratifizierung und Prognosestellung, trotz der altersabhängig abnehmenden Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems, profitieren können. Im Hinblick auf epidemiologische Studien, die darauf hindeuten, dass die Prognose für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz vergleichbar mit derjenigen mit systolischer Herzinsuffizienz ist und dass der Anteil der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz mit steigendem Alter deutlich zunimmt, erscheint es sinnvoll, die im Durchschnitt älteren Patientenkollektive mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion gesondert auf den prädiktiven Wert der HRT-Parameter für Progression, Hospitalisierungsrate und Mortalität prospektiv zu untersuchen. Zusätzlich werden zukünftig auch Beobachtungen der intraindividuellen zeitlichen Veränderungen der HRT notwendig sein, um die bisherigen Erkenntnisse sinnvoll zu erweitern.

Schlagwörter: ältere Patienten, HRV, HRT, ventrikuläre Tachykardie, chronische Herzinsuffizienz.

6. Literaturverzeichnis

1. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*. 2001 Apr;11(2):99-108
2. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Mar;17(3):253-61
3. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006 Feb 14; 113(6):799-805. Epub 2006 Feb 6.
4. Barthel, P, Schneider, R., Bauer, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 108(10) (2003)1221-1226.
5. Bauer A., Barthel P., Schneider R., Malik M., Schmidt G, Einfluss von Herzfrequenz und Kopplungsintervall auf die Heart Rate Turbulence. *Z Kardiol* 2002; 91 I/280P 1156 (Abstr.).
6. Bauer A., Malik M., Barthel P., et al. Turbulence dynamics: An independent predictor of late mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006 Feb 8; 107(1):42-7.
7. Bauer A, Schmidt G. Last piece of the heart rate turbulence puzzle? *Heart Rhythm*. 2007 Mar; 4(3):290-1. Epub 2006 Nov 10.
8. Bauer A., Malik, M., Schmidt, G., et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Journal of the American College of Cardiology*; Vol. 52, No. 17, 2008:1353 - 65

9. Bauriedel G, Skowasch D; Lüderitz B, Die chronische Herzinsuffizienz. Deutsches Ärzteblatt 2005;102:A592-601 [Heft 9]
10. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, Katus HA. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 Aug; 14(8):791-9.
11. Calo L, de Ruvo E. A turbulent era for congestive heart failure patients? Heart Rhythm. 2008 Aug; 5(8):1103-4. Epub 2008 May 29
12. Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. Heart Fail Rev. 2002 Jul;7(3):229-42. Review
13. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et.al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. Am J Cardiol. 2006 Dec 15; 98(12):1635-40. Epub 2006 Oct 23.
14. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca Investigators. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. Heart Rhythm. 2008 Aug; 5(8):1095-102. Epub 2008 May
15. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. MUSIC Investigators. Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. Am J Cardiol. 2009 Apr 1; 103(7):1003-10.
16. 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 Mar 15; 87(6):737-42.

17. Döhlemann C, Murawski P, Theissen K, Haider M, Förster C, Pöppel SJ. Ventricular premature systoles causing ventriculophasic sinus arrhythmia (author's transl.). *Z Kardiol.* 1979 Aug;68(8):557-65.
18. Fauvel JP, Cerutti C, Mpio I, Ducher M. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: a 5-year prospective study. *Hypertension.* 2007 Sep;50(3):543-6. Epub 2007 Jul 2.
19. Ghuran, A., Reid, F., La Rovere, et al. 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
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. Guzik, P., Schmidt, G. Turbulencja rytmu serca – znaczenie kliniczne (Clinical significance of heart rate turbulence) a Review. *Kardiol. Pol.* 2006; 64:198-207
22. 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) 37-4
23. 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
24. 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 leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 349: 667-674, 1997.
25. Julius, S., Valentini, M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. *Blood. Press. Suppl.* 3 (1998) 5-13

26. Kannel WB., MD, MPH, Incidence and Epidemiology of Heart Failure, Heart Failure Reviews, 5, 167±173, 2000
27. Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, Rich MW. Predictors of mortality in younger and older patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. Am Heart J. 2003 Aug;146(2):286-90
28. KNHI Internetseite. : www.knhi.de
29. Kovarkovsky L., Zirkadiane Rhythmik der Heart Rate Turbulence (Dissertationsschrift).
30. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. Circ J. 2002 Oct;66(10):902-7
31. Liao L, Anstrom KJ, Gottdiener JS, et al. Long-term costs and resource use in elderly participants with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. Am Heart J. 2007 Feb; 153(2):245-52.
32. Lin, L.Y., Lai, L.P., Lin, J.L., et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential Autonomic blockade analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 12 (2002) 47-31
33. Lin LY, Hwang JJ, Lai LP, et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate. J Cardiovasc. Electrophysiol. 2004 Jul; 15(7):752-6.
34. Lloyd-Jones DM., Larson MG., Leip EP., et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study Circulation, 2002; 106;3068-3072; originally published online Nov 4, 2002;

35. Mäkikallio, T.H, Barthel, P., Schneider R., et al. 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
36. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol.* 2002 Mar 15; 89(6):767-9.
37. Matsukawa T, Sugiyama Y, Mano T. Age-related changes in baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Auton Nerv Syst.* 1996 Sep 12;60(3):209-12.
38. Moore, R.K.G., Groves, D.G., Barlow, P.E et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 8 2006; 565-590.
39. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I. et al, Prediction of Mode of Death in Heart Failure: The Seattle Heart Failure Model 2007;116;392-398; originally published online Jul 9, 2007; *Circulation*
40. Mrowka R., Persson PB., Theres H. and Patzak A., Blunted arterial baroreflex causes “pathological” heart rate turbulence *Am J Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol* 279: R1171–R1175, 2000.
41. Neumann, T.; Biermann, J.; Neumann, A.; et al. Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte – Medizinische und ökonomische Aspekte. *Heart Failure: the Commonest Reason for Hospitalization in Germany—Medical and Economic Perspectives.* MEDIZIN: Originalarbeit, DOI: 10.3238/arztebl.2009.0269
42. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20; 355(3):251-9.
43. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular

- ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007 Oct; 28(20):2539-50. Epub 2007 Apr 11
44. Poole-Wilson PA, Uretsky FB, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Ryden L, Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003;89:42-48
 45. R Development Core Team (2007). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
 46. Rosamond W., Flegal K., Friday G., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation* 2007;115;69-171; originally published online Dec 28, 2006;
 47. Sade, E., Aytemir, K., Oto, A. et al. Assesment of Heart Rate Turbulence in the Acute Phase of Myocardial Infarction for the Long-Term Prognosis. *Pace* 26 (2003) 544-550
 48. Satish R. Raj, MD MS, Robert S. Sheldon, MD, PhD, Marylou Koshman, RN, Daniel E. Roach, PhD Role of hypotension in heart rate turbulence physiology. *Heart Rhythm* 2005;2:820–827
 49. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction *Lancet* 1999 353: 1390 96
 50. Schunkert H., Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz: neueste Daten zur Epidemiologie Presstext DGK 04/2003
 51. Schwab JO, Eichner G, Shlevkov N, et al. Impact of age and basic heart rate on heart rate turbulence in healthy persons. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005 Jan; 28 Suppl1:S198-201.

52. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, et al. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. *Heart Rhythm*. 2007 Mar; 4(3):284-9. Epub 2006 Nov 1.
53. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, et al. Novel Measures of Heart Rate Variability Predict Cardiovascular Mortality in Older Adults Independent of Traditional Cardiovascular Risk Factors: The Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jul 3
54. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Mistretta SQ, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing*. 2009; 38: 212-218
55. Thom T., Haase N., Rosamond W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2006;113;85-151; originally published online Jan 11, 2006;
56. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation*. 2002 Jul 16; 106(3):325-30.
57. 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 Jan;13(1):69-75
58. 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.
59. Yusuf S, Pitt B: A lifetime of prevention. The case of heart failure. *Circulation* 2002; 106:299798.

60. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J.* 2007 Oct; 28(19):2416.

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste:

1. Tolerability of bisoprolol versus carvedilol in elderly heart failure patients: The CIBIS-ELD Trial. Düngen H-D., Apostolović S., Inkrot S., Tahirovic E., **Töpper A.**, Mehrhof F., Prettin C, Putniković B., Neskovic A N., Krotin M., Sakac D, Lainščak M, Edelmann F., Wachter R., Rau T., Eschenhagen T., Döhner W, Anker S D., Waagstein F., Herrmann-Lingen C., Gelbrich G., Dietz R., on behalf of the CIBIS-ELD investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure (Heart Failure Association Congress Nice 2009, Manuscript in Review)
2. Exercise training improves diastolic function and exercise capacity in patients with diastolic heart failure – Results of the Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF) Study. Edelmann F., Gelbrich G., Düngen HD., Fröhling S., Wachter R., Binder L., **Töpper A.**, Jahandar-Lashki D., Schwarz S., Löffler M., Hasenfuss G., Halle M., Pieske B. (Heart Failure Association Congress Nice/2009, Manuskript in Review)
3. Relation of heart rate turbulence to cardiac left ventricular function and heart rate variability in elderly patients with heart failure. **Töpper A.**, Düngen H-D., Inkrot S., Reinhardt L., Haverkamp W. Abstract dieser Arbeit wurde für eine Posterpräsentation auf dem European Heart Failure Association Congress Nice (30.05.2009-02.06.2009 Frankreich) angenommen und präsentiert.
4. No more target dose, long live target heart rate? - A suggestion from the CIBIS-ELD trial. Gelbrich G., Edelmann F., Inkrot S., Tahirovic E., **Töpper A.**, Apostolovic S., Lainscak M., Rau T., Eschenhagen T., Duengen H-D. (Abstract HFA 2010, Manuscript in Vorbereitung)
5. Heart rate turbulence and heart rate variability in elderly patients with heart failure receiving beta-blockers: results from the CIBIS-ELD trial. **Töpper A.**, Joo H-Z., Inkrot S., Mende M., Haverkamp W., Duengen H-D. (Abstract HFA 2010, Manuskript in Vorbereitung)
6. Physical well-being in elderly patient with heart failure under betablocker therapy. Tahirovic E., **Töpper A.**, Inkrot S., Mehrhof F., Gusy B., Jahandar Lashki D., Filter M., Duengen H-D - (Abstract HFA 2010, Manuskript in Vorbereitung)
7. Differential effects of beta-blockade in elderly patients with systolic vs. diastolic heart failure: Results from the CIBIS-ELD Trial. Edelmann F., Wachter R., Inkrot S., Tahirovic E., **Töpper A.**, Doehner W., Apostolovic S., Lainscak M., Gelbrich G., Düngen H-D. (Abstract HFA 2010, Manuskript in Vorbereitung)
8. Self-Rated Health in Elderly Patients with Heart Failure: Influence of beta-blocker titration. Inkrot S., Tahirovic E., Lainscak M., Farkas J., **Töpper A.**, Radlach H., Edelmann F., Herrmann-Lingen Ch., Dassen T., Düngen H-D., (Abstract HFA 2010, Manuskript in Vorbereitung)

Erklärung

Ich, Agnieszka Aleksandra Töpfer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Veränderung der Heart Rate Turbulence bei älteren Patienten mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp nicht nur für die Betreuung und die konstruktive und kritische Prüfung verschiedener Teile dieser Arbeit und die zahlreichen und wertvollen Hinweise, sondern auch für die Einführung in die notwendigen Grundlagen und Programme. Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Hans-Dirk Düngen für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und Möglichkeit, diese Doktorarbeit anzufertigen. Nicht zu vergessen sind die unentbehrlichen Mitarbeiter des Teilprojekts 12, die mich stets bei der Durchführung und Anfertigung der Arbeit unterstützt haben. Zuletzt möchte ich mich auch bei Holger für die liebevolle Betreuung unseres Sohnes während des Verfassens dieser Arbeit bedanken.