

## **4. Diskussion**

Die frühzeitige Erfassung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten lebensbedrohlicher oder sogar tödlicher Herzrhythmusstörungen stellt eine wichtige diagnostische und damit auch eine wesentliche Aufgabe der kardiologischen Wissenschaft dar. Gerade Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie weisen ein erhöhtes Risiko für kardiale Arrhythmien mit möglicherweise tödlichem Ausgang auf. Nicht invasive Risikostratifikationsmethoden wie SAEKG, Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität weisen laut Literatur nur eine insuffiziente Prädiktion des plötzlichen Herztodes (pHT), gerade bei Patienten mit DCM, auf. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung für diese Patientengruppe, eine Risikostratifikationsmethode wie die T-Wellen-Alternans-Untersuchung, die leicht erlernbar, leicht anwendbar, nicht invasiv und kostengünstig ist, anzuwenden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem positiven T-Wellen-Alternans-Test und einer eingeschränkten LVEF sowie einem erhöhten LVEDD. Erstmals konnte gezeigt werden, dass TWA-positiv getestete Patienten einen signifikant erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAM) gegenüber TWA-negativ getesteten Patienten aufweisen. Andere hämodynamische Parameter wie pulmonalkapillärer Druck (PC), rechtsatrialer Druck (RA) und Cardiac Index (CI) zeigten in dieser Studie, obwohl sie klinische Marker einer myokardialen Funktionseinschränkung sind, keinen Zusammenhang mit einer positiver T-Wellen Alternans-Testung. In dieser Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung und der TWA-Testung.

### **4.1 T-Wellen-Alternans, Hämodynamik und linksventrikuläre Funktion (LVF)**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen hämodynamischen Parametern und der TWA-Testung besteht. Bei eingeschränkter LVEF (<30%) war auch der Anteil der Patienten mit positiven TWA erhöht. Dies könnte dafür sprechen, dass mit Fortschreiten der Erkrankung auch ein pathologisch arrhythmogenes Substrat häufiger anzutreffen ist. In einer histologischen Arbeit von Hsia et al. [53] bei fortgeschrittener DCM konnte eine inhomogene Distribution von Arealen mit interstitieller Fibrose, myozytärer Hypertrophie und

Atrophie nachgewiesen werden. Daraus resultierend kommt es mutmaßlich zu einer Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion, zum anderen zu elektrophysiologischen Imbalancen in Bezug auf die Depolarisation und Repolarisation, die eine Erklärung für die Beziehung von eingeschränkter Hämodynamik und TWA geben könnte.

In der Literatur sind mehr als 60 verschiedene Parameter identifiziert worden, die zumindest in univariaten Analysen eine Prädiktion für die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz besitzen [11]. Hervorzuheben sind unter diesen Parametern, wie auch die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, die LVEF und der LVEDD. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz beeinflusst somit in wesentlichem Maße die Mortalität. In einer retrospektiven Analyse der CAST-Studie wurden Patienten nach LVEF in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt und über einen nicht angegebenen Zeitraum nachbeobachtet. Mit zunehmender myokardialer Ventrikeldysfunktion stieg das Risiko sowohl des pHT als auch der Mortalität, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit einer LVEF unter 20%, signifikant an [54]. Der Anteil der Patienten, die auf dem Boden maligner Arrhythmien plötzlich versterben, nahm jedoch mit sinkender LVEF ab [55], [56]. Hauptursache der Mortalität ist bei diesen Patienten eine terminale Herzinsuffizienz. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Studien bestätigt werden [57] [58]. Der Bestimmung des Grades einer linksventrikulären Dysfunktion kommt also für die Prädiktion der Mortalität bei Patienten mit DCM eine entscheidende Bedeutung zu [55].

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines T-Wellen-Alternans bei Patienten mit DCM und erhöhtem LVEDD wurde auch von der Arbeitsgruppe um Adachi et al. [59] aufgezeigt. In der Studie wurde ein möglicher Einfluss der Klassifikation von NYHA (I-IV), Signal-gemittelten-Oberflächen-Elektrokardiogramm (SAEKG), Langzeit-EKG, der Messung der QT-Dispersion, des echokardiographisch ermittelten enddiastolischen Durchmessers des linken Ventrikels (LVEDD) und der systolischen Verkürzungsfraktion des Myokards (FS %) auf das Ergebnis der T-Wellen-Alternans-Analyse bei 58 Patienten mit einer DCM untersucht. Bei 23 Patienten war die TWA-Untersuchung positiv, bei 25 Patienten negativ. Hinsichtlich Alter, Geschlecht und Stadium der Herzinsuffizienz nach NYHA bestanden keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Beim Vergleich der nichtinvasiven Untersuchungsmethoden zeigte sich eine Signifikanz lediglich in Bezug auf die LVEDD ( $p < 0,05$ ; TWA+  $65 \pm 11$  mm vs.  $58 \pm 8$  mm TWA-) und die Erfassung von

ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG ( $p < 0,001$ ). Ventrikuläre Tachykardien wiesen 14 Patienten (68%) mit positiven TWA (61%) und lediglich 2 Patienten (8%) mit negativen TWA auf. SAEKG und QT-Dispersion hatten auf das Ergebnis der TWA-Testung keinen Einfluss. Das Ergebnis in Bezug auf den Zusammenhang zwischen erhöhtem LVEDD und TWA-positiv als Zeichen einer elektrischen Instabilität konnte durch unsere Studie bei größerer Studienpopulation bestätigt werden. Limitierend in der Arbeit von Adachi et al. war die geringe Zahl der Patienten (58 vs. 150) sowie die Einschlusskriterien, die lediglich die Diagnose der DCM beinhalteten. Bei geringeren LVEDD und höherer FS (%) weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Kardiomyopathie der in die Studie eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu unserer Arbeit noch nicht so weit fortgeschritten war. Des Weiteren wurden Patienten mit antiarrhythmischer Medikation sowie mit vorbekannter Anamnese von anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern eingeschlossen, was einen möglichen Zusammenhang zwischen TWA-Testung und dem pathologischen Langzeit-EKG erklärt.

Die Arbeitsgruppe um Grimm et al. [29] zeigte anhand eines größeren Patientenkollektivs den Zusammenhang zwischen potentiell nichtinvasiven Prädiktoren der Mortalität und dem Ergebnis der T-Wellen-Alternans-Testung. Bei 221 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und bestehenden Sinusrhythmus wurden im Rahmen einer prospektiven Studie nicht-invasive Prädiktoren der Mortalität wie die echokardiographisch ermittelte LVEDD (mm) und die LVEF (%), Linksschenkelblock, Vorhofflimmern im 12-Kanal-EKG, QT-Dispersion, Herzfrequenzvariabilität im Langzeit-EKG (LZ-EKG), Signal-Verstärktes-EKG (SAEKG) und die Baroreflexsensibilität mit dem Ergebnis der T-Wellen-Alternans-Testung verglichen. Ähnlich wie in der Studie von Adachi et al. wiesen Patienten mit einem positiven T-Wellen-Alternans einen signifikant höheren LVEDD ( $69 \pm 8$  mm) sowie eine niedrigere Ejektionsfraktion ( $29 \pm 9$  %) auf. Für die übrigen nichtinvasiven Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Alternans positiven oder negativ getesteten Patienten detektiert werden. Diese Ergebnisse lassen sich auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie übertragen. Der Grad der EF-Einschränkung ( $29 \pm 9$  vs.  $29 \pm 14$  %) und der Erweiterung des LVEDD ( $69 \pm 8$  vs.  $66 \pm 12$  mm) war in beiden Studienpopulationen vergleichbar.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Studie von Hennersdorf et al. [60]. Beim Vergleich von echokardiographisch ermittelten strukturellen Parametern und

Daten aus dem Langzeit-EKG in Bezug auf das Ergebnis der T-Wellen-Alternans Testung bei 60 Patienten mit diagnostizierter Kardiomyopathie und leichter bis mittelgradiger Funktionseinschränkung zeigten sich für die LVEF (POS  $57,8 \pm 11,5$  mm vs. NEG  $59,6 \pm 9,8$ ) sowie für die LVEDD (POS  $53 \pm 6,8$  vs. NEG  $51,9 \pm 6,5$ ), die Wandstärke des Ventrikels sowie für ventrikulär vorzeitige Schläge und Couplets im Langzeit-EKG keine signifikanten Unterschiede. Lediglich das Auftreten von ventrikulären Tachykardien im LZ-EKG war bei Patienten mit einer positiven TWA-Testung vergesellschaftet. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da Patienten mit vorangegangenen schweren rhythmologischen Komplikationen wie ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern eingeschlossen wurden, die eine höhere Inzidenz eines positiven T-Wellen-Alternans erwarten lassen. Die nur gering ausgeprägte Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung, des LVEDD, sowie die geringe Fallzahl schränken die Ergebnisse dieser Untersuchung ein und könnten, abweichend von den zuvor aufgeführten Arbeiten, den fehlenden Zusammenhang zwischen LVEF, LVEDD und positiven T-Wellen-Alternans erklären.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Grad der myokardialen Funktionseinschränkung auch bei Patienten mit DCM die Prognose bestimmt. Stärkster Prädiktor der Mortalität und maligner Arrhythmien ist die LVEF. Der in anderen Studien bereits am Rande erwähnte Zusammenhang zwischen eingeschränkter LVEF, LVEDD und dem Auftreten von T-Wellen-Alternans wurde in unserer Studie erstmals eindeutig herausgearbeitet. In der vorliegenden Studie erstmalig der Zusammenhang zwischen invasiv im Rechtsherzkatheter erhobenen hämodynamischen Parametern untersucht und ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhtem PAM und einer positiven TWA-Testung nachgewiesen.

#### **4.2 Pathophysiologische Mechanismen und die Rolle von Calcium bei Herzinsuffizienz mit Auswirkung auf den T-Wellen-Alternans**

Der Schwerpunkt der experimentellen und klinischen Studien lässt den Schluss zu, dass der TWA auf dem Niveau der Myozyten entsteht und damit der genaue Mechanismus für den Repolarisationsalternans im Bereich der sarkolemmalen

Ionenkanäle oder im Bereich des intrazellulären Calciumhaushaltes zu suchen ist, da diese Strukturen für die zelluläre Repolarisation verantwortlich sind [61]. Das sogenannte „Calcium-Cycling“ verbindet mutmaßlich elektrischen und mechanischen Alternans und stützt damit die Hypothese, dass zwischen T-Wellen-Alternans und Hämodynamik ein direkter Zusammenhang besteht [62].

Der pathophysiologische Mechanismus für die TWA-Entstehung auf zellulärer und ionaler Ebene ist mittlerweile im Wesentlichen geklärt. Smith entwickelte als Hypothese für die Entstehung des TWA wechselnde intrakardiale Leitungsbahnen auf dem Boden von refraktären Arealen im Myokard, die von Schlag zu Schlag alternierten [63]. Die Arbeitsgruppe um Adam [35] beschrieb tierexperimentell den Zusammenhang zwischen der Abnahme des Schwellenwertes für induziertes Kammerflimmern durch elektrische Stimulation und der Zunahme des T-Wellen-Alternans. Eine Senkung des Schwellenwertes für die Induktion von Kammerflimmern wurde durch Hypothermie, tachykarde Kammerstimulation und temporäre Ischämie erzielt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abnahme des Kammerflimmer-Schwellenwertes und der Zunahme des T-Wellen-Alternans Wertes konnte nachgewiesen werden.

Die Tatsache, dass einzelne myokardiale Zellen in Bezug auf den Erregungszustand, abhängig von der Aktionspotentialdauer (APD) alternieren können, ließ die Vermutung entstehen, dass der TWA auf dem Niveau der Myozyten entsteht [64, 65]. 1999 zeigte die Arbeitsgruppe von Pastore et al. [33] im Tierexperiment, dass bei erhöhten Herzfrequenzen die Alternation der Repolarisationsphase des Aktionspotentials mit einer Alternation der T-Welle im Oberflächen-EKG einhergeht. Die im Aktionspotential gemessenen Repolarisationsalternationen waren um ein vielfaches höher als die korrespondierenden T-Wellen-Alternationen im EKG, was darauf hindeutet, dass die Detektion eines TWA eine klinisch wichtige Bedeutung erlangen kann.

Ein wichtiger Aspekt des TWA ist der enge Zusammenhang zur Herzfrequenz [66, 67]. Es konkurrieren zwei Hypothesen. Auf der einen Seite steht die Hypothese der „Restitution des Aktionspotentials“, die das Verhältnis zwischen der Aktionspotentialdauer eines Schlages und dem diastolischen Intervall eines nachfolgenden Aktionspotentials beschreibt. Der Zusammenhang wird vereinfacht mit einer Restitutionskurve beschrieben. Auf der anderen Seite steht die Hypothese der „Calcium-Hysterese“, die eine Erschöpfung der sarkoplasmatischen

Austauschpumpen beschreibt, die intrazelluläre Calciumhomöostase, als Marker der zellulären Repolarisation am Myozyten, aufrecht zu erhalten [61].

Zuletzt genannte Vermutung konnte in der Arbeit von Walker et al. am Tiermodell an isolierten Schweinemyozyten und ganzen Schweineherzen nachgewiesen werden [61]. Die Herzfrequenzen der Versuchstiere wurden von 273-353/min (ganzes Schweineherz) sowie 120–143/min (isolierte Myozyten) erhöht und konsekutiv wieder auf den Ausgangswert reduziert. Gleichzeitig wurde der T-Wellen-Alternans, bei der Akzeleration und Dezeleration gemessen. Der T-Wellen-Alternans war bei Dezeleration stärker ausgeprägt als bei Akzeleration. Mittels optischen Mapping wurde gezeigt, dass auch der diskordante Alternans an Stärke bei der Dezeleration zunahm. Man führte dieses auf eine Akkumulation von intrazellulärem Calcium durch gesteigerte Herzfrequenzen zurück. Durch die Gabe eines Calciumchelators (BAPTA-AM) konnte der Hystereseeffekt vermieden werden, ein Alternans trat erst bei wesentlich höheren Stimulationsfrequenzen 222/min auf. Der APD-Alternans breitet sich nicht uniform über das Myokard aus. Es kommt zu einer räumlichen Dispersion unterschiedlich langer Aktionspotentiale. Eben genanntes wird als diskordanter Alternans bezeichnet, welches ein Phänomen von zwei räumlich verschiedenen Regionen des Myokards beschreibt, die einen entgegengesetzten APD-Alternans aufweisen [33, 68]. Der diskordante Alternans ist ein kritischer Schritt auf dem Weg zur Alternans induzierten Arrhythmie und ist wiederum eine Grundlage für das Entstehen von Leitungsblöcken und Reentry-Tachykardien im Tierexperiment [Pastore, 1999 #517].

Die experimentelle Grundlage liegt in der Calciumhomöostase der myokardialen Zelle. Bei Depolarisation kommt es zu einem Calciumeinstrom in die Zelle mit konsekutiv intrazellulärer Bindung am Ryanodinrezeptor des sarkoplasmatischen Retikulums, was zu einer weiteren Freisetzung von Calcium in das Zytosol führt. Via Na/Ca- Austauschpumpe und mittels der sarkoplasmatischen Ca-ATPase wird das Gleichgewicht wieder hergestellt. Der Calciumzyklus ist beendet, wenn der sarkoplasmatische Calciumanteil wieder rücktransportiert wurde. Dies erklärt, warum Störungen der Calciumhomöostase mit einer Repolarisationsstörung einhergehen und einen Repolarisationsalternans erzeugen [61]. Die gestörte Calciumhomöostase hat auch Auswirkungen auf die Hämodynamik und führt in tierexperimentellen Arbeiten zu einem mechanischen Alternans. Hirayama et al. [69] zeigten an Hunden mit künstlich induziertem Leitungsblock den Zusammenhang zwischen einem

elektrischen Alternans und dem linksventrikulären Druck (LVP). LVP-Alternans konnte nach abrupten Veränderungen der Zykluslängen nachgewiesen werden.

Die Arbeitsgruppe um Beuckelmann [70] untersuchte an isolierten ventrikulären Herzmuskelzellen von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz Calciumtransienten und transzelluläre Aktionspotentiale in Ruhe und unter elektrischer Stimulation und verglichen diese mit gesunden Herzmuskelzellen. Mittels „Patch Clamp“-Technik und Fluoreszenztechnik konnte gezeigt werden, dass bei terminaler Herzinsuffizienz die Calciumspiegel und Transienten in Ruhe erhöht sind. Nach Stimulation lagen die maximalen Ca-Transienten deutlich unter den gemessenen Transienten der gesunden Kontrollzellen und der diastolische Abfall des Calcium-Transienten war deutlich verlängert. Daraus resultierend wurden für die erkrankten Herzmuskelzellen verlängerte Aktionspotentiale aufgezeichnet. Die systolisch verminderte Verfügbarkeit von Calcium äußert sich auch klinisch in einer deutlichen Inotropieeinschränkung, wie sie bei terminaler Herzinsuffizienz beobachtet wird. Die pathophysiologische Grundlage liegt, wie zuvor beschrieben, in der gestörten Calciumhomöostase der Zelle unter pathologischen Bedingungen [61]. Verantwortlich für die Restitution des Calciumspiegels ist die sarkoplasmatische Ca-ATPase, deren Fähigkeit zur Restitution des Calciumspiegels bei Überschreiten einer Schwellenherzfrequenz erschöpft ist [71]. Unter pathologischen Bedingungen ist diese Schwellenherzfrequenz erniedrigt [72]. Die verminderte systolische Calciumkonzentration reduziert die myokardiale Inotropie mit konsekutiv kompensatorischer Tachykardie zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens, wodurch ein Circulus vitiosus entsteht. Die gestörte Calciumhomöostase führt zu einem verlängerten Aktionspotential [70] mit nicht vollständiger Repolarisation durch pathologisches „Calcium-Cycling“ [71]. Der dadurch entstehende Repolarisationsalternans begünstigt eine erhöhte Arrhythmiebereitschaft [61]. Die eben genannten pathophysiologischen Mechanismen werden durch die Messung des T-Wellen-Alternans erfasst und unterstreichen dessen Bedeutung als Marker einer elektrischen Instabilität am Herzen. Je ausgeprägter die Störung der Calcium-Homöostase bei Herzinsuffizienz ist, desto eher kann ein T-Wellen-Alternans erwartet werden.

#### **4.3 TWA-Messung als unabhängiger Risikofaktor und Vergleich mit anderen Risikomarkern für den plötzlichen Herztod**

Die Tatsache, dass mit stärkerer Einschränkung der linksventrikulären Herzfunktion die Mortalität steigt, die Anzahl der Patienten, die an malignen Arrhythmien verstirbt, aber sinkt, legt die Vermutung nahe, dass eine direkte Korrelation zwischen TWA-positiv und eingeschränkter Hämodynamik nicht möglich ist und es sich bei der T-Wellen-Alternans-Analyse um einen unabhängigen Risikoparameter handelt. Der Goldstandard zur Risikostratifikation und damit der Erfassung eines erhöhten Risikos für das Auftreten maligner Arrhythmien ist die elektrophysiologische Untersuchung (EPU), bei der durch invasive Maßnahmen mittels zusätzlicher elektrischer Stimulation die Auslösbarkeit für maligne Arrhythmien ermittelt wird. Dabei erfolgt bei einer Schrittmacherstimulation von 100-140/min mittels einer Elektrode im rechten Vorhof die zusätzliche Reizung mit bis zu drei Extrastimuli. Durch diese zusätzliche Reizung können maligne Arrhythmien ausgelöst werden. Aufgrund der Invasivität bleibt diese Untersuchung Patienten mit schon vorhandenem hohem Risiko vorbehalten. Bei Patienten mit einer DCM scheint jedoch auch dieses Verfahren nur eingeschränkten Nutzen zu haben [73].

Rosenbaum et al. [74] beschrieben in einer ersten großen prospektiven klinischen Studie den T-Wellen-Alternans im Mikrovoltbereich als einen unabhängigen und signifikanten Prädiktor für die Ergebnisse aus der EPU. Bei 83 Patienten, die einer invasiven EPU unterzogen wurden, wurde die Alternationsmessung im Rahmen der Vorhofstimulation durchgeführt. Eine Assoziation zwischen der TWA-Untersuchung und der Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien wurde anhand des Ergebnisses der EPU sowie der prospektiven Evaluierung des arrhythmiefreien Überlebens bestimmt. Ein positiver TWA erwies sich als unabhängiger Prädiktor hinsichtlich der Auslösbarkeit ventrikulärer Arrhythmien. Ebenso erwiesen sich TWA und EPU als signifikante und äquivalente Prädiktoren der arrhythmiefreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Arbeitsgruppe zeigte des Weiteren, dass eine Höhe der Alternans Voltage  $> 10 \mu\text{V}$  eine in der EPU induzierte Arrhythmie mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen konnte. Ein weiterer anderer unabhängiger Prädiktor für die Ergebnisse der EPU war die Auswurfleistung (LVEF%) des Herzens. 75% der in die Studie eingeschlossenen Patienten litten unter einer ischämischen Herzerkrankung. Die Arbeitsgruppe um Gold [25] verglich in einer prospektiven Studie an 313 Patienten TWA-Testung, SAEKG und EPU hinsichtlich ihrer



Aussagekraft für das Auftreten maligner Arrhythmien oder pHT. Die TWA-Analyse besaß die stärkste Prädiktion mit einem relativen Risiko von 10,9 vs EPU 7,1 für das Eintreten des klinischen Endpunktes (maligne Arrhythmie oder pHT). In den statistischen Analysen war die TWA-Testung zusammen mit der EPU ein starker unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von malignen Arrhythmien oder pHT. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz war in der Studienpopulation heterogen und es wurden Patienten mit vorausgegangenen malignen Rhythmusstörungen eingeschlossen. In weiteren prospektiv vergleichenden Studien [30] [75] konnte diese Aussage bestätigt werden.

Die Wertigkeit der T-Wellen-Alternansmessung zur Risikostratifikation im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Methoden wurde unter anderem von Hohnloser et al. [30] untersucht. In dieser prospektiven Studie wurden Patienten mit Episoden von ventrikulären Tachykardien (VT), Kammerflimmern (VF) oder Patienten mit intrakardialen Defibrillator (ICD) nach VT mit Synkopen eingeschlossen. Es wurde eine EPU, T-Wellen-Alternansmessung, die Bestimmung der LV-EF (%), der Baroreflexsensitivität, Langzeit-EKG, Signal gemittelttes EKG (SAECG) mit Spätpotentialen und die Messung der QT-Dispersion durchgeführt und jeder Parameter auf seine Wertigkeit in Bezug auf die Prognose im Langzeitverlauf untersucht. Klinische Endpunkte der Studie waren eine ICD Implantation auf dem Boden von VF oder VT. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 16 Monate. Lediglich für den T-Wellen-Alternans ( $p < 0,0031$ ) wurde eine statistische Signifikanz als unabhängiger Prädiktor nachgewiesen. Auch die Kombination von TWA+EF oder TWA+Baroreflexsensitivität erreichten nicht das Signifikanzniveau der alleinigen TWA Untersuchung. In einer Folgestudie [76] der gleichen Arbeitsgruppe wurden 107 Patienten einer nichtinvasiven Risikostratifikation unterzogen (TWA, LVEF, NSVT im LZ-EKG, BRS, QT-Dispersion) und über einen Zeitraum von 18 Monaten nachbeobachtet. Lediglich die TWA-Messung ( $p < 0,0036$ ) war ein statistisch signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von malignen Arrhythmien.

Die Arbeitsgruppe um Aroundas [27] untersuchte die Wertigkeit von TWA und SAECG als nicht invasive Prädiktoren an 43 Patienten mit organischer Herzerkrankung ohne antiarrhythmische Medikation. Bei allen Patienten wurde eine EPU zur möglichen Induktion von VT durchgeführt. Die TWA-Testung war ein hochsignifikanter Prädiktor ( $p < 0,0001$ ) für die Auslösbarkeit von VT in der EPU mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 88%. Für das SAECG ( $p < 0,29$ ,

Sensitivität 50%, Spezifität 76%) wurden keine Signifikanzkriterien erreicht. 36 von 43 Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 20 Monaten nachbeobachtet. Signifikante Prädiktoren von malignen HRST waren die invasive EPU ( $p < 0,0012$ ) und die TWA-Testung ( $p < 0,03$ ). Ursache dieser Studienergebnisse könnten die pathophysiologischen Grundlagen sein. Spätpotentiale im SAEKG sind Niedrigamplitudensignale im Terminalbereich des QRS-Komplexes im EKG. Es wird vermutet, dass diese auf dem Boden von verzögerter oder fraktionierter ventrikulärer Depolarisation entstehen und daher eine Rolle für Re-entry-Tachykardien spielen. Ursächlich dafür können nach stattgehabtem Myokardinfarkt Randbezirke von Infarkt Narben oder auch überlebende „Myokardnester“ innerhalb der Narbe sein. Durch länger dauernde Umbauprozesse kann das pathologisch anatomische Substrat der Spätpotentiale verloren gehen oder dessen Induzierbarkeit von VT reduziert werden, ohne dass das SAEKG vollkommen normal ausfällt. Limitierend ist, dass Patienten mit verlängerter QRS-Dauer ( $> 120$  ms) auf dem Boden von Schenkelblöcken oder intraventrikulären Leitungsverzögerungen nicht mit dem SAEKG untersucht werden können, da echte, durch ein arrhythmogenes Substrat induzierte Spätpotentialen, von Spätpotentialen auf dem Boden einer Leitungsverzögerung nicht unterschieden werden können. In klinischen Studien konnte dem signalgemittelten EKG keine prognostische Bedeutung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nachgewiesen werden [77, 78].

In einer weiteren Studie von Armoundas [79] wurde untersucht, ob die TWA-Testung und die Messung der QT-Dispersion eine Prädiktion auf das Ergebnis einer EPU besitzen. Lediglich die TWA-Messung war ein signifikanter Prädiktor für die Induktion maligner Arrhythmien. In einer Nachbeobachtungsperiode von im Mittel 6 Monaten wiesen die EPU (Sensitivität 75%, Spezifität 100%) und die TWA-Messung (Sensitivität 60%, Spezifität 100%) eine Prädiktion für maligne Arrhythmien oder pHT auf. Die QT-Dispersion ist eine indirekte Messung der Dispersion der Repolarisation. Jede EKG-Ableitung projiziert die elektrische Aktivität in unterschiedlichen myokardialen Regionen und kann somit von Leitungsblöcken, Thoraxbewegungen und anderen geometrischen Faktoren beeinflusst werden [79]. Diese Störeinflüsse werden durch eine hohe Fallzahl an nicht auswertbaren QT-Dispensionsmessungen (25 von 61 Messungen) belegt.

Im Gegensatz dazu wird mit dem TWA eine Schlag-zu-Schlag-Veränderung (siehe oben Mechanismus TWA) gemessen. Die pathophysiologische Basis des TWA liegt,

wie schon beschrieben im Repolarisationbereich und erfasst somit exakter den proarrhythmogenen Mechanismus [27]. Die aufgeführten Studien belegen die Wertigkeit der T-Wellen-Alternansmessung gegenüber anderen nicht-invasiven Untersuchungen bei der Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod. Allen Studien gemeinsam war ein inhomogenes Patientenkollektiv in Bezug auf die Ätiologie der myokardialen Dysfunktion. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit DCM ist dadurch nicht direkt möglich.

#### **4.4 Arrhythmogener Mechanismus, der durch die TWA-Messung erfasst wird**

Der arrhythmogene Mechanismus, der durch die T-Wellen-Alternans-Messung erfasst wird, spielt sich, wie beschrieben, im Wesentlichen auf zellulärer Ebene ab. Schon unter physiologischen Bedingungen bestehen Heterogenitäten der Repolarisation. Überschreitet die Herzfrequenz die Fähigkeit der Zellen, die Calcium-Homoöstate aufrecht zu erhalten, entwickelt sich ein zellulärer konkordanter Alternans. Durch vorgeschädigtes Myokard unterschiedlicher Genese kann diese Herzfrequenzschwelle erniedrigt sein und Veränderungen der interzellulären Erregungsausbreitung, Repolarisation oder Alternationen des Calcium-Cyclings induzieren. Diese Veränderungen erhöhen die Neigung zur Entstehung eines arrhythmogenen diskordanten Alternans, der zu einer Repolarisationsdispersion führt und damit das Substrat für Re-entry-Arrhythmien liefert [61]. Liegen gleichzeitig strukturelle Veränderungen am Myokard vor, können ausgehend von diesen monomorphe Re-entry-Erregungen entstehen [80]. In strukturell gesundem Myokard kann ein diskordanter Alternans zu polymorphen VT oder VF führen. Dieser Mechanismus, überwiegend in tierexperimentellen Modellen erforscht, lässt sich nicht linear auf den Menschen übertragen. In der Literatur ist der Anteil der an DCM erkrankten Patienten mit positiver TWA-Testung zwischen 40-50 % angegeben [81] [67]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen mit 46% positiv getesteten Patienten im zu erwartenden Rahmen. Ursache für den hohen Anteil an positiv getesteten Patienten könnte das pathologische Substrat der DCM selbst sein. Wie zuvor beschrieben, lassen sich in histologischen Präparaten diffus verteilte Areale mit interstitieller Fibrose, myozytärer Hypertrophie und Atrophie nachweisen, die zu einer inhomogenen Repolarisation mit positiver TWA-Testung führt.

#### **4.5 Risikostratifikation bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

Über den prognostischen Wert der T-Wellen-Alternans-Analyse bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurden bislang nur wenige Daten publiziert. Klingenberg [76] beobachtete 13 arrhythmische Ereignisse bei 107 Patienten ohne arrhythmogene Vorgeschichte mit chronischer Herzinsuffizienz, wobei bei 40 Patienten eine diagnostizierte DCM vorlag. Von den 13 Patienten mit arrhythmogenen Ereignis hatten 11 Patienten einen positiven TWA-Test und zwei Patienten einen unbestimmbaren TWA. Patienten mit negativer TWA-Testung wiesen in der 18-monatigen Nachbeobachtungsperiode keine malignen arrhythmischen Ereignisse auf. Die TWA-Messung war im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Risikostratifikationsmethoden (NSVT im LZ-EKG, BRS, QT-Dispersion) ein statistisch signifikanter unabhängiger Prädiktor ( $p < 0,0036$ ) für das Auftreten von malignen Arrhythmien.

Die Arbeitsgruppe um Kitamura [82] untersuchte nichtinvasiv (TWA, SAEKG, LVEF, LVEDD) 104 Patienten mit DCM und beobachtete über einen Zeitraum von 21 Monaten insgesamt 12 arrhythmische Ereignisse bei 83 Patienten. 21 Patienten mit unbestimmbarer TWA-Testung wurden aus der Studie ausgeschlossen. 11 der 12 arrhythmischen Komplikationen ereigneten sich bei Patienten mit positiver TWA-Testung. Des Weiteren konnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Arrhythmien bei positivem TWA mit Herzfrequenzen  $< 100/\text{min}$  ermittelt werden. Limitierend war der Einschluss von Patienten mit VT/VF in der Vorgeschichte, sowie der Ausschluß von Patienten mit unbestimmbarem T-Wellen-Alternans.

Hohnloser et al. [67] führten 2003 einen prospektiven Vergleich nichtinvasiver Risikostratifikationsmethoden durch. In einem Patientenkollektiv von 137 Patienten mit DCM, die sich einer LVEF-Bestimmung, einer Baroreflexsensitivität, einer Herzfrequenzvariabilität und einer TWA-Messung unterzogen, zeigten in einer 18-monatigen Nachbeobachtungsphase lediglich die TWA-Messung und die Erfassung der Baroreflexsensitivität in der univariaten Analyse eine Signifikanz. 18 Patienten des Studienkollektivs erlitten während der Nachbeobachtungsphase ein arrhythmogenes Ereignis, wovon 13 Patienten TWA-positiv, 2 TWA-negativ und 3 TWA-unbestimmbare getestet wurden. Der positive prädiktive Wert betrug 22%, der

negative prädiktive Wert 94%. Einschränkend in dieser Studie war der Einschluss von 37 Patienten mit bereits implantiertem Defibrillator (ICD) auf dem Boden vorangegangener schwerer rhythmologischer Komplikationen in der Anamnese. Von den 18 Patienten mit definiertem klinischem Endpunkt (pHT, VT oder VF dokumentiert) waren elf Patienten Träger eines ICD. Auch die Anzahl der TWA positiv getesteten Patienten war in der ICD Gruppe höher (62% vs. 43%), wodurch ein Einfluss auf das Gesamtergebnis nicht sicher auszuschließen war. Des Weiteren wiesen 27% der eingeschlossenen Patienten, trotz Ausschluss eines Vorhofflimmerns, einen unbestimmbaren TWA auf. Hauptursache war hierbei das Unvermögen, eine Herzfrequenz  $> 105/\text{min}$  zu erreichen.

Eine weitere prospektive monozentrische Studie (MACAS-Studie) in Bezug auf die Prädiktion nichtinvasiver Risikostratifikationsparameter bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde von der Arbeitsgruppe von Grimm et al. [81] publiziert. Einschlusskriterien waren eine DCM mit einer LVEF  $\leq 45\%$  und einer LVEDD  $\geq 56$  mm in der Echokardiographie. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV), anamnestisch bekannten Synkopen, maligner arhythmogener Vorgeschichte, SM- oder ICD Träger und mit bestehender antiarrhythmischer Medikation (Klasse I/III, Amiodaron) wurden ausgeschlossen. Von 463 erfassten Patienten konnten 343 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei 263 Patienten mit Sinusrhythmus wurden die folgenden nichtinvasiven Untersuchungen durchgeführt: Echokardiographie (LVEF, LVEDD), Signal-Verstärktes-EKG (SAEKG), Langzeit-EKG, QT-Dispersion, Herzfrequenzvariabilität, Baroreflexsensitivität und T-Wellen Alternans-Testung. Die Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von  $52 \pm 21$  Monaten nachbeobachtet und nach definierten klinischen Endpunkten (malignes arrhythmisches Ereignis, transplantationsfreies Intervall) untersucht. Lediglich die LVEF % war in der multivarianten Analyse ein signifikanter Prädiktor von malignen Arrhythmien. In Kombination mit nicht-anhaltenden VT im Langzeit-EKG war das Risiko für das Auftreten maligner Arrhythmien um das 8,2-fache erhöht. In der univarianten Analyse bestand des Weiteren eine signifikante Korrelation zwischen arrhythmischen Ereignissen und der LVEDD, nicht-anhaltenden VT im Langzeit-EKG und einem unbestimmbaren TWA. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten erstmalig keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von T-Wellen-Alternans und dem Auftreten maligner Arrhythmien. Ursächlich könnte die Homogenität des Patientenkollektivs und der Ausschluss von Patienten mit malignen

Arrhythmien in der Vorgeschichte sein, die in anderen Studien eine mögliche Aufwertung der TWA-Testung bei der Risikostratifikation brachte. Hervorzuheben ist jedoch ein vermutlich hoher negativer prädiktiver Wert der TWA-Messung. Patienten mit negativer TWA-Testung wiesen in der Nachbeobachtungsperiode eine Tendenz zu weniger malignen arrhythmogenen Ereignissen auf. Invasiv gemessene hämodynamische Parameter wurden im Gegensatz zu unserer Studie nicht untersucht und mit dem Auftreten von malignen Rhythmusstörungen korreliert. Zusammenfassend bleibt bis auf die LVEF offen, welche Parameter und Untersuchungsmethoden zur Risikostratifikation bei Patienten mit DCM nützlich sind. Unsere Studie ist nach derzeitigem Stand der Literatur die einzige, die invasiv gemessene hämodynamische Parameter der rechtsventrikulären Funktion und der Hämodynamik in der Pulmonalstrombahn mit dem Auftreten von T-Wellen-Alternans vergleicht. Ein positiver T-Wellen-Alternans trat bei 69 Patienten (46%) auf. Die Hämodynamik bei positiv getesteten Patienten war zudem deutlich eingeschränkt, mit einer LVEF von 29 %, einem PC von 12,7 mmHg, einem PAM von 22 mmHg, einem RA von 5,8 mmHg und einem CI von 3,0 l/min/m<sup>2</sup> im Mittel. Der LVEDD lag echokardiographisch gemessen bei 66 mm und das IVS bei 11 mm im Mittel. Signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe TWA positiv und TWA negativ bestanden lediglich in Bezug auf die LVEF, wo hingegen TWA-negativ getestete Patienten eine EF von 39% vs. 29% TWA-positiv im Mittel aufwiesen, PAM und LVEDD. Eine mögliche Erklärung dafür könnte im pathophysiologischen Zusammenhang der genannten Parameter liegen. Eine verminderte LVEF und ein erhöhter LVEDD als Marker der linksventrikulären Dysfunktion mit konsekutiv passivem Rückstau in die Pulmonalstrombahn könnten die erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldrücke erklären. Die Ergebnisse dieser Studie werden momentan auf die Nützlichkeit als Prädiktoren von malignen Rhythmusstörungen evaluiert, da die vorliegende Arbeit auch langfristig als Risikostratifikationsstudie geplant war. Bei jährlichen Ereignisraten, in Bezug auf maligne arrhythmische Ereignisse, von nur 5% in der Gruppe der TWA-positiv getesteten Patienten, wurde die Nachbeobachtungsperiode ausgedehnt. Die Ergebnisse stehen noch aus, lassen aber einen hohen negativen prädiktiven Wert vermuten. Zusammenfassend muss man davon ausgehen, dass ein positiver T-Wellen Alternans Test bei Patienten mit DCM möglicherweise nicht dazu geeignet ist, maligne arrhythmische Ereignisse zu prognostizieren. Zur Verifikation dieser Hypothese fehlen jedoch weitere Studien. Mit

Spannung erwartet werden die Daten der SCD-HeFT-Substudie erwartet, die ein größeres Patientenkollektiv aufweisen wird.

#### **4.6 Zusammenfassung**

Die T-Wellen-Alternans-Untersuchung ist eine nichtinvasive Risikostratifikationsmethode für maligne Arrhythmien, die bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie keinen prognostischen Wert besitzt. Eine negative TWA-Testung scheint mit einem niedrigen Risiko für arrhythmogene Ereignisse einherzugehen. Es besteht dennoch eine enge Korrelation zur LVEF und Hämodynamik bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die T-Wellen-Alternans-Untersuchung sollte fester Bestandteil der Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod werden. Gerade wegen des in der Literatur beschriebenen hohen negativen prädiktiven Wertes in Bezug auf das Auftreten maligner arrhythmischer Ereignisse, ist bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und bevorstehender ICD-Implantation auf dem Boden der Ergebnisse von MADIT II [83] und SCD -Heft [84] eine TWA-Untersuchung sinnvoll. Die T-Wellen-Alternans-Testung sollte zusammen mit klinischen und hämodynamischen Parametern, besonders die LVEF, zur Risikostratifikation herangezogen werden. Durch ein solches Vorgehen könnten Patienten gezielter identifiziert werden, die trotz eingeschränkter linksventrikulärer Funktion von einer ICD-Implantation nicht profitieren würden, wodurch im Gesundheitssystem enorme Kosten eingespart werden könnten.