

**Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
aus der Medizinischen Klinik II - Kardiologie und Pulmologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Schultheiss**

**Die T-Wellen-Alternans-Testung als Methode zur Risikostratifikation des plötzlichen  
Herztodes bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin**

**vorgelegt von Christine Traeger, geb. Koehler  
aus Marburg**

Referent: Professor Dr. med. Markus Zabel

Korreferent: Professor Dr. med. R. Dietz

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 28.10.2008

Für Tobias und meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. METHODIK</b>	<b>13</b>
2.1 Patienten	13
2.2 Durchführung der T-Wellen-Alternans-Testung	14
2.2.1 Vorbereitung der Patienten	14
2.2.2 Durchführung der Ergometrie	18
2.2.3 Befundausdruck der TWA-Testung	19
2.3 Technik und Analyse des TWA	20
2.4 Auswertung der TWA-Testung	20
2.5 Nachverfolgung der Patienten	23
2.6 Statistische Auswertung	24
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
3.1 Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten	25
3.2 Ergebnisse der TWA-Testung	25
3.3 Klinische Ereignisse während der Nachverfolgung	26
3.3.1 Datenlage nach Beendigung der Nachverfolgung	26
3.3.2 Ergebnisse der Befragung während der Nachverfolgungszeit	28
3.4 Ereignisrate in Korrelation zum Ergebnis der TWA-Testung im Gesamtkollektiv	29
3.5 Ereignisrate in Korrelation zum Ergebnis der TWA-Testung in der Gruppe der Hochrisikopatienten	32
3.6 Ereignisrate in Korrelation zum Ergebnis der TWA-Testung in der Gruppe der Niedrigrisikopatienten	34
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>35</b>

<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>45</b>
<b>6. LITERATUR</b>	<b>46</b>
<b>7. ANHANG</b>	<b>57</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	
<b>ERKLÄRUNG</b>	
<b>DANKSAGUNG</b>	

**Abkürzungen:**

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ESC	European Society of Cardiology
bpm	Beats per minute, synonym genutzt für Herzfrequenz
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ICD	Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MTWA	Mikrovolt TWA
pHT	plötzlicher Herztod
RNV	Radionuklidventrikulographie
SAECG	signal averaged ECG (Signalgemitteltes EKG)
TWA	T-Wellen-Alternans
VHF	Vorhofflimmern

**Abbildungsverzeichnis:**

Abb. 1: Multikontaktelektroden (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA).....	14
Abb. 2: Elektrodenplatzierung .....	16
Abb. 3: Patientenmodul, Verbindungskabel zwischen Elektroden am Patienten und dem Computer .....	17
Abb. 4: Untersuchungseinheit bestehend aus Fahrradergometer und Computer.....	17
Abb. 5: Befundausdruck des TWA-Systems CH 2000™ (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA) .....	19
Abb. 6: Beispielhafter Originalausdruck eines Alternans Vektor Trendberichts (TWA- Testung über 10 min) .....	21
Abb. 7: Ergebnisse der TWA-Testung der insgesamt 158 rekrutierten Studienteilnehmer .....	26

Abb. 8: TWA-Testergebnisse der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe im Vergleich .....	28
Abb. 9: Anzahl der Patienten mit bzw. ohne Ereignis während der Nachverfolgung .....	29
Abb. 10: Anteil der Patienten im Gesamtkollektiv, bei denen bei positivem, negativem bzw. unbestimmbarem (indeterminate) TWA-Testergebnis ein relevantes Ereignis auftrat (p=ns).....	30
Abb. 11: Ereignisfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n=147) unterteilt nach TWA-Testergebnis .....	31
Abb. 12: Anteil der Patienten in der Hochrisikogruppe, bei denen bei positivem, negativem bzw. unbestimmbarem (indet.) TWA-Testergebnis ein kardiales Ereignis auftrat (p=ns).....	32
Abb. 13: Ereignisfreies Überleben der 33 Patienten mit hohem Risiko unterteilt nach TWA-Testergebnis .....	33
Abb. 14: TWA-Messergebnisse in der Hochrisikogruppe .....	35
Abb. 15: Ereignisrate im Vergleich zwischen der Hoch- und Niedrigrisikogruppe .....	41

### **Tabellenverzeichnis:**

Tab. 1 Charakteristika der in die Auswertung eingegangenen Probanden .....	27
Tab. 2 NYHA-Klassifikation.....	58

## **1. Einleitung**

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden wurden im Jahr 2002 in Deutschland 2,8 Millionen Patienten wegen Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems vollstationär behandelt. Im selben Jahr entstanden dem deutschen Gesundheitswesen durch die Behandlung von Krankheiten Kosten in Höhe von 223,6 Mrd. Euro. An erster Stelle standen dabei Krankheiten des Kreislaufsystems mit einem Betrag von 35,4 Mrd. Euro.

Die Todesursache liegt laut Statistischem Bundesamt auch heute bei nahezu jedem zweiten Verstorbenen in einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems [1].

Der plötzliche Herztod (pHT) zeichnet mit 100.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland für ein Viertel der Herz-Kreislauf-Mortalität verantwortlich und kann oft die erste und einzige klinische Manifestation einer Herz-Kreislaferkrankung sein (näheres dazu s. Anhang) [2].

Vor allem Patienten mit kardialen Erkrankungen sind durch den pHT gefährdet. Dazu zählen Patienten mit KHK, typischerweise Postinfarkt-Patienten, aber auch Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Eine klinisch bedeutsame nicht-ischämische Herzmuskelerkrankung ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM), bei der es als wichtiges klinisches Erkennungsmerkmal zu einer verminderten Pumpleistung des Herzens bei gleichzeitiger Erweiterung der Herzkammern kommt. Der DCM-Patient stellt sich üblicherweise erstmalig mit Herzinsuffizienz vor, die häufig progressiv ist. Arrhythmien, Thromboembolien und der pHT kommen gehäuft vor und können in jedem Stadium der Krankheit auftreten [3, 4].

21% bis 51% der Todesfälle bei DCM-Patienten sind vermutlich durch ventrikuläre Tachyarrhythmien verursacht [5-8].

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Therapie mit dem implantierbaren Cardioverter/Defibrillator (ICD) bei Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie (sVT) oder überlebtem pHT eine längere Lebenserwartung erzielt, als die medikamentöse Therapie [9, 10]. Darüber hinaus konnte inzwischen in verschiedenen groß angelegten prospektiven Studien nachgewiesen werden, dass ein ICD auch prophylaktisch implantiert bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion – sowohl ischämischer als auch nicht-ischämischer Genese – die Prognose verbessert [11-14]. Diese Indikationen



wurden in den neuesten Guidelines von ACC/AHA/ESC als Klasse-I, also zwingend vorgeschrieben eingestuft [15, 16].

Aufgrund der Tatsache, dass die Versorgung mit einem ICD hohe Kosten verursacht und viele der beschriebenen mit ICD versorgten Patienten über Jahre keinen rettenden ICD-Schock benötigen, ist diese Therapieform insgesamt relativ teuer. So konnte in einer Arbeit von Larsen et al. gezeigt werden, dass sich die Kosten für einen Patienten, der eine antiarrhythmische Therapie erhält, auf etwa 71 421 US-Dollar und bei einem ICD-versorgten Patienten auf ca. 85 522 US-Dollar belaufen. Der ICD hatte allerdings gegenüber der Antiarrhythmika-Therapie einen Überlebensvorteil von 0,21 Jahren. Die Kosteneffektivität des ICD lag bei 66 677 US-Dollar für ein gerettetes Lebensjahr („year of life saved“). Larsen et al. kamen zu dem Schluss, dass der ICD in der Sekundärprophylaxe der lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie als kosteneffektiv einzustufen ist [17]. Mark et al. gelangten in einer weiteren Arbeit ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der ICD-Therapie sogar bei primärprophylaktischem Einsatz des ICD bei Patienten mit stabiler und mäßig symptomatischer Herzinsuffizienz mit einer EF  $\leq$  35% (NYHA Klasse II) wirtschaftlich effektiv ist [18].

Aufgrund o.g. Zusammenhänge wäre es wünschenswert, Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion aber dennoch niedrigem Risiko für maligne Rhythmusstörungen innerhalb der gesamten Patientengruppe zu identifizieren, um Kosten senken und den therapeutischen Einsatz des ICD optimieren zu können. Die bisher eingesetzte invasive elektrophysiologische Untersuchung (EPU) ist nicht nur kostenintensiv, sondern birgt auch die Risiken einer invasiven Untersuchung (Blutung, Wundinfektion, etc.). Deshalb versucht man nicht-invasive, klinisch einfach anwendbare, kostengünstige und gleichzeitig aussagekräftige diagnostische Methoden zu entwickeln. Dabei hat sich die T-Wellen-Alternans-Messung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung bereits als viel versprechend erwiesen [19-24]. Sie basiert auf der Erkenntnis aus tierexperimentellen Modellen, in denen ein direkter Zusammenhang zwischen einem elektrischen Alternans der Repolarisation und der Induzierbarkeit von malignen Herzrhythmusstörungen im Sinne von ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern hergestellt werden konnte [25, 26].

Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die von einer Primärprophylaxe mittels ICD

ebenfalls profitieren würden, liegen bisher jedoch nur wenige prospektive Studien zur T-Wellen-Alternans-Messung mit z.T. kontroversen Ergebnissen vor. Dies ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

### Probleme der Risikostratifikation

Die WHO definiert Kardiomyopathien als Krankheiten des Myokards, die mit einer kardialen Dysfunktion vergesellschaftet sind.

Die dilatative Kardiomyopathie ist charakterisiert durch die Erweiterung und ungleiche Kontraktion des linken Ventrikels oder beider Herzkammern. Sie ist seit langem bekannt als eine Krankheit mit schlechter Prognose, die häufig zum plötzlichen Herztod oder Tod durch progressive Herzinsuffizienz führt.

Die einzige kausale Therapie der DCM besteht in der Transplantation, die allerdings erst im Stadium NYHA IV (NYHA-Tabelle siehe Anhang) gerechtfertigt ist. In den früheren Stadien richtet sich die medikamentöse Therapie nach dem Ausmaß der Herzinsuffizienz. Problematisch ist die potentielle Gefahr des plötzlichen Herztodes, der jeder Patient mit DCM unterliegt. Ziel ist es, das individuelle Risiko eines DCM-Patienten zu erkennen, um eine suffiziente Prävention des plötzlichen Herztodes zu ermöglichen.

Zunächst wurden DCM-Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien ausschließlich nach einem arrhythmischen Ereignis identifiziert, um daraufhin einer sekundärprophylaktischen Therapie durch ICD-Implantation zugeführt zu werden.

Zur genaueren Einstufung des Risikos für einen pHT in der Primärprophylaxe wurden bereits verschiedene, überwiegend nicht-invasive Methoden herangezogen, wie z.B. das Signalmittelungs-EKG, die QT Dispersion, das Belastungs-EKG, die Herzfrequenzvariabilität aus dem Langzeit-EKG und die Echokardiographie. Diese Untersuchungen erwiesen sich jedoch bei niedriger Sensitivität in früheren Studien als nicht aussagekräftig genug, um DCM-Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod suffizient zu identifizieren [27, 28].

## TWA als neues Verfahren

Durch eine höhere Messgenauigkeit und eine feinere Auflösung in der EKG-Technik verbunden mit einer immer weiter zunehmenden Rechenleistung von Computern erkannte man den Mikrovolt-T-Wellen-Alternans in den letzten Jahren als ein leistungsfähiges Diagnostikum zur Identifikation der Patienten mit hohem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod bei koronarer Herzerkrankung [19-24, 29]. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie hingegen ist bisher die Aussagekraft des TWA hinsichtlich des Risikos des plötzlichen Herztodes noch nicht ausreichend geklärt.

Autoren der wenigen Studien, die gezielt auf DCM-Patienten eingehen, kamen zu unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Ergebnissen.

Adachi et al. sowie die Arbeitsgruppe um Klingenhöfen erkannten anhand ihrer Daten die TWA-Testung als nützliche, nicht-invasive Untersuchung zur Identifikation von Hochrisikopatienten mit DCM bzw. das TWA-Testergebnis als signifikanten und unabhängigen Vorhersagewert für arrhythmische Ereignisse [19].

Kitamura et al. kamen zu dem Schluss, in dieser Methode eine Möglichkeit zur zusätzlichen Bewertung des Arrhythmie-Risikos gefunden zu haben [31].

Eine weitere Untersuchung, die gezielt auf DCM-Patienten eingeht, ist die Marburger Cardiomyopathy Studie (MACAS). Die Autoren der MACAS schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die TWA-Messung als nicht ausreichend aussagekräftig bzgl. einer Risikovorhersage für maligne Arrhythmien angesehen werden kann [32].

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Messung des Mikrovolt-T-Wellen-Alternans ist neben dem signalgemittelten EKG die einzige nicht-invasive Untersuchung, die von der amerikanischen Food and Drug Administration als diagnostische Methode zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod zugelassen ist [30].

Die Prognose für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie war und ist angesichts einer 10-Jahres-Überlebensrate von 10-30% und einer jährlichen Mortalität von 10% verhältnismäßig ungünstig. Annähernd die Hälfte der Mortalität ist durch plötzliche Todesfälle bedingt. In der Erkennung und Behandlung der Hochrisikopatienten vor einem schwerwiegenden arrhythmischen Ereignis, liegt wohl das größte Potential zur

Bekämpfung des plötzlichen Herztodes. Die bisher eingesetzten Methoden, das Risiko der Patienten mit nicht-invasiven Methoden wie z.B. Signalmittelungs-EKG, Herzfrequenzvariabilität und QT-Dispersion abzuschätzen, waren insgesamt nicht überzeugend [29].

Die vorliegende Studie beschäftigte sich deshalb mit der Frage, ob die TWA-Testung ein geeigneter Marker hinsichtlich der Risikostratifikation bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist.

Weiterhin war von Interesse, ob sich die Aussagekraft der TWA-Messung bei DCM-Patienten mit bereits stattgehabtem schwerwiegendem kardialen Ereignis (ICD-Implantation vor Beginn der Studie) von DCM-Patienten ohne Ereignis unterscheiden würde.

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

- Ø Bei DCM-Patienten mit positivem TWA-Testergebnis ist die Gesamtmortalität höher als bei Patienten mit negativem TWA-Testergebnis.
  
- Ø DCM-Patienten, denen aufgrund maligner Herzrhythmusstörungen (wie z.B. ventrikuläre Tachykardien) oder alarmierender Ergebnisse invasiver Untersuchungen, durch die sie als Hochrisikopatienten identifiziert wurden, ein ICD implantiert wurde, haben eine erhöhte Inzidenz eines positiven TWA-Befundes.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patienten**

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste ausschließlich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Hierfür wurde neben einem angiographischen Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Daneben war für einen Einschluss in die Studie ein stabiler Sinusrhythmus erforderlich, da aus technischen Gründen nur dann ein TWA-Test durchführbar ist.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte sowohl aus dem stationären als auch aus dem ambulanten Patientengut der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF) in Berlin; dazu zählten auch Patienten mit ICD, die in der Defibrillator-Sprechstunde des UKBF behandelt wurden. Weiterhin wurden ehemals stationäre Patienten ambulant einbestellt, bei denen die Grunderkrankung der dilatativen Kardiomyopathie bekannt war und die zu einer Myokardbiopsie in die Medizinische Klinik II – Kardiologie und Pulmologie überwiesen worden waren. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von  $\leq 50\%$ .

Die LVEF bezeichnet den Anteil des bei der Systole ausgeworfenen Blutes vom Gesamtvolumen des linken Ventrikels. Dieser liegt beim Gesunden bei etwa 65%, von einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion spricht man ab einer EF  $\leq 30\%$  [33].

Die LVEF wurde bei den meisten Patienten durch Radionuklidventrikulographie (RNV) ermittelt. Bei Patienten, bei denen keine RNV durchgeführt wurde, erfolgte die LVEF-Bestimmung mittels Ventrikulographie [34] oder echokardiographisch mit Hilfe der Simpson-Methode [35, 36].

Aus der Gesamtheit der Studienpatienten wurden zwei Untergruppen gebildet: Eine Hochrisikogruppe, zu der Studienpatienten mit bereits vorhandenem ICD gezählt wurden, und eine Niedrigrisikogruppe, die alle Patienten ohne ICD einschloss.

In der vorliegenden Studie wurde die T-Wellen-Testung nicht-invasiv mittels Belastung auf einem Fahrradergometer gemessen.

Alle Studienpatienten wurden über Art und Ablauf der durchzuführenden Untersuchung informiert und gaben ihr Einverständnis.

## 2.2 Durchführung der T-Wellen-Alternans-Testung

### 2.2.1 Vorbereitung der Patienten

Die TWA-Untersuchung wurde mit dem kommerziell verfügbaren TWA-System CH 2000 der Firma Cambridge Heart (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA) durchgeführt.

Die mit Elektroden zu beklebenden Stellen am Oberkörper der Patienten wurden gegebenenfalls rasiert und die Elektrodenimpedanz durch Anrauen der Haut mit speziellem Schmirgelpapier verringert. Das CH 2000-System gab dabei über die erreichte Impedanz Rückmeldung, so dass diese gegebenenfalls durch weitere Hautvorbereitung weiter verringert werden konnte.

Zur Untersuchung wurden neben konventionellen Ag/AgCl-Elektroden auch spezielle Multikontaktelektroden (s. Abb. 1) verwendet. Hierdurch wurde das Auftreten von Störsignalen über die im Folgenden beschriebene Verschaltung zusätzlich verringert.



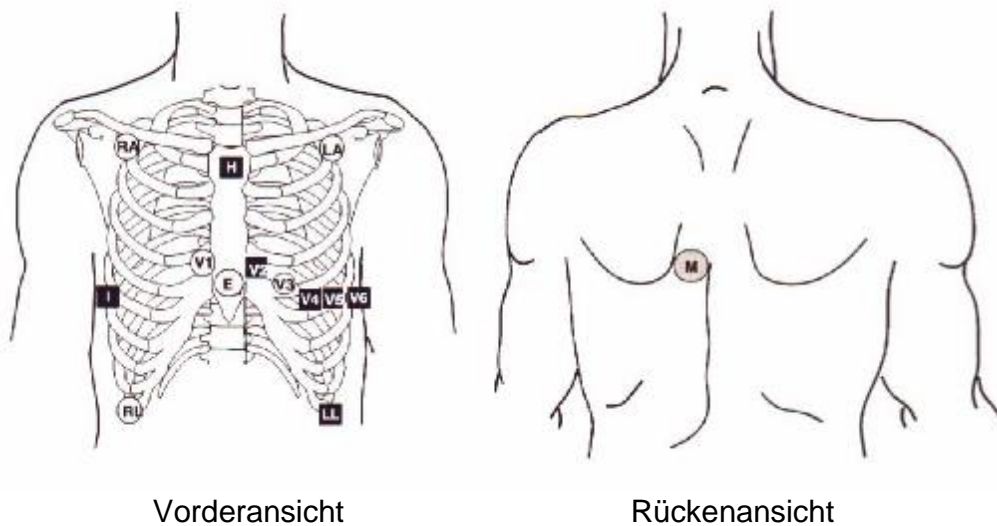
**Abb. 1: Multikontaktelektroden (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA)**

Die zur Verringerung der Störsignale entwickelten multipolaren Elektroden bestehen aus vier Segmenten: Einem kreisrunden Mittelsegment, das dem einer normalen Einfelektrode entspricht, und drei bogenförmigen Segmenten von jeweils 120 Grad, die das Mittelsegment umgeben. Die Erkennung von Bewegungsartefakten mit Hilfe der Multikontaktelektroden erfolgt über einen Algorithmus, der die Elektrodenimpedanz jeder Multikontaktelektrode über das kreisrunde mittlere Segment kontinuierlich misst.

Die Messung der Impedanz wird ermöglicht, indem ein sehr kleines hochfrequentes Signal mit einer Frequenz von 28 Kilohertz durch das Mittelsegment der multipolaren Elektroden geleitet wird. Dieses Hochfrequenzsignal liegt weit oberhalb des Frequenzbereiches, in welchem der EKG-Verstärker arbeitet, so dass durch dieses Hochfrequenzsignal die EKG-Signale nicht verändert werden. Kommt es nun zu Körperbewegungen, die eine Lageveränderung der Elektroden mit sich bringen, wird dies über die Veränderung der Impedanz registriert. Diese Änderung des Impedanzsignals wird genutzt, um über eine speziell für dieses Messverfahren entwickelte Methode, die „Electrode Enhancement Method“, die durch die Bewegung entstandenen Artefakte zu reduzieren [21].

### Korrekte Anbringung der Elektroden:

Entsprechend der Abbildung 2 wurden die konventionellen Ag/AgCl-Elektroden an den hell markierten Stellen, die Multikontaktelektroden an den dunkel markierten Positionen (linkes Bein, V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>, I und H) angebracht.



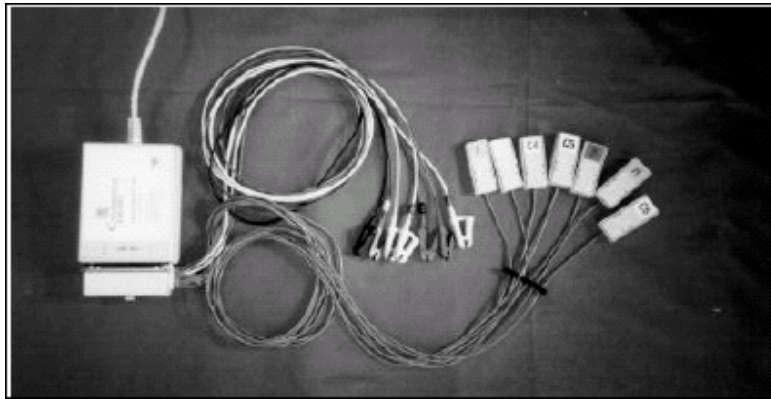
**Abb. 2: Elektrodenplatzierung (schwarz: Spezial Elektroden, weiß: Konventionelle Elektroden)**

Mittels definierter Verschaltung dieser vierzehn Ableitungspunkte werden zum einen die 12 Standard-Oberflächen-EKG-Ableitungen gebildet, zum anderen aber auch die Ableitungen X, Y und Z nach Frank sowie eine vektorielle Magnitudenableitung VM. Bei den 12 Standardableitungen handelt es sich um die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven [37], die unipolaren Ableitungen aVL, aVR und aVF nach Goldberger [38] und die ebenfalls unipolaren Ableitungen V1 bis V6 nach Wilson [39]. Für Signalmittelungs- und Spektralanalyseverfahren haben die Ableitungen X, Y und Z nach Frank eine besondere Bedeutung [40].

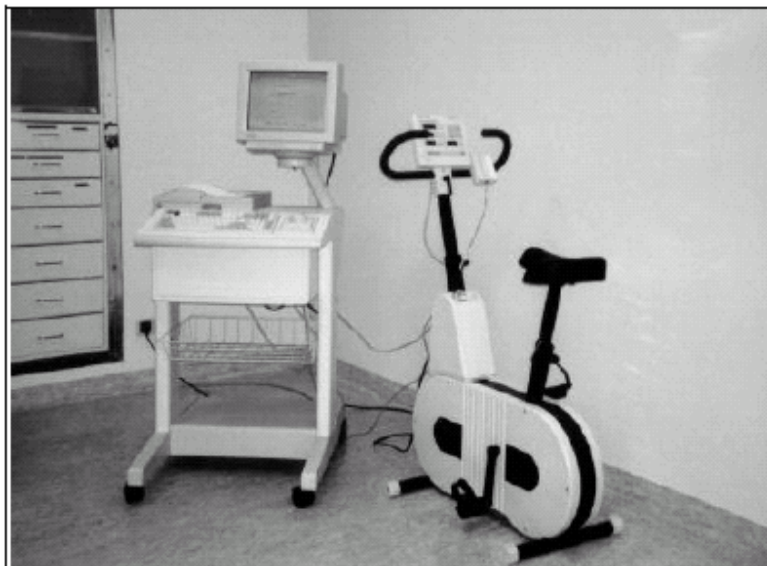
Nachdem alle Elektroden befestigt und über das Patientenmodul mit dem Computer zur



Messung verbunden wurden (s. Abb. 3), setzte sich der Patient auf das bereitstehende Fahrradergometer (Abb. 4).



**Abb. 3: Patientenmodul, Verbindungskabel zwischen Elektroden am Patienten und dem Computer**



**Abb. 4: Untersuchungseinheit bestehend aus Fahrradergometer und Computer**

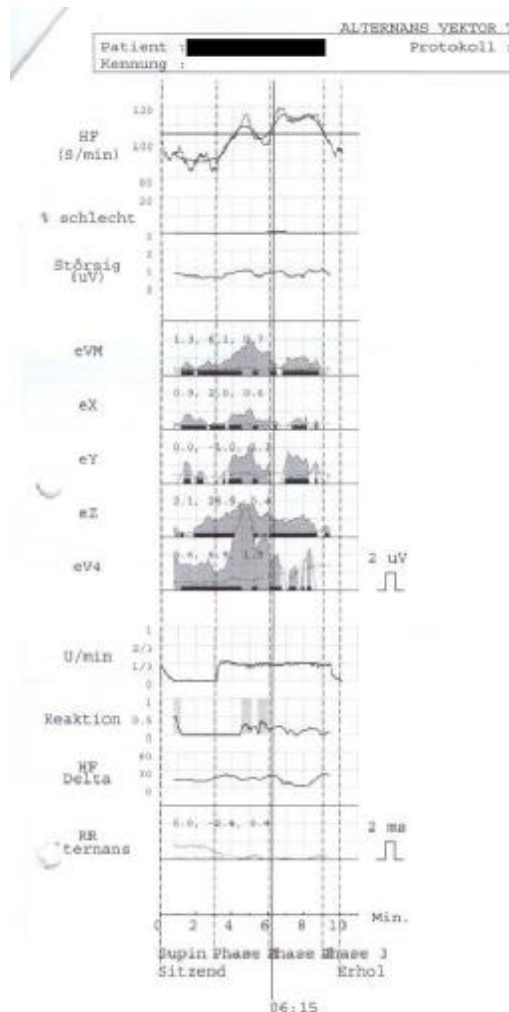
### 2.2.2 Durchführung der Ergometrie

Durch die Ergometerbelastung sollte zunächst eine Herzfrequenz zwischen 90 und 100 bpm erreicht und für 3-5 Minuten gehalten werden. Daran anschließend sollte für zwei Minuten die Herzfrequenz auf 110-120 Schläge pro Minute gesteigert werden. Nach Beendigung der Belastungsphase wurde das EKG noch während einer etwa fünfminütigen Ruhephase weiter aufgezeichnet [41].

Bei Patienten mit implantiertem Defibrillator wurde mittels eines ICD-Abfragegerätes die gewünschte Herzfrequenz über die Schrittmacherfunktion des ICD eingestellt.

Mit Hilfe des CH2000-Systems wurde das EKG hochauflösend und digital auf die Festplatte des angeschlossenen Computers aufgezeichnet. Hierbei wurde durch das Gerät selbst kontrolliert, dass die Aufzeichnung von mindestens 128 Herzschlägen mit hoher Qualität für die spätere Analyse zur Verfügung stand. Der zeitliche Verlauf der einzelnen Phasen ließ sich während der Untersuchung auf dem Bildschirm des Computers verfolgen. Direkt im Anschluss an die Beendigung der EKG-Aufzeichnung erfolgte die Analyse der aufgenommenen digitalen EKG-Daten durch eine auf dem CH2000-System verfügbare spezielle Analyse-Software.

### 2.2.3 Befundausdruck der TWA-Testung



**Abb. 5: Befundausdruck des TWA-Systems CH 2000™ (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA)**

Ein beispielhafter Ausdruck des Belastungsprotokolls ist in Abbildung 5 zu sehen. Im oberen Teil der Grafik ist der Verlauf der Herzfrequenz (y-Achse) über die Zeit in Minuten (x-Achse) zu erkennen. Am unteren Ende sind die einzelnen Belastungs- bzw. Ruhephasen aufgetragen. Die einzelnen Phasen sind jeweils durch eine gestrichelte Linie voneinander abgegrenzt. Auf die übrigen registrierten Parameter und deren Interpretation wird im Abschnitt 2.4 näher eingegangen.

### 2.3 Technik und Analyse des TWA

Die TWA-Testung wurde mit Hilfe eines CH 2000-Diagnosesystems der Firma Cambridge Heart durchgeführt (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA). Dieses System ist das bis dato einzige kommerziell verfügbare EKG-System zur TWA-Testung. Es wurde seit 1994 im klinischen Einsatz am Patienten über zahlreiche Studien entwickelt [19, 23, 42-45] und im Jahre 1999 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als nicht-invasives Risikostratifikationsverfahren am Patienten zugelassen [46]. Das System verarbeitet die aufgezeichneten Daten der TWA-Messung mit Hilfe eines Computers und einer speziell für die TWA-Messung entwickelten Software. Die vom Computer durchgeführte Analyse von bei der TWA-Messung gewonnenen Daten basiert auf der von Smith et al. entwickelten Spektralanalyseverfahren [26].

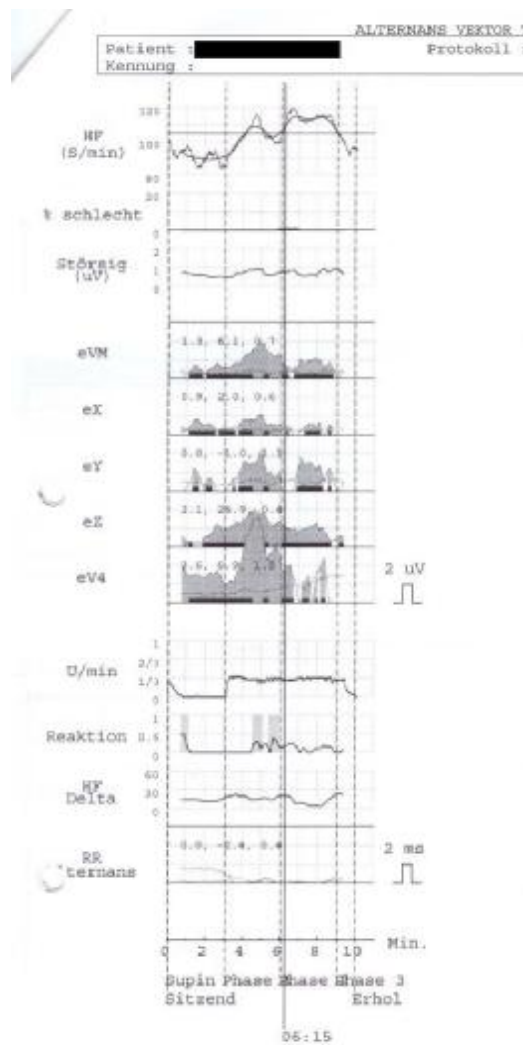
Ein TWA wird hier als Oszillation der T-Welle mit einer Periode von 2 Schlägen definiert. Ein Schlag-zu-Schlag-Alternans ist dann im Frequenzspektrum bei 0,5 Zyklen pro Schlag nachweisbar. Jede T-Welle wird daher jeweils zum gleichen Zeitpunkt relativ zu ihrem zugehörigen QRS-Komplex über 128 Zyklen auf ihre genaue Amplitude und Schlag-zu-Schlag-Schwankungen der T-Welle registriert. Aus den Amplitudenschwankungen der Schlag-zu-Schlag-Serie wird mit Hilfe einer Fast-Fourier-Transformation ein Frequenzspektrum errechnet. Aus mehreren Spektren wird ein Durchschnittsspektrum gemittelt, das gegenüber Veränderungen der T-Wellen-Morphologie sensitiv ist. Signifikant ist ein TWA, wenn die Amplitudenschwankung  $\geq 2 \mu\text{V}$  beträgt und über mindestens eine Minute anhält. Die Signifikanz lässt sich auch über die Alternans-Ratio  $K$  beurteilen. Sie muss  $\geq 3$  betragen, das heißt der gemessene Alternans ist dreimal größer als die durch Störsignale bedingte Messunsicherheit [43].

### 2.4 Auswertung der TWA-Testung

Am Ende einer TWA-Testung werden verschiedene Alternans-Berichte, z.B. der „Alternans Vektor Trendbericht“, oder „Alternans Trendbericht, 9 Ableitungen“, ausgedruckt, anhand derer die Auswertung der Untersuchung hinsichtlich positivem bzw. negativem oder

unbestimmbarem TWA-Testergebnis stattfindet.

Im Folgenden wird beispielhaft ein Alternans Vektor Trendbericht (s. Abb. 6) erläutert. Dieser enthält die gesammelten Daten einer TWA-Untersuchung als kontinuierliche Aufzeichnung über die gesamte Länge der Messung.



**Abb. 6: Beispielhafter Originalausdruck eines Alternans Vektor Trendberichts (TWA-Testung über 10 min).**

**Der Befund zeigt einen positiven T-Wellen-Alternans von Minute 2 bis 9 bei einer Herzfrequenz (HF) zwischen 90 und 115 Schlägen/min**

Folgende Parameter werden registriert:

HF (S/min): Herzfrequenz in Schlägen pro Minute. Die aktuelle Herzfrequenz wird durch eine dünnere Linie, die über 128 Schläge gemittelte Herzfrequenz durch eine dickere Linie angezeigt.

% schlecht: Prozentualer Anteil von Extrasystolen. Diese dürfen aufgrund der in jedem Fall veränderten Repolarisationsphase nicht in die TWA-Messung mit einbezogen werden. Die Auswertungssoftware toleriert ein Maximum von 10% „schlechten“ Herzschlägen.

Störsig ( $\mu\text{V}$ ): Störsignale in  $\mu\text{V}$ , z.B. durch Muskelartefakte.

eVM, eX, eY, eZ, eV4: EKG-Ableitungen. Signifikante Alternansepisoden (Ratio  $\geq 3$ ), sind dunkelgrau gekennzeichnet. Abschnitte in denen keine Artefakte registriert wurden, werden zusätzlich mit einem schwarzen Balken markiert.

U/min: Trittfrequenz während der Belastungsphase.

Reaktion: Registrierung der Atmung bei jeweils 0,25 Radumdrehungen/Herzschlag, um Artefaktmessungen zu vermeiden.

HF Delta: Messung der minimalen und maximalen Herzfrequenz innerhalb von 128 Schlägen.

x-Achse: Zeit in Minuten, auf dieser Zeitachse werden auch die verschiedenen Belastungs- bzw. Ruhephasen dokumentiert.

Wenn es bei der Messung zu einer Artefaktüberlagerung kam, so wurde dieser Abschnitt des jeweils gemessenen Parameters hellgrau unterlegt (wie bspw. bei dem gemessenen Parameter „Reaktion“ zum Zeitpunkt 1, 5 und 6 Minuten). Da Artefakte keine optimale TWA-Messung zulassen, wurden für die Auswertung der Messungen nur nicht-artefakt-überlagerte Abschnitte herangezogen.

### Kriterien zur Auswertung der TWA-Messung

Ein anhaltender T-Wellen-Alternans, also positiver TWA-Test, wurde folgendermaßen definiert [24, 41, 47]:

1. Die Amplitude des TWA musste eine Minute lang mindestens  $1,9 \mu\text{V}$  erreichen.
2. Dieser TWA trat entweder in einer der Vektor-Ableitungen (X, Y, Z) in VM oder in zwei

der Brustwandableitungen in Erscheinung.

3. Der T-Wellen-Alternans musste in einem möglichst wenig artefakt-überlagerten Zeitabschnitt gemessen werden, d.h. supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen durften nicht mehr als 10% aller Herzschläge ausmachen und die respiratorische Aktivität musste über bzw. unter 0,25 Radumdrehungen pro Herzschlag liegen.

Als positiv wurde ein TWA dann gewertet, wenn o.g. Kriterien bei einer interindividuellen Schwellen-Herzfrequenz  $\leq 110$  Schläge/min auftraten. Diese Schwellen-Frequenz ist individuell determiniert durch die unter Belastung und stetig zunehmender Herzfrequenz erreichte Schwelle (also Herzfrequenz), bei der die Amplitude des TWA  $1,9 \mu\text{V}$  übersteigt. Die Festlegung auf 110 Schläge/min beruht auf der Beobachtung, dass bei einer Herzfrequenz über 110 Schläge/min auch bei gesunden Probanden ein TWA detektiert werden kann, was zu der Annahme führt, dass ein Alternans, der bei hoher Herzfrequenz auftritt, als prognostisch nicht signifikant zu werten ist [41].

Auch bei vorübergehenden Herzfrequenz-Spitzen über 120 Schläge/min wurde der TWA nach wie vor als positiv gewertet, selbst wenn bei dieser Herzfrequenz der TWA in seiner Amplitude abnahm bzw. komplett verschwand. Das Phänomen der TWA-Abnahme oberhalb 120 Schläge/min ist bekannt, die Ursache jedoch bisher ungeklärt [41].

Negativ war das Ergebnis der TWA-Messung, wenn ein TWA nicht die Kriterien für die Positiv-Bewertung erfüllte, die maximale Herzfrequenz mit einer TWA-Amplitude  $\leq 1,8 \mu\text{V}$  mindestens 105 Schläge/min erreichte und die Störsignale bei  $< 1,8 \mu\text{V}$  lagen [41].

Untersuchungsergebnisse, die weder positiv noch negativ waren, wurden als „indeterminate“ also unbestimmbar definiert. Die häufigsten Gründe dafür lagen in einer nicht ausreichenden Erhöhung der Herzfrequenz bzw. einer zu hohen Anzahl von Extrasystolen oder Störsignalen.

## 2.5 Nachverfolgung der Patienten

Der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten lag bei  $32 \pm 18$  Monaten.

Die Nachbeobachtung erfolgte als persönliches Interview des Studienteilnehmers. Dieses wurde entweder telefonisch oder bei einer ambulanten oder stationären Vorstellung in der

Klinik durchgeführt. Wenn dies nicht möglich war, wurden die notwendigen Informationen telefonisch bei dem behandelnden Hausarzt oder den Angehörigen des Studienteilnehmers eingeholt.

Als primäres Ereignis wurde hierbei die Gesamtmortalität definiert. Diese wurde weiter differenziert in kardiale und nicht-kardiale Mortalität, weiterhin in kardiale plötzliche bzw. nicht-plötzliche Todesfälle. Darüber hinaus wurde speziell nach Synkopen, Re-Infarkten, malignen Herzrhythmusstörungen sowie Krankenhausaufenthalten und gegebenenfalls nach deren Grund gefragt. Bei Patienten mit einem implantierten Defibrillator wurden bei den routinemäßigen vierteljährlichen Kontrollen stattgehabte adäquate Entladungen des Gerätes als relevantes Ereignis dokumentiert.

## 2.6 Statistische Auswertung

Der prognostische Wert der TWA-Testung wurde durch Korrelation zwischen den erhobenen TWA-Testergebnissen und dem Ergebnis der Befragung in der Nachverfolgungszeit untersucht.

Der Zeitraum der gesamten Nachbeobachtung belief sich auf fünf Jahre.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS und Graph Pad Prism 4 sowie dem Tabellenkalkulations-Programm Microsoft Excel 2002. Die Dauer des ereignisfreien Überlebens nach TWA-Messung wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert und mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz untersucht. Die Vorhersage des Risikos eines kardialen Ereignisses durch die TWA-Messung wurde durch Fisher's exact test bestimmt. Entsprechend den üblichen Formeln wurden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des Verfahrens berechnet.



### **3. Ergebnisse**

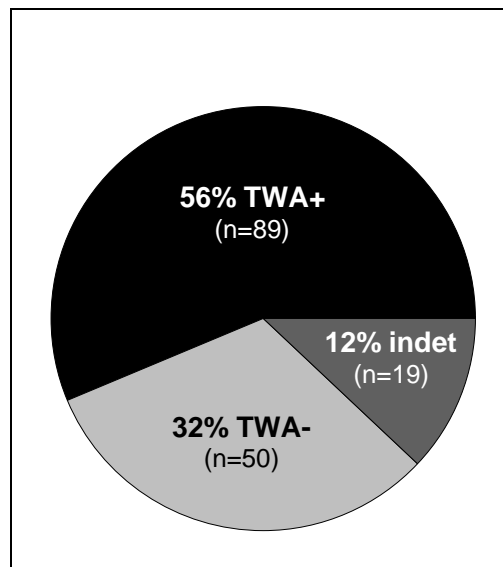
#### **3.1 Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten**

Für die Studie wurden insgesamt 158 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion von im Mittel  $30 \pm 11\%$  rekrutiert.

Unter den Studienteilnehmern waren 37 Frauen (23%) und 121 Männer (76%). Das Alter der Studienteilnehmer betrug zum Zeitpunkt der TWA-Untersuchung im Mittel  $52 \pm 13$  Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 16, der älteste 78 Jahre alt. 35 Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mit einem ICD versorgt.

#### **3.2 Ergebnisse der TWA-Testung**

Die Ergebnisse der TWA-Testung sind in Abbildung 7 aufgeführt. Von den 158 rekrutierten Studienteilnehmern wiesen nach den in 2.4 beschriebenen Beurteilungskriterien 89 einen positiven T-Wellen-Alternans-Test (56%), 50 ein negatives Testergebnis (32%) auf. Bei 19 Patienten war das Ergebnis nach den angegebenen Kriterien als unbestimmbar (sog. „indeterminate“) zu werten (12%).



**Abb. 7: Ergebnisse der TWA-Testung der insgesamt 158 rekrutierten Studienteilnehmer**

### 3.3 Klinische Ereignisse während der Nachverfolgung

#### 3.3.1 Datenlage nach Beendigung der Nachverfolgung

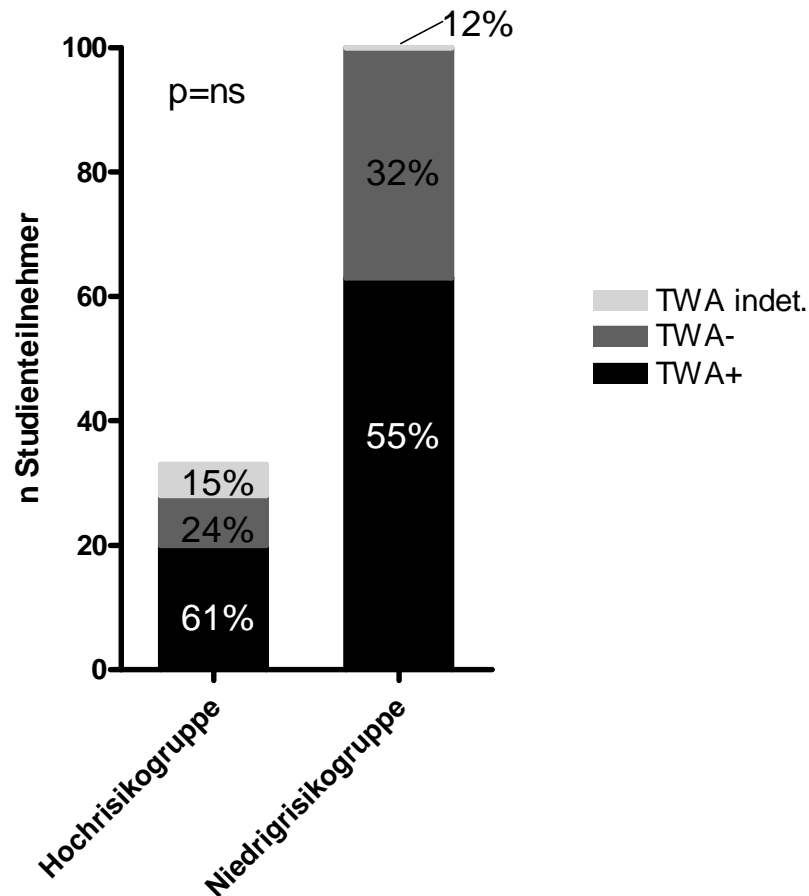
Bei Sichtung der Nachverfolgungsdaten ergab sich folgendes Bild: Bei 11 der ursprünglich 158 Patienten war es nicht möglich, innerhalb des Beobachtungszeitraums von 1807 Tagen (60,2 Monaten) Informationen über ihren Verbleib bzw. ihre Krankengeschichte zu erhalten.

Folglich konnten in die definitive Auswertung 147 Studienteilnehmer einbezogen werden, wovon 83 einen positiven TWA, 45 einen negativen und 19 einen weder positiven noch negativen also unbestimmbaren TWA (TWA indeterminate) aufwiesen. 33 von 147 Patienten gehörten der Hochrisikogruppe mit ICD-Versorgung vor Beginn der Studie an, 114 Patienten der Niedrigrisikogruppe. Die Charakteristika dieser 147 Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

n	147
Alter (Jahre)	52 ± 13
Männlich	113
Weiblich	34
Hochrisikogruppe	33 (22%)
Niedrigrisikogruppe	114 (78%)
EF (%)	30 ± 11
∅ EF (Hochrisikogruppe)	28 ± 11
∅ EF (Niedrigrisikogruppe)	31 ± 11
TWA+	83 (56%)
TWA-	45 (31%)
TWA indet.	19 (13%)
Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit (Monate)	32 ± 18

**Tab. 1 Charakteristika der in die Auswertung eingegangenen Probanden**

Die Ergebnisse der TWA-Testung in der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Abbildung 8 zeigt die TWA-Testergebnisse der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe im Vergleich.

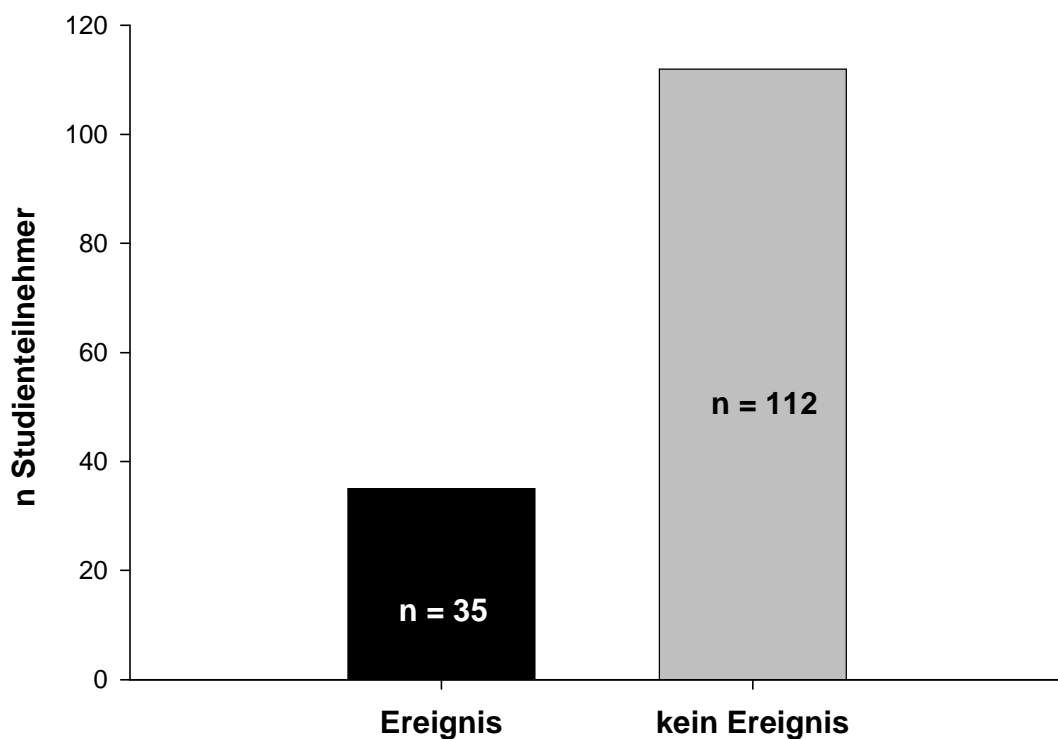


**Abb. 8: TWA-Testergebnisse der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe im Vergleich. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der TWA-Testergebnisse nicht signifikant voneinander ( $p=ns$ ).**

### 3.3.2 Ergebnisse der Befragung während der Nachverfolgungszeit

Bei 35 von 147 Studienteilnehmern konnte innerhalb des Beobachtungszeitraums ein relevantes Ereignis festgestellt werden. Sieben berichteten über synkopale Episoden, bei neun Studienteilnehmern mit ICD wurden im Beobachtungszeitraum Entladungen dokumentiert, insgesamt 21 Personen verstarben: Bei sechs Studienteilnehmern war die Todesursache kardial, zwei von diesen sechs erlitten einen plötzlichen Herztod. Vier

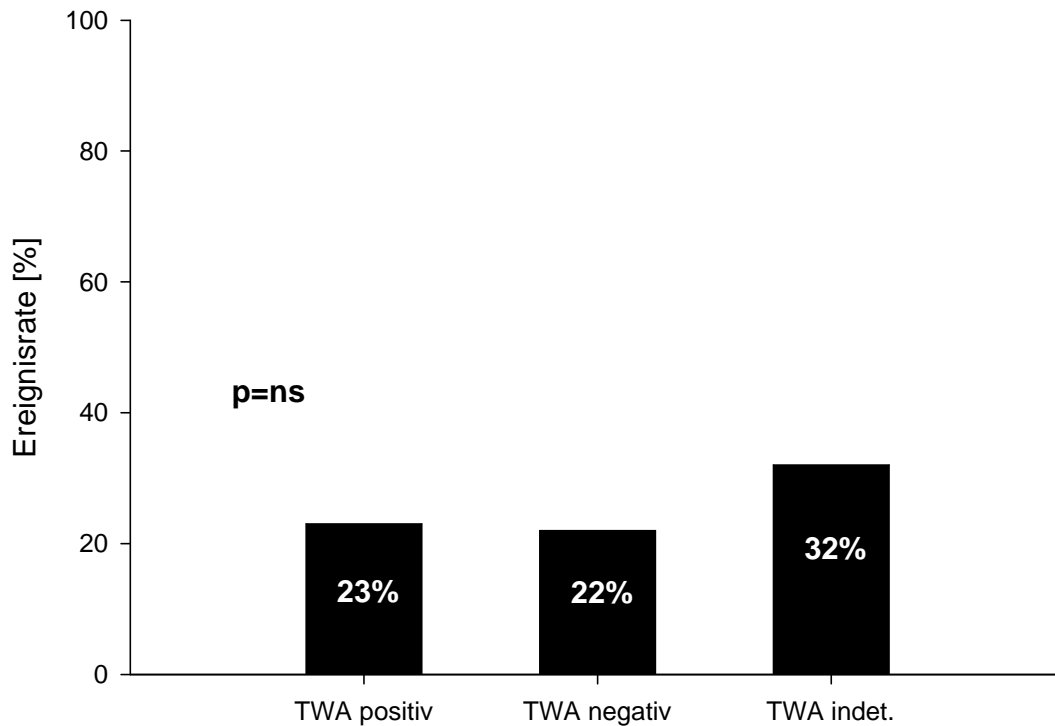
Studienteilnehmer hatten eine bekannte, nicht-kardiale Todesursache, neun eine unbekannte Todesursache. Bei den übrigen 112 Patienten trat während der Nachverfolgungszeit kein relevantes Ereignis auf.



**Abb. 9: Anzahl der Patienten mit bzw. ohne Ereignis während der Nachverfolgung**

### 3.4 Ereignisrate in Korrelation zum Ergebnis der TWA-Testung im Gesamtkollektiv

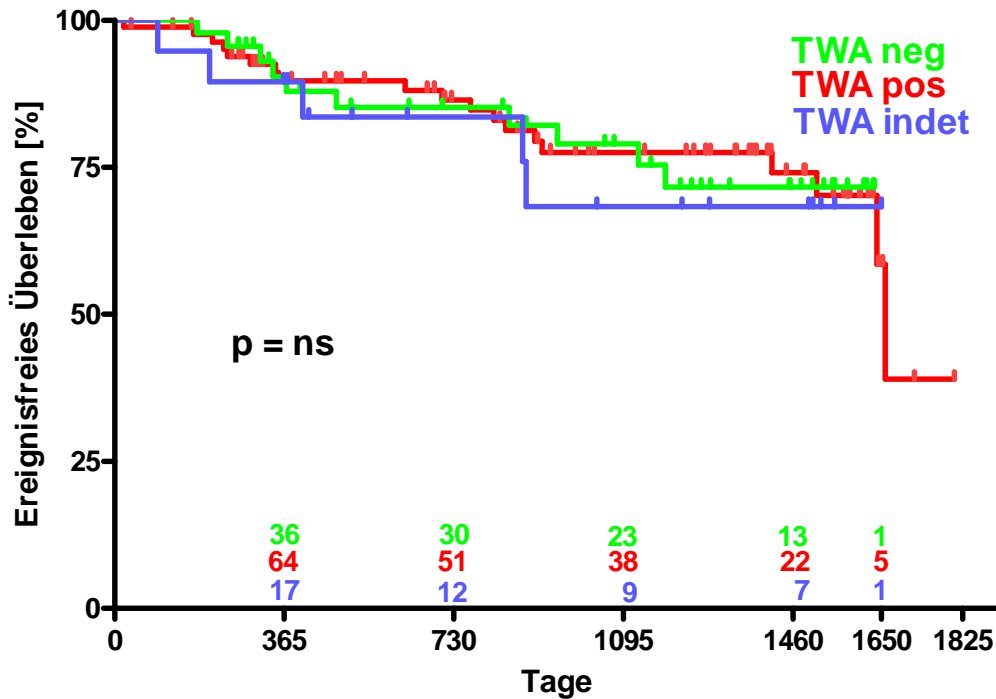
Bei 19 von 83 Patienten (23%) mit positivem TWA-Testergebnis bzw. 10 von 45 Patienten (22%) mit negativem TWA-Testergebnis trat ein relevantes Ereignis auf. Von insgesamt 19 „indeterminate“-Getesteten erlitten sechs ein relevantes Ereignis (32%) (s. Abb. 10).



**Abb. 10: Anteil der Patienten im Gesamtkollektiv, bei denen bei positivem, negativem bzw. unbestimmbarem (indeterminate) TWA-Testergebnis ein relevantes Ereignis auftrat (p=ns)**

Anhand der Überlebenskurven nach Kaplan-Maier (Abb. 11) erscheint das Ereignisrisiko im Beobachtungszeitraum in allen Gruppen (TWA positiv, TWA negativ und indeterminate) in etwa gleich. Auch ein Trend lässt sich über den gesamten Studienverlauf nicht erkennen.

Nach statistischer Auswertung der Kaplan-Maier-Kurven mittels Log Rank Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität (p=ns).



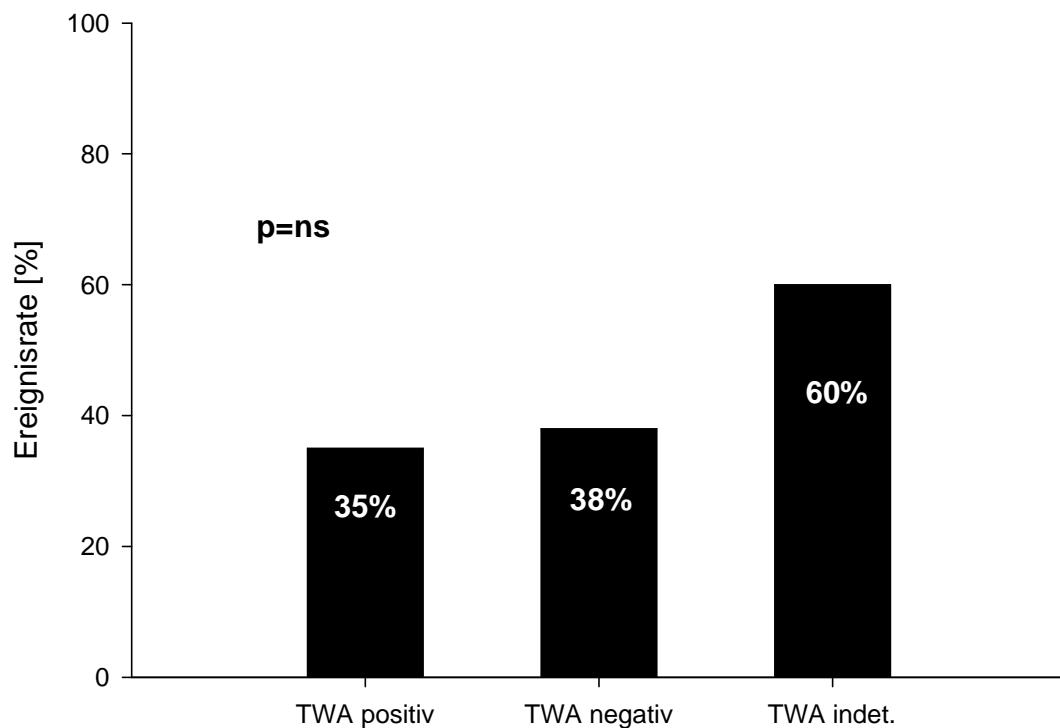
**Abb. 11: Ereignisfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n=147) unterteilt nach TWA-Testergebnis. Patienten mit positivem TWA-Testergebnis unterschieden sich in ihrer ereignisfreien Überlebenszeit nicht signifikant von Patienten mit negativem bzw. unbestimmbarem (indeterminate) TWA-Testergebnis ( $p=ns$ ). Entlang der Abszisse ist die jeweilige Anzahl der an den genannten Tagen noch in Beobachtung befindlichen Studienteilnehmer unterteilt nach TWA-Testergebnis aufgetragen.**

Der durchgeführte zweiseitige Fisher's exact test erbrachte für die TWA-Messung einen positiv prädiktiven Wert von 23% innerhalb des Gesamtkollektivs. Der negativ prädiktive Wert lag bei 78%. Die Sensitivität der TWA-Messung als Testverfahren ergab einen Wert von 66%, die Spezifität lag bei 35%. Das relative Risiko für Patienten mit positivem TWA-Ergebnis, ein relevantes Ereignis zu erleiden, lag bei 1,03, das Konfidenzintervall dieser Risk ratio lag bei 0,53 bis 2,02. Für das Gesamtkollektiv der Patienten lässt sich damit feststellen, dass das Ergebnis einer TWA-Messung kein geeignetes Kriterium zur Risikobewertung von DCM-Patienten darstellt.

### 3.5 Ereignisrate in Korrelation zum Ergebnis der TWA-Testung in der Gruppe der Hochrisikopatienten

In der Patientengruppe mit hohem Risiko trat bei 7/20 Patienten (35%) mit positivem TWA-Testergebnis im Nachbeobachtungszeitraum ein klinisches Ereignis auf.

In der Gruppe der Patienten mit negativem TWA-Testergebnis belief sich die absolute Zahl der Patienten mit Ereignis auf 3 von 8 (38%). Die Ereignisrate unter den Studienteilnehmern mit unbestimmbarem TWA-Ergebnis lag mit 3 von 5 bei 60% (s. Abb.12).



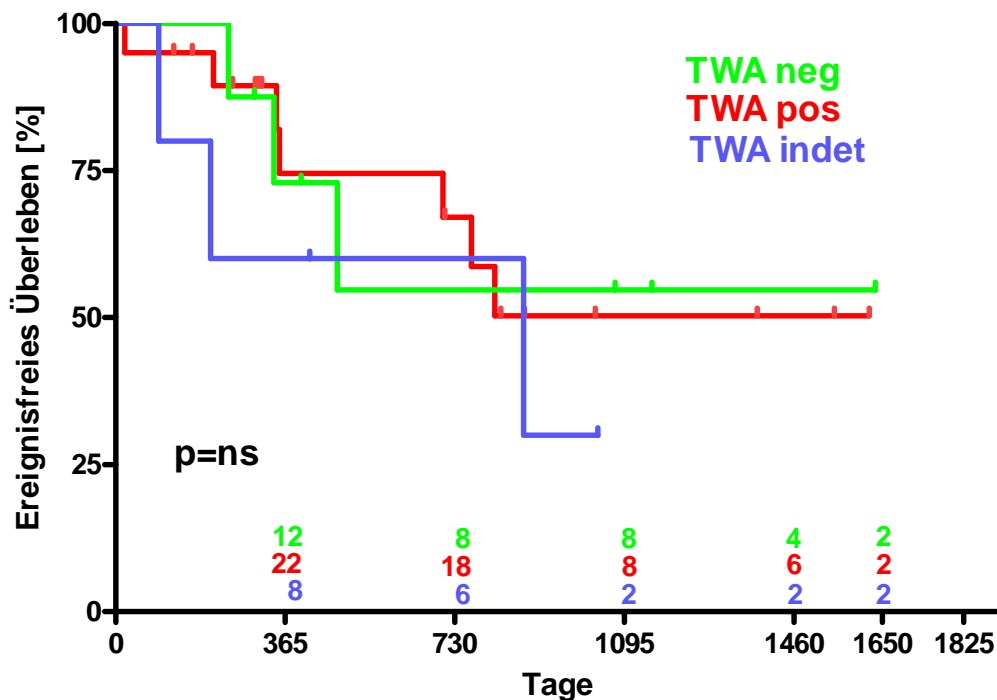
**Abb.12: Anteil der Patienten in der Hochrisikogruppe, bei denen bei positivem, negativem bzw. unbestimmbarem (indet.) TWA-Testergebnis ein kardiales Ereignis auftrat (p=ns)**

Der Fisher's exact test ergab für die Hochrisikogruppe  $p > 0,5$ , so dass auch in dieser



Gruppe kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der im Beobachtungszeitraum neu aufgetretenen Ereignisse zwischen TWA-Positiven, TWA-Negativen und unbestimmbar Getesteten bestand.

Das ereignisfreie Überleben der Hochrisikopatienten, d.h. der Patienten, die aufgrund von Voruntersuchungen bzw. aufgrund von überlebten malignen Herzrhythmusstörungen bereits bei Einschluss in die vorliegende Studie einen ICD implantiert hatten, ist in Abb. 13 in Form von Kaplan-Maier-Kurven dargestellt.



**Abb. 13: Ereignisfreies Überleben der 33 Patienten mit hohem Risiko unterteilt nach TWA-Testergebnis. Patienten mit positivem TWA-Testergebnis unterschieden sich in ihrer ereignisfreien Überlebenszeit nicht signifikant von Patienten mit negativem bzw. unbestimmbarem (indeterminate) TWA-Testergebnis ( $p=ns$ ). Entlang der Abszisse ist die jeweilige Anzahl der an den genannten Tagen noch in Beobachtung befindlichen Studienteilnehmer unterteilt nach TWA-Testergebnis aufgetragen.**

Nach Auswertung mittels zweiseitigem Fisher's exact test ergab sich für die Hochrisikogruppe ein positiv prädiktiver Wert von 58%, der negativ prädiktive Wert lag bei 60%. Für die Sensitivität der TWA-Messung ergab sich ein Wert von 78%, der Wert der Spezifität lag bei 38%.

Das relative Risiko für Hochrisikopatienten, mit positiver TWA-Messung ein Ereignis zu erleiden, lag bei 1,5.

Somit ließ sich vorbehaltlich der geringen Gruppengröße für die Hochrisikogruppe feststellen, dass der TWA-Test das zuvor durch andere Untersuchungen (z.B. Elektrophysiologische Untersuchung) festgestellte hohe Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen nur bei einem Teil der Patienten bestätigte.

### 3.6 Ereignisrate in Korrelation zum Ergebnis der TWA-Testung in der Gruppe der Niedrigrisikopatienten

Unter den 63 Patienten mit niedrigem Risiko und positivem TWA-Testergebnis erlitten 12 ein relevantes Ereignis, gegenüber sieben von 37 Patienten mit negativem TWA-Testergebnis und drei von 14 unbestimmbar Getesteten.

Prozentual standen dementsprechend 19% der positiv getesteten Patienten mit Ereignis 19% der negativ getesteten Patienten gegenüber. Damit bestand kein Unterschied zwischen TWA-positiv und -negativ getesteten Patienten hinsichtlich der Häufigkeit maligner Herzrhythmusstörungen ( $p=ns$ ).

Mit Hilfe des zweiseitigen Fisher's exact test wurde für die Vorhersagekraft des TWA-Testergebnisses ein positiv prädiktiver Wert von 7,0% errechnet, wohingegen der negativ prädiktive Wert bei 92% lag. Die Sensitivität der TWA-Messung betrug in der Niedrigrisikogruppe 60%, die Spezifität 38%, das relative Risiko für ein kardiales Ereignis für einen positiv Getesteten 0,91.

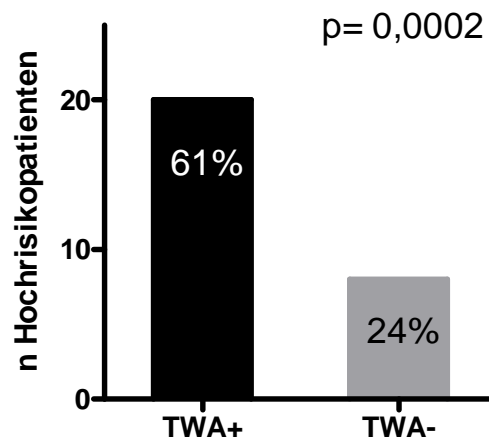
Die statistische Analyse ergab somit auch für die Niedrigrisikogruppe eine unbefriedigende Vorhersagekraft der TWA-Messung.

#### 4. Diskussion

Zunächst sollte das Ausmaß der Übereinstimmung der TWA-Testergebnisse mit den Ergebnissen anderer Risikostratifikatoren verglichen werden.

Eine der Hypothesen der vorliegenden Arbeit war, dass Patienten, die aus Gründen früherer Untersuchungen oder vorangegangener kardialer Beschwerden bereits vor Studienbeginn einen ICD implantiert bekamen (entspricht Hochrisikogruppe), signifikant häufiger ein positives TWA-Testergebnis haben müssten.

Nach statistischem Vergleich der TWA-Testergebnisse in der Gruppe der Hochrisikopatienten zeigte sich, dass mit 61% vs. 24% signifikant mehr ( $p=0,0002$ ) Hochrisikopatienten ein positives TWA-Testergebnis aufwiesen (s. Abb. 14).



**Abb. 14: TWA-Messergebnisse in der Hochrisikogruppe. 20 Hochrisikopatienten hatten eine positive TWA-Testung (61%), 8 ein negatives TWA-Testergebnis (24%). Dieses Resultat ist hochsignifikant ( $p=0,0002$ ).**

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte die Arbeitsgruppe um Hohnloser, die in Ihrer 2003 veröffentlichten Studie bei 62% der untersuchten ICD-Träger (entspricht Hochrisikogruppe) ein positives und bei 14% ein negatives TWA-Testergebnis erhielt [42].

Des Weiteren sollte der prädiktive Wert der TWA-Testung bei einer Patientenpopulation mit dilatativer Kardiomyopathie ermittelt werden. Die zweite eingangs aufgestellte Hypothese lautete daher, dass bei TWA-positiv-Getesteten Studienteilnehmern im Beobachtungszeitraum signifikant mehr Ereignisse als bei den TWA-negativ-Getesteten auftreten müssen. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Im Gesamtkollektiv aller untersuchten DCM-Patienten existierte kein Unterschied hinsichtlich der Ereignisrate innerhalb der 60 Monate dauernden Nachbeobachtungszeit zwischen TWA-positiv und TWA-negativ getesteten Patienten.

Auch nach Differenzierung aller eingeschlossenen Patienten in eine Hoch- und eine Niedrigrisikogruppe änderte sich das Bild nicht:

In der Hochrisikogruppe standen sieben von 20 (35%) der TWA-positiv-Getesteten mit Ereignis drei von acht (37,5%) TWA-negativ-Getesteten mit Ereignis gegenüber.

In der Niedrigrisikogruppe belief sich der Anteil der TWA-positiv-Getesteten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein relevantes Ereignis hatten, auf 12 von 63 (19%). Mit sieben von 37 waren es in der Gruppe der Negativ-Getesteten ebenfalls 19% mit Ereignis.

Das heißt, ein positives TWA-Testergebnis wies bei der hier untersuchten Patientenpopulation nicht auf ein erhöhtes Risiko für relevante Ereignisse hin.

Die TWA-Testung stellt also laut den hier vorgestellten Daten bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie kein geeignetes Instrument zur Risikovorhersage hinsichtlich eintretender relevanter Ereignisse dar.

Der prädiktive Wert der TWA-Testung hinsichtlich des Auftretens arrhythmischer Ereignisse wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Gehi et al. veröffentlichten 2005 Ergebnisse einer Metaanalyse, die eine Übersicht über insgesamt 19 zwischen 1994 und 2004 veröffentlichten prospektiven Studien zu diesem Thema lieferte. In diesen 19 Studien wurden insgesamt 2608 Studienteilnehmer untersucht.

Die Autoren errechneten zusammenfassend aus den Daten dieser Metaanalyse ein vierfach erhöhtes Risiko für ventrikuläre arrhythmische Ereignisse, wenn ein signifikanter

Mikrovolt TWA (MTWA) bei der Untersuchung in Erscheinung trat. Dieses Ergebnis relativiert sich jedoch rasch durch die Feststellung der Autoren, dass der positiv prädiktive Wert des MTWA je nach untersuchter Patientenpopulation mit 0% bis 51% ganz erheblich variierte. [48]

Salerno-Uriarte et al. untersuchten in der ALPHA-Studie den prognostischen Wert der TWA-Testung bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, NYHA-Klasse II/III sowie einer LVEF  $\leq$  40%. 446 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und über einen Zeitraum von 18 bis 24 Monaten nachverfolgt. Die Autoren unterschieden bei den TWA-Testergebnissen lediglich zwischen „normalem“ und „abnormem“ TWA, wobei TWA-positiv- und -indeterminate-Getestete zusammengefasst wurden zur Gruppe mit abnormem TWA und Patienten mit negativem TWA-Testergebnis die Gruppe mit normalem TWA bildeten. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass ein abnormes TWA-Ergebnis mit einem 4-fach erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod und mit lebensbedrohlichen Arrhythmien assoziiert ist. [49, 50]

Um dieses Ergebnis mit dem der vorliegenden Studie zu vergleichen, wurden anhand der hier gesammelten Ergebnisse zwei entsprechende Gruppen gebildet. Nach statistischer Analyse dieser Daten ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied in den survival-Daten. Das Ergebnis von Salerno-Uriarte et. al. ließ sich anhand der hier vorliegenden Daten nicht replizieren.

Adachi und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass mit der TWA-Messung durchaus ein geeignetes Diagnostikum zur Identifikation von DCM-Patienten gefunden wurde, die ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien aufweisen.

Sie untersuchten 58 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in analoger Technik und mit den gleichen Geräten (CH 2000™-Diagnosesystems der Firma Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA), die auch in der hier vorgelegten Studie verwendet wurden. Bei Adachi et al. hatten in der Gruppe der TWA-positiv getesteten Probanden signifikant mehr Patienten ventrikuläre Tachykardien als in der Gruppe der TWA-negativ-Getesteten. Die TWA-Messung war bei Adachi et al. bezüglich der Vorhersage ventrikulärer Tachykardien bei DCM-Patienten dem SAECG und der QT-Zeit-Verlängerung überlegen [29].

Bei Klingenhöfen et al. war die TWA-Testung einer von sieben verschiedenen Arrhythmie-Risikostratifikatoren, der hinsichtlich seiner Vorhersagekraft geprüft wurde. Sie

untersuchten 107 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese - darunter 40 Patienten mit non-ischämischer Kardiomyopathie - ohne ventrikuläre Arrhythmien in der Anamnese. In der Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten erlitten 11 Patienten mit positivem TWA-Testergebnis und 2 Patienten mit unbestimmbarem TWA-Testergebnis ein Ereignis. In der Gruppe der TWA-negativ-Getesteten gab es kein Ereignis. Von allen untersuchten Risikostratifikatoren war nur das TWA-Testergebnis ein signifikanter und unabhängiger Vorhersagewert für arrhythmische Ereignisse [19].

Armoundas et al. verglichen die MTWA-Testung mit der QT-Dispersion hinsichtlich ihrer Fähigkeit, das Ergebnis der invasiven elektrophysiologischen Untersuchung und arrhythmiefreies Überleben vorherzusagen. Sie untersuchten insgesamt 61 Patienten, von denen fünf unter einer Kardiomyopathie, die übrigen Patienten mehrheitlich unter koronarer Herzerkrankung (KHK) litten. Die Ejektionsfraktion lag bei 22 Patienten (36%) unter 40%. Die Arbeitsgruppe um Armoundas kam zu dem Ergebnis, dass TWA sowohl das Ergebnis der Elektrophysiologischen Untersuchung als auch das arrhythmiefreie Überleben statistisch signifikant vorhersagen kann [51].

1998 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Hohnloser die Ergebnisse einer Untersuchung, die ausschließlich Patienten mit ICD (Hochrisikopatienten) einschloss. Allerdings lag nur bei 16% aller eingeschlossenen Patienten eine dilatative Kardiomyopathie als Grunderkrankung vor. Hohnloser et al. verglichen die TWA-Testung mit invasiver Elektrophysiologischer Untersuchung (EPU) und anderen nicht invasiven Risikomarkern (LVEF, Baroreflex Sensitivität, signalgemitteltes EKG, Langzeit-EKG, QT-Dispersion) hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft bezüglich wiederkehrender ventrikulärer Tachyarrhythmien bei 95 ICD-Patienten. Endpunkt der Studie war die erste adäquate Entladung des ICD nach dokumentiertem Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie. Allein TWA und LVEF ergaben signifikant viele richtige Vorhersagewerte [24].

In einer 2003 ebenfalls von Hohnloser et al. vorgestellten Studie über 137 DCM-Patienten, wurde die Leistungsfähigkeit des Mikrovolt TWA (MTWA) hinsichtlich der Risikovorhersage für ventrikuläre Tachyarrhythmien (VT) mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), der Baroreflex Sensitivität, der Herzfrequenzvariabilität und des SAECG verglichen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug  $14 \pm 6$  Monate, die LVEF lag durchschnittlich bei  $29\% \pm 11\%$ , das Alter lag im Mittel bei  $55 \pm 11$  Jahren. Auch in

dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die bereits zu Beginn der Studie aufgrund vorangegangener kardialer Beschwerden (Herzstillstand, anhaltende VT, Synkopen) mit einem ICD versorgt waren (n=37). Die übrigen 100 untersuchten Patienten hatten vor Beginn der Studie keine relevanten kardiologischen Ereignisse.

Im Vergleich zur vorliegenden Studie ( $32 \pm 18$  Monate) war die Nachbeobachtungsdauer bei Hohnloser et al. deutlich kürzer, die Einschränkung der Ejektionsfraktion und damit die Schwere der Erkrankung der Studienteilnehmer im Mittel beinahe gleich ( $29\% \pm 11$  vs.  $30\% \pm 11$ ), die eingeschlossenen Patienten waren in der vorliegenden Studie mit  $52 \pm 13$  Jahren nur marginal jünger. 37 Patienten mit ICD zu Beginn der Studie von Hohnloser et al. stehen 33 Hochrisikopatienten in vorliegender Studie gegenüber. Die Gruppe der Patienten ohne ICD sind in beiden Studien annähernd gleich groß (100 bei Hohnloser et al. vs. 114) [42]. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass der MTWA eine verlässliche Methode zur Identifikation von DCM-Patienten mit hohem Risiko für zu erwartende ventrikuläre tachyarrhythmische Ereignisse darstellt.

Zusammengefasst ist die Studie von Hohnloser et al. hinsichtlich des untersuchten Patientenguts und bis auf die kürzere Nachbeobachtungsdauer also gut vergleichbar mit der Vorliegenden. Allein das Ergebnis von Hohnloser et al. ließ sich in der vorliegenden Studie nicht replizieren.

Kitamura et al. [31] bestätigten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Hohnloser, indem sie bei 104 untersuchten DCM-Patienten (LVEF  $37 \pm 13\%$ ) einen sehr hohen negativ prädiktiven Wert für arrhythmische Ereignisse in negativen TWA-Testergebnissen fanden. Die Arbeitsgruppe um Kitamura fand ferner einen besonders hohen prognostischen Wert von TWA-Testergebnissen, die bei einer Herzfrequenz unter 100 bpm gemessen wurden. Die Autoren der Marburger Cardiomyopathie-Studie (MACAS), einer der größten bisher durchgeführten Untersuchungen zur Risikostratifikation bei DCM-Patienten, kamen dagegen zu einem ähnlichen Ergebnis, wie das der vorliegenden Arbeit. In die Studie eingeschlossen wurden 343 Kardiomyopathie-Patienten zwischen 16 und 70 Jahren, die eine LVEF  $\leq 45\%$  hatten. Neben der Echokardiografie, dem EKG, dem SAECG, der Herzfrequenzvariabilität, dem LZ-EKG und der Baroreflex-Sensitivität muss ihren Ergebnissen folgend auch die TWA-Messung als nicht ausreichend aussagekräftig bzgl. einer Risikovorhersage für maligne Arrhythmien angesehen werden. Einzig eine

geminderte LVEF sowie die fehlende medikamentöse Therapie mit  $\beta$ -Blockern stellten nach Ansicht der Autoren der MACA-Studie signifikante Prädiktoren der Prognose dar [12, 32].

### Ereignisrate im Vergleich zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten

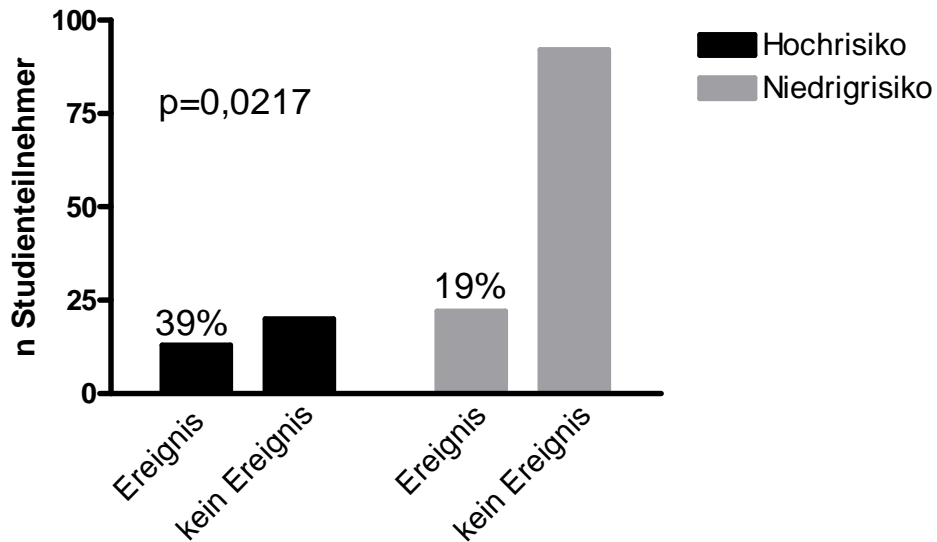
Unter den in die Studie eingeschlossenen Studienteilnehmern befanden sich 33 ICD-Träger, die aufgrund überlebter kardialer Ereignisse als Hochrisikopatienten definiert wurden. Die übrigen 114 Patienten ohne ICD-Versorgung bildeten die Gruppe der Niedrigrisikopatienten. Der Begriff „Niedrigrisikopatient“ in einer Patientenpopulation mit dilatativer Kardiomyopathie sollte jedoch nicht missinterpretiert werden angesichts einer Mortalitätsrate, je nach Literatur, zwischen 11% und 50% in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung [8, 27, 28, 52-56]. Der Begriff ist der internationalen Literatur entlehnt, die die englische Bezeichnung „low risk“ benutzt, und soll lediglich den Unterschied zu den ICD-tragenden Patienten verdeutlichen.

Dass sich die jährliche Mortalitätsrate in den neueren Veröffentlichungen zwischen 11 und 13% bewegt [54, 55], ist sowohl auf die frühere Erkennung der Erkrankung, als auch auf die verbesserte medikamentöse Therapie zurückzuführen. Die Prognose der DCM-Patienten hat sich durch die Kombination von  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern, Diuretika und Digitalis deutlich gebessert [7, 57-59].

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Nachverfolgung der Niedrig- und Hochrisikopatienten fiel erwartungsgemäß eine deutliche Divergenz der Ereignisrate im Nachbeobachtungszeitraum auf (s. Abb. 15).

13 von 33 (39%) Hochrisikopatienten mit Ereignis standen 22 von 114 (19%) Patienten der Niedrigrisikogruppe gegenüber. Dieser Unterschied ist auch statistisch signifikant ( $p=0,0217$ ).





**Abb.15: Ereignisrate im Vergleich zwischen der Hoch- und Niedrigrisikogruppe. 39% der Hochrisikopatienten standen 19% der Niedrigrisikopatienten mit Ereignis in der Nachbeobachtungszeit gegenüber. Dieser Unterschied in der Ereignisrate ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ )**

Dies bestätigte einerseits unsere Erwartungen, andererseits die Ergebnisse früherer Untersuchungen (bspw. EPU), die diese Hochrisikopatienten bereits vor dem Beginn der vorliegenden Studie als Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen identifizierten [60].

Hier ist grundsätzlich zu bemerken, dass die Aussagekraft der Ergebnisse bei der Hochrisikogruppe aufgrund der Gruppengröße von 33 Patienten eingeschränkt ist.

### Einfluss herzwirksamer Medikamente auf die TWA-Messung

Eine umstrittene Einflussgröße der vorliegenden Studie stellt die gleichzeitige Einnahme herzwirksamer Medikamente dar, die aus Gründen der Vermeidung eines zusätzlichen Risikos für die Patienten zur Zeit der TWA-Testung nicht ausgesetzt wurde.

Wie man aus Untersuchungen der letzten Jahre weiß, haben sowohl  $\beta$ -Adreno-Rezeptor-Antagonisten (sog.  $\beta$ -Blocker), Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (sog. ACE-Hemmer) eine herzprotective Wirkung [61-63], die sich im Sinne einer falsch-negativen Korrektur auf das Ergebnis der TWA-Messung auswirken kann [64, 65].

Der Einfluss von  $\beta$ -Blockern auf die TWA-Testung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Klingenhöfen et al. wiesen darauf hin, dass  $\beta$ -Blocker zwar die Größe der TWA-Amplitude verringern können, sich aber auch positiv, d.h. reduzierend auf das Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien auswirken. Für eine realistische Risikoeinschätzung des einzelnen Patienten empfehlen sie daher, die TWA-Testung unter Beibehaltung der laufenden Medikation durchzuführen und sie zu wiederholen, sobald sich am medikamentösen Regime etwas ändert. [66]

Gold et al. argumentierten hingegen, dass Patienten, die  $\beta$ -Blocker einnehmen, häufig nicht die zum Erkennen eines positiven TWA-Testergebnis erforderliche Herzfrequenz von  $\geq 105$  bpm erreichen würden und folglich als unbestimmbar deklariert werden würden, und unterbrachen die herzwirksame Medikation deshalb 24 h vor der TWA-Testung [67]. Auch Amiodaron reduzierte in einer Population mit ventrikulären Tachyarrhythmien die Häufigkeit des Auftretens pathologischer TWA-Testergebnisse laut Groh et al. [65].

Kavesh et al. untersuchten den Effekt von Procainamid auf das Ergebnis der TWA-Testung und fanden auch hier einen reduzierenden Effekt auf die Amplitude des TWA und damit eine Reduktion der Sensitivität des TWA-Testergebnisses für das Auftreten anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien. [68]

Ebenso konnten Calciumkanal-Antagonisten den T-Wellen-Alternans laut einer Studie von Hashimoto et al. vermindern [69].

Unklar ist derzeit noch der Einfluss von Digoxin auf die TWA-Testung.

### Unbestimmbare TWA-Testergebnisse

Ein weiterer, in der Literatur kontrovers diskutierter Punkt ist der Umgang mit unbestimmbaren TWA-Testergebnissen, also Testergebnissen, die weder als negativ noch als positiv definiert werden können.

Weithin Einigkeit besteht über die Klassifikation der Ergebnisse in positiv, negativ und unbestimmbar nach den Vorgaben von Bloomfield et al. [41]. In wie weit jedoch unbestimmbare Ergebnisse eine Aussagekraft für das Auftreten arrhythmischer Ereignisse haben bzw. unbestimmbare Testergebnisse in eine statistische Analyse mit einbezogen werden sollen und Patienten mit unbestimmbarem Testergebnis weiterverfolgt werden sollen, bleibt umstritten. Ein Testergebnis ist meist aufgrund von ektopen Schlägen unbestimmbar oder aber aufgrund von EKG-Artefakten, also fehlerhaften EKG-Aufzeichnungen z.B. aufgrund von Muskelartefakten.

Manche Autoren unterscheiden nur zwischen normalem TWA (negativ) und nicht-normalem TWA (positiv und unbestimmbar) [23, 42, 49, 50]. Diese Herangehensweise ist hilfreich, da in 9% bis 47% der TWA-Testungen unbestimmbare Ergebnisse auftreten, scheint aber nur angebracht, wenn unbestimmbare Testergebnisse aufgrund von Ektopien auftreten, da diese ein ungünstiges outcome prognostizieren, und nicht bei unbestimmbaren Testergebnissen, die auf Artefakten beruhen [41].

Auch Chow et al. differenzierten in einer Studie über die Vorhersagekraft des TWA bezüglich der Mortalität von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie nur zwischen negativem und non-negativem (positiv und indeterminate) TWA-Messergebnis. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass ein non-negatives TWA-Messergebnis mit einer erhöhten Mortalität durch arrhythmische Ereignisse assoziiert ist. [70]

Tapanainen et al. kamen in einer Untersuchung von Post-Myokard-Infarkt-Patienten zu dem Schluss, dass gerade eine abgebrochene TWA-Messung einen hohen prädiktiven Wert für den späteren Herztod besitzt [71]. Wie jedoch schon an anderer Stelle der Diskussion dargelegt, zeigte sich an Hand der hier vorliegenden Daten auch nach Einteilung der TWA-Testergebnisse in normal und nicht-normal kein signifikanter Unterschied im Überleben der Studienteilnehmer der beiden damit neu entstandenen Gruppen.

### Abschließende Wertung der gesammelten Ergebnisse aus vorliegender Studie

Die gewonnenen Erkenntnisse aus der hier vorliegenden Studie tragen dazu bei, die Aussagekraft der TWA-Messung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einschätzen zu können. Demnach sollte die TWA-Messung nach den hier vorliegenden Daten nicht als Diagnostikum für die individuelle Risikoeinschätzung genutzt werden. Vielmehr müssen auch zukünftig die etablierten, invasiven Verfahren zur Risikostratifikation herangezogen werden.

## **5. Zusammenfassung**

Der plötzliche Herztod aufgrund maligner Herzrhythmusstörungen stellt mit ca. 100.000 Todesfällen allein in Deutschland pro Jahr ein herausragendes Problem im öffentlichen Gesundheitswesen dar. In den letzten Jahren wurde die Therapie maligner Herzrhythmusstörungen ständig verbessert.

Besonders hervorzuheben bei der Therapie maligner Herzrhythmusstörungen und bei der Prävention des plötzlichen Herztodes ist der implantierbare Cardioverter/Defibrillator. Da dieser jedoch sehr teuer ist, kommen nur ausgewählte Patienten mit bekannt hohem Risiko für diese Form der Therapie in Frage. Um aber genau diese Hochrisikopatienten zu identifizieren, benötigt man eine aussagekräftige und klinisch praktikable Diagnostik.

Im Gegensatz zu den Fortschritten der Therapie in den letzten Jahren sowohl medikamentös, als auch apparativ (beispielsweise durch den ICD) fehlt die Weiterentwicklung einer adäquaten und klinisch praktikablen Diagnostik.

Wie in früheren Studien bereits gezeigt werden konnte, stellt die TWA-Messung beispielsweise bei Post-Myokardinfarkt-Patienten eine nicht-invasive, einfach anzuwendende und aussagekräftige Möglichkeit dar, Hochrisikopatienten zu identifizieren. In der vorliegenden Studie wurden speziell Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Sie leiden gehäuft an malignen Herzrhythmusstörungen und stellen deshalb eine Gruppe von Patienten dar, die besonders von einer aussagekräftigen Diagnostik und einer zielgerichteten Therapie im Sinne einer Primärprophylaxe mittels ICD profitieren würde.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie lässt jedoch darauf schließen, dass die TWA-Testung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie als solitäres Diagnostikum keine ausreichende Aussagekraft besitzt, um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Eine Kombination mit anderen diagnostischen Mitteln ist jedoch denkbar.

## **6. Literatur**

- 1 Statistisches Bundesamt D. 2006. Todesursachen in Deutschland, Vol. Fachserie 12 Reihe 4. Statistisches Bundesamt Deutschland, <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2004/p4060092.htm>.
- 2 The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol 1988;41:105-14
- 3 Kuhn H, Beer G, Gietzen F Definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;94:2991-2
- 4 Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841-2
- 5 Schwarz F, Mall G, Zebe H, et al. Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. Circulation 1984;70:923-8
- 6 Creager MA, Faxon DP, Halperin JL, et al. Determinants of clinical response and survival in patients with congestive heart failure treated with captopril. Am Heart J 1982;104:1147-54
- 7 Dec GW, Fuster V Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994;331:1564-75
- 8 Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1987;58:393-9

- 9 A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83
- 10 Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302
- 11 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40
- 12 Grimm W Clinical trials of prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy: what have we learned and what can we expect from future trials? *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:463-7
- 13 Zareba W Implantable cardioverter defibrillator therapy in postinfarction patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:619-24
- 14 Grimm W, Alter P, Maisch B Arrhythmia risk stratification with regard to prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Results of MACAS, DEFINITE, and SCD-HeFT. *Herz* 2004;29:348-52
- 15 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: 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. *Europace* 2006;8:746-837
- 16 Zipes DPM, MACC, FAHA, FESC, Co-Chair, A. John Camm M, FACC, FAHA, FESC, Co-Chair, Martin Borggrefe M, FESC, et al. Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. American Heart Association, ACC/AHA/ESC Pocket Guideline, Based on the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines, ([http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1156943336547VA\\_PG\\_FINAL8\\_28.pdf](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1156943336547VA_PG_FINAL8_28.pdf)) 2006;
  - 17 Larsen G, Hallstrom A, McAnulty J, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation* 2002;105:2049-57
  - 18 Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114:135-42
  - 19 Klingenhoben T, Zabel M, D'Agostino RB, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-2
  - 20 Estes NA, 3rd, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-8.
  - 21 Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41



- 22 Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003;362:125-6
- 23 Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885-9
- 24 Hohnloser SH, Klingenheben T, Li YG, et al. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-68.
- 25 Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, et al. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385-94
- 26 Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-21
- 27 Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988;116:1455-63
- 28 Larsen L, Markham J, Haffajee CI Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1051-9
- 29 Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, et al. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-80.

- 30 Kunavarapu C, Bloomfield DM Role of noninvasive studies in risk stratification for sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2004;27:192-7
- 31 Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, et al. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:295-300
- 32 Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-91
- 33 Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 2005;94:488-509
- 34 Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, et al. Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986;74:293-305
- 35 Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67
- 36 Schiller NB Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991;84:1280-7
- 37 Einthoven W Galvanometrische registratie van het menselijk electrocardiogram. 1902:101-7

- 38 Goldberger E Effects of clockwise rotation of the heart on the electrocardiogram. *Am J Med* 1949;7:756-9
- 39 Wilson NF, F.E. J, A.G. M, et al. Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. *Am Heart J* 1934;9:447-58
- 40 Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 1991;83:1481-8
- 41 Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:502-12
- 42 Hohnloser SH, Klingenheden T, Bloomfield D, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-4
- 43 Klingenheden T, Credner S, Li YG, et al. [Mikrovolt-T-Wellen-Alternans - ein neuer Marker zur nichtinvasiven Risikostratifikation]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 3:57-61
- 44 Klingenheden T, Hohnloser SH Clinical value of T-wave alternans assessment. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:323-8
- 45 Klingenheden T, Siedow A, Credner SC, et al. [T-wave alternans in microwave frequency as a new indicator of disordered ventricular repolarization: pathophysiology, methodology, clinical results]. *Z Kardiol* 1999;88:974-81.
- 46 U.S. Food and Drug Administration CfDaRH.

<http://www.fda.gov/cdrh/pdf/k983102.pdf>.

- 47 Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1095-111.
- 48 Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75-82
- 49 Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1896-904
- 50 Salerno-Uriarte JA, Pedretti RF, Tritto M, et al. The ALPHA study (T-wave alternans in patients with heart failure): rationale, design and endpoints. *Ital Heart J* 2004;5:587-92
- 51 Armondas AA, Osaka M, Mela T, et al. T-wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sustained ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;82:1127-9, A9.
- 52 Packer M Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 1985;72:681-5
- 53 Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31
- 54 Deedwania PC The key to unraveling the mystery of mortality in heart failure: an integrated approach. *Circulation* 2003;107:1719-21

- 55 Konstam MA Progress in heart failure Management? Lessons from the real world. *Circulation* 2000;102:1076-8
- 56 Kuhn H, Becker R, Fischer J, et al. [The etiology, course and prognosis of dilated cardiomyopathy]. *Z Kardiol* 1982;71:497-508
- 57 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17
- 58 Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
- 59 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
- 60 Eldar M, Sauve MJ, Scheinman MM Electrophysiologic testing and follow-up of patients with aborted sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:291-8.
- 61 Barron HV T-wave alternans and serious ventricular arrhythmias: a tale of two T-waves. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2254-6.
- 62 Iliodromitis EK, Tasouli A, Andreadou I, et al. Intravenous atenolol and esmolol maintain the protective effect of ischemic preconditioning in vivo. *Eur J Pharmacol* 2004;499:163-9
- 63 Sironi L, Gelosa P, Guerrini U, et al. Antiinflammatory effects of AT1 receptor blockade provide end-organ protection in stroke-prone rats independently from blood pressure fall. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;

- 64 Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K, et al. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation* 2002;105:837-42
- 65 Groh WJ, Shinn TS, Engelstein EE, et al. Amiodarone reduces the prevalence of T wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1335-9
- 66 Klingenheben T, Gronefeld G, Li YG, et al. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2013-9
- 67 Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-53
- 68 Kavesh NG, Shorofsky SR, Sarang SE, et al. The effect of procainamide on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:649-54
- 69 Hashimoto H, Nakashima M Effects of calcium antagonists on the alternation of the ST-T complex and associated conduction abnormalities during coronary occlusion in dogs. *Br J Pharmacol* 1981;74:371-80
- 70 Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1820-7
- 71 Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:645-52

- 72 Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-9
- 73 Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans. *Jpn Circ J* 2001;65:76-80
- 74 Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33
- 75 Fei L, Goldman JH, Prasad K, et al. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996;17:258-63
- 76 Grimm W, Hoffmann J, Knop U, et al. Value of time- and frequency-domain analysis of signal-averaged electrocardiography for arrhythmia risk prediction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1923-7
- 77 Grimm W, Steder U, Menz V, et al. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78:458-61
- 78 Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63
- 79 Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82
- 80 Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450

- 81 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83



## **7. Anhang**

### Die dilatative Kardiomyopathie

Unterschiedlichen Angaben zu Folge liegt die jährliche Inzidenz der dilatativen Kardiomyopathie zwischen sieben und zehn pro 100 000 Einwohnern in den Industrieländern [41, 72] bei einer Prävalenz von drei bis 20 pro 1000 [73].

Die WHO hat zuletzt 1995 eine Klassifikation und Definition der großen Gruppe der Kardiomyopathien nach dem damals aktuellen Kenntnisstand vorgenommen.

Sie definiert Kardiomyopathien als Krankheiten des Myokards, die mit einer kardialen Dysfunktion vergesellschaftet sind.

Unterteilt werden sie in dilatative, hypertrophe, restriktive und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien.

Die dilatative Kardiomyopathie ist charakterisiert durch die Erweiterung und ungleiche Kontraktion des linken Ventrikels oder beider Herzkammern.

Sie kann sowohl idiopathisch verursacht sein, als auch familiär bzw. genetisch, viral und/oder immunologisch bzw. alkoholtoxisch bedingt sein. Die Kardiomyopathie kann aber auch eine kardiovaskuläre Genese haben, bei der der Grad der myokardialen Dysfunktion nicht durch die abnorme Pumpbelastung oder das Ausmaß der ischämischen Schädigung zu erklären ist. Die histologische Untersuchung ergibt keine spezifische Pathologie.

Der Patient stellt sich üblicherweise erstmalig mit Herzinsuffizienz vor, die häufig progressiv ist. Arrhythmien, Thromboembolien und der plötzliche Herztod kommen gehäuft vor und können in jedem Stadium der Krankheit auftreten [3, 4].

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Form der Kardiomyopathien. Typischerweise findet sich eine linksventrikuläre Dilatation mit einer Hypertrophie der Myozyten. Häufig kommt eine Dilatation des rechten Ventrikels und beider Vorhöfe hinzu.

Vor allem aus der linksventrikulären Dilatation resultiert eine Beeinträchtigung der systolischen Funktion. Es kommt zu einer Erhöhung des enddiastolischen Druckes und dadurch zu einer weiteren Belastung des Myokards. Letztendlich führt die DCM zu einer Herzinsuffizienz.

Da die Herzinsuffizienz ein Hauptsymptom der DCM ist, wird das Krankheitsstadium, in welchem sich der DCM-Patient befindet, anhand der New York Heart Association-

Klassifikation der Herzinsuffizienz beschrieben:

<b>NYHA-Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
NYHA I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
NYHA II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	Beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
NYHA IV	Manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

**Tab. 2 NYHA-Klassifikation**

Die Prognose der DCM ist abhängig vom Grad der Herzinsuffizienz und der Komplikationen durch Herzrhythmusstörungen. Die Mortalitätsrate der DCM-Patienten liegt je nach Literatur zwischen 25% und 50% und zwar bereits in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung [27, 28, 52, 53].

Die Kardiomyopathie zählt zu den Herzerkrankungen, die nicht ausschließlich ältere Patienten betrifft. In einer Studie, die die Todesursache von 60 unter 30-Jährigen untersuchte, die zwischen 1979 und 1986 in Norditalien plötzlich verstarben, fanden sich bei immerhin 12 Personen, zwischen 13 und 30 Jahren, morphologische Charakteristika einer Kardiomyopathie. In fünf der eben genannten Fälle, war der plötzliche Tod das erste Anzeichen der Krankheit. Bei den sieben anderen Fällen waren vorher bereits Palpitationen, Synkopen oder ventrikuläre Arrhythmien dokumentiert worden [74]. Diese jüngeren Patienten findet man im Gegensatz zu älteren Patienten naturgemäß eher nicht durch eine Screening-Untersuchung in der kardiologischen Praxis. Bei ihnen ist vielmehr die Familienanamnese wichtig. Wenn jedoch der Hinweis auf eine familiäre Vorbelastung im Sinne einer Kardiomyopathie gegeben ist, so wäre es für diese jüngeren Patienten besonders vorteilhaft, wenn es einen aussagekräftigen diagnostischen Test zur Risikovorhersage gäbe.

Leider besitzen jedoch die bisher angewandten nicht-invasiven Untersuchungen zur Risikovorhersage, wie bspw. die Echokardiografie oder die Herzfrequenzvariabilität, weder für ältere noch für jüngere DCM-Patienten eine ausreichende Aussagekraft über den möglichen Krankheitsverlauf [27, 28, 75-77].

### Der plötzliche Herztod

Als plötzlicher Herztod gilt ein natürlicher Tod kardialer Ursache, der durch plötzlichen Bewusstseinsverlust etwa eine Stunde nach Beginn einer kardialen Symptomatik angekündigt wird. Kardiale Vorerkrankungen können bestehen, Zeitpunkt und Art des Todes sind jedoch unvorhersehbar.

In den USA erliegen jährlich 300.000 bis 400.000 Menschen dem plötzlichen Herztod [78], in Deutschland beläuft sich die Zahl auf ca. 100 000 Menschen pro Jahr [79].

Die Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod entsprechen denen der koronaren Herzerkrankung: Zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, koronare Herzerkrankung in der Familienanamnese, erhöhtes LDL-Cholesterin, Hypertonus, Nikotinabusus und Diabetes mellitus [80]. Die elektrophysiologische Ursache des plötzlichen Herztodes wurde von Bayes et al. an 157 Elektrokardiogrammen nicht-stationärer Patienten untersucht, die während einer Langzeit-EKG-Messung den plötzlichen Herztod erlitten. Sie fanden dabei heraus, dass 62,4% der Patienten aufgrund von Kammerflimmern starben, 16,5% an einer Bradyarrhythmie, 12,7% durch eine Torsade-des-pointes-Tachykardie und 8,3% an ventrikulärer Tachykardie.

Ein wichtiger Risikomarker für den plötzlichen Herztod ist die linksventrikuläre Funktionseinschränkung, die bei der DCM auch einen wichtigen Faktor im Krankheitsverlauf des Patienten darstellt. Eine deutlich eingeschränkte Pumpfunktion (EF < 50%) steigert das Risiko, den plötzlichen Herztod zu erleiden [11].

Bestünde bei DCM-Patienten eine diagnostische Möglichkeit, den plötzlichen Herztod vorauszusagen, könnte man Hochrisikopatienten prophylaktisch einen Defibrillator implantieren und damit das Risiko des plötzlichen Herztodes minimieren.

Eine aussagekräftige Methode zur Risikoeinschätzung für maligne Herzrhythmusstörungen

und den plötzlichen Herztod wird daher in der Diagnostik bei Patienten mit DCM dringend benötigt.

### Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator

Der implantierbare Cardioverter/Defibrillator (ICD) ermöglicht eine kontinuierliche Beobachtung der elektrischen Herzaktion und gegebenenfalls eine Unterbrechung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen durch Defibrillation direkt am Myokard.

Nach den ACC-/AHA- (American College of Cardiology / American Heart Association) Richtlinien von 2002 gilt eine ICD-Implantation als gesichert indiziert, wenn der Patient eines der folgenden kardiologischen Ereignisse erlebt hat:

- Herzstillstand bei Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien mit nicht passagerer oder reversibler Ursache,
- Spontane anhaltende ventrikuläre Tachykardien,
- Synkope unklarer Ursache mit in der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) induzierbarer, klinisch bzw. hämodynamisch relevanter, anhaltender Kammertachykardie oder Kammerflimmern sowie bei ineffektiver, nicht tolerierter oder nicht gewünschter medikamentöser Therapie.

Bisher gibt es lediglich ein Krankheitsbild, bei dem die weithin anerkannte Indikation zur ICD-Implantation als Primärprophylaxe besteht:

Koronarpatienten mit nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie, vorangegangenem Myokardinfarkt, eingeschränkter LVEF und Induzierbarkeit von Kammerflimmern oder einer anhaltenden Kammertachykardie in der EPU, die nicht durch ein Klasse-I-Antiarrhythmikum supprimierbar ist, was bspw. in der MADIT-Studie gezeigt werden konnte [81].

Weitere mögliche Indikationen für eine ICD-Implantation, die allerdings bisher nicht ausreichend durch Studien verifiziert wurden, sind

- ein Herzstillstand, der vermutlich auf Kammerflimmern beruht, wenn eine EPU zur

Klärung der tatsächlichen Ursache aus anderen medizinischen Gründen nicht durchführbar ist

- Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation mit gravierenden Symptomen, die anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien zugeordnet werden können
- familiäre oder vererbare Erkrankungen mit einem hohen Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien wie z.B. das Long-QT-Syndrom oder die hypertrophe Kardiomyopathie
- Koronarpatienten mit nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie, vorangegangenem Myokardinfarkt, eingeschränkter LVEF und Induzierbarkeit von Kammerflimmern oder einer anhaltenden Kammertachykardie in der EPU
- Rezidivierende Synkopen unklarer Ursache bei ventrikulärer Dysfunktion und induzierbaren ventrikulären Arrhythmien in der EPU, wenn andere Ursachen für die Synkopen ausgeschlossen wurden.

### Der T-Wellen-Alternans

Die Geschichte des TWA beginnt bereits 1909, als der deutsche Kardiologe Hering erstmals den elektrischen Alternans im Oberflächen-EKG als so genannten "Makro-Alternans" beschrieb. Der elektrische Alternans ist eine Schlag-zu-Schlag-Änderung von Amplitude oder Weite des EKG-Signals und kann in jedem Abschnitt des EKG-Verlaufs vorkommen. Schon 1910 beschrieb Lewis den Zusammenhang zwischen dem T-Wellen-Alternans und kardialen Krankheitsbildern. Es dauerte rund 40 Jahre, bis 1948 Kalter und Schwartz diese Korrelation eingehender untersuchten und eine hohe Mortalität (62%) bei Patienten mit makroskopischem TWA fanden. Einen Zusammenhang von TWA mit Myokardischämie fand Hellerstein 1950, Schwartz und Malliani untersuchten 1975 den TWA bei Long-QT-Syndrom. 1981 gelang es Adam und Cohen tierexperimentell und mit der entsprechenden Computertechnologie, den TWA erstmals im Mikrovoltbereich darzustellen. Unter Rosenbaum wurde 1994 die erste klinische Studie über den prognostischen Wert des TWA hinsichtlich einer erhöhten Arrhythmieeigung durchgeführt. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass der T-Wellen-Alternans durch eine

lokale Änderung der Aktionspotentialdauer zustande kommt. Durch die unterschiedliche Dauer des Aktionspotentials an manchen Stellen des Myokards kommt es wiederum zu einer räumlich gestörten Repolarisation, was letztendlich zu Reentry-Arrhythmien, wie z.B. ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern, führen kann [19, 21, 24, 29, 43].

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

## Erklärung

„Ich, Christine Traeger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **„Die T-Wellen-Alternans-Testung als Methode zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie“** 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.“

29.10.2008



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Markus Zabel für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und Hilfe bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich besonders bei allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Untersuchung teilzunehmen und ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Meinen Eltern danke ich herzlich für ihre Unterstützung und ihr stetes Interesse an meiner Arbeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann, Dr. Tobias Traeger, für seine unermüdliche Unterstützung und liebevolle Motivation sowie meinem Sohn, Maximilian, für seine Geduld.