

Aus der Medizinischen Klinik III
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische
Intensivmedizin
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

DIE DEZELERATIONSKAPAZITÄT ALS
PROGNOSTISCHER MARKER BEI
PATIENTEN MIT DILATATIVER
KARDIOMYOPATHIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
THOMAS DEMMING
aus Bergen auf Rügen

Kiel 2018

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Hendrik Bonnemeier, UKSH-Kiel

2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. Jan-Thorsten Gräsner, UKSH-Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2018

Zum Druck genehmigt. Kiel, den

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Fragestellung	1
1.1	Dilatative Kardiomyopathie – Krankheitsbild und Epidemiologie	1
1.1.1	Definition der dilatativen Kardiomyopathie und Einteilung der Kardiomyopathien	1
1.1.2	Epidemiologie und Prognose der dilatativen Kardiomyopathie	3
1.2	Leitliniengerechte Therapie der dilatativen Kardiomyopathie	4
1.2.1	Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie	4
1.2.2	Medikamentöse antiarrhythmische Therapie	5
1.2.3	Aggregatetherapie bei dilatativer Kardiomyopathie	6
1.3	Die Herzfrequenzvariabilität	7
1.4	Einfluss der Herzfrequenzvariabilität auf den Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie	8
1.5	Fragestellung	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Material	11
2.2	Methoden	11
2.2.1	Langzeit-Elektrokardiogramm (LZ-EKG)	12
2.2.2	Berechnung der HRV-Parameter	12
2.2.3	Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung	17
2.2.4	Parameter aus der Echokardiographie	18
2.2.5	Verwendung der erhobenen Meßparameter	18
2.2.6	Statistik	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Patienten	20
3.2	Vergleichende Statistik	25
3.2.1	Gesamtes Patientenkollektiv	25

Inhaltsverzeichnis

3.2.2	Patienten ohne Vorhofflimmern	26
3.2.3	Patienten mit erhaltener LV-Funktion	26
3.3	Überlebensanalyse	33
3.3.1	Dezelerationskapazität	34
3.3.2	Linksventrikuläre Pumpfunktion	38
3.3.3	Klassische Parameter der Herzfrequenzvariabilität	41
4	Diskussion	47
4.1	Wesentliche Ergebnisse und Vergleiche zu vorausgegangenen Studien . . .	47
4.1.1	Dezelerationskapazität	47
4.1.2	Klassische Parameter der Herzfrequenzvariabilität	49
4.2	Kritik an der Methode	51
4.3	Ausblick	52
5	Zusammenfassung	54
	Literaturverzeichnis	56

Abbildungsverzeichnis

1.1	Einteilung der Kardiomyopathien nach Vorschlag der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie	3
2.1	Tachygram eines Patienten mit Sinusrhythmus	13
2.2	Beispiel für eine Spektralanalyse eines gesunden Probanden	15
2.3	Schematische Darstellung der physiologischen Leistungsspektraldichte der Herzfrequenz	16
3.1	Patientenstatistik	21
3.2	Kreisdiagramm aller Patienten eingeteilt nach NYHA-Klasse bei Aufnahme	22
3.3	DC Gesamtpatientenkollektiv	27
3.4	DC bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$	28
3.5	DC bei Patienten mit einer LVEF $\geq 35\%$	28
3.6	Anzahl NN50 bei Patienten mit einer LVEF $> 30\%$	30
3.7	Prozentualer Anteil an NN50 bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$	30
3.8	SDANN bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$	30
3.9	rMSSD bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$	31
3.10	Verhältnis von LF/HF bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$	31
3.11	Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC aller Patienten	34
3.12	Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC bei 137 Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$	35
3.13	Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC bei 104 Patienten mit einer LVEF $\geq 35\%$	36
3.14	Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC von 139 Patienten ohne Vorhofflimmern	37
3.15	Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC bei 91 Patienten ohne VHF mit einer EF größer 30%	37

3.16 Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC bei 66 Patienten ohne VHF mit einer EF größer 35%	38
3.17 Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC bei 143 Patienten ohne ICD	39
3.18 Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der DC bei 87 Patienten ohne Vorhofflimmern und ohne ICD	39
3.19 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aller Patienten nach LV-Funktion besser oder geringer als 30%	40
3.20 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aller Patienten nach LV-Funktion besser oder geringer als 35%	40
3.21 Kaplan-Meier-Analyse nach SDNN größer oder kleiner 100 ms	42
3.22 Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit einer LVEF ≥ 30 nach SDNN	43
3.23 Kaplan-Meier-Analyse bei allen Patienten nach Verhältnis LF/HF-Power	44
3.24 Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit einer LVEF ≥ 30 nach LF/HF-Verhältnis	45
3.25 Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit einer LVEF ≥ 35 nach LF/HF-Verhältnis	46
3.26 Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten ohne ICD nach LF/HF-Verhältnis	46

Tabellenverzeichnis

3.1	Klinische Parameter der Studienpatienten.	24
3.2	Klinische Parameter von allen Patienten hinsichtlich Mortalität unterteilt	25
3.3	Klassische und neue Parameter der Herzfrequenzvariabilität aller Patienten	26
3.4	Klassische und neue Parameter der Herzfrequenzvariabilität bei 139 Patienten ohne Vorhofflimmern.	27
3.5	Dezelerationskapazität unterteilt hinsichtlich Mortalität bei 139 Patienten ohne Vorhofflimmern.	29
3.6	p-Werte der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse Anhand der Dezelerationskapazität $< 4,5$ ms oder $\geq 4,5$ ms in verschiedenen Patientenkollektiven.	33
3.7	P-Werte der Kaplan-Meier-Analyse der untersuchten Patientenkollektive mit verschiedenen Cut-Off-Werten für die Standardabweichung der Normalintervalle (SDNN).	42
3.8	P-Werte der Kaplan-Meier-Analyse für rMSSD und Anzahl NN50	43
3.9	P-Werte der Kaplan-Meier-Analyse für den Parameter der Frequenzanalyse LF/HF	45

1 Einführung und Fragestellung

1.1 Dilatative Kardiomyopathie – Krankheitsbild und Epidemiologie

1.1.1 Definition der dilatativen Kardiomyopathie und Einteilung der Kardiomyopathien

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist ein deskriptives Krankheitsbild mit mannigfaltigen ätiologischen Ursachen. Grundlage für die Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie ist die Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion aufgrund einer Gefügedilatation und in Konsequenz Vergrößerung des linken sowie begleitend auch des rechten Ventrikels. Zusätzlich zur systolischen Funktionsstörung bestehen Einschränkungen der diastolischen Funktion, bedingt durch vermehrte Steifheit und inkomplette Relaxation des Herzmuskels [38]. In der aktuell gültigen Definition der WHO [57] werden fünf Hauptformen der Kardiomyopathie, aufgrund morphologischer Gesichtspunkte, unterschieden:

- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- Unklassifizierte Kardiomyopathie

Zusätzlich dazu sind die Kardiomyopathien von der WHO hinsichtlich ihrer Ursache als spezifische Kardiomyopathien klassifiziert worden [57]. So ist die inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi) definiert durch den histologischen bzw. immunhistochemischen Nachweis einer Entzündungsreaktion, welche viral oder autoimmun bedingt sein kann und/oder durch den molekularbiologischen Nachweis einer Infektion des Herzmuskels mit einem kardiotropen Virus. Am häufigsten imponiert dies morphologisch als dilatative Kardiomyopathie.

Auch die ischämische Kardiomyopathie tritt häufig als Gefügedilatation der Ventrikel in Erscheinung, ist aber Folge einer muskulären Ischämie. Die hypertensive Kardiomyopathie führt zu restriktiver oder dilatativer Kardiomyopathie. Eine valvuläre Kardiomyopathie entsteht aufgrund der abnormalen Druck- und Füllungsverhältnisse bei Erkrankungen der Herzklappen.

Metabolische Kardiomyopathien werden durch hormonelle Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Hypothyreoidismus, Phäochromozytom, Akromegalie), Speicherkrankheiten (Morbus Fabry, Morbus Niemann-Pick, Glykogenspeichererkrankungen, Hämochromatose) und Mangelerkrankungen (Selenmangel, Magnesiummangel, Anämie, Kwashiorkor, Beri-Beri) ausgelöst. Außerdem gehen verschiedene systemische (Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Dermatomyositis, Leukämien) und neuromuskuläre Erkrankungen mit Kardiomyopathien einher. Toxische Kardiomyopathien werden am häufigsten durch Alkohol, aber auch durch ionisierende Strahlung, Anthrazykline und Katecholamine verursacht. Eine Sonderform ist die Schwangerschaftskardiomyopathie, die sich definitionsgemäß in der ersten postpartalen Phase manifestiert und deren Ätiologie noch nicht abschließend geklärt werden konnte. Die meisten spezifischen Kardiomyopathien präsentieren sich im Erscheinungsbild einer dilatativen Kardiomyopathie.

Die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgeschlagene Klassifikation hingegen geht davon aus, dass eine Kardiomyopathie eine myokardiale Erkrankung ist, bei der der Herzmuskel strukturell und funktionell geschädigt ist, die jedoch nicht hinreichend durch eine koronare Herzerkrankung, einen arteriellen Hypertonus, eine valvuläre oder angeborene Herzerkrankung erklärt ist [29]. Somit ist nach dem Definitionsvorschlag der ESC ein Teil der in älteren Klassifikationen enthaltenen Kardiomyopathieursachen bereits ausgeschlossen. Das von der ESC vorgeschlagene Einteilungsprinzip der Kardiomyopathien zeigt Abbildung 1.1. Diese überarbeitete Klassifizierung trägt der wachsenden Klärung von genetischen Ursachen Rechnung. Der Begriff Kardiomyopathie soll somit abgrenzend wirken gegen die von der WHO/ISFC-Klassifikation mit eingeschlossenen, aber in der klinischen Konsequenz hinsichtlich Diagnostik und Therapie sehr unterschiedlichen Subgruppen: valvuläre, hypertensive, koronare und angeborene Herzerkrankung. Familiäre Herzmuskelerkrankungen sind solche, bei denen die Veränderung oder der gleiche Phänotyp bei mehr als einem Familienmitglied auftritt und mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die gleiche Mutation zurückführbar ist. Nicht aber auf erworbene

oder systemische Erkrankungen bei denen der klinische Phänotyp von genetischen Polymorphismen beeinflusst wird. Die meisten familiären Kardiomyopathien sind monogen, entweder vererbt oder durch eine de-novo-Mutation des Erkrankten verursacht.

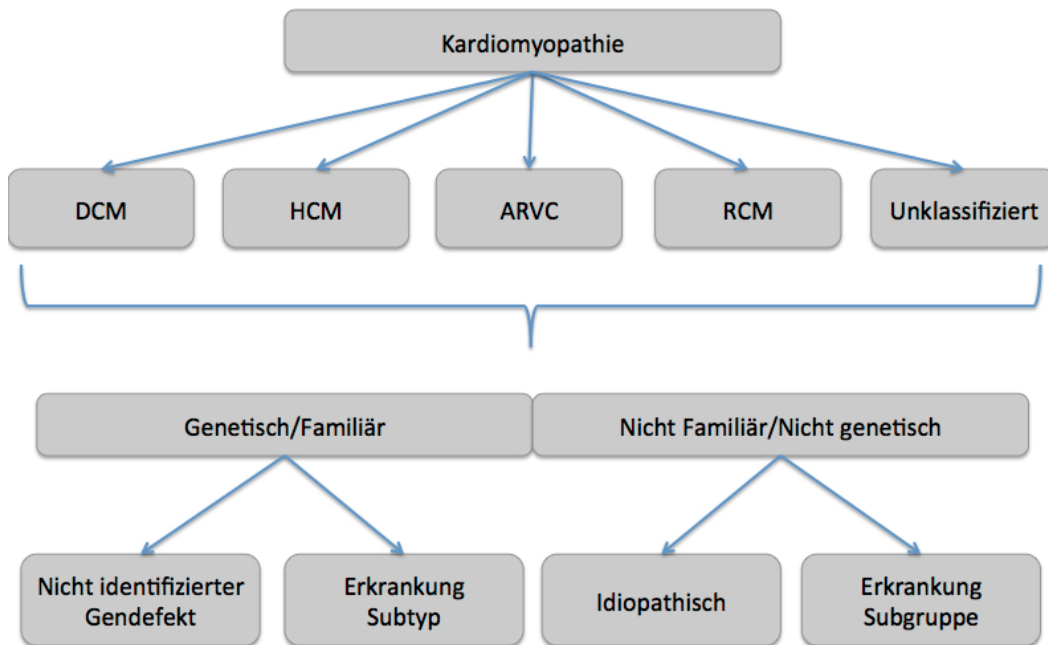


Abbildung 1.1: Einteilung der Kardiomyopathien nach Vorschlag der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [29] (DCM: Dilatative Kardiomyopathie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; ARVC: Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; RCM: Restriktive Kardiomyopathie)

1.1.2 Epidemiologie und Prognose der dilatativen Kardiomyopathie

Bei einer jährlichen Inzidenz von 29 Fällen pro 10^6 Einwohner und einer Prävalenz von 131 Fällen pro 10^6 Einwohner handelt es sich bei der DCM um die häufigste nicht ischämische Kardiomyopathieform [10]. Männer sind mit einem Verhältnis von 3:1 gegenüber Frauen deutlich häufiger betroffen [10]. In Zeiten vor der modernen Herzinsuffizienztherapie lag das 5-Jahres-Überleben im Bereich von nur 36% [66]. Neue Studien belegen eine deutlich geringere Mortalität und somit auch den Erfolg der modernen leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie [48, 43, 18, 61].

1.2 Leitliniengerechte Therapie der dilatativen Kardiomyopathie

1.2.1 Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie

Die kausale Therapie, die in Bezug zum auslösenden Agens steht, ist aufgrund der mannigfaltigen bekannten und unbekanntem Auslösemechanismen der Erkrankung nur bei einem relativ geringen Teil der Patienten möglich. Selbstverständlich muss bei Patienten mit alkoholinduzierter DCM ein vordergründiges Therapieziel die Alkoholentwöhnung und somit eine Beendigung der Zuführung der auslösenden Noxe sein. So soll auch bei Patienten unter kardiotoxischer Chemotherapie, bei Manifestation einer Herzinsuffizienz beziehungsweise bei Nachweis einer eingeschränkten LV-Funktion, sofern möglich auf ein anderes Chemotherapeutikum umgestellt werden. Bei sekundären dilatativen Kardiomyopathien bildet die Behandlung der Grunderkrankungen einen wichtigen Stützpfiler der Therapie.

Die medikamentöse Therapie der dilatativen Kardiomyopathie zielt zum einen auf eine Verbesserung der Prognose der betroffenen Patienten, zum anderen auf eine Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion der Herzinsuffizienzsymptome ab. Eine den Stadien der Herzinsuffizienz angepasste stufenweise Herzinsuffizienztherapie ist in diesem Falle empfohlen. Vordergründig ist hierbei die Bedeutung von ACE-Hemmern [67, 58] oder Angiotensinrezeptorantagonisten [24, 46], sowie kardioselektiven Betablockern [5, 6, 52], die bereits in Stadien geringer Herzinsuffizienzsymptomatik den circulus vitiosus aus schwacher Pumpleistung und Erhöhung von Vor- und Nachlast durchbrechen. Sie wirken somit prognostisch günstig aufgrund mehrerer Effekte, unter anderem indem sie die fortschreitende Volumenbelastung vermeiden. Unterstützend werden hier, je nach NYHA-Klasse, begleitende Diuretika empfohlen. Diese sind nicht einer Verbesserung der Prognose, jedoch einer Reduktion der klinischen Symptomatik dienlich. Einen Wandel gab es in der Verwendung von Aldosteronantagonisten. Wurden sie über viele Jahre nur bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion und schweren Herzinsuffizienzsymptomen im Stadium NYHA III und IV [54] verwendet, zeigen neuere Studien [72] auch einen Vorteil bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion und leicht ausgeprägter Dyspnoesymptomatik im Stadium NYHA II. Ebenfalls soll in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, dass eine optimale Herzinsuffizienztherapie sich nicht nur günstig auf die Prognose auswirkt, sondern auch eine deutliche Reduktion der Hospi-

talisierungsrates [?] erreicht wird. Dies ist in Anbetracht der Lebensqualitätsverbesserung und im Sinne der Belastung öffentlicher Haushalte ein wesentlicher Aspekt.

Digitalispräparate zur Erhöhung der Inotropie sollten nur noch bei gleichzeitigem Vorliegen von schwer frequenzkontrollierbarem Vorhofflimmern verwendet werden. Die Verwendung von Calciumantagonisten außer vom Dihydropyridin-Typ ist bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion nur noch eingeschränkt empfehlenswert, z.B. bei schweren Asthmatikern mit tachykardem Vorhofflimmern, wenn eine Betablockertherapie versucht wurde und abgebrochen werden musste da die Evidenz für positive therapeutische Effekte begrenzt ist [4].

1.2.2 Medikamentöse antiarrhythmische Therapie

Ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen treten im Patientenkollektiv mit dilatativer Kardiomyopathie besonders häufig auf.

Unter den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen ist insbesondere das Vorhofflimmern von herausstechender Bedeutung, da es eine bereits eingeschränkte LV-Funktion durch zusätzliche Tachyarrhythmie noch verschlechtern kann und da es insbesondere die Gerätetherapie zur Terminierung maligner Herzrhythmusstörungen komplexer macht. Die Bedeutung des Vorhofflimmerns gründet sich auch auf die hohe Inzidenz im Patientenkollektiv mit dilatativer Kardiomyopathie. So wurden beispielsweise in der Marburg Cardiomyopathy Studie 80 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen. Das sind 23% der Gesamtpatienten [34]. Das Vorliegen von Vorhofflimmern beeinflusst per se auch die Prognose von Patienten mit DCM. In einigen Studien [21, 62] konnte eine Übersterblichkeit von Patienten mit DCM und Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen führen im Gegensatz zum Vorhofflimmern häufig zu hämodynamisch instabilen und akut vital bedrohlichen Situationen für den Patienten. In Konsequenz können sie sogar zum plötzlichen Herztod führen. Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie neigen zu spontanen ventrikulären Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären Tachykardien [38] und haben ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod [71, 20]. Zur antiarrhythmischen Therapie im Falle von supraventrikulären wie auch ventrikulären Herzrhythmusstörungen stehen wenige Alternativen zu Verfügung. Während Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung generell kontraindiziert sind [28] und hier lediglich dem Klasse-Ib-Antiarrhythmikum Mexetilin in der Kombinationstherapie komplexer ventrikulärer

Herzrhythmusstörungen eine Ausnahmeindikation zukommt, ist auch der Multikanalblocker Dronedarone bei Patienten mit schwer eingeschränkter LV-Funktion absolut und bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter LV-Funktion relativ kontraindiziert [25]. Somit bleiben die auch für die Herzinsuffizienztherapie unerlässlichen Betablocker sowie für komplexere Rhythmussituationen das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron.

1.2.3 Aggregatetherapie bei dilatativer Kardiomyopathie

In großen randomisierten Studien wurde eine Überlegenheit hinsichtlich der Gesamtmortalität von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion nach primärprophylaktischer ICD-Implantation nachgewiesen [12, 47]. In der SCDHeFT-Studie wurden Patienten mit einer laevokardiographisch gemessenen LV-Funktion kleiner 35% in eine Gruppe mit medikamentöser Standardtherapie, eine Gruppe mit medikamentöser Standardtherapie plus Amiodaron und eine Gruppe mit medikamentöser Standardtherapie plus primärprophylaktischer ICD-Implantation randomisiert. In der Subgruppenanalyse für das Patientenkollektiv mit nicht ischämischer Genese der Kardiomyopathie konnte, wenn auch keine statistische Signifikanz erreicht wurde, doch ein deutlicher Trend hin zur Überlegenheit der primärprophylaktischen ICD-Implantation hinsichtlich Verbesserung der Gesamtmortalität gezeigt werden [12]. In der Analyse des gesamten Patientenkollektives (inklusive KHK-Patienten) konnte eine deutliche Überlegenheit der Therapie mit einem Einkammer-ICD nachgewiesen werden [12].

Auch durch die MADIT II Studie ist eine deutliche Überlegenheit in der Gruppe mit primärprophylaktischer ICD-Implantation bei Patienten mit überlebtem Myokardinfarkt und stark eingeschränkter LV-Funktion hinsichtlich Gesamtmortalität belegt [47]. Die Daten betreffend einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Patienten mit DCM sind aber in keiner Weise so überzeugend, wie für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. So gibt es auch Studien, die keinen Vorteil dieser aufwändigen Therapie gegenüber einer medikamentösen Standardtherapie im Hinblick auf das Langzeitüberleben sehen [11].

In MADIT II wie auch in SCDHeFT lag die "number needed to treat" nach zwei Jahren bei 17 Patienten. In der SCD-HeFT Studie wurde bei 269 Patienten (33,2%) eine ICD-Auslösung registriert, davon erlitten 87 Patienten (10,3%) lediglich inadäquate Therapien [56]. Auch im Therapiearm der MADIT II Studie wurde während des Follow-up nur insgesamt 590 Schock-Episoden registriert, von denen 184 (31,2%) fehlerhafte

Schockauslösungen waren [27]. Bei 11,5% der Patienten wurden lediglich inadäquate ICD-Auslösungen registriert [27], sie erlitten also inadäquate ICD-Auslösungen ohne von der primärprophylaktischen ICD-Therapie zu profitieren.

Diese Zahlen zeigen, dass die linksventrikuläre Pumpfunktion nur begrenzt der Risikoabschätzung dient. Es erhält noch immer ein Teil der Patienten mit dem Risiko für einen plötzlichen Herztod aufgrund einer nicht schwerwiegend genug reduzierten LVEF kein Aggregat. Darüber hinaus wird ein nicht unerheblicher Teil von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion mit einem ICD-Aggregat versorgt, entwickelt in der Folge aber keine Rhythmusstörungen und wird zu einem gewissen Prozentsatz einem zusätzlichen Risiko durch inadäquate Schockauslösungen ausgesetzt.

1.3 Die Herzfrequenzvariabilität

Zahlreiche regulatorische Mechanismen beeinflussen die Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen. Die vom Sinusknoten vorgegebene Herzfrequenz ist somit, trotz dessen Autonomie, nicht zufällig. Die zwei Arme des vegetativen Nervensystems, Sympathikus und Parasympathikus, üben über cholinerge sowie adrenerge Efferenzen einen feinregulierten Einfluss auf die Dauer jedes einzelnen RR-Intervalles aus [15]. Dieser Einfluss wird als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet und ist Ausdruck von zentralen (respiratorische und Hirnstammzentren) sowie peripheren (Blutdruckschwankungen) Einflüssen. Schon seit mehreren Dekaden wird der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die kardiovaskuläre Mortalität, insbesondere deren Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod, diskutiert [41, 26, 68]. Die Herzfrequenzvariabilität wurde zunächst im Zusammenhang mit der perinatalen Überwachung der mütterlichen und fetalen Herzfrequenz entdeckt. In dieser gingen spezielle Muster der Schlag-zu-Schlag-Analyse einem Fruchttod voraus [36]. In den siebziger Jahren arbeiteten zahlreiche Forschungsgruppen an der wissenschaftlichen Untersuchung physiologischer Rhythmen der Schlag-zu-Schlag-Analyse [59, 42, 35]. Zu dieser Zeit wurden auch einige einfache bettseitige Tests zur Erkennung einer autonomen Neuropathie bei Diabetikern eingeführt [30]. Eine erste Assoziation zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko von Patienten mit überlebtem Myokardinfarkt lieferte die Studie von Wolf et al. aus dem Jahre 1977 [70]. In den achtziger Jahren wurden die Anwendungen durch neuartige Analysemethoden, insbesondere der Spektralanalyse [9], ausgeweitet. Die wissenschaftliche Anerkennung der Methoden stieg nach mehreren Studien, die die Verwendbarkeit der HRV als starken unabhängigen Mar-

ker für Mortalität nach überlebten Myokardinfarkt [40, 44, 17] nachwiesen. Dabei war die prädiktive Wertigkeit der HRV hinsichtlich Gesamtmortalität vergleichbar mit der Wertigkeit der LV-Funktion. Sie war dieser sogar überlegen hinsichtlich des Risikos für arrhythmogene Ereignisse mit Todesfolge. Die klinischen Daten sprachen in der Pathogenese des plötzlichen Herztodes sowohl für einen reduzierten Vagotonus als auch für einen erhöhten Sympathikotonus. Zur Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität wurden zahlreiche computergestützte Auswertungsalgorithmen entwickelt. Sie beruhen auf der Auswertung von Langzeit-EKGs und stellen somit einen vergleichsweise simpel zu generierenden Datensatz dar. Mit der Verbreitung digitaler, mehrkanaliger 24-Stunden-EKG-Rekorder stellt die Bestimmung der HRV ein wertvolles zusätzliches Werkzeug zur Risikostratifizierung in bestimmten Patientenkollektiven dar. Trotzdem ist die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität nach über 30 Jahren der klinischen Erforschung und nach Nachweis des unabhängigen klinischen Nutzens noch immer nicht zur Standarduntersuchung im klinischen Alltag geworden. Selbst die Bewertung der einfachsten Parameter obliegt meist einer Gruppe von Experten. Dieses in einer Zeit, in der dringender Bedarf an ergänzenden Risikostratifizierungs-Werkzeugen besteht, die eine zielgerichtetere Einsetzbarkeit der oben beschriebenen, technisch und finanziell aufwändigen Verfahren in der Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienztherapie ermöglichen. Neuere Parameter der Herzfrequenzvariabilität, wie z.B. die Bestimmung der approximierten Entropie, der Detrended Fluctuation Analysis und der Dezelerationskapazität wurden in den letzten Jahren hinsichtlich ihrer Wertigkeit für die Prognoseabschätzung von Patienten nach Myokardinfarkt untersucht [13, 37]. Diese Weiterentwicklungen und neueren Denkansätze, die mit der Fortentwicklung der Rechenkapazität moderner Computer voranschreiten, machen die Risikoabschätzung noch präziser und valider. Zudem gelingt zunehmend die Unterscheidung der Einflüsse beider Arme des vegetativen Nervensystems und somit eine Präzisierung der pathophysiologischen Modelle.

1.4 Einfluss der Herzfrequenzvariabilität auf den Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie

Aufgrund der wachsenden Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität in der Betrachtung der Prognose von Herzinfarktpatienten erfolgten in den späten neunziger Jahren Untersuchungen bei weiteren Patientenkollektiven mit chronischen kardialen Erkrankungen.

Wesentliche Studien zeigten in diesem Bereich widersprüchliche Ergebnisse. So wurde der Herzfrequenzvariabilität in den Untersuchungen von Turitto et al. [69] und Silverman et al. [63] keine prognostische Wertigkeit bei Patienten mit nicht ischämischer dilatativer Kardiomyopathie bescheinigt. Eine weitere Untersuchung von Mancini et al. [45] aus dieser Zeit wies eine prognostische Bedeutung dieser Parameter nach. Eine große Studie an Patienten mit DCM wurde zu Beginn des 21. Jahrhunderts durch Grimm et al. in Marburg durchgeführt [34]. In dieser Studie wurden sowohl die linksventrikuläre Pumpfunktion wie auch zahlreiche nichtinvasiv bestimmte Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutsamkeit beurteilt. In dieser Studie zeigte eine Beurteilung der SDNN keine signifikanten Unterschiede in der Abschätzung der Mortalität. Ebenso ergaben die Parameter Baroreflexsensitivität und T-Wellen-Alternanz keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen den hinsichtlich Mortalität unterteilten Gruppen. Insbesondere die steigende Rechenleistung der Computersysteme und somit die beschleunigte Durchführung immer komplexerer Rechenmethoden versprechen die differenziertere Darstellung verschiedener Komponenten der Herzfrequenzvariabilität. Zusätzliche Unterscheidungsmethoden zwischen bedrohten und ungefährdeten Patienten werden somit wahrscheinlicher.

1.5 Fragestellung

Wie oben beschrieben ist die Risikostratifizierung von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Wahrscheinlichkeit eines arrhythmischen Ereignisses durch die alleinige Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion ungenügend. Zur optimalen Selektion der Patienten in Zeiten der effektiven Aggregatetherapie sind ergänzende Parameter dringend erforderlich. Nur so lassen sich die Kosten für eine optimale Therapie mit implantierbaren Kardioverter Defibrillatoren reduzieren und Patienten vor einem gegebenenfalls für sie nicht geeigneten Eingriff bewahren.

In dieser retrospektiven Studie soll untersucht werden, ob neue Parameter der Herzfrequenzvariabilität prognostisch relevant für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind. Die Nullhypothese, welche zu widerlegen ist, lautet: Patienten mit einer Dezelerationskapazität kleiner 4,5 ms haben die gleiche Mortalität wie Patienten mit einer Dezelerationskapazität größer 4,5 ms.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Für die vorliegende Studie wurden die 24-Stunden-Langzeit-EKGs von 201 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Die Langzeit-EKGs stammen aus dem Archiv der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Lübeck, von Patienten, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2006 behandelt wurden. Die Zustimmung der Patienten zur Studienteilnahme erfolgte im Rahmen des allgemeinen Behandlungsvertrages der Universitätsklinik Lübeck.

2.2 Methoden

Es erfolgte zunächst eine manuelle Selektion der Bänder mithilfe des Pathfinder-Analysesystems. Zu kurze (< 20 h Aufzeichnungszeit) und fehlerhafte (> 4 h Artefakt, durchgehende Gleichlaufschwankungen, Bänderriss) Aufzeichnungen wurden aussortiert. Aus den vorliegenden Langzeit-EKGs wurden die Parameter Grundrhythmus und aufgezeichnete Herzrhythmusstörungen gewonnen. Zur weiteren Verwendung wurden die Rohdaten des Pathfinder-Analyse-Systems für die externe Analyse abgespeichert. Die Berechnung der HRV-Parameter erfolgte aus diesen Rohdaten unter Verwendung des Bonnemeier-Analysis-Tool Version 3.1 (Matthias Rouw, Patrick Scheuten, Vitatron, Holland). Mit diesem Programm wurde ausserdem eine Tabelle (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, USA) erzeugt, in welcher die einzelnen RR-Intervalle der gesamten vorliegenden Aufzeichnung aufgelistet waren. Diese Tabelle war die Grundlage für die Methode des Phase Rectified Signal Averaging [39], welche dann für die Berechnung der Dezelerationskapazität verwendet wurde.

2.2.1 Langzeit-Elektrokardiogramm (LZ-EKG)

Das LZ-EKG ist ein diagnostisches Routineverfahren der nichtinvasiven Elektrophysiologie und dient in der kardiologischen Praxis insbesondere der Suche nach bislang unentdeckten Herzrhythmusstörungen. Andere Anwendungsgebiete des LZ-EKG sind die Beurteilung der circadianen Rhythmik der Herzaktion sowie einer Herzfrequenzmodulation im Rahmen der alltäglichen Belastungssituation. Die Aufzeichnung erfolgte in diesem Fall mit Dreikanal-LZ-EKG-Rekordern vom Typ Tracker III (Reynolds Medical Inc., California, USA) sowie mit Zweikanal-Langzeit-EKG-Rekordern vom Typ Sherpa II (Reynolds Medical Inc., California, USA). Gespeichert wurden die Daten auf Magnetband-Kassetten (TDK CO90 und 60). Zur Auswertung der Kassetten wurde ein digitales Analysesystem vom Typ Pathfinder 700 (Del mar Reynolds Medical Inc., California, USA) verwendet. Hierbei wurden die Rohdaten aus der RR-Intervall-Analyse und der QT-Intervall-Analyse zur weiteren Bearbeitung in einer *.dat-Datei gesondert abgespeichert.

2.2.2 Berechnung der HRV-Parameter

Meßparameter

Die Parameter der Herzfrequenzvariabilität können mithilfe spezieller Computerprogramme aus den digitalisierten LZ-EKG-Aufzeichnungen berechnet werden. Hierzu wird zunächst die relevante Information für die Berechnung, nämlich die Abstände aufeinanderfolgender RR-Intervalle, durch die Programme abgegriffen. Die Darstellung dieser Rohinformation, die als Grundlage aller nachfolgenden Berechnungen gilt, wird als Tachogramm bezeichnet und zeigt die RR-Intervalle über die Zeitachse. Siehe Abbildung 2.1 zur Veranschaulichung.

Analyseprogramme

Die klassischen HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereiches (SDNNindex, SDNN, SDANN, rMSSD, Area, pNN50, NN50count, TINN, SDDSD, Triangular index, HRVDifferential index, mean, alphaslope, total power, HF, LF, ULF) wurden mit dem Bonnemeier Analysis Tool (Vitatron, Holland) nach den Vorgaben der Hear Rhythm Society[3] berechnet.

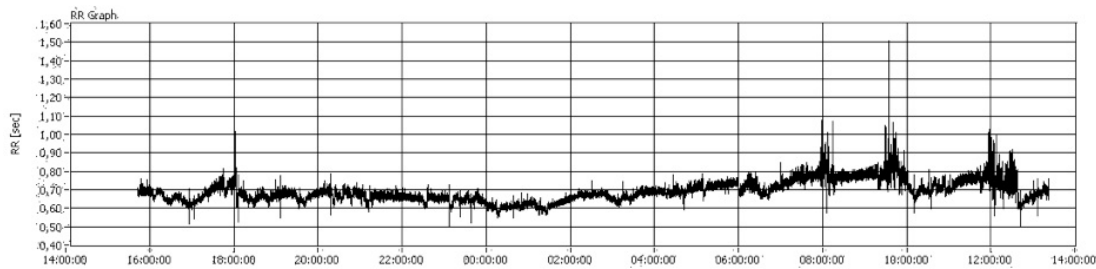


Abbildung 2.1: Tachygram eines Patienten mit Sinusrhythmus: y-Achse: Länge der RR-Intervalle in Sekunden; x-Achse: Zeit in Stunden; Abbildung Screenshot aus Bonnemeier Analysis Tool 3.1 (Matthias Roue, Patrick Scheuten, Viatron, Holland)

Parameter des Zeitbereiches der Herzfrequenzvariabilität(time domain)

Das klassische und gut etablierte Verfahren zur Bestimmung der HRV ist die Untersuchung des Zeitbereiches. Hierbei dienen die aufeinanderfolgenden RR-Intervalllängen sowie deren Unterschiedlichkeit als Berechnungsgrundlage. In Histogrammen kann man die Verteilung der RR-Intervalllängen veranschaulichen. Die time-domain-Analyse bedeutet dann die deskriptiv statistische Auswertung dieser Intervalle. Man kann zwei Gruppen unterscheiden. Zum einen kann man Parameter berechnen, die auf der statistischen Auswertung der RR-Intervalle selbst beruhen (SDNN, SDANN, SDNNindex). Zum anderen kann man die Verteilung der Unterschiede aufeinander folgender RR-Intervalle beschreiben (RMSSD, pNN50). Am einfachsten ist der Parameter Standarddeviation of Normal to Normal Intervals (SDNN) zu berechnen. Er bezeichnet die Standardabweichung der über einen vorgegebenen Zeitraum ermittelten RR-Intervalle. In ihm sind als Allpassfilter verschiedenste sympathische sowie vagale Einflüsse auf die Herzfrequenz abgebildet, und er beschreibt somit respiratorische, thermoregulatorische und über Barorezeptoren vermittelte Einflussmechanismen auf die Herzfrequenzvariabilität [49]. Mit der SDNN ist allerdings nur eine grobe Aussage über die Gesamtvariabilität möglich, da diese durch mittlere Herzfrequenzschwankungen sowie durch die Aufzeichnungslänge des EKG beeinflusst wird. Die Standardabweichung der gemittelten Normalintervalle (SDANN) gibt die Standardabweichung des Mittelwertes in allen 5 Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung wieder. Sie ist somit besonders gut zur Erfassung niederfrequenter Schwankungen der HRV, z.B. hervorgerufen durch Orthostase oder körperliche Anstrengung, geeignet. Die Parameter SDNNindex, RMSSD und pNN50 sind Hochpassfilter und ge-

ben einen Hinweis auf die vagale Aktivität. Der Mittelwert der Standardabweichungen aller RR-Intervalle für alle 5-Minuten-Abschnitte der Aufzeichnung wird als SDNNindex angegeben. Die Parameter RMSSD und pNN50 werden aus den Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle berechnet. Root Mean Square Sum Standard Deviation (RMSSD) gibt die Quadratwurzel der gemittelten Summe aller quadrierten Unterschiede aufeinanderfolgender RR-Intervalle an. Der pNN50 ist der Prozentsatz aller normalen RR-Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall. Bei der prognostischen Wertigkeit ist der Parameter RMSSD der pNN50 überlegen, da der pNN50 trotz hoher Korrelation mit der RMSSD störanfälliger ist [3]. Beide Parameter dienen vor allem der Abschätzung des parasympathischen Einflusses auf die HRV.

Der Frequenzbereich (frequency domain)

Mithilfe der Spektralanalyse kann man die Vielzahl sich wiederholender Einzelfrequenzen der Herzfrequenzvariabilität in ihre periodisch auftretenden Schwingungen zerlegen. Hierzu müssen zeitbezogene Daten mithilfe mathematisch-physikalischer Verfahren in frequenzbezogene Daten umgewandelt werden. Unter Verwendung zweier verschiedener Methoden wird die Leistungsspektraldichte (engl.: PSD=Power Spectral Density) berechnet und in die einzelnen Frequenzbereiche zerlegt. Ein Beispiel für die graphische Darstellung des Spektrums zeigt Abbildung 2.3. In dieser Studie wurde die nicht-parametrische Methode der Fast Fourier Transformation, die die am häufigsten genutzte darstellt, der autoregressiven parametrischen Methode vorgezogen. In der überwiegenden Zahl der Fälle sind die Ergebnisse beider Verfahren allerdings gleich [3]. In der physiologischen Leistungsspektraldichte haben die periodischen Fluktuationen der Herzfrequenz typischerweise ein dreigipfeliges Aussehen. Drei Hauptkomponenten werden bei Kurzzeitmessungen von 2-5 Minuten betrachtet. Dies sind Very Low Frequency (VLF), sehr niedrige (0 bis 0,04 Hz), Low Frequency (LF), niedrige (0,04-0,15 Hz) und High frequency (HF), hohe (0,15-0,4 Hz) Frequenzanteile. Alle Messwerte können in absoluten Messwerten und die HF und LF Komponente zusätzlich in normalisierten Einheiten (nu) ausgedrückt werden. Normalisierte Einheiten setzen die LF und HF in ein Verhältnis zur Gesamtvarianz minus der VLF - Komponente. In normalisierten Einheiten wird das kontrollierte und ausgeglichene Verhältnis von Sympathikus und Parasympathikus besonders augenscheinlich. Außerdem werden durch die Normalisierung der Werte, Änderungen des gesamten Spektrums auf die Werte der HF und LF Bestandteile mini-

miert. Trotzdem sollten immer normalisierte und absolute Werte gemeinsam betrachtet werden um die Varianzverteilung des gesamten Spektrums ausreichend zu beschreiben. In der Abbildung 2.2 ist das Powerspektrum einer gesunden Person beispielhaft in lie-

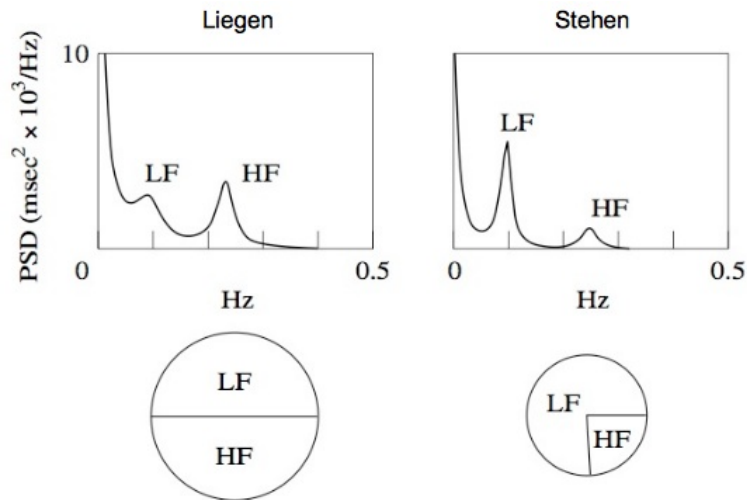


Abbildung 2.2: Beispiel für eine Spektralanalyse eines gesunden Probanden, im Liegen sowie im Stehen. Entnommen aus den Guidelines HRV [3]

gender Position und im Stehen dargestellt. Hierauf ist erkennbar, dass im Stehen die LF Komponente dominiert, aber da auch die absolute Varianz reduziert ist, erscheint die absolute Varianz der LF im Vergleich zum Rest nicht verändert. Durch Normalisierung erhält man höhere LF und niedrigere HF Werte, was die Veränderung der spektralen Komponenten im Stehen widerspiegelt. In den Kreisdiagrammen wird die relative Verteilung zusammen mit der absoluten Varianz als Fläche abgebildet. Im Liegen war die absolute Varianz (total Power) des Spektrums 1201 ms^2 , die der Einzelkomponenten VLF, LF und HF: 586 ms^2 , 310 ms^2 und 302 ms^2 . Nach der Normalisierung ergab sich für LF $48,95 \text{ nu}$ und für HF $47,78 \text{ nu}$, was einem LF/HF Verhältnis von $1,02$ entspricht. Im Stehen hingegen belief sich die absolute Varianz auf 671 ms^2 , die der Einzelkomponenten VLF, LF und HF auf 265 ms^2 , 308 ms^2 und 95 ms^2 . Normalisierung ergab in diesem Fall für LF $75,96 \text{ nu}$ und für HF $23,48 \text{ nu}$, was einem LF/HF Verhältnis von $3,34$ entspricht. Man kann an diesem Beispiel sehr gut sehen, dass der Einfluss der beiden Arme des autonomen Nervensystems vor allem nach Normalisierung sichtbar wird. Außerdem wird deutlich, dass der Parasympathikus durch die HF-Komponente repräsentiert wird, wohingegen die LF-Komponente die Sympathikusaktivität sichtbar macht. Das LF/HF Verhältnis gibt schlussfolgernd also Auskunft über das Gleichgewicht der zwei

Regelkreise des autonomen Nervensystems und ist für die durchgeführte Studie von hervorgehobener Bedeutung gegenüber der Betrachtung der Einzelparameter. Klinische und

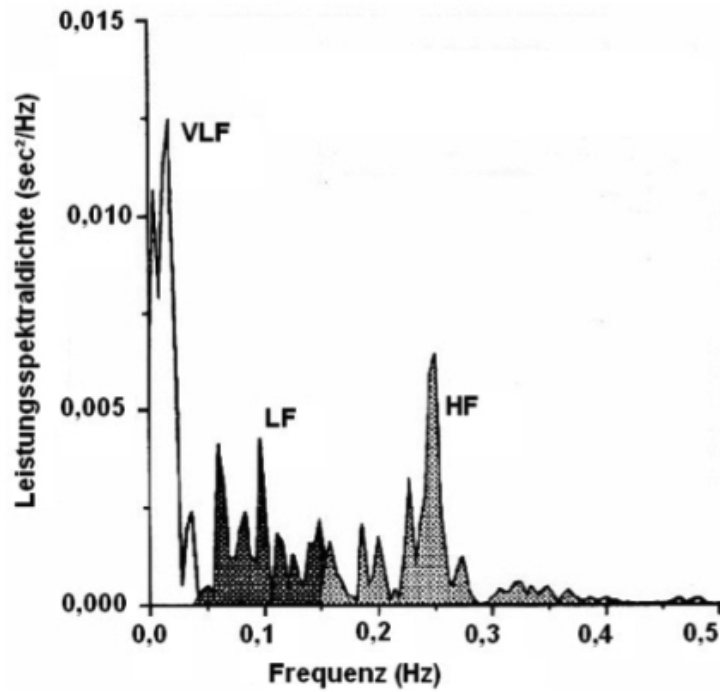


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der physiologischen Leistungsspektraldichte der Herzfrequenz. Abbildung modifiziert nach Task Force of ESC and NASPE [3]

experimentelle Studien konnten eine Abhängigkeit der einzelnen Parameter der Spektralanalyse von den zwei Armen des autonomen Nervensystems aufschlüsseln. So wurde durch elektrische Vagusstimulation, medikamentöse Rezeptorblockade und Vagotomie die überwiegende Abbildung des Vagotonus im HF-Frequenzbereich gezeigt [9, 55]. Aufgrund der in der vorliegenden Studie besonderen Bedeutung der Entzerrung von vagalen und sympathischen Einflüssen des autonomen Nervensystems durch den Parameter Dezelerationskapazität, erfolgte insbesondere die Betrachtung des Verhältnisses von LF/HF.

Berechnung der Dezelerationskapazität

Die Berechnung der Dezelerationskapazität erfolgte nach dem Prinzip des Phase Rectified Signal Averaging (PRSA)[39]. Zur Analyse verwendet man die Intervalle zwischen den einzelnen R-Zacken im Langzeit-EKG. In einem normalen Langzeit-EKG mit einer

Aufzeichnungszeit von 24 Stunden sind etwa 100.000 RR-Intervalle aufgezeichnet. Diese Intervalle sind nur in begrenztem Maße zufällig. Sie unterliegen vielmehr einer vom autonomen Nervensystem modulierten Periodik. Plastisch ausgedrückt, folgt auf jedes längere RR-Intervall ein kürzeres, das Herz wird beschleunigt oder acceleriert und auf jedes kürzere RR-Intervall ein längeres, das Herz wird entschleunigt oder dezeleriert. Der Grundschrift zur Berechnung der Dezelerations- und Accelerationskapazität ist die Definition von Ankern. Ein verlängertes RR-Segment, welches auf ein kürzeres folgt wird als Dezelerationsanker definiert, ein auf ein längeres folgendes kurzes RR-Intervall als Accelerationsanker. Um den Anker herum werden Segmente definiert, deren Größe von der minimal verzeichneten Herzfrequenz abhängig ist. Die Segmente können sich überlappen sofern sie von aufeinanderfolgenden Ankern ausgehen. Im nächsten Schritt werden die Segmente übereinander angeordnet, wobei der Anker zentral positioniert wird. Abschließend werden die übereinanderliegenden Segmente gemittelt. Hierbei werden periodische Anteile des Signals gegenüber zufälligen verstärkt, da die zufälligen Anteile sich gegenseitig ausmitteln, während die periodischen Anteile sich addieren. Man kann diese periodischen Anteile der Wellen schließlich als eine zentrale Welle darstellen. Die Verlängerung einer Welle nach einer vorausgehenden kurzen Welle wird mit der Dezelerationskapazität beschrieben. Die Verkürzung einer Welle nach einer vorausgehenden langen Welle als Accelerationskapazität. Die Berechnung der Dezelerationskapazität erfolgt dann nach folgender Formel: $DC = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)]/4$.

2.2.3 Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung

Aus der Herzkatheteruntersuchung wurden die Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Pulmonalkappillärer Wedge Druck (PCWP) und Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck (LVEDP), sofern in den vorliegenden Herzkatheterprotokollen angeführt, verwendet. Es wurde sofern möglich eine Herzkatheteruntersuchung zur Analyse verwendet, die während des Klinikaufenthaltes durchgeführt wurde, in welchem auch die LZ-EKG-Untersuchung stattfand. Sofern dies nicht möglich war, wurde die zeitnächste Herzkatheteruntersuchung gewählt und das abweichende Datum gesondert vermerkt. Sämtliche Herzkatheteruntersuchungen wurden von Oberärzten der medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Lübeck durchgeführt und validiert und erfolgten nach den zu jener Zeit aktuellen Richtlinien [2, 7, 60]

2.2.4 Parameter aus der Echokardiographie

Für die Studie wurden die durch Transthorakale Echokardiographie ermittelten Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), Linksatrialer Durchmesser, Pulmonalarterieller Druck und Grad der Mitralinsuffizienz verwendet, sofern diese in den Untersuchungsprotokollen vermerkt waren. Die Untersuchungen und Berechnungen wurden von Ärzten des Universitätsklinikums Lübeck unter Supervision des zuständigen Oberarztes durchgeführt und berücksichtigen die zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Richtlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften [23, 1]

2.2.5 Verwendung der erhobenen Meßparameter

Nicht für alle Patienten lagen bei Einschluss in die Studie aktuelle laevokardiographische und echokardiographische Daten vor. Der Großteil der Patienten erhielt während des Index-Aufenthaltes eine Koronarangiographie und eine invasive Darstellung der linksventrikulären Pumpfunktion. Einige Patienten erhielten während des Aufenthaltes lediglich eine Echokardiographie. Bei allen Patienten, die lediglich eine nichtinvasive Diagnostik erhielten, ist im Vorfeld der invasive Ausschluss einer zugrunde liegenden KHK durchgeführt worden. Lagen bei Patienten Messwerte aus der invasiven Diagnostik und aus der Echokardiographie vor, dann wurde immer den invasiv gemessenen Werten, als geltendem Goldstandard Vorrang für die Analysen gegeben. Ein Teil der Patienten ohne aktuelle invasive Diagnostik wurden in den Vorjahren der Studie in der Universitätsklinik Lübeck invasiv untersucht, der andere Teil der Patienten erhielt eine invasive Diagnostik im zuweisenden Krankenhaus oder durch den zuweisenden Kardiologen. Invasiv gemessene Daten aus der eigenen Klinik lagen somit nicht vor und wurden nicht für die Studie berücksichtigt. Bei diesen Patienten wie auch bei den Patienten mit länger zurückliegenden LV-Angiographien (> 6 Monate) wurde nur die aktuelle echokardiographisch bestimmte LV-Funktion berücksichtigt. Waren in den schriftlichen Befunden die berechneten linksventrikulären Pumpfunktionen diskrepant zur der angegebenen graduierten Funktionseinschränkungen, dann wurde der Graduierung Vorrang gegeben und die Einschränkung der LV-Funktion in Worten für die Studie berücksichtigt. So wurde zum Beispiel der Wortlaut: „global hochgradig reduzierte LV-Funktion“ ein Vorrang vor dem errechneten Wert $LVEF=35\%$ gegeben und die LV-Funktion daraufhin der Katego-

rie hochgradig reduzierte LV-Funktion zugeordnet.

2.2.6 Statistik

Für die vergleichende Statistik wurde zunächst ein Komolgorow-Smirnow-Test der Normalverteilung durchgeführt. Sofern dieser eine Normalverteilung ergab, wurde daraufhin ein Students-t-Test zum Nachweis statistischer Signifikanz durchgeführt. Für den Fall des fehlenden Nachweises einer Normalverteilung erfolgte die Bestimmung der statistischen Signifikanz mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Auswertung der Überlebenszeit der einzelnen Gruppen wurde mit einer Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Verschiedene Subkollektive der Studiengruppe wurden hierfür untersucht. Die Signifikanz wurde unter Verwendung der Log-Rank-Analyse nach Mantel-Cox abgeschätzt. P-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant angenommen. Die Festlegung der Gruppe erfolgte anhand vorbeschriebener für die jeweiligen Messparameter veröffentlichter Kategorien [8]. Sofern diese Kategorisierung nicht bestand, wurde anhand des Medians eine Gruppeneinteilung vorgenommen.

Die statistische Auswertung und Grafikerstellung erfolgte mit der Software SPSS 15.0, sowie mit Microsoft Excel und MedCalc. Die Messwerte in den Tabellen und Abbildungen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Im relevanten Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2006 wurden insgesamt 825 Patienten mit der Diagnose dilatative Kardiomyopathie aus der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Lübeck entlassen. Von diesen erhielten 325 Patienten im Rahmen ihres Aufenthaltes eine Langzeit-EKG-Untersuchung. Für die relevanten Berechnung konnten die Langzeit-EKG-Aufnahmen von 242 Patienten verwendet werden. Gründe für die Nichtberücksichtigung von Langzeit-EKGs waren: zu kurze Aufzeichnungszeit (< 20 h), Banddefekt, Artefaktüberlagerung für den überwiegenden Teil der Analysezeit und atriale Schrittmacherstimulation (wegen der fehlenden kardialen Eigenrhythmik). Jedoch fand sich bei 7 von diesen eingeschlossenen Patienten keine Angabe über die im Herzkatheter oder in der transthorakalen Echokardiographie gemessene linksventrikuläre Pumpfunktion, was zum Ausschluss führte. Insgesamt 21 Patienten konnten nicht erfolgreich nachverfolgt werden. Die mittlere Follow-Up-Zeit betrug 54 ± 27 Monate. Aus der Studie mussten 12 Patienten aufgrund bestehender schwergradiger maligner Erkrankungen ausgeschlossen werden. Ein Patient wurde aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Für die Studie stand somit ein Kollektiv von 201 Patienten zur Verfügung. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung [3.1](#)

Von den in die Studie eingeschlossenen 201 Patienten waren 167 (83,1%) männlich und 34 (16,9%) weiblich. Der deutlich höhere Anteil männlicher Patienten in der Studiengruppe erklärt sich mit der insgesamt deutlich erhöhten Prävalenz der Dilatativen Kardiomyopathie unter der männlichen Bevölkerung und entspricht der Geschlechtsverteilung in vorausgegangenen Studien [[31](#), [34](#)]. Das durchschnittliche Patientenalter betrug $61,4 \pm 13,3$ Jahre (19-85 Jahre). Die mittlere NYHA-Klassifikation der Studienpatienten bei Aufnahme in die Klinik betrug $2,5 \pm 0,99$. Abbildung [3.2](#) zeigt die Verteilung der NYHA-Klasse im Patientenkollektiv. Auffällig hierbei ist der hohe Anteil von Patienten mit einem NYHA-Stadium III und IV von über 50%. Ein Großteil der Patienten wurde

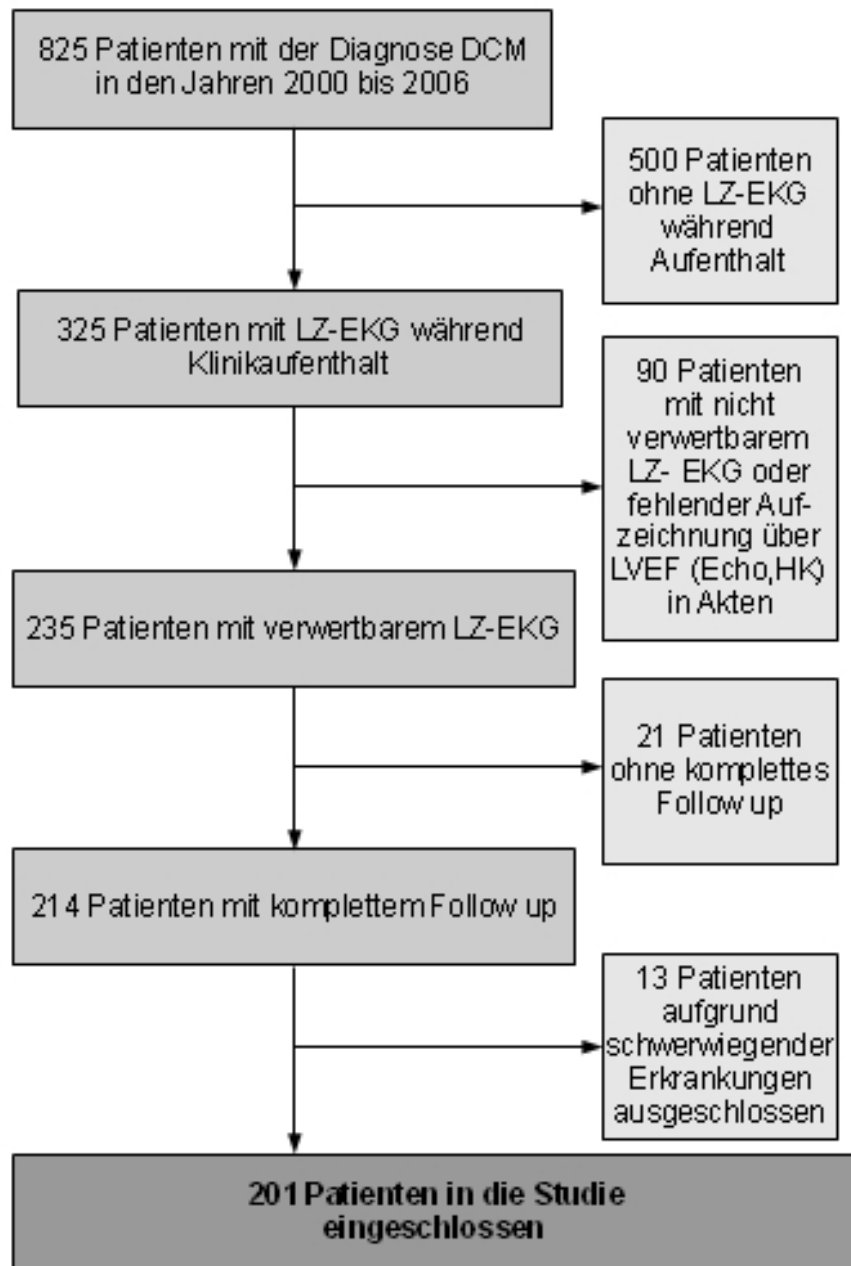


Abbildung 3.1: Patientenstatistik

somit im Stadium der akuten kardialen Dekompensation aufgenommen.

Bei 160 (79,6%) Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes eine invasive Diagnostik durchgeführt, die restlichen Patienten erhielten lediglich eine echokardiogra-

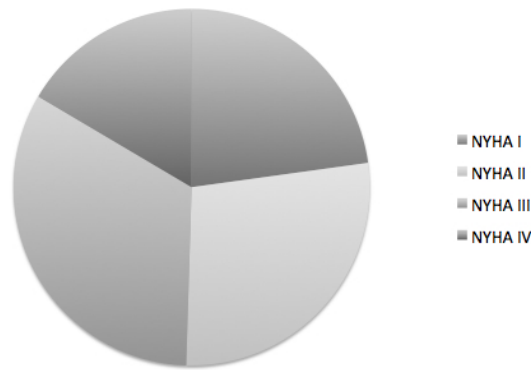


Abbildung 3.2: Kreisdiagramm aller Patienten eingeteilt nach NYHA-Klasse bei Aufnahme

phische Untersuchung im untersuchten Zeitraum. Von diesen hatten 14 Patienten eine invasive Diagnostik in der Universitätsklinik Lübeck im zurückliegenden Zeitraum erhalten. Bei den restlichen 27 Patienten (13,4%) wurde eine zugrundeliegende KHK im zuweisenden Krankenhaus oder in der zuweisenden kardiologischen Praxis invasiv ausgeschlossen. Eigene Daten aus der invasiven Diagnostik lagen nicht vor und wurden somit nicht in die Studie einbezogen.

Der Anteil an Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Entlassung war hoch. So erhielten 94% der Patienten bei Entlassung einen ACE-Hemmer oder AT1-Blocker sowie einen Betablocker. Der Anteil der Patienten, die bei Entlassung mit einem Aldosteron-Antagonisten behandelt wurden, liegt mit 54,7% deutlich darunter. Ebenso fällt auf, dass trotz einer mittleren linksventrikulären Pumpfunktion von 29% nur ein unter heutigen Gesichtspunkten kleiner Teil der Patienten mit einem ICD versorgt wurde und trotz einem Anteil von 29,4% mit kompletten LSB nur 8,5% der Patienten mit einem biventrikulären ICD-Aggregat versorgt wurden.

Im LZ-EKG zeigte sich bei 67 (33,3%) der Patienten ein Vorhofflimmern. Die Inzidenz von Vorhofflimmern liegt somit ebenfalls deutlich höher als in der altersentsprechenden Normalpopulation, ist aber wiederum vergleichbar mit Ergebnissen vorausgegangener Studien mit DCM-Patienten. So lag der Anteil von Patienten mit permanentem Vorhofflimmern bei Einschluss in die Marburger DCM-Studie bei 23,3% [34]. Paroxysmales Vorhofflimmern wurde in der Marburger Studie nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Studie wurden allerdings auch Patienten mit einem Sinusrhythmus bei Studieneinschluss und Vorhofflimmer-Episoden im LZ-EKG in die Vorhofflimmer-Gruppe aufgenommen,

da bestimmte Analyseverfahren während Vorhofflimmer-Episoden an Aussagekraft verlieren bzw. technisch nicht durchführbar sind. Weitere klinische Parameter finden sich in Tabelle 3.1.

Bei der Auflistung der klinischen Parameter wurde auf eine Angabe der gemessenen LV-Funktion verzichtet, da eine angiographische Messung nur bei insgesamt 89 Patienten und eine echokardiographische Quantifizierung nach der Simpson-Formel nur bei insgesamt 161 Patienten durchgeführt worden ist. Vielmehr wurde eine auch unter Gesichtspunkten der Messungengenauigkeiten begrüßenswerte Kategorisierung der LV-Funktion in leicht eingeschränkt, mittelgradig eingeschränkt und hochgradig eingeschränkt durchgeführt. Bei der Kategorisierung wurde bei diskrepanten Werten sofern vorhanden (160 Patienten) immer der laevokardiographischen Kategorisierung als geltendem Goldstandard der Vorrang gegeben. Nur in Fällen in denen keine aktuelle durch invasive Meßverfahren bestimmte LV-Funktion vorlag, wurden die echokardiographisch bestimmten Werte genutzt (41 Patienten).

Klinische Parameter	Alle Patienten n=201	Kein VHF n=139
Alter (Jahre)	61,43±13,3	59,64±14,1
Männer, n (%)	167 (83,1)	114 (82)
New York Heart Association Klasse, n (%)		
I	42 (20)	35 (25,2)
II	57 (28,9)	35 (25,2)
III	68 (33,8)	39 (28,1)
IV	34 (17,3)	19 (19,4)
Blutdruck syst. (mmHG)	127±18,7	124,8±17,5
Blutdruck diast. (mmHG)	76±12,3	74,3±12,1
Serumnatrium (mmol/l)	138,3±4	138,4±3,9
Serumkalium (mmol/l)	4,04±0,47	4,1±0,48
Serumkreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	94,1±30,9	91,3±24,9
QRS-Breite im 12-Kanal-EKG (ms)	109±30	113,1±31
Sinusrhythmus im LZ-EKG, n (%)	139 (69,2)	139 (100)
Vorhofflimmern im LZ-EKG, n (%)	62 (31,8)	0 (0)
LSB im Aufnahme-EKG, n (%)	59 (29,4)	47 (33,8)
Einschränkung der LV-Funktion in LV-Angio und Echo n (%)		
Leichtgradig reduziert	54 (26,9)	33 (23,7)
Mittelgradig reduziert	78 (38,8)	52 (37,4)
Hochgradig reduziert	69 (34,4)	54 (38,8)
ACE-Hemmer bei Entlassung, n (%)	166 (84,1)	114 (82)
AT ₁ -Antagonisten bei Entlassung, n (%)	21 (10,6)	14 (10,1)
Betablocker bei Entlassung, n (%)	189 (94)	131 (94,2)
Diuretikum bei Entlassung, n (%)	156 (77,3)	104 (74,8)
Aldosteronantagonist bei Entlassung, n (%)	110 (54,7)	72 (52,6)
Amiodaron bei Entlassung, n (%)	31 (14,3)	20 (14,4)
Digitalis-Glycosid bei Entlassung, n (%)	66 (32,8)	32 (23)
ICD bei Entlassung, n (%)	58 (28,9)	37 (26,6)
Herzschrittmacher bei Entlassung, n (%)	12 (6)	6 (4,3)
CRT-D bei Entlassung, n (%)	17 (8,5)	15 (10,8)

Tabelle 3.1: Klinische Parameter der Studienpatienten.

3.2 Vergleichende Statistik

3.2.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Zunächst wurde eine vergleichende Statistik für die klinischen Parameter der gesamten Patientenpopulation durchgeführt. Hier zeigte sich, dass verstorbene Patienten signifikant älter waren und eine signifikant höhere NYHA-Kategorie als wichtigstem klinisch prognostischen Parameter aufwiesen. Ebenfalls waren bei verstorbenen Patienten die Kreatinin-Werte signifikant höher. Die Dauer des QRS-Komplexes erreichte eine grenzwertige statistische Signifikanz (siehe Tabelle 3.2).

Parameter	Überlebende n=150	Verstorbene n=51	p-Wert
Alter (Jahre)	59,4±13,1	67,4±11,8	< 0,001 † † †
NYHA-Klasse	2,32±0,99	3,0±0,79	< 0,001 † † †
Blutdruck systolisch (mmHg)	125±17,7	130±21,2	0,124
Blutdruck diastolisch (mmHg)	76±11,9	77±13,7	0,447
Serumkreatinin	90,8±26,0	104±41,7	0,008 † †
Serumkalium	4,06±0,47	3,96±0,48	0,235
QRS-Dauer (ms)	107±29,5	116±30,78	0,084
Herzfrequenz (min ⁻¹)	84,0±25,9	87,6±23,4	0,375

Tabelle 3.2: Klinische Parameter von allen Patienten hinsichtlich Mortalität unterteilt

Die hinsichtlich der statistischen Verfahren gleichsam durchgeführte Beurteilung der neuen und klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität erbrachte im unselektierten Patientenkollektiv eine signifikant verringerte Dezelerationskapazität bei verstorbenen Patienten (5,27±2,79 ms vs. 4,33±2,35 ms; p=0,02). Im Bereich der klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität zeigte der pNN50-Wert signifikant höhere Werte in der Gruppe der verstorbenen Patienten (0,105±0,145 % vs. 0,194±0,174 %; p< 0,001). Auch für das Verhältnis des LF/HF-Frequenzbereiches erbrachte die Analyse im Gesamtkollektiv signifikante Werte (1,16±1,32 vs. 0,96±0,88; p< 0,001). Für die globalen Parameter der Standardabweichung der Normalintervalle (SDNN) und der über 5 Minuten gemittelten Normalintervalle (SDANN) ergab diese Analyse keine signi-

Parameter	Überlebende n=150	Verstorbene n=51	p-Wert	
DC	5,27 ±2,79 ms	4,33 ±2,35 ms	0,020	†
SDNN	107,2 ±55,8 ms	113,3 ±63,4 ms	0,544	
SDANN	80,6 ±39,8 ms	69,5 ±40,5 ms	0,093	
pNN50	0,105 ±0,145 %	0,194 ±0,174 %	< 0,001	† † †
LF/HF	1,61 ±1,32	0,96 ±0,88	0,001	††

Tabelle 3.3: Klassische und neue Parameter der Herzfrequenzvariabilität aller Patienten

fikanten Werte. Für weitere Veranschaulichung siehe Tabelle 3.3.

3.2.2 Patienten ohne Vorhofflimmern

Führt man die gleiche Analyse im hinsichtlich Vorhofflimmern vorselektierten Patientenkollektiv durch, dann zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede bezüglich der Dezelerationskapazität in den beiden Gruppen. Auch hier mit einer deutlich niedrigeren Dezelerationskapazität von $3,5 \pm 2,32$ ms in der Gruppe der während des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten im Vergleich zu $4,71 \pm 2,31$ ms in der Gruppe der Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebt haben. Das Signifikanzniveau liegt mit einem p-Wert von 0,018 auf einem ähnlichen Niveau wie im unselektierten Kollektiv. Dies trotz der bereits erwähnten Schwächen des Verfahrens in Episoden von Vorhofflimmern. Eine vergleichende Anschauung bietet Abbildung 3.3.

Die klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität zeigen bei durchgehendem Sinusrhythmus dann zu höheren Anteilen signifikante Werte. Insbesondere pNN50, SDANN und LF/HF zeigen signifikante Unterschiede zwischen den nach Mortalität unterteilten Gruppen. Die Werte finden sich in Tabelle 3.4

3.2.3 Patienten mit erhaltener LV-Funktion

Dezelerationskapazität

Ebenfalls von Bedeutung für diese Studie war die Untersuchung von Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion. Wobei in diesem Fall die LV-Funktion als

Parameter	Überlebende n=111	Verstorbene n=28	p-Wert
DC	4,71 ±2,31 ms	3,50 ±2,32 ms	0,018 †
SDNN	87,1 ±42,1 ms	76,3 ±45,7 ms	0,260
SDANN	75,4 ±37,7 ms	53,5 ±26,0 ms	0,004 ††
pNN50	0,033 ±0,050 %	0,074 ±0,127 %	0,008 ††
LF/HF	1,98 ±1,215	1,31 ±1,069	0,009 ††

Tabelle 3.4: Klassische und neue Parameter der Herzfrequenzvariabilität bei 139 Patienten ohne Vorhofflimmern.

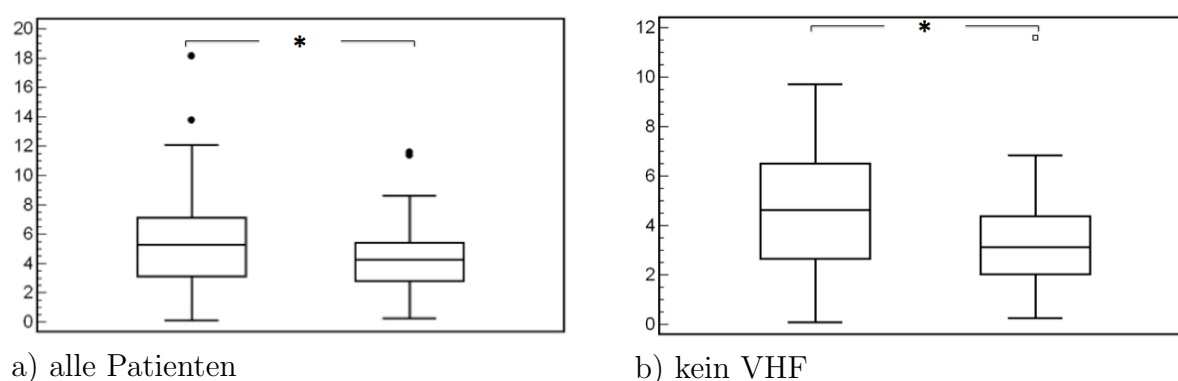
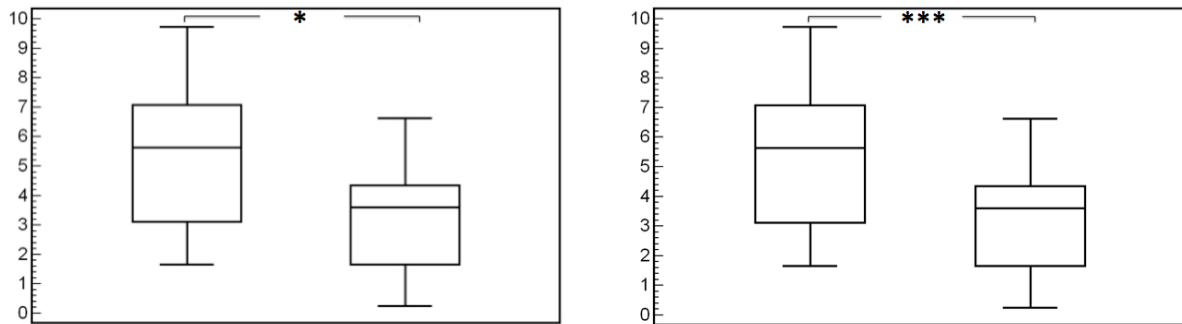


Abbildung 3.3: Dezelerationskapazität bei allen Patienten und Patienten ohne Vorhofflimmern. Jeweils links: überlebende Patienten, jeweils rechts: verstorbene Patienten.

erhalten galt, sofern sie nicht hochgradig reduziert war. Hierbei wurde sowohl die Grenze von 30% wie auch durch die Empfehlungen der Fachgesellschaften hinsichtlich der Aggregatetherapie bedeutende Grenze von 35% einzeln berücksichtigt.

Betrachtet man nur die 130 Patienten mit einer LV-Funktion $\geq 30\%$, zeigt sich eine signifikant geringere Dezelerationskapazität der verstorbenen 28 Patienten im Vergleich zu den 102 überlebenden Patienten ($5,89 \pm 2,80$ ms vs. $4,63 \pm 2,44$ ms, $p=0,023$) (Abbildung 3.4).

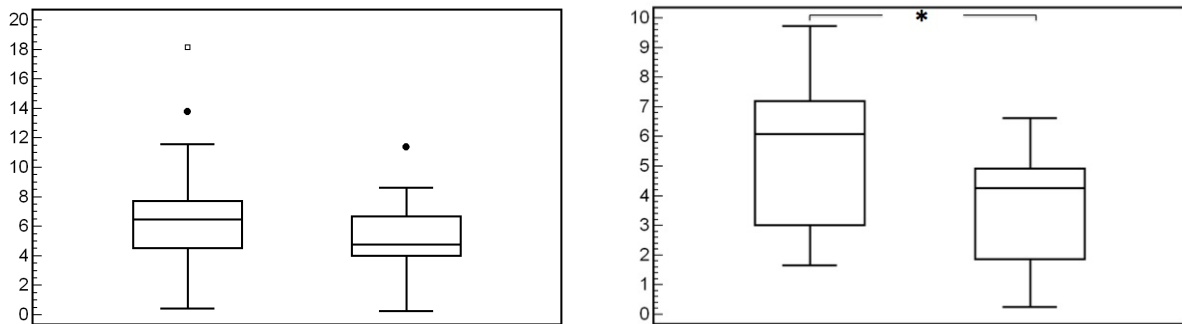
Legt man als Grenze eine LV-Funktion von $\geq 35\%$ zugrunde, dann ergeben sich für diese Gruppe von 110 Patienten keine signifikanten Unterschiede in der Dezelerationskapazität der verstorbenen und der überlebenden Patienten. Somit ist die mittlere Dezelerationskapazität der 86 überlebenden Patienten mit $6,13 \pm 2,92$ ms nicht signifikant höher als



a) Alle Patienten

b) Patienten ohne VHF

Abbildung 3.4: Dezelerationskapazität bei Patienten mit einer LV-Funktion $\geq 30\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.



a) DC: Alle Patienten

b) DC: Patienten ohne VHF

Abbildung 3.5: Dezelerationskapazität bei Patienten mit einer LV-Funktion $\geq 35\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.

die der 18 verstorbenen Patienten mit $5,21 \pm 2,70$ ms ($p=0,219$). Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 3.5.

Betrachtet man die 91 Patienten ohne Vorhofflimmern und mit einer LV-Funktion von $\geq 30\%$, dann finden sich signifikant unterschiedliche Werte für die Dezelerationskapazität der 16 verstorbenen Patienten im Gegensatz zu der DC der 75 überlebenden Patienten ($5,28 \pm 2,19$ ms vs. $3,30 \pm 1,76$ ms; $p=0,001$). Unter den Patienten mit einer LV-Funktion $< 30\%$ ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit einer $DC > 4,5$ ms und $DC \leq 4,5$ ms ($3,52 \pm 2,10$ ms vs. $3,73 \pm 2,90$ ms, $p=0,812$). In der Analyse der 66 Patienten ohne Vorhofflimmern mit einer LV-Funktion $\geq 35\%$ finden sich ebenfalls signifikant unterschiedliche Ergebnisse für die DC zwischen beiden Gruppen.

Patientengruppe		Gesamt	Überlebend	Verstorben
Gesamt	(n= 139)	4,47±2, 35 ms	4,71±2, 31 ms	3,50±2, 32 ms
EF < 30%	(n= 49)	3,57±2, 31 ms	3,52±2, 10 ms	3,73±2, 90 ms
EF ≥ 30%	(n= 90)	4,95±2, 24 ms	5,28±2, 19 ms	3,30±1, 76 ms † † †
EF < 35%	(n= 78)	3,8±2, 21 ms	3,96±2, 12 ms	3,35±2, 42 ms
EF ≥ 35%	(n= 61)	5,32±2, 27 ms	5,54±2, 28 ms	3,61±2, 15 ms †

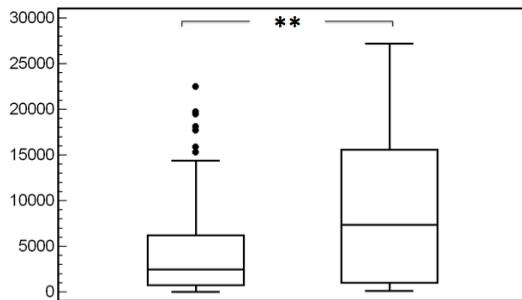
Tabelle 3.5: Dezelerationskapazität unterteilt hinsichtlich Mortalität bei 139 Patienten ohne Vorhofflimmern.

Eine weitergehende Betrachtung der errechneten Werte erbrachte signifikante Unterschiede der Dezelerationskapazität abhängig vom Grad der LV-Funktionseinschränkung. So haben Patienten mit einer LV-Funktion $\geq 30\%$ eine signifikant höhere DC als Patienten mit einer LV-Funktion $< 30\%$ ($4,95 \pm 2, 24$ ms vs. $3,57 \pm 2, 3$ ms, $p=0,001$). Berechnet man nun die Korrelation der beiden Parameter, ergibt sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von $-0,286$, welcher einem Signifikanzniveau von $p=0,001$ entspricht. Entsprechendes ergibt sich auch für Berechnungen mit dem Grenzwert $\geq 35\%$.

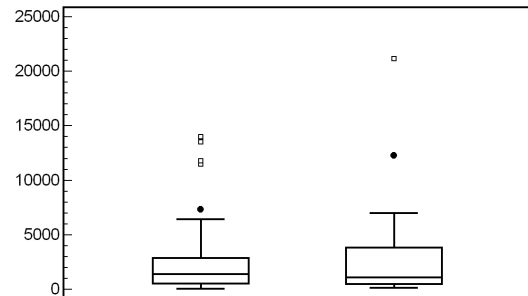
Klassische Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Berechnet man die klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Patientenkollektiv mit einer LV-Funktion $\geq 30\%$, so ergeben sich signifikante Unterschiede für die Anzahl der NN50 (4469 ± 5332 vs. 8625 ± 8169 ; $p=0,002$) (siehe Abbildung 3.6) und den prozentualen Anteil an NN50 ($0,12 \pm 0, 15\%$ vs. $0,22 \pm 0, 18\%$; $p=0,006$) (siehe Abbildung 3.7). Ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen zeigt die rMSSD ($77,9 \pm 81, 7$ ms vs. $121,9 \pm 87, 2$ ms; $p=0,021$) (siehe Abbildung 3.9). Die Betrachtung des Frequenzspektrums, in diesem Falle also das Verhältnis von LF/HF-Power, zeigt sich bei den überlebenden Patienten mit $1,79 \pm 1, 35$ signifikant höher als bei den verstorbenen Patienten mit $1,21 \pm 1, 11$ ($p=0,017$) (siehe Abbildung 3.10). Die Parameter SDNN, SDANN (siehe Abbildung 3.8) sowie mittlere Herzfrequenz zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Wiederholt man die Berechnung nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern, dann ergeben sich keine signifikanten Werte für die Anzahl der NN50 und den prozentualen Anteil an NN50. Dies ist insbesondere bei diesem Parameter ein Zeichen dafür,

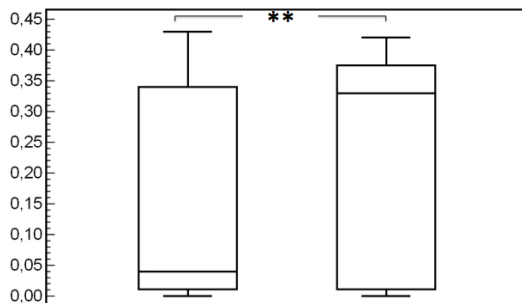


a) Alle Patienten

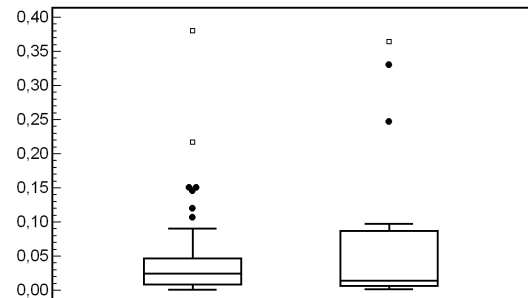


b) Kein VHF

Abbildung 3.6: Vergleich der **Anzahl an NN50** bei Patienten mit einer LVEF $> 30\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.

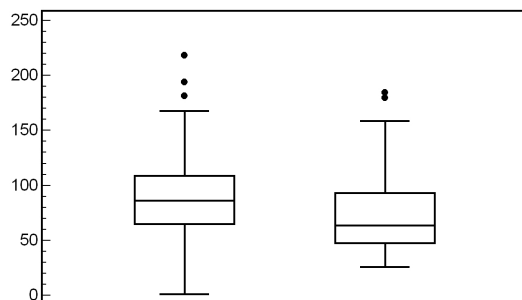


a) Alle Patienten

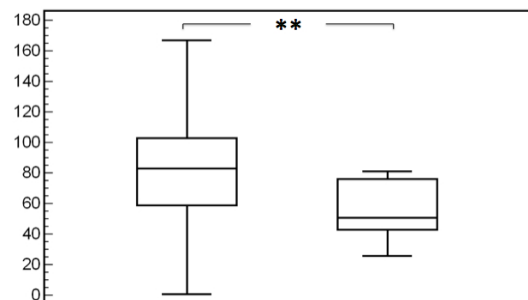


b) Kein VHF

Abbildung 3.7: Vergleich des **Anteils an NN50** bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.

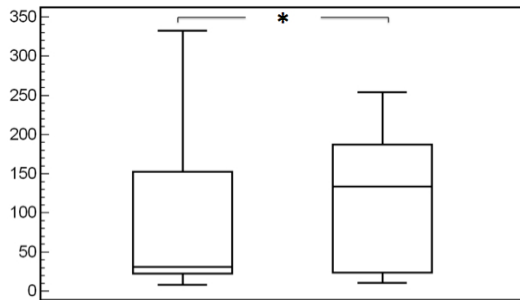


a) Alle Patienten

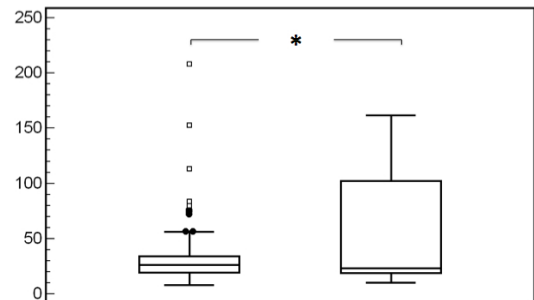


b) Kein VHF

Abbildung 3.8: Vergleich der **SDANN** bei Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.

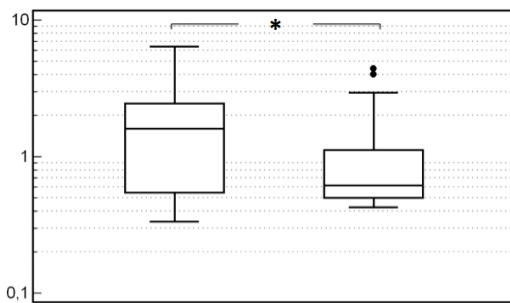


a) Alle Patienten

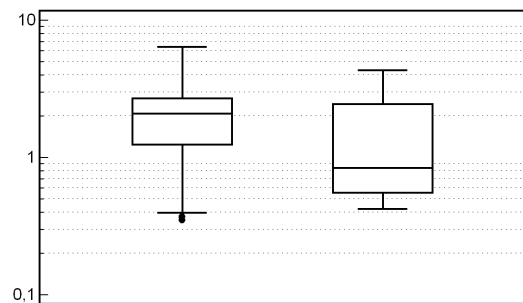


b) Kein VHF

Abbildung 3.9: Vergleich der **rMSSD** bei Patienten mit einer $LVEF \geq 30\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.



a) Alle Patienten



b) Kein VHF

Abbildung 3.10: Vergleich des **Verhältnis von LF/HF** bei Patienten mit einer $LVEF \geq 30\%$. Jeweils links: Überlebende Patienten. Jeweils rechts: Verstorbene Patienten.

dass der signifikante Unterschied in der Gesamtgruppe nur die Anwesenheit von Vorhofflimmern und die durch das Vorhofflimmern bedingte Verschlechterung der Prognose ausdrückt. Es ist leicht nachvollziehbar, dass durch Vorhofflimmern der Anteil und auch die Anzahl von aufeinanderfolgenden sehr unterschiedlichen RR-Intervallen zunimmt. Das Verhältnis vom LF/HF-Bereich der Spektralanalyse ergibt, wie schon bei den vorausgehenden Analysen, signifikant unterschiedliche Werte zwischen den verstorbenen und den überlebenden Patienten. Die Parameter RMSSD und SDANN zeigen sich in der Analyse dieser Subgruppe ebenfalls signifikant verändert. So ist die RMSSD mit $31,3 \pm 31,3$ ms in der Gruppe der überlebenden Patienten signifikant niedriger als in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit $55,4 \pm 51,6$ ms ($p=0,05$) und die SDANN der Überlebenden mit $81,2 \pm 36,0$ ms signifikant höher als der Verstorbenen mit $55,4 \pm 18,1$ ms ($p=0,008$). Wiederum kann an der Umkehr des Verhältnisses der RMSSD bei Patienten ohne Vorhofflimmern im Vergleich mit den Patienten mit Vorhofflimmern erkannt werden, dass die signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität im Gesamtkollektiv vor allem durch Ausdruck des Vorhofflimmern bedingt sind. Auch die RMSSD ist deutlich höher bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die SDNN hingegen zeigt sich auch in der Analyse dieser Patientengruppe nicht signifikant unterschiedlich. Zur Veranschaulichung siehe Abbildungen 3.6 bis 3.10.

Patientengruppe		p-Wert
Gesamt	(n= 201)	0,012
EF > 30%	(n= 130)	0,023
EF > 35%	(n= 61)	0,066
Kein VHF	(n= 139)	0,003
EF > 30% kein VHF	(n= 90)	0,001
EF > 35% kein VHF	(n= 66)	0,008
Kein ICD	(n= 143)	0,026
Kein ICD, kein VHF	(n= 66)	0,018

Tabelle 3.6: p-Werte der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse Anhand der Dezelerationskapazität $< 4,5$ ms oder $\geq 4,5$ ms in verschiedenen Patientenkollektiven.

3.3 Überlebensanalyse

Das Follow-Up betrug im Mittel 1655 Tage ± 853 Tage (Von 12 bis 3315 Tage). Insgesamt sind 51 Studienpatienten während des Untersuchungszeitraumes verstorben. Die Patienten wurden hinsichtlich der erhobenen Parameter in verschiedene Gruppen eingeteilt. Danach wurde das Überleben der einzelnen Gruppen analysiert. Die Gruppeneinteilung ergab sich zum Teil aus klinischer Relevanz, z.B. Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner und größer 30% bzw. 35% oder hinsichtlich erfolgter Implantation eines implantierbaren Cardioverter Defibrillator. Zum Teil war die Einteilung bedingt durch technische Limitationen der einzelnen Untersuchungsverfahren. So gilt die Beurteilbarkeit der Dezelerationskapazität und der meisten klassischen Parameter der HRV bei Patienten im permanentem Vorhofflimmern als nicht sinnvoll, da aufgrund von Filterungsverfahren ein Großteil der RR-Intervalle ausgeschlossen werden. Die Beurteilung sollte jedoch trotzdem Eingang in die Studie finden. Außerdem belegen einige Daten, dass gerade die klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität auch in Phasen von Vorhofflimmern verändert sind [14] sodass eine getrennte Beurteilung des Gesamtkollektives und der Patientengruppe ohne Vorhofflimmern sinnvoll erschien. Eine Übersicht der Überlebensanalysen anhand der Dezelerationskapazität in verschiedenen Patientenkollektiven zeigt Tabelle

3.3.1 Dezelerationskapazität

Zunächst erfolgte die Betrachtung des gesamten Patientenkollektives. Bezüglich der Dezelerationskapazität wurde das Patientenkollektiv in verschiedene Gruppen unterteilt. Die von Bauer et al. [13] zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten verwendeten Kategorien mit einer Unterteilung in Hochrisikopatienten ($DC \leq 2,5$ ms), Patienten mit einem mittlerem Risiko ($2,5\text{ms} \geq DC \geq 4,5$ ms) und Patienten mit einem geringen Risiko ($DC > 4,5$ ms), erbrachte grenzwertige signifikante Unterschiede in dieser Analyse. Daraufhin erfolgte die Bestimmung des Medians (4,5 ms) und nachfolgend eine Dichotomisierung des Patientenkollektives in eine Gruppe mit einer $DC < 4,5$ ms und eine Gruppe mit einer $DC \geq 4,5$ ms. Diese Einteilung entsprach ebenfalls der Gruppierung von Bauer et al., allerdings unter Zusammenfassung der Gruppe mit hohem und intermediärem Risiko zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko und dem Vergleich dieser mit einer Gruppe mit niedrigem Risiko. Diese Betrachtung erbrachte einen deutlichen Unterschied im Überleben beider Gruppen (siehe Abbildung 3.11). Der p-Wert der Berechnung lag bei 0,012 und kann somit als signifikant bezeichnet werden. Es ist also davon auszugehen, dass die Dezelerationskapazität in einem Grundkollektiv von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie bereits ohne vorherige Selektion der Patienten (VHF, LV-Funktion) eine signifikante Aussage über das Gesamtüberleben der Population möglich macht.

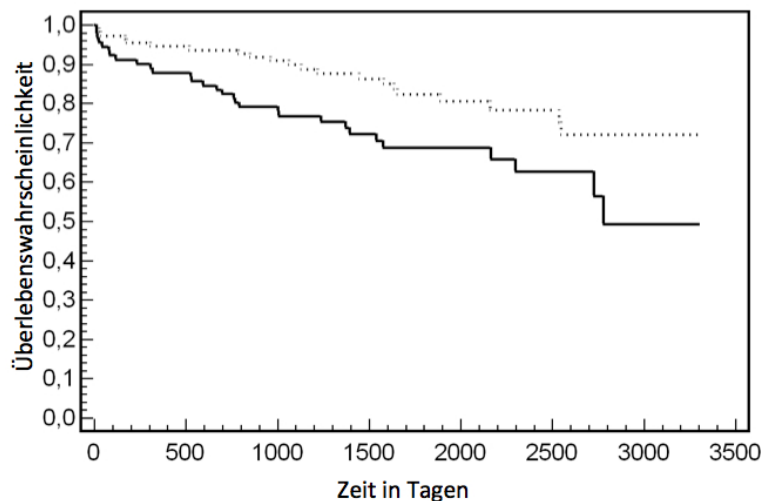


Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der Dezelerationskapazität aller Patienten. Unterbrochene Linie steht für Patienten mit einer $DC \geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer $DC < 4,5$ ms

Von besonderem Interesse war die Aussagefähigkeit der Dezelerationskapazität im Patientensubkollektiv mit einer nicht hochgradig eingeschränkten LV-Funktion bzw. im Kollektiv mit nicht hochgradig reduzierter LV-Funktion. In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der 64 Patienten mit einer LVEF $< 30\%$ zeigte sich keine signifikant verminderte Überlebensrate der 41 Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms im Vergleich zu den 23 Patienten mit einer Dezelerationskapazität $\geq 4,5$ ms. Hingegen fanden sich in der Analyse der 130 Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$ eine signifikant verminderte Überlebensrate unter den 46 Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms verglichen mit den 83 Patienten mit einer Dezelerationskapazität $\geq 4,5$ ms ($p = 0,021$) (siehe Abbildung 3.12). Auffällig war hierbei eine hohe Korrelation der eingeschränkten LV-Funktion mit einer reduzierten Dezelerationskapazität. So hatten in der Gruppe mit eingeschränkter LV-Funktion 64% der Patienten ebenfalls eine reduzierte Dezelerationskapazität. Die Signifikanz des Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei < 0.001 . Führt man dieselbe Analyse durch und legt den Cut-Off-Wert für die linksventrikuläre Pumpfunktion bei 35% fest, dann ergeben sich für das Gesamtpatientenkollektiv von 104 Patienten grenzwertig signifikante Werte ($p=0,0655$) in der Kaplan Meyer Analyse (siehe Abbildung 3.13).

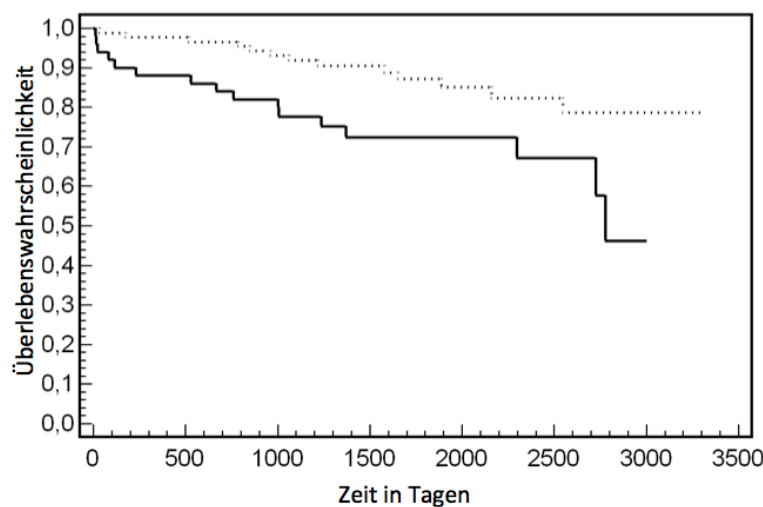


Abbildung 3.12: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse von 137 Patienten mit DCM und mit einer LVEF $\geq 30\%$. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms

Die Bestimmung der DC ist bei Patienten mit durchgehendem Vorhofflimmern während der LZ-EKG Aufzeichnung aufgrund des Messverfahrens nicht aussagefähig und führt zu

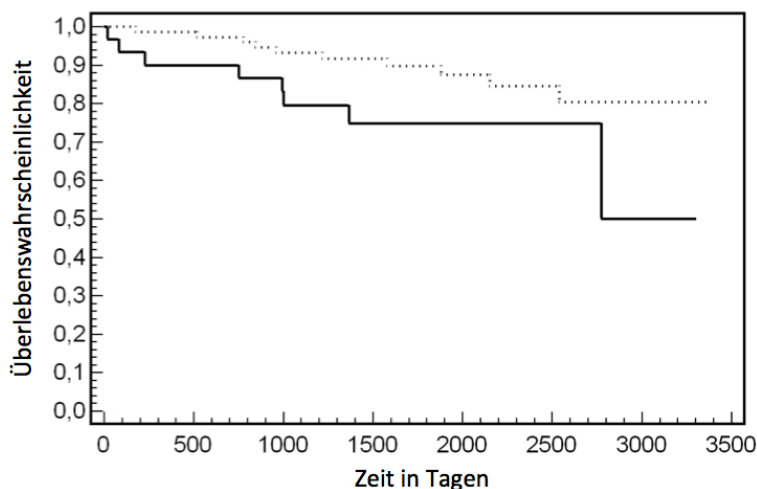


Abbildung 3.13: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse von 104 Patienten mit DCM und mit einer LVEF $\geq 35\%$. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms

einer Schwächung der Aussagekraft im Gesamtpatientenkollektiv. Aus diesem Grund erfolgte eine erneute Analyse der DC bei den 139 Patienten ohne Vorhofflimmern im durchgeführten LZ-EKG. Hier zeigte sich eine Zunahme der statistischen Signifikanz, bei gleichfalls reduzierter Überlebensrate unter den Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms (siehe Abbildung 3.14). Der p-Wert dieser Analyse lag bei 0,003. Die getrennte Betrachtung der 90 Patienten ohne Vorhofflimmern und mit einer LVEF $\geq 30\%$ erbrachte ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten des Langzeitüberlebens der Gruppe mit einer DC $\geq 4,5$ ms (P-Wert: $< 0,001$). Gleiches galt für die Betrachtung der 66 Patienten ohne Vorhofflimmern und mit einer LVEF größer 35% ($p=0,0077$), siehe Abbildung 3.16.

Bei der Betrachtung des Langzeit-Überlebens der untersuchten Patientengruppen war von Belang, dass insgesamt 75 Patienten bei Entlassung bereits mit einem ICD oder einem biventrikulärem ICD/CRT-System ausgerüstet waren. Dies beeinflusst das Langzeitüberleben, wie aus mehreren Studien bekannt, entscheidend. Aus diesem Grund erfolgte eine erneute Analyse, getrennt für die ICD-Träger und die nicht durch ein ICD-Aggregat geschützten Patienten. Betrachtete man hier die Subgruppe der Patienten die nicht mit einem ICD versorgt wurde, dann zeigte sich ein Überlebensvorteil der Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms (siehe Abbildung 3.17). Das Signifikanzniveau lag bei $p=0,0258$. In der Subpopulation ohne Vorhofflimmern und ohne Versorgung mit einem

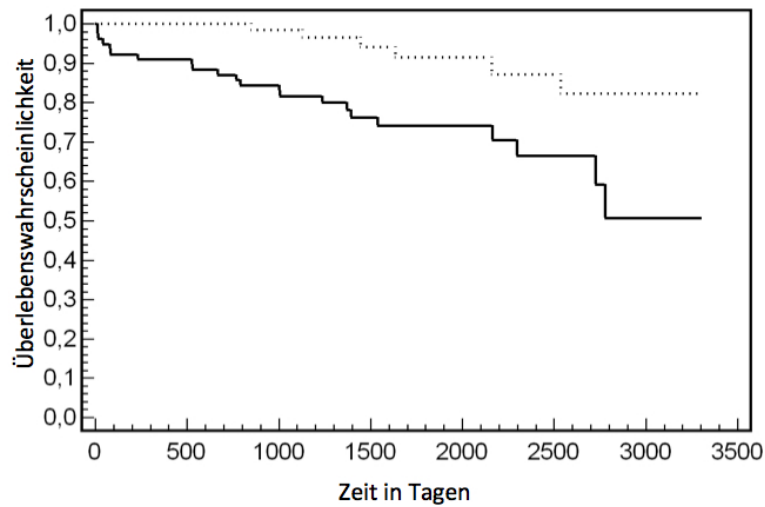


Abbildung 3.14: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse der Dezelerationskapazität von 139 Patienten ohne Vorhofflimmern im LZ-EKG. Unterbrochene Linie steht für Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms

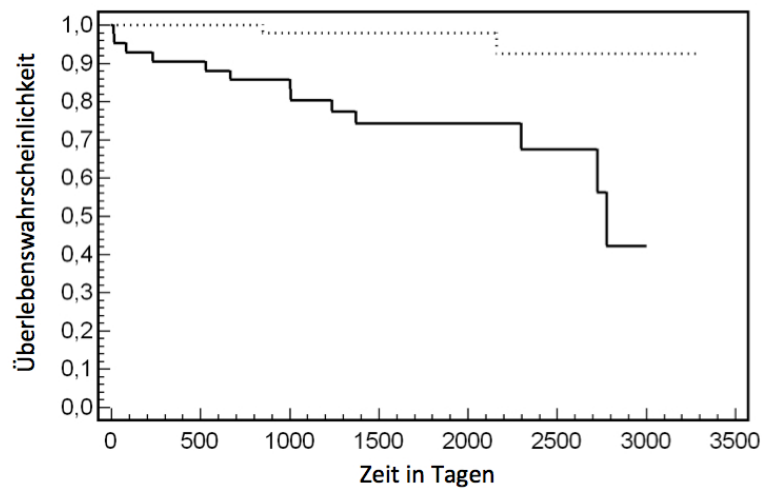


Abbildung 3.15: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse von 90 Patienten mit DCM, ohne VHF und mit einer Ejektionsfraktion größer 30%. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms

ICD steigt das Signifikanzniveau trotz sinkender Größe der Population (87 Patienten) auf einen p-Wert von 0,0178 (siehe Abbildung 3.18).

Aufgrund der in den Subgruppen deutlich reduzierten Größe des Patientenkollektives erfolgte eine multivariate COX-Regressionsanalyse nur für das Gesamt-Patientenkollektiv

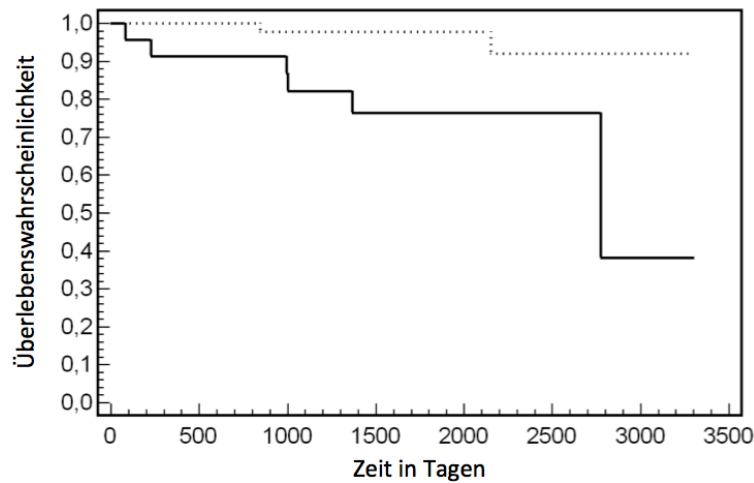


Abbildung 3.16: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse von 66 Patienten mit DCM, ohne VHF und mit einer Ejektionsfraktion $\geq 35\%$. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer DC $< 4,5$ ms

und das Patientenkollektiv nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern. In der Multivariaten Analyse aller Patienten konnten eine von der LV-Funktion und der SDNN unabhängige Aussagekraft für die untersuchten Patienten getroffen werden. Die relative Risikoreduktion liegt bei 0,495 bei einer DC $\geq 4,5$ ms mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,265 bis 0,924 für das gesamte Patientenkollektiv. Das Signifikanzniveau für diese Analyse lag bei 0,027. Für die Patienten ohne VHF liegt die relative Risikoreduktion bei 0,373 für Patienten mit einer DC $\geq 4,5$ ms mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,141 bis 0,983. Für diese Analyse lag das Signifikanzniveau bei 0,046.

3.3.2 Linksventrikuläre Pumpfunktion

Als Goldstandard hinsichtlich der Bewertung der Mortalität bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie gilt die linksventrikuläre Pumpfunktion. Auch in diesem Fall bediente man sich der Kategorisierung und unterschied die Patienten lediglich anhand ihrer Zuordnung in eine Hochrisikogruppe und einer Gruppe mit niedrigem Risiko anhand eines Cut-Off Wertes. Die beiden wesentlichen Cut-Off-Werte, die in den großen Aggregatstudien genutzt wurden, dienten auch für diese Analyse als Grundlage. Unterteilte man das gesamte Patientenkollektiv hinsichtlich einer linksventrikulären LV-Funktion von besser oder geringer als 30%, so war die Mortalität im Untersuchungszeitraum in

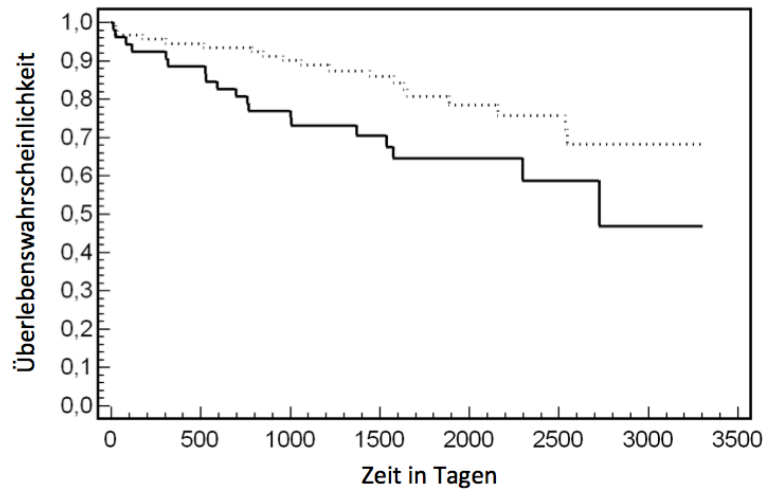


Abbildung 3.17: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse von 143 Patienten mit DCM und ohne Versorgung mit einem Implantierbarem Cardioverter Defibrillator. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer $DC \geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer $DC < 4,5$ ms

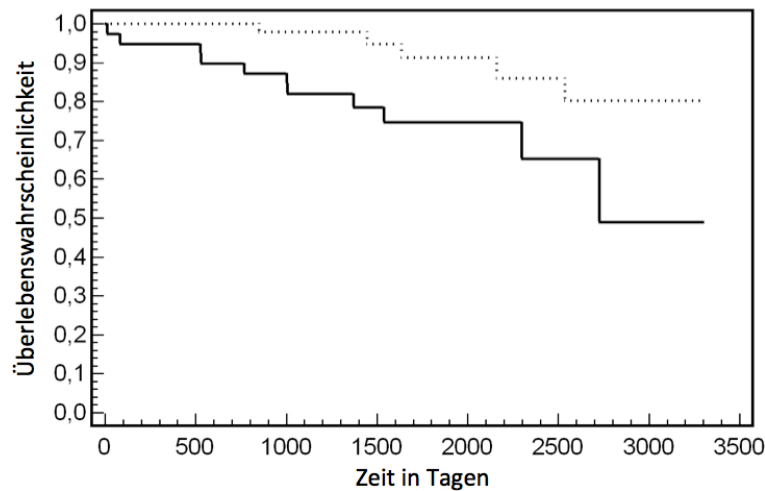


Abbildung 3.18: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse von 87 Patienten mit DCM, ohne Vorhofflimmern und ohne Versorgung mit einem Implantierbarem Cardioverter Defibrillator. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer $DC \geq 4,5$ ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer $DC < 4,5$ ms

der Gruppe mit einer LV-Funktion $< 30\%$ signifikant höher (siehe Abbildung 3.19). Der Log-rank-Test ergab für diese Analyse ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,0152.

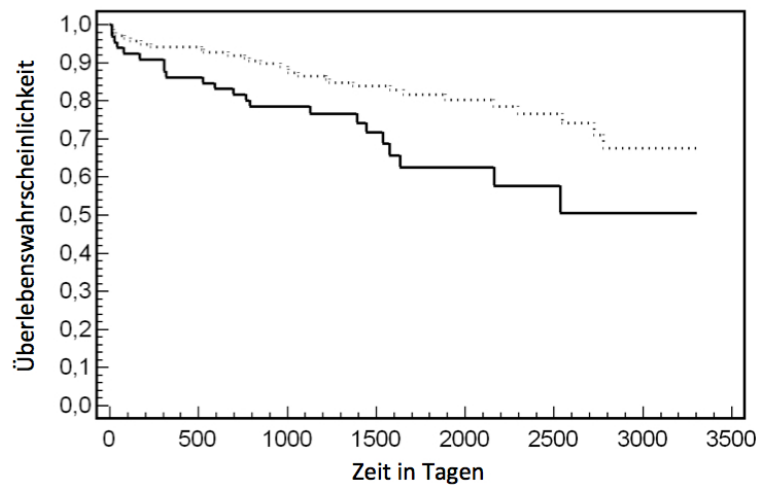


Abbildung 3.19: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse aller Patienten unterteilt nach einer LV-Funktion besser oder geringer als 30%. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit $LVEF \geq 30\%$; Volle Linie steht für Patienten mit einer $LVEF < 30\%$

Wählt man den Grenzwert bei einer LV-Funktion von 35%, so ergeben sich in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, wie Abbildung 3.20 zeigt, ebenfalls signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalität im Beobachtungszeitraum. Der Log-rank-Test ergibt für diese Analyse ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,0198.

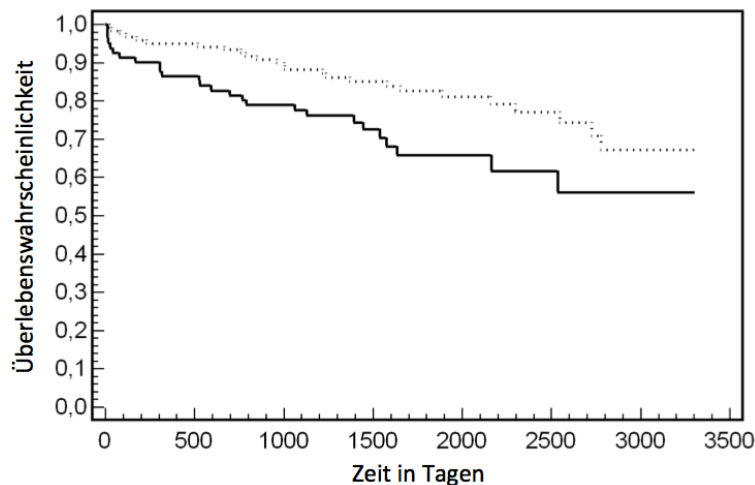


Abbildung 3.20: Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse aller Patienten unterteilt nach einer LV-Funktion besser oder geringer als 35%. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit $LVEF \geq 35\%$; Volle Linie steht für Patienten mit einer $LVEF < 35\%$

3.3.3 Klassische Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Parameter des Zeitbereiches

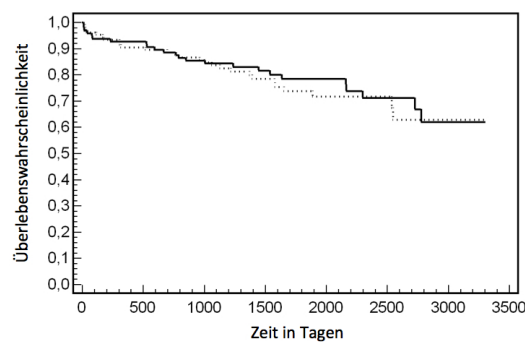
Aufgrund der zum Teil signifikanten Unterschiede der einzelnen Parameter des Zeitbereiches der Herzfrequenzvariabilität erfolgte auch die Kaplan-Meier-Analyse für die Parameter. Der meistverwendete Parameter der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, die Standardabweichung der Normalintervalle, erbrachte sowohl bei Betrachtung aller Patienten, wie auch bei Betrachtung der Patienten ohne Vorhofflimmern und bei der Betrachtung von Patienten mit erhaltener LV-Funktion keine signifikanten Unterschiede in der Kaplan-Meier-Analyse. Diese Aussage gilt sowohl bei der Betrachtung des in Vorpublikationen genutzten Grenzwertes von 100 ms [50] sowie bei der Teilung an alternativen Grenzwerten von 50 ms [50, 73] und 70 ms [73]. Auf eine Unterteilung in Quartilen wurde bei nicht signifikanten Werten verzichtet. Lediglich bei der Betrachtung von Patienten mit erhaltener LV-Funktion und ohne Vorhofflimmern liefert die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer SDNN über 100 ms ($p = 0,0301$). Hingegen ist nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern, bei den 66 Patienten mit einer LV-Funktion $\geq 35\%$, keine prognostische Aussage anhand der Standardabweichung der aufeinanderfolgenden Normalintervalle mehr möglich. Gleiches gilt auch für die Population nach Ausschluss der Patienten mit Zustand nach ICD/CRT-Implantation ex- und inklusive der Patienten mit Vorhofflimmern. Eine Übersicht über die Überlebensanalyse in verschiedenen Patientenkollektiven anhand verschiedener Cut-Off-Werte der SDNN liefert Tabelle 3.7, eine grafische Auswertung Abbildung 3.21 und Abbildung 3.22.

Die Mortalitätsanalyse anhand des Parameters rMSSD mit einem Cut-Off-Wert von 17,5 ms sowie für die Anzahl der Normalintervalle mit mehr als 50 ms Unterschied (NN50count) mit einem Cut-Off-Wert von 200 und 100 wie in Infarktkollektiven [73] und zum Teil an DCM-Kollektiven [31] erfolgte ebenfalls für das Gesamtkollektiv und für die jeweiligen Subgruppen. Eine Übersicht über die gänzlich nicht signifikanten Ergebnisse liefert Tabelle 3.8. Auf eine graphische Darstellung wurde aufgrund der fehlenden signifikanten Messwerte der Analysen verzichtet.

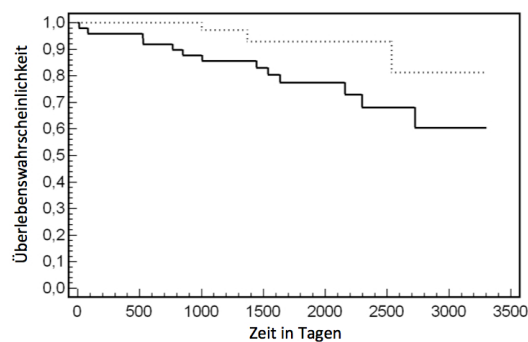
Die Analyse zeigt, dass trotz Ausschluss von Patienten mit einem Vorhofflimmern und nach Vorselektion der Patienten hinsichtlich der linksventrikulären Pumpfunktion keine signifikanten Aussagen zur Mortalität anhand der gewählten Zeitbereichsparameter getroffen werden können. Auffällig in der Analyse war die sehr ungleiche Verteilung auf

Patientengruppe + height		Cut-Off 100 ms	Cut-Off 70 ms	Cut-Off 50 ms
Gesamt	(n= 201)	$p = 0,692$	$p = 0,579$	$p = 0,729$
EF > 30%	(n= 130)	$p = 0,288$	$p = 0,155$	$p = 0,599$
EF > 35%	(n= 104)	$p = 0,847$	$p = 0,821$	$p = 0,260$
Kein VHF	(n= 139)	$p = 0,069$	$p = 0,803$	$p = 0,893$
EF > 30% kein VHF	(n= 90)	$p = 0,030$	$p = 0,138$	$p = 0,403$
EF > 35% kein VHF	(n= 66)	$p = 0,646$	$p = 0,551$	$p = 0,608$
Kein ICD	(n= 143)	$p = 0,757$	$p = 0,789$	$p = 0,765$
Kein ICD, kein VHF	(n= 66)	$p = 0,069$	$p = 0,803$	$p = 0,893$

Tabelle 3.7: P-Werte der Kaplan-Meier-Analyse der untersuchten Patientenkollektive mit verschiedenen Cut-Off-Werten für die Standardabweichung der Normalintervalle (SDNN).



a) Alle Patienten



b) Kein VHF

Abbildung 3.21: Kaplan-Meier-Analyse bei allen 201 Patienten und 139 Patienten ohne Vorhofflimmern, unterteilt nach einer SDNN von größer oder kleiner 100 ms. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer SDNN ≥ 100 ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer SDNN < 100 ms.

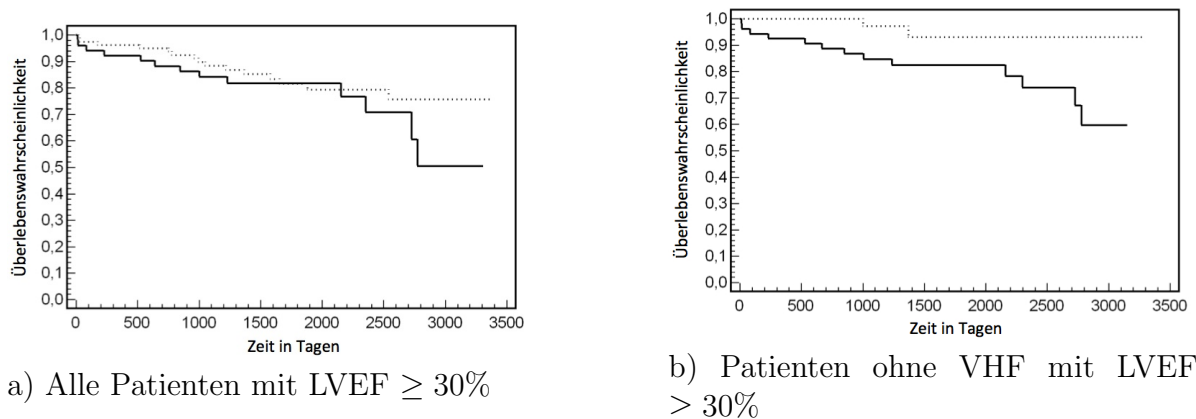
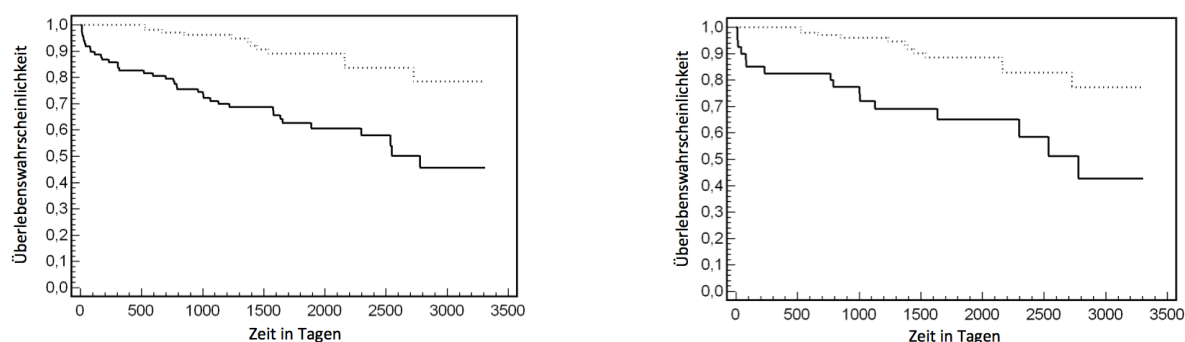


Abbildung 3.22: Kaplan-Meier-Analyse bei allen 137 Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$ und dem Anteil von 90 Patienten ohne Vorhofflimmern, unterteilt nach einer SDNN von größer oder kleiner 100 ms. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einer SDNN ≥ 100 ms; Volle Linie steht für Patienten mit einer SDNN < 100 ms.

Patientengruppe	rMSSD	cNN50	
		Cut-off 200	Cut-off 100
Gesamt	($n = 201$) $p = 0,444$	$p = 0,535$	$p = 0,501$
EF $> 30\%$	($n = 137$) $p = 0,629$	$p = 0,312$	$p = 0,356$
EF $> 35\%$	($n = 104$) $p = 0,166$	$p = 0,180$	$p = 0,260$
Kein VHF	($n = 139$) $p = 0,945$	$p = 0,442$	$p = 0,235$
EF $> 30\%$ kein VHF	($n = 90$) $p = 0,786$	$p = 0,360$	$p = 0,324$
EF $> 35\%$ kein VHF	($n = 66$) $p = 0,236$	$p = 0,275$	$p = 0,498$
Kein ICD	($n = 143$) $p = 0,737$	$p = 0,374$	$p = 0,335$
Kein ICD, kein VHF	($n = 66$) $p = 0,946$	$p = 0,442$	$p = 0,235$

Tabelle 3.8: p-Werte der Kaplan-Meier-Analyse der untersuchten Patientenkollektive für die rMSSD und mit verschiedenen Cut-Off Werten für die Anzahl der Intervalle mit über 50 ms Unterschied.



a) Alle Patienten

b) Kein VHF

Abbildung 3.23: Kaplan-Meier-Analyse bei allen Patienten, unterteilt nach einem Verhältnis von LF/HF von größer oder kleiner 0,95. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einem LF/HF-Verhältnis $\geq 0,95$; Volle Linie steht für ein LF/HF-Verhältnis $< 0,95$

beiden Seiten des Cut-Off-Wertes, sodass meist nur ein sehr kleiner Anteil der untersuchten Patienten Messwerte unterhalb des Cut-Off-Wertes aufwiesen, womit sich die statistische Beurteilbarkeit deutlich reduzierte.

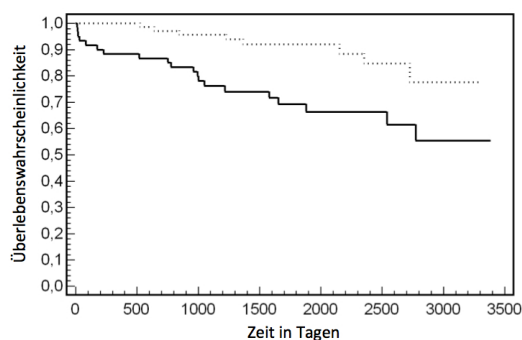
Parameter des Frequenzbereiches

Auch für die Analyse des Frequenzbereiches standen im wesentlichen Parameter zur Verfügung, die bisher nur in Infarktpopulationen untersucht wurden [17]. Für die Betrachtungen im Rahmen dieser Studie wurde wiederum der Parameter Verhältnis von LF-Bereich zu HF-Bereich einbezogen. Hierfür ergibt sich schon im Gesamtpatientenkollektiv ein hochsignifikant unterschiedliches Überleben zwischen den zwei Gruppen mit einem LF/HF-Verhältnis von größer und kleiner 0,95 (siehe Abbildung 3.23).

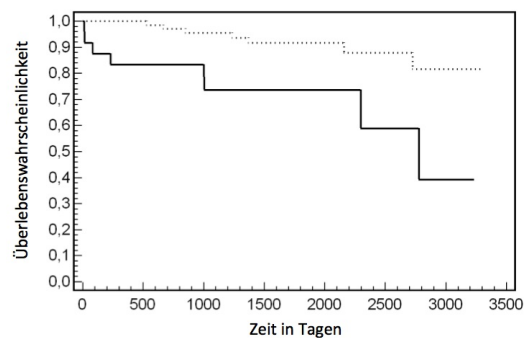
Auch nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern ergeben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den anhand des Grenzwertes dichotomisierten Gruppen, wie in Tabelle 3.9 und Abbildung 3.23 gezeigt. Diese lassen sich auch in den Patientengruppen mit einer nicht hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion also sowohl in der Gruppe mit einer LV-Funktion $\geq 30\%$ (siehe Abbildung 3.24) und der Gruppe mit einer LV-Funktion $\geq 35\%$ (siehe Abbildung 3.25) darstellen. Ebenfalls ergibt sich entsprechendes nach Ausschluss der Patienten, die mit einem ICD-Aggregat versorgt worden sind, sowohl vor und nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern (siehe Abbildung 3.26).

Patientengruppe	LF/HF
Gesamt	($n = 201$) $p < 0,001$
EF > 30%	($n = 137$) $p = 0,003$
EF > 35%	($n = 104$) $p = 0,166$
Kein VHF	($n = 139$) $p < 0,001$
EF > 30% kein VHF	($n = 90$) $p = 0,003$
EF > 35% kein VHF	($n = 66$) $p = 0,005$
Kein ICD	($n = 143$) $p < 0,001$
Kein ICD, kein VHF	($n = 66$) $p = 0,010$

Tabelle 3.9: p-Werte der Kaplan-Meier-Analyse der untersuchten Patientenkollktive für den Parameter LF/HF der Frequenzanalyse.

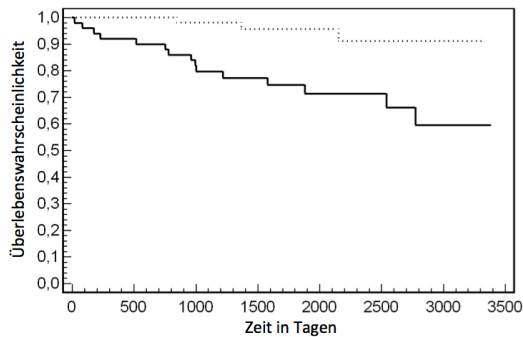


a) Alle Patienten

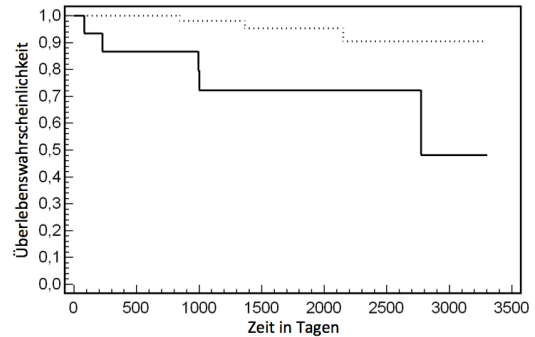


b) Kein VHF

Abbildung 3.24: Kaplan-Meier-Analyse bei allen 137 Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$ und dem Anteil von 90 Patienten ohne Vorhofflimmern, unterteilt nach einem LF/HF-Verhältnis von größer oder kleiner 0,95. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einem LF/HF-Verhältnis $\geq 0,95$; Volle Linie steht für ein LF/HF-Verhältnis $< 0,95$

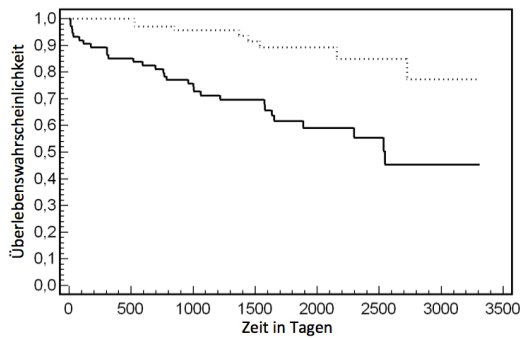


a) Alle Patienten

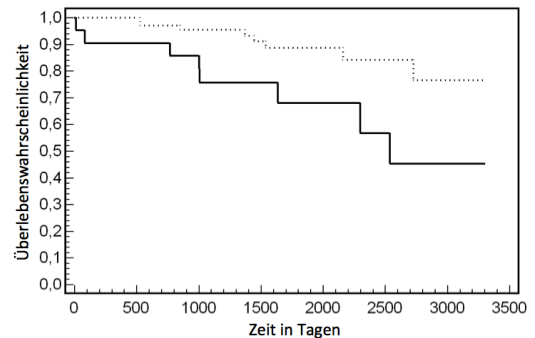


b) Kein VHF

Abbildung 3.25: Kaplan-Meier-Analyse bei allen 137 Patienten mit einer LVEF $\geq 35\%$ und dem Anteil von 90 Patienten ohne Vorhofflimmern, unterteilt nach einem LF/HF-Verhältnis von größer oder kleiner 0,95. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einem LF/HF-Verhältnis $\geq 0,95$; Volle Linie steht für ein LF/HF-Verhältnis $< 0,95$



a) Alle Patienten



b) Kein VHF

Abbildung 3.26: Kaplan-Meier-Analyse Patienten ohne ICD, unterteilt nach einem LF/HF-Verhältnis von größer oder kleiner 0,95. Gestrichelte Linie steht für Patienten mit einem LF/HF-Verhältnis $\geq 0,95$; Volle Linie steht für ein LF/HF-Verhältnis $< 0,95$

4 Diskussion

4.1 Wesentliche Ergebnisse und Vergleiche zu vorausgegangenen Studien

4.1.1 Dezelerationskapazität

Die Dezelerationskapazität kann unter Anbetracht der vorliegenden Studie zur Abschätzung der Prognose bei Patienten mit nicht ischämischer dilatativer Kardiomyopathie verwendet werden. Somit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass dieser Parameter nicht nur bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie nach Myokardinfarkt [13] als prognostischer Indikator verwendet werden kann. Dies war in der multivariaten Analyse unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion und von der SDNN als klassischem Parameter der Herzfrequenzvariabilität. Eine Festlegung von einer Gruppe mit einem intermediären Risiko ($2,5 \text{ ms} \leq \text{DC} < 4,5 \text{ ms}$) sowie einer Hochrisikogruppe ($\text{DC} < 2,5 \text{ ms}$) und einer Gruppe mit niedrigem Risiko ($\text{DC} \geq 4,5 \text{ ms}$) anhand der Grenzwerte der DC, wie in der von Bauer et al. publizierter Studie [13], war aufgrund der deutlich kleineren untersuchten Kohorte nicht möglich. Für diese Studie musste sich auf die Trennung der Gruppe mit einem insgesamt niedrigen Risiko ($\text{DC} \geq 4,5 \text{ ms}$) von der Gruppe mit höherem Risiko ($\text{DC} < 4,5 \text{ ms}$) beschränkt werden.

Auch besteht ein deutlicher Unterschied bezüglich der Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive. So wurden in dieser Studie insbesondere 77 Patienten eingeschlossen, bei denen sich im LZ-EKG ein Vorhofflimmern zeigte, wohlwissend, dass die Dezelerationskapazität für den Anteil dieser Patienten nicht schlüssig bestimmbar ist. In der Subgruppenanalyse der Patienten ohne Vorhofflimmern im LZ-EKG erreichten die Ergebnisse, wie erwartet, trotz der deutlich kleineren Population, ein höheres Signifikanzniveau. Ein Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern von vornherein sollte aufgrund der Allgemeingültigkeit der Studie und der Verwendung von Parametern, die auch im Vorhofflimmern bestimmt werden können, nicht erfolgen. Es ist insbesondere von Interesse bei der Risikoabschätzung von Patienten mit einer DCM die Patienten mit

einem Vorhofflimmern einzuschließen, da beide Erkrankungen häufig koinzident auftreten bzw. einander bedingen können [64, 65, 53]. Nichts desto trotz ist die Bestimmung der Dezelerationskapazität im EKG bei bestehendem Vorhofflimmern nicht sinnvoll und es sollte darauf verzichtet werden, da die diagnostische Aussage von fragwürdigem Wert ist. Vielmehr konnte hier belegt werden, dass der Parameter robust genug ist, um trotz Schwächung unter Einbezug der Patienten mit VHF signifikante Werte zu erzielen. Es bleibt abzuwarten, ob in Studien an größeren Patientenkollektiven nach Ausschluss von Patienten mit Vorhofflimmern die diagnostische Aussage noch verbessert werden kann. Ebenfalls beachtenswert ist, dass in der vorliegenden Studie bereits 75 Patienten mit einem ICD oder biventrikulärem ICD-Aggregat ausgerüstet waren. Die Mortalität aufgrund von Rhythmusereignissen und die Inzidenz des plötzlichen Herztodes ist bei diesem Anteil der Patientenkohorte therapiebedingt deutlich gesenkt. In der von Bauer et al. 2006 [13] veröffentlichten Studie war noch kein Patient mit einem ICD-Aggregat versorgt worden. In der Subgruppenanalyse der 126 Patienten, die nicht mit einem ICD-System versorgt worden sind, ergeben sich jedoch ebenfalls signifikante Ergebnisse. Diese sind konsistent mit der bestehenden Datenlage unter Betrachtung von Patienten mit überlebtem Myokardinfarkt. Allerdings muss unterstellt werden, dass die Ergebnisse der Studie sowohl durch Einschluss als auch durch Ausschluss der ICD-Patienten geschwächt werden. Es darf unterstellt werden, dass auch in dem untersuchten Zeitraum die Hochrisikopatienten mit einem ICD versorgt wurden [33]. So ist davon auszugehen, dass die Mortalität der kritischsten Patienten aufgrund einer bereits erfolgten ICD-Implantation gesenkt werden konnte. Nach Ausschluss dieser Patienten muss angenommen werden, dass die Patienten mit dem höchsten Risiko für einen plötzlichen Herztod (also dem wesentlichen Endpunkt der Studie) ausgeschlossen wurden.

Im Zeitalter der modernen Aggregatetherapie ist die Identifikation von Subgruppen von besonderem Interesse, welche eine erhöhte Mortalität aufweisen, aber die die geltenden Einschlusskriterien für die Aggregatetherapie nicht erfüllen. Die wichtigste Studie für Patienten mit einer nicht ischämischen dilatativen Kardiomyopathie in diesem Rahmen ist die SCD-HeFT-Studie [12]. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Patienten, die nach den Kriterien der SCD-HeFT-Studie keinen ICD erhalten hätten, eine signifikant erhöhte Mortalität aufwiesen, sofern die Dezelerationskapazität unter 4,5 ms lag. Bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie gilt der Grenzwert der MADIT II Studie [47] mit einer LV-Funktion von 30%. Auch für das Patientenkollektiv mit einer LV-Funktion, die besser als 30% war, konnte in dieser Studie eine signifikant erhöhte

Mortalität nachgewiesen werden, sofern die Dezelerationskapazität unterhalb des Wertes von 4,5 ms lag. Dies wiederum mit zunehmender Signifikanz nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse waren ebenfalls konsistent mit den von Bauer et al. gezeigten Ergebnissen bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt [13]. Somit können sämtliche Ergebnisse, die von Bauer et al. [13] an Myokardinfarktpatienten erhoben wurden erstmals auch in einer Gruppe mit nicht ischämischer dilatativer Kardiomyopathie verifiziert werden. Es ist hierbei offensichtlich, dass die Wertigkeit der Studie anders einzuschätzen ist, da es sich hierbei um eine retrospektive Analyse an einem deutlich kleineren, inhomogenen Patientenkollektiv handelt. Unter dieser Einschränkung stimmen die erhobenen Werte jedoch sehr optimistisch hinsichtlich der diagnostischen Aussagefähigkeit in verschiedenen Patientenkollektiven. Dies insbesondere auch unter Betracht der Ergebnisse für die Berechnung der klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität, die sämtlich sehr ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur bestehenden Datenlage liefern.

4.1.2 Klassische Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Aufgrund der validen prognostischen Aussagen, die unter Verwendung der klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit überlebtem akuten Myokardinfarkt erhoben werden konnten [40, 17, 16, 32, 73], sollte die klinische Wertigkeit der Parameter auch im Patientenkollektiv mit einer nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathie geprüft werden. Zahlreiche Einzelparameter konnten in verschiedenen Studien eine prognostische Bedeutung bei Infarktpatienten nachweisen. In einer weiteren großen Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Unterscheidung in ischämische und nicht-ischämische Genese zeigte sich eine Überlegenheit der SDNN hinsichtlich der Voraussage von durch Herzinsuffizienz bedingten Todesfällen gegenüber anderen nichtinvasiv bestimmten Parametern [50]. Allerdings war auch in dieser Studie der Anteil an Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie mit 76% hoch. Somit standen als Referenz für die Evaluation der klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität auch in diesem Fall nur Werte zur Verfügung, die in Infarkt-Gruppen gewonnen wurden. Die strukturierte Verifizierung in Patientenkohorten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie war bislang noch nicht erfolgt.

Die klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität lieferten bislang widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Bedeutsamkeit bei Patienten mit einer nicht

ischämischen dilatativen Kardiomyopathie in den zurückliegenden Studien. Während die Ergebnisse von Grimm [34], Silverman [63] und Turitto [69] keine prognostische Wertigkeit dieser Parameter nachweisen konnten, war in einer Studie von Mancini et al. [45] eine Veränderung des signalgemittelten EKG mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet. Eine weitere Studie von Fauchier aus dem Jahre 1999 konnte in einem Patientenkollektiv mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie ein verlängertes arrhythmiefreies Überleben von Patienten mit einer SDNN von mehr als 100 ms im Vergleich zu Patienten mit einer SDNN unter 100 ms zeigen [31]. In dieser Studie erfolgte auch erstmals eine systematische Untersuchung eines Großteils der zeit- und frequenzabhängigen Parameter der Herzfrequenzvariabilität an einem Kollektiv mit nicht ischämischer Kardiomyopathie. Lediglich die SDNN und die "Total Power" der Spektralanalyse lieferte signifikante Ergebnisse. Daraufhin wurde bei der Publikation die SDNN, aufgrund der deutlich einfacheren Berechnung favorisiert. Dies insbesondere auch unter dem Aspekt, dass durch die Spektralanalyse keine zusätzlichen Informationen generiert werden konnten und prinzipiell SDNN und "total power" eine ähnliche globale Aussage treffen lassen. Hierbei war in einer multivariaten Analyse die diagnostische Aussagefähigkeit der SDNN stärker als die der Spektralanalyse. In den zitierten Vorstudien erfolgte keine systematische Untersuchung aller verfügbaren Parameter der Herzfrequenzvariabilität, vielmehr wurde in den meisten Fällen [34] der klassische Wert der SDNN zur globalen Abschätzung einer veränderten Herzfrequenzvariabilität verwendet. Die Verwendung dieses Parameters liegt nahe, denn sofern eine ausreichende Aufzeichnungszeit gewährleistet ist, werden sämtliche Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz durch die SDNN abgebildet, [3]

Wichtig für die Bewertung der vorliegenden Studien ist das Wissen, dass sämtliche Parameter der Herzfrequenzvariabilität einer deutlichen Veränderung nach erfolgreicher Reperfusion unterliegen [19, 51]. Die Dynamik der ischämischen Kardiomyopathie kann für die nicht-ischämische Verlaufsform nicht postuliert werden. Vielmehr ist über eine Dynamik der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit nicht-ischämischen Kardiomyopathien wenig bekannt. Die verwendeten Grenzwerte stammten also aus einem Patientenkollektiv welches innerhalb der folgenden Tage eine deutliche Veränderung der Herzfrequenzvariabilität erlebte und ihre Betrachtung muss in diesem Kontext erfolgen. Hierbei darf auch nicht unterschätzt werden, dass für Medikamente ein Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität beschrieben wurde [22]. Während also der Steady-State bei Infarktpatienten an einem Tag X nach Reperfusion erreicht ist, kann man bei Patienten mit einer nicht ischämischen DCM vermutlich erst nach einem Tag X der Etablierung einer

modernen Herzinsuffizienztherapie von einem Steady-State der Herzfrequenzvariabilität sprechen. Das Ausmass des Einflusses der Herzinsuffizienzmedikation auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität ist ebenfalls noch nicht systematisch untersucht worden.

In der vorliegenden Studie konnten verschiedene Parameter der Herzfrequenzvariabilität eine prognostische Wertigkeit bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie demonstrieren. Es wurden hierbei verschiedene Grenzwerte aus wie oben beschriebenen Infarktkollektiven berücksichtigt. Auf eine erneute ROC-Analyse wurde aufgrund der bestehenden etablierten Grenzwerte bewusst verzichtet, da lediglich das Ausmass der Einschränkung der HRV durch die Grenzwerte wiedergegeben wird und dies für die durchgeführten Analysen schlüssig war. Insbesondere bei Beurteilung der klassischen Parameter der HRV fiel eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Aussagefähigkeit nach Ausschluss der Patienten mit Vorhofflimmern auf, auch wenn in zurückliegenden Studien Veränderungen der HRV auch bei Patienten mit Vorhofflimmern gezeigt werden konnten [14].

In der Kaplan-Meier-Analyse der klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität konnte, wie in zahlreichen zuvor publizierten Studien [40, 17, 73, 45, 31], wiederum lediglich für den sehr globalen Parameter SDNN und nur in einem Subkollektiv ein Überlebensvorteil bestimmt werden. Wohingegen die weiteren Parameter des Zeitbereiches keine Unterscheidung in Gruppen hohen und niedrigen Risikos ermöglichten. Einzig die Analyse der Frequenzbereiche in Form des LF/HF-Verhältnisses erbrachte für alle untersuchten Gruppen hochsignifikante Ergebnisse. Dies ist konsistent mit den Vorergebnissen aus den zitierten Studie. Allerdings war in dieser Analyse eine von der Gruppengröße sehr ungleiche Teilung der Patientenkollektive evident. Auch in diesem Falle muss also eine Eignung der bestehenden Grenzwerte für Patienten mit einer DCM in Frage gestellt werden. Die Validierung der klassischen Parameter war jedoch nicht das vordringliche Ziel dieser Studie, sodass auf eine eingehende Grenzwertanalyse verzichtet werden musste.

4.2 Kritik an der Methode

In dieser retrospektiven Studie wurde ein heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedenen Begleiterkrankungen und einem unterschiedlichen medizinischen Versorgungsstand hinsichtlich indirekt bestimmter Parameter zur Evaluation der Herzfrequenzvariabilität untersucht. In die Mortalitätsanalyse wurden weder diese Vorbedingungen noch eine Un-

terscheidung der Todesursachen einbezogen. Ebenso erfolgte keine Unterscheidung der Patienten hinsichtlich der Erkrankungsdauer oder der klinischen Symptomatik und es wurden auch Patienten eingeschlossen, die bereits mit Aggregaten versorgt wurden, welche nachweislich die klinische Prognose verbessern. Zwar konnte insbesondere in der Subgruppenanalyse der Patienten ohne Aggregatetherapie die klinische Aussage bestätigt werden, jedoch ist das Patientenkollektiv durch die Subgruppenanalyse deutlich verkleinert, was auch die Analyse schwächt. Zusätzlich erfolgte erst ein nachträglicher Ausschluss der Patienten mit einem Vorhofflimmern im LZ-EKG. Hierdurch kam es zu einer Durchmischung der Patientenkollektive und verschiedene Parameter wurden an unterschiedlichen Gruppen evaluiert. Generell konnten alle Parameter auch in den einzelnen Subgruppenanalysen den Gesamtwerten entsprechende Ergebnisse liefern, doch war die Vergleichbarkeit der Einzelergebnisse nur begrenzt möglich. Durch diese Gesichtspunkte wird die Aussagekraft der Studie insgesamt geschmälert.

4.3 Ausblick

Neue und etablierte Parameter der Herzfrequenzvariabilität können die Risikostratifizierung bezüglich Mortalität bei Patienten mit einer nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathie verbessern. Sie liefern über die linksventrikuläre Pumpfunktion hinausgehende Informationen und können somit zur Verbesserung der Versorgung gefährdeter Patienten beitragen. Dies hat für die zukünftige Verwendung dieser Parameter wesentliche Bedeutung. Zum einen sind Algorithmen zur Evaluation der Herzfrequenzvariabilität in modernen Aggregaten integriert worden und sollen so eine frühzeitige Auskunft über einen sich ggf. verschlechternden klinischen Zustand des Patienten geben. Dies gewinnt insbesondere unter Anbetracht der sich verbreitenden telemedizinischen Anwendungen eine zunehmende Bedeutung. Hierfür ist allerdings noch eine Erhöhung der klinischen Akzeptanz und Expertise im Hinblick auf diese Parameter erforderlich. Mit der vorliegenden, jedoch auch folgenden Studien kann zunehmende evidenzbasierte Akzeptanz geschaffen werden. Zusätzlich ist eine weitere Betrachtung verschiedener Einflüsse auf die Herzfrequenzvariabilität von Nöten. Die Einflüsse verschiedener körpereigener Kompensationsmechanismen beispielsweise bei zunehmender Volumenbelastung des Kreislaufs und auch die Effekte medikamentöser Umstellungen werden durch die weitere Verbreitung aufgedeckt werden können. Ebenso sind Studien notwendig, die die prognostische Wertigkeit der Herzfrequenzvariabilität im Hinblick auf den Erfolg der Aggregatetherapie

pie verdeutlichen. Möglicherweise ist dann ein noch gezielterer Einsatz dieser wertvollen aber auch teuren und mit Komplikationen einhergehenden Therapien möglich. Denkbar wäre nach zielgerichteter Untersuchung sogar eine Verbesserung der Differentialtherapie. Könnte man Anhand der Bestimmung der HRV zwischen einer Gefahr des plötzlichen arrhythmogenen Herztodes und einer Progredienz der Herzinsuffizienz unterscheiden, wäre beispielsweise eine Unterscheidung von Patienten, die von einer biventrikulärer Stimulation aber nicht von einem ICD-Aggregat profitieren präoperativ möglich.

5 Zusammenfassung

Patienten mit nicht-ischämischer Dilatativer Kardiomyopathie haben abhängig vom Einschränkungsgang der linksventrikulären Pumpfunktion eine deutlich erhöhte Mortalität und Morbidität im Vergleich zum Gesamtpatientengut. Die Abschätzung der klinischen Prognose dieser Patienten ist insbesondere unter Anbetracht der vielfältigen Therapiemöglichkeiten im Sinne einer medikamentösen aber auch einer aggregategestützten Herzinsuffizienztherapie von herausragender Bedeutung.

In Patientenkollektiven mit ischämisch bedingter Herzschwäche konnten große Studien den klinischen Nutzen der klassischen, aber auch schon der neuen Parameter der Herzfrequenzvariabilität belegen. Auch für Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie gelang dies bereits für einzelne Parameter. Größere Studien zur zusammenhängenden Untersuchung der klassischen und auch innovativen Herzfrequenzvariabilitätsmarker fehlten bislang.

In dieser wurde die prognostische Wertigkeit hinsichtlich Mortalität bei verschiedenen klassischen und innovativen Markern der Herzfrequenzvariabilität in Gegenüberstellung und in Abhängigkeit von der echokardiographisch oder invasiv gemessenen linksventrikulären Pumpfunktion bestimmt. Die Untersuchung erfolgte anhand von Langzeit-EKGs und klinischer Daten von 201 anonymisierten Patienten, die in den Jahren 2000 bis 2006 mit der klinischen Diagnose Dilatative Kardiomyopathie in der Universitätsklinik für Kardiologie in Lübeck behandelt wurden. Bei allen eingeschlossenen Patienten war zuvor ein invasiver Ausschluss einer ischämischen Ursache der Herzerkrankung erfolgt.

Bereits im unselektionierten Gesamtpatientenkollektiv konnte insbesondere der innovative Marker der Dezelerationskapazität in der Kaplan-Meier-Analyse eine Übersterblichkeit in der Gruppe mit einer DC $< 4,5$ belegen. Dies konnte für einige klassische Parameter der Herzfrequenzvariabilität in Form des LF/HF-Verhältnisses und des prozentualen Anteils an Normal-zu-Normal-Intervallen mit mehr als 50 ms Abweichung ebenfalls ausgesagt werden. Die klinische Aussagekraft stieg noch, nachdem Patienten mit einem Vorhofflimmern im vorliegenden Langzeit-EKG aufgrund verminderter Zugänglichkeit für die Herzfrequenzvariabilitätsmessung ausgeschlossen wurden. Ebenso konnten die kli-

nischen Aussagen auch in der Subgruppe mit einer LV-Funktion $\geq 30\%$ mit und ohne Vorhofflimmern und in der Subgruppe mit einer LV-Funktion $\geq 35\%$ ohne Vorhofflimmern bestätigt werden.

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität kann einen fundierten Beitrag zur Abschätzung der Gesamtmortalität bei Patienten mit nicht-ischämischer Dilatativer Kardiomyopathie liefern. Insbesondere der innovative Parameter Dezelerationskapazität liefert hierbei solide Aussagen, die sich auch in einer multivariaten Analyse als unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion bestätigen lassen. Somit sollten Parameter der Herzfrequenzvariabilität Eingang in den diagnostischen Ablauf bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie finden. Sie können die Abschätzung der Mortalität verbessern und machen somit eine bessere Identifizierung von Hochrisikopatienten mit dringlichem Therapiebedarf möglich. Zur weiteren Untermauerung der Aussagen dieser Studie ist eine prospektive Studie mit einer größeren Grundpopulation notwendig. Diese sollte nicht nur auf Mortalität, sondern auch auf Hospitalisierungsereignisse und auf eine Unterteilung zwischen arrhythmogenem und anderen kardialen und nicht kardialen Todesursachen ausgelegt sein.

Literaturverzeichnis

- [1] *ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. J Am Coll Cardiol, 16(7):1505–1528, Dec 1990.
- [2] *ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories. American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization*. J Am Coll Cardiol, 18(5):1149–1182, Nov 1991.
- [3] *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Circulation, 93(5):1043–1065, Mar 1996.
- [4] *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group*. N Engl J Med, 336(8):525–33, Feb 1997.
- [5] *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*. Lancet, 353(9146):9–13, Jan 1999.
- [6] *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 353(9169):2001–7, Jun 1999.
- [7] *Diagnostic heart catheterization*. Clin Res Cardiol, 97(8):475–512, Aug 2008.
- [8] *Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)*. Eur Heart J, 30(5):576–583, Mar 2009.
- [9] AKSELROD, S, D GORDON, F A UBEL, D C SHANNON, A C BERGER R J COHEN: *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. Science, 213(4504):220–2, Jul 1981.
- [10] ANDERSSON, B, K CAIDAH F WAAGSTEIN: *Idiopathic dilated cardiomyopathy among Swedish patients with congestive heart failure*. Eur Heart J, 16(1):53–60, Jan

- 1995.
- [11] BÄNSCH, DIETMAR, MATTHIAS ANTZ, SIGRID BOCZOR, MARIUS VOLKMER, JÜRGEN TEBBENJOHANNIS, KARLHEINZ SEIDL, MICHAEL BLOCK, FRANK GIETZEN, JÜRGEN BERGER KARL HEINZ KUCK: *Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT)*. *Circulation*, 105(12):1453–8, Mar 2002.
 - [12] BARDY, GUST H, KERRY L LEE, DANIEL B MARK, JEANNE E POOLE, DOUGLAS L PACKER, ROBIN BOINEAU, MICHAEL DOMANSKI, CHARLES TROUTMAN, JILL ANDERSON, GEORGE JOHNSON, STEVEN E MCNULTY, NANCY CLAPP-CHANNING, LINDA D DAVIDSON-RAY, ELIZABETH S FRAULO, DANIEL P FISHBEIN, RICHARD M LUCERI, JOHN H IP SUDDEN CARDIAC DEATH IN HEART FAILURE TRIAL (SCD-HEFT) INVESTIGATORS: *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. *N Engl J Med*, 352(3):225–37, Jan 2005.
 - [13] BAUER, AXEL, JAN W KANTELHARDT, PETRA BARTHEL, RAPHAEL SCHNEIDER, TIMO MÄKIKALLIO, KURT ULM, KATERINA HNATKOVA, ALBERT SCHÖMIG, HEIKKI HUIKURI, ARMIN BUNDE, MAREK MALIK GEORG SCHMIDT: *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. *Lancet*, 367(9523):1674–81, May 2006.
 - [14] BERG, M P VAN DEN, J HAAKSMA, J BROUWER, R G TIELEMAN, G MULDER H J CRIJNS: *Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone*. *Circulation*, 96(4):1209–16, Aug 1997.
 - [15] BERGER, R D, J P SAUL R J COHEN: *Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response*. *Am J Physiol*, 256(1 Pt 2):H142–52, Jan 1989.
 - [16] BIGGER, JR, J T, J L FLEISS, L M ROLNITZKY R C STEINMAN: *Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 21(3):729–36, Mar 1993.
 - [17] BIGGER, JR, J T, J L FLEISS, R C STEINMAN, L M ROLNITZKY, R E KLEIGER J N ROTTMAN: *Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction*. *Circulation*, 85(1):164–71, Jan 1992.
 - [18] BLACKLEDGE, H M, J TOMLINSON I B SQUIRE: *Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001*. *Heart*, 89(6):615–20, Jun 2003.

- [19] BONNEMEIER, H, F HARTMANN, U K WIEGAND, C IRMER, T KURZ, R TÖLG, H A KATUS G RICHARDT: *Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty*. Am J Cardiol, 85(7):815–20, Apr 2000.
- [20] BORGGREFE, M, X CHEN, A MARTINEZ-RUBIO, G HINDRICKS, W HAVERKAMP, M BLOCK G BREITHARDT: *The role of implantable cardioverter defibrillators in dilated cardiomyopathy*. Am Heart J, 127(4 Pt 2):1145–50, Apr 1994.
- [21] BORLEFFS, C JAN WILLEM, JOHANNES B VAN REES, GUIDO H VAN WELSENES, ENNO T VAN DER VELDE, LIESELOT VAN ERVEN, JEROEN J BAX MARTIN J SCHALIJ: *Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients*. J Am Coll Cardiol, 55(9):879–85, Mar 2010.
- [22] BULLINGA, JOHN R, RAMI ALHARETHI, MARK S SCHRAM, MICHAEL R BRISTOW EDWARD M GILBERT: *Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic CARVEDILOL therapy in heart failure*. J Card Fail, 11(9):693–9, Dec 2005.
- [23] CHEITLIN, M. D., J. S. ALPERT, W. F. ARMSTRONG, G. P. AURIGEMMA, G. A. BELLER, F. Z. BIERMAN, T. W. DAVIDSON, J. L. DAVIS, P. S. DOUGLAS L. D. GILLAM: *ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography*. Circulation, 95(6):1686–1744, Mar 1997.
- [24] COHN, J N, G TOGNONI VALSARTAN HEART FAILURE TRIAL INVESTIGATORS: *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med, 345(23):1667–75, Dec 2001.
- [25] CONNOLLY, STUART J, A JOHN CAMM, JONATHAN L HALPERIN, CAMPBELL JOYNER, MARCO ALINGS, JOHN AMERENA, DAN ATAR, ÁLVARO AVEZUM, PER BLOMSTRÖM, MARTIN BORGGREFE, ANDRZEJ BUDAJ, SHIH-ANN CHEN, CHI KEONG CHING, PATRICK COMMERFORD, ANTONIO DANS, JEAN-MARC DAVY, ETIENNE DELACRÉTAZ, GIUSEPPE DI PASQUALE, RAFAEL DIAZ, PAUL DORIAN, GREG FLAKER, SERGEY GOLITSYN, ANTONIO GONZALEZ-HERMOSILLO, CHRISTOPHER B GRANGER, HEIN HEIDBÜCHEL, JOSEF KAUTZNER, JUNE SOO KIM, FERNANDO LANAS, BASIL S LEWIS, JOSE L MERINO, CARLOS MORILLO, JAN MURIN, CALAMBUR NARASIMHAN, ERNESTO PAOLASSO, ALEXANDER

- PARKHOMENKO, NICHOLAS S PETERS, KUI-HIAN SIM, MARTIN K STILES, SUPACHAI TANOMSUP, LAURI TOIVONEN, JÁNOS TOMCSÁNYI, CHRISTIAN TORP-PEDERSEN, HUNG-FAT TSE, PANOS VARDAS, DRAGOS VINEREANU, DENIS XAVIER, JUN ZHU, JUN-REN ZHU, LYDIE BARET-CORMEL, ESTELLE WEINLING, CHRISTOPH STAIGER, SALIM YUSUF, SUSAN CHROLAVICIUS, RIZWAN AFZAL, STEFAN H HOHNLOSER PALLAS INVESTIGATORS: *Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation*. N Engl J Med, 365(24):2268–76, Dec 2011.
- [26] CORR PB, YAMADA KA, WITKOWSKI FX: *Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis*. Fozzart HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, 1986.
- [27] DAUBERT, JAMES P, WOJCIECH ZAREBA, DAVID S CANNOM, SCOTT MCNITT, SPENCER Z ROSETO, PAUL WANG, CLAUDIO SCHUGER, JONATHAN S STEINBERG, STEVEN L HIGGINS, DAVID J WILBER, HELMUT KLEIN, MARK L ANDREWS, W JACKSON HALL, ARTHUR J MOSS MADIT II INVESTIGATORS: *Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact*. J Am Coll Cardiol, 51(14):1357–65, Apr 2008.
- [28] ECHT, D S, P R LIEBSON, L B MITCHELL, R W PETERS, D OBIAS-MANNO, A H BARKER, D ARENSBERG, A BAKER, L FRIEDMAN H L GREENE: *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*. N Engl J Med, 324(12):781–8, Mar 1991.
- [29] ELLIOTT, PERRY, BERT ANDERSSON, ELOISA ARBUSTINI, ZOFIA BILINSKA, FRANCO CECCHI, PHILIPPE CHARRON, OLIVIER DUBOURG, UWE KÜHL, BERNHARD MAISCH, WILLIAM J MCKENNA, LORENZO MONSERRAT, SABINE PANKUWELT, CLAUDIO RAPEZZI, PETAR SEFEROVIC, LUIGI TAVAZZI ANDRE KEREN: *Classification of the cardiomyopathies*. Kardiol Pol, 66(5):533–40, discussion 541–2, May 2008.
- [30] EWING, D J, C N MARTYN, R J YOUNG B F CLARKE: *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*. Diabetes Care, 8(5):491–8, 1985.
- [31] FAUCHIER, L, D BABUTY, P COSNAY J P FAUCHIER: *Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 33(5):1203–7, Apr 1999.
- [32] FEI, L, X COPIE, M MALIK A J CAMM: *Short- and long-term assessment of*

- heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 77(9):681–4, Apr 1996.
- [33] GRIMM, W, J HOFFMANN, V MENZ, K LUCK B MAISCH: *Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia.* J Am Coll Cardiol, 32(3):739–45, Sep 1998.
- [34] GRIMM, WOLFRAM, MICHAEL CHRIST, JENNIFER BACH, HANS-HELGE MÜLLER BERNHARD MAISCH: *Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study.* Circulation, 108(23):2883–91, Dec 2003.
- [35] HIRSCH, J A B BISHOP: *Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate.* Am J Physiol, 241(4):H620–9, Oct 1981.
- [36] HON, E H S T LEE: *Electronic Evaluation Of The Fetal Heart Rate. VIII. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations.* Am J Obstet Gynecol, 87:814–26, Nov 1963.
- [37] HUIKURI, H V, T H MÄKIKALLIO, C K PENG, A L GOLDBERGER, U HINTZE M MØLLER: *Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction.* Circulation, 101(1):47–53, 2000.
- [38] J. WYNNE, E. BRAUNWALD: *Harrisons Innere Medizin*, II. M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz, 17, 2009.
- [39] KANTELHARDT, JAN W, AXEL BAUER, AICKO Y SCHUMANN, PETRA BARTHEL, RAPHAEL SCHNEIDER, MAREK MALIK GEORG SCHMIDT: *Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk.* Chaos, 17(1):015112, Mar 2007.
- [40] KLEIGER, R E, J P MILLER, J T BIGGER, JR A J MOSS: *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 59(4):256–62, Feb 1987.
- [41] LOWN, B R L VERRIER: *Neural activity and ventricular fibrillation.* N Engl J Med, 294(21):1165–70, May 1976.
- [42] LUCZAK, H W LAURIG: *An analysis of heart rate variability.* Ergonomics, 16(1):85–97, Jan 1973.
- [43] MACINTYRE, K, S CAPEWELL, S STEWART, J W CHALMERS, J BOYD, A FINLAYSON, A REDPATH, J P PELL J J MCMURRAY: *Evidence of improving progno-*

- sis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995.* *Circulation*, 102(10):1126–31, Sep 2000.
- [44] MALIK, M, T FARRELL, T CRIPPS A J CAMM: *Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques.* *Eur Heart J*, 10(12):1060–74, Dec 1989.
- [45] MANCINI, D M, K L WONG M B SIMSON: *Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy.* *Circulation*, 87(4):1083–92, Apr 1993.
- [46] MCMURRAY, JOHN J V, JAN OSTERGREN, KARL SWEDBERG, CHRISTOPHER B GRANGER, PETER HELD, ERIC L MICHELSON, BERTIL OLOFSSON, SALIM YUSUF, MARC A PFEFFER CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES: *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial.* *Lancet*, 362(9386):767–71, Sep 2003.
- [47] MOSS, ARTHUR J, WOJCIECH ZAREBA, W JACKSON HALL, HELMUT KLEIN, DAVID J WILBER, DAVID S CANNOM, JAMES P DAUBERT, STEVEN L HIGGINS, MARY W BROWN, MARK L ANDREWS MULTICENTER AUTOMATIC DEFIBRILATOR IMPLANTATION TRIAL II INVESTIGATORS: *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction.* *N Engl J Med*, 346(12):877–83, Mar 2002.
- [48] MURDOCH, D R, M P LOVE, S D ROBB, T A McDONAGH, A P DAVIE, I FORD, S CAPEWELL, C E MORRISON J J MCMURRAY: *Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992.* *Eur Heart J*, 19(12):1829–35, Dec 1998.
- [49] MYERS, G. A., G. J. MARTIN, N. M. MAGID, P. S. BARNETT, J. W. SCHAAD, J. S. WEISS, M. LESCH D. H. SINGER: *Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods.* *IEEE Trans Biomed Eng*, 33(12):1149–1156, Dec 1986.
- [50] NOLAN, J, P D BATIN, R ANDREWS, S J LINDSAY, P BROOKSBY, M MULLEN, W BAIG, A D FLAPAN, A COWLEY, R J PRESCOTT, J M NEILSON K A FOX: *Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart).* *Circulation*, 98(15):1510–6, Oct 1998.
- [51] ORTAK, JASMIN, GUNTHER WEITZ, UWE K H WIEGAND, FRANK BODE, FRANK

- EBERHARDT, HUGO A KATUS, GERT RICHARDT, HERIBERT SCHUNKERT HENDRIK BONNEMEIER: *Changes in heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction*. Pacing Clin Electrophysiol, 28 Suppl 1:S227–32, Jan 2005.
- [52] PACKER, MILTON, MICHAEL B FOWLER, ELLEN B ROECKER, ANDREW J S COATS, HUGO A KATUS, HENRY KRUM, PAUL MOHACSI, JEAN L ROULEAU, MICHAL TENDERA, CHRISTOPH STAIGER, TERRY L HOLCSLAW, ILDIKO AMANN-ZALAN, DAVID L DEMETS CARVEDILOL PROSPECTIVE RANDOMIZED CUMULATIVE SURVIVAL (COPERNICUS) STUDY GROUP: *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study*. Circulation, 106(17):2194–9, Oct 2002.
- [53] PAPPONE, CARLO, ANDREA RADINOVIC, FRANCESCO MANGUSO, GABRIELE VICEDOMINI, GIUSEPPE CICONTE, STEFANIA SACCHI, PATRIZIO MAZZONE, GABRIELE PAGLINO, SIMONE GULLETTA, SIMONE SALA VINCENZO SANTINELLI: *Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study*. Heart Rhythm, 5(11):1501–7, Nov 2008.
- [54] PITT, B, F ZANNAD, W J REMME, R CODY, A CASTAIGNE, A PEREZ, J PALENSKY J WITTES: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 341(10):709–17, Sep 1999.
- [55] POMERANZ, B, R J MACAULAY, M A CAUDILL, I KUTZ, D ADAM, D GORDON, K M KILBORN, A C BARGER, D C SHANNON R J COHEN: *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*. Am J Physiol, 248(1 Pt 2):H151–3, Jan 1985.
- [56] POOLE, JEANNE E, GEORGE W JOHNSON, ANNE S HELLKAMP, JILL ANDERSON, DAVID J CALLANS, MERRITT H RAITT, RAMAKOTA K REDDY, FRANCIS E MARCHLINSKI, RAYMOND YEE, THOMAS GUARNIERI, MARIO TALAJIC, DAVID J WILBER, DANIEL P FISHBEIN, DOUGLAS L PACKER, DANIEL B MARK, KERRY L LEE GUST H BARDY: *Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure*. N Engl J Med, 359(10):1009–17, Sep 2008.
- [57] RICHARDSON, P, W MCKENNA, M BRISTOW, B MAISCH, B MAUTNER, J O’CONNELL, E OLSEN, G THIENE, J GOODWIN, I GYARFAS, I MARTIN P NORDET: *Report of the 1995 World Health Organization/International Socie-*

- ty and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93(5):841–2, Mar 1996.
- [58] RUCINSKA, E J: *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.* *N Engl J Med*, 325(5):293–302, Aug 1991.
- [59] SAYERS, B M: *Analysis of heart rate variability.* *Ergonomics*, 16(1):17–32, Jan 1973.
- [60] SCANLON, P. J., D. P. FAXON, A. M. AUDET, B. CARABELLO, G. J. DEHMER, K. A. EAGLE, R. D. LEGAKO, D. F. LEON, J. A. MURRAY, S. E. NISSEN, C. J. PEPINE, R. M. WATSON, J. L. RITCHIE, R. J. GIBBONS, M. D. CHEITLIN, T. J. GARDNER, A. GARSON, R. O. RUSSELL, T. J. RYAN S. C. SMITH: *ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions.* *J Am Coll Cardiol*, 33(6):1756–1824, May 1999.
- [61] SCHAUFELBERGER, MARIA, KARL SWEDBERG, MAX KÖSTER, MÅNS ROSÉN ANNIKA ROSENGREN: *Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000.* *Eur Heart J*, 25(4):300–7, Feb 2004.
- [62] SCHEFER, THOMY, THOMAS WOLBER, CHRISTIAN BINGGELI, JOHANNES HOLZMEISTER, CORINNA BRUNCKHORST FIRAT DURU: *Long-term predictors of mortality in ICD patients with non-ischaemic cardiac disease: impact of renal function.* *Europace*, 10(9):1052–9, Sep 2008.
- [63] SILVERMAN, M E, M D PRESSEL, J C BRACKETT, S S LAURIA, M R GOLD S S GOTTLIEB: *Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy.* *Am J Cardiol*, 75(7):460–4, Mar 1995.
- [64] STEVENSON, W G L W STEVENSON: *Atrial fibrillation in heart failure.* *N Engl J Med*, 341(12):910–1, Sep 1999.
- [65] STEVENSON, WILLIAM G LYNNE W STEVENSON: *Atrial fibrillation and heart failure—five more years.* *N Engl J Med*, 351(23):2437–40, Dec 2004.
- [66] SUGRUE, D D, R J RODEHEFFER, M B CODD, D J BALLARD, V FUSTER B J GERSH: *The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based*

- study*. Ann Intern Med, 117(2):117–23, Jul 1992.
- [67] SWEDBERG, K J KJEKSHUS: *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. Am J Cardiol, 62(2):60A–66A, Jul 1988.
- [68] TSUJI, H, M G LARSON, F J VENDITTI, JR, E S MANDERS, J C EVANS, C L FELDMAN D LEVY: *Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study*. Circulation, 94(11):2850–5, Dec 1996.
- [69] TURITTO, G, R K AHUJA, E B CAREF N EL SHERIF: *Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram*. J Am Coll Cardiol, 24(6):1523–8, Nov 1994.
- [70] WOLF, M M, G A VARIGOS, D HUNT J G SLOMAN: *Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction*. Med J Aust, 2(2):52–3, Jul 1978.
- [71] WU, A H S K DAS: *Sudden death in dilated cardiomyopathy*. Clin Cardiol, 22(4):267–72, Apr 1999.
- [72] ZANNAD, FAIEZ, JOHN J V MCMURRAY, HENRY KRUM, DIRK J VAN VELD-HUISEN, KARL SWEDBERG, HARRY SHI, JOHN VINCENT, STUART J POCOCK, BERTRAM PITT EMPHASIS-HF STUDY GROUP: *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. N Engl J Med, 364(1):11–21, Jan 2011.
- [73] ZUANETTI, G, J M NEILSON, R LATINI, E SANTORO, A P MAGGIONI D J EWING: *Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico*. Circulation, 94(3):432–6, Aug 1996.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Thomas Demming
Im Winkel 10
21379 Scharnebeck

Email: thomas.demming@uksh.de

Geburtsdatum: 19.01.1982

Geburtsort: Bergen auf Rügen



Derzeitige Position

Facharzt für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin III für Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Direktor: Professor Dr. Norbert Frey

Ausbildung

1992-2002: Goethe-Gymnasium Stralsund

1998-1999: Linden Highschool, Michigan, USA

2003-2009: Hochschulstudium der Humanmedizin an der Universität
zu Lübeck

Abschlüsse

2002 Abitur am Goethe-Gymnasium Stralsund

2009 Ärztliche Approbation an der Universität zu Lübeck

Kiel, 28. April 2018