

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

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach akutem Herzinfarkt und ihr prognostischer Wert

Rupert Kugelbrey

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. G. Schmidt
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 09.06.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis	Seite 2
Verzeichnis der Abkürzungen	3
Verzeichnis der Abbildungen	4
Verzeichnis der Tabellen	4
1. Einleitung	5
2. Patienten	7
3. Methoden	9
4. Ergebnisse	12
5. Diskussion	20
6. Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	29
Danksagung	35

Verzeichnis der Abkürzungen

a	Jahr, Jahre
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ASS	Acetylsalizylsäure
BRS	Baroreflex-Sensitivität
bzw.	beziehungsweise
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
d	Tag, Tage
EKG	Elektrokardiogramm, Elektrokardiographie
h	Stunde, Stunden
IQR	Interquartile Range
HRT	Heart-rate turbulence
HRV	Heart-rate variability
l	Liter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
RAO	right anterior oblique
Tab.	Tabelle
TO	Turbulence Onset, Parameter der Heart-rate turbulence
TS	Turbulence Slope, Parameter der Heart-rate turbulence
U	unit, units
VES	ventrikuläre Extrasystole(n)
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WMD	Wall motion defect
2JÜR	Zweijahresüberlebensrate(n)

Verzeichnis der Abbildungen	Seite
Abb. 1: Schematische Darstellung der Bestimmung der HRT-Parameter	10
Abb. 2: Entwicklung der LVEF	12
Abb. 3: Δ LVEF	13
Abb. 4: Δ LVEF bei Überlebenden und Verstorbenen	13
Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF _{akut} und Δ LVEF	14
Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TO	16
Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TS	17
Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und HRT	18

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Patientencharakteristika	8
Tab. 2: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF _{akut} und Δ LVEF	14
Tab. 3: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TO	16
Tab. 4: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TS	17
Tab. 5: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und HRT	18
Tab. 6: Relatives Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und HRT	19

1. Einleitung

Die Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten steht seit langem im Fokus der wissenschaftlichen Forschung. Neben den Parametern, die die Pumpfunktion des Herzens beurteilen (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Wall motion defect; 25, 31, 36, 37, 40), rücken zunehmend die Funktionsparameter des autonomen Systems (mittlere Herzfrequenz, Heart-rate variability, Baroreflex-Sensitivität, Heart-rate turbulence; 1, 5, 16, 22, 26, 33, 39) und der lokalen Erregungsinhomogenität (Arrhythmiehäufigkeit, induzierbare Kammertachykardie, Spätpotentiale; 8, 18, 29, 34) in den Mittelpunkt. Dabei behält die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) eine wichtige Rolle.

In früheren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die LVEF nach akutem Herzinfarkt der stärkste Prädiktor für die Langzeitmortalität ist (17, 40). Die untersuchten Patienten hatten dabei keine der heute üblichen Akutinterventionen Lyse oder PTCA erhalten. Welcher Zeitpunkt nach Infarkt zur Bestimmung der LVEF verwendet werden sollte, war lange Gegenstand der Diskussion. Wackers et. al. zeigten, dass es häufig im Frühstadium spontan zu signifikanten Änderungen der LVEF kommt (35, 43). In weiteren Veröffentlichungen wurde deshalb propagiert, dass die LVEF zur Risikostratifizierung erst nach dem dritten Tag nach Infarkt bestimmt werden sollte (44). Andere Autoren empfahlen die LVEF-Bestimmung erst nach Abschluss der nekrotischen Phase des Myokards (41). Inwieweit der LVEF-Verlauf während dieser Frühphase eine prognostische Aussagekraft beinhaltet, wurde bisher nur von Schelbert et al. 1976 und von Traina et al. 1993 untersucht. Beide stellten fest, dass Patienten, deren LVEF sich nach niedrigen Werten zum Akutzeitpunkt nicht verbesserte, eine erhöhte Gesamtmortalität hatten (32, 41).

Die Entdeckung der Heart-rate turbulence (HRT) hat einen neuen, von den bekannten Parametern unabhängigen Risikoprädiktor erbracht (10, 33). Nach den ersten Publikationen ist ihre Aussagekraft stärker als die der bekannten Prädiktoren (33). Auch bei schlechter Ventrikelfunktion scheint die HRT einen zusätzlichen prognostischen Wert zu beinhalten (2).

Die vorliegende Arbeit untersucht, wie sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb von 14 Tagen nach Wiedereröffnung des Infarktgefäßes entwickelt.

Es wird überprüft, welche prognostische Aussagekraft diese Entwicklung der LVEF im Bezug auf die Gesamtmortalität im Verlauf von zwei Jahren hat.

Weiterhin wird untersucht, ob diese Entwicklung der LVEF zusätzliche Information zur Heart-rate turbulence beinhaltet.

2. Patienten

Alle Patienten mit einem akuten Herzinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2000 ins Klinikum rechts der Isar München oder ins Deutsche Herzzentrum München aufgenommen wurden und jünger als 76 Jahre waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein akuter Herzinfarkt wurde angenommen, wenn zwei der drei Kriterien erfüllt waren:

- Brustschmerzen, die länger als 20 Minuten anhielten,
- Anstieg der Serumkreatinkinase auf Werte $>200\text{U/l}$ und
- ST-Strecken-Hebungen von $0,1\text{mV}$ in mindestens 2 Extremitätenableitungen oder von $\geq 0,2\text{mV}$ in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen im Aufnahme-EKG.

Ein Diabetes mellitus wurde angenommen, wenn bei einem Patienten diese Diagnose gestellt war, und er mit Diät, oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurde, oder wenn bei einem Patienten wiederholt eine Blutglucosekonzentration von $\geq 11\text{mmol/l}$ gemessen wurde.

Weitere Einschlusskriterien waren die Durchführung einer linksventrikulären Angiographie zum Zeitpunkt des akuten Infarkts und nach 14 Tagen für die Bestimmung der LVEF sowie eine Langzeit-EKG-Untersuchung in der zweiten Woche nach dem Infarkt für die Bestimmung der HRT.

617 Patienten erfüllten diese Kriterien.

Das Alter der Patienten beim Infarkt betrug im Median 57 Jahre (IQR 50-66). 88,9% waren Männer, 15,1% Diabetiker und 13,8% hatten bereits vorher einen Herzinfarkt erlitten.

Als Akutintervention erhielten 99,0% der Patienten eine Koronarangioplastie mit Stentimplantation, 0,3% eine Lysebehandlung und 0,2% eine Bypass-Operation; 0,5% erhielten keine invasive Akutbehandlung.

Der Maximalwert der Serumkreatinkinase betrug im Median 668U/l (337-1281). Im Langzeit-EKG zeigten 7,0% der Patienten ventrikuläre Salven, die Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen betrug $0,3/\text{h}$ (0,1-2,1).

Als medikamentöse Langzeittherapie nach dem Infarkt wurden 98,9% der Patienten mit ASS behandelt, 94,7% erhielten β -Blocker, 93,5% ACE-Hemmer, 88,5% CSE-Hemmer und 37,0% Diuretika.

Die Follow-Up-Dauer betrug mindestens 15 Tage, im Median 730 Tage (IQR 676-730). Während dieser Zeit starben insgesamt 23 Patienten. Dies entspricht einer Gesamtmortalität von 3,7% (s. Tab. 1).

Tab. 1: Patientencharakteristika

	Anzahl (n=617)	Anteil
Risikofaktor		
Alter bei Infarkt (Median und IQR)	57 Jahre (50-66)	
Männliches Geschlecht	499	88,9%
Diabetes mellitus	93	15,1%
Z.n. Herzinfarkt	85	13,8%
Akutintervention		
PTCA + Stent	611	99,0%
Lyse	2	0,3%
Bypass-OP	1	0,2%
keine	3	0,5%
Infarkt- und Langzeit-EKG-Parameter		
Serumkreatinkinase _{maximal} [U/ml] (Median und IQR)	668 (337-1281)	
ventrikuläre Salven	43	7,0
ventrikuläre Extrasystolen [/h] (Median und IQR)	0,3 (0,1-2,1)	
Langzeittherapie		
ASS	610	98,9%
β-Blocker	584	94,7%
ACE-Hemmer	577	93,5%
CSE-Hemmer	546	88,5%
Diuretikum	228	37,0%
Follow-Up		
Beobachtungszeitraum (Median und IQR)	730 Tage (676-730)	
Mortalität	23	3,7%

3. Methoden

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Patienten wurden unmittelbar nach Aufnahme sowie 14 Tage nach Infarkt einer Herzkatheteruntersuchung mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unterzogen.

Die LVEF wurde monoplan anhand von Ventrikulographien aus der 30-Grad right anterior oblique (RAO) Projektion mit Hilfe digitaler Angiographie-Systeme (Hicor®, Quantcor® der Firma Siemens) bestimmt. Die Berechnung erfolgte planimetrisch unter Verwendung der Area-length-Methode von Sandler und Dodge (4, 23, 30). Eine $LVEF \leq 50\%$ wurde als abnorm gewertet (vgl. 41). Für die Entwicklung der LVEF wurde die absolute Differenz ($\Delta LVEF$) zwischen der LVEF nach 14 Tagen ($LVEF_{14d}$) und der LVEF unmittelbar nach Aufnahme ($LVEF_{akut}$) berechnet. Als abnorm wurde heuristisch ein Wert von $\leq 5\%$ -Punkten festgelegt (vgl. 43).

Heart-rate turbulence

In der zweiten Woche nach Infarkt wurde eine Langzeit-EKG-Untersuchung durchgeführt.

Die Langzeit-Elektrokardiogramme wurden mit Analog-Recordern der Firmen Reynolds und Spacelabs aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte mit den Auswertesystemen Reynolds Pathfinder 700® oder Oxford Medilog Excel 2®. Die zeitliche Auflösung des Langzeit-EKG betrug 128Hz, die Amplitudenauflösung 12 Bit (Pathfinder 700) bzw. 8 Bit (Excel 2). Die Ergebnisse wurden von einem Mitarbeiter visuell kontrolliert, Fehlklassifikationen wurden dabei korrigiert.

Zur Darstellung der Heart-rate turbulence (HRT) wurden die von G. Schmidt et al. veröffentlichten Parameter Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS) verwendet (33).

Turbulence Onset (TO) entspricht der prozentualen Änderung der Herzfrequenz unmittelbar nach der kompensatorischen Pause der VES im Vergleich zur Herzfrequenz unmittelbar vor dem Kopplungsintervall der VES. TO wird nach der Formel berechnet:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100\%,$$

wobei RR_{-2} und RR_{-1} die ersten beiden Normalintervalle vor dem Kopplungsintervall der Extrasystole und RR_1 und RR_2 die ersten beiden Normalintervalle nach der kompensatorischen Pause der Extrasystole sind. TO wird zunächst für jede einzelne VES ermittelt, anschließend wird der Mittelwert aller Einzelmessungen gebildet. Positive Werte von Turbulence Onset bedeuten eine Verlangsamung, negative Werte bedeuten eine Beschleunigung des Sinusrhythmus (s. Abb. 1).

Turbulence Slope (TS) entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgerade für jede Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Normalintervallen im lokalen Tachogramm. TS wird am gemittelten Tachogramm berechnet und in ms pro RR-Intervall ausgedrückt (s. Abb. 1).

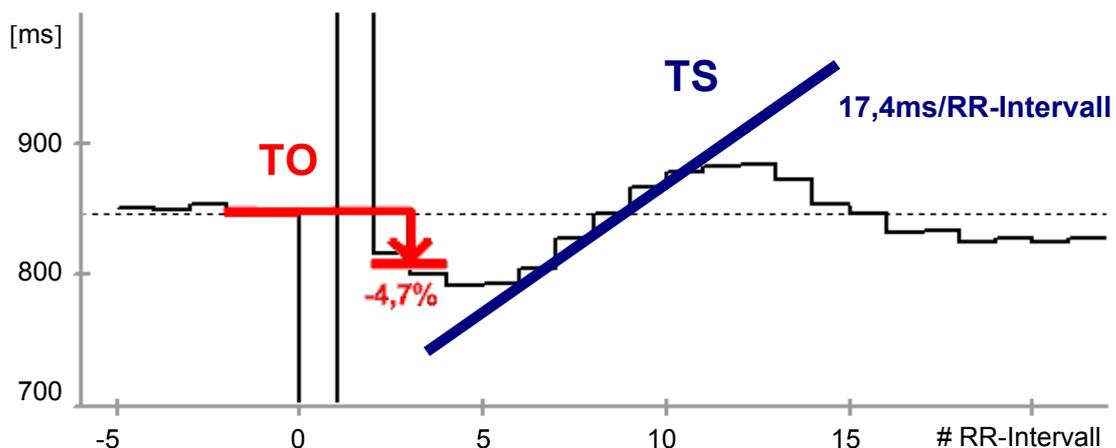


Abb. 1: Schematische Darstellung der Bestimmung der HRT-Parameter

Die verwendeten Intervalle dürfen keine Extrasystolen enthalten. Für Patienten ohne VES während der gesamten Aufzeichnung können die Parameter nicht bestimmt werden. Patienten mit Vorhofflimmern oder mit Herzschrittmacherimpulsen werden von der Berechnung ausgeschlossen.

Für Turbulence Onset gilt ein Wert $\geq 0\%$ als abnorm. Sie zeigen ein Fehlen der physiologischen Beschleunigung des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole an. Für Turbulence Slope gilt ein Wert $\leq 2,5\text{ms/RR-Intervall}$ als pathologisch. Niedrigere Werte zeigen eine abnorm träge Entschleunigung des Sinusrhythmus an.

Die Heart-rate turbulence wurde dreifach kategorisiert:

- HRT=0, wenn TO und TS normal waren,
- HRT=1, wenn TO oder TS abnorm war, und
- HRT=2, wenn TO und TS abnorm waren.

Statistische Auswertung

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität während des Beobachtungszeitraums.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms StatView®, Version 5 der Firma SAS Institute Inc. Kontinuierliche Variablen werden als Median und Interquartile Range (IQR) angegeben, soweit nicht anders vermerkt. Die p-Werte wurden bei gepaarten Stichproben mit dem Wilcoxon-Test festgelegt, bei ungepaarten Stichproben mit dem Mann-Whitney-Test. Überlebenskurven werden nach der Kaplan-Meier-Methode (14) dargestellt und mit dem Logrank-Test (Mantel-Cox) verglichen (28). Das Signifikanzniveau lag bei 5%.

3. Ergebnisse

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug in der Gesamtgruppe zum Akutzeitpunkt im Median 52,5% (42,1-60,5). Sie verbesserte sich nach 14 Tagen signifikant ($p < 0,0001$) auf 56,0% (46,8-64,0. S. Abb. 2).

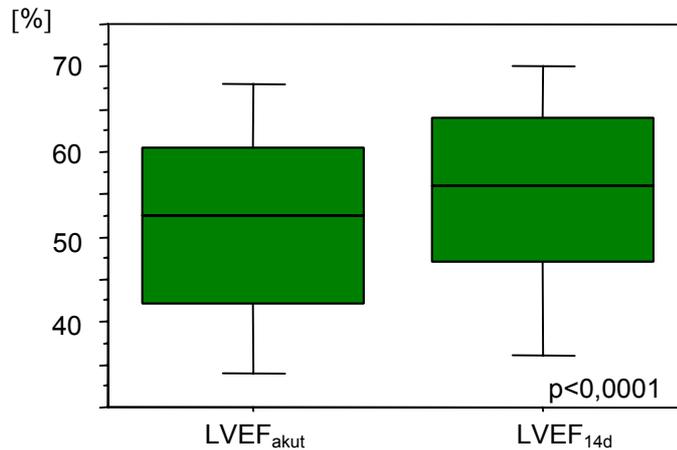


Abb. 2: Entwicklung der LVEF in den ersten zwei Wochen nach Infarkt

301 Patienten (48,8%) hatten in der Akutmessung und nach 14 Tagen eine LVEF > 50%.

168 Patienten (27,2%) wiesen zu beiden Zeitpunkten eine eingeschränkte LVEF von $\leq 50\%$ auf.

99 Patienten (16,0%) hatten initial Werte $\leq 50\%$ und verbesserten sich nach 14 Tagen auf Werte > 50%.

49 Patienten (7,9%) zeigten umgekehrt initial Werte > 50%, jedoch nach 14 Tagen eine LVEF $\leq 50\%$.

Δ LVEF betrug im Median um +2,6%-Punkte (-3,6 - +9,3. S. Abb. 3).

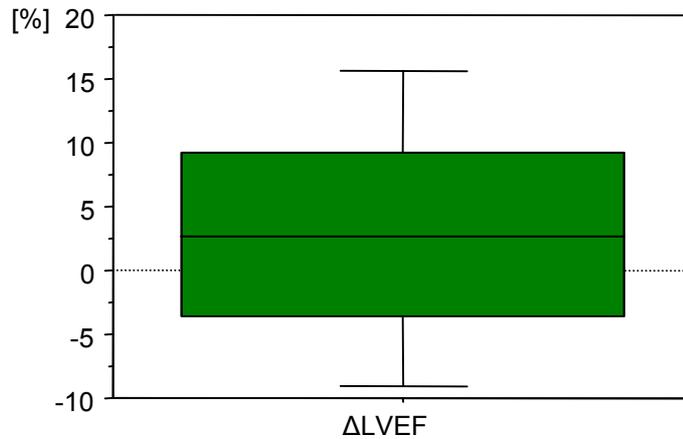


Abb. 3: Δ LVEF

Patienten, die im weiteren Verlauf starben, unterschieden sich bezüglich Δ LVEF nicht signifikant von den Überlebenden ($p=0,2463$. S. Abb. 4).

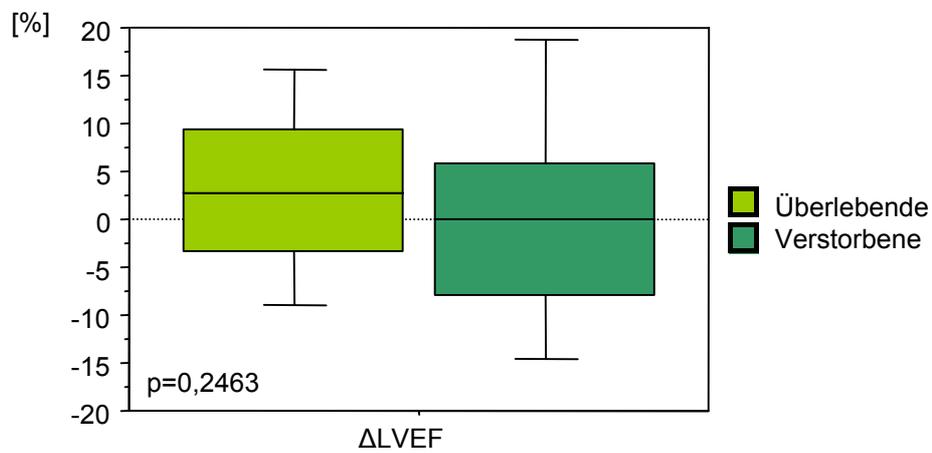


Abb. 4: Δ LVEF bei Überlebenden und Verstorbenen

Unterteilt man die Patienten nach ihrer initialen LVEF und der Entwicklung der LVEF mittels eines Grenzwerts Δ LVEF von 5%, erhält man vier Gruppen:

- LVEF_{akut}>50% und Δ LVEF>5%: Gruppe 1,
- LVEF_{akut}>50% und Δ LVEF \leq 5%: Gruppe 2,
- LVEF_{akut} \leq 50% und Δ LVEF>5%: Gruppe 3 und
- LVEF_{akut} \leq 50% und Δ LVEF \leq 5%: Gruppe 4.

Die Zweijahresüberlebensrate der Gruppe 4 war mit 90,4% signifikant niedriger als die der Gruppen 1 bis 3 mit 96,7%, 99,5% und 98,3% ($\chi^2=23,4$, $p<0,0001$). Die Patienten der Gruppen 1 bis 3 unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Zweijahresüberlebensrate. Die Überlebenskurven sind in Abbildung 6 dargestellt, die Gruppengrößen der einzelnen Untergruppen in Tabelle 2.

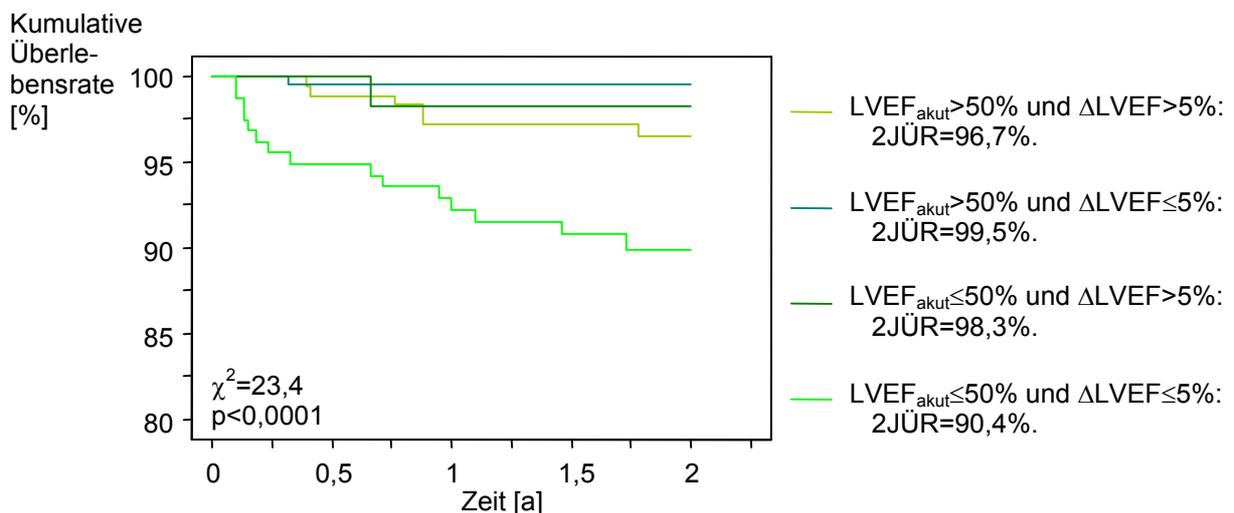


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF_{akut} und Δ LVEF

Tab. 2: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF_{akut} und Δ LVEF

	LVEF _{akut}	Δ LVEF	n	verstorben	überlebend	%
Gruppe 1	>50%	>5%	180	6	174	96,7
Gruppe 2		\leq 5%	220	1	219	99,5
Gruppe 3	\leq 50%	>5%	60	1	59	98,3
Gruppe 4		\leq 5%	157	15	142	90,4
Σ			617	23	594	96,3

Δ LVEF=LVEF_{14d}-LVEF_{akut}. %: prozentualer Anteil der Überlebenden von n.

Für die weiteren Untersuchungen wurden die Gruppen 1 bis 3 zu einer Gruppe von Patienten „mit gutem LVEF-Verlauf“ zusammengefasst und den Patienten der Gruppe 4 „mit schlechtem LVEF-Verlauf“ gegenübergestellt. In diesen beiden Untergruppen wurde die HRT analysiert.

Es zeigten sich in der Gruppe 4, bei den Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf (n=157) signifikant häufiger abnorme TO-Werte mit 26,1% vs. 16,3% bei Patienten mit gutem LVEF-Verlauf ($\chi^2=7,4$, $p=0,0066$). Dies entspricht einer um Faktor 1,6 erhöhten Häufigkeit in der Gruppe 4.

Für TS ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit Faktor 2,9 bei 24,2% vs. 8,5% noch deutlicher ($\chi^2=26,5$, $p<0,0001$).

Bei der Kombination beider HRT-Parameter zu den Kategorien HRT=1 (TO oder TS abnorm) und HRT=2 (TO und TS abnorm) zeigte sich schließlich, dass die Patienten der Gruppe 4 zu 12,1% eine HRT=2 hatten vs. 3,0% in den Gruppen 1 bis 3, entsprechend einer um den Faktor 4,0 erhöhten Häufigkeit. Außerdem wiesen sie zu 26,1% eine HRT=1 auf vs. 18,7% in der Vergleichsgruppe, entsprechend Faktor 1,4 ($\chi^2=25,4$, $p<0,0001$).

Durch die HRT-Parameter können die Patienten mit gutem LVEF-Verlauf und mit schlechtem LVEF-Verlauf weiter unterteilt werden.

Von den 157 Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf wiesen diejenigen, die auch abnorme HRT-Parameter hatten, eine signifikant niedrigere Zweijahresüberlebensrate auf. Hingegen zeigten diejenigen der 157 Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf, die normale HRT-Parameter hatten, eine annähernd gleich gute Prognose wie Patienten mit gutem LVEF-Verlauf. Die Abbildungen 6 bis 8 zeigen diesen Zusammenhang für die Einzelparameter TO und TS und für die HRT-Kategorien.

Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf, die zusätzlich einen abnormen TO aufwiesen, hatten eine Zweijahresüberlebensrate von 78,0%. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf, jedoch normalem TO eine Zweijahresüberlebensrate von 94,8%. Diese Überlebensrate unterschied sich nicht von der der Patienten mit gutem LVEF-Verlauf (98,7% und 98,2%. $\chi^2=53,3$, $p<0,0001$. S. Abb. 6 und Tab. 3).

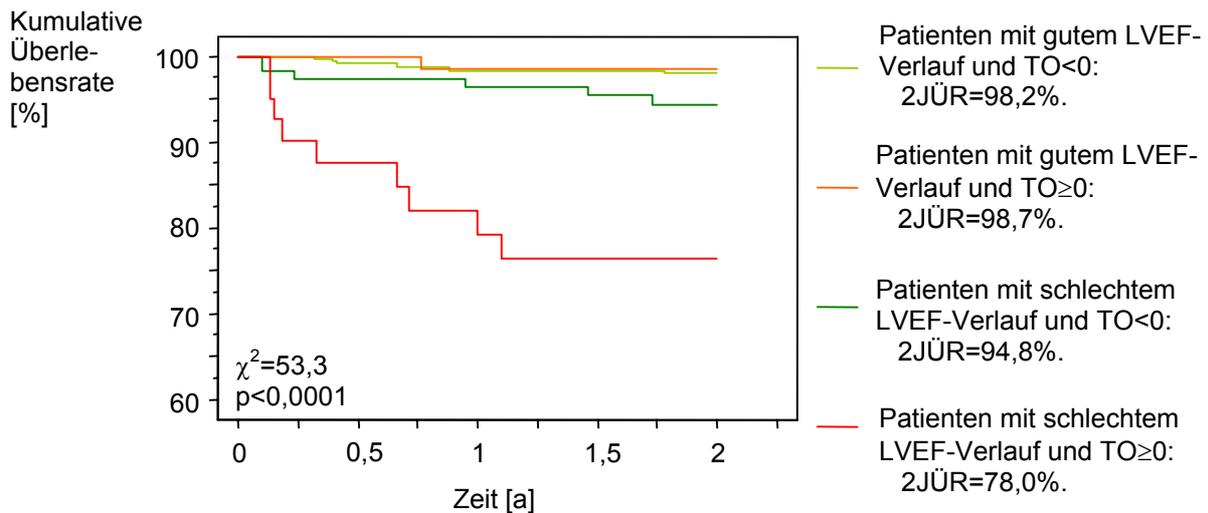


Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TO

Tab. 3: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TO

LVEF-Verlauf	TO	n	verstorben	überlebend	%
gut	<0	385	7	378	98,2
	≥0	75	1	74	98,7
schlecht	<0	116	6	110	94,8
	≥0	41	9	32	78,0
Σ		617	23	594	96,3

guter LVEF-Verlauf: $LVEF_{akut} > 50\% \vee \{LVEF_{akut} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{akut}) > 5\%\}$;

schlechter LVEF-Verlauf: $LVEF_{akut} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{akut}) \leq 5\%$.

n: Patientenanzahl; %:prozentualer Anteil der Überlebenden von n.

Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf wiesen bei zusätzlich abnormem TS eine Zweijahresüberlebensrate von 73,7% auf. Bei normalem TS lag sie hingegen mit 95,8% in der Bereich der Überlebensraten von Patienten mit gutem LVEF-Verlauf (94,9% und 98,6%. $\chi^2=72,1$, $p<0,0001$. S. Abb. 7 und Tab. 4).

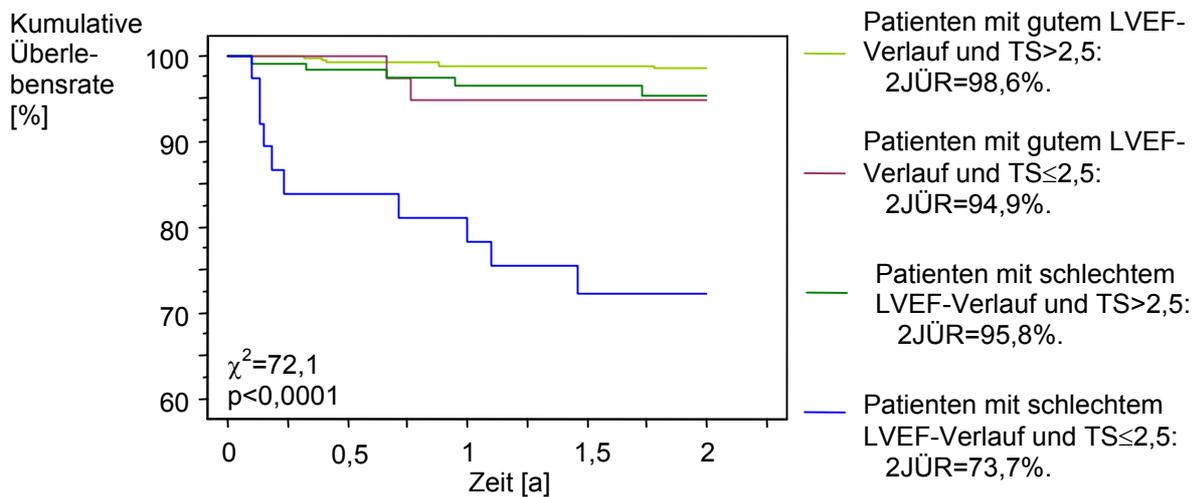


Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TS

Tab. 4: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und TS

LVEF-Verlauf	TS	n	verstorben	überlebend	%
gut	≥2,5	421	6	415	98,6
	<2,5	39	2	37	94,9
schlecht	≥2,5	119	5	114	95,8
	<2,5	38	10	28	73,7
Σ		617	23	594	96,3

guter LVEF-Verlauf: $LVEF_{\text{akut}} > 50\% \vee \{LVEF_{\text{akut}} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{\text{akut}}) > 5\%\}$;

schlechter LVEF-Verlauf: $LVEF_{\text{akut}} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{\text{akut}}) \leq 5\%$.

n: Patientenanzahl; %: prozentualer Anteil der Überlebenden von n.

Bei kombinierter Anwendung der HRT-Parameter hatten Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf, wenn sie eine HRT=2 hatten, eine Zweijahresüberlebensrate von nur 63,2%. Bei HRT=1 und bei HRT=0 lagen die Überlebensraten mit 87,7% und mit 96,9% in der Größenordnung der Patienten mit gutem LVEF-Verlauf (92,9%, 98,8% und 98,3%. $\chi^2=94,6$; $p<0,0001$. S. Abb. 8 und Tab. 4).

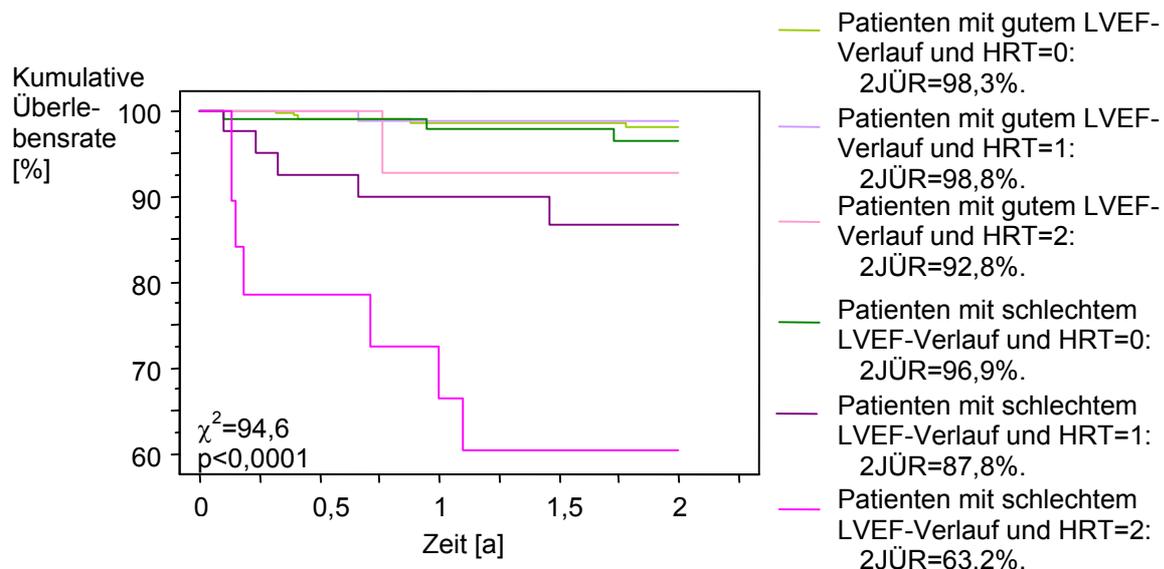


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und HRT

Tab. 5: Zweijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und HRT

LVEF-Verlauf	HRT	n	verstorben	überlebend	%
gut	=0	360	6	354	98,3
	=1	86	1	85	98,8
	=2	14	1	13	92,9
schlecht	=0	97	3	94	96,9
	=1	41	5	36	87,8
	=2	19	7	12	63,2
Σ		617	23	594	96,3

guter LVEF-Verlauf: $LVEF_{akut} > 50\% \vee \{LVEF_{akut} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{akut}) > 5\%\}$;

schlechter LVEF-Verlauf: $LVEF_{akut} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{akut}) \leq 5\%$.

HRT=0: TO und TS normal; HRT=1: TO oder TS abnorm; HRT=2: TO und TS abnorm.

n: Patientenzahl; %: prozentualer Anteil der Überlebenden von n.

Das Mortalitätsrisiko in der Gruppe von Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf war bei solchen mit abnormem TO im Vergleich zu Patienten mit normalem TO um das 4,2-fache erhöht (22,0% vs. 5,2%). Bei Patienten mit abnormem TS betrug das relative Risiko 6,3 (26,3% vs. 4,2%), bei Patienten mit abnormer HRT (HRT=2) 11,9 (36,8% vs. 3,1%).

Bei allen Patienten mit abnormem TO betrug das relative Risiko für Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf im Vergleich zu Patienten mit gutem LVEF-Verlauf 16,9 (22,8% vs. 1,3%). Bei abnormem TS belief es sich durch schlechten LVEF-Verlauf auf 5,2 (26,3% vs. 5,1%), bei HRT=2 durch schlechten LVEF-Verlauf ebenfalls auf 5,2 (36,8% vs. 7,1%. S. Tab. 6).

Tab. 6: Relatives Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von LVEF-Verlauf und HRT

		Überlebensrate	Mortalitätsrate	Relatives Risiko
schlechter LVEF-Verlauf	TO abnorm	78,0%	22,0%	4,2
	TO normal	94,8%	5,2%	
	TS abnorm	73,7%	26,3%	6,3
	TS normal	95,8%	4,2%	
	HRT=2	63,2%	36,8%	11,9
	HRT=0	96,9%	3,1%	
TO abnorm	schlechter LVEF-Verlauf	78,0%	22,0%	16,9
	guter LVEF-Verlauf	98,7%	1,3%	
TS abnorm	schlechter LVEF-Verlauf	73,7%	26,3%	5,2
	guter LVEF-Verlauf	94,9%	5,1%	
HRT=2	schlechter LVEF-Verlauf	63,2%	36,8%	5,2
	guter LVEF-Verlauf	92,9	7,1%	

guter LVEF-Verlauf: $LVEF_{akut} > 50\% \vee \{LVEF_{akut} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{akut}) > 5\%\}$;

schlechter LVEF-Verlauf: $LVEF_{akut} \leq 50\% \wedge \Delta(LVEF_{14d} - LVEF_{akut}) \leq 5\%$.

HRT=0: TO und TS normal; HRT=1: TO oder TS abnorm; HRT=2: TO und TS abnorm.

4. Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit war es zu untersuchen, wie sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb von 14 Tagen nach Wiedereröffnung des Infarktgefäßes entwickelt, welche prognostische Aussagekraft die Entwicklung der LVEF bezüglich der Zweijahresgesamtmortalität im Verlauf von zwei Jahren hat, und ob die Entwicklung der LVEF zusätzliche Information zur Heart-rate turbulence beinhaltet.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) verbesserte sich zwischen akutem Herzinfarkt und 14 Tagen nach dem Infarkt signifikant von 52,5% auf 56,0%. Über die Entwicklung der LVEF in diesem Zeitraum gibt es in der Literatur keine entsprechenden Daten.

Schelbert et al. berichten, dass sie in ihrem Kollektiv von 63 Patienten innerhalb der ersten fünf Tage nach Infarkt bei 55% der Untersuchten eine Steigerung der LVEF feststellten (32). Bei 45% wurde keine Veränderung oder eine Abnahme der LVEF verzeichnet. Auf das Ausmaß der Veränderung wird jedoch nicht eingegangen. Außerdem wird nicht zwischen Patienten mit niedriger Ausgangs-LVEF und solchen mit höherer unterschieden. Eine signifikante Verbesserung von einem abnormen zu einem normalen Wert ist dabei vermutlich als prognostisch relevanter einzuschätzen als eine geringgradige Verbesserung im normalen Bereich. Außerdem ist bei höheren Ausgangswerten eine weitere Steigerung häufig nicht mehr möglich. Somit sind die genannten Prozentangaben ohne Untergliederung in funktionell relevante und weniger relevante Veränderungen wenig aussagekräftig.

Traina et al. (41) untersuchten an 202 Infarktpatienten mittels Radionuklid-ventrikulographie die Entwicklung der LVEF bis zum Abschluss der nekrotischen Phase, die zwischen Tag 7 und 14 nach Infarkt anzusetzen ist (42). In der Publikation werden für die Gesamtstudienpopulation die Mittelwerte der LVEF nicht angegeben, so dass ein exakter Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht möglich ist. Es wird dargestellt, dass die Ausgangs-LVEF bei 31,2% der Patienten über 55% lag. In unserer Untersuchung wiesen 56,7% eine Ausgangs-LVEF > 50% auf. Die Unterschiede in den beiden Untersuchungen bezüglich des Anteils der Patienten mit als normal bewerteten Auswurffractionen beruhen zum einen auf unterschiedliche cut-off-Werte. Zum anderen schwanken im Akutstadium eines Herzinfarkts gemäß den Untersuchungen von Wackers et al. (43) und von W. Schmidt et al. (35) aufgrund

interindividuell unterschiedlicher Krankheitsverläufe die Messergebnisse der LVEF in bis zu 56% der Patienten erheblich. Deshalb ist eine in der Frühphase einmalig bestimmte LVEF als Aussage über die Ventrikelfunktion für den Zeitraum einiger Tage vermutlich nur bedingt zuverlässig. Differenzen zwischen den Ergebnissen von Traina und unseren Daten lassen sich dadurch erklären, dass der Zeitpunkt der LVEF-Bestimmung im Akutstadium im Bezug auf den individuellen Krankheitsverlauf nicht für alle Patienten analog gewählt werden kann.

Nach unseren Daten kommt es unter moderner Akuttherapie eines Herzinfarktes spontan in vielen Fällen zu einer Stabilisierung oder deutlichen Verbesserung der Ventrikelfunktion. Gut ein Drittel, nämlich 99 von 267 der Patienten mit niedriger $LVEF_{\text{akut}}$ verbesserte sich spontan in den Bereich $>50\%$. Nur etwa ein Viertel aller Patienten zeigte über den gesamten Untersuchungszeitraum niedrige LVEF-Werte ohne signifikante Steigerung. Diese spontane Verbesserung der LVEF, auch bei der Risikogruppe der Patienten mit niedriger Ausgangs-LVEF, muss bei der Evaluierung der Wirksamkeit künftiger Therapieformen, z.B. der Stammzelltherapie (38) berücksichtigt werden.

Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach dem Infarkt starben, zeigten im Vergleich zu den Überlebenden in der Frühphase eine geringere LVEF-Zunahme. Der Unterschied war nicht signifikant. In der Untergruppe von Patienten, die direkt nach dem Infarkt eine niedrige LVEF von $\leq 50\%$ hatten, war diese Tendenz noch deutlicher. Hier nahm die LVEF bei den Verstorbenen stärker ab als bei den Überlebenden. Der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant.

Bei kombiniertem Einsatz von $LVEF_{\text{akut}}$ und $\Delta LVEF$ zeigten sich signifikante Ergebnisse. Die Gruppe von Patienten mit niedriger $LVEF_{\text{akut}}$ und einem fehlendem Anstieg nach 14 Tagen wies eine Zweijahresüberlebensrate von 90,4% auf. Alle anderen Gruppen hatten Raten, die deutlich höher und auf etwa identischem Niveau um 98% lagen. Demnach lässt sich durch den kombinierten Einsatz von $LVEF_{\text{akut}}$ und $\Delta LVEF$ eine Risikopopulation ausmachen.

Zu konkordanten Ergebnissen kommen die zu dieser Frage bisher veröffentlichten Arbeiten. Schelbert et al. beschreiben eine signifikant höhere Mortalität von Patienten mit niedriger LVEF kurz nach Infarkt oder einer im Frühverlauf abnehmenden LVEF (32). In der Untersuchung von Traina et al. war von den Patienten mit $LVEF \geq 55\%$ direkt nach Infarkt keiner verstorben (41). Von den 132 Patienten mit einer

Ausgangs-LVEF < 55% verbesserten sich im Verlauf 72,5%, 21% blieben unverändert und 6,5% verschlechterten sich. Die Einjahresmortalität lag bei den Patienten mit steigender LVEF bei 6%, bei denen mit gleichbleibender LVEF bei 14% und bei denen mit LVEF-Abnahme bei 67%. In den entsprechenden Patientengruppen in unserer Untersuchung lagen die Zweijahresmortalitätsraten bei Patienten mit niedriger Ausgangs-LVEF und anschließender Verbesserung bei 1,7% und bei Patienten mit niedriger Ausgangs-LVEF und anschließend fehlender Zunahme bei 9,6%. Es fällt dabei auf, dass das Verhältnis der Mortalitätsraten zwischen den Patienten, deren LVEF zunimmt, und den Patienten, deren LVEF sich nicht verbessert, in der gleichen Größenordnung liegt. Weiterhin zeigte unsere Untersuchung eine im Vergleich zu der Arbeit von Traina et al. niedrigere Gesamtmortalität. Dies ist darauf zurückzuführen, dass inzwischen veränderte Möglichkeiten in Akut- und Langzeittherapie zur Verfügung stehen. Beispielsweise wurden bei den Patienten in den Studien von Traina et al. und von Schelbert et al. weder PTCA noch Lysebehandlung eingesetzt.

Wie in diesen Publikationen machten auch in unserer Untersuchung Patienten mit niedriger LVEF_{akut} und fehlendem Anstieg den größten Teil der später Verstorbenen aus. Die Kombination aus Ausgangs-LVEF und weiterem Verlauf bis zu einem stabilen Stadium der Ventrikelfunktion hat also auch in einem modern therapierten Patientenkollektiv eine starke prognostische Aussagekraft bezüglich der Gesamtmortalität.

Die Bestimmung der LVEF nach Stabilisierung der Ventrikelfunktion ist weiterhin ein wichtiger Risikoprädiktor für die Langzeitmortalität (17, 31, 40). Sie wird routinemäßig eingesetzt. Die PTCA hat sich als Standardtherapie des akuten Koronarsyndroms etabliert (15). Während dieses Eingriffs ist es mit geringem Mehraufwand möglich, die LVEF zu bestimmen. Somit liegen für viele Patienten LVEF-Werte zu Zeitpunkten vor, die den von uns verwendeten entsprechen. Es ist also im klinischen Alltag ohne großen Mehraufwand möglich, die zusätzliche Information aus der Entwicklung der LVEF zu gewinnen und in die Risikostratifizierung einzubeziehen.

In unserer Untersuchung wiesen Patienten mit einer LVEF_{akut} ≤ 50% und fehlendem LVEF-Anstieg („schlechter LVEF-Verlauf“) deutlich häufiger abnorme HRT-Werte auf. Die Häufigkeit betrug für Turbulence Onset das 1,6-fache, für Turbulence Slope das

2,9-fache und für die Kombination aus beiden Parametern das 4,0-fache der Patientengruppe „mit gutem LVEF-Verlauf“.

In einer Untersuchung von Jeron et al. an 509 Postinfarktpatienten fanden sich abnorme TO-Werte bei 39% der Patienten mit einer LVEF<45% gegenüber 24% der Patienten mit höherer LVEF. Bei einem nach geringgradig anderen Kriterien kategorisierten Patientenkollektiv als in unserer Studie ergab sich also mit Faktor 1,6 ein identischer Wert (12). Cygankiewicz et al. berichten von ihrer Untersuchung an 122 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, dass Patienten mit einer LVEF<40% zu 25% zwei abnorme HRT-Parameter (HRT=2) hatten, Patienten mit höherer LVEF nur zu 3%. Hieraus berechnet sich bei ebenfalls nicht ganz vergleichbarem Studiendesign mit Faktor 8,3 ein Wert in ähnlicher Größenordnung wie in unserer Untersuchung, bei der sich Faktor 4,0 ergab (6).

Diese Ergebnisse zeigen, dass zwischen der HRT und den von uns definierten LVEF-Charakteristika eine Assoziation besteht. Patienten mit auffälligem LVEF-Verlauf haben häufiger eine Störung der autonomen Herzfrequenzsteuerung. Erklärungsversuche für dieses Phänomen sind spekulativ. Wenn man einen kausalen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Ventrikelfunktion und gestörter autonom-nervaler Frequenzsteuerung postuliert, muss nach Veränderungen des vermutlichen Reflexbogens bei betroffenen Patienten gesucht werden. Die Heart-rate turbulence ist charakterisiert durch einen postextrasystolischen Herzfrequenzanstieg mit folgendem Frequenzabfall. Dieses Phänomen wird gedeutet als Reaktion auf Blutdruckschwankungen, die sich aus dem erniedrigten Auswurfvolumen des Herzens nach dem Kopplungsintervall und dem folgenden erhöhten Volumen nach der kompensatorischen Pause ergeben. Die Blutdruckschwankungen werden durch Rezeptoren im Glomus caroticum registriert. Über zentralnervöse Verschaltungen wird die Aktivität des Nervus vagus moduliert, und die Sinusknotenfrequenz beeinflusst (7, 10, 24). Bei Patienten mit eingeschränkter Auswurffraktion ist in der Regel das ausgeworfene Blutvolumen pro Herzzyklus dauerhaft reduziert. Sie weisen außerdem häufig eine erhöhte Herzfrequenz auf (5). Als Folge wirken sich veränderte Auswurfvolumina einzelner Herzzyklen geringer auf den Blutdruck aus. Der Reflexbogen ist damit gestört, die erwartete Frequenzänderung fällt geringer aus oder unterbleibt. Eine weitere Komponente dieses Systems ist die Kontrolle durch das sympathische Nervensystem. Bei niedrigen Auswurfvolumina kommt es zu einer Aktivierung des Sympathicus, um eine Steigerung der Auswurfleistung des Herzens

zu erreichen. Es lässt sich vorstellen, dass modulatorische Einflüsse durch den Nervus vagus im Zustand einer solchen Dominanz der Sympathicus-Aktivität weniger Auswirkungen auf die Rhythmuskontrolle haben.

Es ist nachzuvollziehen, dass diese Phänomene insbesondere bei solchen Patienten auftreten, deren geringe LVEF sich nicht wesentlich verbessert. Andere Patientengruppen haben entweder ein zur Aufrechterhaltung des Regelkreises ausreichend hohes Auswurfvolumen oder verbessern sich zu einem solchen. Eine Assoziation auffälliger LVEF-Werte mit abnormen HRT-Parametern, wie wir sie gefunden haben, ist mit diesem Modell gut erklärbar.

Gleichwohl muss einschränkend angemerkt werden, dass es Patienten gibt, bei denen sich eine solche Assoziation zwischen LVEF und HRT nicht nachweisen lässt. Interessant ist hierbei insbesondere die Gruppe von Patienten mit niedriger Auswurf-fraktion, aber guten HRT-Werten, deren Mortalitätsrisiko offenbar niedriger ist als das Risiko derjenigen Patienten mit schlechten HRT-Werten (2, 33). Die patho-physiologischen Zusammenhänge, die hinter diesem Phänomen stehen, lassen sich mit dem dargestellten Modell nicht erklären. Gerade diese Zusammenhänge machen den additiven Nutzen der HRT bei der Risikoprädiktion aus.

Es wurde dargestellt, dass sich durch die kombinierte Anwendung von $LVEF_{\text{akut}}$ und $\Delta LVEF$ eine Risikogruppe bezüglich der Langzeitmortalität ausfindig machen lässt. Betroffene Patienten weisen nach einer niedrigen $LVEF_{\text{akut}}$ keine deutliche Verbesserung von $\geq 5\%$ -Punkten auf. Diese Gruppe zeigte eine Zweijahres-überlebensrate von nur 90,4%. Alle Vergleichsgruppen wiesen Raten um 98% auf.

Durch die Einbeziehung der HRT-Parameter lassen sich insbesondere die Patienten dieser Risikogruppe weiter differenzieren. Patienten, die zusätzlich abnorme Werte für Turbulence Onset hatten, zeigten eine Zweijahresüberlebensrate von 78,0%. Bei normalem TO lag die Zweijahresüberlebensrate mit 94,8% im Bereich derjenigen Patienten, die gute LVEF-Verläufe hatten. Turbulence Slope erreichte mit 73,7% vs. 95,8% eine ähnlich starke Auftrennung dieser Risikogruppe. Patienten, bei denen Abnormitäten sowohl für TO als auch für TS gemessen wurden, wiesen mit 63,2% die deutlichste Reduktion der Zweijahresüberlebensrate auf. Bei normaler HRT lag die Zweijahresüberlebensrate mit 96,9% im Bereich derjenigen Patienten, die gute LVEF-Verläufe hatten.

Mit Hilfe der HRT-Parameter lässt sich also aus der gefährdeten Patientengruppe mit schlechtem LVEF-Verlauf eine Hochrisikogruppe herausdifferenzieren. Die Mortalität der betreffenden Patienten mit 36,8% vs. 3,1% um den Faktor 11,9 erhöht. Die Trennschärfe zwischen den Gruppen ist aber nicht allein auf die Stärke der HRT zurückzuführen. Unter allen Patienten mit abnormer HRT (HRT=2) erhöhte sich die Zweijahresmortalitätsrate durch einen auffälligen LVEF-Verlauf um den Faktor 5,2. Somit besitzt auch die LVEF-Entwicklung einen zusätzlichen prognostischen Wert. In unserer Untersuchung wiesen Patienten mit einer niedrigen Ausgangs-LVEF \leq 50%, die keinen deutlichen LVEF-Anstieg um mindestens 5%-Punkte zeigten und zwei abnorme HRT-Parameter hatten, ein Zweijahresmortalität von 36,8% auf. Bei Fehlen eines dieser drei Kriterien lag die Mortalität deutlich niedriger zwischen 12,2% und 1,2%. Nach Barthel et al. beträgt der positiv prädiktive Wert der Kombination der Kriterien LVEF \leq 30% und HRT=2 für die Zweijahresmortalität knapp 40% (2). In Ergänzung dazu zeigen unsere Ergebnisse, dass sich durch die zusätzliche Verwendung der Entwicklung der LVEF ein positiv prädiktiver Wert derselben Größenordnung auch für eine größere Gruppe, die Patienten mit einer LVEF \leq 50% einbezieht, erreichen lässt.

Limitationen

Eine signifikante Verbesserung der LVEF wurde bei uns definiert als eine Steigerung der LVEF um mindestens 5%-Punkte. Dieser Wert wurde heuristisch festgelegt. Wir führten die statistischen Analysen auch für andere Grenzwerte wie 0%-Punkte und 10%-Punkte durch. Dabei ergaben sich keine relevant unterschiedlichen Resultate. Traina et al. verwendeten in ihrer Untersuchung ebenfalls 5%-Punkte als Grenzwert (41); Schelbert et al. werteten jede Zunahme der LVEF als signifikante Steigerung (32). Es ist zu wünschen, dass diese Grenzwerte in einer prospektiven Studie validiert werden.

Das Problem, dass der Zeitpunkt für die Bestimmung der LVEF im Akutstadium nicht für alle Patienten vergleichbar gewählt werden kann, wurde bereits diskutiert. Relevanz hat diese Feststellung insbesondere für solche Patienten, die sich aufgrund frühzeitiger kompensatorischer Mechanismen wie Wandhyperkinesie mit einer guten LVEF_{akut} präsentieren, obwohl sie eine deutliche systolische Ventrikelfunktionsstörung aufweisen. Diese Patienten gehen trotz der Funktionsstörung nicht in die von

uns definierte Risikogruppe „schlechter LVEF-Verlauf“ ein, obwohl sie vermutlich ein erhöhtes Risiko aufweisen.

Die HRT hat sich als wichtiger Parameter in der Risikostratifizierung etabliert. Nach unseren Ergebnissen lässt sich durch die Kombination von LVEF-Ausgangswert und LVEF-Entwicklung mit der HRT eine besonders gefährdete Patientengruppe ausfindig machen. Die Patienten in unserer Untersuchung wurden entgegen der klinischen Routine für Bestimmung der LVEF zweimal angiographisch untersucht. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich diese Ergebnisse auch mit der Echo-kardiographie reproduzieren lassen, die als nicht-invasives Verfahren auch im klinischen Alltag mehrfach durchführbar ist. Es lässt sich also mit der dargestellten Methode ohne wesentlichen Mehraufwand die Risikostratifizierung von Postinfarkt-patienten in der klinischen Routine weiter optimieren.

5. Zusammenfassung

Bei der Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten bleibt die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) neben den Parametern der autonomen Herzfrequenzkontrolle wie der Heart-rate turbulence (HRT) ein wichtiger Indikator der Langzeitmortalität. In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der LVEF (Δ LVEF) innerhalb von 14 Tagen nach Wiedereröffnung des Infarktgefäßes und ihre prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Langzeitmortalität untersucht. Außerdem wurde ihre Assoziation zu den HRT-Parametern Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS) überprüft sowie die Frage, inwieweit Δ LVEF zusätzlich zur HRT Information über die Langzeitprognose beinhaltet.

In einer prospektiven Studie an 617 Postinfarktpatienten wurden angiographisch bestimmte LVEF, die zum Zeitpunkt des Infarkts und in der zweiten Woche nach Infarkt aufgezeichnet worden waren, und die HRT aus einem Langzeit-EKG in der zweiten Woche nach Infarkt statistisch ausgewertet. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Sie betrug während des Beobachtungszeitraums von 730 Tagen (IQR 676-730) 3,7%.

Die LVEF erhöhte sich im Median von 52,5% (42,1-60,5) zum Akutzeitpunkt auf 56,0% (46,8-64,0) nach 14 Tagen ($p < 0,0001$). Δ LVEF zeigte zwischen Verstorbenen und Überlebenden keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,2463$). Die Untergruppe von Patienten „mit schlechtem LVEF-Verlauf“ ($LVEF_{\text{akut}} \leq 50\%$ und $\Delta LVEF \leq 5\%$) hatte mit 90,4% eine signifikant niedrigere Zweijahresüberlebensrate (2JÜR) als die Vergleichsgruppen „mit gutem LVEF-Verlauf“ (98,3%, 99,5% und 96,7%, $\chi^2 = 23,4$, $p < 0,0001$). Die Häufigkeit abnormer TO-Werte war in der Untergruppe der 157 Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf um den Faktor 1,6 erhöht, die Häufigkeit abnormer TS-Werte um den Faktor 2,9 und die Häufigkeit abnormer TO- und TS-Werte um den Faktor 4,0 ($\chi^2 = 7,4$ bzw. 26,5 bzw. 25,4, jeweils $p < 0,01$). Bei Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf waren die 2JÜR, wenn zusätzlich abnorme HRT-Werte vorlagen, signifikant niedriger als bei Patienten mit normalen HRT-Werten (für TO: 78,0% vs. 94,8%; für TS: 73,3% vs. 95,8%; für HRT=2: 63,2%, HRT=1: 87,8%, HRT=0: 96,9%; jeweils $p < 0,0001$). Die 2JÜR von Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf und normalen HRT-Werten unterschieden sich nicht von den 2JÜR von Patienten mit gutem LVEF-Verlauf (für TO: 94,8%, für TS: 95,8% und für HRT: 96,9% vs. für alle Patienten mit gutem LVEF-Verlauf: 98,3%).

Patienten mit einer niedrigen Ausgangs-LVEF und fehlendem LVEF-Anstieg nach den ersten zwei Wochen nach akutem Herzinfarkt haben eine erhöhte Langzeitmortalität. Es gibt Assoziationen zwischen Patienten mit schlechtem LVEF-Verlauf und abnormen HRT-Werten. Mit Hilfe der HRT-Parameter können Risikopatienten mit schlechter Ventrikelfunktion und fehlender Normalisierung in eine Hochrisikogruppe und eine Gruppe mit geringerem Mortalitätsrisiko differenziert werden. Die Kombination von LVEF-Verlauf und HRT ermöglicht im klinischen Alltag eine Optimierung der Risikostratifizierung.

Literaturverzeichnis

1. American College of Physicians. Guidelines for Risk Stratification after Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 556-582
2. Barthel, P., Schneider, R., Bauer, A., Ulm, K., Schmitt, C., Schömig, A., Schmidt, G. Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-1226
3. Bootsma, M., Swenne, C.A., van Bolhuis, H.H., Chang, P.C., Cats, V.M., Brusckhe, A. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994: H1565-H1571
4. Chaitman, B., de Mots, H., Bristow, D., Rösch, J., Rahimtoola, S. Objective and Subjective Analysis of Left Ventricular Angiograms. *Circulation* 1975; 52: 420-425
5. Copie, X., Hnatkova, K., Staunton, A., Fei, L., Camm, A., Malik, M. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270-276
6. Cygankiewicz, J., Wranicz, J.K., Zaslanka, J., Bolinska, H., Zareba, W. Clinical covariates of abnormal heart rate turbulence in coronary patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(4): 289-295
7. Davies, L.C., Francis, D.P., Ponikowski, P., Piepoli, M., Coats, A.J.S. Relation of Heart Rate and Blood Pressure Turbulence Following Premature Ventricular Complexes to Baroreflex Sensitivity in Chronic Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 737-742
8. Denniss, R., Richards, D., Cody, D., Russell, P., Young, A., Cooper, M., Ross, D., Uther, J. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged

electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74: 731-745

9. Dyer, A.R., Persky, V., Stamler, J., Oglesby, P., Shekelle, R.B., Berson, D.M., Lepper, M., Schoenberger, J.A., Lindberg, H.A. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-749

10. Ghuran, A., Reid, F., LaRovere, M.T., Schmidt, G., Bigge, J.T., Camm, A.J., Schwartz, P.J., Malik, M., on behalf of the ATRAMI Investigators. Heart Rate Turbulence-Based Predictors of Fatal and Nonfatal Cardiac Arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 184-190

11. Huckell, V.F., Bernstein, V., Cairns, J.A., Crowell, R., Dagenais, G.R., Higginson, L.A., Isserow, S., Laramie, P., Liu, P., McCans, J.L., Orchard, R.C., Prewitt, R., Quinn, B.P., Samson, M., Turazza, F., Warnica, J.W., Wielgosz, A. Angiotensin-converting enzyme inhibition in myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1997; 13(2): 161-169 (abstract) und 173-182 (abstract)

12. Jeron, A., Kaiser, T., Hengstenberg, C., Lowel, H., Riegger, G.A., Holmer, S. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8(4): 296-301

13. Kannel, W.B., Kannel, C., Pfaffenbarger, R.S., Cupples, LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-1494

14. Kaplan, E.L., Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-481

15. Keeley, E.C., Boura, J.A., Grines, C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003. 361(9351): 13-20. (abstract)

16. Kleiger, R., Miller, P., Bigger, J.T., Moss, A., and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased Heart Rate Variability and Its Association with Increased Mortality After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262
17. Køber, L., Torp-Pedersen, C., Elmig, H., Burchardt, H., on behalf of the trace study group. Use of Left Ventricular Ejection Fraction or Wall-Motion Score Index in Predicting Arrhythmic Death in Patients Following an Acute Myocardial Infarction. *PACE* 1997; 20: 2553-2559
18. Kuchar, D.L., Thornburn, C.W., Sammel, N.L.. Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. *Circulation* 1986; 74(6): 1280-1289
19. LaRovere, M.T., Bigger, J.T. Jr, Marcus, F.I., Mortara, A., Schwartz, P.J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484
20. LaRovere, M.T., Mortasa, A., Corbelli, F., Specchia, G. Schwartz, P.J. Baroreflex sensitivity improvement after physical training in post myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 1989; 10: 126 (abstract)
21. LaRovere, M.T., Pinna, G.D., Hohnloser, S., Marcus, F.I., Mortara, A., Nohara, R., Bigger, J.T., Camm, J., Schwartz, P.J., on behalf of the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI) Investigators. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 2072-2077
22. LaRovere, M.T., Specchia, G., Mortasa, A., Schwartz, P.J. Baroreflex Sensitivity, Clinical Correlates, and Cardiovascular Mortality Among Patients With a First Myocardial Infarction. *Circulation* 1988; 78: 816-824

23. McAnulty, J., Kremkau, L., Rosch, J., Hattenhauer, M., Rahimtoola, S. Spontaneous Changes in Left Ventricular Function Between Sequential Studies. *Am J Cardiol* 1974; 34: 23-28
24. Mrowka, R., Persson, P.B., Theres, H., Patzak, A. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: R1171-R1175
25. Nath, S., DeLacey, W., Haines, D., Berry, V., Barber, M., Kron, I., DiMarco, J. Use of Regional Wall Motion Score to Enhance Risk Stratification of Patients Receiving an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1093-1099
26. Odemuyiwa, O., Farrell, T., Malik, M., Bashir, Y., Millane, T., Cripps, T., Poloniecki, J., Bennett, D., Camm, J. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden cardiac death after myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 387-391
27. Odemuyiwa, O., Malik, M., Farrell, T., Bashir, Y., Poloniecki, J., Camm, J. Comparison of the Predictive Characteristics of Heart Rate Variability Index and Left Ventricular Ejection Fraction for All-Cause Mortality, Arrhythmic Events and Sudden Death After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-439
28. Peto, R., Peto, J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc.* 1972; A135: 185-198
29. Richards, D., Byth, K., Ross, D., Uther, J. What is the Best Predictor of Spontaneous Ventricular Tachycardia and Sudden Death After Myocardial Infarction? *Circulation* 1991; 83: 756-763
30. Sandler, H., Dodge, H. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968;75: 325-334

31. Sanz, G., Castaner, A., Betriu, A., Magrina, J., Roig, E., Coll, S., Pare, J., Navarro-Lopez, F. Determinants of Prognosis in Survivors of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1982; 306: 1065-1070
32. Schelbert, H.R., Henning, H., Ashburn, W.L., Verba, J.W., Karliner, J.S., O'Rourke, R.A. Serial measurement of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiography early and late after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976; 38(4): 407-415 (abstract)
33. Schmidt, G., Malik, M., Barthel, P., Schneider, R., Ulm, K., Rolnitzky, L., Camm, J., Bigger, J.T., Schömig, A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396
34. Schmidt, G., Morfill, G.E., Barthel, P., Hadamitzky, M., Kreuzberg, H., Demmel, V., Schneider, R., Ulm, K., Schömig, A. Variability of Ventricular Premature Complexes and Mortality Risk. *PACE* 1996; 19: 976-980
35. Schmidt, W., Sheehan, F., von Essen, R., Uebis, R., Effert, S. Evolution of Left Ventricular Function After Intracoronary Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 497-502
36. Sheehan, F., Bolson, E., Dodge, H., Mathey, D., Schofer, J., Woo, H.W. Advantages and applications of centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; 74: 293-305
37. Sheehan, F., Szente, A., Mathey, D., Dodge, H. Assessment of left ventricular function in acute myocardial infarction: The relationship between global ejection fraction and regional wall motion. *Eur Heart J* 1985; 6 Suppl E: 117-125
38. Strauer, B.E., Brehm, M., Zeus, T., Gattermann, N., Hernandez, A., Sorg, R.V., Kögler, G., Wernet, P. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001; 126: 932-938

39. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065
40. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk Stratification and Survival After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336
41. Traina, M., Rotolo, A., Raineri, M., Trapani, R., Candela, B., Raineri, A.A. Prognostic significance of the evolution of left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction not treated with thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993; 14: 1034-1039
42. van der Larse, A., Hermens, W.T., Hollaar, L., Jol, M., Willems, G.M., Lemmers, H.E.A.S., Liem, A.H., Souverijn, J.H.M., Oudhof, J.H., de Hooge, J., Buis, B., Arntzenius, A.C. Assessment of myocardial damage in patients with acute myocardial infarction by serial measurement of serum α -hydroxybutyrate dehydrogenase levels. *Am Heart J* 1984; 107: 240-260
43. Wackers, F.J., Berger, H.J., Weinberg, M.A., Zaret, B.L. Spontaneous changes in left ventricular ejection fraction over the first 24 hours of acute myocardial infarction: implications for evaluating early therapeutic interventions. *Circulation* 1982; 66: 748-754
44. White, H., Cross, D., Norris, R. Point of view: use of left ventricular function as prognostic factor. *Circulation* 1991; 83: 1452-1453

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich während der Erstellung dieser Arbeit und während meines Studiums begleitet und unterstützt haben, vor allem Herrn Professor Dr. Georg Schmidt, Frau Dr. Petra Barthel und Herrn Dipl. Ing. Raphael Schneider sowie allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe, darüberhinaus meiner Familie und insbesondere Elisabeth.