

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



**Beeinflussung der Berechnung der Heart-Rate-Turbulence  
durch die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen**

Melanie Gehring

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. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 03.07.2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.01.2007 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
2. Patienten.....	7
3. Methoden .....	9
3.1. Aufzeichnung und Auswertung der Langzeit- EKGs .....	9
3.2. Heart Rate Turbulence .....	9
3.2.1. Auswahl der VES für die HRT Berechnung .....	10
3.2.2. Berechnung der Heart Rate Turbulence .....	11
3.3. Berechnung der HRT in Abhängigkeit der Zahl der VES bzw. der Aufzeichnungslänge.....	12
3.4. Statistische Methoden .....	13
4. Ergebnisse .....	14
4.1. Einfluss der Zahl der VES auf die kontinuierlichen HRT Parameter.....	15
4.2. Einfluss der Aufzeichnungslänge auf die prognostische Bedeutung der HRT Parameter.....	19
5. Diskussion .....	23
6. Zusammenfassung .....	27
7. Literaturverzeichnis .....	28
8. Danksagung .....	30

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokales Tachogramm einer physiologischen (A) und einer pathologischen (B) Reaktion des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole.....	10
Abbildung 2: Darstellung und Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope im lokalen Tachogramm.....	12
Abbildung 3: Einfluss der Zahl der ventrikulären Extrasystolen (VES) auf das Heart Rate Turbulence Tachogramm.....	14
Abbildung 4: Einfluss der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES) auf Turbulence Onset und Turbulence Slope bei einem Patienten.....	15
Abbildung 5: Verteilung der Turbulence Onset und Turbulence Slope Werte der Patienten mit mindestens 50 geeigneten ventrikulären Extrasystolen in Abhängigkeit der Zahl der verwendeten Extrasystolen.....	16
Abbildung 6: P-Werte des Wilcox-Test für Turbulence Onset (links) und Turbulence Slope (rechts) aller Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES).....	17
Abbildung 7: Mittelwerte der maximalen Steigungen vor und nach der ventrikulären Extrasystole (VES) in Abhängigkeit von der Anzahl der Extrasystolen...	18
Abbildung 8: log-rank Test für Turbulence Onset (links) und Turbulence Slope (rechts) in Abhängigkeit von der Aufzeichnungslänge.....	20
Abbildung 9: Statistische Kenngrößen für Turbulence Onset in Abhängigkeit von der Aufzeichnungsdauer.....	21
Abbildung 10: Statistische Kenngrößen für Turbulence Slope in Abhängigkeit von der Aufzeichnungsdauer.....	22

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten Charakteristika.....	8
---	---

## Abkürzungsverzeichnis

ATRAMI	Autonomic Tonus and Reflexes After Myocardial Infarction (Trial)
EKG	Elektrokardiogramm
EMIAT	European Myocardial Infarction Amiodarone Trial
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Herzfrequenzvariabilität
K	Kopplungsintervall
MPIP	Multicenter Post-Infarction Program
N	Ausgangs- oder Normalintervall
P	Kompensatorische Pause (Intervall zwischen Extrasystole und folgender Kammeraktion)
RRI	Schlag-zu-Schlag-Intervall
TO	Turbulence Onset
TS	Turbulence Slope
VES	ventrikuläre Extrasystole

## 1. Einleitung

Für Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt haben, besteht die Gefahr des plötzlichen Herztodes durch Herzrhythmusstörungen. Diesen Patienten kann jedoch mittels Implantation eines Cardioverter-Defibrillators geholfen werden. Das Gerät überwacht kontinuierlich den Herzrhythmus und greift im Falle von Herzrhythmusstörungen regulierend ein (Überstimulation und/oder Defibrillation) [4,12].

Da die Implantation eines Cardioverter-Defibrillator eine Komplikationsrate von 14 % [1,17] aufweist und die Kosten des Gerätes und der Nachsorge sehr hoch sind, kann das Gerät nicht jedem Post-Infarkt Patienten implantiert werden. Deshalb ist es notwendig, mithilfe geeigneter Untersuchungen/Parameter die Patienten zu identifizieren, die von solch einem Gerät profitieren.

Zur Auswahl der Patienten werden bisher folgende Methoden/Parameter verwendet:

- Auswurffraktion des linken Ventrikel,
- Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen,
- nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG,
- verminderte Baroreflexsensitivität,
- Nachweis positiver Spätpotentiale im Signalmittlungs-EKG,
- auslösen von Reentrytachykardien bei der programmierten Ventrikelstimulation und
- verminderte Herzfrequenzvariabilität.

Diese Risikoprädiktoren führen bisher zu keiner zufriedenstellenden Identifizierung der Hochrisikopatienten. Aus diesem Grund wird nach neuen Methoden zur Risikostratifizierung gesucht, die zusätzliche Informationen zu den bereits vorhandenen Risikoparametern liefern. Eine neue Methode ist die Heart Rate Turbulence, die in der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Georg Schmidt an der Technischen Universität München entwickelt wurde [15].

Die Heart Rate Turbulence ist die physiologische, biphasische Reaktion des Sinusknotens auf ventrikuläre Extrasystolen. Sie besteht aus einer kurzen initialen Beschleunigung und einer anschließenden Verlangsamung der Herzfrequenz. Dieses

charakteristische Muster wird mit zwei numerischen Parametern quantifiziert, dem Turbulence Onset und dem Turbulence Slope.

Nach Analyse der Langzeit-EKGs von mehr als 3000 Postinfarktpatienten (MPIP, EMIAT, ATRAMI, ISAR-HRT) ist festzustellen, dass die Heart Rate Turbulence der derzeit stärkste EKG-gestützte Risikoprädiktor ist und zusätzliche Informationen zu anderen starken Risikoprädiktoren (z.B. linksventrikuläre Auswurffraktion) liefert [15,5,2].

Der Mechanismus, der der Heart Rate Turbulence zugrunde liegt, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein autonomer Barorezeptor-Reflex [13,18,8,10,11,19]. Die ventrikuläre Extrasystole verursacht eine kurze Störung des arteriellen Blutdrucks (niedrige Amplitude des vorzeitigen Extraschlages gefolgt von einer hohen Amplitude des folgenden Normalschlages). Bei intaktem autonomen Regelkreis wird diese flüchtige Änderung sofort registriert und in Form der Heart Rate Turbulence beantwortet. Bei einer Störung innerhalb dieses Regelkreises ist diese Reaktion abgeschwächt oder fehlt ganz.

Zur Bestimmung der Heart Rate Turbulence werden alle singulären ventrikulären Extrasystolen eines Langzeit-EKGs verwendet. Da die Anzahl von ventrikulären Extrasystolen in einem Langzeit-EKG sehr unterschiedlich ist, soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit die Anzahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen die Berechnung der beiden Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope beeinflusst.

## 2. Patienten

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten, die im Rahmen einer prospektiven Studie zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten am „Klinikum Rechts der Isar“ der Technischen Universität München und am „Deutschen Herzzentrum“ München erhoben wurden [2]. Der für die Studie verwendete Erhebungszeitraum der Daten umfasste die Zeit vom 1. Januar 1996 bis zum 31. Dezember 2000.

Patienten, die jünger als 76 Jahre waren, einen akuten Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen überlebt hatten und einen Sinusrhythmus besaßen, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein Infarkt ist diagnostiziert worden, wenn wenigstens zwei der folgenden Bedingungen vorlagen: Thoraxschmerzen  $\geq 20$  Minuten, eine Creatinkinase  $> 200$  U/L, eine ST-Strecken-Erhöhung  $\geq 0,1$  mV in 2 oder mehr Extremitätenableitungen oder  $\geq 0,2$  mV in 2 oder mehr Brustwandableitungen. Ein Diabetes mellitus wurde angenommen, wenn die Diagnose bereits gestellt worden war und der Patient eine individuelle Behandlung erhielt (Diät, Insulin, Tabletten) oder wiederholt eine Blutglucosekonzentration von  $\geq 11$  mmol/L gemessen wurde. Das Follow-up betrug mindestens 12 Monate mit Einbestellungen alle 6 Monate. Sämtliche Risikoprädiktoren sind in der zweiten Woche nach dem Infarkt ereignis bestimmt worden.

Für die Untersuchungen der Effekte auf die kontinuierlichen Werte der beiden Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope wurden die Patienten verwendet, die im Langzeit-EKG mindestens 50 ventrikuläre Extrasystolen aufwiesen, bei denen 50 RR-Intervalle davor und 15 RR-Intervalle danach ausschließlich Sinusrhythmus vorlag. Dieses Kriterium erfüllten 163 Patienten der insgesamt 1455 Patienten der ISAR-HRT-Studie. Der Wert 50 RR-Intervalle vor der ventrikulären Extrasystole wurde deshalb so großzügig gewählt, damit Effekte vorhergehender Extrasystolen keinen Einfluss auf den Sinusrhythmus vor der ventrikulären Extrasystole haben. Für die Untersuchung der Effekte auf die prognostische Bedeutung wurde der komplette ISAR-HRT Datensatz verwendet.

Die klinischen Charakteristika sowohl der 163 Patienten als auch der gesamten 1455 Patienten zeigt Tabelle 1. Die mittlere linksventrikuläre Auswurf fraktion beträgt 48 % bzw. 56 %. Die Patienten erhielten eine konsequente pharmakologische Begleittherapie,

bestehend aus Aspirin (96 % bzw. 99 % der Patienten),  $\beta$ -Blocker (87 % bzw. 93 % der Patienten), ACE-Hemmer (86 % bzw. 90 % der Patienten), Statine (81 % bzw. 84 % der Patienten) und Diuretika (47 % bzw. 38 % der Patienten).

Tabelle 1: Patienten Charakteristika

	ISAR-HRT (n = 1455)	$\geq 50$ VES (n = 163)
Frauen %	21	24
Diabetes mellitus, %	17	27
vorausgehender MI, %	14	25
mittlere LVEF, %	56 (46-63)	48 (36-60)
Aspirin, %	99	96
$\beta$ -Blocker, %	93	87
ACE-Hemmer, %	90	86
Statine, %	84	81
Diuretika, %	38	47
Zahl der VES	6 (2 – 43) *	216 (154 – 402)
TO, %	-0,86 (-2,2 – 0,26) *	-0,6 (-1,5 – 0,3)
TS, ms/RRI	6,2 (3,0 – 12,11) *	2,77 (1,32 – 5,52)
Patienten mit normalem TO / pathologischem TO <sup>+</sup>	1134 / 321	111 / 57
Patienten mit normalem TS / pathologischem TS <sup>+</sup>	1232 / 223	86 / 82

Angabe von kontinuierlichen Werten als Median mit Interquartile Range; MI: Myokardinfarkt, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ACE: Acetylcholin-esterase, VES: ventrikuläre Extrasystole, TO: Turbulence Onset, TS: Turbulence Slope; \* Angaben für die Patienten mit ventrikulären Extrasystolen in der Langzeit-EKG Aufzeichnung (n = 1030) ; <sup>+</sup> Patienten die keine ventrikulären Extrasystolen in der Langzeit-EKG Aufzeichnung aufwiesen, wurden der Gruppe mit normalem Turbulence Onset bzw. Slope zugeordnet.



### **3. Methoden**

#### **3.1. Aufzeichnung und Auswertung der Langzeit-EKGs**

Die 24-Stunden-Langzeit-Elektrokardiogramme sind mit 2- und 3-Kanal-Rekordern der Firmen Reynolds und Spacelab auf c-60 Magnetbandkassetten aufgezeichnet worden. Anschließend erfolgte die Auswertung der Langzeit-EKGs mit den Auswertesystemen Reynolds Pathfinder 700 bzw. Oxford Excel 2. Die zeitliche Auflösung der EKGs betrug 128 Hz, die Amplitudenauflösung umfasste 12 Bit (Pathfinder 700) bzw. 8 Bit (Excel 2). Nach der automatischen Auswertung erfolgte eine manuelle Kontrolle und ggf. eine Korrektur der Auswertung.

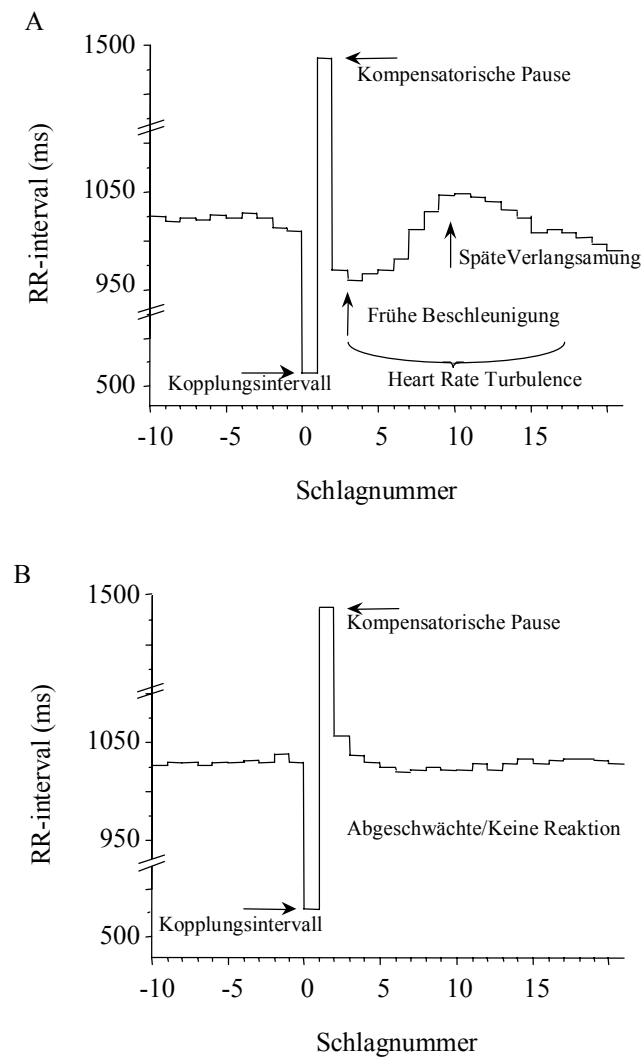
#### **3.2. Heart Rate Turbulence**

Die Heart Rate Turbulence ist die geregelte Fluktuation der Herzfrequenz auf den „Störfaktor“ ventrikuläre Extrasystole im Langzeit-EKG. Die Heart Rate Turbulence lässt sich in zwei Phasen unterteilen. Die erste Phase beginnt unmittelbar nach der kompensatorischen Pause der Extrasystole und ist durch eine relative Verkürzung des Sinusintervalls in Bezug zum Ausgangsintervall (vor der Extrasystole) gekennzeichnet. In der zweiten Phase findet eine zunehmende Verlängerung der Sinusintervalle statt. Die zweite Phase beginnt in den meisten Fällen um den vierten Schlag nach der Extrasystole. Die Fluktuationen der Heart Rate Turbulence erstrecken sich über 15-20 Schläge nach der Extrasystole. Danach befindet sich die Herzfrequenz wieder auf dem Niveau vor der ventrikulären Extrasystole [16].

Die Fluktuation des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole ist so gering ausgeprägt, dass man sie bei Betrachtung des EKGs mit dem bloßen Auge nur erahnen kann. Erst die Darstellung der Sinusintervalle in Form eines „lokalen Tachogramms“ ermöglicht es, die geringen Intervallschwankungen visuell zu erfassen. Hierbei wird die Dauer des Sinusintervalls gegen die relative Position zur Extrasystole aufgetragen.

Abbildung 1 zeigt zwei lokale Tachogramme. Das erste Tachogramm (Abbildung 1A) zeigt die physiologische Reaktion. Die beiden Phasen der Heart Rate Turbulence sind

deutlich zu sehen. Das zweite Tachogramm (Abbildung 1B) zeigt die pathologische Reaktion. Die Heart Rate Turbulence ist fast vollständig aufgehoben.



**Abbildung 1:** Lokales Tachogramm einer physiologischen (A) und einer pathologischen (B) Reaktion des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole.

### 3.2.1. Auswahl der ventrikulären Extrasystolen für die Berechnung der Heart Rate Turbulence

Da die Heart Rate Turbulence die Reaktion des Sinusrhythmus auf ventrikuläre Extrasystolen beschreibt, muss sichergestellt sein, dass es sich bei dem Triggerereignis tatsächlich um eine ventrikuläre Extrasystole (und nicht um Artefakte, T-Wellen, o.ä.) handelt. Außerdem muss gewährleistet sein, dass der Sinusrhythmus unmittelbar vor

und nach der Extrasystole frei von Arrhythmien, Artefakten und Fehlklassifikationen ist. Um diese Voraussetzungen zu erfüllen, wurde zum einen ein Filter verwendet, der die Berechnung der Heart Rate Turbulence auf ventrikuläre Extrasystolen beschränkt, die eine Vorzeitigkeit von mindestens 20 % aufweisen und deren postextrasystolische Pause um mindestens 20 % länger als das Normalintervall ist. Zusätzlich mussten jeder ventrikulären Extrasystole mindestens 2 Normalintervalle vorangehen und mindestens 15 Normalintervalle folgen [16, 7].

Zum anderen wurden ventrikuläre Extrasystolen von der Berechnung ausgeschlossen, wenn mindestens eines der benötigten Normalintervalle (2 davor und 15 danach) eine der folgenden Eigenschaften aufweist:

- < 300 ms
- > 2000 ms
- > 200 ms Unterschied zum vorangehenden Sinusintervall
- >20 % Unterschied zum Referenzintervall (Mittelwert der 5 letzten Sinusintervalle).

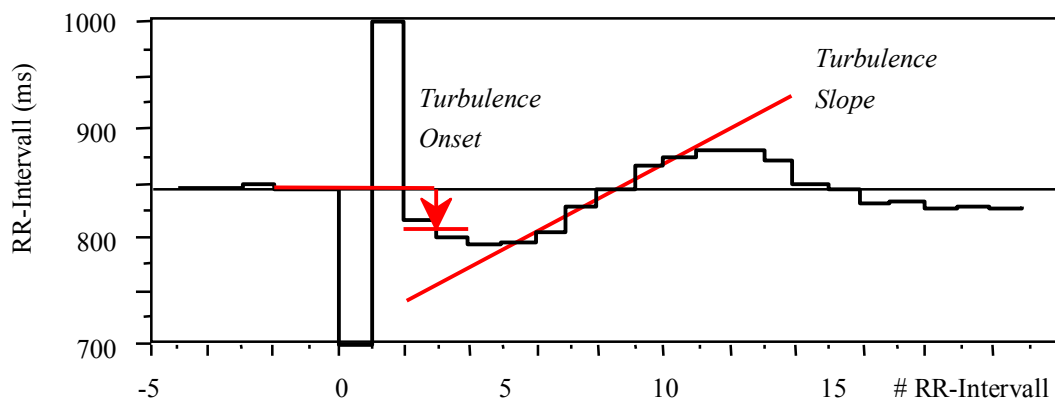
### 3.2.2. Berechnung der Heart Rate Turbulence

Der Turbulence Onset charakterisiert die initiale Verkürzung der RR-Intervalle und entspricht der prozentualen Änderung der Herzfrequenz unmittelbar nach der ventrikulären Extrasystole im Vergleich zur Herzfrequenz unmittelbar davor. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Turbulence Onset} = ((RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})) / (RR_{-2} + RR_{-1}) * 100$$

wobei  $RR_{-2}$  und  $RR_{-1}$  den beiden letzten Normalintervallen vor der Extrasystole und  $RR_1$  und  $RR_2$  den ersten beiden Normalintervallen nach der Extrasystole entsprechen (Abbildung 2). Der Turbulence Onset wird zunächst für jede einzelne ventrikuläre Extrasystole ermittelt, anschließend wird der Mittelwert aller Einzelmessungen gebildet. Er wird in % angegeben. Positive Werte von Turbulence Onset, d.h. Werte  $>0$  % bedeuten eine Verlangsamung, negative Werte  $<0$  % bedeuten eine Beschleunigung des Sinusrhythmus. Ein normaler Turbulence Onset ist  $<0$  %, ein pathologischer Turbulence Onset liegt bei  $\geq 0$  % vor.

Der Turbulence Slope charakterisiert die konsekutive Verlängerung der RR-Intervalle und entspricht der Steigung der steilsten Regressionsgerade über eine Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Normalintervallen im lokalen Tachogramm (Abbildung 2). Der Turbulence Slope wird am gemittelten Tachogramm berechnet und in ms pro RR-Intervall ausgedrückt. Ein normaler Turbulence Slope ist  $>2,5$  ms/RR-Intervall, ein pathologischer Turbulence Slope liegt bei  $\leq 2,5$  ms/RR-Intervall vor.



**Abbildung 2:** Darstellung und Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope im lokalen Tachogramm. Auf der x-Achse ist die Folge der RR-Intervalle aufgetragen, auf der y-Achse die RR-Intervalle in Millisekunden. Der Turbulence Onset ist die relative Änderung der ersten zwei normalen RR-Intervalle gegenüber den letzten zwei RR-Intervallen vor der ventrikulären Extrasystole. Der Turbulence Slope ist die Steigung der steilsten Regressionsgerade über fünf RR-Intervalle nach der Extrasystole.

### 3.3. Berechnung der Heart Rate Turbulence in Abhängigkeit der Zahl der ventrikulären Extrasystolen bzw. der Aufzeichnungslänge

Wie in 3.2.2. beschrieben, werden die Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope auf Basis aller geeigneter ventrikulärer Extrasystolen eines Langzeit-EKGs berechnet. Um den Einfluss der Zahl der Extrasystolen auf die Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope zu untersuchen, wurde bei der Berechnung die Zahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen variiert. Wenn z.B. ein Langzeit-EKG 5 ventrikuläre Extrasystolen aufweist, konnten weitere vier Turbulence Onset und Turbulence Slope Werte (zusätzlich zu den

„kompletten“ Werten) berechnet werden, nämlich für die erste Extrasystole, für die ersten beiden Extrasystolen, für die ersten drei Extrasystolen und schließlich für die ersten vier Extrasystolen. Des Weiteren wurde auch der Einfluss der Aufzeichnungsdauer auf die Heart Rate Turbulence Parameter untersucht. Dazu wurden die beiden Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope anhand aller geeigneter ventrikulärer Extrasystolen in der ersten Stunde, in den ersten zwei Stunden usw. bis zu 24 Stunden berechnet.

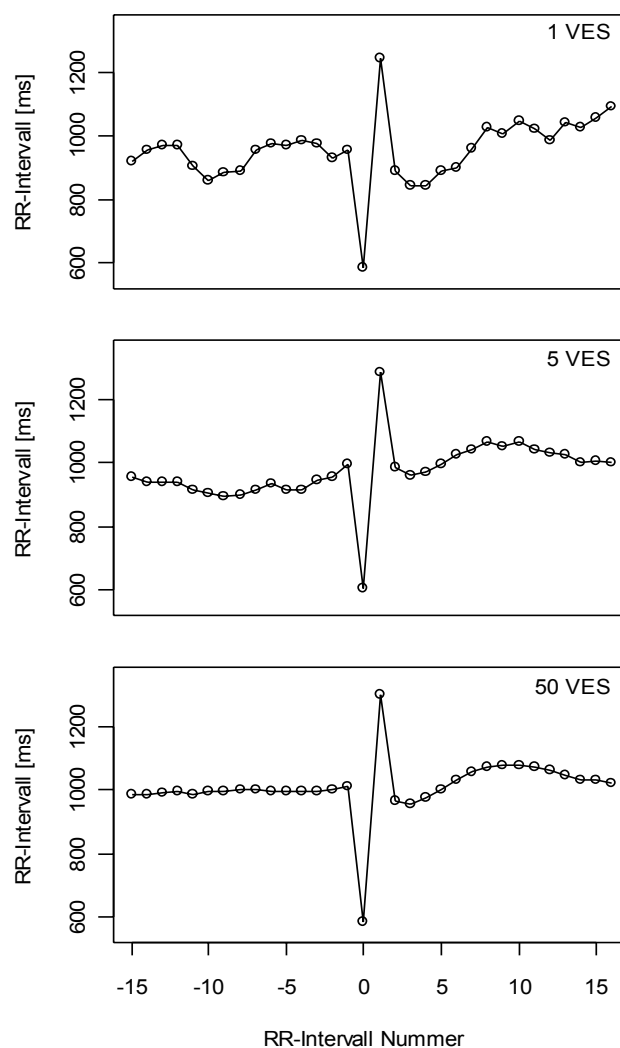
Die Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope erfolgte mittels der Programmbibliothek libRASCH [9].

### **3.4. Statistische Methoden**

Für den Vergleich der Heart Rate Turbulence Parameter, berechnet an den „Einzel-Sequenzen“, mit den Parametern, berechnet anhand aller ventrikulärer Extrasystolen, wurde der gepaarte Wilcoxon-Test verwendet. Für den Einfluss der Aufzeichnungsdauer auf die prognostische Bedeutung wurde der Log-Rank Test verwendet. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Sämtliche statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm R Version 2.0.1 unter Windows 2000 [14].

## 4. Ergebnisse

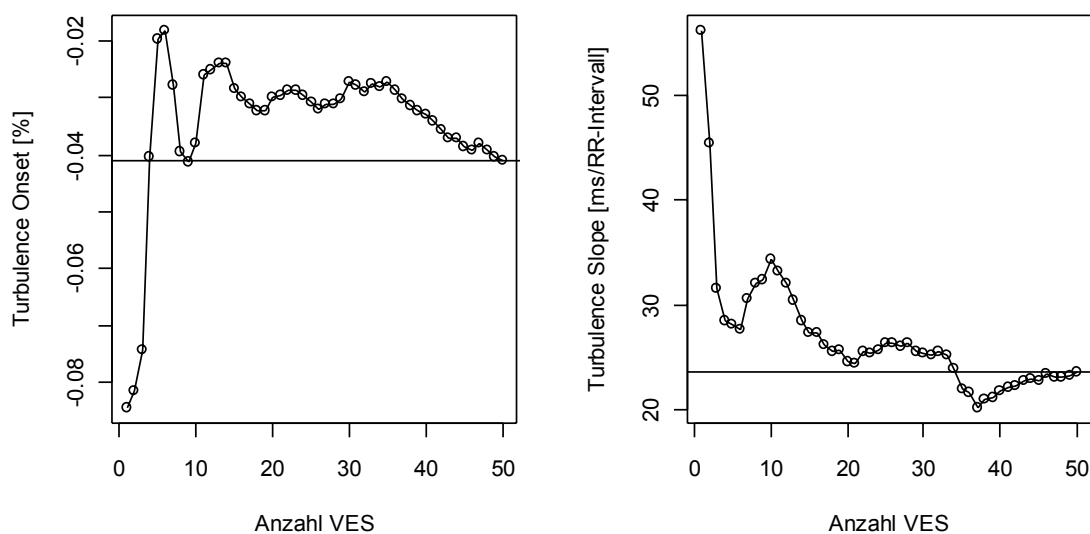
Abbildung 3 zeigt bei einem Patienten die Heart Rate Turbulence Tachogramme mit 15 Normal-RR-Intervallen vor und nach der ventrikulären Extrasystole für eine, für fünf und für 50 ventrikuläre Extrasystolen. Man sieht, dass das Tachogramm für eine ventrikuläre Extrasystole sowohl vor als auch nach der Extrasystole eine deutliche Variabilität aufweist. Mit zunehmender Zahl von Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen nimmt die Variabilität vor der Extrasystole deutlich ab, nach der Extrasystole kommt das typische Muster der Heart Rate Turbulence zum Vorschein.



**Abbildung 3:** Einfluss der Zahl der ventrikulären Extrasystolen (VES) auf das Heart Rate Turbulence Tachogramm; Oben: Tachogramm basierend auf einer Extrasystole (Tachogramm weist sowohl vor als auch nach der Extrasystole eine deutliche Variabilität auf), Mitte: Tachogramm basierend auf fünf Extrasystolen, Unten: Tachogramm basierend auf 50 Extrasystolen. (Mit zunehmender Zahl von Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen nimmt die Variabilität vor der Extrasystole deutlich ab und nach der Extrasystole kommt das typische Muster der Heart Rate Turbulence zum Vorschein.)

#### 4.1. Einfluss der Zahl der ventrikulären Extrasystolen auf die kontinuierlichen Parameter der Heart Rate Turbulence

Abbildung 4 zeigt für denselben Patienten aus Abbildung 3 den Einfluss der Zahl der ventrikulären Extrasystolen auf den Turbulence Onset und den Turbulence Slope. Auf der Abszisse ist die Anzahl der verwendeten Extrasystolen, auf der Ordinate der Turbulence Onset bzw. der Turbulence Slope aufgetragen. Die waagerechte Linie stellt jeweils den Turbulence Onset bzw. Turbulence Slope Wert dar, der anhand aller ventrikulärer Extrasystolen ( $n = 50$ ) des Patienten berechnet wurde.

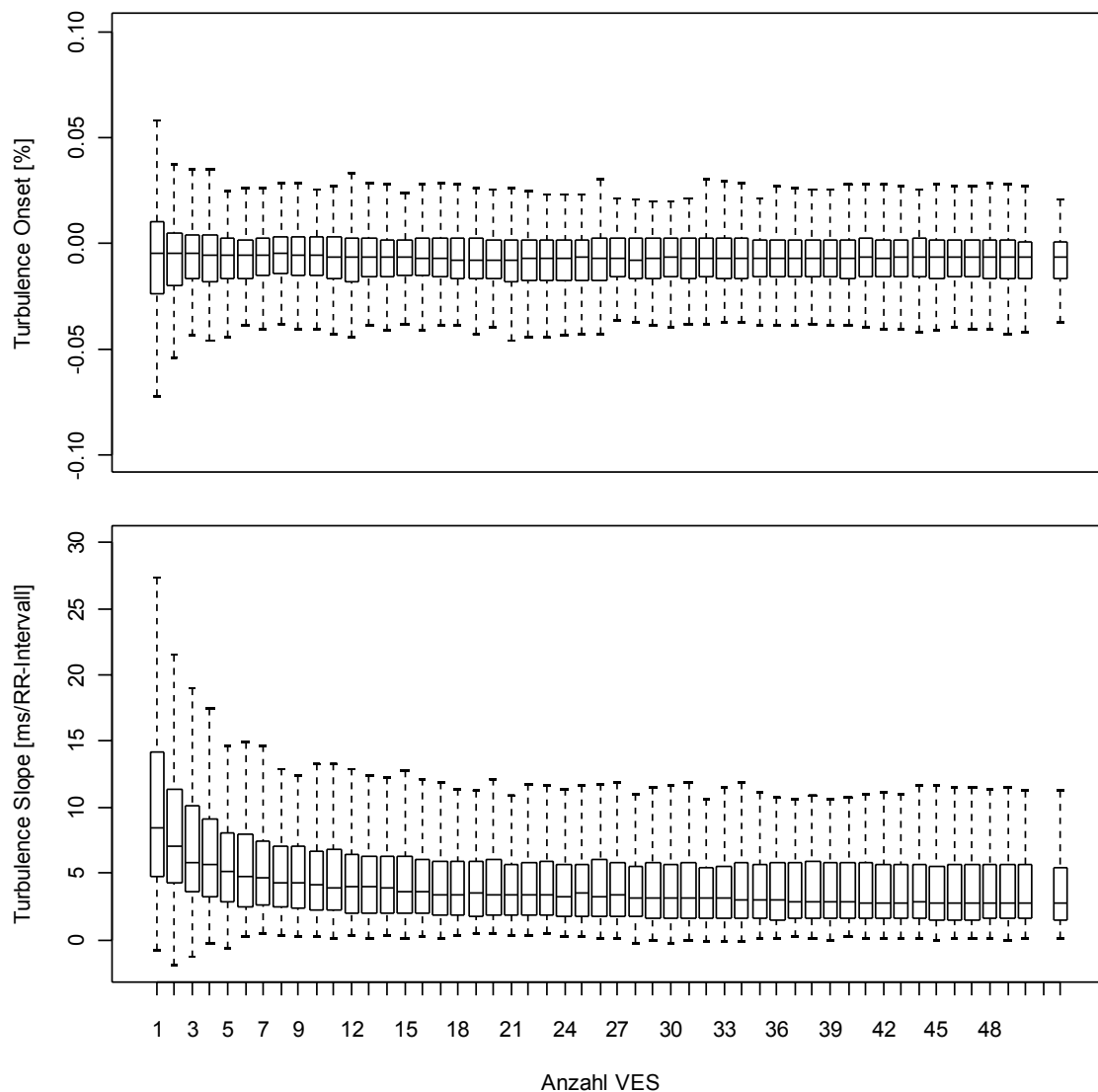


**Abbildung 4:** Einfluss der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES) auf Turbulence Onset und Turbulence Slope bei einem Patienten (Waagerechte Linie: Turbulence Onset bzw. Turbulence Slope Wert berechnet anhand aller ventrikulären Extrasystolen)

Sowohl beim Turbulence Onset als auch beim Turbulence Slope ergeben sich bei wenigen Extrasystolen große Unterschiede zum „tatsächlichen“ Wert. Des Weiteren haben einzelne Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen teilweise einen erheblichen Einfluss auf die Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope. Bei diesem Patienten liegen sowohl die „tatsächlichen“ Werte als auch die „Einzelwerte“ im Normbereich (Turbulence Onset  $<0\%$  und Turbulence Slope  $>2.5$  ms/RR-Intervall).

Abbildung 5 zeigt für die Patientengruppe mit mindestens 50 geeigneten ventrikulären Extrasystolen ( $n = 168$ ) die Verteilung der Turbulence Onset bzw. Turbulence Slope-Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der verwendeten Extrasystolen. Auf der Abszisse ist die Zahl der Extrasystolen, auf der Ordinate die entsprechenden Heart Rate

Turbulence Werte aufgetragen. Die Boxplots entsprechen jeweils der Verteilung des Turbulence Onset bzw. Turbulence Slope für eine Extrasystole, zwei Extrasystolen, drei Extrasystolen, usw. Der letzte, abgesetzte Boxplot zeigt die Verteilung der Turbulence Onset/Turbulence Slope Werte, die unter Berücksichtigung aller ventrikulärer Extrasystolen eines Patienten berechnet wurden.



**Abbildung 5:** Verteilung der Turbulence Onset und Turbulence Slope Werte der Patienten mit mindestens 50 geeigneten ventrikulären Extrasystolen in Abhängigkeit der Zahl der verwendeten Extrasystolen. Der Boxplot jeweils ganz rechts (abgesetzt) zeigt die Verteilung der „tatsächlichen“ Turbulence Onset bzw. Turbulence Slope Werte.

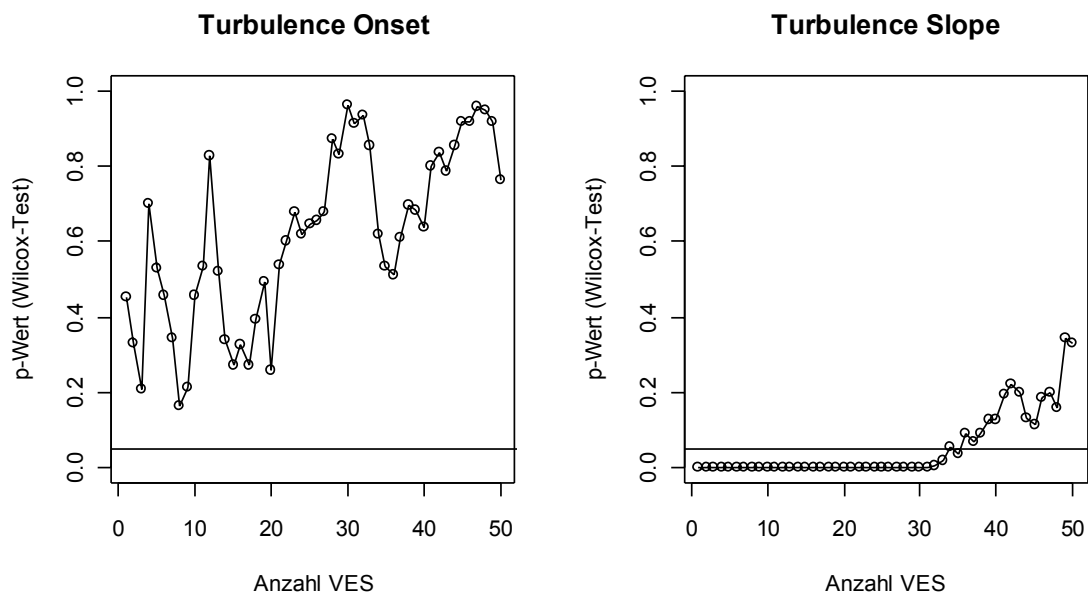
Es ist zu erkennen, dass die Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope bei wenigen ventrikulären Extrasystolen zu einer größeren Variabilität führt. Je mehr



Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen für die Berechnung zur Verfügung stehen, umso weniger Ausreißer gibt es. Nach ungefähr 5-10 Extrasystolen stabilisiert sich die Berechnung von Turbulence Onset und Turbulence Slope.

Beim Turbulence Onset gibt es zu Beginn Extremwerte mit sowohl hohen positiven, als auch hohen negativen Werten. Der Median der Verteilung der Turbulence Onset Werte bleibt über den ganzen Bereich der ventrikulären Extrasystolen nahezu konstant ( $\approx -0,005$ ). Dem gegenüber sind beim Turbulence Slope die Werte generell höher, wenn nur wenige Extrasystolen verwendet werden. Der Median der Verteilung nimmt mit zunehmender Zahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen ab.

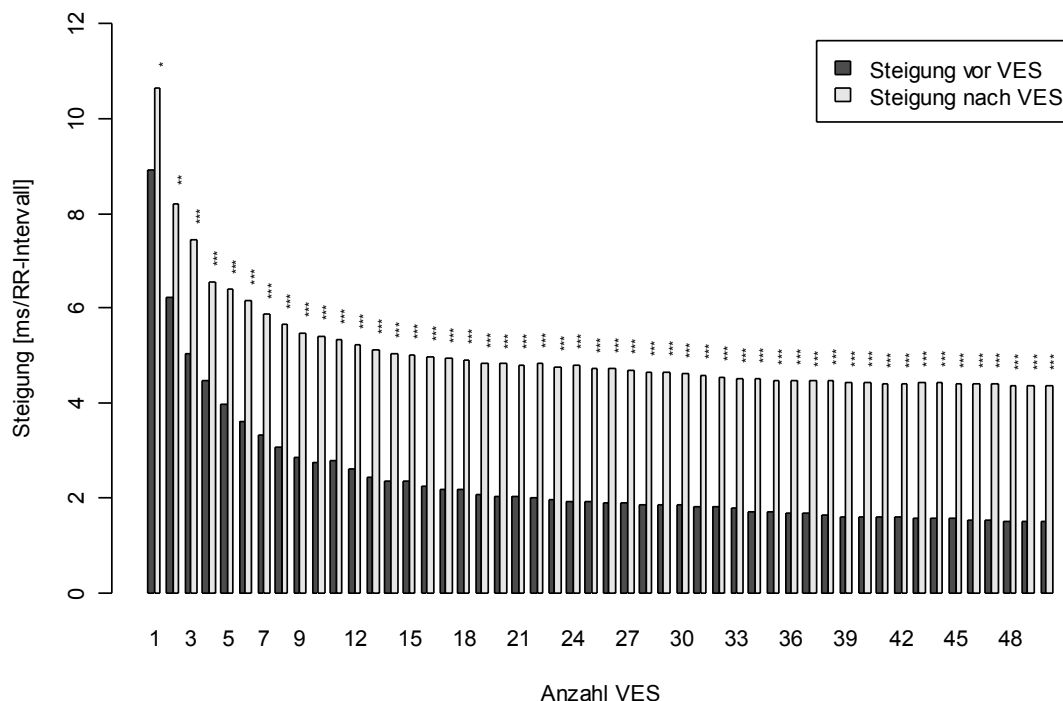
Als nächstes wurden die Turbulence Onset und Turbulence Slope Werte der einzelnen Extrasystolen-Klassen mit den kompletten Turbulence Onset und Turbulence Slope Werten mittels des Wilcox-Test verglichen. Abbildung 6 zeigt das Ergebnis des Wilcox-Test für den Turbulence Onset bzw. Turbulence Slope. Auf der Abszisse ist die Anzahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen dargestellt, die Ordinate gibt den P-Wert des Wilcox-Test an. Die waagerechte Linie entspricht einem Signifikanzniveau von 0,05.



**Abbildung 6:** P-Werte des Wilcox-Test für Turbulence Onset (links) und Turbulence Slope (rechts) aller Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES) (Waagerechte Linie: Signifikanzniveau von 0,05)

Beim Turbulence Onset liegen alle P-Werte oberhalb von 0,05. Somit besteht kein *statistisch signifikanter* Unterschied zwischen den Turbulence Onset Werten, berechnet anhand aller oder einzelner ventrikulärer Extrasystolen. Allerdings kann man einen Trend hin zu einem geringeren Unterschied erkennen, je mehr Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen verwendet werden. Bei der Berechnung des Turbulence Slope ergibt sich erst ab ca. 35 Extrasystolen kein statistisch signifikanter Unterschied zum „tatsächlichen“ Wert.

Um den Einfluss der von ventrikulären Extrasystolen unabhängigen Variationen auf die Heart Rate Turbulence zu messen, wurde die maximale Steigung sowohl *nach* (entspricht dem Turbulence Slope), als auch *vor* der ventrikulären Extrasystole berechnet. Die Steigungen wurden für die erste Extrasystole, für die ersten beiden Extrasystolen, für die ersten drei Extrasystolen usw. bis zu den ersten 50 ventrikulären Extrasystolen berechnet. Abbildung 7 zeigt den Mittelwert der Steigungen für die gesamte Patientengruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der Extrasystolen, auf der die Berechnung der Steigungen basiert.



**Abbildung 7:** Mittelwerte der maximalen Steigungen vor und nach der ventrikulären Extrasystole (VES) in Abhängigkeit von der Anzahl der Extrasystolen. Bei wenigen Extrasystolen kommt es zu höheren Steigungen, die mit zunehmender Anzahl abnehmen. Die Steigung vor der Extrasystole nimmt deutlich schneller ab, als die Steigung nach der Extrasystole. (\*:  $p = 0,005$  ; \*\*:  $p = 0,0005$  ; \*\*\*:  $p < 0,0001$ )

Bei wenigen Extrasystolen kommt es sowohl vor als auch nach der Extrasystole zu höheren Steigungen, die mit zunehmender Anzahl an Extrasystolen abnehmen. Die Steigung vor der ventrikulären Extrasystole nimmt dabei deutlich schneller ab, als die Steigung nach der Extrasystole (der Turbulence Slope). Zu beachten ist, dass selbst bei 50 ventrikulären Extrasystolen im Mittel noch immer eine maximale Steigung vor der Extrasystole von etwa 2 ms/RR-Intervall gemessen wird.

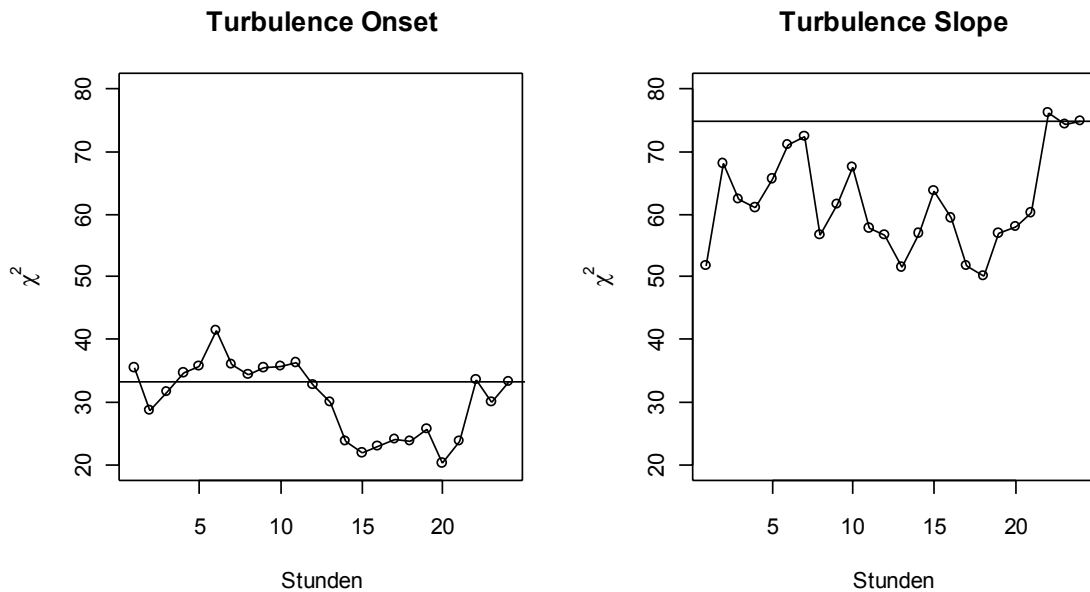
Vergleicht man die Steigungen vor der Extrasystole mit denen nach der Extrasystole mit dem gepaarten Wilcoxon-Test, ergibt sich bereits bei einer ventrikulären Extrasystole ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,005$ ), der mit zunehmender Anzahl der Extrasystolen größer wird. Das bedeutet, dass bereits bei einer ventrikulären Extrasystole die HRT Reaktion gemessen werden kann. Allerdings wird auch das darüber gelagerte Rauschen mit gemessen, so dass sich bei wenigen Extrasystolen insgesamt höhere Werte ergeben.

#### **4.2. Einfluss der Aufzeichnungslänge auf die prognostische Bedeutung der Heart Rate Turbulence**

Klinisch relevanter ist allerdings nicht die Frage, wie viele ventrikuläre Extrasystolen benötigt werden, sondern wie lang die EKG Aufzeichnung mindestens sein muss, damit valide Heart Rate Turbulence Werte berechnet werden können. Dazu wurden im Folgenden Turbulence Onset und Turbulence Slope nicht in Abhängigkeit von der Zahl der ventrikulären Extrasystolen berechnet, sondern in Abhängigkeit von der Aufzeichnungslänge. Die beiden Parameter wurden für die erste Stunde, für die ersten beiden Stunden usw., bis die komplette Aufzeichnungslänge erreicht wurde, berechnet.

Außerdem wurden nicht mehr die kontinuierlichen Werte von Turbulence Onset und Turbulence Slope untersucht, sondern deren prognostische Bedeutung als Risiko-parameter für die Mortalität der Patienten. Dazu wurden die beiden Parameter in pathologisch und nicht-pathologisch eingeteilt. Wenn ein Patient keine geeigneten ventrikulären Extrasystolen hatte, wurde er der nicht-pathologischen Gruppe zugeschrieben. Die Verwendung von dichotomisierten Werten erlaubte zudem die Durchführung der Untersuchung am gesamten Kollektiv der ISAR-HRT Studie.

Abbildung 8 zeigt das Ergebnis des log-rank Tests für Turbulence Onset (links) und Turbulence Slope (rechts) in Abhängigkeit von der Aufzeichnungslänge. Beim Turbulence Onset erreicht man für die prognostische Aussage bereits nach einer Stunde das Niveau, welches dem der gesamten Aufzeichnungsdauer (waagrechter Strich) entspricht. Ab Stunde 13 wird die Teststatistik allerdings deutlich schwächer, um dann in den letzten drei Stunden wieder auf das Niveau des Gesamtwertes zu kommen.



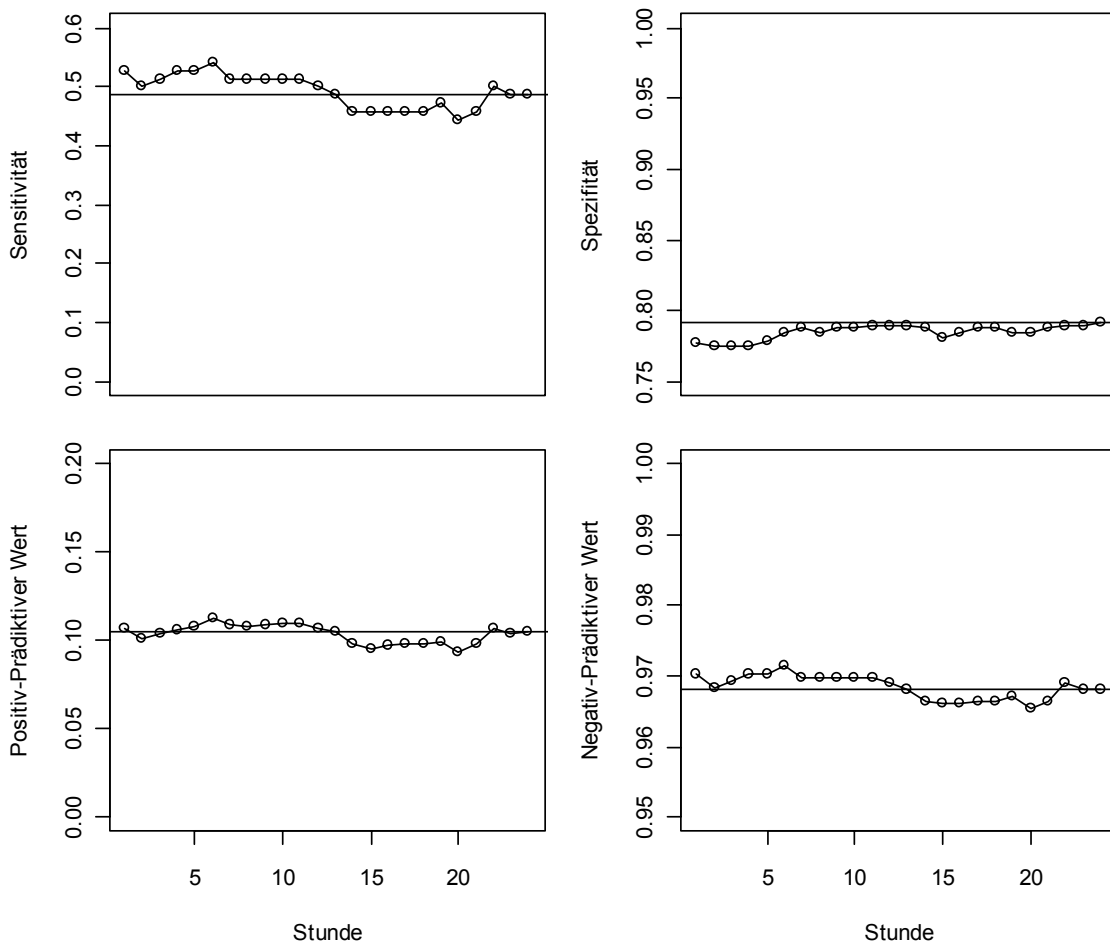
**Abbildung 8:** log-rank Test für Turbulence Onset (links) und Turbulence Slope (rechts) in Abhängigkeit von der Aufzeichnungslänge. (Abszisse: Aufzeichnungslänge in Stunden, Ordinate:  $\chi^2$  Wert des log-rank Tests, waagerechte Linie:  $\chi^2$  Wert für die komplette Aufzeichnung)

Die prognostische Aussage des Turbulence Slopes erreicht erst nach 21 Stunden das Niveau des Gesamtwertes, davor ist der  $\chi^2$  zum Teil deutlich kleiner. Auch beim Turbulence Slope ist zu erkennen, dass die Teststatistik in den Stunden 13 bis 21 etwas schwächer wird. Allerdings weist der  $\chi^2$  Wert beim Turbulence Slope generell eine höhere Variabilität auf, die Berücksichtigung weiterer Stunden hat einen deutlichen Effekt auf die prognostische Bedeutung.

Abbildungen 9 und 10 zeigen die statistischen Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für Turbulence Onset (Abbildung 9) und Turbulence Slope (Abbildung 10) in Abhängigkeit von der Aufzeichnungsdauer. Beim Turbulence Onset ist zu sehen, dass der Einfluss der Aufzeichnungsdauer bei allen

Größen gering ist. Lediglich in den Stunden 13 bis 21 sind auch hier gering schlechtere Werte zu beobachten. Die Sensitivität schwankt um 50 %, die Spezifität um 78 %. Der positive prädiktive Wert erreicht 11 % und der negative prädiktive Wert 97 %.

### Turbulence Onset

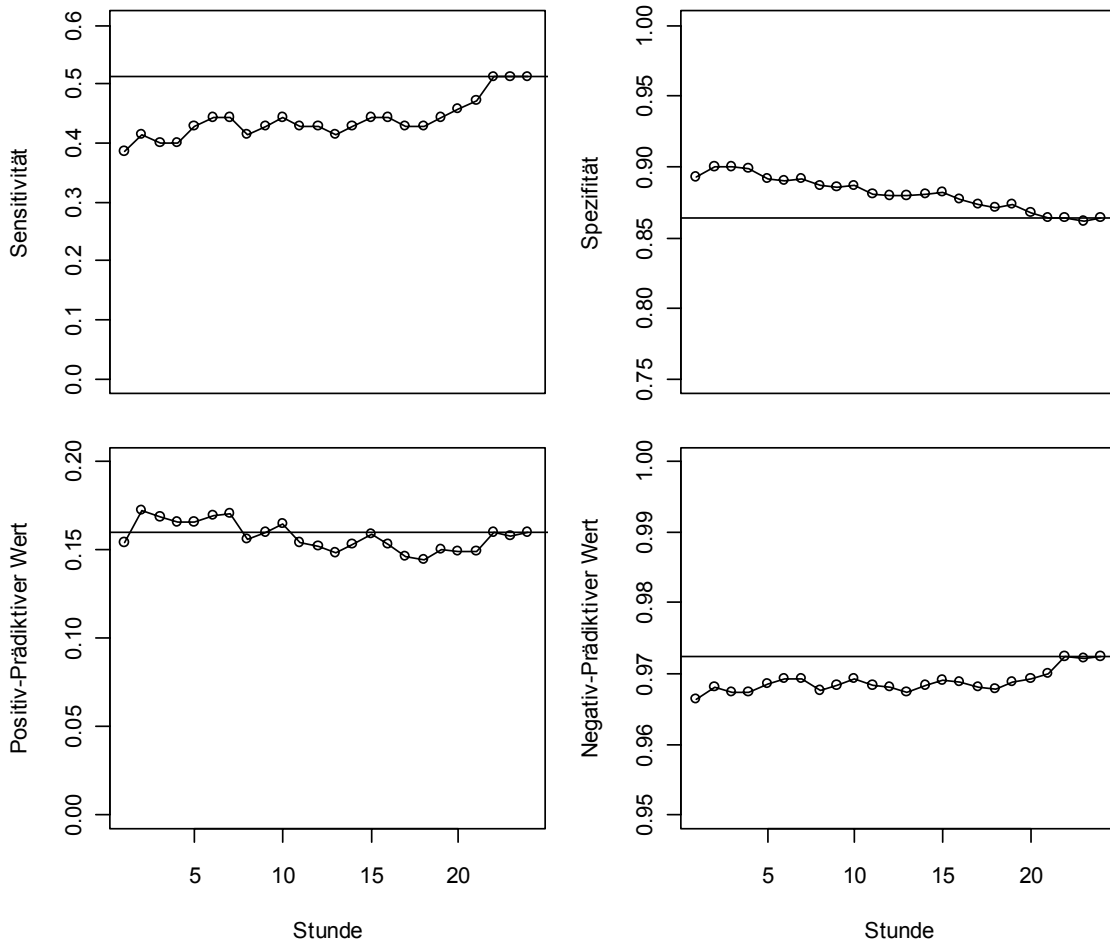


**Abbildung 9:** Statistische Kenngrößen für Turbulence Onset in Abhängigkeit von der Aufzeichnungsdauer. Oben: Sensitivität (links) und Spezifität (rechts), Unten: positiver prädiktiver Wert (links) und negativer prädiktiver Wert (rechts). Die waagerechte Linie zeigt die jeweilige Kenngröße für die komplette Aufzeichnung.

Beim Turbulence Slope ist vor allem bei der Sensitivität und der Spezifität ein deutlicher Einfluss der Aufzeichnungsdauer auf die Kenngrößen zu sehen. Die Sensitivität wird mit zunehmender Aufzeichnungsdauer besser (von 40 % auf 50 %), allerdings nimmt die Spezifität ab (von 90 % auf 86 %). Der positive prädiktive Wert ist weitgehend unabhängig von der Aufzeichnungsdauer und liegt bei 16 %. Der negative

prädiktive Wert verbessert sich mit zunehmender Aufzeichnungsdauer, allerdings ist die Änderung sehr gering (von 96,7 % auf 97,2 %).

### Turbulence Slope



**Abbildung 10:** Statistische Kenngrößen für Turbulence Slope in Abhängigkeit von der Aufzeichnungsdauer. Oben: Sensitivität (links) und Spezifität (rechts), Unten: positiver prädiktiver Wert (links) und negativer prädiktiver Wert (rechts). Die waagerechte Linie zeigt die jeweilige Kenngröße für die komplette Aufzeichnung.

## 5. Diskussion

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der Anzahl von ventrikulären Extrasystolen auf die Berechnung der beiden Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei einzelnen Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen die typische Heart Rate Turbulence Reaktion kaum zu erkennen ist. Erst die Verwendung mehrerer ventrikulärer Extrasystolen und deren Mittelung bringt das typische Heart Rate Turbulence Muster mit einer initialen Beschleunigung der Herzfrequenz direkt nach der Extrasystole und einer anschließenden Verlangsamung der Herzfrequenz nach etwa 3-5 Schlägen zum Vorschein. Demzufolge zeigt sich auch bei den beiden Parametern Turbulence Onset und Turbulence Slope eine deutliche Abhängigkeit von der Zahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen. Bei wenigen Extrasystolen ist eine höhere Variabilität der Werte zu erkennen, die mit zunehmender Zahl abnimmt. Außerdem bewirkt die Verwendung zusätzlicher Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen zu Beginn zum Teil deutliche Sprünge in den Turbulence Onset und Turbulence Slope Werte.

Wenn man die Verteilung der Turbulence Onset Werte für die gesamte Gruppe betrachtet, ist der Median nahezu unabhängig von der Anzahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen. Demgegenüber ist der Median beim Turbulence Slope von der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen deutlich abhängig. Bei wenigen Extrasystolen ergeben sich für den Turbulence Slope höhere Werte.

Der Vergleich der Verteilungen der Turbulence Onset Werte für eine Extrasystole, zwei Extrasystolen, ..., 50 Extrasystolen mit den Turbulence Onset Werten, gemessen an den Extrasystolen des gesamten Langzeit-EKGs zeigt, dass es bereits bei einer ventrikulären Extrasystole keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Beim Turbulence Slope allerdings sind mindestens 35 Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen notwendig, damit kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu den Turbulence Slope Werten unter Verwendung aller Extrasystolen besteht.

Der Grund für die höhere Variabilität von Turbulence Onset und Turbulence Slope bei wenigen ventrikulären Extrasystolen liegt mit großer Wahrscheinlichkeit an der

normalen Herzfrequenzvariabilität, die unabhängig vom Auftreten der ventrikulären Extrasystolen ist. Da die normale Schlag-zu-Schlag Herzfrequenzvariabilität im Bereich von 20-30 ms liegt und die Variationen der normalen HRT lediglich im Bereich von 5-10 ms, wird bei einzelnen ventrikulären Extrasystolen die Heart Rate Turbulence Reaktion von der normalen Herzfrequenzvariabilität überdeckt. Erst die Mittelung von mehreren Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen entfernt die Nicht-VES-bezogene Schlag-zu-Schlag Variabilität und die Heart Rate Turbulence wird sichtbar.

Wie von Hallstrom et al. [6] gezeigt wurde, ist der Grund für die generell höheren Werte des Turbulence Slope die normale Herzfrequenzvariabilität, die bei wenigen Extrasystolen im Vordergrund steht. Da der Algorithmus zur Bestimmung des Turbulence Slopes die maximale Verlangsamung der Herzfrequenz innerhalb der ersten 15 RR Intervalle nach einer Extrasystole sucht, werden bei wenigen Extrasystolen hauptsächlich Phasen der Verlangsamung der Herzfrequenz gemessen, die durch die normale Herzfrequenzvariabilität bedingt sind. Demgegenüber ist die Messposition beim Turbulence Onset fest vorgegeben, so dass man bei wenigen ventrikulären Extrasystolen sowohl in Phasen einer Beschleunigung als auch in Phasen einer Verlangsamung der Herzfrequenz den Turbulence Onset bestimmt.

Hallstrom et al. [6] schlugen in ihrer Arbeit einen Korrekturfaktor für den Turbulence Slope vor, der von der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen abhängig ist und die Schlag-zu-Schlag Variabilität der normalen Herzfrequenzvariabilität berücksichtigt. Die Korrektur wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. In einer weiteren Arbeit muß geprüft werden, ob die Korrekturmethode in dem vorliegenden Patientenkollektiv funktioniert und welchen Einfluss die Korrektur auf den prognostischen Wert des Turbulence Slope hat.

Die Analyse der Steigungen der Regressionsgeraden vor und nach einer ventrikulären Extrasystole zeigen ebenfalls, dass bei wenigen Extrasystolen generell höhere Werte gemessen werden, unabhängig ob vor oder nach der Extrasystole gemessen wird. Allerdings ergeben sich für die Steigungen nach der Extrasystole immer signifikant höhere Werte als vor der Extrasystole, was dafür spricht, dass auch bei wenigen Extrasystolen bereits die Heart Rate Turbulence gemessen werden kann. Diese addiert sich dann zur normalen Herzfrequenzvariabilität.



Interessant bei dieser Analyse ist außerdem, dass, auch wenn 50 Sequenzen ventrikulärer Extrasystolen verwendet werden, es vor der Extrasystole immer noch einen „Turbulence Slope“ von etwa 2 ms/RR-Intervall gibt. Dieser Wert scheint ein Rauschen zu sein, das generell vorkommt. Dies bedeutet, dass nur Turbulence Slope Werte über 2 ms/RR-Intervall gemessen werden können, kleinere Werte verschwinden im Rauschen. Der Trennwert für normale und pathologische Turbulence Slope Werte von 2,5 ms/RR-Intervall wurde an einem Kollektiv von Postinfarktpatienten ermittelt [15] und ermöglichte dort die beste Unterscheidung zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie könnten eine Erklärung sein, warum gerade dieser Wert die beste Trennung lieferte.

Klinisch relevanter ist jedoch nicht die Frage, wie viele ventrikuläre Extrasystolen mindestens benötigt werden, um valide Heart Rate Turbulence Werte zu berechnen, sondern wie lang das EKG aufgezeichnet werden muss, damit eine prognostische Aussage möglich ist. Für diese Untersuchungen wurden die Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope jeweils für die erste Stunde, für die ersten beiden Stunden usw. bis hin zum kompletten EKG berechnet und in die Kategorien normal oder pathologisch eingeteilt. Falls in dem untersuchten Bereich keine geeigneten ventrikulären Extrasystolen auftraten, wurden für diesen Bereich die beiden Parameter als normal angesehen. Es zeigte sich, dass die prognostische Bedeutung des Turbulence Onset nur gering von der Aufzeichnungslänge abhängt. Die Aufzeichnung der ersten Stunde erlaubt bereits eine ähnliche Aussage wie die gesamte Aufzeichnung. Auch die untersuchten statistischen Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, Positiv-Prädiktiver-Wert und Negativ-Prädiktiver-Wert änderten sich nahezu nicht. Beim Turbulence Slope hingegen zeigte sich eine klare Abhängigkeit von der Aufzeichnungslänge. Die beste Aussage hinsichtlich des Risikos ergab sich, wenn die gesamte Aufzeichnungslänge verwendet wurde. Auch die statistischen Kenngrößen verbesserten sich mit zunehmender Aufzeichnungslänge.

Auffallend bei beiden Parametern war, dass bei Aufzeichnungslängen von 13 bis 21 Stunden die Teststatistiken etwas schlechter wurden, um dann am Ende wieder besser zu werden. Ein Grund dafür könnte eine zirkadiane Rhythmik sein, die die Heart Rate Turbulence aufweist [3]. Zwar wurden bei den Untersuchungen in unserer Arbeit die EKGs nicht anhand ihrer Startzeit ausgerichtet (es wurden nicht Stunden gleicher

Aufnahme-Uhrzeit verglichen), der überwiegenden Anzahl von Patienten wurden die Langzeit-EKG Rekorder jedoch zwischen 9 und 11 Uhr Vormittags angelegt. Deshalb kann man davon ausgehen, dass die Aufzeichnungsstunden 13 bis 21 in den späten Abend bzw. in die Nacht fallen. In der Arbeit von Cygankiewicz et al. [3] wurde der Einfluss der Tageszeit lediglich auf die absoluten Werte von Turbulence Onset und Turbulence Slope untersucht. Deshalb sollte man in einer neuen Arbeit die Untersuchungen, wie sie von Cygankiewicz et al. [3] durchgeführt wurden, für unsere Patienten wiederholen. Diesmal jedoch mit der Frage, wie sich die Prognose des Mortalitätsrisikos über die Zeit verhält. Unter Umständen zeigt sich, dass für die Risikostratifizierung die Aufzeichnung während des Tages besser geeignet ist, als die Verwendung der kompletten 24 Stunden.

## **6. Zusammenfassung**

Zur Bestimmung der Heart Rate Turbulence werden alle singulären ventrikulären Extrasystolen eines Langzeit-EKGs verwendet. Da die Anzahl von ventrikulären Extrasystolen in einem Langzeit-EKG sehr unterschiedlich ist, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit die Zahl der verwendeten ventrikulären Extrasystolen die Berechnung der beiden kontinuierlichen Heart Rate Turbulence Parameter Turbulence Onset und Turbulence Slope beeinflusst.

Es zeigte sich, dass vor allem die Berechnung des Turbulence Slope von der Zahl der ventrikulären Extrasystolen beeinflusst wird. Die Heart Rate Turbulence Parameter werden neben der Zahl der Extrasystolen noch durch andere Parameter beeinflusst. Hier spielt vor allem die Herzfrequenzvariabilität, Extrasystolen-unabhängige Variationen, eine entscheidende Rolle. Diese beeinträchtigen insbesondere die Berechnung des Turbulence Slope.

Des Weiteren sollte der Einfluss der Aufzeichnungslänge auf die prognostische Bedeutung der Heart Rate Turbulence Parameter untersucht werden. Es zeigte sich, dass die Berechnung des Turbulence Onset durch die Aufzeichnungslänge kaum, die Berechnung des Turbulence Slope hingegen deutlich beeinflusst wird.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Alter P, Waldhans S, Plachta E, Moosdorf R, Grimm W., Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive, Pacing Clin Electrophysiol. 2005 Sep;28(9):926-32.
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. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. Journal of Electrocardiology, Volume 37, Issue 4, October 2004, Pages 297-303.
4. Domanski MJ, Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators, J Am Coll Cardiol. 1999 Oct;34(4):1096-8.
5. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol.* 2002;89:184–190.
6. Hallstrom, A. P., Stein, P. K., Schneider, R., Hogdes, M., Schmidt, G. Ulm, Kurt, Structural relationships between measures based on heart beat intervals: potential for improved risk assessment, IEEE Transactions on biomedical engineering, Vol. 51, No 8, August 2004, S.1414-1420
7. Heart Rate Turbulence Web Seite: <http://www.h-r-t.org>
8. Hilz, M.J., Stemper, B., Neundörfer, B., Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes, Fortschritt Neurologische Psychiatrie 2000, 68:37-47.
9. libRASCH: a programming framework for signal handling. Schneider R, Bauer A, Barthel P, Schmidt G. Conference Proceedings, Computers in Cardiology, 2004,53-6.
10. Lin, L.Y., Lai, L.P., Lin, J.L., Du, C.C., Shau, W.Y., Chan, H.L., Tseng, Y.Z., Huang, S.K., Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis, Journal Cardiovasc. Electrophysiol. 2002, 13 :427-431.
11. Malberg, H., Bauernschmitt, R., Kurzzeit-Analyse der Herzfrequenz-turbulenz versus Variabilitätsparameter und Barorezeptorsensitivität bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, 2003, Zeitschrift für Kardiologie, Springer, Berlin, 92: 547-557

12. Moss AJ, Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction., *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877-83. Epub 2002 Mar 19.
13. Mrowka, R., Persson, P.B., Theres, H., Patzak, A., Blunted arterial baroreflex causes „pathological“ heart rate turbulence, *American Journal Physiology Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2000, 279:R1171-R1175.
14. R Development Core Team (2005). *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
15. Schmidt, G., Malik, M., Barthel, P., Schneider, R., Ulm, K., Rolnitzky, L., Camm, A.J., Bigger, Jr.JT, Schömig, V., Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999, 353 :1390-1396.
16. Schneider R, Barthel P, Watanabe M. Heart Rate Turbulence on Holter. In: *Dynamic Electrocardiography*, Edited by Malik M and Camm J., Blackwell Futura, New York, 2004, 190-193.
17. Senges-Becker JC, Klostermann M, Becker R, Bauer A, Siegler KE, Katus HA, Schoels W, What is the "optimal" follow-up schedule for ICD patients?, *Europace.* 2005 Jul;7(4):319-26.
18. Voss, A., Baier, V., Hopfe, J., Schirdewan, A., Leder, U., Heart Rate and Blood Pressure Turbulence – Marker of the Baroreflex Sensitivity or Consequence of Postextrasystolic Potentiation and Pulsus alternans?, *Am J of Card*, Vol 89, Jan 2002.
19. Wichterle, D., Melenowsky, V., Malik, M., Mechanism involved in Heart Rate Turbulence, *Cardiac Electrophysiology Review* 2002, 6:262-266.

## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die Unterstützung bei meiner Arbeit. Außerdem danke ich Frau Dr. med. Petra Barthel für die jahrelange Betreuung. Besonderer Dank gilt Herrn Dipl.Ing.(FH) Raphael Schneider, der mit seiner konstruktiven Kritik wesentlichen Anteil an der Entstehung dieser Arbeit hatte.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für Mühe und Zeit, sich mit meinen Gedanken auseinanderzusetzen.