

Aus der Medizinischen Klinik II  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

---

Verhalten der Herzfrequenz-  
turbulenz in Abhängigkeit  
vom Reperfusionsergebnis nach direkter  
Koronarangioplastie bei Patienten mit akutem  
Myokardinfarkt

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von  
Julia Friedlbinder  
Aus Bremen

Lübeck 2008

1. Berichtstatter: PD Dr. med. Hendrik Bonnemeier

2. Berichtstatter: PD Dr. med. Morten Schütt

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05. 2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

Meinen Eltern und meiner Großmutter Lili Decker

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt	1
1.2	Barorezeptorenreflex	2
1.3	Baroreflexsensitivität (BRS)	5
1.4	Herzfrequenz­turbulenz (HRT)	6
1.5	Zusammenhang zwischen HRT und BRS	9
1.6	Der plötzliche Herztod	10
1.7	Reperfusion nach einem Myokardinfarkt	12
1.8	Aufgabenstellung	14
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>16</b>
2.1	Patienten	16
2.2	Katheterisierung, haemodynamisches Monitoring, Blutproben	17
2.3	Ermittlung und Berechnung der HRT	18
2.4	Statistische Analyse	21
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
3.1	Allgemeine Patientencharakteristika	22
3.2	Zeitliche Veränderung der HRT nach PCI	24
3.3	Verhalten der HRT in Abhängigkeit vom TIMI Fluss	25
3.3.1	Turbulence Onset	26
3.3.2	Turbulence Slope	27
3.3.3	Turbulence Timing	28

---

3.4	RR-Intervall, Kopplungsintervall und Vorzeitigkeit	28
3.5	Assoziation der HRT mit anderen klinischen Parametern	28
3.6	HRT und systemische NoradrenalinKonzentration	29
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>32</b>
4.1	Die Bedeutung des autonomen Tonus im akuten Myokardinfarkt	32
4.2	Wertigkeit der BRS nach Myokardinfarkt	33
4.2.1	BRS nach einem akuten Myokardinfarkt	33
4.2.2	BRS und NoradrenalinKonzentration im Myokardinfarkt	35
4.2.3	Ursachen für eine verminderte BRS nach einem akuten Myokardinfarkt	37
4.3	Korrelation zwischen Reperfusion und autonomen Tonus nach einem Myokardinfarkt	39
4.3.1	NoradrenalinKonzentration in Abhängigkeit zur Reperfusion	39
4.3.2	Verhalten der HRT in Abhängigkeit zur Reperfusion	39
4.4	HRT und LVEF als prognostische Marker im Vergleich	40
4.5	Herzfrequenzvariabilität und HRT nach einem Myokardinfarkt	42
4.6	Validität der HRT als Risikomarker	43
4.7	Limitationen	44

5.	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>46</b>
6.	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>47</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
BRS	Baroreflexsensitivität
CK	Creatinkinase
EKG	Elektrokardiogramm
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Herzfrequenzvariabilität
K	Kopplungsintervall
KP	kompensatorische Pause
LVEDD	inksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NA	NoradrenalinKonzentration im Serum
NN	Intervall zwischen zwei normalen QRS-Komplexen
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
rMSSD	mittlere Quadratwurzel aller Differenzen der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle in Millisekunden
RR-Intervall	Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle pro Stunde in Millisekunden
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TO	Turbulence Onset
TS	Turbulence Slope
TT	Turbulence Timing
VES	ventrikuläre Extrasystole

## **1. Einleitung und Fragestellung**

### **1.1 Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt**

Die koronare Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt stellen die Haupttodesursache in den Industrienationen dar. In Deutschland beträgt die Inzidenz etwa 300 Infarkte pro 100.000 Einwohner und pro Jahr, etwa 250.000 Menschen erleiden somit jährlich in Deutschland einen Myokardinfarkt. Im Jahr 2004 sind 62.000 Menschen in der BRD an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes und nahezu 84.000 Menschen im Rahmen einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit verstorben (Stat. Bundesamt, 2006). Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten versterben nach wie vor ca. 50 % aller Herzinfarktpatienten innerhalb des ersten Monats. Die Hälfte dieser Patienten verstirbt bereits in den ersten 2 Stunden nach dem Infarkt ereignis, viele erreichen das Krankenhaus nicht lebend. Vor der Einführung von sogenannten Coronary Care Units mit Katheterlaboren betrug allein die Krankenhausmortalität bis zu 30 % (Keil, 2005). Durch moderne Therapieverfahren wie Thrombolyse und akute Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention = PCI) konnte die Letalität im ersten Monat um 6-7% gesenkt werden. Dennoch versterben jedes Jahr 5-10 % aller überlebender Infarktpatienten am plötzlichen Herztod (Van de Werf et al., 2003).

Die Prognose nach einem Herzinfarkt ist schwer einschätzbar. Als Risikoprädiktoren sind eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, persistierende Ischämiezeichen (Angina pectoris, Ischämiezeichen im Belastungs-EKG), höhergradige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Spätpotentiale im hochverstärkten EKG und eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bekannt. Der prognostische Wert dieser Prädiktoren ist aufgrund ihrer niedrigen



Sensitivität und Spezifität unbefriedigend. Bislang dienen zur Einschätzung der Mortalität von Patienten nach akutem Myokardinfarkt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Belastungstests zur Identifikation von Ischämien (Ergometrie, Streßchokardiographie), Koronarangiographie zur Bestimmung des Koronarstatus, sowie die programmierte ventrikuläre Stimulation zur Beurteilung des elektrophysiologischen Substrates und der Gefahr von malignen Arrhythmien (Elektrophysiologische Untersuchung) (Zipes and Wellens, 1998; Rostock, 1995). Diese Methoden haben einen relativ niedrigen positiven prädiktiven Wert ( Zipes and Wellens, 1998). Sie sind zudem zeit- und kostenaufwendig, teilweise invasiv und werden deshalb in der klinischen Anwendung nicht regelhaft durchgeführt. Einfache und nichtinvasive Methoden zur Risikostratifizierung sind deshalb von besonderem Interesse.

Die Bestimmung der Baroreflexsensitivität (BRS) und der davon abhängigen Herzfrequenz-turbulenz (Heart Rate Turbulence = HRT) sind in klinischen Studien als prognostische Marker identifiziert worden (La Rovere et al., 1988.; Farrel et al., 1992; Vanoli and Adamson 1994; Schmidt et al., 1998; Barthel et al., 2003).

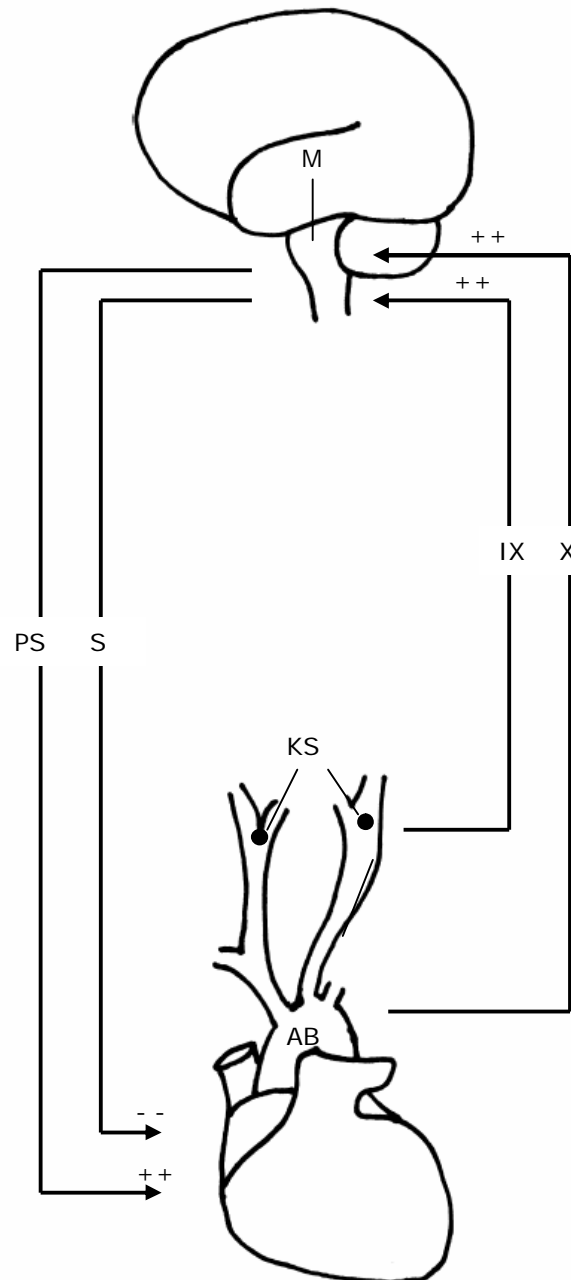
## **1.2 Barorezeptorenreflex**

Barorezeptoren sind in der Adventitia des Carotis Sinus und der Aorta lokalisiert. Sie leiten afferente Impulse über den N. Glossopharyngeus und den N. Vagus (parasympathisches Nervensystem) zur Medulla oblongata und wirken inhibitorisch auf die efferente Sympathikusaktivität. Ihre Aufgabe ist es, den Blutdruck in einem möglichst normalen Bereich stabil zu halten. Bei einem Blutdruckabfall kommt es zu einer Abnahme der inhibitorischen Impulse. Dies hat eine Zunahme der Sympathikusaktivität und somit eine periphere

Vasokonstriktion sowie eine Frequenzsteigerung zur Folge (Seller H, 1996; Zucker und Gilmore, 1991). Auch in den Vorhöfen befinden sich Barorezeptoren, welche durch Vorhoffüllung und –kontraktion aktiviert werden und bei Aktivierung durch eine gesteigerte Sympathikusaktivität zu einer Zunahme der Herzfrequenz führen (Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK, 1984).

Ein Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Druckverhältnisse im Carotis Sinus und einer reflektorischen Antwort der Herzfrequenz wurde erstmalig 1932 von Koch beschrieben (Koch, 1932).

Die Baroreflexsensitivität beschreibt die Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit des Blutdruckes (La Rovere et al. 1988; La Rovere et al 1995).



**Abb. 1.1 Baroreflex.** Ein Blutdruckanstieg stimuliert die arteriellen Barorezeptoren, lokalisiert im Karotissinus (KS) und im Aortenbogen (AB). Die Afferenzen gelangen über den IX. und X. Hirnnerv in die Medulla oblongata (M). Es kommt reflektorisch zur Abnahme kardialer sympathischer (S) und Zunahme kardialer parasymphischer (PS) Aktivität.

### 1.3 Baroreflexsensitivität (BRS)

Die Baroreflexsensitivität (BRS) ist ein Marker des kardialen reflektorischen Parasympathikotonus (La Rovere et al. 1995, Lin et al 2002). Sie stellt die blutdruckabhängige Änderung der Herzfrequenz dar und wird gemessen in ms/mmHg. Zu Ermittlung der BRS wird durch die Gabe des  $\alpha$ -Mimetikums Phenylephrin eine geringe Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 20 bis 30 mmHg herbeigeführt und die hieraus resultierende Änderung der Herzfrequenz auf einer Schlag-zu-Schlag Basis registriert. Als Normwerte für die geschilderte Methode gelten 13-18 ms/mmHg (La Rovere et al., 1988; La Rovere et al. 1995; Hohnloser 1999). Bei einem großen Kollektiv von Patienten nach einem Myokardinfarkt fand sich im Mittel eine verminderte BRS von 7-9 ms/mmHg. Stark reduzierte Werte (BRS < 3ms/mmHg) sind mit einem deutlich erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes und malignen Arrhythmien vergesellschaftet. (La Rovere et al., 1988; Farrell et al., 1992; Vanoli and Adamson 1994)

Obwohl La Rovere et al. die BRS als einen Prädiktor für die Post-Myokardinfarkt-Mortalität beschreiben konnten (La Rovere et al., 1997), ist die Bestimmung der BRS in der Akutphase nicht risikolos möglich, da die BRS mittels Verabreichung kreislaufwirksamer Medikamente (z.B. Phenylephrin ) bestimmt wird.

Als ein nicht-invasiver Surrogatmarker der BRS hat sich die spontane Herzfrequenzveränderung nach einer frühzeitig einfallenden ventrikulären Extrasystole (VES) herausgestellt, nachdem Lin et al. eine enge Korrelation zwischen HRT und BRS nachweisen konnten (Lin et al., 2002). Farrel et al. konnten zeigen, dass die HRT eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des Auftretens eines plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt aufweist, und somit eine hohe prognostische Bedeutung erlangt (Farrel et al., 1992).

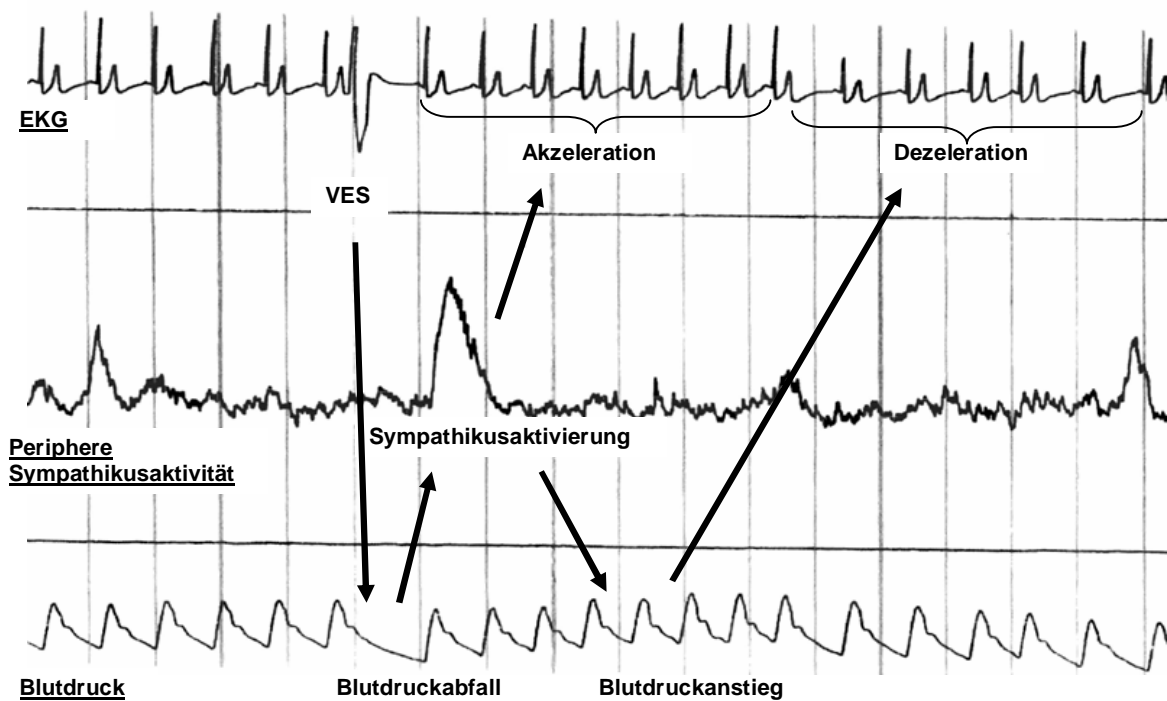
## 1.4 Herzfrequenzturbulenz (HRT)

Die Herzfrequenzturbulenz beschreibt das physiologische Frequenzverhalten unmittelbar nach einer frühzeitig einfallenden ventrikulären Extrasystole (VES). Sie besteht aus zwei Phasen: einer initialen Herzfrequenzbeschleunigung und einer darauffolgenden Herzfrequenzentschleunigung (Schmidt et al., 1999, siehe Abb. 1.4).

Eine frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystole ist ein Herzschlag außerhalb des regulären Grundrhythmus mit Ursprung in der Herzkammer und einer engen Ankopplung an das vorhergehende RR-Intervall. Dieses der VES unmittelbar vorangestellte RR-Intervall wird als Kopplungsintervall (K) bezeichnet und ist meist kürzer als die normalen RR-Intervalle. Einer frühzeitig einfallenden VES folgt zumeist eine kompensatorische Pause (KP), da die folgende reguläre vom Sinusknoten ausgehende Kammererregung in die absolute Refraktärzeit des Kammermyokards fällt (Abb. 1.2). Während dieser kompensatorischen Pause kommt es zu einer Abnahme der linksventrikulären Füllung und somit zu einem kurzfristigen Blutdruckabfall. Dieser Blutdruckabfall ist ein Trigger für eine reflektorische Antwort des autonomen Nervensystems. Vermittelt über Barorezeptoren kommt es zu einer Steigerung der Herzfrequenz um die haemodynamischen Fluktuationen auszugleichen (Billman und Stone, 1982; Watanabe et al., 2002). So kommt es unmittelbar nach einer VES zu einer frühen Beschleunigung der Herzfrequenz (early acceleration) gefolgt von einer Abnahme der Herzfrequenz (late deceleration) (Abb. 1.3). Das Kopplungsintervall hat einen Einfluss auf die HRT: je kürzer es wird, desto ausgeprägter ist die HRT (Bauer, 2000).



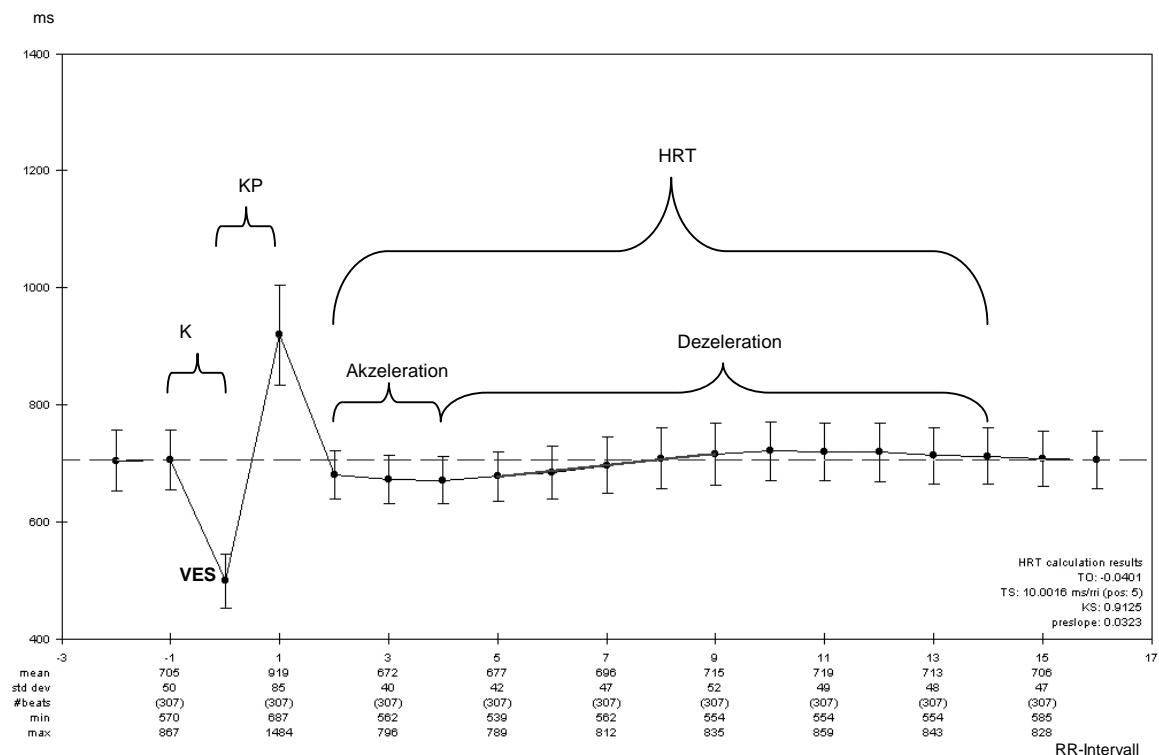
**Abb. 1.2** Ventrikuläre Extrasystole (VES) mit kompensatorischer Pause (KP) im Ausschnitt aus einem Langzeit-EKG. Vorgeschaltet ist der VES das Kopplungsintervall (K).



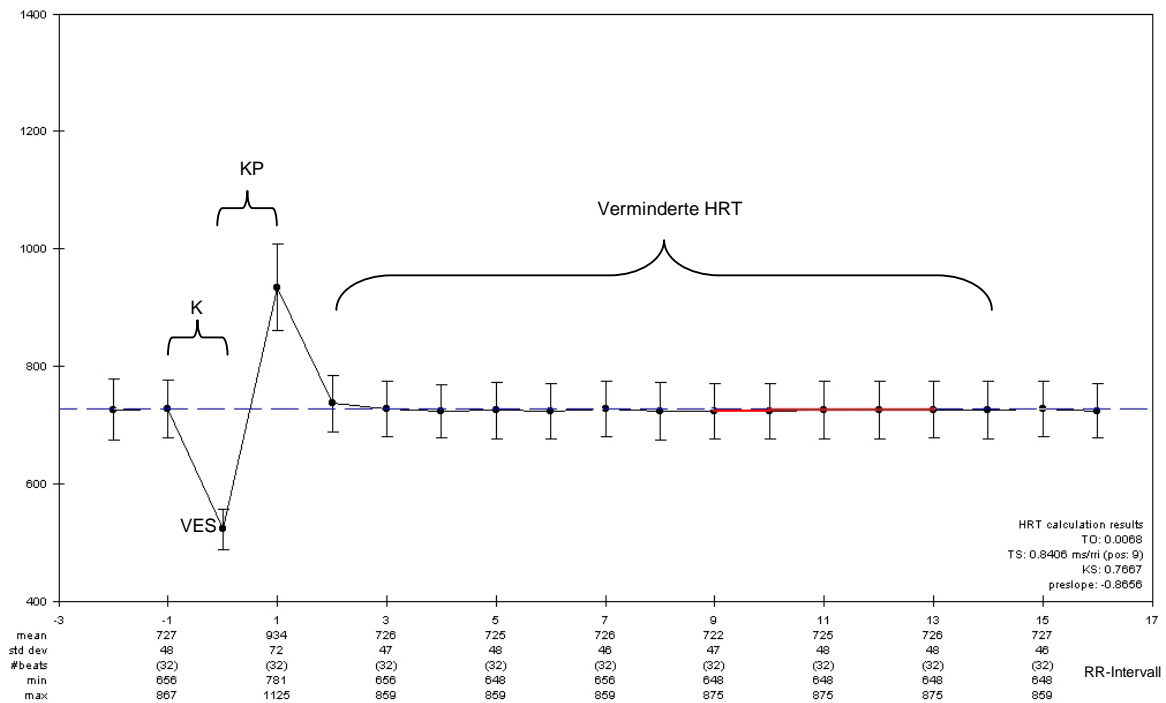
**Abb. 1.3** Auswirkung einer VES auf den Blutdruck und die Herzfrequenz über die periphere Sympathikusaktivität.

Die HRT wurde erstmals 1999 von Schmidt et al. beschrieben und durch zwei Parameter definiert: Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS). Turbulence Onset beschreibt die frühe Akzelerationsphase,

Turbulence Slope die dem TO folgende Frequenzabnahme nach der kompensatorischen Pause (Abb. 1.4). Ein dritter Parameter, das Turbulence Timing (TT), wurde von Watanabe et al. eingeführt. TT bezeichnet den Beginn des TS (Watanabe et al. 2002). Ermittelt werden die Parameter der HRT mit Hilfe von Langzeit-EKG Aufzeichnungen. Voraussetzung für die Ermittlung der HRT ist das Vorhandensein eines Sinusrhythmus, sowie frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen. Es hat sich gezeigt, dass es bei Patienten nach einem Myokardinfarkt zu einer gestörten HRT kommt. Sowohl Herzfrequenzbeschleunigung (TO) als auch Herzfrequenzentschleunigung (TS) nach einer VES sind bei diesen Patienten häufig deutlich weniger ausgeprägt als bei Herzgesunden (Schmidt et al., 1999 ; Grimm et al., 2003; Barthel et al. 2003) (Abb. 1.5).



**Abb. 1.4 Physiologische HRT .** Akzeleration und Dezeleration der Herzfrequenz (hier dargestellt durch den Abstand der RR-Intervalle) nach einer VES. K bezeichnet das Kopplungsintervall vor der VES, KP die darauf folgende kompensatorische Pause.



**Abb. 1.5 Pathologische HRT.** Im Vergleich zu Abb. 1.4 kommt es nach der VES kaum zu einer Änderung der Herzfrequenz, es kommt nicht zu einer physiologischen Akzeleration und Dezeleration. Die HRT ist hier deutlich vermindert.

Die genaue Definition und Berechnung der HRT Parameter sind in Material und Methoden aufgeführt.

### 1.5 Zusammenhang zwischen HRT und BRS

Durch Bestimmung der HRT und der BRS nach selektiver Blockade der beiden autonomen Systeme mittels Esmolol (Sympathikusblockade) und/ oder Atropin (Parasympathikusblockade) konnten Lin et al. 2002 eine enge Korrelation zwischen HRT und BRS aufweisen und über dies hinaus zeigen, dass beide Parameter überwiegend vom parasympathischem Tonus abhängig sind (Lin et al. 2002). Die

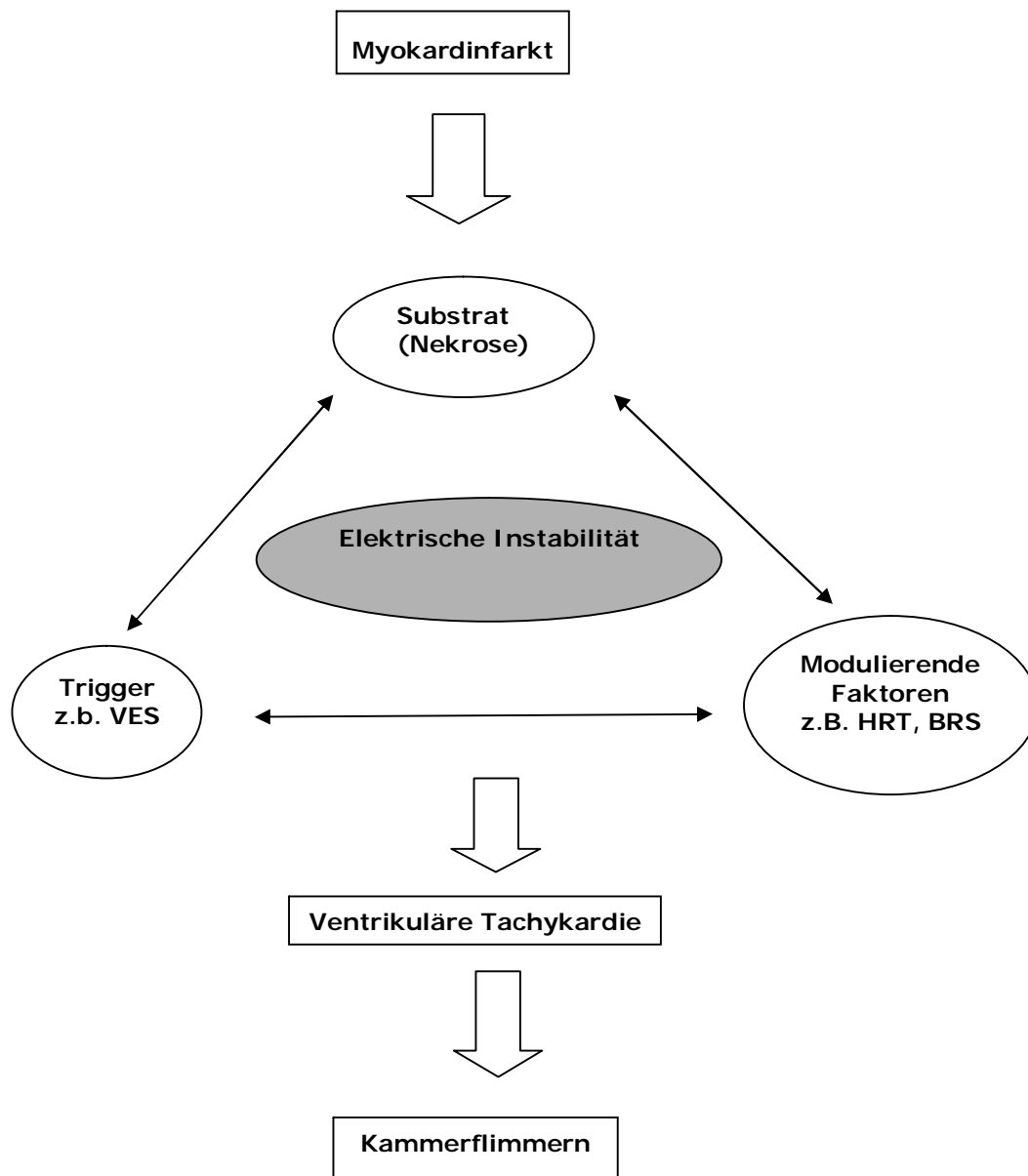


Fähigkeit der Herzfrequenz, sich an eine VES und den damit verbundenen Blutdruckabfall anzupassen, wird somit überwiegend über den vagale Schenkel des autonomen Nervensystem vermittelt.

Erstmalig beschrieben Schmidt et al. die HRT als einen Prädiktor für die Mortalität nach einem Myokardinfarkt. Eine reduzierte HRT geht mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko bei Patienten nach einem Myokardinfarkt einher (Schmidt et al., 1999).

## **1.6 Der plötzliche Herztod**

Die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt sind maligne ventrikuläre Arrhythmien. Ursächlich für solche Arrhythmien ist vor allem eine ischämiebedingte elektrische Instabilität, die in der Randzone zwischen einer Nekrose und einem minderperfundierten Areal entsteht (Denborough et al., 1968; Richards et al., 1984; Breithardt et al., 1990; Rostock 1995). In diesen Randzonen des Infarktareales ist intaktes und vernarbtes Herzmuskelgewebe unmittelbar benachbart. Die physiologische Erregungsausbreitung ist in solchen Randzonen gestört, so dass es zu kreisenden Erregungen um die narbigen Areale und in dessen Folge zu malignen ventrikulären Arrhythmien kommen kann. Triggermechanismen, die solche malignen Arrhythmien auslösen können, sind z.B. ventrikuläre Extrasystolen (VES), Couplets oder Salven (Denborough et al., 1968; Tracy et al., 1987; Trappe et al., 1985; Trappe et al., 1988) (siehe Abb. 1.6).



**Abb. 1.6** Entstehung maligner Herzrhythmusstörungen im Myokardinfarkt

Das Risiko des Auftretens von Arrhythmien ist nach einem Myokardinfarkt deutlich erhöht, wenn es nach dem Infarkt zu einer persistierenden kardialen autonomen Imbalance, insbesondere zu einer verminderten parasymphathischen Aktivität, kommt (Lown und Verrier, 1976; La Rovere et al., 1998; Schwartz et al., 1992). Desweiteren spielen modulierende Faktoren wie z.B. ein erhöhter Sympathikotonus,

bzw. ein verminderter Parasympathikotonus (Schwartz PJ und Stramba-Badiale M., 1988) eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von malignen Arrhythmien.

Einer der ausschlaggebenden Faktoren für den Erhalt einer physiologischen BRS nach einem Myokardinfarkt ist die Reperfusionqualität der Infarktarterie. Ein eingeschränkter Blutfluss im Infarktgefäß geht vielfach mit einer verminderten BRS einher (Mortara et al., 1996; La Rovere et al., 1997). Die Rekanalisierung der Infarktarterie muss jedoch nicht automatisch mit einer guten Gewebereperfusion einhergehen (Simes et al., 1995). So kommt es trotz erfolgreicher epikardialer Reperfusion bei einem Teil der Patienten zu einer mikrovaskulären Reperfusionstörung, was eine Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit der Myokardzellen zur Folge haben kann und somit ein begünstigender Mechanismus für die Genese maligner Arrhythmien darstellt (Ito et al., 1996; Gibson et al., 1999). Dies kann zu einer autonomen Imbalance mit gestörter BRS führen, womit auch das Risiko maligner ventrikulärer Arrhythmien und eines plötzlichen Herztodes steigt.

## **1.7 Reperfusion nach einem Myokardinfarkt**

Durch moderne Reperfusionstherapien konnte die Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt deutlich reduziert werden (Van de Werf et al., 2003). Die Sterblichkeitsrate nach einer direkten PCI, dem derzeitigen Goldstandard in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes, ist deutlich geringer als die nach einer systemischen Thrombolyse (Weaver et al. 1997; Grines et al., 2003). Die Mortalität 5 Jahre nach einer direkten PCI liegt bei 13%, die nach einer Thrombolyse bei 24 % (Zijlstra et al., 1999).

Auch die Gefahr eines Re-Infarktes ist nach einer PCI deutlich geringer. In der PAMI-Studie (Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) zeigte sich eine verringerte Sterblichkeit und ein geringeres Re-Infarkt Risiko nach Akut-PCI von 50% im Vergleich mit der Thrombolyse (Grines et al., 1993).

Prognostisch wichtig nach Revaskularisierung ist der TIMI-Fluss (Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial, The TIMI Study Group, 1985). Die TIMI-Klassifikation beschreibt den angiographisch bestimmbaren Blutfluss in der betroffenen Arterie nach Intervention durch Thrombolyse bzw. PCI.

TIMI 0: kein Blutfluss

TIMI 1: kompromittierter Durchfluss

TIMI 2: verzögerter Blutfluss

TIMI 3: normaler, schneller Blutfluss.

Obwohl in 80% aller Fälle nach PCI eine Durchgängigkeit der betroffenen Arterie erreicht werden kann, kommt es nur in 50-60 % zu einem TIMI 3 Fluss (The GUSTO Investigators, 1993). Dieser prognostisch günstigste TIMI-Fluss wird jedoch deutlich häufiger nach PCI als nach Thrombolyse erreicht ( 91 % bei der PCI vs. 68% bei der Thrombolyse) (Simes et al., 1995; Zijlstra et al.,1999). Ein weiterer Vorteil der PCI gegenüber der systemischen Thrombolyse besteht darin, dass eine erfolgreiche Reperfusion sofort angiographisch dokumentiert werden kann und der Grad des Flusses in dem reperfundierten Infarktgefäß direkt ermittelt werden kann. Es weisen nicht alle Patienten mit einer vollständigen Rekanalisation der Infarktarterie nach einer PCI eine gleich gute Prognose auf. Patienten bei denen eine Rekanalisation der Arterie zwar erreicht wurde, der Blutfluss jedoch beeinträchtigt, bzw. verlangsamt war (TIMI 1 und 2), haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit schnellem, unbeeinträchtigtem

Blutfluss (TIMI 3). Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einem TIMI 2 Fluss, trotz besserer Durchgängigkeit der epikardialen Infarktarterie, die gleiche Prognose wie Patienten mit einem TIMI 1 und TIMI 0 Fluss (kompromittierter oder kein Blutfluss) aufweisen (Lenderink et al., 1995; Gibson et al., 2004).

Eine verminderte BRS ist Ausdruck einer autonomen Imbalance und wird mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich der Mortalität assoziiert. Sie könnte unter anderem der Grund dafür sein, dass Patienten mit einem TIMI 2 Fluss eine deutlich schlechtere Prognose haben als Patienten mit einem TIMI 3 Fluss.

## **1.8 Aufgabenstellung**

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob eine inkomplette Reperfusion der Infarktarterie im akuten Myokardinfarkt mit einer gestörten BRS einhergeht. Bislang liegen keine Daten über das Verhalten und den Verlauf der BRS in Abhängigkeit vom Reperfusionsergebnis nach Akut-PCI vor. Da die BRS in der Akutphase eines Myokardinfarktes nicht risikolos bestimmt werden kann, wird in der vorliegenden Arbeit die HRT als nicht-invasiver Surrogatmarker der BRS im akuten Myokardinfarkt in Abhängigkeit des Reperfusionsergebnisses der Infarktarterie bestimmt. Dazu sind 187 Pat mit akutem ST-Hebungsinfarkt mittels Auswertung von Langzeit-EKG-Aufzeichnungen vor und nach interventioneller Behandlung untersucht worden. Verglichen wurden die Werte der TIMI 2 mit denen der TIMI 3 Gruppe.

Es soll zu folgenden Fragen Stellung bezogen werden:

1.) Wie stellt sich der Verlauf von Parametern der HRT (Turbulence Onset und Turbulence Slope) vor und nach Akut-PCI dar?

2.) Gibt es Unterschiede im Verlauf der HRT hinsichtlich des Reperfusionsergebnisses zwischen dem TIMI 2 und TIMI 3 Kollektiv?

3.) Ist die HRT mit weiteren klinischen Parametern assoziiert?

4.) Gibt es eine Korrelation von Parametern der HRT mit dem Noradrenalin Spiegel als Marker der Sympathikusaktivität?

## 2. Material und Methoden

Zur Gewinnung von Daten über das Verhalten des Autonomen Tonus nach einem Myokardinfarkt wurden im Zeitraum von Juni 1997 bis August 1998 am Universitätsklinikum Lübeck insgesamt 187 Patienten in eine prospektive Studie eingeschlossen. Alle diese Patienten wurden nach dem derzeitigen Goldstandard der Behandlung eines akuten Myokardinfarktes einem Linksherzkatheter (PCI) zugeführt und im Verlauf überwacht. Im Rahmen dieses Monitorings wurden unter anderem Blutproben zur Bestimmung der NoradrenalinKonzentration, der CK und des Troponin T gewonnen. Den Patienten wurde bei Krankenhausaufnahme bereits vor Durchführung des Linksherzkatheters durch einen studentischen Hilfsdienst ein Langzeit-EKG angelegt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Langzeit-EKG-Aufzeichnungen vom Zeitpunkt vor und nach der Herzkatheterintervention analysiert.

### 2.1 Patienten

Um ein möglichst homogenes Patientkollektiv zu gewinnen galten folgende Einschlusskriterien: das Vorhandensein von Thoraxschmerz in Verbindung mit einer ST-Strecken Hebung  $\geq 0,1$  mV in mehr als 2 EKG Ableitungen, ST-Strecken Senkung oder pathologische Konfiguration der T-Welle, Anstieg der Herzenzyme (Troponin I und T, CK) und Sinusrhythmus. Ausschlusskriterien waren kardiogener Schock, klinische Zeichen des Herzversagens, ein systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHG, Linksschenkelblock, Schrittmacherrhythmus oder das Nichtvorhandensein eines Sinusrhythmus, Alter  $> 75$  Jahre, frühere Infarktereignisse, Zustand nach ACB-Versorgung und koronare Stenosen welche mittels PCI nicht behandelbar waren, sowie das Fehlen

von singulären, frühzeitig einfallenden ventrikulären Extrasystolen (VES) im Langzeit-EKG.

Alle Patienten haben ihre Einwilligung für das Verarbeiten ihrer Daten in dieser Arbeit gegeben. Die Arbeit wurde zuvor von der Ethikkommission bewilligt.

## **2.2 Katheterisierung, haemodynamisches Monitoring, Blutproben**

Die PCI wurde über einen perkutanen Zugang der Arteria femoralis durchgeführt.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde während der Katheteruntersuchung mittels quantitativer Bestimmung der enddiastolischen sowie der endsystolischen Ventrikelfüllung mit Hilfe eines computerisierten Algorithmus (QLVA, Medis Medical) bestimmt. Um den linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDD) zu ermitteln wurden Druckkurven von einem haemodynamischen Monitor (Cathcor, Siemens) aufgezeichnet.

Die anterograde Perfusion nach PCI wurde durch erfahrene Untersucher angiographisch nach der TIMI-Klassifikation eingeteilt (Def. TIMI-Klassifikation siehe Einleitung). Eine zusätzliche Stent-Implantation wurde durchgeführt bei Patienten bei denen

- 1) der TIMI Fluss  $< 2$  war,
- 2) die Residualstenose  $> 30\%$  betrug oder
- 3) eine ausgeprägte Dissektion der Intima vorlag.

Patienten, bei denen der Koronarfluss nach PCI kompromittiert war, bekamen einen GPIIb/ IIIa Antagonisten.

Die arterielle NoradrenalinKonzentration (NA) im Plasma wurde über die liegende arterielle Schleuse jeweils vor PCI sowie 1 Stunde und 6 Stunden nach PCI ermittelt.



### **2.3 Ermittlung und Berechnung der HRT**

Die HRT wurde aus den abgeleiteten Langzeit-EKG-Aufzeichnungen (Tracker II und III, Reynolds Medical), wie von Schmidt et al. 1999 definiert, ermittelt. Die Anlegung des Langzeit-EKG-Gerätes erfolgte durch einen studentischen Rufdienst direkt bei Krankenhausaufnahme, also bereits vor PCI.

Der Beginn der Rekanalisation der betroffenen Koronararterie wurde im Langzeit-EKG mit dem Ereignismarker markiert.

Die Langzeit-EKG Bänder wurden von erfahrenen Untersuchern editiert, um Artefakte von der weiteren Analyse auszuschließen. Daraufhin wurden einzelne frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen (VES) ermittelt. Eingeschlossen wurden alle singulären, frühzeitig einfallenden VES, bei denen es weder 10 Schläge vor noch 20 Schläge nach der VES zu einem weiteren VES-Ereignis kam. Einschlusskriterien der Langzeit-EKG-Aufzeichnungen waren eine Mindestaufzeichnungsdauer von 18 Stunden, sowie mindestens drei frühzeitig einfallende VES pro Patient in dem Zeitintervall vor PCI, während der ersten zwei Stunden nach PCI, sowie im Intervall 6-24 Stunden nach PCI.



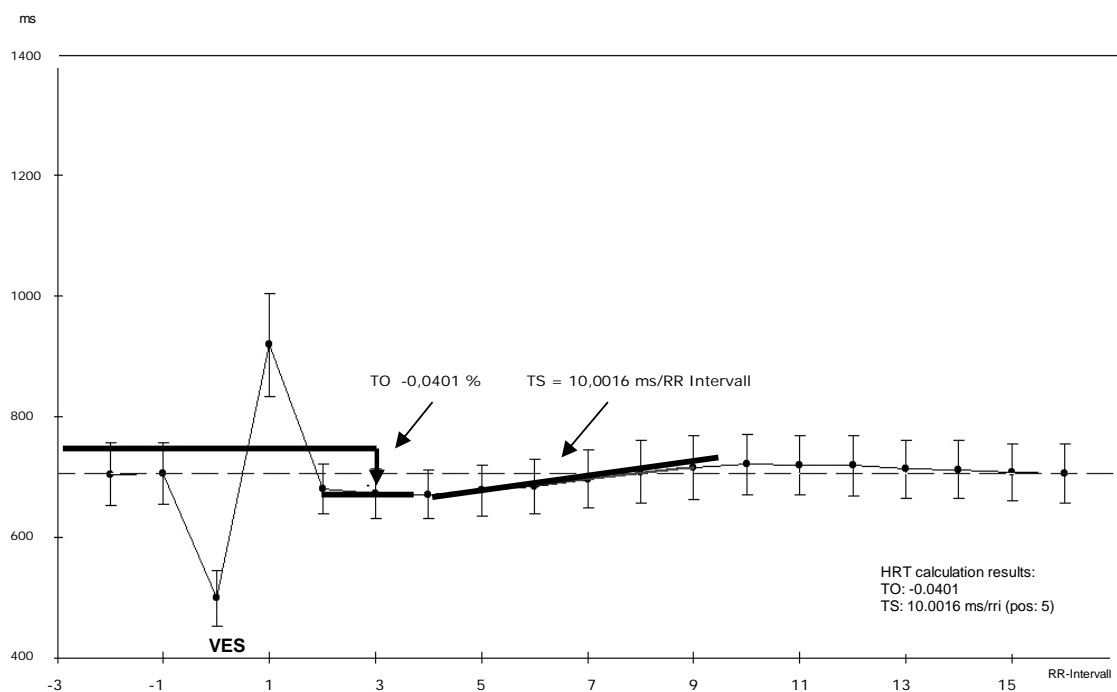
**Abb. 2.1** Nomenklatur der RR-Intervalle vor und nach einer VES zur Ermittlung der HRT im Langzeit-EKG

Die HRT wurde anhand der drei Parameter Turbulence Onset (TO), Turbulence Slope (TS) und Turbulence Timing (TT) gemessen (Schmidt et al., 1999; Watanabe et al., 2002). TO wird durch die initiale Herzfrequenzbeschleunigung (RR-Intervallverkürzung) quantifiziert. Diese frühe Akzelerationsphase dauert ca. 2-4 normale RR-Intervalle. Für die Bestimmung des TO werden die beiden RR-Intervalle vor einer VES und die beiden RR-Intervalle nach der VES ins Verhältnis gesetzt. Definiert ist der TO als Differenz zwischen dem Mittelwert der ersten beiden RR-Intervalle nach der VES und den letzten beiden RR-Intervallen vor der VES.

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

**Formel 2.1** Berechnung des TO

Der Cut-off-Wert eines physiologischen TO beträgt 0%. Daraus ergibt sich physiologischerweise ein negativer Wert für den TO. Je negativer der Wert, desto ausgeprägter ist der TO. Der Turbulence Slope (TS) beschreibt die dem TO folgende Herzfrequenzentschleunigung (Zunahme der RR-Intervalldauer). TS ist definiert als die Steigung der steilsten Regressionsgeraden, die man durch fünf konsekutive RR-Intervalle innerhalb des ersten und zwanzigsten RR-Intervalls nach der VES legen kann. Die Einheit des TS ist ms/RR-Intervall. Der optimale Cut-off-Wert liegt bei 2,5 ms/RR-Intervall, d.h. ist der  $TS \geq 2,5$  ms/RR-Intervall wird er als nomwertig bezeichnet.



**Abbildung 2.2 Turbulence Onset und Turbulence Slope als Parameter der Herzfrequenz-turbulenz:** Änderung des RR-Intervalls (Y-Achse in ms) vor und nach einer VES

Ein dritter Parameter, das Turbulence Timing (TT), wurde von Watanabe eingeführt und beschreibt den ersten Schlag der Sequenz von 5 RR-

Intervallen mit der stärksten Steigung. Liegt die stärkste Steigung beispielsweise im Intervall RR2 - RR6 nach der VES ist die TT 2 (Watanabe et al., 2002).

## **2.4 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mittels eines kommerziell erwerblichen Software Paketes (SPSS, Version 9.0.1; SPSS Inc.) durchgeführt. Vergleiche von Patientengruppen wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests angestellt. Multiple Vergleiche von Gruppen wurden mittels einer Bonferroni-korrigierten ANOVA (Analysis of Variants) durchgeführt. Ein  $\alpha$ -korrigierter gepaarter Student's *t* Test wurde anschließend für den R-Intervall-zu-R-Intervall-Vergleich benutzt.

Die Bestimmung der Beziehungen zwischen den Parametern der HRT und klinischen Parametern wurde mit Hilfe des Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt. Die Werte der HRT Parameter, welche in Grafiken präsentiert wurden, sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Die Signifikanz wurde mit Hilfe eines 2-seitigen Signifikanztestes ermittelt. Als signifikant wurden Werte  $\leq 0.05$  gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Von den 187 Patienten, die in diese prospektive Studie eingeschlossen waren, hatten 126 Patienten verwertbare Langzeit-EKG-Aufzeichnungen und erfüllten somit alle klinischen als auch technischen Einschlusskriterien. Die Mehrzahl der Patienten waren männlichen Geschlechts (79%), das durchschnittliche Alter betrug 59,9 Jahre. Als kardiale Risikofaktoren ließen sich bei 22 Patienten ein Diabetes mellitus (17,5%), bei 70 Patienten ein arterieller Hypertonus (55,6%) und bei 71 Patienten ein Nikotinabusus (48,4%) nachweisen. 98 Patienten zeigten nach PCI einen TIMI 3 Fluss (77,78%), 28 einen TIMI 2 Fluss (22,2%). In einer vergleichenden Subgruppenanalyse beider Patientenkollektive mit den unterschiedlichen TIMI-Fluss-Profilen nach PCI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der klinischen Parameter bei Patienten mit TIMI 2 und TIMI 3 Fluss, außer dass Patienten mit einem TIMI 2 Fluss häufiger mit einem GPIIb/IIIa Antagonisten behandelt wurden als Patienten mit TIMI 3 Fluss ( $P < 0.0006$ ). In der Akutphase des Myokardinfarktes wurden jeweils ca. 40% der Patienten beider Gruppen intravenös ein  $\beta$ -Blocker appliziert. Unterschiede mit einer Tendenz zur Signifikanz zeigten sich bei der maximalen Creatinkinase (CK max) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Patienten mit TIMI 3 Fluss wiesen eine bessere LVEF und eine geringere CK max auf als Patienten mit TIMI 2 Fluss (siehe Tabelle 3.1). Eine Tendenz zur Signifikanz zeigte sich auch hinsichtlich der Killip-Klassifikationen (klinischen Einteilung der Linksherzinsuffizienz bei akutem Myokardinfarkt); Patienten mit TIMI 2 Fluss wiesen

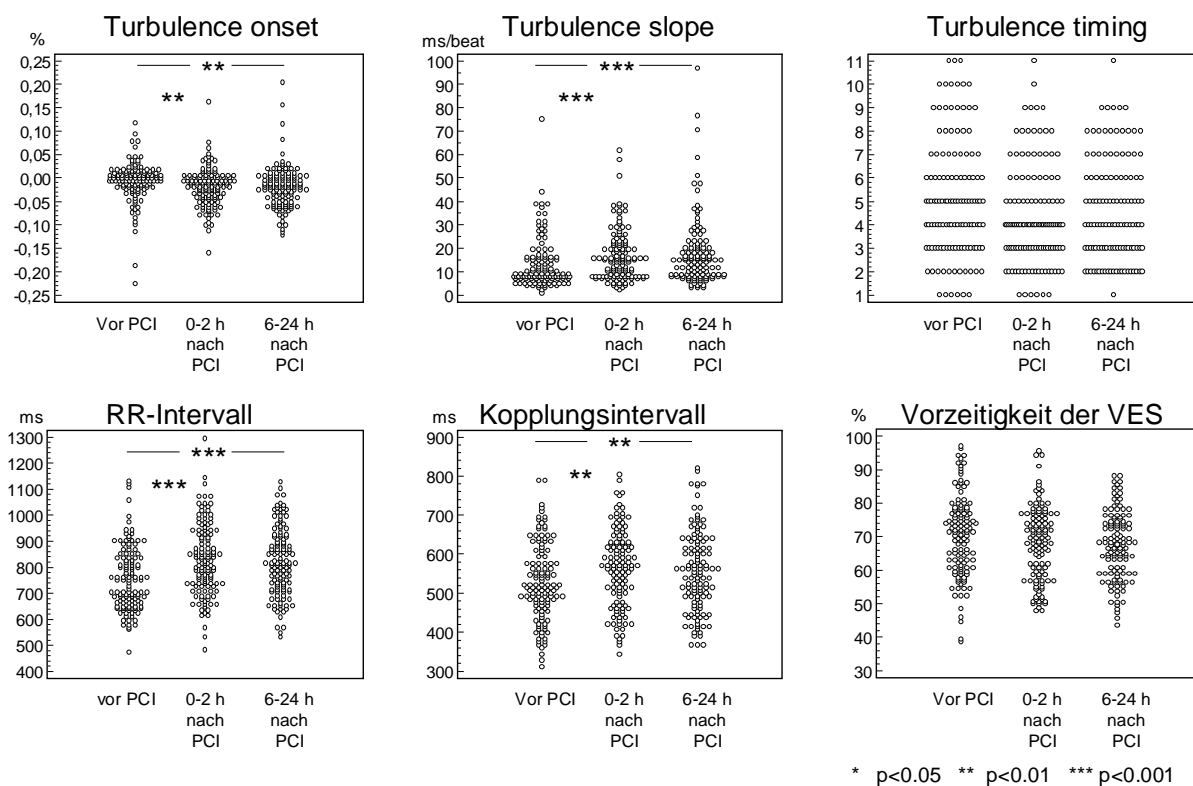
häufiger Zeichen der Linksherzdekompensation nach Killip  $\geq$  Killip-Klasse II auf (pulmonale Rasselgeräusche).

	TIMI 3 (n=98)	TIMI 2 (n=28)	P-Wert
Alter (Jahre)	58,3 $\pm$ 11,7	61,5 $\pm$ 13,6	0,24
Geschlecht (m/w)	79 / 19	20 / 8	0,34
Infarktlokalisierung (anterior/nicht-anterior)	37 / 61	13 / 15	0,26
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	54,3 $\pm$ 11,1	47,2 $\pm$ 16,7	0,08
Max. Creatinkinase (U/L)	920 $\pm$ 771	1232 $\pm$ 1073	0,09
Max. Lactatdehydrogenase (U/L)	740 $\pm$ 411	805 $\pm$ 455	0,11
TIMI Fluß vor Reperfusion	0,8 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,6	0,24
Infarktgefäß (LAD/RCA/LCX)	37 / 53 / 8	13 / 11 / 4	0,43 / 0,17 / 0,41
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (mmHg)	19,6 $\pm$ 7,4	23,0 $\pm$ 8,5	0,12
Ein-Gefäß-Erkrankung (n)	36 (36,7%)	9 (32,1%)	0,7
Killip Klassifikation $\geq$ 2 (n)	19 (19,4%)	9 (32,1%)	0,09
Diabetes mellitus (n)	15 (15,3%)	7 (25,0%)	0,23
Nikotinabusus (n)	54 (55,1%)	7 (25,0%)	0,29
Art. Hypertonus (n)	58 (59,2%)	12 (42,9%)	0,14
Systol. Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	139,2 $\pm$ 26,3	140,6 $\pm$ 26,6	0,81
Zeit vom Schmerzbeginn bis Reperfusion (h)	6,2 $\pm$ 7,6	6,7 $\pm$ 6,9	0,27
Serum Kalium bei Aufnahme (mmol/L)	4,41 $\pm$ 0,57	4,29 $\pm$ 0,39	0,66
GPIIb/IIIa Antagonisten (n)	10 (10,2%)	11 (39%)	<b>0,006</b>
Betablocker in der Akutphase (n)	39 (39,8%)	11 (39,3%)	0,77
Troponin T $>$ 0,1 ng/mL bei Aufnahme (n)	53 (54,1%)	15 (53,6%)	0,75

**Tabelle 3.1 Subgruppen Analyse:** Klinische Parameter bei Patienten mit TIMI 2 vs. TIMI 3 Fluss nach PCI. Werte mit Signifikanz sind fett, solche mit Tendenz zur Signifikanz kursiv unterlegt.

### 3.2 Zeitliche Veränderung der HRT nach PCI

Im Gesamtkollektiv zeigte sich unmittelbar nach PCI eine signifikante Verbesserung der HRT. Es kam zu einer signifikanten Zunahme des TS ( $P < 0.001$ ) und zu einer signifikante Abnahme des TO ( $P < 0.01$ ). Das RR-Intervall als auch das Kopplungsintervall erfuhren eine signifikante Zunahme. Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigten sich hingegen keine signifikanten Veränderungen dieser Parameter mehr (Abb. 3.1).

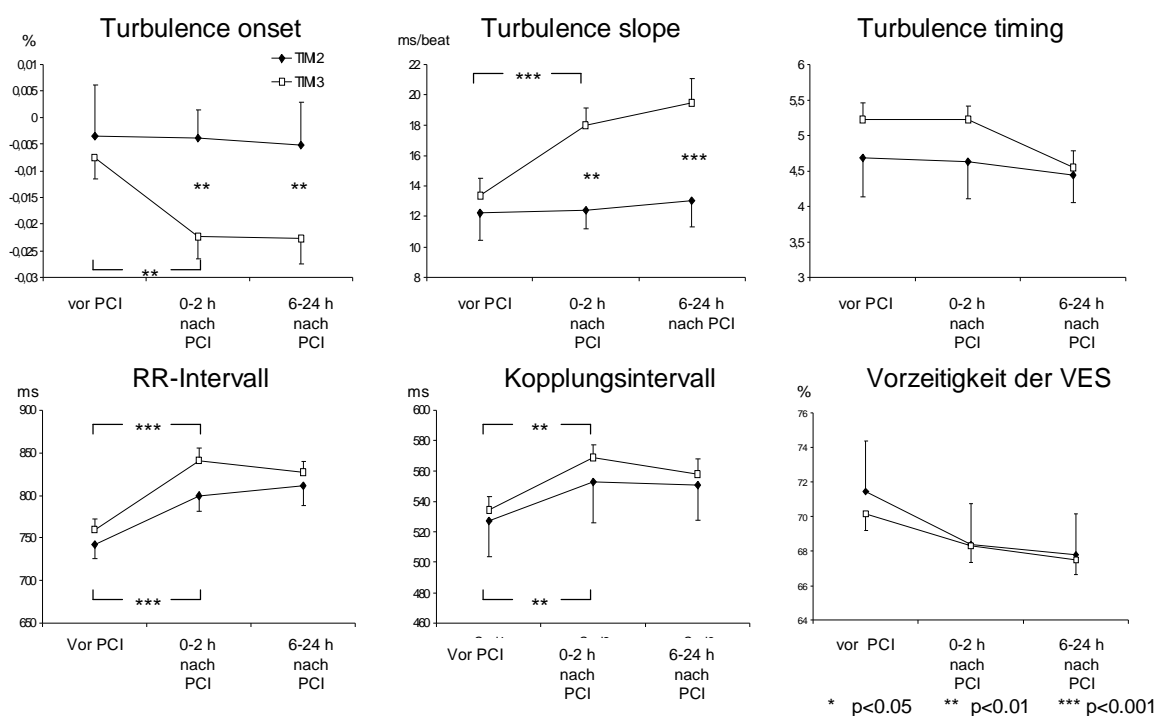


**Abb. 3.1** Verlauf der HRT vor PCI, innerhalb von 2 h nach PCI und innerhalb von 6-24 h nach PCI im Gesamtkollektiv.

Zu beachten ist hierbei in Hinblick auf die Subgruppenanalyse, dass  $\frac{3}{4}$  des Gesamtkollektives einen TIMI 3 Fluss aufweisen.

### 3.3 Verhalten der HRT in Abhängigkeit vom TIMI Fluss

Nach der direkten PCI zeigte sich in der Subgruppenanalyse nur bei Patienten mit TIMI 3 Fluss eine signifikante Veränderung der HRT im Sinne einer Zunahme der TS und einer Abnahme der TO. Bei Patienten mit einem TIMI 2 Fluss hingegen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen dieser beiden Parameter.



**Abb. 3.2** Verlauf der HRT (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) vor, innerhalb 2 Stunden nach und innerhalb 6-24 Stunden nach PCI bei Patienten mit TIMI 2 (schwarze Raute) und TIMI 3 (weisses Rechteck) Fluss.



HRT -Parameter	TIMI 3 (n=98)	TIMI 2 (n=28)	P -Wert
<b>TO 1 (%)</b>	-0.008 ± 0.04 (-0.016 – 0.001)	-0.009 ± 0.05 (-0.002 – 0.013)	0.69
<b>TO 2 (%)</b>	-0.023 ± 0.04 (-0.032 – -0.014)	-0.003 ± 0.03 (-0.015 – 0.009)	<b>0.009</b>
<b>TO 3 (%)</b>	-0.024 ± 0.05 (-0.033 – -0.013)	-0.005 ± 0.04 (-0.023 – 0.012)	<b>0.008</b>
<b>TS 1 (ms/beat)</b>	13.2 ± 10.9 (10.9 – 15.4)	12.2 ± 10.1 (8.7 – 17.4)	0.57
<b>TS 2 (ms/beat)</b>	18.1 ± 11.8 (15.7 – 20.6)	12.8 ± 6.5 (9.8 – 15.4)	<b>0.002</b>
<b>TS 3 (ms/beat)</b>	19.2 ± 15.7 (16.0 – 22.5)	13.8 ± 9.8 (9.6 – 18.1)	<b>0.0005</b>
<b>TT 1</b>	5.2 ± 2.4 (4.7 – 5.7)	4.7 ± 2.9 (3.4 – 5.9)	0.37
<b>TT 2</b>	5.2 ± 1.9 (3.8 – 5.6)	4.6 ± 2.7 (3.3 – 5.6)	0.51
<b>TT 3</b>	4.6 ± 2.2 (4.1 – 5.0)	4.5 ± 2.9 (3.4 – 5.9)	0.59
<b>RR 1 (ms)</b>	760 ± 129 (733 – 787)	741 ± 100 (697 – 784)	0.46
<b>RR 2 (ms)</b>	846 ± 145 (816 – 876)	795 ± 106 (749 – 840)	0.09
<b>RR 3 (ms)</b>	825 ± 133 (798 – 853)	796 ± 130 (740 – 852)	0.57
<b>K 1 (ms)</b>	530 ± 91 (506 – 544)	525 ± 122 (466 – 572)	0.78
<b>K 2 (ms)</b>	568 ± 87 (550 – 586)	546 ± 131 (478 – 591)	0.58
<b>K 3 (ms)</b>	557 ± 99 (537 – 578)	543 ± 103 (474 – 563)	0.77

**Tabelle 3.2** HRT- Parameter von TIMI 3 vs. TIMI 2 Patienten (Mittelwert ± SD, Lower and Upper 95% Confidence Limits) vor PCI (**1**), innerhalb 2 Stunden nach PCI (**2**) und innerhalb 6-24 Stunden nach PCI (**3**). Unterschiede mit Signifikanz sind fett unterlegt. **TO** = Turbulence Onset; **TS** = Turbulence Slope; **TT** = Turbulence Timing; **K** = Kopplungsinterfall, **RR** = mittlerer Wert der 20 RR-Intervalle vor VES

### 3.3.1 Turbulence Onset

Vor Reperfusion wiesen sowohl Patienten mit späterem TIMI 2 Fluss als auch Patienten mit späterem TIMI 3 Fluss einen nur leicht negativen und somit verminderten TO auf. Unmittelbar nach PCI (0-2h) kam es nur bei den TIMI 3 Patienten zu einer signifikanten Abnahme des TO (von  $-0,008 \pm 0.04\%$  auf  $-0,023\% \pm 0.04$ ,

$p < 0,01$ ). Im weiteren Verlauf (6-24 h nach PCI) blieb der TO dieser Patienten weitestgehend konstant ( bei  $-0,024\% \pm SD$ ,  $P < 0,01$ ).

Bei dem TIMI 2 Kollektiv zeigte sich insgesamt kaum eine Veränderung des TO: unmittelbar nach PCI nahm der TO insignifikant zu (von  $-0,009$  auf  $-0,003\% \pm SD$ ) und blieb im weiteren Verlauf stabil.

Vergleicht man den zeitlichen Verlauf des TO nach PCI bei dem TIMI 3 Patientenkollektiv mit dem des TIMI 2 Patientenkollektivs, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Subgruppen sowohl 0-2 h nach PCI also auch 6-24 h nach PCI ( $p$  jeweils  $< 0,01$ ). Der deutlichste Unterschied ist im Zeitintervall 0-2 Stunden nach PCI zu verzeichnen (siehe Tab. 3.2 und Abb. 3.2).

### 3.3.2 Turbulence Slope

Sowohl Patienten mit späterem TIMI 2 Fluss als auch Patienten mit späterem TIMI 3 Fluss wiesen vor Reperfusion einen nur geringen TS auf (13,2 bzw. 12,2 ms/RR Intervall). Direkt nach der PCI (0-2 h) kam es bei den TIMI 3 Patienten zu einem deutlichen Anstieg des TS (von  $13,2$  ms/beat  $\pm SD$  auf  $18,1$  ms/beat  $\pm SD$ ,  $p < 0,001$ ). Im weiteren Verlauf (6-24 h) stieg der TS, wenn auch weniger ausgeprägt, weiterhin an.

Bei Patienten mit TIMI 2 Fluss hingegen kam es innerhalb der ersten beiden Stunden nach PCI zu einem nur insignifikanten Anstieg des TS von  $12,2$  auf  $13,8$  ms/beat  $\pm SD$ . Auch der Anstieg des TS im weiteren Verlauf (6-24 h) blieb insignifikant.

Vergleicht man den zeitlichen Verlauf des TS nach PCI bei dem TIMI 3 Patientenkollektiv mit dem des TIMI 2 Patientenkollektiv, so zeigt sich auch hier, ähnlich wie beim Verlauf des TO, ein signifikanter Unterschied der beiden Subgruppen sowohl unmittelbar nach PCI als auch im weiteren Verlauf (6-24 h n. PCI). Auch hier ist der

Unterschied der beiden Subgruppen direkt nach der PCI am ausgeprägtesten ( $p < 0,001$ ) (siehe Tab. 3.2 und Abb 3.2).

### **3.3.3 Turbulence Timing**

Bezüglich des Turbulence Timing zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit TIMI 2 und TIMI 3 Fluss.

### **3.4 RR-Intervall, Kopplungsintervall und Vorzeitigkeit**

Hinsichtlich der Dauer der RR-Intervalle, der Dauer des Kopplungsintervalls und der Vorzeitigkeit der VES gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit TIMI 2 und TIMI 3 Fluss. Bei beiden Gruppen kam es nach PCI zu einer signifikanten Zunahme des RR-Intervalls sowie des Kopplungsintervalls. Die Vorzeitigkeit der VES nahm bei beiden Gruppen ab (siehe Tab. 3.2 und Abb. 3.2).

### **3.5 Assoziation der HRT mit anderen klinischen Parametern**

Wie in Tabelle 3.3 aufgeführt, zeigten sich Assoziationen zwischen der HRT nach PCI und einigen klinischen Parametern: TS wies eine moderate negative Korrelation zu Alter und Linksventrikulärem Enddiastolischem Druck (LVEDD) auf. Eine positive Korrelation wurde zwischen dem TS und der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sowie der Dauer des mittleren RR-Intervalls der 20 Schläge vor der VES beobachtet. TO zeigte eine mässig positive Korrelation zum Alter und eine negative Korrelation zur Dauer des RR-Intervalls. Kein

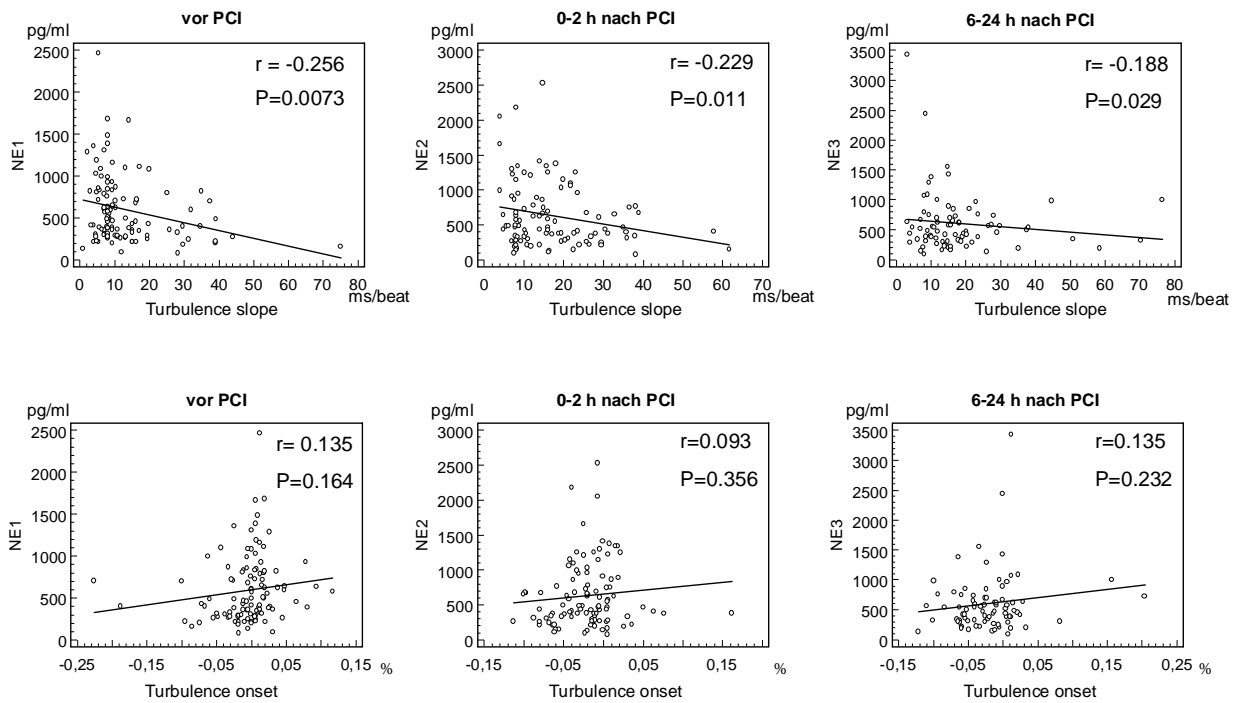
statistisch signifikanter Zusammenhang zur HRT wiesen die maximalen Spiegel der Herzenzyme auf (CK max und LDH max).

	<b>Turbulence onset</b>	<b>Turbulence slope</b>	<b>Turbulence timing</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	r = 0.20 P = 0.02	r = -0.18 P = 0.04	r = 0.04 P = ns
<b>RR-Interval (ms)</b>	R = -0.22 P = 0.02	r = 0.33 P < 0.001	r = -0.29 P = 0.001
<b>LVEF (%)</b>	r = -0.22 P = 0.03	r = 0.25 P = 0.01	r = -0.004 P = ns
<b>LVEDD (mmHG)</b>	r = 0.06 P = ns	r = -0.172 P = 0.04	r = 0.001 P = ns
<b>CK max (U/l)</b>	r = -0.04 P = ns	r = -0.02 P = ns	r = 0.10 P = ns
<b>LDH max (U/l)</b>	r = -0.05 P = ns	r = -0.08 P = ns	r = 0.12 P = ns

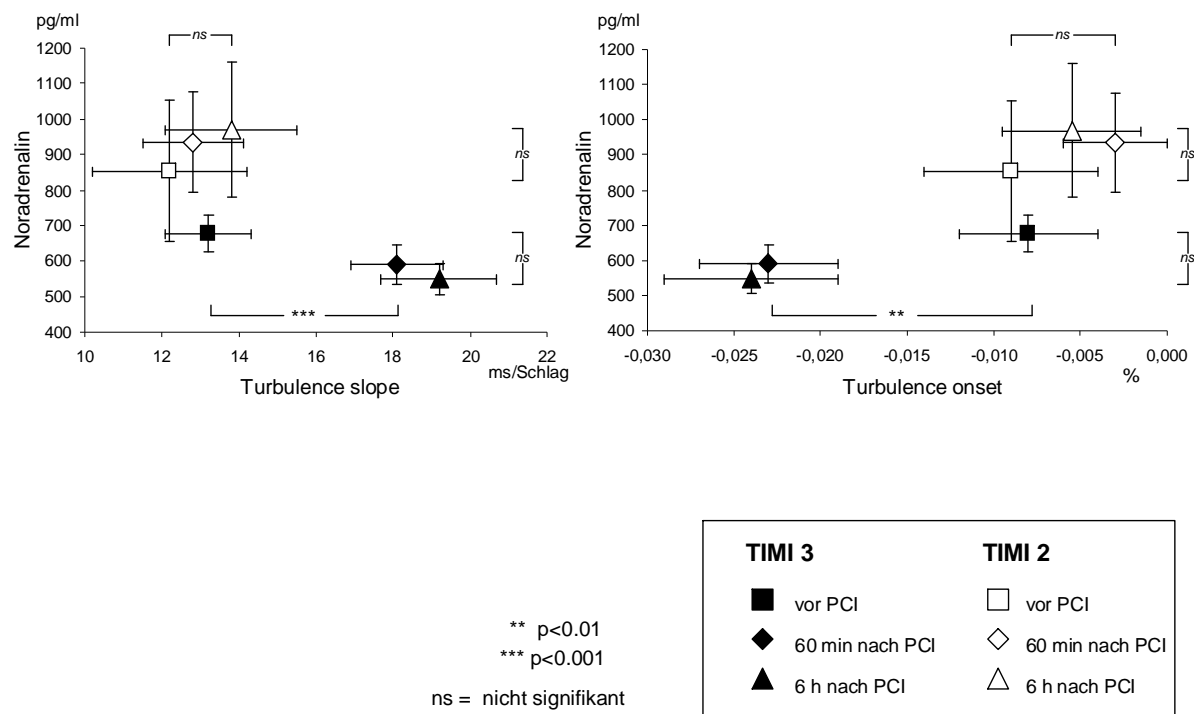
**Tabelle 3.3** Korrelation zwischen HRT nach PCI und Alter, mittlerem RR-Intervall, LVEF, LVEDP, CK max., LDH max. r = Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman.

### 3.6 HRT und systemische NoradrenalinKonzentration

Es zeigte sich eine mäßige negative Korrelation zwischen dem TS und der arteriellen NoradrenalinKonzentration sowohl vor PCI, unmittelbar danach, sowie im weiteren Verlauf. Der TO hingegen wies keine signifikante Korrelation zur NoradrenalinKonzentration auf (siehe Abb. 3.3). Beim TIMI 2 Kollektiv fanden sich im Vergleich zu den TIMI 3 Patienten insgesamt durchgehend signifikant höhere NoradrenalinKonzentrationen (siehe Abb. 3.4).



**Abb. 3.3** Darstellung der Beziehung zwischen systemischer Noradrenalin-konzentration (NE) und den HRT Parametern TO und TS vor PCI (NE 1), 60 Minuten nach (NE 2) und 6 Stunden nach PCI (NE 3) im Gesamtkollektiv.



**Abb. 3.4** HRT und NoradrenalinKonzentration bei Patienten mit TIMI 2 und TIMI 3 Fluss unmittelbar nach PCI.

## **4. Diskussion**

Nach einem kardialen ischämischen Ereignis ist eine frühzeitige und erfolgreiche Rekanalisation der Infarktarterie zur Wiederherstellung des anterograden Flusses von großer Bedeutung, da mit Reperfusion des Infarktareals auch der autonome Tonus stabilisiert werden kann (Mortara et al., 1996.). In dieser Arbeit können wir erstmalig zeigen, dass der Grad der Reperfusion, gemessen als TIMI Fluss, die HRT und damit die barorezeptorvermittelten autonomen Reflexmechanismen entscheidend beeinflusst.

### **4.1 Die Bedeutung des autonomen Tonus im akuten Myokardinfarkt**

Das Auftreten maligner Arrhythmien ist eine gefürchtete Komplikation des akuten Myokardinfarktes. Als Auslöser des plötzlichen Herztodes sind nicht beherrschbare maligne Herzrhythmusstörungen die häufigste Todesursache in der Akutphase eines Myokardinfarktes. Die Inzidenz maligner Arrhythmien hängt im Wesentlichen von der elektrischen Stabilität des Myokards ab. Diese wird wiederum maßgeblich von dem autonomen Tonus bzw. der Balance zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem beeinflusst. In und nach einem akuten Myokardinfarkt kann es aufgrund der Minderperfusion im Infarktareal zu einer Imbalance des autonomen Tonus kommen (Mortara et al., 1996). Es hat sich gezeigt, dass unter intaktem Vagotonus maligne Arrhythmien seltener auftreten (Schwartz und Priori, 1990, De Ferrari et al., 1994); eine vagale Aktivierung scheint einen antifibrillatorischen Effekt zu haben. Eine Erhöhung des Sympathikotonus begünstigt hingegen das Auftreten maligner

Arrhythmien (Schwartz et al., 1992; Vanoli und Adamson, 1994; Klingenheben et al., 1999). Myokardiale mechano- und chemosensitive Neurorezeptoren können aufgrund der ischämischen Schädigung sowohl stimuliert als auch inhibiert werden (La. Rovere et al., 1995). Eine Aktivierung kardialer sympathischer Afferenzen durch eine ischämische Schädigung führt zu einer vermehrten Erregung sympathischer kardio-kardialer Reflexe (La Rovere et al., 1995; Farrell et al., 1992). Durch gezielte intrakoronare Injektion von Veratrum Alkaloid konnten Schwartz et al. eine erhöhte Aktivität afferenter sympathischer Nerven nachweisen. Eine derartig induzierte sympathische Exzitation war mit einer Verminderung vagaler efferenter Impulse zum Sinusknoten verbunden (Schwartz et al., 1973). Durch Aufzeichnung sympathischer Aktivitäten an kardiothorakalen Nerven konnten Jardine et al. am Schafmodell eine anhaltende, deutlich erhöhte kardiale sympathische Nervenaktivität nach induzierter Myokardischämie beweisen (Jardin et al., 2005). Anhand von Experimenten an ischämischen und reperfundierten Rattenherzen konnten Schöming et al. zeigen, dass die sympathische Aktivierung im ischämischen Myokard hauptsächlich über die Noradrenalinausschüttung erfolgt. Adrenalin und Dobutamin sind als Neurotransmitter hier von untergeordneter Bedeutung (Schöming et al., 1984). In der vorliegenden Arbeit konzentrierten wir uns auf die Bestimmung der systemischen Noradrenalinkonzentration als Ausdruck der sympathischen Aktivität.

## **4.2 Wertigkeit der BRS nach Myokardinfarkt**

### **4.2.1 BRS nach einem akuten Myokardinfarkt**

Die BRS korreliert mit dem autonomen Tonus. Sie nimmt ab, wenn der Tonus vorwiegend sympathikusdominiert ist und zu, wenn der



parasympathische Tonus überwiegt (Mortara et al., 1996). Durch selektive Blockade des autonomen Nervensystems mittels gezielter Gabe des Betablockers Esmolol (Blockade der sympathischen Aktivität) und/ oder Atropin (Parasympatholytikum) konnten Lin et al. nachweisen, dass sowohl HRT als auch die BRS überwiegend vagusdeterminiert sind (Lin et al., 2002).

Nach einem akutem Myokardinfarkt ist die BRS häufig deutlich reduziert. Bei einem Patientenkollektiv mit akutem Myokardinfarkt fand sich im Mittel eine BRS von 7-9 ms/mmHg (Normwerte bei Herzgesunden 13-18 ms/mmHg). Experimentelle und klinische Studien konnten zeigen, dass eine verminderte BRS nach einem Myokardinfarkt ein Prädiktor für das Auftreten maligner Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes ist (La Rovere et al., 1998; La Rovere et al., 1997; Farrell et al., 1992 ).

1988 beschrieben La Rovere et al. in einer klinischen Studie, dass Postinfarkt-Patienten mit einer deutlich verminderten BRS ( $\leq 3$  ms/mmHg) ein fast 15 mal höheres Risiko hatten, an einem plötzlichen Herztod zu versterben (La Rovere et al., 1988). Farrel et al. bestätigten die Hypothese, dass eine verminderte BRS ein Marker für eine gesteigerte elektrische Instabilität des Myokards ist, in dem sie 68 Patienten nach einem Myokardinfarkt untersuchten, die zusätzlich einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen worden waren. Die Analyse ergab, dass 7 von 8 Patienten mit induzierbarer anhaltender monomorpher Tachykardie eine erniedrigte BRS ( $\leq 3$  ms/mm) aufwiesen (Farrel et al., 1991). Durch Bestimmung der HRT als Surrogatmarker der BRS konnte in der vorliegenden Arbeit bewiesen werden, dass eine inkomplette Reperfusion nach einem Myokardinfarkt mit einer verminderten BRS einhergeht. Dabei zeigte sich, dass die Qualität des Reperfusionsergebnisses mit dem Ausmaß der BRS-Verminderung korreliert. Eine nur geringe Korrelation fand sich hingegen zwischen der systemischen Noradrenalin-Konzentration

(Ausdruck des Sympathikotonus) nach einem Myokardinfarkt und der BRS. Dies bestätigt die Annahme, das BRS und HRT, wie in o.g. Studien zuvor beschrieben, überwiegend vagusdeterminiert sind.

#### **4.2.2 BRS und NoradrenalinKonzentration im Myokardinfarkt**

Übereinstimmend mit Ergebnissen anderer Arbeiten (Hartikainen et al., 1996; Laitinen et al., 1998) geht auch aus unseren Daten eine nur geringe Korrelation der systemischen NoradrenalinKonzentration mit der BRS nach einem Myokardinfarkt hervor. Es zeigte sich jedoch eine deutliche erhöhte NoradrenalinKonzentration bei Patienten mit inkompletter Reperfusion (TIMI < 3), was Ausdruck eines erhöhten Sympathikotonus bzw. einer sympathischen Überaktivität in einem unzureichend perfundierten Myokardareal ist. Da Patienten mit einer inkompletten Reperfusion auch eine anhaltend verminderte BRS aufwiesen, gilt es die Frage nach dem Zusammenhang einer erniedrigten BRS und einer erhöhten NoradrenalinKonzentration nach einem Myokardinfarkt zu klären. Folgende 3 Theorien sind hier möglich:

- 1.) der erhöhte sympathische Grundtonus ist die Ursache der verminderten BRS.
- 2.) die verminderte BRS ist die Ursache des erhöhten sympathischen Grundtonus.
- 3.) die gleichzeitig bestehende verminderte BRS und der erhöhte sympathische Grundtonus sind nicht direkt miteinander korreliert.

Zu Theorie 1.):

Mircoli et al. stellten die Hypothese auf, dass eine sympathische Überaktivität eine Beeinträchtigung des Baroreflexbogens bewirkt

(Mircoli et al., 2002). Dies wird mit einer präsynaptischen Antagonisierung der Acetylcholinausschüttung durch Noradrenalin erklärt (Kriszan-Agbas et al., 1998). Es wird weiter diskutiert, dass Noradrenalin einen Effekt auf die Compliance des Carotissinus und des Aortenbogens hat und somit die Empfindlichkeit der dort lokalisierten Barorezeptoren beeinflusst (Mangoni et al., 1997). Aus den in unserer Studie erhobenen Daten geht hervor, dass sich die Baroreflexaktivität nach erfolgreicher Reperfusion des Infarktareals signifikant verbessert, während der systemische Noradrenalin Spiegel keine signifikante Änderung erfährt. Somit halten wir es für unwahrscheinlich, dass eine verminderte BRS durch eine sympathische Überaktivität verursacht ist.

Zu Theorie 2.)

Grundlage der zweiten Theorie ist die Annahme, dass eine verminderte BRS eine erhöhte systemische Sympathikusaktivität begünstigt. Dies könnte durch eine Abschwächung inhibitorischer Signale auf die efferente Sympathikusaktivität verursacht werden.

Im akuten Myokardinfarkt werden große Mengen Noradrenalin im ischämischen Myokard freigesetzt (Schöming et al., 1984). Kawada et al. konnten in einer Arbeit zeigen, dass eine zusätzliche Suppression von vagalen Afferenzen zu einer Verstärkung der Noradrenalinfreisetzung führt (Kawada et al., 2001).

Eine unvollständige Reperfusion kann somit aufgrund einer konsekutiv verminderten Vagusaktivität zu einer vermehrten Noradrenalin ausschüttung führen, wohingegen eine vollständige Reperfusion aufgrund einer intakt gebliebenen Vagusaktivität zu deutlich niedrigeren Noradrenalin Spiegeln führen kann.

Am Katzenmodell maßen Kawada et al. die interstitielle Acetylcholin Konzentrationen (postsynaptischer Transmitter des Parasympathikus) und Noradrenalin Konzentrationen (Transmitter des Sympathikus) im Myokard unter selektiver Blockierung des Vago- bzw.

Sympathikotonus. Die Ergebnisse zeigten, dass lediglich eine Aktivierung der kardialen vagalen Afferenzen, nicht jedoch der Efferenzen, zu einer Reduzierung der ischämisch bedingten erhöhten Noradrenalinausschüttung im Myokard führt. Sowohl die Aktivierung der sympathischen Afferenzen, als auch die der Efferenzen hatten auf die Acetylcholinausschüttung im ischämischen Myokard keinen signifikanten Effekt (Kawada et al., 2001). Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie geht hervor, dass eine Zunahme der BRS nach kompletter Reperfusion nicht mit einer signifikanten Verminderung der NoradrenalinKonzentration einhergeht. Es ist daher unwahrscheinlich, dass eine verminderte BRS ursächlich für eine erhöhte Noradrenalinausschüttung ist.

Im Ausschlussverfahren halten wir die dritte Theorie für die wahrscheinlichste: die Funktion des Baroreflexes und die NoradrenalinKonzentration in einem akuten Myokardinfarkt sind nicht abhängig voneinander, vielmehr unterliegen beide einem gemeinsamen Faktor, nämlich dem Grad der Reperfusion. Eine inkomplette Reperfusion mag sowohl zu einer anhaltenden exzitatorischen Aktivität von sympathischen Nervenenden im ischämischen Areal als auch zu einer Verminderung der BRS führen (Schwartz et al., 1992).

#### **4.2.3 Ursachen für eine verminderte BRS nach einem akuten Myokardinfarkt**

Die vorliegende Studie zeigt auf, dass es bei Patienten mit einer inkompletten Reperfusion zu einer pathologischen Verminderung der Baroreflexaktivität nach einem hypotensiven Stimulus wie z.B. der kompensatorischen Pause nach einer VES kommt. Dies spiegelt sich in einer verminderten HRT wieder.

Die Mechanismen, die einer verminderten BRS nach einem Myokardinfarkt zugrunde liegen, sind nicht vollständig geklärt. Es gibt

diesbezüglich verschiedene Theorien. Ein Klärungsansatz besteht in der Annahme, dass es nach einem Myokardinfarkt zu einer Erhöhung der Reizschwelle sowohl der Barorezeptoren als evtl. auch der ventrikulärer Mechanorezeptoren für einen Stimulus (wie z.B. die hämodynamischen Schwankungen nach der kompensatorische Pause einer VES) kommt, was zu einem anhaltenden Verlust der vagalen efferenten Aktivität führt (Lombardi et al., 1988; Zipes, 1990).

Eine weitere Theorie besagt, dass es in einem minderperfundierten Infarktareal zu einer anhaltenden Ausschüttung von neurohormonalen Mediatoren in das Myokard kommt, was zu einer Stimulierung von chemosensitiven Neuronen führt und so möglicherweise eine Unterdrückung des Baroreflexes verursacht (Schäfer et al., 2002).

Im Rahmen eines ischämischen Ereignisses im Herzmuskel kann es zu einer verminderten Kontraktilität und in Folge dessen zu einer Abnahme des Schlagvolumens kommen. Die damit verbundenen Änderungen des Blutdruckes und der Ejektionsfraktion können sich wiederum über eine Beeinflussung der Aktivierung der Barorezeptoren auf das autonome System auswirken. Andere experimentelle Daten führen zu der Annahme, dass der Verminderung des Baroreflexes nicht die Infarktgröße sondern die Veränderungen des Herzzeitvolumens und/oder der Compliance zugrunde liegen (Brändle et al., 1996). Damit übereinstimmend fand sich in unserer Arbeit bei TIMI 2 Patienten im Vergleich zu TIMI 3 Patienten eine Tendenz zu einem höheren LVEDP und einer niedrigeren LVEF.

### **4.3 Korrelation zwischen Reperfusion und autonomen Tonus nach einem Myokardinfarkt**

#### **4.3.1 NoradrenalinKonzentration in Abhängigkeit zur Reperfusion**

Aus den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten ergibt sich, dass eine unvollständige Reperfusion mittels PCI mit einer signifikant höheren systemischen NoradrenalinKonzentration einhergeht, was als Ausdruck einer anhaltend erhöhten sympathischen Basisaktivität gewertet werden kann. Patienten mit einem TIMI 2 Fluss wiesen sowohl eine Stunde als auch sechs Stunden nach Intervention deutlich höhere NoradrenalinKonzentrationen im Blut auf als TIMI 3 Patienten (siehe Abb. 3.4).

#### **4.3.2 Verhalten der HRT in Abhängigkeit zur Reperfusion**

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer verminderten BRS und einem möglichst guten Rekanalisationsergebnis wurde bereits 1996 von Mortara et al. beschrieben. Bei Patienten mit einem offenen Infarktgefäß war die mittlere BRS deutlich besser erhalten als bei Patienten mit anhaltend verschlossenem Infarktgefäß ( $8,9 \pm 5,8$  vs.  $7,1 \pm 4,7$  ms/mmHg;  $p < 0,005$ ) (Mortara et al., 1996). Der Rekanalisationsgrad wurde in der Studie im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit jedoch nicht anhand der TIMI-Klassifikation eingeteilt, sondern lediglich in komplett verschlossene Koronararterien und solche mit Stenose ohne vollständigen Verschluss. Eine 5-Jahres-Follow-Up-Studie von Lenderink et al. an 183 Patienten ergab, dass die Prognose hinsichtlich der Mortalität von Patienten mit einem TIMI 2 Fluss ähnlich der von Patienten mit einer inkompletten oder

verschlossenen Infarktarterie ist (TIMI 1 und TIMI 0). Lediglich Patienten mit einem TIMI 3 Fluss wiesen eine deutlich bessere Prognose auf (Lenderink et al., 1995). In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine verminderte Baroreflexsensitivität, repräsentiert durch eine pathologische HRT, eine Hauptursache für die schlechtere Prognose von Patienten mit einer inkompletten Reperfusion (TIMI 0-2) ist. Wir konnten anhand unserer Ergebnisse zeigen, dass eine erfolgreiche frühzeitige und komplette Wiederherstellung des anterograden Flusses im Infarktgefäß eine schnelle Erholung der BRS zur Folge hat. Dies spiegelt sich in den signifikant besseren HRT-Parametern bei dem TIMI 3 Kollektiv wieder. Es besteht zudem ein deutlicher Unterschied im Verlauf der HRT Parameter in zeitlicher Abhängigkeit zur PCI. Eine Stunde nach PCI hat sich die HRT der TIMI 3 Patienten signifikant verbessert, in den folgenden 24 Stunden kam es hingegen zu keiner weiteren signifikanten Verbesserung der HRT. Ergebnisse einer anderen Studie zur Klärung der Veränderung der HRT im zeitlichen Verlauf nach PCI zeigten, dass es des Weiteren keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der HRT Parameter in der subakuten Phase (10 Tage nach PCI) und der chronischen Phase (12 Monate nach PCI) nach einem Myokardinfarkt gibt (Ortak et al., 2005). Diese Tatsache macht deutlich, dass eine zügige und komplette Rekanalisation von großer Bedeutung für den Patienten ist, da eine rasche Normalisierung der BRS mit einer erhaltenen elektrischen Stabilisierung einhergeht.

#### **4.4 HRT und LVEF als prognostische Marker im Vergleich**

Auch eine reduzierte LVEF ( $\leq 40\%$ ) gilt als Marker für die Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt (Huikuri et al., 2003; Solomon et al., 2005; Multicenter Postinfarction Research Group, 1983;

Grimm, 2000). La Rovere et al. stellten sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der LVEF und der BRS gibt. Bei einem Patientenkollektiv, für das ein Zusammenhang zwischen einer verminderten BRS und einer deutlich erhöhten Mortalität ermittelt werden konnte, wurde angiographisch die LVEF bestimmt. Anhand der ermittelten Daten konnten sie zeigen, dass BRS und LVEF zwei von einander unabhängige Prädiktoren sind, zwischen denen keine signifikante Korrelation besteht ( $r=0.07$ ). Es ist jedoch davon auszugehen, dass das gleichzeitige Vorliegen beider Faktoren nach einem Myokardinfarkt das Auftreten von malignen Arrhythmien und somit auch das Risiko eines plötzlichen Herztodes erhöht (La Rovere et al., 1992). Farrell et al konnten zeigen, dass die BRS ein besserer prognostischer Marker für das Auftreten maligner Arrhythmien oder gehäuft auftretender VES ist als eine verminderte LVEF (Farrell et al., 1992). Diese Aussage ist jedoch nicht unbestritten. Barthel et al. konnten anhand einer Studie zeigen, dass eine pathologische HRT in der chronischen Phase des Myokardinfarktes bezüglich der Risikostratifizierung genauso aussagekräftig ist wie die LVEF (Barthel et al., 2003).

Neuere experimentelle Daten weisen darauf hin, dass eine verminderte BRS weniger von der Infarktgröße als von der veränderten kardialen Compliance und/oder dem kardialen Füllungsvolumen abhängt (Brändle et al., 1996). Übereinstimmend dazu beobachteten wir bei TIMI 2 Patienten im Vergleich zu TIMI 3 Patienten einen Trend zu höheren Werten für den LVEDP und niedrigere Werten für die LVEF und eine mäßige Korrelation zwischen diesen hämodynamischen Parametern und der HRT.



#### 4.5 Herzfrequenzvariabilität und HRT nach einem Myokardinfarkt

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist ein weiterer Marker des autonomen Tonus, der ebenfalls zur nicht-invasiven Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt eingesetzt wird und schon länger bekannt ist als die HRT. Sie beschreibt die spontane Variabilität der Herzfrequenz unabhängig von einer VES. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer verminderten HRV und einer erhöhten Postinfarktletalität ist bekannt und wurde 1965 erstmals von Schneider und Costiloe beschrieben. (Schneider und Costiloe, 1965; Kleiger et al., 1987; Kjellgren and Gomes, 1992). Die HRV ist wie die BRS und die HRT überwiegend vagusdeterminiert (Kjellgren and Gomes, 1992). Der am häufigsten verwendete Parameter der HRV ist die Standardabweichung aller normaler RR-Intervalle (SDNN) (Schwab et al. 2003). Dieser Parameter erfasst unter anderem Komponenten der Herzfrequenzvariabilität, die durch Barorezeptoren vermittelt werden (Myers et al. 1986). La Rovere et al. untersuchten in der ATRAMI-Studie („Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction“) den prädiktiven Wert einer eingeschränkten HRV in Kombination mit der BRS. Die höchste Mortalität fand sich bei Patienten mit einer SDNN  $< 70$  ms oder einer BRS  $< 3$  ms/mmHg. Die Kombination aus beiden Parametern erhöhte das Risiko deutlich (La Rovere et al., 1998). Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen HRV und HRT zu klären, bestimmten wir bei unserem Patientenkollektiv neben der HRT auch die beiden HRV-Parameter SDNN und rMSSD. Die Bestimmung beider Parameter ist nicht redundant, da die HRV Ausdruck der tonischen vagalen Aktivität ist, während HRT und BRS Ausdruck der reflektorischen vagalen Aktivität sind. Vielmehr ergänzen sie sich und liefern unterschiedliche Informationen über die kardiale

parasympathische Aktivität (La Rovere et al., 1998; Ghuran et al., 2002). Übereinstimmend mit anderen Studien (Bigger et al. 1989; Kjellgren und Gomes, 1993) fanden wir eine nur geringe Korrelation zwischen HRT und HRV. Im Gegensatz zur HRT zeigte sich kein signifikanter Unterschied der HRV zwischen TIMI 2 und TIMI 3 Patienten nach PCI. Dieses Ergebnis kann ein Hinweis darauf sein, dass eine frühe und erfolgreiche Reperfusion in erster Linie die reflektorische vagale Aktivität (repräsentiert durch HRT und BRS) verbessert. In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen schließen wir daraus, dass eine erfolgreiche Reperfusion nach einem akuten Myokardinfarkt den nachteiligen Effekt des Infarktes auf die vagale Aktivität mindern kann. Dies wiederum kann zu einer Verbesserung der elektrischen Stabilität in der frühen Infarktphase führen.

#### **4.6 Validität der HRT als Risikomarker**

Die HRT hat sich als ein aussagekräftiger Marker zur Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt herausgestellt (Schmidt et al., 1999; Ghuran et al., 2002; Barthel et al., 2003). Vorteile der HRT als Riskomarker im Vergleich zu anderen Markern liegen zum einen in der Möglichkeit der nicht-invasiven Bestimmung, zum anderen in der Tatsache, dass sie auch bei Patienten, die eine selektive  $\beta$ -Blockertherapie erhalten einsetzbar ist, da die Therapie mit einem selektiven  $\beta_1$ -Blocker (wie z.B. Metoprolol oder Esmolol) keinen Einfluss auf die HRT hat (Lin et al., 2002; Bonnemeier et al., 2005). Die HRT ist überwiegend vagusdeterminiert, sie lässt sich durch Gabe von Atropin nicht aber von Esmolol vollständig aufheben (Lin et al., 2002; Marine et al., 2002). Die HRT erlangt also nicht nur Bedeutung in der Risikostratifizierung in der chronischen Phase nach einem Myokardinfarkt, sondern kann darüber hinaus auch wichtige Hinweise

auf einen Verlust des physiologischen vagalen Tonus im akuten Myokardinfarkt liefern.

Es wäre jedoch voreilig, allein anhand der HRT Rückschlüsse auf eine komplette oder inkomplette Rekanalisation zu ziehen. Der Verlauf der HRT in zeitlicher Abhängigkeit nach einer PCI repräsentiert jedoch ein bislang unerkanntes Phänomen. Hier sind noch weitere Untersuchungen erforderlich um die komplexen Pathomechanismen der autonomen Reflexe nach einer PCI zu verstehen.

#### **4.7 Limitationen**

Abschließend soll in dieser Diskussion auf mehrere bedeutsame Limitationen der HRT-Analyse und die Bedeutung ihrer Abhängigkeit zum Reperfusionsergebniss hingewiesen werden. Limitationen in der Analyse der HRT bestehen in dem obligaten Vorhandensein eines Sinusrhythmus sowie ventrikulärer Extrasystolen. Patienten mit einem Schrittmacherrhythmus oder einem Vorhofflimmern sind für diese Methode nicht geeignet.

Die Reperfusionqualität unserer Patienten wurde anhand der TIMI-Fluss-Klassifikation bestimmt, diese erlaubt lediglich Aussagen zum Wiedereröffnungsgrad der Infarktarterie. Ein gutes Reperfusionsergebniss geht jedoch nicht zwangsläufig mit einer Wiederherstellung der myokardialen Mikrozirkulation einher (no-reflow-Phänomen, Conti, 2004). Nach jüngeren Studien kann man den epikardialen Blutfluss der betroffenen Arterie genauer als nach der in dieser Arbeit verwendeten TIMI-Fluss-Klassifikation mit dem korrigierten TIMI frame count (CTFC) bestimmen (Bickel et al., 2002). Die mikrovaskuläre Perfusion des betroffenen Myokardareals lässt sich mit dem sog. TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) (Gibson et al., 2002) quantifizieren. Es hat sich gezeigt, dass es Unterschiede in der

Myokardperfusion auch bei TIMI 3 Patienten gibt, was Auswirkungen auf die Prognose hat (Gibson et al., 1999 und 2002).

## 5. Zusammenfassung

Der Myokardinfarkt stellt zusammen mit anderen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen in den Industriestaaten dar. Die Risikostratifizierung bezüglich des Mortalitätsrisikos nach einem Myokardinfarkt ist somit von hoher Bedeutung. Herzfrequenzturbulenz (HRT) und Baroreflexsensitivität (BRS) haben sich als Ausdruck des autonomen Tonus als wertvolle prognostische Prädiktoren erwiesen. Die HRT bezeichnet das Verhalten der Herzfrequenz nach einer einzelnen einfallenden ventrikulären Extrasystole. Sie ist baroreflex-gesteuert und somit ein Surrogatmarker der Baroreflexsensitivität. Sie lässt sich nicht-invasiv anhand von Langzeit-EKG Aufzeichnungen ermitteln und kann, anders als die BRS, auch in der Akutphase eines Myokardinfarktes ermittelt werden, da sie ohne Einsatz von kreislaufwirksamen Medikamenten bestimmt werden kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, erstmals den Einfluss der Reperforationsqualität nach PCI bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf die HRT zu ermitteln. Differenziert wurde die Reperforationsqualität nach der TIMI-Klassifikation. Es wurden Langzeit-EKG Aufzeichnungen von Patienten mit einem akuten ersten Myokardinfarkt ausgewertet, die HRT wurde vor PCI sowie innerhalb der ersten 2 h und im Intervall zwischen Stunde 6 und Stunde 24 nach PCI bestimmt. Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass die HRT sich nach PCI nur bei Patienten mit einem wiederhergestellten schnellen, normalen Blutfluss (TIMI 3), nicht aber bei Patienten mit einem verzögertem Fluss (TIMI 2) signifikant verbessert. Diese Unterschiede der HRT nach PCI könnten eine Ursache für die bekannte deutlich bessere Prognose von TIMI 3 im Vergleich zu TIMI 2 Patienten sein. Unsere Ergebnisse weisen auf eine anhaltende autonome Dysfunktion mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Patienten mit inkompletter Reperforation hin.

## 6. Literaturverzeichnis

Anderson JL, Karagounis L, Becker LC, Sorensen SE, Menlove RL: TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 87: 1829-1839 (1993).

Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schömig A, Schmidt G: Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 108: 1221-1226 (2003)

Bauer Axel: Einfluss von Kopplungsintervall und Herzfrequenz auf die Heart Rate Turbulenz. Med. Diss. München, 2000

Bickel C, Rupprecht HJ, Maimaitiming A, Welk I, Blankenberg S, Krummenauer F, Meyer J: The Superiority of TIMI frame count in detecting coronary flow changes after coronary stenting compared to TIMI Flow Classification. *J Invasive Cardiol* 14: 597-598 (2002)

Bigger JT, La Rovere MT, Steinmann RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, Schwartz PJ: Comparison of baroreflexsensitivity and heart rate period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 14: 1511-18 (1989)

Billman GE, Stone HL: Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 66: 874-880 (1982)

Bonnemeier H, Ortak J, Tölg R, Witt M, Schmidt J, Wiegand UKH, Bode F, Schunkert H, Richardt G: Carvedilol Versus Metoprolol in the Acute Phase of Myocardial Infarction: Differing Effects on Heart Rate Turbulence. *Pace* 28: 222-226 (2005)

Brändle M, Wang W, Zucker IH: Hemodynamic Correlates of Baroreflex impairment of heart rate in experimental heart failure. *Basic Res Cardiol* 91: 147-154 (1996)

Breithardt G, Borggrefe M, Martinez-Rubio A, Budde T: Identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction. *Cardiologia* 35: 19-22 (1990)

Carrozza KP Jr, Baim D: Keeping the Open Artery Open: Is Stenting the Answer? *Circulation* 96: 2762-2764 (1997)

Conti RC: Editors Note: Reperfusion of Myocardium does not necessarily equate with epicardial coronary artery blood flow. *Clin Card* 27: 589-590 (2004)

De Ferrari GM, Vanoli E, Schwartz PJ: Cardiac vagal activity, myocardial ischemia and sudden death. In: Zipes DP, Jalife J: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2. Auflage, S. 422-434, WB Saunders, Philadelphia, 1994

Denborough MA, Lovell RRH, Nestel PJ, Goble AJ: Arrhythmias and late sudden death after myocardial infarction. *Lancet* 1: 386-1388 (1968)

Farrel TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE, Camm AJ: Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 67: 129-137 (1992)

Farrel TG, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, Camm AJ: Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after myocardial infarction. *Circulation* 83: 945-952 (1991)

Ghuran A, Reidi F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT jr, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M for the ATRAMI Investigators: Heart Rate Turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest: the autonomic tone and reflexes in myocardial infarction substudy. *Am J Cardiol* 89: 184-190 (2002)

Gibson C, Carrozza JP, Laham RJ, Baim DS: Clinical trials of primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. 2004, <http://www.uptodate.com>

Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E: The TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 93: 879-888 (1996)



Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E for the TIMI Study Group: Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 105: 1909-1913 (2002)

Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E : Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 99: 1945-1951 (1999)

Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van de Werf F, Braunwald E : Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 101: 125-135 (2000)

Grimm W: Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod bei Postinfarktpatienten und bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 89: 10-20 (2000)

Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B: Heart Rate Turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. *Ann of Noninvas Electrocard* 8: 127-131 (2003)

Grines CL : Clinical Debate: Primary Angioplasty – The strategy of choice? *N ENGI J Med* 73: 231-240 (1996)

Grines CL, Browne KF, Marco J for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 328: 673-681 (1993)

Grines CL, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ: Primary Coronary Angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. Am Heart J 145(1): 47-57 (2003)

Gomes JA: The arrhythmic Substrate in patients with ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 14: 380-381 (1989)

Guzik P, Schmidt G: A Phenomenon of Heart-Rate-Turbulence, It's evaluation and prognostic value. Card Electrophys Rev 6: 256-261 (2002)

Hartikainen J, Fyhrquist F, Tahvanainen K, Lansimies E, Pyorala K: Baroreflexsensitivity and neurohormonal activation in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 74: 21-26 (1996)

Hohnloser S.: Untersuchung der Barorezeptorenfunktion. Deutsches Ärzteblatt 25: 1716-1719 (1999)

Huikuri HV, Mahaux V, Bloch-Thomas PE for the CHARISMA Investigators: Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Myocardial Infarction: Result of the CHARISMA Pilot Study. *Pace*, Jan 26: 416-419 (2003)

Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Tanivama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 93: 1993-1999 (1996)

Jardin DL, Charles CJ, Ashton RK, Bennett SI, Whitehead M, Frampton CM, Nicholls MG: Increased cardiac sympathetic nerve activity following acute myocardial infarction in a sheep model. *J Physiol* 565: 325-333 (2005)

Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK: *Neurocardiology: The Interrelationships between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular Systems*. 1. Auflage, S. 9-13, W.B. Saunders Company, London, 1984

Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL: Does thrombolysis in myocardial infarction TIMI perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction*. *J Am Coll Card* 19: 1-10 (1992)

Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Inagaki M, Shishido T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K: Vagosympathetic interactions in ischemia-induced myocardial norepinephrine and acetylcholine release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: 216-221 (2001)

Keil U: Das weltweite WHO-MONICA Project: Ergebnisse und Ausblicke, *Gesundheitswesen* 67 Sonderheft 1:38-45 (2005)

Kjellgren O, Gomes JA: Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1: 204-215 (1993)

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ and The Multicenter Postinfarction Research Group: Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *AM J Cardiol* 59: 256-262 (1987)

Klingenheben T, Credner S, Grönefeld G, Zabel M, Li Y, Hohnloser SH: Kardialer autonomer Tonus zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt: Ergebnisse einer prospektiven Langzeitstudie bei 441 konsekutiven Patienten. *Z Kardiol* 88: 400-409 (1999)

Koch E: Die Irritation der pressorezeptorischen Kreislaufreflexe. *Klin Wochenschr* 11: 225-227 (1932)

Kriszan-Agbas D, Zhang R, Marzban F, Smith PG: Presynaptic adrenergic facilitation of parasympathetic neurotransmission in sympathectomized rat smooth muscle. *J Physiol* 512: 841-849 (1998)

Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E: Age and gender dependency of baroreflexsensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 84: 576-583 (1998)

La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351: 478-484 (1998)

La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex Sensitivity. *J Cardiovasc Electrophys* 6: 761-774 (1995)

La Rovere MT, Mortara A, Specchia G, Schwartz PJ: Myocardial Infarction and Baroreflex Sensitivity. *Clinical Studies. G Ital Cardiol* 22:639-645 (1992)

La Rovere MT, Schwartz PJ: Baroreflex Sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. *Pace* 20: 2602-2613 (1997)

La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: A prospectiv Study. *Circulation* 78: 816-824 (1988)

Lenderink T, Simoons ML, Van Es GA, Van de Werf F, Verstraete M, Arnold AE: Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI Perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation* 2: 1110-1116 (1995)

Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan AL, Tseng YZ, Huang SKS: Tight mechansim correlation between Heart Rate Turbulence and Baroreflexsensitivity. *J of Cardiovasc Electrophys* 13: 427-431 (2002)

Lombardi F, Gnechi R, Sandrone G: Acute myocardial ischemia, cardiac reflexes and cardiac arrhythmias. In: Kulbertus HE, Franck G: *Neurocardiology*. 1. Auflage, S. 133-142, Futura Publishing Co., Mount Kisco 1988

Lown B, Verrier RL: Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 294: 1165-1170 (1976)

Manfrini O, Pizzi C, Trere D, Fontana F, Buqjardini R: Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur heart J* 24: 1560-1566 (2003)

Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Mancina G, Ferrari AU: Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 30: 1085-1088 (1997)

Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM: Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol* 89: 767-769 (2002)

Mircoli L, Fedele L, Benetti M, Bolla GB, Radaelli A, Perlini S, Ferrari AU: Preservation of the baroreceptor heart rate reflex by chemical sympathectomy in experimental heart failure. *Circulation* 106: 866-872 (2002)

Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Camm AJ, Hohnloser SH, Nohara R, Schwartz PJ on behalf of the ATRAMI Investigation: Patency of infarct-related artery: Effects of restoration of anterograde flow on vagal reflexes. *Circulation* 93: 1114-1122 (1996)

Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A: Blunted arterial Baroreflex causes pathological Heart Rate Turbulence. *Am J Physiol* 279: 1171-1175 (2000)

Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial Infarction. *N Engl J Med* 309: 331-336 (1983)

Myers GA, Martin GJ, Magid NM: Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. *Trans Biomed Engin* 33: 1149-1156 (1986)

Neumann von J, Kent RG, Bellinson HR, Hart BI: The mean square successive Difference. *Ann Math Stat* 12: 153-162 (1941)

Ortak J, Weitz G, Wiegand UKH, Bode F, Eberhardt F, Katus HA, Richardt G, Schunkert H, Bonnemeier H: Changes in Heart Rate, Heart Rate Variability, and Heart Rate Turbulence during Evolving Reperfused Myocardial Infarction. *Pace* 28: 227-232 (2005)

Richards DA, Blake GJ, Spear JF, Moore EN: Electrophysiologic substrate for ventricular tachycardia: Correlation in vivo and in vitro. *Circulation* 69: 369-381 (1984)

Rostock KJ: *Der plötzliche Herztod*, 1. Auflage, Kap.4, Kap.6, Chapman & Hall, Weinheim 1995

Schäfer U, Kurz T, Jain D, Hartmann F, Dendorfer A, Tolg R, Raasch W, Dominiak P, Katus H, Richardt G: Impaired coronary flow and left ventricular dysfunction after mechanical recanalisation in acute myocardial infarction: role of neurohumoral activation? *Basic Res Cardiol* 97(5): 399-408 (2002)

Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schömig A: Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 351: 478-484 (1999)

Schneider RA, Costiloe JP: Relationship of sinus arrhythmia to age and its prognostic significance in ischemic heart disease. *Clin Res* 13: 510-524 (1965)



Schöming A, Dart AM, Dietz R, Mayer E, Kubler W: Release of endogenous catecholamines in the ischemic myocardium of the rat. Part A: Locally mediated release. *Circ Res* 55: 689-701 (1984)

Schwab JO, Yang A, Lewalter T, Lüderitz B: Nichtinvasive Risikostratifizierung bei koronarer Herzkrankheit: Stellenwert des Langzeit-EKG. *Deutsches Ärzteblatt* 44: 2878-2882 (2003)

Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death: Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 85: 177-191 (1992)

Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F : A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat. *Circ Res* 32: 215-220 (1973)

Schwartz PJ, Priori SG : Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 1. Auflage, S.330-343, WB Saunders Co, Philadelphia, 1990

Schwartz PJ, Stramba –Badiale M : Parasympathetic nervous system and malignant Arrhythmias. In : Kulbertus HE, Franck G : *Neurocardiology*. 1. Auflage, S. 179, Futura Publishing Company, Mount Kisco, 1988

Seller H: Neurovegetative Regulationen. In: Klinke R, Silbernagel S: Lehrbuch der Physiologie. 2. Auflage, S. 676-688, Thieme Verlag, Stuttgart/ New York 1996.

Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betriu A, Califf RM: Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 91: 1923-1928 (1995)

Solomon S, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn P, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators: Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure or Both. *New Engl J Med* 352: 2581-2588 (2005)

Stat. Bundesamt (2006): Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2004

The GUSTO Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *New England Journal of medicine* 329: 1615-1622 (1993)

The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329: 1615-1621 (1993)

The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. N Engl J Med 312: 932-936 (1985)

Tracy CM, Winkler J, Brittain E, Leon MB, Epstein SE, Bonow RO: Determinants of ventricular arrhythmias in mildly symptomatic patients with coronary artery disease and influence of inducible left ventricular dysfunction on arrhythmia frequency. J Am Coll Cardiol 9: 483-488 (1987)

Trappe HJ, Hartwig CA, Klein H, Wenzlaff P, Lichtlen PR: Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit koronarer Zweigefäßerkrankung in Abhängigkeit von Anatomie und Rhythmusprofil. Z Kardiol 77: 1-8 (1988)

Trappe HJ, Hartwig CA, Wenzlaff P, Lichtlen PR: Arrhythmieverhalten und plötzlicher Herztod bei isolierten Stenosen oder Verschlüssen des Ramus interventricularis anterior. Z Kardiol 74: 165-174 (1985)

Trappe HJ, Klein H, Wenzlaff P, Lichtlen PR: Arrhythmieprofil und plötzlicher Herztod bei früh und spät nach Infarkt reanimierten Patienten. Z Kardiol 76: 127-136 (1987)

Van der Werf F: Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. Lancet 1: 1367-369 (1989)

Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijny W: Management of acute infarction patients presenting with ST-segment elevation, Task Force Report of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 24: 28-66 (2003)

Vanoli E, Adamson PB: Baroreflex Sensitivity: Methods, Mechanisms, and Prognostic Value. *Pace* 17: 434-445 (1994)

Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL: Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 21: 1391-1395 (1993)

Watanabe, MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME: Effects of Ventricular Premature Stimulus Coupling Interval on Blood Pressure and Heart Rate Turbulence. *Circulation* 106: 325-330 (2002)

Weaver WD, Simes RJ, Betriu A : Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review. *JAMA* 278: 2093-2099 (1997)

Zipes DP: Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of the heart. *Circulation* 82: 1095-1105 (1990)

Zipes DP, Wellens HJ: Sudden Cardiac Death. *Circulation* 98: 2334-2351 (1998)

Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van't Hof AW, Suryapranata H: Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341: 1413-1414 (1999)

Zuanetti G, De Ferrari GM, Priori SG, Schwartz PJ: Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. *Circ Res* 61: 429-435 (1987)

Zucker IH, Gilmore JP: *Reflex Control of the Circulation*. 1. Auflage, Kap. 3-7, CRC Press, Boston, 1991

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hendrik Bonnemeier für die Bereitstellung des Themas, die Einführung in die Thematik, die engagierte Hilfe und die konstruktiven Korrekturvorschläge. Ferner gilt mein Dank Frau Dr. Constanze Watermann, Herr Jon Schäfer, Herrn Dr. Tobias Katzer und Frau Dr. Juliane Brunk für Motivation und konstruktive Vorschläge. Mein besonderer Dank gilt all den Patienten, die sich zu dieser Studie bereit erklärt haben und somit die Erhebung der Daten erst möglich machten.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Julia Friedlbinder  
Anschrift Zietenstr.3  
23564 Lübeck

Geburtsdatum/-ort 26.07.1976, Bremen

Familienstand Ledig

## Schulbildung

1982-1986 Grundschule Bierden  
1986-1988 Orientierungsstufe Achim  
1988-1995 Cato-Bontjes-van-Beek Gymnasium, Achim

## Hochschulausbildung

1995-2003 Medizinische Universität zu Lübeck  
3. Staatsexamen am 23. Mai 2003

## Famulaturen

1998 Kardiologie/Innere Medizin, McFarland Clinic, Iowa, USA  
1999 Chirurgie, Teaching Hospital Kathmandu, Nepal  
2000 Allgemeinmedizin, Achim  
Orthopädie (Praxis), Oldenburg  
Radiologie, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

## Praktisches Jahr

1. Tertial Innere Medizin, Asklepios Klinik, Bad Oldesloe  
2. Tertial Anästhesie, Krankenhaus Süd, Lübeck  
3. Tertial Chirurgie, Krankenhaus Süd, Lübeck

## Ausland

1992-1993 Austauschjahr, Iowa, USA  
1995 Ausbildung zur Nurses Aid, Iowa, USA

## Promotion

Beginn der vorliegenden Arbeit 2002

## Publikationen

Reflex Cardiac Activity in Ischemia and Reperfusion: Heart Rate Turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Circulation 108:958-964 (2003)