

Aus den **Städtischen Kliniken Bielefeld gemGmbH**

Klinikum Mitte

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Leitung Prof. Dr. med. Horst Kuhn

**Herzfrequenzvariabilität vor und nach
Transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie (TASH)
bei Hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Markus Bartelsmeier-Schmale

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Prof. Dr. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. Kuhn

Koreferent: Prof. Dr. Lösse

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	4
Die hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie	4
Diagnostik der autonomen Dysfunktion	8
Klinische Korrelationen der Herzfrequenzvariabilität.....	11
Ziel der Arbeit.....	15
Patienten und Methoden	
Patientenkollektiv	17
Patienten ohne Herzschrittmacher	19
Patienten mit Herzschrittmacher.....	21
Methodik (EKG-Erfassung)	23
Übersicht berücksichtigter allgemeiner Langzeit-EKG-Parameter	23
Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	24
Statistik.....	25
Ergebnisse	
Patienten ohne Herzschrittmacher	
Allgemeine Langzeit-EKG-Parameter.....	26
HRV bei Patienten ohne Herzschrittmacher	
Verhalten der HRV vor und nach TASH	28
HRV und Alter.....	29
HRV und Geschlecht	31
HRV und NYHA-Stadium	33
HRV und Ruhegradient.....	36
HRV und Synkopen.....	39
Patienten mit Herzschrittmacher	
Allgemeine Langzeit-EKG-Parameter.....	42
HRV bei Patienten mit Herzschrittmacher	
Verhalten der HRV vor und nach TASH	44
Vergleich der HRV-Parameter verstorbener mit überlebenden Patienten.....	46
Diskussion.....	47
Schlussfolgerung	62
Literaturverzeichnis	67
Zusammenfassung	73
Danksagung.....	76
Lebenslauf.....	77

Einleitung

Die hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie

Die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) ist eine genetisch determinierte Kardiomyopathie. Als Zeichen einer ausgeprägten Genvariabilität konnten Mutationen an verschiedenen Genloci nachgewiesen werden [1-4]. Molekulargenetische Studien haben gezeigt, dass Gene zur Kodierung von Proteinen der myozytären Fibrillen im Sarkomer die Ursache der Erkrankung darstellen. Die Anzahl der bekannten Genloci und ihrer Mutationen wächst ständig und ist Gegenstand intensiver Forschung. Aktuell sind über 10 Genloci mit etwa 200 Punktmutationen bekannt [3, 4].

Mit einer Prävalenz von ca. 0,5-1 % ist die hypertrophische Kardiomyopathie im Gegensatz zu früheren Ansichten eine häufige Erkrankung [5]. Der Manifestationszeitpunkt der HCM ist unterschiedlich. Meist treten klinische Symptome im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf. Gelegentlich kommt es bereits im Kindesalter zum Auftreten von Beschwerden, aber auch Spätmanifestationen im 6. oder 7. Dezennium sind möglich [5].

Die phänotypische Ausbildung typischer Merkmale ist sehr variabel. Milden Verläufen mit asymptomatischer Hypertrophie stehen schwere familiäre Formen mit Auftreten eines plötzlichen Herztodes gegenüber [6].

Klinisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch eine asymmetrische, vorwiegend die Kammerscheidewand betreffende Hypertrophie. Als Folge der Septumhypertrophie kommt es in Verbindung mit einer septumwärts gerichteten Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels zu einer Einengung des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) mit Entwicklung eines dynamischen Druckgradienten [7]. Der Gradient kann bereits in Ruhe

bestehen (Ruhegradient) oder erst nach Provokationsmanövern wie körperlicher Belastung, Valsalva-Manöver, Extrasystolen oder Medikamenten (Provokationsgradient) wirksam werden. Ein Gradient in Ruhe und nach Provokation von weniger als 30 mmHg wird allgemein zur Differenzierung akzeptiert. Fehlt ein Ruhe- oder Provokationsgradient, muss die gesamte Differentialdiagnose für eine Myokardhypertrophie (z.B. hypertrophisch nicht-obstruktive Kardiomyopathie (HNCM), myokardiale Speicherkrankheit, hypertensive Herzkrankheit) erwogen werden. Hierzu kann eine Myokardbiopsie erforderlich sein.

Die klinische Symptomatik in Form von Belastungsdyspnoe korreliert mit der zunehmenden diastolischen Funktionsstörung, dem Anstieg des Druckgradienten im Ausflusstrakt und dem Auftreten einer Mitralinsuffizienz. Darüber hinaus tritt oft Angina pectoris als Folge einer Ischämie auf. Induziert wird sie einerseits durch ein Sauerstoffdefizit bei inadäquatem Koronarquerschnitt mit Verdickung und eingeschränkter Vasodilatation der Koronararterien sowie andererseits durch den zunehmenden Sauerstoffbedarf aufgrund der Myokardhypertrophie, Ausflusstraktobstruktion, diastolischer Funktionsstörung und Mitralinsuffizienz [8].

Herzrhythmusstörungen sind bei der Erkrankung häufig. Es dominiert Vorhofflimmern. Durch die fehlende Vorhofkontraktion kommt es in Folge einer reduzierten Füllung des linken Ventrikels zu einer bedeutsamen hämodynamischen Verschlechterung. Andere Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Extrasystolen und nichtanhaltende ventrikuläre Salven sind nicht selten [9]. Bei jungen, symptomfreien Patienten bleibt die Erkrankung bis zum Eintreten von Synkopen als Folge eines Blutdruckabfalles oder eines plötzlichen Herztodes oft unentdeckt [10].

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist üblicherweise progredient. Die jährliche Mortalität liegt unbehandelt bei 1,5-5%. Häufige Ursache sind maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen [11, 12].

Eine kausale Therapie gibt es zur Zeit nicht.

Die Verbesserung interventioneller kardiologischer Möglichkeiten, die widersprüchlichen Ergebnisse der AV-sequentiellen Stimulation und der Wunsch nach einer den Patienten weniger als ein operativer Eingriff belastenden Therapiemöglichkeit führten zur Entwicklung der Transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) [13-15].

1994 wurde durch die Bielefelder Arbeitsgruppe ein katheterinterventionelles Konzept zur Behandlung der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie vorgestellt und von Sigwart erstmals angewendet [16]. Mittels üblicher PTCA-Technik wird in einen proximalen Septalast des Ramus interventrikularis anterior hochkonzentrierter Alkohol injiziert und so eine chemische Ablation sowie ein therapeutischer Myokardinfarkt im Bereich der subaortalen Septumhypertrophie hervorgerufen [15, 17]. Bis heute sind bereits über 3000 Patienten in über 20 Ländern mittels TASH behandelt worden.

Es resultiert eine subaortale, septale Kontraktionsstörung mit nachfolgender Reduzierung des intraventrikulären Druckgradienten. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Schrumpfung des infarzierten Gebietes. Untersuchungen mittels Angiographie, transösophagealer Echokardiographie und 18 F-Glukose Positronen- Emissions-Tomographie belegen, dass der erzielte Defekt klein und scharf abgegrenzt ist. Die Ablationszone umfasst bezogen auf die relativ hohen Alkoholmengen der Anfangszeit etwa 6% des linksventrikulären Myokards. Ein therapeutisch induziertes Remodeling des linken Ventrikels stellt die Basis für den anhaltenden klinischen und hämodynamischen Erfolg der Methode dar [18, 19].

Die Hauptindikation zur TASH besteht bei Patienten mit HOCM im NYHA-Stadium III oder IV trotz angepasster medikamentöser Therapie. Symptomatische Patienten mit unbefriedigendem Ergebnis nach operativer Myektomie oder DDD-Schrittmacherimplantation können ebenfalls erfolgreich therapiert werden [8].

Wesentliche pathophysiologische Störung bei der HOCM ist die autonome Dysfunktion. Das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem basiert auf komplexen kardiopulmonalen Regelkreisen [20].

Klinische Zeichen dieser autonomen Dysfunktion sind rezidivierende Synkopen und akute Schwindel- oder Schwächezustände. Verursacht werden sie durch ein abnormes Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter und nach Belastung. Es resultiert eine hämodynamische Instabilität oder orthostatische Inkompetenz mit überschüssendem Blutdruckabfall und inadäquater Herzfrequenzadaptation [20-24].

Insbesondere für die unzureichende Blutdrucksteigerung unter Belastung, die mit einer Häufigkeit bis 30% auftritt, konnte die Assoziation mit einer schlechten Prognose gezeigt werden [22].

Diagnostik der autonomen Dysfunktion

Neben der Erfassung der Ruheherzfrequenz stellt die Analyse der Herzfrequenzvariabilität die älteste bekannte Möglichkeit dar, die autonome Funktion zu beurteilen. Darüber hinaus sind mit dem Kipptischtest und dem „hand-grip-test“ einfache Methoden zur Beurteilung des autonomen Tonus vorhanden [21, 25, 26]. Daneben stehen in der kardiologischen Funktionsdiagnostik die Erfassung der Baroreflexsensitivität und der Chemoreflexsensitivität.

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) erfasst den intrinsischen Zustand der autonomen Funktion über eine definierte Zeitspanne, während die Baroreflexsensitivität (BRS) und die Chemoreflexsensitivität (CRS) die Änderungen des autonomen Tonus nach exogener Beeinflussung messen.

Zur Ermittlung der HRV wird die über einen definierten Zeitraum bestimmte Regulationsbreite der Herzfrequenz erfasst und nach zeit- oder frequenzbezogenen Größen ausgewertet. Die Herzfrequenzvariabilität ist ein nicht-invasives, gut untersuchtes Verfahren zur Quantifizierung der autonomen Funktion [27].

Sie kann über wenige Minuten oder einen längeren Zeitraum, meistens über 24 Stunden mittels Langzeit-EKG erfasst werden [27-30].

In einer kontinuierlichen EKG-Registrierung über eine bestimmte Zeitdauer wird die Herzfrequenz bzw. das Intervall zwischen zwei QRS-Komplexen nach einer Sinusknoten-Depolarisation (normal-to normal-interval, NN-Intervall) ermittelt. Hieraus können in einer zeitbezogenen Analyse das mittlere NN-Intervall, die mittlere Herzfrequenz und längstes und kürzestes NN-Intervall berechnet werden. Unterschiede zwischen Tag und Nacht, atmungsabhängige oder nach Valsalva-Manövern auftretende Veränderungen oder Veränderungen nach medikamentöser Provokation (z.B. Phenylephrin-Infusion) werden erkennbar.

Hieraus lassen sich die "klassischen" Parameter der Herzfrequenzvariabilität bestimmen: die Standardabweichung des NN-Intervalles (SDNN), die Standardabweichung des durchschnittlichen NN-Intervalles (SDANN), die Quadratwurzel der mittleren, zum Quadrat erhobenen Differenz einer Reihe aufeinanderfolgender NN-Intervalle (RMSSD), die Anzahl einer Reihe aufeinanderfolgender NN-Intervalle mit einer Intervalldifferenz >50 ms (NN50) sowie der Anteil der NN50 bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Intervalle (pNN50). Die ermittelten Parameter erlauben einen Rückschluss auf die sympathische und parasympathische Aktivität oder die Gesamtaktivität des autonomen Nervensystems zu [27].

Zur Auswertung der Herzfrequenzvariabilität wird grundsätzlich zwischen zeitbezogenen und frequenzbezogenen Größen unterschieden. Bei der **zeitbezogenen** Auswertung werden die Intervalle aufeinander folgender Herzaktionen erfasst und daraus Mittelwerte, Standardabweichungen und andere Parameter ermittelt [27, 28] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Zeitbezogene Parameter der Herzfrequenzvariabilität

NN	Abstand zweier Herzschläge (Normalschlag zu Normalschlag)
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDNNI	Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei 24 Stunden Aufzeichnung
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen Fünf-Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
PNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall

SDNN integriert kurz- und langfristige Schwankungen der Herzfrequenz und ist ein Parameter der allgemeinen Herzfrequenzvariabilität und des autonomen Tonus.

SDNNI erfasst aufgrund seiner Mittelung kurzfristige Veränderungen, langfristige werden unterdrückt. SDANN ist der Parameter der langfristigen Schwankungen bei Filterung der

kurzfristigen Veränderungen. Die drei beschriebenen Größen sind voneinander abhängig. SDNN integriert die durch SDNNI und SDANN quantifizierte kurz- bzw. langfristigen Schwankungen [31].

RMSSD und PNN50 sind Größen, welche vermehrt die vagalen Funktion kennzeichnen und miteinander korreliert [27, 29, 32]. Hohe Werte dieser Parameter gelten als Zeichen eines hohen vagalen Tonus [31].

Bei einer **frequenzbezogenen** Auswertung der HRV werden mittels mathematischer Verfahren wie z.B. Fast-Fourier-Analyse Frequenzbereiche differenziert und daraus abgeleitete Größen berechnet [27, 31] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Frequenzbezogene Parameter der Herzfrequenzvariabilität

ULF	Ultra-low-frequency	Ultra-niedrige Frequenzen	<0,0033 Hz
VLF	Very-low-frequency	Sehr niedrige Frequenzen	0,0033-0,04 Hz
LF	Low-frequency	Niedrige Frequenzen	0,04-0,15 Hz
HF	High-frequency	Hohe Frequenzen	0,15-0,40 Hz
LF/HF	Low-high-frequency ratio	Relation niedrige / hohe Frequenzen	

Die HF-Anteile sind Marker der parasympathischen Aktivität. Hohe Werte entsprechen einem gesteigerten vagalen Tonus. Die Bewertung der LF-Anteile ist nicht einheitlich. Einige Autoren sehen in ihnen einen Parameter der sympathischen Aktivität, andere einen globalen Parameter der autonomen Funktion. Die Physiologie der ULF- und VLF-Bereiche ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Der Quotient aus LF und HF spiegelt nach einigen Autoren die autonome Balance wieder, andere sehen in ihr einen Parameter der sympathischen Aktivität [27, 33, 34].

Klinische Korrelationen der Herzfrequenzvariabilität

Bonaduce untersuchte den Zusammenhang zwischen Herzfrequenzvariabilität und echokardiographischen Parametern bei symptomatischen Patienten mit HOCM im Vergleich mit einem Kollektiv gesunder Probanden. Er konnte eine Störung der sympatho-vagalen Balance mit Verminderung der parasympathischen Aktivität bei dokumentierter Vergrößerung des linken Vorhofs und Verminderung des endsystolischen linksventrikulären Diameter nachweisen [35].

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Hypertrophie konnte Gilligan bei HOCM-Patienten eine signifikante Verminderung der Herzfrequenzvariabilität bei tiefer Atmung und Valsalva-Manöver nachweisen, ebenfalls assoziiert mit einer verminderten parasympathischen Aktivität [21].

Auch eine Untersuchung von Limbruno zeigte nach frequenzbezogener Analyse der Herzfrequenzvariabilität einen signifikant niedrigeren Anstieg des Low-Frequency-Anteils bei symptomatischen Patienten mit HOCM und Ausflusstraktobstruktion unter Kipptischbelastung als Zeichen einer gestörten sympathischen Aktivierung. Die eingeschränkte sympathische Aktivierung war signifikant mit der Ausprägung der linksventrikulären Hypertrophie korreliert ($P < 0,001$). Zeichen einer verminderten vagalen Aktivität konnten nicht nachgewiesen werden. Patienten ohne Ausflusstraktobstruktion zeigten keine signifikante Verminderung des Low-Frequency-Anteils [36].

Ajiki et. al fanden eine nächtliche Verschiebung der autonomen Balance zugunsten der sympathischen Aktivität sowohl bei Patienten mit hypertrophischer als auch solchen mit dilatativer Kardiomyopathie [37].

Über die Herzfrequenzvariabilität erfassbare Störungen der autonomen Funktion sind für die koronare Herzerkrankung, die fortgeschrittene Herzinsuffizienz, die linksventrikuläre Hypertrophie und die arterielle Hypertonie nachgewiesen [38, 39].

Die darüber hinaus beschriebenen Störungen der autonomen Balance bei Diabetes mellitus, rheumatischen Erkrankungen, dem Schlafapnoesyndrom, chronischem Erschöpfungssyndrom sowie die nachgewiesene Altersabhängigkeit belegen die Universalität des angewandten Verfahrens [40, 41].

Für Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt bei koronarer Herzerkrankung ist die Herzfrequenzvariabilität mit dem besonderen Aspekt der Risikostratifizierung für das Risiko eines plötzlichen Herztodes untersucht.

Kleiger et. al konnten bereits 1987 einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität nach Myokardinfarkt und einer erhöhten Mortalität nachweisen [42]. Bei den 808 untersuchten Infarktpatienten hatten diejenigen mit einer Standardabweichung der RR-Abstände (SDNN) <50 ms eine um das 5,3-fache gesteigerte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einem Wert ≥ 50 ms.

Bigger konnte bei Patienten zwei Wochen nach einem akutem Myokardinfarkt zeigen, dass die Reduktion der Standardabweichung der RR-Abstände (SDNN) direkt korreliert mit dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion und dem Anstieg der Kreatinkinase während des akuten Infarktes. In den Monaten nach einem Herzinfarkt kommt es bei den meisten Patienten wieder zu einer Erholung der Herzfrequenzvariabilität [43].

Somit lag die Vermutung nahe, dass die reduzierte Herzfrequenzvariabilität ein Spiegelbild der eingeschränkten linksventrikulären Funktion ist. Nachfolgende Untersuchungen zeigten,

dass die postinfarziell eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität ein eigenständiger Prädiktor der kardialen Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist. Dabei findet sich bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion regelmäßig eine verminderte Herzfrequenzvariabilität, so dass das Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion mit der HRV-Einschränkung korreliert [20, 44].

Weitere Untersuchungsmethoden zur Analyse einer autonomen Regulationsstörung sind die Baroreflexsensitivität sowie die Chemoreflexsensitivität.

Bei der Baroreflexsensitivität wird die autonome Funktion mittels des Anstiegs des systolischen Blutdrucks nach Gabe von Norfenefrine bezogen auf die Veränderung der Herzfrequenz erfasst. Bei Anwendung der „Beat-to-beat-Analyse“ werden Zunahme jedes RR-Intervalls und des Blutdrucks aufgezeichnet und nachfolgend eine Regressionsgerade erstellt. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht der Baroreflexsensitivität.

Die Erfassung der Chemoreflexsensitivität ist eine neuere Methode der kardialen Funktionsdiagnostik. Es bestehen prinzipiell zwei Untersuchungsarten der Stimulation von Kreislaufregelkreisen zur Analyse der autonomen Dysfunktion. Entweder wird durch Inhalation eines hypoxischen Gasgemisches eine Steigerung des Atemminutenvolumens provoziert, oder es wird durch die Inhalation von reinem Sauerstoff die Reaktion der Herzfrequenz beurteilt. Bei der ersten Methode kommt es zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens und der Herzfrequenz, bei der zweiten Methode zu einem Abfall der Herzfrequenz. Das Ausmaß der Veränderungen kennzeichnet dann die Chemoreflexsensitivität.

Somit fließt in die Untersuchungsverfahren, Baro- und Chemoreflexsensitivität die Änderung der Herzfrequenz als wesentlicher Parameter für die Beurteilung und Einschätzung des Messergebnisses ein.

Ziel der Arbeit:

Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchung war die klinische Beobachtung, daß die durch eine autonome Dysregulation verursachten Synkopen nach durchgeführter interventioneller Behandlung der HOCM in ihrer Häufigkeit abnahmen [19]. Neben diesem dominierenden klinischen Effekt stellt die TASH-Behandlung ein einzigartiges klinisches Infarktmodell dar, das im Gegensatz zu dem ischämisch-arteriosklerotischen Infarkt durch den genauen Infarktzeitpunkt auch Messungen der HRV vor dem Ereignis und im exakten zeitlichen Ablauf möglich macht.

Wie oben näher erläutert, wird die Herzfrequenzvariabilität als etabliertes Testverfahren für eine autonome Dysfunktion angesehen. Sie ist bei HOCM-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden gestört [35, 37, 45].

In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob es nach TASH zu Änderungen der HRV kommt und inwieweit diese zu klinischen und hämodynamischen Veränderungen in Beziehung steht. Die Analyse der autonomen Funktion mittels der zeitbezogenen Parameter der Herzfrequenzvariabilität wird in der vorliegenden Arbeit anhand von Langzeit-EKG-Registrierungen bei symptomatischen Patienten mit HOCM vor und etwa 10 Tage nach durchgeführter TASH sowie nach sechs Monaten untersucht.

Zur Therapie symptomatischer Patienten hat sich die Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie mit der Induktion eines therapeutischen Infarktes im Bereich der subaortalen Septumhypertrophie als neues Therapieverfahren neben der Myektomie nach Morrow als bisherigem Goldstandard etabliert.

Unter diesem Aspekt kann die TASH-Behandlung als ein Infarktmodell angesehen werden, mit dem nachvollzogen werden kann, inwieweit die nach einem ischämischen Infarkt beobachteten Veränderungen der HRV in einem Infarktzusammenhang analysiert werden sollten oder eine infarktunabhängige Regulationsstörung darstellen kann.

Patienten und Methoden

Patientenkollektiv:

Zwischen Oktober 1995 und Januar 2001 wurden 245 Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie mittels transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie (TASH) behandelt. Im Rahmen der prä- und postinterventionellen Diagnostik sowie von Kontrolluntersuchungen wurden Langzeit-EKG's vor TASH, im Zeitraum von zwei Wochen nach Intervention sowie nach sechs Monaten angefertigt. Von 84 Patienten lagen auswertbare Langzeit-EKG-Registrierungen von ausreichender Qualität und Dauer vor. Neben Standardparametern der LZ-EKG-Auswertung wurde die Herzfrequenzvariabilität durch die Ermittlung zeitbezogener Größen bestimmt.

Es erfolgte die getrennte Auswertung einer Patientengruppe (n=55) ohne Herzschrittmacher sowie einer Patientengruppe (n=29) mit einem implantierten Herzschrittmacher und zumindest intermittierender Schrittmacherstimulation. In dieser Gruppe finden sich zehn Patienten, die bereits vor TASH bei dokumentierten Bradycardien (n=9) oder zur Verbesserung der Hämodynamik (n=1) mit einem HSM versorgt waren sowie 18 Patienten, bei denen nach TASH-induziertem AV-Block III die Indikation zur PM-Implantation gestellt wurde.

Die klinischen und hämodynamischen Ausgangsdaten beider Patientengruppen sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede bestehen in einer größeren Alkoholmenge sowie einem höheren postinterventionellen Ruhegradienten bei Patienten mit Herzschrittmachern.

Tabelle 3: Vergleich der Patientengruppen ohne und mit Herzschrittmacher

Klinische Parameter	Patienten ohne Herzschrittmacher	Patienten mit Herzschrittmacher	P
Alter	53,07 ± 13,15	53,9 ± 15,81	0,8
NYHA-Stadium	2,78 ± 0,71	2,79 ± 0,49	0,93
Ruhegradient vor TASH	55,69 ± 44,34	50,79 ± 41,86	0,62
Post-ES-Gradient vor TASH	143,63 ± 59,05	156,0 ± 50,37	0,36
LVEDP vor TASH	21,6 ± 7,58	21,00 ± 5,70	0,69
EF vor TASH	74,72 ± 7,98	70,33 ± 8,83	0,36
ml Alkohol	2,25 ± 0,72	2,82 ± 1,38	0,021
Ruhegradient nach TASH	6,24 ± 10,16	16,5 ± 23,14	0,007
Post-ES-Gradient nach TASH	41,75 ± 46,7	55,5 ± 56,72	0,25
LVEDP nach TASH	19,31 11,95	16,69 6,29	0,29

Patienten ohne Herzschrittmacher

Es handelte sich bei den 55 ausgewerteten HOCM-Patienten um 27 Frauen (49,1%) und 28 Männer (50,9%) im Alter von 28 bis 77 Jahren (Mittelwert $53,07 \pm 13,15$ Jahre, Median 51 Jahre).

Bei 2 Patienten (3,6 %) bestand neben der HOCM eine koronare Herzerkrankung (KHK), bei 5 Patienten (9,1%) eine nicht stenosierende Koronarsklerose.

Eine arterielle Hypertonie war bei 15 Patienten (27,3%), eine Dyslipoproteinämie bei 13 Patienten (23,6%) und ein Diabetes mellitus Typ II bei 2 Patienten (3,6%) nachweisbar.

Siebenunddreißig Patienten (67,3 %) waren frei von internistischen Begleiterkrankungen. Die übrigen Begleiterkrankungen bei einzelnen Patienten können der unten stehenden Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Begleiterkrankungen bei Patienten ohne Herzschrittmacher

Begleiterkrankungen	N	Häufigkeit %
Keine	37	67,3
Art. Hypertonie	15	27,3
DLP	13	23,6
KHK	2	3,6
Koronarsklerose	5	9,1
COLD	2	3,6
TIA	2	3,6
Diabetes mellitus	2	3,6
Adipositas per magna	1	1,8
Antrumgastritis	1	1,8
Colitis ulcerosa	1	1,2
Z.n. Hirnblutung	1	1,8
Hydronephrose	1	1,8

NYHA-Stadium

Zwei Patienten befanden sich im NYHA-Stadium I (3,6%), 15 Patienten waren in das Stadium II einzuordnen (27,3%). Einunddreißig Patienten befanden sich im Stadium III (56,4%), sieben Patienten im NYHA-Stadium IV (12,7 %). Alle 17 Patienten, die in die NYHA-Klassen I und II zuzuordnen waren, hatten ausgeprägte Symptome wie pektanginöse Beschwerden, Synkopen, Palpitationen oder intermittierendes Herzrasen verbunden mit erheblichen Schwächezuständen und Luftnot.

Tabelle 5: NYHA-Stadien vor TASH bei Patienten ohne Herzschrittmacher

NYHA-Stadium	N	Häufigkeit %
NYHA I	2	3,6
NYHA II	15	27,3
NYHA III	31	56,4
NYHA IV	7	12,7

Hämodynamische Befunde vor TASH

Der im Rahmen der präinterventionellen Herzkatheteruntersuchung bestimmte Ruhegradient wurde mit $55,7 \pm 44,3$ mmHg, der postextrasystolische Gradient (post-ES-Gradient) mit $143,6 \pm 59,1$ mmHg gemessen. Dieser wurde während der gesamten TASH-Behandlung mittels programmierter Ventrikelstimulation durch Abgabe von ventrikulären Einzelstimuli bei Sinusrhythmus ermittelt (Kopplungsintervall meist 370 ms). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) betrug $21,7 \pm 7,6$ mmHg. Die ventrikulographisch bestimmte Ejektionsfraktion (RAO 30°) war $74,7 \pm 7,9$ %.

Die echokardiographisch untersuchte mittlere Septumdicke vor TASH wurde mit $22,3 \pm 3,3$ mm bestimmt. Bei 8 Patienten (14,55%) war paroxysmales Vorhofflimmern nachweisbar.

Patienten mit Herzschrittmacher

Die neunundzwanzig Patienten (18 Männer (62,1%) und 11 Frauen (37,9%)) mit implantiertem Herzschrittmacher waren 22 bis 75 Jahre alt (Median 59 Jahre, Mittelwert 53,9 ± 15,81 Jahre).

Bei 2 Patienten (6,8%) bestand eine nichtstenosierende Koronarsklerose, bei weiteren 2 Patienten eine koronare Eingefäßerkrankung.

Eine arterielle Hypertonie bestand bei 5 Patienten (17%), Dyslipoproteinämie bei 7 Patienten (23,8%). Diabetes mellitus war bei keinem Patienten bekannt.

Bei 18 Patienten bestanden keine internistischen Begleiterkrankungen. Die übrigen Erkrankungen können der unten stehenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 6: Begleiterkrankungen bei Patienten mit Herzschrittmacher

Begleiterkrankungen	N	Häufigkeit %
Keine	18	62,1
Art. Hypertonie	5	17
Dislipoproteinämie	7	23,8
Koronare Herzerkrankung	2	6,8
Koronarsklerose	2	6,8
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1	3,4
Depression	2	6,8
Hepatitis C	1	3,4
Hypersplenie Syndrom	1	3,4
Monoklonale Gammopathie	1	3,4

NYHA-Stadium

Sieben Patienten befanden sich im NYHA-Stadium II (24,2%), 21 Patienten waren in das Stadium III einzuordnen (72,4%). Ein Patient befand sich im Stadium IV (3,4%). Die 7 Patienten, die der NYHA-Klassen II zuzuordnen waren, hatten ausgeprägte Symptome wie pektanginöse Beschwerden, Synkopen, Palpitationen oder intermittierendes Herzrasen verbunden mit erheblichen Schwächezuständen und Luftnot.

Tabelle 7: NYHA-Stadien vor TASH bei Herzschrittmacherpatienten

NYHA-Stadium	N	Häufigkeit %
NYHA II	7	24,2
NYHA III	21	72,4
NYHA IV	1	3,4

Hämodynamische Befunde vor TASH bei Patienten mit Herzschrittmacher

Der im Rahmen der präinterventionellen Herzkatheteruntersuchung bestimmte Ruhegradient wurde mit $50,79 \pm 41,86$ mmHg, der postextrasystolische Gradient (post-ES-Gradient) mit $156,00 \pm 50,37$ mmHg gemessen. Dieser wurde während der gesamten TASH-Behandlung mittels programmierter Ventrikelstimulation durch Abgabe von ventrikulären Einzelstimuli bei Sinusrhythmus ermittelt (Kopplungsintervall meist 370 ms). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) betrug $21,0 \pm 5,7$ mmHg. Die ventrikulographisch bestimmte Ejektionsfraktion (RAO 30°) war $70,33 \pm 8,83$ %.

Die echokardiographisch untersuchte mittlere Septumdicke vor TASH wurde mit $23,38 \pm 3,69$ mm bestimmt. Bei 10 Patienten (34%) war paroxysmales Vorhofflimmern nachweisbar.

Methodik:

EKG-Erfassung

Die digital vorliegenden Daten wurden automatisch durch das LZ-EKG-System Oxford Medilog FD4 der Firma Oxford Instrument Medical Systems erfasst und bearbeitet. Nur Untersuchungen mit mindesten 18 Stunden Aufzeichnungsdauer wurden eingeschlossen.

Die aufgezeichneten EKG-Daten wurden ohne Kenntnis weiterer Daten ausschließlich von einem Untersucher editiert, vom EKG-System vorgeschlagene QRS-Morphologien und Rhythmusstörungen einzeln geprüft und verifiziert, Artefakte vor der Auswertung gelöscht. Patienten mit permanentem Vorhofflimmern wurden nicht bei der weiteren Datenanalyse berücksichtigt. Patienten mit Dokumentation häufiger Phasen von paroxysmalem Vorhofflimmern wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Übersicht berücksichtigter allgemeine Langzeit-EKG-Parameter

Die von der Auswertesoftware angebotenen brady- und tachykarden Herzrhythmusstörungen sowie die angegebenen Werte zur minimalen und maximalen Herzfrequenz wurden einzeln überprüft und bei unkorrekter Angaben manuell korrigiert.

Aus der Anzahl angebotener Parameter wurden berücksichtigt:

- minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz.
- Anzahl von Bradykardien (Herzfrequenz < 60/ Minute)
- Pausenhäufigkeit (Pausendefinition: Dauer länger als 3 Sekunden)
- Anzahl von Bigeminus und Trigemini-Phasen
- Anzahl der Couplets
- ventrikuläre Tachykardien mit Anzahl und Dauer. (Definition ventrikuläre Tachykardie: eine Folge von mehr als drei breitkomplexigen QRS-Komplexen mit einer Frequenz >100 pro Minute)
- Artefaktanteil der EKG-Aufzeichnung

Herzfrequenzvariabilität

Neben den genannten Standardparametern wurde die Herzfrequenzvariabilität nach den Empfehlungen der „Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology“ für die Auswertung von Langzeit-EKG's durch die Ermittlung zeitbezogener Größen bestimmt [27].

Die Auswertung der Herzfrequenzvariabilität wurde mittels der im System implementierten Software „Medilog kardiologisches Informationssystem V1.42“ durchgeführt. Durch die oben ausgeführte Auswertepaxis wurde sichergestellt, dass nur korrekt bezeichnete QRS-Komplexe in die Herzfrequenzanalyse eingingen. Für die vorliegende Untersuchung wurden als zeitbezogenen Größen die Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDNN), die Standardabweichung des Mittelwertes der RR-Intervalle (SDANN), die Standardabweichung des mittleren normalen RR-Intervalls für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei einer Aufzeichnung von 24 Stunden (SDNNI) und der Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorherigen Intervall (PNN50) berechnet.

Statistik

Die statistische Analyse wurde mit dem Windows-Programm SPSS Version 10.0 erstellt. Mittelwerte werden mit einfacher Standardabweichung, Medianwerte mit Angabe des Streubereichs (Minimal- und Maximalwert) angegeben. Zum univariaten Vergleich von Daten klassifizierter, normalverteilter Subgruppen wurde der T-Test für zwei nicht verbundene Stichproben angewandt. Zum Vergleich von Werten einer Stichprobe wurde bei nicht normalverteilten Werten der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Zur Überprüfung auf einen Zusammenhang der untersuchten Variablen wurde ergänzend eine lineare Regressionsanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Die statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$.

Ergebnisse

Patienten ohne Herzschrittmacher

Ausgewertete allgemeine Langzeit-EKG-Parameter

Die Registrierdauer der drei pro Patient ausgewerteten Langzeit-EKG's unterschied sich vor und nach TASH nicht. Die minimale und mittlere Herzfrequenz waren nach TASH und nach 6 Monaten im Vergleich zur präinterventionellen Auswertung signifikant erhöht. Die maximale Herzfrequenz war nicht signifikant verändert. (Tabelle 8)

Auffallend ist eine nicht signifikante Zunahme der ventrikulären Extrasystolen, bewertet sowohl als einzelne VES als auch in Bigeminus- und Trigemini-Phasen. Dabei fällt insbesondere der Unterschied zwischen dem Ausgangsbefund und der 6-Monatskontrolle auf. Drei nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien wurden in den Langzeit-EKG-Aufzeichnungen vor TASH registriert, anhaltende ventrikuläre Tachykardien wurden nicht verzeichnet. Direkt nach TASH wurden keine, nach 6 Monaten drei nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien erfasst. Eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie wurde in keinem Fall dokumentiert.

Nach TASH findet sich eine nicht signifikante Verminderung der Bradykardien und registrierten Pausen. Die übrigen Einzelwerte sind der unten stehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 8: Ergebnisse allgemeiner EKG-Parameter im Vergleich

vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Allgemeine EKG-Parameter	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
	Mittelwert	Mittelwert	Signifikanz	Mittelwert	Signifikanz
Registrierdauer Stunden	22,45 ± 3,63	22,46±3,85	0,391	21,77±4,5	0,092
Minimale Herzfrequenz	45,25± 7,3	48,93±10,72	0,02	48,07±7,67	0,032
Mittlere Herzfrequenz	66,56± 8,19	71,73±13,96	<0,001	69,02±8,70	0,005
Maximale Herzfrequenz	117,02 ± 22,32	121,82±27,58	0,088	117,05±25,67	0,639
Gesamtanzahl VES	177,31 ± 665,67	267,29±1076,40	0,362	347,84±1312,68	0,158
Häufigkeit Bi-, Trigemini	2,49 ± 15,42	3,22 ± 14,94	0,562	17,26 ± 101,53	0,133
Anzahl Couplets	0,44 ± 1,18	1,20±3,86	0,317	0,57±2,74	0,402
Anzahl ventrikuläre Tachykardien	1,0 ± 0,23	0	0,083	0,1091 ± 0,49	0,334
Anzahl Bradykardien	8,78 ± 22,08	3,40±9,84	0,075	5,05±16,46	0,079
Anzahl Pausen	0,31 ± 0,94	0,18±	0,381	0,13±0,7	0,16
Anteil Artefakte in %	3,48 ± 7,62	1,43 ± 3,69	0,080	2,34 ± 4,1	0,98

Verhalten der HRV vor und nach TASH bei Patienten ohne Herzschrittmacher (HSM)

Die Werte für SDNN, SDNNI, SDANN und PNN50 waren nach TASH signifikant reduziert. Nach sechs Monaten waren die Werte für SDANN wieder leicht angestiegen, jedoch noch signifikant reduziert im Vergleich vor Intervention. Alle anderen Parameter waren im Vergleich zu den Ausgangswerten nicht mehr signifikant reduziert, auch wenn das Ausgangsniveau nicht erreicht wurde.

Tabelle 9: Patienten ohne HSM: Vergleich HRV-Parameter

vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Patienten ohne HSM	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	150,6 ± 36,02	131,77 ± 41,89	0,001	139,46 ± 38,79	0,084
SDNNI	72,97 ± 28,13	62,66 ± 33,40	0,006	70,80 ± 33,79	0,532
SDANN	123,81 ± 35,05	108,79 ± 37,44	0,006	110,58 ± 31,86	0,038
PNN50	15,75 ± 12,76	12,07 ± 14,20	0,008	12,9 ± 11,68	0,127

Subgruppenanalyse HRV und Alter

Patienten jünger 51 Jahre (Altersmedian)

Bei der Patientengruppe jünger als 51 Jahren zeigten sich SDNNI, SDANN und PNN50 direkt nach TASH signifikant vermindert, nach 6 Monaten wieder zunehmend und nicht mehr signifikant verändert.

SDNN war nach Intervention grenzwertig vermindert ($p=0,05$) und nach 6 Monaten nicht mehr signifikant verändert.

**Tabelle 10: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe < 51 Jahre
vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH**

Subgruppe < 51 Jahre	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	153,42 ± 33,37	130,83 ± 28,62	0,05	154,89 ± 40,15	0,927
SDNNI	76,44 ± 22,56	60,33 ± 23,93	0,003	81,59 ± 39,05	0,750
SDANN	125,66 ± 31,31	112,72 ± 27,98	0,056	121,85 ± 28,81	0,546
PNN50	15,07 ± 10,24	10,66 ± 8,57	0,036	16,65 ± 13,47	0,616

Patienten älter als 51 Jahre (Altersmedian)

Bei den älteren Patienten war SDNN, SDNNI, SDANN und PNN50 direkt nach TASH leicht, aber nicht signifikant vermindert. Nach 6 Monaten kam es bei allen bestimmten Parametern zu einer weiteren Reduktion, der für SDNN, SDANN und PNN50 signifikant, für SDNNI nicht signifikant ausfiel.

Tabelle 11: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe ≥ 51 Jahre

vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe ≥ 51 Jahre	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	147,67 \pm 39,91	132,76 \pm 52,84	0,088	123,47 \pm 30,49	0,012
SDNNI	69,37 \pm 32,99	65,09 \pm 41,36	0,548	59,62 \pm 23,08	0,195
SDANN	121,89 \pm 39,06	104,71 \pm 45,44	0,072	98,89 \pm 31,12	0,024
PNN50	16,45 \pm 15,11	13,53 \pm 18,39	0,072	9,04 \pm 8,01	0,007

Vergleich der HRV-Parameter nach der Altersklasse

Die Patienten wurden nach Alter klassifiziert (Gruppe 0: Patienten jünger als der Altersmedian; Gruppe 1 Patienten ab dem 51. Lebensjahr).

Die Herzfrequenzparameter beider Gruppen vor TASH unterschieden sich nicht signifikant.

Eine ergänzend durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der HRV-Parameter und dem Faktor Alter.

Tabelle 12: Patienten nach klassifiziertem Alter, HRV-Parameter

HRV-Parameter	Alter klassifiziert	N	Mittelwert [ms]	p
HRV (SDNN) vor TASH	0	28	153,42 \pm 33,37	0,56
	1	27	147,67 \pm 39,01	
HRV (SDNNI) vor TASH	0	28	76,45 \pm 22,56	0,37
	1	27	69,37 \pm 32,99	
HRV (SDANN) vor TASH	0	28	125,66 \pm 31,32	0,69
	1	27	121,89 \pm 39,05	
HRV (PNN50) vor TASH	0	28	15,01 \pm 10,24	0,69
	1	27	16,45 \pm 15,11	

Subgruppenanalyse HRV und Geschlecht

Subgruppenanalyse der Frauen (n=27)

Die Werte für SDNN und PNN50 waren nach TASH signifikant vermindert, zeigten eine Erholung in der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten und waren zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant verändert.

SDNNI war direkt nach Intervention und nach 6 Monaten nicht signifikant verschieden im Vergleich zu den Ausgangswerten.

SDANN war sowohl nach 2 Wochen als auch nach sechs Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant reduziert.

Tabelle 13: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe Frauen vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Frauen	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	151,45 ± 41,01	121,83 ± 42,79	0,002	134,18 ± 44,41	0,084
SDNNI	69,37 ± 29,32	59,25 ± 27,47	0,178	73,79 ± 41,70	0,764
SDANN	126,05 ± 37,29	95,81 ± 39,96	0,001	100,88 ± 32,53	0,013
PNN50	16,53 ± 11,99	12,60 ± 10,98	0,044	15,07 ± 14,01	0,471

Subgruppenanalyse der Männer (n = 28)

Bei den untersuchten Männern war SDNNI nach TASH signifikant reduziert, nach sechs Monaten nicht mehr verändert. Alle übrigen Parameter änderten sich direkt nach TASH und nach 6 Monaten nicht.

Tabelle 14: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe Männer

vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Männer	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	149,78 ± 31,22	141,37 ± 39,40	0,145	144,56 ± 32,49	0,539
SDNNI	76,44 ± 27,01	65,96 ± 38,50	0,009	67,92 ± 24,31	0,236
SDANN	121,65 ± 33,28	121,31 ± 30,58	0,665	119,93 ± 28,75	0,674
PNN50	14,99 ± 13,63	11,56 ± 16,93	0,720	10,84 ± 8,64	0,187

Vergleich der HRV-Parameter von Frauen und Männern

Im T-Test bei unabhängigen Stichproben waren die für Frauen und Männer erfassten Werte nicht signifikant verschieden.

Eine ergänzend durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der HRV-Parameter und dem Geschlecht.

Tabelle15: Vergleich HRV-Parameter nach Geschlecht der Patienten

HRV-Parameter	Geschlecht	N	Mittelwert [ms]	P
HRV (SDNN) vor TASH	Männlich	28	149,78 ± 31,22	0,865
	Weiblich	27	151,45 ± 41,01	
HRV (SDNNI) vor TASH	Männlich	28	76,44 ± 27,01	0,365
	Weiblich	27	69,37 ± 29,32	
HRV (SDANN) vor TASH	Männlich	28	121,65 ± 33,28	0,646
	Weiblich	27	126,05 ± 37,29	
HRV (PNN50) vor TASH	Männlich	28	14,99 ± 13,63	0,66
	Weiblich	27	16,53 ± 11,99	

Subgruppenanalyse HRV und NYHA-Stadium

NYHA-Stadium I/II (n = 17)

In dieser Gruppe konnte keine signifikante Veränderung in den ermittelten HRV-Parametern nach Intervention und nach 6 Monaten festgestellt werden .

Tabelle 16: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe NYHA I/II

vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe NYHA I/II	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	158,09 ± 27,57	152,97 ± 46,91	0,435	138,19 ± 29,78	0,093
SDNNI	81,97 ± 32,93	71,02 ± 43,52	0,210	67,38 ± 24,32	0,124
SDANN	123,81 ± 37,16	127,31 ± 34,48	0,831	111,27 ± 31,71	0,356
PNN50	17,32 ± 16,05	16,13 ± 21,43	0,381	10,83 ± 8,55	0,084

NYHA-Stadium III/IV (n = 38)

In dieser Gruppe fielen die Parameter SDNN, SDNNI, SDANN und PNN50 direkt nach TASH zunächst signifikant ab, bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten war ein deutlicher Anstieg zu beobachten, im Vergleich vor Intervention konnte kein signifikanter Unterschied mehr verzeichnet werden.

**Tabelle 17: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe NYHA III/IV
vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH**

Subgruppe NYHA III/IV	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	147,25 ± 39,09	122,29 ± 36,21	0,001	140,03 ± 42,56	0,335
SDNNI	68,95 ± 25,15	58,93 ± 27,63	0,02	72,33 ± 37,45	0,761
SDANN	123,81 ± 34,58	100,51 ± 36,11	0,02	110,27 ± 32,35	0,055
PNN50	15,05 ± 11,16	10,26 ± 9,22	0,009	13,85 ± 12,83	0,491

Vergleich der HRV-Parameter bei Patienten mit klassifiziertem NYHA-Stadium

Die untersuchten Patienten wurden gemäß dem ermittelten NYHA-Stadium klassifiziert. (Gruppe 0: NYHA-Stadium I und II; Gruppe 1: NYHA-Stadium III und IV).

Im T-Test für zwei unabhängige Stichproben konnten zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Eine ergänzend durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der HRV-Parameter und dem NYHA-Stadium.

Tabelle18 : HRV-Parameter bei Patienten nach klassifiziertem NYHA-Stadium

HRV-Parameter	NYHA-Stadium	N	Mittelwert [ms]	P
HRV (SDNN) vor TASH	0	17	158,09 ± 27,57	0,307
	1	38	147,24 ± 39,08	
HRV (SDNNI) vor TASH	0	17	81,97 ± 32,92	0,113
	1	38	68,94 ± 25,14	
HRV (SDANN) vor TASH	0	17	123,80 ± 37,16	0,999
	1	38	123,81 ± 34,58	
HRV (PNN50) vor TASH	0	17	17,32 ± 16,05	0,547
	1	38	15,05 ± 11,16	

Subgruppenanalyse HRV und Ruhegradient

Patienten mit einem Ruhegradient $\leq 30\text{mmHg}$ (n = 24)

SDNN, SDANN und PNN50 waren nach TASH signifikant vermindert, nach 6 Monaten war ein Anstieg der Werte zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied bestand nur noch bei SDANN.

Tabelle 19: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe Gradient $\leq 30\text{mmHg}$

vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Gradient $\leq 30\text{mmHg}$	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	152,39 \pm 42,79	124,78 \pm 43,25	0,006	134,98 \pm 34,93	0,103
SDNNI	73,65 \pm 33,18	60,12 \pm 37,96	0,056	69,82 \pm 25,69	0,648
SDANN	126,23 \pm 40,06	100,90 \pm 34,66	0,007	103,67 \pm 32,41	0,049
PNN50	16,05 \pm 15,36	11,48 \pm 17,19	0,043	11,52 \pm 7,98	0,130

Patienten mit einem Ruhegradient > 30mmHg (n = 31)

In dieser Gruppe waren kein Parameter der HRV zwei Wochen oder sechs Monate nach TASH signifikant von den Ausgangswerten verändert.

Tabelle 20: Vergleich HRV-Parameter Subgruppe Gradient >30mmHg vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Gradient >30mmHg	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	149,21 ± 30,45	137,19 ± 40,68	0,088	142,93 ± 41,77	0,427
SDNNI	72,45 ± 24,08	64,64 ± 29,91	0,055	71,56 ± 39,34	0,681
SDANN	121,94 ± 31,19	114,90 ± 38,91	0,232	115,94 ± 30,89	0,294
PNN50	15,52 ± 10,58	12,53 ± 11,67	0,071	13,99 ± 13,93	0,456

Vergleich der HRV-Parameter bei Patienten mit klassifiziertem Ruhegradienten

Die Patienten wurden nach dem ermittelten Ruhegradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt klassifiziert. (Gruppe 0: Gradient \leq 30 mmHg; Gruppe 1: Gradient > 30 mmHg).

Die Herzfrequenzparameter beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Eine ergänzend durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der HRV-Parameter und dem Ruhegradienten.

Tabelle 21: Patienten nach klassifiziertem Ruhegradienten, HRV-Parameter

HRV-Parameter	Ruhe- gradient	N	Mittelwert [ms]	P
HRV (SDNN) vor TASH	0	24	152,39 ± 42,79	0,749
	1	31	149,21 ± 30,45	
HRV (SDNNI) vor TASH	0	24	73,65 ± 33,18	0,877
	1	31	72,44 ± 24,08	
HRV (SDANN) vor TASH	0	24	126,22 ± 40,06	0,657
	1	31	121,94 ± 31,19	
HRV (PNN50) vor TASH	0	24	16,5 ± 15,36	0,880
	1	31	15,52 ± 10,58	

Subgruppenanalyse HRV und Synkopen

Patienten ohne Synkopen (n=35)

In dieser Gruppe traten signifikante Verminderungen für SDNN, SDNNI und SDANN nach Intervention auf. Nach 6 Monaten konnten weiterhin signifikant erniedrigte Werte für SDNN und SDANN festgestellt werden. PNN50 zeigte im Verlauf keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 22: Vergleich HRV-Parameter von Patienten ohne Synkopen, vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Synkope Keine Synkope	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	154,61 ± 36,26	136,24 ± 44,15	0,01	140,01 ± 40,84	0,023
SDNNI	75,16 ± 29,31	66,80 ± 35,82	0,042	72,22 ± 38,28	0,368
SDANN	126,45 ± 36,27	109,21 ± 37,84	0,01	109,84 ± 29,16	0,014
PNN50	17,68 ± 13,96	14,35 ± 16,77	0,055.	13,93 ± 13,08	0,112

Subgruppenanalyse von Patienten mit Synkopen (n = 20)

In dieser Gruppe traten keine signifikanten Veränderungen für alle untersuchten Parameter nach Intervention auf.

Tabelle 23: Vergleich HRV-Parameter von Patienten mit Synkopen, vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Synkope	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	143,59 ± 35,41	123,97 ± 37,39	0,073.	138,51 ± 35,93	0,654
SDNNI	69,15 ± 26,22	55,42 ± 28,09	0,067	68,32 ± 24,74	0,765
SDANN	119,19 ± 33,19	108,08 ± 37,68	0,391	111,88 ± 36,89	0,881
PNN50	12,36 ± 9,74	8,09 ± 6,65	0,062.	11,15 ± 8,75	0,681

Vergleich der HRV-Parameter bei Patienten mit und ohne Synkope

Der direkte Vergleich der HRV-Parameter von Patienten mit und ohne Synkope zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Eine ergänzend durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der HRV-Parameter und dem Auftreten von Synkopen.

Tabelle 24: Vergleich der HRV-Parameter nach der Synkopeninzidenz der Patienten,

HRV-Parameter	Synkopen	N	Mittelwert [ms]	P
HRV (SDNN) vor TASH	keine Synkope	35	154,61 ± 36,24	0,279
	Synkope	20	143,59 ± 35,41	
HRV (SDNNI) vor TASH	keine Synkope	35	75,16 ± 29,31	0,451
	Synkope	20	69,14 ± 26,22	
HRV (SDANN) vor TASH	keine Synkope	35	126,45 ± 36,27	0,465
	Synkope	20	119,19 ± 33,19	
HRV (PNN50) vor TASH	keine Synkope	35	17,68 ± 13,96	0,138
	Synkope	20	12,36 ± 9,74	

Patienten mit Herzschrittmacher

Ausgewertete allgemeine EKG-Parameter bei Patienten mit Herzschrittmacher

EKG-Veränderungen vor und nach TASH sind in Tabelle 25 aufgelistet. Die Registrierdauer der drei pro Patient ausgewerteten Langzeit-EKG's unterschied sich vor und nach TASH nicht. Die minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz waren nach TASH und nach 6 Monaten im Vergleich zur präinterventionellen Auswertung nicht signifikant verändert.

Ventrikuläre Rhythmusstörungen änderten sich in ihrer Häufigkeit nicht.

Nach TASH findet sich eine signifikante Verminderung der Bradykardien. Die registrierten Pausen blieben unverändert. Die übrigen Einzelwerte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 25:

Ergebnisse allgemeiner EKG-Parameter bei Patienten mit Herzschrittmacher im Vergleich vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Allgemeine EKG-Parameter	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
	Mittelwert	Mittelwert	Signifikanz	Mittelwert	Signifikanz
Registrierdauer Stunden	22,4 ± 2,26	22,93 ± 1,26	0,458	22,67 ± 1,83	0,347
Minimale Herzfrequenz	50,1 ± 8,613	70,07 ± 92,89	0,102	49,52 ± 8,72	0,54
Mittlere Herzfrequenz	73,79 ± 12,27	73,9 ± 11,0	0,846	71,48 ± 11,09	0,279
Maximale Herzfrequenz	128,62 ± 28,5	121,28 ± 29,23	0,275	127,21 ± 31,39	0,804
Gesamtanzahl VES	554,03 ± 1791,1	224,41 ± 761,30	0,276	527,69 ± 1276,16	0,879
Häufigkeit Bi-, Trigemini	1,16 ± 3,47	0,3 ± 0,4	0,183	64,92 ± 316,71	0,498
Anzahl Couplets	2,24 ± 7,77	1,48 ± 6,98	0,083	14,28 ± 60,79	0,842
Anzahl ventrikuläre Tachykardien	0,14 ± 0,35	0,1 ± 0,31	0,564	,21 ± 0,77	0,680
Anzahl Bradykardien	7,08 ± 17,90	5,05 ± 16,460	0,028	,48 ± 0,15	0,036
Anzahl Pausen	2,86 ± 7,41	2,21 ± 7,21	0,429	2,83, ± 12,81	0,754
Anteil Artefakte in %	3,48 ± 7,62	1,43 ± 3,69	0,820	2,34 ± 4,1	0,596

Ergebnisse der HRV bei Patienten mit Herzschrittmacher (n=29)

Mit Ausnahme einer postinterventionellen Reduktion der SDANN-Werte blieben alle bestimmten HRV-Parameter gleich.

Tabelle 26 Vergleich HRV-Parameter von Patienten mit Herzschrittmacher, vor, 2 Wochen und 6 Monate nach TASH

Subgruppe Herzschrittmacher	Vor TASH	2 Wochen nach TASH	Vergleich vor/ 2 Wochen nach TASH	6 Monate nach TASH	Vergleich vor/ 6 Monate nach TASH
HRV-Parameter	Mittelwerte [ms]	Mittelwerte [ms]	P-Wert	Mittelwerte [ms]	P-Wert
SDNN	135,12 \pm 41,42	119,82 \pm 32,76	0,098	137,59 \pm 52,36	0,957
SDNNI	68,04 \pm 36,24	62,91 \pm 32,51	0,466	72,64 \pm 54,47	0,721
SDANN	107,59 \pm 35,45	88,34 \pm 26,84	0,009	107,16 \pm 36,06	0,837
PNN50	14,97 \pm 14,08	14,76 \pm 15,57	0,854	15,97 \pm 17,1	0,922

Vergleich der HRV-Parameter bei Patienten mit oder ohne Herzschrittmacher

Im Vergleich der HRV-Parameter der 29 Patienten mit Herzschrittmacher fanden sich keine signifikant verschiedenen Werte im Vergleich zu den Patienten ohne Aggregat.

Eine ergänzend durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der HRV-Parameter und dem Vorhandensein oder Fehlens eines Aggregats.

Tabelle 27: Vergleich der HRV-Parameter bei Patienten mit oder ohne Herzschrittmachers

HRV-Parameter	Synkopen	N	Mittelwert [ms]	P
HRV (SDNN) vor TASH	kein PM	55	150,60 ± 36,02	0,095
	PMI	29	135,11 ± 41,42	
HRV (SDNNI) vor TASH	kein PM	55	72,97 ± 28,13	0,526
	PMI	29	68,04 ± 36,24	
HRV (SDANN) vor TASH	kein PM	55	123,81 ± 35,05	0,05
	PMI	29	107,59 ± 35,44	
HRV (PNN50) vor TASH	kein PM	55	15,75 ± 12,76	0,805
	PMI	29	14,97 ± 14,01	

Vergleich der HRV-Parameter verstorbener mit überlebenden Patienten

Im untersuchten Kollektiv traten während des Follow-Up's 5 Todesfälle auf.

Die Todesursachen waren überwiegend nichtkardial (Suizid, Verkehrsunfall, Kachexie), eine Patientin verstarb an den Folgen eines apoplektischen Insultes, eine weitere wurde tot aufgefunden, es ist wahrscheinlich von einem plötzlichen Herztod auszugehen.

Der Vergleich der Herzfrequenzparameter der verstorbenen Patienten gegenüber allen anderen Patienten zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Angesichts der nur geringen Anzahl verstorbener Patienten mit unterschiedlichen Todesursachen wurde auf eine Darstellung der individuellen HRV-Parameter verzichtet.

Tabelle. .28: HRV-Parameter verstorbener im Vergleich überlebenden Patienten

HRV-Parameter	Synkopen	N	Mittelwert [ms]	P
HRV (SDNN) vor TASH	lebt	79	145,5 ± 38,9	0,85
	tot	5	142,1 ± 34,3	
HRV (SDNNI) vor TASH	lebt	79	70,4 ± 31,0	0,29
	tot	5	85,7 ± 32,1	
HRV (SDANN) vor TASH	lebt	79	119,4 ± 36,0	0,22
	tot	5	98,9 ± 28,4	
HRV (PNN50) vor TASH	lebt	79	15,3 ± 13,2	0,62
	tot	5	18,3 ± 12,8	

Diskussion

Parameter der HRV gelten als Risikoindikatoren eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit einem ischämischen Myokardinfarkt.

Bisherige Untersuchungen zum Stellenwert der HRV bei HOCM-Patienten dienen der Erfassung einer autonomen Dysfunktion.

Die Untersuchung der HRV vor und nach einem therapeutischen Myokardinfarkt im Rahmen der katheterinterventionellen HOCM-Therapie stellt ein Modell zur Überprüfung der Induzierbarkeit einer eingeschränkten HRV durch ein Infarktereignis dar. Dies überprüft eine Hypothese in einem klinischen Modell, das bei einem ischämischen Infarkt so nicht zu untersuchen ist. Es stellt nicht den Wert der HRV zur Risikostratifizierung in Frage.

Bereits 1987 zeigte Kleiger, dass Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit deutlich reduzierter HRV (SDNN <50ms) ein 5,3 mal so hohes Risiko eines plötzlichen Herztodes haben im Vergleich zu Patienten mit normaler HRV. Er vermutete einen Zusammenhang zwischen erhöhter sympathischer und reduzierter parasympathischer Aktivität und resultierender rhythmogener Instabilität [42]. Auch Hohnloser und Makikallio beschreiben eine verminderte HRV als prädiktiven Parameter zur Risikostratifizierung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Risiko eines plötzlichen Herztodes [44, 46].

Die transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) hat sich zu dem interventionellen Standardverfahren zur Therapie der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie entwickelt. Der Bereich des therapeutischen Infarktes ist klein und gut abgegrenzt mit einer resultierenden Kontraktionsstörung und reduzierten Wanddicke im subaortalen Septum. Nach durchgeführter elektrophysiologischer Untersuchung nach TASH finden sich keine Hinweise für die Entwicklung eines arrhythmogenen Substrats. Die Krankenhausmortalität beträgt ca. 1,8% [47-49].

Nach der Intervention tritt eine signifikante klinische und hämodynamische Verbesserung ein. Diese Verbesserung ist alters- und gradientenunabhängig. Patienten mit und ohne Ruhegradient bzw. ausschliesslichem Provokationsgradient profitieren in vergleichbarem Umfang. Insgesamt profitieren ca. 90% der behandelten Patienten von der Behandlung [50].

Neben dem bereits während der Behandlung auftretenden Verschwinden bzw. der Reduktion des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt und der Verminderung des enddiastolischen linksventrikulären Drucks wird im Langzeitverlauf eine Reduktion des linksatrialen Diameters beobachtet, die auch durch die Reduktion der Mitralinsuffizienz erklärbar ist.

Die Verbesserung des NYHA-Stadiums geht parallel mit einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit einher. Objektivierbar ist eine erhöhte Sauerstoffaufnahme mit Anstieg des Herzindex. Die Reduktion der Synkopenhäufigkeit ist der verbesserten Hämodynamik zuzuschreiben [19, 48, 51].

Patienten mit hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie haben häufig eine autonome Dysfunktion. Diese autonome Dysregulation wird im wesentlichen über eine unzureichende Blutdruck- oder Herzfrequenzregulation erfasst. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten autonomen Funktion im Sinne eines unzureichenden Blutdruckanstiegs und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einschließlich des plötzlichen Herztodes [22].

Patienten mit hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie unterscheiden sich von gesunden Probanden bei den Ergebnissen der Herzfrequenzvariabilitätsbestimmung. Parameter der vagalen Funktion (PNN50, RMSSD) sind in symptomatischen Patienten erniedrigt. Für 104 symptomatische Patienten mit HOCM konnte Counihan eine Reduktion der vagalen Einflüsse (verminderte Werte der HF-Anteile der frequenzbezogenen Größen und PNN50 der zeitbezogenen Größen) nachweisen. Diese verminderte vagale Aktivität bei

symptomatischen Patienten mit HOCM der HRV wurde in weiteren Arbeiten bestätigt [35, 37]. Die Standardabweichung der aufeinanderfolgenden Herzaktionen als globaler Parameter der HRV (SDNN) war darüber hinaus ebenfalls reduziert. Es konnte eine gute Korrelation zeit- und frequenzbezogener Größen dargestellt werden [32, 52].

Dennoch werden für spezielle Fragestellungen gegensätzliche Ergebnisse publiziert. Limbruno verglich Patienten mit hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie mit gesunden Probanden und fand eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität nur bei HOCM-Patienten mit in Ruhe nachweisbarem Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt. Der Anstieg der sympathischen Aktivität mittels gemessener LF-Anteile und des LF/HF-Quotienten nach Kipptisch-Test war signifikant erniedrigt und mit dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie korreliert ($p < 0,001$) [36].

Doven et. al berichten demgegenüber über eine signifikante Korrelation zwischen echokardiographisch ermitteltem Gradienten im linksventrikulärem Ausflusstrakt und Reduktion der zeitbezogenen Parameter der Herzfrequenzvariabilität. SDNN, RMSSD und PNN50 sind bei Patienten aller NYHA-Stadien signifikant reduziert gegenüber der gesunden Kontrollgruppe [53].

Eigene Ergebnisse:

In der Patientengruppe ohne Herzschrittmacher waren die Ausgangswerte von SDNN ($150,6 \pm 36,02$ ms) und SDANN ($123,81 \pm 35,05$ ms) innerhalb der von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie veröffentlichten Normalwerte (SDNN 141 ± 39 ms, SDANN 127 ± 35 ms) [27]. Normalwerte für SDNNI und PNN50 sind in dieser Veröffentlichung nicht beschrieben. Gleiches gilt für die Patientengruppe mit Herzschrittmacher.

Für die Patienten ohne HSM fanden sich nach TASH zunächst signifikant erniedrigte Werte für SDNN, SDNNI, SDANN und PNN50. In der Kontrolluntersuchung sechs Monate nach

TASH fanden sich mit Ausnahme eines weiter signifikant erniedrigten Wertes für SDANN wieder deutlich zunehmende Werte ohne signifikante Unterschiede im Vergleich vor Intervention (Tab. 9).

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem HRV-Verhalten nach ischämischem Myokardinfarkt. Hier wird unmittelbar postinfarziell eine deutliche Erniedrigung der Herzfrequenzvariabilität mit einer nachfolgenden Erholung der Werte innerhalb von sechs bis zwölf Monate beschrieben [43, 44].

Kleiger et. al untersuchten die Mortalität im Verlauf über 31 Monate nach akutem Myokardinfarkt. Patienten, die eine Woche nach akutem Ereignis einen SDNN-Wert unter 50ms aufwiesen, hatten im Verlauf eine 5,3 mal höhere Mortalität als Patienten mit SDNN größer als 100 ms [42].

Auch andere Autoren bestätigten die signifikant erhöhte Mortalität von Patienten mit einem SDNN-Wert < 50ms.

Für die UK-Heart-Studie berichtet Nolan et al bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung über eine Korrelation zwischen der Ausprägung der Reduktion der HRV und der Mortalität. Werte über 100ms werden in dieser Untersuchung als Einschlusskriterien für das gesunde Vergleichskollektiv ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko benutzt. SDNN-Werte unter 100 ms sind mit einer leichten, Werte unter 50 ms mit einer hohen Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität und erhöhtem Risiko eines plötzlichen Herztod verbunden [27, 54].

Doualas et.al konnte in den ersten 24 Stunden nach Myokardinfarkt einen signifikanten Abfall der Herzfrequenzvariabilität mit anschließendem Anstieg zum Zeitpunkt der Entlassung belegen. Patienten mit einer Herzfrequenzvariabilität von SDNN-Werten an Tag eins und bei Entlassung unter 50 ms hatten eine signifikant höhere Mortalität. Hervorzuheben sind die im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung deutlich erniedrigten SDNN-

Ausgangswerte von 86 ± 35 ms am Tag des Ereignisses, 75 ± 28 ms 24 Stunden später und 87 ± 27 ms bei Entlassung [55].

Die Ursachen für einer verminderte Herzfrequenzvariabilität nach ischämischem Myokardinfarkt sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt. Verschiedene Hypothesen werden diskutiert:

Der direkte Untergang von myokardialem Gewebe kann zu einem Untergang vagaler Fasern mit einem relativem Übergewicht des sympathischen Einfluss führen.

Eine Aktivierung arterieller Barorezeptoren bei erniedrigter Ejektionsfraktion führt zu einer Aktivierung des Sympathikus [40].

Diese Überlegungen dürfen jedoch keinesfalls kritiklos auf den therapeutischen Myokardinfarkt bei hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie übertragen werden.

Im Unterschied zum ischämischen Myokardinfarkt wird bei der transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie durch die Alkoholinjektion lediglich eine kleine, eng umschriebene Narbe induziert, welche ca. 6% des linken Ventrikels ausmacht [48]. Eine erniedrigte Ejektionsfraktion auf dem Boden einer systolischen Herzinsuffizienz ist infolgedessen bei dem systolisch hyperkontraktilen linken Ventrikel mit vorwiegend diastolischer Compliancestörung bei Patienten mit HOCM nach TASH nicht zu erwarten.

Darüber hinaus wird bei der TASH die linksventrikuläre Hypertrophie und der Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt reduziert. Für beide Faktoren wurde eine Assoziation mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität beschrieben [36, 53].

Maron konnte in einer aktuell veröffentlichten Untersuchung den Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt und der Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes und der Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz

nachweisen. Patienten mit einem Druckgradienten über 30mmHg hatten ein zweifach erhöhtes Risiko an einem plötzlichen Herztod und ein mehr als vierfach erhöhtes Risiko an einer progredienten Herzinsuffizienz oder einem Schlaganfall zu versterben [56].

HRV und Alter:

Umetani et. al untersuchten die zeit- und frequenzbezogene Größen der Herzfrequenzvariabilität für Altersgruppen von zehn bis 100 Jahren. Sie fanden einen Abfall der Herzfrequenzvariabilität mit zunehmendem Alter, jedoch nicht für alle erfassten Parameter in gleich starker Ausprägung. Die Werte für SDNN fallen in der Gruppe über neunzig Jahre auf 60% des Basiswertes der Zwanzigjährigen ab. Noch stärker ist in dieser Untersuchung der Abfall der Werte der vagalen Aktivität, PNN50 und RMSSD, betroffen, beide erreichen im Alter über sechzig Jahre nur noch 24 bzw. 47% des Ausgangswertes [57]. Auch Yeragani et. al bestätigen einen Abfall der Herzfrequenzvariabilität mit zunehmendem Alter für frequenzbezogene Größen. ULF-, LF und HF-Anteile korrelieren negativ mit dem Alter, der LF/HF-Quotient positiv. Ein Abfall der LF-Komponente entspricht im wesentlichen dem in der vorliegenden Arbeit beobachteten Abfall von SDNN, da beide Parameter der globalen autonomen Aktivität sind [58].

Zwei epidemiologische Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Mortalität und eingeschränkter HRV in älteren Kollektiven.

In der Framingham Heart Study wird von Tsuji et al über eine erhöhte Mortalität einer älteren Patientengruppe mit einem Durchschnittsalter von 72 ± 6 Jahren mit eingeschränkter HRV berichtet. Verminderte Werte für frequenzbezogenen Parameter und SDNN waren mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden. Damit kann eine reduzierte

Herzfrequenzvariabilität als ein unabhängiger prognostischer Prädiktor für die Gesamtmortalität gelten, der den Wert klassischer Risikoindikatoren übersteigt [59].

Die von Dekker et. al in der Zutphen-Studie publizierten Daten bestätigen diese Ergebnisse. In einem Kollektiv von Männern zwischen 65 und 85 Jahren hatten Patienten mit einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko [60]. Insgesamt kann eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität als unabhängiger negativer prognostischer Faktor beurteilt werden.

In der vorliegenden Untersuchung waren in der Gruppe der jüngeren Patienten (<51 Jahre) nach der Intervention die Werte für SDNNI und PNN50 signifikant rückläufig (Tab. 10), die übrigen Werte zeigten die gleiche Tendenz jedoch ohne signifikante Abweichung. In der Kontrolluntersuchung sechs Monate nach TASH wurden wieder deutlich angestiegene Werte gemessen die sich nicht mehr signifikant von den präinterventionellen Werten unterschieden.

Bei der älteren Patientengruppe (≥ 51 Jahre) waren ebenfalls SDNN, SDNNI und SDANN sowie PNN50 nach TASH reduziert, jedoch nicht signifikant vermindert. 6 Monate nach Intervention war im Unterschied zur jüngeren Gruppe ein weiterer Abfall der gemessenen Werte zu verzeichnen. SDNN, SDANN und PNN50 waren signifikant, SDNNI-Wert nicht signifikant vermindert. (Tab. 11).

Beide Gruppen waren im Bezug auf die Herzfrequenzparameter vor Intervention nicht signifikant verschieden bei einer Tendenz zu geringeren Werten für Werte der globalen HRV wie SDNN, SDNNI und SDANN in der älteren Patientengruppe (Tab.12).

Die nur in der Patientengruppe ab 51 Jahre andauernde Verminderung der Herzfrequenz-Variabilität ist in Einklang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen die sich mit Veränderungen der HRV mit zunehmendem Alter beschäftigt haben.

Es bleibt festzuhalten, daß die Parameter der Herzfrequenzvariabilität in der vorgestellten Patientengruppe sämtlich über den in der Literatur angegebenen Werten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko lagen (.siehe Tabelle 11)

HRV und Geschlecht

Geschlechtsbezogene Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität sind in mehreren Studien mit konträren Ergebnissen untersucht .

Ramaekers et al konnte in einer Studie an 276 gesunden Probanden für Männer höhere Werte für SDNN, SDANN, LF und des LF/HF-Quotienten nachweisen. Die Werte der parasympathischen Aktivität RMSSD und PNN50 waren nicht signifikant verschieden [61]. In der vorliegenden Arbeit ließ sich dieses Ergebnis nicht reproduzieren (Tab. 15).

Bigger et al konnte in seiner Untersuchung ebenfalls keine signifikante Unterschiede der parasympathischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität zwischen Männern und Frauen nachweisen. Er berichtet vielmehr über eine erhöhte LF-Aktivität der bestimmten frequenzbezogenen Parameter der untersuchten Männer [62]. Auch Yamasaki et al findet in seiner Studie zur Untersuchung der circadianen Veränderungen der HRV bei 105 Patienten im Alter von 20 bis 78 Jahren einen signifikant erhöhten LF-Anteil unter den untersuchten Männern [63]. Die ARIC-Studie, welche zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen eingeschränkter autonomer Funktion und der Inzidenz der koronaren Herzerkrankung durchgeführt wurde, fand ebenfalls signifikant erniedrigte Werte der LF-Komponente bei Frauen [64]. Umetani et al bestätigen wie in der durchgeführten Arbeit eine erhöhte HRV bei Männern, die beobachteten Veränderungen sind jedoch im Unterschied zu den vorstehenden Arbeiten besonders ausgeprägt in bezug auf die Werte der parasympathischen Aktivität mit 53% höheren Werte für PNN50 im Vergleich zur weiblichen Gruppe [57].

Die beschriebenen geschlechtsbezogenen Unterschiede der HRV werden mit zunehmenden Alter geringer und verschwinden schließlich ganz. Raemakers et al beschreibt eine altersbedingte Angleichung der HRV-Parameter in der Altersspanne zwischen 40 und 50 Jahren und vermutet einen Einfluss des Verlust an Östrogen auf die autonome Funktion, da die meisten Frauen in diesem Alter die Menopause erleben [61].

Für Frauen fand sich nach TASH eine signifikante Reduktion der Werte für SDNN, SDANN und PNN50. Die Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten zeigte einen weiterhin reduzierten Wert für SDANN bei nicht mehr signifikantem Unterschied der übrigen Parameter (Tab. 13).

Die 28 untersuchten Männer zeigten ebenfalls eine Reduktion der HRV-Parameter nach Intervention mit Zunahme der gemessenen Werte in der Kontrolle, jedoch waren mit Ausnahme von SDNNI die gemessenen Werte zu keinem Zeitpunkt signifikant von den Ausgangswerten verschieden (Tab. 14).

Die Ursache für die verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Frauen und die in der vorliegenden Arbeit gefundene vermehrte Reduktion der bestimmten HRV-Parameter postinterventionell im Vergleich zu den behandelten Männern ist nicht geklärt.

Wahrscheinlich sind unterschiedliche komplexe neurohumorale und zentralautonome Mechanismen.

HRV und NYHA-Stadium

Eine Korrelation zwischen dem NYHA-Stadium und den zeitbezogenen Parametern der HRV wird kontrovers diskutiert. Die Autoren der UK-Heart-Studie fanden nur eine schwache Korrelation zwischen einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität und dem angegebenen

NYHA-Stadium. Allerdings beruht diese Untersuchung auf der HRV-Analyse bei 433 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und nicht näher beschriebener kardialer Grundkrankheit [54]. Counihan konnte in einer sehr frühen Arbeit keine Unterschiede der HRV bei Patienten der NYHA-Klasse I und der NYHA-Klassen II/III mit HOCM nachweisen [32]. Doch werden diese Ergebnisse nicht durch nachfolgende Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen unterstützt.

So korrelierte das Ausmaß der Reduktion von SDNN, PNN50 und RMSSD mit dem klinischen NYHA-Stadium und der Gradienten im LVOT bei einem Vergleich von 23 Patienten mit HOCM mit einer gesunden Kontrollgruppe [53]. In einer weiteren Untersuchung an 31 Patienten mit HOCM fand sich bei symptomatischen Patienten mit Dyspnoe ebenfalls eine herabgesetzte HRV [65].

Auch Bonaduce et al berichten über eine Korrelation zwischen NYHA-Stadium und Ausmaß der HRV-Reduktion bei Patienten mit HOCM [35].

Die Patienten ohne HSM mit einem NYHA-Stadium I oder II zeigten vor, nach TASH und in der Kontrolluntersuchung 6 Monate keine signifikanten Unterschiede der HRV. Für SDNN und SDNNI als Marker der globalen Herzfrequenzvariabilität waren die gleichen Tendenzen wie in der Patientengruppe mit einer Reduktion der Parameter direkt postinterventionell zu beobachten. SDANN und PNN50 als parasympathischer Parameter blieben jedoch durchgehend unverändert (Tab. 16).

Patienten in einem fortgeschrittenen NYHA-Stadium (III und IV) wiesen unmittelbar nach der Intervention eine signifikante Reduktion aller HRV-Parameter auf. Nach 6 Monaten jedoch war auch in dieser Subgruppe wieder eine Erholung der HRV-Parameter ohne signifikante Differenz zum Ausgangsbefund vor TASH zu verzeichnen. Die Werte für

SDNNI waren in dieser Gruppe in der 6-Monatskontrolle höher als vor Intervention. Auch wenn dieses Ergebnis nicht signifikant ist, deutet dies möglicherweise darauf hin, daß diese Patienten mit einer erheblich gestörten autonomen Funktion besonders von der Intervention profitieren (Tab. 17).

Es bleibt anzumerken, daß die präinterventionellen HRV-Parameter der Patienten der NYHA Stadien I/II im Vergleich mit den NYHA-Stadien III / IV keine signifikanten Unterschiede aufweisen.(Tab. 18)

Insgesamt sind die Ergebnisse somit vergleichbar mit Resultaten anderer Arbeitsgruppen.

HRV und Ausflusstrakt-Gradient

Die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich einer Korrelation zwischen Gradient im LVOT und HRV sind nicht eindeutig.

In den Arbeiten von Bonaduce und Counihan korreliert der präinterventionell gemessene Druckgradienten im LVOT nicht mit einer Einschränkung der HRV [32, 35].

Im Unterschied dazu sind die von Döven bei Patienten mit HOCM gefundenen Werte der HRV mit dem echokardiographisch ermitteltem Gradienten korreliert. Dabei sind Parameter der globalen autonomen Aktivität wie SDNN deutlich höher als Indizes der parasympathischen Aktivität (PNN50 und RMSSD) korreliert [53].

Unter den Bedingungen einer Kipptischuntersuchung konnte bei Patienten mit HCM eine verminderte sympathische Antwort vor allem bei Patienten mit Gradienten im LVOT nachgewiesen werden. Sie hatten einen verminderten Anstieg der LF-Aktivität und verminderten Abfall der HF-Aktivität im Vergleich zu Patienten ohne Obstruktion. Die Reduktion der sympathischen Antwort war jedoch nur mäßig mit dem linksventrikulären Gradienten , dafür gut mit der linksventrikulären Hypertrophie korreliert ($R= 0,29$ bzw. $0,8$) [36].

Bei Patienten mit einem Gradienten ≤ 30 mmHg war ein signifikanter Abfall der Werte für SDNN, SDANN und PNN50 direkt nach TASH zu beobachten, in der 6-Monatskontrolle gab es mit Ausnahme von SDANN ($p=0,049$) keinen signifikanten Unterschied mehr (Tab. 19).

In der Patientengruppe mit einem Gradienten >30 mmHg waren direkt postinterventionell sowie in der 6-Monatskontrolle keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten vorhanden (Tab. 20).

Auffallend ist, daß sich Patienten mit und ohne Ruhegradient in der Ausgangs-HRV nicht unterschieden (Tab. 21)

HRV und Synkope

Der Zusammenhang zwischen vermindertem linksventrikulärem Volumen und der Synkopeninzidenz bei Patienten mit HOCM wurde von Nienaber et al untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß ein Alter <30 Jahre, nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien und ein linksventrikulärer Volumenindex unter 60 ml/m^2 unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Synkopen sind [66]. Die hypotensive Kreislaufantwort während einer Kipptischuntersuchung kann als Präsynkope eingestuft werden. Patienten mit HOCM die unter einer Kipptisch-Belastung mit einem Blutdruckabfall als pathologische Belastungsreaktion reagierten, wiesen die gleichen HRV-Werte auf wie Patienten ohne eine pathologische Belastungsreaktion [32].

Auch Gilligan et al konnten bei 30 Patienten mit HOCM keinen Unterschied der autonomen Funktion durch Untersuchung des Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens bei Patienten mit oder ohne Synkopen finden. Ein Zusammenhang bestand vielmehr zwischen den endsystolischen Diametern, der Verkürzungsfraction unter Kipptischbedingungen und dem späteren Auftreten von Synkopen. Dies kann möglicherweise auf eine Aktivierung von

ventrikulären Mechanorezeptoren und einer anschließend überschießenden vasovagalen Antwort zurückgeführt werden [21].

Bei 20 der 55 Patienten waren Synkopen dokumentiert.

Signifikante Unterschiede der erfassten präinterventionellen HRV-Parameter waren im Vergleich zur Patientengruppe ohne Synkopen nicht nachweisbar, jedoch fanden sich in der Gruppe der Synkopen-Patienten erniedrigte Werte im Vergleich zur Gruppe ohne Synkopen (Tab. 24).

Die Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Synkopen zeigte direkt nach TASH einen nicht signifikanten Abfall der Parameter der allgemeinen HRV, mit einem Anstieg zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrolle ohne zu diesem Zeitpunkt erfassbare signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Intervention. (Tab. 23). In der Patientengruppe ohne Synkopen bleiben SDNN und SDANN über sechs Monate signifikant erniedrigt. SDNNI ist ausschließlich nach TASH erniedrigt, wohingegen PNN50 keine signifikante Veränderung erfährt (Tab. 22).

Das Fehlen erhöhter parasympathischer Parametern auch in unserer Patientengruppe mit Synkopen ist am ehesten mit den nur kurzfristigen Veränderungen des autonomen Tonus bei stattfindenden Synkopen im Verhältnis zur Aufzeichnungsdauer zu erklären.

HRV und Herzschrittmacher

Simantirakis untersuchte die Herzfrequenzvariabilität bei Patienten, die wegen einer medikamentös nicht ausreichend behandelbaren HOCM mit einem DDD-Schrittmacher als alternatives Therapieverfahren behandelt wurden. Vor und nach Schrittmacherimplantation wurde die Herzfrequenzvariabilität bestimmt, so daß eine durch die Stimulation induzierte HRV-Veränderung erfassbar wurde. Durch permanentes DDD-Pacing kommt es zu einer

Verbesserung der parasympathischen Parameter PNN50 und RMSSD mit Annäherung an normale Werte. Die Ausgangswerte für RMSSD und PNN50 lagen mit 18 ± 5 bzw. $1,03 \pm 1,06$ ms deutlich niedriger als in der vorgestellten Patientengruppe. Die Ursachen für die Verbesserung der HRV unter Schrittmacherstimulation ist nicht geklärt. Ein möglicher Mechanismus ist, dass es durch die Schrittmacherstimulation zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik mit Reduktion der Gradienten im LVOT kommt, beides Faktoren die in anderen Arbeiten mit einem Anstieg der parasympathischen Aktivität verbunden sind [67].

Bei insgesamt 29 Patienten war zum Untersuchungszeitpunkt ein Schrittmacher implantiert.

Die Tendenz der ermittelten Werte ist entsprechend der Patienten ohne HSM. SDANN fiel signifikant nach Intervention ab, in der 6-Monatskontrolle sind die Werte identisch mit den Ausgangswerten (Tab. 26).

Der Vergleich der HRV-Parameter von Schrittmacherpatienten vor TASH zeigt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Patientengruppe ohne Schrittmacher (Tab.27). Allerdings finden sich tendenziell niedrigere Werten aller HRV-Parameter in der Schrittmachergruppe.

HRV bei verstorbenen Patienten

Die meisten vorliegenden Untersuchungen bestätigen den eingeschränkten prädiktiven Wert der HRV für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei einer guten Korrelation zur Gesamtmortalität.

Fei et al untersuchte 31 Patienten mit HOCM und konnte keinen Unterschied der HRV zwischen Patienten die einen plötzlichen Herztod erlitten und Überlebenden feststellen [65]. Auch Counihan berichtet in seiner Arbeit an 104 HOCM-Patienten über fehlende Unterschiede der HRV bei 9 Patienten mit plötzlichem Herztod und dem Restkollektiv [32]. Eine weitere Arbeit von Bonaduce konnte keinen Zusammenhang zwischen einer positiven

Familienanamnese und zeitbezogener Größen der HRV zeigen, im Widerspruch zu der Untersuchung von Counihan, der eine positive Korrelation zwischen Familienanamnese eines plötzlichen Herztodes und den globalen Parametern SDNN und SDANN nachwies. Die parasymphischen Parameter korrelierten nicht mit einer positiven Familienanamnese [32, 35].

Im untersuchten Patientenkollektiv traten 5 Todesfälle auf. Signifikante Unterschiede der HRV vor TASH im Vergleich zu den überlebenden Patienten waren nicht zu verzeichnen (Tab. 28). Damit bestätigt sich auch in den eigenen Patientendaten der eingeschränkte prädiktive Wert der HRV .

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnte eine passagere Reduktion der Herzfrequenzvariabilität nach TASH-Behandlung der HOCM nachgewiesen werden. In den Kontrolluntersuchungen 6 Monaten nach Intervention sind keine signifikanten Unterschiede der HRV im Vergleich vor Intervention mehr nachweisbar.

Eine entsprechende passagere Verminderung der HRV ist auch beim ischämischen Myokardinfarkt bekannt.

Abweichend vom ischämisch-atherosklerotischen Myokardinfarkt ist jedoch aufgrund von höheren absoluten Werten eher nicht von einer prognostischen Gefährdung auszugehen.

Für die HOCM wurde gezeigt, daß durch die veränderte Zellmembranintegrität im Bereich des applizierten Alkohols der Adrenalin- und Noradrenalin-Stoffwechsel verändert ist. Dies führt zu einer verminderten Wiederaufnahme von Noradrenalin und einer erhöhten interstitiellen Konzentration. Dieses Modell beschreibt erstmals einen pathophysiologischen Zusammenhang und würde auch den zeitlichen Verlauf der Veränderungen erklären mit Wiederanstieg der HRV nach Abschluss des Remodelings im LVOT [68].

Die alternativ zu diskutierende Veränderung der HRV durch die verursachte Verminderung des Druckgradienten im LVOT und der Reduktion der Septumhypertrophie nach TASH erklärt aber nicht den biphasischen Verlauf der HRV-Parameter. Schließlich besteht ungeachtet einer erholten HRV ein weiterhin reduzierter Gradient sowie eine reduzierte Myokardhypertrophie. Dies wird auch in weiteren Studien mit negativer Korrelation der Höhe des Gradienten und der Hypertrophie zur HRV bestätigt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in der Subgruppenanalyse nach Alter bestätigt die in der Literatur beschriebene verminderte HRV bei älteren Patienten. Auch wenn die

präinterventionellen Werte nicht signifikant verschieden waren, so zeigt sich doch ein Trend zu verminderten Werten in der älteren Patientengruppe. Die im Vergleich zur jüngeren Gruppe signifikanten Veränderungen nach TASH sind unter Umständen mit einer im höheren Alter erhöhten Empfindlichkeit des autonomen Systems mit bereits eingeschränkter Modulation zuzuschreiben.

Ein weiteres Ergebnis ist die deutlich ausgeprägtere Reduktion der postinterventionellen HRV bei Frauen im Vergleich zu den Männern in der geschlechtsbezogenen Subgruppenanalyse. Bei den Männern ist der gleiche Trend zu beobachten, jedoch unterschieden sich prä- und postinterventionelle HRV nicht signifikant. Eine niedrigere Herzfrequenzvariabilität von Frauen im Vergleich zu Männern wird in vielen Untersuchungen beschrieben. Allerdings ist die Datenlage nicht einheitlich.

Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Sensibilität der untersuchten Frauen-Gruppe gegenüber der Intervention ist eine geringere Myokardmasse bei unveränderter Menge des applizierten Alkohols und demzufolge höherem Anteil an Myokardnekrose. Des Weiteren ist auch eine genetisch determinierte erniedrigte HRV bei Frauen möglich. Auf diesem niedrigeren Niveau besteht dann eine erhöhte Vulnerabilität für exogene Einflüsse. Die geringere HRV von Frauen wird von einigen Autoren als protektiv eingestuft, da die geringeren Werte vor allem einer verminderten sympathischen Aktivität zugeschrieben werden mit einer geringeren Anfälligkeit für maligne rhythmogene Ereignisse.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit den NYHA-Stadien III/IV bereits präinterventionell tendenziell niedrigere HRV-Werte aller Parameter haben als die Patienten mit NYHA-Stadium I/II allerdings ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. Nach TASH haben nur die Patienten der höheren NYHA-Klassen einen signifikanten Abfall der

registrierten Größen. Eine mögliche Ursache kann in der erhöhten präinterventionellen Aktivität vor allem des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems liegen.

Die Subgruppenanalyse nach klassifiziertem Gradienten konnte präinterventionell keinen signifikanten Unterschied der HRV zeigen. Auch der Vergleich der postinterventionellen Werte der HRV konnte keinen nachweisbaren Einfluss des Druckgradienten auf das Verhalten der HRV nach TASH nachweisen.

Präinterventionell waren erniedrigte Werte in der Synkopen-Gruppe zu verzeichnen, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zu Patienten ohne Synkopen. Neben diesem präinterventionell zu beobachteten Trend konnte kein Unterschied beider Gruppen gefunden werden. Demzufolge kann nicht von einer erniedrigten HRV auf die Synkopeninzidenz geschlossen werden.

Auch in der Subgruppenanalyse der Schrittmacherpatienten konnte kein signifikanter Unterschied der präinterventionellen Parameter der HRV festgestellt werden. Tendenziell konnten niedrigere Werte der HRV für alle Einzelgrößen bei den Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher bestimmt werden. Unterschiede des HRV-Verhaltens nach Intervention konnten nicht festgestellt werden.

Von den fünf Patienten die im Verlauf des Gesamtkontrollzeitraums verstarben war kein signifikanter Unterschied der HRV vor TASH im Vergleich zur Population der Überlebenden nachzuweisen. Dies bestätigt den mangelhaften prädiktiven Wert der HRV für den plötzlichen Herztod.

Damit bestätigt sich, daß sich für systemische Parameter wie Alter und NYHA-Stadium ein deutlicherer Zusammenhang zu HRV-Veränderungen ergibt als für HOCCM-assozierte Parameter wie Gradient, Synkope oder Herzschrittmacher.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass für keinen HOCCM-spezifischen Parameter und keinen Parameter der Herzfrequenzvariabilität schlüssige Zusammenhänge aufzuzeigen sind .

Dies stellt die Bedeutung der HOCCM sowie der durchgeführten Intervention als Basis für Änderungen der HRV in Frage. Es ist vielmehr zu diskutieren, dass systemische Einflüsse über eine Wirkung des vegetativen Nervensystems Herzfrequenz und Herzfrequenzmodulation und damit indirekt die kardiale Grunderkrankung einschließlich der HRV beeinflussen. Über dieses Konzept wird verständlich, dass klinische Parameter wie Alter, Tumoren oder Diabetes mittels einer Alteration des vegetativen Nervensystems eine Veränderung der HRV induzieren.

Damit wird das Herz zum ausführenden Organ eines übergeordneten Einflusses. Für dieses Konzept spricht, dass die Ursachen der temporären Veränderungen der HRV beim atherosklerotischen Infarkt nicht geklärt sind. Ein pathophysiologisch begründetes Konzept wurde bisher nicht gefunden. Der Versuch, über kurzfristige Änderungen des autonomen Tonus nach therapeutisch induzierter—aufgetretener Myokardnekrose eine längerfristige Risikoabschätzung bezüglich des plötzlichen Herztodes abgeben zu wollen, wirkt unter diesem Aspekt gewagt.

Die vorliegende Untersuchung liefert erstmals in einem Herzinfarktmodell beim Menschen Daten zur Frage von HRV-Veränderungen nach akuter Infarzierung des Myokards. Diese ist chemisch-toxisch induziert . Die Daten dürfen allein vor diesem Hintergrund nur bedingt auf den atherosklerotisch-ischämisch bedingten Myokardinfarkt übertragen werden. Die Ursache der postinterventionellen Veränderungen der HRV ist unklar und sicher komplex. Ein

Einfluss auf das autonome System bzw. die neurokardiogene Regulation durch die Alkoholinjektion mit nachfolgender Nekrose ist möglich.

Eine prognostische Bedeutung der HRV bei interventionell behandelten HOCM-Patienten kann aus der vorliegenden Untersuchung nicht hergeleitet werden. Inwieweit eine reduzierte HRV als eigenständiger Risikofaktor gelten kann, wäre durch prospektive Studien mit dann auch multivarianten Analysen zu klären

Literaturverzeichnis

1. Keller DI, Carrier L, Schwartz K. Genetics of familial cardiomyopathies and arrhythmias. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:401-7.
2. Ko YL, Teng MS, Tang TK, et al. Genetic heterogeneity for familial hypertrophic cardiomyopathy in Chinese: analysis of six Chinese kindreds. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111:416-21.
3. Seidman CE SJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Scriver Cr, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hil. 2001:5433–5450.
4. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998; 83:580-93.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 2002; 287:1308-20.
6. Sadoul N, de Chillou C, Aliot E, McKenna WJ. Évaluation du risque de mort subite dans la cardiomyopathie hypertrophique. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92 Spec No 1:65-73.
7. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97:461-6.
8. Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106:1312-6.
9. McKenna W, Sadoul N, Alistar KB. The Prognostic Significance of Nonsustained Ventricular Tachykardia in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:3115-17.
10. Chang AC, McAreavey D, Fananapazir L. Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10:9-15.
11. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy--long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47:213-8.
12. Cowley M. Cardiac diseases of young people II: Hypertrophic cardiomyopathy. *J-R-Nav-Med-Serv* 1995:26-32.
13. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory

- symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99:2927-33.
14. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:435-41.
 15. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T. Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *Eur Heart J* 1997; 18:846-51.
 16. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346:211-4.
 17. Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T, Kuhn H. Abnahme der Obstruktion bei hypertrophischer Kardiomyopathie während passagerer Okklusion des ersten Septalastes der linken Koronararterie. *Z Kardiol* 1994; 83, Abstr.:146.
 18. Kuhn H, Gietzen FH, Schafers M, et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur Heart J* 1999; 20:1808-17.
 19. Kuhn H, Gietzen FH, Leuner C, et al. Transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH): a new treatment option for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000; 89:IV41-54.
 20. Strauer BE, Werdan K, Wichert P. Autonome Dysfunktion bei kardialen Erkrankungen. *Internist* 2002; 43:1039-1040.
 21. Gilligan DM, Chan WL, Sbarouni E, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1993; 69:525-9.
 22. Olivetto I, Maron BJ, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2044-51.
 23. Klingenberg T. Autonome Dysfunktion und orthostatische Intoleranz. *Internist* 2002; 43:1055-1064.
 24. Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, Frenneaux M. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1377-82.

25. Sehra R, Hubbard JE, Straka SP, Fineberg NS, Engelstein ED, Zipes DP. Autonomic changes and heart rate variability in children with neurocardiac syncope. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:242-7.
26. Prinz-Zaiss M, Yeap AN, Moguilevski V, Trigg L, McGrath BP. Power spectral analysis of heart rate variability during graded head-up tilting in patients with vasodepressor syncope. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22:472-4.
27. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
28. Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Dt Ärztebl* 1999; 96:A-2029-2032.
29. Scherer P. Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich. *Herzschr Elektrophys* 1994; 5:15-18.
30. Brüggemann T, Weiß D, Andresen D. Spektralanalyse zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzschr Elektrophys* 1995; 5:19-24.
31. Meesmann M, Boese J, Scharf R. Vergleich der Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzschr Elektrophys* 1995; 5:25-29.
32. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrell TG, Haywood GA, McKenna WJ. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88:1682-90.
33. Lagi A, Tamburini C, Fattorini L, Cencetti S. Autonomic control of heart rate variability in vasovagal syncope: a study of the nighttime period in 24-hour recordings. *Clin Auton Res* 1999; 9:179-83.
34. Scalvini S, Volterrani M, Zanelli E, et al. Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol* 1998; 67:9-17.
35. Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1997; 134:165-72.
36. Limbruno U, Strata G, Zucchi R, et al. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of outflow tract obstruction and myocardial hypertrophy. *Eur Heart J* 1998; 19:146-53.

37. Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa A, et al. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71:1316-20.
38. Hohnloser SH, Klingenhöfen T. Herzfrequenzvariabilität und Baroreflex-Sensitivität zur Erfassung einer autonomen Dysfunktion nach Myokardinfarkt. *Herzschr Elektrophys* 1994; 5:30-34.
39. Kautzner J, St'ovicek P, Anger Z, Savlikova J, Malik M. Utility of short-term heart rate variability for prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1998; 141:69-73.
40. Hennersdorf MG, Strauer BE. Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. *Internist* 2002; 43:1065-1075.
41. Adeyemi EO, Desai KD, Towsey M, Ghista D. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome by means of heart rate variability studies. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:816-23.
42. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
43. Bigger JT, Jr., Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:208-15.
44. Hohnloser SH, Klingenhöfen T, Zabel M, Li YG. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2594-601.
45. Limbruno U, Strata G, Mengozzi G, et al. Analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca nella miocardiopatia ipertrofica ostruttiva. Evidenze per una alterata funzione neurovegetativa. *Cardiologia* 1992; 37:847-52.
46. Makikallio TH, Huikuri HV, Makikallio A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1395-402.
47. Kuhn H, Gietzen F. Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH): Ersetzt sie die Operation (Myektomie)? *Herz* 1999; 24:647-51.
48. Kuhn H. Fünf Jahre TASH (Transkoronare Ablation der Septum Hypertrophie), eine Bilanz. *Z Kardiol* 2000; 89:559-64.

49. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C. Therapie der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122:494-5.
50. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association functional class III or IV, and outflow obstruction only under provocative conditions. *Circulation* 2002; 106:454-9.
51. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). *Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J* 1999; 20:1342-54.
52. Arribas Jimenez A, Martin Luengo C, Saez Jimenez A, et al. Aproximacion al conocimiento del estado del sistema nervioso autonomo en la miocardiopatia hipertrofica mediante el analisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51:286-91.
53. Doven O, Sayin T, Guldal M, Karaoguz R, Oral D. Heart rate variability in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients. *Int J Cardiol* 2001; 77:281-6.
54. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98:1510-6.
55. Douloulas AD, Flather MD, Pipilis A, et al. Evolutionary pattern and prognostic importance of heart rate variability during the early phase of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77:169-79.
56. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348:295-303.
57. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:593-601.
58. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1997; 35:35-42.
59. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90:878-83.

60. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:899-908.
61. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19:1334-41.
62. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1936-43.
63. Yamasaki Y, Kodama M, Matsuhisa M, et al. Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am J Physiol* 1996; 271:H303-10.
64. Liao D, Cai J, Rosamond WD, et al. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:696-706.
65. Fei L, Slade AK, Prasad K, Malik M, McKenna WJ, Camm AJ. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:472-80.
66. Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, Geiger M, Kuck KH. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:948-55.
67. Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Kanakaraki MK, et al. Impact of chronic DDD pacing on time-domain indexes of heart rate variability in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:1808-13.
68. Schafers M, Dutka D, Rhodes CG, et al. Myocardial presynaptic and postsynaptic autonomic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1998; 82:57-62.

Zusammenfassung

Einleitung:

Für die hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) wurde als interventionelle Therapie die Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) entwickelt. Sie bietet die bislang einzigartige Möglichkeit im klinisch-experimentellen Modell beim Menschen die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) nach therapeutischer Induktion einer Myokardnekrose zu untersuchen. Die HRV ist Ausdruck der autonomen Regulation, die bei der hypertrophischen Kardiomyopathie häufig gestört ist.

Methode und Patientenkollektiv:

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals die HRV vor und nach einem therapeutischen Myokardinfarkt durch Katheterintervention bei Patienten mit HOCM untersucht.

An 84 Patienten (55 ohne Herzschrittmacher, 29 mit Herzschrittmacher) wurde die HRV vor, direkt nach und sechs Monate nach TASH registriert und nach zeitbezogenen Parametern (SDNN, SDNNI, SDANN, PNN50) analysiert.

Durch die HRV-Analyse vor und nach TASH werden Korrelationen zu klinischen und hämodynamischen Parametern der HOCM evaluiert und interventionsbedingte Effekte erfasst. Ein Vergleich zum üblichen, arteriosklerotisch-ischämischen Infarkt wird vorgenommen.

Ergebnisse:

In der Patientengruppe ohne Herzschrittmacher zeigte sich direkt nach Intervention ein signifikanter Abfall der Werte von SDNN, SDNNI, SDANN und PNN50. Die Parameter der globalen HRV und der parasympathischen Aktivität waren gleichförmig reduziert, jedoch lagen die Werte deutlich über den Werten, die beim ischämischen Myokardinfarkt mit einer

prognostischen Gefährdung einhergehen. In der Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten waren wieder angestiegene Werte ohne signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten zu verzeichnen.

Dieser Effekt war im wesentlichen im jüngeren Patientenkollektiv (<51 Jahre) nachzuweisen. Patienten der älteren Subgruppe (≥51 Jahre) wiesen nach TASH eine nicht signifikante Abnahme der HRV auf. Hier war nach 6 Monaten eine weiterer Abfall mit signifikant niedrigeren Werten im Vergleich zu den Ausgangsbefunden zu verzeichnen.

In der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse zeigten sich eine tendenziell erhöhte, jedoch nicht signifikant Reduktion der HRV bei Frauen.

Patienten im NYHA-Stadium I und II wiesen keine Änderung der HRV nach Intervention auf. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten im NYHA-Stadium III und IV eine signifikante postinterventionelle Reduktion aller HRV-Parameter mit Erholung nach sechs Monaten.

Patienten mit einem Ruhegradienten unter 30 mmHg hatten nach TASH vorübergehend eine signifikante Erniedrigung der HRV, während dies bei einem Gradienten über 30 mmHg nicht zu beobachten war.

Bei fehlender Synkopenanamnese fand sich eine postinterventionelle signifikante Reduktion der HRV-Parameter, die zum Teil (SDNN, SDANN) auch nach sechs Monaten noch fortbestand. Patienten mit Synkopen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

In der Patientengruppe mit Herzschrittmacher fand sich die gleiche passagere postinterventionelle Verminderung der HRV mit anschließender Erholung der Werte in der 6-Monatskontrolle wie in der Gruppe ohne Schrittmacher

Die HRV von verstorbenen Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu allen anderen Patienten.

Nach TASH kommt es in beiden untersuchten Patientengruppen zu einem Abfall aller untersuchten Parameter der HRV. Dieser ist wie beim ischämischen Myokardinfarkt meist passager. Der HRV-Abfall konzentriert sich in der univariaten Analyse auf jüngere Patienten, Patienten im fortgeschrittenen Herzinsuffizienz-Stadium (NYHA III und IV), Patienten ohne Ruhegradient ($< 30\text{mmHg}$) und Patienten ohne Synkopenanamnese.

Auffallend war, dass Parameter wie Gradient, Synkope oder Herzschrittmacherstimulation eine geringere Beziehung zu Veränderungen der HRV aufwiesen als Alter und NYHA-Stadium.

Schlussfolgerungen:

Die vorliegende Untersuchung liefert erstmals in einem Herzinfarktmodell beim Menschen Daten zur Frage von HRV-Veränderungen nach akuter Infarzierung des Myokards. Sie zeigen wie nach ischämisch-arteriosklerotischem Infarkt einen postinterventionellen Rückgang der HRV-Werte, der beim üblichen Infarkt prognostisch ungünstig ist. Nach TASH ist dies eher unwahrscheinlich, da der TASH-Infarkt als chemisch-toxischer Infarkt nur bedingt vergleichbar ist und die Reduktion der HRV-Werte wesentlich geringer ausfällt. Die Ursache der postinterventionellen Veränderungen der HRV ist unklar und sicher komplex. Ein Einfluss auf das autonome System bzw. die neurokardiogene Regulation durch die Alkoholinjektion mit nachfolgender Nekrose ist möglich.

Eine prognostische Bedeutung der HRV zur Risikostratifizierung bei interventionell behandelten HOCM-Patienten kann aus der vorliegenden Untersuchung nicht hergeleitet werden. Inwieweit eine reduzierte HRV als eigenständiger Risikofaktor gelten kann, wäre durch prospektive Studien mit dann auch multivarianten Analysen zu klären.

Danksagung

Hiermit möchte ich Prof. H. Kuhn danken für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Ratschläge bei der Durchsicht der Arbeit.

Frau Oberärztin Dr. C. Strunk-Müller danke ich für die kontinuierliche Betreuung, die konstruktive Kritik und Hilfestellung bei der Anfertigung des Manuskripts

Meiner Familie gebührt für die geduldige Begleitung ein besonderer Dank.

Lebenslauf

Name: Markus Bartelsmeier-Schmale

Geburtsdatum: 17.02.70

Geburtsort: Kassel

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Nationalität: deutsch

Konfession: katholisch

Schulausbildung:

August 1976 -Januar 1978 Eichendorff-Grundschule Bielefeld

Januar 1978-Juli 1981 Grundschule Amshausen

August 1981-Mai 1989 Kreisgymnasium Halle(Westf.) Abschluss: Abitur

Zivildienst:

Oktober 1989-Dezember 1990 St. Jacobistift Werther
(Pflegerische Tätigkeit auf der Internistischen Station)

Studium:

Oktober 1992- Mai 1999 Medizinstudium Medizinische Universität Lübeck und
Westfälische-Wilhelms-Universität Münster

Berufstätigkeit:

Januar 1991- August 1992 Pflegerische Tätigkeit in der Allgemeinpsychiatrischen
Klinik Gilead , Bielefeld

Seit 1. Juni 1999 Tätigkeit als Arzt in der Klinik für Kardiologie und
internistische Intensivmedizin der Städtischen Kliniken
Bielefeld –Mitte

November 2002- April 2003

Mitarbeiter im Deutschen Herzzentrum Berlin,
Ausbildung im Bereich MRT, kardiovaskuläre
Bildgebung

Werther, 18.12.04

Markus Bartelsmeier-Schmale

Zusammenfassung: Herzfrequenzvariabilität vor und nach Transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie bei Hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie

Einleitung:

Für die hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) wurde als interventionelle Therapie die Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) entwickelt. Sie bietet die bislang einzigartige Möglichkeit im klinisch-experimentellen Modell beim Menschen die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) nach therapeutischer Induktion einer Myokardnekrose zu untersuchen.

Die HRV ist Ausdruck der autonomen Regulation, die bei der hypertrophischen Kardiomyopathie häufig gestört ist.

Methode und Patientenkollektiv:

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals die HRV vor und nach TASH bei Patienten mit HOCM untersucht. An 84 Patienten (55 ohne Herzschrittmacher, 29 mit Herzschrittmacher) wurde die HRV vor, direkt nach und sechs Monate nach TASH registriert und nach zeitbezogenen Parametern (SDNN, SDNNI, SDANN, PNN50) analysiert. Durch die HRV-Analyse vor und nach TASH werden Korrelationen zu klinischen und hämodynamischen Parametern der HOCM evaluiert und interventionsbedingte Effekte erfasst. Ein Vergleich zum üblichen, atherosklerotisch-ischämischen Infarkt wird vorgenommen.

Ergebnisse:

In der Patientengruppe ohne Herzschrittmacher zeigte sich direkt nach Intervention ein signifikanter Abfall der Werte von SDNN, SDNNI, SDANN und PNN50. Die Parameter der globalen HRV und der parasympathischen Aktivität waren gleichförmig reduziert, jedoch lagen die Werte deutlich über den Werten, die beim ischämischen Myokardinfarkt mit einer prognostischen Gefährdung einhergehen. In der Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten waren wieder angestiegene Werte ohne signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten zu verzeichnen.

In der Patientengruppe mit Herzschrittmacher fand sich die gleiche passagere postinterventionelle Verminderung der HRV mit anschließender Erholung der Werte in der 6-Monatskontrolle wie in der Gruppe ohne Schrittmacher. Die HRV von verstorbenen Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu allen anderen Patienten.

Der HRV-Abfall konzentriert sich in der univariaten Analyse auf jüngere Patienten, Patienten im fortgeschrittenen Herzinsuffizienz-Stadium (NYHA III und IV), Patienten ohne Ruhegradient (< 30mmHg) und Patienten ohne Synkopenanamnese. Auffallend war, dass Parameter wie Gradient, Synkope oder Herzschrittmacherstimulation eine geringere Beziehung zu Veränderungen der HRV aufwiesen als Alter und NYHA-Stadium.

Schlussfolgerungen:

Die vorliegende Untersuchung liefert erstmals in einem Herzinfarktmodell beim Menschen Daten zur Frage von HRV-Veränderungen nach akuter Infarzierung des Myokards. Sie zeigen wie nach ischämisch-arteriosklerotischem Infarkt einen postinterventionellen Rückgang der HRV-Werte, der beim üblichen Infarkt prognostisch ungünstig ist. Nach TASH ist dies eher unwahrscheinlich, da der TASH-Infarkt als chemisch-toxischer Myokardinfarkt nur bedingt vergleichbar ist und hier die Reduktion der HRV-Werte wesentlich geringer ausfällt. Die Ursache der postinterventionellen Veränderungen der HRV ist unklar und sicher komplex. Ein Einfluss auf das autonome System bzw. die neurokardiogene Regulation durch die Alkoholinjektion mit nachfolgender Nekrose ist möglich.

Inwieweit eine reduzierte HRV als eigenständiger Risikofaktor gelten kann, wäre durch prospektive Studien mit dann auch multivarianten Analysen zu klären.