

Aus der Klinik für
Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Analyse der „*Heart Rate Turbulence*“ bei Jugendlichen und
jungen Erwachsenen nach Vorhofumkehroperation bei
Transposition der großen Arterien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lea Frederike Eßer

2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Birgit Donner

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Westenfeld

Zusammenfassung

Die *Heart Rate Turbulence (HRT)* quantifiziert die physiologische Reaktion des Sinusknotens auf eine ventrikuläre Extrasystole (VES). Sie setzt sich aus zwei Parametern zusammen: Die initiale Verkürzung der R-R-Intervalle nach einer VES wird mit dem *Turbulence Onset (TO)* erfasst. Die folgende Verlangsamung der Herzfrequenz wird mit dem *Turbulence Slope (TS)* als maximale Steigung einer Regressionsgeraden über fünf R-R-Intervalle innerhalb der 15 auf die VES folgenden R-R-Intervalle in der Einheit ms/R-R-Intervall quantifiziert. Abweichungen der *HRT* gelten als Zeichen für einen reduzierten Barorezeptorreflex und können bei Patienten nach Herzinfarkt zur Risikovorhersage eines plötzlichen Herztodes genutzt werden. Bisher wurden noch keine Untersuchungen über die *HRT* bei Patienten nach einer Vorhofumkehroperation (atriale Switch-Operation) erstellt. Diese Operationstechnik wurde bis zur Etablierung der arteriellen Switch-Operation bei Kindern mit einer Transpositionsstellung der grossen Arterien (d-TGA) durchgeführt. Im Langzeitverlauf treten Komplikationen wie Herzinsuffizienz und Arrhythmien auf. Das Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben ist erhöht. Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich der *HRT* bei herzgesunden Jugendlichen mit VES und Patienten nach atrialer Switch-Operation bei d-TGA. Langzeit-EKGs von zehn Patienten nach atrialer Switch-Operation und zehn Patienten mit isolierten VES wurden zur *HRT*-Berechnung manuell ausgewertet. Die manuell berechneten *HRT*-Parameter wurden genutzt, um sie mit denen eines von uns neu entwickelten Skriptes für MATLAB® Software zur automatisierten Auswertung zu vergleichen. Patienten nach atrialer Switch-Operation zeigten in der Untersuchung keine signifikante Einschränkung der beiden *HRT*-Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Daten der automatisierten Auswertung zeigten eine hohe Übereinstimmung mit den manuell analysierten Werten. Zukünftig kann die *HRT* zuverlässig, einfach und schnell automatisiert analysiert werden. Damit kann die *HRT* bei verschiedenen Patientengruppen analysiert und Abweichungen mit klinischen Parametern korreliert werden. Aufbauend auf unseren Befunden kann zukünftig analysiert werden, ob die *HRT* Risikopatienten für höhergradige Arrhythmien oder sogar den plötzlichen Herztod im Kollektiv der Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler und VES identifizieren kann.

Abstract

Heart rate turbulence (HRT) quantifies the response of the sinus node to a ventricular premature complex (VPC). HRT is described by two parameters: The initial shortening of R-R intervals after VPC is depicted by turbulence onset (TO). The following deceleration of heart rate is quantified by turbulence slope (TS). TS is defined as the maximum slope of any regression slope calculate over five R-R intervals within the first 15 R-R intervals after the VPC. TS is expressed in ms/R-R interval. Alterations of HRT are a surrogate for a reduced baroreceptor reflex and could be used as predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. Until now there has been no research about HRT after atrial switch operation. This kind of cardiac surgery has been used for transposition of the great arteries until the arterial switch operation has been established. Typical long term complications after atrial switch operation are arrhythmias and heart failure. The risk for sudden cardiac death is increased. Aim of the study was to compare the HRT between a group of adolescents with structural normal hearts and VPCs and patients after atrial switch operation. Holter-ECGs of ten patients after atrial switch operation and ten patients with isolated VPCs were analyzed manually. The manually analyzed data have been used to evaluate a new script for Matlab[®] software. Patients after atrial switch operation did not show any reduction of the HRT parameters when matched to the healthy control. Manually and automatically analysed data showed a high degree of concordance. In future, HRT could be analysed easy, fast and reliable by this programme. Furthermore, HRT could be analysed in different patient groups and analysed in respect to other clinical parameters. Therefore it could be clarified, if HRT could be used as a measure to predict ventricular arrhythmias and even sudden cardiac death in adolescents and young adults with congenital heart defects and VPCs.

Abkürzungen

AO	Aorta	PA	Pulmonalarterie
cm	Zentimeter	PV	Pulmonalvenen
d	Tag (<i>day</i>)	RA	rechter Vorhof (rechtes Atrium)
EKG	Elektrokardiogramm	RRI	R-R-Intervall
et al.	<i>et alii</i> oder <i>et aliae</i>	RV	rechter Ventrikel
HF / min	Herzfrequenz pro Minute	SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
h	Stunde (<i>hour</i>)	d-TGA	Transposition der großen Arterien
HRT	<i>Heart Rate Turbulence</i>	TS	<i>Turbulence Slope</i>
kg	Kilogramm	TSH	Thyreoida- stimulierendes Hormon
KG	Körpergewicht	TO	<i>Turbulence Onset</i>
LV	linker Ventrikel	VCI	Vena cava inferior
m	Monat (<i>month</i>)	VCS	Vena cava superior
min	Minute	VES (VPC)	Ventrikuläre Extrasystole (<i>Ventricular Premature Complex</i>)
mg	Milligramm	y	Jahre (<i>years</i>)
ms	Millisekunde		
n	Anzahl		
N	Normalschlag		
ns	nicht signifikant		
p-OP	post operativer Zeitpunkt		

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 <i>Heart Rate Turbulence</i>	1
1.1.1 Definition und Berechnung	1
1.1.2 Klinische Relevanz und Anwendung	2
1.2 Ventrikuläre Extrasystolen	4
1.3 Komplette Transposition der großen Arterien (d-TGA)	5
1.4 Operative Therapiestrategien der kompletten Transposition der großen Arterien	7
1.5 Operationstechniken und Hämodynamik der Vorhofumkehroperation nach Senning, Mustard und Brom	8
1.6 Langzeitkomplikationen der Vorhofumkehroperation	10
1.7 Fragestellung	11

2. Materialien und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung	13
2.2 Patienten	13
2.3 Untersuchungsmaterialien	14
2.4 Methode	14
2.4.1 Manuelle Auswertung	14
2.4.1.1 Materialverarbeitung	14
2.4.1.2 Datenverarbeitung, Berechnung der <i>Heart Rate Turbulence</i> und Gesamtanzahl VES	15
2.4.1.2.1 Datenverarbeitung	15
2.4.1.2.2 Berechnung der <i>Heart Rate Turbulence</i>	15
2.4.1.2.3 Gesamtanzahl VES	18
2.4.2 Entwicklung eines Computerprogrammes	19
2.4.2.1 Auswertung mittels MATLAB®	19
2.5 Statistische Auswertung	20

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten	21
3.1.1 Klinische Daten Kontrollgruppe	22
3.1.2 Klinische Daten nach Vorhofumkehroperation	23
3.2 Ergebnisse Manuelle Auswertung	25
3.2.1 <i>Heart Rate Turbulence</i> bei einem Kollektiv Jugendlicher ohne Herzoperation	25
3.2.2 <i>Heart Rate Turbulence</i> bei einem Kollektiv Jugendlicher/ junger Erwachsener nach einer atrialen Switch-Operation (nach Mustard) bei Transposition der grossen Arterien	28
3.3 Vergleich der beiden Patientenkollektive über 24 h	30
3.4 Analyse einer möglichen Altersabhängigkeit von <i>HRT</i> -Parametern	31
3.4.1 Altersverteilung	31
3.4.2 Analyse einer möglichen Altersabhängigkeit bei der Kontrollgruppe	32
3.4.3 Analyse einer möglichen Altersabhängigkeit bei der Gruppe nach atrialer Switch-Operation	32
3.5 Entwicklung und Validierung einer Automatisierung von <i>Heart Rate Turbulence</i> -Parametern <i>TO</i> und <i>TS</i>	33
3.5.1 Entwicklung eines Skriptes mittels des Computerprogrammes MATLAB® zur Automatisierung der <i>HRT</i> -Analyse in Langzeit- EKGs	33
3.5.2 Ergebnisse der Auswertung mittels eines eigens erstellten Programms	36
3.5.2.1 <i>HRT</i> -Parameter Computerprogramm Kontrollgruppe	37
3.5.2.2 <i>HRT</i> -Parameter Computerprogramm Gruppe nach atrialer Switch-Operation	40
3.5.3 Auswertung der <i>HRT</i> -Parameter <i>TO</i> und <i>TS</i> in einer Kontrollgruppe und einer Gruppe nach atrialer Switch-Operation unter Verwendung der von uns entwickelten automatisierten Software	44

3.5.3.1	Vergleich der Parameter <i>TO</i> und <i>TS</i> nach manueller vs. automatisierter Auswertung	44
---------	---	----

4. Diskussion

4.1	Manuelle Auswertung der <i>Heart Rate Turbulence</i> bei Patienten nach einer Vorhofumkehroperation	46
4.1.1	Diskussion der Länge der Aufzeichnung für die Analyse der <i>HRT</i> und Anzahl der VES	47
4.1.2	Alter und <i>HRT</i>	48
4.1.3	Geschlecht und <i>HRT</i>	49
4.1.4	Analyse von Patienten mit pathologischer <i>HRT</i>	49
4.1.5	Medikamenteneinnahme und <i>HRT</i>	51
4.2	Entwicklung eines Computerprogrammes zur automatisierten <i>HRT</i> -Auswertung und Vergleich mit manuell erhobenen Daten	52
4.3	Limitationen der Studie und Ausblick	54

5. Literaturverzeichnis 57

1. Einleitung

1.1 *Heart Rate Turbulence*

1.1.1 Definition und Berechnung

Der Begriff *Heart Rate Turbulence (HRT)* beschreibt die physiologische Reaktion des Sinusknotens auf eine isolierte ventrikuläre Extrasystole (VES), um das Herzzeitvolumen konstant zu halten: Nach einer VES kommt es zunächst zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz im Vergleich zur Ausgangsfrequenz vor der VES und danach zu einer kurzzeitigen Verlangsamung der Herzfrequenz unter die Ausgangsfrequenz vor der VES bis das Ausgangsniveau wieder erreicht wird. [1]

Man geht derzeit davon aus, dass diese physiologische Reaktion durch das autonome Nervensystem reguliert wird. Eine VES erzeugt, unter anderem aufgrund ihrer Vorzeitigkeit und der dadurch bedingt verkürzten diastolischen Füllungsphase des Ventrikels, einen niedrigeren systolischen Blutdruck als ein Normalschlag. Als Antwort darauf kommt es durch eine Hemmung des Vagus zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz. Verspätet tritt dann zusätzlich eine sympathisch vermittelte vasomotorische Überreaktion auf, die zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes führt und dadurch den Blutdruck erhöht. Diese Blutdruckerhöhung lässt die Herzfrequenz wieder sinken. [2] Der gesamte Mechanismus ist dem Barorezeptorreflex sehr ähnlich. [3]

Das Phänomen der *HRT* wird durch zwei Parameter beschrieben: Die Zunahme der Herzfrequenz kann mit dem sogenannten *Turbulence Onset (TO)* quantifiziert werden, während die auf die Beschleunigung folgende Verlangsamung mit dem sogenannten *Turbulence Slope (TS)* erfasst wird.

Der *TO* berechnet sich aus den ersten zwei R-R-Abständen direkt vor der ventrikulären Extrasystole (RR_{-2} und RR_{-1}) und den zwei R-R-Abständen direkt nach der ventrikulären Extrasystole (RR_1 und RR_2) wie folgt:

$$\frac{(RR_1+RR_2)-(RR_{-2}+RR_{-1})}{(RR_{-2}+RR_{-1})} \times 100 [\%]$$

Physiologisch ist der *TO* negativ und nimmt Werte $<0\%$ an. Eine Studie die 43 gesunde Menschen im Alter von 50 ± 10 Jahren untersuchte, gab einen Median des *TO* von $-0,025\%$ an. [4]

Der *TS* wird als maximale Steigung von fünf aufeinanderfolgenden Sinusschlägen in den der ventrikulären Extrasystole direkt folgenden 15 Sinusschlägen definiert (siehe Abb.1). Der *TS* hat die Einheit ms/R-R-Intervall und ist normalerweise positiv mit einem Wert von $>2,5\text{ms/R-R-Intervall}$ (RRI). [1]

Der *TS* für gesunde Patienten betrug bei Grimm *et al.* im Median $13,04\text{ms/RRI}$ ($1,12\text{-}48,4\text{ms/RRI}$). [4]

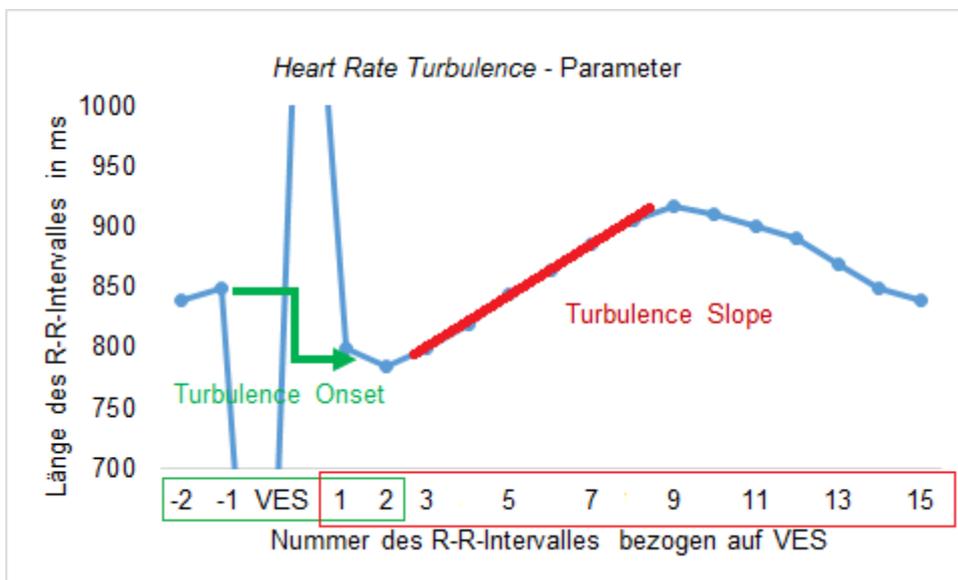


Abb. 1: **Heart Rate Turbulence – Parameter** (eigene Abbildung basierend auf Bauer *et al.* [1])

Zur Berechnung des *Turbulence Slope* wird die Regressionsgrade mit der steilsten Steigung über fünf aufeinanderfolgenden R-R-Abständen von Normalschlägen nach der Extrasystole gelegt (rot). Für die Berechnung des *Turbulence Onset* werden die zwei prä- und postextrasystolischen R-R-Abstände und ihr relatives Verhältnis zueinander verwendet (grün).

1.1.2. Klinische Relevanz und Anwendung

Es gibt Faktoren, welche die *HRT*-Parameter beeinflussen können. Dazu zählen z.B. objektive Messwerte zur Einteilung einer kardialen Funktionsstörung nach Herzinfarkt wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und als subjektiver klinischer Score die NYHA-Klasse. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beeinflusst sowohl *TO* als auch *TS*, die NYHA Klasse nur den *TS*. [5]

Auch extrakardiale Krankheiten korrelieren mit der *HRT*: Chronische Krankheiten, wie ein Diabetes mellitus Typ 1 [6] oder eine Erkrankung der Schilddrüse [7] können ebenfalls die *HRT* verändern. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1, der mit autonomer Neuropathie einhergehen kann, zeigt sich der *TS*-Wert mit signifikant niedrigeren Werten eingeschränkt gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe (7,6238ms/RR vs. 16,4297ms/RR, $p < 0,004$). [6] Patienten mit subklinischer Hypothyreose und erhöhten TSH-Werten im Serum haben einen weniger negativen *TO* als Euthyreote. Gleichzeitig erniedrigt sich der *TS* bei den Betroffenen. TSH-Level und *TO* korrelieren positiv miteinander: je höher der TSH-Wert, desto weniger negativ der *TO*. Eine negative Korrelation besteht zwischen TSH-Level und *TS*: je höher der TSH-Wert im Serum, desto niedriger der *TS*. [7]

Auch Medikamente wie zum Beispiel Atropin haben Einfluss auf die *HRT*. Nach Vagolyse durch Gabe von 1 mg Atropin verschob sich bei Marine *et al.* der durchschnittliche *TO* von $-1,42 \pm 2,2\%$ in den positiven Bereich von durchschnittlich $1,0 \pm 1,1\%$. Der *TS* hingegen wurde kleiner mit einer Veränderung von im Mittelwert $11,5 \pm 6,4\text{ms/RR}$ auf $1,2 \pm 0,5\text{ms/RR}$. [8]

HRT gilt als aussagekräftiger Marker zur Risikovorhersage von plötzlichem (Herz-)Tod nach Herzinfarkt. [9-11] Veränderungen des *TO* und des *TS* können zur Risikostratifizierung eines Todes im Verlauf nach Herzinfarkt in drei Kategorien unterteilt werden:

- Kategorie 0: beide Parameter der *HRT* im Normbereich ($TO < 0\%$ und $TS > 2,5\text{ms/RR}$)
- Kategorie 1: entweder *TO* oder *TS* ist verändert ($TO > 0\%$ oder $TS < 2,5\text{ms/RR}$)
- Kategorie 2: sowohl *TO* als auch *TS* ist verändert ($TO > 0\%$ und $TS < 2,5\text{ms/RR}$)

Hierbei gilt vor allem Kategorie 2, ähnlich wie beispielsweise auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, als unabhängiger und aussagekräftiger Vorhersagewert nach einem Herzinfarkt zu versterben. Laut Barthel *et al.* ist in der Kategorie 2 gegenüber der Kategorie 0 das Risiko innerhalb von zwei Jahren nach Infarkt zu versterben sechsfach erhöht. [11]

Es gibt Untersuchungen die zeigen, dass die *HRT* auch bei Patienten nach chirurgischer Korrektur einer Fallot-Tetralogie gegenüber einer Kontrollgruppe im Langzeitverlauf signifikant verändert ist (*TO*: $-0,98 \pm 2,06\%$ vs. $3,45 \pm 3,25\%$, $p=0,007$ und *TS*: $15,95 \pm 9,41\text{ms/RRI}$ vs. $28,73 \pm 12,24\text{ms/RRI}$, $p=0,0007$). [12]

Um den Einfluss der normalen Herzfrequenzvariabilität auf die *HRT*-Parameter möglichst gering zu halten, wird die *HRT* in der Regel mithilfe von Langzeit-Elektrokardiogramm (EKG) Untersuchungen berechnet, die eine große Anzahl an ventrikulären Extrasystolen enthalten. [1]

1.2 Ventrikuläre Extrasystolen

Grundvoraussetzung für die Berechnung der *HRT* sind Extrasystolen, üblicherweise ventrikulären Ursprunges. [1]

Ventrikuläre Extrasystolen sind vorzeitige Erregungen des Myokards, die distal der Bifurkation des His-Bündels in den Herzkammern entstehen. Sie kommen sowohl bei Herzgesunden als auch bei Herzkranken vor und werden nicht immer von den Betroffenen als Palpitation bemerkt. [13]

Arthur Garson grenzt mithilfe von fünf Kriterien im EKG ventrikuläre Extrasystolen (*premature ventricular contraction*) von regulären QRS-Komplexen ab. Die Kriterien, um eine ventrikuläre Extrasystole im Elektrokardiogramm zu erkennen, lauten [14]:

1. Vorzeitigkeit des QRS-Komplexes
2. im Vergleich zum normalen QRS-Komplex veränderte QRS-Morphologie
3. meist verlängerte QRS-Dauer
4. abnormale ST-Strecken oder T-Wellen nach dem QRS-Komplex
5. keine P-Welle oder Flatterwellen als Ausdruck einer vorzeitigen Vorhoferregung vor dem QRS-Komplex. [14]

In Abbildung 2 lässt sich erkennen, wie eine VES im Vergleich zu einem Normalschlag (N) aussieht.

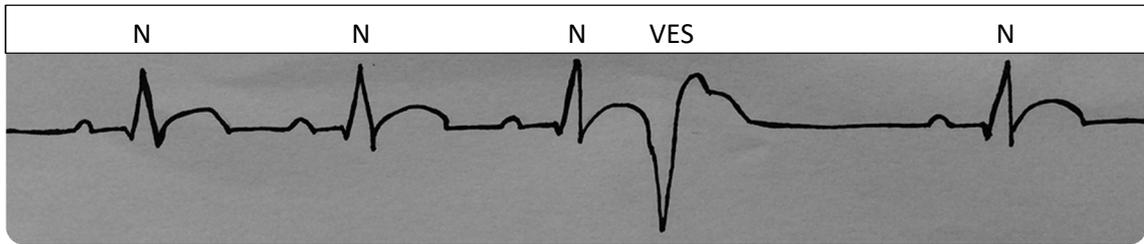


Abb. 2: **Schematische Darstellung einer VES nach zwei Sinusschlägen** (eigene Zeichnung)

In der Zeichnung erkennt man eine EKG-Ableitung, bei der zwischen zwei Normalschlägen (N) eine Ventrikuläre Extrasystole (VES) einfällt. Diese ist vorzeitig, hat einen verbreiterten, deformierten QRS-Komplex und es folgt ihr eine kompensatorische Pause bis zum Eintritt des nächsten Normalschlages (N). Man erkennt keine P-Welle vor dem QRS-Komplex der Ventrikulären Extrasystole (VES).

Es gibt vielfältige Faktoren, die VES triggern können. Dazu zählen Genussmittel wie Koffein, Nikotin, Alkohol, aber auch Elektrolytstörungen wie Kaliummangel, Stoffwechselerkrankungen wie die Hyperthyreose und Antiarrhythmika wie Digitalis. Zu den kardialen organischen Ursachen von VES gehören neben Veränderungen nach Herzoperation die koronare Herzerkrankung und Kardiomyopathien. Bei Gesunden sind VES meist harmlos, bei Herzkranken können die VES jedoch als Vorstufe von Kammerflimmern, welches unbehandelt zum plötzlichen Herztod führen kann, sehr gefährlich werden. [13, 15]

1.3 Komplette Transposition der großen Arterien (d-TGA)

Mit einer Prävalenz von 2,3 auf 10.000 Lebendgeburten ist die komplette Transposition der großen Gefäße (d-TGA) der zweithäufigste angeborene zyanotische Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland. [16] Jungen sind mit einem Verhältnis von 2,9:1 von dieser Herzfehlbildung deutlich häufiger betroffen als Mädchen. [16] Die komplette Transposition der großen Arterien bezeichnet einen Herzfehler, der bei atrioventrikulärer Konkordanz eine ventrikuloarterielle Diskordanz aufweist. Bei der kompletten Transposition der großen Gefäße entspringt die Aorta nicht aus dem linken Ventrikel, sondern aus dem morphologisch rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie entspringt nicht dem

rechten Ventrikel, sondern aus dem morphologisch linken Ventrikel. Damit liegt eine Parallelschaltung von Körper- und Lungenkreislauf vor (siehe Abb. 3). Während desoxygeniertes Blut über den rechten Ventrikel direkt in die Aorta und somit in den Körperkreislauf gelangt, zirkuliert oxygeniertes Blut im Lungenkreislauf. Dies führt nach Verschluss des Ductus arteriosus zu einer schweren arteriellen Hypoxämie mit Zyanose, die ohne einen zusätzlichen Defekt auf Vorhof- oder Ventrikelebene zum Austausch von Blut zwischen Körper- und Lungenkreislauf nicht mit dem Leben vereinbar ist. [17, 18]

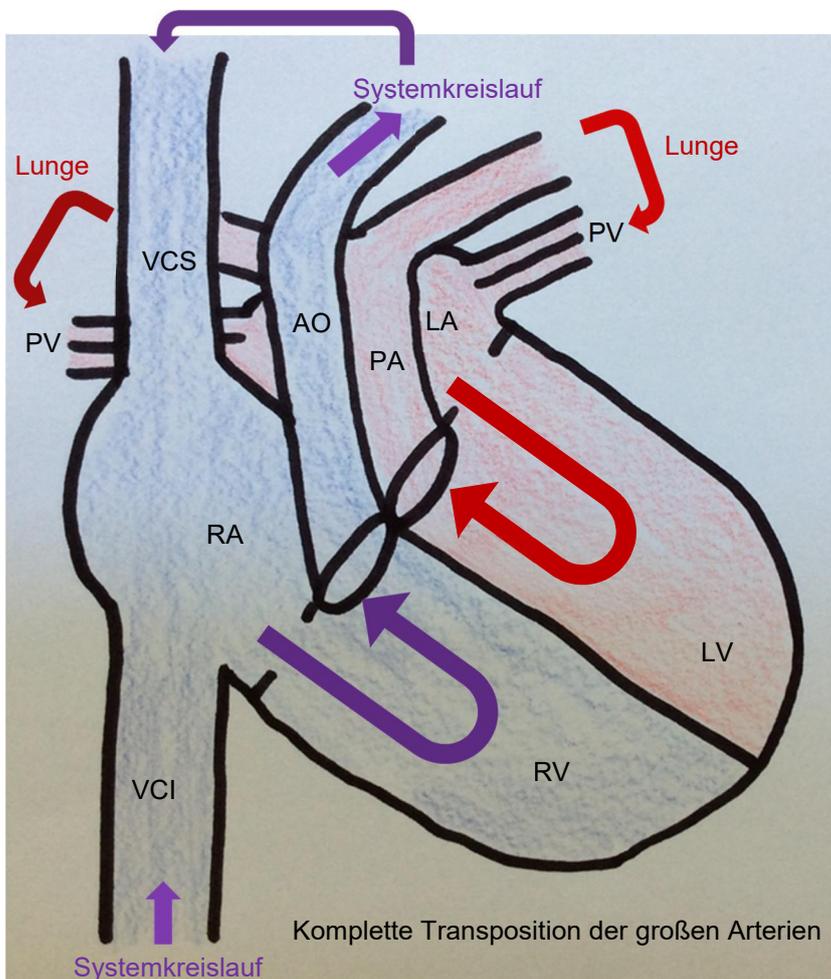


Abb. 3: Schematische Darstellung der kompletten Transposition der großen Arterien (eigene Grafik)

Bei der kompletten Transposition der großen Arterien entspringt die Aorta (AO) dem rechten Ventrikel (RV), die Pulmonalarterie (PA) dem linken Ventrikel (LV). Ohne Kurzschlussverbindung zirkuliert desoxygeniertes Blut über das rechte Herz im Systemkreislauf (violett) und oxygeniertes Blut über das linke Herz im Lungenkreislauf (rot). RA=rechter Vorhof, LA=linker Vorhof, PV=Pulmonalvenen, VCI=Vena cava inferior, VCS=Vena cava superior

Neben der einfachen kompletten Transposition der großen Arterien existieren komplexere Formen mit Ventrikelseptumdefekt, linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion, Semilunarklappenstenosen und Aortenisthmusstenose. Der Ventrikelseptumdefekt (50%) und die linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (25-30%) sind die häufigsten Begleitfehlbildungen bei kompletter Transposition der großen Arterien. [19]

1.4 Operative Therapiestrategien der kompletten Transposition der großen Arterien

Seit etwa 40 Jahren wird zur operativen Korrektur einer kompletten Transposition der großen Arterien in der Regel in der zweiten Lebenswoche des Neugeborenen eine arterielle Switch-Operation durchgeführt. Nach vorübergehender Initialtherapie mit Prostaglandinen (Prostaglandin E1) und einer Ballonatrioseptostomie nach Rashkind wird die anatomische Korrektur, die sogenannte arterielle Switch-Operation durchgeführt. Bei der arteriellen Switch-Operation werden Pulmonalarterie, sowie Aorta und Koronararterien vertauscht, so dass der linke Ventrikel den Körperkreislauf versorgen kann. Nur noch in wenigen Ausnahmefällen (z.B. Koronaranomalien) führt man heutzutage die für diese Arbeit relevante Operationsmethode der Vorhofumkehroperation nach Mustard durch, die über die späten 1960er Jahre hinaus, aufgrund der Schwierigkeit der anatomischen Korrektur mit Transfer der Koronararterien, Methode der Wahl war. [20]

Statt des heute mithilfe eines Herzkatheterballons durchgeführten Rashkind-Manövers wurde zur Überbrückung eine palliative Blalock-Hanlon Prozedur durchgeführt, bei der operativ ein atrialer Septumdefekt erschaffen wird, um oxygeniertes und unoxygeniertes Blut besser zu durchmischen. [21]

1.5 Operationstechniken und Hämodynamik der Vorhofumkehroperation nach Senning, Mustard und Brom

Ziel der Vorhofumkehroperation ist es, den Blutstrom aus den pulmonalvenösen Gefäßen in Richtung der Trikuspidalklappe und den Blutstrom aus den Hohlvenen in Richtung der Mitralklappe umzuleiten. Dabei bleibt der rechte Ventrikel der über die Aorta den Körperkreislauf versorgende Ventrikel. Die Korrektur des angeborenen Herzfehlers erfolgt also im Gegensatz zu der mittlerweile üblichen arteriellen Switch-Operation nicht anatomisch, sondern rein funktionell.

Der Operationsablauf der Vorhofumkehroperation umfasst kurz zusammengefasst folgende Schritte: Nach einer Inzision des rechten Vorhofes wird das Vorhofseptum entfernt. Danach sucht der Operateur die Pulmonalvenenostien auf und näht links lateral von diesen einen Tunnel/Baffle aus autologen Perikard oder anderem Material mit Verbindung zur unteren und oberen Hohlvene auf, um den Fluss des pulmonalvenösen Blutes Richtung Trikuspidalklappe und den Fluss von systemvenösen Blut aus der unteren und oberen Hohlvene Richtung Mitralklappe zu leiten (Abb. 4). [17, 22]

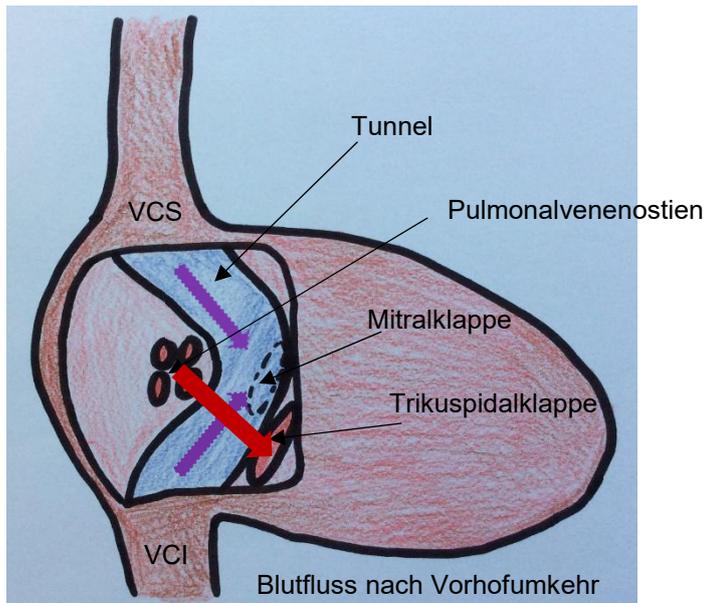


Abbildung 4: **Schematische Darstellung Blutfluss nach Vorhofumkehroperation** (eigene Grafik)

Sicht nach Inzision des rechten Vorhofes und Entfernen des Vorhofseptums. Nach Einnähen eines Tunnels aus Perikard oder anderem Material wird der Blutfluss von den Pulmonalvenenostien Richtung Trikuspidalklappe geleitet (**roter Pfeil**). Das Blut aus den systemischen Gefäßen (VCI und VCS) fließt Richtung Mitralklappe (**violetter Pfeil**).

Es gibt verschiedene Methoden zur Vorhofumkehr: Eine Methode zur Vorhofumkehroperation ist die von Senning. Senning schrieb 1959 über verschiedene Methoden auf atrialer und arterieller Seite zur chirurgischen Versorgung einer kompletten Transposition der großen Arterien. Senning sah durch Verwendung von Xenoperikard die Problematik einer möglichen intraatrialen Obstruktion durch späteres Wachstum des Patienten und benutzte herzeigenes Material aus dem Vorhofseptum zur Bildung eines Lappens und Formung eines „venösen“ und eines „arteriellen Vorhofes“ aus den ursprünglichen Vorhöfen. [23]

Wenige Jahre später, im Jahr 1964, beschrieb Mustard in einem Fallbericht eine erfolgreich durchgeführte Vorhofumkehroperation mithilfe eines Perikardlappens von etwa 5 cm x 7,5 cm Größe. [24]

In den darauf folgenden Jahren wurde stetig nach Möglichkeiten gesucht, die Techniken der Vorhofumkehroperation zu verbessern: Angelehnt an die anatomischen Verhältnisse bei der Vorhofumkehroperationsmethode von Senning, die zwar eine hohe Mortalität, aber bei den Überlebenden eine sehr

gute Hämodynamik gezeigt hatte, publizierten Quaegebeur und Brom über eine Abwandlung der Mustardoperation, bei der ein hosenförmiger Flicker verwendet wird. Dieser wird aus Perikard, Teflon oder Dacron, je nach Alter und Größe des Patienten, passend zugeschnitten. Er soll eine Nachbildung der intraatrialen Anatomie wie bei der Senning-Operation sein und zu weniger Engstellen im operierten Gebiet führen. [25]

1.6 Langzeitkomplikationen der Vorhofumkehroperation

Mustard selbst machte sich bereits Gedanken über die Folgen der von ihm durchgeführten Operation und ging nach Versuchen an Schweinen davon aus, dass das Perikard über die Zeit mitwachse. [24] Senning seinerseits befürchtete Obstruktionen des transplantierten Fremdgewebes nach Wachstum, die den Blutfluss beeinflussen könnten. [23]

Heutzutage wissen wir, dass typische Langzeitkomplikationen in Folge einer Vorhofumkehroperation ein Versagen des Systemkreislauf versorgenden rechten Ventrikels, Stenosen oder Lecks in der Vorhoftunnelung, die eine Intervention bedingen und tachykarde Herzrhythmusstörungen wie Vorhofreentrytachykardien, ventrikuläre Tachykardien und Sinusknotendysfunktion sind. [26]

Vor allem kommen aber im Erwachsenenalter auch ventrikuläre Tachykardien bei Patienten nach Mustard-Operation weitaus häufiger vor, als bisher angenommen: Eine Studie von Schwerzmann *et al.* aus dem Jahr 2009 ergab bei 149 Erwachsenen nach Mustard-Operation eine Häufigkeit von 5% für anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Dabei wurden diese umso häufiger beobachtet, je älter die Patienten, umso länger die QRS-Dauer und umso schlechter die Funktion des Systemkreislauf versorgenden rechten Ventrikels, sowie die NYHA-Klasse waren. [27]

Die Häufigkeit von anhaltenden ventrikulären Tachykardien und/oder plötzlichem (Herz-)Tod nach Mustard-Operation bei Transposition der großen Arterien beziffern Schwerzmann *et al.* sogar auf 9% über eine Nachuntersuchungsdauer von im Mittelwert 9 ± 6 Jahre. [27]

Patienten nach Mustard-Operation haben mit zunehmenden Alter ein erhöhtes Risiko an einem plötzlichen Tod zu versterben. Als häufigste Ursache für diesen Tod gelten auch nach Gelatt *et al.* Arrhythmien und eine Herzinsuffizienz. [26] Wilson *et al.*, die Patienten über einen Zeitraum von 28 Jahren nach Mustard-Operation beobachteten, identifizieren einen plötzlichen Tod, ohne zuvor erkennbare Risikofaktoren mit einer Inzidenz von 7% bei Patienten, die nach der Methode von Mustard operiert wurden. [28]

Aufgrund dieses Wissens über das im Langzeitverlauf erhöhte Risiko eines plötzlichen Herztodes beziehungsweise von tachykarden Herzrhythmusstörungen ohne Vorboten, soll durch diese Arbeit untersucht werden, ob sich die *HRT*-Parameter von Patienten nach Mustard-Operation gegenüber denen einer Kontrollgruppe unterscheiden.

1.7 Fragestellung

Wie sich die *Heart Rate Turbulence*-Parameter bei Patienten nach Mustard-Operation verhalten, und ob eventuelle Abweichungen der *Heart Rate Turbulence* bei Patienten nach Mustard-Operation zur Risikovorhersage von kardiovaskulären Ereignissen, wie ventrikulären Tachykardien und plötzlichem Herztod oder als prognostischer Marker genutzt werden können, ist bisher nicht bekannt.

In einem ersten Schritt sollte daher untersucht werden, wie sich die *Heart Rate Turbulence* bei Patienten nach Mustard-Operation im Langzeitverlauf gegenüber einer Vergleichsgruppe verhält.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb herauszufinden, ob Jugendliche und junge Erwachsene, die in früher Kindheit eine Vorhofumkehroperation nach der Methode von Mustard bei angeborener Transposition der großen Arterien erhalten haben, im Langzeitverlauf nach einer ventrikulären Extrasystole Abweichungen der *Heart Rate Turbulence* gegenüber einem herzgesunden Vergleichskollektiv mit einer asymptomatischen isolierten ventrikulären Extrasystolie aufweisen.

Die Antwort auf die Fragestellung wurde mithilfe von zwei Auswertungsmethoden gesucht. Zunächst wurde die *Heart Rate Turbulence* in Langzeit-EKGs manuell berechnet. Des Weiteren wurde von uns ein Computerprogramm entwickelt, mit dem Langzeit-EKGs hinsichtlich der *HRT*-Parameter analysiert werden können.

Mit Hilfe der manuellen Auswertung wird hierbei die Validität des Computerprogrammes überprüft.

2. Materialien und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Langzeit-EKG Untersuchungen, mit deren Hilfe die *Heart Rate Turbulence* berechnet werden konnte.

Zum einen wurden die Langzeit-EKG Untersuchungen manuell ausgewertet und zum anderen mithilfe eines speziell hierfür entwickelten Computerprogrammes. Die Entwicklung und Überprüfung dieses Computerprogrammes war durch Vergleich mit der manuellen Auswertung möglich.

Nach positivem Ethikvotum (Studennummer 4311) wurden im Zeitraum von 06/2013 bis 10/2015 von zehn Patienten der Klinik für Allgemeinen Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf, die in ihrer frühen Kindheit eine Vorhofumkehroperation nach Mustard bei kompletter Transposition der großen Arterien erhalten hatten, Langzeit-EKG Untersuchungen ausgewertet. Eingeschlossen wurden in diese Gruppe Patienten, die keinen Herzschrittmacher hatten und von denen in den Jahren von 2007 bis 2013 Langzeit-EKGs mit ventrikulären Extrasystolen aufgezeichnet wurden.

Als manuell ausgewertete Kontrollgruppe dienten zehn Patienten mit isolierter ventrikulärer Extrasystolie nach echokardiographischem Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung, die ebenfalls Patienten dieser Klinik waren.

Die klinischen Daten konnten der Patientenakte und den Arztbriefen entnommen werden und wurden in anonymisierter Form erfasst.

2.2 Patienten

Insgesamt wurden 20 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Davon waren 10 Patienten nach Vorhofumkehroperation in der Studiengruppe und 10 Patienten mit isolierter ventrikulärer Extrasystolie in der Kontrollgruppe. Von einigen Patienten wurden bei Vorliegen mehrerer geeigneter EKGs mehr als ein

EKG von verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Langzeitverlauf ausgewertet.

2.3 Untersuchungsmaterialien

Die für diese Arbeit genutzten Langzeit-EKG Untersuchungen waren als Routineuntersuchungen aufgrund lebenslanger Kontrolle bei angeborenem Herzfehler oder aufgrund einer Vorstellung in der kinder-kardiologischen Ambulanz der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf bei ventrikulärer Extrasystolie angefertigt worden.

Die verwendeten Langzeit-EKGs mussten weitestgehend artefaktfrei sein und ventrikuläre Extrasystolen aufweisen.

Die Bezeichnung der EKGs im Ergebnisteil lautet K plus erste Ziffer 1-10 für die Teilnehmer der Kontrollgruppe, M plus erste Ziffer 1-10 für die Patienten des operierten Kollektives. Die zweite Ziffer lautet 1-3, wobei 1 das aktuellste EKG ist.

Für die EKG-Aufzeichnungen wurde der Langzeit-Recordertyp medilog® AR4 Holter EKG Rekorder (3 Elektroden, 3 Kanäle, Abtastfrequenz 4096 Hz) mit der Software TOM-OS 4.2.0 (Firma SCHILLER Medizintechnik GmbH, Otto-Lilienthal-Ring 4, 85622 Feldkirchen) verwendet.

2.4 Methode

2.4.1 Manuelle Auswertung

2.4.1.1 Materialverarbeitung

Für die manuelle Auswertung wurde die medilog®DARWIN Software (Version V.1.13.5, Firma SCHILLER Medizintechnik GmbH, Otto-Lilienthal-Ring 4, 85622 Feldkirchen) am Langzeit-EKG-Auswertungs-Computer (Medical Cardio PC SCHILLER, Typ: Medical PC MPD-1100, Hersteller: MHD Medical Computers Deutschland GmbH, bezogen über Firma SCHILLER Medizintechnik GmbH,

Otto-Lilienthal-Ring 4, 85622 Feldkirchen) der kinder-kardiologischen Ambulanz der Klinik für Allgemeinen Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf genutzt.

Es wurden maximal 50 VES für die Berechnung der *Heart Rate Turbulence* verwendet.

2.4.1.2 Datenverarbeitung, Berechnung der *Heart Rate Turbulence* und Gesamtanzahl VES

2.4.1.2.1 Datenverarbeitung

Zunächst wurde die medilog®DARWIN Software geöffnet und das entsprechende Langzeit-EKG selektiert (→Öffnen).

Dann wurden VES aufgesucht und ein Nachmessen der VES bezüglich ihrer Eignung für die *HRT*-Berechnung erfolgte.

Das Aufsuchen der VES erfolgte zum einen über Streifenverzeichnis → VES (**Einstellungen:** 20mm/mV, 8mm/s), zum anderen über den Vollausschrieb (**Signale:** ECG [1]; **Einstellungen:** 2,5mm/mV, 12,5mm/sec, 18 Streifen, Vs hervorheben, Arrhythmien anzeigen, EKG-Detailbereich; **Ausschlüsse:** anzeigen).

Die manuelle Durchsicht und das Nachmessen der VES erfolgte in der Detailansicht (**Einstellungen:** 10mm/mV, 50mm/sec; je nach Herzfrequenz **Einstellungen:** 25mm/sec, 10mm/mV oder 12,5mm/sec, 10mm/mV **Signale:** ECG [1], ECG [2], ECG [3], R, Schlag, Arrhythmien)

2.4.1.2.2 Berechnung der *Heart Rate Turbulence*

Für die *Heart Rate Turbulence*-Berechnung wurden, wie von Bauer *et al.* [1] beschrieben, nur VES verwendet, die eine Vorzeitigkeit von >20% und eine kompensatorische Pause von >120% bezogen auf die letzten fünf Sinusschläge direkt vor der ventrikulären Extrasystole aufwiesen.

Jede für die *HRT*-Berechnung genutzte VES wurde wie folgt in der Detailansicht auf ihre Tauglichkeit für die *HRT*-Berechnung hin manuell nachgemessen:

1. Die letzten fünf R-R-Abstände (ms) von Sinusschlägen vor der VES wurden gemittelt.
2. Es wurde überprüft, ob die Vorzeitigkeit >20% bezogen auf den Mittelwert aus 1.
3. Es wurde überprüft, ob die kompensatorische Pause >120% bezogen auf den Mittelwert aus 1.

Erst nach Durchführung dieser drei Schritte konnte die VES für die *HRT*-Berechnung genutzt werden.

Die Berechnung der *Heart Rate Turbulence*-Parameter *Turbulence Onset* und *Turbulence Slope* erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel® für Mac 2011 (Version 14.4.0) sowie Microsoft® Excel® 2013 (beides Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052 USA). Es wurde für jedes EKG in anonymisierter Form eine eigene Tabelle mit Microsoft Excel® geführt. In dieser Tabelle waren die Formeln zur Berechnung von *Turbulence Onset* als auch *Turbulence Slope* hinterlegt.

Es war für die Berechnung notwendig, die R-R-Abstände in ms von RR₋₂ (vor der VES) bis RR₁₅ (nach der VES) zu erfassen. Diese R-R-Abstände mussten von Normalschlägen stammen.

Zur Berechnung des *Turbulence Onset* war in der Excel®-Tabelle, wie bei Bauer *et al.* [1] beschrieben, folgende Formel hinterlegt:
$$\frac{(RR_1+RR_2)-(RR_{-2}+RR_{-1})}{(RR_{-2}+RR_{-1})} \times 100 [\%].$$

Aus allen *Turbulence Onset*-Werten wurde pro EKG ein Mittelwert gebildet.

Bauer *et al.* [1] definieren den *Turbulence Slope* als die maximale positive Steigung einer Regressionsgeraden, die über fünf aufeinanderfolgende R-R-Intervalle innerhalb der ersten 15 postextrasystolischen R-R-Intervalle von Normalschlägen gelegt wird.

Zur Berechnung des *Turbulence Slope* war in der Excel®-Tabelle eine Formel hinterlegt, die eine Steigung über jegliche fünf postextrasystolische (innerhalb von RR₁-RR₁₅, Einheit: ms) aufeinanderfolgende Sinusschläge aller erfassten VES eines EKGs berechnet. Es entstanden so elf Werte, von denen der maximale Wert als die steilste Steigung der *Turbulence Slope* war.

Für jedes einzelne EKG erhielt man durch diese Methode sowohl einen Wert für *Turbulence Onset* als auch für *Turbulence Slope*.

Abbildung 5 verdeutlicht die Abhängigkeit der *HRT*-Parameter von den R-R-Intervallen, sowie die im vorherigen beschriebene Berechnung von *TO* und *TS*.

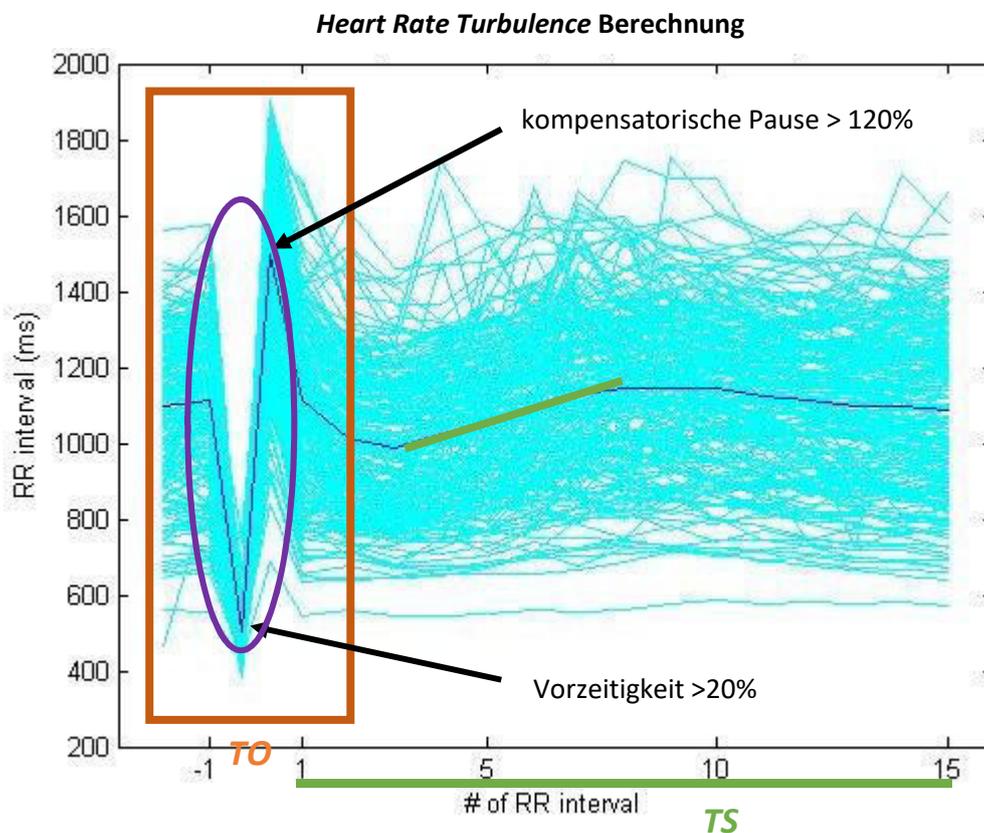


Abb. 5: *Heart Rate Turbulence*-Berechnung (modifizierte Abbildung basierend auf einer *MATLAB*®-Auswertung eines verwendeten Langzeit-EKGs)

Nach Überprüfen der Tauglichkeit der VES (violett) für *HRT*-Berechnung [Vorzeitigkeit >20% (Pfeil) und kompensatorische Pause >120% (Pfeil) bezogen auf den Mittelwert der fünf R-R-Intervalle vor der VES (hier nicht eingezeichnet)] erfolgt die Berechnung der Parameter *TO* und *TS*. Der *TO* berechnet sich aus dem relativen Verhältnis der R-R-Intervalle in ms von zwei Normalschlägen vor der VES (RR₋₁, RR₋₂) sowie von zwei Normalschlägen nach der VES (RR₁, RR₂) (orangefarbener Bereich) mit der Formel: $\frac{(RR_1+RR_2)-(RR_{-2}+RR_{-1})}{(RR_{-2}+RR_{-1})} \times 100$ [%]. Der *TS* (grün) ist die steilste Steigung über fünf R-R-Intervalle innerhalb der 15 R-R-Intervalle (RR₁-RR₁₅) nach VES. (Abbildung erstellt mit *MATLAB*®, sowie *Microsoft*® Word)

2.4.1.2.3 Gesamtanzahl VES

Manuell wurde eine Gesamtanzahl an VES gezählt: Es wurde festgelegt, nur ventrikuläre Extrasystolen, die folgende Kriterien erfüllen, für eine Gesamtanzahl an Ventrikulären Extrasystolen zu zählen: QRS-Komplex verbreitert $>100\text{ms}$, postextrasystolische Pause von $\geq 120\%$ bezogen auf den Mittelwert der drei bis fünf R-R-Abstände vor dem letzten Normalschlag und/oder einer Vorzeitigkeit von $\geq 20\%$ bezogen auf den Mittelwert der drei bis fünf R-R-Abstände vor dem letzten Normalschlag.

Hierzu wurde der gesamte Vollausschrieb durchgesehen und alle erkennbaren VES manuell nachgerechnet:

1. Nachmessen, ob QRS-Komplex $>100\text{ms}$ verbreitert
2. Mittelwertbildung aus den letzten drei bis fünf R-R-Abständen (ms) von Sinusschlägen vor der VES
3. Überprüfen, ob postextrasystolische Pause $\geq 120\%$ bezogen auf den Mittelwert aus 2. und/oder Vorzeitigkeit $\geq 20\%$ bezogen auf den Mittelwert aus 2.

So konnten die nach den obigen Kriterien gefundenen VES für eine Gesamtanzahl an VES gezählt werden.

Zusätzlich wurden Herzfrequenz, auswertbare EKG-Laufzeit, VES im Bigeminus, VES im Trigemini und Couplets erfasst:

Als Bigeminus wurden Ventrikuläre Extrasystolen gezählt, bei denen zwischen zwei ventrikulären Extrasystolen jeweils ein Sinusschlag (N) lag und deren erste VES die oben genannten Kriterien erfüllte:

VES - N - VES - N

Als Trigemini wurden VES gezählt, bei denen zwei Sinusschläge (N) von einer VES gefolgt werden (nach angloamerikanischer Definition des Trigemini [29]) und deren erste ventrikuläre Extrasystole die oben genannten Kriterien erfüllte:

VES - N - N - VES

Als Couplets wurden zwei ventrikuläre Extrasystolen in Folge klassifiziert:

N - VES - VES - N

Auch diese Ergebnisse wurden in einer Tabelle mit der Software Microsoft® Excel® festgehalten.

2.4.2 Entwicklung eines Computerprogrammes

Auf Grundlage des vorgeschlagenen Standards von Bauer *et al.* [1] erfolgte die Entwicklung eines neuen Skriptes zur Auswertung der EKGs mithilfe von MATLAB® Software (Version R2014a, The MathWorks, Inc., 1 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098, United States).

2.4.2.1 Auswertung mittels MATLAB®

2.4.2.1.1 Export des Langzeit-EKGs aus medilog® Datenbank, aufgezeichnet mit AR4 Recorder der Firma Schiller (Firma SCHILLER Medizintechnik GmbH, Otto-Lilienthal-Ring 4, 85622 Feldkirchen):

1. Selektieren des Langzeit-EKGs
2. Exportieren → MATLAB®
3. Abspeichern in anonymisierter Form in MATLAB® Format

2.4.2.1.2 Auswertung mittels MATLAB®:

1. MATLAB® öffnen
2. Open → vpc_analysis.m
3. Run → MATLAB Editor
 - Change Folder
 - Langzeit - EKG aufrufen, dass als MATLAB Data gespeichert wurde (Größe ≈ 260GB)
4. Run → Man erhält ein *Average VPC Tachogram* und Angaben,

wieviele Kandidaten initial identifiziert wurden, wieviele dieser Kandidaten schlussendlich die von uns im Programm definierten Bedingungen erfüllt haben, sowie die numerische Angabe des *Turbulence Onset* und des *Turbulence Slope*.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software GraphPad Prism® (GraphPad Prism version 6.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com)

Folgende statistische Tests wurden durchgeführt: *t-test (unpaired, two-tailed* und *paired, two-tailed)*, sowie eine Korrelation nach Pearson und ein *Ordinary one-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test, non-paired)*.

Das Signifikanzniveau betrug bei allen durchgeführten Tests $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Die Patientencharakteristika Geschlecht, biometrische Daten und Alter zum Zeitpunkt des aktuellsten ausgewerteten Langzeit-EKGs sind in Tabelle 1 dargestellt.

Patientencharakteristika

Gesamtanzahl an Patienten	n = 20	
Anzahl der Patienten pro Gruppe	atriale Switch-OP [‡] (n=10)	Kontrolle (n=10)
Geschlecht		
Weiblich	0 (0%)	5 (50%)
Männlich	10 (100%)	5 (50%)
Biometrische Daten*		
Körpergewicht (kg)	73,32 ± 10,61 [†]	52,71 ± 19,65 [†]
	71,5 [‡]	51,5 [‡]
Körperlänge (m)	1,75 ± 0,05 [†]	1,56 ± 0,21 [†]
	1,73 [‡]	1,63 [‡]
BMI (kg/m ²)	24,07 ± 3,56 [†]	20,79 ± 3,64 [†]
	24,06 [‡]	20,77 [‡]
Alter bei EKG-Aufzeichnung (in Jahren)*	29,39 ± 6,59 [†]	13,65 ± 3,69 [†]
	29,83 [‡]	13,75 [‡]

Tabelle 1: **Patientencharakteristika**

*Bei Auswertung von mehreren EKG-Aufzeichnungen, Daten zum Zeitpunkt des aktuellsten EKGs, † Mittelwert ± Standardabweichung, ‡ Median, † atriale Switch-Operation nach Mustard

In den folgenden Tabellen sind sowohl die klinischen Daten der Kontrollgruppe (3.1.1: Tabelle 2) als auch die klinischen Daten der Gruppe nach Vorhofumkehroperation erfasst (3.1.2; Tabelle 3).

3.1.1 Klinische Daten Kontrollgruppe

Patienten Charakteristika	Kontrolle (n=10)
Kardiologische Daten	
Spontanverschluss Persistierendes Foramen ovale	2
teilgedeckter perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	1
vollständig gedeckter perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	1
orthostatische Dysregulation	1
akzidentielles Herzgeräusch	1
Herzrhythmusstörungen	
Ventrikuläre Extrasystolie	10
Z. n. belastungsinduzierter ventrikulärer Tachykardie	1
Blockbilder	
Atrioventrikulärer Block I° (intermittierend)	1
Echokardiographie	
Aortenklappe / linksventrikulärer Ausflusstrakt	
Aortenklappeninsuffizienz trivial	1
Kleiner subaortaler Sporn	1
Trikuspidalklappe	
Trikuspidalklappeninsuffizienz trivial	1
Medikamente	
Beta-Blocker (Bisoprolol)	1
Amphetaminderivat (Methylphenidat)	1
Sonstige Erkrankungen / Operationen	
Asperger-Syndrom	1
Rezidivierende Pankreatitis	1
Kolonresektion	1
Appendektomie	1
Paukendrainage	1
Spontanregression multipler Hämangiome	1

Tabelle 2: **Klinische Daten Kontrolle**

3.1.2 Klinische Daten nach Vorhofumkehroperation

Nach Ausschluss von EKGs einer Patientin, die einen Herzschrittmacher hatte, wurden Patienten mit den genannten Charakteristika (Tabelle 3) in die Gruppe nach Vorhofumkehroperation aufgenommen. Ein weiterer Patient, der in diese Gruppe aufgenommen wurde, benötigte kurz nach dem ausgewerteten Langzeit-EKG eine Schrittmacherimplantation.

Patienten Charakteristika	Gruppe nach Mustard-Operation (n=10)
Komplette Transposition der großen Gefäße (D-TGA)	10
Begleitfehlbildungen:	
Ventrikelseptumdefekt	2
Valvuläre oder subvalvuläre Pulmonalstenose	2
Partielle Fehlmündung einer oberen Hohlvene	1
Offener Ductus arteriosus	2
Atriale Switch-Operation	10
Vorheriges Rashkind-Manöver	2
Vorherige Blalock-Hanlon Atrioseptektomie	2
OP-Technik nach Mustard	8
OP-Technik modifiziert nach Mustard und Brom	2
Zusätzlicher Ventrikelseptumdefekt Verschluss	2
Zusätzliche Ligatur des Ductus arteriosus	1
Re-Intervention: Stent im Bafflebereich	2
Alter bei atrialer Switch-Operation (in Monaten)	16,6 (2-61) [†]
Herzrhythmusstörungen (außer VES)	
Supraventrikuläre Extrasystolen	2
Sick-Sinus-Syndrom	1
Sinusbradykardie	1
intermittierender AV-Knoten Rhythmus	2
nächtliche AV-Dissoziation	1
Atrioventrikulärer Block I°	3
Kompletter Rechtsschenkelblock	5
Vorhoftachykardien (AV-Reentry, Vorhofflattern)	3
Z. n. ventrikulärer Tachykardie	1
Z. n. AV-Knoten-Modulation	1

Z. n. Radiofrequenzablation bei Vorhofftachykardie	1
Echokardiographie	
Aortenklappe	
Aortenklappeninsuffizienz mild	1
Pulmonalklappe	
Pulmonalklappeninsuffizienz mild	5
Pulmonalklappenstenose mild	1
Mitralklappe	
Mitralklappeninsuffizienz mild	1
Trikuspidalklappe	
Trikuspidalklappeninsuffizienz mild	4
Trikuspidalklappeninsuffizienz mittelgradig	2
Ventrikel	
Dilatation des Rechten Ventrikel	7
Medikamente	
Beta-Blocker (Metoprolol)	2
ACE-Hemmer (Enalapril)	2
Herzglykosid (Digoxin)	3
Thrombozytenaggregationshemmer (ASS)	2
Antiepileptika (Levetiracetam, Pregabalin)	1
Benzodiazepin (Clobazam)	1
Antiallergika (Cromoglycinsäure)	1
Sonstige Erkrankungen	
Thrombotischer Verschluss einer Beinvene	1
AT-1 Mangel	1
V.a. M. Meulengracht	1

Tabelle 3: **Klinische Daten nach Vorhofumkehroperation**

† Mittelwert (Minimum-Maximum)

3.2 Ergebnisse Manuelle Auswertung

Die gesamte Anzahl an manuell ausgewerteten Langzeit-EKGs betrug 27. Hiervon waren 15 (55,56%) Langzeit-EKGs von Patienten nach Mustard-Operation und 12 (44,44%) von der Kontrollgruppe. Hierbei wurden von den Vorhofumkehroperierten pro Patient 1-3 Langzeit-EKGs ausgewertet und in der Kontrollgruppe 1-2 Langzeit-EKGs.

Der Mittelwert der auswertbaren Aufzeichnungslänge bei allen 27 EKGs, welche für die *HRT*-Berechnung genutzt werden konnten, betrug bei der Patientengruppe nach Mustard-Operation (n=15) im Mittelwert 22 Stunden(h) und 54 Minuten(min) (Minimum 20h10min; Maximum 24h). Der Mittelwert bei der Kontrollgruppe (n=12) betrug 22h35min (Minimum 15h45min; Maximum 23h59min).

Es wurden bei der manuellen Auswertung pro EKG im Mittelwert $31 \pm 17,85$ VES für die *HRT*-Berechnung in der Patientengruppe nach Mustard-Operation (n=15) und im Mittelwert $45,92 \pm 8,44$ VES in der Vergleichsgruppe (n=12) benutzt.

3.2.1 *Heart Rate Turbulence* bei einem Kollektiv Jugendlicher ohne Herzoperation

In den folgenden beiden Tabellen sind die Dauer der Aufzeichnung, die mittlere Herzfrequenz und die Anzahl der manuell erfassten ventrikulären Arrhythmien (Tabelle 4: Gesamtanzahl VES und EKG Details der Kontrollgruppe) sowie die Ergebnisse der *TO* und *TS* aller ausgewerteten EKGs inklusive der Anzahl der ausgewerteten VES (Tabelle 5) aufgelistet. Für die statistische Auswertung des Mittelwerts und der Standardabweichung wurden nur die aktuellsten EKGs der jeweiligen Patienten verwendet (K2.2 und K7.2 wurden für diese Auswertung nicht berücksichtigt).

Gesamtanzahl VES und EKG Details Kontrollgruppe

Manuelle Auswertung Kontrolle			Anzahl ausgewertete EKGs (n) = 12		
EKG	Laufzeit (h)	HF/min*	VES Einzel**	Couplet	Bi- u. Trigeminus†
K1	23:59:55	95 (49-188)	1335	0	84
K2.1	23:59:55	88 (42-168)	8480	0	405
K2.2	23:59:46	115 (64-175)	8238	0	325
K3	20:45:38	86 (54-168)	2408	0	0
K4	23:59:40	90 (48-111)	809	0	0
K5	15:45:14	80 (40-134)	568	168	44
K6	19:19:51	82 (44-176)	539	0	31
K7.1	23:59:50	89 (55-190)	671	0	0
K7.2	23:55:59	94 (56-192)	570	0	0
K8	23:52:20	95 (58-184)	58	0	0
K9	23:30:14	84 (48-154)	2899	1	1878
K10	23:59:51	68 (42-156)	4716	0	3

Tabelle 4: **Gesamtanzahl VES und EKG Details Kontrollgruppe** – Manuelle Auswertung

*HF(Herzfrequenz), Angabe durchschnittliche Herzfrequenz (Minimum-Maximum), ** Isolierte VES, †Summe aller nicht isolierten VES, die im Bigeminus oder Trigeminus vorliegen

HRT-Parameter Kontrollgruppe			
Manuelle Auswertung Kontrolle		Anzahl ausgewertete EKGs (n) = 12	
EKG	Turbulence Onset (%)[†]	Turbulence Slope (ms)	VES (n)[*]
K1	-8,68 ± 6,89	29,08	50
K2.1	-2,10 ± 6,14	4,27	35
K2.2	-1,46 ± 5,46	3,23	48
K3	-4,53 ± 4,37	18,25	50
K4	0,47 ± 7,33	23,93	50
K5	-7,38 ± 10,22	41,15	50
K6	-6,80 ± 7,09	35,02	50
K7.1	-2,90 ± 9,29	28,62	50
K7.2	-1,10 ± 8,53	16,32	50
K8	-7,81 ± 6,71	16,7	23
K9	-2,64 ± 5,72	17,16	45
K10	-7,16 ± 6,25	25,79	50

Tabelle 5: **HRT-Parameter Kontrollgruppe** – Manuelle Auswertung

Turbulence Onset und *Turbulence Slope* auf zweite Nachkommastelle gerundet, * Anzahl an ausgewerteten VES pro EKG, † Mittelwert ± Standardabweichung

Bei 10 Jugendlichen im Alter von 7 bis 18 Jahren (Mittelwert 13,7 ± 3,7 Jahre) wurden manuell in Holter-EKGs ventrikuläre Extrasystolen identifiziert und gemäß den genannten Kriterien (2.4.1 Material und Methode) für eine Analyse der *HRT* ausgewählt.

Die Mittelwerte und Standardabweichung des *Turbulence Onset* betrug -4,95% ± 3,05 und des *Turbulence Slope* 24ms ± 10,48 (n=10).

3.2.2 *Heart Rate Turbulence* bei einem Kollektiv Jugendlicher / junger Erwachsener nach einer atrialen Switch-Operation (nach Mustard) bei Transposition der großen Arterien

In den folgenden beiden Tabellen sind analog zu der Kontrollgruppe (3.2.1) die EKG Basisdaten und die Ergebnisse der *TO* und *TS* aller ausgewerteten EKGs inklusive der Anzahl der VES aufgelistet (Tabelle 6 und 7). Für die statistische Analyse des *TO* und des *TS* wurden ebenfalls nur die aktuellsten Langzeit-EKGs berücksichtigt (M2.2, M5.2, M7.2, M7.3 und M9.2 wurden nicht verwendet).

Gesamtanzahl VES und EKG Details nach Vorhofumkehr

Manuelle Auswertung Vorhofumkehr				Anzahl ausgewertete EKGs (n) = 15	
EKG	Laufzeit (h)	HF/min*	VES Einzel**	Couplet	VES in Bi- und Trigeminus†
M1	23:59:46	80 (38-206)	290	1	6
M2.1	23:59:51	65 (34-160)	144	0	0
M2.2	24:00:00	63 (36-126)	18	0	0
M3	24:00:00	72 (53-129)	187	0	10
M4	24:00:01	54 (33-130)	113	0	0
M5.1	24:00:00	83 (44-130)	55	0	4
M5.2	22:47:00	77 (42-171)	67	0	3
M6	22:12:04	58 (35-135)	59	0	2
M7.1	23:59:52	70 (41-117)	10	0	6
M7.2	23:59:56	69 (39-150)	32	0	0
M7.3	23:45:32	79 (40-138)	267	0	44

M8	20:10:35	68 (42-138)	718	1	0
M9.1	20:42:36	63 (35-133)	413	0	83
M9.2	20:44:51	70 (37-120)	252	0	6
M10	21:14:31	84 (42-159)	12	0	0

Tabelle 6: **Gesamtanzahl VES und EKG Details nach Vorhofumkehr** – Manuelle Auswertung

* HF (Herzfrequenz), Angabe durchschnittliche Herzfrequenz (Minimum-Maximum), ** Isolierte VES, † Summe aller nicht isolierten VES, die im Bigeminus oder Trigemini vorliegen

HRT-Parameter nach Vorhofumkehr

Manuelle Auswertung Vorhofumkehr

Anzahl ausgewertete EKGs (n) = 15

EKG	<i>Turbulence Onset (%)</i> [†]	<i>Turbulence Slope (ms)</i>	VES (n) [*]
M1	-6,66 ± 6,15	46,97	50
M2.1	-1,16 ± 8,69	10,27	23
M2.2	-4,14 ± 6,80	21,49	11
M3	-1,93 ± 2,18	6,59	50
M4	-2,66 ± 5,46	35,91	26
M5.1	-1,88 ± 3,54	10,12	28
M5.2	-2,13 ± 3,41	13,24	35
M6	-3,23 ± 2,54	11,87	15
M7.1	-1,26 ± 3,14	6,52	6
M7.2	-4,67 ± 9,25	10,78	16
M7.3	-1,54 ± 5,60	15,07	50
M8	-6,09 ± 7,36	12,10	50

M9.1	-4,53 ± 7,48	37,26	50
M9.2	-1,46 ± 7,34	35,82	50
M10	-2,29 ± 3,34	9,7	5

Tabelle 7: **HRT-Parameter nach Vorhofumkehr** – Manuelle Auswertung

Turbulence Onset und *Turbulence Slope* auf zweite Nachkommastelle gerundet

* Anzahl an ausgewerteten VES pro EKG, † Mittelwert ± Standardabweichung

Im Analysezeitraum von 2013 bis 2015 wurden an unserer Klinik 10 Jugendliche/junge Erwachsene nach einer atrialen Switch-Operation betreut, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Das Alter betrug 17 bis 39 Jahre (Mittelwert 29,4 ± 6,6 Jahre). In der manuellen Auswertung der Holter-EKGs betrug der Mittelwert und die Standardabweichung des *Turbulence Onset* -3,17% ± 1,96 und des *Turbulence Slope* 18,73ms ± 15,09 (n=10).

3.3 Vergleich der beiden Patientenkollektive über 24 h

Die beiden Kollektive (Patienten ohne Herzoperation vs. Patienten nach atrialer Switch-Operation) wurden bezüglich des manuell ausgewerteten *TO* und des *TS* mittels eines *unpaired t-tests (two-tailed)* verglichen.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Kollektiven (Tabelle 8).

<i>HRT-Parameter</i>	nach atrialer Switch-OP (n=10)		vs. Kontrollgruppe (n=10)		<i>p value</i> *
	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	
<i>TO (%)</i>	-3,17	1,96	-4,95	3,05	0,1365; ns
<i>TS (ms)</i>	18,73	15,09	24	10,48	0,3767; ns

**two-tailed P value*, Signifikanz (P < 0,05); Angabe P-Wert; ns (=nicht signifikant)

Tabelle 8: **Vergleich nach atrialer Switch-OP vs. Kontrollgruppe:** aktuellstes EKG.

Erkennbar sind Mittelwert (*mean*) und Standardabweichung (SD= *standard deviation*) sowie der P-Wert (*p value*) vergleichend zwischen der Gruppe nach atrialer Switch-Operation und Kontrollgruppe bezüglich ihres *Turbulence Onset (TO (%))* in Prozent und *Turbulence Slope (TS(ms))* in ms.

3.4 Analyse der möglichen Altersabhängigkeit von *HRT*-Parametern

3.4.1 Altersverteilung

In Tabelle 9 ist die Altersverteilung der Kontrollgruppe, sowie die Altersverteilung und der postoperative Zeitpunkt in der Gruppe nach Vorhofumkehroperation dargestellt.

Alter bei EKG (in Jahren) und postoperativer Zeitpunkt (p-OP)									
nach atrialer Switch-OP (n=15)						Kontrollgruppe (n=12)			
EKG	Alter*	p-OP†	EKG	Alter*	p-OP†	EKG	Alter*	EKG	Alter*
M1	17y3m	17y2m	M7.1	31y3m	30y10m	K1	13y10m	K7.1	8y4m
M2.1	31y0m	30y8m	M7.2	30y9m	30y4m	K2.1	6y11m	K7.2	7y
M2.2	30y2m	29y4m	M7.3	30y3m	29y10m	K2.2	3y10m	K8	13y5m
M3	36y8m	31y7m	M8	28y8m	26y8m	K3	12y7m	K9	17y2m
M4	22y3m	21y11m	M9.1	34y11m	32y8m	K4	15y2m	K10	17y8m
M5.1	27y9m	26y11m	M9.2	33y11m	31y8m	K5	17y9m		
M5.2	26y7m	25y9m	M10	25y5m	25y0m	K6	13y8m		
M6	38y8m	36y8m							

Tabelle 9: **Alter bei EKG und postoperativer Zeitpunkt nach atrialer Switch-OP(n=15) / Alter bei EKG Kontrollgruppe (n=12)**

* Altersangabe in Jahren (y=Jahre) und Monaten (m=Monate), gerundet auf volle Monate, † postoperativer Zeitpunkt in Jahren (y=Jahren) und Monaten (m=Monaten), gerundet auf volle Monate

Das Alter bei allen ausgewerteten EKGs aller nach atrialer Switch-Operation betrug im Mittelwert 29,71 Jahre. Der Median betrug 30,25 Jahre. Der Mittelwert des postoperativen Zeitpunktes betrug bei allen EKGs nach atrialer Switch-OP 28,5 Jahre. Der Median 29,83 Jahre.

Das Alter bei allen ausgewerteten EKGs in der Kontrollgruppe betrug im Mittelwert 12,28 Jahre. Der Median 13,54 Jahre.

3.4.2 Analyse einer möglichen Altersabhängigkeit bei der Kontrollgruppe

Der *TO* aller ausgewerteten Langzeit-EKG Untersuchungen (n=12) zeigte keine signifikante Korrelation. Der *TS* zeigt in der Kontrollgruppe eine positive Korrelation (R^2 0,44; Pearson) zum Alter der Patienten (p-Wert<0,0187, *two-tailed*).

Abbildung 6 stellt den Zusammenhang zwischen Alter und *TS* in der Kontrollgruppe als Punktwolke dar.

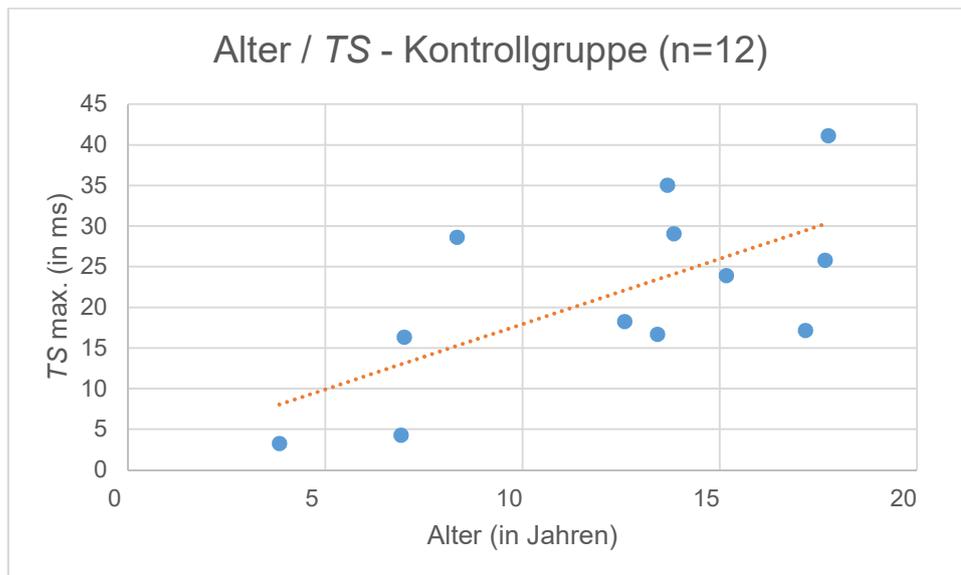


Abb. 6: **Punktwolke Alter/ TS Kontrollgruppe (n=12)**

x-Achse: Alter in Jahren; y-Achse: *TS* max. in ms;

Man erkennt die positive Korrelation (**Trendlinie orange**) von Alter zu *TS* bei allen ausgewerteten Langzeit-EKGs (**Datenpunkte der einzelnen EKGs blau**, n=12) der Kontrollgruppe. Graph erstellt mit Microsoft® Excel®.

3.4.3 Analyse einer möglichen Altersabhängigkeit bei der Gruppe nach atrialer Switch-Operation

Der *TO* und der *TS* aller ausgewerteten Langzeit-EKGs (n=15) zeigte keine signifikante Korrelation bezüglich des Alters der Patienten.

3.5 Entwicklung und Validierung einer Automatisierung von *Heart Rate Turbulence*-Parametern *TO* und *TS*

3.5.1 Entwicklung eines Skriptes mittels des Computerprogrammes MATLAB[®] zur Automatisierung der *HRT*-Analyse in Langzeit-EKGs

Auf der Basis der Arbeit von Bauer *et al.* [1] wurde ein Skript zur automatisierten *HRT*-Berechnung mithilfe von MATLAB[®] entwickelt.

Dabei wurden folgende Bedingungen zu Grunde gelegt:

1. Mindestens fünf Schläge vor und fünfzehn Schläge nach der VES müssen Normalschläge sein
2. Vorzeitigkeit der VES von >20% bezogen auf den Mittelwert der fünf R-R-Abstände vor der VES
3. Kompensatorische Pause der VES >120% bezogen auf den Mittelwert der fünf R-R-Abstände vor der VES
4. Fünf Schläge vor der VES und fünfzehn nach der VES dürfen die R-R-Intervalle keine Länge von <280ms unter- oder >2000ms überschreiten
5. Es darf von einem zum anderen Schlag keine Differenz von >200ms geben
6. Ein Schlag darf sich nicht >20% vom Mittelwert der fünf Schläge vor der VES unterscheiden

Auf den folgenden Seiten befindet sich das entwickelte Skript:

```
function vpc_analysis( )
%Based on the following Paper:
% http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708026417

[FileName,PathName] = uigetfile('*.mat');
if FileName == 0 & PathName == 0
    error('ERROR: no file chosen, exit');
    exit;
end

load([PathName FileName]);

if exist('beats', 'var') ~= 1 || exist('beatpos', 'var') ~= 1
```

```

        error('ERROR: file does not contain "beats" or "beatpos"
information');
        exit;
    end

    vpc_positions = find(beats==3);
    if isempty(vpc_positions)
        error('ERROR: The file does not contain any VPCs');
        exit;
    end

    % clip beginning and end
    while vpc_positions(1) <= 6
        vpc_positions = vpc_positions(2:end);
    end
    while vpc_positions(end) > length(beats)-16
        vpc_positions = vpc_positions(1:end-1);
    end

    if isempty(vpc_positions)
        error('ERROR: The file does not contain any VPCs');
        exit;
    end

    if exist('PatName', 'var') == 1
        fprintf('Processing (%s) ...\n', PatName);
    else
        fprintf('Processing ...\n');
    end

    RRs = diff(beatpos);

    RRmatrix = [];

    checks = zeros(7,1);

    for vpc_pos = vpc_positions

        % Check 1 : Surrounding beats (RR-5 -> RR+15) need to be normal
        beats_surrounding = beats([vpc_pos-6:vpc_pos-1,
vpc_pos+1:vpc_pos+16]);
        if min(beats_surrounding) ~= 2 || max(beats_surrounding) ~= 2
            checks(1) = checks(1)+1;
            continue
        end

        avgRRpreceding = sum(RRs(vpc_pos-6:vpc_pos-2))/5;
        % Check 2 : Prematurity > 20% of average(RR-5 to RR-1)
        if RRs(vpc_pos-1) < 0.2*avgRRpreceding
            checks(2) = checks(2)+1;
            continue
        end

        % Check 3 : Compensatory pause > 120% of Average(RR-5 to RR-1)
        if RRs(vpc_pos) < 1.2*avgRRpreceding
            checks(3) = checks(3)+1;
            continue
        end
    end

```

```

RR_surrounding = RRs([vpc_pos-6:vpc_pos-2 vpc_pos+1:vpc_pos+15]);
% Check 4 : min(RR) > 280ms
if min(RR_surrounding) < 0.28
    checks(4) = checks(4)+1;
    continue
end

% Check 5 : max(RR) < 2000ms
if max(RRs(vpc_pos-6:vpc_pos+15)) > 2
    checks(5) = checks(5)+1;
    continue
end

% Check 6 : substancial beat-to-beat RR difference (VPC) (diff(RR)
> 200ms)
if diff(RRs(vpc_pos-1:vpc_pos)) < 0.2
    checks(6) = checks(6)+1;
    continue
end

% Check 7 : no substancial beat-to-beat RR-differences (diff(RR) >
20% avgRRpreceding)
if RRs(vpc_pos-1) > 0.8*avgRRpreceding || RRs(vpc_pos) <
1.2*avgRRpreceding
    checks(7) = checks(7)+1;
    continue
end

RRmatrix(end+1,1:19) = RRs(vpc_pos-3:vpc_pos+15);

end

if isempty(RRmatrix)
    error('ERROR: No valid VPCs found, all VPCs present failed the
plausability checks');
    exit;
end

num_tachograms = size(RRmatrix,1);
avg_tachogram = sum(RRmatrix)/num_tachograms;

RRm2 = avg_tachogram(1);
RRm1 = avg_tachogram(2);

RRp1 = avg_tachogram(5);
RRp2 = avg_tachogram(6);

TO = ((RRp1+RRp2) - (RRm2+RRm1)) / (RRm2+RRm1) * 100;

p = zeros(11,2);

for i = 1:11
    RRpost5 = avg_tachogram(4+i:i+8).*1000;
    p(i,:) = polyfit([1:5],RRpost5,1);
end

```

```

[TS idx] = max(p(:,1));

fprintf('Average Tachogram computed with %d tachograms (out of
initially %d candidates)\n', num_tachograms,length(vpc_positions));
fprintf('TO = %0.3f [%%]\n', TO);
fprintf('TS = %0.3f [ms/RR]\n', TS);

% Plotting
figure;
plot([-2,-1,-0.3,0.3,1:15], RRmatrix.*1000, 'c');
hold on;
plot([-2,-1,-0.3,0.3,1:15], avg_tachogram.*1000, 'b');
xlim([-3,16]);
set(gca,'XTick',[-1, 1, 5, 10, 15]);
xlabel('# of RR interval');
ylabel('RR interval (ms)');

if exist('PatName', 'var') == 1
    title(sprintf('Average VPC Tachogram (%s)',PatName));
else
    title('Average VPC Tachogram');
end

end
end

```

3.5.2 Ergebnisse der Auswertung mittels eines eigens erstellten Programms

In diesem Abschnitt wird sowohl die Computerprogrammauswertung in Tabellenform für die Kontrollgruppe (Tabelle 10, Punkt 3.5.2.1) als auch für die Gruppe nach Vorhofumkehr (Tabelle 11, Punkt 3.5.2.2) dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine graphische Darstellung jedes Langzeit-EKGs in Form eines *averaged tachograms*, welches mithilfe der MATLAB® Software erstellt wurde. Die Tachogramme der Kontrollgruppe sind in Abbildung 7A-L (Punkt 3.5.2.1), die Tachogramme der Gruppe nach Vorhofumkehroperation in Abbildung 8A-O (Punkt 3.5.2.2) zu finden

3.5.2.1 *HRT*-Parameter Computerprogramm Kontrollgruppe

Computer Auswertung Kontrolle		Anzahl ausgewertete EKGs (n) = 12		
EKG	<i>Turbulence Onset</i> (%) [†]	<i>Turbulence Slope</i> (ms) [†]	VES (n) [*]	Gesamtanzahl VES ^{**}
K1	-6,15	22,63	563	1931
K2.1	-1,30	2,33	389	16170
K2.2	-1,30	0,89	984	13596
K3	-4,40	15,09	1209	2771
K4	-2,57	17,81	415	2200
K5	-4,05	44,03	106	1423
K6	-5,01	25,82	402	1128
K7.1	1,00	15,45	312	928
K7.2	-0,33	9,54	282	812
K8	-7,30	14,00	29	320
K9	-1,90	13,04	235	16323
K10	-8,96	27,84	1175	5414

Tabelle 10: *HRT*-Parameter Computerprogramm Kontrollgruppe

* Anzahl an Messungen pro EKG, die für die Berechnung der *Heart Rate Turbulence*-Parameter genutzt wurden , ** Anzahl an potentiellen Kandidaten pro EKG, von denen nur die Anzahl an Messungen für die Berechnung der *Heart Rate Turbulence*-Parameter genutzt wurden, † Angabe gerundet auf zwei Nachkommastellen

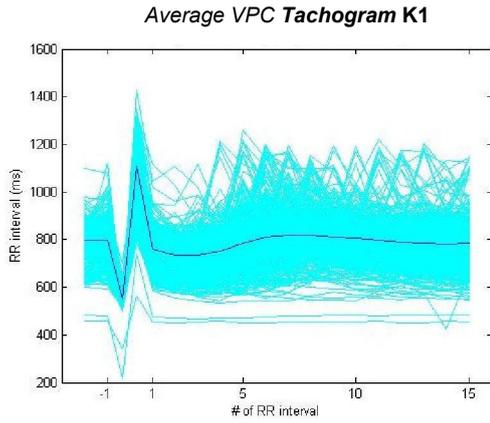


Abb. 7 A: Tachogramm K1

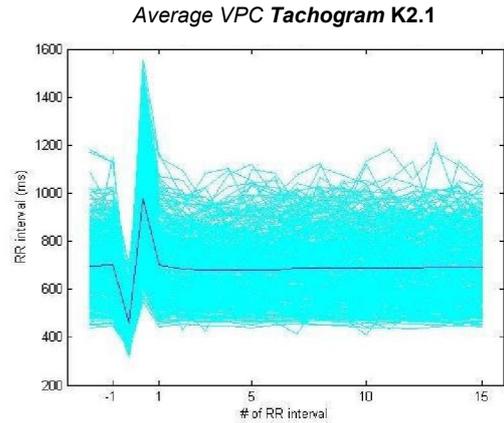


Abb. 7 B: Tachogramm K2.1

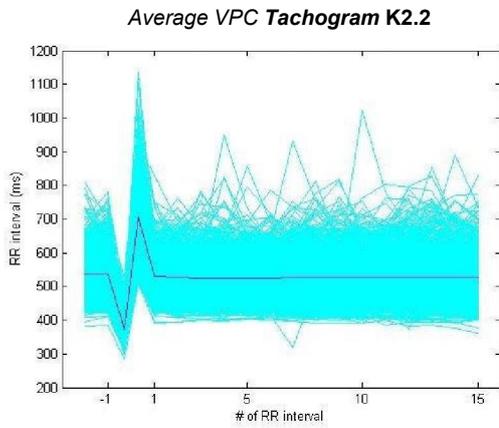


Abb. 7 C: Tachogramm K2.2

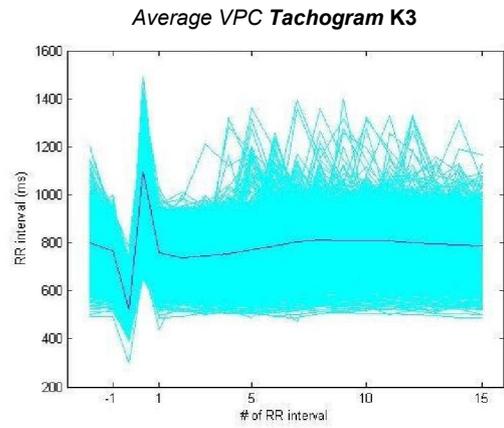


Abb. 7 D: Tachogramm K3

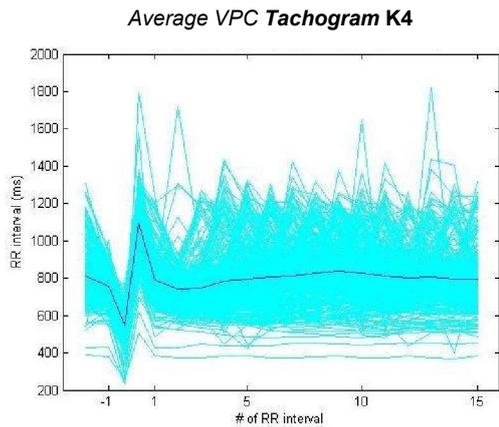


Abb. 7 E: Tachogramm K4

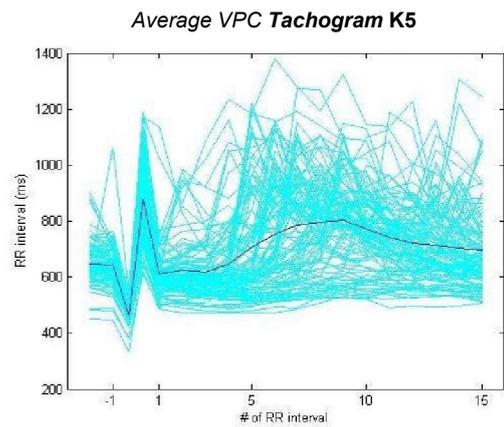


Abb. 7 F: Tachogramm K5

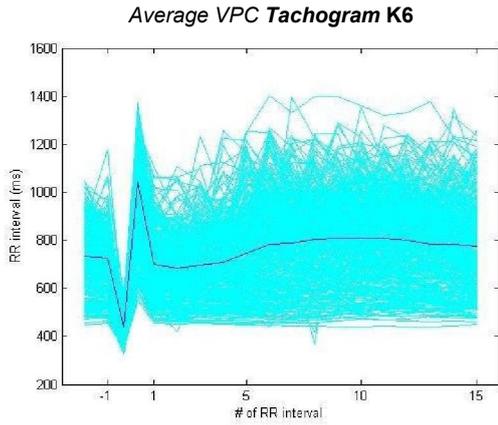


Abb. 7 G: Tachogramm K6

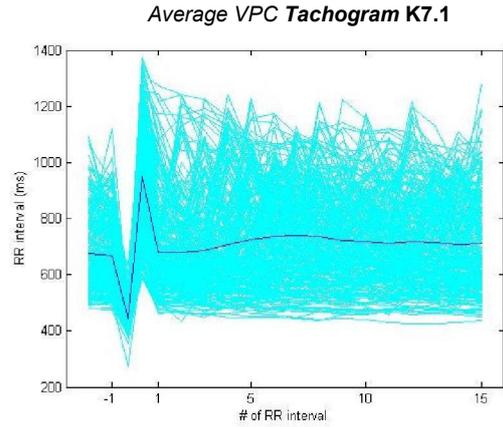


Abb. 7 H: Tachogramm K7.1

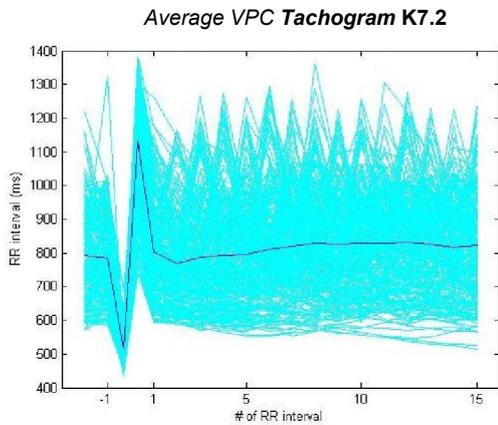


Abb.7 I: Tachogramm K7.2

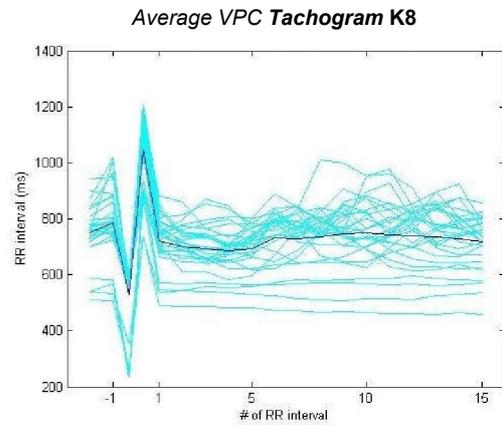


Abb.7 J: Tachogramm K8

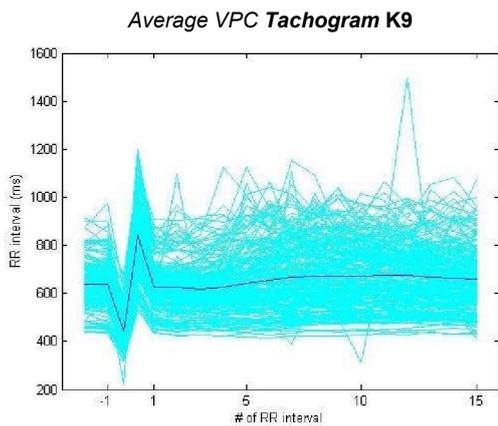


Abb.7 K: Tachogramm K9

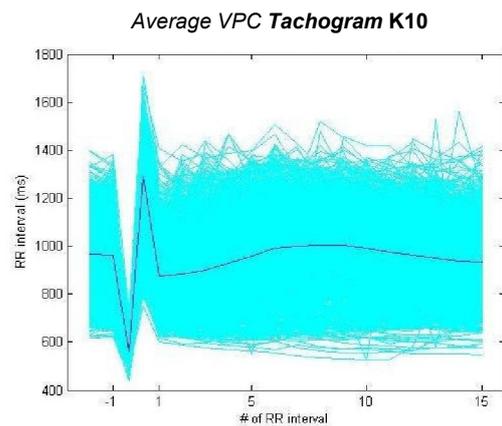


Abb. 7 L: Tachogramm K10

Abb. 7 A-7 L: Tachogramme der Kontrollgruppe K1-K10 zeigen die Tachogramme aller analysierten ventrikulären Extrasystolen (VES = VPC) des jeweiligen Langzeit-EKGs sowie ein gemittelttes Tachogramm aus diesen über das gesamte Langzeit-EKG und damit die *Heart Rate Turbulence* als Beschleunigung und Verlangsamung der Herzfrequenz nach VES. Hierbei ist die Dauer des R-R-Intervalles in ms (*RR interval*; x-Achse) gegen die Nummer (*# of RR interval*; y-Achse) des R-R-Intervalles als ganze Zahl in Bezug auf den zeitlichen Abstand zur VES aufgetragen. Die je nach EKG unterschiedliche Anzahl an türkisarbenen Graphen stellen die Tachogramme der einzelnen VES dar. Ein blauer Graph pro Abbildung stellt das über das gesamte EKG gemitteltte Tachogramm (*averaged VPC tachogram*) aller einzelnen VES dar.

3.5.2.2 *HRT*-Parameter Computerprogramm Gruppe nach atrialer Switch-Operation

Computer Auswertung atrialer Switch-OP			Anzahl ausgewertete EKGs (n) = 15	
EKG	<i>Turbulence Onset</i> (%)†	<i>Turbulence Slope</i> (ms)†	VES (n)*	Gesamtanzahl VES**
M1	-6,46	40,61	210	537
M2.1	-2,87	12,82	29	188
M2.2	-7,31	20,13	15	56
M3	-1,93	4,84	157	248
M4	-3,35	35,46	53	320
M5.1	-2,93	12,62	65	260
M5.2	-2,13	7,12	46	93
M6	-1,59	12,23	36	84
M7.1	-1,21	19,37	8	54
M7.2	-7,29	19,75	17	61
M7.3	-0,49	14,45	137	496
M8	-7,10	12,84	86	785
M9.1	-6,33	34,75	331	558
M9.2	-3,82	35,57	213	1952
M10	-3,06	4,79	8	53

Tabelle 11: *HRT*-Parameter Computerprogramm nach atrialer Switch-Operation

* Anzahl an Messungen pro EKG, die für die Berechnung der *Heart Rate Turbulence*-Parameter genutzt wurden, ** Anzahl an potenziellen Kandidaten pro EKG, von denen nur die Anzahl an Messungen für die Berechnung der *Heart Rate Turbulence*-Parameter genutzt wurden, † Angabe gerundet auf zwei Nachkommastellen

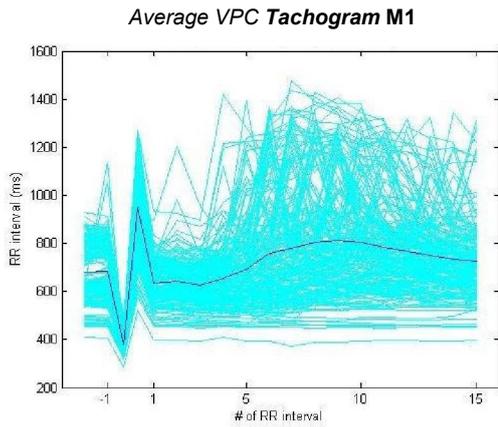


Abb.8 A: Tachogramm M1

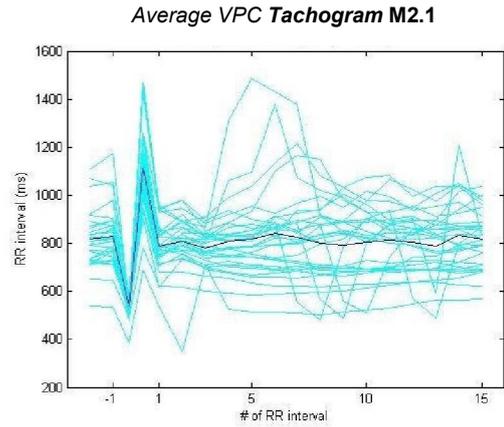


Abb. 8 B: Tachogramm M2.1

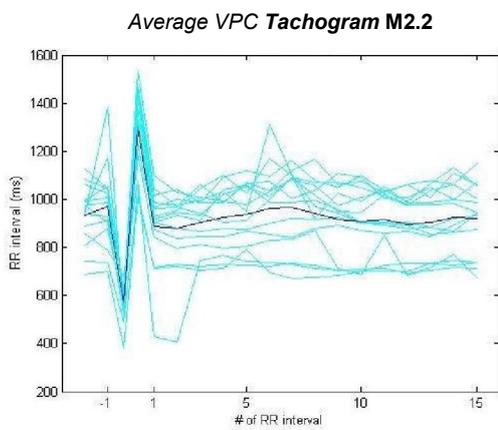


Abb. 8 C: Tachogramm M2.2

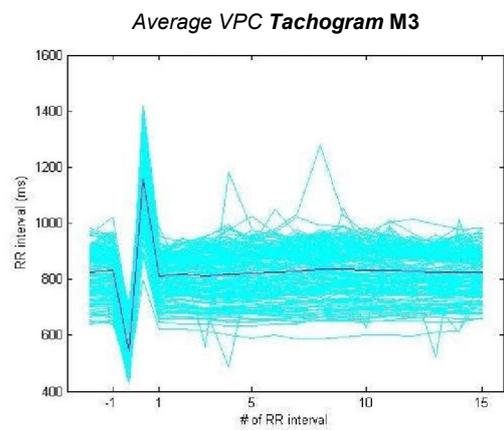


Abb. 8 D: Tachogramm M3

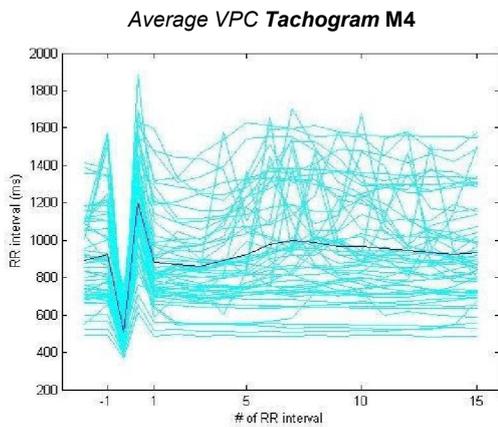


Abb. 8 E: Tachogramm M4

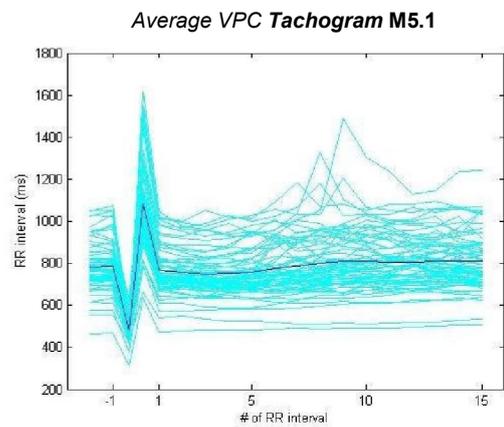


Abb. 8 F: Tachogramm M5.1

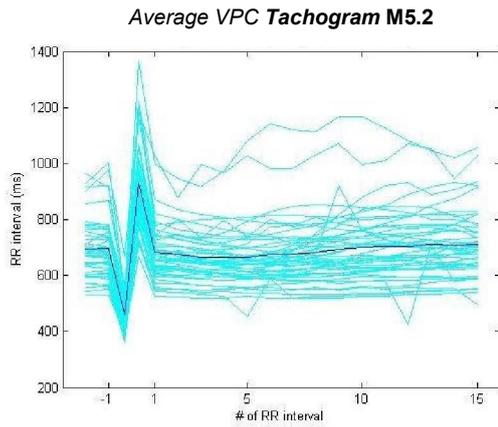


Abb. 8 G: Tachogramm M5.2

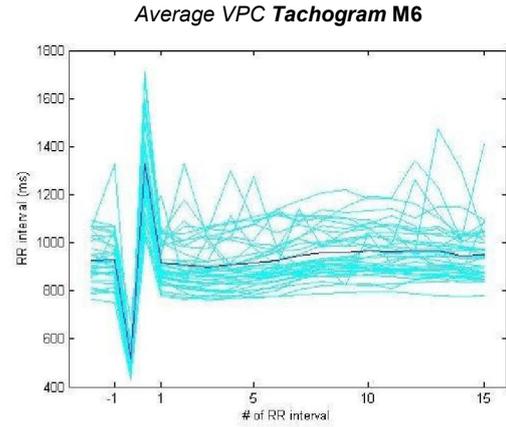


Abb. 8 H: Tachogramm M6

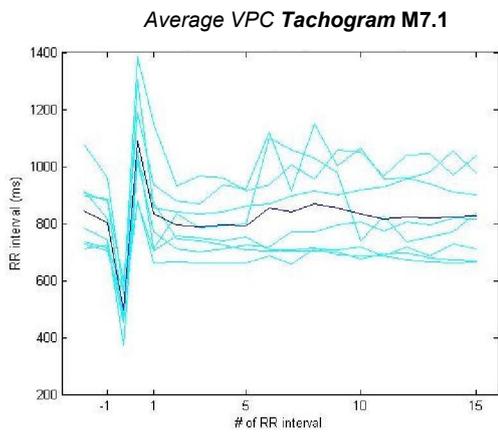


Abb. 8 I: Tachogramm M7.1

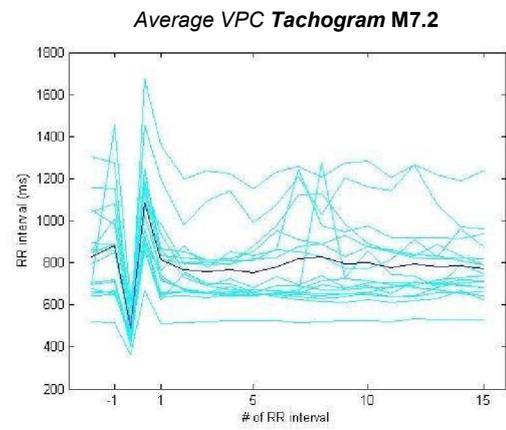


Abb. 8 J: Tachogramm M7.2

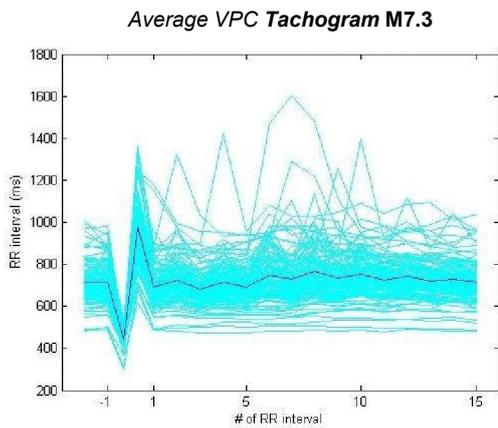


Abb. 8 K: Tachogramm M7.3

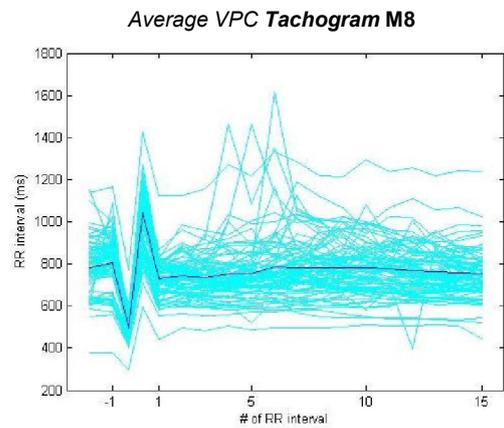


Abb. 8 L: Tachogramm M8

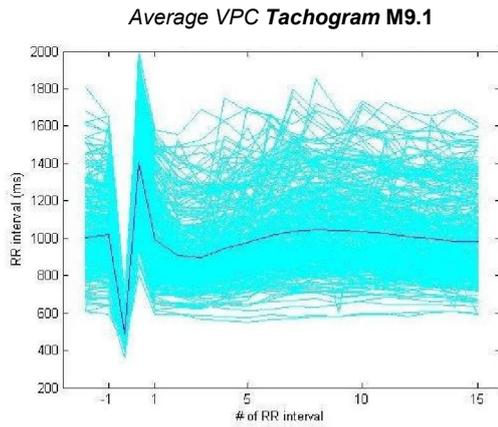


Abb. 8 M: Tachogramm M9.1

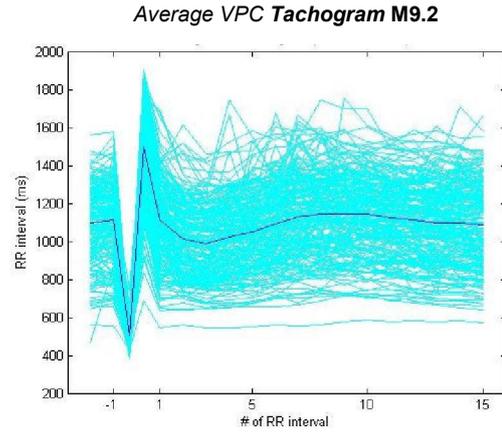


Abb. 8 N: Tachogramm M9.2

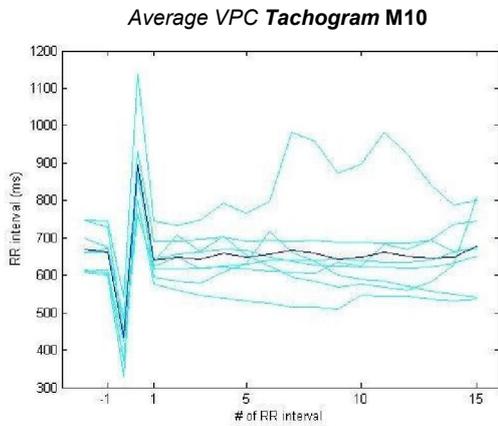


Abb. 8 O: Tachogramm M10

Abb. 8 A-8 O: Tachogramme der Patienten nach Vorhofumkehr M1-M10 zeigen die Tachogramme aller analysierten ventrikulären Extrasystolen (VES = VPC) des jeweiligen Langzeit-EKGs sowie ein gemittelttes Tachogramm aus diesen über das gesamte Langzeit-EKG und damit die *Heart Rate Turbulence* als Beschleunigung und Verlangsamung der Herzfrequenz nach VES. Hierbei ist die Dauer des R-R-Intervalles in ms (*RR interval*; x-Achse) gegen die Nummer (*# of RR interval*; y-Achse) des R-R-Intervalles als ganze Zahl in Bezug auf den zeitlichen Abstand zur VES aufgetragen. Die je nach EKG unterschiedliche Anzahl an türkisarigen Graphen stellen die Tachogramme der einzelnen VES dar. Ein blauer Graph pro Abbildung stellt das über das gesamte EKG gemittelte Tachogramm (*averaged VPC tachogram*) aller einzelnen VES dar.

3.5.3 Auswertung der *HRT*-Parameter *TO* und *TS* in einer Kontrollgruppe und einer Gruppe nach atrialer Switch-Operation unter Verwendung der von uns entwickelten automatisierten Software

In der automatisierten Auswertung betrug für die Kontrollgruppe Mittelwert und Standardabweichung des *Turbulence Onset* $-4,07\% \pm 2,98$ und des *Turbulence Slope* $19,80\text{ms} \pm 11,18$.

Für die Gruppe nach atrialer Switch-Operation betrug in der automatisierten Auswertung Mittelwert und Standardabweichung des *Turbulence Onset* $-3,68\% \pm 2,15$ und des *Turbulence Slope* $19,03\text{ms} \pm 13,13$.

Der Vergleich der *HRT*-Parameter *TO* und *TS* zwischen Kontrollgruppe und Gruppe nach atrialer Switch-Operation durch *unpaired t-test* zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 12).

Computerprogramm Kontrollgruppe (n=10) vs. nach atrialer Switch-OP (n=10)

<i>HRT</i>	Kontrolle (n=10)	Mustard (n=10)	p-Wert*
<i>TO (%)</i>	$-4,07 \pm 2,98$	$-3,68 \pm 2,15$	ns
<i>TS (ms/RR)</i>	$19,80 \pm 11,18$	$19,03 \pm 13,13$	ns

**two-tailed unpaired t-test*; Signifikanz $p < 0,05$; ns (nicht signifikant)

Tabelle 12: **Computerprogramm Kontrollgruppe (n=10) vs. nach atrialer Switch-OP (n=10)**

3.5.3.1 Vergleich der Parameter *TO* und *TS* nach manueller vs. automatisierter Auswertung

Der Vergleich von *TO* zwischen manueller und automatisierter Auswertung in der Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Der Vergleich mittels *two-tailed paired t-test* von *TS* zwischen manueller und automatisierter Auswertung in der Kontrollgruppe zeigte einen signifikanten Unterschied.

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse des *paired t-test* bezüglich *TO* und *TS* in der Kontrollgruppe dargestellt.

Kontrolle manuell vs. Kontrolle automatisiert (n=10)			
HRT	Manuell	Automatisiert	p-Wert*
TO (%)	-4,95 ± 3,05	-4,07 ± 2,98	ns
TS (ms/RR)	24 ± 10,48	19,8 ± 11,18	p = 0,023

*two-tailed paired t-test; Signifikanz p < 0,05; ns (nicht signifikant)

Tabelle 13: **Kontrolle manuell vs. Kontrolle automatisiert (n=10)**

Der Vergleich von *TO* zwischen manueller und automatisierter Auswertung in der Gruppe nach atrialer Switch-Operation zeigte keinen signifikanten Unterschied. Der Vergleich von *TS* zwischen manueller und automatisierter Auswertung in der Gruppe nach atrialer Switch-Operation zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse des *paired t-test* bezüglich *TO* und *TS* in der Gruppe nach atrialer Switch-Operation.

Atriale Switch-OP manuell vs. Atriale Switch-OP automatisiert (n=10)			
HRT	Manuell	Automatisiert	p-Wert*
TO (%)	-3,17 ± 1,96	-3,68 ± 2,15	ns
TS (ms/RR)	18,73 ± 15,09	19,03 ± 13,13	ns

*two-tailed paired t-test; Signifikanz p < 0,05; ns (nicht signifikant)

Tabelle 14: **Atriale Switch-OP manuell vs. Atriale Switch-OP automatisiert (n=10)**

4. Diskussion

Zu den häufigsten Todesursachen im Langzeitverlauf von Patienten nach atrialer Switchoperation zählen neben der Insuffizienz des rechten Systemventrikels atriale und ventrikuläre Arrhythmien. [26-28]

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher in einem Pilotprojekt zu untersuchen, ob sich die beiden Parameter der *HRT* in einem Patientenkollektiv von jungen Erwachsenen nach einer atrialen Switch-Operation im Säuglingsalter von gesunden Patienten mit isolierten ventrikulären Extrasystolen unterscheiden.

Des Weiteren sollte evaluiert werden, ob sich die *HRT* allenfalls als Parameter für ein zukünftiges Screening in dieser Patientengruppe als ein Risikofaktor für Arrhythmien und damit den plötzlichen Herztod eignen könnte, insbesondere da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Arrhythmien und eines plötzlichen Herztodes mit steigendem Alter der Patienten zunimmt. [26]

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit war, die Entwicklung einer Software, die eine rasche und zuverlässige Analyse der *HRT* in *Holter*-EKGs (ohne ausgedehnte Voranalyse und Artefaktentfernung) möglich macht und somit im klinischen Alltag routinemäßig eingesetzt werden könnte.

4.1 Manuelle Auswertung der *Heart Rate Turbulence* bei Patienten nach einer Vorhofumkehroperation

Für die Beantwortung der Frage, ob sich die *HRT*-Parameter von Patienten nach einer atrialen Switch-Operation von denen eines gesunden Kontrollkollektives unterscheiden, wurden zunächst manuell die *HRT*-Parameter an 27 Langzeit-EKG Untersuchungen von insgesamt 20 Patienten bestimmt. Von den 20 Patienten waren zehn Patienten nach der Vorhofumkehroperationsmethode von Mustard bei Transposition der großen Arterien operiert worden. Zehn junge Menschen mit isolierter ventrikulärer Extrasystolie ohne operationsbedürftigen oder hämodynamisch relevanten Herzfehler bildeten die Vergleichsgruppe.

In der statistischen Auswertung der manuellen Auswertung sah man keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den operierten und nicht operierten Patienten. Man konnte lediglich einen Trend zu einem minimal niedrigeren *TO*- und *TS*-Wert in der Gruppe nach Vorhofumkehroperation erkennen. Das könnte daran liegen, dass die ausgewertete Fallzahl (Anzahl untersuchter Personen operiertes Kollektiv n=10) noch zu klein war. Andere Autoren, welche auch die *HRT* im Langzeitverlauf nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers - der Fallot-Tetralogie - betrachtet hatten, und dabei einen signifikanten Unterschied bezüglich *TO* ($-0,98 \pm 2,06 \%$ vs. $-3,45 \pm 3,25 \%$, $p=0.007$) und *TS* ($15,95 \pm 9,41$ vs. $28,73 \pm 12,24$ ms/RRI, $p=0,0007$) zwischen operiertem Kollektiv und gesunder Kontrolle feststellten, hatten etwa doppelt so viele EKGs (gesunde Kontrolle n= 20 vs. n=19 im operierten Kollektiv) genutzt. [12] Allerdings zeigt sich bei einem Vergleich mittels *one way Anova (tukeys multiple comparisons, non-paired)* kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten für *TO* und *TS* der Kontrollgruppe von Davos *et al.* [12] und unseren.

4.1.1 Diskussion der Länge der Aufzeichnung für die Analyse der *HRT* und Anzahl der VES

Davos *et al.* verglichen Langzeit-EKG Untersuchungen der gesunden Kontrolle mit 20min Ruhe-EKGs der Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie. Dies war in diesem Patientenkollektiv möglich, weil bereits in 20 min mehr als zwei VES auftraten, was zur Kalkulation der *HRT* als ausreichend definiert war. Die genaue Anzahl an ausgewerteten VES pro EKG wird in der Publikation nicht näher spezifiziert. [12] In unserer Studie rekrutierten wir die Kontrollgruppe aus Patienten, die wegen ventrikulärer Extrasystolie untersucht worden waren und somit mehr VES als die operierte Gruppe aufwiesen.

In unsere Analyse konnten wir im Mittel manuell 31 VES bei den Patienten nach Mustard-Operation und fast 46 VES in der Kontrollgruppe mit einbeziehen und damit externe Einflüsse minimieren. Die kleinste Anzahl an ausgewerteten VES in der manuellen Auswertung betrug fünf (siehe M10 Ergebnisteil) pro EKG, die größte Anzahl an ausgewerteten VES bei beiden Gruppen maximal 50 VES.

In der von uns durchgeführten Analyse wurden von den beiden Vergleichskollektiven sehr lange EKG-Untersuchungen von im Mittelwert 22h54min bei den Patienten nach Vorhofumkehr-Operation (n=15) bzw. 22h35min bei der Kontrollgruppe (n=12) ausgewertet. Wir haben bewusst einen sehr langen Zeitraum gewählt, um möglichst viele VES zu erfassen und um damit andere Umweltfaktoren wie z.B. den Einfluss der Tageszeit zu minimieren. Denn für Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung ist bereits eine circadiane Rhythmik der *TS*-Werte festgestellt worden. Dabei zeigte sich ein signifikant niedriger Wert ($p=0,004$) am Nachmittag (Median *TS* 5,08ms/RR) gegenüber der Nacht (Median *TS* 7,99ms/RR). [30] Davos *et al.* geben an, die EKGs der Patienten mit Fallot-Tetralogie zwischen 13 Uhr und 17 Uhr aufgezeichnet zu haben, die der Kontrollgruppe über 24 Stunden. [12]

4.1.2 Alter und *HRT*

Es war aufgrund des natürlicherweise vorhandenen Patientengutes in einer kinder-kardiologischen Ambulanz bei der hier vorliegenden Studie kein genaues Altersmatching der beiden Vergleichsgruppen möglich (Alter Patienten nach Vorhofumkehroperation $29,39 \pm 6,59$ Jahre vs. Kontrolle $13,65 \pm 3,69$ Jahre; Mittelwert und Standardabweichung bei aktuellstem EKG). Davos *et al.* hatten bei ihrer Untersuchung mit einer altersgematchten Kontrollgruppe (korrigierte Fallot-Tetralogie $36,3 \pm 12,4$ Jahre vs. Kontrolle $40,8 \pm 8,1$ Jahre) verglichen. [12]

Die EKGs unserer Kontrollgruppe waren bei Kindern vor, nach und während der Pubertät im Alter von 3 - 17 Jahren aufgezeichnet worden.

Kowalewski *et al.* fanden lediglich eine Korrelation des *TS* mit dem Pubertätsstadium und der Herzfrequenz. Während der Pubertät ist der *TS* größer als vor der Pubertät. [31] Diesen Zusammenhang legen auch unsere Ergebnisse nahe: In der Kontrollgruppe (n=12) zeigte sich durch den Test nach Pearson eine positive Korrelation des *TS* zum Alter des Individuums. Also je älter die Kinder waren, umso höher ihr *TS*-Wert.

Für das Erwachsenenalter konnten Grimm *et al.* (n=43, Mittelwert Alter 50 ± 10 Jahre) zeigen, dass der *TS* im Alter abnimmt. [4] Eine mögliche Erklärung dafür

wäre, dass das autonome Nervensystem im Kindes- und Jugendalter zunächst reift und später altert. [31] Reifung und Alterung sind in diesem Zusammenhang als Zu- und Abnahme der Modulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems nach einer VES zu sehen.

Bei uns korrelierte der *TS* nicht mit dem Alter der Gruppe nach Vorhofumkehroperation. Dies könnte daran liegen, dass die Gruppe von Patienten nach Vorhofumkehroperation und die Anzahl der ausgewerteten VES zu klein war um eine Aussage treffen zu können oder, dass die *HRT* sich im Alter kaum mehr verändert, das sie bereits vorher eingeschränkt ist.

Eine Altersabhängigkeit des *TO* konnte weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe nach Vorhofumkehroperation nachgewiesen werden. Im Erwachsenenalter konnten Grimm *et al.* ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und *TO* feststellen (n=43, Mittelwert Alter 50 ± 10 Jahre). [4] Schwab *et al.* (n=95, Mittelwert Alter 35 ± 14 Jahre) sahen jedoch einen positiveren *TO* mit steigendem Alter. [32]

4.1.3 Geschlecht und *HRT*

In der Untersuchung erfolgte der Vergleich der *HRT* zwischen ausschließlich männlichen Patienten nach Mustard-Operation und einer geschlechtergemischten Kontrollgruppe (50% männlich). Hiermit spiegelt sich auch in dieser Patientengruppe das erhöhte Vorkommen von d-TGA bei männlichen Neugeborenen wider. [16]

Trotz des ungleichen Geschlechterverhältnisses scheint eine Vergleichbarkeit beider Gruppen gegeben, denn eine Studie die zwischen Geschlechtern unterschied, konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der *TO*- und *TS*-Werte finden. [4]

4.1.4 Analyse von Patienten mit pathologischer *HRT*

Bei Betrachten der Ergebnisse der manuellen Auswertung - unter der Prämisse, dass ein *TO*(%)-Wert von $<0\%$ als normal angesehen wird [1]- fällt nur ein

auffälliger $TO(\%)$ -Wert in der Kontrollgruppe (K4) auf. Somit ist nach manueller Auswertung nur eine Versuchsperson, welche nicht unter medikamentösem Einfluss steht (aber einen teilweise gedeckten Ventrikelseptumdefekt, eine triviale Aorteninsuffizienz, einen kleinen subaortalen Sporn, sowie intermittierend einen AV-Block I° aufwies) und die auch nicht dem operierten Kollektiv zugehörig ist, als *HRT*-Kategorie 1 zu klassifizieren. [11]

Als Normbereich für den *TS* wird ein Wert von $>2,5\text{ms}/\text{RRI}$ vorausgesetzt. [1] Die *TS(ms/RRI)*-Werte von allen manuell ausgewerteten Langzeit-EKGs, unabhängig davon welcher Gruppe zugehörig, befinden sich in diesem Normbereich. Ohne veränderte *HRT*-Parameter unterscheidet sich das hier untersuchte Kollektiv deutlich von dem, welches gefährdet ist nach Myokardinfarkt an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Patienten nach Myokardinfarkt zeigen bei Barthel *et al.* mit einem Anteil von insgesamt fast 30% (431 von 1455 Patienten= 29,62%) einen oder zwei veränderte *HRT*-Parameter. Patienten in der *HRT*-Kategorie 2, also mit zwei veränderten *HRT*-Parametern, zeigten dabei eine Wahrscheinlichkeit von 21,5% innerhalb von 2 Jahren zu versterben. [11]

Im untersuchten Patientenkollektiv ($n=10$) liegt ein bekanntes Sick-Sinus-Syndrom mit gleichzeitiger kompletter nächtlicher AV-Dissoziation, was nach dem untersuchten Langzeit-EKG zur Schrittmacherpflicht führte, nur bei einem der operierten Patienten (10%) vor. Ein weiterer Patient hat eine Sinusbradykardie (10%) und zwei haben einen intermittierenden AV-Rhythmus (20%). Zwar hatten drei Patienten einen AV-Block I° (30%) und fünf einen kompletten Rechtsschenkelblock (50%), jedoch wies keiner der Patienten eine höhergradige AV-Blockierung oder Vorhofflimmern/-flattern auf.

Von den insgesamt elf (elf vor Exklusion der Patientin mit Herzschrittmacher) betrachteten Vorhofumkehroperierten Patienten haben sieben einen durchgängigen Sinusrhythmus. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von über 60%. Damit scheint unser Patientenkollektiv im Gegensatz zu dem von Gelatt *et al.* [26], welche 20 Jahre nach OP nur noch bei 40% der Patienten einen Sinusrhythmus fanden, im Hinblick auf einen erhaltenen Sinusrhythmus

gesünder. Man kann jedoch nur schwer eine Aussage treffen, ob es sich dadurch um ein weniger gefährdetes Kollektiv handelt.

4.1.5 Medikamenteneinnahme und *HRT*

Einige der untersuchten Patienten nahmen die Herzfunktion beeinflussende Medikamente ein. Zu diesen zählen beta-Blocker, ACE-Hemmer und Herzglykoside. In der Gruppe nach Vorhofumkehroperation nahmen 50% folgende Medikamente regelmäßig ein:

- ein Patient die Kombination von Metoprolol + Enalapril (M3);
- ein Patient die Kombination Metoprolol + Digoxin (M6);
- ein Patient Enalapril (M2);
- zwei Patienten Digoxin (M1, M7).

In der Kontrollgruppe nahm ein Patient (K9) seit einigen Tagen vor dem aufgezeichneten Langzeit-EKG den β 1-selektiven beta-Blocker Bisoprolol bei orthostatischer Dysregulation in sehr niedriger Dosierung (1,25mg/d) ein.

Die *HRT*-Parameter dieses Patienten lagen mit einem *TO* von -2,64% und einem *TS* von 17,16ms im Bereich von Normwerten.

Inwieweit die Einnahme des beta-Blockers die *Heart Rate Turbulence* in unseren beiden Gruppen verändert, lässt sich nur schwer abschätzen. Nach Vergleich zweier beta-Blocker fanden Bonnemeier *et al.* verschiedene Werte: bei Einnahme von Metoprolol ergab sich ein signifikant höherer *TS* im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten die Carvedilol einnahmen. [33] Zusätzlich beschreiben Lin *et al.*, dass sich bei Herzinsuffizienz durch eine mehrmonatige Therapie mit dem beta-Blocker Atenolol der *TS* signifikant gegenüber dem Wert vor Atenololtherapie erhöht. [34] Demzufolge scheint es also zumindest bei Herzkranken einen Einfluss von beta-Blockern auf die *HRT*, vor allem den *TS*, zu geben.

Eine Untersuchung an erwachsenen Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung zeigte, dass es durch alleinige Gabe des β 1-selektiven beta-Blockers Esmolol im

Rahmen der Studie und bei induzierten VES nicht zu signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten von *TO* und *TS* kommt. [35]

Ungewiss ist, ob wir das Ergebnis der letztgenannten Studie auf unser Kontrollkollektiv übertragen können. Bisoprolol ist zwar wie Esmolol auch β 1-selektiv und wirkt sich vermindernd auf die Herzschlagfrequenz aus, unterscheidet sich aber durch eine längere Halbwertszeit von Esmolol. [36]

Der Effekt des ACE-Hemmers Quinapril auf die *HRT* ist untersucht und es wurde gezeigt, dass Quinapril bei Herzinsuffizienz den *TO* signifikant negativer und den *TS* signifikant positiver werden lässt. [37] Man kann vorsichtig vermuten, dass auch Enalapril mit einer Veränderung der *HRT*-Parameter einhergehen könnte. Um eine endgültige Aussage darüber zu treffen, fehlen allerdings Daten zu Enalapril und Beeinflussung der *HRT*. Auch über den Einfluss von Digoxin auf die *HRT* konnte nach unserer Recherche keine aktuelle Literatur gefunden werden.

4.2 Entwicklung eines Computerprogrammes zur automatisierten *HRT*-Auswertung und Vergleich mit manuell erhobenen Daten

Neben der manuellen Auswertung erfolgte ein Vergleich der manuell berechneten *HRT*-Parameter mit denen, die durch ein von uns neu entwickeltes Computerprogramm bestimmt worden waren.

Die Werte der automatisierten Auswertung zeigten - wie bereits die manuelle Auswertung - keinen signifikanten Unterschied im *unpaired t-test* zwischen beiden Gruppen (*TO* Kontrollgruppe $-4,07\% \pm 2,98$ vs. Gruppe nach Vorhofumkehr $-3,68\% \pm 2,15$ und *TS* Kontrollgruppe $19,80\text{ms} \pm 11,18$ vs. Gruppe nach Vorhofumkehr $19,03\text{ms} \pm 13,13$). Auch hier zeigt sich eine minimale Tendenz zu einem weniger positiven *TS*- sowie einem weniger negativen *TO*-Wert (sprich eventuell minimal eingeschränkte Parameter) im operierten Kollektiv.

Bei Vergleich der Ergebnisse für *TO* und *TS* der manuellen und automatisierten Auswertung mittels *paired t-test* hatte sich bei den Patienten nach Mustard-Operation kein signifikanter Unterschied gezeigt.

Auch der Vergleich des *TO*-Wertes zwischen manueller und automatisierter Auswertung im Kontrollkollektiv zeigte keinen signifikanten Unterschied, was für eine Validität der beiden Auswertungsmethoden spricht.

Lediglich der *TS*-Wert zwischen manueller und automatisierter Auswertung in der Kontrollgruppe zeigte einen signifikanten Unterschied. Es gibt zwei Überlegungen, die gemeinsam diesen Unterschied erklären könnten.

Die erste ist, dass der *TS* in der Kontrollgruppe eine höhere Variabilität über die Länge eines 24h-EKGs als in der Gruppe nach Vorhofumkehroperation aufweist, so dass die Unterschiede aus der höheren Anzahl an VES, die mit der automatisierten Analyse erfasst werden, herrühren könnten. Gleichzeitig könnte der fehlende Unterschied im *TS*-Wert bei der Gruppe nach Vorhofumkehroperation zwischen manueller und automatisierter Auswertung dann auch doch auf eine fehlende Variabilität im *TS* und damit auf einen eingeschränkten Barorezeptorreflex hinweisen.

Darüber hinaus zeigten die Patienten nach Vorhofumkehroperation eine insgesamt geringere Anzahl an VES und damit einen geringeren relativen Unterschied zwischen der Anzahl an manuell ausgewerteten VES und der Anzahl an automatisiert ausgewerteten VES. Bei der Kontrollgruppe hingegen waren in die manuelle Auswertung maximal 50 VES für die *HRT*-Berechnung einbezogen worden und die Software berechnete zum Teil aus 1209 VES (K3) die *HRT*-Parameter, was ein erheblicher relativer Unterschied ist.

Nach der Dissertationsschrift von Gehring sollten zur *TS*-Berechnung mindestens 35 ventrikuläre Extrasystolen erfasst werden. Erst dann zeigten sich in ihrer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede mehr gegenüber der *TS*-Berechnung bei Erfassung aller VES eines EKGs. Diese Berechnung führte sie an EKGs mit mindestens 50 und im Median 216 VES durch. [38]

Viel mehr als nur diese absolute Zahl sollte man bei unseren Ergebnissen eventuell den relativen Anteil am Gesamten sehen. Der *TS* unterschied sich bei

uns in der Gruppe nach Vorhofumkehroperation mit durchschnittlich manuell ausgewerteten 30,3 VES (Mittelwert) gegenüber automatisiert ausgewerteten 98,3 VES (Mittelwert), was etwa einer Verdreifachung entspricht, statistisch nicht signifikant. Bei der Kontrollgruppe, mit durchschnittlich manuell ausgewerteten 45,3 VES (Mittelwert) gegenüber 483,5 (Mittelwert) automatisiert ausgewerteten VES, was etwa einer Verzehnfachung (und damit einem geringeren relativen Anteil manuell ausgewerteter VES) entspricht, unterscheidet sich der *TS* jedoch signifikant.

Auch bei den Analysen von Gehring [38] zeigten sich höhere Werte im *TS*, wenn nur wenige VES eines EKGs zur *HRT*-Berechnung genutzt wurden. Bauer *et al.* [1] weisen in ihrer Arbeit explizit darauf hin, dass das Mitteln von möglichst vielen VES zu einem sinkendem *TS*-Wert führt. Das stimmt mit unseren Ergebnissen überein, die bei der automatisierten Auswertung des *TS* in der Kontrollgruppe gegenüber der manuellen Auswertung in der Kontrollgruppe mit weniger ausgewerteten VES einen signifikant höheren *TS* zeigt.

Laut Gehring [38] scheint die Anzahl der verwendeten VES bei der Berechnung des *TO* weniger relevant zu sein als bei der Berechnung des *TS*, was sich mit unseren Ergebnissen (kein signifikanter Unterschied bezüglich des *TO* in beiden Gruppen zwischen manueller und automatisierter Auswertung) deckt.

Es sollte also in zukünftigen Untersuchungen die *HRT* nicht nur über einen langen Zeitraum mit maximal 50 VES pro EKG berechnet werden, sondern über einen langen Zeitraum und durch möglichst alle im EKG vorhandenen VES. So kann die gesamte Variabilität des Barorezeptorreflexes innerhalb eines Langzeit-EKGs und damit über nahezu 24 Stunden abgebildet werden.

4.3 Limitationen der Studie und Ausblick

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Limitierend ist, dass aufgrund der Auswertung an nur einem Zentrum (*single center*) nur eine kleine Fallzahl und auch nur ein einziger angeborener Herzfehler nach einer bestimmten Operationstechnik, die heute nur noch in Ausnahmefällen verwendet wird untersucht werden konnte. Zusätzlich war auf Grund des spezifischen

Patientenguts einer kinder-kardiologischen Ambulanz (Gesunde Kinder mit VES, aber Erwachsene Patienten nach Vorhofumkehroperation) kein perfektes Altersmatching beider Gruppen möglich.

Vorrangiges Ziel dieses Pilotprojekts war zum einen die vergleichende Analyse von *HRT*-Parametern zwischen zwei Kollektiven und die Entwicklung und Evaluation eines Computerprogrammes zur automatisierten *HRT*-Auswertung.

Zukünftig sollten Studien mit einer größeren Patientenzahl und über weitere angeborene Herzfehler folgen, um das Verhalten der *HRT* nach angeborenen Herzfehlern im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen zu untersuchen. Mit der Analyse größerer Patientengruppen wird dann auch ein Altersmatching der Kontrollgruppe gegenüber dem zu untersuchenden Patientenkollektiv möglich werden, da wir eine Korrelation des Alters mit dem *TS* in unserer Kontrollgruppe fanden. Zudem sollte aufgrund der im Vorherigen aufgeführten Erkenntnisse (siehe Medikamenteneinnahme und *HRT*) die antiarrhythmische Therapie bei der Aufstellung von Einschlusskriterien beachtet werden.

Nach dem Vergleich der manuellen mit der automatischen Auswertung der *HRT* wurde nun die Grundlage für weitere Untersuchungen gelegt: Die Berechnung der *Heart Rate Turbulence* kann zukünftig mit dem von uns entwickelten Skript deutlich zeitsparender und unkomplizierter sowie unter Beachtung aller geeigneten VES eines Langzeit-EKGs automatisiert erfolgen. Basierend auf dem Mathlab®-Skript können die *HRT*-Parameter im Rahmen der klinischen Verlaufskontrollen erfasst und prospektiv analysiert werden. Dabei wird vor allem der *TS* noch genauer analysiert werden können.

Bisher bekannte Risikofaktoren für einen plötzlich eintretenden Tod nach Vorhofumkehroperation sind eine symptomatische Herzinsuffizienz und symptomatische Arrhythmien [39], sowie eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion, Alter und QRS-Dauer [27]. Die *HRT* unseres untersuchten Kollektivs unterschied sich nicht signifikant von dem eines Kontrollkollektivs. Nach den Ergebnissen der manuellen und der automatisierten Auswertung scheint es, als sei der Barorezeptorreflex als Antwort auf eine VES bei Patienten nach atrialer Switch-OP nicht signifikant eingeschränkt. Bisher kann die *HRT* bei Patienten

nach atrialer Switch-OP also noch nicht analog wie bei Patienten nach Myokardinfarkt zur Risikovorhersage genutzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Bauer, A., M. Malik, G. Schmidt, P. Barthel, H. Bonnemeier, I. Cygankiewicz, P. Guzik, F. Lombardi, A. Müller, A. Oto, R. Schneider, M. Watanabe, D. Wichterle, and W. Zareba, *Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus*. J Am Coll Cardiol, **2008**. 52(17): p. 1353-65.
2. Malik, M., D. Wichterle, and G. Schmidt, *Heart-rate Turbulence*. G Ital Cardiol, **1999**. 29(Suppl 5): p. 65-69.
3. Wichterle, D., V. Melenovsky, J. Simek, J. Malik, and M. Malik, *Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence*. J Cardiovasc Electrophysiol, **2006**. 17(3): p. 286-91.
4. Grimm, W., J. Sharkova, M. Christ, R. Schneider, G. Schmidt, and B. Maisch, *Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls*. Ann Noninvasive Electrocardiol, **2003**. 8(2): p. 127-31.
5. Yap, Y.G., A.J. Camm, G. Schmidt, and M. Malik, *Heart Rate Turbulence is influenced by Heart Rate, Age, LVEF, NYHA Class, Diabetes, Drugs and Frequency of Ventricular Ectopics in Patients after Acute Myocardial Infarction- EMIAT Substudy* J Am Coll Cardiol, 1010 Noninvasive Testing: Risk Stratifikation, ABSTRACTS - Cardiac Arrhythmias, 1010-203, **2001**. 37: p. 133A.
6. Konduracka, E., A.Z. Pietrucha, D. Galicka-Latala, M. Wegrzynowska, A. Kubinyi, A. Paradowski, J. Sieradzki, and W. Piwowarska, *Analysis of heart rate turbulence in patients with 1st type diabetes mellitus*. Europace Supplements, Eighth International Workshop on Cardiac Arrhythmias, P.2.9, **2003**. 4: p. A41.
7. Yildiz, C., A. Yildiz, and F. Tekiner, *Heart Rate Turbulence Analysis in Subclinical Hypothyroidism Heart Rate Turbulence in Hypothyroidism*. Acta Cardiol Sin, **2015**. 31(5): p. 444-8.
8. Marine, J.E., M.A. Watanabe, T.W. Smith, and K.M. Monahan, *Effect of atropine on heart rate turbulence*. Am J Cardiol, **2002**. 89(6): p. 767-9.
9. Schmidt, G., M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, A.J. Camm, J.T. Bigger, Jr., and A. Schömig, *Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction*. Lancet, **1999**. 353(9162): p. 1390-6.
10. Zuern, C.S., P. Barthel, and A. Bauer, *Heart Rate Turbulence as Risk-Predictor after Myocardial Infarction*. Front Physiol, **2011**. 2.
11. Barthel, P., R. Schneider, A. Bauer, K. Ulm, C. Schmitt, A. Schömig, and G. Schmidt, *Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence*. Circulation, **2003**. 108(10): p. 1221-6.

12. Davos, C.H., A.C. Moutafi, A. Alexandridi, E. Petropoulou, E. Varela, A.C. Chamakou, D.P. Francis, P.J. Kilner, M.F. Piepoli, and M.A. Gatzoulis, *Heart rate turbulence in adults with repaired tetralogy of Fallot*. *Int J Cardiol*, **2009**. 135(3): p. 308-14.
13. Herold, G., *Innere Medizin*. **2013**.
14. Arthur Garson, J., *Ventricular Arrhythmias*, in *Pediatric arrhythmias: Electrophysiology and Pacing*, P.C. Gilette and J. Arthur Garson, Editors. **1990**. p. 427-500.
15. von Olshausen, K.E., *Ventrikuläre Extrasystolie*, in *EKG-Information Vom Anfänger zum Profi*. **2005**: Darmstadt: Steinkopff.
16. Lindinger, A., G. Schwedler, and H.-W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. *Klin Padiatr*, **2010**. 222(5): p. 321-6.
17. Kramer, H.-H., *Komplette Transposition der großen Arterien*, in *Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden*, J. Apitz, Editor. **2002**, Darmstadt: Steinkopff p. 418-432.
18. Apitz, J. and C. Apitz, *Pathophysiologie der Rechts-links-Shunts*, in *Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden*, J. Apitz, Editor. **2002**, Darmstadt: Steinkopff. p. 213-214.
19. Corno, A.F., *Complete transposition of the great arteries*, in *Congenital Heart Disease Decision Making for Surgery Volume 1 Common Defects*. **2003**, Darmstadt: Steinkopff. p. 115-135.
20. Schmaltz, A.A., *Transposition der großen Arterien (TGA) Ein Herzfehler, der seinen Schrecken verloren hat*, in *Herzblatt 03/2011*. **2011**, Deutsche Herzstiftung e.V. p. c1-c8.
21. Blalock, A. and C.R. Hanlon, *The surgical treatment of complete transposition of the aorta and the pulmonary artery*. *Surg Gynecol Obstet*, **1950**. 90(1): p. 1-15.
22. Harlan, B.J., A. Starr, and F. Harwin, *Transposition of Great Arteries*, in *Manual of Cardiac Surgery*. **1995**, Springer Verlag. p. 315-341.
23. Senning, A., *Surgical correction of transposition of the great vessels*. *Surgery*, **1959**. 45(6): p. 966-80.
24. Mustard, W.T., *Successful Two-Stage Correction of Transposition of the Great Vessels*. *Surgery*, **1964**. 55(3): p. 469-72.
25. Quaegebeur, J.M. and A.G. Brom, *The trousers-shaped baffle for use in the Mustard operation*. *Ann Thorac Surg*, **1978**. 25(3): p. 240-2.
26. Gelatt, M., R.M. Hamilton, B.W. McCrindle, M. Connelly, A. Davis, L. Harris, R.M. Gow, W.G. Williams, G.A. Trusler, and R.M. Freedom, *Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience*. *J Am Coll Cardiol*, **1997**. 29(1): p. 194-201.

27. Schwerzmann, M., O. Salehian, L. Harris, S.C. Siu, W.G. Williams, G.D. Webb, J.M. Colman, A. Redington, and C.K. Silversides, *Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries*. Eur Heart J, **2009**. 30(15): p. 1873-9.
28. Wilson, N.J., P.M. Clarkson, B.G. Barratt-Boyes, A.L. Calder, R.M. Whitlock, R.N. Easthope, and J.M. Neutze, *Long-term outcome after the mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up*. J Am Coll Cardiol, **1998**. 32(3): p. 758-65.
29. Renz-Polster, H. and S. Krautzig, *Tachykarde Rhythmusstörungen*, in *Basislehrbuch Innere Medizin*. **2013**, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. p. 103-117.
30. Cygankiewicz, I., J.K. Wranicz, H. Bolinska, J. Zaslonka, and W. Zareba, *Circadian changes in heart rate turbulence parameters*. J Electrocardiol, **2004**. 37(4): p. 297-303.
31. Kowalewski, M., M. Alifier, D. Bochen, and M. Urban, *Heart rate turbulence in children-age and heart rate relationships*. Pediatr Res, **2007**. 62(6): p. 710-4.
32. Schwab, J.O., G. Eichner, O. Balta, and B. Lüderitz, *Determinants of heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy volunteers*. Hellenic J Cardiol, **2005**. 46(1): p. 31-4.
33. Bonnemeier, H., J. Ortak, R. Tölg, M. Witt, J. Schmidt, U.K.H. Wiegand, F. Bode, H. Schunkert, and G. Richardt, *Carvedilol versus metoprolol in the acute phase of myocardial infarction*. Pacing Clin Electrophysiol, **2005**. 28 Suppl 1: p. S222-6.
34. Lin, L.-Y., J.-J. Hwang, L.-P. Lai, H.-L. Chan, C.-C. Du, Y.-Z. Tseng, and J.-L. Lin, *Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate*. J Cardiovasc Electrophysiol, **2004**. 15(7): p. 752-6.
35. Lin, L.-Y., L.-P. Lai, J.-L. Lin, C.-C. Du, W.-Y. Shau, H.-L. Chan, Y.-Z. Tseng, and S.K.S. Huang, *Tight Mechanism Correlation between Heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: Sequential Autonomic Blockade Analysis*. J Cardiovasc Electrophysiol, **2002**. 13(5): p. 427-431.
36. Fuchs, Herrmann-Clausen, Hoffmann, Kieslich, Wintergerst, and Ruß, *Arzneimittel Pädiatrie pocket*. **2013**, Börm Bruckmeier Verlag. p. 33-36.
37. Chowdhary, S., F. Ozman, G.A. Ng, J. Vaile, and J. Townend, *Effects of Quinapril and Candesartan on 'Heart Rate Turbulence' in Heart Failure*. PACE, **2000**. 23(April 2000, Part II (NASPE ABSTRACTS)): p. 643
38. Gehring, M., *Beeinflussung der Berechnung der Heart-Rate-Turbulence durch die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen*, in *Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof Dr. A. Schömig)*. **2007**.
39. Kammeraad, J.A.E., C.H.M.v. Deurzen, N. Sreeram, M.T.E. Bink-Boelkens, J. Ottenkamp, W.A. Helbing, J. Lam, M.A. Sobotka-Plojhar, O. Daniels, and S. Balaji, *Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries*. J Am Coll Cardiol, **2004**. 44(5): p. 1095-102.

Danksagung

Danken möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Birgit Donner, die mich trotz der mittlerweile weiten Entfernung zwischen unseren Wohnorten so herzlich weiterbetreut hat. Sie war zu jeder Zeit für alle Fragen und Probleme ansprechbar. Danken möchte ich auch Univ.-Prof. Ertan Mayatepek, der mir ermöglichte diese Dissertation in seiner Klinik fertigzustellen.

Danken möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kinderkardiologischen Ambulanz der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf, mit denen ich viel Zeit verbracht habe. Insbesondere danken möchte ich Herr Steffen Kieslich für die Unterstützung bei technischen Fragen.

Danken möchte ich meiner gesamten Familie, die mich bisher in allen Lebenssituationen mit viel Liebe unterstützt hat und es mir dadurch ermöglicht hat diese Dissertationsschrift zu verfassen.