

Tim Ole Schäfer

Dr. med.

Risikostratifikation von chronisch herzinsuffizienten Patienten mittels Bestimmung der Herzfrequenz-Variabilität: Einfluss einer β -Blocker-Therapie und Bedeutung einer seriellen Bestimmung

Geboren am 17.10.1975 in Kiel

Staatsexamen am 12.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Haas

Die Herzfrequenz-Variabilität (HRV) stellt die am meisten anerkannte nicht-invasive Methode zur Erfassung eines Ungleichgewichtes des autonomen Nervensystems dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die bislang dokumentierte prognostische Wertigkeit der HRV-Parameter (SDNN und SDANN) in einem Kollektiv ausschließlich bestehend aus Patienten mit β -Blocker-Therapie erhalten bleibt. Zusätzlich wurden etablierte Parameter (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF; mittels Spiroergometrie bestimmte Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Belastung, Peak VO_2 ; Noradrenalin-Plasmakonzentration; Plasma-Konzentration des Amino-terminalen pro-brain natriuretischen Peptids, NT-proBNP) zur Risikostratifizierung bestimmt.

Darüber hinaus sollte in einer Subgruppe des Kollektives geklärt werden, welche prognostischen Informationen eine serielle Neubestimmung der HRV sechs Monate nach Erstbestimmung beinhaltet.

Die Studie schloss 262 Patienten mit einer LVEF $< 45\%$ im Sinusrhythmus ein, die entweder einen ACE-Hemmer und/oder einen AT1-Rezeptor-Blocker erhielten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, je nach dem, ob sie einen β -Blocker erhielten ($n= 111$ Patienten; BB+) oder nicht ($n= 151$ Patienten; BB-). Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter und Geschlecht. Die HRV wurde aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ermittelt.

Innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraums des Gesamtkollektives ($22,6 \pm 19,4$ Monate) verstarben aufgrund kardialer Ereignisse 17% der BB+-Patienten, jedoch 36% der Patienten

ohne β -Blockade. Die Rate der kombinierten Endpunkte, definiert als Tod aus kardialer Ursache und/oder Hospitalisierung aufgrund einer Dekompensation, lag ebenfalls bei BB+-Patienten deutlich niedriger (26%) als bei Patienten ohne β -Blockade (51%).

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs erwies sich die HRV (SDANN) als signifikanter Prädiktor schwerer kardialer Ereignisse (Tod bzw. Dekompensation), der von anderen Prädiktoren (LVEF, Plasma-Noradrenalin, Peak VO_2 , NYHA, NT-proBNP) unabhängig war und somit einem Zugewinn an prognostischer Information beinhaltete. Dies war in der Subgruppe der Patienten ohne β -Blockade ebenfalls zu beobachten, nicht jedoch in der Subgruppe der Patienten mit β -Blocker-Therapie. Hier verlor die HRV ihren eigenständigen prognostischen Wert. Dies kann in erster Linie dadurch erklärt werden, dass in dieser Subgruppe als Effekt der β -Blocker-Therapie a priori eine geringere Endpunktrate vorliegt und somit eine höhere ‚Trennschärfe‘ des Prädiktors erforderlich ist.

Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die klinische Relevanz der HRV als Prädiktor für schwere kardiale Ereignisse. Bei gemeinsamer Betrachtung aller Patienten bzw. alleiniger Betrachtung von Patient ohne β -Blockade ist die Bestimmung der HRV als Prädiktor wie bisher zu empfehlen. Bei Patienten mit β -Blockade muss jedoch individuell entschieden werden, inwieweit die HRV als zusätzlicher Risikoprädiktor berücksichtigt werden kann.

Bei einer Subgruppe des Gesamtkollektivs (n= 60) war eine Analyse des Zeitverlaufs von SDNN bzw. SDANN möglich. Bei ca. 40% der Patienten wurde ein Anstieg der HRV-Parameter um >15%, bei ca. 20% der Patienten eine Abnahme von >15%, jedoch nur bei ca. 40% der Patienten stabile Werte bis maximal 15% Änderung nach sechs Monaten beobachtet. In Anbetracht dieser geringen Konstanz der Werte erscheint eine serielle Bestimmung der HRV im Abstand von sechs Monaten sinnvoll. Der potentielle prognostische Zugewinn durch eine serielle Bestimmung der HRV wurde besonders deutlich, wenn zusätzlich der Trend anderer, etablierter Parameter (Peak VO_2 , NT-proBNP) einbezogen wurde.

Die vorliegenden Daten weisen einerseits auf einen Verlust der prognostischen Wertigkeit der HRV bei einer selektierten Population mit ausschließlich β -Blocker-therapierten Patienten, andererseits auf einen Zugewinn an prognostischer Wertigkeit bei serieller Bestimmung der HRV in einer klinisch repräsentativen Mischpopulation hin. Diese erstmals demonstrierten Aspekte zur prognostischen Wertigkeit der HRV sollten in künftigen Studien weiter untersucht werden.

