

## Einführung eines kardiovaskulären Markers bei der clue-Familie

### 1. Problemstellung

Über das Problem des plötzlichen Herztodes wird seit vielen Jahren in der Literatur in Zusammenhang mit der R-R-Analyse, speziell bei der (linearen) Herzfrequenzvariabilität, diskutiert. Dabei werden sowohl zeitliche als auch aus dem FFT-Spektrum abgeleitete Parameter analysiert.

Es wird basierend auf einer Arbeit von *Meyers et al.* von *Esperer* darauf verwiesen, dass innerhalb des HF-Bereiches das Frequenzband zwischen **0,35 und 0,5 Hz sich als der beste Risikomarker für den plötzlichen Herztod** erwiesen hat [*Esperer, H.-D.*: Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr. Elektrophys.* 3, 1-16 (1992); speziell: S. 11]:

Von *Meyers et al.* liegen die bisher ausführlichsten Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der HRV-Analyse im Zeit- und Frequenzbereich bei der Erfassung von kardialen Hochrisikopatienten vor. Sie untersuchten bei 6 Herzkranken, die einem plötzlichen Herztod erlagen, bei 6 Herzkranken, die komplexe ventrikuläre Arrhythmien hatten und bei weiteren 6 Herzgesunden den SDNN-, SDANN-, SD- und NN50-Index, sowie das Frequenzspektrum aus 24 h-Holteraufzeichnungen. Der SD-, SDANN- und NN50-Index waren bei den infolge plötzlichen Herztodes Verstorbenen jeweils signifikant niedriger als bei den Herzkranken mit komplexen VES und den Herzgesunden, während sich hinsichtlich der SDNN kein Unterschied ergab. Dabei kam dem NN50-Index mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 83% die beste diagnostische Effizienz zu, während SD und SDANN eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 83% und der SDNN-Index nur eine Sensitivität von 66% hatten. Von den untersuchten Spektralkomponenten erwies sich die spektrale Energiedichte des Hochfrequenzbandes zwischen 0,35 und 0,50 Hz als der beste Risikoparameter für plötzlichen Herztod mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%, gefolgt von der Energiedichte des Frequenzbandes zwischen 0,15 und 0,25 Hz mit einer Spezifität von 83% und einer Sensitivität von ebenfalls 83% (57).

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

Die folgende Abbildung zeigt das bekannte FFT-Spektrum mit charakteristischen Frequenzbereichen, abgeleitet aus dem Verlauf eines Herzperiodendauertachogramms. Es ist ersichtlich, dass sich LF- und HF-Frequenzbereich und damit die vegetativen kardiovaskulären Komponenten von **0,04 bis 0,4 Hz** entsprechend Definition erstrecken. Wenn *Esperer* bzw. speziell *Meyers* berichten, dass sich der „beste Risikoparameter für den plötzlichen Herztod“ aus der Spektraldichte im Bereich von 0,35 bis 0,5 Hz ableiten lässt, dann sollen hierzu spezielle Untersuchungen aus vorliegenden clue-medical-Ableitungen sowohl bei „Normalpersonen“ als auch im weitesten Sinne bei „Koronarpatienten“ durchgeführt werden. Da der physiologische Frequenzbereich für die vegetativen Komponenten bis 0,4 Hz festgelegt ist, ist gleichzeitig zu ermitteln, **ob der „Restbereich“ zwischen 0,4 und 0,5 Hz sich als repräsentiv für einen Risiko- bzw. Kardio-Marker erweist**. Dieser Frequenzbereich zwischen 0,4 und 0,5 Hz soll **VHF-Bereich** genannt werden.

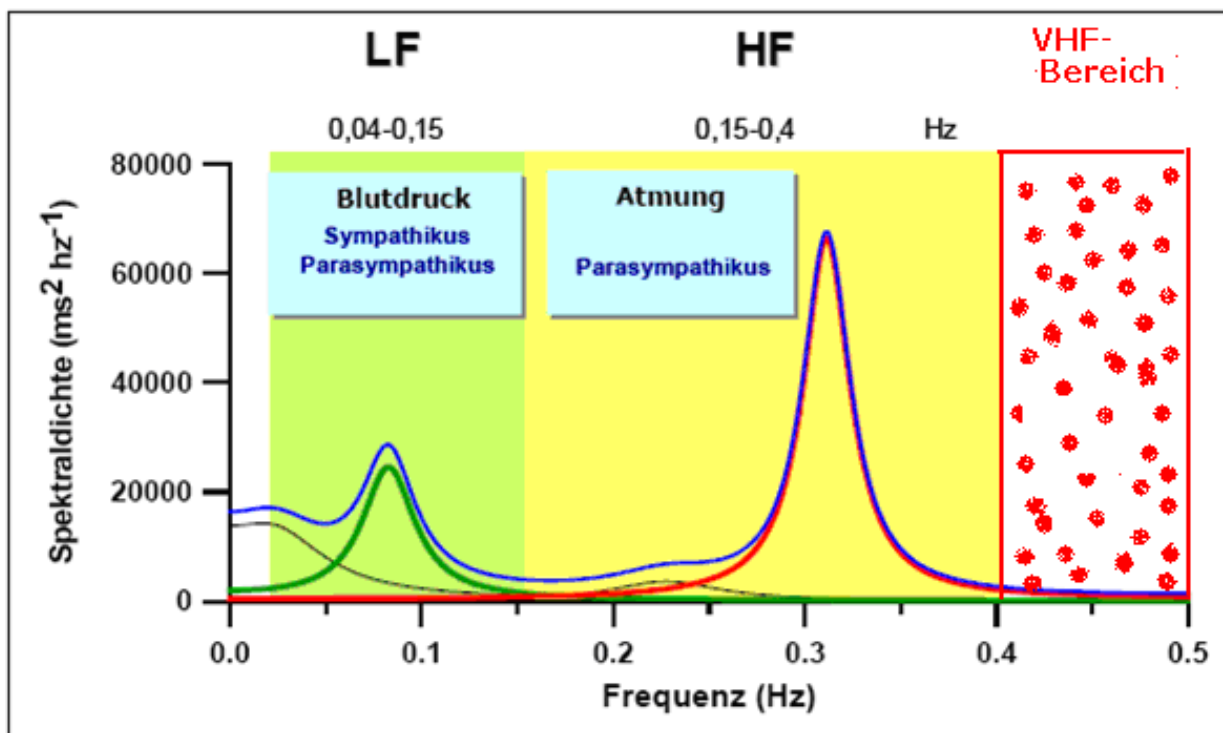


Abb.: Darstellung eines HRV-Spektrums  
 [nach *Horn, A*: Diagnostik der Herzfrequenzvariabilität in der Sportmedizin - Rahmenbedingungen und methodische Grundlagen. Diss, Fakultät für Sportwissenschaft, Ruhr-Universität Bochum 2003]

## 2. Ermittlung eines VHF-Normalbereiches, abgeleitet mit clue medical aus einer Gruppe von 98 herz-kreislauf-gesunden Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von $25 \pm 5$ Jahren

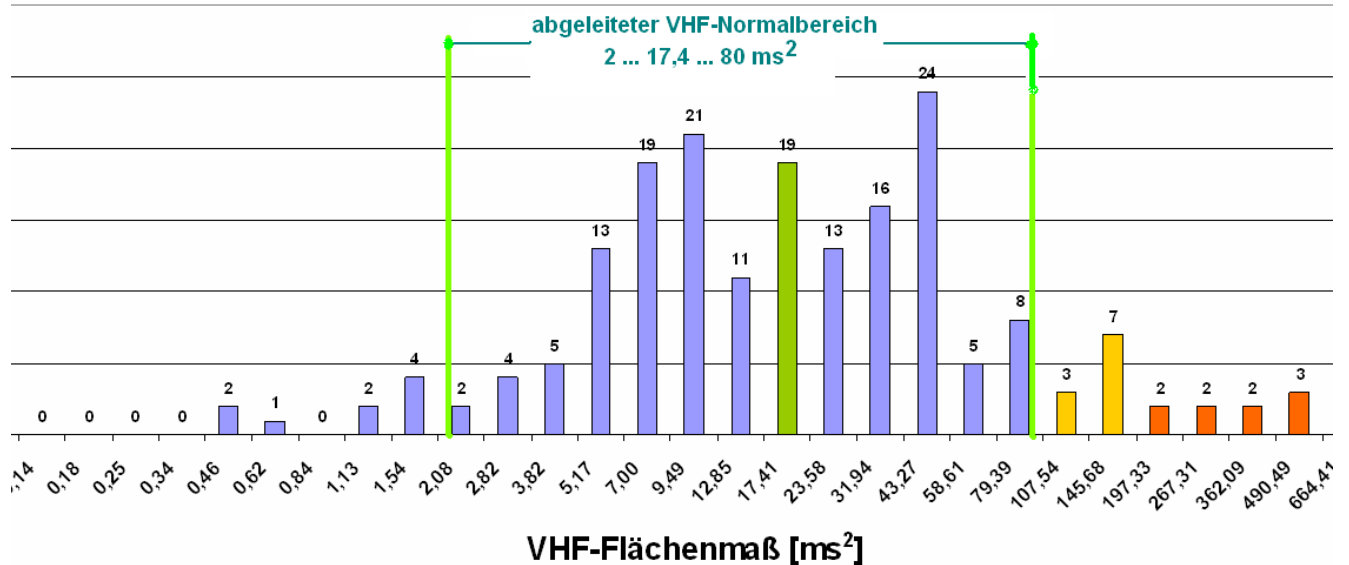
In der nachfolgenden **Tabelle** werden „Normalbereiche“ von kardiovaskulären Parametern zusammengefasst dargestellt, die aus jeweils zwei clue-medical-Messungen an einer Gruppe von 98 herz-kreislauf-gesunden Versuchspersonen [mittleres Alter  $25 \pm 5$  Jahre] am Institut für Sportwissenschaften der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt unter Leitung von Prof. Dr. D. Schmidtbleicher abgeleitet wurden. Sie liegen clue medical als „Orientierungen“ zugrunde.

Auf der Basis dieser Messungen wird analog ein **VHF-Normalbereich** abgeleitet, wie aus der nachfolgenden **Abbildung** „Verteilungsdichte VHF-Flächenmaß bei Normalpersonen“ hervorgeht.

Kurzbezeichnung	Bezeichnung des Parameters	Wertebereich
$\overline{f_H}$	mittlere Herzfrequenz	51 ... <b>61,3</b> ... 77 [min <sup>-1</sup> ]
SDNN	absolute Herzfrequenzvariabilität	26 .. <b>53</b> ... 106 ms
CV	Variationskoeffizient = relative Herzfrequenzvariabilität	2,9 ... <b>5,5</b> ... 10,3 %
LF	LF-Fläche	90 ... <b>420</b> ... 2000 ms <sup>2</sup>
HF	HF-Fläche	95 ... <b>525</b> ... 2900 ms <sup>2</sup>
M <sub>LF</sub> *	mit dem Quadrat der mittleren Herzfrequenz gewichtete spektrale Maßzahl M <sub>LF</sub>	23 ... <b>100</b> ... 450 %
M <sub>HF</sub>	spektrale Maßzahl für den HF-Frequenzbereich	18 ... <b>100</b> ... 550 %
B	gewichtete Balance	0,2 ... <b>1</b> ... 5
LF/HF	„einfache“ Balance als Quotient von LF- zu HF-Fläche	0,19 ... <b>0,81</b> ... 3,4

**Tabelle:** Abgeleitete „Normalbereiche“ von kardiovaskulären Parametern

### Verteilungsdichte des VHF-Flächenmaßes bei "Normalpersonen"



**Abb.:** abgeleiteter VHF-Normalbereich aus clue-medical-Messungen bei einer Gruppe von 98 herz-kreislauf-gesunden Versuchspersonen [mittleres Alter 25 ± 5 Jahre] am Institut für Sportwissenschaften der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt unter Leitung von Prof. Dr. D. Schmidtbleicher

Aus der Verteilungsdichte lässt sich als VHF-Normalbereich ableiten:

**VHF<sub>normal</sub> = 2 ... 17,4 ... 80 ms<sup>2</sup>.**

Dieser Bereich ist neuer Bestandteil der obigen Tabelle.

Wie eine Analyse der „Normal-Messungen“ für VHF-Maße  $\geq 80 \text{ ms}^2$  ergab (gelb bzw. rot in der graphischen Darstellung gekennzeichnet), sind die meisten der daraus abgeleiteten Herzperiodendauertachogramme einschließlich Kenngrößen kaum als „Normalverläufe“ bzw. „Normalwerte“ anzusehen. Auch zeigten die EKG-Formanalysen z. T. anormale Verläufe, bei ca. 50 % der Messungen können sogar Hebungen der ST-Strecke nicht ausgeschlossen werden.

Gleichfalls wurde analysiert, ob tendenzielle Unterschiede bei abgeleiteten Flächenmaßen zwischen 0,35 ...0,5 sowie 0,4 ...0,5 Hz auftreten. Dazu wurden Korrelationsrechnungen für die auftretenden Flächenmaße durchgeführt und als Korrelationsfaktor erhalten:

$$r_{0,35\dots0,5 \text{ Hz}; 0,4\dots0,5 \text{ Hz}} = 0,92$$

Daraus folgt, **dass es prinzipiell gleich ist, einen aus entsprechenden Flächenmaßen abzuleitenden Kardio- bzw. Risiko-Marker entweder für den Bereich 0,35...0,5 Hz oder im Intervall 0,4...0,5 Hz zu bestimmen.**

### 3. Abgeleitete VHF-Flächenmaße bei Koronarpatienten

Für nachfolgende Patienten wurden durch Prof. Dr. J. Kastner, Medizinische Universität Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Kardiologie, mit clue medical jeweils 2-Minuten-Messungen durchgeführt:

- chronische Niereninsuffizienz
- KHK, Vorhofflimmern
- dil. CMP
- KHK, Z. n. ACBP, ischaemische CMP
- KHK, ischaemische CMP
- akutes Coronarsyndrom

In den nachfolgenden Abbildungen sind die entsprechenden Ergebnisse zusammengefasst dargestellt. Dabei sind - rot markiert - Besonderheiten zum „Normalverhalten“ ersichtlich.

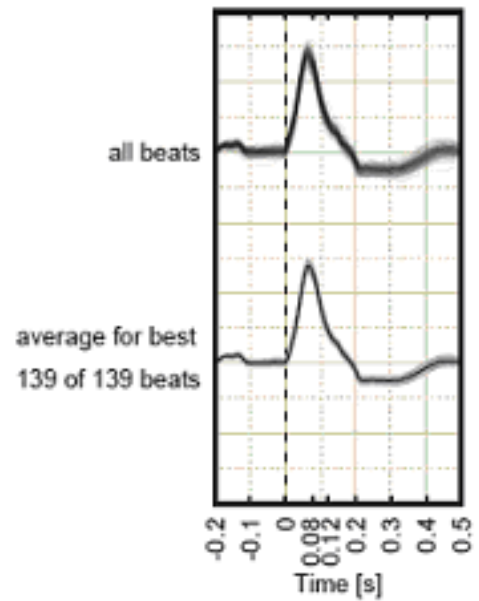
Insbesondere zeigt sich, dass nahezu alle eingeführten **Flächenmaße  $F_{\text{VHF}}$**  erhöht sind:

- **$F_{\text{VHF}}$  chron. Niereninsuff. =  $64 \text{ ms}^2$  (grenzwertig)**
- **$F_{\text{VHF}}$  KHK, Vorhofflimmern =  $309 \text{ ms}^2$  (wesentlich größer normal)**
- **$F_{\text{VHF}}$  dil. CMP =  $254 \text{ ms}^2$  (wesentlich größer normal)**
- **$F_{\text{VHF}}$  KHK, Z. n. ACBP, isch. CMP =  $1126 \text{ ms}^2$  (wesentlich größer normal)**
- **$F_{\text{VHF}}$  KHK, isch. CMP =  $140 \text{ ms}^2$  (größer normal)**
- **$F_{\text{VHF}}$  akut. Coronarsyndrom =  $99 \text{ ms}^2$  (größer normal)**

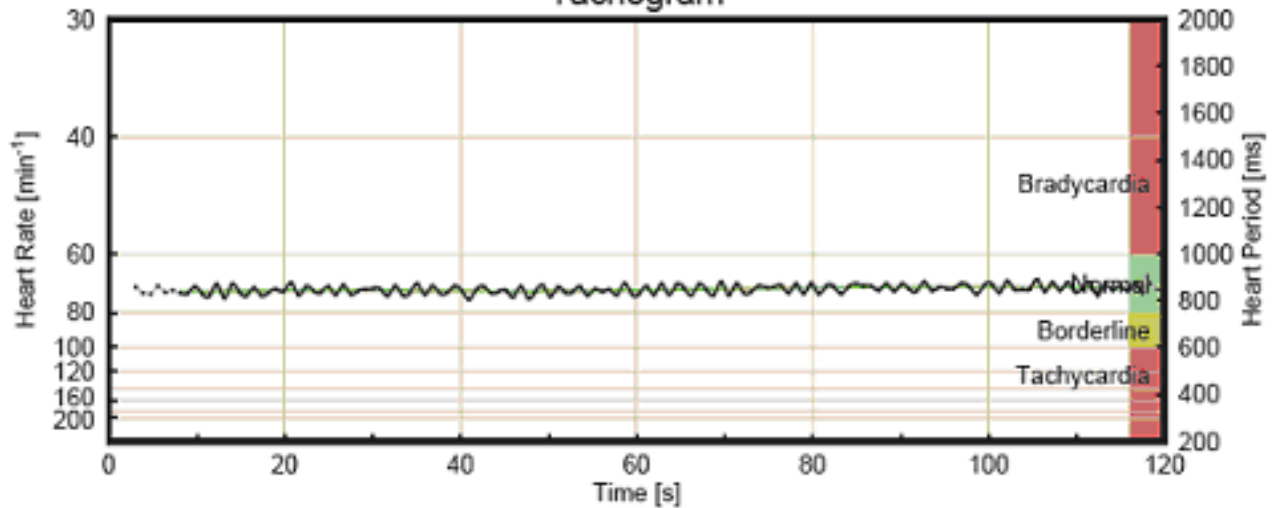
Neben diesen z. T. sehr anormalen Flächenmaßen sind in den Abbildungen des weiteren z. T. beträchtliche Abweichungen zum Normalfall ersichtlich, die jedoch hier nicht Gegenstand einer genaueren Analyse sein sollen. Dies bleibt klinischen Arbeiten vorbehalten. Es sei jedoch speziell auf die entsprechenden Abbildungen verwiesen.

65 a, m, chronische Niereninsuffizienz

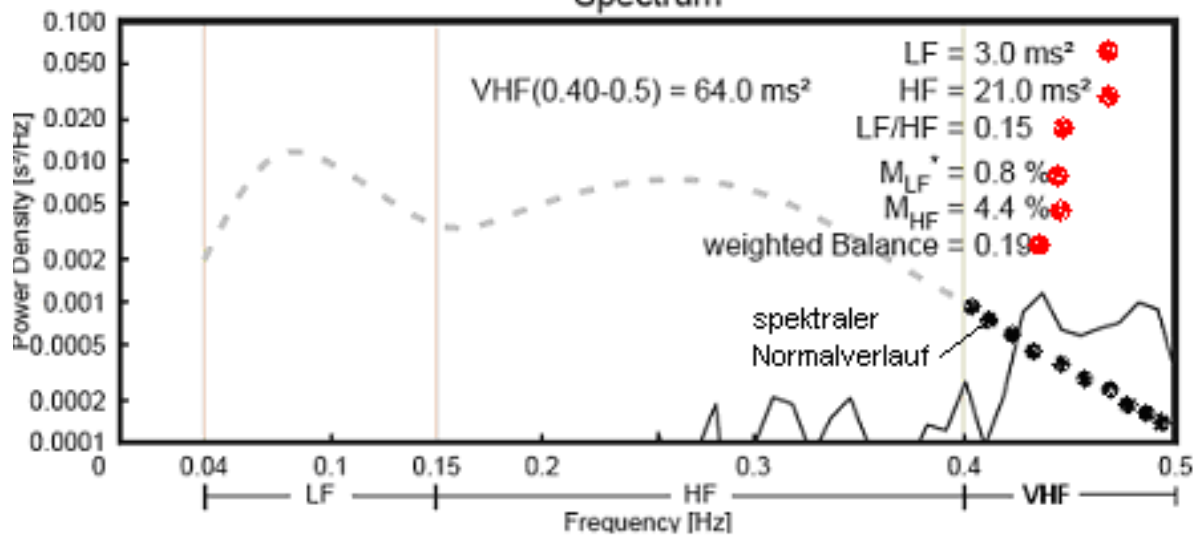
Journal: 0004696 / 50 / 0  
 Device ID: 16405 v1.3  
 Channel: cable  
 Recorded: 2008-02-04 17:23 CET  
 Transmitted: 2008-02-04 17:47 CET  
 Heart Rate: 70.8 min<sup>-1</sup>  
 Heart Period: 848 ms  
 SDNN: 15 ms  
 HRV: 1.8%



Tachogram

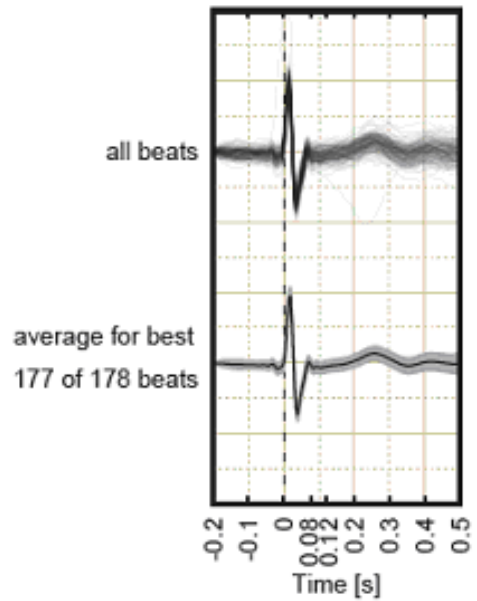


Spectrum

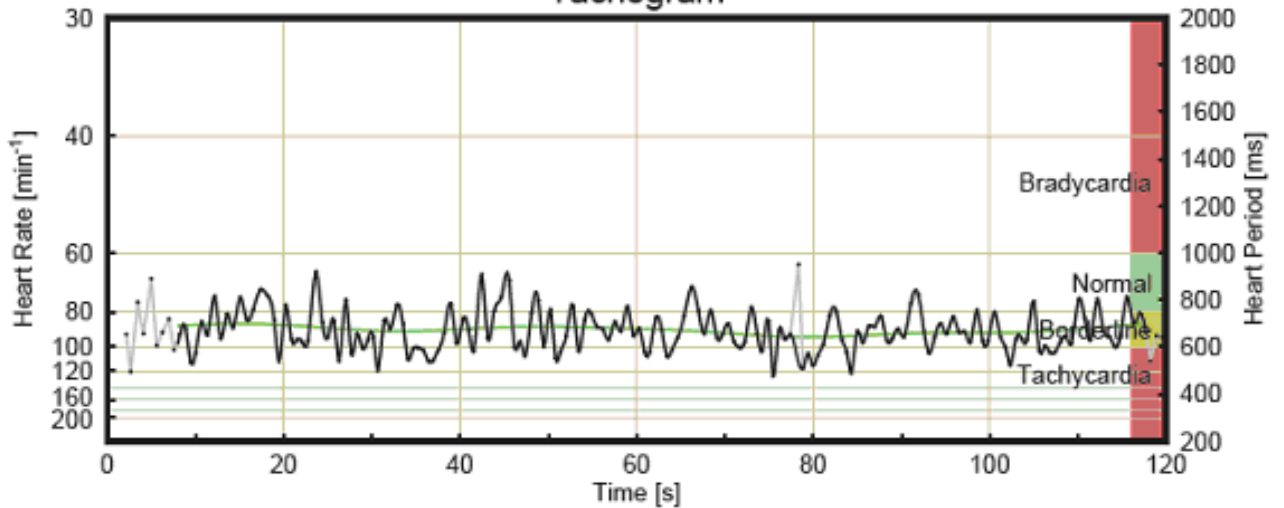


79 a, w, KHK, Vorhofflimmern

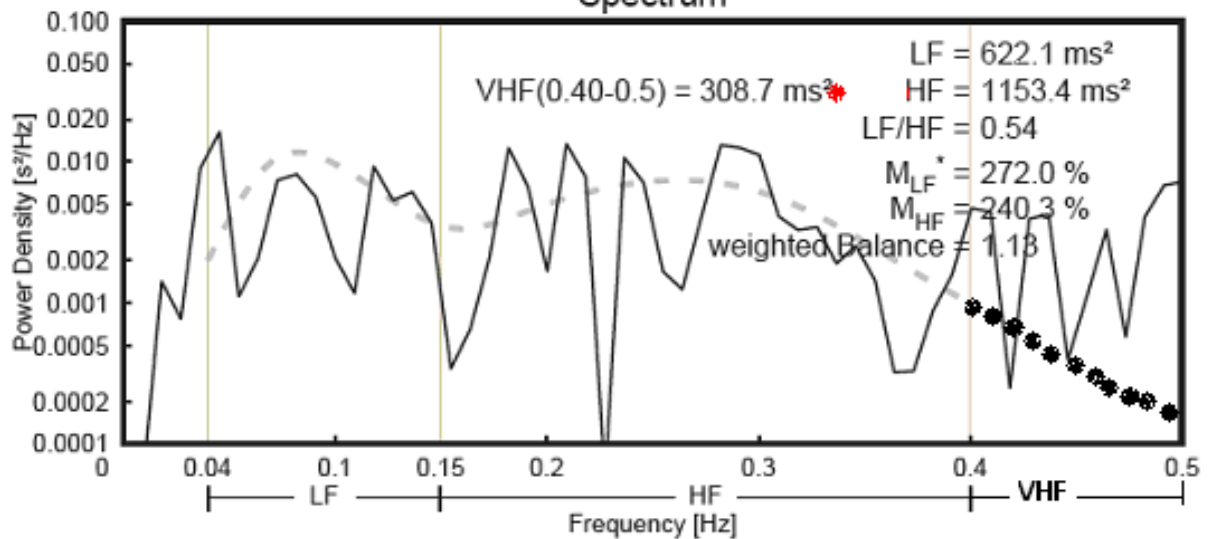
Journal: 0004695 / 49 / 0  
Device ID: 16405 v1.3  
Channel: cable  
Recorded: 2008-02-04 17:19 CET  
Transmitted: 2008-02-04 17:47 CET  
Heart Rate: 90.2 min<sup>-1</sup>  
Heart Period: 665 ms  
SDNN: 80 ms  
HRV: 12.0%



Tachogram



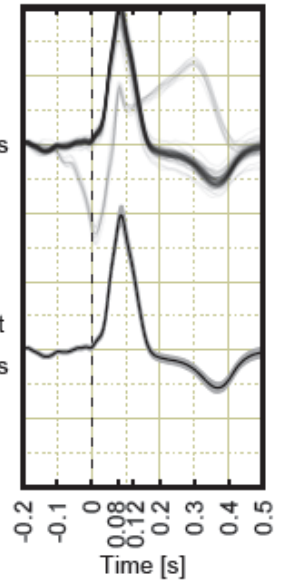
Spectrum



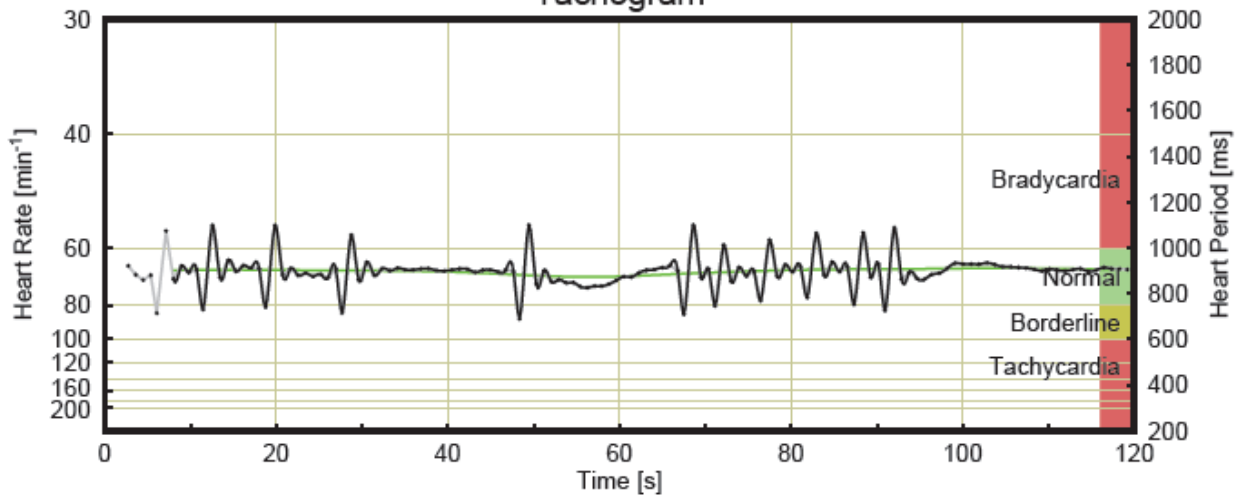
71 a, m, dil. CMP

**Journal:** 0004631 / 15 / 0  
**Device ID:** 15523 v1.1  
**Channel:** cable  
**Recorded:** 2008-02-01 10:21 CET  
**Transmitted:** 2008-02-01 10:27 CET  
**Heart Rate:** 67.0 min<sup>-1</sup>  
**Heart Period:** 896 ms  
**SDNN:** 59 ms  
**HRV:** 6.6%

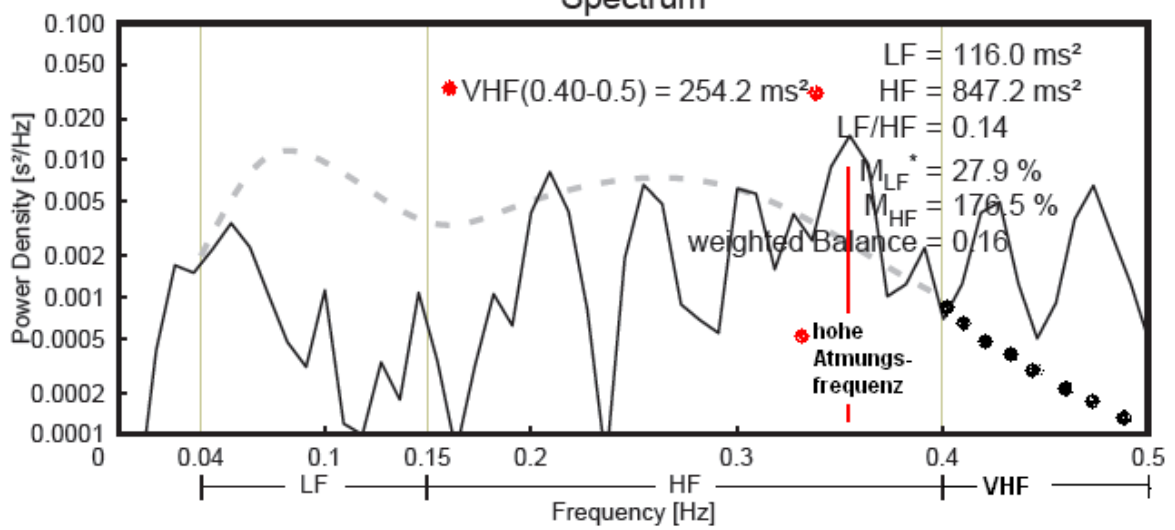
all beats  
average for best  
121 of 132 beats



### Tachogram

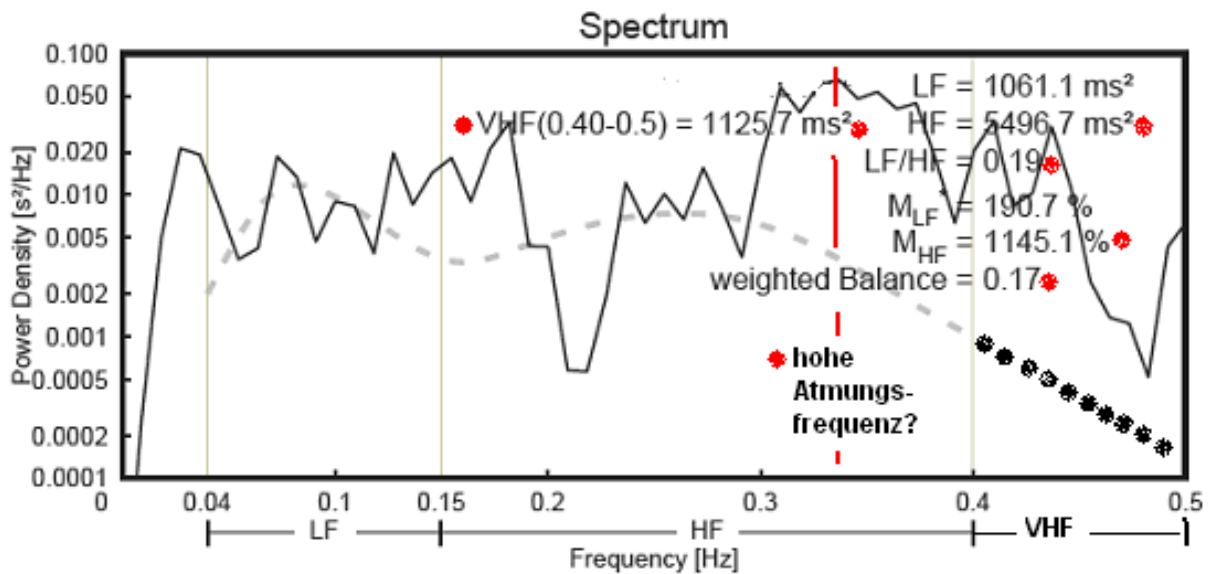
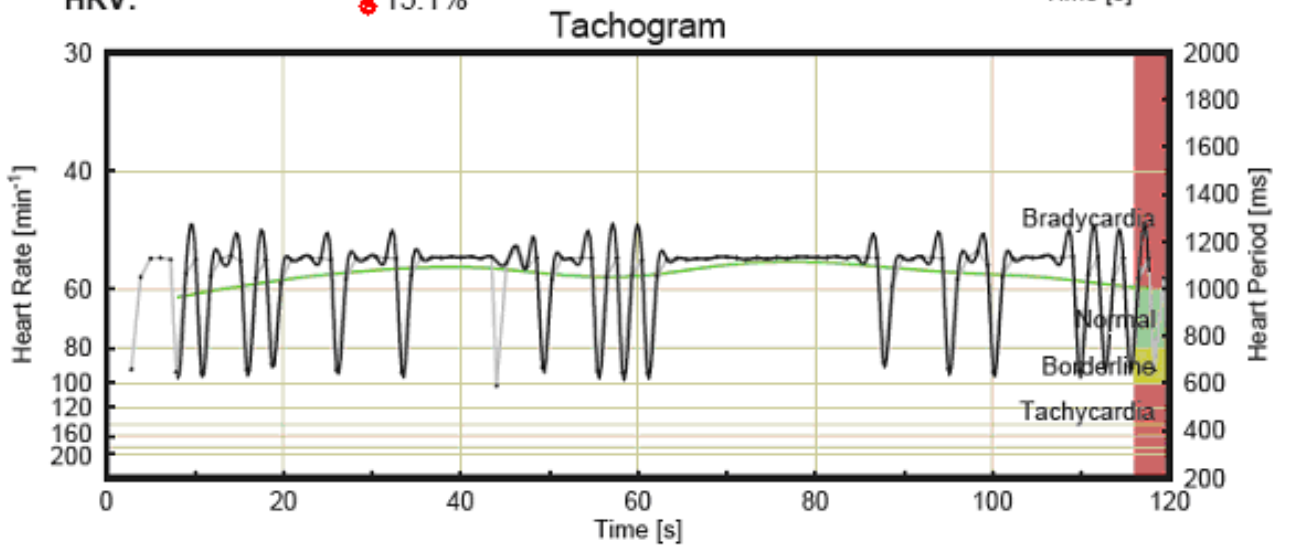
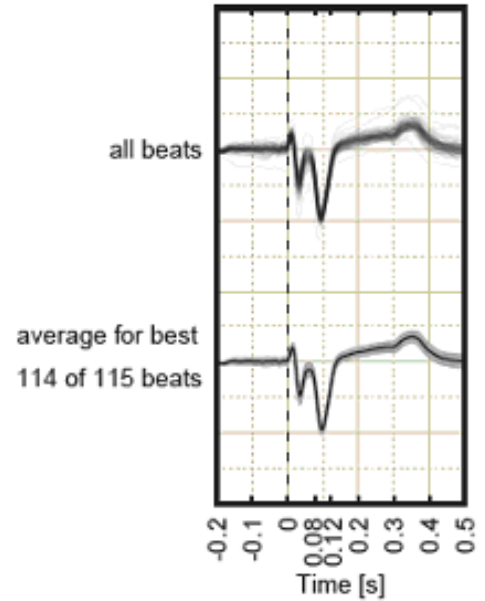


### Spectrum



60a, m, KHK, Z. n. ACBP,  
 ischaemische CMP

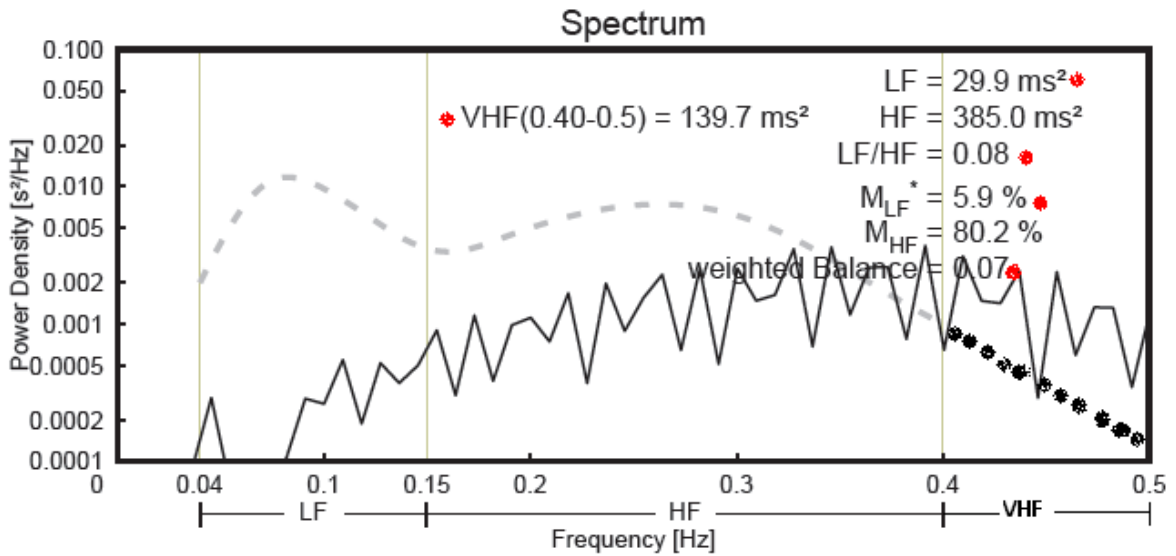
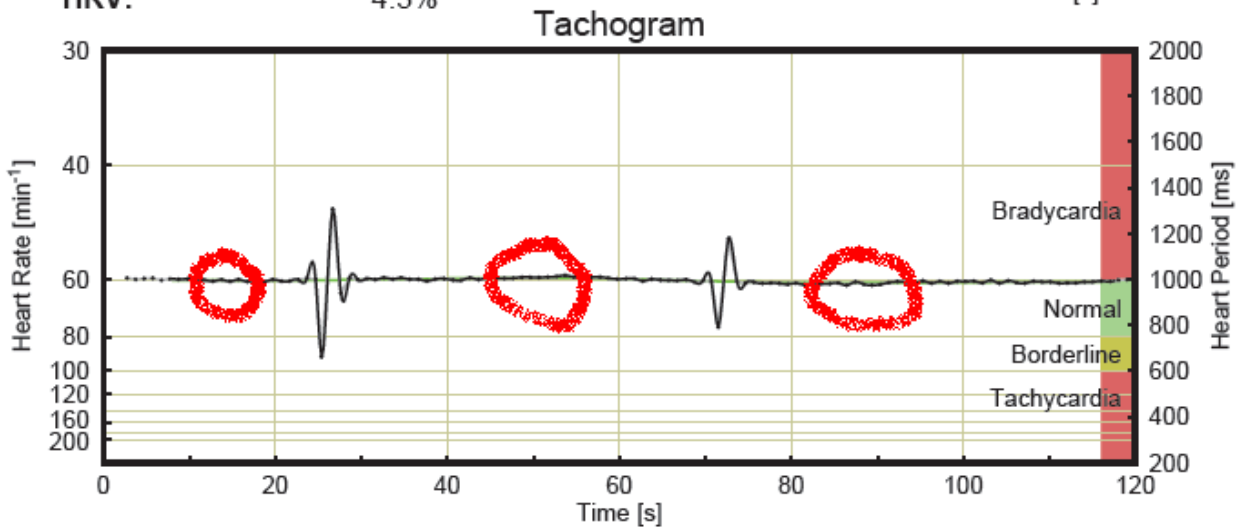
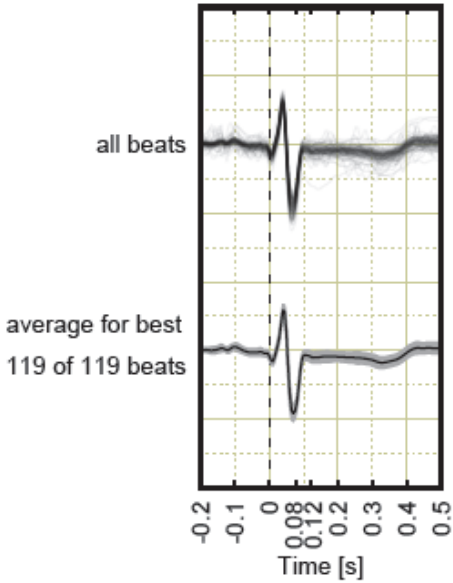
Journal: 0004697 / 51 / 0  
 Device ID: 16405 v1.3  
 Channel: cable  
 Recorded: 2008-02-04 17:31 CET  
 Transmitted: 2008-02-04 17:47 CET  
 Heart Rate: 57.9 min<sup>-1</sup>  
 Heart Period: 1037 ms  
 SDNN: 157 ms  
 HRV: 15.1%





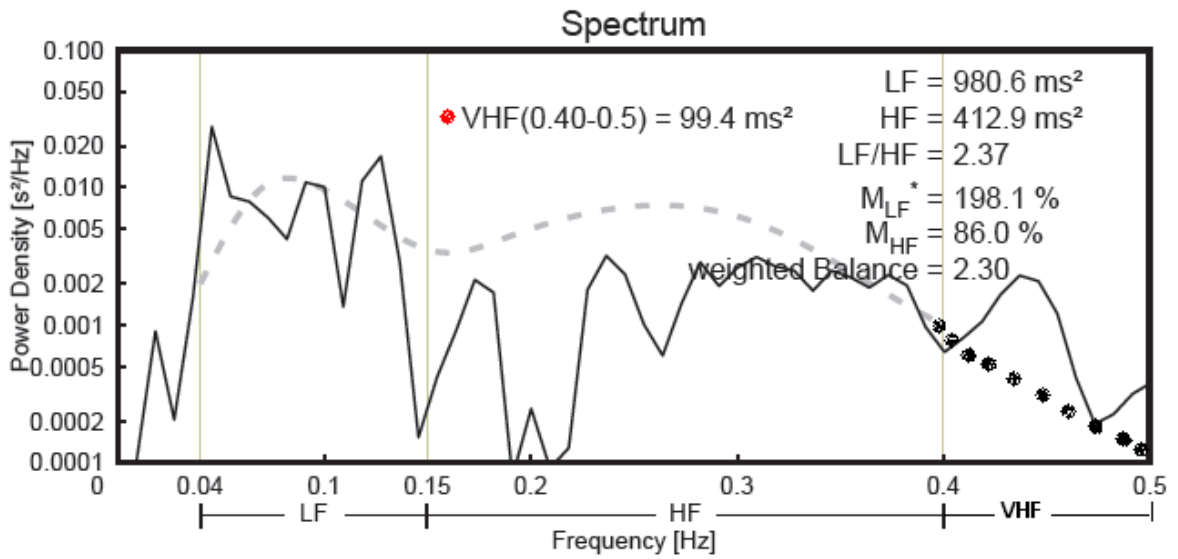
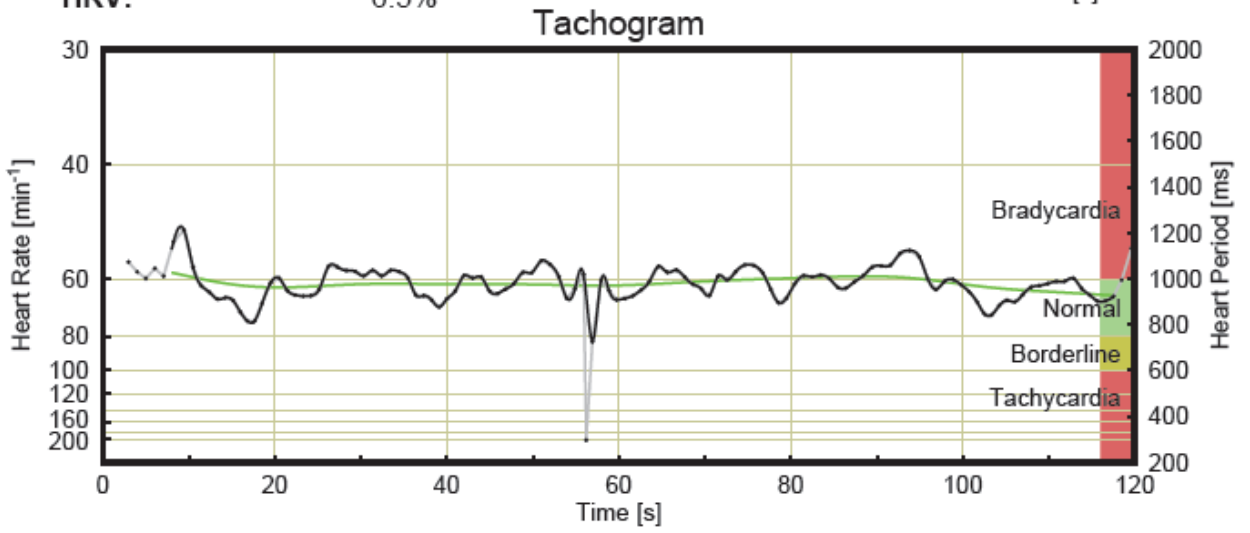
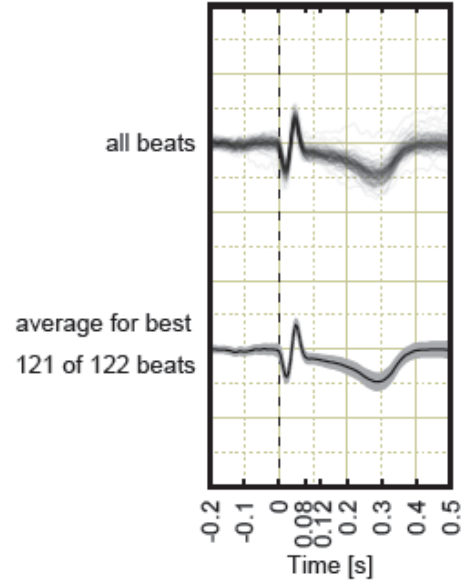
52a, m, KHK, ischaemische CMP

Journal: 0004698 / 52 / 0  
 Device ID: 16405 v1.3  
 Channel: cable  
 Recorded: 2008-02-04 17:37 CET  
 Transmitted: 2008-02-04 17:47 CET  
 Heart Rate: 60.4 min<sup>-1</sup>  
 Heart Period: 994 ms  
 SDNN: 43 ms  
 HRV: 4.3%



54a, m, akutes  
Coronarsyndrom

Journal: 0004654 / 21 / 0  
 Device ID: 15523 v1.1  
 Channel: cable  
 Recorded: 2008-02-02 11:20 CET  
 Transmitted: 2008-02-02 12:21 CET  
 Heart Rate: 61.3 min<sup>-1</sup>  
 Heart Period: 978 ms  
 SDNN: 64 ms  
 HRV: 6.5%



#### 4. Ein aus den VHF-Flächenmaßen abgeleiteter relativer Kardio- bzw. Risiko-Marker sowie Schlußfolgerungen

Entsprechend der bekannten Fehlerdefinition als Differenz zwischen Ist- und Sollwert lässt sich für einen relativen Kardio-Marker KM (Risiko-Marker?) setzen:

$$KM = \frac{|F_{VHF} [ms^2] - 80 [ms^2]|}{80 [ms^2]} \cdot 100 [\%]$$

Da bei  $F_{VHF}$ -Meßwerten kleiner als  $80 \text{ ms}^2$  der KM sich als negativ erweisen würde, ein negativer Kardio-Marker jedoch physiologisch kaum erklärbar ist, soll **KM nur für  $F_{VHF}$ -Meßwerte  $\geq 80 \text{ ms}^2$  quantifiziert werden, für  $F_{VHF}$ -Meßwerte  $\leq 80 \text{ ms}^2$  dagegen gleich Null gesetzt werden.**

#### **Schlussfolgerungen:**

- Aus den dieser Arbeit zugrunde gelegten klinischen Messungen können prinzipiell die Aussagen von *Meyers et al.* und *Esperer* zur Ableitung eines möglichen Markers für den plötzlichen Herztod bestätigt werden.
- Die hier eingeführten Flächenmaße  $F_{VHF}$  bzw. Marker KM sind jedoch bei einer größeren Anzahl von klinischen Messungen zu testen.
- Weiterhin ist zu ermitteln, ob eine Quantifizierbarkeit von KM klinisch relevant ist.