

Aus der Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer, FRCPE

**„Einfluss von Hypothyreose und Mukoviszidose auf das
Ruhe- und Belastungs-EKG“**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Gerlach

aus Leidersbach

Würzburg, Juli 2009

Referent: Prof. Dr. med. Helge Hebestreit

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Brederlau

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern

Helga & Charly

-

die liebenswertesten und großzügigsten Menschen
auf der Welt!

1. Einleitung	
1.1. Geschichte und klinischer Stellenwert der Belastungs-Elektrokardiographie	1
1.2. Auswirkungen der Hypothyreose auf das Herz	1
1.3. Auswirkungen der Mukoviszidose auf das Herz	2
1.4. Ziele der Arbeit	4
2. Material und Methoden	
2.1. Charakteristik der Studienteilnehmer	
2.1.1. Patienten mit Hypothyreose	5
2.1.2. Patienten mit cystischer Fibrose	6
2.1.3. Gesunde Kontrollen	9
2.2. Ablauf der Ergometrie	10
2.3. Datenauswertung	
2.3.1. Auswertung der Ruhe- und Belastungs-EKGs am Computer	12
2.3.2. Datenanalyse und Statistik	13
2.3.3. Herzfrequenzkorrektur der QT- und PQ-Dauer	
2.3.3.1. QT-Dauer	14
2.3.3.2. PQ-Dauer	16
2.3.4. Zusammenhänge bestimmter Parameter bei Patienten mit cystischer Fibrose	20
2.3.5. Auswertung der Herzachsen bei CF-Patienten und Kontrollprobanden	21
3. Ergebnisse	
3.1. Herzfrequenz	22
3.2. Dauer der P-Welle	23
3.3. Amplitude der P-Welle	25
3.4. Amplitude der R-Zacke	28
3.5. Dauer des QRS-Komplexes	29

3.6. Amplitude des QRS-Komplexes (Summenwert)	31
3.7. Dauer der T-Welle	33
3.8. Amplitude der T-Welle	35
3.9. QT-Dauer	39
3.10. PQ-Dauer	40
3.11. Zusammenhänge bestimmter Parameter bei Patienten mit cystischer Fibrose	40
3.11.1. Dauer der P-Welle unter Belastung	42
3.11.2. Amplitude der T-Welle in Ruhe	44
3.12. Herzachsen bei CF-Patienten und Kontrollprobanden	46
4. Diskussion	
4.1. Gemeinsamkeiten zwischen den Gruppen	48
4.2. Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten mit Hypothyreose	49
4.3. Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten mit cystischer Fibrose	53
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	57
6. Literaturverzeichnis	59

1. Einleitung

1.1. Geschichte und klinischer Stellenwert der Belastungs-Elektrokardiographie

Bereits in den 1920er Jahren führte Reindell ein Belastungs-Elektrokardiogramm (Belastungs-EKG) an sich selbst durch. Als klinisches Routineverfahren erlangte die Ergometrie mit EKG-Ableitung dagegen erst in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmende Bedeutung. Dies ist dem Stellenwert kardiovaskulärer Erkrankungen in der Gesellschaft zuzuschreiben [17]. Im Erwachsenenalter bestehen die Indikationen für ein Belastungs-EKG vor allem in der Erkennung der koronaren Herzkrankheit bzw. von myokardialen Ischämien, der Identifikation einer Belastungshypertonie, von Herzrhythmusstörungen und – meist kombiniert mit einer Spirometrie – der Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit [31] [37]. Im Kindesalter kann wegen der notwendigen Mitarbeit des zu Untersuchenden diese Methode häufig erst ab dem Schulalter genutzt werden.

Da das EKG die elektrischen Potentialveränderungen im Ablauf einer Herzaktion misst, können EKG-Veränderungen unter Belastung – wie z. B. deszendierende oder ascendierende ST-Strecken, Extrasystolen, AV- oder Schenkelblöcke – diagnostiziert werden. Außerdem kann das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während der körperlichen Belastung beurteilt werden [65].

Im Laufe der Zeit sind unterschiedliche Belastungsmodalitäten wie die Fahrradergometrie oder die Laufbandbelastung evaluiert worden. Die Fahrradergometrie ist in sitzender, halbsitzender und liegender Position durchführbar. Sie bietet einen guten Kompromiss zwischen einer möglichst hohen Belastung und optimalen Registrierungsbedingungen und wird deshalb in Deutschland sehr häufig eingesetzt [17].

1.2. Auswirkungen der Hypothyreose auf das Herz

Schilddrüsenhormone haben eine große Vielfalt biologischer Wirkungen. Sie beeinflussen vor allem Wachstum, Entwicklung, Wärmeproduktion, Stoffwechsel, Elektrolyt-haushalt und Sauerstoffverbrauch in lebenswichtigen Organen [46].

Eine Hypothyreose kann angeboren oder erworben sein – durch iatrogene Eingriffe, Entzündungen, Strahlenschäden usw. Sie entsteht durch eine nicht bedarfsdeckende Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen, wodurch es zu einer großen Symptomvielfalt kommen kann. Klinische Symptome können Entwicklungsstörungen, Antriebslosigkeit, Gewichtszunahme, Ödeme, Depression, Haarausfall, Hypothermie, Obstipation und Hyporeflexie sein [33].

Kardiovaskuläre Veränderungen wie Herzhypertrophie, Perikarderguß, Myxödem durch Einlagerung von Mukopolysacchariden ins Interstitium und erhöhtes Arterioskleroserisiko stehen häufig im Vordergrund des klinischen Beschwerdekomples bei Hypothyreose [46]. Veränderungen der Hämodynamik zeigen sich in einem reduzierten Herzminutenvolumen bei abnehmendem Schlagvolumen und Bradykardie, einem erhöhten peripheren Widerstand, einer diastolischen Hypertonie und einer verlangsamten Blutzirkulation [33]. Häufig wird eine Belastungsdyspnoe berichtet.

Veränderungen im EKG sind durch Untersuchungen von etlichen Endokrinologen und Kardiologen, wie z. B. Gutheil, Oberdisse und Pies bekannt. So zeichnen sich diese durch Bradykardie, Niedervoltage, Überleitungsstörungen und andere unspezifische Veränderungen, wie z. B. die Verlängerung der elektrischen Kammersystole und der atrioventrikulären Überleitungszeit aus [25] [46] [49]. Über die Auswirkungen einer Hypothyreose auf das EKG unter Belastung ist jedoch wenig bekannt.

1.3. Auswirkungen der Mukoviszidose auf das Herz

Die Mukoviszidose oder auch cystische Fibrose (CF) ist die häufigste schwerverlaufende autosomal-rezessive Erberkrankung der weißen Bevölkerung. Die Inzidenz beträgt 1:2500 in Nordamerika und 1:1600 in Europa, dagegen 1:100.000 in Asien und 1:17.000 in Afrika [50].

Diese Multiorganerkrankung mit Beteiligung der Atemwege [52] beruht auf einem Gendefekt, der auf dem langen Arm von Chromosom 7 liegt. Durch Mutationen – $\Delta F508$ als weltweit häufigste Hauptmutation – am cystic fibrosis membrane conductance regulator (CFTR)-Gen entsteht ein fehlerhaft zusammengesetzter cAMP-abhängiger Chlorid-Kanal [16]. Dieser ist für die abnormen Zusammensetzungen der

Sekrete etlicher exokriner Drüsen und daraus folgender Obstruktion der Drüsenausführungsgänge verantwortlich [28]. Eine hohe CFTR-Expression findet sich v. a. im Darmtrakt und biliärem Epithel, aber auch in Lungen, Pankreas, Nieren, Geschlechtsorganen, Schweiß- und Speicheldrüsen [50].

Der Gesundheitszustand der Patienten und das Ausmaß des Organbefalls sind sehr heterogen. Bei Neugeborenen fallen v. a. ein Mekoniumileus und Ikterus prolongatus auf. Bei Säuglingen muss man mit chronischer Diarrhoe, Gedeihstörungen, respiratorischen Störungen, Rektumprolaps und Mangelzuständen rechnen. Im weiteren Verlauf dominieren hepatische, endokrinologische und respiratorische Störungen [50]. Neben der zystisch-fibrösen Umwandlung von Pankreas, Darm, Leber, Gallenwegen und Reproduktionstrakt bestimmt bei den meisten Betroffenen die pulmonale Manifestation den Verlauf und die Prognose.

Das Herz gilt als ein sekundär betroffenes Organ. Durch chronische pulmonale Entzündungen und resultierender zunehmender Gewebszerstörung der Lunge wird die Atemfunktion behindert. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Störung des Gasaustausches mit Hypoxie und Hyperkapnie. Die Zerstörung der Lungengefäße sowie die respiratorische Insuffizienz führen zu einer pulmonalen Hypertonie. Der physiologisch für niedrige Drücke ausgelegte rechte Ventrikel reagiert darauf zuerst mit Dilatation und später mit Hypertrophie [50] [52] [65].

Das entstehende chronische Cor pulmonale, das bereits 1946 von Wiglesworth beschrieben wurde, ist eine sehr ernste Komplikation der Mukoviszidose und einer der Hauptgründe für den letalen Verlauf dieser Erkrankung [44] [58].

Als kardiale Komplikation findet man manchmal auch eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, eine Kardiomyopathie sowie Herzrhythmusstörungen [50].

Es konnte gezeigt werden, dass bei Mukoviszidose ergospirometrische Untersuchungen hervorragend dazu geeignet sind, die maximale kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu ermitteln [20] [22]. Auch werden Belastungsuntersuchungen an Patienten mit cystischer Fibrose häufig auf Grund anders nicht erkennbarer Probleme – wie z. B. einer belastungsinduzierten Hypoxämie – durchgeführt. Über das Verhalten des EKGs dieser Patienten unter Belastung ist jedoch wenig bekannt.

1.4. Ziele der Arbeit

Es ist bekannt, dass die Stromkurve des EKGs durch verschiedene kardiale und auch extrakardiale, wie z. B. stoffwechselbedingte Erkrankungen, beeinflusst werden kann [31]. Bisher wurden systematische Untersuchungen zur Bedeutung des Belastungs-EKGs von Patienten mit Hypothyreose und Mukoviszidose im Kindes- und Jugendalter nicht durchgeführt.

Mit dieser Arbeit sollten Ruhe- und Belastungs-EKGs in beiden Patientengruppen näher untersucht werden. Es galt herausfinden, ob sich Unterschiede gegenüber gesunden Kontrollprobanden zeigten und wie sich diese ggf. anhand der Pathophysiologie erklären lassen könnten.

Weiterhin interessierte, ob EKG-Veränderungen bei CF-Patienten mit der Schwere der pulmonalen Beteiligung korrelierten.

Auf der Basis der oben beschriebenen Auswirkungen der Erkrankungen Hypothyreose und Mukoviszidose auf das Herz wurden folgende Hypothesen formuliert, die es zu bestätigen bzw. zu widerlegen galt:

Patienten mit Hypothyreose haben im Vergleich zu gesunden Probanden in Ruhe und unter Belastung eine niedrigere Herzfrequenz und eine Niedervoltage sowie eine QRS-Verbreiterung, eine PQ-Zeit-Verlängerung und eine verlängerten QT-Dauer. Unter Belastung wurden dieselben Veränderungen erwartet, wobei in Analogie zum long-QT-Syndrom eine Demaskierung von evtl. in Ruhe noch normaler QT-Zeit erwartet wurde.

Bei Patienten mit Mukoviszidose und fortgeschrittener Lungenbeteiligung wurde in Ruhe und insbesondere unter dem Stress der Belastung eine breitere und vor allem höhere P-Welle im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erwartet, da sich eine rechtsventrikuläre Druckbelastung in einer Veränderung der P-Welle typischerweise in einer Amplitudensteigerung ausdrückt.

2. Material und Methoden

2.1. Charakteristik der Studienteilnehmer

2.1.1. Patienten mit Hypothyreose

Diese Gruppe rekrutierte sich aus bereits erhobenen Daten von Kindern und Jugendlichen, die auf Grund eines – in der Mehrzahl der Fälle papillären – Schilddrüsenkarzinoms total thyreoidektomiert worden waren. Alle Patienten stammten aus Weißrussland und erkrankten an dem malignen Tumor in Folge der erhöhten Strahlenbelastung im Rahmen des Tschernobyl-Reaktorunfalls von 1989. Diese atomare Katastrophe führte zu einem deutlichen Anstieg der Rate an Schilddrüsenkarzinomen im näheren Umkreis des Unfallortes [33].

Die teilnehmenden Patienten entstammten einer größeren Gruppe von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die nach primärer Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms in Weißrussland und nach Thyreoidektomie regelmäßig in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg für jeweils eine Woche zur Diagnostik und ¹³¹I-Therapie vorgestellt wurden. Diese Betreuung erfolgte durch das spendenfinanzierte Versorgungsprojekt „Medizinische Hilfe für Tschernobyl-Opfer“.

Die Studienteilnehmer bzw. deren Erziehungsberechtigte hatten in Weißrussland eine Aufklärung unterschrieben, in der sie auch der wissenschaftlichen Auswertung der aus klinischer Indikation durchgeführten Untersuchungen – Ganzkörperplethysmographie, Ruhe- sowie Belastungs-EKG mit spirometrischer Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme – zustimmten. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg hatte keine Einwände gegen dieses Vorgehen.

Die normalerweise bei diesen Patienten etablierte Schilddrüsenhormon-Substitution wurde vier Wochen vor dem Klinikaufenthalt abgesetzt, um eine entsprechende Diagnostik und die notwendige Radioiodtherapie durchführen zu können [6]. Somit lag bei den von uns vorgenommenen EKG-Untersuchungen in jedem Fall eine ausgeprägte Schilddrüsenunterfunktion bei einer TSH-Konzentration im Serum >80mU/l vor.

Es wurden insgesamt 24 Patienten aus einer Gruppe von insgesamt 119 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom aus Weißrussland ausgewählt. Auswahlkriterien waren hierbei einerseits das Alter (11-18 Jahre) und das Geschlecht (13 männliche und 11 weibliche Patienten), um ein Match mit den anderen Gruppen dieser Studie zu erreichen, sowie andererseits die EKG-Qualität, d.h. möglichst wenig Artefakte und das Erreichen von mindestens 3 Belastungsstufen.

Von der Teilnahme an dieser Studie wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Lungenerkrankung bestand. Auf Grund der erhöhten Rate von Lungenfibrose bei diesen Patienten wurde besonders nach dieser Erkrankung gesucht. Eine Lungenerkrankung wurde angenommen, wenn eine Computertomographie (CT) des Thorax als auffällig beurteilt worden war.

Pulmonal oder kardial beeinträchtigte Patienten, deren Erkrankungen die Untersuchung oder die Ergebnisse hätten beeinflussen können – wie z. B. koexistente Epilepsie oder Patienten mit Hypoparathyreoidismus – wurden anhand ihrer Anamnese von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Altersgrenze der Patienten wurde festgelegt, um auch in den beiden Vergleichsgruppen dieser Studie ein für die Statistik ausreichend großes Patientenkollektiv zu erhalten.

2.1.2. Patienten mit cystischer Fibrose

Aus vorliegenden Belastungsuntersuchungen von Patienten der Christiane-Herzog-Ambulanz für Mukoviszidosekranke der Universitäts-Kinderklinik Würzburg wurden 12 geeignete Datensätze von Belastungsuntersuchungen ausgewählt und retrospektiv analysiert. Die Datensätze stammten aus früheren Studienuntersuchungen und anderen routinemäßigen Kontrolluntersuchungen.

Weitere acht CF-Patienten nahmen gezielt an einer ergometrischen Untersuchung im Rahmen jährlicher Kontrolluntersuchungen teil. Bevor diese Patienten teilnahmen, wurden sie bzw. ihre Erziehungsberechtigten von einer Ärztin der CF-Ambulanz ausführlich über die Ergospirometrie aufgeklärt. Es wurde schriftlich um das Einverständnis zur Auswertung der Daten in dieser Studie gebeten.

Insgesamt gingen die Daten von 20 Patienten in die Arbeit ein. Auswahlkriterien waren hierbei erneut das Alter (11-18 Jahre), das Geschlecht (10 männliche und 10 weibliche Patienten) und die EKG-Qualität. Kardial beeinträchtigte Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Es wurde darauf geachtet, dass neben Patienten mit einer schwerwiegenden Lungenmanifestation auch solche ausgewählt wurden, bei denen sich diese Multiorganerkrankung bisher kaum pulmonal manifestiert hatte. Die Einteilung der CF-Patienten in „relativ lungenkrank“ und „relativ lungengesund“ wurde anhand des Chrispin-Norman-Scores (CN-Score) vorgenommen. Der CN-Score stellt ein Bewertungssystem dar, welches auf der Beurteilung von Röntgenbildern der Lunge basiert [27] [61]. Anhand des CN-Scores wird die Ausprägung der Lungenkrankheit beschrieben. In der Literatur ist kein eindeutiger Grenzwert beschrieben. Basierend auf den Publikationen von Harms et al. (Grenzwert für mittelschwere Lungenerkrankung $19,9 \pm 4,6$) [27] und Kraemer et al. (Grenzwert für mittelschwere Lungenerkrankung $14,3 \pm 4,4$ und für schwere Erkrankung $22,3 \pm 2,8$) [39] wurde ein Mittelwert gebildet. Dieser wurde als cut-off-Wert bezüglich eines pathologischen Lungenbefundes in dieser Arbeit ab einem CN-Score von 18 festgelegt (siehe Tabelle 1).

	Alter (Jahre)	Geschlecht	CN-Score	lungenkrank (0 = nein, 1 = ja)
1	12,6	m	13	0
2	18,2	m	23	1
3	16,8	w	22	1
4	12,4	m	21	1
5	12,5	m	11	0
6	13,1	m	23	1
7	14,7	m	4	0
8	17,1	w	23	1
9	18,7	w	20	1
10	17,6	w	7	0
11	18,6	w	12	0
12	13,8	w	17	0
13	14,1	m	4	0
14	15,8	m	18	1
15	11,9	m	10	0
16	17,2	w	10	0
17	14,6	w	8	0
18	15,8	m	18	1
19	12,8	w	23	1
20	13,6	w	24	1

Tabelle 1: Chrispin-Norman-Score bei den 20 CF-Patienten der Studie

Nach obigem cut-off-Wert ab 18 liegen uns in dieser Arbeit die Daten von 10 „relativ lungengesunden“ und 10 lungenkranken“ CF-Patienten vor.

Für alle 20 CF-Patienten wurde ein Lungenfunktionstest aus dem Datenarchiv gewählt, der zum Zeitpunkt der ergometrischen Untersuchung durchgeführt worden war. Besonderes Augenmerk richteten wir auf folgende (absolute und relative) Werte der Spirometrie:

- forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde (FEV_1)
- Residualvolumen (RV)
- totale Lungenkapazität (TLC).

Die Einsekundenkapazität FEV_1 wird zur Beschreibung von bronchialer Obstruktion eingesetzt. Das maximale Lungenvolumen TLC ergibt sich aus der Summe der Vitalkapazität und dem RV als nicht mobilisierbarem Lungenvolumen [52]. Diese drei Parameter des Lungenfunktionstests sind bedeutend für die Vorhersage der Mortalität bei zystischer Fibrose [23].

2.1.3. Gesunde Kontrollen

Als Kontrollprobanden wurden gesunde Personen ausgewählt, die in vorangegangenen Studien teilgenommen hatten. Bei diesen bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung keinerlei akute oder chronische Erkrankung, insbesondere keine Mukoviszidose oder Hypothyreose. Diese gesunden Kontrollen waren aus dem Verwandten- oder Bekanntenkreis der CF-Patienten bzw. des Klinikpersonals rekrutiert worden.

Es gingen die Daten von insgesamt 20 gesunden Freiwilligen in die Auswertung ein, davon acht Jungen und 12 Mädchen zwischen 11 und 18 Jahren. Bei der Auswahl der gesunden Kontrollen wurde darauf geachtet, dass es möglichst für jede Person einer Patientengruppe ein entsprechendes Korrelat bezüglich Alter und Geschlecht in der Kontrollgruppe gab.

Eine Zusammenfassung aller Daten der Patienten und Probanden ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

	Gesund	CF	Hypothyreose	Irrtumswahrscheinlichkeit
Anzahl n	20	20	24	
Geschlecht (m/w)	8/12	10/10	13/11	p > 0,05
Alter (in Jahren)	14,4 +/- 2,0	14,6 +/- 2,3	15,3 +/- 2,0	p > 0,05
Größe (in cm)	164,1 +/- 11,2	158,4 +/- 12,0	162,4 +/- 9,4	p > 0,05
Gewicht (in kg)	53,0 +/- 15,0	46,1 +/- 9,8	56,3 +/- 12,3	p > 0,05

Tabelle 2: Charakteristika der 64 Probanden der 3 Gruppen

Alter, Gewicht und Körperlänge sind Mittelwerte +/- Standardabweichung.

Die Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die genannten Parameter nicht signifikant (p > 0,05).

Abkürzungen: m = männlich, w = weiblich

2.2. Ablauf der Ergometrie

Für alle ergometrischen Untersuchungen wurde ein Halbliegend-Ergometer (Ergometrics 900, Ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) benutzt. Dies bot einen guten Kompromiss zwischen dem Vermeiden von starken Oberkörperbewegungen – demzufolge EKG-Artefakte – [31] und dem Erreichen einer guten Tretposition. Die Patienten nahmen auf dem Ergometer Platz. Die Kopflehne und die Haltegriffe für die Arme bzw. Hände wurden optimal eingestellt. Die Sportschuhe wurden in den Pedalen fixiert. Die Sattelhöhe wurde so eingestellt, dass die Knie beim Treten nicht weniger als 10-20° und nicht mehr als 90° gebeugt wurden.

An der rechten Stirnseite wurde ein Pulsoxymetersensor (NP Reflexionssensor, Nellcor, Pleasanton, U.S.A.) mittels eines Stirnbandes befestigt. Die Sauerstoffsättigung (SpO₂) konnte somit kontinuierlich über die gesamte Untersuchung hinweg angezeigt werden. Diese nichtinvasive Messung ist eine nützliche Diagnostik für die Beobachtung des Fortschritts von Lungenerkrankungen, insbesondere der cystischen Fibrose, und korreliert nach Studienlage mit radiologischen Scores und der Lungenfunktion [5] [41].

Die EKG-Elektroden (Typ Blue Sensor, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) wurden für die Ableitung und für die digitale Aufzeichnung mit einem 12-Kanal-EKG-System (custo diagnostic, Custo med GmbH, München, Deutschland) wie folgt angelegt: die Extremitätenableitungen für die Arme subclaviculär rechts und links, die für die Beine auf der Bauchdecke in Gürtelhöhe etwas oberhalb der Spina iliaca anterior superior rechts und links [31]. Die in der klinischen Praxis für die Ruhe-EKGs übliche Platzierung der Elektroden an Armen und Beinen wurde nicht angewandt, um möglichst wenig Artefakte durch Bewegung der Extremitäten aufzuzeichnen. Die Brustwandableitungen V1-V6 wurden nach Wilson [30] [34] angelegt.

Zu Beginn der eigentlichen Untersuchung wurde ein Ruhe-EKG aufgezeichnet, um zum einen die EKG-Parameter in Ruhe bestimmen zu können und um zum anderen etwaige Herzrhythmusstörungen, wie z. B. ventrikuläre Extrasystolen, erkennen bzw. ausschließen zu können.

Auch im Belastungs-EKG wurden 30-60 Sekunden der Ruhephase aufgezeichnet. Danach konnte der Proband mit der Ergometrie starten. Die Belastungsstufen änderten sich in der Gruppe der hypothyreoten Patienten jeweils nach drei Minuten um den errechneten Watt-Wert und in den Gruppen der gesunden bzw. der CF-Probanden jeweils nach zwei Minuten.

Die Leistung (in Watt) für die einzelnen Belastungsstufen wurde mit folgender Formel berechnet:

für weibliche Patienten bzw. Probanden: $\text{Körpergewicht (in kg)} \cdot 0,6 \text{ Watt/ kg}$

für männliche Patienten bzw. Probanden: $\text{Körpergewicht (in kg)} \cdot 0,7 \text{ Watt/ kg}$.

Die Ergebnisse wurden zu fünf Watt-Schritten je nach physischer Verfassung des Probanden auf- bzw. abgerundet.

Der Proband wurde angewiesen, 50-60 Umdrehungen pro Minute einzuhalten, um eine konstante Drehzahl als mögliche Einflussgröße auf die Herzfrequenz zu erreichen. Dies konnte anhand einer digitalen Anzeige am Ergometer, die für den Patienten und auch für die Untersucher sichtbar war, kontrolliert werden. Die Leistung ist bei dem verwendeten Ergometer über einen großen Bereich drehzahlunabhängig.

In den letzten Sekunden jeder Belastungsstufe wurden der Wert der SpO₂ und die Herzfrequenz am Pulsoxymeter protokolliert.

Die Belastung wurde bis zur subjektiven Erschöpfung der Probanden gesteigert. Nach Beendigung der Belastung blieb der Proband noch einige Minuten am EKG und Pulsoxymeter angeschlossen.

2.3. Datenauswertung

2.3.1 Auswertung der Ruhe- und Belastungs-EKGs am Computer

Die EKGs wurden mit der Software Custo-Med (custo diagnostic, Custo med GmbH, München, Deutschland) aufgezeichnet und gespeichert.

Ausgewertet wurden die Ruhe- und Belastungs-EKGs in der Extremitäten-Ableitung II. Eine Belastungsstufe wurde von der Auswertung ausgeschlossen, wenn sich viele Artefakte z. B. durch das Lösen einer Elektrode oder durch zu starke Bewegungen zeigten oder wenn die Stufe frühzeitig abgebrochen wurde.

Ausgewertet wurden nur die letzten zehn Sekunden einer jeden Belastungsstufe.

In jeder Belastungsstufe wurden drei komplette Herzaktionen im EKG willkürlich herausgesucht, in denen die zu messenden Parameter gut abzugrenzen sein sollten. Der jeweilige EKG-Abschnitt wurde auf bis zu 50mm/mV und 200mm/s vergrößert, so dass alle Ausschläge noch gut auf dem Computermonitor sichtbar waren.

Die Dauer der Ausschläge (in ms) konnte mit der Funktion „Messen“ des Programms am Computer manuell gemessen werden. Die Höhen der Ausschläge (in mV) mussten anhand der eingezeichneten Gitterlinien abgezählt und berechnet werden.

Folgende EKG-Parameter wurden gemessen (Dauer in ms und Höhen in mV):

- R-R-Strecke (Herzfrequenz)
- Dauer und Höhe der P-Welle
- PQ-Dauer
- Dauer des QRS-Komplexes
- Höhe der R-Zacke
- Summenhöhe des QRS-Komplexes
- QT-Dauer
- Dauer und Höhe der T-Welle

Auch die vom Custo-med-Programm automatisch ermittelten Werte für eine über zehn Sekunden gemittelte Herzaktion wurden notiert.

2.3.2. Datenanalyse und Statistik

Die drei Gruppen wurden zunächst bezüglich der Variablen Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht im ungepaarten Ansatz mittels Analysis of Variance (ANOVA) verglichen (BMDP Statistical Software, V2, Cork, Ireland).

In die statistischen Analysen von Herzfrequenz, Dauer und Höhe der P-Welle, Dauer und Summenhöhe des QRS-Komplexes, Höhe der R-Zacke sowie Dauer und Höhe der T-Welle gingen pro Individuum jeweils drei Messwerte in Ruhe und drei Werte am Ende der höchsten vollendeten Belastungsstufe ein. Die statistische Auswertung erfolgte mittels 3 (Gruppen) x 2 (Ruhe & Belastung) x 3 (Messwerte pro Individuum) ANOVA für Messwertwiederholungen.

Bei signifikanten Effekten wurden zur weiteren Differenzierung weitere ANOVA mit verkleinerten Datensätzen (z. B. nur Ruhe- oder nur Belastungswerte, nur zwei Gruppen) durchgeführt. Da für die Parameter Dauer und Höhe der P-Welle, Dauer und Summenhöhe des QRS-Komplexes, Höhe der R-Zacke sowie Dauer und Höhe der T-Welle in der Literatur keine Angaben zu möglichen Effekten der Herzfrequenz zu finden waren, diese aber Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte, wurden die Analysen auch mit Herzfrequenz als Covariate durchgeführt.

Für die PQ-Zeit und die QT-Zeit sind signifikante Effekte der Herzfrequenz beschrieben, so dass hier ein eigener Ansatz zur Herzfrequenzkorrektur gewählt wurde (siehe unten). Für diese Parameter gingen errechnete Werte (jeweils einer pro Individuum und Herzfrequenzwert) für eine Herzfrequenz von 60min^{-1} (nur QT-Zeit), 100min^{-1} und 130min^{-1} in die Analysen ein. Die Gruppen wurden bezüglich der herzfrequenzkorrigierten PQ- und QT-Zeiten mittels ANOVA für Messwertwiederholungen verglichen. Bei statischer Signifikanz wurden weitere Analysen an reduzierten Datensätzen mittels ANOVA durchgeführt.

Die gemittelten Werte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen in Ruhe und unter Belastung (mit oder ohne Herzfrequenzkorrektur) wurden in Block-Graphiken

anhand der Computersoftware SigmaPlot (Scientific Solutions, Lausanne, Deutschland) übertragen.

Ein signifikanter Unterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Ordnung $p < 0,05$ angenommen.

2.3.3. Herzfrequenzkorrektur der QT- und PQ-Dauer

2.3.3.1. QT-Dauer

Die QT-Dauer entspricht der Kammererregungsdauer. Dieser EKG-Parameter ist herzfrequenzabhängig und muss somit für weitere Auswertungen herzfrequenzkorrigiert werden [3] [17] [48] [62]. Zur Herzfrequenzkorrektur wurden in der Literatur schon viele Formeln beschrieben.

Folgende Formeln [25] wurden in dieser Studie verwendet:

- nach Bazett: $QT_c = QT / RR^{0,5}$
- nach Friderica: $QT_{Fc} = QT / RR^{1/3}$
- nach Framingham: $QT_{Lc} = QT + 0,154 \cdot (1 - RR)$

Allerdings wurde in zahlreichen Studien [4] [36] belegt, dass keine der Formeln eine optimale QT-Korrektur liefert. D. h. die QT-Dauer wird entweder über- oder unterkorrigiert, da eine einzige Formel nicht den ganzen Herzfrequenzbereich entsprechend abdecken kann.

Auch Davey [11] erkannte in seiner Studie, dass Korrekturformeln für die QT-Dauer zwei Validitätskriterien erfüllen müssen. Zum einen soll die Abhängigkeit des QT-Intervalls von der Herzfrequenz durch Anwendung der Formel vollständig entfernt werden. Zum anderen soll die Formel die biologischen Unterschieden in den QT-Intervallen zwischen den Patienten erhalten oder sogar hervorheben. Doch keine der oben genannten Formeln kann diese Kriterien ausreichend erfüllen, so dass Davey eine neue Methode erarbeitete, die in dieser Untersuchung als vierte übernommen wurde.

QT-Dauer und Herzfrequenz wurden mit der Computersoftware SigmaPlot (Scientific Solutions, Lausanne, Schweiz) graphisch aufgetragen (QT = y-Achse, HF = x-Achse). Somit wurde der lineare Zusammenhang dargestellt (siehe Abbildung 1).

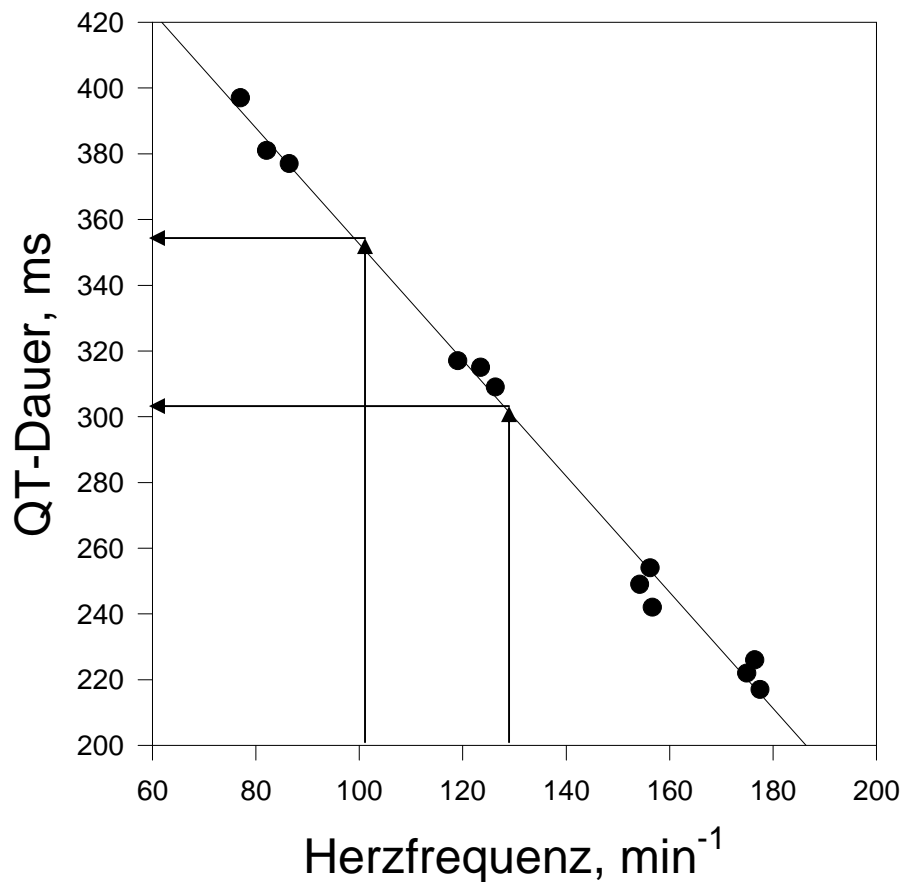


Abbildung 1: Herzfrequenzkorrektur der QT-Dauer

Die Punkte sind die aus dem EKG ermittelten Werte eines Probanden.

Die Gerade $y = a \cdot x + b$ entspricht der vom Programm errechneten Regressionsgeraden. Die Pfeile zeigen jeweils die dann berechnete QT-Dauer bei einer Herzfrequenz von 100 min^{-1} bzw. 130 min^{-1} .

Die Regressionsgeraden $QT = a \cdot HF + b$ wurden für jeden einzelnen Studienteilnehmer gezeichnet und errechnet. Es ließen sich verschiedene Herzfrequenzen einsetzen. Für diese Untersuchung wurden die Parameter bei einer Herzfrequenz von 60 min^{-1} , 100 min^{-1} und 130 min^{-1} ermittelt. Die Herzfrequenz von 60 min^{-1} musste oft extrapoliert werden, da viele Probanden diesen Puls bereits in Ruhe überschritten. Dieser Wert wird aber in der Literatur [11] als Vergleich angesprochen.

2.3.3.2. PQ-Dauer

Die PQ-Dauer stellt die atrioventrikuläre Überleitungszeit dar. Auch sie ist von der Herzfrequenz sowie vom Alter abhängig [25]. Allerdings sind für die Korrektur dieses Parameters keine korrekten Formeln oder graphischen Ansätze in der Literatur bekannt. Immer wieder erwähnt wird nur, dass sich die PQ-Dauer mit zunehmender Herzfrequenz bzw. mit abnehmendem RR-Abstand verkürzt [1] [56].

Nur Albers und Urban [1] untersuchten 1940 den Zusammenhang zwischen der PQ-Dauer und der RR-Zeit näher. Sie stellten eine Formel auf. Es wurde ein kurvilinearere Zusammenhang zwischen PQ-Dauer und RR-Strecke beschrieben.

In unserer Auswertung wurde die PQ-Dauer und die RR-Strecke mit der Computersoftware SigmaPlot graphisch aufgetragen (PQ = y-Achse, RR = x-Achse). Die daraus entstandenen Punkteverteilungen wurden zunächst bei allen Probanden visuell inspiziert. Man konnte anhand dieser Inspektion alle individuellen BelastungsEKGs in zwei Gruppen einteilen:

Die erste zeigte oben genannten kurvilinearen Zusammenhang: die PQ-Dauer verkürzt sich mit abnehmender RR-Strecke. Bei hohen RR-Zeiten verkürzt sie sich erst langsamer; je kürzer die RR-Zeit desto stärker nahm die PQ-Dauer ab, so dass eine nach oben konvexe Funktion entstand.

Im Folgenden wurden die auswertbaren Graphen der ersten Gruppe einer Exponentialfunktion $y = a \cdot \{1 - \exp[-(x - c) / b]\}$, die dem Kurvenbild am ehesten entsprach, angenähert. Wieder wurde diese Kurve für jeden einzelnen Probanden gezeichnet und errechnet. Anschließend wurden RR-Werte eingesetzt, die den Herzfrequenzen 100min^{-1} und 130min^{-1} entsprachen (siehe Abbildung 2). Die Herzfrequenz von 60min^{-1} konnte hier nicht angewandt werden, da sie außerhalb des Korrekturbereiches lag.

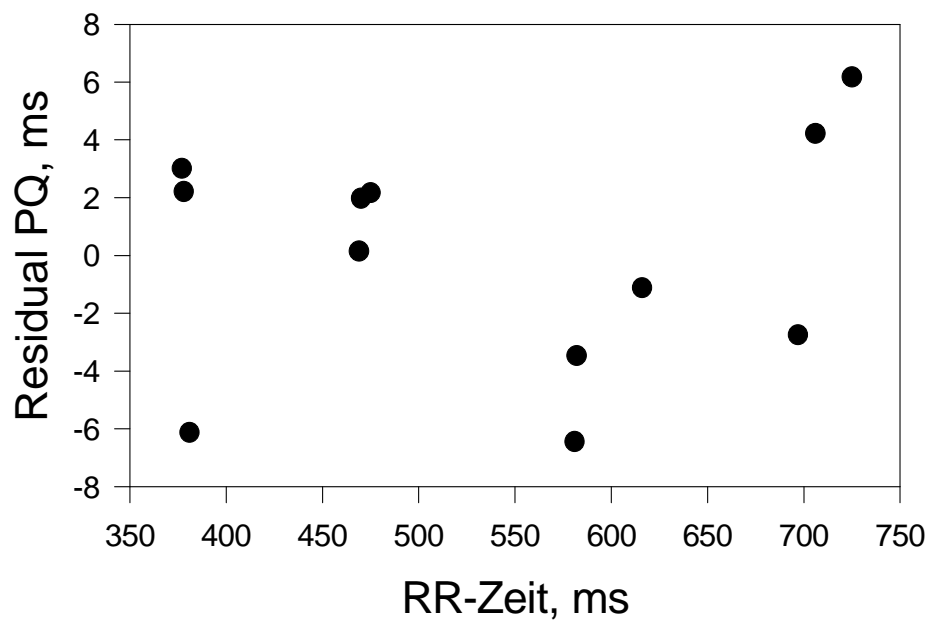
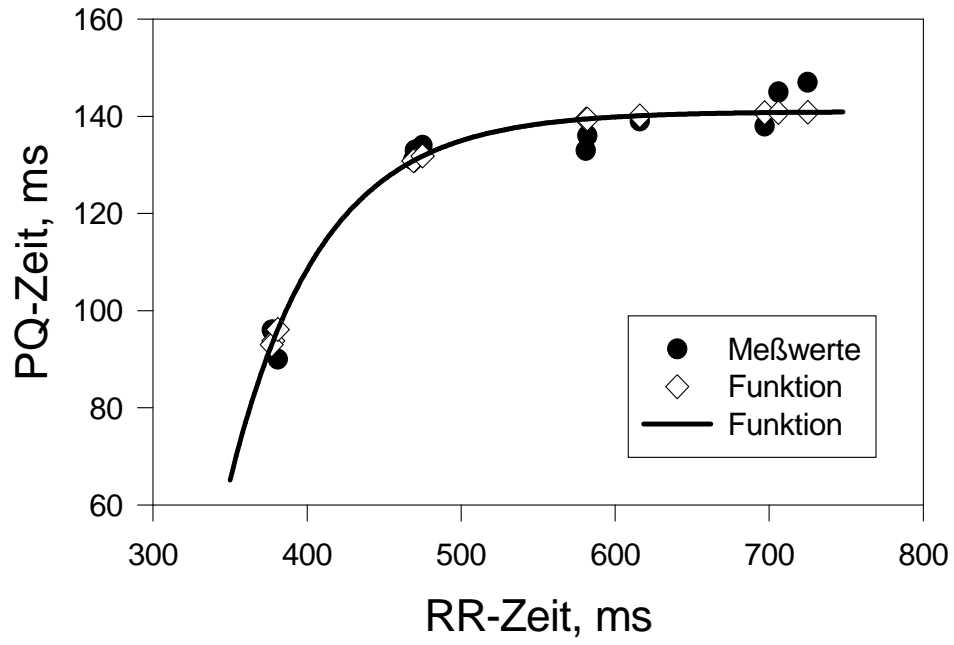


Abbildung 2: Herzfrequenzkorrektur der PQ-Zeit

a) In der oberen Abbildung entsprechen die Kreise den aus dem EKG ermittelten Werten und die Rauten den über die Funktion $y = a \cdot \{1 - \exp [-(x-c) / b]\}$ errechneten Werten.

b) In der unteren Abbildung werden die Abweichungen zwischen ermittelten und errechneten Werten von obiger Herzfrequenzkorrektur der PQ-Dauer dargestellt.

In der zweiten Gruppe, fünf Probanden umfassend, war dieser Zusammenhang so nicht zu erkennen. Hierbei handelte es sich um drei Patienten mit Hypothyreose und zwei Patienten mit cystischer Fibrose. Die im EKG ausgewerteten Daten dieser fünf Probanden wurden noch einmal überprüft, um Fehlerquellen auszuschließen, bestätigten sich aber. Anschließend wurden die Probanden-Eigenschaften den Graphiken gegenübergestellt, um etwaige Zusammenhänge zu erkennen. Folgende Eigenschaften wurden berücksichtigt:

- Erkrankung (CF, Hypothyreose, gesund)
- pathologischer Lungenbefund ab einem CN-Score von 18
- SpO₂ bei maximaler Belastung
- PQ-Variabilität kleiner/ gleich 20ms

Es zeigte sich, dass beide CF-Patienten ohne kurvilinearen Zusammenhang zwischen PQ-Dauer und Herzfrequenz nach der obigen Festlegung einen pathologischen Lungenbefund aufwiesen (siehe Beispiel in Abbildung 3). Außerdem hatten drei der fünf Patienten nur eine geringe Variabilität der PQ-Dauer, nämlich kleiner oder gleich 20ms (siehe Beispiel in Abbildung 4), und drei von fünf erreichten keinen RR-Abstand von kleiner als 400ms.

Diese Gruppe der fünf Patienten ohne kurvilinearen Zusammenhang zwischen PQ-Dauer und Herzfrequenz wurde von den folgenden Auswertungen, die die PQ-Zeit betreffen, ausgeschlossen.

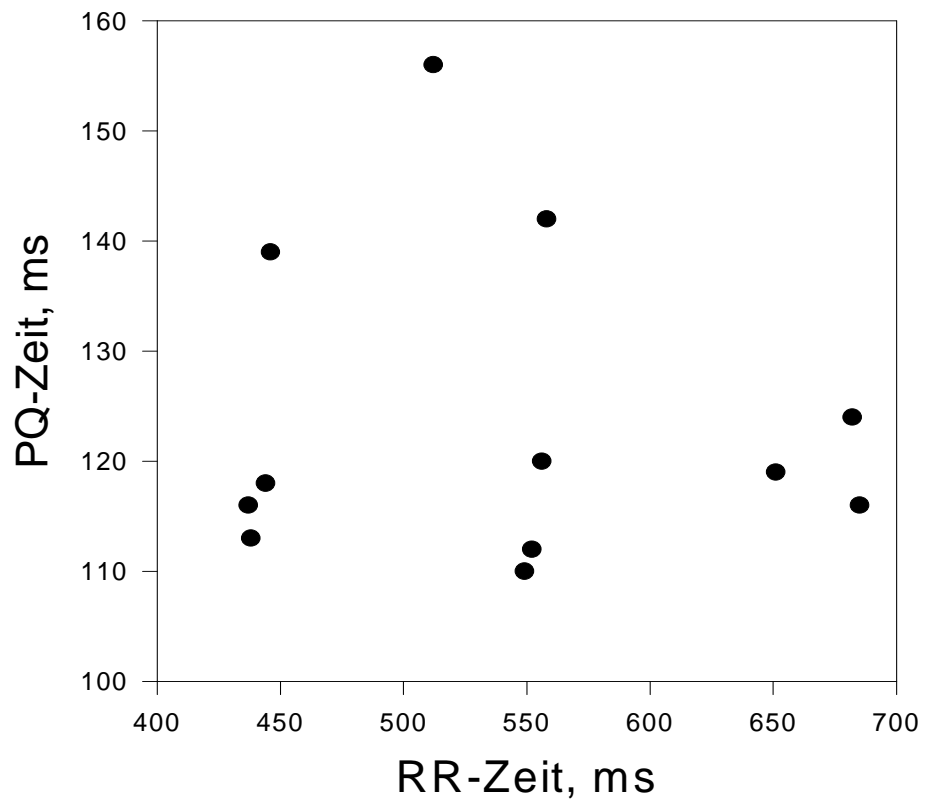


Abbildung 3: Darstellung der PQ-Zeiten bei einer CF-Patientin mit pathologischem Lungenbefund (CN-Score > 18), deren PQ-Zeit nach der in dieser Untersuchung eingesetzten Methode nicht herzfrequenzkorrigierbar waren.

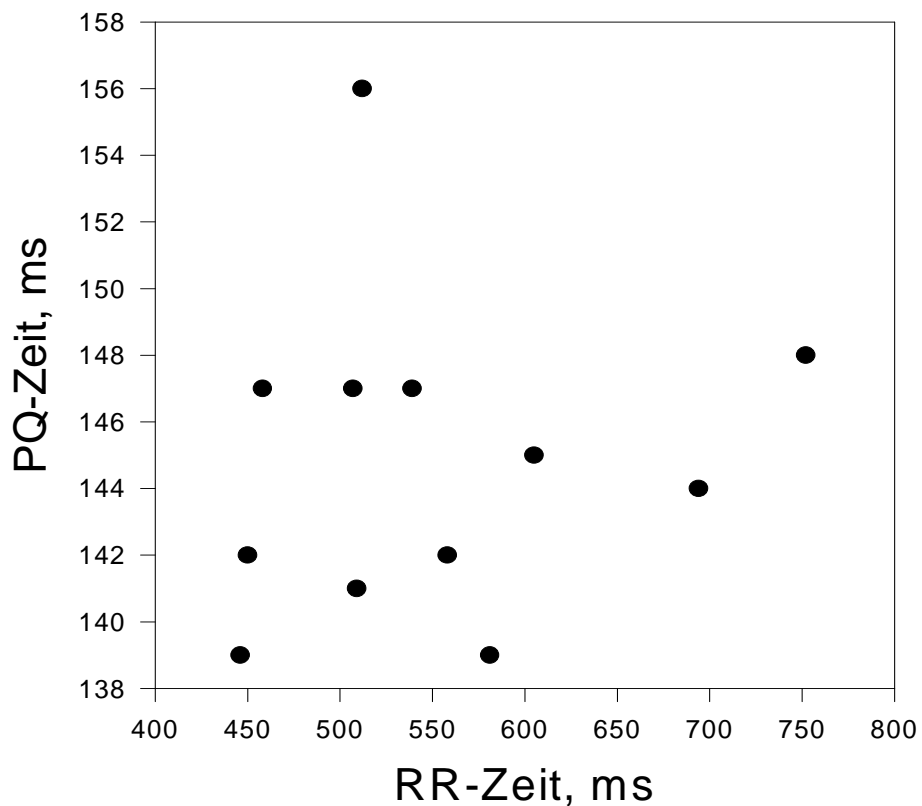


Abbildung 4: Darstellung der PQ-Zeiten bei einem Patienten mit Hypothyreose. Hier zeigte sich nur ein geringer Variabilitätsbereich der PQ-Dauer von < 20ms. Auch bei diesem Patienten waren die PQ-Zeiten nicht herzfrequenzkorrigierbar.

2.3.4. Zusammenhänge bestimmter Parameter bei Patienten mit cystischer Fibrose

Nach der statistischen Auswertung aller EKG-Parameter war ersichtlich, dass zwei der EKG-Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und CF-Patienten zeigten. Dies waren die Dauer der P-Welle unter Belastung und die Amplitude der T-Welle in Ruhe.

Ein Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Zusammenhang zwischen diesen EKG-Parametern und dem Grad der pathologischen Veränderungen der Lunge zu untersuchen.

Aus den vorhandenen Daten wurde für jeden Patienten ein Mittelwert für die P-Dauer unter Belastung und die T-Amplitude in Ruhe berechnet. Dann wurde der Einfluss der folgenden Parameter auf die P-Dauer und die T-Amplitude untersucht:

- Geschlecht
- Alter
- Größe
- Gewicht
- SpO₂ in Ruhe
- SpO₂ unter Belastung
- CN-Score
- Lungenpathologie
- relatives FEV₁ (FEV₁ %)
- relatives RV (RV %)
- relative TLC (TLC %)
- RV / TLC

Die Beziehung dieser Parameter zur P-Dauer bzw. T-Amplitude wurde für kontinuierlich verteilte Werte mittels Korrelationsanalyse und Berechnung der Regressionsgeraden untersucht. Für die Analyse bezüglich der Einflüsse dichotomer Variablen, wie z. B. des Geschlechts, auf die Parameter wurden die resultierenden Gruppen, im Beispiel die männlichen und weiblichen Patienten mit CF, mittels t-Test verglichen.

Die signifikanten Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$) wurden graphisch dargestellt.

2.3.5. Auswertung der Herzachsen bei CF-Patienten und Kontrollprobanden

Um eine mögliche Ursache des unterschiedlichen Verhaltens der T-Welle zu identifizieren, wurden ferner die Vektoren für P, QRS und T durch das Computerprogramm Custo-Med (custo diagnostic, Custo med GmbH, München, Deutschland) errechnet. Die errechneten Werte wurden mittels 2-Wege ANOVA verglichen (BMDP Statistical Software, V2, Cork, Ireland).

3. Ergebnisse

3.1. Herzfrequenz

In Ruhe war die Herzfrequenz (siehe Abbildung 5) bei hypothyreoten Patienten signifikant niedriger als bei CF-Patienten ($p < 0,0001$) und gesunden Kontrollen ($p < 0,0001$).

Unter Belastung stieg die Herzfrequenz in allen Gruppen an ($p < 0,0001$). Hierbei zeigte sich kein Unterschied in der Differenz zwischen Ruhe- und maximaler Belastungsherzfrequenz zwischen den Gruppen ($p = 0,5047$).

Allerdings zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen in der Höhe der maximalen Herzfrequenz unter Belastung ($p < 0,0001$): Bei manifester Schilddrüsenunterfunktion erreichten die Probanden unter Belastung nicht so hohe Werte wie die der anderen beiden Gruppen ($p < 0,0001$). Die CF-Patienten und Gesunden zeigten einen ähnlichen Puls unter maximaler Belastung ($p = 0,1855$).

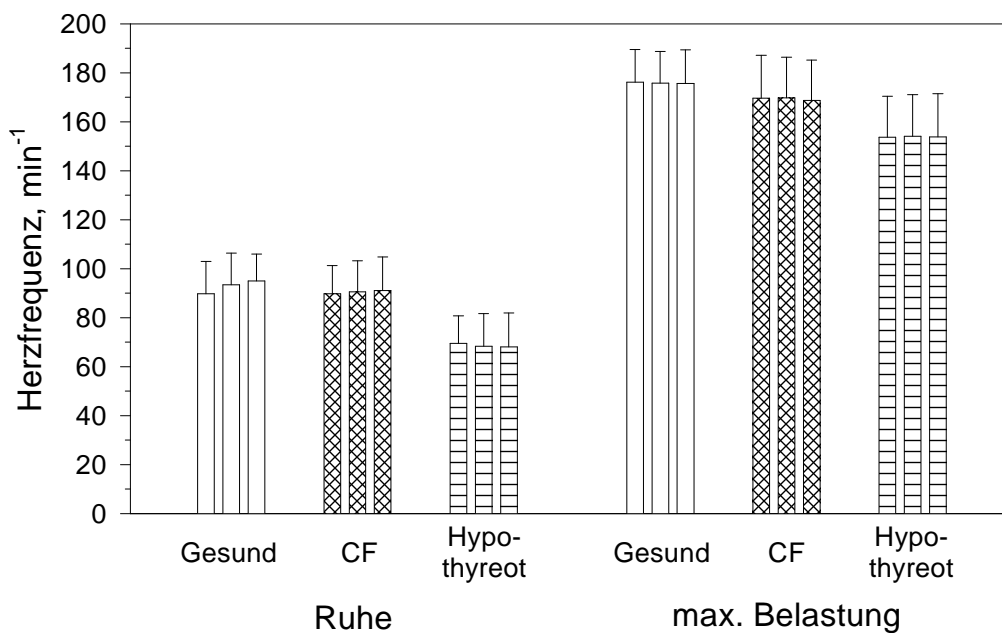


Abbildung 5: Vergleich der Herzfrequenz in allen drei Gruppen

Patienten mit Hypothyreose hatten sowohl in Ruhe als auch in Belastung eine geringere Herzfrequenz. Unter Belastung stieg die Herzfrequenz in allen drei Gruppen an.

3.2. Dauer der P-Welle

In Ruhe ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied in der Dauer der P-Welle ($p=0,1558$) (siehe Abbildung 6). Unter Belastung verkürzte sich die P-Welle bei allen Probanden ($p<0,0001$).

Bei den Werten der P-Dauer unter Belastung zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,0223$): Die P-Dauer war unter maximaler Belastung bei Gesunden kürzer als bei CF-Patienten ($p=0,0246$) und Hypothyreoten ($p=0,0056$). CF-Patienten und hypothyreote Probanden unterschieden sich in den Belastungswerten nicht ($p=0,8510$).

Die Änderung der Werte zwischen Ruhe und Belastung unterschied sich zwischen den Gruppen ($p=0,0056$): Die Änderung der P-Dauer von Gesunden und CF-Patienten zwischen Ruhe und Belastung war signifikant unterschiedlich ($p=0,0011$). Auch zwischen hypothyreoten Patienten und CF-Patienten sowie zwischen hypothyreoten Patienten und gesunden Kontrollprobanden gab es signifikante Unterschiede bezüglich der Änderung der P-Dauer (jeweils $p=0,0402$).

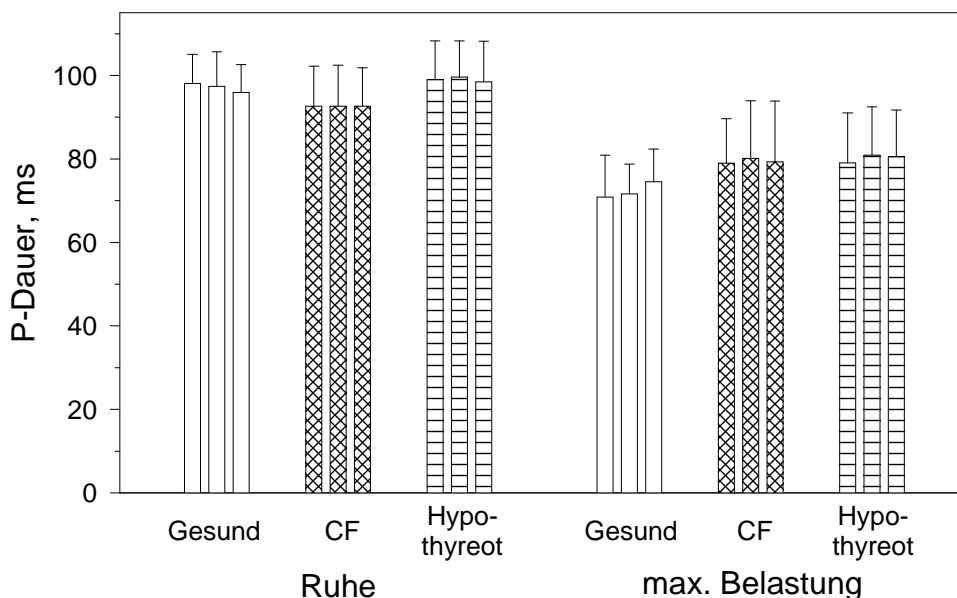


Abbildung 6: Vergleich der Dauer der P-Welle in allen drei Gruppen

Die Gruppen unterscheiden sich nicht bezüglich der Ruhewerte. Unter Belastung nahm die P-Dauer in allen Gruppen ab, die Belastungswerte der Gesunden waren jedoch signifikant niedriger.

Durch die Herzfrequenzkorrektur (siehe Abbildung 7) zeigte sich unter Belastung keine Abnahme der P-Dauer mehr ($p=0,7838$). Auch bestand zwischen den Gruppen insgesamt ($p=0,7788$) sowie bei getrennter Betrachtung der Ruhe- ($p=0,3153$) und Belastungswerte ($p=0,1198$) kein Unterschied mehr.

Allerdings zeigte sich weiterhin eine unterschiedliche Änderung der Werte zwischen Ruhe und Belastung ($p=0,0057$): Bei Gesunden nahm die Dauer etwas ab, bei CF-Patienten und bei hypothyreoten Probanden veränderte sie sich nicht.

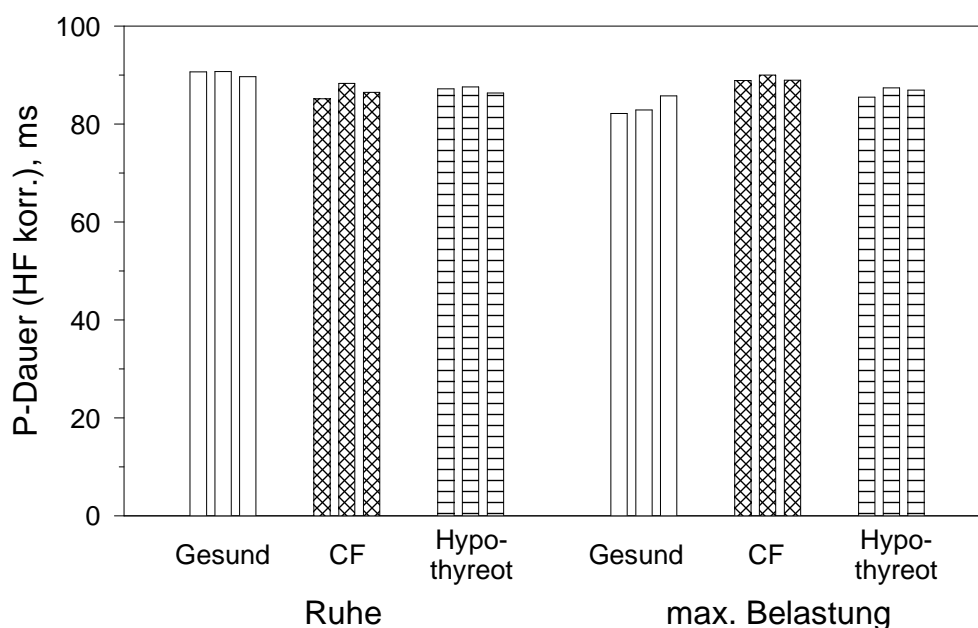


Abbildung 7: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten P-Dauer in allen drei Gruppen

Durch die Herzfrequenzkorrektur ist kein Unterschied zwischen Ruhe und Belastung in der P-Dauer mehr festzustellen. Nur bei Gesunden nahm die P-Dauer unter Belastung etwas ab.

3.3. Amplitude der P-Welle

In Ruhe zeigte die Amplitude der P-Welle (siehe Abbildung 8) in allen Gruppen keine signifikant unterschiedlichen Werte ($p=0,2790$). Unter Belastung nahm die P-Höhe in jeder Gruppe zu ($p<0,0001$).

Der Höhenzuwachs der P-Welle war unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p=0,0047$): bei hypothyreoten Patienten stieg die P-Höhe unter Belastung stärker an als die der gesunden Kontrollprobanden ($p=0,0015$). CF-Patienten unterschieden sich weder von Gesunden ($p=0,0929$) noch von Hypothyreoten ($p=0,1218$).

Unter maximaler Belastung zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen in der Amplitude der P-Welle ($p=0,0104$): Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion erreichten höhere Werte als Gesunde ($p=0,0041$). Es ergaben sich keine Unterschiede von CF-Patienten zu Kontrollprobanden und hypothyreoten Patienten ($p=0,1989$ bzw. $p=0,0855$).

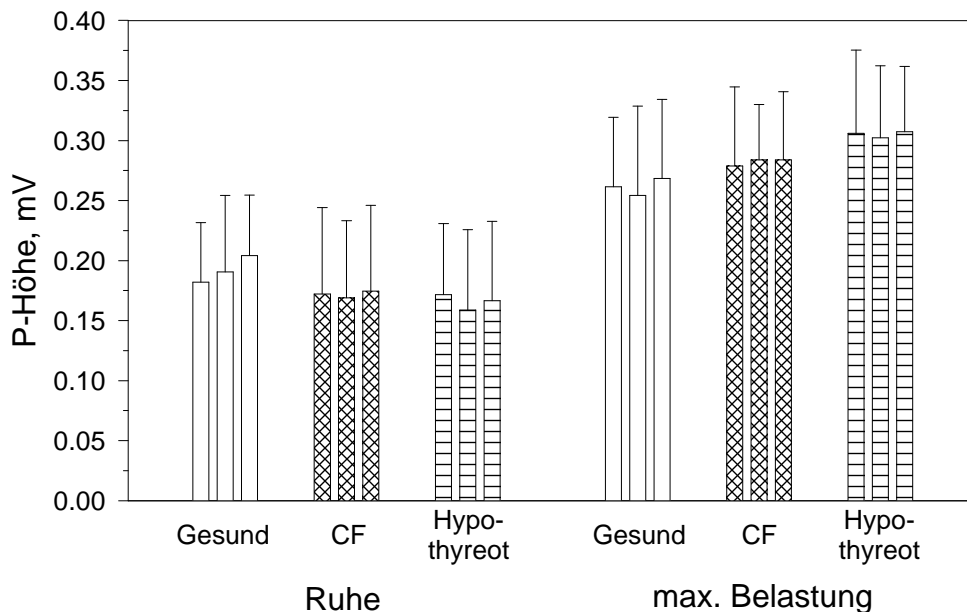


Abbildung 8: Vergleich der Amplitude der P-Welle in allen drei Gruppen

Bezüglich der Ruhewerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Unter Belastung nahm die Amplitude in jeder Gruppe zu. Bei hypothyreoten Patienten stieg die Amplitude unter Belastung stärker an als bei Gesunden; die Werte unter maximaler Belastung waren in dieser Gruppe höher als bei Gesunden.

Die bezüglich der Herzfrequenz korrigierte P-Höhe (siehe Abbildung 9) wies keine Unterschiede mehr zwischen Ruhe und Belastung ($p=0,8027$) auf.

Allerdings zeigten sich jetzt die Ruhewerte bei CF-Patienten niedriger als die der Kontrollprobanden ($p=0,0274$) und die der Hypothyreoten ($p=0,0156$). Für die beiden letztgenannten Gruppen ergaben sich die annähernd gleich hohen Ruhewerte ($p=0,4336$).

Es zeigten sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Ruhe- und Belastungswerte insgesamt ($p=0,0383$), aber auch ein Gruppenunterschied bezüglich des Ausmaßes der Änderung der Werte zwischen Ruhe und Belastung unter den Gruppen ($p=0,0035$): Gesunde und CF-Patienten unterschieden sich signifikant in der Änderung der Werte von Ruhe zu Belastung ($p=0,0313$), ebenso bestanden Unterschiede zwischen Gesunden und hypothyreoten Patienten ($p=0,0014$). Hypothyreote und CF-Patienten unterschieden sich nicht in der Änderung der Werte ($p=0,2107$).

Die Belastungswerte zeigten signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Hypothyreoten ($p=0,0045$), nicht aber zwischen CF-Patienten und gesunden Kontrollen ($p=0,1059$) bzw. zwischen CF-Patienten und hypothyreoten Patienten ($p=0,0503$).

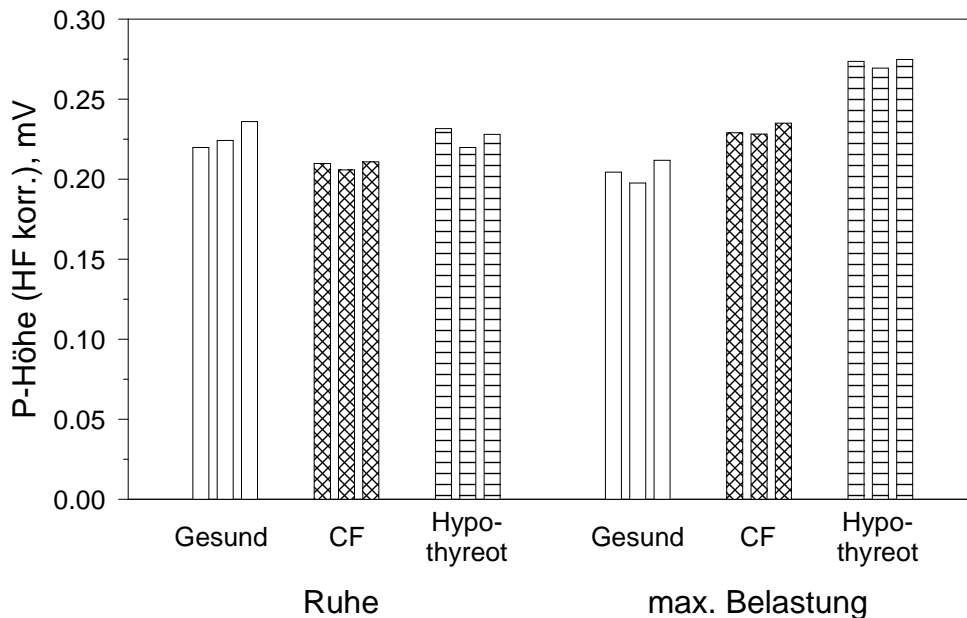
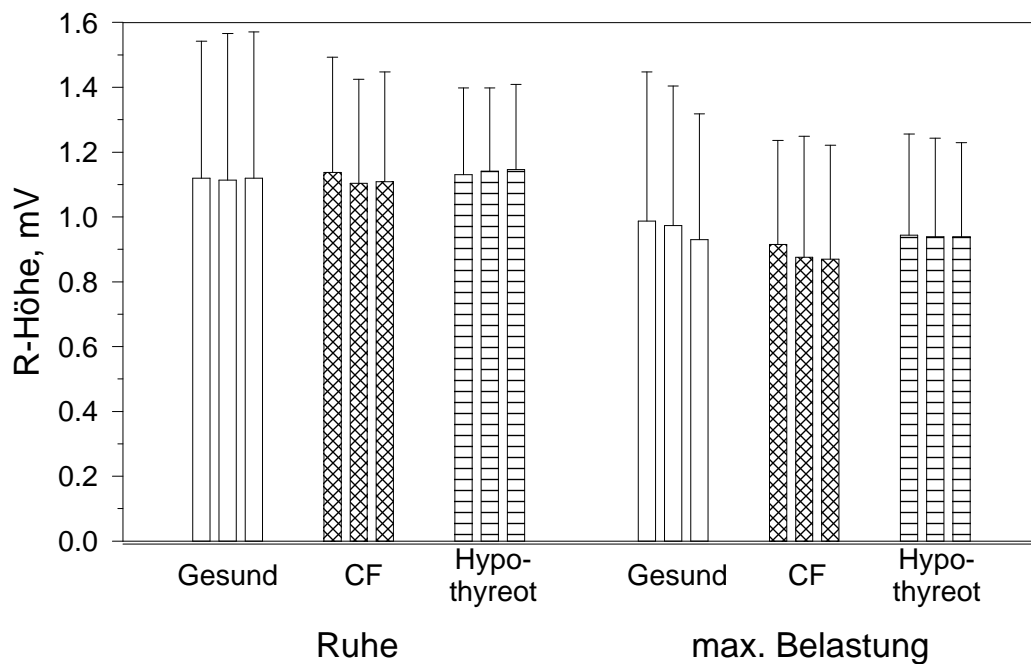


Abbildung 9: Herzfrequenzkorrigierte P-Amplitude in allen drei Gruppen

Die Ruhewerte von CF-Patienten waren signifikant niedriger als die der anderen beiden Gruppen. Die Belastung bewirkte insgesamt keine signifikante Änderung der herzfrequenzkorrigierten P-Höhe. Allerdings zeigte sich unter Herzfrequenzkorrektur ein unterschiedliches Verhalten der Gruppen: die P-Höhe der Gesunden veränderte sich signifikant weniger zwischen Ruhe und Belastung als die der CF-Patienten und der Patienten mit Hypothyreose. Unter maximaler Belastung zeigten die Patienten mit Hypothyreose signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollen.

3.4. Amplitude der R-Zacke

Die Amplituden der R-Zacken (siehe Abbildung 10) in Ruhe und unter maximaler Belastung waren in den drei Gruppen ähnlich ($p=0,3096$). Die R-Zacke nahm in jeder Gruppe unter Belastung an Höhe ab ($p<0,0001$). Es zeigten sich hierbei keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,9206$).



*Abbildung 10: Vergleich der Amplitude der R-Zacke in allen drei Gruppen
Unter Belastung wurde die Amplitude in jeder Gruppe niedriger.*

Unter Herzfrequenzkorrektur (siehe Abbildung 11) war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Ruhe und Belastung zu erkennen ($p=0,3786$). Auch zeigten sich sonst keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,6849$).

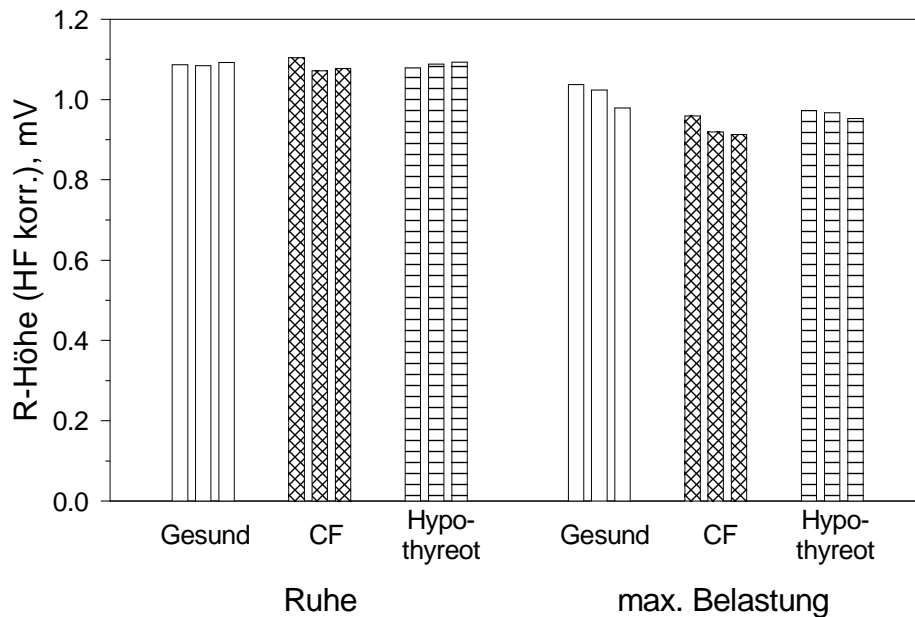


Abbildung 11: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten R-Amplitude in allen drei Gruppen

Durch die Korrektur der Herzfrequenz, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung mehr zu erkennen.

3.5. Dauer des QRS-Komplexes

Die Dauer des QRS-Komplexes (siehe Abbildung 12) zeigte in Ruhe und unter maximaler Belastung keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p=0,1608$).

Ergometrische Belastung bewirkte eine Abnahme der Dauer des QRS-Komplexes ($p<0,0001$), die in jeder Gruppe im gleichen Ausmaß stattfand.

Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,1237$).

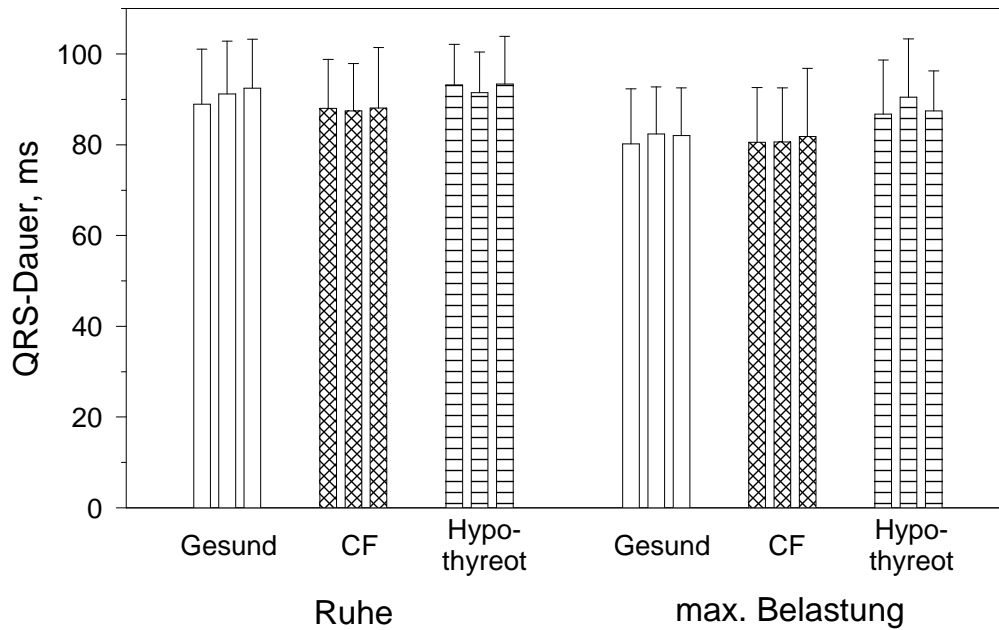


Abbildung 12: Vergleich der Dauer des QRS-Komplexes in allen drei Gruppen

Die Dauer des QRS-Komplexes nahm in jeder Gruppe unter Belastung ab. Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede.

Durch Herzfrequenzkorrektur (siehe Abbildung 13) zeigte sich keine Änderung der Dauer des QRS-Komplexes mehr durch Belastung ($p=0,3673$). Weiterhin war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,6318$) zu erkennen.

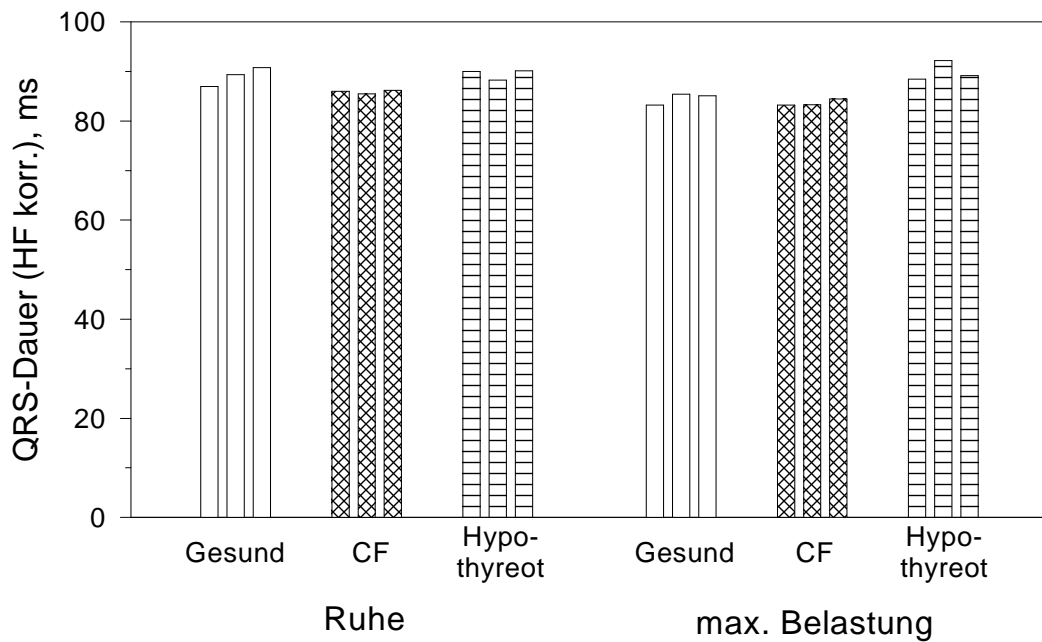


Abbildung 13: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten QRS-Dauer in allen drei Gruppen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ruhe und Belastung oder zwischen den Gruppen.

3.6. Amplitude des QRS-Komplexes (Summenwert)

Die Höhe des QRS-Summenkomplexes (siehe Abbildung 14) war in allen Gruppen ähnlich ($p=0,3620$) und nahm unter Belastung ab ($p=0,0025$). In den Gruppen fand diese Änderung zwischen Ruhe und Belastung nicht signifikant unterschiedlich statt ($p=0,0867$).

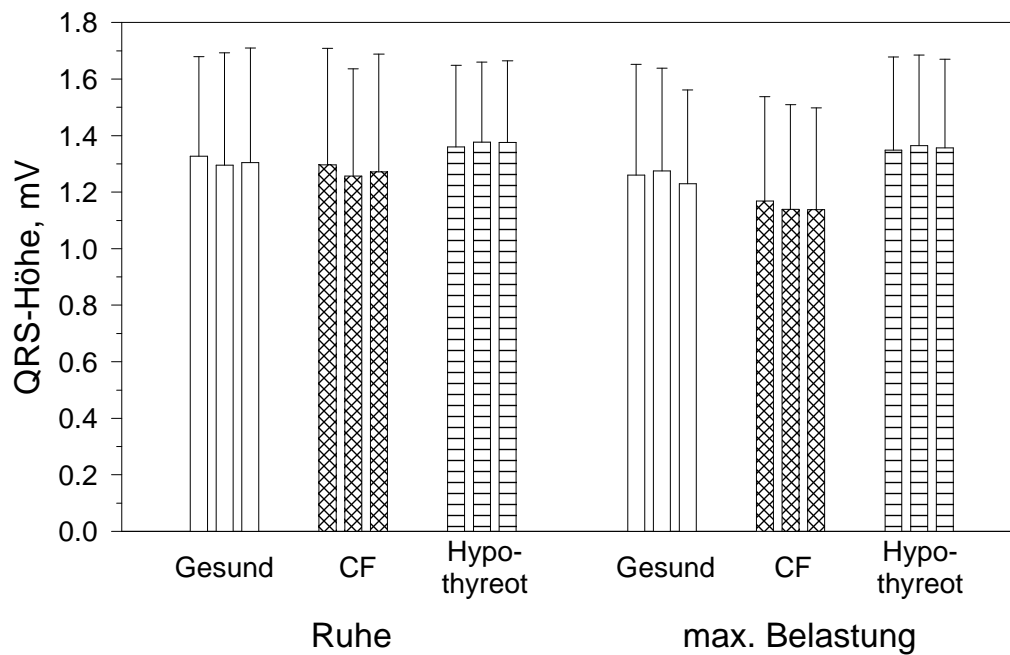


Abbildung 14: Vergleich der Summenwerte der QRS-Komplexe in allen drei Gruppen

Die Amplitude des QRS-Summenwertes nahm bei allen Studienteilnehmern unter Belastung ab.

Durch die Herzfrequenzkorrektur (siehe Abbildung 15) zeigte sich keine Änderung der Werte mehr unter Belastung ($p=0,5546$).

Auch zwischen den Gruppen ($p=0,2698$) und in der Änderung zwischen Ruhe und Belastung zwischen den Gruppen ($p=0,0947$) ergab sich kein signifikanter Unterschied.

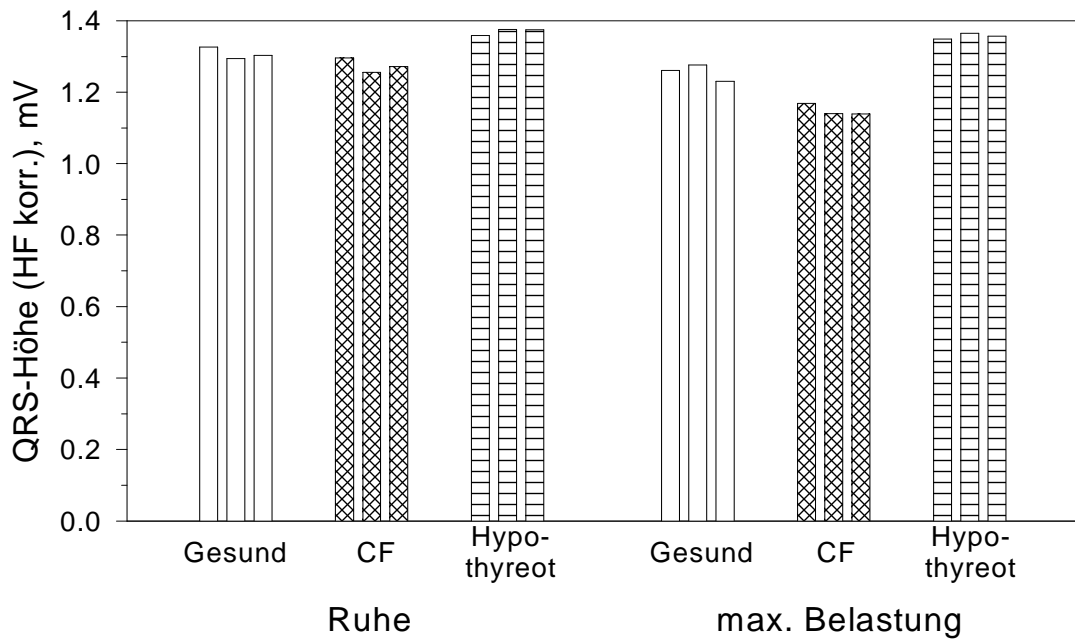


Abbildung 15: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten QRS-Amplitude in allen drei Gruppen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzw. zwischen Ruhe und Belastung.

3.7. Dauer der T-Welle

Die Dauer der T-Welle (siehe Abbildung 16) zeigte mit zunehmender Belastung eine Abnahme ($p < 0,0001$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,0848$).

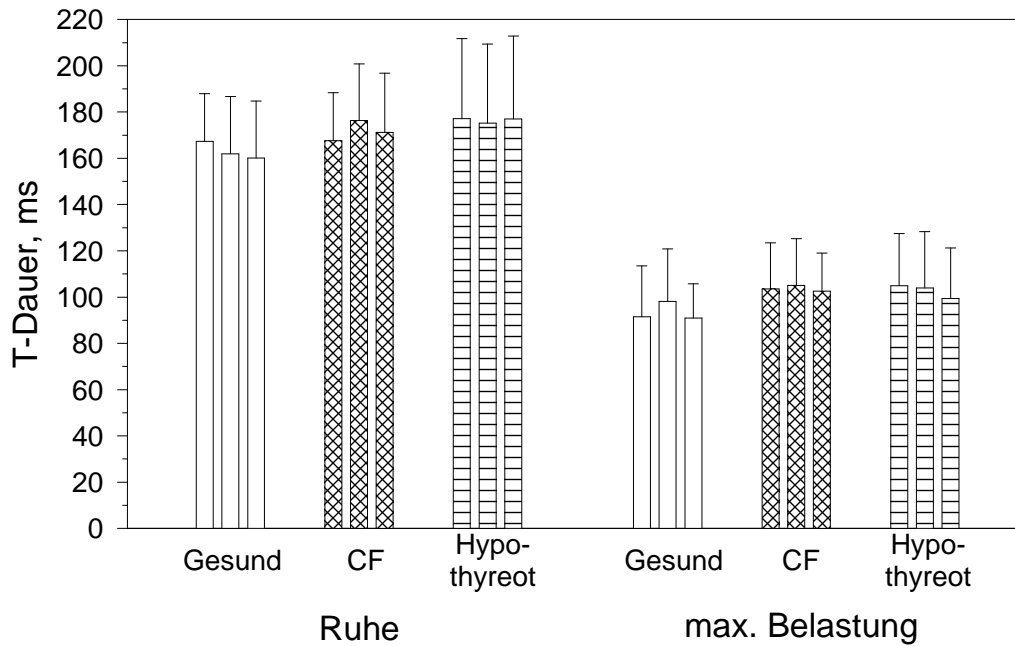


Abbildung 16: Vergleich der Dauer der T-Welle in allen drei Gruppen

Die T-Dauer nahm unter Belastung in jeder Gruppe ab. Die drei Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Nach Durchführung der Herzfrequenzkorrektur (siehe Abbildung 17) ließ sich keine Änderung der Werte der T-Dauer mehr darstellen ($p=0,4524$). Weiterhin war kein Unterschied in der Änderung der Werte zwischen Ruhe und Belastung zwischen den Gruppen zu erkennen ($p=0,9477$). Es ließ sich jetzt aber ein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen darstellen ($p=0,0103$): Sowohl die Ruhe- als auch die Belastungswerte der Dauer der T-Welle waren bei Patienten unter Hypothyreose niedriger als die der CF-Patienten ($p=0,0012$). Die Werte der gesunden Kontrollen waren mit denen der Hypothyreoten ($p=0,0720$) bzw. der CF-Patienten ($p=0,2054$) vergleichbar.

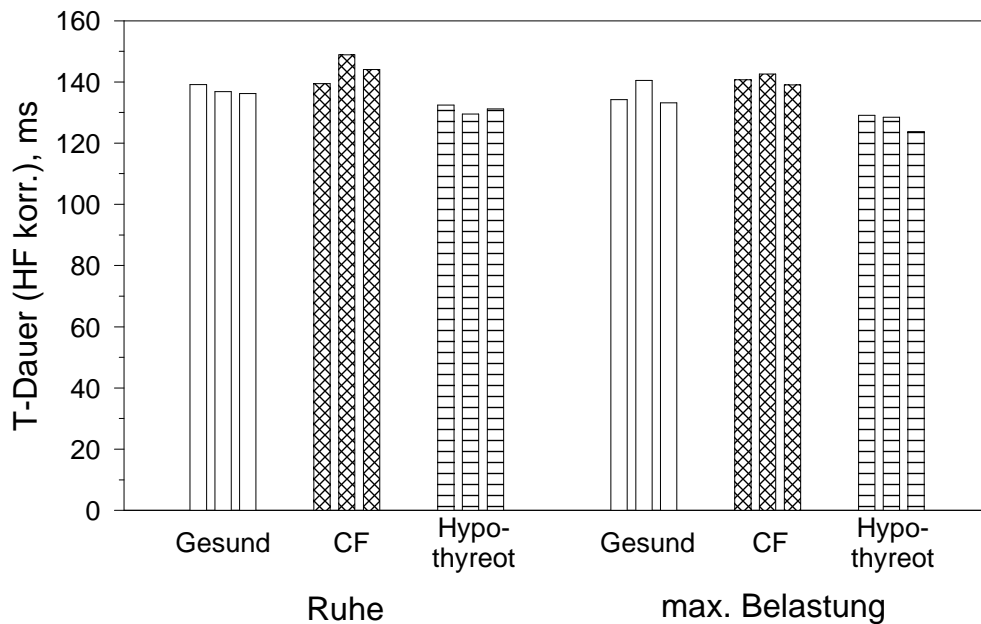


Abbildung 17: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten T-Dauer in allen drei Gruppen

Durch die Herzfrequenzkorrektur war keine Änderung durch Belastung mehr erkennbar. Allerdings zeigten sich bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion signifikant niedrigere Werte in Ruhe und unter maximaler Belastung als bei Patienten mit Mukoviszidose.

3.8. Amplitude der T-Welle

Bezüglich der Amplitude der T-Welle (siehe Abbildung 18) bestand in Ruhe ein signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0,0001$): CF-Patienten zeigten höhere Werte als gesunde Kontrollprobanden ($p = 0,0003$) bzw. hypothyreote Patienten ($p < 0,0001$). Zwischen den beiden letztgenannten Gruppen ergab sich in den Ruhewerten kein Unterschied ($p = 0,4736$).

Bei Betrachtung der T-Amplitude in Ruhe und unter Belastung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,0028$). Die T-Amplitude der CF-Patienten verhielt sich anders als die der Kontrollen ($p = 0,0031$) bzw. der Patienten mit

Schilddrüsenunterfunktion ($p=0,0011$). Zwischen Gesunden und Hypothyreoten ergab sich kein Unterschied ($p=0,7209$).

Weiterhin zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Änderung der T-Amplitude durch körperliche Belastung ($p<0,0001$): Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit CF ($p=0,0150$), zwischen Gesunden und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom in der Hypothyreose ($p=0,0301$) sowie zwischen Patienten mit CF und solchen mit Hypothyreose ($p<0,0001$).

Bei Gesunden zeigte sich keine signifikante Änderung der T-Höhe zwischen Ruhe und Belastung ($p=0,644$), bei CF-Patienten kam es unter Belastung zu einer signifikanten Abnahme der T-Höhe ($p=0,0024$), bei Hypothyreoten kam es zur Zunahme der T-Höhe ($p=0,0001$).

Die signifikant unterschiedlichen Amplituden der T-Welle in Ruhe in den einzelnen Gruppen veränderten sich durch Belastung so, dass sich unter maximaler Belastung für alle Studienteilnehmer annähernd gleiche Werte ergaben ($p=0,2340$).

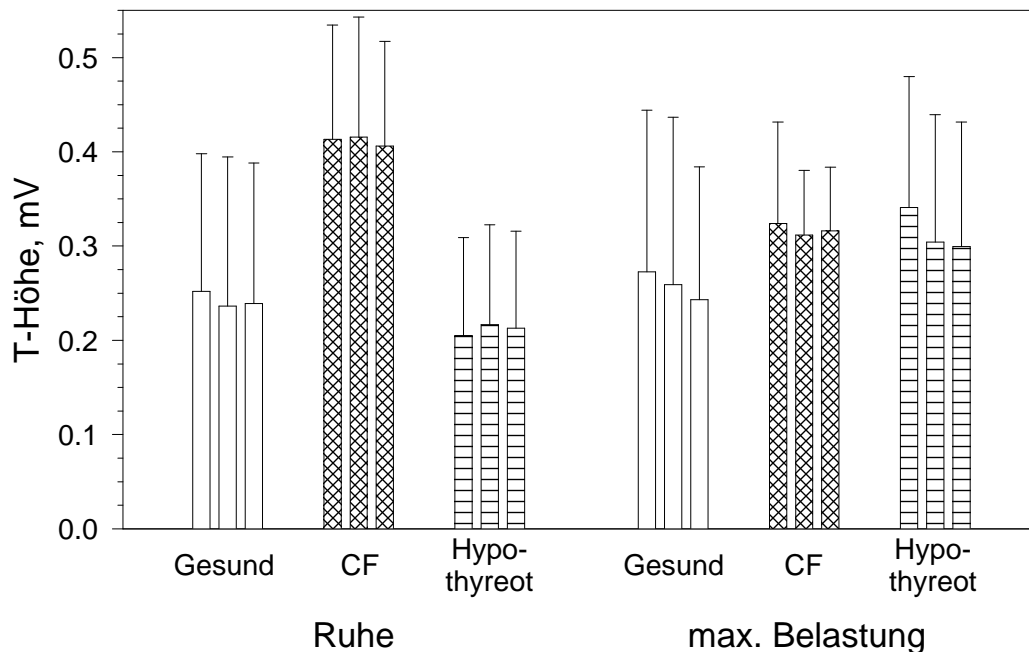


Abbildung 18: Vergleich der Amplitude der T-Welle in allen drei Gruppen

Die T-Amplitude war in Ruhe bei Patienten mit CF höher. Sie nahm bei Hypothyreoten unter Belastung zu, bei Patienten mit CF ab und bei gesunden Kontrollen veränderte sie sich nicht. Die Werte unter maximaler Belastung zeigten keine Gruppenunterschiede.

Betrachtet man nur die Ruhewerte der Amplitude der T-Welle, so zeigten sich auch unter Herzfrequenzkorrektur (siehe Abbildung 19) für gesunde Kontrollen ($p=0,0003$) und Patienten mit operiertem Schilddrüsenkarzinom ($p=0,0001$) niedrigere Werte als für CF-Patienten. Gesunde und Hypothyreote zeigten hierbei keinen Unterschied ($p=0,8545$).

Insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen Ruhe- und Belastungswerten der herzfrequenzkorrigierten T-Amplitude bei gemeinsamer Betrachtung der drei Gruppen ($p=0,1353$). Allerdings waren zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in der herzfrequenzkorrigierten T-Amplitude ($p=0,0035$) und auch in der Änderung zwischen Ruhe und Belastung ($p<0,0001$) zu erkennen. Die Patienten mit CF hatten signifikant höhere T-Amplituden in Ruhe und Belastung als die Patienten mit Hypothyreose

($p=0,0311$) und die gesunden Kontrollen ($p=0,0015$), zwischen den beiden letztgenannten Gruppen bestanden keine Unterschiede ($p=0,2229$). Die Änderung der herzfrequenzkorrigierten T-Amplitude war unterschiedlich zwischen CF-Patienten und Gesunden ($p=0,0206$), zwischen Gesunden und Patienten mit Hypothyreose ($p=0,0338$) und zwischen Patienten mit CF und solchen mit Hypothyreose ($p<0,0001$).

Die Werte bei maximaler Belastung zeigten unter Herzfrequenzkorrektur einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,0347$), nämlich einen Unterschied zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion ($p=0,0167$). Die Belastungswerte von CF-Patienten unterschieden sich nicht von denen der Kontrollen ($p=0,0739$) bzw. der hypothyreoten Patienten ($p=0,4439$).

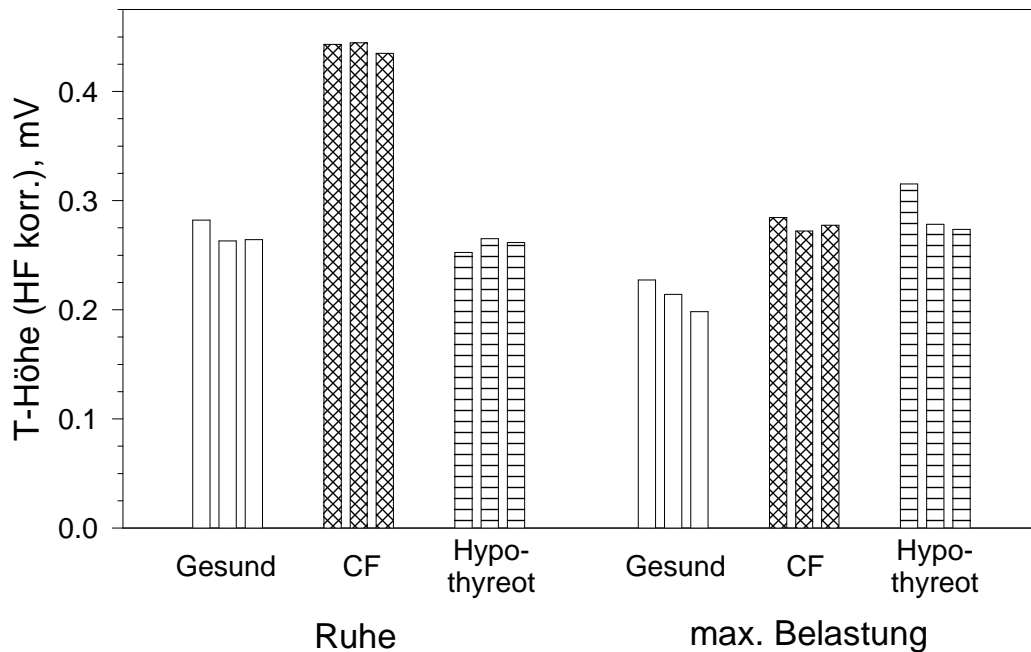


Abbildung 19: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten T-Höhe in allen drei Gruppen

Die T-Amplitude unter Herzfrequenzkorrektur blieb in Ruhe bei CF-Patienten höher. Sie nahm bei Hypothyreoten unter Belastung zu, bei CF-Patienten stark und Gesunden wenig ab. Belastungswerte von Hypothyreoten waren höher als die von Gesunden.

3.9. QT-Dauer

Die errechneten und somit herzfrequenzkorrigierten QT-Zeiten (siehe Abbildung 20) unterschieden sich jeweils signifikant innerhalb der Gruppen bei einer Herzfrequenz von 60min^{-1} ($p < 0,0001$) und 100min^{-1} ($p = 0,0010$). Bei einer Pulsfrequenz von 130min^{-1} bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der korrigierten QT-Zeiten ($p = 0,1846$).

In einem paarweisen Vergleich ergaben sich folgende Unterschiede: Bei einer Herzfrequenz von 60min^{-1} bzw. 100min^{-1} zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen Hypothyreoten und Gesunden ($p = 0,0009$ bzw. $0,0079$) und zwischen Hypothyreoten und CF-Patienten ($p < 0,0001$ bzw. $0,0002$).

Gesunde und CF-Patienten unterschieden sich weder bei HF 60min^{-1} ($p = 0,2000$) noch bei HF 100min^{-1} ($p = 0,1900$).

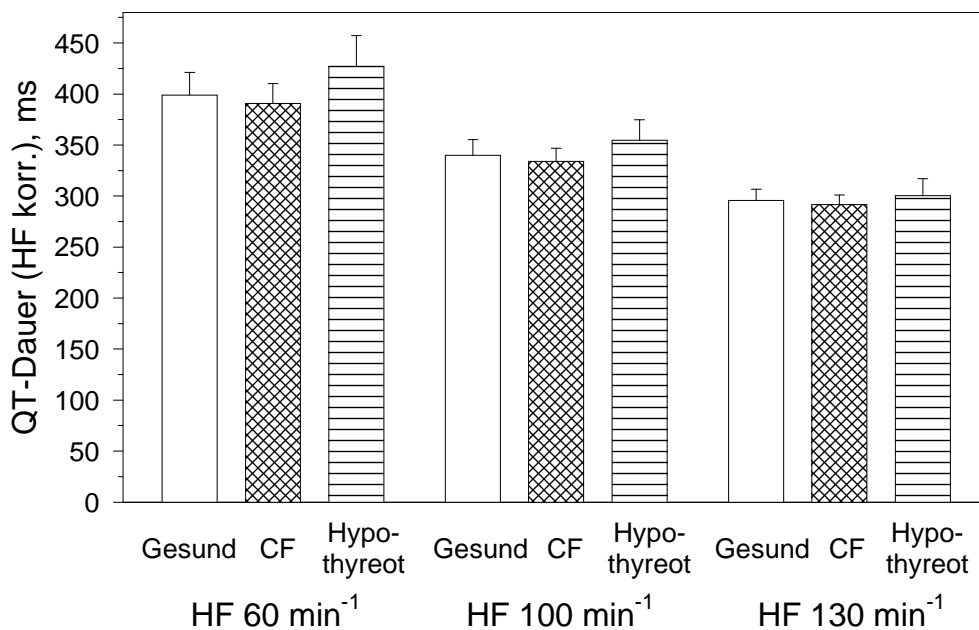


Abbildung 20: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten QT-Dauer bei Herzfrequenz 60min^{-1} , 100min^{-1} und 130min^{-1} in allen drei Gruppen

Hypothyreote zeigten bei HF 60min^{-1} und bei 100min^{-1} eine signifikant längere QT-Dauer gegenüber Gesunden und CF-Patienten. Gesunde Kontrollprobanden und CF-Patienten zeigten keine Unterschiede in dem Verhalten der QT-Dauer.

3.10. PQ-Dauer

Die herzfrequenzkorrigierten PQ-Zeiten (siehe Abbildung 21) waren in jeder Gruppe weder bei einer Herzfrequenz von 100min^{-1} ($p=0,2793$) noch bei 130min^{-1} ($p=0,4941$) signifikant unterschiedlich.

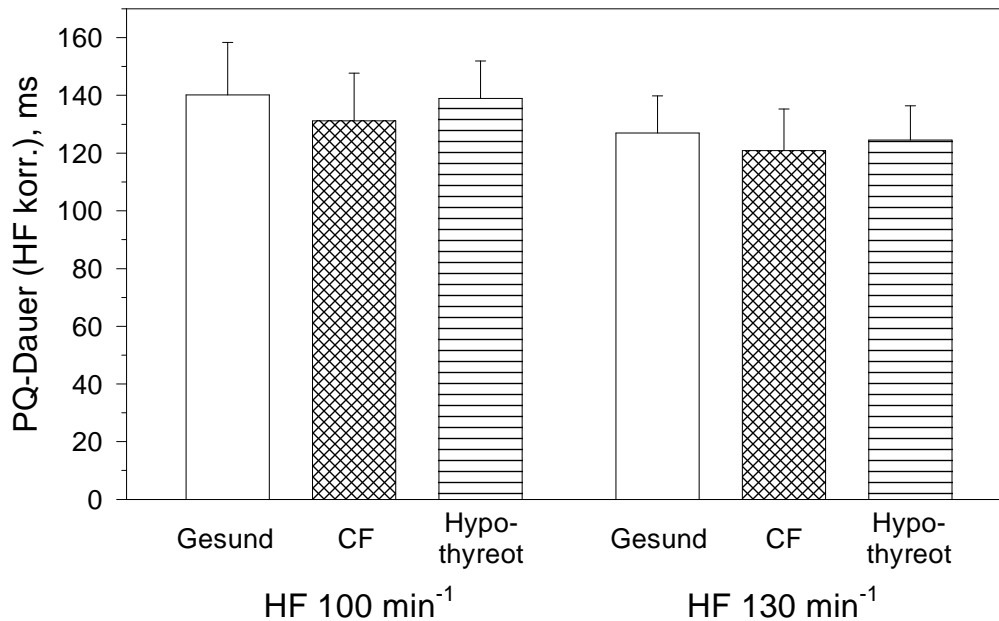


Abbildung 21: Vergleich der herzfrequenzkorrigierten PQ-Dauer bei Herzfrequenz 100min^{-1} und 130min^{-1} in allen drei Gruppen

Die herzfrequenzkorrigierten PQ-Zeiten zeigten keine Gruppenunterschiede.

3.11. Zusammenhänge bestimmter Parameter bei Patienten mit cystischer Fibrose

Der Vergleich der EKG-Parameter zwischen den Gruppen zeigte, dass es Unterschiede zwischen Gesunden und CF-Patienten gibt:

- Die P-Dauer war unter maximaler Belastung bei CF-Patienten länger als bei Gesunden. Dieser Gruppenunterschied war jedoch bezüglich der herzfrequenzkorrigierten P-Dauer nicht mehr nachweisbar.

- Die T-Amplitude war in Ruhe bei CF-Patienten höher als bei gesunden Kontrollprobanden. Sie nahm bei Gesunden unter Belastung zu und bei CF-Patienten unter Belastung ab.

Es galt herauszufinden, ob die P-Dauer oder die T-Amplitude bei Patienten mit CF abhängig von dem pulmonalem Zustand der Patienten oder anderen Störfaktoren sind (siehe Tabelle 3).

	Anzahl N	Irrtumswahrscheinlichkeit	
		P-Dauer unter max. Belastung	T-Amplitude in Ruhe
Geschlecht	20	0,8410	0,0415
Alter	20	0,4213	0,3613
Größe	20	0,0935	0,5850
Gewicht	20	0,3276	0,8833
SpO ₂ Ruhe	20	0,0721	0,8911
SpO ₂ Belastung	20	0,0461	0,2514
SpO ₂ Differenz (Ruhe – Belastung)	20	0,1251	0,0948
CN-Score	20	0,4238	0,2364
Lungenpathologie (CN-Score ab18)	20	0,4076	0,0301
FEV %	20	0,0536	0,5411
RV %	20	0,4787	0,4050
TLC %	20	0,7597	0,3191
RV / TLC	20	0,4422	0,4654

Tabelle 3: Zusammenhang verschiedener beschreibender Parameter von CF-Patienten mit dem Mittelwert der P-Dauer unter Belastung bzw. dem Mittelwert der T-Amplitude in Ruhe. Statistische Signifikanz ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit < 0,05. Parameter mit statistischer Signifikanz sind fett unterlegt.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- P-Dauer unter maximaler Belastung und SpO₂ unter Belastung (p=0,0461) (siehe Abbildung 23)
- T-Amplitude in Ruhe und Lungenpathologie im Thorax-Röntgenbild (siehe Abbildung 24)
- T-Amplitude in Ruhe und Geschlecht (p=0,0415) (siehe Abbildung 25)

Bei allen anderen Parametern – so auch bei denen der Bodyplethysmographie bzw. Spirometrie – war kein Zusammenhang erkennbar.

3.11.1. Dauer der P-Welle unter Belastung

Die Dauer der P-Welle unter Belastung war bei CF-Patienten länger als bei Gesunden. In der Korrelationsanalyse mit oben genannten Parametern war ein Zusammenhang mit SpO₂ unter Belastung zu erkennen (p=0,0461). Allerdings zeigte sich in der graphischen Darstellung (siehe Abbildung 23) ein Ausreißer (äußerster rechter Punkt). Nahm man diesen Punkt aus der statistischen Auswertung heraus, so war kein Zusammenhang mehr vorhanden (p=0,3420). Auch zeigte sich nach Herzfrequenzkorrektur kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

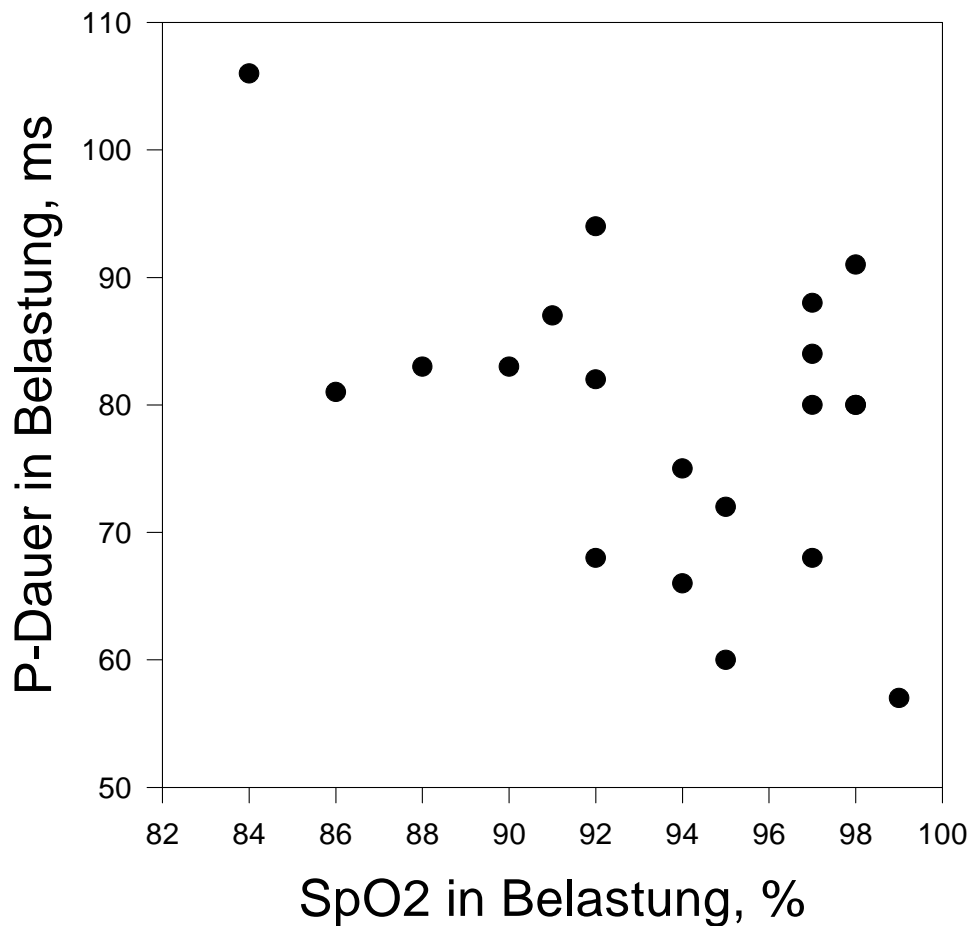


Abbildung 23: Zusammenhang des Mittelwertes der P-Dauer unter Belastung mit der SpO₂ in Belastung bei CF-Patienten

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern. Wenn man jedoch den äußersten rechten Punkt (P-Dauer ca. 108 ms, SpO₂ 84%) aus der Statistik ausschließen würde, wäre keine Signifikanz mehr ersichtlich ($p=0,3420$).

3.11.2. Amplitude der T-Welle in Ruhe

Die Amplitude der T-Welle in Ruhe war bei CF-Patienten höher als bei Gesunden. Lungenkranke CF-Patienten (CN-Score >18) hatten eine höhere T-Amplitude in Ruhe als CF-Patienten mit einem CN-Score < 18 ($p=0,0301$) (siehe Abbildung 24).

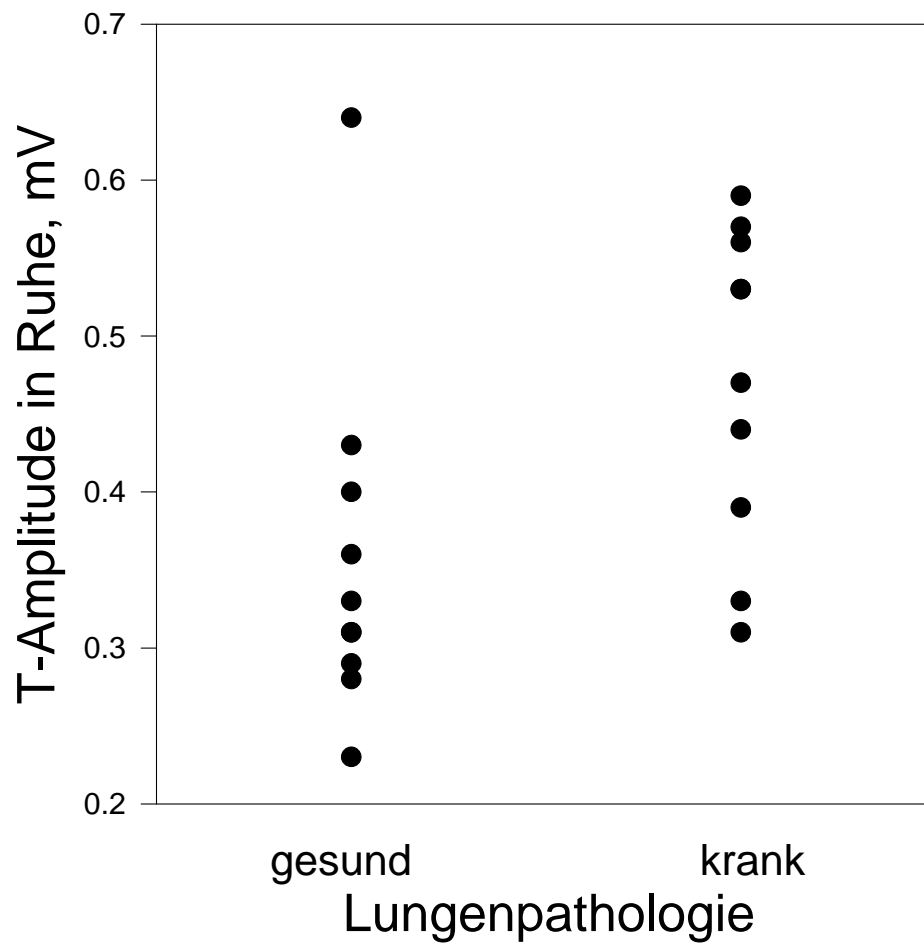


Abbildung 24: Vergleich des Mittelwertes der T-Amplitude in Ruhe mit der Lungenpathologie bei CF-Patienten

Lungenkranke hatten eine signifikant höhere T-Amplitude als Lungengesunde.

Außerdem war ein Zusammenhang der T-Amplitude in Ruhe mit dem Geschlecht der CF-Patienten erkennbar ($p=0,0415$): Männliche CF-Patienten zeigten in Ruhe eine höhere T-Amplitude als weibliche Patienten (siehe Abbildung 25).

Die männlichen CF-Patienten waren jedoch nicht schwerer lungenkrank als die weiblichen CF-Patienten (siehe Tabelle 4); jeweils fünf der beiden Geschlechtergruppen wurden als lungenkrank (CN-Score ab 18) eingestuft.

		CN-Score mit Standardabweichung
männliche Patienten	lungengesund	8,4 +/- 3,7
	lungenkrank	20,6 +/- 2,2
	gesamt	14,5 +/- 6,8
weibliche Patienten	lungengesund	10,8 +/- 3,5
	lungenkrank	22,4 +/- 1,4
	gesamt	16,6 +/- 6,4

Tabelle 4: Geschlechterspezifische Vergleich des CN-Scores bei 20 CF-Patienten

Es zeigte sich, dass die männlichen Patienten keine fortgeschrittenere Lungenerkrankung gegenüber den weiblichen Patienten aufweisen.

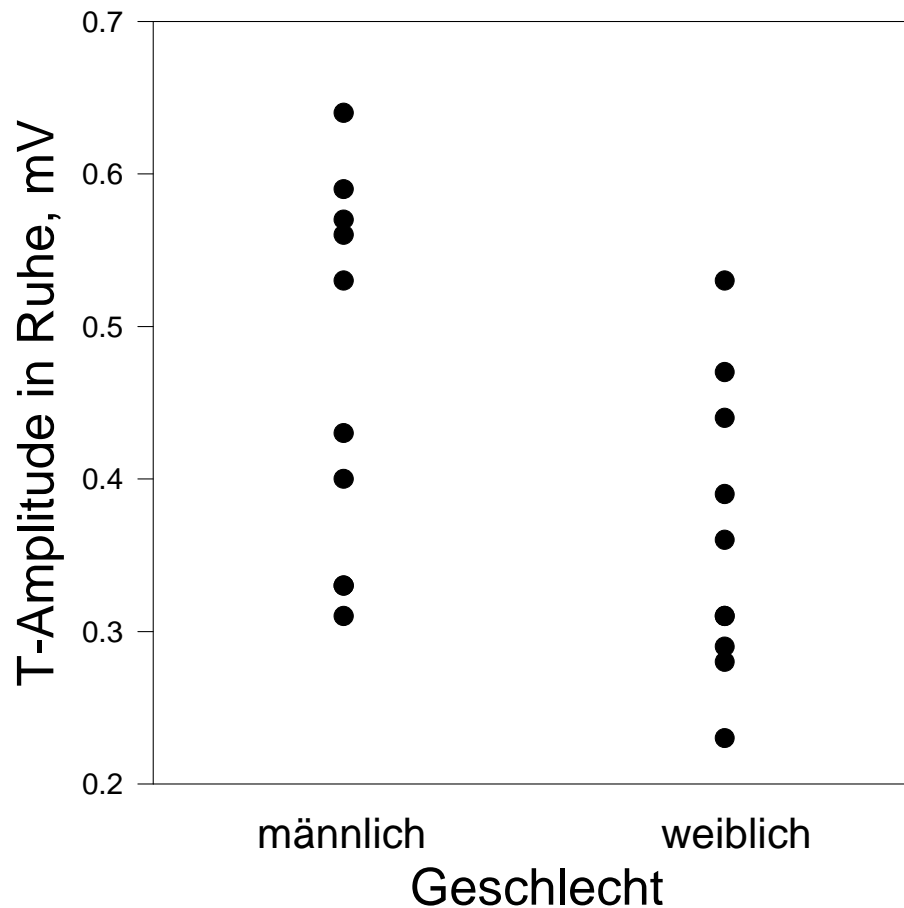


Abbildung 25: Vergleich des Mittelwertes der T-Amplitude in Ruhe mit dem Geschlecht bei CF-Patienten

Es zeigte sich folgender Zusammenhang: Männliche CF-Patienten hatten eine signifikant höhere T-Amplitude.

3.12. Herzachsen bei CF-Patienten und Kontrollprobanden

Für den P- und auch den QRS-Vektor ergab sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,2767$ bzw. $p=0,2401$) noch zwischen Ruhe und maximaler Belastung ($p=0,6850$ bzw. $p=0,6599$).

Bezüglich der Lage des T-Vektors zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,3301$) in Ruhe und Belastung; ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Änderung von Ruhe zu Belastung ($p=0,9845$). Allerdings wurde in beiden Gruppen ein vergleichbarer Unterschied zwischen Ruhe und Belastung ersichtlich ($p=0,0242$), nämlich dass die T-Achse um ca. 19° flacher wurde.

4. Diskussion

4.1. Gemeinsamkeiten zwischen den Gruppen

Einige EKG-Parameter verhalten sich sowohl in Ruhe als auch unter Belastung in den drei untersuchten Gruppen auf die gleiche Weise:

Für den Parameter **Herzfrequenz** konnte unter körperlicher Belastung in jeder Studien-Gruppe ein Frequenzanstieg beobachtet werden. Dies steht in Übereinstimmung mit allen Berichten der medizinischen Literatur [65].

Die **Dauer des QRS-Komplexes** verkürzte sich bei allen Teilnehmern unter Belastung. Ebenso wurde die **Amplitude der R-Zacke** als auch die des **QRS-Komplexes** kleiner. Diese Ergebnisse finden Bestätigung in einigen Literaturstellen [8] [55] [68]. Als Erklärung für diese Beobachtung wird eine Lageänderung des Herzens im Thorax mit einer leichten Verschiebung des elektrischen Vektors nach rechts postuliert [47] [55].

Allerdings sind auch einige Arbeiten zu finden, die keine oder eine nur sehr geringe Veränderung des QRS-Komplexes bzw. der R-Zacke unter körperlicher Belastung feststellten [17] [43] [59] [66]. Diese Diskrepanz könnte auf Folgendes zurückzuführen sein: Die Messungen in einigen Arbeiten [43] [47] fanden in anderen Ableitungen statt: bei Lloyd-Thomas [43] in Ableitung III und in den Brustwandableitungen, bei Paridon und Bricker [47] in aVF sowie der Brustwandableitung V₂ und V₅. Die Mehrzahl der Untersuchungen wurde nur bei Erwachsenen durchgeführt [17] [43] [55] [59] [66] [68]. Im Kindesalter und im Laufe der Pubertät [8] [47] ändert sich das EKG bezüglich der Höhe der R-Zacke und des QRS-Komplexes jedoch. Dies könnte auch ein anderes Verhalten unter Belastung mit sich bringen.

Es ist bekannt, dass die **PQ-Dauer** herzfrequenzabhängig ist [8] [17] [43] [55]. In dieser Arbeit zeigten die PQ-Zeiten in allen drei Gruppen eine geringe Verkürzung unter einer steigenden Herzfrequenz (100min⁻¹ → 130min⁻¹).

Auch die **Dauer der T-Welle** nahm bei allen Studienteilnehmern mit zunehmender körperlicher Belastung und dem damit verbundenen Herzfrequenzanstieg ab.

Die Dauer der T-Welle hat in der heutigen Diagnostik wenig Bedeutung, da sie im Rahmen der QT-Dauer mitbewertet wird [17]. Daher lassen sich nur sehr wenige Quellen bezüglich der T-Dauer finden. Es ist jedoch beschrieben, dass unter Belastung eine Abnahme der T-Dauer gleichsinnig zu der Dauer von QT zu beobachten ist, welche mit zunehmender Herzfrequenz abnimmt [59].

Die **QT-Dauer** verkürzte sich in allen drei Gruppen mit steigenden Herzfrequenzen ($60\text{min}^{-1} \rightarrow 100\text{min}^{-1} \rightarrow 130\text{min}^{-1}$). Eine Verkürzung der ventrikulären Repolarisation unter steigender Belastung, d. h. mit steigender Herzfrequenz, wurde vielfach in der Literatur beschrieben [8] [55] [68].

Die **Dauer der P-Welle** verkürzte sich in unserer Arbeit bei allen Teilnehmern unter Belastung und die **Amplitude der P-Welle** nahm mit zunehmender Herzfrequenz zu. Bekannt ist, dass Bradykardie bzw. Vagotonie zu einer leicht abgeflachten, Tachykardie bzw. Sympathikotonie – wie sie auch unter Belastung auftreten – zu einer überhöhten Amplitude führen [26] [65].

Die Ursache für die Erhöhung der Amplitude ist nicht geklärt. Diese könnte auf einer gewissen Vorhofdilatation, einer synchronisierten Erregung der beiden Vorhöfe oder einer Verschiebung der Achse der P-Welle nach vertikal durch Absinken des Zwerchfells basieren [8] [35] [43] [53] [55] [59].

4.2. Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten mit Hypothyreose

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten unter Hypothyreose sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine deutlich niedrigere **Herzfrequenz**. Die Bradykardie unter hypothyreoter Stoffwechsellage wurde schon in zahlreichen Arbeiten beschrieben [14] [38] [49] [60]. Sie scheint durch spezifische Ionenkanalproteine im Sinusknoten des rechten Vorhofs verursacht zu sein, die durch einen Mangel an Schilddrüsenhormonen weniger stimuliert werden [14].

Wir beobachteten bei unseren Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion bezüglich der **QT-Dauer** herzfrequenzkorrigiert signifikant längere Zeiten bei einem Puls von 60min^{-1} und 100min^{-1} im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Verlängerte, herzfrequenzkorrigierte QT-Zeiten bei Hypothyreose wurden wiederholt beschrieben [2] [18] [38] [60].

Bei einer Herzfrequenz von 130min^{-1} zeigte sich keine signifikante Verlängerung der QT-Dauer mehr bei den Patienten mit Hypothyreose im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bisher wurden keine Untersuchungen der QT-Dauer bei Hypothyreose unter Belastung publiziert. Somit kann für diesen Befund keine empirische Bestätigung oder Widerlegung in der Literatur gefunden werden. Allerdings beschrieb Gutheil [25], dass sich bei Patienten mit Hypothyreose unter Belastung einige EKG-Parameter normalisieren, wie z. B. die Verlängerung der QT-Dauer oder die der PQ-Dauer.

Vereinzelt wurden maligne ventrikuläre Tachykardien bei Patienten mit Hypothyreose beobachtet [54]. Der Hormonhaushalt scheint eine große Rolle zu spielen: die QT-Dauer verkürzt sich unter Schilddrüsenhormon-Substitution [2]. Somit verringert sich auch die Repolarisationsdauer, wodurch das Risiko für Reizleitungsstörungen, wie z. B. Torsades de pointes oder maligne ventrikuläre Arrhythmien, gesenkt wird [2] [38]. Solche Herzrhythmusstörungen treten laut Altun [2] gehäuft bei einer verlängerten QT-Dauer in Zusammenhang mit Hypokaliämie, Hypomagnesämie, Long-QT-Syndrom oder Drogeneinnahme auf.

Bei Hypothyreoten verringerte sich die **Dauer der P-Welle** durch körperliche Belastung weniger stark als bei gesunden Probanden. Nach der Korrektur der Einflüsse der Herzfrequenz ergab sich jedoch kein Unterschied mehr zwischen Gesunden und Patienten mit Hypothyreose. Damit ist anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen durch die Unterschiede in der Herzfrequenz, d. h. die Bradykardie bei den Patienten mit Hypothyreose, zu erklären sind.

In der aktuellen Untersuchung war die **Amplitude der P-Welle** weder unkorrigiert noch nach Herzfrequenzkorrektur bei Hypothyreose anders als bei Euthyreose. Dieser Befund steht im Gegensatz zu der Aussage von Gutheil [25] und Oberdisse [46], dass durch eine Schilddrüsenunterfunktion die Vorhofswelle flach wird oder sogar verschwinden

kann. Möglicherweise ist diese Diskrepanz der Befunde durch die akute Hypothyreose bei unseren Patienten im Vergleich mit einer mehr chronischen Form in Untersuchungen von Gutheil [25] und Oberdisse [46] erklärbar (siehe unten).

Die P-Amplitude stieg durch körperliche Belastung bei den Patienten mit Hypothyreose verstärkt an. Die Erklärung für diesen Befund ist nicht ganz klar, allerdings könnte die überproportionale Zunahme der P-Amplitude unter Belastung eine deutlich stärkere Drucksteigerung im rechten Vorhof bei Patienten mit Hypothyreose unter Belastung widerspiegeln [46]. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Herz auf Grund der Bradykardie und des damit assoziierten höheren Schlagvolumens eine gewisse Überdehnung der Herzinnenräume aufweist.

Weitere EKG-Veränderungen konnten wir nicht beobachten, die für Patienten mit einer manifesten Hypothyreose in der medizinischen Fachliteratur beschrieben wurden: Vorhofwellen können vollständig verschwinden [46]. Das PQ-Intervall kann verlängert oder an der oberen Grenze der Norm liegen [25] [46]. Eine Niedervoltage, d. h. niedrigere R-Amplitude, und eine Abflachung bzw. Inversion der T-Welle kann zu finden sein [7] [25] [33] [46] [60].

Eine Erklärung für das Fehlen solcher Beobachtungen in unserem Kollektiv könnte sein, dass sich unsere Patienten in einer akuten Schilddrüsenunterfunktion befanden und nicht unter langanhaltender Hypothyreose litten. Die Folgen einer dauerhaften hypothyreoten Stoffwechsellage können Ödem- bzw. Ergussbildung am Herzen, eine koronare Herzkrankheit durch eine sekundäre Hypercholesterinämie und ein reduzierter Myokardmetabolismus sein [7] [33] [38]. Die daraus folgende Kardiomegalie, schlechtere Ableitbarkeit des EKGs und Ischämie [33] [38] könnten somit Ursache der oben genannten Veränderungen sein.

Auch muss beachtet werden, dass die genannten Untersuchungen und Messungen in den angegebenen Studien bei Erwachsenen durchgeführt wurden und damit nicht unmittelbar mit den von uns an Kindern und Jugendlichen erhobenen Daten verglichen werden können.

Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zeigen im EKG einige Veränderungen – wie oben beschrieben. Als eine bekannte Ursache kann der direkte Einfluss von Schilddrü-

senhormonen auf das Herz durch Aktivierung bestimmter Proteine, wie z. B. der Na^+ - K^+ -ATPase, durch Triiodthyronin (T3) angenommen werden. So führt die erhöhte Empfindlichkeit des β -adrenergen Systems unter Schilddrüsenhormoneinfluss zu gesteigerter Inotropie, Chronotropie und Dromotropie. Auch führt ein Fehlen von Schilddrüsenhormonen zu einer Inaktivierung bzw. reduzierten Synthese von Herzproteinen [18] [42].

Im Jahre 1995 identifizierten Drvota et al. [15] und 1997 Sellitti et al. [57] TSH-Rezeptor-mRNA im Myokard von Mensch und Schwein. An den so beschriebenen TSH-nuklear-Rezeptoren in den Myozyten könnte T3 binden und die Transkription verschiedener Proteine – Ca^+ -ATPase, Myosin-Rezeptor, Na^+ - K^+ -ATPase – regulieren [6] [14] [38]. In einer neueren Arbeit konnte diese Annahme jedoch nicht bestätigt werden. Busuttill und Frauman [9] fanden 2001 keine Transkripte von TSH-Rezeptoren [63] im menschlichen Myokard.

Trotz alledem ist gesichert, dass Schilddrüsenhormone einen direkten Effekt auf das Herzkreislaufsystem ausüben. Wie und in welcher Form dies geschieht, ist jedoch durch die bislang widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse nicht erklärt.

Durch eine optimale Levothyroxin- (L-T_4 -) Substitution lassen sich Komplikationen und Folgen der Schilddrüsenunterfunktion auf den Gesamtorganismus und damit auch auf das Herz-Kreislauf-System vermeiden oder, falls schon vorhanden, rasch zurückbilden [25] [38] [46]. Auch können im EKG unter hinreichender Substitution keine der beschriebenen Abnormalitäten mehr nachgewiesen werden [2].

Ein Absetzen der Therapie kann die Entwicklung bzw. die Zunahme kardiovaskulärer Veränderungen – wie Bradykardie, EKG-Veränderungen, Belastungsdyspnoe – verursachen [46]. Deshalb ist eine Therapiepause nur in besonderen Situationen indiziert – wie z. B. zur Diagnostik oder zur Durchführung einer Radiojod-Therapie nach Thyreoidektomie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.

Die Eingangshypothese, nämlich dass Patienten mit einer Hypothyreose in Ruhe und unter Belastung eine niedrigere Herzfrequenz und eine verlängerte QT-Dauer im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden haben, konnte mit dieser Arbeit bestätigt werden.

Eine Verlängerung der PQ-Zeit, eine Niedervoltage sowie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes konnten mit dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Alle diese genannten Parameter verhielten sich in Ruhe und auch unter Belastung wie bei den gesunden Kontrollprobanden.

4.3. Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten mit cystischer Fibrose

Die **Dauer der P-Welle** nahm unter Belastung bei Patienten mit CF weniger deutlich ab als bei Gesunden. Zwar fanden sich nach Herzfrequenzkorrektur keine signifikanten Unterschiede mehr in der P-Dauer in Ruhe und Belastung zwischen den Gruppen, es war jedoch weiterhin eine geringere Abnahme der P-Dauer durch Belastung bei den Patienten mit CF zu beobachten. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass ein immer höher werdender Druck im kleinen Kreislauf zu einer Hypertrophie und Dilatation des rechtsventrikulären Myokards führt. In einem dilatierten Vorhof erfolgt die Erregungsausbreitung, die sich in der P-Welle widerspiegelt, verlangsamt [31]. Allerdings konnte diese Vermutung auf Grund des fehlenden Zusammenhangs zwischen Abfall der SpO₂ unter maximaler Belastung und Verlangsamung der P-Welle nicht untermauert werden; der Mechanismus bleibt jedoch möglich.

Bei CF-Patienten war im Ruhe-EKG ein signifikant erhöhter Wert der **Amplitude der T-Welle** auffällig. Dieser Befund wurde bisher noch in keiner Arbeit beschrieben. Hierfür lässt sich mit dieser Studie keine eindeutige Erklärung finden. Ein Messfehler ist auf Grund der großen Sorgfalt bei den Messungen sehr unwahrscheinlich. Auch würde ein Überschneiden mit der darauf folgenden P-Welle oder das Auftreten einer U-Welle, die eine Abgrenzung der T-Welle schwierig machen können [40], die maximale Höhe der T-Welle nicht beeinflussen.

In der gesamten Literatur wird der T-Welle keine besondere Beachtung geschenkt, so dass wir unsere Ergebnisse nicht durch Vergleiche mit den Untersuchungen anderer Studien validieren können. Auch die Entstehung und Zusammensetzung der T-Welle ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird meist nur ihre Dis- bzw. Konkordanz zur R-Amplitude betrachtet [37]. Genaue Normwerte existieren nicht [25].

Ein möglicher Grund für die erhöhte T-Welle bei den Patienten mit Mukoviszidose könnte erstens eine Veränderung der Herzachse bei CF-Patienten sein. Diese Annahme lässt sich aber anhand unserer Daten nicht untermauern, da sich sowohl bei CF-Patienten als auch bei gesunden Kontrollen der T-Vektor unter Belastung ähnlich veränderte.

Eine zweite Theorie wäre, dass eine veränderte Funktion der myokardialen Ionenkanäle bei Mukoviszidose hierbei eine Rolle spielt. Man nimmt an, dass CFTR viele andere Ionenkanäle reguliert, z. B. K^+ - und Na^+ -Kanäle, und mit etlichen Proteinen interagiert [24] [50] [52]. Die hohe T-Amplitude könnte auf eine perizelluläre Hyperkaliämie, eine Hypermagnesiämie, eine Hypocalciämie oder andere Elektrolytverschiebungen hindeuten [26] [31] [60], die zu einer Änderung des Zellmembranpotentials führen könnten. Allerdings ist noch ungeklärt, ob die bei Mukoviszidose veränderten CFTR-Kanäle auch im menschlichen Myokard zu finden sind und somit zu intra-/ parazellulären Elektrolytstörungen führen könnten. Zembrak und Kollegen [70] entdeckten mehrere verschiedene Cl^- -Kanäle im Sarkolemma der Ventrikelmyozyten von Säugetieren. Einer von diesen gleicht nahezu dem epithelialen CFTR- Cl^- -Kanal [70]. Auch andere Untersuchungen deuten auf ein Vorhandensein eines CFTR- Cl^- -Kanals in humanen Myozyten [69] oder einer CFTR-Isoform im Herzen hin, deren Funktion allerdings bisher noch unbekannt ist [50]. Es wird spekuliert, ob die Dysfunktion des CFTR-Kanals in der Pathogenese von kardiovaskulären Faktoren der CF-Patienten eine Rolle spielt [70]. Allerdings konnte Chiba-Falek keine CFTR-Transkripte im fetalen Herzen finden [10].

Auffällig ist, dass diejenigen CF-Patienten eine stark erhöhte T-Welle zeigten, die auf Grund eines CN-Score >17 als „lungenkrank“ eingestuft wurden. Außerdem zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und T-Amplitude. Männliche CF-Patienten zeigten in Ruhe eine höhere Amplitude als weibliche. Dies liegt aber nicht daran, dass männlichen CF-Patienten mit einer fortgeschritteneren Lungenerkrankung belastet sind. Einen CN-Score > 17 und somit lungenkrank zeigten fünf weibliche und fünf männliche Patienten. Ein Geschlechtsunterschied bezüglich des Verlaufs und der Prognose der Mukoviszidose-Erkrankung wird in neueren Studien nahezu ausgeschlossen [21] [64]. Früher wurde jedoch für weibliche CF-Patienten eine schlechtere Prognose angenommen [12] [13].

Warum sich bei – vor allem männlichen – CF-Patienten eine hohe T-Welle zeigt und ob nun letztendlich die erhöhte T-Amplitude eine Aussage über eine Lungenbeteiligung treffen kann, ist unklar. Diese Fragen könnten aber Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

In dieser Studie ist die Amplitude der T-Welle enger korreliert mit dem Zustand der erkrankten Lunge als mit den anderen bekannten EKG-Zeichen der Rechtsherzbelastung, wie z. B. dem P-dextroatriale. Fraglich ist allerdings, ob dieser Parameter sich zur Diagnose oder Verlaufskontrolle der Rechtsherzbelastung eignet, da erstens keine Echokardiographie erfolgte und zweitens die T-Amplitude nur mit dem CN-Score, nicht aber mit Parametern der Lungenfunktion korrelierte.

Die Amplitude der T-Welle nahm bei Patienten mit Mukoviszidose unter Belastung im Gegensatz zu Gesunden und Patienten mit Hypothyreose deutlich ab, so dass sie unter starker Belastung ungefähr den gleichen Wert erreichte wie bei Gesunden und Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion. Durch körperliche Anstrengung werden vermehrt Kalium(K^+)-ionen aus den belasteten Muskeln freigesetzt [29] [59] und der K^+ -Spiegel im Serum steigt. Der Anstieg der T-Amplitude bei Gesunden wird auf den erhöhten K^+ -Spiegel im Serum zurückgeführt [60]. Diese Erhöhung der T-Amplitude ist allerdings nur bei Messungen während der Belastung festzustellen [40] [55] [68]. Schon in den ersten Minuten der Erholungsphase kommt es zu einem raschen Abfall des Serum- K^+ und damit zu einer raschen Rückkehr der T-Amplitudenerhöhung oder sogar zu einer weiteren Erniedrigung der T-Amplitude [43] [59]. Der Abfall des K^+ -Spiegels ist auf einen schnellen Re-Uptake des Serum- K^+ durch Muskeln und andere Gewebe zurückzuführen [29]. Das ungewöhnliche Verhalten der Amplitude der T-Welle bei Mukoviszidose-Patienten unter Belastung stützt die Hypothese, dass bei dieser Erkrankung evtl. eine Veränderung der intra- und parazellulären Elektrolytkonzentrationen vorliegen, die sich unter Belastung dann zumindest partiell normalisieren.

Die Eingangshypothese, nämlich dass Patienten mit Mukoviszidose und fortgeschrittener Lungenbeteiligung eine breitere und vor allem höhere P-Welle im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden haben, konnte so nicht bestätigt werden. Die Dauer der P-Welle nahm zwar unter Belastung bei Patienten mit CF weniger deutlich ab als bei Gesunden, nach Herzfrequenzkorrektur gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied

mehr. Die Amplitude der P-Welle war bei Patienten mit Mukoviszidose weder in Ruhe noch unter Belastung signifikant höher als bei gesunden Kontrollprobanden.

Die chronisch-destruktiven Lungenveränderungen bei cystischer Fibrose führen ultimativ zu einer pulmonalen Hypertension und zu einem Cor pulmonale. Diese beiden Komplikationen der Mukoviszidose sind lebensbegrenzend [19]. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Folgeerscheinungen nimmt mit der Dauer der Grunderkrankung zu. Um diese Komplikationen frühzeitig zu entdecken, die 70% der Patienten mit CF betreffen [44] [51], sollten einfache und schonende Untersuchungsverfahren angewandt werden, wie z. B. die Blutgasanalytik, das EKG, die Echokardiographie oder das Vektorkardiogramm [58].

Im EKG sucht man nach Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie. In Anlehnung an Csapo sind es folgende Hinweise: Rechtstyp, rechtspräkordiale Amplitudenerhöhung von R in V_1 , Vertiefung von S in V_6 , P dextroatriale mit einer Amplitude $>0,25\text{mV}$, verbreiteter QRS-Komplex und diskordantes T in V_1 [25] [51].

Durch die chronische Drucksteigerung im kleinen Kreislauf kann in Folge auch der linke Ventrikel betroffen sein, z. B. in Form einer Myokardnekrose oder -fibrose [67].

In zahlreichen Arbeiten wurde allerdings beschrieben, dass das EKG kein verlässlicher Indikator zur Diagnose eines Cor pulmonale bei Patienten mit cystischer Fibrose darstellt [44] [51] [58]. Die begrenzte Wertigkeit des Elektrokardiogramms könnte an einem sich herausbildenden Emphysem liegen, das zur Abschwächung der elektrischen Aktivität führt [51]. Oben aufgeführte Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie zeigen sich nur bei sehr wenigen betroffenen Patienten [44] [45] [51] [58]. Die Sensitivität des EKGs wird insgesamt als gering eingeschätzt, so dass durch ein nicht pathologisches EKG ein Cor pulmonale niemals ausgeschlossen werden kann [17] [51].

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei Menschen, die an cystischer Fibrose oder auch an einer Hypothyreose erkrankt sind, ist die Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems eine bekannte Komplikation. Ziel dieser Arbeit war, möglicherweise bislang unbekannte Auswirkungen dieser Erkrankungen auf das Belastungs-EKG von Kindern und Jugendlichen zu identifizieren und ggf. zu deuten. Dadurch sollte die Beurteilbarkeit des Belastungs-EKGs bei der Untersuchung der genannten Patientengruppen verbessert werden.

Es wurden insgesamt 64 Patienten zwischen 11 und 18 Jahren zu dieser Studie herangezogen, die in drei Gruppen – nämlich gesunde Kontrollen, hypothyreote Patienten und CF-Patienten – aufgeteilt wurden. Sowohl das Ruhe- als auch das Belastungs-EKG dieser Kinder und Jugendlichen wurden in der Extremitäten-Ableitung II bezüglich der verschiedenen EKG-Parameter vermessen und statistisch ausgewertet. Die QT- und PQ-Dauer wurden zur Auswertung herzfrequenzkorrigiert.

Bei hypothyreoten Patienten konnte sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Belastung eine Bradykardie und eine relative Verlängerung der QT-Dauer festgestellt werden. In Ruhe war eine erniedrigte P-Amplitude zu erkennen. Es konnte gezeigt werden, dass unter körperlicher Belastung zusätzlich eine Verlängerung der P-Dauer eintrat.

Im Vergleich zu gesunden Probanden nahm die Dauer der P-Welle unter Belastung bei CF-Patienten weniger deutlich ab. Besonders auffällig war die Amplitude der T-Welle, die im Gegensatz zu den Werten der Kontrollprobanden in Ruhe sehr hoch war und unter Belastung abnahm. Es ist allerdings noch unklar, warum die T-Amplitude bei Mukoviszidose-Patienten auf diese Weise reagiert. Die Hypothese, dass die hohe T-Amplitude in Ruhe bei Mukoviszidose-Patienten auf eine andere Herzachse, d. h. einen anderen Vektor zurückzuführen wäre, ließ sich nicht bestätigen. Eine mögliche Erklärung ist eine Verschiebung des intra- oder parazellulären Elektrolythaushalts, möglicherweise auch durch die genetische Veränderung des CFTR-Proteins. Dies zu klären, müsste Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Diese Studie hat die Bedeutung des Belastungs-EKGs für die Diagnose einer Rechts-herzbelastung nur indirekt durch den Vergleich von EKG-Befunden mit klinischen Daten, nicht jedoch im Vergleich zu bildgebenden Verfahren untersucht. Es ist jedoch bekannt, dass das EKG in seiner diagnostischen Wertigkeit für das Cor pulmonale eingeschränkt ist. Es müssen daher weitere Untersuchungsverfahren wie Herzechographie, Vektorkardiographie, Blutgasanalysen u. a. als zusätzliche Diagnostika eingesetzt werden [51] [58]. Nur durch die Kombination mehrerer diagnostischer Mittel lässt sich mit Sicherheit eine Rechtsherzbeteiligung ermitteln und ein therapeutisches Konzept gegen diese lebensbedrohliche Komplikation der zugrunde liegenden Störung entwickeln.

Zusammenfassend hat diese Studie gezeigt, dass das Belastungs-EKG von Patienten mit Hypothyreose und Mukoviszidose gegenüber Gesunden verändert ist. Das EKG kann allerdings nicht als einziges Diagnostikum bei Fragestellungen wie nach einem Cor pulmonale eingesetzt werden.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Albers D., Urban N., *Der Einfluss von Frequenz und Alter auf die Überleitungszeit im Elektrokardiogramm des Kindes*. Z Kreislaufforsch, 1940; 32: p. 311-20
- (2) Altun A., Altun G., Özbay G., *QT dispersion in hypothyroidism*. Int J Cardiol, 1999; 72: p. 93-95
- (3) Balaji S., Lau Y. R., Gilette P.C., *Effect of heart rate on QT interval in children and adolescents*. Heart, 1997; 77: p. 128-29
- (4) Benatar A., Decraene T., *Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children*. Heart, 2001; 86: p. 199-202
- (5) Betancourt M., Slade G., Dinwiddie R., *Oxygen saturation in cystic fibrosis*. Arch Dis Child, 1991; 66: p. 1075-76
- (6) Biondi B., Palmieri E. A., Pagano L., Klain M., Scherillo G., Salvatore M., Fenzi G., Lombardi G., Fazio S., *Cardiovascular safety of acute recombinant human thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88 (1): p. 211-14
- (7) Boufas D. G., Koutras D. A., Sideris D. A., Koukoulommati-Spentza A., Mouloupoulos S. D., *Electrocardiographic abnormalities in hypothyroidism before and after exercise*. Endocrinology, 1977; 69 (3): p. 341-46
- (8) Bricker J. T., *Pediatric Exercise Electrocardiography*. in Rowland, T. W., ed. *Pediatric Laboratory Exercise Testing: Clinical Guidelines*. Human Kinetics Publisher, 1993; 3: p. 43.66
- (9) Busuttil B. E., Frauman A. G., *Extrathyroidal manifestations of graves` disease: the thyrotropin receptor is expressed in extraocular, but not cardiac, muscle tissue*. J Clin Endokrinol Metab, 2001; 86 (5): p. 2315-19
- (10) Chiba-Falek O., Parad R. B., Kerem E., Kerem B., *Variable levels of normal RNA in different fetal organs carrying a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splicing mutation*. Am J Respir Crit Care Med, 1999; 159: p. 1998-2002
- (11) Davey P., *A new physiological method for heart rate correction of the QT interval*. Heart, 1999; 82: p. 183-86

- (12) Davis P. B., *The gender gap in cystic fibrosis survival*. J Gend Specif Med, 1999; 2 (2): p. 47-51
- (13) Demko C.A., Byard P. J., Davis P. B., *Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection*. J Clin Epidemiol, 1995; 48 (8): p. 1041-49
- (14) Dillmann W. H., *Cellular action of thyroid hormone on the heart*. Thyroid, 2002; 12 (6): p. 447-52
- (15) Drvota V., Janson A., Norman C., Sylvén C., Häggblad J., Brönnegard M., Marcus C., *Evidence for the presence of functional thyrotropin receptor in cardiac muscle*. Biochem Biophys Res Commun, 1995; 211 (2): p. 426-31
- (16) Dworakowska B., Dolowy K., *Ion channels-related diseases*. Acta Biochim Pol, 2000; 47 (3): p. 685-703
- (17) Erdmann E., Riecker G., *Klinische Kardiologie*. 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg, 1996
- (18) Fazio S., Biondi B., Lupoli G., Cittadini A., Santomauro M., Tommaselli A. P., Lombardi G., Saccá L., *Evaluation, by noninvasive methods, of the effects of acute loss of thyroid hormones on the heart*. Angiology, 1992; 43: p. 287-92
- (19) Fraser K. L., Tullis D. E., Sasson Z., Hyland R. H., Thornley K. S., Hanly P. J., *Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis*. Chest, 1999; 115 (5): p. 1321-8
- (20) Friedrichs F., Kusenbach G., Skopnik H., Benz-Bohm G., Döhmen H., Heimann G., *Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von Patienten mit Mukoviszidose*. Monatsschr Kinderheilkd, 1992; 140: p. 864-68
- (21) Gee L., Abbott J., Conway S. P., Etherington C., Webb A. K., *Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity*. J Cystic Fibrosis, 2003; 2 (4): p. 206-13
- (22) Godfrey S., *Physiological response to exercise in children with lung or heart disease*. Arch Dis Child, 1970; 45: p. 534-38
- (23) Grasemann H., Wiesemann H. G., Ratjen F., *The importance of lung function as a predictor of 2-year mortality in mucoviscidosis*. Pneumologie, 1995; 49 (8): p. 466-9
- (24) Guggino W. B., Banks-Schlegel S. P., *Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2004; 170: p. 815-20

- (25) Gutheil H., *Kinder-EKG*. 4. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1989
- (26) Hardinghaus W., *EKG – Tabellarischer Leitfaden für die tägliche Praxis*. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1982
- (27) Harms H. K., Bertele R. M., Weidl B., Fendel H., *Die Wertigkeit des Chrispin-Norman-Score in der Beurteilung der pulmonalen Situation von Patienten mit cystischer Fibrose*. *Klin Padiatr*, 1983; 195: p. 24-28
- (28) Harnack von G. A., Koletzko B., *Kinderheilkunde*. 10. Auflage, Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 1997
- (29) Hebestreit H., Meyer F., Htay-Htay, Heigenhauser G. J. F., Bar-Or O., *Plasma metabolites, volume and electrolytes following 30-s high-intensity exercise in boys and men*. *Eur J Appl Physiol*, 1996; 72: p. 563-69
- (30) Heck W., Stoermer J., *Pädiatrischer EKG-Atlas*. 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971
- (31) Heinecker R., Gonska B.-D., *EKG in Praxis und Klinik*. 13. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart/ New York, 1992
- (32) Henke K. G., Orenstein D. M., *Oxygen saturation during exercise in cystic fibrosis*. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129 (5): p. 708-11
- (33) Hörmann R., *Schilddrüsenkrankheiten – Leitfaden für Klinik und Praxis*. 3. Auflage, Blackwell-Wissenschaftsverlag, Berlin/ Wien, 2001
- (34) Horacek T., *Der EKG-Trainer*. 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1998
- (35) Irisawa H., Seyama I., *The configuration of the P wave during mild exercise*. *Am Heart J*, 1943; 71: p.467-72
- (36) Karjalainen J., Viitasalo M., Manttari M., Manninen V., *Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/ min in rest electrocardiograms of men an a simple method to adjust QT interval values*. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23 (7): p. 1547-53
- (37) Keck E. W., Hausdorf G., *Pädiatrische Kardiologie*. 5. Auflage, Urban & Fischer – Verlag, München/ Jena, 2002
- (38) Klein I., Ojamaa K., *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. *N Engl J Med*, 2001; 344 (7): p. 501-9

- (39) Kraemer R., Rdeberg A., Klay M., Rossi E., *Relationship between clinical conditions, radiographic findings and pulmonary functions in patients with cystic fibrosis*. *Helv Paediat Acta*, 1979; 34: p. 417-28
- (40) Langley P., Bernardo D., Murray A., *Quantification of T wave shape changes following exercise*. *J Pacing Clin Electrophysiol*, 2002; 25 (8): p. 1230-34
- (41) Lebecque P., Lapierre J. G., Lamarre A., Coates A. L., *Diffusion capacity and oxygen desaturation effects on exercise in patients with cystic fibrosis*. *Chest*, 1987; 91 (5): p. 693-7
- (42) Light P., Shimoni Y., Harbison S., Giles W., French R. J., *Hypothyroidism decreases the ATP sensitivity of K_{ATP} channels from rat heart*. *J Membr Biol*, 1998; 162: p. 217-23
- (43) Lloyd-Thomas H. G., *The effect of exercise on the electrocardiogram in healthy subjects*. *Brit Heart J*, 1961; 23: p. 260-70
- (44) Moss A. J., *The cardiovascular system in cystic fibrosis*. *Pediatrics* 1982; 70 (5): p. 728-41
- (45) Ng M., Doershuk C., Liebman J., Matthews L., *Electrocardiogram in patients with cystic fibrosis and its relationship to functional status as evaluated by pulmonary function tests*. *Circulation*, 1963; 28: p. 778
- (46) Oberdisse K., Klein E., Reinvein D., *Die Krankheiten der Schilddrse*. 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1980
- (47) Paridon S. M., Bricker J. T., *Quantitative QRS changes with exercise in children and adolescents*. *Med Sci Sports Exerc*, 1990; 22 (2): p. 159-64
- (48) Pearl W., *Effects of gender, age and heart rate on QT intervals in children*. *Pediatr Cardiol*, 1996; 17: p. 135-36
- (49) Pies M. et al., *Kardiovaskuläre Parameter bei passagerer Hypothyreose*. *Z Kardiolog*, 1995; 84: p. 668-73
- (50) Reinhardt D. , Götz M., Kreener R., Schöni M. H., *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 2001
- (51) Richter R., Mahlke E., Thal W., *EKG-Veränderungen bei langzeitbetreuten Kindern mit Mukoviszidose*. *Z Erkrank Atmungsorgane*, 1988; 171: p. 149-55
- (52) Rieger C., Hardt von der H., Sennhauser F. H., Wahn U., Zach M., *Pädiatrische Pneumologie*. 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 1999

- (53) Saha N. C., *Study of the P wave in normal and obstructive lung disease in Delhi.* Am Heart J, 1970; 80 (2): p. 154-61
- (54) Schenk JB., Rizvi AA., Lin T., *Severe primary hypothyroidism manifesting with torsades pointes.* Am J Med Sci, 2006; 331 (3): 154-6
- (55) Scherf D., Schaffer A. I., *The electrocardiographic exercise test.* Am Heart J, 1952; 43: p. 927-46
- (56) Sebök A., Sebök J., Sebök A. jun., *Über Zusammenhänge zwischen der PQ-Zeit und der Frequenz.* Z Kreislaufforsch, 1967; 56(3): p. 264-72
- (57) Sellitti D. F., Hill R., Doi S. Q., Akamizu T., Koshiyama H., *Differential expression of thyrotropin receptor mRNA in the porcine heart.* Thyroid, 1997; 7: p. 641-46
- (58) Siassi B., Moss A. J., Dooley R. R., *Clinical recognition of cor pulmonale in cystic fibrosis.* J Pediatr, 1971; 78: p. 794-805
- (59) Simoons M. L., Hugenholtz P. G., *Gradual changes of ECG waveform during and after exercise in normal subjects.* Circulation, 1975; 52 (4): p. 570-77
- (60) Slovis C., Jenkins R., *ABC of clinical electrocardiography: conditions not primarily affecting the heart.* BMJ, 2002; 324: p.1320-24
- (61) Terheggen-Lagro S. et al, *Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters.* Pediatr Pulmonol, 2003; 35: p. 441-45
- (62) Tutar H. E., Öcal B., Imamoglu A., Atalay S., *Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion.* Heart, 1998; 80: p. 77-79
- (63) Vassart G., Dumont J. E., *The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth.* Endocr Rev, 1992; 13 (3): p. 596-611
- (64) Verma N., Bush A., Buchdahl R., *Is there still a gender gap in cystic fibrosis?* Chest, 2005; 128 (4): p. 2824-34
- (65) Wagner J., *Praktische Kardiologie.* 1. Auflage, de Gruyter-Verlag, Berlin, 1985
- (66) Wendhut G., *Zur Frage der Frequenzabhängigkeit von QRS.* Arch Kreislaufforsch, 1951; 17: p. 373-78
- (67) Wiebicke W., Artlich A., Gerling I., *Myocardial fibrosis – a rare complication in patients with cystic fibrosis.* Eur J Pediatr, 1993; 152: p. 694-96

- (68) Wolthuis R. A., Froehlicher V. F., Hopkirk A., Fischer J. R., Keiser N., *Normal electrocardiographic waveform characteristics during treadmill exercise testing.* Circulation, 1979; 60 (5): p. 1028-35
- (69) Yajima T., Nagashima H., Tsutsumi-Sakai R., Hagiwara N., Hosoda S., Quertermous T., Kasanuki H., Kawana M., *Functional activity of the CFTR Cl-channel in human myocard.* Heart vessels, 1997; 12 (6): p. 255-61
- (70) Zebrak J., Skuza B., Pogorzelski A., Ligarska R., Kopytko E. Pawlik J., Rutkiewicz E., Witt M., *Partial CFTR genotyping and characterisation of cystic fibrosis patients with myocardial fibrosis and necrosis.* Clin Genet, 2000; 57: p. 56-60

DANKSAGUNG

Zu allererst möchte ich meinen beiden Doktorvätern
Prof. Dr. Helge Hebestreit und Oberarzt **Dr. Johannes Wirbelauer**
ganz herzlich für deren ständigen Einsatz, Hilfe und Engagement danken,
die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin danke ich **allen Patienten und Probanden**,
die sich bereit erklärt hatten an dieser Studie teilzunehmen;
weiterhin **Dr. Alexandra Hebestreit** und **Sr. Elisabeth Voit** für ihre unermüdliche
Hilfe bei den entsprechenden Untersuchungen.

Vielen Dank auch an meinen Chef PD **Dr. med. Jörg Brederlau**,
der ohne Zögern und mit vollem Eifer das Amt des Korreferenten angenommen hat.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern **Charly** und **Helga**
für deren dauerhafte und liebevolle Unterstützung!
Ohne euch wäre mir dieses Studium und somit auch diese Doktorarbeit nicht mit der
entsprechenden Leichtigkeit gelungen...

Außerdem auch ein ganz lieber Dank
an meinen Freund **Steffen**, meine Schwester **Jenny**,
meine Freundinnen **Conny** und **Susanne**,
die manchmal unter meinen Launen zu leiden
und trotzdem noch aufbauende Worte für mich übrig hatten.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Gerlach
Vorname: Julia
Geburtsdatum/ -ort: 12.09.1980

Anschrift: Brunnengasse 22
63849 Leidersbach
e-Mail-Adresse: juliagerlach@web.de
Telefon: 06092-8229718
0179-5436953

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1986 - 1990 Grundschule Obernau
1990 – 1999 Maria-Ward-Schule Aschaffenburg, Gymnasium
Abschluss der Hochschulreife

Hochschulbildung:

ab 11/1999 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Studium der Humanmedizin
08/2001 Ärztliche Vorprüfung
08/2002 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2006 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

03/2002 Allgemeinchirurgie, Klinikum Aschaffenburg
03/2003 Gemeinschaftspraxis für Orthopädie & Rheumatologie Aschaffenburg
09/2003 Poliklinik der Universitätskinderklinik Würzburg
03/2004 Anästhesie, Klinikum Aschaffenburg
08/2004 Neurologie, Juliusspital Würzburg

Praktisches Jahr:

18.04.2005 - 07.08.2005 LKH Juliusspital Würzburg, Innere Medizin
15.08.2005 - 04.12.2005 LKH Klinikum Aschaffenburg, Anästhesie
05.12.2005 - 26.03.2006 LKH Klinikum Aschaffenburg, Chirurgie

Beruf:

seit 15.06.2006 Weiterbildung zur Fachärztin für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Klinikum Stadt Hanau
 Institutsleiter bis 30.09.07 Prof. Dr. P.M. Oswald
 Institutsleiter 01.09.07 – 31.03.08 OA Dr. Wirth
 Institutsleiter ab 01.04.08 PD Dr. J. Brederlau

07/2008 Fachkundenachweis Rettungsdienst

Leidersbach, den 08.07.2009

(Unterschrift)