

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK – SCHWERPUNKT KARDIOLOGIE –  
DER STIFTUNG JULIUSSPITAL WÜRZBURG  
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS  
DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG  
CHEFARZT: PROF. DR. MALTE MEESMANN

**Oszillationen der QT-Zeit nach ventrikulären  
Extrasystolen zur nichtinvasiven Risikostratifizierung  
von Patienten nach Myokardinfarkt**

INAUGURAL-DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DER  
DOKTORWÜRDE DER  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER  
JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG  
VORGELEGT VON  
MARTIN KRAUS  
AUS TAUBERBISCHOFSSHEIM

WÜRZBURG IM JUNI 2009

Referent: Prof. Dr. med. M. Meesmann  
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Faller  
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2010

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Das Langzeit-EKG</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 Messung der QT-Zeit</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3 Die Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4 Der Einfluss des autonomen Nervensystems auf das QT-Intervall</b> .....	<b>7</b>
<b>1.5 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Material und Methodik</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2 Datenvorverarbeitung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Einsatz der Analyseprogramme</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4 Statistische Methoden</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Auswertung und Berechnungen</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Auswertung von digitalen Langzeit-EKGs mit RECOGNIZE</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2 Programm zur manuellen Korrektur der T-Wellen-Erkennung</b> .....	<b>16</b>
<b>3.3 MATLAB®-Analysen</b> .....	<b>18</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1 Die Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2 Die erste QT-Zeit nach der Extrasystole</b> .....	<b>24</b>
<b>4.3 Perturbationen der QT-Zeit nach ventrikulären Extrasystolen:</b> .....	<b>27</b>
4.3.1 Symbolische Dynamik.....	29
4.3.2 Einfluss der Schwellenwahl.....	30
4.3.3 Anzahl positiver Oszillationen.....	30
4.3.4 Verteilung positiver Oszillationen auf die Schlagfolge nach der VES.....	31
4.3.5 Erste Symbolfolge nach der VES.....	33
4.3.6 Häufigkeit der einzelnen Symbolfolgen.....	35
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>37</b>
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>41</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>43</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>47</b>

<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	48
<i>Anhang</i> .....	49
<i>Glossar</i> .....	49
<i>Danksagung</i>	
<i>Lebenslauf</i>	

## 1 Einleitung

Der akute Myokardinfarkt stellt heutzutage in den Industrieländern eine der häufigsten Todesursachen dar (1). Das Auftreten einer Myokardischämie wurde neben der Entwicklung einer interstitiellen Myokardfibrose als eine der Hauptursachen für das Auftreten von letal verlaufenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen identifiziert (27). Auch im Zeitalter der thrombolytischen Therapie bzw. der Akutintervention durch PTCA besteht bei Patienten mit transmuralen und nicht transmuralen Myokardinfarkt immer noch ein deutlich erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztodes aufgrund von Rhythmusstörungen, vor allem in den ersten beiden Jahren nach dem Ereignis (2). Um dies zu vermeiden, ist eine optimale medikamentöse Therapie mit Acetylsalicylsäure, Betablockern, CSE- und ACE-Hemmern unerlässlich, während von Klasse-I-Antiarrhythmika abzusehen ist. Außerdem müssen Risikofaktoren, insbesondere das Rauchen, vermieden werden.

In der DINAMIT-Studie konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische ICD-Implantation in der Akutphase nach Myokardinfarkt nicht erfolgreich ist (37). Im Gegensatz dazu konnte in der MADIT- und MADIT II-Studie an einer großen Anzahl von Patienten in der chronischen Phase nach einem oder mehreren Herzinfarkten nachgewiesen werden, dass Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben und eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion aufweisen, von der Implantation eines ICD profitieren (38;39). Aufgrund der sehr hohen Patientenzahl, die diese Kriterien erfüllen, ist verständlich, dass eine generelle ICD-Implantation für diese Patienten nicht realisierbar ist. Hieraus wird ersichtlich, dass hier eine noch genauere Risikostratifizierung nötig ist. Diese Risikostratifizierung beinhaltet neben der Beachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren, der linksventrikulären Pumpfunktion, des Belastungs-EKGs und der Langzeit-EKG-Untersuchung auch die Beachtung des Einflusses des vegetativen Nervensystems (z.B. „heart rate variability“, „baroreflex sensitivity“).

Hier spielt auch die Messung der QT-Dispersion eine immer größere Rolle, da eine erhöhte QT-Intervall-Variabilität, die gemein hin als Marker für eine labile Repolarisationsphase gilt, mit einem erhöhten Risiko für hochgradige ventrikuläre Arrhythmien einhergeht (3;4).

Denker et al. zeigten, dass plötzliche Veränderungen der ventrikulären Zykluslänge, wie z.B. im Falle von früh einfallenden ventrikulären Extrasystolen, diese Arrhythmien hervorrufen können, wohl aufgrund der mit der Veränderung der Herzfrequenz einhergehenden Dispersion der Refraktärzeit der Herzmuskulatur (5). Auch bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt ist eine QT-Intervall-Verlängerung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für den PHT verbunden (19;20) und ist deshalb eine Klasse IIb (Evidenzgrad B) Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Risikostratifikation bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung (17).

### **1.1 Das Langzeit-EKG**

Aufgrund der Entwicklung des transportablen Langzeit-EKGs durch den Amerikaner Holter war es 1961 zum ersten Mal möglich, auch im ambulanten Bereich über längere Zeit ein Elektrokardiogramm aufzuzeichnen. Während dazu heutzutage ein Gerät nicht größer als ein Minikassettenrekorder notwendig ist, mussten die Patienten damals das Holter-Gerät noch in einem Rucksack mit sich führen (6). Mit Hilfe der Langzeit-Aufnahmen wurde festgestellt, dass bei fast allen Probanden irgendwann Rhythmusstörungen auftreten, auch bei Herzgesunden und sportlich aktiven Personen. Es handelt sich dabei meist um einzelne Extrasystolen, nicht selten aber auch um komplexe Störungen (7).

Die klinische Indikation für das Langzeit-EKG stellt sich bei Beschwerden wie Herzstolpern, Herzklopfen, Aussetzen des Herzschlags, tachykarden und bradykarden Ereignissen, eventuell zusammen mit Synkopen, Schwindel, Leistungsschwäche oder Angina pectoris. Besonderes Augenmerk wird dabei auch der Charakterisierung von Herzrhythmusstörungen bei organischen Herzerkrankungen gewidmet, da diese eine übergeordnete Rolle bei der Bestimmung der Prognose dieser Patienten spielen (7). Ventrikuläre Rhythmusstörungen wurden früher anhand der Klassifikation nach Lown eingeteilt. Dies ist insofern von klinischer Bedeutung, als dass das Risiko für das Auftreten lebensbedrohlicher Arrhythmien mit zunehmendem Grade der Lown-Klassifikation ansteigt.

**Tabelle 1:** Klassifikation der VES nach Lown

	Grad	
Einfache VES	0	Keine VES
	I	Monomorphe VES (<30/h)
	II	Monomorphe VES (>30/h)
Komplexe VES	IIIa	Polymorphe VES
	IIIb	Ventrikulärer Bigeminus
	IVa	Couplets (2 VES hintereinander)
	IVb	Salven ( $\geq 3$ VES hintereinander)
	V	Früh einfallende R/T-VES (R auf T-Phänomen)

Inzwischen konnten Bigger et al. allerdings zeigen, dass bereits das Auftreten von mehr als zehn VES pro Stunde bei KHK-Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko einhergeht (33).

Ventrikulären Tachykardien liegt zu 65-70 % eine koronare Herzkrankheit zugrunde. Etwa 15-20 % der Patienten leiden an einer primär dilatativen Kardiomyopathie. Weitere prädisponierende Grundleiden sind die hypertropische (obstruktive) Kardiomyopathie, die hypertensive Kardiomyopathie sowie angeborene und erworbene Herzvitien. Seltener ist die arrhythmogene rechtsventrikuläre Erkrankung. So genannte idiopathische VT sind sehr selten und treten vor allem bei Patienten im Alter von 20 bis 40 Jahren auf. Häufig sitzt deren Ursprung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT), was möglicherweise eine Vorstufe zur rechtsventrikulären Erkrankung darstellt (7).

Der plötzliche Herztod wird jedoch nicht nur durch die myokardiale Ischämie und die ventrikuläre Dysfunktion (Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion), sondern auch durch die autonome Imbalance begünstigt. Bei dieser Störung kommt es zur Verminderung des Vagotonus und somit zur sympathischen Dominanz. Dieses Missverhältnis kann im Langzeit-EKG durch die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität erkannt werden.

In der ATRAMI-Studie konnte gezeigt werden, wie wichtig der prognostische Wert einer Störung der autonomen Balance ist, auch unabhängig von der Ejektionsfraktion

und vom Auftreten nicht anhaltender VT (9). Diese autonomen Dysbalancen können insbesondere auf der Ebene des Sinusknotens leicht erfasst werden. Hierzu wurden zahlreiche Studien mittels des Langzeit-EKGs durchgeführt. Eine Schlüsselarbeit in dieser Hinsicht stellt die Studie von Kleiger et al. dar (29). Diese Studien erfassen primär die autonome Gesamtsituation, wie sie sich am Sinusknoten widerspiegelt, von besonderem Interesse ist jedoch eine autonome Dysbalance auf der Ventrikel Ebene. Wie tierexperimentell (34) und auch am Menschen gezeigt wurde, kann die ventrikuläre autonome Innervation von der des Sinusknotens abgekoppelt werden (35;36).

## **1.2 Messung der QT-Zeit**

Der QRS-Komplex spiegelt die Erregungsausbreitung in den Kammern wider. Die ST-Strecke ist die Phase, in der das Kammermyokard depolarisiert ist, sie verläuft normalerweise isoelektrisch, Abweichungen können durch Elektrolytverschiebungen (v.a. Hypokaliämie), Digitalisierung, Sympathikotonie oder Mangel durchblutung bedingt sein. Veränderungen der T-Welle, welche die Repolarisationsphase darstellt, treten häufig durch ähnliche Einflüsse auf, gelten aber als weit weniger zuverlässig, weil sie durch das vegetative Nervensystem leicht beeinflusst werden (7). So können sich z.B. normale positive T-Wellen in pathologische negative T-Wellen umwandeln, sowohl durch organische Erkrankungen als auch beim einfachen Verändern der Körperposition vom Liegen zum Stehen oder durch aktives Anheben der Beine im Liegen (7).

Die QT-Zeit entspricht also der Dauer der ventrikulären De- und Repolarisation. Eine Verlängerung der QT-Zeit kann unter anderem bedingt sein durch eine metabolische Alkalose, durch Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), und häufig auch durch Medikamente wie zum Beispiel Antiarrhythmika (v.a. Chinidin, Sotalol, Amiodaron), Phenothiazine oder auch trizyklische Antidepressiva. Außerdem gibt es Erkrankungen, bei denen ohne oben genannte Faktoren die QT-Zeit verlängert sein kann. Wichtig zu erwähnen sind hier die genetisch bedingten Long-QT-Syndrome. Hier ist die QT-Zeit größer als 440 ms nach Korrektur für die Herzfrequenz nach Bazett ohne erkennbare äußere Einflüsse. Symptome sind synkopale Episoden

durch Torsade de pointes-Tachykardien bis hin zum plötzlichen Herztod (Erstbeschreibung von Jervell und Lange-Nielson). In dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung liegt als zweites Syndrom eine kongenitale Innenohr-Taubheit vor. Romano und Ward beschrieben einige Jahre später ein häufiger vorkommendes familiäres langes QT-Syndrom ohne Taubheit und mit autosomal dominanter Vererbung.

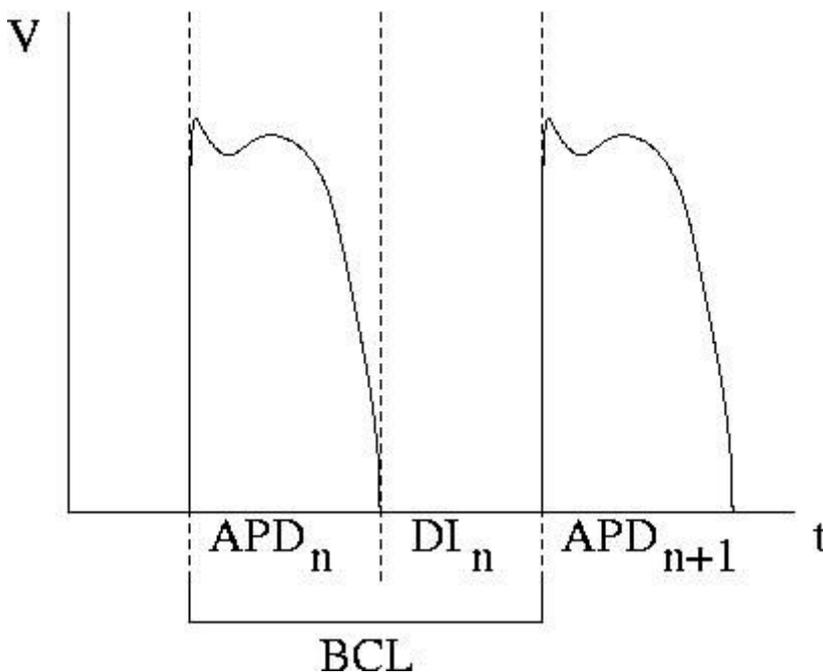
Die Ursache liegt in einer Mutation in Genen, die für Ionenkanäle der Myozyten kodieren, wodurch die Leitfähigkeit gegenüber den nicht mutierten Kanälen erhöht ist, was zur elektrischen Instabilität des Herzmuskels führt. Die jährliche Rate eines Auftretens einer Synkope liegt bei 5%, die eines plötzlichen Herztodes bei ca. 1%. Die Risikostratifikation mittels Messung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG war damals zunächst bei Patienten mit Long-QT-Syndrom etabliert worden(17;18). Im Gegensatz zur absoluten QT-Intervall-Dauer, hat hingegen die QT-Intervall-Dispersion – definiert als die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall im Oberflächen-EKG – keinen prädiktiven Wert für maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und kardiovaskuläre Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt und konnte deshalb nicht als Risikoprediktor für den PHT etabliert werden (17,21,22).

Des Weiteren genügt es nicht, die Bestimmung des QT-Intervalls aus einem einzelnen oder wenigen Herzschlägen durchzuführen, da so die dynamische Komponente der Repolarisationsdauer, also die eine bis mehr als drei Minuten dauernde Hysterese der Adaptation des QT-Intervalls an die Herzfrequenz, nicht berücksichtigt wird (24).

Hieraus wird ersichtlich, dass die Untersuchungen von dynamischen Veränderungen der QT-Zeit nicht nur sehr komplex sind, sondern auch die Chance für eine Risikostratifizierung bieten.

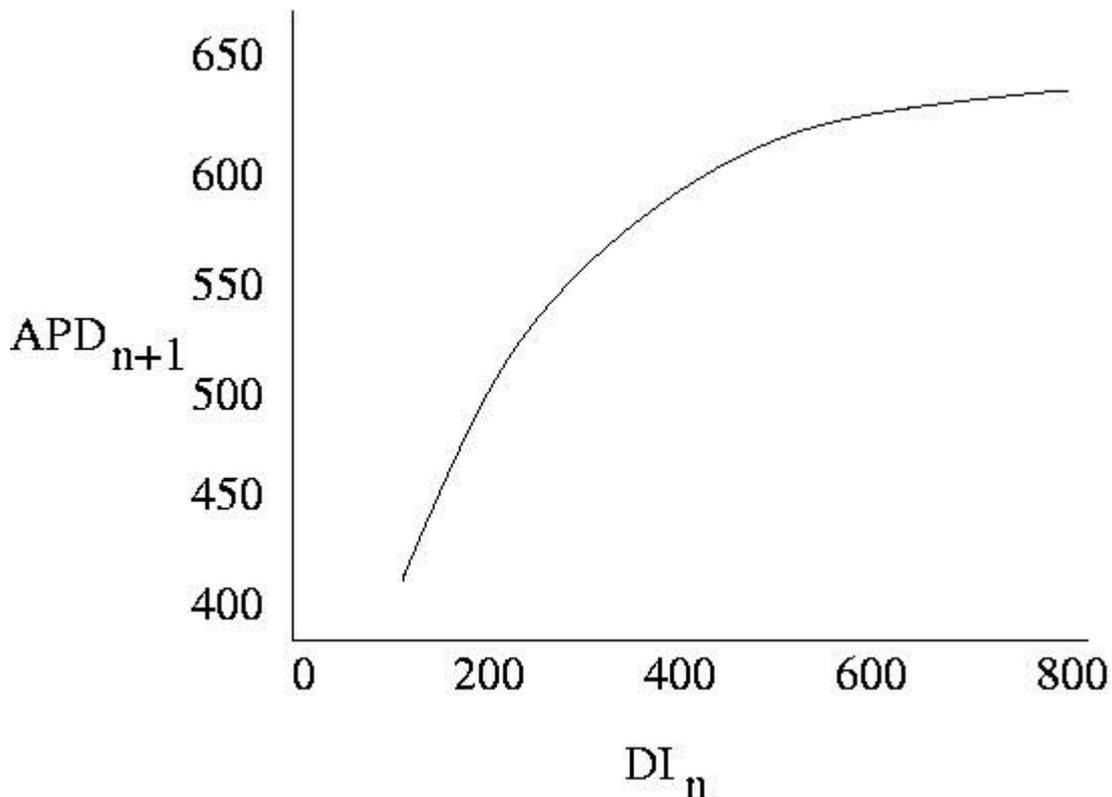
### 1.3 Die Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz

Die Abbildung zeigt die zeitliche Abfolge des Aktionspotentials und des diastolischen Intervalls. Die Dauer des Aktionspotentials (action potential duration = APD) entspricht der QT-Zeit, das diastolische Intervall (DI) ist die Zeit zwischen Ende der T-Welle (QT<sub>e</sub>) und Beginn der Depolarisation, also dem Beginn der Q-Zacke. APD und DI ergeben zusammen die gesamte Zykluslänge (BCL = basic cycle length). Während n für einen beliebigen Schlag steht, steht n+1 für den darauf folgenden Schlag (APD<sub>n</sub> ist die APD des n-ten Schlages, APD<sub>n+1</sub> die des auf n folgenden Schlages).



**Abbildung 1:** Fiktive Aktionspotentialdauer und diastolisches Intervall: Erläuterungen der Standardabkürzungen.

Die QT-Zeit, also die APD nimmt mit sinkender Frequenz zu. Allerdings steht sie nicht in einem linearen Verhältnis zum diastolischen Intervall oder zur Herzfrequenz, sondern sie nähert sich mit abnehmender Frequenz und somit länger werdenden DI einem Grenzwert. Dies ist zur Veranschaulichung in folgender Abbildung mit fiktiven Werten dargestellt.



**Abbildung 2:** Aktionspotential-Restitutionskurve (fiktive Werte)

#### 1.4 Der Einfluss des autonomen Nervensystems auf das QT-Intervall

Schon lange wurde die Relation der QT- und der RR-Zeit untersucht und obwohl viele Publikationen über verschiedene Relationen gemacht wurden, war keine vollständig verlässlich, da die QT-Zeit nicht nur von einer Änderung der Herzfrequenz abhängig ist. Sie wird auch von anderen Variablen beeinflusst, wie dem Tonus des autonomen Nervensystems, Medikamenten, dem Elektrolytstatus und vielen anderen physiologischen und pathologischen Faktoren (10). Ghazwan et al. zeigten hier durch Verwendung von Atropin und Propranolol, dass sowohl der Parasympathikus als auch der Sympathikus Einfluss auf die Regulation des RR/QT-Verhältnisses haben. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Parasympathikusaktivität eine Rolle in der Regulation des QT-Intervalls spielt und sie das RR/QT-Verhältnis vermindert, des Weiteren erhöhe sie den Effekt der QT-Intervall-Hysterese. Die Abnahme des RR/QT-Verhältnisses und der erhöhte Hysterese-Effekt scheinen das Myokard vor einer plötzlichen Störung des QT-

Intervalls zu schützen, die für das Auftreten von Arrhythmien, v.a. am vorgeschädigten Herzmuskel, verantwortlich sein dürften.

Doch auch andere Studien belegen, dass die Aktivität des autonomen Nervensystems das Verhältnis zwischen RR- und QT-Intervall beeinflusst. So konnten zum Beispiel Browne et al. zeigen, dass sich die QT-Zeit während des Schlafs verlängert (11).

Ein weiterer Nachweis für die Verlängerung der QT-Zeit durch Aktivierung des Parasympathikus gelang Yanowitz et al. mittels rechtsseitiger Stellatumblockade (12).

Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass eine Parasympathikolyse durch Atropin das QT-Intervall verkürzt, selbst wenn die Herzfrequenz dabei konstant gehalten wird (13).

Eine direkte Erhöhung der Sympathikusaktivität mittels Stimulation von beta1-Rezeptoren verkürzt die Refraktärzeit und somit das QT-Intervall, indem sie die Kalium-Leitfähigkeit erhöhen. Außerdem wird durch Stimulation der beta2-Rezeptoren die Na/K-Pumpe aktiviert, die als aktiver Mechanismus die Repolarisation beschleunigt (14).

## **1.5 Fragestellung**

Ein bekanntes elektrokardiographisch fassbares Phänomen, das zur Risikostratifizierung bei Postinfarktpatienten genutzt wird, ist die „heart rate turbulence“ (HRT). Nach einzelnen VES folgen Oszillationen der kardialen Zykluslänge. Bei gesunden Personen oder bei KHK-Patienten mit niedrigem Risiko kommt es zu einer initialen Verkürzung, gefolgt von einer Verlängerung des Zyklusintervalls. Das Fehlen der HRT ist mit einer erhöhten Mortalität bei Herzpatienten assoziiert (15).

Während die HRT Veränderungen widerspiegelt, welche auf der Ebene des Sinusknotens ablaufen, und bereits zur Risikostratifizierung genutzt wird, sind Veränderungen auf Kammerebene nach plötzlichen Änderungen der Zykluslänge wie zum Beispiel nach früh einfallenden Extrasystolen noch sehr wenig untersucht. Diese Veränderungen spiegeln sich in der QT-Zeit der Schläge nach Extrasystolen wider. In dieser Arbeit soll versucht werden, Hochrisikopatienten anhand der genannten Veränderungen vor dem Hintergrund der besonderen Wichtigkeit des autonomen Tonus auf Ventrikel Ebene zu identifizieren.

Insbesondere sollen dabei folgende Fragen geklärt werden:

1. Ist eine Risikostratifizierung bereits durch die Untersuchung der QT-Zeit in Abhängigkeit von der Herzfrequenz möglich?
2. Können Schwankungen der QT-Zeit auf Schlag-zu-Schlag Basis aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen erfasst werden?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichem Verhalten der Perturbationen der QT-Zeit nach früh einfallenden ventrikulären Extrasystolen und dem Outcome der Patienten?

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs**

Das SIAM-Kollektiv der Medizinischen Universitätsklinik Homburg/Saar, welches in Zusammenarbeit mit der elektrophysiologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg im Rahmen des BMBF-Verbundprojekts „Nichtlineare EKG-Analysen zur Risikostratifizierung und Therapiebeurteilung von Herzpatienten“, bzw. des Würzburger Teilvorhabens „Prognostischer Wert von nichtlinearen Analysen bei Postinfarktpatienten“ ausgewertet wurde, beinhaltet ausschließlich Patienten, die kurz vor Aufzeichnung ihres individuellen Langzeit-EKGs einen Myokardinfarkt erlitten hatten.

Von über 200 ausgewerteten Langzeit-EKG-Aufzeichnungen erfüllten 40 Bänder die qualitativen Voraussetzungen für die Schlag-zu-Schlag-QT-Analysen. Von diesen 40 Patienten überlebten 30 einen 2-Jahres-Follow-up. Diese wurden der Gruppe A zugeordnet. Die anderen 10 Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse. Sie wurden in dieser Arbeit der Gruppe B zugeteilt.

Die übrigen Langzeit-EKGs aus dem Kollektiv waren aufgrund von Artefakten oder stark verrauschten Analogaufzeichnungen für die Schlag-zu-Schlag QT-Analyse nicht zu verwenden.

### **2.2 Datenvorverarbeitung**

Die bei der digitalen Aufzeichnung übliche Samplingrate von 200 Hz pro Kanal reicht für eine Analyse aus, die die bisher geforderten Standards bei der Langzeit-EKG-Analyse erfüllt. Die Langzeit-EKG-Aufzeichnungen des SIAM-Kollektivs wurden der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg auf herkömmlichen analogen Audiokassetten zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des BMBF-Verbundprojekts wurden jedoch auch die Identifikation und Auswertung von Substrukturen im Elektrokardiogramm erarbeitet, wie eben die QT-Zeitreihen, was eine Digitalisierung

mit einer deutlich höheren Samplingfrequenz, als dies bei der bisherigen Signalanalyse üblich war, nötig machte.

Hierfür wurde ein leistungsfähiger 16-Bit-A/D-Wandler genutzt, mit dem in Kombination mit einem Ela-Kassettendeck und einem Windows-NT® 4.0-System die erforderliche Umwandlung erreicht werden konnte. Je nach Abspielgeschwindigkeit der analogen Aufzeichnung ermöglichte er eine Digitalisierung der Daten mit einer Samplingfrequenz von 333 Hz bis 667 Hz pro Kanal (16). Die daraus entstandenen digitalen Files beinhalteten zwei Signalkanäle und einen Referenzkanal mit einem Zeitsignal, anhand dessen Gleichlaufschwankungen bei Aufnahme und Wiedergabe der Kassetten bei späteren Berechnungen ausgeglichen wurden. Bei der üblichen Samplingfrequenz von 500 Hz entstanden durchschnittlich 150-250 MB große Langzeit-EKG-Files, welche abschließend auf einer CD-ROM als Speichermedium gesichert wurden.

### **2.3 Einsatz der Analyseprogramme**

Zur weiteren Verarbeitung der auf oben genannte Weise gewonnenen Daten kamen verschiedene Programme zur Anwendung.

Zur eigentlichen Auswertung der Langzeit-EKGs wurde das Programm RECOGNIZE genutzt, das im Folgenden noch näher erläutert werden wird. Die daraus entstandenen Intervall-Zeitreihen wurden durch eigens für die elektrophysiologische Abteilung programmierte MATLAB-Routinen weiter untersucht.

Aufgrund von Schwierigkeiten in der exakten T-Wellen-Erkennung wurde eigens ein weiteres Programm entworfen, das eine manuelle Korrektur der QT-Apex-Zeiten (QT(a)) ermöglichte, um die Messungenauigkeit gering zu halten.

Neben unterschiedlichen Definitionen des T-Wellen-Endes (welches vor allem bei biphasischen T-Wellen oder Verschmelzung mit der U-Welle problematisch wird) und Unterschieden in der manuellen Messung des QT-Intervalls (Kaliper, Lineal, Digitalisierung, etc.) sind vor allem auch erheblich differente Ergebnisse der computergestützten Messungen zu verzeichnen, welche durch unterschiedliche Detektionsalgorithmen und Mittelungsverfahren zu erklären sind (23). Da bei unserem

System eine stabile automatische Analyse des Endes der T-Welle nicht erreicht werden konnte, wurden in dieser Arbeit die Werte für das Ende der QT-Zeit (QT(e)) zwar berechnet, sie gehen jedoch nicht in die weiteren Analysen mit ein.

## **2.4 Statistische Methoden**

Zur Prüfung der errechneten Daten und deren Zusammenhang mit dem Outcome der Patienten kommt der einseitige und zweiseitige nicht gepaarte T-Test zur Anwendung. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wird ein Ergebnis als statistisch signifikant anerkannt.

### **3. Auswertung und Berechnungen**

#### **3.1 Auswertung von digitalen Langzeit-EKGs mit RECOGNIZE**

Ziel des im Rahmen des BMBF-Projektes entwickelten Programms RECOGNIZE ist es, die Analyse sämtlicher EKG-Intervalle so weit wie möglich zu automatisieren und gleichzeitig den zeitlichen Aufwand für den Benutzer sowie den Bedienungskomfort zu optimieren.

Je nach Qualität der auszuwertenden Bänder kann jedoch die Zeit, die zur genauen Auswertung benötigt wird, deutlich variieren.

Ist eine Aufzeichnung qualitativ gut und kaum verrauscht, so gelingt eine komplette Auswertung in knapp dreißig Minuten, ist die Aufzeichnungsqualität jedoch weniger gut oder liegen viele komplexe Arrhythmien vor, so kann der Zeitaufwand zum Teil auch mehrere Stunden in Anspruch nehmen.

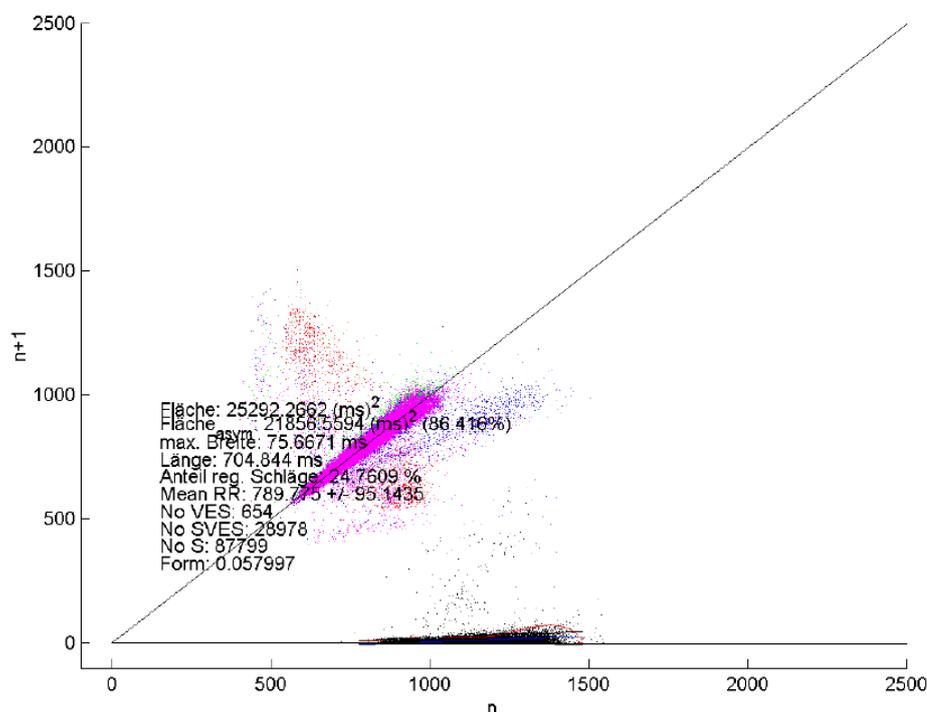
Im Folgenden soll RECOGNIZE näher beschrieben werden. Initial erfolgt eine visuelle Mustereinstellung durch den Nutzer, in der an einem Beispielschlag die P-Welle, der Beginn und das Ende des QRS-Komplexes sowie die Spitze und das Ende der T-Welle von Hand markiert werden.

Es werden zwei voneinander getrennt digitalisierte Kanäle dargestellt. Das Programm versucht nun anhand des Musterschlages die vollautomatisierte Strukturerkennung durchzuführen. Die Qualität der beiden Signalkanäle kann jedoch zum Teil deutlich variieren, weshalb die hochwertigere, weniger verrauschte Spur ausgewählt wird. An dieser Spur wird nun eine Vorerkennung der QRS-Komplexe durchgeführt. Ziel einer solchen Vorerkennung ist es, so genannte biologisch relevante Bereiche zu markieren und komplexeren Erkennungsalgorithmen zu unterziehen (16) um auf diese Weise die Rechenleistung zu fokussieren und damit den Bearbeitungskomfort zu erhöhen.

Im nächsten Schritt folgt eine Klassifizierung der erkannten Sinusschläge und der Extrasystolen, diese muss derzeit noch manuell kontrolliert werden, was in der Regel den größten zeitlichen Aufwand an der Auswertung darstellt. Die Klassifikationsroutine beruht auf einem „Winner-Takes-All“-Algorithmus, wobei hier primär mit dem Musterschlag übereinstimmende, bzw. ähnliche Komplexe zunächst als Sinusschläge definiert werden. Falls nötig, kann diese Analyse im weiteren Verlauf noch manuell

korrigiert werden. Komplexe, welche nicht primär als Sinusschläge erkannt werden, gruppiert RECOGNIZE nun anhand von interindividuellen Übereinstimmungen und der Benutzer kann dann die einzelnen Schlaggruppen in Smod (modifizierte Sinusschläge), SVES (supraventrikuläre Extrasystolen), Snoise (verrauschte Schläge) und VES (ventrikuläre Extrasystolen) einteilen.

Betrachtet man daraufhin die Return-Maps (das ist eine grafische Darstellung der Beziehung von RR-Intervallen aufeinander folgender Schläge), so fallen die manuell noch zu korrigierenden Schläge, aber auch die nicht erkannten und die bereits identifizierten Extrasystolen deutlich auf. Ist die manuelle Korrektur abgeschlossen, ist eine nachträgliche Bearbeitung durch eine farbliche Kennzeichnung einzelner Klassen leicht durchführbar. Die Darstellung des Return-Maps ist jedoch nicht an RR-Zeitreihen gebunden, daher lassen sich diese Grafiken auch für PQ- und QT-Zeitreihen erstellen, um gerade hierbei die unterschiedlichen Einflüsse der einzelnen Steuerungsebenen des Herzens zu beschreiben.



**Abbildung 3:** Returnmap für RR-Intervalle mit Kennzeichnung der Extrasystolen

Die Winkelhalbierende, die auf dem Return-Map deutlich zu erkennen ist, lässt sich als eine Gruppe von Schlägen interpretieren, die annähernd identische RR-Intervalle aufweisen. Im Falle von Extrasystolen variieren diese Intervalle von Schlag zu Schlag, sodass im Return-Map einzelne gut erkennbare Schlaggruppierungen außerhalb des beschriebenen Bereichs entstehen.

Sind nun alle Schläge eindeutig identifiziert und ihrer Klasse zugeteilt, so werden nun Beginn und Ende des QRS-Komplexes, P-Wellen-Anfang, sowie T-Apex und T-Ende berechnet.

Die QRS-Komplex-Analyse geschieht anhand von Wiedererkennung visuell definierter Muster. Nach Meesmann et al. (16) wird das gefilterte EKG-Signal nicht im Zeitbereich analysiert, sondern in einem hochdimensionalen Phasenraum eingebettet, indem aufeinander folgende Messwerte als Komponenten eines Vektors in dem Phasenraum aufgefasst werden. Hierbei handelt es sich um ein für die Analyse nichtlinearer dynamischer Systeme typisches Vorgehen. Der Referenzpunkt für die zu untersuchenden Vektoren ist der aus dem anfangs gewählten Musterschlag gebildete Vektor. Die dem Referenzpunkt für ein wählbares Abstandsmaß am nächsten liegenden Punkte bestimmen jeweils den Beginn oder das Ende des QRS-Komplexes (16). Der Zeitpunkt, in dem die Werte zwischen QRS-Beginn und -Ende ein Maximum erreichen, entspricht der R-Zacke.

Die P-Wellen-Erkennung stellt aufgrund ihrer im allgemeinen nur wenige Millivolt betragender Amplitude eine der aufwendigsten Berechnungen dar, da die Erkennung ihres Beginns dadurch sehr schwierig ist.

Die Erkennung von T-Apex und T-Ende ist der Erkennung von Beginn und Ende des QRS-Komplexes ähnlich, doch gerade die genaue Markierung von T-Ende gestaltet sich häufig als schwierig, da hier schon kleinere Probleme in der Aufzeichnungsqualität zu einer nicht zu unterschätzenden Messungenauigkeit führen. Auch aus diesem Grund wurde für diese Arbeit später eine manuelle Nachbearbeitung der T-Wellen-Erkennung nötig.

Nach diesen Arbeitsschritten liegt dem Untersucher nun das komplett ausgewertete Langzeit-EKG inklusive aller zu bestimmenden Zeitreihen vor.

Die komplett analysierte Datei liefert nun die folgenden, im ASCII-Format gespeicherten Informationen:

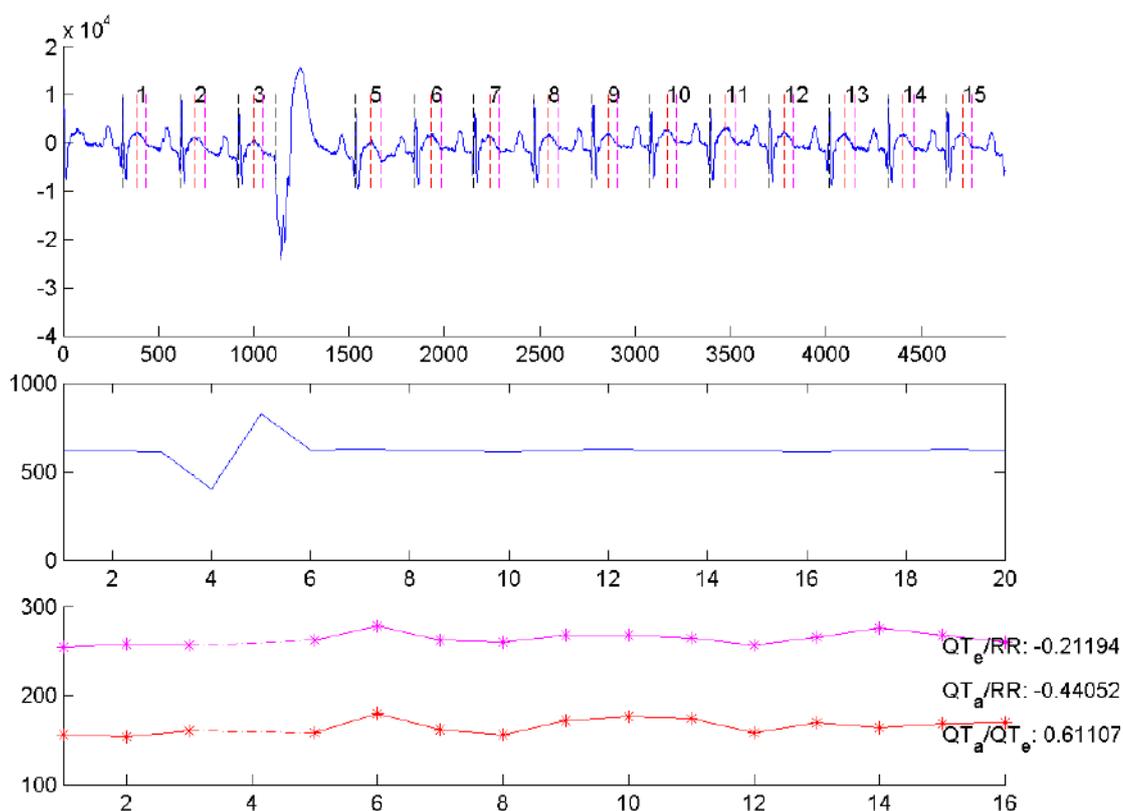
- Spurangabe für die Auswertung
- Musterkomplex
- Erkennungsverfahren
- Anzahl der einzelnen Klassen
- Jeden einzelnen Komplex inklusive Schlagnummer, Klassifikation des Schlags, falls VES, deren Klassennummer, Position von R-Zacke, P-Welle, QRS-Beginn und –Ende, T-Apex, T-Ende und deren jeweilige Maßzahl für die Erkennungsgüte
- Repräsentanten der verschiedenen Klassen ventrikulärer Extrasystolen

Außerdem liegen zu jedem Patienten sieben weitere Files vor, in denen die PP-, PQ-, QQ-, QT-Apex-, QT-Ende-, RR- und SS-Intervalle sowie deren Erkennungsgüte gespeichert sind.

### **3.2 Programm zur manuellen Korrektur der T-Wellen-Erkennung**

Die exakte Erkennung der T-Welle ist für ein automatisches Auswertungsprogramm für Langzeit-EKG-Aufzeichnungen sehr schwierig, da gerade im Falle von geringen Abweichungen der isoelektrischen Linie, wie sie insbesondere am Ende der Repolarisation der Ventrikel entstehen, die Störanfälligkeit zum Beispiel durch Bewegungsartefakte sehr hoch ist. Das ist auch der Grund dafür, dass letztendlich von mehr als zweihundert untersuchten Aufzeichnungen lediglich vierzig für weitere Analysen verwendet werden konnten. Selbst bei diesen qualitativ besseren Bändern, waren Fehlmarkierungen durch das Auswertungsprogramm sehr häufig. Insbesondere das Ende der T-Welle (QT(e)) wurde nicht selten falsch erkannt, weshalb sich diese Arbeit auf die besser zu bestimmende Spitze der T-Welle beschränkt (QT(a)). Um auch hier die Messungenauigkeit möglichst gering zu halten, wurde ein weiteres Programm entwickelt, mit dem die Markierung von QT(a) (maximaler Ausschlag der T-Welle) manuell korrigiert werden konnte.

Die folgende Abbildung 4 zeigt ein repräsentatives Beispiel für die ausgewerteten Ereignisse. Ein Ereignis besteht aus einer VES zusammen mit drei vorausgehenden und zwölf folgenden Schlägen, sowie den daraus entstehenden RR- und QT-Zeiten. Im oberen Teil der Abbildung 4 sieht man den EKG-Streifen mit den Markierungen für Q, T(a) und T(e). Im mittleren Teil sind die aufeinander folgenden RR-Zeiten nacheinander aufgetragen. Man erkennt deutlich die stark kürzere vierte RR-Zeit, die dem Abstand zwischen dem dritten Schlag und der VES entspricht. Im unteren Teil des Schaubildes sind dementsprechend die aufeinander folgenden QT(a)- und QT(e)-Zeiten nacheinander aufgetragen. Die Linie zwischen der dritten und der fünften QT-Zeit ist interpoliert und deswegen gestrichelt dargestellt, da die QT-Zeit der Extrasystole nicht berechnet wurde.



**Abbildung 4:** EKG-Ausschnitt eines oben erläuterten Ereignisses mit Markierungen für Q, T(a) und T(e) sowie die daraus resultierenden RR-, QT(a)- und QT(e)-Zeiten grafisch nacheinander aufgetragen.

### 3.3 Matlab®-Analysen

Wie aus den vorausgehenden Beschreibungen ersichtlich ist, kann das Programm RECOGNIZE die gewonnene Datenmenge der einzelnen Zeitreihen grafisch zum Beispiel als Return-Map darstellen. Dies diente der Qualitätskontrolle der Rohdatenauswertung. So können Return-Map-Ausreisser leicht erkannt werden. Zu detaillierteren Analysen und Berechnungen ist jedoch der Einsatz von mathematischen Programmen unumgänglich. Mit MATLAB® wurde im Rahmen des BMBF-Verbundprojekts ein leistungsfähiges, aber dennoch komfortabel zu bedienendes Analyse-Programm genutzt, mit dem die entstandenen ASCII-Daten je nach Fragestellung weiter verarbeitet werden können.

Die MATLAB-Routinen wurden genutzt, um die folgenden Werte zu errechnen, die schließlich als Ausgangspunkt dieser Arbeit dienen:

- mRR: Mittelwert aus drei RR-Intervallen vor der VES
- mQT(a): Mittelwert aus drei QT(a)-Zeiten vor einer VES
- mQT(e): Mittelwert aus drei QT(e)-Zeiten vor einer VES

## 4. Ergebnisse

Im Abschnitt 4.1 werden zunächst die Mittelwerte der RR- und QT-Intervalle vor der jeweiligen Extrasystole zusammengefasst.

### 4.1 Die Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz

Es wurden pro Patient zwischen zehn und dreißig Ereignisse (eine früh einfallende VES mit drei vorhergehenden und zwölf folgenden Schlägen) untersucht und räumlich gemittelt. Das heißt, es wurde für alle ersten Schläge der untersuchten Ereignisse eines Patienten, die unter 3.2 und in der Abbildung 4 erläutert wurden, der Mittelwert berechnet, um letztendlich einen gemittelten ersten Wert pro Patienten zu erhalten. Ebenso wurde diese Berechnung für alle zweiten, dritten und weiteren Schläge durchgeführt, sodass am Ende für einen Patienten ein Ereignis mit drei räumlich gemittelten Werten vor der VES und zwölf räumlich gemittelten Werten nach der VES zur weiteren Untersuchung zur Verfügung stand. Durch dieses Mittelungsverfahren ist es möglich, das „Messrauschen“ zu unterdrücken, da so Fehler, die durch die Messungenauigkeit entstehen, nicht mehr ins Gewicht fallen.

Nach der räumlichen Mittelung wurden dann aus dem so gewonnenen gemitteltem Ereignis eines jeden Patienten die Zeiten der ersten drei Sinusschläge vor der VES zeitlich gemittelt, um so einen Wert für die Ausgangs-RR-Zeit (mRR) und die Ausgangs-QT(a)-Zeit (mQT(a)) zu erhalten. Dazu wurden die Mittelwerte der drei RR- und QT(a)-Zeiten vor der VES errechnet. Nachteil dieser zeitlichen Mittelung ist allerdings, dass mögliche Trends wie potentielle stetige Verlängerung der QT-Zeit vor Einfallen der VES nicht erkannt werden können. Die Daten wurden daher auf solche möglichen Veränderungen untersucht, es lagen jedoch keine signifikanten Trends vor. Die Ausgangswerte mRR und mQT(a) sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

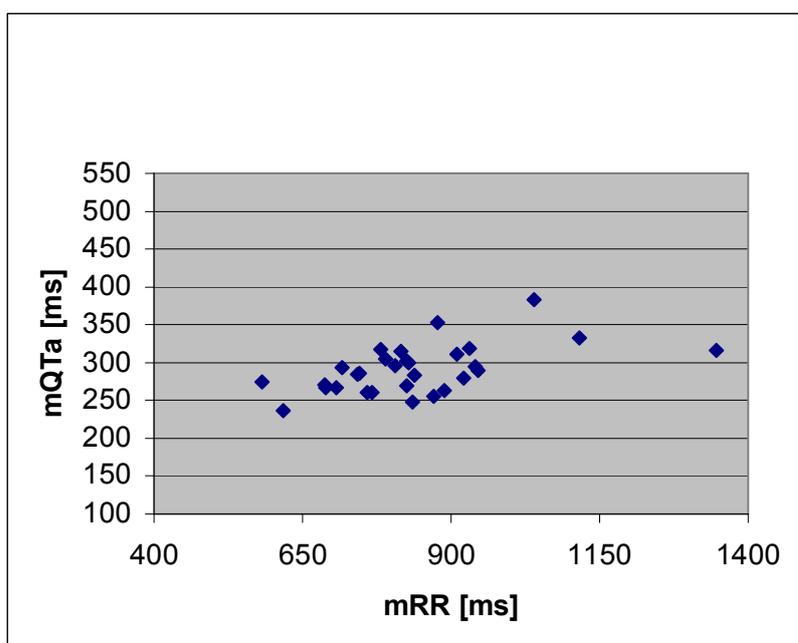
**Tabelle 2:** Werte Gruppe A (überlebender Patienten)

Band	mRR	mQT(a)
H003	617,1	235,9
H004	759,2	260,1
H005	745,1	286
H013	788,9	304,9
H034	582,2	274,3
H040	888,4	262,6
H052	1115,7	332
H077	828,3	299,3
H087	834,4	247,6
H124	688,2	267
H158	716,7	292,8
H183	806,3	295,9
H187	781,9	316,9
H207	825,3	302,7
H218	687,1	270,4
H224	816,2	314,9
H233	909,4	310,8
H235	707,3	267,2
H244	1347,2	316,1
H255	920,8	279,8
H260	742,7	284,6
H292	767,6	261
H293	1040,1	383,3
H313	945,5	290,2
H321	930,5	318,1
H345	871,3	256
H362	941,3	294,4
H367	825,1	268,9
H389	877,8	352,9
H407	838,4	283,4

**Tabelle 3:** Werte Gruppe B (verstorbener Patienten)

Band	mRR	mQT(a)
H038	808,6	259,2
H046	894,2	274,5
H050	618,4	171,9
H064	680,1	283,9
H105	1140,2	331,9
H121	654,6	255,2
H170	688,2	265
H268	899	289,4
H295	1092,5	285,8
H402	656,7	228,7

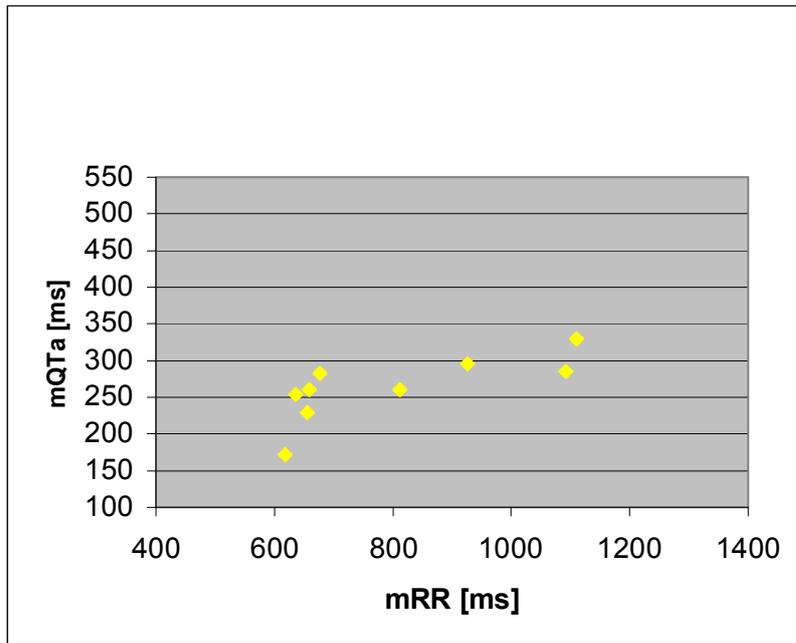
Die errechneten Werte wurden nun in Anlehnung an die Abbildung 2 grafisch gegeneinander aufgetragen, wobei hier die Ordinate die Werte für mQT(a) anzeigt und auf der Abszisse die Werte für mRR anstelle des diastolischen Intervalls aufgetragen wurden. Der Gruppe A sind die Patienten zugeordnet, die den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nach dem Myokardinfarkt überlebt haben, zur Gruppe B gehören die Personen, die innerhalb von zwei Jahren nach dem Infarkt verstarben.



**Abbildung 5:** Abhängigkeit mQT(a) von mRR (Gruppe A)

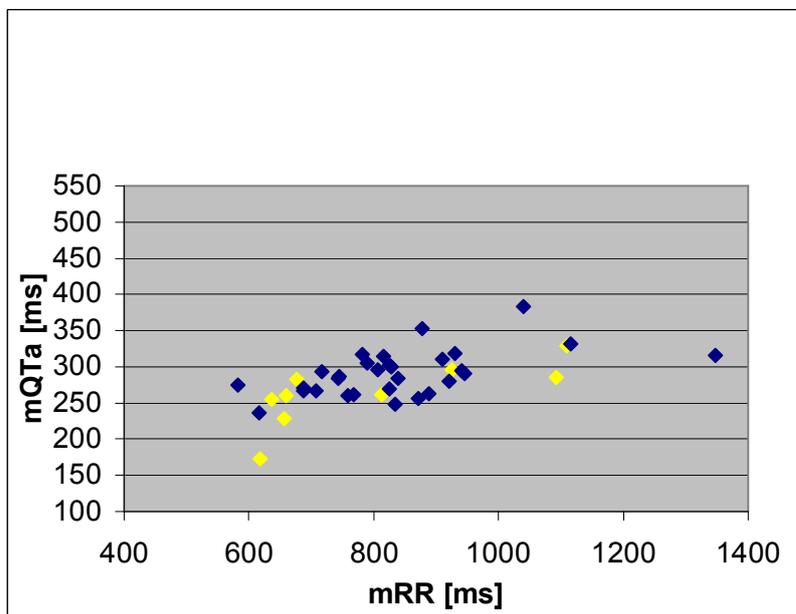
mRR = Mittelwert der letzten drei RR-Zeiten vor der jeweils betrachteten VES

mQT(a) = Mittelwert der letzten drei QT(a)-Zeiten vor der jeweils betrachteten VES



**Abbildung 6:** Abhängigkeit mQT(a) von mRR (Gruppe B)

Im folgenden Diagramm sind die Werte der Gruppe A (blau) und der Gruppe B (gelb) gemeinsam dargestellt:



**Abbildung 7:** Abhängigkeit mQT(a) von mRR (Gruppe A und B)

In allen Diagrammen erkennt man angedeutet den asymptotischen Kurvenverlauf. Besonders deutlich wird der beinahe horizontale Verlauf der Kurve im Bereich der RR-Intervalle, die mehr als 700 ms messen. Der Grenzwert, dem sich diese Asymptote zu nähern scheint, liegt hier für QT(a) bei ca. 400 ms. Auffallend ist, dass in der Gruppe B kürzere RR-Intervalle und somit nicht die gleiche Länge der QT-Zeit erreicht wird wie in der Gruppe A. Die RR-Intervalle liegen bei erst genannter Gruppe im Bereich von 600 bis 1200 ms, während sie bei letzt genannter Gruppe im Bereich von 550 bis 1500 liegen.

Betrachtet man die Kurven, in denen die Werte beider Gruppen gemeinsam aufgetragen sind, so scheint die QT-Zeit der verstorbenen Patienten bei vergleichbaren Frequenzen niedriger zu liegen als die der Patienten mit positivem Outcome. Um dies zu zeigen, wurden von beiden Gruppen die Mittelwerte der QT-Zeiten (mQT(a)) bei niedriger Herzfrequenz (mRR 900-1200 ms) und bei hoher Frequenz (mRR 600 bis 700 ms) errechnet und verglichen. Besonders im hohen Frequenzbereich weichen die Zeiten der beiden Gruppen deutlich voneinander ab.

Wendet man hier den zweiseitigen T-Test an, so fehlt jedoch die statistische Signifikanz (p=0,76 für die niedrige Herzfrequenz, p=0,56 für die hohe Herzfrequenz)

**Tabelle 4:** Vergleich der QT-Zeiten bei niedriger und hoher Herzfrequenz mit Standardabweichungen

	mRR	mQT(a)		mRR	mQT(a)	
	Mittelwerte bei mRR 600-700 ms			Mittelwerte bei mRR 900-1200		
Gruppe A	664,1 (+/-33,4)	257,8 (+/-15,5)		971,9 (+/-70,9)	315,5 (+/-32,2)	
Gruppe B	659,6 (+/-24,4)	240,9 (+/-38,8)		1116,4 (+/-23,9)	308,9 (+/-23,1)	

Anders als in der Abbildung 2 wurden in den Abbildungen 5 bis 7 jedoch nicht die QT-Zeiten eines einzelnen Patienten bei unterschiedlichen Herzfrequenzen untersucht, sondern es wurden die Werte von verschiedenen Personen in einem Schaubild aufgetragen.

Veränderungen der Herzfrequenz bedeuten nicht obligat eine gleichgerichtete Veränderung des QT-Intervalls. Zum Beispiel gehen gleichartige Herzfrequenzveränderungen, z.B. durch atriale Stimulation, nach Sympathikusstimulation bei Kälteexposition oder bei physiologischer körperlicher Belastung, mit einem unterschiedlichen Verhalten der QT-Intervall-Dauer einher (25,26).

Die durch die zeitliche Mittelung gewonnenen Daten für mRR und mQT(a) erlauben also keine Differenzierung zwischen den beiden Patientengruppen. Daher soll im folgenden Kapitel eine dynamische Analyse des Repolarisationsverhaltens der Ventrikel durchgeführt werden, das auftritt, wenn die relative Regelmäßigkeit der physiologischen Herzschlagfolge durch das Auftreten einer früh einfallenden VES unterbrochen wird.

#### **4.2 Die erste QT-Zeit nach der Extrasystole**

Zunächst soll untersucht werden, ob bereits signifikante Unterschiede in der Dauer der QT-Zeit des ersten Schlages nach der ventrikuläre Extrasystole im Vergleich zur mittleren QT-Zeit vor der VES (mQT(a)) vorliegen. Dafür wurden die Werte für mQT(a) von der QT-Zeit des fünften Schlages (QTa(5)) der untersuchten, oben erläuterten räumlich gemittelten Ereignisse abgezogen. QTa(5) ist also die QT-Zeit des ersten Schlages nach der VES.

Die Dauer von QTa(5) ist abhängig von der Dauer der vorhergehenden kompensatorischen Pause. Damit die Zahlen besser vergleichbar sind, wurden in dieser Arbeit nur Ereignisse mit früh einfallenden Extrasystolen untersucht mit dadurch resultierenden deutlichen Änderungen der kardialen Zykluslänge.

**Tabelle 5:** Differenz von mQT(a) und QTa(5). Werte der Gruppe A

Band	mQT(a)	QTa(5)	QTa(5)-mQT(a)
H003	235,9	242,5	6,6
H004	260,1	271,5	11,4
H005	277,2	279,8	2,6
H013	304,9	306,9	2
H034	278,4	281,3	2,9
H040	263,6	277,1	13,5
H052	330	347,2	17,2
H077	301,5	314,2	12,7
H087	252	248,9	-3,1
H124	265,9	269,5	3,6
H158	292,8	302,3	9,5
H183	295,9	318	22,1
H187	307,4	327,4	20
H207	302,4	311,1	8,7
H218	271,2	273	1,8
H224	314,9	329,2	14,3
H233	310,8	340,8	30
H235	267,2	280,2	13
H244	316,9	322	5,1
H255	279,8	293,6	13,8
H260	281,4	294,4	13
H292	248,1	267,2	19,1
H293	373,9	395,6	21,7
H313	291,1	313,1	22
H321	314,2	332,7	18,5
H345	254,5	263,4	8,9
H362	293,3	307,4	14,1
H367	273,5	292	18,5
H389	351	359	8
H407	285,5	299	13,5

**Tabelle 6:** Differenz von mQT(a) und QTa(5). Werte der Gruppe B

Band	mQT(a)	QTa(5)	QTa(5)-mQT(a)
H038	259,2	280	20,8
H046	274,5	250,2	-24,3
H050	171,9	171,3	-0,6
H064	283,9	291,5	7,6
H105	331,9	339,2	7,3
H121	255,2	250,5	-4,7
H170	265	284,9	19,9
H268	289,4	302,6	13,2
H295	285,8	289,4	3,6
H402	228,7	228,8	0,1

Der Mittelwert dieser Differenz (QTa(5)-mQT(a)) liegt in der Gruppe A bei 12,2 ms, in der Gruppe B bei 4,3 ms. Die Veränderung der QT-Zeit ist also in der Gruppe A deutlich stärker ausgeprägt. Wendet man hier den nicht gepaarten T-Test an, so ergibt sich eine deutliche Signifikanz ( $p=0,02$ ; zweiseitiger T-Test).

Es zeigt sich also ein relevanter Unterschied in der ersten QT-Zeit nach der VES. Die Patienten mit einem schlechteren Outcome scheinen weniger gut auf eine plötzliche Unterbrechung der normalen Herzschlagfolge reagieren zu können. Die Repolarisation verläuft hier nach einem relativ „starren“ System.

Im nächsten Abschnitt werden nun auch die weiteren folgenden QT-Zeiten berücksichtigt.

### 4.3 Perturbationen der QT-Zeit nach ventrikulären Extrasystolen

Hier wird untersucht, ob eine Risikostratifizierung auch anhand von Oszillationen der QT-Zeit nach einer VES möglich ist. Es handelt sich hierbei um Oszillationen, die unabhängig von einer Änderung der RR-Zeiten auftreten, da es (wie auch in Abbildung 4 ersichtlich ist) zu keiner relevanten Veränderung der Herzfrequenz nach der VES kommt.

Mit Hilfe der MATLAB-Routinen wurden bei jedem Patienten bis zu 30 der unter 4.1 erläuterten Ereignisse untersucht. Die Werte wurden räumlich gemittelt, so dass für jeden Patienten ein Ereignis mit den QT-Zeiten für die ersten 12 Schläge nach einer VES ermittelt wurde.

Die QT(a)-Zeiten nach der Extrasystole wurden tabellarisch aufgetragen und die  $\Delta$ QT(a)-Werte wurden berechnet, indem die QT(a)-Zeit von der QT(a)-Zeit des folgenden Schlages abgezogen wurde.

**Tabelle 7:** QT(a) und  $\Delta$ QT(a) nach einer VES an einem Beispiel aus der Gruppe A

Schlag nach VES	QT(a) gemittelt	$\Delta$ QT(a)
1	242,5	-5
2	237,5	-0,8
3	236,7	-0,5
4	236,2	1,1
5	237,3	-1,8
6	235,5	-1
7	234,5	0,6
8	235,1	1,4
9	236,5	0,8
10	237,3	-1,1
11	236,2	-1,3
12	234,9	

**Tabelle 8:** QT(a) und  $\Delta$ QT(a) nach einer VES an einem Beispiel aus der Gruppe B

Schlag nach VES	QT(a) gemittelt	$\Delta$ QT(a)
1	284,2	-16,7
2	267,6	2,2
3	269,8	-4,4
4	265,3	-5,3
5	260	0,2
6	260,2	4
7	264,2	1,6
8	265,8	-6,4
9	259,3	2,2
10	261,6	3,1
11	264,7	-6,2
12	258,4	

Der erste  $\Delta$ QT(a)-Wert ist erwartungsgemäß meist negativ, da die QT-Zeit des ersten Schlages nach der VES aufgrund der vorhergehenden kompensatorischen Pause auf ein langes Kopplungsintervall folgt und somit in der Regel länger ist.

Im weiteren Verlauf sind dann weitere Oszillationen der QT-Zeiten zu erwarten, da bei relativ konstanten RR-Zeiten die diastolischen Intervalle (DI) schwanken.

Das RR-Intervall entspricht der in 1.3 erläuterten Basic Cycle Length (BCL). Die BCL besteht aus der Dauer des Aktionspotentials (APD) und dem Diastolischen Intervall (DI). Die APD entspricht der QT-Zeit. Somit wird verständlich, dass bei relativ konstanten RR-Intervallen die QT-Zeiten nach der VES oszillieren. Da die erste QT-Zeit nach der VES, wie oben erläutert, relativ lang ist, ist dementsprechend das folgende DI kurz. Auf ein kurzes DI folgt daher beim nächsten Schlag eine kürzere QT-Zeit, somit ist das nächste DI lang und es folgt darauf eine längere QT-Zeit etc.

Diese Oszillationen nehmen dann üblicher Weise in ihrer Amplitude von Schlag zu Schlag ab.

Die  $\Delta$ QT(a)-Werte, die beispielhaft für jeweils einen Patienten aus den beiden Gruppen in den Tabellen 7 und 8 dargestellt sind, werden im folgenden Kapitel weiter aufgearbeitet und betrachtet.

### 4.3.1 Symbolische Dynamik

Anhand der so gewonnenen Daten erfolgte eine dynamische Zuordnung der Symbole zur Zahlenreihe der Oszillationen der QT(a)-Zeit nach einer früh einfallenden ventrikulären Extrasystole. Das Symbol „0“ wurde für eine negative Veränderung des  $\Delta$ QT(a)-Wertes verwandt, während die „1“ für eine positive Änderung steht.

Um auch die Amplitude der Veränderungen betrachten zu können, wurden die Symbole für eine Änderung  $>0$ ,  $>1$ ,  $>3$  und  $>5$  ms (im Folgenden „Schwelle“ genannt) verteilt.

Im angeführten Beispiel ergab sich also folgende Wertetabelle:

**Tabelle 9:** Symbolische Dynamik am Beispiel eines Patienten der Gruppe A

Schlag nach VES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
QT(a) gemittelt	242,5	237,5	236,7	236,2	237,3	235,5	234,5	235,1	236,5	237,3	236,2	234,9
$\Delta$ QT(a)	-5	-0,8	-0,5	1,1	-1,8	-1	0,6	1,4	0,8	-1,1	-1,3	
Symbol für $\Delta$ QT(a)												
$>0$ ms	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	
$>1$ ms	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
$>3$ ms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
$>5$ ms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

**Tabelle 10:** Symbolische Dynamik am Beispiel eines Patienten der Gruppe B

Schlag nach VES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
QT(a) gemittelt	284,2	267,6	269,8	265,3	260	260,2	264,2	265,8	259,3	261,6	264,7	258,4
$\Delta$ QT(a)	-16,6	2,2	-4,5	-5,3	0,2	4	1,6	-6,5	2,3	3,1	-6,3	
Symbol für $\Delta$ QT(a)												
$>0$ ms	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	
$>1$ ms	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	
$>3$ ms	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
$>5$ ms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Die Amplitude der Oszillationen wurde nur für positive  $\Delta QT(a)$ -Werte in die Schwellen „ $>0$  ms“, „ $>1$  ms“, „ $>3$  ms“ und „ $>5$  ms“ aufgesplittet. Würden auch die negativen Werte weiter differenziert, so müssten nicht nur die Symbole „0“ und „1“ vergeben werden, sondern noch ein weiteres Symbol, z.B. „-1“. Dadurch würde die Komplexität der weiteren Untersuchungen unverhältnismäßig zunehmen. In den Kapiteln 4.3.4 und 4.3.5 müssten die Berechnungen dann nicht mit acht, sondern mit 27 möglichen Symbolfolgen durchgeführt werden (z.B. auch 10-1, -101, -1-10 etc.), wodurch die absolute Anzahl einzelner Symbolfolgen und somit auch die Signifikanz der statistischen Berechnungen drastisch abnehmen würden.

Da wie unter 4.3 beschrieben Oszillationen der QT-Zeit erwartet werden und es in den folgenden Kapiteln um Untersuchungen von Alternansphänomenen geht, spielt es keine Rolle, ob die positiven Werte für  $\Delta QT(a)$  aufgesplittet werden oder die negativen.

#### **4.3.2. Einfluss der Schwellenwahl**

Da die Oszillationen der QT-Zeit in der Regel nur eine sehr kleine Amplitude aufweisen, ist es verständlich, dass das Symbol „1“ bei einer höher angesetzten Schwelle (z.B. 5 ms) deutlich seltener vergeben wird, als bei einer niedrigen Schwellenwahl (z.B. 0 ms). Auf der anderen Seite ist eine zu niedrig angesetzte Schwelle sehr anfällig für Artefakte. In den folgenden Kapiteln sind die Berechnungen daher mit den Werten der Schwelle  $>1$  ms vorgenommen worden.

#### **4.3.3 Anzahl positiver Oszillationen**

Zuerst sollte die Frage beantwortet werden, ob bereits an der Anzahl der positiven Veränderungen von  $\Delta QT(a)$  ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zu sehen ist. Dafür wurde das Symbol „1“ bei allen Patienten gezählt und gemittelt. Daraus ergaben sich folgende Werte:

**Tabelle 11:** Anzahl positiver Oszillationen (gemittelt pro Band) mit Standardabweichungen

$\Delta QT(a)$	Gruppe A	Gruppe B
>1 ms	3,7 (+/-1,1)	4,2 (+/-1,1)

Es wird ersichtlich, dass die verstorbenen Patienten im Mittel eine höhere Anzahl positiver Änderungen aufweisen als die überlebenden Patienten. Statistisch erweisen sich diese Zahlen allerdings als nicht signifikant ( $p=0,23$ ; zweiseitiger T-Test).

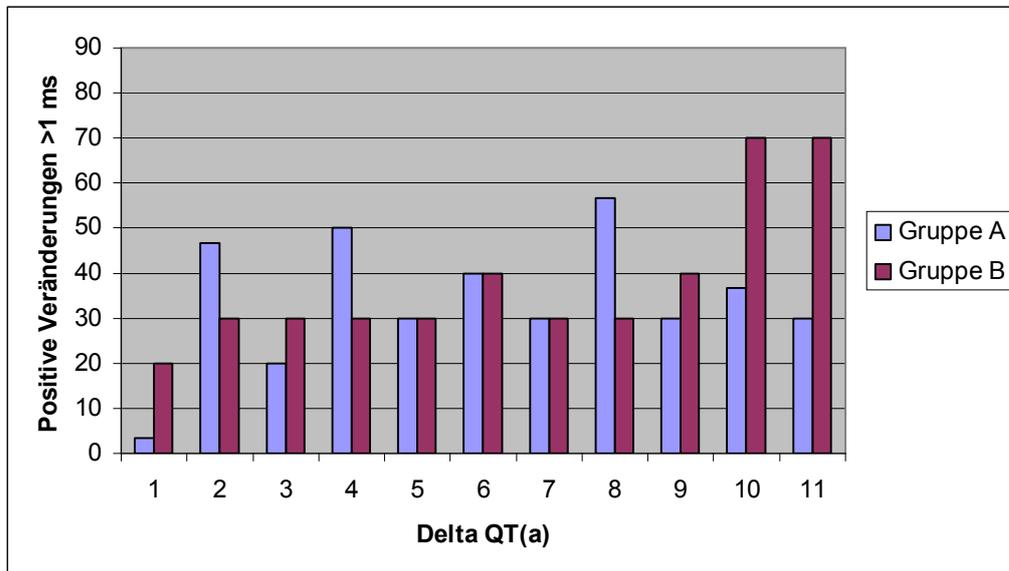
#### 4.3.4 Verteilung der positiven Oszillationen auf die Schlagfolge nach der VES

Da die alleinige Betrachtung der Anzahl positiver Oszillationen nichts über ihre Verteilung auf die postextrasystolische Schlagfolge aussagen kann, wurde nun ermittelt, bei wie vielen Patienten einer Gruppe das Symbol „1“ für den ersten  $\Delta QT(a)$ -Wert nach der VES vergeben wurde und in Prozent angegeben. Genauso wurde auch mit dem zweiten, dritten bis elften  $\Delta QT(a)$ -Wert verfahren. Diese Werte sind in Tabelle 12 angegeben. Auch diese Untersuchung wurde für unterschiedliche Amplituden der Oszillationen durchgeführt. Zur weiteren Auswertung wurde jedoch aufgrund der unter 4.3.2 erläuterten Gründe die Schwelle „>1 ms“ verwendet.

**Tabelle 12:** Verteilung positiver Oszillationen nach der VES in %

	$\Delta QT(a)$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gruppe A	>1 ms	3,33	46,67	20	50	30	40	30	56,67	30	36,67	30
Gruppe B	>1 ms	20	30	30	30	30	40	30	30	40	70	70

Um diese Werte besser miteinander vergleichen zu können, wurde ein Diagramm erstellt, das die Häufigkeit positiver  $\Delta QT(a)$ -Werte beider Kollektive in ihrer zeitlichen Abfolge nach der Extrasystole darstellt.



**Abbildung 8:** Positive Oszillationen der QT-Zeit(a) pro Schlag >1 ms in %

Auffällig erscheint bei der Betrachtung des Diagramms, dass die Anzahl der positiven Oszillationen bei den beiden Kollektiven einer unterschiedlichen Verteilung folgen. In der Gruppe B ist diese Anzahl über die ersten ca. sieben  $\Delta QT(a)$ -Werte relativ gleichmäßig verteilt, das heißt sie schwankt kaum. Die Menge positiver Änderungen steigt jedoch bei den folgenden  $\Delta QT(a)$ -Werten an. Erklären kann man sich dieses Verhalten durch die HRT, in diesem späten Bereich kommt es (wie oben erläutert) zu einer Verlängerung des Kopplungsintervalles, wodurch es aufgrund der Herzfrequenzabhängigkeit der Kammerrepolarisation auch zu einer Verlängerung der QT-Zeit und somit auch der  $\Delta QT(a)$ -Werte kommt.

Die Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebt haben, zeigen ein gänzlich anderes Verhalten. Gerade die Anzahl positiver Änderungen der QT-Zeit der ersten Schläge nach der Extrasystole zeigen starke Schwankungen. Da der erste Schlag nach der VES nach der kompensatorischen Pause, also nach einem langen Kopplungsintervall, erfolgt, ist auch dessen QT-Zeit verlängert. Somit ist der erste  $\Delta QT(a)$ -Wert meist negativ und erwartungsgemäß ist in dieser Gruppe auch beinahe kein erster

$\Delta QT(a)$ -Wert positiv. Der zweite  $\Delta QT(a)$ -Wert ist jedoch deutlich häufiger positiv, gefolgt vom dritten Wert, der wieder seltener positiv wird. Betrachtet man auch die übrigen folgenden Werte, wird ersichtlich, dass die Menge der positiven Oszillationen von  $\Delta QT(a)$ -Wert zu  $\Delta QT(a)$ -Wert im gleichen Muster variiert. Einer niedrigen Anzahl folgt eine hohe, der wiederum eine niedrige folgt. Die Amplitude dieser Schwankungen scheint mit zunehmender Entfernung zur Extrasystole jedoch abzunehmen.

Bei den Patienten der Gruppe A kommt es also, wie in 4.3 erläutert, zu den erwarteten Oszillationen der QT-Zeiten, während in der Gruppe B diese Oszillationen nicht nachweisbar sind.

Bis hierher wurden die  $\Delta QT(a)$ -Werte einzeln betrachtet. In den nächsten Kapiteln werden jeweils drei aufeinander folgende  $\Delta QT(a)$ -Werte mit deren zugehörigen Symbolen „0“ und „1“ als Symbolfolge untersucht.

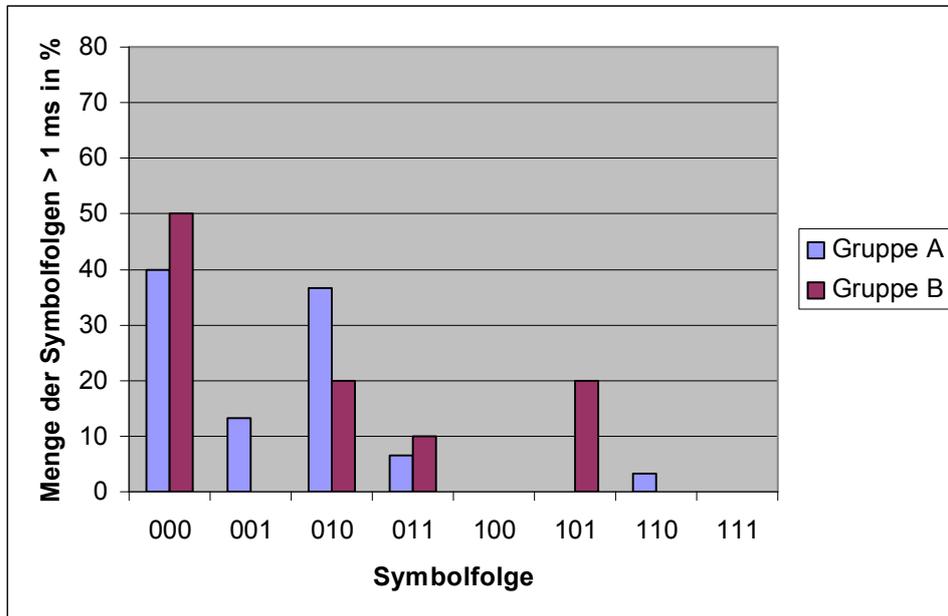
#### 4.3.5 Erste Symbolfolge nach der VES

Um genauer zu untersuchen, inwiefern die Repolarisation der beiden Kollektive nach einer ventrikulären Extrasystole differiert, soll nun die Reaktion unmittelbar nach dem Extraschlag betrachtet werden. Hierzu wurden für die ersten drei  $\Delta QT(a)$ -Werte wie oben die Symbole „0“ und „1“ für eine negative, bzw. für eine positive Oszillation verteilt. Daraus entstanden acht mögliche Symbolfolgen (000, 001, 010, 011, 100, 101, 110, 111), die in unterschiedlicher prozentualer Häufigkeit auftraten (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Häufigkeit der ersten Symbolfolge nach der VES in %

	Symbolfolge:	000	001	010	011	100	101	110	111
Gruppe A	>1 ms	40	13,3	36,6	6,6	0	0	3,3	0
Gruppe B	>1 ms	50	0	20	10	0	20	0	0

Um die Ergebnisse zu veranschaulichen, wurden sie bei der Schwelle „>1 ms“ im folgenden Diagramm grafisch aufgetragen:



**Abbildung 9:** Erste Symbolfolge der QT(a)-Dynamik nach VES; Häufigkeiten bei der Schwelle >1 ms in %

Man würde erwarten, dass der erste  $\Delta QT(a)$ -Wert stets negativ ist, aufgrund der verlängerten QT-Zeit des ersten Schlages nach der kompensatorischen Pause der VES. Daher sieht man am Kollektiv der Gruppe A, dass bei der Amplitude > 1 ms nur jeweils in 3,3 % der Fälle eine Symbolfolge auftaucht, die mit einer „1“ beginnt, während diese Symbolfolgen in der Gruppe B in 20 % der Fälle auftritt.

Da nicht nur die ersten drei  $\Delta QT(a)$ -Werte in die Untersuchung mit eingehen sollten, werden im folgenden Kapitel alle elf Symbole, die für die der VES folgenden  $\Delta QT(a)$ -Werte vergeben wurden, genauer betrachtet.

### 4.3.6 Häufigkeit der einzelnen Symbolfolgen

Die Reihenfolge der Symbole wurde bereits in 4.3.4 untersucht, daher wurden die Symbole nun dreidimensional eingebettet, das heißt jedes Symbol wurde mit dem vorhergegangenen und dem folgenden Symbol gemeinsam betrachtet. So entstanden wieder acht mögliche Symbolfolgen: 000, 001, 010, 011, 100, 101, 110, 111.

Aus dem hier angeführten Beispiel, entstanden so die darunter stehenden Symbolfolgen:

Beispielhafte Symbole: 0 1 0 0 1 1 1 0 1 1 0

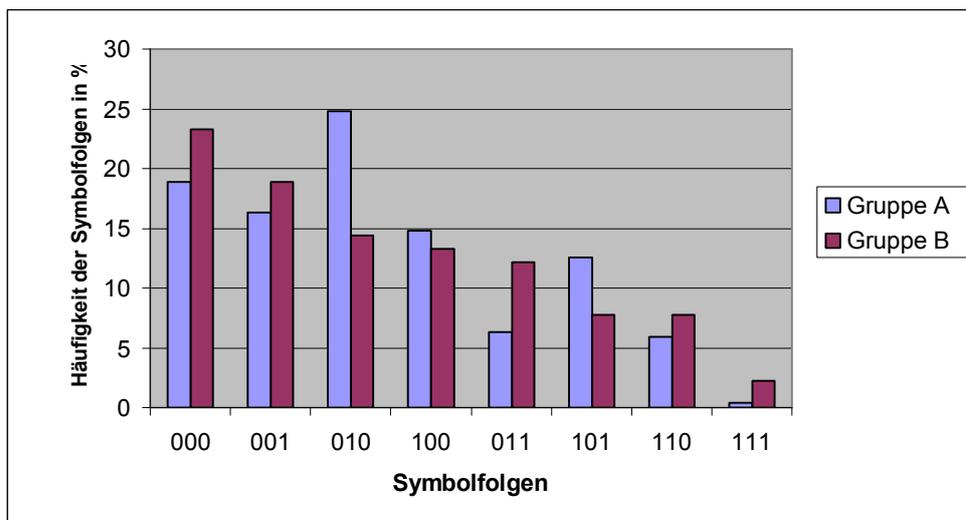
Resultierende Symbolfolge: 010, 100, 001, 011, 111, 110, 101, 011, 110

Die so entstandenen Mengen der Symbolfolgen wurden für die verstorbenen und für die überlebenden Patienten gesammelt und in einer Tabelle in % aufgetragen.

**Tabelle 14:** Häufigkeit einzelner Symbolfolgen in %

Symbolfolge		000	001	010	100	011	101	110	111
	Schwelle								
Gruppe A	>1 ms	18,9	16,3	24,8	14,8	6,3	12,6	5,9	0,4
Gruppe B	>1 ms	23,3	18,9	14,4	13,3	12,2	7,8	7,8	2,2

Die Häufigkeit der Symbolfolgen wird in dem aus diesen Werten erstellten Diagramm für die Schwelle „>1 ms“ anschaulicher:



**Abbildung 10:** Häufigkeit einzelner Symbolfolgen in %; Amplitude >1ms

Im Diagramm ist deutlich zu erkennen, dass die Symbolfolgen mit wechselnden Symbolen („010“ und „101“) beim Kollektiv der Gruppe A deutlich häufiger sind. Diese machen im Kollektiv der Gruppe A 37,4 % und im Kollektiv der Gruppe B 22,2 % aller Symbolfolgen aus. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,01$ ; einseitiger T-Test).

Wie die Untersuchungen in 4.3.4 zeigt auch dieses Ergebnis, dass es im Kollektiv der Patienten, die den Myokardinfarkt überlebt haben, zu den unter 4.3 erläuterten Oszillationen der QT-Zeit kommt, während dieses Phänomen in der zweiten Gruppe deutlich weniger ausgeprägt ist.

## 5 Diskussion

Veränderungen der ventrikulären Repolarisation sind in den letzten Jahren zunehmend in den Vordergrund der Risikostratifizierung von Herzpatienten gerückt. Schwartz et al. beschrieben, dass nicht nur bei Patienten mit Long-QT-Syndrom, sondern auch bei Patienten nach einem Myokardinfarkt eine QT-Intervall-Verlängerung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für den plötzlichen Herztod verbunden sind (19;20). Doch nicht nur die absolute Dauer der QT-Zeit ist von Interesse. Vielmehr liegt das Augenmerk vieler Untersuchungen auf der Dynamik der QT-Zeit, wie insbesondere die Bestimmungen der Restitutionskurven des Aktionspotentials mittels spezieller rechtsventrikulärer Mapping-Katheter unter Verwendung eines spezifischen Stimulationsprotokolls im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (31). In dieser Arbeit sollte die Frage geklärt werden, inwiefern dynamische Veränderungen der QT-Zeit nach Störungen der physiologischen Herzschlagfolge, in diesem Fall einer einzelnen früh einfallenden VES, zu einer Risikostratifizierung herangezogen werden können.

Es wurden zwei verschiedene Arten von Mittelwertberechnungen genutzt, einerseits die räumliche Mittelung, andererseits die zeitliche Mittelung. Wie in 4.1 erläutert, wurden pro Patient zwischen zehn und dreißig Ereignisse (eine VES mit drei vorhergehenden und zwölf folgenden Schlägen) räumlich gemittelt, um letztendlich ein Ereignis pro Patient zu erhalten, das heißt, es wurde für alle ersten Schläge der untersuchten Ereignisse eines einzelnen Patienten der Mittelwert berechnet, um einen gemittelten ersten Wert pro Patienten zu erhalten. Ebenso wurde diese Berechnung für alle zweiten, dritten und weiteren Schläge durchgeführt. Durch diese räumliche Mittelung werden Artefakte, wie sie zum Beispiel durch Muskelzittern oder Bewegungen des Patienten während der EKG-Aufzeichnung entstehen und bei einer Einzelmessung die Werte deutlich verändern können, aufgehoben und so das Messrauschen unterdrückt. Um dann eine Ausgangs-QT(a)-Zeit ( $mQT(a)$ ) zu erhalten, mit der in 4.2 die QT-Zeit des ersten Schlages nach der VES verglichen wurde, wurden die QT(a)-Zeiten der drei Schläge vor der VES des durch die räumliche Mittelung errechneten jeweiligen Ereignisses zeitlich gemittelt. Durch diese zeitliche Mittelung könnten Trends übersehen werden, wodurch sich eine VES gewissermaßen ankündigen könnte, z.B. durch ansteigende QT-

Zeiten oder ähnliches. Aus diesem Grund wurden die Zeitreihen nochmals daraufhin untersucht, es konnten jedoch keine solchen Trends erkannt werden, sodass die zeitliche Mittelung in diesem Falle nichts verschleiern konnte.

Zu den Untersuchungen der Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz (4.1) ist die Stationarität als kritisch zu erachten, mit der das QT-Intervall hier betrachtet wurde. Die Restitution des Aktionspotentials ist als dynamischer Prozess zu sehen, der nicht alleine von der Frequenz abhängig ist, sondern auch von der zugrunde liegenden kardialen autonomen Modulation und von der ein bis drei Minuten dauernden Hysterese der Adaptation des QT-Intervalls an die Herzfrequenz (24). Außerdem wurden hier Werte verschiedener Patienten bei unterschiedlichen Herzfrequenzen miteinander verglichen, was die Aussagekraft der Abbildungen 5, 6 und 7 weiter einschränkt. Aus diesen Untersuchungen wurde ersichtlich, dass die alleinige Betrachtung von  $mQT(a)$  in Abhängigkeit von  $mRR$  keine Differenzierung zwischen den Patienten der Gruppe A und denen der Gruppe B erlaubt, sodass dann eine dynamische Analyse des Repolarisationsverhaltens der Ventrikel nach einer früh einfallenden VES durchgeführt wurde.

In 4.2 wurde die erste QT-Zeit nach der kompensatorischen Pause nach der VES mit der zeitlich gemittelten QT-Zeit ( $mQT(a)$ ) vor der VES verglichen. Wie aus oben beschriebenen Erläuterungen zur Messgenauigkeit ersichtlich ist, war dies mit unseren Methoden hinreichend genau durchführbar. Hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede und die eingeschränkte Möglichkeit der Patienten der Gruppe B, auf plötzliche Änderungen der kardialen Zykluslänge zu reagieren.

Im Kapitel 4.3 wurden die Perturbationen der QT-Zeit untersucht, die innerhalb der ersten zwölf Schläge nach der VES entstanden, indem die aufeinander folgenden  $QT(a)$ -Zeiten voneinander abgezogen wurden, um elf  $\Delta QT(a)$ -Werte zu erhalten. Hier konnte, wie oben erwähnt, durch die räumliche Mittelung der Werte das Messrauschen unterdrückt werden, damit systematische Veränderungen der QT-Zeiten deutlicher hervortraten. Die Ergebnisse für  $\Delta QT(a)$  wurden abstrahiert, indem für  $\Delta QT(a)$ -Werte  $< 1$  ms das Symbol „0“ und für  $\Delta QT(a)$ -Werte  $> 1$  ms das Symbol „1“ vergeben wurde, so entstanden aus einem untersuchten Ereignis mit zwölf ausgewerteten Sinusschlägen nach der VES elf  $\Delta QT(a)$ -Werte und somit eine Folge aus elf Symbolen („0“ oder „1“).

Die Schwelle für die Symbolvergabe „0“ oder „1“ wurde bewusst bei 1 ms gewählt, da eine zu niedrige Schwelle (0 ms) anfälliger für Artefakte durch Messrauschen gewesen wäre, andererseits würden bei einer zu hoch angesetzten Schwelle (z.B. 5 ms) die Oszillationen der QT-Zeit nicht ausreichend erfasst, da sich diese im Rahmen einer sehr kleinen zeitlichen Amplitude abspielen.

Im Kapitel 4.3.3 wurde gezeigt, dass die Häufigkeit des Symbols „1“ in der Gruppe B scheinbar höher ist, als in der Gruppe A. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man allerdings die Verteilung der positiven Oszillationen auf die Schlagfolge nach der VES wie in 4.3.4 dargestellt, so zeigt sich in der Abbildung 8, dass die Häufigkeit der positiven Oszillationen in der Gruppe A von Schlag zu Schlag unduliert. Dies zeigt, dass die QT-Zeit bei Patienten mit einem besseren Outcome nach einer Störung der normalen Herzschlagfolge, wie unter 4.3 erläutert, oszilliert, während diese Oszillationen bei den Patienten der Gruppe B fehlen. Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis aus dem Kapitel 4.3.6, in dem die Symbole dreidimensional eingebettet, also zusammen mit dem vorherigen und dem folgenden Symbol, betrachtet wurden. Hier zeigte sich, dass die Anzahl der Symbolfolgen mit wechselnden Symbolen („010“ und „101“) bei den Patienten der Gruppe A signifikant höher war.

Da der erste Sinusschlag nach der VES auf die kompensatorische Pause folgt, die länger als die eigentliche RR-Zeit ist, ist zu erwarten, dass die dazugehörige QT-Zeit relativ lang ist, sodass der erste  $\Delta QT(a)$ -Wert negativ sein müsste und demnach das erste vergebene Symbol die „0“ sein müsste. In 4.3.5 fiel auf, dass bei den Patienten der Gruppe A auch nur 3,3 % der ersten Symbolfolge mit dem Symbol „1“ begannen, während bei der Gruppe B die „1“ immerhin bei 20 % der ersten Symbole auftrat. Statistisch betrachtet ist dieser Unterschied jedoch nicht relevant.

Probleme bzw. Limitationen gibt es zum einen aufgrund der komplexen Dynamik der QT-Zeit, die durch viele Faktoren beeinflusst wird, zum Beispiel durch die Abhängigkeit von den RR-Intervallen, der Tag-Nacht-Dynamik oder der QT-Hysterese, zum anderen aufgrund der geringen Ausschläge der T-Welle im Oberflächen-EKG, die eine sehr hohe Messgenauigkeit erforderlich machen. Die genaue Berechnung der QT-Zeiten war vor allem bei stark verrauschten EKG-Aufzeichnungen, bei einer biphasischen T-Welle oder auch bei Verschmelzungen der T- mit der U-Welle sehr

schwierig. Da bei unserem System auch aufgrund dieser Probleme eine stabile automatische Analyse des Endes der T-Welle nicht erreicht werden konnte, wurden für unsere Berechnungen nur die QT(a)-Werte berücksichtigt.

Da Fehlbestimmungen durch das Analyseprogramm häufig waren, waren lediglich vierzig von über zweihundert ausgewerteten Langzeit-EKG-Aufzeichnungen qualitativ so gut, dass mit deren Daten verlässliche Schlag-zu-Schlag-QT-Analysen durchgeführt werden konnten. Um die Messungengenauigkeit so niedrig wie möglich zu halten, wurden diese qualitativ hochwertigen Bänder nochmals mit Hilfe eines Programms überarbeitet, das speziell für diesen Zweck geschrieben wurde und eine manuelle Korrektur der T-Wellenerkennung möglich machte.

Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine korrekte Klassifikation von herzfrequenzkorrigierter QT-Intervall-Dauer (normal bzw. verlängert) von manuellen Messungen aus Oberflächen-EKGs zwar von 96% QT-Intervall-Experten und 62% Arrhythmie-Experten korrekt durchgeführt werden konnte, allerdings nur von weniger als 25% Kardiologen oder Nicht-Kardiologen (32), was beweist, dass die exakte Erkennung von T-Apex und T-Ende stark untersucherabhängig ist. Da in dieser Arbeit jedoch nicht die absoluten Zahlen der QT-Zeit, sondern vielmehr deren Dynamik untersucht wurden, kommt dieser „systematische Fehler“ hier nicht zum Tragen.

Es lässt sich also festhalten, dass Schwankungen der QT-Zeit auf Schlag-zu-Schlag-Basis aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen oft hinreichend genau erfasst werden können, wenn auch der Aufwand, der hierfür betrieben werden muss, relativ hoch ist. Um eine systematisch hohe Ausbeute an auswertbaren EKG-Aufzeichnungen zu gewinnen, ist aber sicherlich eine hochwertige EKG-Registrierung in vordefinierten Situationen, z. B. im Liegen erforderlich. Wenn man bereit ist, diesen Aufwand auf sich zu nehmen, können jedoch sehr interessante dynamische Phänomene der Schlag-zu-Schlag-QT-Analysen erkannt werden, mit denen noch weitere Studien durchgeführt werden können.

## 6 Zusammenfassung

Wie in der DINAMIT-Studie gezeigt wurde, ist die relativ unkritische prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Myokardinfarkt nicht erfolgsversprechend. Das zeigt, dass nichtinvasive Methoden zur Erkennung von Hochrisikopatienten bezüglich letaler kardiovaskulärer Ereignisse auch im Zeitalter der thrombolytischen Therapie und der Akutintervention durch PTCA nicht ersetzbar sind. Insbesondere im Rahmen der sekundären und tertiären Prävention spielen sie bei KHK-Patienten eine große Rolle. Seit erkannt wurde, dass eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht, werden Langzeit-EKG-Untersuchungen immer häufiger zur Erkennung prospektiver Parameter zur Risikostratifizierung herangezogen.

Aufgrund der prinzipiell voneinander unabhängigen Einflüsse des autonomen Nervensystems auf Vorhof- und Ventrikel Ebene sollte in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit Veränderungen auf Kammer Ebene anhand Untersuchungen der QT-Zeit nach früh einfallenden Extrasystolen als weitere prognostische Marker dienen können. Hierfür wurden Langzeit-EKG-Aufzeichnungen verwendet, die kurz nach einem Myokardinfarkt abgeleitet worden waren. Es wurden dann Unterschiede zwischen zwei Gruppen von Patienten gesucht. Während die Patienten der Gruppe A ein Follow-up von zwei Jahren überlebt hatten, waren die Patienten der Hochrisikogruppe (Gruppe B) innerhalb dieser Zeit aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen verstorben.

Als Ergebnisse lassen sich festhalten:

Alleine anhand der Dauer der QT-Zeit, gemessen bis zum Apex der T-Welle, in Abhängigkeit von der Herzfrequenz lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen.

Schwankungen der QT-Zeit auf Schlag-zu-Schlag Basis können grundsätzlich aus Langzeit-EKGs erfasst werden, erfordern jedoch einen hohen Aufwand.

Die Zunahme der QT-Zeit des ersten Schlags nach einer früh einfallenden ventrikulären Extrasystole der verstorbenen Patienten ist signifikant kürzer als in der Vergleichsgruppe.

Betrachtet man die Oszillationen der QT-Zeit der ersten zwölf Sinusschläge, die nach einer Unterbrechung der physiologischen Herzschlagfolge entstehen, wie zum Beispiel nach früh einfallenden VES, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Die Anzahl positiver Oszillationen bringt keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Tage, allerdings zeigen sich deutliche Tendenzen dahingehend, dass die Patienten der Gruppe B eine höhere Anzahl positiver Oszillationen aufweist.

Anhand dieser Betrachtungen zeigte sich deutlich, dass oben beschriebene Oszillationen der QT-Zeit bei Patienten mit einer besseren Prognose signifikant deutlicher auftreten als bei den Patienten der Gruppe B. Diese hier untersuchten Oszillationen treten physiologischer Weise nach Störungen der normalen Herzschlagfolge (z.B. durch eine VES) auf. Die Patienten der Gruppe mit einem schlechteren Outcome zeigen eine signifikant veränderte Restitutionskinetik, sie scheinen also weniger gut auf solch ein Ereignis reagieren zu können als die der Vergleichsgruppe.

Das Fehlen dieser Oszillationen der QT-Zeit scheint also mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einher zu gehen und kann so Grundlage für weitere Analysen an größeren Kollektiven sein.

## Literatur

- (1) Hamm CW: Leitlinien: Akutes Coronarsyndrom (ACS) Teil 1: Akutes Coronarsyndrom ohne persistierende ST-Hebung. *Z. Kardiol.* 2004; 93: 72-90
- (2) Hombach V, Osterhues HH, Höher M, Scharf B, Kochs M: Risk stratification after myocardial infarct. *Z Kardiol.* 2000; 89 Suppl 3: 75-86
- (3) Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsy M, McNitt S, Andrews ML, Moss AJ and Multicenter Automatic Defibrillation Trial II investigators: QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillation Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1481-7
- (4) Mulay DV, Quadri SM: QT dispersion and early arrhythmic risk in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2004; 56(6): 636-41
- (5) Denker, S., Lehmann, M.H., Mahmud, R., Gilbert, C. and Akhtar, M. (1984): Facilitation of ventricular tachycardia induction with abrupt changes in ventricular cycle length. *American Journal of Cardiology*, 53, 508-515
- (6) Höpp HW, Osterspey A: *Kardiologische Diagnostik: Langzeitelektrokardiografie.* Studienreihe Boehringer Mannheim, 1988
- (7) *Kardiologie Kompakt/* Martin Kaltenbach Hrsg.- Darmstadt: Steinkopff, 2000
- (8) Zareba W, Moss AJ: Dispersion of repolarization. Relation to heart rate and repolarization duration. *J Electrocardiol.* 1995; 28 Suppl: 202-6
- (9) La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet* 1998; 351: 478-84
- (10) Ghazwan S. Butrous, M.S. Butrous and A. John Camm (1989): Dynamic interactions between heart rate and autonomic neural activities on the QT interval. *Clinical aspects of ventricular repolarization*, edited by Ghazwan S. Butrous and Peter J. Schwartz
- (11) Browne, K.F., Zipes, D.P., Heger, J.J. and Prystowsky, E.N. (1983): The QT interval in man prolongs during sleep. *American Journal of Cardiology*, 52, 55-59
- (12) Yanowitz, F., Preston, J.B. and Abildskov, J.A. (1966): Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles; production of neurogenic

- electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circulation Research*, 18, 416-428
- (13) Prystowsky, E.N., Jackman, W.N., Rinkenbergen, R.L. and Meger, J.J. (1981): Effects of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. *Circulation Research*, 49, 511-518
  - (14) Gadsby, D.C.(1983): Beta-adrenoceptor agonists increase membrane K<sup>+</sup>-conductance in cardiac Purkinje fibres. *Nature (Lond)* 306, 691
  - (15) Guzik P, Schmidt G: A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6: 256-61
  - (16) Meesmann M: Forschungsbericht / Abschlussbericht – Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie – Förderkennzeichen: 13N7081/3.
  - (17) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP (2001): Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22: 1374-1450
  - (18) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E (1991): The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84: 1136-44
  - (19) Schwartz PJ, Wolf S. (1978): QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 57: 1074–1077
  - (20) Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. (1991): QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 83: 1888–94
  - (21) Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. (1998): Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 97: 2543-50
  - (22) Malik M. (2000): QT dispersion: time for an obituary. *Eur Heart J* 21: 955-957
  - (23) Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. (2006): QT Interval: How to measure it and what is “normal”. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 333-336

- (24) Bonnemeier H: Clinical significance of dynamic QT-interval-analyses (review). *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2007 Mar; 18(1): 30-8
- (25) Akhras F, Richards AF. (1981): The relationship between QT interval and heart rate during physiologic exercise and pacing. *Jpn Heart J* 63: 481-486
- (26) Davidowski TA, Wolf S. (1984): The QT interval during reflex cardiac adaptation. *Circulation* 69: 22-25
- (27) Alberte C, Zipes DP (2003): Use of nonantiarrhythmic drugs for the prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovas Electrophys* 14:S87-S95
- (28) Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schömig A: Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet* 1999; 353:1390-6
- (29) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62
- (30) Meesmann M: Untersuchungen zur Herzfrequenzvariabilität mit linearen und nichtlinearen Methoden. Habilitationsschrift, Würzburg 1995
- (31) Franz MR. (2003) The electrical restitution curve revisited: steep or flat slope- which is better? *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 140-147
- (32) Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz FFE, Centurion OA, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D (2005): Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2: 569-574
- (33) Hallstrom AP, Bigger JT Jr, Roden D, Friedman L, Akiyama T, Richardson DW, Rogers WJ, Waldo AL, Pratt CM, Capone RJ, et al.: Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 259-64
- (34) Zipes DP: Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system (review). *Cleve Clin J Med.* 2008 Mar; 75 Suppl 2: S 94-6

- (35) Kowallik P, Meesmann M: Independent autonomic modulation of the human sinus and AV nodes: evidence from beat-to-beat measurements of PR and PP intervals during sleep. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6(11): 993-1003
- (36) Kowallik P, Braun C, Meesmann M: Independent autonomic modulation of sinus node and ventricular myocardium in healthy young men during sleep. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11: 1063-70
- (37) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators: Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2481-8; 6(4): 463
- (38) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine HJ, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M: Improved Survival with an implanted Defibrillator in Patients with coronary Disease at high risk for ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40
- (39) Moss AJ, Daubert J, Zareba W: MADIT-II: Clinical Implications. *Card Electrophysiol Rev* 2002

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation der VES nach Lown.....	3
Tabelle 2:	mRR, mQT(a), mQT(e): Werte der Gruppe A.....	20
Tabelle 3:	mRR, mQT(a), mQT(e): Werte der Gruppe B.....	21
Tabelle 4:	Vergleich der QT-Zeiten bei niedriger und hoher Herzfrequenz mit Standardabweichungen.....	23
Tabelle 5:	Differenz von mQT(a) und QTa(5). Werte der Gruppe A.....	25
Tabelle 6:	Differenz von mQT(a) und QTa(5). Werte der Gruppe B.....	26
Tabelle 7:	QT(a) und $\Delta$ QT(a) nach einer VES am Beispiel eines Patienten aus Gruppe A.....	27
Tabelle 8:	QT(a) und $\Delta$ QT(a) nach einer VES am Beispiel eines Patienten aus Gruppe B.....	28
Tabelle 9:	Symbolische Dynamik am Beispiel eines Patienten der Gruppe A.....	29
Tabelle 10:	Symbolische Dynamik am Beispiel eines Patienten der Gruppe B.....	29
Tabelle 11:	Anzahl positiver Oszillationen (gemittelt pro Band) mit Standardabweichungen.....	31
Tabelle 12:	Verteilung positiver Oszillationen nach der VES in %.....	31
Tabelle 13:	Häufigkeit der ersten Symbolfolge nach der VES in %.....	33
Tabelle 14:	Häufigkeit einzelner Symbolfolgen in %.....	35

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Fiktive Aktionspotentialdauer und diastolisches Intervall: Erläuterungen der Standardabkürzungen.....	6
Abbildung 2:	Aktionspotential-Restitutionskurve.....	7
Abbildung 3:	Returnmap für RR-Intervalle mit Kennzeichnung der Extrasystolen.....	14
Abbildung 4:	EKG-Ausschnitt eines oben erläuterten Ereignisses mit Markierungen für Q, T(a) und T(e) sowie die daraus resultierenden RR-, QT(a)- und QT(e)-Zeiten grafisch nacheinander aufgetragen.....	17
Abbildung 5:	Abhängigkeit mQT(a) von mRR (Gruppe A).....	21
Abbildung 6:	Abhängigkeit mQT(a) von mRR (Gruppe B).....	22
Abbildung 7:	Abhängigkeit mQT(a) von mRR (Gruppe A und B).....	22
Abbildung 8:	Positive Oszillationen pro Schlag >1 ms in %.....	32
Abbildung 9:	Erste Symbolfolge nach VES; Häufigkeiten bei der Schwelle >1 ms in %.....	34
Abbildung 10:	Häufigkeit einzelner Symbolfolgen in %; Amplitude >1ms.....	35

## Anhang

### Glossar

$\Delta QT(a)$	Differenz der n-ten QT(a)-Zeit minus der vorherigen QT(a)-Zeit (n-1)
A/D-Wandler	Analog-Digital-Wandler
APD	Action Potential Duration, Dauer des Aktionspotentials
ASCII	American Standard Code for Information Interchange
ATRAMI	Autonomic Tone and Reflections After Myocardial Infarction
BCL	Basic Cycle Length, gesamte Zykluslänge eines Herzschlages
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
DI	Diastolisches Intervall, Zeit zwischen Ende der T-Welle und Beginn der Q-Zacke
Gruppe A	Gesamtheit derer Patienten, die die ersten zwei Jahre nach dem Myokardinfarkt überlebt haben
Gruppe B	Gesamtheit derer Patienten, die innerhalb der ersten zwei Jahre nach dem Myokardinfarkt verstarben
HRT	Heart Rate Turbulence
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillation Implantation Trial
min	Minuten
mQT(a)	Durchschnittliche QT(a)-Zeit der letzten drei Schläge vor der VES
mQT(e)	Durchschnittliche QT(e)-Zeit der letzten drei Schläge vor der VES
mRR	Durchschnittliche RR-Zeit der letzten drei RR-Zeiten vor der VES
ms	Millisekunden
NN	Schlagpaar von normalen Sinusschlägen
PHT	Plötzlicher Herztod
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
QT(a)	Intervall vom Beginn der Q-Zacke bis zur Spitze der T-Welle
QTa(5)	QT(a)-Zeit des fünften Schlages (der erste Schlag nach der VES)
QTa(5)-mQT(a)	QT(a)-Zeit des fünften Schlages abzüglich der mittleren QT(a)-Zeit der letzten drei Schläge vor der VES

QT(e)	Intervall vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle
QT <sub>e</sub> (5)	QT(e)-Zeit des fünften Schlages (der erste Schlag nach der VES)
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SDNN	Standard deviation of NN
Smod	Modifizierter Sinusschlag
Snoise	Verrauschter Sinusschlag
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
T(a)	Spitze (Apex) der T-Welle
T(e)	Ende (End) der T-Welle
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie

## **Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle ganz herzlich folgenden Personen danken:

Herrn Prof. Dr. med. M. Meesmann danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die überdurchschnittliche Betreuung während des Erstellens der Arbeit sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Faller danke ich für die unkomplizierte und freundliche Übernahme des Korreferates und der mündlichen Prüfung im Fach Rehabilitationswissenschaften.

Herrn Dipl. math. M. Baumann danke ich für die geduldige Hilfe beim Erstellen der MATLAB®-Routinen sowie für die eigens für diese Arbeit erstellten Programme.

## **Lebenslauf**

Martin Kraus

geboren am 15.04.1977 in Würzburg

Schulbildung

1983-1987 Grundschule Ost, Tauberbischofsheim

1987-1996 Matthias-Grünewald-Gymnasium, Tauberbischofsheim

Zivildienst

1996-1997 Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) in  
Tauberbischofsheim

Weiterbildung

1997-1998 Rettungssanitäter DRK Tauberbischofsheim

Hochschulbildung

1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Julius-  
Maximilians-Universität in Würzburg

2000 Physikum

2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2003 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2004 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Weiterbildung

01.03.2005-30.06.2006 Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Chefarzt Prof. Dr. med. H. Böhler

01.07.2006-30.06.2008 Kreiskrankenhaus Buchen

Abteilung für Innere Medizin

Chefärzte Dr. med. G. Göttfert und Dr. med. B. Spannagel

01.07.2008-31.12.2008 Kreiskrankenhaus Tauberbischofsheim

Abteilung für Innere Medizin

Chefarzt Dr. med. H. Reinwald

Seit 01.01.2009 Gemeinschaftspraxis Dres. med. Möllmann, Schacherer,  
Kaufmann, Stahnke in Lauda-Königshofen

Praxis für Allgemeinmedizin

Tauberbischofsheim, Juni 2009