

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Klinikum der Universität München-Großhadern  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck

**Die Short-Term Variabilität der Repolarisation in einem  
Herzinsuffizienzmodell und bei Patienten mit dilatativer  
Kardiomyopathie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Kerstin Bauner  
aus München  
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. med. S. Kääh

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. R. Lorenz  
Prof. Dr. F. Becker

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. M. Hinterseer

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. M.F. Reiser

Tag der mündlichen Prüfung:

16.10.2008

Meinen Eltern

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG.....</u></b>	<b>5</b>
1.1	<b>HINTERGRUND: HERZINSUFFIZIENZ – EINGESCHRÄNKTE REPOLARISATIONSRESERVE.....</b>	<b>5</b>
1.2	<b>FRAGESTELLUNG DER ARBEIT – DIE SHORT-TERM VARIABILITÄT DER REPOLARISATION IN EINEM HERZINSUFFIZIENZMODELL UND BEI PATIENTEN MIT DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN.....</u></b>	<b>11</b>
2.1	<b>HERZINSUFFIZIENZMODELL.....</b>	<b>11</b>
2.1.1	ALLGEMEIN.....	11
2.1.2	TIERE.....	11
2.1.3	METHODEN.....	13
2.1.3.1	Experimenteller Aufbau.....	13
2.1.3.2	ICD Implantation.....	15
2.1.4	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	16
2.1.4.1	Echokardiographie – FS und LVEDD.....	16
2.1.4.2	Rechtsherzkatheter - HZV.....	16
2.1.5	NICHTINVASIVE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE PARAMETER.....	17
2.1.5.1	Berechnung der Short-Term Variabilität (STV-QT und STV-RR).....	19
2.1.5.2	SDNN.....	20
2.1.5.3	QTc-Zeit.....	21
2.2	<b>PATIENTEN MIT DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE.....</b>	<b>23</b>
2.2.1	STUDIENPOPULATION.....	23

2.2.1.1 Patientengut .....	23
2.2.1.2 Kontrollkollektiv .....	23
2.2.2 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER – ECHOKARDIOGRAPHIE .....	24
2.2.3 NICHTINVASIVE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE PARAMETER - BERECHNUNG DER SHORT-TERM VARIABILITÄT (STV-QT) DER REPOLARISATION .....	24
<b>2.3 AUSWERTUNG UND STATISTISCHE ANALYSE .....</b>	<b>25</b>
2.3.1 HERZINSUFFIZIENZMODELL .....	25
2.3.2 DILATATIVE KARDIOMYOPATHIE IM PATIENTENGUT .....	26
<b><u>3 ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>28</u></b>
<b>3.1 HERZINSUFFIZIENZMODELL .....</b>	<b>28</b>
3.1.1 TEIL I – ERREICHEN DES ENDPUNKTES .....	28
3.1.2 TEIL II – HÄMODYNAMISCHE PARAMETER UND ECHOKARDIOGRAPHIE .....	28
3.1.2.1 Hämodynamik - HZV .....	28
3.1.2.2 Echokardiographie .....	30
3.1.2.3 Bestimmung der Herzinsuffizienz – Einteilung der Gruppen.....	34
3.1.3 TEIL III – NICHTINVASIVE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE AUSWERTUNG .....	37
3.1.3.1 Short-term Variabilität der Repolarisation (STV-QT).....	37
3.1.3.2 Short-Term-Variabilität der RR-Intervalle (STV-RR) .....	41
3.1.3.3 Standardabweichung der RR-Intervalle – SDNN .....	44
3.1.3.4 Frequenzkorrigierte QT Zeit nach van de Water - QTc .....	47
<b>3.2 PATIENTEN MIT DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE .....</b>	<b>50</b>
3.2.1 NYHA-STADIUM .....	50
3.2.2 ECHOKARDIOGRAPHIE – FS UND LVEDD .....	50
3.2.3 NICHTINVASIVE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE PARAMETER – STV-QT.....	51

<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>54</b>
4.1	INDUKTION DER HERZINSUFFIZIENZ IN EINEM TIERMODELL	54
4.2	STV-QT UND STV-RR	55
4.2.1	STV - HINTERGRUND	55
4.2.2	STV-QT UND STV-RR - VERGLEICH VON NICHT HERZINSUFFIZIENTEN, HERZINSUFFIZIENTEN UND VERSTORBENEN HUNDEN	59
4.2.3	STV-QT BEI PATIENTEN MIT DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE	61
4.2.4	STV-QT - AUSBLICK	62
4.3	SDNN	63
4.3.1	SDNN – HINTERGRUND	63
4.3.2	SDNN - VERGLEICH VON NICHT HERZINSUFFIZIENTEN, HERZINSUFFIZIENTEN UND VERSTORBENEN HUNDEN	64
4.4	QTc	65
4.4.1	QTc - HINTERGRUND	65
4.4.2	QTc - VERGLEICH VON NICHT HERZINSUFFIZIENTEN, HERZINSUFFIZIENTEN UND VERSTORBENEN HUNDEN	67
<b>5</b>	<b><u>LIMITATIONEN</u></b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b>88</b>
<b>10</b>	<b><u>LEBENS LAUF</u></b>	<b>89</b>



# **1 Einleitung**

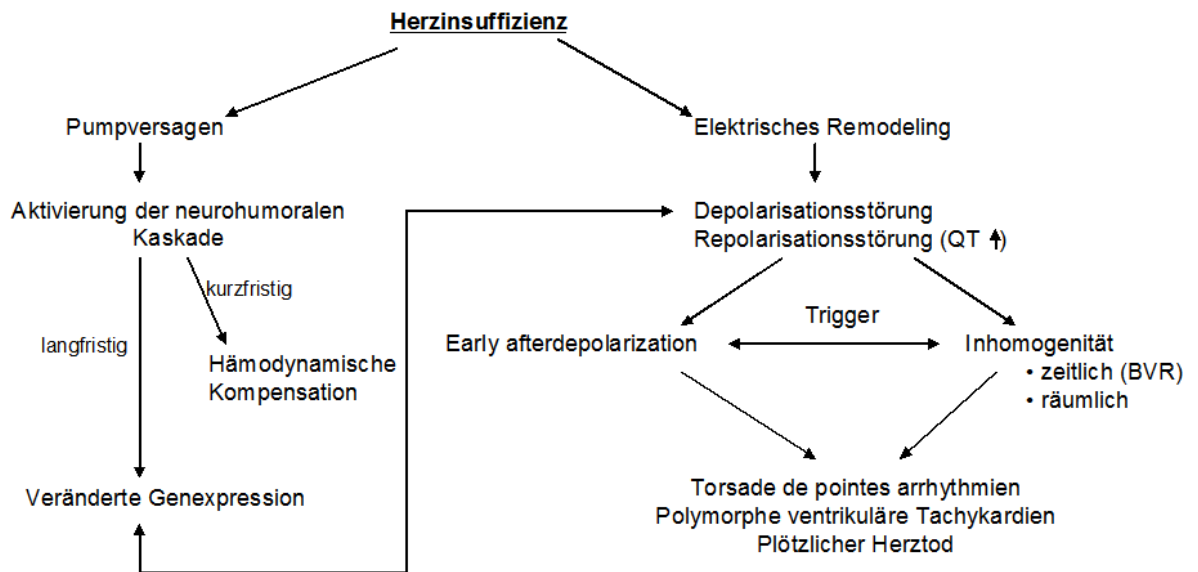
## **1.1 Hintergrund: Herzinsuffizienz – eingeschränkte Repolarisationsreserve**

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in der Bundesrepublik Deutschland weit vor anderen Krankheiten an erster Stelle der Todesursachen. Einer Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes vom 25. Oktober 2001 zufolge erlag im Jahr 2000 jeder zweite der verstorbenen Bundesbürger einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems, nur jeder vierte einem bösartigen Tumorleiden. Auf Grund der zahlreichen Erfolge in der Therapie der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit sinkt die Mortalität bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems in Deutschland und international seit Jahren. Allein die Mortalität der Herzinsuffizienz sinkt nicht ab und macht fast 12 Prozent der Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen aus (National Institutes of Health 2002, OECD 2001, Statistisches Bundesamt 2002). Die Mortalitätsrate pro Jahr beträgt bis zu 50% (31) und in ca. 35-50% der Fälle tritt der Tod bei Herzinsuffizienz plötzlich und unerwartet auf und ist meist bedingt durch eine ventrikuläre Tachykardie (70).

Der plötzliche Herztod bei Herzinsuffizienz ist ein Symptom einer komplexen Erkrankung. In den meisten Fällen ist er Folge eines Zusammenspiels verschiedener Faktoren (82). Während das Substrat der ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei ischämischer Kardiomyopathie überwiegend in



Infarkt Narben zu sehen ist, welche das Auftreten von Reentrytachykardien begünstigen, ist die Arrhythmogenese bei dilatativer Kardiomyopathie hierdurch nicht ausreichend zu erklären (31). Durch die chronische Belastung des Herzens im Rahmen der Herzinsuffizienz kommt es zu einem kardialen Remodelling, mit Pumpversagen auf der einen und elektrischem Remodelling auf der anderen Seite (Abbildung 1). Das elektrische Remodelling drückt sich durch eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer aus, die sich im Oberflächen-EKG als Verlängerung der QT-Zeit widerspiegelt. Je länger die Aktionspotentialdauer ist, desto labiler wird der Repolarisationsprozess. Diese Labilität kann sich als zeitliche Variabilität der Repolarisation und/oder durch eine Unterbrechung des Repolarisationsprozesses durch frühe Nachdepolarisationen (early afterdepolarizations, EAD) manifestieren, die ihrerseits in Torsade de Pointes Arrhythmien münden können. Auf zellulärer Ebene ist es v.a. eine veränderte Expression von Kaliumkanälen, aber auch von Natrium- und Calciumkanälen, die zu der Labilität der Repolarisation beitragen.



**Abbildung 1 Herzinsuffizienz: hämodynamische und elektrische Effekte**

Klassischerweise bildet die Grundlage der Risikostratifizierung für das Auftreten von Arrhythmien vom Typ Torsades de Pointes (TdP) im Rahmen einer Repolarisationsstörung die Länge des QT-Intervalles. Daneben wurden aber auch Analysen der T-Wellen Morphologie, des microvolt T-Wellen Alternans oder QT-Variabilitäts-Index durchgeführt. Allerdings haben diese Parameter nicht die Erwartungen erfüllen können und sie haben sich in der klinischen Routine nicht durchsetzen können (6;28;68).

Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass möglicherweise nicht die Verlängerung der Repolarisation per se, sondern eine verstärkte zeitliche Variabilität der Repolarisation das eigentliche proarrhythmogene Substrat darstellt (5;60;68), die so genannte Schlag-zu-Schlag-Variabilität der Repolarisation (Beat-to-Beat Variability of Repolarization, BVR). Dieser Parameter ist ein Maß für die zeitliche Dispersion, der die Repolarisationsdauer von dreißig aufeinander folgenden Herzschlägen misst. Die Short-Term

Variabilität ist ein Parameter, der im Gegensatz zu den anderen Verfahren die zeitliche Schlagfolge berücksichtigt, und die darin liegende Information zum Ausdruck bringt. Gemessen wird dieser Parameter entweder invasiv als Dauer des monophasischen Aktionspotentials oder nicht-invasiv als Länge der QT-Zeit.

So konnte im Hundemodell beobachtet werden, dass nach Induktion eines chronischen AV-Blocks im Kontext der so entstandenen linksventrikulären Hypertrophie, eine Verlängerung der QT-Dauer auftrat, wie es auch aus anderen Tiermodellen bereits bekannt ist (30). Darüber hinaus kam es jedoch bei der Mehrheit der Hunde gleichzeitig zu einem Anstieg der Schlag-zu-Schlag-Variabilität (66). Einige dieser Tiere erlitten einen plötzlichen Herztod. Im Vergleich zu den anderen Tieren, wiesen gerade diese eine besonders hohe Schlag-zu-Schlag-Variabilität auf. Demgegenüber steht eine kleine Anzahl von Tieren, die trotz chronischen AV-Blocks weder eine erhöhte Schlag-zu-Schlag-Variabilität entwickelten, noch eine medikamentös induzierte Auslösbarkeit von Arrhythmien zeigten. Nach Gabe repolarisationsverzögernder Pharmaka (Amiodaron, d-Sotalol) konnte nur bei den Tieren, die gleichzeitig eine erhöhte Schlag-zu-Schlag-Variabilität (zeitliche QT-Variabilität) der Repolarisation aufwiesen, TdP-Arrhythmien ausgelöst werden (68). Somit erscheint die Schlag-zu-Schlag-Variabilität (BVR) ein Parameter zu sein, der bei einer eingeschränkten Repolarisationsreserve ansteigt und somit eine gestörte Repolarisation widerspiegelt. Darüber hinaus scheint die BVR aber auch das Potential zu haben, eine erhöhte Neigung zu Herzrhythmusstörungen ankündigen zu können.

Diese Beobachtungen sind sehr interessant, weil sie möglicherweise sowohl zur Risikostratifizierung bei herzinsuffizienten Patienten als auch zur präklinischen Evaluierung des arrhythmogenen Potentials neuer Pharmaka Anwendung finden können. Aus klinischen Untersuchungen an Patienten mit medikamentös induziertem Long-QT-Syndrom, einer Modellerkrankung der gestörten Repolarisation, wissen wir bereits, dass sich die STV des QT-Intervalles (STV-QT), der nicht-invasiven Messung der BVR, die aus 30 konsekutiven Schlägen aus dem Oberflächen EKG berechnet wird, ebenfalls eignet eine verminderte Repolarisationsreserve, ohne medikamentöse Provokation, nachzuweisen (26).

## **1.2 Fragestellung der Arbeit – Die Short-Term Variabilität der Repolarisation in einem Herzinsuffizienzmodell und bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

Die Beat-to-Beat Variabilität der Repolarisation (BVR), quantifiziert als Short-Term-Variabilität (STV) der Dauer des linksventrikulären Aktionspotentials ( $STV_{LVADP}$ ), ist im chronischen AV-Block Tiermodell, einem Hypertrophiemodell mit gestörter Repolarisationsreserve, ein Marker für eine erhöhte Arrhythmieneigung im Kontext eines elektrischen Remodellings.

Eine weitere Modellerkrankung der gestörten Repolarisation mit erhöhter Inzidenz von plötzlichem Herztod stellt die Herzinsuffizienz dar. Ziel unserer Arbeit ist es zum einen an einem etabliertem Herzinsuffizienzmodell, der tachykardie-induzierten Kardiomyopathie beim Hund, die BVR als Hinweis für ein elektrisches Remodelling zu analysieren und eine Assoziation mit der Schwere der Herzinsuffizienz und der Neigung zu Rhythmusstörungen zu überprüfen. Zum anderen soll evaluiert werden, ob die BVR bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu einem geschlechts- und altersgematchten gesunden Kontrollkollektiv erhöht ist und ob der Anstieg bei Patienten, die aufgrund stattgehabter ventrikulärer Tachykardien einen implantierten Cardioverter Defibrillator (ICD) erhalten haben, stärker ausgeprägt ist als bei Patienten ohne anamnestische maligne Herzrhythmusstörungen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Herzinsuffizienzmodell**

#### **2.1.1 Allgemein**

Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Behörde der Regierung von Oberbayern genehmigt. Die Tiere wurden in Übereinstimmung mit der europäischen Direktive zum Schutz von Versuchstieren Richtlinie 86/609/EWG gehalten. Alle Untersuchungen fanden in dem Institut für Chirurgische Forschung der Universität München statt.

#### **2.1.2 Tiere**

In der vorliegenden Arbeit wurden 10 Beagles (8 männliche, 2 weibliche; Tabelle 1), Durchschnittsalter 9,9 Jahre (9 - 11 Jahre) mit einem implantierten Cardioverter-Defibrillator (ICD) (Biotronik, Erlangen, Deutschland) versehen.

Hund	Alter in Jahren	Geschlecht
1	11	Männlich
2	10	Männlich
3	10	Weiblich
4	9	Männlich
5	10	Männlich
6	10	Männlich
7	10	Weiblich
8	9	Männlich
9	10	Männlich
10	10	Männlich

Tabelle 1: Übersicht über die einzelnen Tiere mit Angabe des Alters und des Geschlechts.

## **2.1.3 Methoden**

### **2.1.3.1 Experimenteller Aufbau**

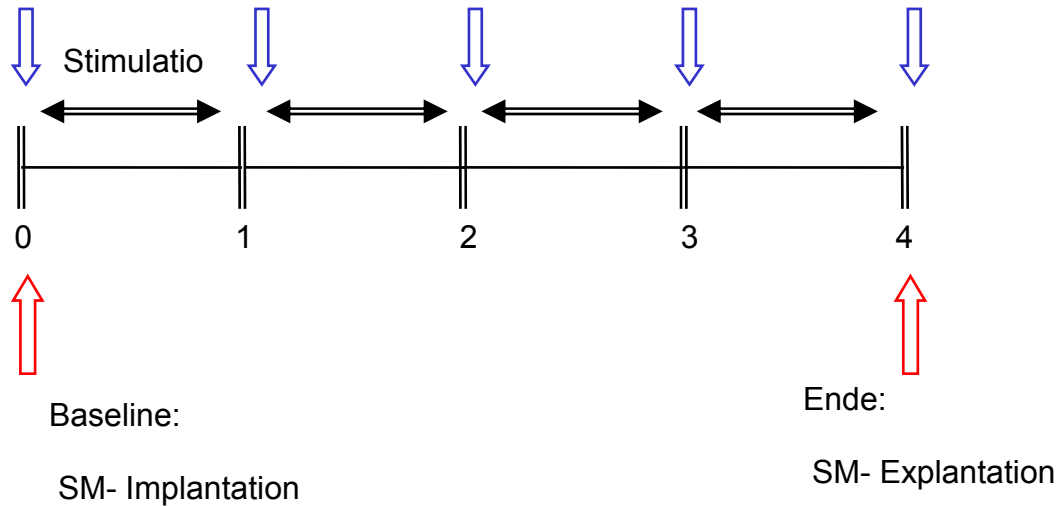
Die Hunde wurden über vier Wochen über den ICD mit einer Frequenz von 240/min stimuliert. In diesem Zeitraum entwickelten die Tiere progredient Zeichen einer Herzinsuffizienz. Vor Beginn der Stimulation und während der vier Wochen wurden jeweils wöchentlich in einem stimulationsfreien Intervall von 24 Stunden ein über zwei Minuten gemittelttes 12-Kanal-EKG (Mortara Instruments) aufgezeichnet (Abbildung 2). In den gleichen Intervallen fand eine transthorakale Echokardiographie statt.



24h-Intervall ohne kardiales Pacing:

12-Kanal-Oberflächen-EKG

Echokardiographie



**Abbildung 2: Experimenteller Aufbau**

Vor Beginn der tachykarden Stimulation zum Zeitpunkt null und nach Ablauf von vier Wochen wurden die Hunde gewogen. Bei der Schrittmacherimplantation und vor der Explantation wurde das Herzzeitvolumen gemessen.

Endpunkt der Studie war die Explantation des Herzens nach Ablauf der tachykarden Stimulation bzw. der eingetretene Tod der Tiere vor Ablauf des geplanten Zeitraumes.

### **2.1.3.2 ICD Implantation**

Die ICD Implantation fand unter Vollnarkose statt. Es wurde mit Ketanest 1,0 mg/kgKG i.m. prämediziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Pentobarbital 5mg/kgKG i.v. und die Aufrechterhaltung der Narkose mit Halothan 0,8-1 Vol%. Zur Relaxation wurde den Tieren Alcuronium 0,075 mg/kgKG/h verabreicht.

Nach steriler Präparation der Arteria und Vena femoralis wurden arterielle und venöse Schleusen angelegt.

Danach erfolgte die Präparation der Vv. jugulares externae. Unter Durchleuchtung wurde nun die ICD-Sonde im rechten Ventrikel platziert. Nach einer Teststimulation des ICD-Gerätes wurden die Gerätegehäuse in einer vorher präparierten Hauttasche über dem rechten Musculus pectoralis major eingenäht. Abschließend wurde die Wunde schichtweise verschlossen. Nach zwei Tagen Erholung von der Operation wurde das Pacing begonnen.

## **2.1.4 Hämodynamische Parameter**

### **2.1.4.1 Echokardiographie – FS und LVEDD**

Eine transthorakale echokardiographische Untersuchung der Hunde wurde vor ICD Implantation, in pacingfreien Intervallen und vor Explantation durchgeführt. Mittels der zweidimensionalen Echokardiographie und dem Time-Motion-Mode wurden die endsystolischen und –diastolischen linksventrikulären Diameter sowie endsystolischen und –diastolischen Dicken der linken Kammerwand und des Septums gemessen. Aus diesen Parametern wurde die systolische Verkürzungsfraction bestimmt.

$$FS\% = (LVEDD - LVESD) / LVEDD * 100$$

Als relevante Daten gingen in den Ergebnisteil die Veränderung des LVEDD und die Veränderung des Fractional Shortening (FS), gemessen in %, ein.

### **2.1.4.2 Rechtsherzkatheter - HZV**

Zum Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation und zum Zeitpunkt der Explantation wurden hämodynamische Messungen durchgeführt. Über die venöse Schleuse in der Vena femoralis wurde ein Swan-Ganz Katheter eingeschwenkt. Über diesen wurde das Herzzeitvolumen mittels Thermodilutionsmethode und Thermistorkatheter, gemessen.

### **2.1.5 Nichtinvasive elektrophysiologische Parameter**

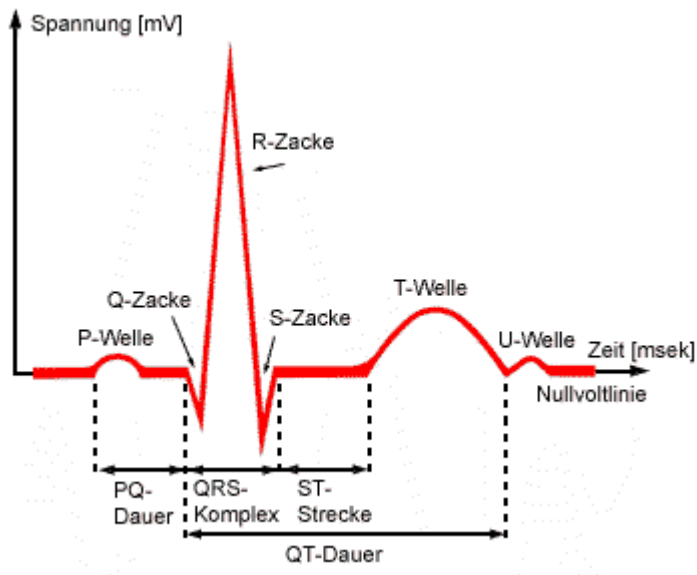
Die Akquisition des signalgemittelten Oberflächen-EKGs fand unter Anwendung des „extended-length electrocardiogram“ (XL-ECG) von der Firma Mortara statt (27). Von den 10 Hunden wurden zu den Zeitpunkten  $t = 0 - 4$  12-Kanal-Elektrokardiogramme in Ruhe aufgezeichnet. So konnten aufgezeichnete EKGs später mit einer Software auf einen PC geladen und analysiert werden. Zusätzlich wurden die EKGs bei Akquisition mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec aufgezeichnet. Nach computergestützter Analyse der registrierten Daten wurde eine manuelle Nachkontrolle der EKGs durchgeführt. Falls eine computergestützte Analyse der EKGs nicht möglich war, wurden die im Interesse stehenden Werte von vorn herein manuell ausgemessen.

Die 10 EKG Elektroden wurden an den gewohnten Stellen platziert, d.h. sechs Brustwandableitungen und vier Extremitätenableitungen. Um bei allen EKG-Ableitungen im Verlauf die gleiche Elektrodenplatzierung zu gewährleisten, wurden die Stellen tätowiert.

Es wurden nur EKG-Aufzeichnungen in die Auswertung einbezogen, bei denen mindestens 30 konsekutive Schläge ausgemessen werden konnten.

Mit Hilfe eines EKG-Lineals wurden von den 30 aufeinander folgenden Schlägen die jeweiligen RR-Abstände sowie die QT-Zeiten in der Ableitung II nach Einthoven manuell ausgemessen und in Tabellenform erfasst. In

einzelnen Fällen konnte die Messung aufgrund von Artefaktüberlagerung oder peripherer Niedervoltage nicht in Ableitung II bestimmt werden, es wurde dann entweder die Ableitung V2 oder V5 nach Wilson herangezogen.



**Abbildung 3: Erregungsleitung im Oberflächen-EKG**

Zur Bestimmung der QT-Zeit wurde das Intervall von Beginn der Q-Zacke bis zum Schnittpunkt der an der steilsten Stelle des absteigenden Schenkels der T-Welle angelegten Tangente mit der isoelektrischen Linie gemessen (Methode nach Lepeschkin 1952).

### 2.1.5.1 Berechnung der Short-Term Variabilität (STV-QT und STV-RR)

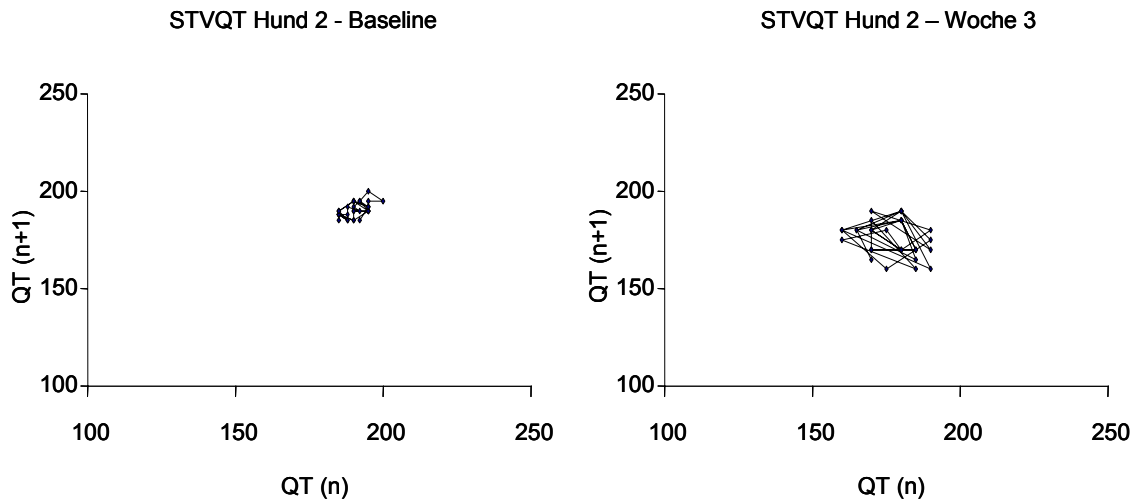
Zur graphischen Darstellung der Schlag-zu-Schlag-Variabilität wurden Poincaré-Plots konstruiert, indem jeweils ein gemessener Wert (QT-Zeit, RR-Zeit) mit dem vorherigen Wert verglichen wurde. Diese Darstellungsweise ist von der Darstellung der Herzfrequenzvariabilität abgeleitet.

Dabei entsprechen Abweichungen senkrecht zur Diagonalen den kurzfristigen Schlag-zu-Schlag-Änderungen, Abweichungen entlang der Referenzlinie hingegen dem gesamten Spektrum der Änderungen innerhalb des Fensters der 30 Schläge.

Die durchschnittliche orthogonale Abweichung der Plots von der Diagonalen wurde anhand der Formel  $STV = \text{Summe } \sum | (D_{n+1} - D_n) | / [30 * \sqrt{2}]$  berechnet und als Short-Term-Variabilität definiert.

D steht dabei stellvertretend für den zu bestimmenden Wert (QT-Zeit, RR-Intervall) in ms.

In Abbildung 4 ist jeweils ein repräsentatives Beispiel für eine niedrige Schlag-zu-Schlag-Variabilität und für eine hohe Schlag-zu-Schlag-Variabilität der QT-Zeit abgebildet.



**Abbildung 4: Repräsentatives Beispiel der STV-QT von verstorbenem Hund Nr. 2.**

Linke Seite: niedrige Schlag-zu-Schlag-Variabilität der QT-Zeit vor tachykardem Pacing

rechte Seite : hohe Schlag-zu-Schlag-Variabilität der QT-Zeit vor plötzlichem Herztod

### 2.1.5.2 SDNN

Die SDNN beschreibt die Standardabweichung der aufeinander folgenden RR-Intervalle. Die Berechnung erfolgte anhand der Formel:

$$\sqrt{\frac{\sum(RR_i - RR_{mw})^2}{n}}$$

RR<sub>i</sub> = RR-Intervall; RR<sub>mw</sub> = Mittelwert der gemessenen RR Intervalle; n = Anzahl der RR-Intervalle

### **2.1.5.3 QTc-Zeit**

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) wurde, wie in anderen Tiermodellen (64-69;72), nach der Formel von van de Water berechnet.

$$QTc \text{ [msec]} = QT \text{ [msec]} - 0,087 * (RR[\text{msec}]-1000).$$

Die Frequenzkorrektur anhand dieser Formel wurde der Berechnung nach Bazett, die im Bereich der Humanmedizin weit verbreitet ist, vorgezogen, da sie auch bei kürzeren RR-Intervallen, d.h. bei höheren Herzfrequenzen, eine bessere Korrektur leistet.

Der Vollständigkeit halber wurden die QTc-Zeiten auch nach den Formeln von Framingham, Fridericia und Bazett berechnet, auf die Darstellung dieser Ergebnisse jedoch verzichtet, da sich hierdurch keine signifikanten Unterschiede ergaben.



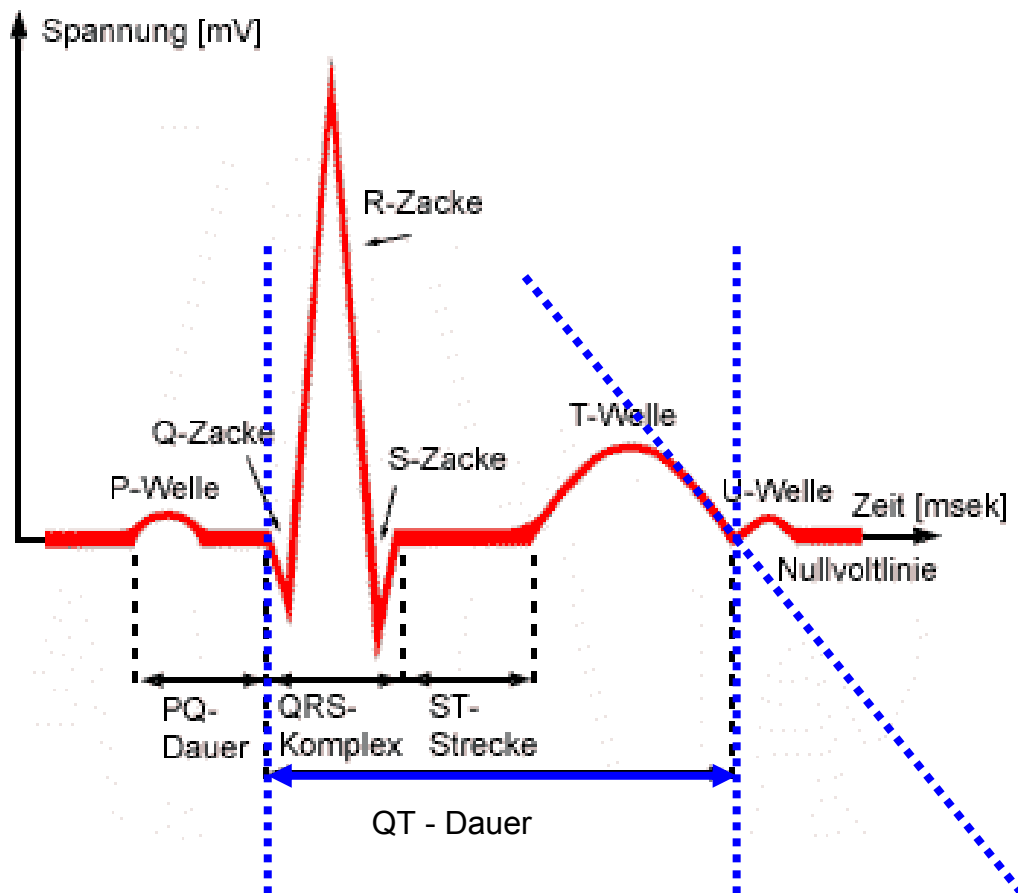


Abbildung 5: Manuelle Abmessung der QT-Dauer

## **2.2 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

### **2.2.1 Studienpopulation**

#### **2.2.1.1 Patientengut**

Das Patientengut bestand aus 40 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Patienten mit einem NYHA-Stadium  $> 1$  (17) wurden in das Kollektiv eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei  $50 \pm 11$  Jahren und neun der Patienten waren weiblich. Von den insgesamt 40 Patienten hatten 12 aufgrund stattgehabter ventrikulärer Herzrhythmusstörungen einen ICD implantiert bekommen. Das Durchschnittsalter dieser Subgruppe betrug  $49 \pm 10$  Jahre. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten im Sinusrhythmus, auch ein vollständiger Linksschenkelblock lag bei keinem der Patienten vor. Die ICD der 12 Patienten stimulierten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht.

#### **2.2.1.2 Kontrollkollektiv**

Zu den 40 DCM-Patienten wurde ein gesundes, alters- und geschlechtsgematchtes Kontrollkollektiv ausgewählt, bzw. rekrutiert. Die Kontrollen entstammten dem KORA/MAGiC-Kontrollkollektiv (KORA: „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“, MAGiC: „Munich Alliance for Genomic Research on Cardiac Arrhythmias“). Dabei handelt es sich um eine populationsbasierte, ethnisch homogene und gut charakterisierte Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung Augsburgs.

## **2.2.2 Hämodynamische Parameter – Echokardiographie**

Mittels der transthorakalen Echokardiographie wurden bei den Patienten und im Kontrollkollektiv die Verkürzungsfractionen (Fractional-Shortening, FS [%]) wie unter Punkt 2.1.4.1 beschrieben, bestimmt und die linksventrikulären Durchmesser bestimmt und verglichen. Darüber hinaus wurde die FS in der Subgruppe der ICD-Träger berechnet und auf Unterschiede zu derjenigen der DCM-Patienten ohne ICD überprüft.

## **2.2.3 Nichtinvasive elektrophysiologische Parameter - Berechnung der Short-Term Variabilität (STV-QT) der Repolarisation**

Von den 40 Patienten und von 40 Kontrollen wurden 12-Kanal-Elektrokardiogramme in Ruhe mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec aufgezeichnet. Es wurden nur EKG-Aufzeichnungen in die Auswertung einbezogen, bei denen mindestens 30 konsekutive Schläge ausgemessen werden konnten.

Die Berechnung der STV-QT erfolgte auf die gleiche Art und Weise wie unter Punkt 2.1.5 unter 2.1.5.1. beschrieben.

Die resultierenden Werte der STV-QT der DCM-Patienten und der Kontrollgruppe wurden verglichen. Daneben wurde in der Subpopulation der DCM-Patienten, die einen ICD aufgrund stattgehabter ventrikulärer Herzrhythmusstörungen erhalten hatten, die STV-QT berechnet und mit derjenigen der DCM-Patienten ohne ICD in Vergleich gesetzt.

## **2.3 Auswertung und statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit MedCalc für Windows (Med Calc Software 2001 Version 9.3.9.0 - Mariakerke, Belgium) sowie mit Excel 2003 für Windows durchgeführt.

### **2.3.1 Herzinsuffizienzmodell**

Zum Vergleich zweier abhängiger Gruppen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und zum Vergleich zweier unabhängiger Gruppen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test verwendet.

Von statistischer Signifikanz wurde dabei bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $< 5\%$  ausgegangen ( $p < 0,05$ ).

Bei Gruppen die eine geringere Fallzahl als  $n=3$  aufwiesen und sich somit der Anwendung von Tests entzogen, wurde lediglich eine beschreibende Statistik ausgeführt.

Zur graphischen Darstellung einiger in dieser Arbeit erhobener quantitativer Werte wurden verschiedene Diagramme erstellt. Zum Vergleich von Medianen wurden Box-and-Whisker-Plots erzeugt. Dabei umfasst die Box 50% der Daten,

begrenzt vom unteren und oberen Quartil. Die innere Linie repräsentiert den Median. Die Whisker sind die vertikalen Linien und umfassen maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstandes, begrenzt durch einen reellen Wert aus den Daten. Werte, die zwischen 1,5 und 3 Interquartilsabständen entfernt sind werden als Ausreißer bezeichnet. Daten, die mehr als 3 Längen entfernt sind, werden als Extremwerte bezeichnet.

Zur isolierten Darstellung von Mittelwerten wurden zusätzlich einfache Säulendiagramme erstellt.

Um die Ergebnisse gepaarter Stichproben zu veranschaulichen wurden Liniendiagramme angefertigt, wobei der Anfangswert den Wert zum Zeitpunkt  $t = 0$  und der Endwert den letzten Wert zum Zeitpunkt  $t = 4$  Wochen oder den letzten verfügbaren Wert bei vorzeitigem Erreichen des Endpunktes des Experiments repräsentiert.

### **2.3.2 Dilatative Kardiomyopathie im Patientengut**

Zur Evaluation von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den DCM-Patienten und dem Kontrollkollektiv bzw. der Untergruppen der DCM-Patienten (mit und ohne ICD) wurde der ungepaarte Student'sche t-Test verwendet.

Von statistischer Signifikanz wurde dabei bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $< 5\%$  ausgegangen ( $p < 0,05$ ).

Zur graphischen Illustration von Mittelwerten wurden zusätzlich einfache Säulendiagramme erstellt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Herzinsuffizienzmodell**

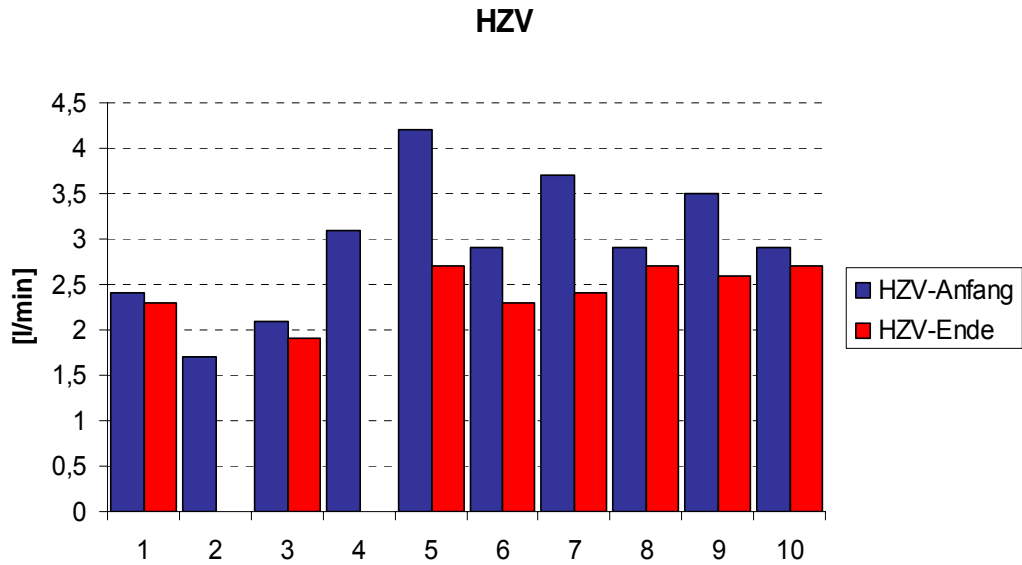
#### **3.1.1 Teil I – Erreichen des Endpunktes**

Den Endpunkt des Tierexperiments, ein tachykardes Pacing über vier Wochen oder ein vorzeitiges Versterben durch ventrikuläre Herzrhythmusstörung, erreichten alle der 10 untersuchten Hunde. Während bei 8 der 10 Tiere die abschliessende hämodynamische Untersuchung nach Ablauf der ICD-Stimulation stattfinden konnte, verstarben 2 Hunde vor Ablauf der 4 Wochen durch Kammerflimmern.

#### **3.1.2 Teil II – Hämodynamische Parameter und Echokardiographie**

##### **3.1.2.1 Hämodynamik - HZV**

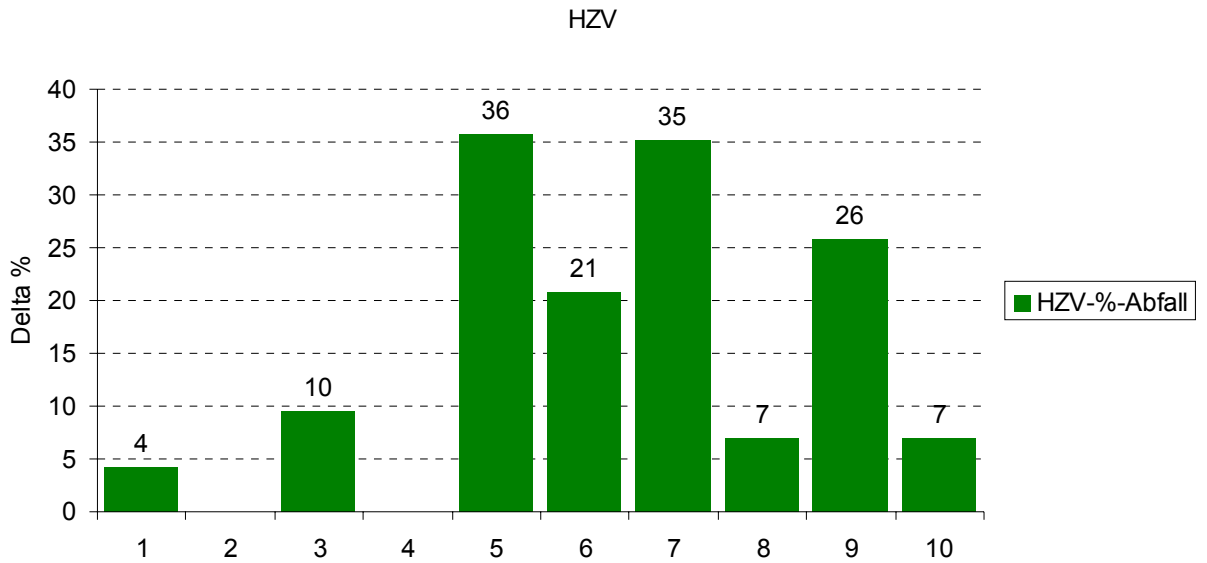
Eine Messung der invasiven hämodynamischen Parameter sowohl am Anfang und am Ende des Versuchsablaufs konnte bei 8 der 10 Tiere durchgeführt werden. Von den verstorbenen Tieren (Nr.2 und Nr. 4) liegen nur die Ausgangswerte vor.



**Abbildung 6: Ergebnisse der HZV-Messung am Anfang und am Ende des Versuchs nach 4 Wochen. Bei zwei Tieren (Nr. 2 und Nr. 4) konnte aufgrund eines vorzeitigen Versterbens nur der Ausgangswert erhoben werden.**

Bei allen 8 auswertbaren Tieren nahm das Herzzeitvolumen im Verlauf in unterschiedlichem Maße ab. Die Messung bei Hund Nr. 5 erbrachte die höchste Abnahme des HZV von über 1/3 des Ausgangswertes. Dagegen wurde bei Hund Nr. 1 nur ein Abfall des HZV von ca. 4% nach Ablauf der vierwöchigen Schrittmacherstimulation registriert. Im Mittel war das HZV nach 4 Wochen Tachykardie induzierter Herzinsuffizienz um 17% reduziert ( $p = 0,10$ ).



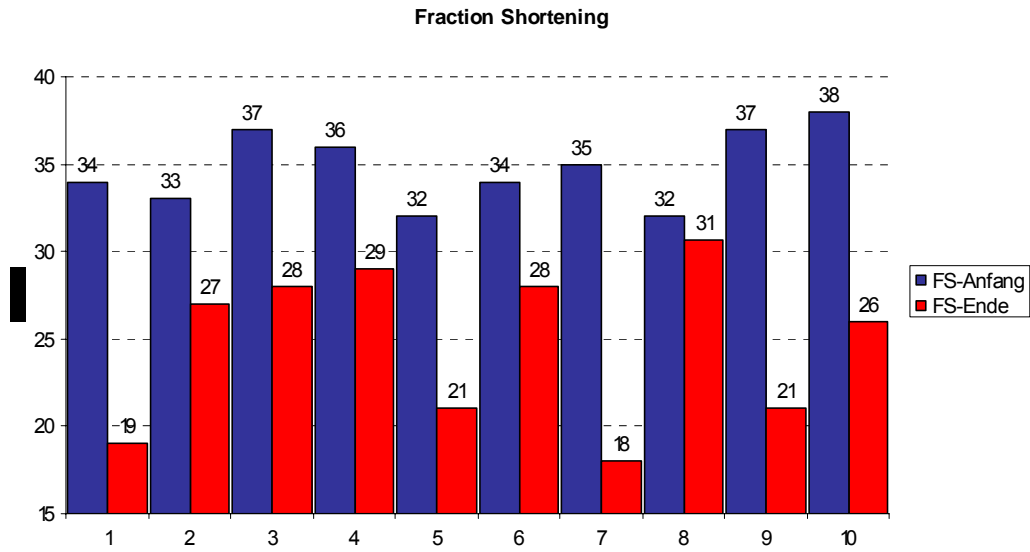


**Abbildung 7: Abnahme des Herzzeitvolumens im Verlauf, gemessen in Prozent. Die Werte reichten von über 30% Unterschied (Hund Nr. 5 und 7) zu unter 5% Differenz (Hund Nr. 1).**

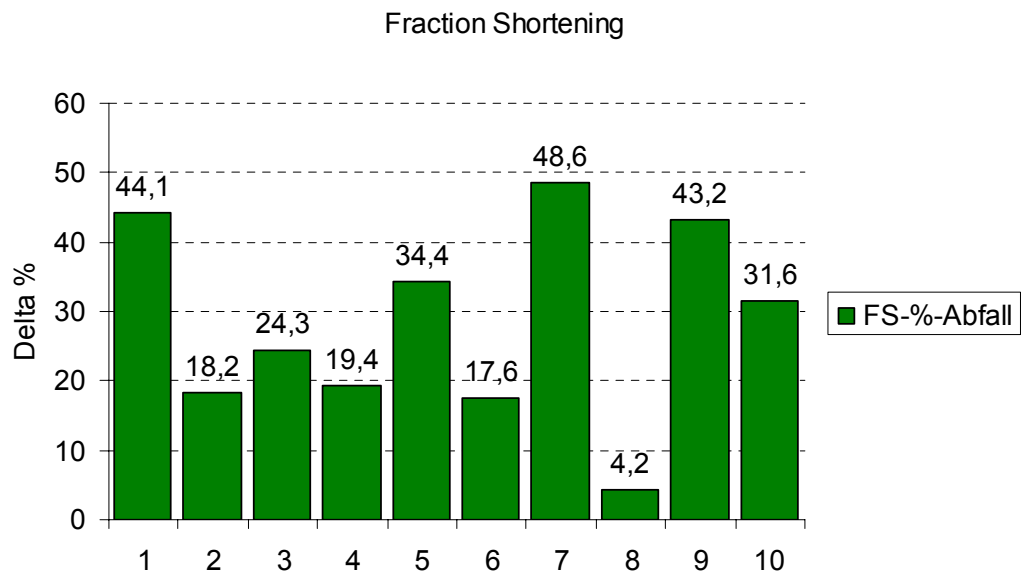
### 3.1.2.2 Echokardiographie

#### 3.1.2.2.1 Fractional-Shortening

In Abbildung 8 sind die mittels Echokardiographie bestimmten Werte für die linksventrikuläre myokardiale Verkürzungsfraction (Fractional-Shortening = FS) dargestellt. Wie bei der Messung des HZV zeigt sich eine breite Streuung über das Ausmaß der Abnahme der FS. Die prozentuale Abnahme der Verkürzungsfraction im Verlauf zeigt Abbildung 9. Im Mittel reduzierte sich die echokardiographisch ermittelte Verkürzungsfraction um 31% gegenüber dem Ausgangswert ( $p < 0,001$ ).



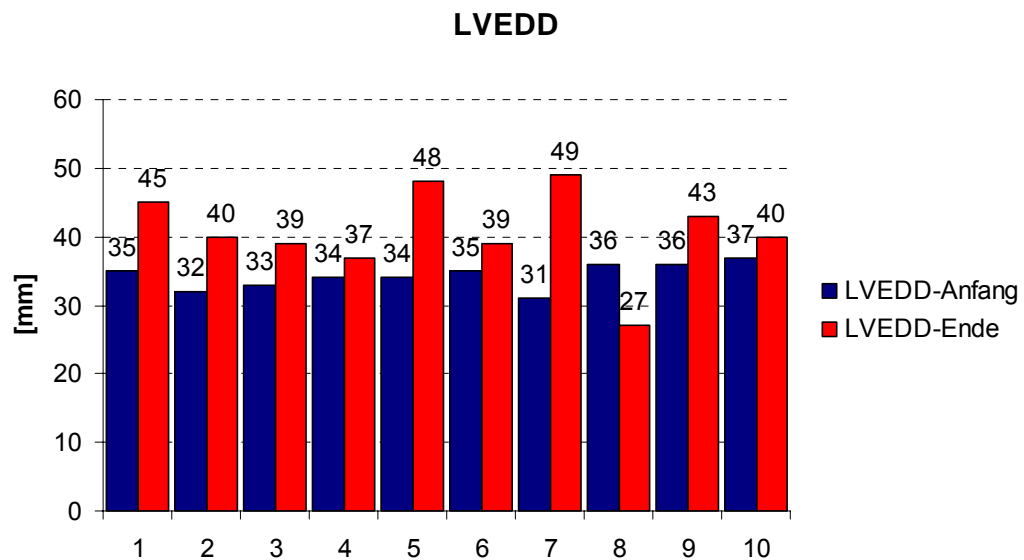
**Abbildung 8: Echokardiographisch bestimmte Fractional-Shortening zu Beginn und am Ende des Versuchs. Bei den vorzeitig verstorbenen Tieren Nr. 2 und Nr. 4 wurden für die Auswertung die letzten echokardiographisch ermittelten Werte herangezogen.**



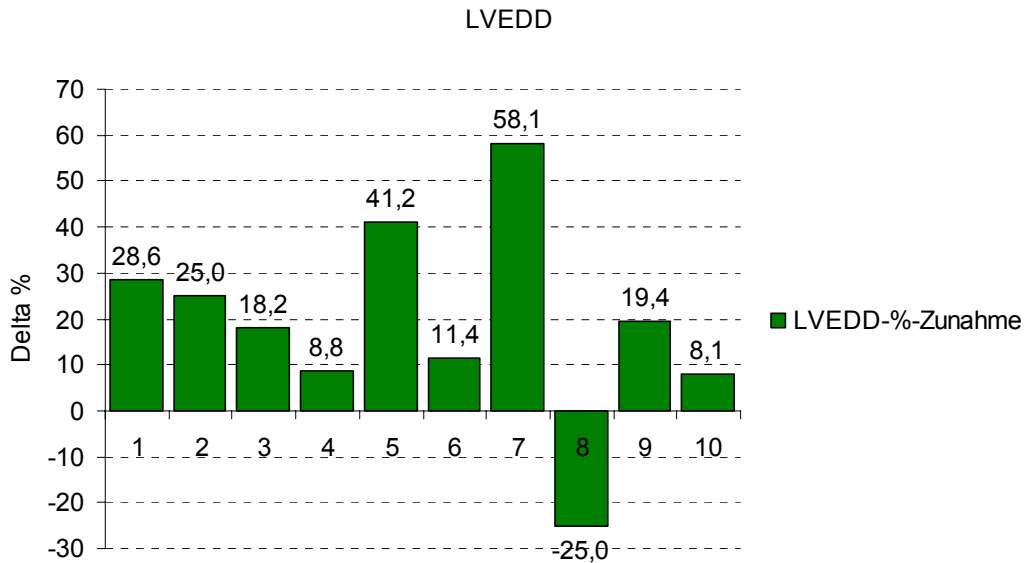
**Abbildung 9: Abfall der linksventrikulären Verkürzungsfraction in % im Verlauf des Versuchs.**

### 3.1.2.2.2 LVEDD

Die echokardiographische Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers ergab bei 9 von 10 Tieren eine Zunahme des LVEDD, wie in Abbildung 10 und 11 dargestellt.



**Abbildung 10: Echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser zu Beginn und am Ende des Versuchs. Bei den vorzeitig verstorbenen Tieren Nr.: 2 und Nr. 4 wurden für die Auswertung die letzten echokardiographisch ermittelten Werte herangezogen**

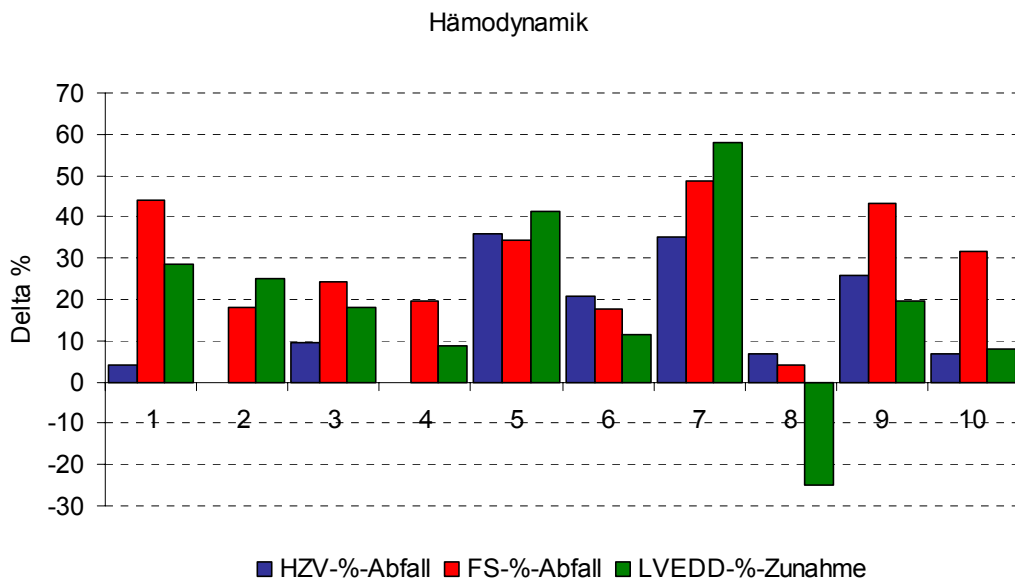


**Abbildung 11: Zunahme der linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser in % im Verlauf des Versuchs. Während 9 von 10 Tieren eine ausgeprägte bis sehr geringe Zunahme des LVEDD aufwiesen, ergab die Auswertung von Hund 8 sogar eine Abnahme des LVEDD.**

Wie bereits die Messungen des HZV und der FS, ergeben auch die Daten des LVEDD ein uneinheitliches Bild. Die Werte zeigen einerseits ein ausgeprägte Zunahme des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers, als Ausdruck einer Herzinsuffizienz, auf der anderen Seite haben andere Tiere kaum hämodynamische Zeichen, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuten. Im Mittel stieg der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser um 18% gegenüber der Baseline an ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.2.3 Bestimmung der Herzinsuffizienz – Einteilung der Gruppen

Die breit gestreuten Ergebnisse, die die Auswertung der hämodynamischen Parameter erbrachte (Abbildung 12), ließen vermuten, dass einzelne Tiere durch das tachykarde Pacing während der vier Wochen nicht herzinsuffizient wurden. Um eine weitere Auswertung der Ergebnisse zu ermöglichen, wurde angestrebt, die Tiere in verschiedene Gruppen zu unterteilen.



**Abbildung 12:** Zusammenfassende Darstellung der Unterschiede in % bezüglich des Herzzeitvolumens, der Verkürzungsfraction und des linksventrikulären Durchmessers zu Beginn des tachykarden Pacings und am Ende des Versuchs.

Zur Differenzierung derjenigen Tiere, die hämodynamische Merkmale einer Herzinsuffizienz aufwiesen, von denjenigen Tieren, deren Daten nicht auf eine Herzinsuffizienz hindeuteten, wurden bezüglich der gemessenen Parameter (HZV, FS, LVEDD) cut-off-Werte bestimmt. Nur Tiere, die mit mindestens zwei Werten in den Bereich außerhalb des cut-offs fielen, wurden als „herzinsuffizient“ anerkannt (Tabelle 2). Als Schwellenwerte wurden eine

Verringerung des HZV um 20%, eine Abnahme der Verkürzungsfraktion um mindestens 30% und ein Anstieg des LVEDD um mindestens 25% festgelegt. Ein Tier wurde als herzinsuffizient eingestuft, wenn mindestens 2 der 3 Kriterien erreicht wurden.

Parameter	Cut-off in Delta %	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
HZV	< 20%					x	x	x		x	
FS	< 30%	x				x		x		x	x
LVEDD	> 25%	x	x			x		x			

Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung der Unterschiede in % bezüglich des Herzzeitvolumens, der Fractional-Shortening und des linksventrikulären Durchmessers zu Beginn des tachykarden Pacings und am Ende des Versuchs jeweils für die einzelnen Tiere.

Daraus ergab sich eine Gruppe von 4 herzinsuffizienten Tieren: Nr. 1, Nr. 5, Nr. 7 und Nr. 9.

Aus der Gruppe der übrigen Tiere bildeten die Hunde Nr. 2 und Nr. 4 eine Sondergruppe, da sie den Endpunkt des Versuchs vorzeitig erreichten und vorzeitig verstarben. Da von diesen Hunden keine letzte invasive Diagnostik vorlag (HZV) und die zuletzt erhobenen Daten der Echokardiographie vor Ablauf der vier Wochen generiert wurden, konnten diese Tiere nicht eindeutig als „herzinsuffizient“ oder „nicht herzinsuffizient“ eingeordnet werden. Der

eingetretene plötzliche Herztod ließ allerdings eine Herzinsuffizienz vermuten. Aufgrund dieser Sonderstellung wurden diese beiden Tiere als Sondergruppe behandelt (verstorben oder „tot“ = „t“) und zum einen isoliert betrachtet, zum anderen wurde aber auch eine gemeinsame Gruppe aus diesen beiden Tieren und den „Herzinsuffizienten“ aufgestellt („hi + t“).

Die letzte Gruppe bilden die vier Hunde, die die Kriterien der Herzinsuffizienz nicht erfüllten. Sie werden im Folgenden als „nicht herzinsuffizient“ = „nicht hi“ oder „normal“ „n“ bezeichnet.

Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 4)	Gruppe 3 (n = 2)	Gruppe 4 (n = 6)
nicht herzinsuffizient (nicht hi)	Herzinsuffizient (hi)	plötzlicher Herztod (SCD; t)	herzinsuffizient und plötzlicher Herztod (SCD; hi + t)
Nr. 3	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 1
Nr. 6	Nr. 5	Nr. 4	Nr. 2
Nr. 8	Nr. 7		Nr. 4
Nr. 10	Nr. 9		Nr. 5
			Nr. 7
			Nr. 9

Tabelle 3: Darstellung der Einteilung der Hunde in die im Folgenden betrachteten Gruppen

### **3.1.3 Teil III – Nichtinvasive Elektrophysiologische Auswertung**

#### **3.1.3.1 Short-term Variabilität der Repolarisation (STV-QT)**

In der statistischen Betrachtung der Basiswerte und der Endwerte der Gruppe 1 versus 2 und der Gruppe 1 versus 4 ergab sich kein signifikanter Unterschied. Sowohl die Basiswerte vor Beginn des tachykarden Pacings, als auch die Endwerte nach Beendigung der tachykarden Stimulation nach vier Wochen erbrachten keine richtungsweisende Veränderung der Schlag-zu-Schlag-Variabilität des QT-Intervalles (Basiswerte (Median vs. Median): Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 5,0 msec vs. 5,0 msec  $p = 0,89$ ; Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 5,0 msec vs. 5,0 msec,  $p = 0,61$ ; Endwerte: Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 5,2 msec vs. 5,6 msec,  $p = 0,69$ ; Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 5,2 msec vs. 5,7 msec,  $p = 0,49$ ). Gruppe 3 kann isoliert aufgrund ihrer geringen Größe ( $n=2$ ) nicht quantitativ statistisch evaluiert werden.

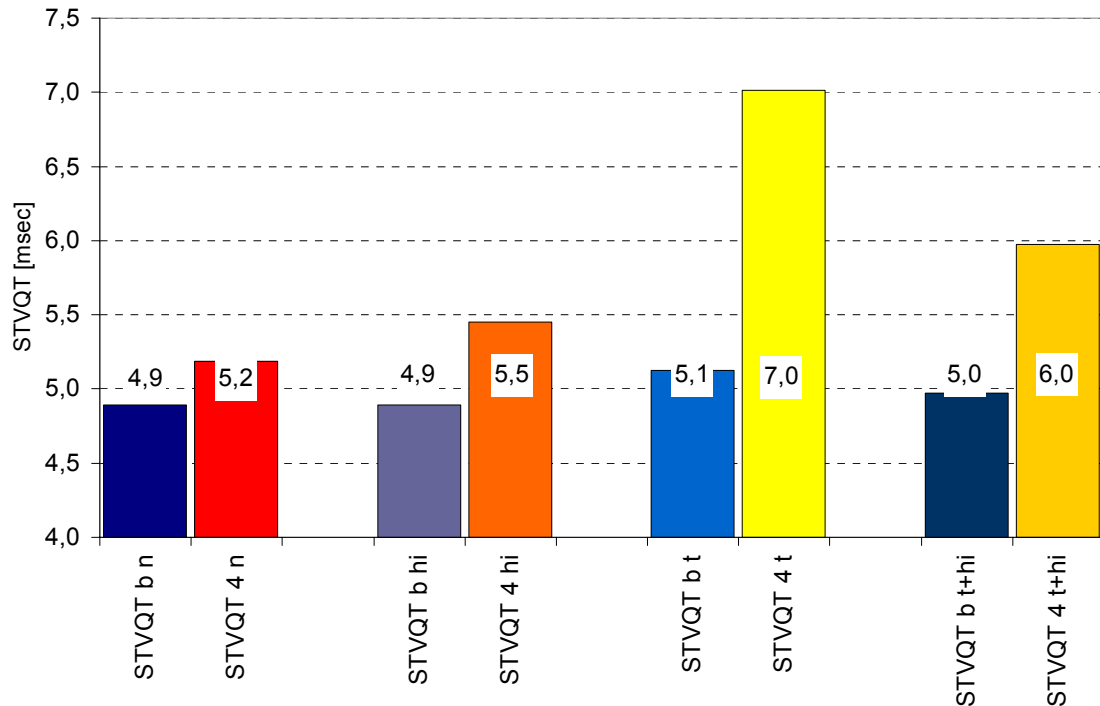
Qualitativ fällt hingegen die erhöhte letzte ermittelte STV-QT der beiden verstorbenen Tiere im Vergleich zu den „normalen“ auf. Diese Tendenz floss in das Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung der herzinsuffizienten mit den verstorbenen Hunden (Gruppe 4 = Gruppe 2 und Gruppe 3), erzielte jedoch auch keine Signifikanz ( $p = 0,49$ ).



Parameter	Gruppe	Parameter	Ausgangsmittelwerte	Standardabweichung	Endmittelwerte	Standardabweichung	p-Wert
STVQT	Gruppe 1	nicht herzinsuffizient	4,9 ± 0,5		5,2 ± 0,4		n.s.
	Gruppe 2	herzinsuffizient	4,9 ± 0,8		5,5 ± 1,0		n.s.
	Gruppe 3	verstorben	5,1 ± 1,1		7,0 ± 2,6		n.s.
	Gruppe 4	herzinsuffizient + verstorben	5,0 ± 0,8		6,0 ± 1,6		n.s.
STVRR	Gruppe 1	nicht herzinsuffizient	4,2 ± 1,1		4,4 ± 1,9		n.s.
	Gruppe 2	herzinsuffizient	8,5 ± 7,4		3,5 ± 1,3		n.s.
	Gruppe 3	verstorben	4,1 ± 3,8		4,8 ± 1,9		n.s.
	Gruppe 4	herzinsuffizient + verstorben	7,1 ± 6,4		3,9 ± 1,5		n.s.
SDNN	Gruppe 1	nicht herzinsuffizient	13,2 ± 5,1		5,7 ± 2,6		n.s.
	Gruppe 2	herzinsuffizient	10,0 ± 2,5		6,5 ± 3,4		n.s.
	Gruppe 3	verstorben	12,6 ± 12,3		21,9 ± 19,9		n.s.
	Gruppe 4	herzinsuffizient + verstorben	10,9 ± 6,0		11,5 ± 12,1		n.s.
QTc	Gruppe 1	nicht herzinsuffizient	286,7 ± 60,8		252,8 ± 17,9		n.s.
	Gruppe 2	herzinsuffizient	254,1 ± 26,0		277,5 ± 16,2		n.s.
	Gruppe 3	verstorben	245,1 ± 6,4		235,5 ± 3,0		n.s.
	Gruppe 4	herzinsuffizient + verstorben	251,1 ± 28,4		263,5 ± 25,1		n.s.

Tabelle 4: Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen.

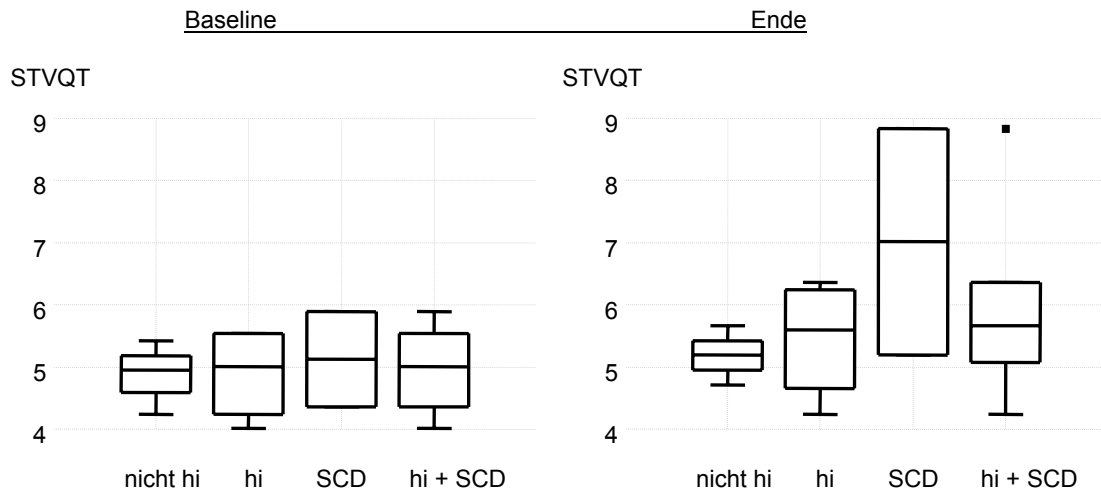
Angegeben sind die Basiswerte und die Endwerte in Millisekunden [msec]



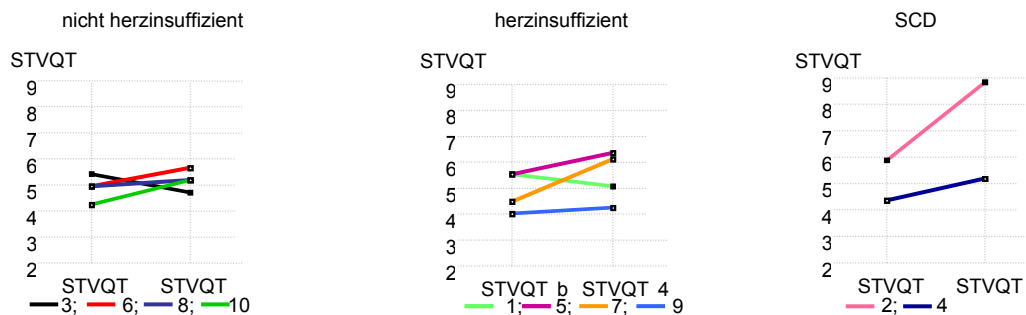
**Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte  $\pm$  SD der einzelnen Gruppen zu Anfang (Baseline = b) und am Ende des Versuchs nach 4 Wochen (4).**

Auch der Vergleich der ermittelten Werte der STV-QT vor Beginn des tachykarden Pacings und am Ende des Versuchs erzielte keine signifikanten Unterschiede. (Gruppe 1, nicht herzinsuffizient), 5,0 msec vs. 5,2 msec,  $p = 0,38$ ; Gruppe 2 (herzinsuffizient) 5,0 msec vs. 5,6 msec  $p = 0,38$ ; Gruppe 4 (herzinsuffizient und verstorben) 5,0 msec vs. 5,7 msec  $p = 0,09$ ). Dies ist am ehesten auf die in den kleinen Gruppen relativ große Streuung der Werte zurückzuführen, wie aus den unten dargestellten Boxplots und Liniendiagrammen entnommen werden kann. Einzig in dem Liniendiagramm der Gruppe 3, den beiden verstorbenen Tieren, lässt sich bei beiden Tieren eine konkordante Verlängerung des letzten registrierten Wertes im Vergleich zum Ausgangswert der Short-Term-Variabilität erkennen. Diese Tendenz fließt

auch in den Vergleich der Anfangs- und Endwerte der STV-QT der Gruppe 4 mit ein und erklärt den Anstieg des p-Wertes von 0,38 (Gruppe 2) auf 0,09 (Gruppe 4 = Gruppe 2 + Gruppe 3).



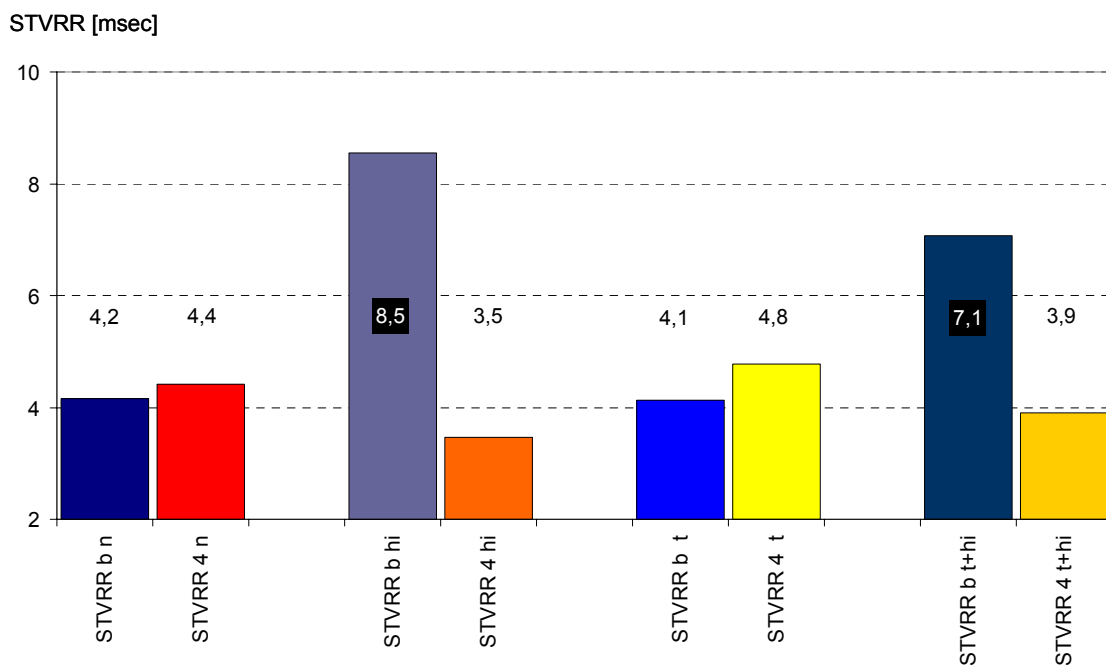
**Abbildung 14: Graphische Darstellung der STV-QT der verschiedenen Gruppen durch Boxplots zu Beginn (links) und am Ende des Versuchs (rechts).**



**Abbildung 15: Graphische Darstellung der STV-QT im Verlauf der nicht herzinsuffizienten (links), der herzinsuffizienten (Mitte) und der plötzlich verstorbenen Hunde (rechts). Eine richtungsweisende Tendenz ist weder bei den nicht herzinsuffizienten, noch bei den herzinsuffizient gewordenen Tieren erkennbar. Bei den beiden plötzlich verstorbenen Hunden ist ein Anstieg der STV-QT zu verzeichnen.**

### 3.1.3.2 Short-Term-Variabilität der RR-Intervalle (STV-RR)

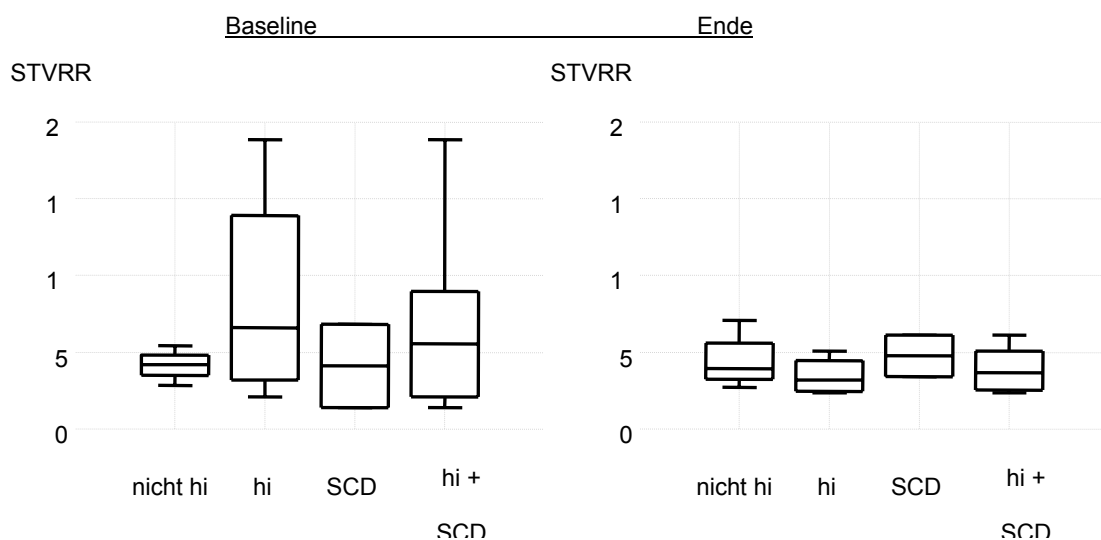
Die Auswertung der STV-RR erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Weder die Ausgangswerte noch die Endwerte ließen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennen. (Basiswerte (Median vs. Median): Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 4,2 msec vs. 6,6 msec  $p = 0,68$ ; Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 4,2 msec vs. 3,7 msec,  $p = 0,48$ ; Endwerte: Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 3,9 msec vs. 3,7 msec,  $p = 0,61$  Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 3,9 msec vs. 3,2 msec,  $p = 0,49$ ).



**Abbildung 16: Säulendiagramm zur Abbildung der Ausgangswerte und der Endwerte der STV-RR der verschiedenen Gruppen im Vergleich.**

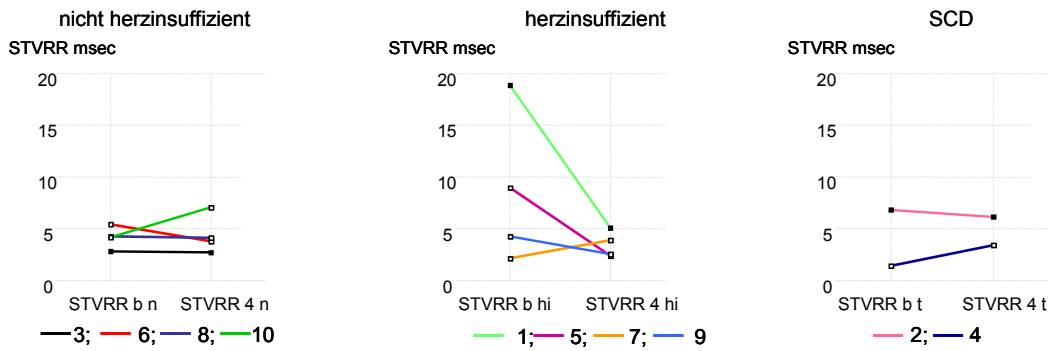
Die graphische Darstellung der Basis- und Endwerte der STV-RR lässt vermuten, dass der intraindividuelle Vergleich der Gruppe 2 und auch der

Gruppe 4 einen signifikanten Unterschied ergeben müsste. Zieht man allerdings die erstellten Boxplots heran, so ist zu erkennen, dass die hohe Standardabweichung der STV-RR der Ausgangswerte in der herzinsuffizienten Gruppe für diesen Eindruck verantwortlich zu machen ist (Gruppe 1: 4,2 msec vs. 3,9 msec,  $p = 0,88$ ; Gruppe 2: 6,6 msec vs. 3,2 msec,  $p = 0,38$ ; Gruppe 4: 5,6 vs. 3,6 msec,  $p = 0,54$ ).



**Abbildung 17: Boxplot der STV-RR zum Zeitpunkt vor tachykarder Stimulation (links) und nach am Ende des Versuchs (rechts).**

Auch die Darstellung der STV-RR mittels Liniendiagrammen verdeutlicht die Situation.



**Abbildung 18: Liniendiagramm der individuellen Verläufe der STV-RR mit Abbildung des Basiswertes (b) und des Endwertes (4) in der Gruppe der nicht herzinsuffizienten (links), der herzinsuffizienten (Mitte) und der plötzlich verstorbenen Hunde (rechts). Vor Beginn des tachykarden Pacings besteht eine hohe Streubreite der STV-RR in der Gruppe der herzinsuffizienten Hunde. Eine richtungsweisende Tendenz des Endwertes lässt sich nicht erkennen.**

### 3.1.3.3 Standardabweichung der RR-Intervalle – SDNN

Die Betrachtung der Standardabweichung der RR-Intervalle ergab weder am Ausgangspunkt vor tachykardem Pacing noch am Endpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Basiswerte (Median vs. Median): Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 11,3 msec vs. 9,4 msec  $p = 0,2$ ; Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 11,3 msec vs. 9,4 msec,  $p = 0,48$ ; Endwerte: Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 5,9 msec vs. 5,1 msec,  $p = 0,69$  Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 5,9 msec vs. 6,3 msec,  $p = 0,35$ ).

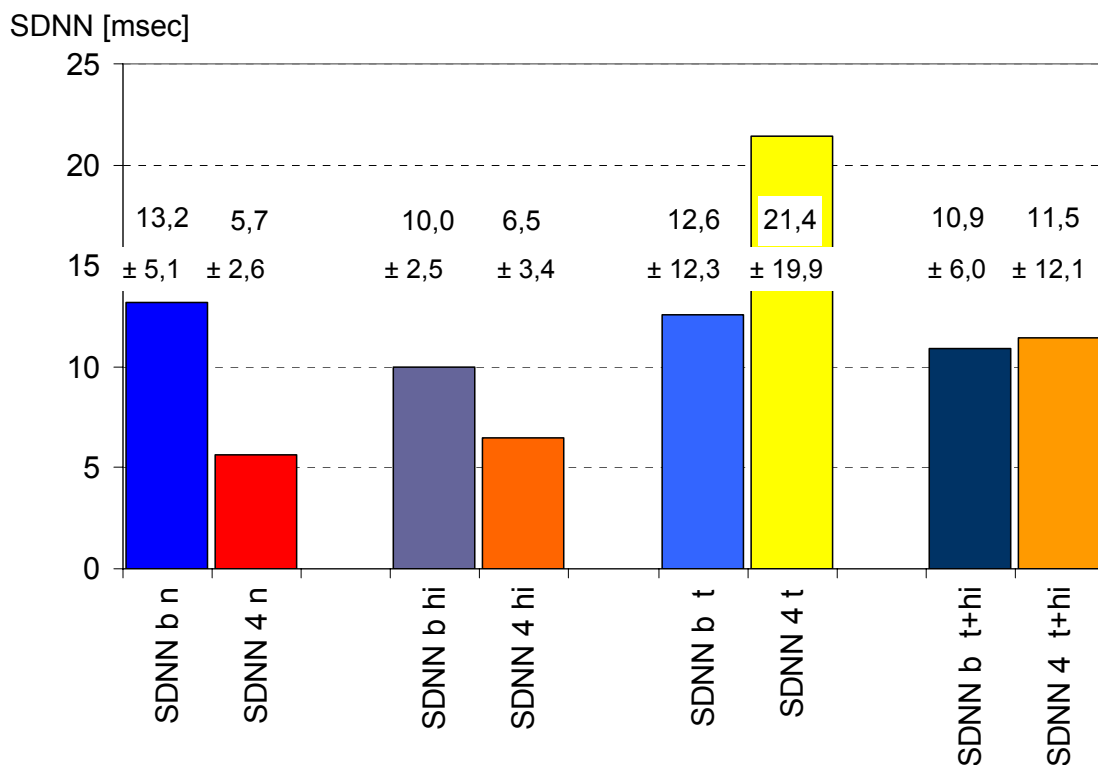
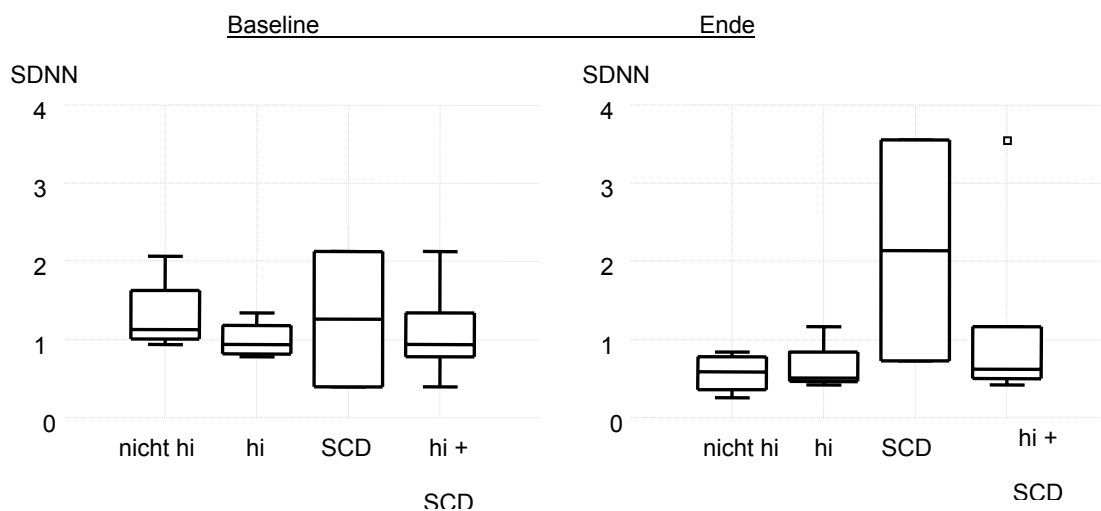


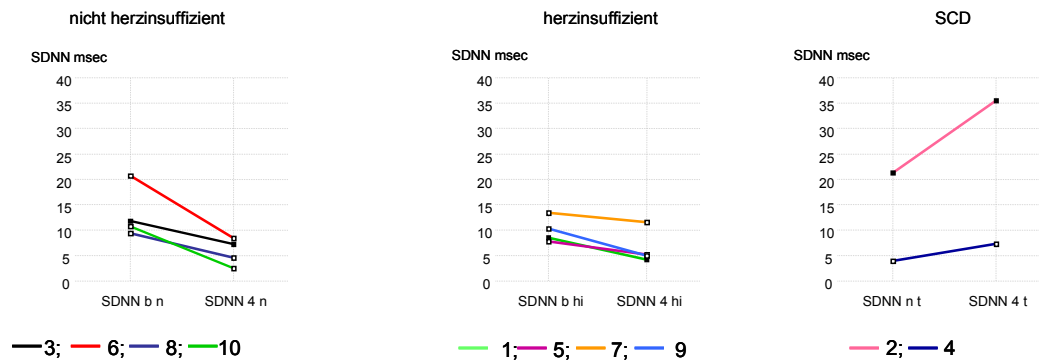
Abbildung 19: Säulendiagramm zum Vergleich der Mittelwerte und der Standardabweichung der SDNN vor Beginn des tachykarden Pacings und nach Ablauf der kardialen Stimulation.

Im Vergleich der Ausgangswerte zu den Endwerten der Standardabweichung der RR-Intervalle fällt der große Unterschied der Mittelwerte in der Gruppe 1 und der Gruppe 3 auf. Allerdings sind diese Unterschiede begleitet von einer hohen Standardabweichung, wie sie besonders in der graphischen Darstellung der Boxplots zum Ausdruck kommt. (Gruppe 1: 11,3 msec vs. 5,9 msec,  $p = 0,13$ ; Gruppe 2: 9,4 msec vs. 5,1 msec,  $p = 0,13$ ; Gruppe 4: 9,4 vs. 6,3 msec,  $p = 0,84$ ).



**Abbildung 20: Graphische Darstellung der SDNN durch Boxplots der verschiedenen Gruppen zu Beginn und am Ende des Versuchs. Die Endwerte der beiden verstorbenen Tiere differieren stark.**





**Abbildung 21: Liniendiagramm der individuellen Verläufe der SDNN mit Abbildung des Basiswertes und des Endwertes in der Gruppe der nicht herzinsuffizienten (links), der herzinsuffizienten (Mitte) und der plötzlich verstorbenen Hunde (rechts). Die Ausgangswerte, insbesondere der nicht herzinsuffizienten und der verstorbenen Hunde unterliegt einer breiten Streuung. Die SDNN sowohl der nicht herzinsuffizient als auch der herzinsuffizient gewordenen Tiere nimmt im Verlauf ab. Die Endwerte der SDNN in der Gruppe der plötzlich verstorbenen Hunde zeigen bei beiden Tieren einen Anstieg in unterschiedlicher Ausprägung**

Insbesondere in der Darstellung der Liniendiagramme ist eine Sonderstellung der beiden verstorbenen Hunde zu erkennen. Beide Tiere weisen, im Gegensatz sowohl zu der Gruppe der nicht herzinsuffizienten Tiere als auch im Vergleich zu der Gruppe der herzinsuffizienten Hunde einen Anstieg der SDNN auf.

#### 3.1.3.4 Frequenzkorrigierte QT Zeit nach van de Water - QTc

Die Ausgangswerte der frequenzkorrigierten QT-Zeit nach van de Water der verschiedenen Gruppen vor tachykardem Pacing waren in der Berechnung anhand des unpaaren Mann-Whitney-U-Tests nicht signifikant unterschiedlich (Basiswerte (Median vs. Median): Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 273 msec vs. 244 msec,  $p = 0,49$ ; Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 273 msec vs. 245 msec,  $p = 0,35$ ), auch wenn die berechneten Mittelwerte dies vermuten ließen.

In der Evaluation der Endwerte nach 4-wöchigem tachykarden Pacing zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, auch wenn die Werte der beiden verstorbenen Tiere eine richtungsweisende Tendenz vermuten ließen. In der Darstellung anhand des Boxplots und der Liniendiagramme kommt jedoch zum Ausdruck, dass die Werte in Gruppe 1 (nicht herzinsuffizient) und in Gruppe 2 (herzinsuffizient) geprägt sind durch hohe Standardabweichungen (Endwerte: Gruppe 1 vs. Gruppe 2, 246 msec vs. 273 msec,  $p = 0,11$  Gruppe 1 vs. Gruppe 4, 246 msec vs. 265 msec,  $p = 0,61$ ).

Im intraindividuellen Vergleich der Basiswerte zu den Endwerten, berechnet nach dem abhängigen Wilcoxon-Test, war ebenfalls kein relevanter Unterschied zu erkennen. (Gruppe 1: 273 msec vs. 246 msec,  $p = 0,38$ ; Gruppe 2: 244 msec vs. 273 msec,  $p = 0,25$ ; Gruppe 4: 245 vs. 265 msec,  $p = 0,44$ ). Während in der Gruppe der herzinsuffizienten Tiere im Mittel die Werte anstiegen, fiel die

QTc-Zeit der beiden verstorbenen Tiere, entgegen den Erwartungen, sogar leicht ab.

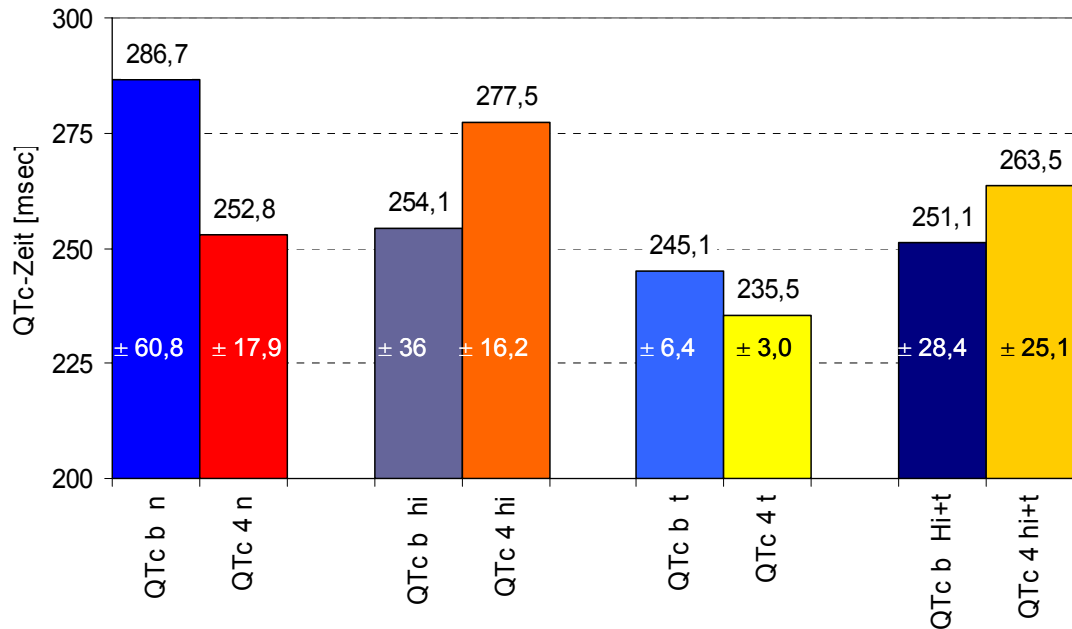
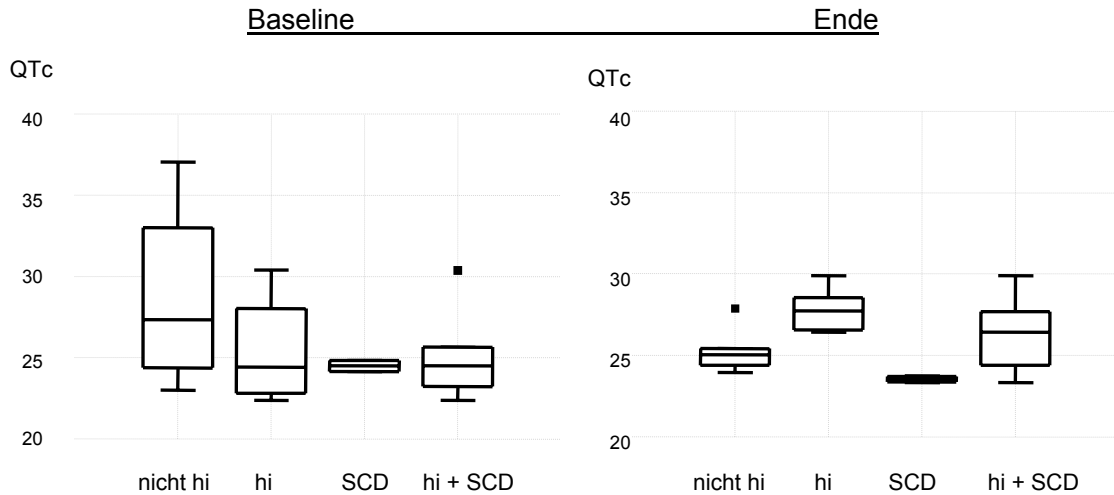
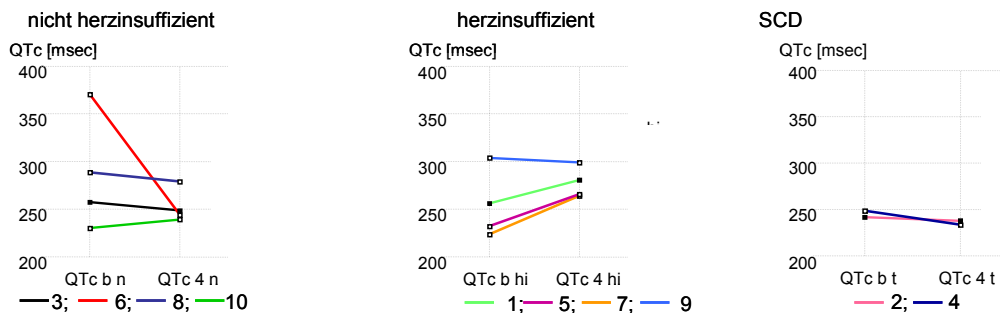


Abbildung 22: Säulendiagramm zum Vergleich der Mittelwerte und der Standardabweichung der QTc nach van de Water vor Beginn des tachykarden Pacings und nach Ablauf der kardialen Stimulation. Ein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert, berechnet nach dem abhängigen Wilcoxon-Test, lag nicht vor.



**Abbildung 23: Boxplot der QTc zu Beginn und am Ende des Versuchs. Eine Tendenz der Werte, die einen Unterschied der herzinsuffizienten Tiere und der verstorbenen Tiere im Vergleich zu den nicht herzinsuffizienten Tieren andeuten könnte, lässt sich nicht erkennen.**



**Abbildung 24: Liniendiagramm der individuellen Verläufe der QTc mit Abbildung des Basiswertes und des Endwertes in der Gruppe der nicht herzinsuffizienten (links), der herzinsuffizienten (Mitte) und der plötzlich verstorbenen Hunde (rechts). Der Ausgangswert unterliegt einer breiten Streuung. Allein in der Gruppe der herzinsuffizienten Tiere ist ein tendenzieller Anstieg der QTc-Zeit im Verlauf zu erkennen. In den übrigen Gruppen lässt sich keine richtungsweisende Veränderung erkennen.**

## **3.2 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

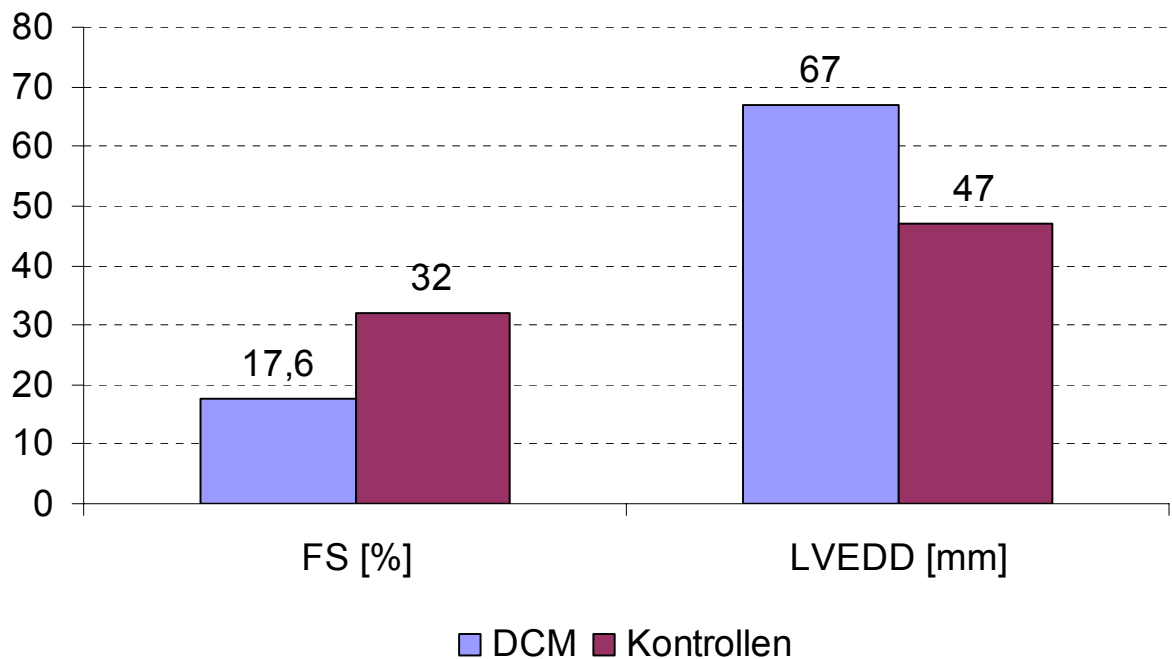
### **3.2.1 NYHA-Stadium**

Die Einstufung des Schweregrades der Herzinsuffizienz ergab ein NYHA-Stadium Grad II° bei 33 und NYHA III° bei 7 Patienten innerhalb des DCM-Krankengutes. Aus der Subpopulation der ICD-Träger befanden sich 48% (4/12) im NYHA Stadium III°, während unter den DCM-Patienten ohne ICD der Anteil mit 8% (3/28) wesentlich geringer ausfiel. Unter den Kontrollpatienten waren keine Personen mit Anzeichen einer Herzinsuffizienz.

### **3.2.2 Echokardiographie – FS und LVEDD**

Die Berechnung der Verkürzungsfractionen resultierte in signifikant geringeren Werten bei DCM-Patienten im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv ( $17,6 \pm 5$  vs.  $32 \pm 6$  %,  $p < 0,05$ ). Auch die Bestimmung der linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser lieferte signifikante Unterschiede. Die Durchmesser im Krankengut lagen deutlich über den Resultaten der Gesunden ( $67 \pm 5$  vs.  $47 \pm 8$  ms,  $p < 0,05$ ).

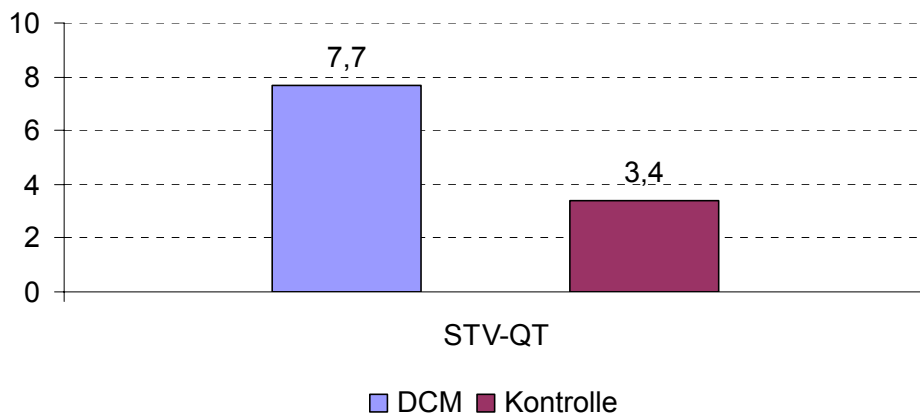
Der Vergleich der Verkürzungsfraction der Patienten, die aufgrund stattgehabter ventrikulärer Tachyarrhythmien einen ICD-Träger erhalten hatten, mit den DCM-Patienten ohne ICD ergab einen signifikant niedrigeren Wert bei den ICD-Trägern ( $16,5 \pm 3$  vs.  $21 \pm 5$ %;  $P < 0,05$ ).



**Abbildung 25** Echokardiographisch bestimmte Verkürzungsfraktion (FS%) und linksventrikulärer Durchmesser bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv.

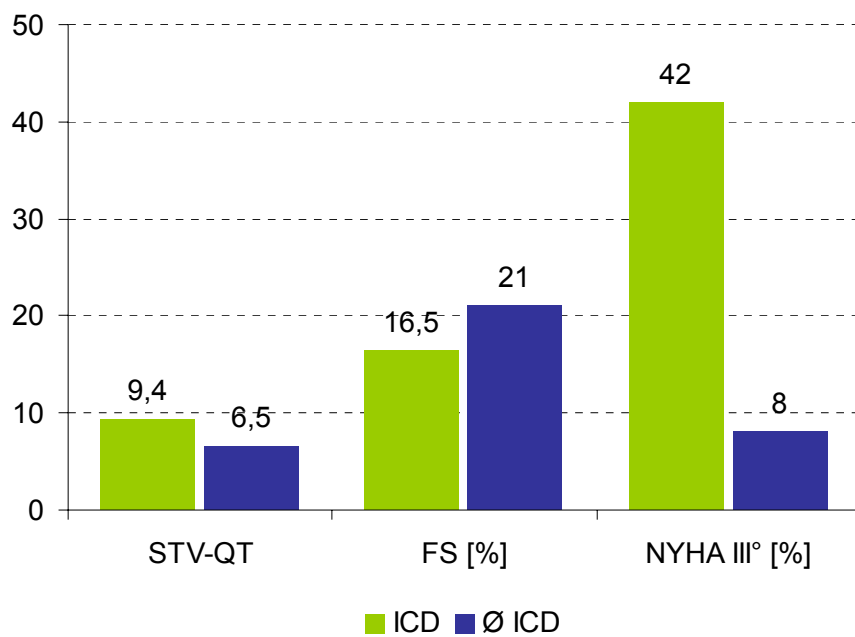
### 3.2.3 Nichtinvasive elektrophysiologische Parameter – STV-QT

Die Berechnung der STV-QT resultierte bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in einem signifikant höheren Wert im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv ( $7,7 \pm 3$  vs.  $3,4 \pm 1$  ms;  $p < 0,05$ ), während sich die Mittelwerte des der STV-QT zugrunde liegenden QT-Intervalles nicht signifikant voneinander unterschieden ( $397 \pm 38$  vs.  $403 \pm 39$  msec;  $p = \text{n.s.}$ ).



**Abbildung 26 STV-QT der DCM-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die STV-QT ist signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ( $p < 0,05$ ).**

Die Evaluation der STV-QT in der Subpopulation der DCM-Patienten ( $n=12$ ), die aufgrund stattgehabten ventrikulärer Tachyarrhythmien einen ICD erhalten hatten, ergab eine signifikant erhöhte STV-QT gegenüber den DCM-Patienten, die bisher nicht unter malignen Herzrhythmusstörungen gelitten haben ( $n = 28$ ) ( $9,4 \pm 4$  vs.  $6,5 \pm 2$  ms;  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 27** Vergleich der Mittelwerte der STV-QT, der FS und des Anteils der Patienten im NYHA-Stadium III° der DCM-Patienten, die aufgrund stattgehabter ventrikulärer Herzrhythmusstörungen mit einem ICD versehen wurden und den DCM-Patienten ohne ICD und ohne maligne Herzrhythmusstörungen in ihrer Anamnese.



## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen im Hundemodell überprüft, ob und inwieweit bei einer induzierten Herzinsuffizienz der relativ neue elektrophysiologischer Parameter der Short-Term-Variabilität der Repolarisation eine Möglichkeit bietet, eine Aussage über das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu treffen. Zum anderen wurde bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie der Parameter der STV-QT im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe evaluiert.

### **4.1 Induktion der Herzinsuffizienz in einem Tiermodell**

Wie bereits in anderen Arbeiten wurde in dieser Arbeit eine Herzinsuffizienz durch tachykardes Pacing induziert (9;19;30;45). In der Überprüfung der hämodynamischen Parameter fiel allerdings auf, dass bei einigen Hunden nicht die typischen erwarteten Merkmale einer Herzinsuffizienz vorlagen, und diese demnach durch das tachykarde Pacing wohl auch nicht erzielt worden war. Um der Fragestellung dieser Arbeit gerecht werden zu können wurden die Hunde in Gruppen eingeteilt. Die Differenzierung zwischen „herzinsuffizienten“ und „nicht herzinsuffizienten“ Hunden erfolgte durch Festlegung von cut-off Werten. Inwieweit diese Werte die richtige Schwelle benennen, lässt sich retrospektiv nicht nachweisen. Zusätzlich wurde eine Gruppe gebildet, die aus den zwei plötzlich verstorbenen Hunden bestand, von denen anzunehmen ist, dass sie

eine eingeschränkte Repolarisationsreserve im Verlauf der tachykarden Stimulation entwickelten, die die Ursache für das Eintreten des plötzlichen Herztodes bildete.

## **4.2 STV-QT und STV-RR**

### **4.2.1 STV - Hintergrund**

In der Literatur wurden in den vergangenen Jahren multiple Methoden beschrieben, anhand derer eine Labilität der Repolarisation gepaart mit dem erhöhten Risiko von Torsade-de-Pointes Arrhythmien, quantifiziert werden kann (12;28;46;55;58). Die Verlängerung des QT-Intervalles und eine erhöhte räumliche Dispersion der Repolarisation wurden in den Zusammenhang mit dem Auftreten von TdPs sowohl in Patienten (29) als auch unter experimentellen Bedingungen (5;11;23;74;75) gebracht. Dennoch ist die Vorhersagekraft dieser Parameter niedrig und es wurde nach anderen, sensitiveren Parametern gesucht. 1996 wurde von Berger der klinisch anwendbare QT-Variability Index (QTVI) entwickelt (12), 2001 beschrieb Hondeghem den nicht-klinischen Instability Index der Aktionspotentialdauer (28), während Perkiomaki et al. die Dynamik der QT-Zeiten im 24h-EKG bestimmten (46) (Standardabweichung, Variationskoeffizient und Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen von Blöcken gemittelter QT-Zeiten von jeweils 8 konsekutiven Schlägen: QT8-SD, bzw. QT8-CV, QT8-RMSSD).

Der QT-Variability Index (QTVI) von Berger beschreibt das Verhältnis der Varianz der QT-Intervalle zur Varianz der Herzfrequenz. Dazu wird ein EKG über 5 Minuten aufgezeichnet, gespeichert und digital ausgewertet. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnte ein erhöhter QT-Variability Index nachgewiesen werden: Diese Patienten zeigten bei eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität eine erhöhte Varianz der QT-Zeiten.

Der nicht-klinische Instability Index wird aus einer dreiminütigen Aufzeichnung der Aktionspotentiale während Schrittmacherstimulation mit einer Zykluslänge von 1000 ms berechnet. Diese Methode wird am isolierten Langendorff-perfundierten Kaninchenherzen angewandt um das proarrhythmische Potential von verschiedenen Pharmaka zu testen. Es wird jeweils anhand der letzten 20 Schläge jeder aufgezeichneten Minute die Dauer bis zur 60%igen Repolarisation gemessen (APD60).

Anschließend wird der Abstand zwischen dem unteren und dem oberen Quartil der Werte bestimmt und als Instability Index definiert.

Bei der Berechnung der QT-Dynamik durch Perkiomaki wird der Median von jeweils 8 aufeinander folgenden QT-Intervallen automatisch bestimmt und die Standardabweichung, der Variationskoeffizient und die RMSSD dieser Blöcke über 24h errechnet.

Wie von Berger et al. und Hondeghem et al. postuliert, können sich hinter einer eingeschränkten Repolarisationsreserve wichtige Informationen verbergen, die bei Patienten eine Prädisposition zu Herzrhythmusstörungen beinhaltet oder in der Evaluation von Medikamenten ein proarrhythmisches Potential anzeigen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Labilität der Repolarisation

auftritt, wenn die Repolarisationsreserve eingeschränkt ist (54). Darunter fallen alle Parameter, die eine Veränderung der zeitlichen Repolarisation anzeigen, unabhängig davon, ob sie nun eine strikte Schlag-zu-Schlag Analyse zugrunde legen (STV-QT), die Herzschläge vor Analyse geordnet wurden (z.B. QTVI), oder unzusammenhängende Schlagfolgen als Basis dienen ( Instability Index).

Die Short-Term Variabilität ist ein Parameter, der, im Gegensatz zu den anderen Verfahren, die zeitliche Schlagfolge berücksichtigt, und die darin liegende Information zum Ausdruck bringt. Die hier am Tiermodell bestimmte Short-Term Variability (STV) wurde anhand von Poincaré-Plots visualisiert, indem jeweils ein gemessener Wert (QT-Intervall, RR-Intervall) gegen den vorherigen in einem Koordinatensystem aufgetragen wurde.

Langsame Änderungen der Werte zeigen sich durch eng anliegende Punkte entlang der Diagonalen während plötzliche Wechsel von der Bezugsgerade abweichen und ein Dreieck formieren.

Die STV wurde definiert als die durchschnittliche orthogonale Abweichung der Punkte von der Diagonalen (68). Ein Vorteil dieser Methode gegenüber den zuvor erwähnten ist die einfache Berechnung. Während zur Bestimmung des QTVI eine fünfminütige Aufzeichnung und eine digitale Auswertung mittels spezieller Software notwendig sind, reicht zur Berechnung der STV-QT theoretisch eine gute 1-Kanal-EKG Aufzeichnung mit 30 aufeinander folgenden Schlägen, ein EKG-Lineal und ein Taschenrechner.

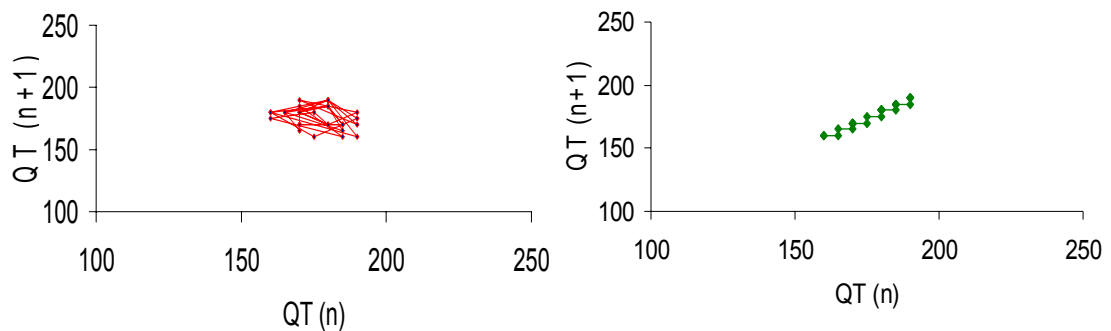
Zudem ist sie die einfachste Methode, um eine chaotische Abfolge von Veränderungen (hier QT-Intervall, RR-Intervall) ohne aufwändige Software zu quantifizieren.

Ein Beispiel soll die Bedeutung der zeitlichen Abfolge der Veränderungen illustrieren:

In der linken Abbildung wird die zufällige Reihenfolge der Entstehung von 30 QT-Intervallen eingehalten und die Short-Term Variabilität quantifiziert.

In der rechten Abbildung wurden die Werte zunächst der Länge nach geordnet, daraufhin ebenfalls in einem Poincare'-Plot dargestellt und die STV-QT wurde auch hier berechnet.

STV-QT	8,9 msec	STV-QT	2,8 msec
Mittelwert QT	176 msec	Mittelwert QT	176 msec
STABW	9,3 msec	STABW	9,3 msec



**Abbildung 28: Repräsentatives Beispiel der letzten Messung des verstorbenen Hundes Nr. 2: 30 QT-Intervalle werden in der Reihenfolge ihrer Entstehung aufgetragen (linkes Bild) und geordnet nach Länge (rechtes Bild). Der Mittelwert der QT-Intervalle beträgt in beiden Abbildungen 176 ms und die Standardabweichung 9,3 ms. Die Messung, die zwischen den beiden Abbildungen differenziert ist die STV – QT (Links STV-QT: 8,9 ms; rechts: 2,8 ms).**

Obwohl Mittelwert und Standardabweichung gleich sind, zeigt sich eine andere Short-Term Variabilität (8,9 ms versus 2,8 ms). Die Ursache dafür ist, dass die Berechnung der Standardabweichung auf der Varianz basiert, bei der die Reihenfolge der erhobenen Werte nicht berücksichtigt wird.

Die Messung, die zwischen den beiden Beispielen diskriminiert, ist die STV-QT. Die STV-QT quantifiziert also gerade die nicht-linearen Schwankungen der Repolarisation.

Strukturierte, graduelle Schwankungen hingegen, die im Zusammenhang mit Schwankungen der Herzfrequenz auftreten, können als ein physiologisches Phänomen der adäquaten Anpassung dienen, während chaotische Schwankungen einen Risikofaktor für die Entstehung maligner Arrhythmien darstellen könnten.

Bei der Berechnung von QTVI, Variability Index und SD wird diese nichtlineare Dynamik der Veränderungen nicht berücksichtigt.

#### **4.2.2 STV-QT und STV-RR - Vergleich von nicht herzinsuffizienten, herzinsuffizienten und verstorbenen Hunden**

In der vorliegenden Arbeit konnte deskriptiv gezeigt werden, dass die STVQT in allen untersuchten Gruppen (nicht herzinsuffizient, herzinsuffizient und verstorben) im Verlauf des Versuchs anstieg (als möglicher Hinweis auf ein

beginnendes elektrisches Remodelling, auch wenn hämodynamisch die Kriterien einer Herzinsuffizienz nicht reproduzierbar erreicht wurden). Allerdings ergaben sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede der STV-QT und der STV-RR zwischen den definierten Gruppen 1 und 2, den herzinsuffizienten und den nicht herzinsuffizienten Tieren. Weder in den Ausgangswerten noch den Endwerten traten Unterschiede zwischen den Gruppen zu Tage. Auch im Vergleich der nicht herzinsuffizienten Hunde mit der um die beiden verstorbenen, mutmaßlich herzinsuffizient gewordenen Tiere, erweiterten Gruppe der herzinsuffizienten Hunde (Gruppe 4) ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Ein nicht signifikantes Ergebnis stellte sich ebenfalls im Vergleich der jeweiligen Anfangswerte mit den Endwerten ein. Auffallend war jedoch ein reduzierter p-Wert im intraindividuellen Vergleich der STV-QT der Gruppe 4 im Vergleich zu Gruppe 2 (0,09 vs. 0,38). Für diese Reduktion der STV-QT ist die Veränderung der Short-Term-Variabilität der beiden verstorbenen Tiere verantwortlich zu machen, die beide im Verlauf einen Anstieg zeigten (Abbildung 15). Thomsen et al. zeigten in ihrer Arbeit (66) ein vergleichbares Ergebnis. Im Hundemodell untersuchten sie invasiv das Verhalten der Schlag-zu-Schlag Variabilität der Repolarisationsdauer (BVR) bei Tieren im Sinusrhythmus, bei Tieren mit akutem AV-Block und bei Tieren mit chronischem AV-Block. Nur die Tiere mit chronischem AV-Block zeigten einen signifikanten Anstieg der BVR. Und auch nur bei stark erhöhter BVR traten Fälle von plötzlichem Herztod auf. Hieraus lässt sich erkennen, dass ein Anstieg der invasiven BVR oder der nicht-invasiven STV-QT mit einem elektrischen Remodelling einher geht, wie es im Hypertrophiemodell, induziert durch den chronischen AV-Block in der Arbeit von Thomsen et al., oder

vergleichbar in unserem Herzinsuffizienzmodell, induziert durch die tachykarde Stimulation, zu erwarten ist. Darüber hinaus vermag eine erhöhte BVR aber auch die Vulnerabilität des Myokards gegenüber Torsade-de-Pointes Arrhythmien anzukündigen. Übertragen auf unseren Versuch deutet die höhere STV-QT der beiden verstorbenen Tiere, die vor ihrem Tod akquiriert wurde, die Vulnerabilität gegenüber (letalen) Herzrhythmusstörungen an. Als Frage bleibt bestehen, weshalb in unserem Versuch, entgegen den Ergebnissen von Thomsen et al., in der Gruppe der herzinsuffizienten Hunde im Vergleich zu den nicht herzinsuffizienten Hunden kein signifikanter Anstieg der STV-QT zu verzeichnen war. Dies könnte einerseits auf ein nicht ausreichendes ventrikuläres Remodelling zurückzuführen sein, und/oder an der geringen Anzahl der untersuchten Tiere liegen. Eine Evaluation des Parameters der STV-QT an einer größeren Anzahl von Hunden mit hämodynamisch klaren Zeichen einer Herzinsuffizienz wäre notwendig, um diese Frage zu klären.

#### **4.2.3 STV-QT bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

Die Untersuchung der Short-Term Variabilität der Repolarisation des QT-Intervalles bei DCM-Patienten zeigte, dass die STV-QT in dieser Gruppe gegenüber einem gesunden gematchten Kollektiv signifikant erhöht ist, ohne dass ein Unterschied des QT-Intervalles vorlag. Des weiteren lieferte auch die Betrachtung der STV-QT in der Untergruppe der DCM-Patienten, die aufgrund stattgehabter ventrikulärer Tachyarrhythmien einen ICD erhalten hatten, einen signifikant höheren Wert gegenüber den DCM-Patienten, die keinen ICD erhalten und zum Zeitpunkt der Untersuchung keine ventrikulären



Herzrhythmusstörungen erfahren hatten. Gleichzeitig waren in der Subpopulation der ICD-Träger, als Ausdruck einer stärker ausgeprägten Herzinsuffizienz, im Mittel der NYHA-Grad der Herzinsuffizienz höher und die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Verkürzungsfraction niedriger (Abbildung 29). Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die STV-QT mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz ansteigt, und dass eine erhöhte STV-QT eine (latente) Repolarisationsstörung – als zugrunde liegendes arrhythmogenes Substrat - anzudeuten vermag.

#### **4.2.4 STV-QT - Ausblick**

Die Short-Term-Variabilität der Repolarisation scheint ein viel versprechender Parameter zu sein mit dem Potential, in dem entsprechenden Krankengut diejenigen herauszufiltern, die sich einem erhöhten Risiko von Herzrhythmusstörungen ausgesetzt sehen. In der Arbeit von Hinterseer et al. (26) konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit durch Medikamente induziertem Long-QT-Syndrom (dLQTS) im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte STV-QT zu verzeichnen war.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten an Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie geben ebenfalls Anlass zur Vermutung, dass eine Risikostratifizierung anhand der STV-QT hinsichtlich des Auftretens maligner Herzrhythmusstörungen möglich ist.

Die Identifizierung derjenigen Patienten anhand der STV-QT, die ein erhöhtes Risiko maligner Herzrhythmusstörungen haben, könnte helfen diejenigen zu selektieren, die von der Implantation eines ICD profitieren.

## **4.3 SDNN**

### **4.3.1 SDNN – Hintergrund**

Die Veränderungen des autonomen Regulationsgleichgewichtes bei der Herzinsuffizienz spiegeln sich auch in einer Änderung der Herzfrequenzvariabilität wider. Sowohl die Aktivierung der neurohumoralen Achse, als auch die Einschränkung des Barorezeptorenreflexes werden von Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität begleitet. Die Summe dieser Veränderungen ist in verschiedenen Studien beschrieben worden. So konnte 1989 sowohl von Takase et al. (62), als auch von Casolo et al. (16) eine starke Einschränkung der Standardabweichung (SD) der RR-Intervalle im 24-Stunden-EKG bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden. Van Hoogenhuyze und Mitarbeiter (73) untersuchten Patienten mit einer ischämischen Herzinsuffizienz und fanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe neben der reduzierten SDNN auch einen reduzierten SDANN-Wert. Jedoch waren in dieser Studie die Patienten im Durchschnitt um 25 Jahre älter als Personen der Kontrollgruppe. Da Arai (7) und auch Nolan (42) zeigen konnten, dass Parameter der HRV in einem hohen Maße altersabhängig sind, müssen diese Ergebnisse kritisch beurteilt werden. Trotz der vielfältigen Einflussgrößen auf die HRV und der nicht gesicherten pathophysiologischen Bedeutung der einzelnen Parameter konnte Binder et al. (13) bei herzinsuffizienten Patienten, wie schon Kleiger et al. bei Patienten nach Myokardinfarkt (32), einen starken prognostischen Faktor in den Parametern

der HRV finden. So sagte die SDANN mit einem Grenzwert von 55 msec mit einer Spezifität und Sensitivität von 90% das Überleben von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die auf eine HTX warteten, voraus. Auch die SDNN zeigten einen großen Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten.

#### **4.3.2 SDNN - Vergleich von nicht herzinsuffizienten, herzinsuffizienten und verstorbenen Hunden**

Die Auswertung der Standardabweichung der Länge der RR-Intervalle ergab in unserem Versuch keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Alleine das Ergebnis der verstorbenen Hunde, das nur deskriptiv beurteilt werden kann, zeigt eine ungefähre Verdoppelung der SDNN der Endwerte gegenüber den Ausgangswerten. Dagegen steht das Ergebnis der nicht herzinsuffizienten Tiere, die zwar einen nicht signifikanten, aber dennoch deutlichen Abfall der SDNN aufweisen, eine Tendenz, die eigentlich im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu erwarten gewesen wäre. Diese, der Literatur entgegentläufigen Ergebnisse, sind schwer einzuordnen und wie aus der Darstellung der Einzelverläufe anhand der Liniendiagramme ersichtlich, nicht durch Extremwerte einzelner Tiere zu erklären.

## 4.4 QTc

### 4.4.1 QTc - Hintergrund

Die Frequenzabhängigkeit der QT Zeit wurde schon vor über 80 Jahren von Bazett erkannt (10), der in der Folge eine Formel zur Frequenzkorrektur entwickelte, mit der die „frequenzkorrigierte QT-Zeit“ – QTc – berechnet wird. Eine Verlängerung des QTc-Intervalles ist sowohl mit einem erhöhten Risiko verbunden einen plötzlichen Herztod zu erleiden (48), wie aus Daten in Untersuchungen des Long-QT-Syndrom (LQTS) hervorgeht, als auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit bei einem großen Spektrum anderer Patienten, aber auch bei Gesunden (4;18;25;44;57). Dennoch hielt Schweitzer in seinem Review über den Wert und die Grenzen des QT-Intervalles die klinische Anwendbarkeit der QTc-Zeit für fraglich (59). Als Argumente führte er die Messungenauigkeit des QT-Intervalles (2;40;79), eine mögliche Verzerrung der QTc-Zeit durch die Anwendung der Formel nach Bazett über einen großen Frequenzbereich (1;24;34;35;50;52;56), und die Unsicherheit über eine Obergrenze des QTc-Intervalles an (36;53;76;78). Hohe Frequenzen werden in der Berechnung nach Bazett überkorrigiert, bei niedrigen Frequenzen hingegen wird unterkorrigiert (8;38). Zur besseren Beurteilung des QTc-Intervalles wurde daher in unserem Versuch die Frequenzkorrektur nach van de Water durchgeführt. Diese ist der Berechnung nach Bazett überlegen, wenn es gilt ein großes Herzfrequenzspektrum abzudecken (41;72).

Innerhalb des letzten Jahrzehnts hat die Untersuchung des QTc Intervalles eine Wiederbelebung als Parameter für die Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod erfahren. Neue Erkenntnisse über die genetischen Grundlagen beim Long-QT-Syndrom und die Entwicklung von anderen Variablen zur Beschreibung der Repolarisation, basierend auf der Morphologie der T-Welle im EKG, heizten diese Entwicklung an (18;20;33;37;43;44;47;48;77;80;81). Trotz dieses neuen Interesses blieben die Bedenken, die Schweitzer geäußert hatte, bis heute bestehen.

Es ist bekannt, dass bei verschiedenen kardialen Grunderkrankungen eine Verlängerung des QT-Intervalles auftritt. Zu diesen gehören Herzinsuffizienz bei Vitien (51;61), Myokarditis und die ischämische Herzerkrankung (3;21;49;63). Dagegen gehen die Meinungen über den prognostischen Wert der Verlängerung der QTc-Zeit bei der dilatativen Kardiomyopathie auseinander.

Ein häufigeres Vorkommen einer verlängerten QTc-Zeit wurde bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie beschrieben (14;39;71). In der Nebenstudie der DIAMOND-Studie zeigte sich, dass der durchschnittliche Wert der QTc-Zeit bei herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zur Kontrolle, verlängert war. Es stellte sich aber auch heraus, dass die QTc-Zeit kein unabhängiger prognostischer Faktor war in Bezug auf die Sterblichkeit in einem Jahr. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Brooksby et al. in ihrer Studie (15). Dieses Ergebnis ist überraschend, da herzinsuffiziente Patienten ein verlängertes Aktionspotential, eine geringere Dichte an Kaliumkanälen im Myokard und eine hohe Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien aufweisen (22;70) – alles

Faktoren, die mit einem verlängerten QT-Intervall und einem gesteigerten Arrhythmierisiko einhergehen.

#### **4.4.2 QTc - Vergleich von nicht herzinsuffizienten, herzinsuffizienten und verstorbenen Hunden**

Die Messung der frequenzkorrigierten QTc-Zeit ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Weder die Ausgangswerte, noch die Endwerte unterschieden sich interindividuell. Auch der intraindividuelle Vergleich im Verlauf ergab keine signifikante richtungsweisende Tendenz. Während die nicht herzinsuffizienten Tiere mit ihrer QTc im Verlauf abfielen, stieg die frequenzkorrigierte QT-Zeit bei den herzinsuffizienten Tieren (Gruppe 2) leicht an. Dieses Ergebnis überrascht, wie oben beschrieben, nicht. Dagegen ist die relativ unveränderte QTc Zeit der beiden verstorbenen Tiere nicht leicht zu erklären. In der Untersuchung von Thomsen et al. zeigte sich ein signifikanter Anstieg der QTc-Zeit bei den Tieren mit chronischem AV-Block (66). Die geringe Zahl von zwei Hunden lässt allerdings nicht sicher Rückschlüsse auf eine größere Gruppe zu und die beiden Tiere können auch als „Ausreißer“ gesehen werden. Auch eine Interpretation dahingehend, dass die in etwa gleich bleibende QTc-Zeit als Indikator für den plötzlichen Herztod gewertet werden kann, erscheint in Anbetracht der Literatur unwahrscheinlich. Zur weiteren Klärung sind hier ebenfalls Untersuchungen an einer größeren Zahl von Tieren notwendig.

## **5 Limitationen**

Die vorliegende Untersuchung wurde an einer sehr kleinen Zahl von Hunden durchgeführt, so dass zum Teil nur eine deskriptive Statistik durchgeführt werden konnte. Eine Übertragung auf ein großes Kollektiv ist somit nicht ohne weiteres zulässig.

Des Weiteren ist die Definition der Herzinsuffizienz, auf der die Ergebnisse der Arbeit basieren, lediglich durch Festlegung von klinisch relevanten Schwellenwerten erfolgt. Eine Richtigkeit dieser Einteilung kann nur angenommen, jedoch nicht bewiesen werden.

Um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, ist allerdings eine Untersuchung an einem größeren Kollektiv mit einem hämodynamisch homogenen und eindeutigen Bild einer Herzinsuffizienz notwendig.

## 6 Zusammenfassung

Die hohe und steigende Inzidenz der Herzinsuffizienz führt zu einem großen Patientenkollektiv, das an den Folgen dieses Syndroms leidet. Eine dieser Folgen sind die auf dem Boden einer gestörten Repolarisationsreserve auftretenden malignen Herzrhythmusstörungen, deren Wahrscheinlichkeit bisher nicht adäquat vorherzusagen ist. Ein relativ neuer elektrophysiologischer Parameter, die Beat-to-Beat-Variabilität der Repolarisation (BVR), lässt nach Ergebnissen aus einem Tiermodell zur linksventrikulären Hypertrophie eine zukünftige Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens von Herzrhythmusstörungen möglich erscheinen. Dieser Parameter wurde ursprünglich invasiv aus Schlag-zu-Schlag Veränderungen des monophasischen Aktionspotentials abgeleitet und kann, wie Arbeiten aus der eigenen Arbeitsgruppe belegen, auch im Oberflächen-EKG durch die Messung von 30 aufeinander folgenden QT-Intervallen berechnet werden und ist ein Maß für die zeitliche Dispersion der QT-Zeit (STV-QT).

**Ziel dieser Arbeit** war es auf der einen Seite in einem etablierten Herzinsuffizienzmodell, den Parameter der STV-QT zu evaluieren. Es galt die BVR als Hinweis für ein elektrisches Remodelling zu analysieren und eine Assoziation mit der Schwere der Herzinsuffizienz und der Neigung zu Rhythmusstörungen zu überprüfen. Zum anderen sollte die STV-QT in Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bewertet werden.



**Hypothese war** zum einen **im Hundemodell** durch die Analyse der EKG-Daten einen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der STV-QT zwischen verstorbenen Hunden, herzinsuffizienten Hunden und nicht herzinsuffizienten Hunden zu finden. Zum anderen sollte bei **Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie** eine signifikant unterschiedliche STV-QT im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden.

**Methodisch** wurde ein etabliertes **Hundemodell** eingesetzt und Daten von insgesamt 10 Hunden wurden evaluiert. Entgegen den Erwartungen war die Ausbildung einer Herzinsuffizienz (möglicherweise bedingt durch technische Defekte und inkonstanter Stimulation) nicht stabil reproduzierbar. Die 10 Tiere setzten sich folglich aus zwei im Verlauf der Studie verstorbenen, und jeweils vier herzinsuffizienten bzw. vier nicht herzinsuffizienten Hunde zusammen. Es wurden ein intraindividueller (Baseline- versus Endwerte) und interindividueller Vergleich der Parameter des Oberflächen-EKGs, insbesondere die STV-QT, durchgeführt.

Daneben wurde eine Gruppe von 40 Patienten mit **dilatativer Kardiomyopathie**, von denen 12 nach kardialen Ereignissen einen ICD bekommen hatten, mit einem geschlechts- und altersgematchten gesunden Kollektiv hinsichtlich der STV-QT verglichen. Zudem wurde die Subgruppe der Patienten mit stattgehabter ventrikulärer Arrhythmie (mit ICD) den DCM-Patienten ohne kardiales Ereignis gegenübergestellt.

Die Analyse der aus dem **Hundemodell** gewonnenen Daten aus dem Oberflächen-EKG erbrachte im **Ergebnis** keine statistisch signifikanten

Unterschiede in Hinblick auf eine Differenzierung der herzinsuffizienten Hunde im Vergleich zu den nicht herzinsuffizienten Hunden bezüglich der STV-QT oder den anderen untersuchten Parameter. Es konnte jedoch deskriptiv gezeigt werden, dass die STV-QT in allen untersuchten Gruppen im Verlauf des Versuchs anstieg (als möglicher Hinweis auf ein beginnendes elektrisches Remodelling, auch wenn hämodynamisch die Kriterien einer Herzinsuffizienz nicht reproduzierbar erreicht wurden). Bei den verstorbenen Tieren, sowohl im Vergleich zu den herzinsuffizienten als auch nicht herzinsuffizienten Hunden, war der Anstieg der STV-QT am deutlichsten.

Der Vergleich der STV-QT der Patienten mit **dilatativer Kardiomyopathie** führte zu einem klareren **Ergebnis** mit einer signifikant höheren STV-QT der DCM-Patienten im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv. Die Analyse der Subgruppen innerhalb der DCM-Patienten (Patienten mit ICD nach stattgehabter ventrikulärer Tachyarrhythmie vs. DCM-Patienten ohne ventrikuläre Rhythmusstörungen und ICD) resultierte in einem signifikant höheren Wert der STV-QT bei Patienten, die aufgrund maligner Herzrhythmusstörungen einen ICD implantiert bekommen hatten. Darüber hinaus lag bei diesen Patienten im Mittel eine schwerere Herzinsuffizienz vor.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Verlängerung der STV-QT im **Herzinsuffizienzmodell**, möglicherweise analog zu den Ergebnissen im Hypertrophiemodell, mit dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes einhergehen kann. Um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, ist allerdings eine Untersuchung an einem größeren Kollektiv mit einem

hämodynamisch homogenen und eindeutigen Bild einer Herzinsuffizienz notwendig.

Die Ergebnisse der Evaluation der STV-QT bei Patienten mit **dilatativer Kardiomyopathie** fielen dagegen eindeutiger aus. Sie lassen die **Schlussfolgerung** zu, dass mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz die STV-QT ansteigt, und dass eine erhöhte STV-QT eine (latente) Repolarisationsstörung – als zugrunde liegendes arrhythmogenes Substrat - anzudeuten vermag.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

APD	Dauer des Aktionspotentials
BVR	Beat-to-beat Variability of Repolarization
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
dLQTS	Drug-induced Long-QT-Syndrom Medikamenteninduziertes LQTS
EAD	Early afterdepolarization
FS	Fractional Shortening
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierter Cardioverter Defibrillator
LAVDP	Linksventrikuläres Aktionspotential
LQTS	Long-QT-Syndrom
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
NYHA	New York Heart Association
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTVI	Variabilitäts-Index der QT-Zeit
QT-Zeit	Intervall zwischen Q-Zacke und Ende

	der T-Welle
RR	Intervall zwischen R-Zacke und der folgenden R-Zacke
SD	Standardabweichung
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen 5 Minuten der gesamten Aufzeichnung
SDNN	Standardabweichung der RR-Intervalle
STV	Short-Term Variabilität; Schlag-zu-Schlag Variabilität
STV-QT	Short-Term Variabilität der QT-Zeit
STV-RR	Short-Term Variabilität der RR-Intervalle
TdP	Torsades de Pointes
XL-ECG	Extended length EKG

## 8 Literaturverzeichnis

- (1) Ahnve3 S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. Am Heart J 1985; 109(3 Pt 1):568-574.
- (2) Ahnve S. Errors in the visual determination of corrected QT (QTc) interval during acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1985; 5(3):699-702.
- (3) Ahnve S, Gilpin E, Madsen EB, Froelicher V, Henning H, Ross J, Jr. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: a multicenter study of 865 patients. Am Heart J 1984; 108(2):395-400.
- (4) Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. Circulation 1991; 83(6):1888-1894.
- (5) Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. Curr Opin Cardiol 2002; 17(1):43-51.

- (6) Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1836-1848.
- (7) Arai Y, Saul JP, Albrecht P et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256(1 Pt 2):H132-H141.
- (8) Ashman R. The normal duration of the QT interval. *Am Heart J* 1942; 23:522-533.
- (9) Baumber JS, Davis JO, Mackenzie JW, Schneider EG, Johnson JA, Robb CA. Chronic experimental left heart failure in the dog. *Am J Physiol* 1970; 219(2):474-480.
- (10) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1947; 7:353-370.
- (11) Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24(12):619-625.
- (12) Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96(5):1557-1565.

- (13) Binder T, Frey B, Porenta G et al. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(11 Pt 2):2215-2220.
- (14) Brendorp B, Elming H, Jun L et al. Qtc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide. *Circulation* 2001; 103(10):1422-1427.
- (15) Brooksby P, Batin PD, Nolan J et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The united kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-HEART). *Eur Heart J* 1999; 20(18):1335-1341.
- (16) Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64(18):1162-1167.
- (17) Chacko KA. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1995; 92(7):2003-2005.
- (18) Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(4):323-332.



- (19) Coleman HN, III, Taylor RR, Pool PE et al. Congestive heart failure following chronic tachycardia. *Am Heart J* 1971; 81(6):790-798.
- (20) De Ambroggi L, Aime E, Ceriotti C, Rovida M, Negroni S. Mapping of ventricular repolarization potentials in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia: principal component analysis of the ST-T waves. *Circulation* 1997; 96(12):4314-4318.
- (21) Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):565-571.
- (22) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 94(12):3198-3203.
- (23) El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(1 Pt 1):91-110.
- (24) Franz MR. Time for yet another QT correction algorithm? Bazett and beyond. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1554-1556.
- (25) Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol* 1991; 67(1):55-58.

- (26) Hinterseer M, Thomsen MB, Beckmann BM et al. Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study. *Eur Heart J* 2007; 29(2):185-190.
- (27) Hodges M, Mortara DW. The extended-length electrocardiogram (XL-ECG): a new tool for predicting risk of sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 1999; 32 Suppl:55-59.
- (28) Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. *Circulation* 2001; 103(15):2004-2013.
- (29) Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome--a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003; 24(7):649-657.
- (30) Kaab S, Nuss HB, Chiamvimonvat N et al. Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1996; 78(2):262-273.
- (31) Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988; 115(4):869-875.

- (32) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4):256-262.
- (33) Kors JA, van Herpen G, van Bemmel JH. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. *Circulation* 1999; 99(11):1458-1463.
- (34) Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37 Suppl:81-90.
- (35) Macfarlane PW., Lawrie TDV. The normal electrocardiogram and vectorcardiogram; in Macfarlane PW, Lawrie TDV, editors. *Comprehensive electrocardiography. Theory and practice in health and disease.* New York, Pergamon Press, 1989.
- (36) Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 1998; 98(20):2160-2167.
- (37) Malik M. The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25(2):209-216.
- (38) Malik M, Camm AJ. Correct the QT interval correctly: should QTC be expressed in the same units as the QT interval? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 1):1531-1534.

- (39) Martin AB, Garson A, Jr., Perry JC. Prolonged QT interval in hypertrophic and dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1994; 127(1):64-70.
- (40) McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996; 76(5):422-426.
- (41) Miyazaki H, Tagawa M. Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs. *Exp Anim* 2002; 51(5):465-475.
- (42) Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67(6):482-485.
- (43) Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Principal component analysis of the T wave and prediction of cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105(6):714-719.
- (44) Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101(1):61-66.

- (45) Pak PH, Nuss HB, Tunin RS et al. Repolarization abnormalities, arrhythmia and sudden death in canine tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2):576-584.
- (46) Perkiomaki JS, Zareba W, Couderc JP, Moss AJ. Heart rate variability in patients with congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6(4):298-304.
- (47) Priori SG, Mortara DW, Napolitano C et al. Evaluation of the spatial aspects of T-wave complexity in the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96(9):3006-3012.
- (48) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1866-1874.
- (49) Puddu PE, Bourassa MG. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 1986; 19(3):203-211.
- (50) Puddu PE, Jouve R, Mariotti S et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *J Electrocardiol* 1988; 21(3):219-229.
- (51) Puddu PE, Pasternac A, Tubau JF, Krol R, Farley L, de Champlain J. QT interval prolongation and increased plasma catecholamine levels in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1983; 105(3):422-428.

- (52) Rautaharju PM, Manolio TA, Psaty BM, Borhani NO, Furberg CD.  
Correlates of QT prolongation in older adults (the Cardiovascular Health Study). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Am J Cardiol* 1994; 73(13):999-1002.
- (53) Rautaharju PM, Zhang ZM. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(12):1211-1218.
- (54) Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(5):1029-1034.
- (55) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330(4):235-241.
- (56) Sarma JS, Sarma RJ, Bilitch M, Katz D, Song SL. An exponential formula for heart rate dependence of QT interval during exercise and cardiac pacing in humans: reevaluation of Bazett's formula. *Am J Cardiol* 1984; 54(1):103-108.
- (57) Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84(4):1516-1523.
- (58) Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic

nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89(1):45-50.

- (59) Schweitzer P. The values and limitations of the QT interval in clinical practice. *Am Heart J* 1992; 124(4):1121-1126.
- (60) Shah RR, Hondeghem LM. Refining detection of drug-induced proarrhythmia: QT interval and TRIaD. *Heart Rhythm* 2005; 2(7):758-772.
- (61) Swartz MH, Teichholz LE, Donoso E. Mitral valve prolapse: a review of associated arrhythmias. *Am J Med* 1977; 62(3):377-389.
- (62) Takase B, Kurita A, Noritake M et al. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol* 1992; 25(2):79-88.
- (63) Taylor GJ, Crampton RS, Gibson RS, Stebbins PT, Waldman MT, Beller GA. Prolonged QT interval at onset of acute myocardial infarction in predicting early phase ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1981; 102(1):16-24.
- (64) Thomsen MB. Double pharmacological challenge on repolarization opens new avenues for drug safety research. *Br J Pharmacol* 2007; 151(7):909-911.
- (65) Thomsen MB, Matz J, Volders PG, Vos MA. Assessing the proarrhythmic potential of drugs: current status of models and surrogate

parameters of torsades de pointes arrhythmias. *Pharmacol Ther* 2006; 112(1):150-170.

- (66) Thomsen MB, Oros A, Schoenmakers M et al. Proarrhythmic electrical remodelling is associated with increased beat-to-beat variability of repolarisation. *Cardiovasc Res* 2007; 73(3):521-530.
- (67) Thomsen MB, Truin M, van Opstal JM et al. Sudden cardiac death in dogs with remodeled hearts is associated with larger beat-to-beat variability of repolarization. *Basic Res Cardiol* 2005; 100(3):279-287.
- (68) Thomsen MB, Verduyn SC, Stengl M et al. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. *Circulation* 2004; 110(16):2453-2459.
- (69) Thomsen MB, Volders PG, Beekman JD, Matz J, Vos MA. Beat-to-Beat variability of repolarization determines proarrhythmic outcome in dogs susceptible to drug-induced torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(6):1268-1276.
- (70) Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation* 1994; 90(5):2534-2539.
- (71) Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular



dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(12):857-865.

- (72) Van de Water A., Verheyen J, Xhonneux R, Reneman RS. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. *J Pharmacol Methods* 1989; 22(3):207-217.
- (73) Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68(17):1668-1676.
- (74) van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001; 104(22):2722-2727.
- (75) Verduyn SC, Vos MA, van der ZJ, Kulcsar A, Wellens HJ. Further observations to elucidate the role of interventricular dispersion of repolarization and early afterdepolarizations in the genesis of acquired torsade de pointes arrhythmias: a comparison between almokalant and d-sotalol using the dog as its own control. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6):1575-1584.
- (76) Vitelli LL, Crow RS, Shahar E, Hutchinson RG, Rautaharju PM, Folsom AR. Electrocardiographic findings in a healthy biracial population.

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.  
Am J Cardiol 1998; 81(4):453-459.

- (77) Voss F, Becker R, Bauer A et al. Are QT measurements on body surface ECG indicative of ventricular refractory patterns? Basic Res Cardiol 2004.
- (78) Ward DE. Prolongation of the QT interval as an indicator of risk of a cardiac event. Eur Heart J 1988; 9 Suppl G:139-144.
- (79) Xue Q, Reddy S. Algorithms for computerized QT analysis. J Electrocardiol 1998; 30 Suppl:181-186.
- (80) Zabel M, Acar B, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. Circulation 2000; 102(11):1252-1257.
- (81) Zabel M, Malik M, Hnatkova K et al. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. Circulation 2002; 105(9):1066-1070.
- (82) Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98(21):2334-2351.

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!

Mein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. Käab für die Überlassung des Themas. Darüber hinaus möchte ich mich bei ihm für das überaus große Interesse und Engagement, das er bei vielen Fragen und Betrachtungen sowie bei der Überarbeitung zeigte, bedanken.

Ganz herzlich danke ich auch Herrn Dr. Hinterseer für die Betreuung der Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Sakic für die tatkräftige Mitarbeit, ohne sie wäre die Durchführung der Versuche nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern möchte ich für ihre Unterstützung während des gesamten Studiums danken.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name, Vorname: Bauner, Kerstin Ulrike  
Geburtstag: 25.10.1976  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig, keine Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung

---

1983 - 1987 Deutsche Schule Pretoria, Süd-Afrika  
1987 – 1996 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen  
Otto-von-Taube-Gymnasiums in Gauting  
1996 Abitur: Abschlussnote 1,3

### Studium

---

1997-1998 Jurastudium in Passau

	1998	Immatrikulation an der medizinischen Fakultät der LMU München
2001		1. Staatsexamen
		1. Amerikanisches Staatsexamen, USMLE Step 1
2003		2. Staatsexamen
Oktober 2004		3. Staatsexamen
November 2004		2. Amerikanisches Staatsexamen, USMLE Step 2

### **Beruflicher Werdegang**

---

Ab Januar 2005	Assistenzärztin im Institut für Klinische Radiologie am Klinikum Großhadern der LMU München
----------------	--

### **Promotion**

---

2008	Fertigstellung der Promotion (Doktorvater PD Dr. Stefan Käab, Medizinische Klinik und Poliklinik am Klinikum Großhadern der LMU München)
------	--

## Veröffentlichungen

---

- (1) Bauner KU, Muehling O, Wintersperger BJ, Winnik E, Reiser MF, Huber A. Inversion recovery single-shot TurboFLASH for assessment of myocardial infarction at 3 Tesla. Invest Radiol 2007; 42(6):361-371.
- (2) Bauner K, Schoenberg SO, Schmoeckel M, Reiser MF, Huber A. [Evaluation of diastolic function in patients with constrictive pericarditis before and after pericardectomy]. Radiologe 2007; 47(4):342-349.
- (3) Huber A, Schweyer M, Bauner K et al. [Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial perfusion: value of various semiquantitative perfusion parameters]. Radiologe 2007; 47(4):319-324.
- (4) Huber A, Bauner K, Wintersperger BJ et al. Phase-sensitive inversion recovery (PSIR) single-shot TrueFISP for assessment of myocardial infarction at 3 tesla. Invest Radiol 2006; 41(2):148-153.
- (5) Wintersperger BJ, Bauner K, Reeder SB et al. Cardiac steady-state free precession CINE magnetic resonance imaging at 3.0 tesla: impact of parallel imaging acceleration on volumetric accuracy and signal parameters. Invest Radiol 2006; 41(2):141-147.