



Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Kardiologie

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität

München

**Klinische Signifikanz postextrasystolischer T-Wellen-
Veränderungen**

Teresa Gotzler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Georg Schmidt
2. Prof. Dr. Adnan Kastrati

Die Dissertation wurde am 16.07.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	S. 5
1. Einleitung	S. 6
1.1 Repolarisationsstörungen im Fokus	S. 6
1.2 Bedeutung von Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes	S. 6
2. Problemstellung	S. 8
2.1 Entwicklung geeigneter Methoden zur Quantifizierung von PEST	S. 8
2.2 Bewertung hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft	S. 8
3. Methoden	S. 9
3.1 Studienkohorte	S. 9
3.2 Diagnostik	S. 9
3.3 Datenaufzeichnungen	S. 10
3.4 Datengewinnung zur Berechnung von PEST	S. 11
3.4.1 Voraussetzungen für die Berechnung von PEST	S. 11
3.4.2 Verarbeitung der EKG-Rohsignale	S. 11
3.5 Statistische Methoden	S. 12
4. Ergebnisse	S. 13
4.1 Der Parameter PEST	S. 13
4.1.1 T Area	S. 15
4.1.2 T angle	S. 16
4.1.3 Korrelation von T angle und T area	S. 16
4.1.4 Bestimmung der Cut-off-Werte	S. 17
4.2 Assoziation mit der Gesamtmortalität des Studienkollektivs	S. 18
5. Diskussion	S. 21
5.1 PEST- Veränderung der Repolarisation nach ventrikulären Extrasystolen	S. 21
5.1.1 Ausgewählte postextrasystolische Messgrößen und deren Bedeutung im Risikoassessment	S. 21
5.1.2 Ausgewählte Repolarisationsstörungen und deren klinische Bedeutung	S. 22

5.2 Bedeutung der entwickelten Methode vor deren historischem Hintergrund	S. 23
5.3 Klinische Bedeutung	S. 25
5.3.1 Gezieltes Monitoring gefährdeter Patienten	S. 26
5.3.2 Probleme und Chancen der ICD-Indikationsstellung	S. 26
5.4 Überlegungen zur Pathophysiologie	S. 28
5.4.1 Cardiac memory	S. 28
5.4.2 Dispersion des Repolarisationsmomentes	S. 29
6. Limitationen	S. 31
7. Ausblick	S. 32
8. Zusammenfassung	S. 33
Tabellenverzeichnis	S. 34
Abbildungsverzeichnis	S. 35
Quellen	S. 36
Danksagung	S. 41

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
CK	Kreatinkinase
CM	Cardiac memory
EKG	Elektrokardiogramm
HRT	Heart Rate Turbulence
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PCI	Perkutane Koronarintervention
PEST	Postextrasystolic T-Wave Change
QTD	QT-Dispersion
RM	Repolarisationsmoment
SCD	Sudden cardiac Death; plötzlicher Herztod
STCM	Short Term Cardiac Memory
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TWA	T Wave Alternans
VES	Ventrikuläre Extrasystole

1. Einleitung

1.1 Repolarisationsstörungen im Fokus

Bereits früh nach der Erfindung des EKG drängte sich die Beobachtung auf, dass Patienten, deren EKGs auf Repolarisationsstörungen schließen ließen, deutlich häufiger verstarben. Viele lebensbedrohliche Krankheitsbilder, seien es Elektrolytentgleisungen, Ionenkanalerkrankungen oder auch kardiale Ischämie manifestieren sich unter anderem in Endstreckenveränderungen im EKG. Der Repolarisation als vulnerabler Phase des Herzzyklus wird daher schon seit langer Zeit viel Aufmerksamkeit gewidmet. Parameter wie die QT-Zeit oder einfach die Morphologie von ST-Strecke und T-Welle behalten seit über hundert Jahren ihren Platz in der internistischen Standarddiagnostik. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer erstmals 1915 von Paul Dudley White (White, 1915), einem der Namensgeber des Wolff-Parkinson-White-Syndroms, beobachteten Besonderheit: Die Veränderung der T-Welle als unmittelbare Reaktion auf eine vorangehende ventrikuläre Extrasystole. Nach Whites Erstbeschreibung dieses, mit bloßem Auge erkennbaren, Phänomens, wurden wiederholt Anstrengungen unternommen, dessen Bedeutungen zu untersuchen; welche Veränderungen jedoch als physiologisch anzusehen sind, und welche möglicherweise Rückschlüsse auf ein erhöhtes Risiko zulassen, konnten diese nicht zeigen. Die inzwischen zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der digitalen Datenverarbeitung bieten hier Chancen, ein „altes“ Problem differenzierter zu beleuchten.

1.2 Bedeutung von Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes

Die Problematik ist von ungebrochenem Interesse; ein Zusammenhang mit ventrikulären Arrhythmien ist anzunehmen. Per Definition des plötzlichen Herztodes sind die betroffenen Patienten bis kurz vor Eintreten des Ereignisses asymptomatisch (ACC/AHA/ESC, 2006), gefährdete Patienten somit oft nicht unmittelbar zu identifizieren. Die 2017 aktualisierte Leitlinie der AHA/ACC geht, unter Verweis auf aktuelle Studien, von einem Anteil des SCD von ca. 50% an der kardiovaskulären Gesamtmortalität aus (AHA/ACC/HRS, 2017). Das jährliche Risiko der Allgemeinbevölkerung wird in der Literatur zwischen 0,1 und 0,2% angegeben (Myerburg, Junttila 2012). Eine erfolgreiche Reanimation ohne Folgeschäden bleibt die Ausnahme (de Vreede-Swagemakers 1997); aktuell geht man von etwa 10% der

Fälle aus (vgl. ACC/ AHA/ HRS 2017). Dies bedeutet sowohl katastrophale Folgen für den Betroffenen, als auch immense sozioökonomische Folgekosten. Zur Prävention steht neben der Behandlung und Prävention der Grunderkrankung die ICD-Implantation zur Verfügung; hier wird bislang, entsprechend den Ergebnissen der 2002 publizierten MADIT-II-Studie (Moss et al. 2002), zur primärprophylaktischen Indikationsstellung eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion gefordert. Das relative Risiko von Patienten mit LVEF <35% oder überlebten ventrikulären Arrhythmien, die nach aktueller Leitlinie die Kriterien für eine ICD-Implantation erfüllen, ist zwar stark erhöht, der Gesamtanteil an den plötzlichen Herztoden ist aber vergleichsweise gering. Ein Großteil der Patienten, die von einem ICD profitieren würden, kann also nach diesen Kriterien nicht identifiziert werden (Myerburg, Junttila 2012). Es gilt hier einerseits, Hochrisikopatienten bestmöglich zu behandeln, andererseits aber auch, weniger stark gefährdeten Patienten einen unangenehmen und risikobehafteten Eingriff, der zusätzlich Kosten verursacht, zu ersparen. Diese Problematik ist einer der zentralen Gegenstände der aktuellen kardiologischen Forschung; es bestehen Ansätze beispielsweise zur Erfassung einer potentiell arrhythmogenen Myokardfibrose mittels Magnetresonanztomographie (Perazzolo Marra et al. 2014; Becker et al. 2018), es werden aber auch verschiedene andere, nichtinvasiv gemessene Parameter untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, mit der Betrachtung postextrasystolischer T-Wellenveränderungen, im folgenden als PEST bezeichnet, einen solchen Parameter zu entwickeln und dessen prognostische Bedeutung zu untersuchen und zu beschreiben.

2. Problemstellung

2.1 Entwicklung geeigneter Methoden zur Quantifizierung von PEST

Es fällt auf, dass in den historischen Arbeiten keine einheitliche Definition von „PEST“ existiert. Beispielsweise werden zum Teil jede Art von Veränderung, zum Teil nur bestimmte Auffälligkeiten berücksichtigt.

Ziel dieser Arbeit ist daher einerseits, eine Methode zur Erfassung von Veränderungen der T-Welle nach VES vorzustellen und somit den mit PEST bezeichneten Parameter zu definieren.

2.2 Bewertung hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft

Des Weiteren soll untersucht werden, ob diese mit sich bei Patienten mit höherem Risiko von denjenigen mit geringerem Risiko unterscheiden und welche Art von Veränderungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Im Unterschied zu den historischen Arbeiten sind alle Patienten der betrachteten Kohorte Postinfarktpatienten; eine koronare Herzkrankheit liegt also in allen Fällen vor. Zielsetzung ist hier also die Entwicklung eines Tools zur besseren Einschätzung des Mortalitätsrisikos kardial vorerkrankter Patienten.

3. Methoden

3.1 Studienkohorte

Von Mai 2000 bis März 2005 wurden 941 Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt überlebten, in zwei Universitätskliniken (Deutsches Herzzentrum und Klinikum Rechts der Isar, beide in München) während des folgenden stationären Aufenthaltes in eine Studie eingeschlossen. Zugelassen wurden Patienten, welche jünger als 80 Jahre waren, die Akutphase des Myokardinfarktes überlebt hatten, zu dem Zeitpunkt Sinusrhythmus aufwiesen und bei der Entlassung aus den Kliniken die Kriterien zur sekundärpräventiven Implantation eines Kardioverter-Defibrillators nicht erfüllten.

Follow-Up-Untersuchungen erfolgten im Mittel über 4,9 Jahre, wobei die letzte Untersuchung im August 2010 stattfand.

Primärer Endpunkt der Studie war die Mortalität innerhalb von 5 Jahren nach dem zum Einschluss führenden Infarkt ohne Berücksichtigung der Todesursache.

Die Patienten wurden im Rahmen der Studie alle 6 Monate klinisch untersucht und im Falle des Versäumens einer Untersuchung schriftlich, telefonisch oder über ihren Hausarzt kontaktiert. Falls Patienten nicht erreicht werden konnten, wurde die örtliche Meldebehörde kontaktiert, um gegebenenfalls deren neue Adresse festzustellen oder diejenigen, die verstorben waren, zu identifizieren.

3.2 Diagnostik

Damit die Diagnose des dem Einschluss vorangehenden Myokardinfarktes gestellt werden konnte, mussten mindestens zwei der drei folgenden Kriterien vorliegen: typische thorakale Schmerzen für mindestens 20 Minuten, Anstieg der Kreatinkinase über das doppelte der physiologischen Obergrenze des jeweiligen Labors oder eine ST-Streckenhebung von mindestens 0,1 mv in mindestens zwei Extremitätenableitungen oder mindestens 0,2 mv in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Diabetes mellitus wurde diagnostiziert, wenn ein Patient bereits eine entsprechende Therapie erhielt (Diät, orale Antidiabetika oder Insulin) oder wiederholt Nüchternblutglucosewerte über 11 mmol/l gemessen wurden.

3.3 Datenaufzeichnungen

Innerhalb von 2 Wochen nach dem Indexinfarkt und während der Dauer des initialen stationären Aufenthaltes wurden von den Studienpatienten über 30 Minuten hochauflösende elektrokardiografische Untersuchungen (1,6 kHz in den orthogonalen X-, Y- und Z-Ableitungen, TMS International, Enschede, Niederlande) sowie die Atemaktivität (Pro-Tech piezoelektrischer thorakaler Sensor, Signal aufgezeichnet mit 1,6 kHz, Porti System, TMS International) aufgezeichnet.

Die Aufzeichnungen erfolgten morgens nach Einnahme der gewohnten Medikation in Rückenlage und in ruhiger Umgebung.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Alter (Jahre), Median(IQR)	65 (56-71)
Pat. weiblichen Geschlechtes n (Anteil in %)	38 (17,0)
Diabetiker n (%)	44 (19,6)
Myokardinfarkt in der Anamnese n (%)	41 (18,3)
CK max (U/l), Median (IQR)	1,294 (0,657-2,572)
GRACE Score; Median (IQR)	118
LVEF in %, Median (IQR)	50 (40-58)
Creatinin (mg/dl), Median (IQR)	1,1 (1,0-1,3)
5-Jahres-Mortalität, n (%)	26 (11,6)

Tabelle 2: Therapie

PCI, n (%)	210 (93,8)
Thrombolyse, n (%)	2 (0,9)
Keine Intervention, n (%)	12 (5,4)
Aspirin, n (%)	219 (97,8)
Betablocker, n (%)	215 (96,0)
ACE-Inhibitoren, n (%)	215 (96,0)
Statine, n (%)	209 (93,3)
Diuretika, n (%)	112 (50,0)

3.4 Datengewinnung zur Berechnung von PEST

3.4.1 Voraussetzungen für die Berechnung von PEST

261 der 941 eingeschlossenen Patienten wiesen eine oder mehrere Extrasystolen auf. Die Berechnung von PEST war bei 224 Patienten möglich. Eine ventrikuläre Extrasystole wurde nur zur Berechnung von PEST herangezogen, wenn eine Vorzeitigkeit von mindestens 20 Prozent gegenüber den fünf vorhergehenden Intervallen gegeben war und wenn auf diese mindestens zehn Sinusrhythmus-Intervalle folgten. Postektopische Intervalle, in denen Artefakte oder weitere Extrasystolen auftraten, wurden nicht verwendet.

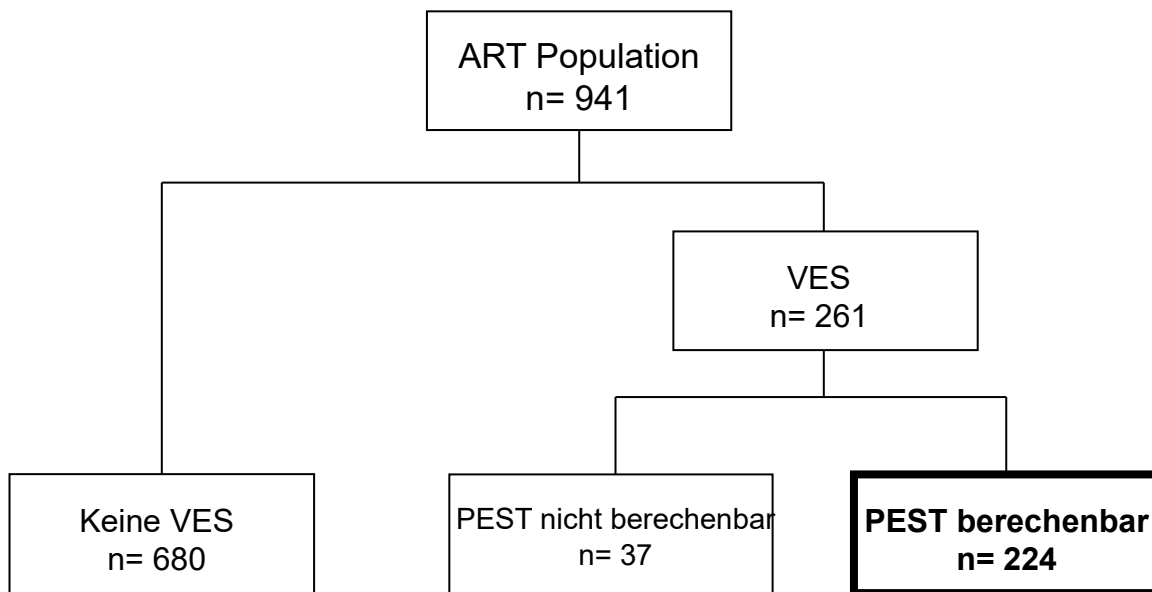


Abbildung 1: Patientenflussdiagramm

3.4.2 Verarbeitung der EKG- Rohsignale

Analog zu den Standards der Langzeit-EKG-Analyse wurden die Rohsignale visuell überprüft, gegebenenfalls Artefakte eliminiert, ebenso die Klassifikation der QRS-

Komplexe sorgfältig geprüft und, wenn nötig, manuell korrigiert. Die Nachbearbeitung beanspruchte in der Regel unter 5 Minuten und wurde von einem erfahrenen medizinisch-technischen Angestellten vorgenommen, dem keine Informationen bezüglich der klinischen Outcomes vorlagen.

Zunächst wurden die Grenzen der T-Welle, T (Anfang) und T (Ende) visuell unter Betrachtung aller drei Ableitungen jeweils von zwei Personen bestimmt und von einer weiteren Person validiert. Keiner der beteiligten Personen lagen Informationen bezüglich des klinischen Outcomes der Patienten, deren EKGs ausgewertet wurden, vor.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS 24 durchgeführt. Die Cox-Regressionsanalysen wurden ebenfalls mit IBM SPSS 24 erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Der Parameter PEST

Um der dreidimensionalen Ausbreitung der Repolarisationsvektorschleifen Rechnung zu tragen, wurden diese anhand von zwei Eigenschaften des Vektorkardiogramms verglichen: T angle und T area. Der vorgestellte Parameter setzt sich aus diesen zwei Werten zusammen.

Anhand des oben beschriebenen Studienmaterials wurde die Morphologie der T-Wellen jeweils des ersten postextrasystolischen Normalschlages mit dem Mittel der folgenden neun, also des zweiten bis zehnten Normalschlages, verglichen. Eine postextrasystolische T-Wellenveränderung war bei allen Patienten zu verzeichnen. Unser Ziel war es, festzustellen, ob bestimmte Veränderungen mit einer erhöhten Mortalität einhergehen.

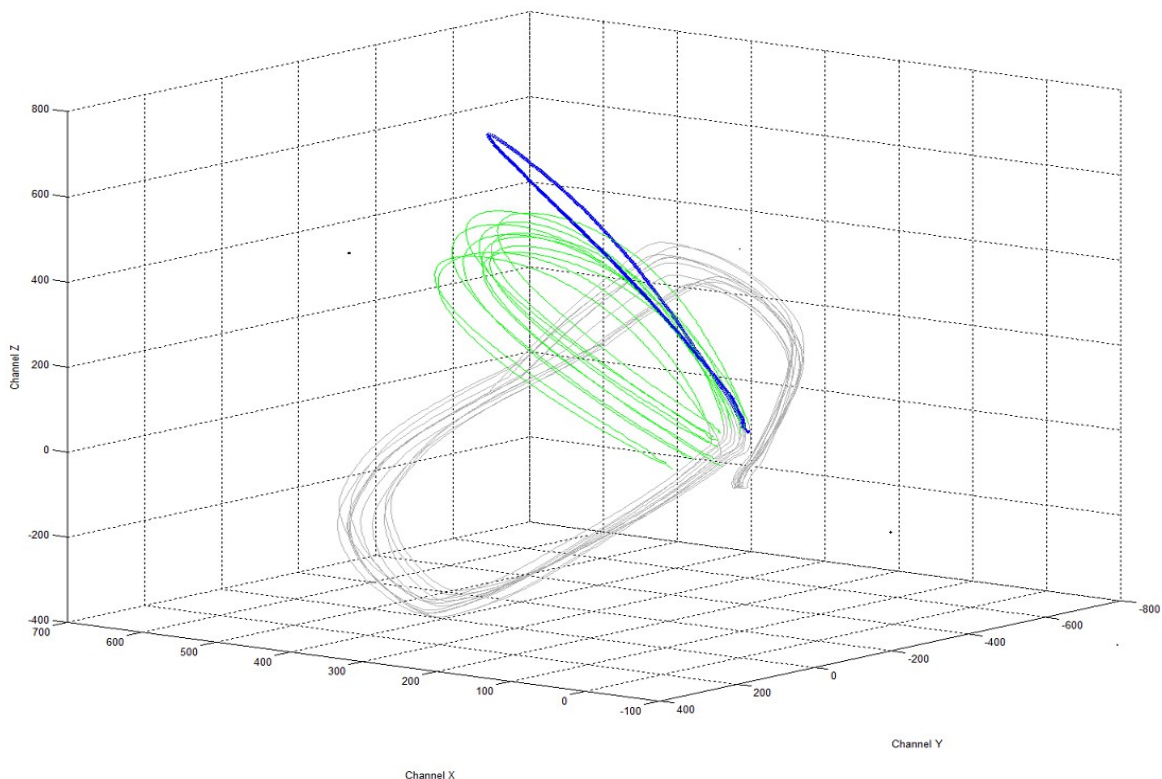


Abbildung 2: „PEST physiologisch“: Beispiel eines den Follow-up-Zeitraum überlebenden Patienten. Ein postextrasystolischer Abschnitt dargestellt. Ausrichtung der T-Loops der postextrasystolischen (blau) und „Vergleichs“- in diesem Fall folgenden neun - T-Wellen (grün). Grau: QRS-Loops (Normalschläge)

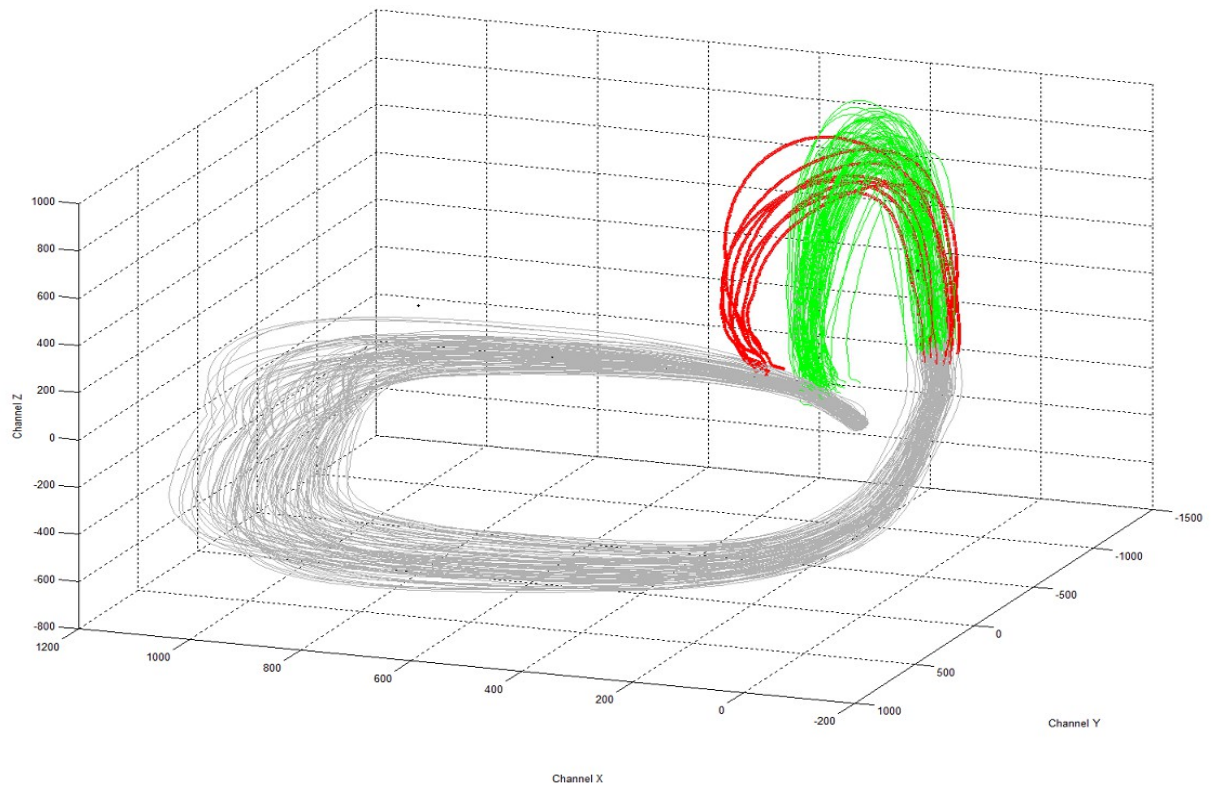


Abbildung 3: „PEST pathologisch“: Beispiel eines im Follow-up-Zeitraum verstorbenen Patienten. Acht verschiedene postextrasystolische Abschnitte dargestellt. Ausrichtung der T-Loops der postextrasystolischen (rot) und „Vergleichs“- in diesem Fall folgenden neun - T-Wellen (grün). Grau: QRS-Loops (Normalschläge).

4.1.1 T area

T area bezeichnet die Summe der absoluten Spannungen der Repolarisation.

Zur Berechnung von T area wird aus den x- y- und z- Koordinaten des Vektorkardiogramms zunächst die sogenannte „Master-T-Wave“ (Tm) gebildet.

$$T_m = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

T area stellt das Integral von Tm von T(Anfang) bis T(Ende) dar.

Es wurde ein linearer Ausgleich der Master-T-Wave durchgeführt.

$$T \text{ area} = \left(\int_{T(\text{Anfang})}^{T(\text{Ende})} T_m \right) - |0,5 (x(T(\text{Ende})) - x(T(\text{Anfang}))) (y(T(\text{Ende})) - y(T(\text{Anfang})))| -$$

$$(x(T(\text{Ende})) - x(T(\text{Anfang}))) (y(T(\text{Ende})))$$

wenn $y(T(\text{Ende})) > y(T(\text{Anfang}))$;

$$T \text{ area} = \left(\int_{T(\text{Anfang})}^{T(\text{Ende})} T_m \right) - |0,5 (x(T(\text{Ende})) - x(T(\text{Anfang}))) (y(T(\text{Ende})) - y(T(\text{Anfang})))| -$$

$$(x(T(\text{Ende})) - x(T(\text{Anfang}))) (y(T(\text{Anfang})))$$

wenn $y(T(\text{Ende})) < y(T(\text{Anfang}))$

T area wurde jeweils für die postextrasystolische T-Welle und für das Mittel der neun folgenden T-Wellen gebildet.

PEST area bezeichnet die Differenz zwischen T area der postextrasystolischen T-Wellen (PE) und T area des Mittelwertes der Referenz-T-Wellen (R).

PEST area = T area (PE) - T area (R)

4.1.2 T angle

T angle bezeichnet den Winkel zwischen der ersten Hauptkomponente der postextrasystolischen und der mittleren ersten Hauptkomponente der Referenz-T-Wellen.

Zur Berechnung von T angle wird mittels Hauptkomponentenanalyse die erste Hauptkomponente jeweils von T (TE) und T(R) bestimmt.

Mithilfe des Skalarproduktes wird der Winkel zwischen selbigen bestimmt.

4.1.3 Korrelation von T angle und T area

Der Korrelationskoeffizient nach Pearsson betrug für die Korrelation zwischen T area und T angle 0,078, der p-Wert 0,243. Diese sind damit nicht signifikant korreliert und liefern voneinander unabhängige Informationen.

PEST bezeichnet einen aus den Variablen T area und T angle zusammengesetzten Parameter.

PEST area zeigte sich als der stärkere Prädiktor, PEST angle ist jedoch unabhängig von PEST area und ebenfalls signifikant. Die Kombination beider erhöht daher die Aussagekraft.

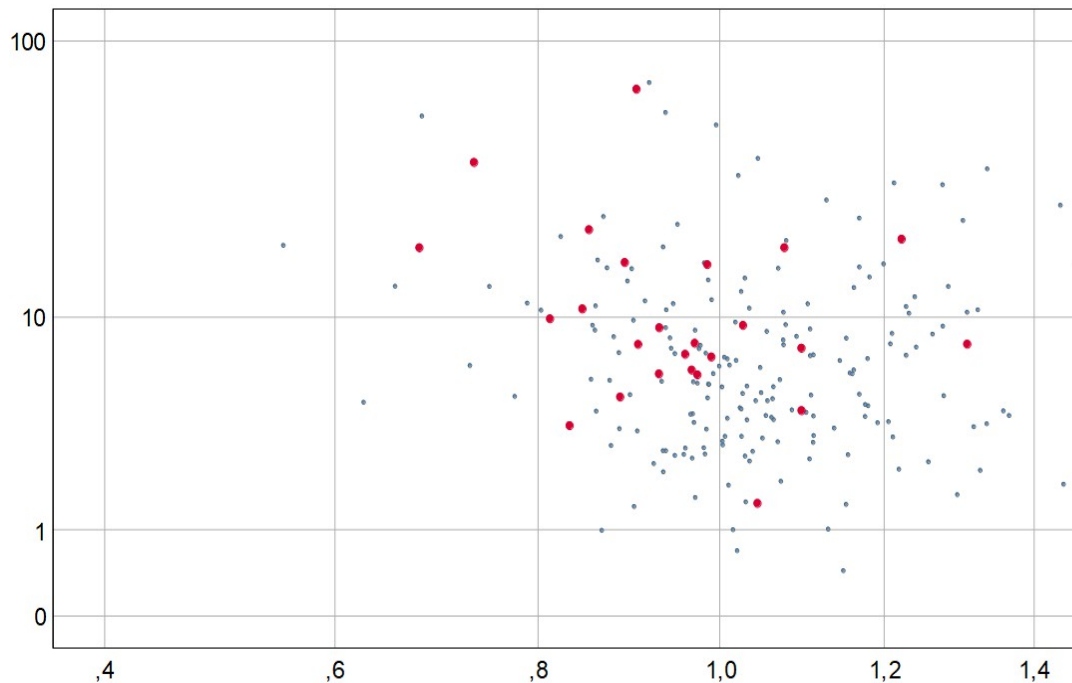


Abbildung 4: Korrelation T angle / T area. Rot: Werte von verstorbenen Patienten; Grau: Werte von überlebenden Patienten. x-Achse: T Area (logarithmisch), y-Achse: T angle (logarithmisch)

4.1.4 Bestimmung der Cut-Off-Werte

Anhand der ROC wurde der Youden-Index verschiedener Werte für PEST angle und area gebildet und geeignete Cut-Off-Werte gewählt.

Einem Patienten wurde dann ein pathologischer PEST-Wert zugeschrieben, wenn T angle Werte über 5 annahm und T area Werte unter 1.

Das Kriterium „PEST pathologisch“ ist demnach erfüllt, wenn T angle größer ist als 5 und T area kleiner ist als 1.

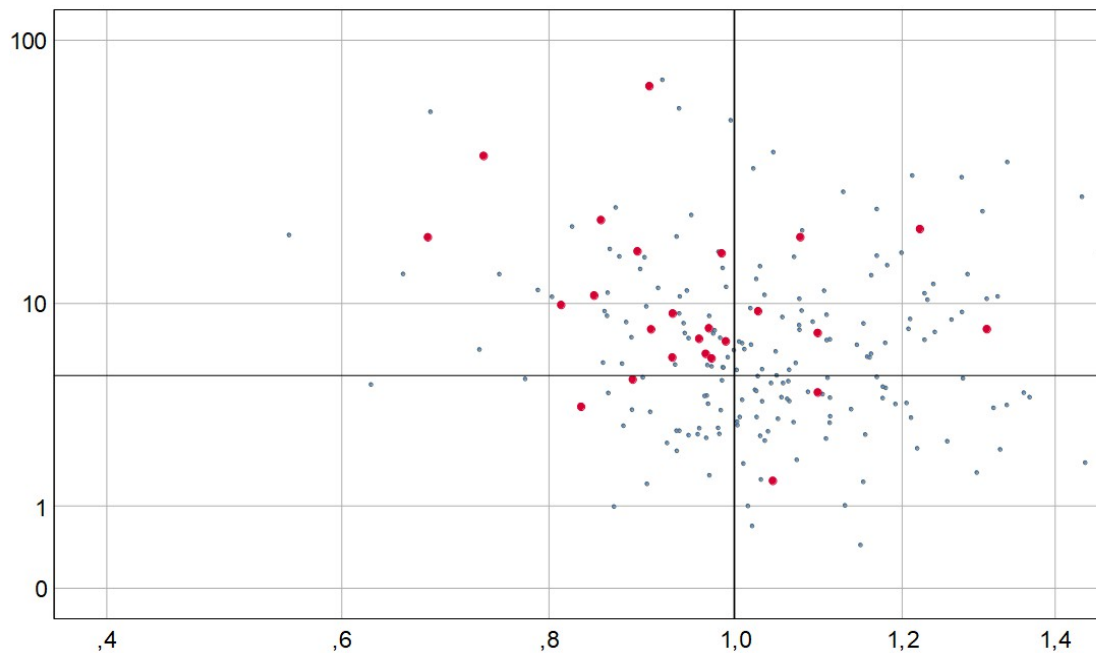


Abbildung 5: Findung geeigneter Cut-Off-Werte für PEST. Rot: verstorbene Patienten; Grau: überlebende Patienten. x-Achse: T area (logarithmisch), y-Achse: T angle (logarithmisch)

4.2 Assoziation mit der Gesamtmortalität des Studienkollektivs

Nach Wahl eines geeigneten Cut-Off-Wertes für PEST ergab sich eine deutlich höhere Sterblichkeit der Patienten mit pathologischen Werten. Betrachtet wurde die Mortalität unabhängig von der Todesursache.

63 Patienten wiesen pathologische Werte auf, davon verstarben 16 (25,4%) innerhalb des Follow-Up-Zeitraumes von 5 Jahren. Unter den 161 Patienten, deren Werte als physiologisch angesehen wurden, traten nur 10 Todesfälle auf (6,3%)

Diese Beobachtung ist untenstehender Grafik als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

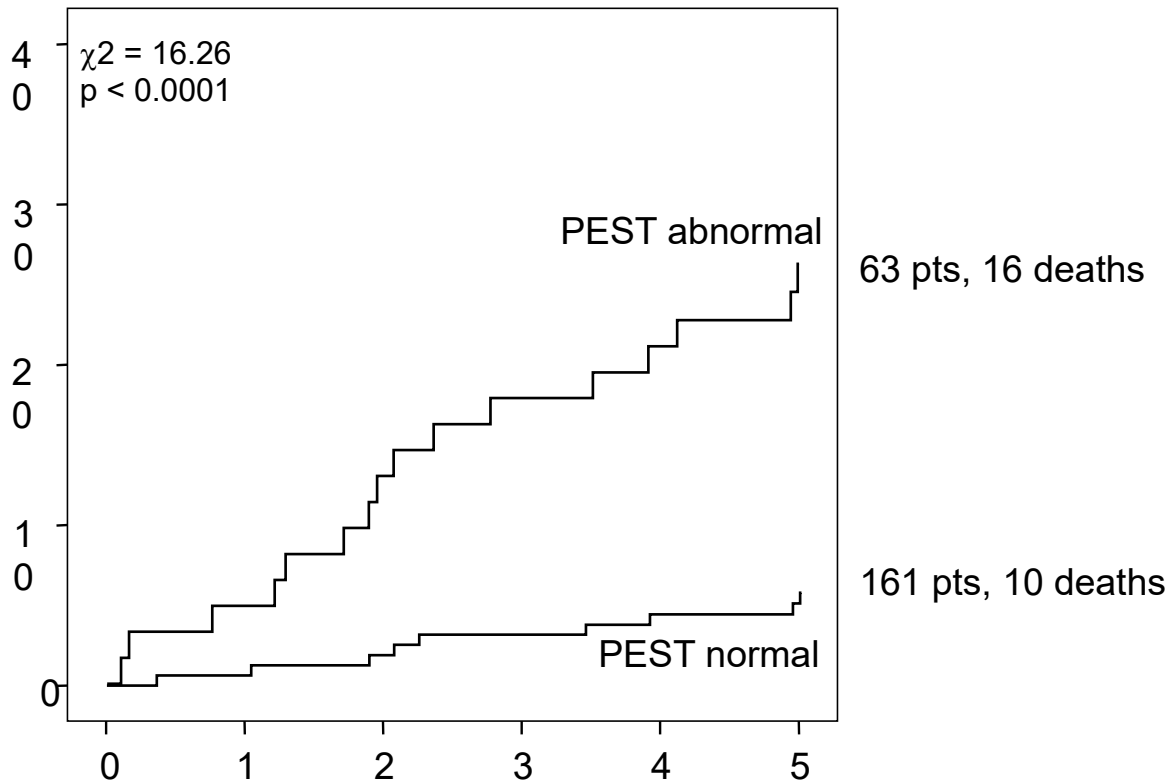


Abbildung 6: Sterblichkeit in Abhängigkeit von PEST.
 X-Achse: Follow-up (Jahre), y-Achse: Mortalität (%)

Wie bereits unter 4.1.3 beschrieben, sind sowohl isoliert pathologische Werte für T angle als auch für T area mit einer erhöhten Mortalität korreliert, wobei sich T Area als der stärkere Prädiktor zeigt. Ein pathologischer Wert für PEST als Kombination beider Werte ist mit einer stark erhöhten 5-Jahres-Mortalität assoziiert (HR 4,3 (2,0-9,7), $p < 0,001$)

Tabelle 3: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Mortalität in Abhängigkeit von PEST area vs. PEST angle

Variable	HR (95%-KI)	Chi ²	p
T area	3,5 (1,5-8,1)	5,5	0,003
T angle	3,6 (1,2-10,5)	8,7	0,019

Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Mortalität in Anhängigkeit von PEST area vs. PEST angle

Variable	HR (95%-KI)	Chi²	p
T area	3,1 (1,4-7,3)	7,1	0,007
T angle	3,1 (1,1-9,0)	4,3	0,04
PEST	4,3 (2,0-9,7)	13,6	<0,001

5. Diskussion

5.1 PEST: Veränderung der Repolarisation nach ventrikulären Extrasystolen

PEST bezeichnet einen Parameter, der die Beeinflussung der Repolarisation durch die Auswirkungen einer ventrikulären Extrasystole, also einer flüchtigen, spontanen „Störung“ der normalen Herztätigkeit, beschreibt.

5.1.1 Ausgewählte postextrasystolische Messgrößen und deren Bedeutung im Risikoassessment

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich unter anderem mit der Interpretation der unmittelbaren Reaktion auf VES hinsichtlich deren prognostischer Aussagekraft. Hier ist beispielsweise die Heart Rate Turbulence (HRT) zu nennen. Dieser Begriff bezeichnet Fluktuationen der Zykluslänge im Sinusrhythmus nach einzelnen Ventrikulären Extrasystolen. Eine Erhöhung der Herzfrequenz unmittelbar nach einer VES, gefolgt von einer schnellen Dezeleration, stellt hier die physiologische Reaktion des vegetativen Nervensystems auf die hämodynamischen Auswirkungen der VES dar. Die Mortalität ist hier bei Patienten, bei denen diese Reaktion fehlt, signifikant erhöht (Schmidt et al., 1999, Bauer et al., 2008).

Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Pulswelle des ersten postextrasystolischen Schlages, also einer intermittierend erhöhten myokardialen Kontraktilität, der sogenannten Postextrasystolic Potentiation (PESP), und einer schlechteren Prognose bei Patienten nach Myokardinfarkt gezeigt werden (Sinnecker et al., 2014).

Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass eine Schädigung des Myokards, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, zu einer Störung der Reaktion auf eine Unregelmäßigkeit der kardialen Funktion, wie sie eine VES darstellt, führt.

Es stellte sich daher die Frage, ob auch aufgrund der Veränderung der Repolarisation nach VES prognostische Aussagen getroffen werden können.

5.1.2 Ausgewählte Repolarisationsstörungen und deren klinische Bedeutung

Angesichts der zahlreichen Parameter, die Repolarisationsstörungen quantifizieren und in verschiedener Weise mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, liegt die Untersuchung eines die Repolarisation betreffenden postextrasystolischen Parameters nahe.

Im Folgenden sollen einige Beispiele für Erregungsrückbildungsstörungen mit unterschiedlicher klinischer Bedeutung aufgeführt werden.

Zunächst ist hier die QT-Zeit zu nennen, die in der klinischen Routine Anwendung findet. Sowohl verkürzte als auch verlängerte QT-Zeiten sind mit einer erhöhten Inzidenz eines plötzlichen Herztodes (Sudden Cardiac Death, SCD) assoziiert.

Die Assoziation von QT-Zeit-Verlängerungen, in diesen Fällen in Verbindung mit Gehörlosigkeit, mit Synkopen und plötzlichem Herztod wurde erstmals 1957 durch Jervell und Lange-Nielsen bei mehreren Kindern einer Familie beschrieben (Jervell, Lange-Nielsen, 1957). Romano bzw Ward beschrieben einige Jahre später eine weitere genetische Form der Erkrankung ohne assoziierte Gehörlosigkeit (Romano, 1965; Ward, 1964). Inzwischen sind zahlreiche für das Long-QT-Syndrom verantwortliche Genmutationen sowie eine wachsende Zahl an Medikamenten, die mit QT-Zeit-Verlängerungen assoziiert sind, bekannt. Zahlreiche Studien bestätigten einen proportionalen Zusammenhang zwischen einer pathologischen Verlängerung der QT-Zeit und dem Risiko eines SCD, sowohl für genetisch bedingte als auch medikamenteninduzierte QT-Zeit-Verlängerungen (Moss et al. (1991), Priori et al. (2003)). Das Short-QT-Syndrom wurde erstmals 2000 von J. und F. Brugada und I. Gussak als weitere Ursache des SCD bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung beschrieben (Brugada et al. (2000)) und auch in diesem Fall die Erhöhung des relativen Risikos bestätigt (Gaita et al. (2003)).

Ein weiteres zur Risikostratifizierung entwickeltes Werkzeug stellt die QT-Dispersion dar, deren Signifikanz und klinische Bedeutung unter anderem aufgrund methodischer Probleme umstritten ist. (Statters et al. (1994); Malik, Batchvarov (2000))

Als ebenfalls mit einer Inzidenz des SCD assoziierte Pathologie der Repolarisation ist der T Wave Alternans zu nennen, wobei hier die bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschriebene, sichtbare Alternation der T-Welle (Lewis (1910) vom erstmals 1994 beschriebenen Microvolt TWA zu unterscheiden ist (Rosenbaum et al. (1994); Pastore et al. (1999)). Die Studienlage hinsichtlich dessen prognostischer Aussagekraft ist derzeit uneindeutig (Klingenheben et al. (2000); Bloomfield et al (2004); Chow et al. (2008).

5.2 Bedeutung der entwickelten Methode vor deren historischem Hintergrund

Die beschriebenen Methoden ermöglichen es, postextrasystolische T-Wellenveränderungen einerseits zu quantifizieren, deren Ausprägung also objektiv zu beschreiben. Andererseits können die so gewonnenen Messwerte einteteilt werden in mutmaßlich pathologische Veränderungen, also mit einer höheren Mortalität assoziiert, und physiologische Werte. Dass im Kontext von VES Veränderungen des Repolarisationsablaufes zu Veränderungen der T-Wellen-Morphologie führen, wurde bereits kurz nach Beginn der klinischen Anwendung des EKG beobachtet. Es gelang aber trotz wiederholter Versuche lange nicht, zu beschreiben, welche Veränderung welche Bedeutung hat.

Die Erstbeschreibung erfolgte 1915 durch Paul Dudley White. Dieser erwähnte, noch ohne Überlegungen zu Ursache und Bedeutung anzustellen, „a slight alternation of the T deflection“ nach VES (White (1915)).



Abbildung 7: White (1915): „note slight alternation of the T deflections after the premature beats“
Erste bewusste Darstellung makroskopischer postextrasystolischer T-Wellen-Veränderung (hier Ableitung II)

Aus: White, PD, *Am J Med Sci*, 1915; 150; 82-97

Verschiedene spätere Arbeiten untersuchen die Signifikanz von Whites Beobachtung. Von Interesse war vor allem die Frage, ob, und wenn ja welche Art von postextrasystolischen T-Wellenveränderungen auf Pathologien des Myokards hinwiesen.

Scherf prüfte 1944 (Scherf (1944)) den Zusammenhang zwischen Herzkrankheit und postextrasystolischen T-Wellenveränderungen anhand von ca. 16.000 Routine-EKGs, von denen in 168 solche Veränderungen festgestellt werden konnten. Verglichen wurden die

Lokalisation und Art der Veränderungen, beispielsweise postextrasystolische T-Invertierungen, das Alter der Patienten, sonstige Auffälligkeiten des EKGs, und das Vorliegen organischer Herzerkrankungen. Er stellte fest, dass T-Wellenveränderungen häufig beobachtet werden konnten und wertete diese nur in bestimmten Fällen als Hinweis auf eine myokardiale Schädigung. Als pathologisch betrachtete die Arbeit vor allem T-Invertierungen. Er vermutete hämodynamische und frequenzabhängige Ursachen der Veränderungen.

Ashman et.al. untersuchten 1945 in Experimenten an Schildkrötenherzen Ursachen für Veränderungen der T-Wellen-Morphologie, beispielsweise lösten sie Invertierungen aus, indem sie die Dauer der Repolarisation durch Kühlung der normalerweise schneller repolarisierenden Myokards des Apex verlangsamten. Auch beobachteten sie Veränderungen der T-Welle durch Stimulation der Herzen mit höheren Frequenzen. Sie vermuteten frequenzabhängige Ursachen der Veränderungen, die allgemein physiologisch auftreten, beispielsweise bei myokardialer Ischämie jedoch anders aussehen.

Mann und Burchell führten 1954 ähnliche Untersuchungen an 450 EKGs mit Extrasystolen durch und richteten dabei besonderes Augenmerk auf die beschriebenen Invertierungen. Sie konnten deutlich seltener T-Wellenveränderungen feststellen, bestätigten aber eine deutliche Korrelation zwischen T-Invertierungen und Herzkrankheit, wobei hier anzumerken ist, dass ein Großteil der als „krank“ klassifizierten Patienten lediglich an Bluthochdruck litt.

Fagin und Guidot konnten diese Korrelation 1954 nicht bestätigen. Sie verglichen 52 Patienten mit T-Wellenveränderungen nach VES mit 42 Patienten ohne selbige und konnten keine Unterschiede hinsichtlich kardiologischer Erkrankungen feststellen.

Engel et al. untersuchten 1977 makroskopische postextrasystolische T-Wellen-Veränderungen an 55 Patienten mit und ohne KHK. Die Extrasystolen wurden über ventrikuläre Stimulation induziert. Es wurde zusätzlich betrachtet, in welchen Ableitungen die Veränderungen auftraten und ob eine Beziehung zur Lokalisation von Koronarstenosen bestand. Es konnte kein Zusammenhang zwischen oben genannten Veränderungen und dem Vorliegen und der Lokalisation von Koronarstenosen gefunden werden.

Insgesamt konnte keine Korrelation zwischen rein visuell detektierten postextrasystolischen T-Wellen-Veränderungen und dem Vorliegen struktureller Herzerkrankungen oder dem klinischen Outcome gezeigt werden. Die inzwischen zur

Verfügung stehenden Möglichkeiten der digitalen Verarbeitung der EKG-Rohdaten können hier Informationen liefern, die in den historischen Arbeiten nicht zur Verfügung standen.

5.3 Klinische Bedeutung von PEST

PEST ist in unserem Studienkollektiv ein sehr aussagekräftiger Prädiktor der fünf-Jahres-Mortalität, auch im Vergleich zu gängigen Parametern des Risikoassessments (siehe Tabelle 3). Betrachtet wurde die Gesamtmortalität. Die entwickelte Methode kann also in einem Studienkollektiv von Postinfarktpatienten, in dem eine stark erhöhte Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung besteht, ergänzende Informationen zur Identifikation besonders gefährdeter Patienten liefern.

Tabellen 3 und 4 beschreiben die Signifikanz von PEST im Vergleich zu anderen Werkzeugen zur Risikostratifizierung. Als derzeitiger Goldstandard der ICD-Indikationsstellung wird hier die LVEF herangezogen. Als weitere etablierte, potente Marker sind der GRACE Score sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus aufgeführt.

Tabelle 5: Vergleich von PEST mit anderen Werkzeugen zur Risikostratifizierung, Univariate Cox-Regressions-Analyse

Variable	HR	chi²	p
PEST pathologisch (T angle > 5 und T area < 1)	4,3 (2,0 – 9,7)	13,6	< 0,001
LVEF < 35%	2,5 (1,1 – 5,7)	4,5	0,03
Diabetes vorliegend	2,0 (0,9 – 4,5)	2,5	0,12
GRACE Score >140 Punkte	4,3 (1,7 – 10,6)	9,7	0,002

In einer Multivariaten Cox-Regressions-Analyse (vgl. Tabelle 4) zeigte sich PEST als unabhängig von den verglichenen Parametern.

Tabelle 6: Vergleich von PEST mit anderen Werkzeugen zur Risikostratifizierung, Multivariate Cox-Regressions-Analyse

Variable	HR	chi²	p
PEST pathologisch (T angle > 5 und T area < 1)	4,6 (2,1-10,1)	13,9	< 0.001
LVEF < 35 %	1,6 (0,9-3,8)	1,2	0,274
Diabetes vorliegend	1,6 (0,7-3,7)	1,1	0,301
GRACE Score > 140 Punkte	4,0 (1,6-10,3)	8,5	0,004

5.3.1 Gezieltes Monitoring gefährdeter Patienten

Es bestand trotz einer leitliniengerechten Therapie der Grunderkrankungen der Patienten des Studienkollektivs eine deutlich schlechtere Prognose als in der Allgemeinbevölkerung. Um diese zu verbessern, können ergänzende Methoden zur Identifikation gefährdeter Patienten entscheidende Informationen zum gezielten Einsatz von präventiven und therapeutischen Maßnahmen liefern.

Ungefähr ein Viertel der Patienten, bei denen pathologische Werte für PEST errechnet werden, verstirbt innerhalb der nächsten fünf Jahre- betrachtet wurde hier die Gesamtmortalität. Es ist davon auszugehen, dass diese, durch eine sehr hohe Sterblichkeit bedrohte, Patientengruppe von engmaschigeren Kontrollen bezüglich der vorliegenden kardiovaskulären Erkrankung und die Komorbiditäten profitiert. Es kann hier durch einen umso kritischeren Blick ermöglicht werden, die potentiell zum Tod führende Erkrankung frühzeitig zu erkennen und bestmöglich zu behandeln.

5.3.2 Probleme und Chancen der ICD-Indikationsstellung

Bezüglich der Therapieoptionen ist in einem kardiovaskulär vorerkrankten Kollektiv insbesondere die ICD-Implantation zu nennen. Die untersuchte Studie lässt zwar keine sichere Aussage bezüglich der Assoziation zwischen PEST und der Inzidenz des plötzlichen Herztodes zu; es bedarf hier weiterer Forschung; Patienten mit KHK oder stattgehabtem Myokardinfarkt sind jedoch häufig von tachykarden ventrikulären

Herzrhythmusstörungen betroffen.

Die 2017 aktualisierte Leitlinie der AHA/ACC geht, unter Verweis auf aktuelle Studien, von einem Anteil des SCD von ca. 50% an der kardiovaskulären Gesamtmortalität aus. Das jährliche Risiko der Allgemeinbevölkerung wird in der Literatur zwischen 0,1 und 0,2% angegeben (Myerburg, Junttila (2012)). Eine 1997 veröffentlichte europäische Studie geht z.B. von einem jährlichen Risiko der Allgemeinbevölkerung von ca. 0,1% aus (de Vreede-Swagemakers et al. (1997)). Auch wenn die absoluten Zahlen sich in verschiedenen Studien, z.B. in Abhängigkeit von der Miterfassung nicht primär kardialer Ursachen, wie z.B. Lungenembolien, stark unterscheiden (Kong et al. (2011)), steht fest, dass viele Menschen betroffen sind. Bei älteren Patienten liegt dem Ereignis in ca. 40% der Fälle eine koronare Herzerkrankung zugrunde (Ruwald et al. (2012)); am stärksten scheinen Männer zwischen 45 und 75 Jahren gefährdet zu sein (Bogle et al. (2016)). Es ist daher von einer hohen Gefährdung des untersuchten Kollektivs auszugehen.

Die Aussagekraft der LVEF, die, entsprechend den Ergebnissen der Madit-II-Studie (Moss et al. (2002)) als Goldstandard zur primärprophylaktischen ICD-Indikationsstellung gilt, ist hier vor allem insofern begrenzt, als die Mehrheit der Patienten nach Myokardinfarkt eine erhaltene oder nur geringgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion aufweist. Patienten mit stark reduzierter LVEF versterben zudem häufig aufgrund der Herzinsuffizienz. Eine LVEF >40% schließt somit ein hohes SCD-Risiko nicht aus, während auch eine LVEF <30% nicht automatisch bedeutet, dass der individuelle Patient beispielsweise von einer ICD-Therapie profitieren würde. Es bedarf daher zusätzlicher Parameter, um Hochrisikopatienten zu identifizieren (Dagres, Hindricks (2013)).

In der ART-Kohorte zeigte sich bei 75 % der Patienten eine LVEF über 40 %, womit hiernach nur wenige als Hochrisikopatienten eingruppiert wurden.

Es gibt daher verschiedene Ansätze zur Abschätzung der Prognose von Postinfarktpatienten über die Einteilung nach linksventrikulärer Pumpfunktion hinaus; hier gelten zum Beispiel der GRACE Score sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus als starke Prädiktoren.

PEST war in unserer Studie unabhängig sowohl von der LVEF und dem GRACE Score als auch vom Vorliegen eines Diabetes und bietet damit ergänzende Informationen zu diesen etablierten Tools.

5.4 Überlegungen zur Pathophysiologie

Die T-Welle des ersten Normalschlages nach einer VES unterscheidet sich bei genauer Betrachtung sowohl bei Gesunden als auch bei Herzkranken in Form und Ausrichtung von denen der vorhergehenden und folgenden Intervalle.

Verschiedene Studien belegen, dass die Morphologie der normalen T-Welle prognostische Aussagen zulässt (Zabel et al. (2000)).

Eine VES bedeutet eine Störung der „normalen Herztätigkeit; Einflüsse auf den Organismus entstehen durch den veränderten Aktivierungsweg, das verkürzte R-R-Intervall und dessen hämodynamische Auswirkungen, vegetative Reaktionen auf letztere und möglicherweise viele weitere Größen- oder eine Kombination aus jenen. Diese wirken sich auch auf die Repolarisation unmittelbar im Anschluss aus. Die Effekte einer VES auf die Form der T-Welle scheinen sich allerdings bei Patienten mit schlechterer Prognose gegenüber jenen mit besserer Prognose zu unterscheiden. Die Ätiologie dieses Phänomens ist nicht abschließend geklärt; es existieren jedoch verschiedene Erklärungsansätze.

Hier sind beispielsweise Cardiac Memory sowie eine erhöhte Dispersion des Repolarisationsmomentes zu nennen.

5.4.1 Cardiac Memory

Einen Erklärungsansatz stellt das erstmals 1982 von Rosenbaum et al. Beschriebene Phänomen „cardiac memory“ (CM) dar. Dieser Begriff bezeichnet ein verändertes Repolarisationsverhalten, das ursprünglich an Schrittmacherpatienten nach Stimulation beobachtet wurde und ausgelöst wird durch vorangegangene Änderungen von Frequenz, Rhythmus oder Aktivierungsweg. Die ektope Stimulation zieht einen veränderten Repolarisationsablauf nach sich. Diese Veränderungen bleiben auch nach deren Ende für einige Zeit erhalten.

Es werden folgende Formen unterschieden:

1. „ultra-rapid“ CM, die durch einen veränderten Calciumstoffwechsel bei unterschiedlichen Intervalllängen und unverändertem Aktivierungsweg entsteht;
2. „short term“ CM: der Begriff bezeichnet persistierende Veränderungen der T-Welle

bei normaler ventrikulärer Depolarisation, die nach Intervallen mit verändertem Aktivierungsweg auftreten, zum Beispiel nach ventrikulärer Stimulation, passageren Schenkelblöcken oder VES.

3. „long term“ CM, die auf epigenetische Modifikationen bei längerer Stimulation mit erhöhter Frequenz oder längerfristig vorliegende Herzrhythmusstörungen zurückzuführen ist. (Rosenbaum et al. (1982); Rosen, Bergfeldt (2015)).

Short term CM ist ein möglicher Erklärungsansatz für postextrasystolische T-Wellen-Veränderungen.

5.4.2 Dispersion des Repolarisationsmomentes

Einen Erklärungsansatz könnte sich in einer im geschädigten Myokard erhöhten regionalen RM-Dispersion finden. Der Begriff „RM-Dispersion“ bezeichnet die Verteilung der unterschiedlichen Repolarisationszustände einzelner Zellen. Es wird vermutet, dass erblich und nichterblich bedingte Ventrikuläre Arrhythmien durch eine erhöhte transmurale Dispersion der Repolarisation entstehen (Antzelevitch (2007)).

Die EKG-Ausschläge entstehen durch Potentialdifferenzen innerhalb des Myokards, die an der Körperoberfläche abgeleitet werden können. Zu einem bestimmten Zeitpunkt wird der Zustand der Zelle jeweils als Aktivierungsmoment während der Depolarisation, als Repolarisationsmoment während der Repolarisation bezeichnet. Die T-Welle bildet hier kleine regionale Unterschiede des Repolarisationsmomentes ab. Die Kardiomyozyten, die sich in später aktivierten Arealen befinden, haben die Tendenz, ein kürzeres Aktionspotential aufzuweisen, also früher zu repolarisieren, wodurch sich die gleichgerichtete Polarität von T-Welle und QRS-Komplex erklärt. Dies wurde bereits 1945 von Ashman et al. in oben erwähnter Arbeit beschrieben. Es kommt außerdem zu einer partiellen Synchronisation der Repolarisation über die Gap Junctions. Die längere Dauer der T-Welle gegenüber dem QRS-Komplex ergibt sich aus der längeren Dauer der Repolarisation; die regionale Dispersion des RM ist allerdings etwas geringer als die des AM. Es bilden sich in der T-Welle also kleine, aber über einen längeren Zeitraum andauernde Gradienten des Repolarisationsmomentes ab.

Entscheidend ist die Dispersion des Zustandes der nahezu vollständigen Repolarisation, da dieser das Ende der Refraktärzeit markiert. Aus einer verminderten Synchronität der Repolarisation ergibt sich eine erhöhte Arrhythmogenität (Conrath, Opthof, (2005)).

Eine erhöhte Dispersion des RM manifestiert sich elektrokardiografisch in Simulationen in einer symmetrischeren, hyperakuten T-Welle. (Di Bernardo, Murray (2000)). Dies führt zu einer Änderung sowohl des Winkels der Hauptkomponente des T-Loop (T angle) als auch dessen Fläche.

Erhöhte RM-Dispersion könnte also einerseits die mit PEST bezeichneten morphologischen Veränderungen der T-Welle bedingen.

Es bedarf weiterer Forschung, um zu beschreiben, wieso die Ausprägung der oben beschriebenen Vorgänge eine Aussage über die 5-Jahres-Mortalität treffen lässt.

6. Limitationen

Limitationen bestehen einerseits in der Anforderung an die benötigten Daten zur Bestimmung von PEST.

Zunächst müssen während der Aufzeichnung des EKG Extrasystolen auftreten. Im Anschluss an diese forderten wir eine artefaktfreie Sequenz von zehn Normalschlägen. Wir verwendeten zur Analyse 30-Minuten-Ruhe-EKGs. In diesem Fall erfüllten 224 der 941 EKGs die geforderten Kriterien, entsprechend 23,8 Prozent. 680 (72%) enthielten keine VES, 37 (14,2% der Aufzeichnungen mit VES) enthielten VES, die nicht den geforderten Kriterien entsprachen, also entweder Artefakte oder weitere VES in der nachfolgenden Sequenz enthielten. Die in der klinischen Routine üblichen, kürzeren Ruhe-EKGs sind aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit, VES aufzuweisen, vermutlich ungeeignet.

Desweiteren bedarf PEST einer Validierung anhand einer geeigneten Studie.

Weiterhin waren die Fallzahlen hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität bzw. des plötzlichen Herztodes in dem Patientenkollektiv, in dem PEST bestimmbar war, zu gering, um zur Bewertung von PEST herangezogen werden zu können, weshalb die Gesamtmortalität betrachtet wurde.

7. Ausblick

Von großem Interesse wäre die Untersuchung einer anzunehmenden Assoziation zwischen PEST und dem Risiko des plötzlichen Herztodes. Im ART-Kollektiv konnte gezeigt werden, dass Patienten mit pathologischen PEST-Werten insgesamt signifikant häufiger versterben, vermutlich also kränker sind. Die Untersuchung des Zusammenhangs von PEST und der kardiovaskulären Mortalität oder dem SCD anhand einer Studie mit ausreichender Fallzahl kann hier helfen, zu verstehen, von welchen spezifischen Maßnahmen die betroffenen Patienten profitieren.

Bezüglich des beschriebenen Parameters bestehen außerdem verschiedene Möglichkeiten, diesen weiterzuentwickeln. Denkbar wäre in diesem Sinne beispielsweise die Adaption des Algorithmus zur Bestimmung von PEST an 12-Kanal-EKGs zur Verwendung an Routine-Langzeit-EKGs. Durch den längeren Aufzeichnungszeitraum ist hier die Wahrscheinlichkeit, dass VES auftreten, deutlich höher.

Dadurch wäre die Verwendung von PEST im klinischen Alltag zum Risikoassessment einer deutlich höheren Zahl von Patienten möglich.

Die klinische Anwendung könnte beispielsweise in Kombination mit anderen Parametern in zu einem möglichst aussagekräftigen und für einen möglichst großen Teil der betroffenen Patienten anwendbaren Risikoscore erfolgen.

8. Zusammenfassung

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die als PEST definierten Veränderungen im Falle des Vorliegens pathologischer Werte mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

PEST ist unabhängig von etablierten Risikoprädiktoren und liefert damit ergänzende Informationen hinsichtlich der Prognose von Postinfarktpatienten.

Es bedarf jedoch der Validierung des Parameters anhand von weiteren Studien.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika; S. 10

Tabelle 2: Therapie; S. 10

Tabelle 3: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Mortalität in Abhängigkeit von PEST area vs. PEST angle; S. 19

Tabelle 4: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Mortalität in Abhängigkeit von PEST area vs. PEST angle; S. 20

Tabelle 5: Vergleich von PEST mit anderen Werkzeugen zur Risikostratifizierung, univariate Cox-Regressions-Analyse; S. 25

Tabelle 6: Vergleich von PEST mit anderen Werkzeugen zur Risikostratifizierung, multivariate Cox-Regressions-Analyse; S. 26

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenflussdiagramm; S. 11

Abbildung 2: „PEST physiologisch“: Beispiel eines den Follow-up-Zeitraum überlebenden Patienten. Ein postextrasystolischer Abschnitt dargestellt. Ausrichtung der T-Loops der postextrasystolischen (blau) und „Vergleichs“- in diesem Fall folgenden neun - T-Wellen (grün). Grau: QRS-Loops (Normalschläge); S. 13

Abbildung 3: „PEST pathologisch“: Beispiel eines im Follow-up-Zeitraum verstorbenen Patienten. Acht verschiedene postextrasystolische Abschnitte dargestellt. Ausrichtung der T-Loops der postextrasystolischen (rot) und „Vergleichs“- in diesem Fall folgenden neun - T-Wellen (grün). Grau: QRS-Loops (Normalschläge). S. 14

Abbildung 4: Korrelation T angle / T area. Rot: Werte von verstorbenen Patienten; Grau: Werte von überlebenden Patienten. x-Achse: T Area (logarithmisch), y-Achse: T angle (logarithmisch); S. 17

Abbildung 5: Findung geeigneter Cut-Off-Werte für PEST. Rot: verstorbene Patienten; Grau: überlebende Patienten. x-Achse: T area (logarithmisch), y-Achse: T angle (logarithmisch); S. 18

Abbildung 6: Sterblichkeit in Abhängigkeit von PEST. X-Achse: Follow-up (Jahre), y-Achse: Mortalität (%); S. 19

Abbildung 7: White (1915): „note slight alternation of the T deflections after the premature beats“

Erste bewusste Darstellung makroskopischer postextrasystolischer T-Wellen-Veränderung (hier Ableitung II). Aus: White, PD, Am J Med Sci, 1915; 150; 82-97; S. 23

Quellen

Al-Khatib S, Stevenson W, Michael J. Ackerman, William J. Bryant, David J. Callans, Anne B. Curtis, Barbara J. Deal, Timm Dickfeld, Michael E. Field, Gregg C. Fonarow, Anne M. Gillis, Christopher B. Granger, Stephen C. Hammill, Mark A. Hlatky, José A. Joglar, G. Neal Kay, Daniel D. Matlock, Robert J. Myerburg, Richard L. Page (2017). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct, 72 (14) e91-e220.

Antzelevitch, C. (2007). The Role of Spatial Dispersion of Repolarization in Inherited and Acquired Sudden Cardiac Death Syndromes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293(4): H2024–H2038

Ashman R., Ferguson FP., Gremillion A. (1945). The Effect of Cycle Length Changes upon the Form and Amplitude of the T Deflection of the Electrocardiogram. Am J Physiol 3, 143, 453-461 .

Bauer A., Malik M., Schmidt G., Barthel P., Bonnemeier H., Cygankiewicz I., Guzik P., Lombardi F., Müller A., Oto A., Schneider R., Watanabe M. (2008). Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement Physiological Interpretation and Clinical Use. J Am Coll Cardiol 52(17):1353-65

Becker M., Cornel, J., van de Ven P., van Rossum A., Allaart C., Germans T.(2018).The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Img. 2018 Sep, 11 (9) 1274-1284.

Bloomfield D., Steinman R., Parides M., Davidenko J., Kaufman E., Shinn T., Curtis A., Fontaine J., Holmes D., Russo A., Tang C., Bigger JT. (2004) Microvolt T-Wave Alternans Distinguishes Between Patients Likely and Patients Not Likely to Benefit From Implanted Cardiac Defibrillator Therapy. Circulation 110, 14, S. 1885-1889

Bogle, B. M., Ning, H., Mehrotra, S., Goldberger, J. J., & Lloyd-Jones, D. M. (2016). Lifetime Risk for Sudden Cardiac Death in the Community. Journal of the American Heart Association, 5(7), e002398.

Brugada P., Brugada J., Wright RS., Gussak I., Chaitman BR, Bjerregaard P. (2000); Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Circulation 94 (2): 99-102

Chow T., Kereiakes D., Onufer D., Woelfel A., GURSOY S., Peterson B., Brown M., Pu W., Benditt D., MASTER Trial Investigators (2008): Does Microvolt T-Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators?: The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial. *JACC* 52, 20, 1607-1615

Conrath C., Opthof T. (2005). Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects; *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 92 (3), S. 269-307

Dagres, N., Hindricks, G. (2013). Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J* 34(26):1964-71.

de Vreede-Swagemakers J., Gorgels A., Dubois-Arbouw W., van Ree J., Daemen M., Houben L., Wellens H. (1997). Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500–1505.

di Bernardo D., Murray A. (2000). Medical Physics: Explaining the T Wave Shape in the ECG. *Nature* 403, 40

Engel T., Meister S., Frankl W. (1977). Postextrasystolic T Wave Change and Angiographic T Wave Change. *Heart* 1977;39:371-374

Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., Wolpert C., Schimpf R., Riccardi R., Grossi S., Richiardi E., Borggrefe M. (2003); Short QT Syndrome: A Familial Cause of Sudden Death. *Circulation* 108: 965-970

Fagin I., Guidot J. (1958). Post-extrasystolic T wave changes. *Am J Cardiol*. 1958 May;1(5):597–600.

Jervell, A., Lange-Nielsen, F. (1957) Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 54(1)

Klingenheben T., Zabel M., D'Agostino R., Cohen R.J., Hohnloser S. (2000). Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 356, 9230, S. 651-652.

Kong, M. H., Fonarow, G. C., Peterson, E. D., Curtis, A. B., Hernandez, A. F., Sanders, G. D., Thomas, K. L., Hayes, D. L., & Al-Khatib, S. M. (2011). Systematic review of the

incidence of sudden cardiac death in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(7), 794–801.

Lewis T. (1910). Notes upon alternation of the heart. *Q J Med.* 1910;4:141–144

Malik M., Batchvarov V. (2000). Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion. *JACC* 36,6, (1749-1766)

Mann, R., Burchell, H. (1954). The significance of T-wave inversion in sinus beats following ventricular extrasystoles. *Am Heart J* 47 (4), 504-513.

Moss, A., Schwartz, P., Crampton R., Tzivoni D., Locati E., MacCluer J., Hall W., Weitkamp L., Vincent G., Garson A. (1991) The Long QT Syndrome: Prospective Longitudinal Study of 328 Families. *Circulation* 84 (1136-1144)

Moss A., Zareba W., Hall W., Klein H., Wilber D., Cannom D., Daubert J., Higgins S., Brown M., Andrews M.. (2002). Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 346. 877-83. 10.1056/NEJMoa013474.

Myerburg, R., Junttila, M. (2012). Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease , *Circulation* 2012;125:1043-1052.

Pastore J., Girouard S., Laurita K., Akar F., Rosenbaum S. (1999). Mechanism Linking T-Wave Alternans to the Genesis of Cardiac Fibrillation. *Circulation*. 1999;99:1385-1394

Perazzolo Marra M., De Lazzari M., Zorzi A., Migliore F., Zilio F., Calore C. (2014). Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 11; 856-863.

Priori S., Schwartz P., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M., Vicentini A., Spazzolini C., Nastoli J., Bottelli G., Folli R., Cappelletti D. (2003). Risk Stratification in the Long QT Syndrome. *N Eng. J Med* 348 (1866-1874).

Romano, C. (1965). Congenital cardiac arrhythmia (Letter). *Lancet*, 1, 658–659

Rosen M., Bergfeldt L. (2015) Cardiac memory: The slippery slope twixt normalcy and pathology. *Trends Cardiovasc. Med* 25(8), 687–696

Rosenbaum M., Davidenko JM., Blanco H., Elizari M., Lazzari J. (1982). Electronic Modulation of the T Wave and cardiac memory. *Am J Cardiol* 50(2): 213-222.

Rosenbaum DS., Jackson LE., Smith JM., Garan H., Ruskin JN., Cohen RJ. (1994) Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 330:235–241.

Ruwald MH., Hansen ML., Lamberts M., Hansen C., Højgaard MV., Køber L., Torp-Pedersen C., Hansen J., Gislason GH. (2012). The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: a Danish nationwide study. [Europace](#). Oct;14(10):1506-14.

Scherf, D. (1944); Alterations in the Form of the T Wave With Changes in Heart Rate. *Am Heart J* 28(3), 332-347.

Schmidt, G. Malik M., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Rolnitzky L., Camm A., Bigger T., Schömig A. (1999); Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet* 353 (9162), 1390-1396

Sinnecker, D., Dirschinger, R. J., Barthel, P., Müller, A., Morley-Davies, A., Hapfelmeier, A., Dommasch, M., Huster, K. M., Hasenfuss, G., Laugwitz, K. L., Malik, M., & Schmidt, G. (2014). Postextrasystolic blood pressure potentiation predicts poor outcome of cardiac patients. *Journal of the American Heart Association*, 3(3), e000857

Statters D., Malik M., Ward D., Camm J. (1994) QT Dispersion: Problems of Methodology and Clinical Significance. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 5: 672-685

Ward, O. (1964). A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Ass*; 54: 103–106.

White, P.D. (2015). Alternation of the Pulse: A Common Clinical Condition. *Am J Med. Sci*, 1915, 150, 82-9

Zabel M., Acar B., Klingenhöben T., Franz M., Hohnloser S., Malik M. (2000). Analysis of 12-Lead T-Wave Morphology for Risk Stratification After Myocardial Infarction, *Circulation*. 2000;102:1252-1257.

Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, Bernard Chaitman, Martin Fromer, Gabriel Gregoratos, George Klein, Robert J. Myerburg, Miguel A. Quinones, Dan M. Roden, Michael J. Silka, Cynthia Tracy, Sidney C. Smith, Alice K. Jacobs, Cynthia D. Adams, Elliott M. Antman, Jeffrey L. Anderson, Sharon A. Hunt, Jonathan L. Halperin, Rick Nishimura, Joseph P. Ornato, Richard L. Page, Barbara Riegel, Silvia G. Priori, Arthur J.

Moss, Silvia G. Priori, Jean-Jacques Blanc, Andrzej Budaj, A. John Camm, Veronica Dean, Jaap W. Deckers, Catherine Despres, Kenneth Dickstein, John Lekakis, Keith McGregor, Marco Metra, Joao Morais, Ady Osterspey, Juan Luis Tamargo, José Luis Zamorano (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society, J Am Coll Cardiol. 2006 Sep, 48 (5) e247-e346. **Danksagung**

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei der Verfassung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst gilt mein besondere Dank Herrn Prof. Schmidt für die Überlassung des Themas, die Unterstützung im gesamten Entstehungsprozess der Arbeit und die Gelegenheit, an seiner Forschung mitzuwirken.

Weiterhin danke ich der gesamten Arbeitsgruppe Biosignalverarbeitung der I.

Medizinischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar für die Unterstützung und die schöne und lehrreiche Zeit im Labor; hier möchte ich insbesondere Alexander Müller und Frau Prof. Barthel danken, die mir in dieser Zeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern Christine und Othmar Gotzler für deren immerwährende Unterstützung.

