

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
- Klinik an der Technischen Universität München -  
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. A. Schönig)

# QRS-Dauer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Subgruppenanalyse von 248 deutschen  
Studienteilnehmern der Val-HeFT-Studie

Ricarda M. Bauer

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. L. Goedel-Meinen

2. Univ. - Prof. Dr. R. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 21.5.2001 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.11.2001 angenommen.

# QRS-Dauer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Subgruppenanalyse von 248 deutschen  
Studienteilnehmern der Val-HeFT-Studie

Ricarda M. Bauer

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Patientengut und Methode</b>	<b>2</b>
2.1	Studiendesign	2
2.2	Patientenkollektiv	2
2.3	Studienablauf	4
2.4	Studienabbruch	5
2.5	Zielvariablen	5
2.6	QRS-Dauer und QRS-Dispersion	6
2.7	Statistische Untersuchungen	7
<b>3</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>10</b>
<b>4.1</b>	<b>Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer und QRS-Dispersion</b>	<b>10</b>
4.1.1	Korrelationsanalyse für die QRS-Dauer	10
4.1.2	Korrelationsanalyse für die QRS-Dispersion	11
<b>4.2</b>	<b>Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer</b>	<b>12</b>
4.2.1	Patientenalter	12
4.2.2	Geschlecht	13
4.2.3	Grunderkrankung	14
4.2.3.1	Koronare Herzerkrankung (KHE)	14
4.2.3.2	Idiopathische Kardiomyopathie (ICM)	15
4.2.3.3	Hypertonus	16
4.2.4	NYHA-Stadien	17
4.2.5	Basismedikation	18
4.2.6	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	19
4.2.7	Vorhofflimmern (VHF)	20

---

<b>4.3</b>	<b>QRS-Dauer</b>	<b>21</b>
4.3.1	QRS-Dauer im Gesamtkollektiv	21
4.3.2	QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv	22
4.3.3	QRS-Dauer im Placebokollektiv	22
<b>4.4</b>	<b>QRS-Dauer im Verlauf</b>	<b>23</b>
4.4.1	Gesamtkollektiv	24
4.4.1.1	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis siebten Besuch	24
4.4.1.2	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis zehnten Besuch	25
4.4.1.3	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis vierzehnten Besuch	26
4.4.2	Valsartan-Kollektiv	27
4.4.2.1	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis siebten Besuch	27
4.4.2.2	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis zehnten Besuch	28
4.4.2.3	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis vierzehnten Besuch	29
4.4.3	Placebokollektiv	30
4.4.3.1	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis siebten Besuch	30
4.4.3.2	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis zehnten Besuch	31
4.4.3.3	Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis vierzehnten Besuch	32
<b>4.5</b>	<b>Vergleich der Patienten mit normaler und pathologischer QRS-Dauer</b>	<b>33</b>
4.5.1	Gesamtkollektiv	33
4.5.1.1	Entwicklung von Besuch 1 zu Besuch 7	33
4.5.1.2	Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 10	33
4.5.1.3	Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 14	33
4.5.2	Valsartan-Kollektiv	34
4.5.2.1	Entwicklung von Besuch 1 zu Besuch 7	34
4.5.2.2	Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 10	34
4.5.2.3	Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 14	34
4.5.3	Placebokollektiv	35
4.5.3.1	Entwicklung von Besuch 1 zu Besuch 7	35
4.5.3.2	Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 10	35
4.5.3.3	Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 14	35

---

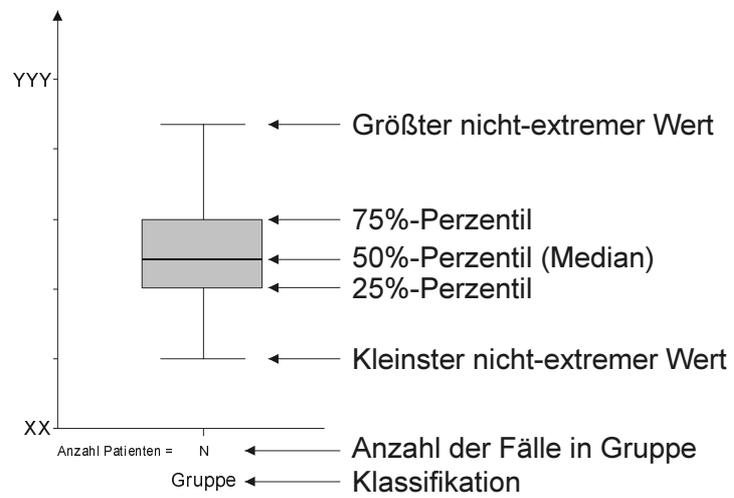
<b>4.6</b>	<b>Prognostische Bedeutung der QRS-Dauer</b>	<b>35</b>
4.6.1	Kaplan-Meier-Überlebenskurve	36
4.6.1.1	QRS-Dauer von kleiner bzw. größer/gleich 140 ms	36
4.6.1.2	QRS-Dauer von kleiner bzw. größer/gleich 160 ms	37
4.6.2	Cox-Regressionsmodell	38
<b>4.7</b>	<b>Vergleich der QRS-Dauer von gestorbenen und überlebenden Patienten</b>	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
5.1	Elektrophysiologische Grundlagen	42
5.2	Fragestellung	42
5.3	Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer und QRS-Dispersion	43
5.4	QRS-Dauer und Herzinsuffizienz	45
5.5	Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer	46
5.6	QRS-Dauer und medikamentöse Therapie	48
5.7	QRS-Dauer als prognostischer Parameter	51
5.8	Fazit	55
5.9	Limitation der Studie	56
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Verzeichnis der beteiligten deutschen Zentren</b>	<b>74</b>

## Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AT-1-Rezeptoren	Angiotensin-1-Rezeptoren
AT-2-Rezeptoren	Angiotensin-2-Rezeptoren
EKG	Elektrokardiogramm
ICM	Idiopathische Kardiomyopathie
KHE	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max.	Maximum
Min.	Minimum
NYHA	New York Heart Association
NYHA-Stadien	Herzinsuffizienzstadien der New York Heart Association
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
V-HeFT	Vasodilator Heart Failure Trial
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

# Abbildungserklärung

## Boxplots



Die Box repräsentiert die 50% mittleren Werte [12].

# 1 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der wenigen Herz-Kreislaufkrankung deren Morbidität und Mortalität entgegen einem allgemeinen Abwärtstrend weiter stark ansteigt [59]. Schätzungsweise leiden 20 Millionen Menschen weltweit an dieser Erkrankung [67]. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die chronische Herzinsuffizienz zu den am schwierigsten zu behandelnden kardiovaskulären Erkrankungen zählt [22]. Eine neue vielversprechende Behandlungsmöglichkeit stellen AT-1-Rezeptorantagonisten dar. Der Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT-Studie) wurde initiiert um den Einfluss von Valsartan auf die Morbidität und Mortalität, sowie auf Lebensqualität und Symptome bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II-IV zu untersuchen. Die Val-HeFT-Studie wurde multinational an 300 Zentren in Europa, Kanada und USA mit 5010 teilnehmenden Patienten durchgeführt. Das Studiendesign sah eine randomisierte, doppelblinde Gabe von Valsartan versus Placebo, bei gleichzeitiger Beibehaltung der Standardtherapie der Herzinsuffizienz, vor. Die Standardtherapie schloss ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Diuretika ein [23].

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Subgruppenanalyse an den deutschen Zentren innerhalb der Val-HeFT-Studie durchgeführt. Ziel dieser Analyse ist es an einem großen Patientenkollektiv die Bedeutung der QRS-Dauer und zusätzlich der QRS-Dispersion als prognostische Faktoren und den Einfluss von Valsartan auf diese beiden Faktoren zu untersuchen.

Die Identifizierung von leicht zu diagnostizierenden und aussagekräftigen prognostischen Faktoren ist bei der chronischen Herzinsuffizienz von großer Wichtigkeit [38]. Nur durch solche Faktoren lassen sich Patienten in Risikogruppen klassifizieren, auf deren Basis therapeutische Entscheidungen, beispielsweise in Hinsicht auf Herztransplantation oder Schrittmacherimplantation, getroffen werden können. Hinzu kommt, dass geeignete prognostische Faktoren die Vorhersage von Krankheitsereignissen unterstützen können. So könnten unter anderem an Hand einer verlängerten QRS-Dauer potentielle Kandidaten für den plötzlichen Herztod, der immerhin ein Drittel aller Todesfälle ausmacht, frühzeitig erkannt werden [19]. Und schließlich wäre es den Patienten und deren Familien möglich ihre Lebensplanung besser an die Prognose ihrer Erkrankung anzupassen.

## 2 Patientengut und Methode

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Substudie im Rahmen der Val-HeFT-Studie, in der die Patienten der beteiligten deutschen Zentren betrachtet wurden. In dieser Subgruppenanalyse wurden die maximale QRS-Dauer und QRS-Dispersion dieser Patienten hinsichtlich Veränderung unter Valsartan und prognostischer Bedeutung untersucht.

Das Ziel der Val-HeFT-Studie ist bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz die Wirkung von Valsartan im Vergleich zu Placebo auf die Mortalität und Morbidität, sowie klinische Symptome und Lebensqualität zu untersuchen. Zahlreiche Zentren aus den USA, Kanada und mehreren europäischen Ländern waren an der Studie beteiligt. Das Studiendesign war doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert. Es beinhaltete eine Hochtitrierung des Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan bis zu 160 mg, bei Beibehaltung der Standardtherapie hinsichtlich der Herzinsuffizienz [21].

### 2.2 Patientenkollektiv

Bei dem Patientengut der Val-HeFT-Studie handelt es sich um 5 010 Patienten beiderlei Geschlechts aus 300 Zentren in 16 Ländern. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Patienten mindestens 18 Jahre alt sein mussten und seit mindestens drei Monaten an einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II – IV leiden mussten. Ferner wurden nur Patienten aufgenommen, die zwei Wochen vor Studienbeginn bei konstanter Basismedikation klinisch stabil waren und während der sogenannten Placebo Run-in-Phase eine gute Compliance und ebenfalls klinische Stabilität zeigten. Als weiteres Einschlusskriterium wurde zu Studienbeginn eine dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von kleiner 40% und ein enddiastolischer innerer linksventrikulärer Durchmesser von mehr als 2,9 cm/m<sup>2</sup> gefordert. Beides wurde mittels Echokardiographie im Rahmen eines standardisierten Protokolls ermittelt [21].

Diese Einschlusskriterien galten auch für die vorliegende Subgruppenanalyse.

---

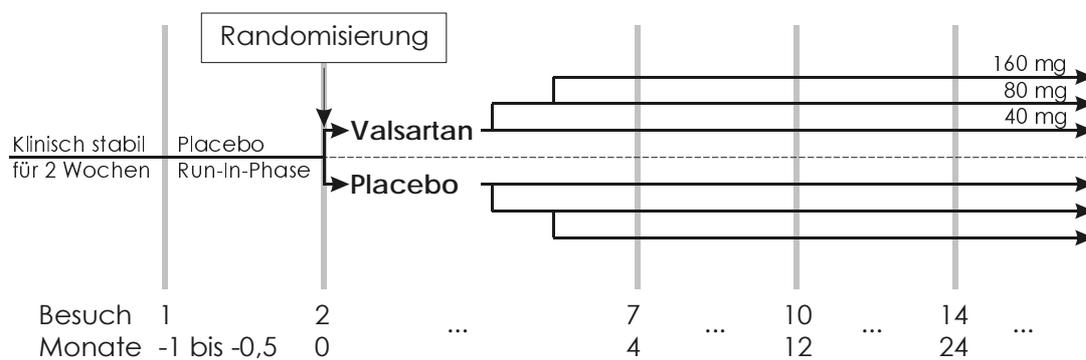
Patienten mit den folgenden Kriterien wurden von der Aufnahme in die Val-HeFT-Studie ausgeschlossen [21]:

- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Patienten mit Rechtsherzversagen auf Grund einer pulmonalen Erkrankung
- Patienten mit einer postpartalen Kardiomyopathie
- Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie
- Patienten mit einer rasch progredienten Herzinsuffizienz
- Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate
- Patienten mit einem cerebralen Insult innerhalb der letzten drei Monate
- Patienten, bei denen eine PTCA oder ein herzchirurgischer Eingriff in den letzten drei Monaten vorgenommen wurde
- Patienten mit geplanter oder durchgeführter Herztransplantation
- Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, die eventuell in absehbarer Zeit einer Therapie bedarf
- Patienten mit einer instabilen Angina pectoris
- Patienten mit in den letzten drei Monaten aufgetretenen Synkopen im Rahmen einer unbehandelten oder medikamentös nicht beeinflussbaren linksventrikulären Rhythmusstörung
- Patienten mit einer klinisch relevanten Erkrankung der Herzklappen
- Patienten mit einer relevanten Erkrankung der Nieren (Serum-Kreatinin > 2,5 mg/dl), Leber oder der blutbildenden Organe
- Patienten mit einer malignen Erkrankung, die die 5-Jahres-Überlebensrate einschränkt
- Patienten mit jeglichen Erkrankungen, die eine Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren haben
- Patienten mit Kontraindikationen für AT-2-Antagonisten
- Patienten mit einer vorhergehenden Behandlung mit Valsartan im Rahmen einer Studie
- Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tagen an irgendeiner Arzneimittelstudie teilgenommen haben
- Patienten, die in den letzten drei Monaten Antiarrhythmika der Klasse Ic, eine intravenöse Therapie mit inotropen oder vasodilatatorischen Substanzen oder Angiotensin-2-Antagonisten erhalten hatten

- Patienten, die während der zwei- bis vierwöchigen Beobachtungszeit Non-Compliance zeigten oder als non-compliant bei dem behandelnden Arzt schon bekannt waren

Aus der Subgruppenanalyse wurden zusätzlich die Patienten mit Schrittmacherrhythmus und die Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse I erhielten, ausgeschlossen, da diese einen Einfluss auf die QRS-Dauer nehmen können [26].

## 2.3 Studienablauf



**Abbildung 1** Übersicht des Studienablaufs modifiziert nach Cohn et al. [21]

Nach Einschluss in die Studie und schriftlicher Einverständniserklärung wurden bei allen Patienten beim Besuch 1 eine körperliche Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG, eine Röntgenthoraxaufnahme, eine Echokardiographie und eine Blutuntersuchung durchgeführt. In der nun folgenden 2 - 4 wöchigen Placebo Run-in-Phase nahmen alle Patienten ein Placebo ein. Diese einfachblinde Run-in-Phase wurde durchgeführt, um die klinische Stabilität unter individueller kardiologischer Basismedikation, sowie Eignung und Compliance der Patienten zu untersuchen. Die geeigneten Patienten wurden danach bei Besuch 2 randomisiert und erhielten für zwei Wochen zweimal täglich 40 mg Valsartan oder ein Placebo. Ab Besuch 2 erfolgte die Gabe des Placebos bzw. des Verums doppelblind. Zusätzlich erfolgte bei Besuch 2 erneut eine körperliche Untersuchung, ein EKG und eine Blutuntersuchung. Bei Verträglichkeit wurde nach je zwei Wochen bei Besuch 3 bzw. 4 die Dosis auf zweimal täglich 80 mg bzw. 160 mg Valsartan erhöht. Bei diesen Besuchen wurde wiederum eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme durchgeführt, sowie die Patienten nach unerwünschten Wirkungen befragt. Die Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, erhielten die maximal vertragene Dosis weiter. Folgende Kriterien waren für eine Dosiserhöhung

erforderlich: ein systolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg im Stehen, ein Serum-Kreatinin von weniger als 2,0 mg/dl bzw. eine Serum-Kreatinin-Erhöhung von weniger als 50% vom Ausgangswert und keine Symptome einer Hypotension innerhalb der letzten zwei Wochen. Konnten diese Kriterien nicht erfüllt werden, wurde die Dosis nicht erhöht. Nach vier Monaten fand Besuch 7 statt, hier wurden eine körperliche Untersuchung, ein EKG, eine Elektrokardiographie und eine Befragung hinsichtlich unerwünschter Wirkungen durchgeführt. Nach Ablauf des ersten bzw. zweiten Jahres nach Studienbeginn fanden der Besuch 10 bzw. 14 statt. Auch hierbei wurden je eine körperliche Untersuchung, ein EKG und eine Elektrokardiographie durchgeführt [21].

## 2.4 Studienabbruch

Folgende Kriterien führten zum vorzeitigen Studienabbruch [21]:

- Widerruf der Einverständniserklärung des Patienten
- Auftreten von intolerablen unerwünschten Wirkungen
- Vorliegen von lebensbedrohlichen oder abnormen Laborparametern, trotz Anpassung von Studien- und Begleitmedikation
- Auftreten einer Schwangerschaft
- Auftreten von Gründen, die aus Sicht des Studienarztes einen Studienabbruch erfordern

## 2.5 Zielvariablen

Als primäre Endpunkte der Studie wurden in der Val-HeFT-Studie das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses oder das Auftreten des Ereignisses Tod definiert. Zu den kardiovaskulären Ereignissen zählten die Notwendigkeit einer intravenösen Gabe von positiv inotropen Substanzen oder Vasodilatoren über mindestens vier Stunden zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme auf Grund der Herzinsuffizienz.

## 2.6 QRS-Dauer und QRS-Dispersion

In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurden das Ausgangs-EKG (Besuch 1) und das EKG nach zwei bis vier Wochen (Besuch 2), sowie die EKGs nach vier, zwölf und vierundzwanzig Monaten (Besuch 7, 10 und 14) hinsichtlich der maximalen QRS-Dauer und der QRS-Dispersion ausgewertet. Dabei wurden alle auswertbaren Ableitungen von Aufzeichnungen eines 12-Kanal-Oberflächen-EKGs mit einer Laufgeschwindigkeit von 50 mm/s einbezogen. Die Bestimmung der QRS-Intervalle erfolgte manuell durch einen Untersucher mittels eines Messschiebers mit einer Messgenauigkeit von 0,1 mm. Zur Zeit der Auswertung war eine Zuordnung von EKG zu einem bestimmten Patient oder Zeitpunkt nicht möglich. Waren weniger als fünf auswertbare Ableitungen vorhanden, wurde die EKG-Aufzeichnung nicht in die Analyse eingeschlossen.

Die mittlere QRS-Dauer einer auswertbaren Ableitung wurde ermittelt, indem drei wenn möglich aufeinanderfolgende QRS-Intervalle innerhalb einer Ableitung gemessen und daraus der Mittelwert gebildet wurde. Dabei wurde der Beginn der Q-Zacke als erste Deflektion aus der isoelektrischen Nulllinie und das Ende der S-Zacke als Rückkehr zur isoelektrischen Nulllinie definiert. Als QRS-Dauer für einen Patienten und Besuch wurde dann für alle weiteren Analysen das Maximum der Mittelwerte aller auswertbaren Ableitungen des EKGs zum jeweiligen Besuch verwendet. Auf die selbe Weise wurde die mittlere minimale QRS-Dauer ermittelt. Die QRS-Dispersion wurde dann aus der Differenz der mittleren maximalen und mittleren minimalen QRS-Dauer eines EKGs berechnet.

Für die QRS-Dauer liegt der Normbereich zwischen 80 ms und 100 ms. Ab einer QRS-Dauer von mehr als 120 ms handelt es sich um einen kompletten Links- bzw. Rechts-schenkelblock [45]. Für den Normbereich der QRS-Dispersion liegen keine genauen Daten vor. Eine Untersuchung der QRS-Dispersion bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz von Anastasiou-Nana et al. zeigte allerdings, dass eine QRS-Dispersion von mehr als 46 ms als ein ungünstiger prognostischer Faktor anzusehen ist. Peters et al. konnten 1999 bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Dilatation eine erhöhte Gefahr für ventrikuläre Arrhythmien ab einer QRS-Dispersion von mehr als 50 ms feststellen [65].

## 2.7 Statistische Untersuchungen

Um die Reproduzierbarkeit der Daten zu überprüfen wurden Korrelationsanalysen für die QRS-Dauer und QRS-Dispersion in den Besuchen 1 und 2 durchgeführt.

Eine mögliche Abhängigkeit der QRS-Dauer von verschiedenen Patientencharakteristika wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests bzw. des Kruskal-Wallis-Tests, bei mehr als zwei zu vergleichenden Variablen, untersucht. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden mögliche Verteilungsunterschiede bezüglich der QRS-Dauer im Placebo und Valsartan-Kollektiv überprüft. Der Wilcoxon-Test bzw. der Friedman-Test, bei mehr als zwei zu untersuchenden Variablen, wurde zur Identifizierung von Veränderungen der QRS-Dauer im Verlauf angewandt. Mit Hilfe des McNemar-Tests wurde die Entwicklung von normaler und pathologischer QRS-Dauer untersucht. Die QRS-Dauer der verstorbenen und überlebenden Patienten wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Als univariate Analyse wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt und zur Bestimmung der prognostischen Bedeutung der QRS-Dauer der Log-Rank-Test angewandt [53,44]. Zur Identifizierung von weiteren prognostischen Faktoren wurden die Daten mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells über backward-selection analysiert [27]. Dabei gingen in die multivariate Analyse Valsartangabe, Geschlecht, Alter, maximale QRS-Dauer, Vorhofflimmern, NYHA-Klassifikation und linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein.

Ein zweiseitiger Signifikanzwert von  $p < 0,05$  wurde als signifikant, ein  $p$ -Wert kleiner 0,01 als hoch signifikant angesehen.

Für die statistische Untersuchung der Daten dieser Subgruppenanalyse wurde das Softwarepaket SPSS 10.0 verwendet.

### 3 Patientenkollektiv

Von dem deutschen Gesamtkollektiv der Val-HeFT-Studie wurden 248 Patienten in dieser Subgruppenanalyse untersucht. Unter diesen Patienten befanden sich 41 Frauen und 207 Männern. Von diesen Patienten wurden die 12-Kanal-Oberflächen-EKGs von den Besuchen 1, 2, 7, 10 und 14 analysiert. Patienten unter Schrittmachertherapie wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

Bei 247 Patienten konnten die EKGs von Besuch 1 und 7 ausgewertet werden. Bei 224 Patienten lagen die EKGs von Besuch 1 bis 10 vor und bei 95 Patienten von Besuch 1 bis 14. Für den Besuch 2 lagen die EKGs von 244 Patienten vor. Insgesamt konnten 1059 EKGs ausgewertet und in die vorliegende Subgruppenanalyse aufgenommen werden.

Bei Aufnahme in die Studie waren diese Patienten zwischen 29 und 82 Jahre, das durchschnittliche Alter lag bei 60 Jahren.

Die Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz war nur in sechs Fällen bekannt. Je einmal war die Herzinsuffizienz durch einen Mitralklappendefekt, Mitrалprolaps, Endokarditis, embolischen Verschluss, kongenitale Kardiomyopathie und alkoholische Kardiomyopathie verursacht. Auf Grund dieser geringen Fallzahl wurde bezüglich der Ätiologie auf eine weitere Analyse verzichtet.

Als relevante Grunderkrankungen waren bei 121 Patienten eine koronare Herzerkrankung, bei 99 eine idiopathische Kardiomyopathie und bei 29 Patienten ein Hypertonus dokumentiert. Von diesen Patienten litten je 3 Patienten sowohl an einem Hypertonus und einer koronaren Herzerkrankung bzw. an einem Hypertonus und einer idiopathischer Kardiomyopathie, sowie ein Patient an koronarer Herzerkrankung und idiopathischer Kardiomyopathie.

Bezüglich der NYHA-Stadien befanden sich 165 Patienten im Stadium II und 83 Patienten in den Stadien III bis IV.

Zu Studienbeginn nahmen 99 Patienten ACE-Hemmer, 11 Beta-Rezeptorenblocker, 128 Patienten sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Rezeptorenblocker und 10 Patienten keines dieser beiden Medikamente ein.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag zu Studienbeginn bei 27,9% mit einer Spannweite von 8% – 39% und einer Standardabweichung von 6,8%.

Bei 33 der 248 Patienten war zu Studienbeginn ein Vorhofflimmern nachweisbar.

In der Valsartan-Gruppe befanden sich 111 Patienten und in der Placebogruppe 137 Patienten.

Innerhalb der 24 Monate Beobachtungszeit, d.h. bis Besuch 14 sind 17 der 248 untersuchten Patienten verstorben.

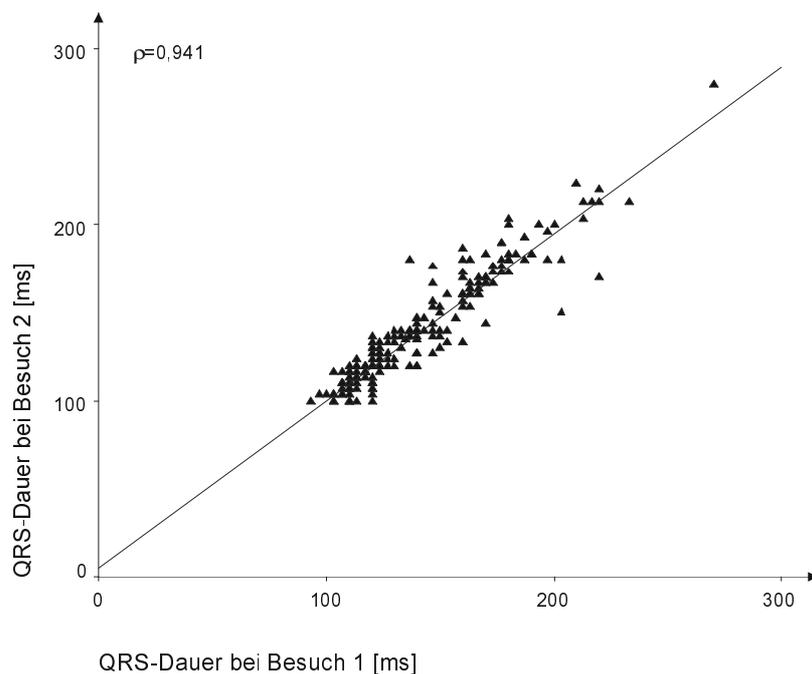
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer und QRS-Dispersion

Die Reproduzierbarkeit der QRS-Messwerte wurde mittels Korrelationsanalyse überprüft. Dabei wurden die Messwerte der QRS-Komplexe von den auswertbaren Patienten bei Besuch 1 und bei Besuch 2 verglichen.

#### 4.1.1 Korrelationsanalyse für die QRS-Dauer

Die maximale QRS-Dauer aller 248 Patienten betrug bei Besuch 1 im Mittel 140 ms (Min. 93 ms; Max. 270 ms), bei einer Standardabweichung von 30 ms. Beim Besuch 2 lag sie bei den 244 hier teilnehmenden Patienten bei 139 ms (Min. 100 ms; Max. 280 ms), mit einer Standardabweichung von ebenfalls 30 ms. Der daraus ermittelte Korrelationskoeffizient  $\rho$  lag bei 0,941 (siehe Abbildung 2).

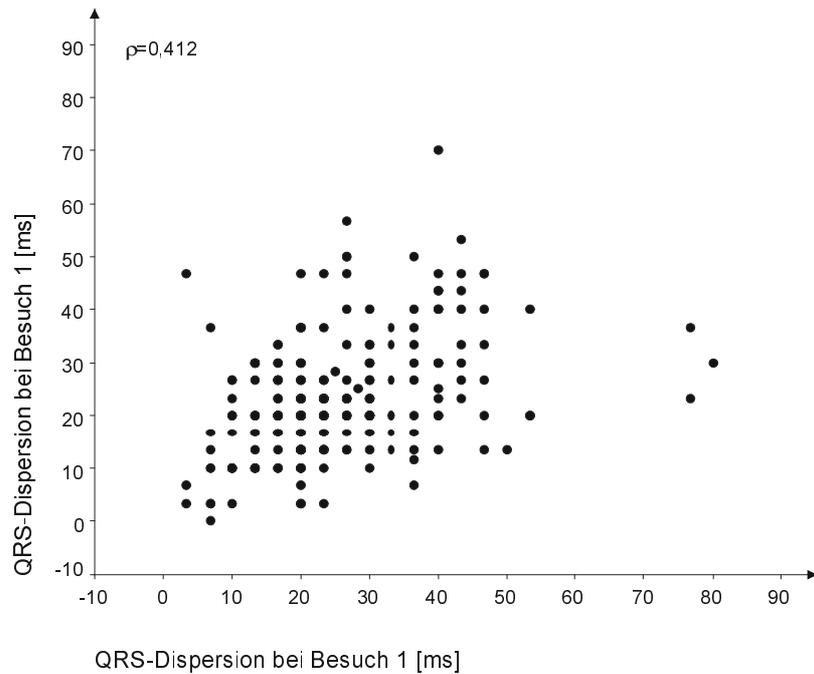


**Abbildung 2** Korrelationsdiagramm zum Vergleich der maximalen QRS-Dauer bei Besuch 1 und 2. Der Korrelationskoeffizient  $\rho$  beträgt 0,941.

Zusätzlich wurde für die minimale QRS-Dauer eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient  $\rho$  betrug hier 0,920.

#### 4.1.2 Korrelationsanalyse für die QRS-Dispersion

Die QRS-Dispersion aller 248 Patienten lag bei Besuch 1 bei 25 ms (Min. 3 ms; Max. 80 ms) und für die an Besuch 2 teilnehmenden 244 Patienten bei 23 ms (Min. 0 ms; Max. 70 ms). Dabei betrug die Standardabweichung 12 ms bzw. 11 ms. Hier lag der Korrelationskoeffizient  $\rho$  bei 0,412 (Abbildung 3).



**Abbildung 3** Korrelationsdiagramm zum Vergleich der QRS-Dispersion bei Besuch 1 und 2  
Der Korrelationskoeffizient  $\rho$  beträgt 0,412.

## 4.2 Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer

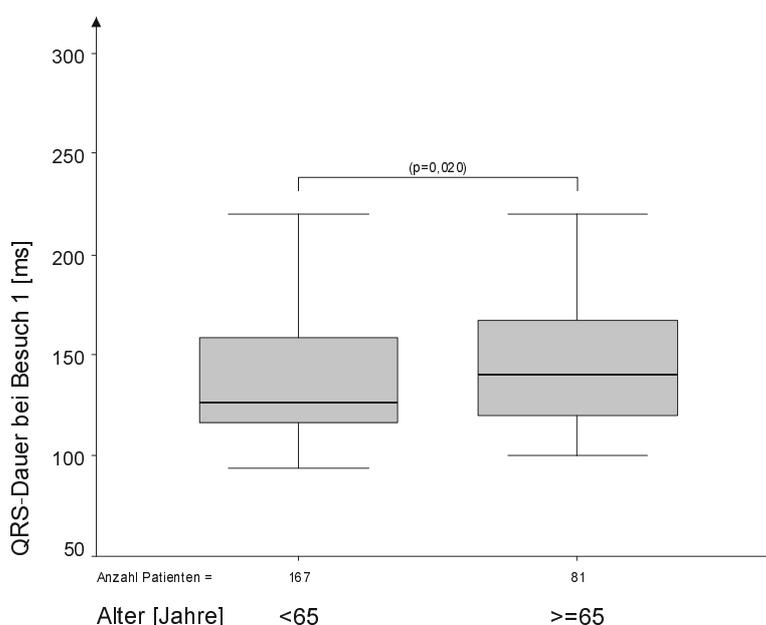
Zu den Faktoren, die einen potentiellen Einfluss auf die QRS-Dauer haben können, gehören Patientenalter, Geschlecht, Grunderkrankungen, NYHA-Stadium, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Basismedikation und Vorhofflimmern. Zur Identifizierung eines tatsächlichen Einflusses wurden die Patienten für den jeweiligen Parameter in Gruppen aufgeteilt und die maximale QRS-Dauer dieser Gruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests oder bei mehr als zwei zu untersuchenden Variablen mittels des Kruskal-Wallis-Tests überprüft. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz war nur in sechs Fällen dokumentiert und wurde aufgrund des Mangels an Daten nicht betrachtet.

### 4.2.1 Patientenalter

Bei Studienbeginn waren 167 Patienten jünger als 65 Jahre. Die maximale QRS-Dauer dieser Patienten lag bei Besuch 1 im Mittel bei 137 ms (Min. 93 ms; Max. 233 ms), mit einer Standardabweichung von 28 ms.

65 Jahren oder älter waren zu Studienbeginn 81 Patienten. Hier betrug die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel 146 ms (Min. 100 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 32 ms (siehe Abbildung 4).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,020$ ).



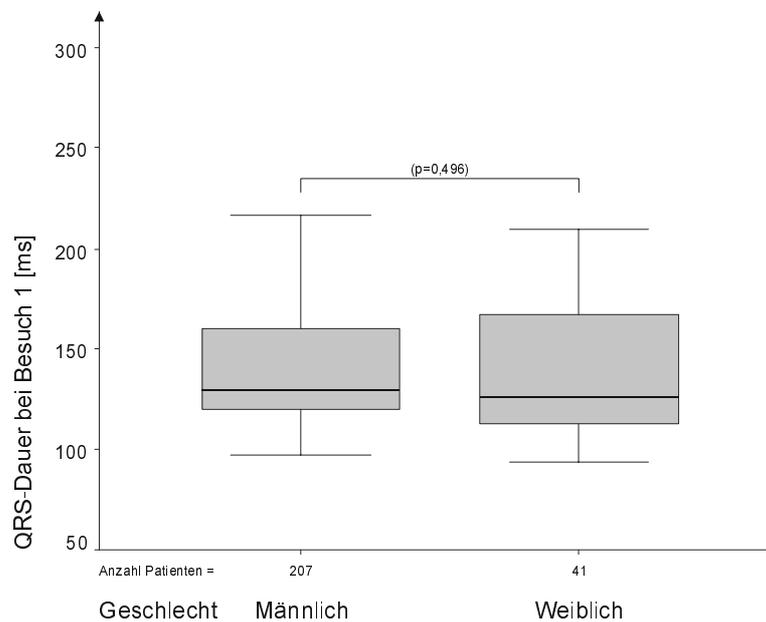
**Abbildung 4** QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten bis 64 (<65) bzw. ab einem Alter von 65 Jahren (>=65)

Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten bis 64 bzw. ab 65 Jahren ist signifikant ( $p=0,020$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 4.2.2 Geschlecht

Unter den 248 auswertbaren Studienteilnehmern befanden sich 41 Frauen und 207 Männer. Die maximale QRS-Dauer bei den Frauen lag bei Besuch 1 im Mittel bei 138 ms (Min. 93 ms; Max. 210 ms), mit einer Standardabweichung von 32 ms und bei den Männern betrug sie 140 ms (Min. 97 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 30 ms (siehe Abbildung 5).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei einem Signifikanzwert von 0,496 keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 5 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Frauen bzw. Männern**

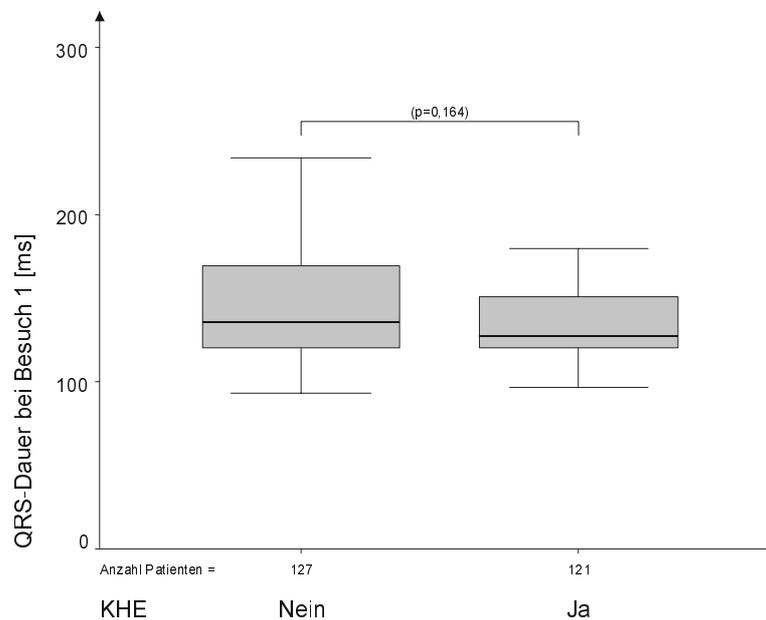
Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen weiblichen und männlichen Patienten ist nicht signifikant ( $p=0,496$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 4.2.3 Grunderkrankung

### 4.2.3.1 Koronare Herzerkrankung (KHE)

Bei den 121 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 144 ms (Min. 93 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 34 ms und bei den 127 Patienten ohne diese Grunderkrankung bei 137 ms (Min. 97 ms; Max. 217 ms), mit einer Standardabweichung von 25 ms (siehe Abbildung 6).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von 0,164 keinen signifikanten Unterschied.



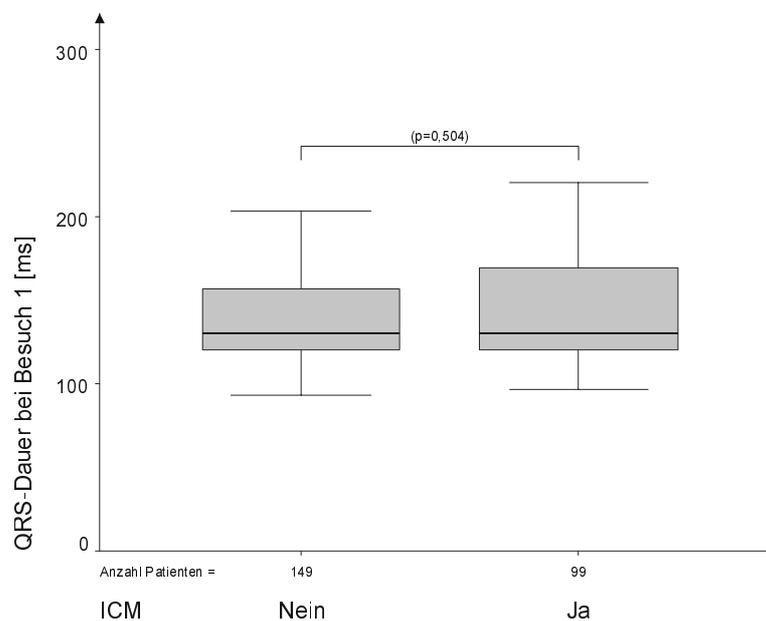
**Abbildung 6 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne KHE (Nein)**

Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung als Grunderkrankung und ohne diese Grunderkrankung ist nicht signifikant ( $p=0,164$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.2.3.2 Idiopathische Kardiomyopathie (ICM)

Bei 99 Patienten war eine idiopathische Kardiomyopathie als Grunderkrankung bekannt. Hier lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 143 ms (Min. 97 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 34 ms und bei den 149 Patienten ohne diese Grunderkrankung lag sie bei 138 ms (Min. 93 ms; Max. 233 ms), mit einer Standardabweichung von 27 ms (siehe Abbildung 7).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von 0,504 keinen signifikanten Unterschied.



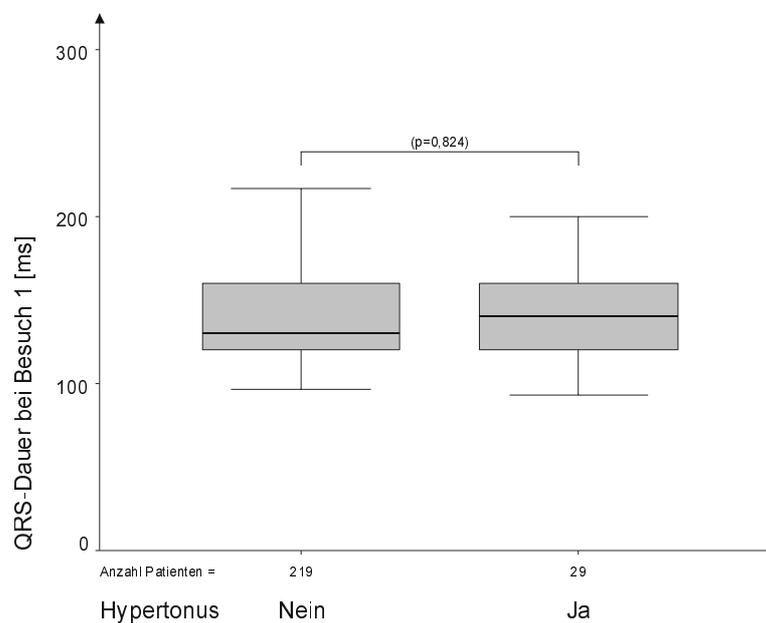
**Abbildung 7 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne ICM (Nein)**

Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten mit einer idiopathischen Kardiomyopathie als Grunderkrankung und ohne diese Grunderkrankung ist nicht signifikant ( $p=0,504$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

### 4.2.3.3 Hypertonus

Ein Hypertonus war bei 29 Patienten als Grunderkrankung bekannt. Bei diesen Patienten betrug bei Besuch 1 die maximale QRS-Dauer im Mittel 140 ms (Min. 93 ms; Max. 220 ms), mit einer Standardabweichung von 30 ms. Bei den 219 Patienten ohne Hypertonus als Grunderkrankung betrug die maximale QRS-Dauer im Mittel ebenfalls 140 ms (Min. 97 ms; Max. 270 ms), die Standardabweichung lag auch hier bei 30 ms (siehe Abbildung 8).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von 0,824 keinen signifikanten Unterschied.

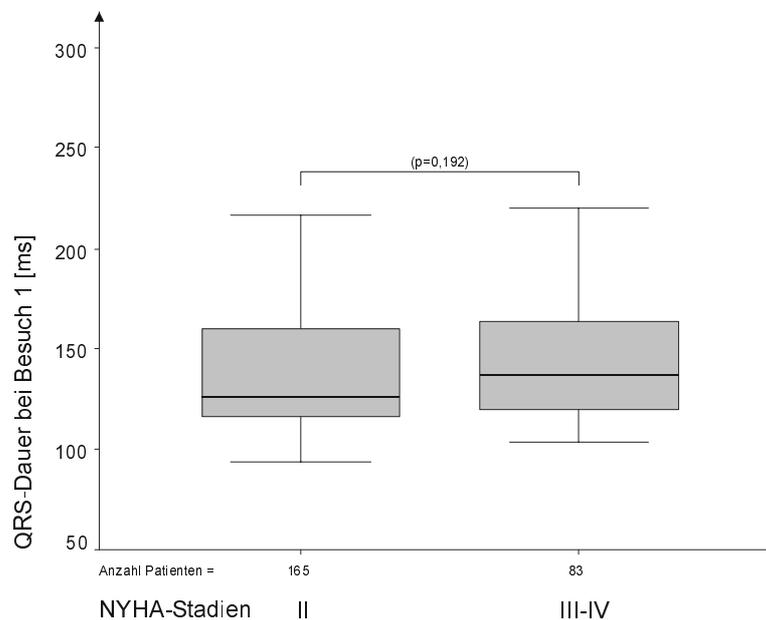


**Abbildung 8 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne Hypertonus (Nein)**  
Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten mit einem Hypertonus als Grunderkrankung und ohne diese Grunderkrankung ist nicht signifikant ( $p=0,824$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.2.4 NYHA-Stadien

Bei 165 Patienten lag zu Studienbeginn ein NYHA-Stadium II und bei 83 ein NYHA-Stadium III oder IV vor. Bei Besuch 1 betrug die maximale QRS-Dauer der Patienten im NYHA-Stadium II im Mittel 138 ms (Min. 93 ms; Max. 217 ms), mit einer Standardabweichung von 28 ms, bei den Patienten in den Stadien III oder IV im Mittel 144 ms (Min. 103 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 34 ms (siehe Abbildung 9).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von 0,192 keinen signifikanten Unterschied.

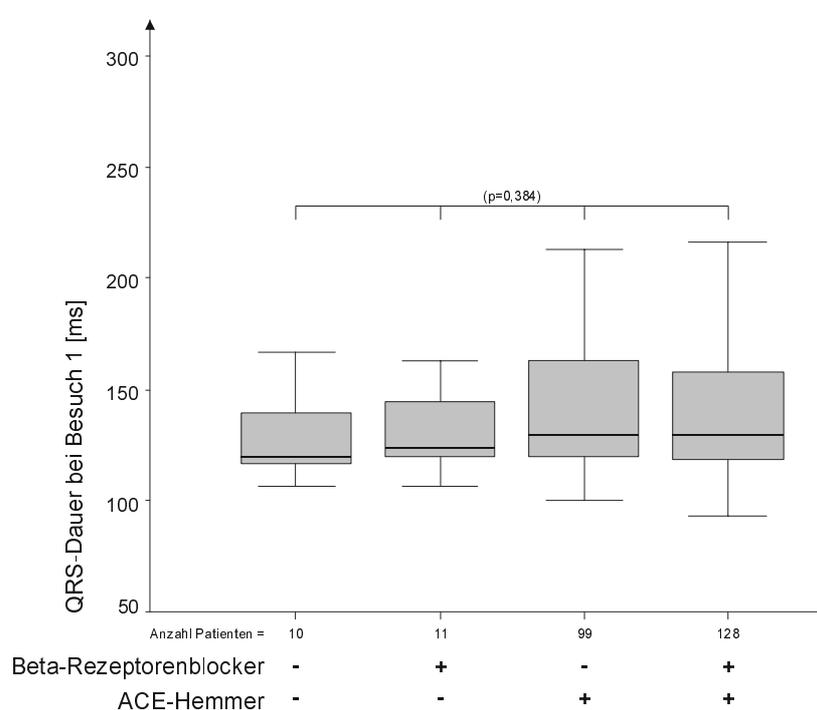


**Abbildung 9 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit NYHA-Stadium II bzw. III-IV**  
Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten in dem NYHA-Stadium II und Patienten in den NYHA-Stadien III bis IV ist nicht signifikant ( $p=0,192$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 4.2.5 Basismedikation

Als einflussrelevante Basismedikation hinsichtlich der QRS-Dauer wurden Beta-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer betrachtet. Zehn Patienten nahmen keines dieser Medikamente. Nur Beta-Rezeptorenblocker wurden von elf Patienten und nur ACE-Hemmer von 99 Patienten eingenommen. Sowohl Beta-Rezeptorenblocker, als auch ACE-Hemmer nahmen 128 Patienten ein. Bei den zehn Patienten ohne eine solche Basismedikation lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 130 ms (Min. 107 ms; Max. 180 ms), mit einer Standardabweichung von 25 ms, bei den Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker im Mittel bei 135 ms (Min. 107 ms; Max. 200 ms), mit einer Standardabweichung von 28 ms, bei den Patienten mit ACE-Hemmern im Mittel bei 143 ms (Min. 100 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 32 ms und bei den Patienten, die beide Medikamente erhielten im Mittel bei 139 ms (Min. 93 ms; Max. 220 ms), mit einer Standardabweichung von 29 ms (siehe Abbildung 10).

Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit einem Signifikanzwert von 0,384 keinen signifikanten Unterschied.



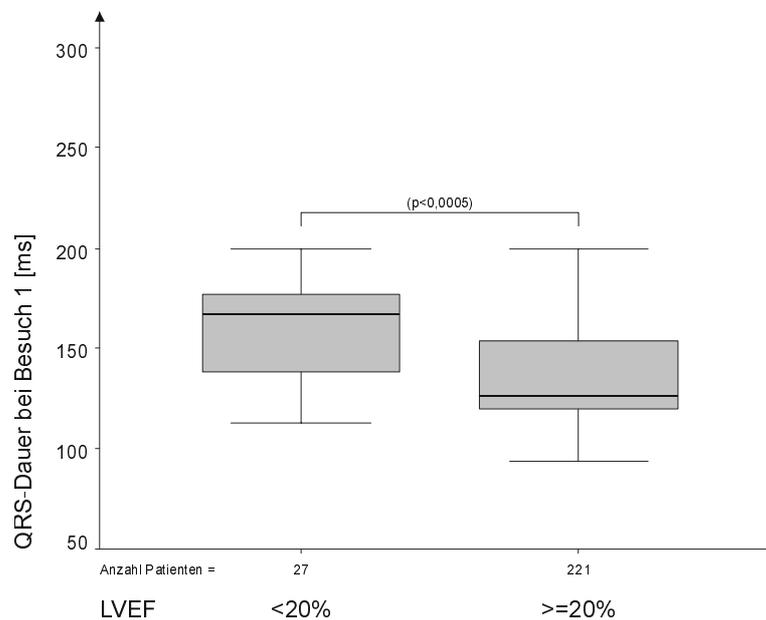
**Abbildung 10 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten ohne Basismedikation bzw. nur unter Beta-Rezeptorenblockern, nur unter ACE-Hemmern oder unter beiden**

Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten ohne Basismedikation, nur mit Beta-Rezeptorenblockern als Basismedikation, nur mit ACE-Hemmern als Basismedikation und mit beiden als Basismedikation ist nicht signifikant ( $p=0,384$ ). Keine Gabe eines Medikaments wird in der Zeile des jeweiligen Medikaments durch ein – angezeigt. Die Gabe eines Medikaments wird in der Zeile des jeweiligen Medikaments durch ein + angezeigt. (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.2.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei Studienbeginn waren 221 Patienten in der Gruppe mit einer LVEF von größer oder gleich 20% und 27 in der Gruppe mit einer LVEF von kleiner als 20%. In der ersten Gruppe lag bei Besuch 1 die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 138 ms (Min. 93 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 30 ms. Die Patienten in der Gruppe mit einer LVEF kleiner 20% hatten im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 158 ms (Min. 113 ms; Max. 200 ms), mit einer Standardabweichung von 26 ms (siehe Abbildung 11).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen hoch signifikanten Unterschied ( $p < 0,0005$ ).



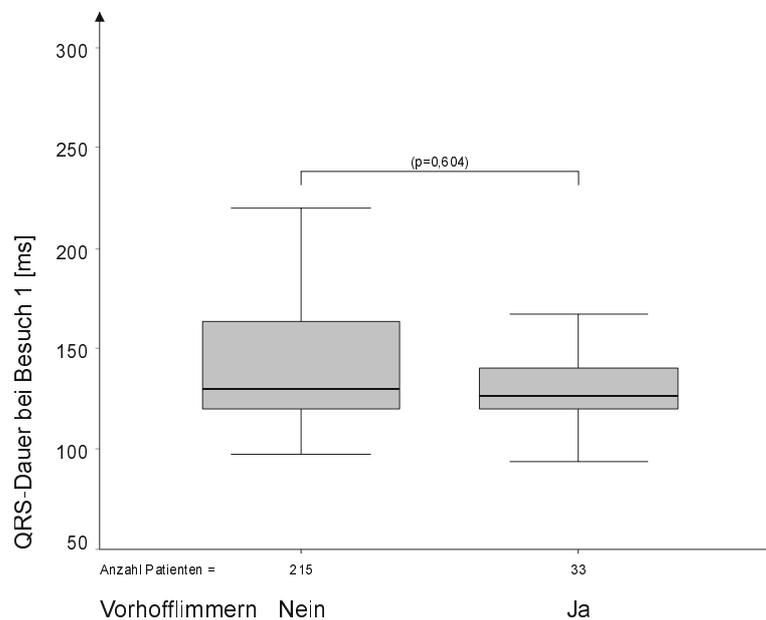
**Abbildung 11 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit einer LVEF kleiner (<20%) bzw. größer/gleich 20% ( $\geq 20\%$ )**

Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten mit einer LVEF kleiner 20% und Patienten mit einer LVEF größer/gleich 20% ist hoch signifikant ( $p < 0,0005$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.2.7 Vorhofflimmern (VHF)

Von den 248 an der Studie teilnehmenden Patienten litten zu Studienbeginn 33 an Vorhofflimmern. Die maximale QRS-Dauer bei den Patienten mit Vorhofflimmern lag bei Besuch 1 im Mittel bei 134 ms (Min. 93 ms; Max. 203 ms), mit einer Standardabweichung von 23 ms und bei den 215 Patienten ohne Vorhofflimmern im Mittel bei 141 ms (Min. 97 ms; Max. 270 ms), mit einer Standardabweichung von 31 ms (siehe Abbildung 12).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von 0,604 keinen signifikanten Unterschied.



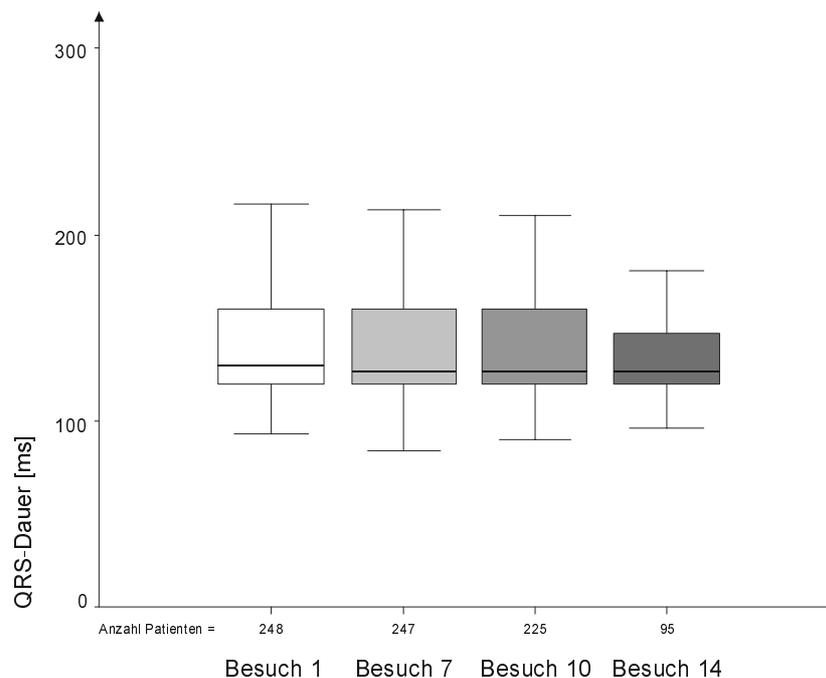
**Abbildung 12 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne VHF (Nein)**

Der Unterschied in der QRS-Dauer bei Besuch 1 zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten ohne Vorhofflimmern ist nicht signifikant ( $p=0,604$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 4.3 QRS-Dauer

### 4.3.1 QRS-Dauer im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv zeigte sich bei den 248 teilnehmenden Patienten bei Besuch 1 im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 140 ms, mit einer Spannweite von 93 ms bis 270 ms. Die Standardabweichung betrug dabei 30 ms. Bei Besuch 7 lag die maximale QRS-Dauer der 247 noch teilnehmenden Patienten im Mittel bei 139 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 267 ms und einer Standardabweichung von 30 ms. An Besuch 10 nahmen noch 225 Patienten teil. Die maximale QRS-Dauer betrug hier im Mittel 138 ms, mit einer Spannweite von 90 ms bis 230 ms. Die Standardabweichung war bei 29 ms. Bei Besuch 14 lag die maximale QRS-Dauer der 95 noch teilnehmenden Patienten im Mittel bei 137 ms, mit einer Spannweite von 97 ms bis 220 ms und einer Standardabweichung von 27 ms (siehe Abbildung 13).

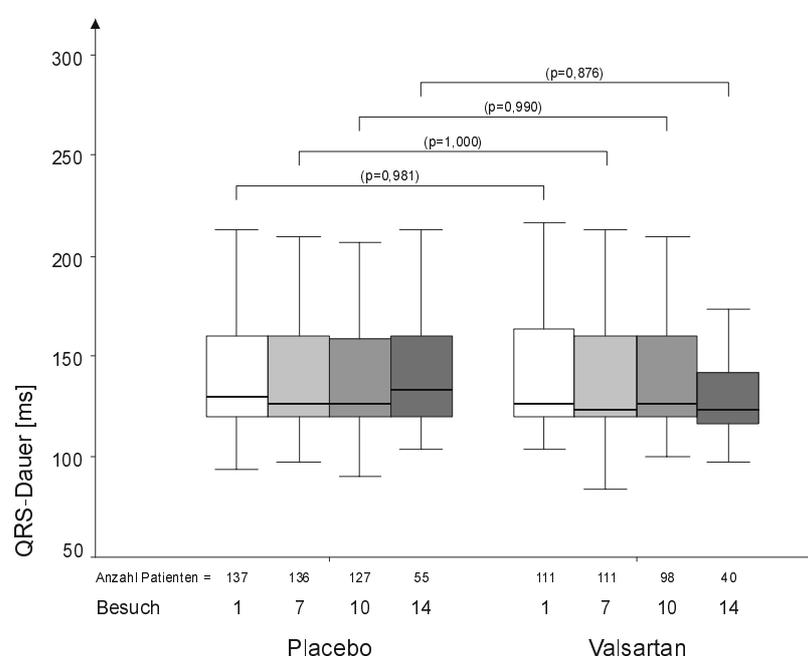


**Abbildung 13 QRS-Dauer im Gesamtkollektiv bei den einzelnen Besuchen**

Die Verteilung der QRS-Dauer der Patienten im Gesamtkollektiv bei Besuch 1 (Mittel: 140 ms), Besuch 7 (Mittel: 139 ms), Besuch 10 (Mittel: 138 ms) und Besuch 14 (Mittel: 137 ms) wird hier verglichen. (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

### 4.3.2 QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv

Bei den 111 Patienten, die Valsartan erhielten, lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 141 ms, bei einer Spannweite von 103 ms bis 270 ms. Die Standardabweichung betrug 31 ms. Für die selben 111 Patienten lag sie bei Besuch 7 im Mittel bei 139 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 267 ms und einer Standardabweichung von 31 ms. An Besuch 10 nahmen 98 Patienten und an Besuch 14 40 Patienten teil. Hier lag die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 138 ms bzw. 132 ms, mit einer Spannweite von 100 ms bis 227 ms, respektive 97 ms bis 200 ms. Die Standardabweichung betrug bei Besuch 10 28 ms und bei Besuch 14 24 ms (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14 QRS-Dauer im Placebo- und im Valsartan-Kollektiv bei den einzelnen Besuchen**

Die Verteilung der QRS-Dauer der Patienten im Valsartan-Kollektiv bei Besuch 1 (Mittel: 141 ms), Besuch 7 (Mittel: 139 ms), Besuch 10 (Mittel: 138 ms) und Besuch 14 (Mittel: 132 ms) wird hier mit der QRS-Dauer der Patienten im Placebokollektiv bei Besuch 1 (Mittel: 139 ms), Besuch 7 (Mittel: 138 ms), Besuch 10 (Mittel: 138 ms) und Besuch 14 (Mittel: 141 ms) verglichen. Die Unterschiede in der QRS-Dauer zwischen den beiden Kollektiven für Besuch 1 ( $p=0,981$ ), Besuch 7 ( $p=1,000$ ), Besuch 10 ( $p=0,990$ ) und Besuch 14 ( $p=0,876$ ) sind jeweils nicht signifikant. (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

### 4.3.3 QRS-Dauer im Placebokollektiv

Im Kollektiv der 137 Patienten mit Placebo zeigte sich in Besuch 1 im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 139 ms, mit einer Spannweite von 93 ms bis 220 ms. Die Standardabweichung betrug dabei 29 ms. Bei Besuch 7 lag die maximale QRS-Dauer von den 136 noch teilnehmenden Patienten im Mittel bei 138 ms, mit einer Spannweite

von 97 ms bis 230 ms und einer Standardabweichung von 29 ms. An Besuch 10 nahmen noch 127 Patienten und an Besuch 14 55 Patienten des Placebokollektivs teil. Hier betrug die maximale QRS-Dauer im Mittel 138 ms bzw. 141 ms, mit einer Spannweite von 90 ms bis 230 ms bzw. von 103 ms bis 220 ms. Die Standardabweichung lag bei 30 ms bzw. bei 29 ms (siehe Abbildung 14 auf Seite 22).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Aufdeckung von Verteilungsunterschieden bezüglich der QRS-Dauer im Valsartan- und Placebokollektiv ergab beim Vergleich des Besuch 1, 7, 10 und 14 der beiden Kollektive keine signifikanten Unterschiede (Besuch 1:  $p=0,981$ ; Besuch 7:  $p=1,000$ ; Besuch 10:  $p=0,990$ ; Besuch 14:  $p=0,876$ ).

#### **4.4 QRS-Dauer im Verlauf**

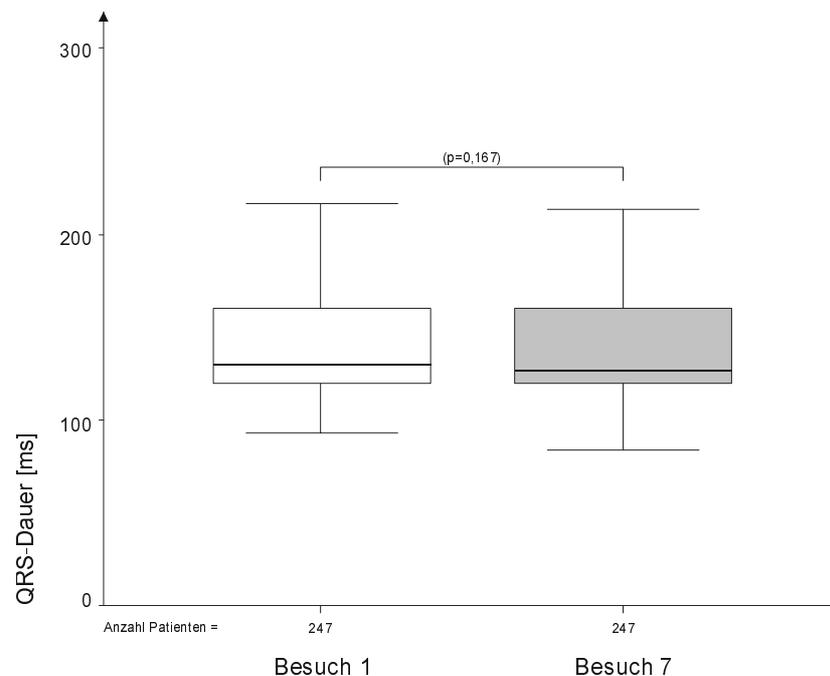
Die QRS-Dauer wurde hinsichtlich ihres Verlaufes über die Zeit im Gesamt-, Valsartan- und Placebokollektiv untersucht. Dabei wurden immer nur diejenigen Patienten betrachtet, bei denen auch für alle betrachteten Besuche ein EKG vorlag. Mittels des Wilcoxon-Tests und bei mehr als zwei Variablen mittels des Friedman-Tests wurde die Signifikanz getestet.

## 4.4.1 Gesamtkollektiv

### 4.4.1.1 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis siebten Besuch

247 Patienten nahmen am Besuch 1 und 7 teil. Bei diesen Patienten lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 140 ms, mit einer Spannweite von 93 ms bis 270 ms und einer Standardabweichung von 30 ms. Die selben Patienten zeigten bei Besuch 7 im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 139 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 267 ms. Die Standardabweichung betrug ebenfalls 30 ms (siehe Abbildung 15).

Der Wilcoxon-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung zwischen Besuch 1 und 7 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,167 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



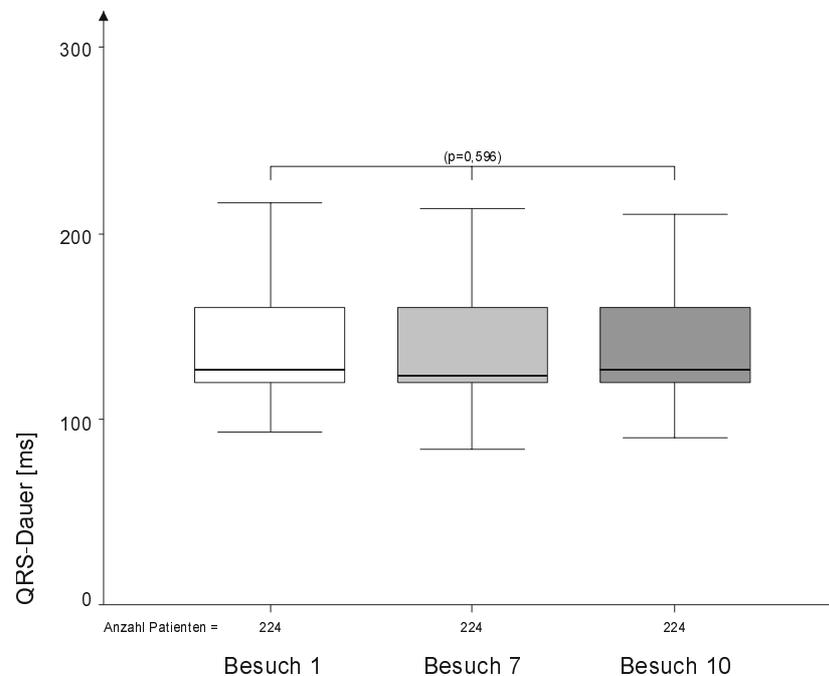
**Abbildung 15** Entwicklung der QRS-Dauer im Gesamtkollektiv von Besuch 1 bis 7

Die QRS-Dauer für Patienten im Gesamtkollektiv zeigt zwischen Besuch 1 und Besuch 7 keine signifikante Veränderung ( $p=0,167$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.4.1.2 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis zehnten Besuch

Bei 224 Patienten konnte die QRS-Dauer von Besuch 1 bis 10 gemessen werden. Für den Besuch 1 ergab sich für diese Patienten im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 139 ms, mit einer Spannweite von 93 ms bis 270 ms und einer Standardabweichung von 30 ms. Bei Besuch 7 lag die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 138 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 267 ms. Die Standardabweichung lag bei 30 ms. Die maximale QRS-Dauer betrug bei Besuch 10 im Mittel ebenfalls 138 ms, die Spannweite 90 ms bis 230 ms und die Standardabweichung lag bei 29 ms (siehe Abbildung 16).

Der Friedman-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1, 7 bis 10 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,596 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



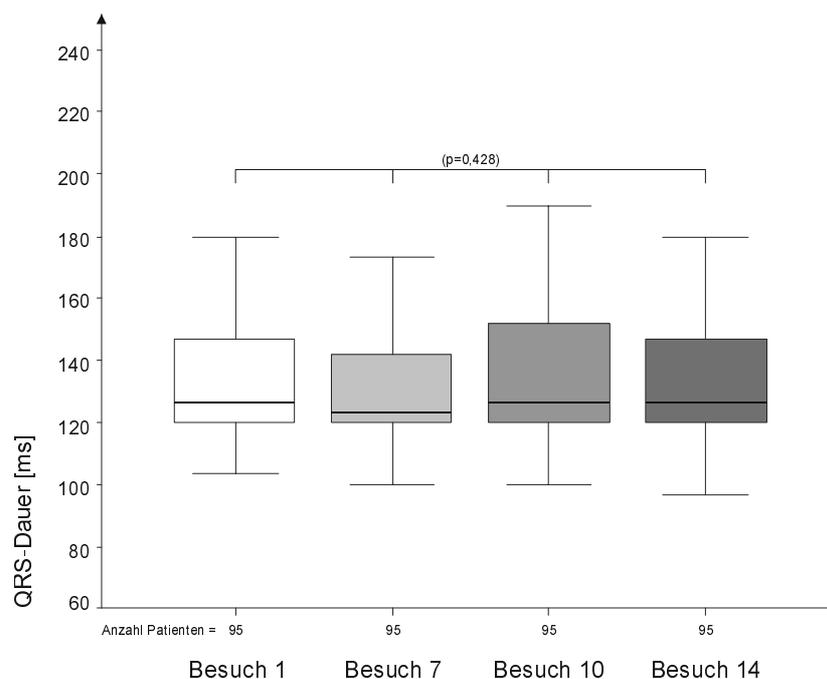
**Abbildung 16 Entwicklung der QRS-Dauer im Gesamtkollektiv von Besuch 1 bis 10**

Die QRS-Dauer für Patienten im Gesamtkollektiv zeigt im Verlauf der Besuche 1,7 bis 10 keine signifikante Veränderung ( $p=0,596$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.4.1.3 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis vierzehnten Besuch

95 Patienten nahmen von Besuch 1 bis 14 an der Studie teil. Bei diesen Patienten lag bei Besuch 1 die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 135 ms, mit einer Spannweite von 103 ms bis 210 ms und einer Standardabweichung von 24 ms. Bei Besuch 7 betrug sie 135 ms und bei Besuch 10 137 ms. Die Spannweite lag zwischen 83 ms und 220 ms bzw. zwischen 100 ms und 207 ms. Die Standardabweichung betrug 28 ms bzw. 26 ms. Bei Besuch 14 war im Mittel der maximalen QRS-Dauer bei 137 ms, mit einer Spannweite von 97 ms bis 220 ms. Die Standardabweichung lag bei 27 ms (siehe Abbildung 17).

Der Friedman-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1, 7, 10 bis 14 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,428 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



**Abbildung 17 Entwicklung der QRS-Dauer im Gesamtkollektiv von Besuch 1 bis 14**

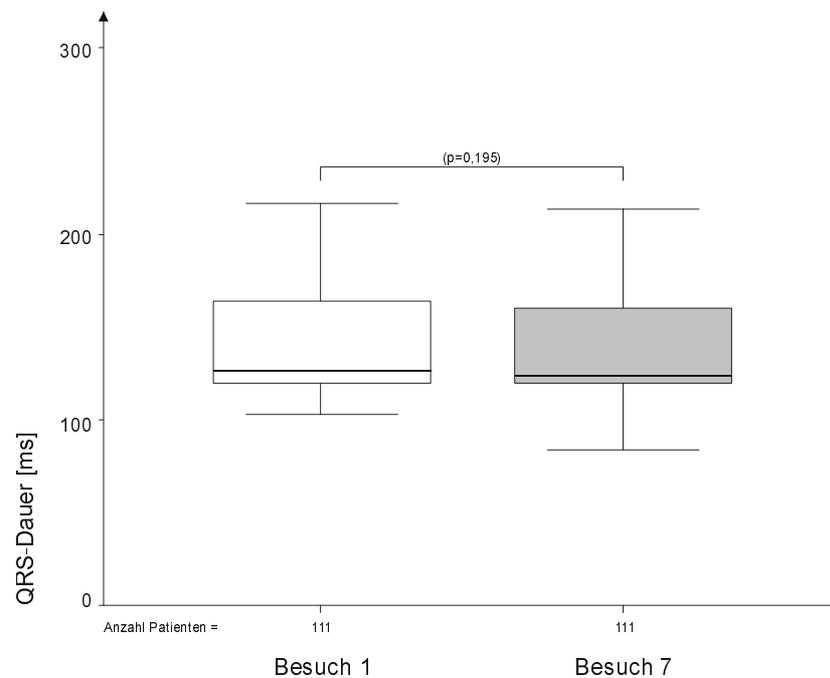
Die QRS-Dauer für Patienten im Gesamtkollektiv zeigt im Verlauf der Besuche 1, 7, 10 bis 14 keine signifikante Veränderung ( $p=0,428$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 4.4.2 Valsartan-Kollektiv

### 4.4.2.1 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis siebten Besuch

111 Patienten des Valsartan-Kollektivs nahmen am Besuch 1 und 7 teil. Bei diesen Patienten lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 141 ms, mit einer Spannweite von 103 ms bis 270 ms. Bei Besuch 7 betrug die maximale QRS-Dauer im Mittel 139 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 267 ms. Die Standardabweichung betrug bei beiden Besuchen 31 ms (siehe Abbildung 18).

Der Wilcoxon-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung zwischen Besuch 1 und 7 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,195 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



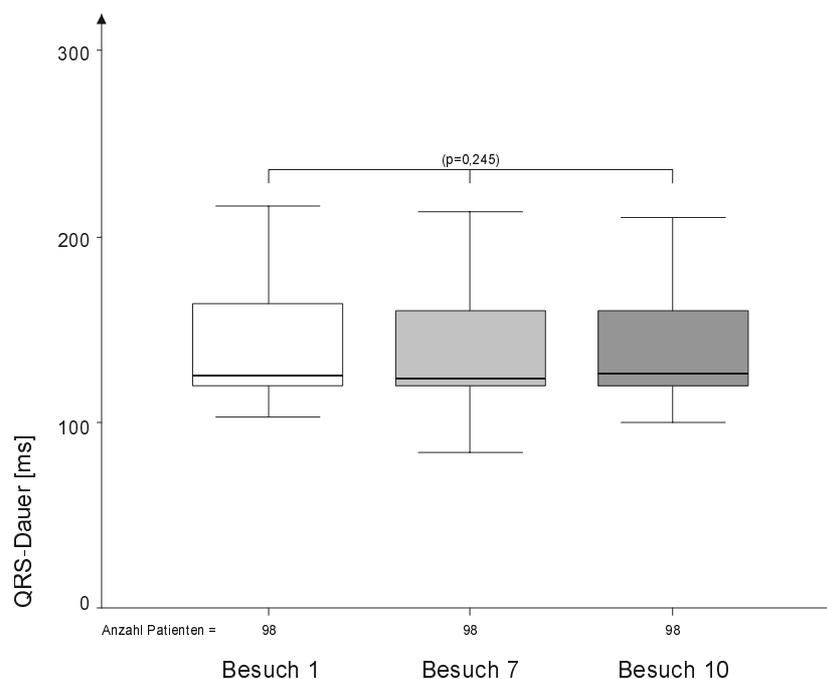
**Abbildung 18** Entwicklung der QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv von Besuch 1 bis 7

Die QRS-Dauer für Patienten im Valsartan-Kollektiv zeigt zwischen Besuch 1 und Besuch 7 keine signifikante Veränderung ( $p=0,195$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.4.2.2 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis zehnten Besuch

Bei 98 Patienten des Valsartan-Kollektivs konnte die QRS-Dauer von Besuch 1 bis 10 gemessen werden. Für den Besuch 1 ergab sich im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 140 ms, mit einer Spannweite von 103 ms bis 270 ms und einer Standardabweichung von 31 ms. Bei Besuch 7 lag die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 138 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 267 ms. Die Standardabweichung betrug hier 32 ms. Bei Besuch 10 betrug die maximale QRS-Dauer dieser Patienten im Mittel ebenfalls 138 ms, die Spannweite lag zwischen 100 ms und 227 ms und die Standardabweichung bei 28 ms (siehe Abbildung 19).

Der Friedman-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1, 7 bis 10 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,245 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



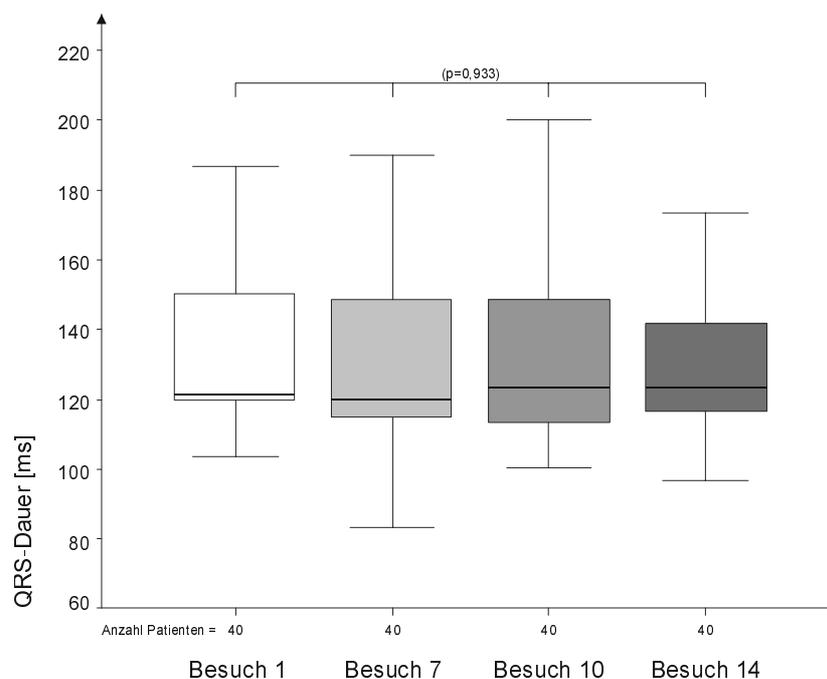
**Abbildung 19 Entwicklung der QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv von Besuch 1 bis 10**

Die QRS-Dauer für Patienten im Valsartan-Kollektiv zeigt im Verlauf der Besuche 1,7 bis 10 keine signifikante Veränderung ( $p=0,245$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.4.2.3 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis vierzehnten Besuch

Im Valsartan-Kollektiv nahmen 40 Patienten an allen Besuchen von Besuch 1 bis 14 teil. Bei diesen Patienten lag bei Besuch 1 die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 134 ms, mit einer Spannweite von 103 ms bis 200 ms und einer Standardabweichung von 26 ms. Bei den Besuchen 7 und 10 betrug die maximale QRS-Dauer im Mittel je 134 ms, mit einer Spannweite von 83 ms bis 207 ms bzw. von 100 ms bis 200 ms. Die Standardabweichung lag bei 29 ms bzw. bei 26 ms. Bei Besuch 14 lag die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 132 ms, die Spannweite zwischen 97 ms und 200 ms und die Standardabweichung bei 24 ms (siehe Abbildung 20).

Der Friedman-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1, 7, 10 bis 14 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,933 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



**Abbildung 20 Entwicklung der QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv von Besuch 1 bis 14**

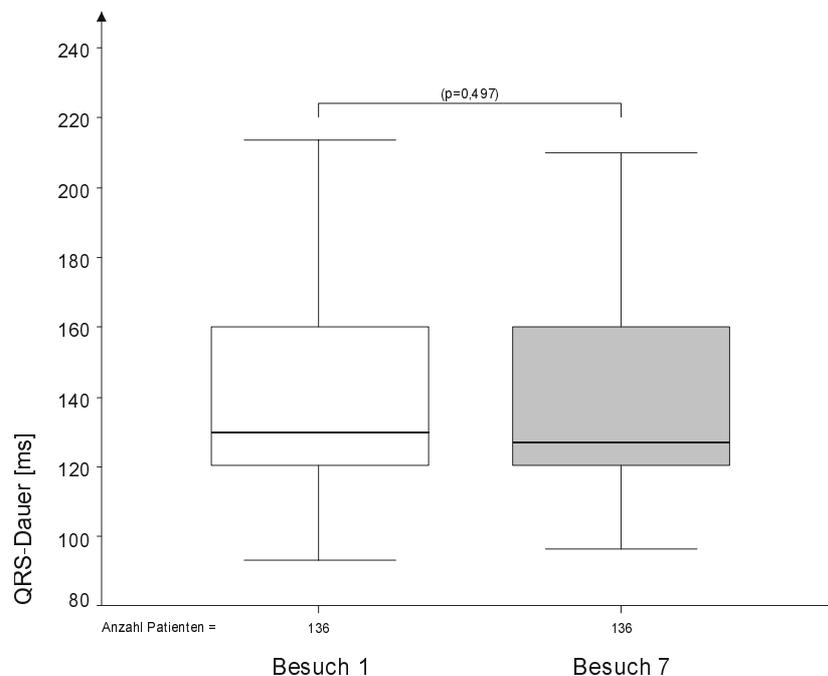
Die QRS-Dauer für Patienten im Valsartan-Kollektiv zeigt im Verlauf der Besuche 1,7,10 bis 14 keine signifikante Veränderung ( $p=0,933$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

### 4.4.3 Placebokollektiv

#### 4.4.3.1 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis siebten Besuch

Von den Patienten im Placebokollektiv nahmen 136 am Besuch 1 und 7 teil. Bei diesen Patienten lag die maximale QRS-Dauer bei Besuch 1 im Mittel bei 139 ms, mit einer Spannweite von 93 ms bis 220 ms und einer Standardabweichung von 29 ms. Bei Besuch 7 betrug die maximale QRS-Dauer im Mittel 138 ms, mit einer Spannweite von 97 ms bis 230 ms. Die Standardabweichung lag hier ebenfalls bei 29 ms (siehe Abbildung 21).

Der Wilcoxon-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung zwischen Besuch 1 und 7 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,497 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



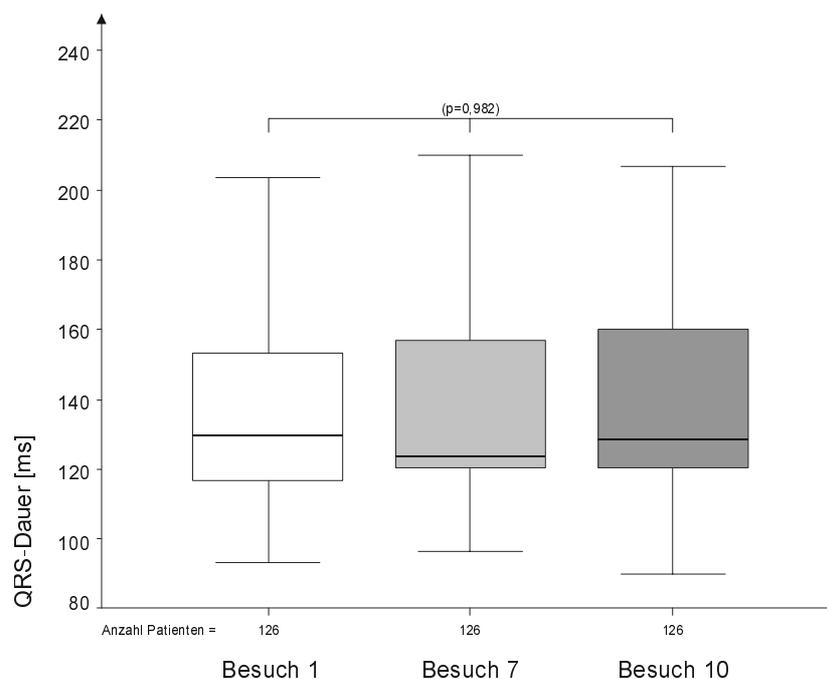
**Abbildung 21 Entwicklung der QRS-Dauer im Placebokollektiv von Besuch 1 bis 7**

Die QRS-Dauer für Patienten im Placebokollektiv zeigt zwischen Besuch 1 und Besuch 7 keine signifikante Veränderung ( $p=0,497$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.4.3.2 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis zehnten Besuch

Bei 126 Patienten des Placebokollektivs lagen die Daten der Besuche 1 bis 10 vor. Für den Besuch 1 ergab sich für diese Patienten im Mittel eine maximale QRS-Dauer von 138 ms, mit einer Spannweite von 93 ms bis 220 ms und einer Standardabweichung von 29 ms. Bei Besuch 7 lag die maximale QRS-Dauer im Mittel ebenfalls bei 138 ms, mit einer Spannweite von 97 ms bis 230 ms. Die Standardabweichung war auch hier bei 29 ms. Für den Besuch 10 ergab sich im Mittel eine maximale QRS-Dauer von wiederum 138 ms, eine Spannweite von 90 ms bis 230 ms und eine Standardabweichung von 30 ms (siehe Abbildung 22).

Der Friedman-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1, 7 bis 10 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,982 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



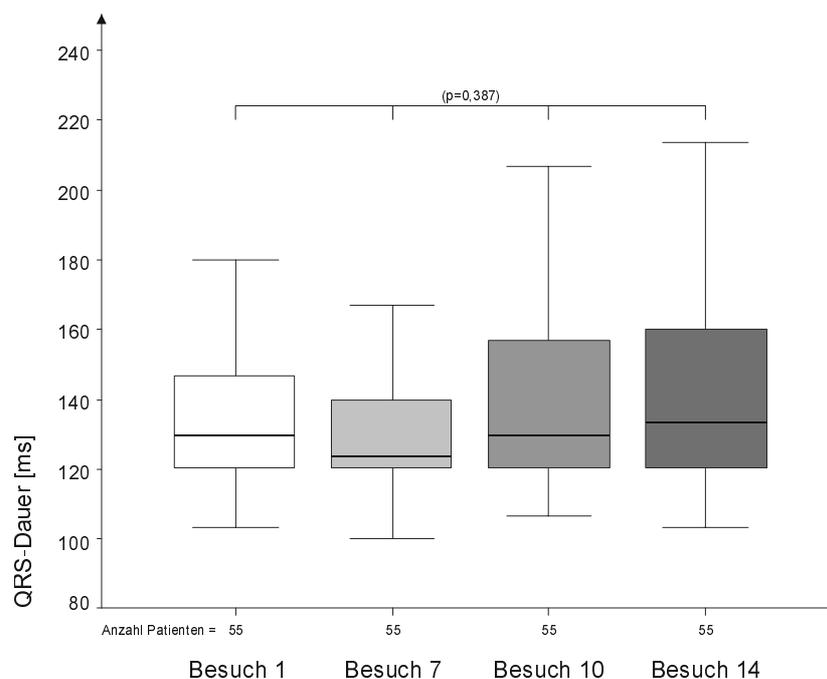
**Abbildung 22 Entwicklung der QRS-Dauer im Placebokollektiv von Besuch 1 bis 10**

Die QRS-Dauer für Patienten im Placebokollektiv zeigt im Verlauf der Besuche 1,7 bis 10 keine signifikante Veränderung ( $p=0,982$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

#### 4.4.3.3 Entwicklung der QRS-Dauer vom ersten bis vierzehnten Besuch

Im Placebokollektiv nahmen 55 Patienten von Besuch 1 bis 14 an der Studie teil. Bei diesen Patienten lag bei Besuch 1 die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 137 ms, mit einer Spannweite von 103 ms bis 210 ms und einer Standardabweichung von 23 ms. Bei den Besuchen 7 bzw. 10 lag die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 136 ms bzw. bei 139 ms, die Spannweite zwischen 100 ms und 220 ms bzw. zwischen 107 ms und 207 ms. Die Standardabweichung betrug 27 ms bzw. 26 ms. Bei Besuch 14 lag die maximale QRS-Dauer im Mittel bei 141 ms, mit einer Spannweite von 103 ms bis 220 ms. Die Standardabweichung betrug 29 ms (siehe Abbildung 23).

Der Friedman-Test zur Analyse der QRS-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1, 7, 10 bis 14 ergab mit einem Signifikanzwert von 0,387 keine signifikante Veränderung für die QRS-Dauer in diesem Zeitraum.



**Abbildung 23 Entwicklung der QRS-Dauer im Placebokollektiv von Besuch 1 bis 14**

Die QRS-Dauer für Patienten im Placebokollektiv zeigt im Verlauf der Besuche 1, 7, 10 bis 14 keine signifikante Veränderung ( $p=0,387$ ). (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 4.5 Vergleich der Patienten mit normaler und pathologischer QRS-Dauer

Im Folgenden wurde die Entwicklung der QRS-Komplexe mit normaler und pathologischer Zeitdauer betrachtet. Es wurde untersucht, wie viele Patienten mit normaler QRS-Dauer über die Zeit mit der QRS-Dauer im Normbereich blieben bzw. wie viele eine pathologische QRS-Dauer entwickelte und wie viele Patienten mit pathologischer QRS-Dauer über die Zeit ihre pathologische QRS-Dauer behielten bzw. bei wie vielen die QRS-Dauer wieder in den Normbereich ging. Mittels des McNemar-Tests wurde die Signifikanz der Veränderungen untersucht.

### 4.5.1 Gesamtkollektiv

#### 4.5.1.1 Entwicklung von Besuch 1 zu Besuch 7

Im Gesamtkollektiv blieb zwischen Besuch 1 und 7 bei 70,4% eine normale QRS-Dauer erhalten. In 29,6% der Fälle wurde die normale QRS-Dauer pathologisch. Bei den Patienten mit pathologischer QRS-Dauer in Besuch 1 blieb zu 89,6% die QRS-Dauer pathologisch und zu 10,4% wurde sie normal.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,618$ ).

#### 4.5.1.2 Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 10

Bei Betrachtung der Besuche 1 bis 10 zeigte sich, dass in 69,2% der Fälle die normale QRS-Dauer erhalten blieb, in 30,8% ging sie aber in einen pathologischen Bereich. Pathologische Werte in Besuch 1 blieben zu 89,0% pathologisch und in 11,0% der Fälle wurden sie normal.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,736$ ).

#### 4.5.1.3 Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 14

In 72,2% der Fälle war eine normale QRS-Dauer bei Besuch 1 auch noch bei Besuch 14 normal, 27,8% wurden pathologisch. Patienten mit einer pathologischen QRS-Dauer bei Besuch 1 hatten zu 89,6% auch noch bei Besuch 14 eine pathologische QRS-Dauer, bei 10,4% verkleinerte sie sich so, dass sie bei Besuch 14 dann im Normbereich lag.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,581$ ).

## 4.5.2 Valsartan-Kollektiv

### 4.5.2.1 Entwicklung von Besuch 1 zu Besuch 7

Von Besuch 1 bis Besuch 7 blieb in 66,7% der Fälle bei den Patienten im Valsartan-Kollektiv eine normale QRS-Dauer normal, zu 33,3% wurde sie pathologisch. In 87,8% der Fälle veränderte sich bis zu Besuch 7 eine pathologische QRS-Dauer nicht und zu 12,2% wurde sie normal.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,481$ ).

### 4.5.2.2 Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 10

Bei 63,2% der Patienten mit einer normalen QRS-Dauer bei Besuch 1 blieb auch bei Besuch 14 die QRS-Dauer im Normbereich, 36,8% wurden aber pathologisch. Eine pathologische QRS-Dauer bei Besuch 1 war auch bei Besuch 10 in 84,8% der Fälle noch pathologisch, bei 15,2% ging sie in den Normbereich zurück.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,359$ ).

### 4.5.2.3 Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 14

Eine normale QRS-Dauer bei Besuch 1 war zu 77,8% auch bei Besuch 14 normal und zu 22,2% war sie dann pathologisch. Eine pathologische QRS-Dauer blieb zu 87,1% pathologisch und zu 12,9% wurde sie normal.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,687$ ).

### 4.5.3 Placebokollektiv

#### 4.5.3.1 Entwicklung von Besuch 1 zu Besuch 7

Im Placebokollektiv blieb bis Besuch 10 in 72,7% der Fälle eine normale QRS-Dauer normal, in 27,3% der Fälle wurde sie pathologisch. Pathologisch blieb die QRS-Dauer in 91,3% der Fälle und in den Normbereich zurück ging sie in 8,7% der Fälle.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=1,000$ ).

#### 4.5.3.2 Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 10

Von Besuch 1 bis Besuch 10 blieb in 72,7% der Fälle bei den Patienten im Placebokollektiv eine normale QRS-Dauer im Normbereich, zu 27,3% wurde sie pathologisch. Eine pathologische QRS-Dauer bei Besuch 1 war in 92,6% der Fälle auch bei Besuch 10 pathologisch, in 7,4% ging sie in den Normbereich zurück.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,804$ ).

#### 4.5.3.3 Entwicklung von Besuch 1 bis Besuch 14

Im Placebokollektiv blieb zwischen Besuch 1 und 14 in 66,7% der Fälle eine normale QRS-Dauer erhalten. In 33,3% der Fälle wurde eine normale QRS-Zeit pathologisch. 91,3% der Patienten mit pathologischer QRS-Dauer bei Besuch 1 hatten auch bei Besuch 14 eine pathologische QRS-Dauer, in 8,7% wurde sie normal.

Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=1,000$ ).

## 4.6 Prognostische Bedeutung der QRS-Dauer

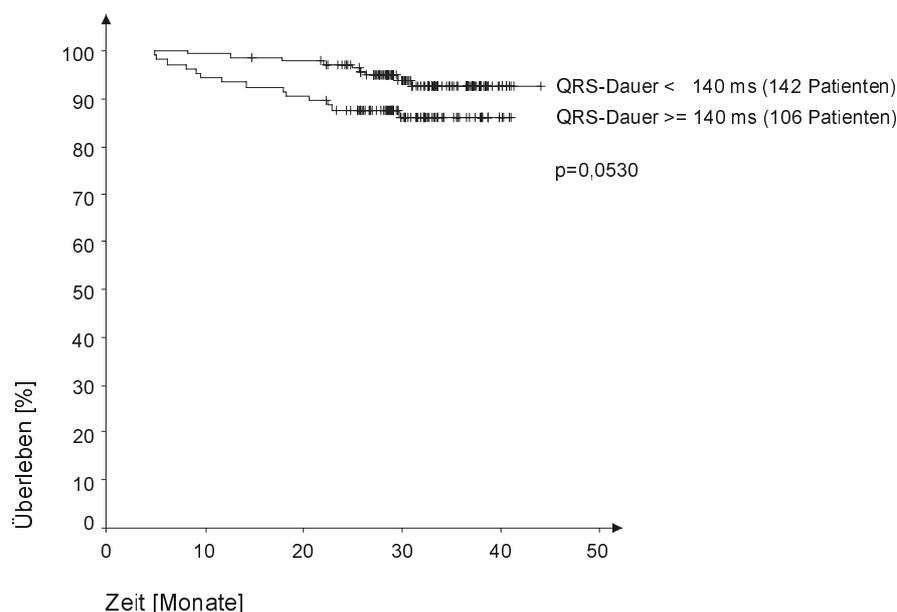
Zur Untersuchung von potentiellen prognostischen Faktoren wurde die Kaplan-Meier-Überlebenskurve als univariate Analyse und das Cox-Regressionsmodell als multivariate Analyse durchgeführt.

#### 4.6.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Die prognostische Bedeutung der QRS-Dauer wurde mittels der Kaplan-Meier-Überlebenskurve evaluiert. Dabei wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer QRS-Dauer von kleiner bzw. größer/gleich 140 ms und von kleiner bzw. größer/gleich 160 ms erstellt. Die Unterschiede wurden mittels des Log-Rank-Tests analysiert.

##### 4.6.1.1 QRS-Dauer von kleiner bzw. größer/gleich 140 ms

Zu Studienbeginn wiesen 142 Patienten eine QRS-Dauer von weniger als 140 ms und 106 Patienten eine QRS-Dauer von 140 ms oder mehr auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate lag bei den Patienten mit einer QRS-Dauer von weniger als 140 ms bei Besuch 1 bei 97,2% und bei den Patienten mit einer QRS-Dauer größer oder gleich 140 ms bei 87,7%. Der Vergleich der beiden Kurven ergab ein Signifikanzniveau von 0,0530 und somit keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 24).

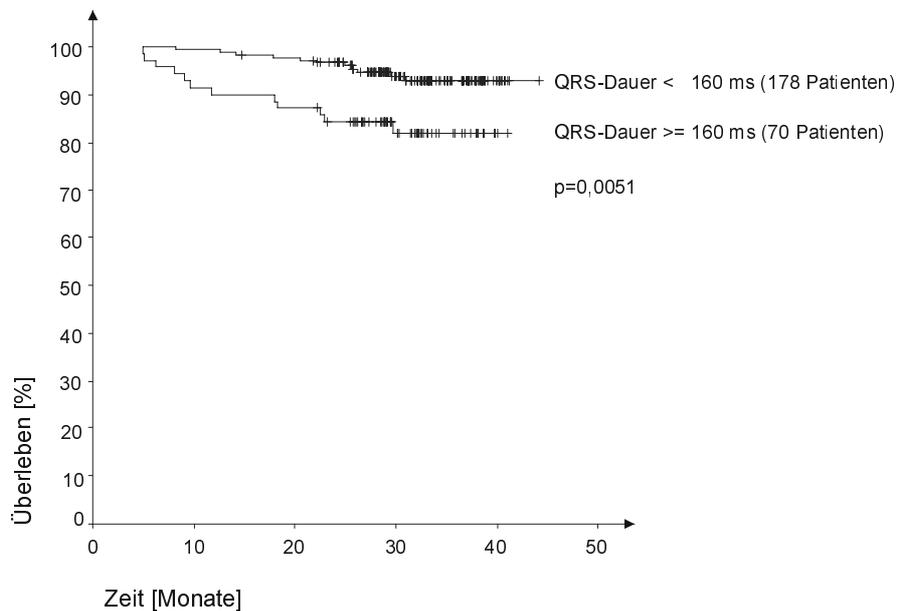


**Abbildung 24** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit einer QRS-Dauer kleiner (< 140 ms) oder größer/gleich 140 ms (>= 140 ms)

Die Kaplan-Meier-Kurven stellen den prozentualen Anteil der überlebenden Patienten über die Zeit dar. Der Vergleich der Überlebensrate für 142 Patienten aus der Gruppe mit einer QRS-Dauer kleiner 140 ms bei Besuch 1 mit der Überlebensrate für 106 Patienten aus der Gruppe mit einer QRS-Dauer größer/gleich 140 ms bei Besuch 1 ergibt keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,0530$ ).

#### 4.6.1.2 QRS-Dauer von kleiner bzw. größer/gleich 160 ms

178 Patienten hatten zu Studienbeginn eine QRS-Dauer von weniger als 160 ms und 70 Patienten eine QRS-Dauer von 160 ms oder mehr. Bei der Betrachtung der Patienten mit einer QRS-Dauer von kleiner bzw. größer oder gleich 160 ms ergab sich für die Patienten mit einer QRS-Dauer von unter 160 ms eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 96,6% und für die mit einer größeren QRS-Dauer eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84,2%. Beim Vergleich der beiden Überlebenskurven ergab sich ein Signifikanzniveau von 0,0051 und somit ein hoch signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 25).



**Abbildung 25** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit einer QRS-Dauer kleiner (< 160 ms) oder größer/gleich 160 ms ( $\geq$  160 ms)

Die Kaplan-Meier-Kurven stellen den prozentualen Anteil der überlebenden Patienten über die Zeit dar. Der Vergleich der Überlebensrate für 178 Patienten aus der Gruppe mit einer QRS-Dauer kleiner 160 ms bei Besuch 1 mit der Überlebensrate für 70 Patienten aus der Gruppe mit einer QRS-Dauer größer/gleich 160 ms bei Besuch 1 ergibt einen hoch signifikanten Unterschied (p=0,0051).

#### 4.6.2 Cox-Regressionsmodell

Mittels des Cox-Regressionsmodells wurde in der multivariaten Analyse die prognostische Bedeutung von Alter (<60 Jahre; ≥60 Jahre), Geschlecht, NYHA-Stadien (II; III-IV), QRS-Dauer (<160 ms; ≥160 ms), linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<20%; ≥20%), Vorhofflimmern und Valsartan-Gabe untersucht. Dabei wurde die Methode der backward-selection angewandt. In den ersten Schritt gingen alle diese Variablen ein. Als erstes wurde für den zweiten Schritt wegen niedrigster Signifikanz Valsartangabe aus der Analyse ( $p=0,984$ ) entfernt. Für Schritt drei folgten die NYHA-Stadien ( $p=0,949$ ), für Schritt vier das Vorhofflimmern ( $p=0,627$ ) und für Schritt fünf die LVEF ( $p=0,610$ ). In Schritt fünf zeigte die Analyse von QRS-Dauer kleiner oder größer/gleich 160 ms, männliches oder weibliches Geschlecht, Alter kleiner oder größer/gleich 65 ein Signifikanzniveau von 0,008 für die QRS-Dauer, von 0,105 für das Geschlecht und ein Signifikanzniveau von 0,059 für das Alter als prognostische Faktoren. Aufgrund dieser Ergebnisse kann allein bei der QRS-Dauer von einem hoch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit gesprochen werden. Die Signifikanz für den Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit lag knapp über dem Signifikanzniveau (siehe Tabelle 1 auf Seite 39).

## Cox-Regressionsmodell

	Variablen	x-faches Risiko	95%-Konfidenzintervall		p
			unteres	oberes	
Schritt 1	Valsartan	0,000	0,402	2,343	0,984
	QRS-Dauer (160 ms)	5,816	1,217	6,707	0,016
	Geschlecht	2,573	0,694	38,787	0,109
	Alter (65 Jahre)	3,554	0,969	5,191	0,059
	Vorhofflimmern	0,238	0,400	4,584	0,625
	LVEF (20%)	0,269	0,435	4,181	0,604
	NYHA	0,004	0,431	2,448	0,952
Schritt 2	QRS-Dauer (160 ms)	5,876	1,222	6,666	0,015
	Geschlecht	2,580	0,696	38,573	0,108
	Alter (65 Jahre)	3,603	0,974	5,171	0,058
	Vorhofflimmern	0,238	0,400	4,584	0,625
	LVEF (20%)	0,276	0,445	4,071	0,599
	NYHA	0,004	0,434	2,436	0,949
Schritt 3	QRS-Dauer (160 ms)	5,918	1,225	6,610	0,015
	Geschlecht	2,578	0,696	38,537	0,108
	Alter (65 Jahre)	3,680	0,983	5,075	0,055
	Vorhofflimmern	0,236	0,400	4,573	0,627
	LVEF (20%)	0,273	0,445	4,051	0,601
Schritt 4	QRS-Dauer (160 ms)	6,203	1,225	6,710	0,013
	Geschlecht	2,572	0,694	38,519	0,109
	Alter (65 Jahre)	3,652	0,980	5,061	0,056
	LVEF (20%)	0,260	0,442	4,014	0,610
Schritt 5	QRS-Dauer (160 ms)	6,971	1,330	6,868	0,008
	Geschlecht	2,622	0,705	39,086	0,105
	Alter (65 Jahre)	3,564	0,970	5,007	0,059

**Tabelle 1 Multivariate Analyse der Überlebenszeit**

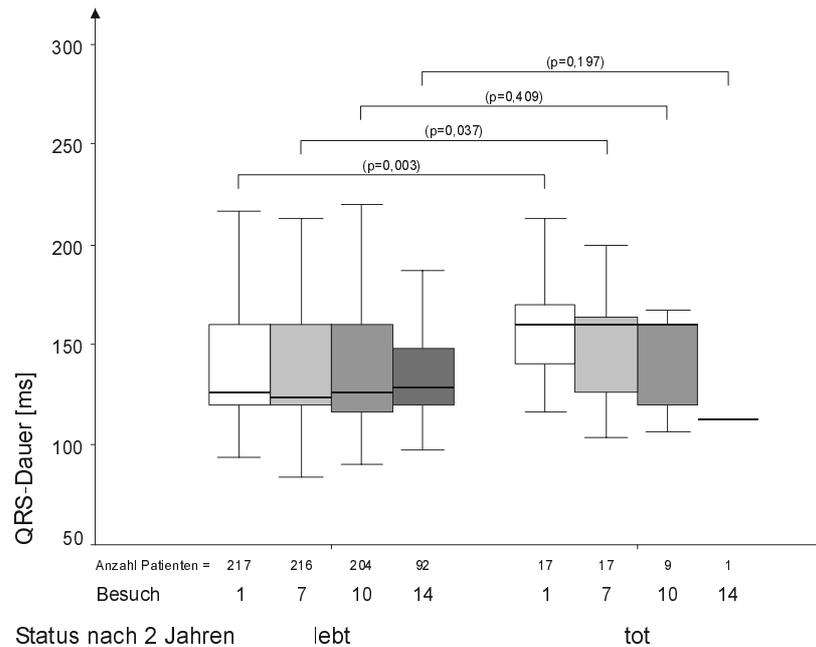
In der Tabelle sind die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsmodell-Analyse („proportional-hazard-model“) der Überlebenszeit dargestellt. Zur Eliminierung einer Variablen pro Schritt wurde die „backward-selection“ Methode angewandt. In die Analyse gingen folgende Variablen ein (Schwellwerte sind in der Tabelle in Klammern angegeben): Gabe von Valsartan: Ja/Nein; QRS-Dauer bei Besuch 1:  $\geq 160$  ms/ $< 160$  ms; Geschlecht: männlich/weiblich; Alter:  $\geq 65$  Jahre/ $< 65$  Jahre; Vorhofflimmern: Ja/Nein; linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF):  $\geq 20\%$ / $< 20\%$ ; NYHA-Stadium: II/III-IV. Die jeweils pro Schritt eliminierte Variable ist grau hinterlegt. Nur die QRS-Dauer größer/gleich 160 ms hat einen hoch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,008$ ). Der Signifikanzwert für den Einfluss des Alters größer/gleich 65 Jahren liegt mit  $p=0,059$  an der Signifikanzgrenze.

## 4.7 Vergleich der QRS-Dauer von gestorbenen und überlebenden Patienten

Im Laufe der 24 Monate, die die Patienten in dieser Subgruppenanalyse beobachtet wurden, starben 17 Patienten. An Besuch 1 und 7 nahmen noch alle diese 17 Patienten teil. An Besuch 10 noch neun und an Besuch 14 noch einer. Im Folgenden wurde die QRS-Dauer dieser Patienten mit der der Patienten, die nach 24 Monaten noch lebten untersucht. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurde die Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen getestet.

Bei Besuch 1 wiesen die gestorbenen Patienten im Mittel eine maximale QRS-Dauer von  $161 \text{ ms} \pm 31 \text{ ms}$  und die überlebenden Patienten im Mittel eine maximale QRS-Dauer von  $139 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$  auf. Bei Besuch 7 zeigte sich bei den Gestorbenen im Mittel eine maximale QRS-Dauer von  $154 \text{ ms} \pm 31 \text{ ms}$  und bei den Überlebenden von  $138 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$ . Bei Besuch 10, an dem noch neun der verstorbenen Patienten teilnahmen, lag sie für die Gestorbenen bei  $149 \text{ ms} \pm 35 \text{ ms}$  und für die Überlebenden bei  $138 \text{ ms} \pm 29 \text{ ms}$ . Und bei Besuch 14 betrug die maximale QRS-Dauer des gestorbenen Patienten, der noch an diesem Besuch teilnahm,  $113 \text{ ms}$  und der Überlebenden im Mittel  $138 \text{ ms} \pm 28 \text{ ms}$  (siehe Abbildung 26 auf Seite 41).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich der QRS-Dauer bei Besuch 1 für Patienten, die nach 2 Jahren noch lebten bzw. gestorben waren, einen hoch signifikanten Unterschied ( $p=0,003$ ). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch beim Vergleich der QRS-Dauer bei Besuch 7 ( $p=0,037$ ). Beim Vergleich der QRS-Dauer von Besuch 10 ergab sich mit einem Signifikanzniveau von 0,409 kein signifikanter Unterschied, ebenso beim Vergleich der QRS-Dauer von Besuch 14 ( $p=0,197$ ).



**Abbildung 26 QRS-Dauer von innerhalb 24 Monaten gestorbenen Patienten (tot) und überlebenden Patienten (lebt)**

Die Verteilung der QRS-Dauer bei Besuch 1, 7, 10 und 14 der Patienten, die nach 2 Jahren noch lebten, wird hier mit der QRS-Dauer bei Besuch 1, 7, 10 und 14 der Patienten, die nach 2 Jahren schon gestorben waren verglichen. Die Unterschiede in der QRS-Dauer zwischen den beiden Gruppen sind für Besuch 1 ( $p=0,003$ ) hoch signifikant, für Besuch 7 ( $p=0,037$ ) signifikant und für die Besuche 10 ( $p=0,409$ ) und 14 ( $p=0,197$ ) jeweils nicht signifikant. (Erläuterungen zu Boxplots siehe Abbildungserklärung auf Seite v)

## 5 Diskussion

### 5.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Der QRS-Komplex repräsentiert die Erregungsausbreitung in den Herzkammern. Dabei läuft die Erregung in der Kammer über das Hissche-Bündel mit linkem und rechtem Tawara-Schenkel in der jeweiligen Ventrikelhälfte zu den Purkinjeschen-Fasern. Diese übertragen dann die Erregung auf das Kammermyocard, das daraufhin kontrahiert [39]. Bei der QRS-Dauer handelt es sich demnach um die Zeit, die benötigt wird, um die Ventrikelmuskulatur zu depolarisieren. Dabei kann die Depolarisation durch Elektrolytverschiebungen, Medikamente und das autonome Nervensystem beeinflusst werden.

Normalerweise herrscht ein Gleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität. Bei einem insuffizienten Herzen wird aber primär das sympathische Nervensystem aktiviert. Diese Sympathikusaktivierung mit folgender Katecholaminausschüttung führt anfangs zu einer Verkürzung der QRS-Dauer. Im Laufe der Zeit überwiegen aber bei der chronischen Herzinsuffizienz die QRS-verlängernden Einflüsse auf Grund der strukturellen Veränderung des Herzens und der Down-Regulation der Beta-Rezeptoren. Diese Down-Regulation, also eine Abnahme der Beta-Rezeptordichte im Laufe der Zeit, ist die Folge der permanenten Überstimulation der Beta-Rezeptoren durch den erhöhten Noradrenalinspiegel. Dies hat damit letztendlich eine verminderte Wirkung der Katecholamine zur Folge und im Laufe der Zeit gewinnt die parasympathische Aktivität die Überhand [10,34,35,46,63].

### 5.2 Fragestellung

Aufgrund der elektrophysiologischen Veränderungen bei der chronischen Herzinsuffizienz ist es von großem Interesse den Einfluss von Medikamenten mit anti-sympathikotoner Wirkung auf die Depolarisation und somit auf die QRS-Dauer zu untersuchen. In unserer Studie betrachteten wir die Wirkung von ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern und Valsartan, die alle zu dieser Wirkgruppe gezählt werden, auf die QRS-Dauer. In der vorliegenden Subgruppenanalyse nahmen von 248 teilnehmenden Patienten 99 einen ACE-Hemmer, 11 einen Beta-Rezeptorenblocker, 128

beide Medikamente und nur 10 Patienten erhielten keines dieser Medikamente. Zusätzlich erhielten 111 Patienten Valsartan.

In Hinblick auf zukünftige Untersuchungen und die Aussagekraft vergangener Studien ist es von großer Bedeutung, wie gut die Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer ist, welche Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer wirken, wie sich diese im Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz verändert und ob der QRS-Dauer eine prognostische Bedeutung zukommt. Dies wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht.

### 5.3 Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer und QRS-Dispersion

Um die Aussagefähigkeit der QRS-Dauer und der QRS-Dispersion zu belegen, ist es nötig die Reproduzierbarkeit der Messwerte über die Zeit zu überprüfen. Dennoch existieren bisher keine Studien, die die Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer analysieren. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer bei EKG-Aufzeichnungen innerhalb zwei bis vier Wochen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht.

In dieser Subgruppenanalyse wurden zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit Korrelationsanalysen der QRS-Dauer und der QRS-Dispersion von Besuch 1 und 2 durchgeführt. Für die maximale QRS-Dauer konnte beim Vergleich der Besuche 1 und 2, das heißt zu Zeitpunkten, an denen die Patienten nur ihre Basismedikation erhielten, mit einem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  von 0,941 eine signifikant hohe Korrelation nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  von 0,920 eine signifikant hohe Korrelation für die minimale QRS-Dauer. Somit erfüllt die QRS-Dauer das für prognostische Faktoren grundlegende Kriterium der Reproduzierbarkeit.

Zur Bestimmung der Homogenität der Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung im Herzen, die abhängig von der Myocardstruktur ist, wird seit längerem die QT-Dispersion als Maß für die Inhomogenität der Repolarisation untersucht [47,54]. Es konnte gezeigt werden, dass die QT-Dispersion einen Beitrag zur Einschätzung des Risikos für einen plötzlichen Hertzod bei chronischer Herzinsuffizienz leistet [5]. Mit Hilfe der QRS-Dispersion, die sich aus der Differenz der maximalen und minimalen QRS-Dauer ergibt, wird nun ebenfalls versucht die Bedeutung der Inhomogenität der Depolarisation für die chronische Herzinsuffizienz zu bestimmen.

Die Reproduzierbarkeit der QRS-Dispersion wurde von Anastasiou-Nana et al. in ihrer Studie aus dem Jahre 2000 geprüft. In dieser Studie wiesen sie der QRS-Dispersion nicht nur eine allgemeine prognostische Bedeutung bei chronischer Herzinsuffizienz zu, sondern sie zeigten auch, dass die QRS-Dispersion zur unabhängigen Vorhersage des plötzlichen Herztodes geeignet ist. Bei kurz aufeinanderfolgenden Untersuchungen konnten sie eine Korrelation der QRS-Dispersion von immerhin 64% zeigen [3]. Dagegen wurde in der Studie von Peters et al., die an 121 Patienten zeigte, dass eine QRS-Dispersion von mehr als 50 ms schon Jahre vor der Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz in Zusammenhang mit wiederholten Arrhythmien und Synkopen steht, keine Korrelationsanalyse durchgeführt [65].

Der Vergleich der QRS-Dispersion zwischen den Besuchen 1 und 2 zeigte in unserer Studie mit einem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  von 0,421 nur eine niedrige Korrelation. Die nur mäßige Reproduzierbarkeit ließ uns eine weitergehende Analyse der QRS-Dispersion als nicht sinnvoll erscheinen. Die mäßige Reproduzierbarkeit ist auch ein Indiz dafür, dass die QRS-Dispersion auf Grund ihrer inhärenten Variabilität kein geeigneter Messwert für die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist.

Die Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der QRS-Dispersion in unserer Studie im Vergleich zu der Studie von Anastasiou-Nana et al. können vor allem dadurch erklärt werden, dass Anastasiou-Nana et al. ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG mit einer Laufgeschwindigkeit von 25 mm/s verwendeten [3]. Bei dieser Geschwindigkeit ist die zeitliche Auflösung geringer als bei einer Laufgeschwindigkeit von 50 mm/s. Daraus ergibt sich, dass Schwankungen der QRS-Dauer unterhalb des Auflösungsvermögens des EKGs nicht mehr wahrgenommen werden können und somit nicht in die Schwankungsbreite der Messwerte einfließen. Dennoch war auch bei Anastasiou-Nana et al. die Reproduzierbarkeit der QRS-Dispersion wesentlich geringer, als die des besser untersuchten prognostischen Faktors QT-Dispersion mit 95% [3].

Eine mögliche Ursache für die Variabilität der QRS-Dispersion in der vorliegenden Studie wäre eine starke Schwankung der maximalen und/oder minimalen QRS-Dauer. Dies konnte aber durch Korrelationsanalysen ( $\rho=0,941$  für die maximale QRS-Dauer und  $\rho=0,920$  für die minimale QRS-Dauer) ausgeschlossen werden. Somit kann auch davon ausgegangen werden, dass die Ursache nicht an der EKG-Aufzeichnung selbst oder der Messung der QRS-Dauer liegt. Die im Vergleich zur QRS-Dauer starke Variabilität der QRS-Dispersion ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Schwankungen der maximalen

bzw. minimalen QRS-Dauer als absolute Werte in die QRS-Dispersion eingehen. Im Gegensatz zu der vom Wert her großen QRS-Dauer wird die vom Wert her viel kleinere QRS-Dispersion durch die gleiche Schwankung anteilig wesentlich stärker beeinflusst. Daraus ergibt sich, dass die QRS-Dispersion im Vergleich zu der QRS-Dauer einer höheren inhärenten Variabilität unterliegt.

In weiteren Studien muss daher geprüft werden, ob durch Optimierung der Messmethode die Variabilität der QRS-Dispersion soweit gesenkt werden kann, dass sie die für einen prognostischen Faktor nötige gute Reproduzierbarkeit erfüllt.

## 5.4 QRS-Dauer und Herzinsuffizienz

Die QRS-Dauer bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz wurde bisher nur in wenigen Studien und meist nur an kleinen Patientenkollektiven untersucht. Oftmals wurden diese Studien auch nur retrospektiv durchgeführt. Für Veränderungen der Achsen, PR-Intervall, P-Welle und Herzfrequenz existieren dagegen weit mehr Untersuchungen. Trotzdem liefern die wenigen schon vorhandenen Studien gute Anhaltspunkte dafür, dass Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Gesunden eine höhere QRS-Dauer, meist wohl auf Grund einer intraventrikulären Leitungsverzögerung, aufweisen.

In einer Substudie der Framingham Studie konnte gezeigt werden, dass eine linksseitige Leitungsverzögerung im Ventrikel als Hinweis für eine zugrundeliegende Kardiomyopathie oder hypertensive bzw. kardiovaskuläre Erkrankung gesehen werden kann [68]. Auch Schwarz et al. fanden 1985 bei den von ihnen untersuchten Patienten mit schwerer kongenitaler Kardiomyopathie in 97% der Fälle eine verlängerte QRS-Dauer von mehr als 110 ms [69]. Eine erhöhte Anzahl an Patienten mit verlängerter QRS-Dauer konnten auch Unverferth et al. 1984 bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie sehen. Von 69 Patienten lag bei 40 Patienten die QRS-Dauer über 100 ms [82]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Xiao et al. 1994. Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie stellten sie eine signifikant erhöhte QRS-Dauer im Vergleich zu gesunden Patienten fest (127 ms gegenüber 90 ms) [87]. Stellbrink et al. sahen in ihrer Studie des Jahres 1999 eine signifikante Steigerung der QRS-Dauer (>120 ms) bei Zunahme der Schwere der Herzinsuffizienz. So wiesen nur 9,7% der Patienten im NYHA-Stadium 0 - 1 eine erhöhte QRS-Dauer auf, im Gegensatz dazu lag bei 52,8%

der Patienten des Stadiums III die QRS-Dauer über dem Normbereich [75]. Andere Studien konnten sogar einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der QRS-Verlängerung und der Wahrscheinlichkeit für eine zugrundeliegende schwere Erkrankung des Herzens herstellen [50,66]. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen verlängerten QRS-Komplexen und der Entstehung lebensbedrohlicher Arrhythmien hergestellt werden. Brembilla-Perrot et al. zeigten 1994 an 121 Patienten, dass eine QRS-Dauer von mehr als 110 ms im Vektorkardiogramm ein gutes Kriterium ist um spontane ventrikuläre Arrhythmien vorherzusagen [9]. Diese Arrhythmien stellen einen der Hauptgründe für den plötzlichen Herztod bei chronischer Herzinsuffizienz dar, der unter allen Todesursachen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in allen Stadien, ohne vorheriger Symptome bzw. Verschlechterung der vorhanden Symptome, allein ein Drittel ausmacht [19]. Ein weiteres Drittel der Patienten stirbt aufgrund der Progression ihrer Erkrankung, oftmals verbunden mit intensivierter medikamentöser Therapie und häufigen Krankenhausaufenthalten [43].

Auch in unserer Studie wiesen die Patienten eine im Mittel über den Normbereich liegenden QRS-Dauer auf. Bei Besuch 1 lag die QRS-Dauer im Mittel bei  $140 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$ . Nur knapp 22% der Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt eine im Normbereich liegende QRS-Dauer. Getrennt nach Schweregraden wiesen die Patienten im NYHA-Stadium II im Mittel mit  $138 \text{ ms} \pm 28 \text{ ms}$  eine kürzere QRS-Dauer auf, als die Patienten in den Stadien III und IV mit  $144 \text{ ms} \pm 34 \text{ ms}$ . Dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Im Verlauf der Besuche 1 bis 7, 1 bis 10 und 1 bis 14 zeigte die maximale QRS-Dauer im Gesamtkollektiv keine signifikante Veränderung. Auch der Anteil an Patienten mit normaler QRS-Dauer und pathologisch verlängerter QRS-Dauer veränderte sich im Gesamtkollektiv zwischen den Besuchen 1 und 7, 1 und 10 und 1 und 14 nicht signifikant.

## 5.5 Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer

Bei der Suche nach potentiellen Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer konnte ein signifikanter Einfluss des Alters und ein hoch signifikanter Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf die QRS-Dauer gezeigt werden. Dabei lag die maximale QRS-Dauer für Patienten unter 65 Jahren im Mittel bei  $137 \text{ ms} \pm 28 \text{ ms}$  und für Patienten ab 65 Jahre bei  $146 \text{ ms} \pm 32 \text{ ms}$ . Die maximale QRS-Dauer bei Patienten mit einer LVEF größer

oder gleich 20% betrug im Mittel  $138 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$  und bei den Patienten mit einer LVEF von weniger als 20% lag sie bei  $158 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ . Für die ebenfalls untersuchten Parameter Geschlecht, Grunderkrankung, NYHA-Stadium und Vorhofflimmern konnte kein signifikanter Einfluss auf die QRS-Dauer nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie lag die maximale QRS-Dauer bei den teilnehmenden Männern im Mittel bei  $140 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$  und bei den Frauen bei  $138 \text{ ms} \pm 32 \text{ ms}$ . Zwischen diesen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Die maximale QRS-Dauer bei Patienten mit Vorhofflimmern zu Studienbeginn betrug im Mittel  $141 \text{ ms} \pm 31 \text{ ms}$  und bei den Patienten ohne Vorhofflimmern  $134 \text{ ms} \pm 23 \text{ ms}$ . Auch hier bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Die CONQUEST-Studie, die ebenfalls Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer bei Herzinsuffizienz-Patienten betrachtete, ergab vergleichbare Ergebnisse. Hier wurde in einer multivariaten Analyse gezeigt, dass im ersten Jahr nach Diagnosestellung sowohl eine erniedrigte LVEF, als auch erhöhtes Alter eine verlängerte QRS-Dauer bedingen. Da diese Faktoren aber auch die Mortalität beeinflussen, schlossen die Autoren daraus, dass diese QRS-Verlängerung eher eine Begleiterscheinung der Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz ist, als ein auf die Mortalität einflussnehmender Faktor [72].

Der Einfluss des Alters auf die QRS-Dauer lässt sich unter anderem dadurch begründen, dass sich die Folgen von Überbelastung und kardialschädigenden Ereignissen über die Jahre aufsummieren und zusammen zu einer Leitungsverzögerung im Myocard führen. Diese Leitungsverzögerung drückt sich wiederum in einer Verlängerung der QRS-Dauer aus.

Eine erniedrigte LVEF ist eine Folge einer systolischen linksventrikulären Funktionsstörung. Diese ist häufig durch eine chronische Überbelastung des linken Ventrikels verursacht. Für eine chronische Überbelastung des rechten Ventrikels konnte bereits ein Zusammenhang zwischen QRS-Verlängerung und chronischer Überbelastung in Untersuchungen zur Verlängerung der QRS-Dauer nach Korrektur der Fallot-Tetralogie hergestellt werden [1,41]. Dies übertragen auf die Verhältnisse bei der chronischen Herzinsuffizienz kann den hochsignifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und QRS-Verlängerung erklären.

Somit führen unabhängig voneinander ein Alter von 65 oder mehr Jahren und eine LVEF von 20% oder weniger zu einer Verlängerung der QRS-Dauer.

Zusätzlich zu den mit unserer Studie übereinstimmenden Ergebnissen wurde in der CONQUEST-Studie auch für die Faktoren männliches Geschlecht und weiße Rasse ein Einfluss auf die QRS-Dauer beschrieben. Dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden. Bezüglich der Depolarisation ergab die CONQUEST-Studie bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz eine längere QRS-Dauer als bei Frauen [72]. Auch Taneja et al. konnten in einer vor kurzem veröffentlichten Untersuchung an 124 gesunden Männern und 230 gesunden Frauen bei Männern eine signifikant längere QRS-Dauer als bei Frauen nachweisen [79]. Unser von diesen beiden Studien abweichendes Ergebnis ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Patienten der vorliegenden Studie wesentlich schwerer erkrankt waren, als die in der CONQUEST-Studie. Beispielsweise war in der CONQUEST-Studie der Anteil an Patienten mit pathologischer QRS-Verlängerung (CONQUEST-Studie: >130 ms) mit 15,5% wesentlich geringer war als in der vorliegenden Studie mit knapp 50% der Patienten mit einer QRS-Dauer von größer 130 ms. Taneja et al. untersuchten nur gesunde Probanden. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden somit durch die Schwere der Erkrankung überlagert. Eine weitere Erklärung könnte der erheblich geringere Anteil an weiblichen Patienten am Gesamtkollektiv unserer Studie sein (17% in dieser Studie im Vergleich zu 50% in der CONQUEST-Studie und 65% Frauen in der Studie von Taneja et al.) [72,79]. Ein Einfluss der Rasse wurde bedingt durch die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs nicht untersucht.

## 5.6 QRS-Dauer und medikamentöse Therapie

Castro et al. zeigten 1982 an hypertensiven Patienten unter Langzeitbehandlung mit dem Beta-Rezeptorenblocker Sotalol zwar eine Verlängerung der PR- und QT-Intervalle, die QRS-Dauer blieb aber von der Medikation unbeeinflusst. Zusätzlich konnten sie auch unter körperlicher Anstrengung keine Verlängerung der QRS-Dauer erkennen [15]. Neuvonen et al. konnten in ihrer Studie des selben Jahres ebenfalls keine wesentliche Veränderung der QRS-Dauer unter diesem Beta-Rezeptorenblocker nachweisen [61]. Blomstrom-Lundqvist et al. untersuchten 1986 die unterschiedlichen Einflüsse von Metoprolol und Sotalol auf die Repolarisations- und Depolarisationsdauer. Dabei stellten sie fest, dass Sotalol im Gegensatz zu Metoprolol die QT-Dauer verlängert. Da die QRS-Dauer aber gleich blieb, war die QT-Verlängerung nur durch eine verlängerte

Repolarisationsdauer bedingt. Auch konnten sie keine Veränderung der QRS-Dauer in Folge einer Metoprololgabe identifizieren [7]. Im Gegensatz dazu konnten Nakagawa et al. im Jahre 2000 an gesunden Probanden zeigen, dass die QRS-Dauer bei körperlicher Anstrengung unter Blockade von Beta-Rezeptoren sinkt [60]. Taboulet et al. wiesen 1993 nach, dass eine Überdosierung mit Beta-Rezeptorenblockern zu einer QRS-Verlängerung führen kann [78].

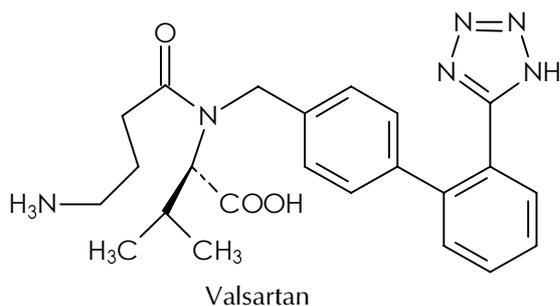
In einem Schweine-Tiermodell konnten Tio et al. 1990 nach induzierter Ischämie eine verlängerte QRS-Dauer unter oraler Gabe des ACE-Hemmers Zofenopril nachweisen [81]. Dahingegen fanden Vacek et al. im Jahre 1993 bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz unter 6-wöchiger Captopril-Therapie keine signifikante Veränderung der QRS-Dauer. Allerdings lag das Signifikanzniveau hier an der Signifikanzgrenze ( $p=0,06$ ) [83].

In unserer Subgruppenanalyse lag zu Studienbeginn die maximale QRS-Dauer der Patienten unter ACE-Hemmern bei  $143 \text{ ms} \pm 32 \text{ ms}$ , die der Patienten mit Beta-Rezeptorenblockern bei  $135 \text{ ms} \pm 28 \text{ ms}$  und die der Patienten gleichzeitig mit ACE-Hemmern und Beta-Rezeptorenblocker als Basismedikation bei  $139 \text{ ms} \pm 29 \text{ ms}$ . Dagegen lag die maximale QRS-Dauer ohne solche Basismedikation bei  $130 \text{ ms} \pm 25 \text{ ms}$ . Beim Vergleich der maximalen QRS-Dauer konnte also kein signifikanter Einfluss der Basismedikation auf die QRS-Dauer nachgewiesen werden. Dies könnte aber auch zum Teil an der zu geringen Anzahl an Patienten in der Vergleichsgruppe ohne Basismedikation liegen.

Somit stehen unsere Ergebnisse hinsichtlich Beta-Rezeptorenblocker mit den Ergebnissen der Arbeiten von Castro et al., Neuvonen et al. und Blomstrom-Lundqvist et al. im Einklang [7,15,61]. Im Fall der ACE-Hemmer sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit denen von Vacek et al. [83]. Die Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen von Tio et al. könnten darauf zurückgeführt werden, dass Tio et al. nur den Einfluss von ACE-Hemmern auf ein ischämisch geschädigtes Herz im Tiermodell untersuchten und dieses Ergebnis nicht ohne weiteres auf unsere Studie übertragen werden kann [81].

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Subgruppenanalyse im Rahmen der Val-HeFT-Studie war es den Einfluss des Medikamentes Valsartan auf die QRS-Dauer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Bei Valsartan (siehe Abbildung 27 auf Seite 50) handelt es sich um einen aus der Gruppe der Sartane stammenden nicht-heterozyklischen und hochselektiven AT-1-Rezeptorblocker [13,80]. Valsartan wurde im

Jahre 1996 unter dem Namen Diovan® in Deutschland für die Therapie der essentiellen Hypertonie zugelassen. Der Vorteil einer spezifischen Blockierung von AT-1-Rezeptoren liegt unter anderem darin, dass im Gegensatz zur Wirkungsweise von ACE-Hemmern durch AT-1-Rezeptorenblocker die AT-1-Rezeptoren direkt und vollständig blockiert werden und somit die Freisetzung von Noradrenalin aus dem Nebennierenmark effizienter inhibiert wird. Andererseits kann Angiotensin II weiterhin normal an den Angiotensin-2-Rezeptoren (AT-2-Rezeptoren) wirken. Die physiologische Bedeutung von AT-2-Rezeptoren ist zwar noch nicht vollständig aufgeklärt, es wird aber davon ausgegangen, dass AT-2-Rezeptoren einen positiven Einfluss auf die chronische Herzinsuffizienz haben. Unter anderem spielen sie eine Rolle bei der Vasodilatation, Apoptose und Antiproliferation [13]. Im Gegensatz zu der antagonistischen Wirkung von Valsartan an den AT-1-Rezeptoren, wird durch ACE-Hemmer die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II durch das Angiotensin-Converting-Enzym unterbunden. Allerdings wird trotz Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms Angiotensin II weiterhin über nicht blockierte alternative Bildungswege, wie beispielsweise über die unspezifischen Proteasen Trypsin, Cathepsin und Chymase, gebildet [13]. Somit kann durch ACE-Hemmer nicht die gesamte Bildung von Angiotensin II unterbunden werden, was für diese Therapieform eine geringere Effizienz bedeutet. Hinzu kommt, dass neben den AT-1-Rezeptoren auch die AT-2-Rezeptoren und damit eventuell verbundene positive Effekte, wie zum Beispiel ein antiproliferativer Effekt, gehemmt werden [77].



**Abbildung 27** Valsartan-Strukturformel nach Burnier und Brunner [13]

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz weisen, wie schon dargelegt, eine gesteigerte Sympathikusaktivität und damit verbunden einen erhöhten Katecholaminspiegel auf [18,37]. AT-1-Rezeptorantagonisten führen im Gegensatz zu ACE-Hemmern auf Grund ihres spezifischen Angriffspunkts zu einer deutlich besseren Reduktion der Nordadrenalinfreisetzung, was auf einen entscheidenden Vorteil für

Patienten mit einer Herzinsuffizienz schließen lässt [20]. Dies könnte sich auch in einer Verkürzung der QRS-Dauer ausdrücken. Allerdings wurde die Wirkung von Valsartan auf die QRS-Dauer bisher noch in keiner Studie überprüft.

In unserer Subgruppenanalyse lag die maximale QRS-Dauer der Patienten, die später Valsartan erhielten, im Mittel bei  $141 \text{ ms} \pm 31 \text{ ms}$  und die der Patienten, die später ein Placebo erhielten, im Mittel bei  $140 \text{ ms} \pm 29 \text{ ms}$ . Es konnte also kein Unterschied in der QRS-Dauer der beiden Kollektiven gefunden werden. Ebenso zeigte sich im Verlauf der Valsartan-Therapie keine signifikante Veränderung der QRS-Dauer, bei Besuch 14 lag hier die maximale QRS-Dauer bei  $132 \text{ ms} \pm 24 \text{ ms}$ . Das Gleiche zeigte sich für das Placebokollektiv. Hier betrug die maximale QRS-Dauer bei Besuch 14  $141 \text{ ms} \pm 29 \text{ ms}$ . Auch der Anteil der Patienten mit normalen und pathologischen Werten der maximalen QRS-Dauer veränderte sich weder im Placebokollektiv noch im Valsartan-Kollektiv zwischen den Besuchen 1 und 7, 1 und 10 und 1 und 14 signifikant.

Somit konnte in dieser Subgruppenanalyse kein Einfluss von Valsartan auf die QRS-Dauer nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis stellt zum Einen eine neue Erkenntnis für die Grundlagenforschung über die Wirkungsweise von Valsartan dar. Zum Anderen konnte gezeigt werden, dass Valsartan das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien auf Grund einer verlängerten QRS-Dauer nicht erhöht. Somit kann die Anwendung von Valsartan bei Patienten mit verlängerter QRS-Dauer als unbedenklich angesehen werden.

## 5.7 QRS-Dauer als prognostischer Parameter

Zahlreiche Studien in der Vergangenheit hatten zum Ziel prognostische Faktoren für die chronische Herzinsuffizienz zu identifizieren [17,31,38,42,49,64,86]. Auch in der vorliegenden Studie wurden verschiedene Faktoren auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht. Dabei sollte hier insbesondere die bis jetzt wenig untersuchte Bedeutung der QRS-Dauer betrachtet werden. Unsere Studie zeichnet sich gegenüber anderen vor allem durch die hohe Patientenzahl und die Betrachtung der chronischen Herzinsuffizienz allgemein und nicht nur einzelner Erkrankungen, wie beispielsweise der dilatativen Kardiomyopathie, die zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen können, aus.

Bei der QRS-Dauer handelt es sich um einen Parameter, der einfach, nicht-invasiv, kosten- und zeitsparend zu bestimmen ist.

1962 wurde erstmals in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass eine verlängerte QRS-Dauer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein Indikator für eine schlechtere Prognose ist [33]. Allerdings konnte dieses Ergebnis in nachfolgenden Studien nur zum Teil bestätigt werden. Auch Unverferth et al. zeigten 1984 in einer Untersuchung an 69 Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie in einer univariaten Analyse eine signifikante Erhöhung der Mortalität bei zusätzlicher linksseitiger intraventrikulärer Leitungsverzögerung. Dabei galt eine QRS-Dauer von mehr als 100 ms als Zeichen einer Leitungsverzögerung [82]. Ebenso zeigten Olshausen et al. 1988 in ihrer Studie mit 73 an einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Patienten, dass ein Linksschenkelblock das Risiko für einen plötzlichen Herztod signifikant erhöht. Dieses Ergebnis wurde durch eine multivariate Analyse der Faktoren erzielt [62]. Dagegen konnten Hofmann et al. 1988 bei 110 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie zwar zeigen, dass die Patienten ohne Leitungsverzögerung gegenüber den Patienten mit Linksschenkelblock in absoluten Zahlen eine verminderte Mortalität aufwiesen, in der univariaten Analyse war der Unterschied aber nicht signifikant [48]. Auch Mancini et al. konnten im Jahre 1993 in der multivariaten Analyse von 114 Patienten mit nicht-ischämischer kongestiver Kardiomyopathie keine signifikante prognostische Bedeutung der QRS-Dauer finden [58]. Silverman et al. konnten 1995 bei 200 Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie in einer multivariaten Analyse zeigen, dass eine verlängerte QRS-Dauer zwar für Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie eine signifikant schlechtere Prognose bedeutet, für die ischämische Kardiomyopathie konnte aber diese prognostische Bedeutung der QRS-Dauer nicht gezeigt werden [73]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Untersuchung von Xiao et al. bei 58 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Sie wiesen bei diesen Patienten eine signifikant höhere Mortalität ab einer QRS-Dauer von mehr als 160 ms nach. Außerdem fanden sie bei den Patienten mit einer QRS-Dauer von mehr als 160 ms und gleichzeitiger Schrittmachertherapie eine signifikant niedrigere Mortalität, als bei Patienten mit gleich hoher QRS-Dauer aber ohne Schrittmacher [88]. 1999 zeigten Shamim et al. in einer retrospektiven Studie mit 241 an chronischer Herzinsuffizienz erkrankten Patienten, dass bei Zunahme der intraventrikulären Leitungsverzögerung die Mortalität signifikant ansteigt [71].

In der vorliegenden Subgruppenanalyse konnte in einer univariaten Analyse gezeigt werden, dass Patienten mit einer maximalen QRS-Dauer von weniger als 160 ms eine

signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben, als Patienten mit einer maximalen QRS-Dauer von 160 ms oder mehr. Auch zeigte der Vergleich der maximalen QRS-Dauer von den Patienten, die innerhalb 24 Monaten verstorbenen waren und den Patienten, die nach 24 Monaten noch lebten, einen signifikanten Unterschied in der QRS-Dauer dieser beiden Patientengruppen in Besuch 1 (verstorbene: 160 ms  $\pm$  31 ms; überlebende: 139 ms  $\pm$  30 ms) und in Besuch 7 (verstorbene: 154 ms  $\pm$  31 ms; überlebende: 138 ms  $\pm$  30 ms). Bei Besuch 10 und 14 konnte dieser Unterschied allerdings nicht mehr nachgewiesen werden. Ursache für den signifikanten Unterschied in Besuch 1 und 7 und das Verschwinden dieses Unterschieds in den Besuchen 10 und 14 kann darauf zurückgeführt werden, dass an den ersten beiden Besuchen alle später verstorbenen Patienten teilnahmen. An Besuch 10 nahmen noch neun und an Besuch 14 gar nur noch ein später verstorbener Patient teil. Der Anteil der verstorbenen an den überlebenden Patienten bei Besuch 10 und 14 war zu gering um einen signifikanten Unterschied ermitteln zu können. Die Ergebnisse aus den Besuchen 1 und 7 unterstützen die in der univariaten Analyse gezeigte Bedeutung der QRS-Dauer als prognostischen Faktor bei der chronischen Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit all den Studien überein, die der QRS-Dauer einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität zuwiesen. Es konnte sogar die von Xiao et al. gezeigte Bedeutung einer QRS-Dauer von mehr als 160 ms als prognostisch ungünstigen Faktor bestätigt werden [88].

Die prognostische Bedeutung der QRS-Dauer wurde auch mit einer multivariaten Regression untersucht. Hier erwies sich eine QRS-Dauer von mehr als 160 ms unter den untersuchten Faktoren als bester prognostischer Faktor. Nur noch für das Alter konnte eine mögliche prognostische Bedeutung gezeigt werden. Die Signifikanz lag hier allerdings an der Signifikanzgrenze ( $p=0,059$ ). Im Gegensatz dazu konnte für Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Vorhofflimmern, NYHA-Stadien und Valsartan keine Bedeutung als prognostischer Faktor für das Überleben gezeigt werden.

Parameshwar et al. zeigten 1992 in ihrer Studie in einer multivariaten Analyse, dass die LVEF ein unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist [64]. Gleiche Ergebnisse zeigten auch zahlreiche andere Studien [25,29,48,57,62,69,82]. Auch in der V-HeFT Studie konnte der linksventrikulären Ejektionsfraktion eine eindeutige prognostische Bedeutung in einer multiplen Regressionsanalyse zugewiesen werden [49]. Im Gegensatz dazu konnte die Studie von

Mancini et al. im Jahre 1993 und einige andere Studien inklusive unsere keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigter LVEF und Mortalität zeigen [28,36,55,58,85]. Dass in unserer Studie für die LVEF in der multivariaten Analyse keine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden konnte, liegt wohl daran, dass durch den limitierten Patienteneinschluss bezüglich der LVEF (LVEF<40%) dieser Faktor nicht mehr zum tragen kommt. Als weiterer Grund könnte in Betracht kommen, dass bei den meisten Studien nichts über die Basismedikation, wie z.B. ACE-Hemmer, die ja die Mortalität senken, bekannt war. In unserer Studie erhielten insgesamt knapp 92% der Patienten einen ACE-Hemmer. Somit ist die Hauptursache für die nicht übereinstimmenden Ergebnisse wohl darin zu sehen, dass der Vergleich der Ergebnisse auf Grund der sehr unterschiedlichen Patientenbasis bezüglich Patientenanzahl und Patientencharakteristika sehr schwierig ist. Darüber hinaus wurden in den verschiedenen Studien meistens nur univariate Analysen und seltener multivariate Analysen durchgeführt. Zusätzlich wurde bei der multivariaten Analyse manchmal die backward und manchmal die forward Methode angewandt. Zudem unterschieden sich die multivariaten Analysen in der Anzahl und Art der betrachteten Faktoren.

Auch der Einfluss des NYHA-Stadiums auf die Mortalität konnte, wie unter anderem in den Arbeiten von Mancini et al. 1993 dargestellt, nicht gezeigt werden. Die Studie von Mancini et al. schloss aber beispielsweise auch Patienten mit einem NYHA-Stadium I ein, diese machten knapp 10% des Patientenkollektivs aus [58]. Dadurch hatten Mancini et al. eine größere Vergleichsbasis zur Bewertung eines Einflusses zur Verfügung.

Der Einfluss des Alters auf die Mortalität wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Judge et al. konnten 1991 für Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf Grund einer koronaren Herzerkrankung einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Mortalität feststellen, den auch andere Studien bestätigen konnten [40,51,70]. Hughes et al. [49], Hofmann et al. [48] und Likoff et al. [57] fanden im Gegensatz dazu keine Beziehung zwischen QRS-Dauer und Alter. Allerdings waren in diese Studien nur Patienten unter 75 Jahre eingeschlossen. Im Unterschied zu der Studie von Hughes et al. waren in unsere Studie Patienten bis 82 eingeschlossen [49]. In der vorliegenden Studie war der Einfluss des Alters grenzwertig signifikant, unterstützt aber eher die Ergebnisse von Judge et al. [51].

Vorhofflimmern wurde unter anderem durch Untersuchungen von Lengyel et al. an 98 Patienten [56], von Unverferth et al. an 69 Patienten [82] und von Hofmann et al. an 110 Patienten [48] als prognostischer Faktor bei dilatativer Kardiomyopathie identifiziert.

Diesen Ergebnissen widerspricht die Untersuchung von Delius et al. an 50 Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie, die keinen signifikanten Unterschied der Mortalität zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus zeigen konnte [29]. Auch in unserer Arbeit konnte in der multivariaten Analyse keine prognostische Bedeutung des Vorhofflimmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gefunden werden. Allerdings wiesen nur 33 von 248 Patienten bei Studienbeginn Vorhofflimmern auf, was den Unterschied zu den Ergebnissen aus anderen Studien erklären könnte.

Die Ergebnisse der Val-HeFT-Studie bezüglich des Einflusses von Valsartan auf die Mortalität konnten durch die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse, wie erwartet, bestätigt werden [4,14,24,30].

## 5.8 Fazit

In der hier vorliegenden Subgruppenanalyse an Patienten der deutschen Zentren der Val-HeFT-Studie konnte gezeigt werden, dass die Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer sehr gut ist, die der QRS-Dispersion aber nur mäßig. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weisen eine im Mittel verlängerte QRS-Dauer auf. Die während der Beobachtungszeit verstorbenen Patienten hatten schon zu Studienbeginn eine signifikant höhere QRS-Dauer, als die im Untersuchungszeitraum nicht verstorbenen Patienten.

Die prognostische Bedeutung der QRS-Dauer und insbesondere einer QRS-Dauer von 160 ms oder mehr konnte sowohl in einer univariate als auch in einer multivariaten Analyse gezeigt werden. Auf Grund dieser Ergebnisse kann die QRS-Dauer als geeignete Methode zur Unterstützung einer Prognoseabschätzung angesehen werden. Die Rolle der QRS-Dauer als prognostischer Faktor vor allem in Hinsicht auf das momentan viel diskutierte biventrikuläre Pacing ist nicht zu unterschätzen [2,8,11,16,32,76,84]. Dabei wird eine verlängerte QRS-Dauer immer wieder als Indikation für diese Intervention angesehen. Aufgrund der hohen Kosten dieser Therapie ist ganz besonders eine geeignete Auswahl der Patienten wichtig. Diese Auswahl wird durch die Betrachtung der QRS-Dauer erleichtert.

## 5.9 Limitation der Studie

Als Limitation der Ergebnisse dieser Studie kann die manuelle Messung der QRS-Dauer angesehen werden. Bhargava et al. konnten aber 1982 zeigen, dass die Ergebnisse aus der manuelle Messung genauso gut sind, wie Messungen mittels eines Computers [6].

Des weiteren wurde in dieser Studie nur eine QRS-Verlängerung allgemein betrachtet und nicht speziell zwischen Links-, Rechts- und Komplettschenkelblock unterschieden.

Auch wurden hier nicht unterschiedliche Todesursachen, wie zum Beispiel plötzlicher Herztod und Tod infolge einer Progression der Herzinsuffizienz, getrennt betrachtet. Allerdings wird davon ausgegangen, dass eine hohe Variabilität in der Kategorisierung von Todesursachen zwischen mehreren Untersuchern besteht [73] und somit die Aussagefähigkeit dieser Klassifizierung eingeschränkt ist.

## 6 Zusammenfassung

Herz- und Kreislauferkrankungen stellen in den Industrienationen nicht nur eine der bedeutendsten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen dar, sondern verursachen durch die hohe Prävalenz und Inzidenz auch immense Kosten für die Gesundheitssysteme. Gerade bei der chronischen Herzinsuffizienz ist eine starke Steigerung der Inzidenz zu beobachten [59,74]. Dies ist nicht nur eine Folge der gestiegenen Lebenserwartung, sondern unter anderem auch eine Folge der gesunkenen Mortalität auf Grund von Herzinfarkten und anderen akuten kardialen Geschehnissen [59]. Der Einsatz von ACE-Hemmern hat zwar die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wesentlich verbessert, trotzdem hat die chronische Herzinsuffizienz immer noch eine schlechtere Prognose als viele Krebserkrankungen [52,77]. Darüber hinaus ist mit zunehmenden Schweregrad die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt.

Im Hinblick auf eine Verbesserung der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz war das Ziel der Val-HeFT-Studie den Einfluss des AT-1-Rezeptorantagonisten Valsartan auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Symptome bei dieser Erkrankung zu untersuchen [20]. An dieser Studie nahmen 5010 Patienten aus 300 Zentren in Europa, Kanada und USA teil [23]. Von den Patienten der deutschen Zentren wurde in der vorliegenden Studie eine Subgruppenanalyse an 248 Patienten zur Bedeutung des QRS-Komplexes bei chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt. Dabei wurde die Reproduzierbarkeit der QRS-Dauer und der QRS-Dispersion, der Verlauf der QRS-Dauer, mögliche Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer und die prognostische Bedeutung der QRS-Dauer bei chronischer Herzinsuffizienz betrachtet. Unter den Patienten befanden sich 41 Frauen und 207 Männer, das durchschnittliche Alter lag bei 60 Jahren. 1059 EKGs wurden von diesen Patienten untersucht. Die QRS-Dauer wurde zu Studienbeginn (Besuch 1) und nach zwei bis vier Wochen (Besuch 2) gemessen, dabei erhielten alle Patienten nur ihre Basismedikation. Danach wurden die Patienten in eine Valsartan- und eine Placebogruppe randomisiert. Unter dieser Medikation wurde noch einmal die QRS-Dauer nach vier, zwölf und vierundzwanzig Monaten (Besuch 7, 10 und 14) nach Studienbeginn untersucht.

Dabei konnte erstmals gezeigt werden, dass die QRS-Dauer eine sehr gute zeitliche Reproduzierbarkeit aufweist. So fand sich beim Vergleich der QRS-Dauer bei Besuch 1 und zwei bis vier Wochen später bei Besuch 2 ein Korrelationskoeffizient von 0,941. Mit

diesem Ergebnis konnte belegt werden, dass die QRS-Dauer die prinzipielle Voraussetzungen der Reproduzierbarkeit erfüllt, um als prognostischer Parameter weiter untersucht zu werden. Für die QRS-Dispersion ergab sich mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,412 eine geringere Reproduzierbarkeit. Daher erscheint dieser Messparameter für Langzeituntersuchungen weniger gut geeignet.

Im Einklang mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien konnten wir bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine mit  $140 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$  im Durchschnitt über der Norm liegende QRS-Dauer nachweisen. Dabei stellten sich eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von weniger als 20% und ein Patientenalter ab 65 Jahre als einzige signifikante Einflussfaktoren auf die QRS-Dauer heraus. Zwischen patientenspezifischen Faktoren, wie Geschlecht, Grunderkrankung, NYHA-Stadien und Vorhofflimmern, und der QRS-Dauer konnten wir keinen kausalen Zusammenhang feststellen.

Auch die Gabe antisymphathikotoner Medikamente, wie ACE-Hemmer und Beta-Rezeptorenblocker hatte keinen Einfluss auf die QRS-Dauer. Daneben konnten wir erstmals zeigen, dass auch Valsartan, das ebenfalls antisymphathikoton wirkt, die QRS-Dauer nicht verändert.

Als wesentliches Ergebnis dieser Subgruppenanalyse konnte sowohl in einer univariaten, als auch in einer multivariaten Analyse nachgewiesen werden, dass die QRS-Dauer eine signifikante prognostische Bedeutung für die Mortalität bei der chronischen Herzinsuffizienz hat. Die Prognose für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz war ab einer QRS-Dauer von 160 ms signifikant ungünstiger.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine im Mittel längere QRS-Dauer haben als Gesunde. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann die QRS-Dauer als geeigneter prognostischer Faktor bei chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden. Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung bei der Entscheidung für Therapieoptionen, vor allem bei nicht-medikamentösen Therapien der chronischen Herzinsuffizienz, wie beispielsweise des biventrikulären Pacings oder der Herztransplantation.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 **Abd El Rahman, M.Y., Abdul-Khaliq, H., Vogel, M., Alexi-Meskishvili, V., Gutberlet, M., Lange, P.E.**  
Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair.  
*Heart* **84** (2000) 416 – 420
- 2 **Abraham, W.T.**  
Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE).  
*J. Card. Fail.* **6** (2000) 369 – 380
- 3 **Anastasiou-Nana, M.I., Nanas, J.N., Karagounis, L.A., Tsagalou, E.P., Alexopoulos, G.E., Toumanidis, S., Gerali, S., Stamatelopoulos, S.F., Mouloupoulos, S.D.**  
Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality.  
*Am. J. Cardiol.* **85** (2000) 1212 – 1217
- 4 **Ärzte-Zeitung**  
Regression der linksventrikulären Hypertrophie – langwieriger Prozeß.  
*Ärzte-Zeitung*, **Nr. 64**, 2001, 12
- 5 **Barr, C.S., Naas, A., Freeman, M., Lang, C.C., Struthers, A.D.**  
QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure.  
*Lancet* **343** (1994) 327 – 329
- 6 **Bhargava, V. und Goldberger, A.L.**  
New method for measuring QRS duration using high-frequency electrocardiography.  
*Am. J. Physiol.* **242** (1982) H507 – H511

- 
- 7 **Blomstrom-Lundqvist, C., Dohnal, M., Hirsch, I., Lindblad, A., Hjalmarson, A., Olsson, S.B., Edvardsson, N.**  
Effect of long term treatment with metoprolol and sotalol on ventricular repolarisation measured by use of transoesophageal atrial pacing.  
*Br. Heart J.* **55** (1986) 181 – 186
- 8 **Braunschweig, F., Linde, C., Gadler, F., Ryden, L.**  
Reduction of hospital days by biventricular pacing.  
*Eur. J. Heart Fail.* **2** (2000) 399 – 406
- 9 **Brembilla-Perrot, B.**  
Correlation between inducibility of sustained ventricular tachycardia and QRS duration.  
*Eur. Heart J.* **15** (1994) 26 – 31
- 10 **Bristow, M.R., Ginsburg, R., Minobe, W., Cubicciotti, R.S., Sageman, W.S., Lurie, K., Billingham, M.E., Harrison, D.C., Stinson, E.B.**  
Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts.  
*N. Engl. J. Med.* **307** (1982) 205 – 211
- 11 **Bristow, M.R., Feldman, A.M., Saxon, L.A.**  
Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators.  
*J. Card. Fail.* **6** (2000) 276 – 285
- 12 **Brosius, F.**  
„SPSS 8.0“  
*MITP-Verlag GmbH, Bonn, 1998, 1. Auflage, 873 – 878*
- 13 **Burnier, M. und Brunner, H.R.**  
Angiotensin II receptor antagonists.  
*Lancet* **355** (2000) 637 – 645

- 
- 14 **CardioNews**  
Aktuelle Probleme der Herzinsuffizienztherapie – Konsequenzen aus der Val-HeFT-Studie.  
*CardioNews* **4.** Jahrgang (1/2001) 12
- 15 **Castro, M., Descamps, R., Thomis, J.A.**  
Electrocardiographic changes after long-term treatment with sotalol in hypertensive patients.  
*Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **20** (1982) 88 – 91
- 16 **Cazeau, S., Leclercq, C., Lavergne, T., Walker, S., Varma, C., Linde, C., Garrigue, S., Kappenberger, L., Haywood, G.A., Santini, M., Bailleul, C., Daubert, J.C.**  
Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.  
*N. Engl. J. Med.* **344** (2001) 873 – 880
- 17 **Cleland, J.G., Dargie, H.J., Ford, I.**  
Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value.  
*Br. Heart J.* **58** (1987) 572 – 582
- 18 **Cohn, J.N., Levine, T.B., Olivari, M.T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G.S., Simon, A.B., Rector, T.**  
Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure.  
*N. Engl. J. Med.* **311** (1984) 819 – 823
- 19 **Cohn, J.N., Archibald, D.G., Ziesche, S., Franciosa, J.A., Harston, W.E., Tristani, F.E., Dunkman, W.B., Jacobs, W., Francis, G.S., Flohr, K.H., Goldman, S., Cobb, F.R., Shah, P.M., Saunders, R., Fletcher, R.D., Loeb, H.S., Hughes, V.C., Baker, B.**  
Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study.  
*N. Engl. J. Med.* **314** (1986) 1547 – 1552

- 20 **Cohn, J.N.**  
Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in Heart Failure Trial.  
*Cardiology* **91** (1999) Suppl. 1, 19 – 22
- 21 **Cohn, J.N., Tognoni, G., Glazer, R.D., Spormann, D., Hester, A.**  
Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure.  
*J. Card. Fail.* **5** (1999) 155 – 160
- 22 **Cohn, J.N.**  
Valsartan Heart Failure Trial  
*Presentation at the 73<sup>rd</sup> AHA Meeting, New Orleans, 15.11.2000*
- 23 **Cohn, J.N., Tognoni, G., Glazer, R., Spormann, D.**  
Baseline demographics of the Valsartan Heart Failure Trial. Val-HeFT Investigators.  
*Eur. J. Heart Fail.* **2** (2000) 439 – 446
- 24 **Cohn, J.N.**  
Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial).  
*Clin. Cardiol.* **24** (2001) 86
- 25 **Convert, G., Delaye, J., Beaune, J., Biron, A., Gonin, A.**  
Prognosis of primary non-obstructive cardiomyopathies.  
*Arch. Mal. Coeur Vaiss.* **73** (1980) 227 – 237
- 26 **Coromilas, J.**  
Classification of antiarrhythmic agents: electropharmacologic basis and clinical relevance.  
*Cardiovasc. Clin.* **22** (1992) 97 – 116
- 27 **Cox, D.R.**  
Regression models and life tables.  
*J. R. Stat. Soc.* **34** (1972) 187 – 201

- 
- 28 **Creager, M.A., Faxon, D.P., Halperin, J.L., Melidossian, C.D., McCabe, C.H., Schick, E.C., Ryan, T.J.**  
Determinants of clinical response and survival in patients with congestive heart failure treated with captopril.  
*Am. Heart J.* **104** (1982) 1147 – 1154
- 29 **Delius, W., Sebening, H., Wegmann, N., Oversohl, K., Wirtzfeld, A., Mathes, P.**  
Clinical features and course of congestive cardiomyopathy of unknown aetiology.  
*Dtsch. Med. Wochenschr.* **101** (1976) 635 – 641
- 30 **Deutsches Ärzteblatt**  
„Herzensangelegenheit“: Tagung der American Heart Association.  
*Deutsches Ärzteblatt*, **Heft 48**, 1.12.2000, A3232 – A3235
- 31 **Diaz, R.A., Obasohan, A., Oakley, C.M.**  
Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy.  
*Br. Heart J.* **58** (1987) 393 – 399
- 32 **Dresing, T.J. und Natale, A.**  
Congestive heart failure treatment: the pacing approach.  
*Heart Fail. Rev.* **6** (2001) 15 – 25
- 33 **Dye, C.L., Rosenbaum, D., Lowe, J.C., Behnke, R.H., Genovese, P.D.**  
Primary myocardial disease.  
*Ann. Intern. Med.* **58** (1963) 426 – 441
- 34 **Eckert, R., Randall, D., Augustine, G.**  
„Tierphysiologie“  
Zirkulation des Blutes  
*Georg Thieme Verlag, Stuttgart*, 1993, 2. Neubearb. und erw. Auflage, 488 – 531
- 35 **Fowler, M.B., Laser, J.A., Hopkins, G.L., Minobe, W., Bristow, M.R.**  
Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response.  
*Circulation* **74** (1986) 1290 – 1302
-

- 36 **Franciosa, J.A., Wilen, M., Ziesche, S., Cohn, J.N.**  
Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy.  
*Am. J. Cardiol.* **51** (1983) 831 – 836
- 37 **Francis, G.S. und Boosalis, P.J.**  
Mechanism of death in patients with congestive cardiac failure: the change in plasma norepinephrine and its relation to sudden death.  
*Cardioscience* **1** (1990) 29 – 32
- 38 **Francis, G.S.**  
Determinants of prognosis in patients with heart failure.  
*J. Heart Lung Transplant.* **13** (1994) Suppl. S113 – S116
- 39 **Frick, H., Leonhardt, H., Starck, D.**  
„Spezielle Anatomie II“  
Herz und Herzbeutel  
*Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, 4. überarb. Auflage, 25 – 50*
- 40 **Fuster, V., Gersh, B.J., Giuliani, E.R., Tajik, A.J., Brandenburg, R.O., Frye, R.L.**  
The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy.  
*Am. J. Cardiol.* **47** (1981) 525 – 531
- 41 **Gatzoulis, M.A., Till, J.A., Somerville, J., Redington, A.N.**  
Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death.  
*Circulation* **92** (1995) 231 – 237
- 42 **Glover, D.R. und Littler, W.A.**  
Factors influencing survival and mode of death in severe chronic ischaemic cardiac failure.  
*Br. Heart J.* **57** (1987) 125 – 132

- 
- 43 **Goldman, S., Johnson, G., Cohn, J.N., Cintron, G., Smith, R., Francis, G.**  
Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group.  
*Circulation* **87** (1993) Suppl. VI, 24 - 31
- 44 **Harms, V.**  
„Biomathematik, Statistik und Dokumentation“  
Analyse von Überlebenszeiten  
Harms, V. (Hrsg.)  
*Harms Verlag, Kiel, 1998, 7. Auflage, 128 - 130*
- 45 **Heinroth, K.M. und Werdan, K.**  
Elektrokardiographie  
In: „Klinische Kardiologie“  
Erdmann, E. (Hrsg.)  
*Springer-Verlag, Berlin, 2000, 5. Auflage, 19 - 35*
- 46 **Herold, G.**  
Herzinsuffizienz  
In: „Innere Medizin“  
*Im Selbstverlag, Köln, 1999, 154 - 160*
- 47 **Higham, P.D. und Campbell, R.W.**  
QT dispersion.  
*Br. Heart J.* **71** (1994) 508 - 510
- 48 **Hofmann, T., Meinertz, T., Kasper, W., Geibel, A., Zehender, M., Hohnloser, S., Stienen, U., Treese, N., Just, H.**  
Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants.  
*Am. Heart J.* **116** (1988) 1455 - 1463
- 49 **Hughes, C.V., Wong, M., Johnson, G., Cohn, J.N.**  
Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group.  
*Circulation* **87** (1993) Suppl. VI, 111 - 117

- 50 **Johnson, R.P., Messer, A.L., White, P.D.**  
Prognosis in bundle branch block. II. Factors influencing the survival period in left bundle branch block.  
*Am. Heart J.* **41** (1951) 225 – 238
- 51 **Judge, K.W., Pawitan, Y., Caldwell, J., Gersh, B.J., Kennedy, J.W.**  
Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry.  
*J. Am. Coll. Cardiol.* **18** (1991) 377 – 382
- 52 **Kannel, W.B. und Belanger, A.J.**  
Epidemiology of heart failure.  
*Am. Heart J.* **121** (1991) 951 – 957
- 53 **Kaplan, E. und Meier, P.**  
Non parametric estimation from incomplete observations.  
*J. Am. Stat. Assoc.* **53** (1958) 457 – 481
- 54 **Kautzner, J. und Malik, M.**  
QT interval dispersion and its clinical utility.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* **20** (1997) 2625 – 2640
- 55 **Kelly, T.L., Cremo, R., Nielsen, C., Shabetai, R.**  
Prediction of outcome in late-stage cardiomyopathy.  
*Am. Heart J.* **119** (1990) 1111 – 1121
- 56 **Lengyel, M. und Kokeny, M.**  
Follow-up study in congestive (dilated) cardiomyopathy.  
*Acta Cardiol.* **36** (1981) 35 – 48
- 57 **Likoff, M.J., Chandler, S.L., Kay, H.R.**  
Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy.  
*Am. J. Cardiol.* **59** (1987) 634 – 638

- 
- 58 **Mancini, D.M., Wong, K.L., Simson, M.B.**  
Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy.  
*Circulation* **87** (1993) 1083 – 1092
- 59 **Massie, B.M. und Shah, N.B.**  
Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: Rationale for preventive strategies and comprehensive disease management.  
*Am. Heart J.* **133** (1997) 703 – 712
- 60 **Nakagawa, M., Iwao, T., Abe, H., Ishida, S., Takahashi, N., Fujino, T., Yonemochi, H., Saikawa, T., Ito, M.**  
Influence of autonomic tone on the filtered QRS duration from signal averaged electrocardiograms in healthy volunteers.  
*J. Electrocardiol.* **33** (2000) 17 – 22
- 61 **Neuvonen, P.J., Elonen, E., Tanskanen, A., Tuomilehto, J.**  
Sotalol prolongation of the QTc interval in hypertensive patients.  
*Clin. Pharmacol. Ther.* **32** (1982) 25 – 32
- 62 **Olshausen, K.V., Stienen, U., Schwarz, F., Kubler, W., Meyer, J.**  
Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy.  
*Am. J. Cardiol.* **61** (1988) 146 – 151
- 63 **Packer, M.**  
Pathophysiology of chronic heart failure.  
*Lancet* **340** (1992) 88 – 92
- 64 **Parameshwar, J., Keegan, J., Sparrow, J., Sutton, G.C., Poole-Wilson, P.A.**  
Predictors of prognosis in severe chronic heart failure.  
*Am. Heart J.* **123** (1992) 421 – 426
- 65 **Peters, S., Peters, H., Thierfelder, L.**  
Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy.  
*Int. J. Cardiol.* **71** (1999) 243 – 50
-

- 
- 66 **Rabkin, S.W., Mathewson, F.A., Tate, R.B.**  
Natural history of left bundle-branch block.  
*Br. Heart. J.* **43** (1980) 164 – 169
- 67 **Reuters**  
Agenturnachricht: Doctors told of new heart failure treatment.  
*Reuters*, 19. Juli 1999
- 68 **Schneider, J.F., Thomas, H.E. Jr., Kreger, B.E., McNamara, P.M., Kannel, W.B.**  
Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study.  
*Ann. Intern. Med.* **90** (1979) 303 – 310
- 69 **Schwarz, F., Mall, G., Zebe, H., Schmitzer, E., Manthey, J., Scheurlen, H., Kubler, W.**  
Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics.  
*Circulation* **70** (1984) 923 – 928
- 70 **Segal, J.P., Stapleton, J.F., McClellan, J.R., Waller, B.F., Harvey, W.P.**  
Idiopathic cardiomyopathy: clinical features, prognosis and therapy.  
*Curr. Probl. Cardiol.* **3** (1978) 1 – 48
- 71 **Shamim, W., Francis, D.P., Yousufuddin, M., Varney, S., Pieopli, M.F., Anker, S.D., Coats, A.J.**  
Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure.  
*Int. J. Cardiol.* **70** (1999) 171 – 178
- 72 **Shenkman, H.J., McKinnon, J.E., Khandelwal, A.K., Pampati, V., Nori, D.M., McCullough, P.A.**  
Determinants of QRS Prolongation in a Generalized Heart Failure Population: Findings from the CONQUEST Study.  
*Circulation* **102** (2000) Supplement to Circulation, II-617

- 
- 73 **Silverman, M.E., Pressel, M.D., Brackett, J.C., Lauria, S.S., Gold, M.R., Gottlieb, S.S.**  
Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy.  
*Am. J. Cardiol.* **75** (1995) 460 – 464
- 74 **StBA: Statistisches Bundesamt (Hrsg.)**  
„Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes“  
Herz- und Kreislauferkrankungen  
*Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1998, 161 – 172*
- 75 **Stellbrink, C., Auricchio, A., Diem, B., Breithardt, O.A., Kloss, M., Schondube, F.A., Klein, H., Messmer, B.J., Hanrath, P.**  
Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia.  
*Am. J. Cardiol.* **83** (1999) 143D – 150D
- 76 **Stellbrink, C., Auricchio, A., Butter, C., Sack, S., Vogt, J., Bocker, D., Block, M., Kirkels, H., Ramdat-Misier, A.**  
Pacing therapies in congestive heart failure II study.  
*Am. J. Cardiol.* **86** (2000) Suppl. 1, K138 – K143
- 77 **Struthers, A.D.**  
Angiotensin II receptor antagonists for heart failure.  
*Heart* **80** (1998) 5 – 6
- 78 **Taboulet, P., Cariou, A., Berdeaux, A., Bismuth, C.**  
Pathophysiology and management of self-poisoning with beta-blockers.  
*J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **31** (1993) 531 – 551
- 79 **Taneja, T., Mahnert, B.W., Passman, R., Goldberger, J., Kadish, A.**  
Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* **24** (2001) 16 – 21

- 
- 80 **Thurmann, P.A.**  
Valsartan: a novel angiotensin type 1 receptor antagonist.  
*Expert. Opin. Pharmacother.* **1** (2000) 337 – 350
- 81 **Tio, R.A., de Langen, C.D., de Graeff, P.A., van Gilst, W.H., Bel, K.J., Wolters, K.G., Mook, P.H., van Wijngaarden, J., Wesseling, H.**  
The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig.  
*Cardiovasc. Drugs Ther.* **4** (1990) 695 – 703
- 82 **Unverferth, D.V., Magorien, R.D., Moeschberger, M.L., Baker, P.B., Fetters, J.K., Leier, C.V.**  
Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy.  
*Am. J. Cardiol.* **54** (1984) 147 – 152
- 83 **Vacek, J.L., Handlin, L.R., Beaufort, C.J., Koenig, C.A.**  
Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on presence of late potentials detected using signal-averaged electrocardiography in patients with congestive heart failure.  
*Coron. Artery Dis.* **4** (1993) 1109 – 1113
- 84 **Vogt, J., Krahnefeld, O., Lamp, B., Hansky, B., Kirkels, H., Minami, K., Korfer, R., Horstkotte, D., Kloss, M., Auricchio, A.**  
Electrocardiographic remodeling in patients paced for heart failure.  
*Am. J. Cardiol.* **86** (2000) Suppl. 1, K152 – K156
- 85 **Wilson, J.R., Schwartz, J.S., Sutton, M.S., Ferraro, N., Horowitz, L.N., Reich, N., Josephson, M.E.**  
Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity.  
*J. Am. Coll. Cardiol.* **2** (1983) 403 – 410

- 86 **Wong, M., Johnson, G., Shabetai, R., Hughes, V., Bhat, G., Lopez, B., Cohn, J.N.**  
Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. Veterans Affairs cooperative studies V-HeFT I and II. V-HeFT VA Cooperative Studies Group.  
*Circulation* **87** (1993) Suppl. VI, 65 – 70
- 87 **Xiao, H.B., Roy, C., Gibson, D.G.**  
Nature of ventricular activation in patients with dilated cardiomyopathy: evidence for bilateral bundle branch block.  
*Br. Heart J.* **72** (1994) 167 – 174
- 88 **Xiao, H.B., Roy, C., Fujimoto, S., Gibson, D.G.**  
Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy.  
*Int. J. Cardiol.* **53** (1996) 163 – 170

## 8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

	Seite
Abbildung 1 Übersicht des Studienablaufs modifiziert nach Cohn et al. [21]	4
Abbildung 2 Korrelationsdiagramm zum Vergleich der maximalen QRS-Dauer bei Besuch 1 und 2	10
Abbildung 3 Korrelationsdiagramm zum Vergleich der QRS-Dispersion bei Besuch 1 und 2	11
Abbildung 4 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten bis 64 (<65) bzw. ab einem Alter von 65 Jahren ( $\geq 65$ )	12
Abbildung 5 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Frauen bzw. Männern	13
Abbildung 6 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne KHE (Nein)	14
Abbildung 7 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne ICM (Nein)	15
Abbildung 8 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne Hypertonus (Nein)	16
Abbildung 9 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit NYHA-Stadium II bzw. III-IV	17
Abbildung 10 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten ohne Basismedikation bzw. nur unter Beta-Rezeptorenblockern, nur unter ACE-Hemmern oder unter beiden	18
Abbildung 11 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit einer LVEF kleiner (<20%) bzw. größer/gleich 20% ( $\geq 20\%$ )	19
Abbildung 12 QRS-Dauer zu Studienbeginn bei Patienten mit (Ja) bzw. ohne VHF (Nein)	20
Abbildung 13 QRS-Dauer im Gesamtkollektiv bei den einzelnen Besuchen	21
Abbildung 14 QRS-Dauer im Placebo- und im Valsartan-Kollektiv bei den einzelnen Besuchen	22
Abbildung 15 Entwicklung der QRS-Dauer im Gesamtkollektiv von Besuch 1 bis 7	24
Abbildung 16 Entwicklung der QRS-Dauer im Gesamtkollektiv von Besuch 1 bis 10	25
Abbildung 17 Entwicklung der QRS-Dauer im Gesamtkollektiv von Besuch 1 bis 14	26
Abbildung 18 Entwicklung der QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv von Besuch 1 bis 7	27
Abbildung 19 Entwicklung der QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv von Besuch 1 bis 10	28
Abbildung 20 Entwicklung der QRS-Dauer im Valsartan-Kollektiv von Besuch 1 bis 14	29
Abbildung 21 Entwicklung der QRS-Dauer im Placebokollektiv von Besuch 1 bis 7	30
Abbildung 22 Entwicklung der QRS-Dauer im Placebokollektiv von Besuch 1 bis 10	31
Abbildung 23 Entwicklung der QRS-Dauer im Placebokollektiv von Besuch 1 bis 14	32
Abbildung 24 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit einer QRS-Dauer kleiner (< 140 ms) oder größer/gleich 140 ms ( $\geq 140$ ms)	36
Abbildung 25 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit einer QRS-Dauer kleiner (< 160 ms) oder größer/gleich 160 ms ( $\geq 160$ ms)	37
Abbildung 26 QRS-Dauer von innerhalb 24 Monaten gestorbenen Patienten (tot) und überlebenden Patienten (lebt)	41
Abbildung 27 Valsartan-Strukturformel nach Burnier und Brunner [13]	50

## Tabellen

	Seite
Tabelle 1      Multivariate Analyse der Überlebenszeit	39

## 9 Verzeichnis der beteiligten deutschen Zentren

---

Professor Dr. med. K. O. Bischoff	Kreiskrankenhaus Waldbröl Dr.-Goldenbogen-Straße 51545 Waldbröl
Dr. med. habil. Höfs	Walter-Friedrich-Krankenhaus Birkenallee 34 39130Magdeburg
Dr. med. V. Mitrovic	Kerckhoff-Klinik Benekestraße 2 – 8 61231 Bad Nauheim
Dr. med. C. Bergmeier	Klinikum Ludwigshafen Bremsersstraße 79 67063 Ludwigshafen
Professor Dr. med. H. Topp	Kreiskrankenhaus Hameln Saint-Maur-Platz 1 31785 Hameln
Dr. med. R. Willenbrock	Franz-Volhard-Klinik Wiltbergstraße 50 13125 Berlin
Dr. med. A. Schmidt	Stoltzesraße 15 63073 Offenbach
Professor Dr. med. E. Fleck	Deutsches Herzzentrum Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin
Pivatdozent Dr. med R. Hambrecht	Universität Leipzig – Herzzentrum Russnestraße 19 04289 Leipzig
Privatdozent Dr. med. C. Brilla	Klinium der Philipps-Universität Baldingerstraße 35043 Marburg
Professor Dr. med. L. Goedel-Meinen	Deutsches Herzzentrum Lazarettstraße 36 80636 München
Professor Dr. med. R. Griebenow	Ostmeerheimstraße 200 51109 Köln

---

---

Dr. med. N. Kokott	Krankenhaus Köpenick Savador-Allende-Straße 2 – 8 12559 Berlin
Dr. med. A. Rouwen	Mehringdamm 50 10961 Berlin
Dr. med. G. Haustein	Rudolf-Seiffert-Straße 11 10369 Berlin
Dr. med. R. Rummel	Reichenbergerstraße 3 13055 Berlin
Dr. med. T. Matthes	Agnes-Karl-Krankenhaus Hildesheimer Straße 158 30880 Laatzen
Dr. med. K.-H. Munderloh	Kreiskrankenhaus am Plattenwald 74173 Bad Friedrichshall
Dr. med. J. Cyran	Klinikum Heilbronn Am Gesundbrunnen 20 74064 Heilbronn
Professor Dr. med. W.G. Daniel	Universitätsklinikum Erlangen 91054 Erlangen
Dr. med. D. Koch	Parchimer Allee 84 12359 Berlin
Dr. med. M. Dürsch	Walter-Kolb-Straße 9 – 11 60595 Frankfurt
Dr. med. E. Müser	Friedrichstraße 6 58456 Witten
Dr. med. E. Lopez	Krankenhaus St. Martini Göttinger Straße 34 37115 Duderstadt

---

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor L. Goedel-Meinen, leitende Ärztin am Deutschen Herzzentrum München, für die Vergabe dieses höchst interessanten Themas, ihre hervorragende Betreuung und ihre fortwährende Motivation.

Frau R. Busch, Diplommathematikerin am Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum Rechts der Isar, danke ich für die fachkundige statistische Beratung und die Durchführung der statistischen Auswertung.

Danken möchte ich auch Herrn U. Wiedemann für seine ausdauernde Hilfe bei allen technischen Fragen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mein Interesse an der Medizin geweckt haben und mich auf meinem Weg durch das Medizinstudiums begleitet und geführt haben.

---