

I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

QT-Dispersion bei Patienten mit Herzinsuffizienz
Subgruppenanalyse der 313 deutschen Studienteilnehmer der
ValHeFT-Studie

Monika Karolina Senft

I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

QT-Dispersion bei Patienten mit Herzinsuffizienz
Subgruppenanalyse der 313 deutschen Studienteilnehmer der
ValHeFT-Studie

Monika Karolina Senft

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. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 25.04.2001 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.07.2001 angenommen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. L. Goedel-Meinen, leitende Ärztin am Deutschen Herzzentrum München, für die freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Entwicklung des Themas sowie für die intensive und motivierende Betreuung im Verlauf der Arbeit.

Verpflichtet bin ich ebenso ihrer Mitarbeiterin Frau Dr. M. Hofmann für ihre vielfältigen Hilfestellungen und die fundierte wissenschaftliche Beratung.

Besonders möchte ich auch Herrn Dr. G. Weidinger von Novartis Pharma für die Ermöglichung der Studie sowie für die thematischen Anregungen danken. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. R. Handrock, Frau S. Maushake und Herrn D. Müller von Novartis Pharma für die vielfältige Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung der Patientendaten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau R. Busch, Diplommathematikerin am Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum rechts der Isar, für die fachkundige Beratung und Durchführung der statistischen Auswertungen in sehr angenehmer Arbeitsatmosphäre.

Schließlich gilt mein Dank Herrn T. Neumeister für die technische Unterstützung bei der graphischen Gestaltung der vorliegenden Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
I. Einleitung	5
II. Patientengut und Methodik	6
1. Studiendesign	6
2. Patientengut	6
3. Studienablauf	7
4. Studienabbruch	8
5. Zielvariablen	8
6. QT-Dispersion	9
7. Statistische Testverfahren	9
III. Patientenkollektiv	10
IV. Ergebnisse	11
1. Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion und frequenz- korrigierten QT-Dispersion	11
1.1. Vergleich der QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite	11
1.2. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite	12
2. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	13
2.1. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion zu Studienbeginn	13
2.2. QT-Dispersion im Verlauf	13
2.2.1. Vergleich der QT-Dispersion der ersten und siebten Visite	14
2.2.2. Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite	14
2.2.3. Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite	15
2.3. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion im Verlauf	17
2.3.1. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten und siebten Visite	17
2.3.2. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite	18
2.3.3. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite	19

3.	Zusammenhang zwischen den Patientenparametern und der QT-Dispersion und frequenzkorrigierten QT-Dispersion	21
3.1.	Zusammenhang zwischen Genese der Herzinsuffizienz und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	21
3.1.1.	QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	21
3.1.1.1.	QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung	21
3.1.1.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung	22
3.1.2.	QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie	23
3.1.2.1.	QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie	23
3.1.2.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie	24
3.1.3.	QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung	25
3.1.3.1.	QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung	25
3.1.3.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung	26
3.2.	Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	27
3.2.1.	QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern	27
3.2.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern	28
3.3.	Zusammenhang zwischen Alter und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	28
3.3.1.	Zusammenhang zwischen Alter und QT-Dispersion	29
3.3.2.	Zusammenhang zwischen Alter und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	29
3.4.	Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	30
3.4.1.	Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und QT-Dispersion	30
3.4.2.	Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	31
3.5.	Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	32
3.5.1.	Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion	32
3.5.2.	Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	33

4.	Zusammenhang zwischen medikamentöser Therapie und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	35
4.1.	Zusammenhang zwischen Vormedikation und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	35
4.1.1.	Zusammenhang zwischen Vormedikation und QT-Dispersion	35
4.1.1.1.	Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und QT-Dispersion	35
4.1.1.2.	Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und QT-Dispersion	36
4.1.1.3.	Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der QT-Dispersion	36
4.1.2.	Zusammenhang zwischen Vormedikation und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	37
4.1.2.1.	Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	37
4.1.2.2.	Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	38
4.1.2.3.	Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion	39
4.2.	Zusammenhang zwischen Valsartan und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	40
4.2.1.	QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Valsartan im Vergleich zu Patienten mit Plazebo im Verlauf	40
4.2.1.1.	QT-Dispersion bei Patienten mit Valsartan im Vergleich zu Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	41
4.2.1.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Valsartan im Vergleich zu Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	42
4.2.2.	QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf	43
4.2.2.1.	QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	43
4.2.2.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	44
4.2.3.	QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf	46
4.2.3.1.	QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	46
4.2.3.2.	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite	48
5.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion	50
5.1.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion bei Studienbeginn	50
5.1.1.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion bei Studienbeginn	50

5.1.2.	Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion bei Studienbeginn	51
5.2.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion für die Mortalität	51
5.2.1.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion für die Mortalität	52
5.2.1.1.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und \geq 40 Millisekunden	52
5.2.1.2.	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und \geq 70 Millisekunden	53
5.2.2.	Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion für die Mortalität	54
5.2.2.1.	Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und \geq 40 Millisekunden	54
5.2.2.2.	Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und \geq 70 Millisekunden	55
5.3.	Multivariate Analyse der Überlebenszeit	56
V.	Diskussion	58
1.	Grundlagen	58
2.	Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion	60
3.	QT-Dispersion und Herzinsuffizienz	61
4.	QT-Dispersion und medikamentöse Therapie	65
5.	QT-Dispersion als prognostischer Parameter	70
6.	Limitation der Studie	74
VI.	Zusammenfassung	75
VII.	Liste der deutschen Untersuchungszentren	78
VIII.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	80
1.	Abbildungsverzeichnis	80
2.	Tabellenverzeichnis	81
IX.	Literaturverzeichnis	82

I. Einleitung

Die Zahl der Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, steigt stetig an. Trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte in den vergangenen Jahrzehnten besteht bei herzinsuffizienten Patienten weiterhin eine hohe Mortalität. Deshalb wurde die Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT-Studie) begonnen, deren Ziel es war den Einfluß der Behandlung mit Valsartan auf die Morbidität und die Mortalität sowie auf Symptome und Lebensqualität chronisch herzinsuffizienter Patienten im NYHA-Stadium II-IV im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Die ValHeFT-Studie wurde multinational in den USA, Kanada und verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt. Das Studiendesign beinhaltete eine randomisierte, doppelblinde Gabe von Valsartan versus Placebo. Die Valsartangabe erfolgte bei gleichzeitiger Standardtherapie der Herzinsuffizienz, die die Gabe von β -Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer und Diuretika einschloß.

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Substudie dieser ValHeFT-Studie an den deutschen Zentren durchgeführt. Sie soll einen Beitrag leisten zu der Fragestellung, in wie weit die QT-Dispersion als prognostischer Faktor für die Gesamtmortalität zu werten ist. Bekannterweise besteht bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine hohe Prävalenz potentiell lebensbedrohlicher Arrhythmien sowie eine damit verbundene hohe Inzidenz des plötzlichen Herztodes (13, 32, 43, 60, 74, 84, 100, 101, 107). Das Patientengut der ValHeFT-Studie ist zur Klärung dieser Fragestellung gut geeignet.

Eine häufige Ursache für diese lebensbedrohlichen Arrhythmien ist eine inhomogene Ausbreitung und/oder Rückbildung der ventrikulären Erregung. (46, 48, 52, 63, 68, 70, 106). Diese Inhomogenität der Depolarisation und/oder der Repolarisation wird bei herzinsuffizienten Patienten überwiegend durch strukturelle Veränderungen des Ventrikelmyokards mit verschiedenem Ausmaß der Fibrosierung und Dilatation bedingt.

Während die Inhomogenität der Depolarisation zum Beispiel durch das Signalmittlungs-EKG erfaßt werden kann, stellt die Bestimmung der QT-Dispersion im 12-Kanal-Oberflächen-EKG ein Maß für die Repolarisation dar (21, 31, 63, 110).

In wieweit die QT-Dispersion bei Patienten mit fortgeschrittener Pumpfunktionsstörung des Herzens einen prognostischen Faktor für das Auftreten von arrhythmischen Ereignissen und den plötzlichen Herztod darstellt, wurde bisher nur an kleineren Patientenkollektiven untersucht (5, 11, 45, 48). Diese Untersuchungen ergaben bezüglich der prognostischen Bedeutung der QT-Dispersion bei diesen Patienten widersprüchliche Ergebnisse (3, 5, 14, 16, 40, 41, 45, 48, 80, 82, 88, 95, 98).

Daher ist es von großem Interesse die prognostische Bedeutung der QT-Dispersion prospektiv an einer größeren Population herzinsuffizienter Patienten zu untersuchen. Außerdem soll geklärt werden, inwieweit die Gabe von Valsartan, dem eine antisymphathikotone Wirkung zukommt, die QT-Dispersion beeinflusst. Da die Repolarisationsphase dem autonomen Nervensystem unterliegt und die QT-Dispersion die Repolarisation der myokardialen Zellen reflektiert, ist es von Interesse den Einfluß von Medikamenten mit antisymphathikotoner Wirkung auf die Repolarisationsphase und damit auf die QT-Dispersion zu untersuchen (1, 10, 18, 22). In einigen Studien konnte bereits die Wirkung von β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern auf die QT-Dispersion dokumentiert werden, der Zusammenhang zwischen Veränderungen der QT-Dispersion und AT1-Rezeptorantagonisten wurde bisher jedoch noch nicht untersucht (6, 11, 17, 72, 77, 85, 90).

II. Patientengut und Methodik

II.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Substudie der ValHeFT-Studie an den deutschen Zentren durchgeführt (siehe Seite 78).

Ziel der ValHeFT-Studie (Valsartan Heart Failure Trial) war den Einfluß der Behandlung mit Valsartan auf die Morbidität und die Mortalität und auf Symptome und Lebensqualität von chronisch herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II-IV im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Die ValHeFT-Studie wurde multinational in den USA, Kanada und verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt. Das Studiendesign beinhaltete die randomisierte, doppelblinde Gabe von Valsartan versus Placebo und sah eine forcierte Dosistitration der Studienmedikation vor (26). Die Valsartangabe erfolgte bei gleichzeitiger Standardtherapie der Herzinsuffizienz.

Im Rahmen dieser Substudie berechnen wir die Stabilität der QT-Dispersion, betrachten den Zusammenhang von QT-Dispersion und Parametern der Herzinsuffizienz und bestimmen den Einfluß von Valsartan auf die QT-Dispersion bei den Studienpatienten mit fortgeschrittener Pumpfunktionsstörung des Herzens. Des weiteren untersuchen wir die prognostische Bedeutung der QT-Dispersion bei der Gesamtgruppe der herzinsuffizienten Patienten.

II.2. Patientengut

In die Studie wurden Frauen und Männer ab dem 18. Lebensjahr mit einer chronischen Herzinsuffizienz NYHA-Klassifikation II-IV, welche mindestens drei Monate vor Studienbeginn bestanden hatte, eingeschlossen. Bei den weiblichen Studienteilnehmern mußte eine sichere Kontrazeption während des gesamten Studienverlaufes gewährleistet sein, negative Schwangerschaftstests vorgelegt werden oder die Menopause vor mindestens einem Jahr eingetreten sein.

Die echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion durfte bei Aufnahme 40% nicht überschreiten und der enddiastolische linksventrikuläre innere Durchmesser mußte größer als $2,9 \text{ cm/m}^2$ sein.

Die vorbestehende kardiovaskuläre Medikation mußte zwei Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Placebo run-in Phase stabil sein.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, auf die folgende Kriterien zutrafen:

- Patienten mit einem Rechtsherzversagen auf dem Boden einer pulmonalen Erkrankung
- Patienten mit einer postpartalen Kardiomyopathie
- Patienten mit einer rasch progredienten Herzinsuffizienz
- Patienten, die innerhalb der vergangenen drei Monate einen Herzinfarkt erlitten hatten oder bei denen ein herzchirurgischer Eingriff bzw. eine PTCA durchgeführt wurde
- Patienten, die sich einer Herztransplantation unterzogen hatten oder unterziehen werden
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer koronaren Herzerkrankung, welche in absehbarer Zeit mittels PTCA oder einer Bypass-Operation behandelt werden muß

- Patienten mit anhaltenden ventrikulären Rhythmusstörungen oder in den vergangenen drei Monaten aufgetretene Synkopen ohne entsprechende medikamentöse Behandlung
- Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Mitralstenose oder Mitralinsuffizienz, ausgenommen eine Mitralinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dilatation
- Patienten mit hämodynamisch relevanten linksventrikulären Ausflußbehinderungen, einschließlich einer Aortenstenose
- Patienten mit einem dauerhaft systolischen Blutdruck < 90 mmHg im Stehen
- Patienten mit einem Schlaganfall in den vergangenen drei Monaten
- Patienten mit primären, lebensbedrohlichen Lebererkrankungen
- Patienten mit lebensbedrohlichen Nierenerkrankungen oder einem Serumkreatinin > 2,5 mg/dl
- Patienten mit malignen Erkrankungen, die eine Überlebenszeit von fünf Jahren unwahrscheinlich machen
- Patienten mit Kontraindikationen für die Einnahme von Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten.
- Patienten, die an einer Studie mit Valsartan bereits teilnahmen oder derzeit teilnehmen
- Patienten, die an einer Arzneimittelstudie innerhalb der vergangenen 30 Tage teilnahmen
- Patienten mit Erkrankungen, die die Evaluierung der Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Studienmedikation in Frage stellen könnte
- Patienten, die derzeit oder innerhalb der vergangenen drei Monate Antiarrhythmika der Klasse Ic, intermittierende intravenöse Gaben von positiv inotropen Substanzen oder Vasodilatoren erhielten
- Patienten, die einen AT1-Rezeptorblocker, einschließlich Valsartan, einnehmen.

II.3. Studienablauf

Bei der ersten Visite erhielten die Studienteilnehmer für die folgenden zwei bis vier Wochen ein Plazebo.

Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden bei der zweiten Visite randomisiert und erhielten 2 x 40 mg Valsartan oder 2 x 1 Placebotablette pro Tag. Die Studienmedikation wurde dabei jeweils morgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr und abends zwischen 18.00 und 20.00 Uhr eingenommen. Nach einer zweiwöchigen Behandlung wurde bei der dritten Visite die Dosis auf 2 x 80 mg Valsartan pro Tag und nach weiteren zwei Wochen bei der vierten Visite auf 2 x 160 mg Valsartan pro Tag erhöht. Diejenigen Patienten, die die Dosistitration nicht vertrugen, wurden mit der maximal vertragenen Dosis weiterbehandelt.

Damit die nächst höhere Dosis verabreicht werden konnte, mußten folgende Kriterien erfüllt worden sein: Der systolische Blutdruck mußte im Stehen mindestens 90 mmHg betragen, es durften während der vergangenen zwei Wochen keine Symptome einer Hypotension aufgetreten sein und der Anstieg des Serumkreatinins durfte den Ausgangswert nicht mehr als 50% überschritten haben.

Bei Studienbeginn wurden die Ein- und Ausschlußkriterien überprüft, die Patienten aufgeklärt und die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Neben einer körperliche Untersuchung wurde ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, eine Röntgenthoraxaufnahme veranlaßt und die Ejektionsfraktion und der linksventrikuläre enddiastolische innere Durchmesser in einer Echokardiographie ermittelt. Des weiteren erfolgte eine Blutentnahme. Ab der ersten Visite

durchliefen die Patienten eine einfachblinde Placebo run-in Periode von zwei bis vier Wochen bis zur folgenden Visite.

Bei der zweiten Visite erfolgte eine erneute EKG-Aufzeichnung, eine körperliche Untersuchung, sowie eine Blutentnahme. Zu diesem Zeitpunkt erhielt der Studienteilnehmer die doppelblinde Medikation.

Bei der folgenden dritten und vierten Visite wurde die oben beschriebene Dosistitration vorgenommen. Dabei wurden unerwünschte Wirkungen abgefragt, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und Laborwerte bestimmt.

Die siebte Visite fand vier Monate nach Studienbeginn statt und beinhaltete eine EKG-Aufzeichnung, eine echokardiographische Untersuchung und das Erfragen unerwünschter medikamentöser Wirkungen.

Nach Ablauf des ersten bzw. des zweiten Studienjahres fanden die zehnte Visite und die vierzehnte Visite statt. Erhoben wurden dabei der körperliche Status, die Anamnese und die elektro- und echokardiographischen Untersuchungsbefunde.

II.4. Studienabbruch

Folgende Kriterien führten zum vorzeitigen Studienabbruch für den einzelnen Patienten:

- Widerruf des Einverständnisses zur Studienteilnahme durch den Patienten
- Gründe, die aus Sicht des Prüfarztes einen Studienabbruch für notwendig erachteten.
- Auftreten von nicht tolerablen unerwünschten Nebenwirkungen
- Vorliegen von lebensbedrohlichen, abnormen Laborparametern trotz Anpassung der Studienmedikation bzw. der Begleitmedikation
- Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstestes und bestehender Wunsch diese Schwangerschaft auszutragen.

Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer von der Teilnahme ausgeschlossen, falls trotz Dosisanpassung und Modifikation der Begleitmedikation ein kontinuierlich systolischer Blutdruck im Stehen von weniger als 80 mmHg auftrat oder eine Hypotension mit Schwindel, orthostatischem Schwindel und Synkopen symptomatisch wurde.

II.5. Zielvariablen

Die primären Endpunkte der ValHeFT-Studie sind definiert als das Auftreten des Ereignisses Tod oder das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses.

Zu den kardiovaskulären Ereignissen zählen die Notwendigkeit einer intravenösen Gabe positiv inotroper oder vasodilatierender Substanzen über mindestens vier Stunden zur Behandlung der Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme wegen Herzinsuffizienz.

II.6. QT-Dispersion

In dieser prospektiven Studie zur QT-Dispersionsmessung bei Herzinsuffizienz wurden das Ausgangs-Ruhe-EKG, das EKG nach zwei bis vier Wochen und nach vier, zwölf und vierundzwanzig Monaten ausgewertet.

Die QT-Dispersion wurde dabei durch Bestimmung der QT-Intervalle an allen auswertbaren Ableitungen eines 12-Kanal-Oberflächen-EKG ermittelt, das mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s aufgezeichnet wurde. Die Auswertung erfolgte manuell mit einem Meßschieber mit einer Meßgenauigkeit von 0,1 mm. Die EKG-Beurteilung wurde von einem Untersucher vorgenommen, dem eine Zuordnung der EKG zu einem bestimmten Patienten zum Zeitpunkt der QT-Dispersionsanalyse nicht bekannt war.

In jeder Ableitung wurden von drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen die RR-Intervalle und die QT-Intervalle vermessen. Der Beginn der Q-Zacke war festgelegt als die erste Deflektion aus der isoelektrischen PQ-Zeit und das Ende der T-Welle war als der Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie definiert (71). Bei biphasischen T-Wellen wurde das Ende der T-Welle ebenfalls als die Rückkehr zur isoelektrischen Linie festgelegt. War eine U-Welle vorhanden, so wurde der niedrigste Punkt zwischen der T- und der U-Welle als das Ende der T-Welle definiert (71).

Die drei Einzelmessungen jeder Ableitung wurden gemittelt und aus der Differenz des maximalen QT-Intervalles und des minimalen QT-Intervalles wurde die QT-Dispersion in Millisekunden bestimmt (11, 91, 108). EKG-Aufzeichnungen mit weniger als sieben auswertbaren Ableitungen wurden nicht befundet.

Mit Hilfe der Bazett-Formel wurden die QT-Intervalle darüber hinaus frequenzkorrigiert (8). Sie wurden aus dem Quotienten des QT-Intervalles und der Wurzel des RR-Abstandes für jeden Komplex ermittelt.

Der Normbereich der QT-Dispersion ist definiert zwischen 20 Millisekunden und 40 Millisekunden (50, 57, 93). Als pathologisch gilt eine QT-Dispersion > 60 bzw. > 80 Millisekunden (93, 96).

II.7. Statistische Testverfahren

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS für Windows.

Die für die einzelnen Untersuchungsgruppen berechneten Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der Meßparameter wurden mit dem Wilcoxon Signed Rank Test auf signifikante Unterschiede geprüft (56). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ (5%) angenommen.

Der lineare Zusammenhang der Daten wurde durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten rho nach Spearman verglichen (4, 55).

Die Überlebensanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode untersucht und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Graphiken dargestellt (61). Der Log Rank Test kam zur Berechnung der Signifikanz von graphisch ersichtlichen Differenzen zur Anwendung (54).

Zur Aufdeckung von Zusammenhängen zwischen den untersuchten Parametern und der Mortalität wurde die multivariate Analyse der Überlebenszeit mit dem Proportional-Hazard-Modell (Cox) mit backward-selection der einzelnen Parameter durchgeführt (29).

III. Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv dieser Studie umfaßt 313 Studienteilnehmer der ValHeFT-Studie aus den deutschen Zentren, die in dem Zeitraum vom 24.03.1997 bis 25.08.1999 in die Studie aufgenommen wurden.

Die 260 Männer und 53 Frauen waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns zwischen 21 und 86 Jahre alt, das Durchschnittsalter lag bei $60,6 \pm 10,5$ Jahren.

Insgesamt wurden 1246 EKG ausgewertet. Bei fünf von 313 Patienten fehlten die EKG der zweiten Visite. Bei 275 Patienten wurden die EKG bis zur siebten Visite beurteilt, 248 Patienten nahmen bis zur zehnten Visite teil und von 102 Patienten lagen die EKG bis zur vierzehnten Visite vor.

Die Ursache der Herzinsuffizienz ist bei 154 Patienten eine koronare Herzerkrankung, bei 112 Patienten eine idiopathische Kardiomyopathie und bei 28 Studienteilnehmern eine Hypertonie.

Sechs Patienten weisen sowohl eine koronare Herzerkrankung wie auch eine Hypertonie als Ursache auf. Bei drei Patienten liegt eine idiopathische Kardiomyopathie in Kombination mit einer Hypertonie vor und ein Patient weist als Ursache der Herzinsuffizienz sowohl eine koronare Herzerkrankung wie auch eine idiopathische Kardiomyopathie auf.

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz von drei Patienten liegt in einem Klappendefekt. Eine alkoholbedingte Kardiomyopathie, eine kongenitale Kardiomyopathie, eine Endokarditis, eine Myokarditis, ein embolischer Verschuß der Koronargefäße und eine toxische Reaktion nach einer Chemotherapie sind die Ursachen bei weiteren sechs Patienten.

Bei der Aufnahme wurden 199 Patienten in die NYHA-Klassifikation II, 111 Probanden in die NYHA-Klassifikation III und 3 Patienten in die NYHA-Klassifikation IV eingestuft.

Die angiographisch bestimmte linksventrikuläre Auswurffraktion bei Aufnahme betrug im Mittel $27,8 \pm 6,3\%$ mit einer Spannweite von 8 – 39%.

Im Ruhe-EKG der ersten Visite zeigten 43 Patienten Vorhofflimmern.

Bei Studienbeginn nahmen 161 Patienten sowohl ACE-Hemmer wie auch β -Rezeptorenblocker ein. 127 Patienten nahmen nur ACE-Hemmer und 14 Patienten hatten nur β -Rezeptorenblocker als Vormedikation. Elf Studienteilnehmer nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme keine ACE-Hemmer und keine β -Rezeptorenblocker.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 15,3 (2 – 24) Monate, in diesem Zeitraum verstarben 41 Patienten.

IV. Ergebnisse

IV.1. Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion und frequenzkorrigierten QT-Dispersion

IV.1.1. Vergleich der QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite

Im Rahmen dieser Studie wird von uns die Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion ermittelt. Bei 308 Patienten wird die QT-Dispersion des EKG der ersten Visite mit der QT-Dispersion der zweiten Visite verglichen.

Dabei errechnet sich für die QT-Dispersion der ersten Visite ein Mittelwert von 49,24 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,68 Millisekunden und für die QT-Dispersion der zweiten Visite ein Mittelwert von 48,83 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,44 Millisekunden. Daraus ergibt sich ein Korrelationskoeffizient $\rho = 0,932$ (siehe Abbildung 1).

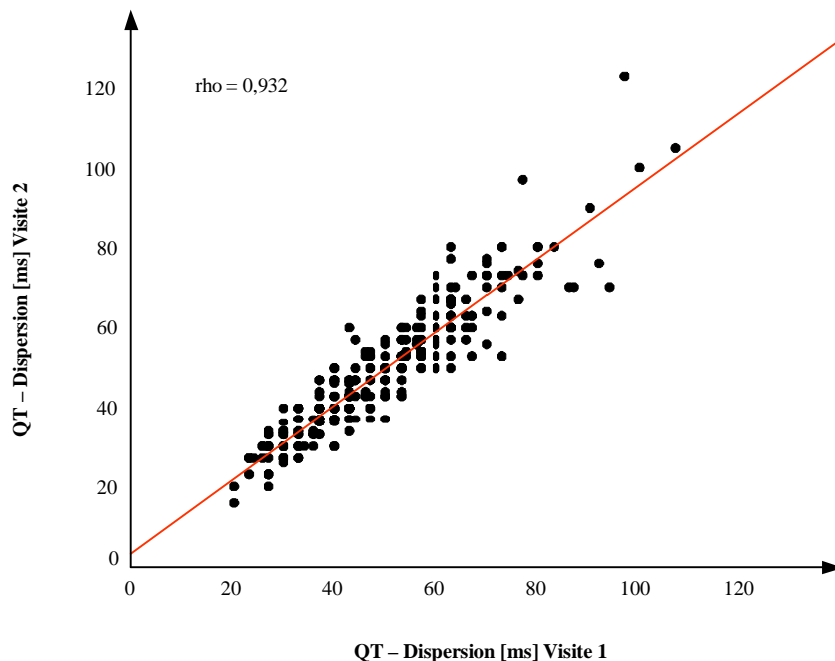


Abb. 1: Vergleich der QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ρ beträgt 0,932.

IV.1.2. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite

Der Mittelwert der frequenzkorrigierten QT-Dispersion beträgt in der ersten Visite 54,50 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,62 Millisekunden.

Bei der zweiten Visite liegt der Mittelwert bei 53,88 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,98 Millisekunden.

Der Korrelationskoeffizient rho beträgt 0,952 Millisekunden (siehe Abbildung 2).

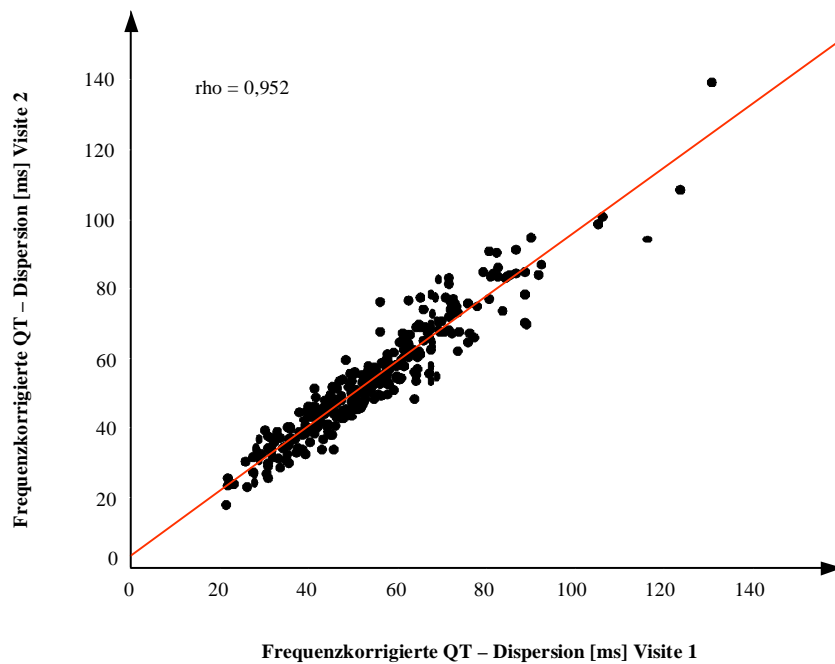


Abb. 2: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman rho beträgt 0,952.

IV.2. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

IV.2.1. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion zu Studienbeginn

Die mittlere QT-Dispersion der 313 deutschen Studienteilnehmer beträgt bei der ersten Visite 49,24 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,68 Millisekunden und einer Spanne von 20 bis 107 Millisekunden.

Für das Gesamtkollektiv wird zu Studienbeginn eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,50 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,62 Millisekunden und einer Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden ermittelt.

IV.2.2. QT-Dispersion im Verlauf

Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Patienten bei der jeweiligen Visite und deren mittlere QT-Dispensionswerte.

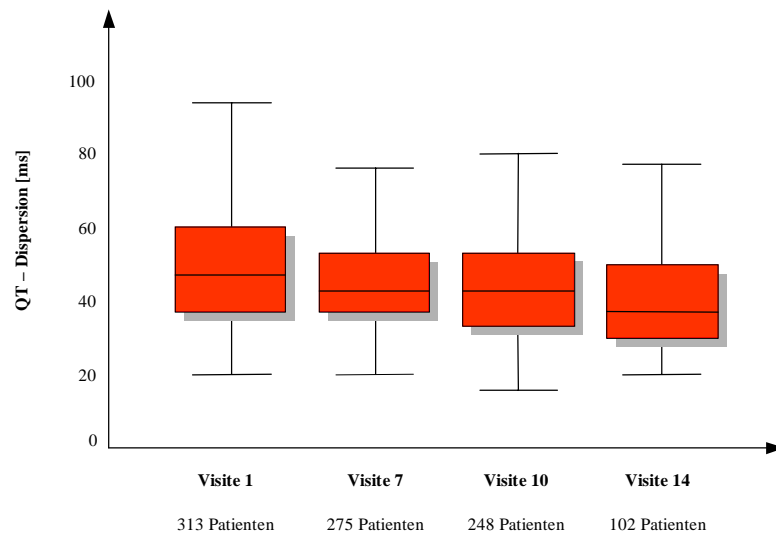


Abb. 3: QT-Dispersion im Verlauf. Die QT-Dispersion (in Millisekunden ms) und die Anzahl der Patienten, die an der jeweiligen Visite 1, 7, 10 und 14 teilnahmen.

IV.2.2.1. Vergleich der QT-Dispersion der ersten und siebten Visite

Bei Betrachtung der 275 Patienten, deren QT-Dispersion bei der ersten und siebten Visite gemessen wird, ergibt sich für die erste Visite eine mittlere QT-Dispersion von 49,11 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,20 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Bei der siebten Visite wird eine mittlere QT-Dispersion von 45,97 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,70 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 110 Millisekunden errechnet.

Daraus resultiert ein hochsignifikanter Unterschied von $p < 0,001$ (siehe Abbildung 4).

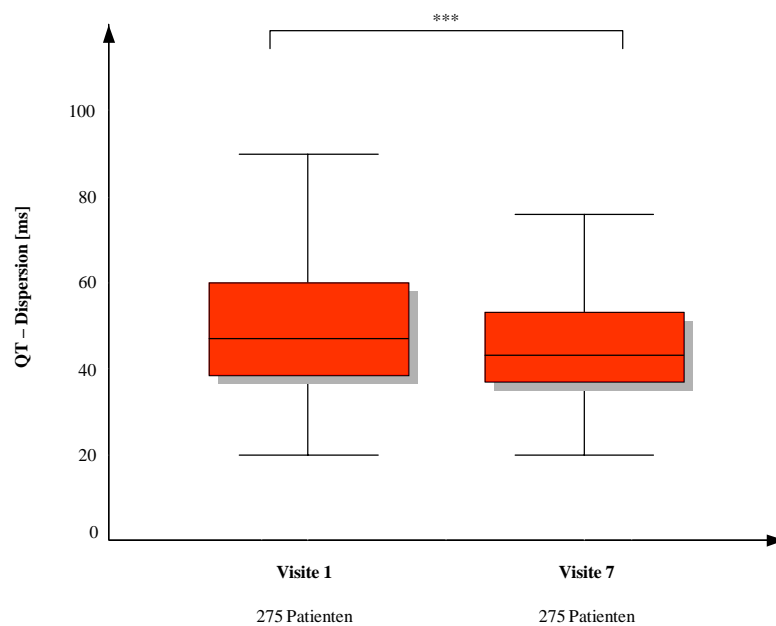


Abb. 4: Vergleich der QT-Dispersion der ersten und siebten Visite. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Visite 1 und 7, an denen 275 Patienten teilnahmen, ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant. (***) $p < 0,001$)

IV.2.2.2. Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite

Für die 245 Patienten, die an der ersten, siebten und zehnten Visite teilnahmen, werden folgende QT-Dispersionswerte bestimmt.

Die mittlere QT-Dispersion bei der ersten Visite beträgt 48,91 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,47 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Für die siebte Visite wird für die QT-Dispersion ein Mittelwert von 45,89 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,65 Millisekunden und einer Spannweite von 20 bis 110 Millisekunden errechnet.

Die Ergebnisse für die QT-Dispersion zeigen bei der zehnten Visite einen Mittelwert von 44,46 Millisekunden, eine Standardabweichung von 15,25 Millisekunden und eine Spannweite von 16 Millisekunden bis 120 Millisekunden.

Für die ermittelten QT-Dispersionwerte wird für den Vergleich der ersten mit der siebten Visite und der ersten mit der zehnten Visite ein signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ und für den Vergleich der siebten mit der zehnten Visite eine Signifikanz mit $p = 0,04$ festgestellt (siehe Abbildung 5).

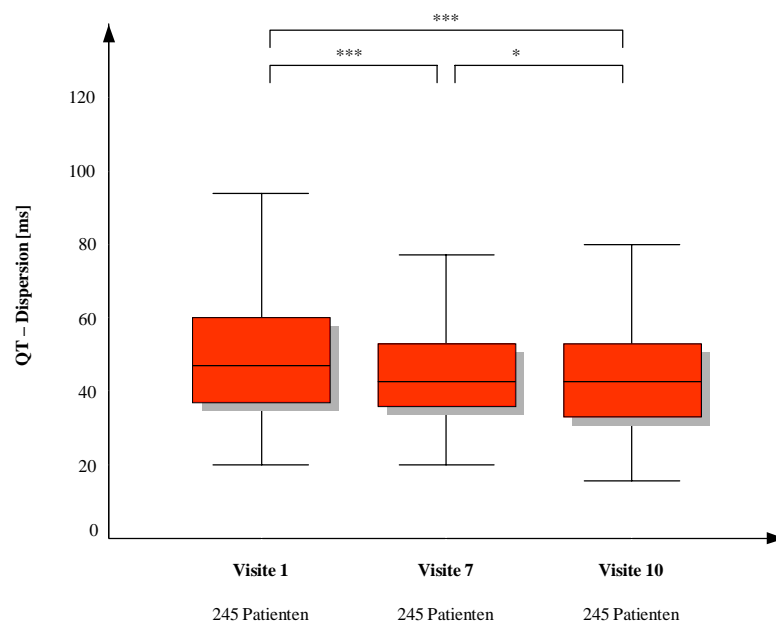


Abb. 5: Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite. Die Unterschiede in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Visiten 1, 7 und 10, an denen 245 Patienten teilnahmen, sind mit $p < 0,001$ für die Vergleiche von Visite 1 zu 7 und von Visite 1 zu 10 bzw. mit $p = 0,04$ für den Vergleich von Visite 7 zu 10 signifikant. (***) $p < 0,001$, * $p < 0,05$)

IV.2.2.3. Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite

Die QT-Dispersion der 102 Patienten, die an der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite teilnahmen, zeigt bei der ersten Visite einen Mittelwert von 47,25 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,76 Millisekunden und einer Spannweite von 23 Millisekunden bis 94 Millisekunden.

Bei der siebten Visite beträgt der Mittelwert der QT-Dispersion 45,77 Millisekunden, die Standardabweichung 14,78 Millisekunden und die Spannweite liegt zwischen 23 Millisekunden und 110 Millisekunden.

Die Ergebnisse für die zehnte Visite zeigen einen Mittelwert von 44,61 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 13,81 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 90 Millisekunden.

Für die vierzehnte Visite ergibt sich ein Mittelwert der QT-Dispersion von 42,20 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,02 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 97 Millisekunden.

Nach dem Wilcoxon-Test zeigen sich für die Vergleiche der ersten mit der siebten, der ersten mit der zehnten und der ersten mit der vierzehnten Visite hochsignifikante Unterschiede mit $p < 0,001$. Die Vergleiche der siebten mit der zehnten ($p = 0,04$), der siebten mit der vierzehnten ($p = 0,01$) und der zehnten mit der vierzehnten Visite ($p = 0,013$) ergaben ebenfalls signifikante Unterschiede (siehe Abbildung 6).

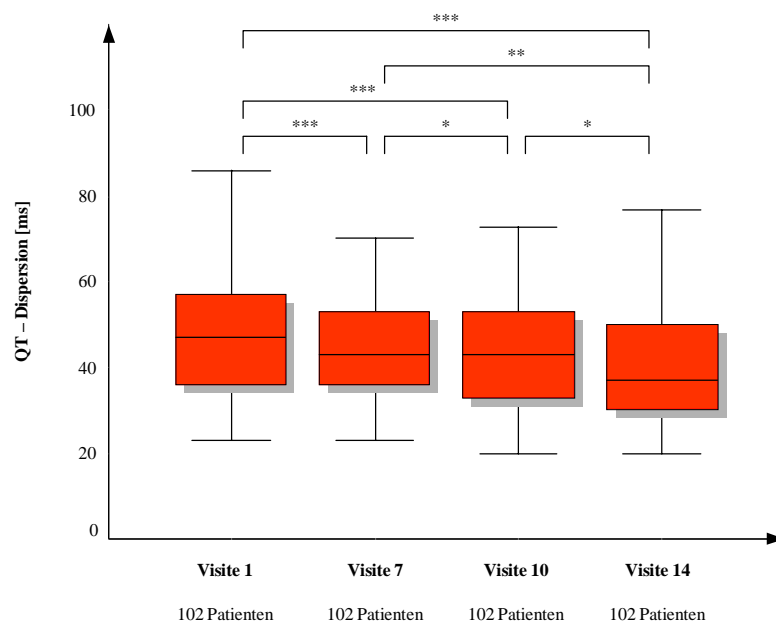


Abb. 6: Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite. Die Unterschiede in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Visite 1, 7, 10 und 14, an denen 102 Patienten teilnahmen, zeigen im Vergleich von Visite 1 zu 7, 1 zu 10, 1 zu 14 mit $p < 0,001$ hochsignifikante Werte. Die Vergleiche der Visiten 7 zu 10 ($p = 0,04$), 7 zu 14 ($p = 0,01$) und 10 zu 14 ($p = 0,013$) sind ebenfalls signifikant. (***) $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)

IV.2.3. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion im Verlauf

In der folgenden Abbildung 7 ist die Anzahl der Studienteilnehmer zu sehen, deren frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite bestimmt wurde.

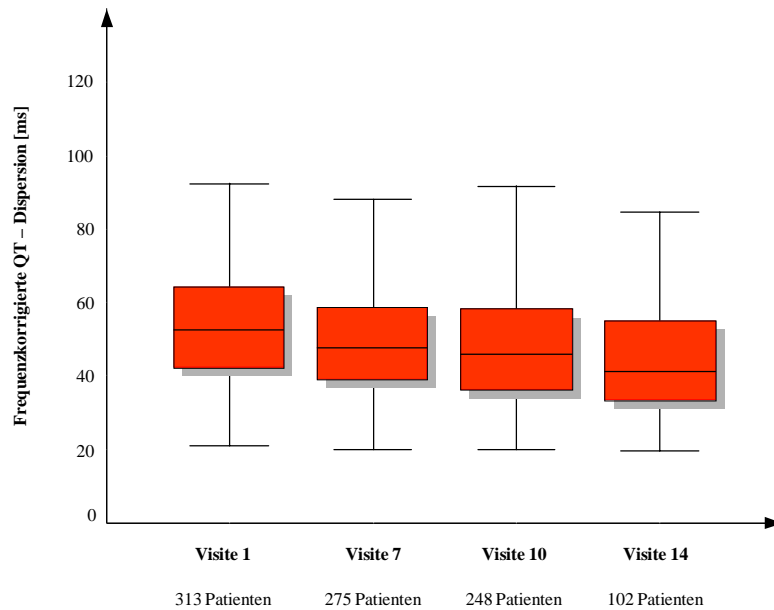


Abb. 7: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion im Verlauf. Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion (in Millisekunden ms) und die Anzahl der Studienteilnehmer, die jeweils an Visite 1, 7, 10 und 14 teilnahmen.

IV.2.3.1. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten und siebten Visite

Bei Betrachtung der 275 Patienten, deren frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei der ersten und siebten Visite gemessen wird, ergibt sich für die erste Visite eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,36 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,92 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 131 Millisekunden. Bei der siebten Visite wird eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 50,22 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,81 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 124 Millisekunden errechnet.

Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ (siehe Abbildung 8).

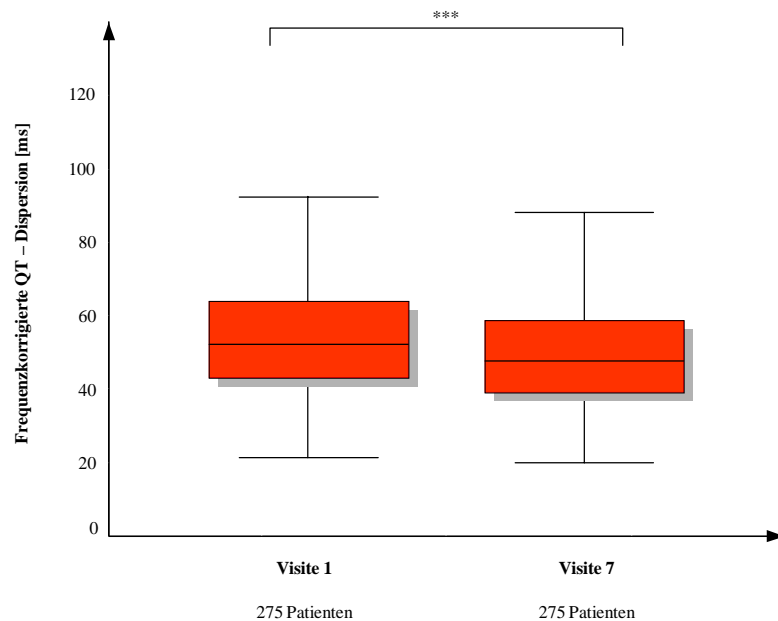


Abb. 8: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten und siebten Visite. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Visite 1 und 7, an denen 275 Patienten teilnahmen, ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant. (***) $p < 0,001$)

IV.2.3.2. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite

Für die 245 Patienten, die an der ersten, siebten und zehnten Visite teilnahmen, sind folgende frequenzkorrigierte QT-Dispersionswerte bestimmt worden.

Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei der ersten Visite beträgt 54,08 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,21 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 131 Millisekunden.

Für die siebte Visite wird für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion ein Mittelwert von 50,02 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,85 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 124 Millisekunden errechnet.

Die Ergebnisse für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion zeigen bei der zehnten Visite einen Mittelwert von 48,36 Millisekunden, eine Standardabweichung von 17,10 Millisekunden und eine Spannweite von 20 Millisekunden bis 132 Millisekunden.

Für die ermittelten frequenzkorrigierten QT-Dispersionswerte werden für die Vergleiche der ersten mit der siebten und der ersten mit der zehnten Visite mit $p < 0,001$ bzw. für den Vergleich der siebten mit der zehnten Visite mit $p = 0,006$ signifikante Unterschiede festgestellt (siehe Abbildung 9).

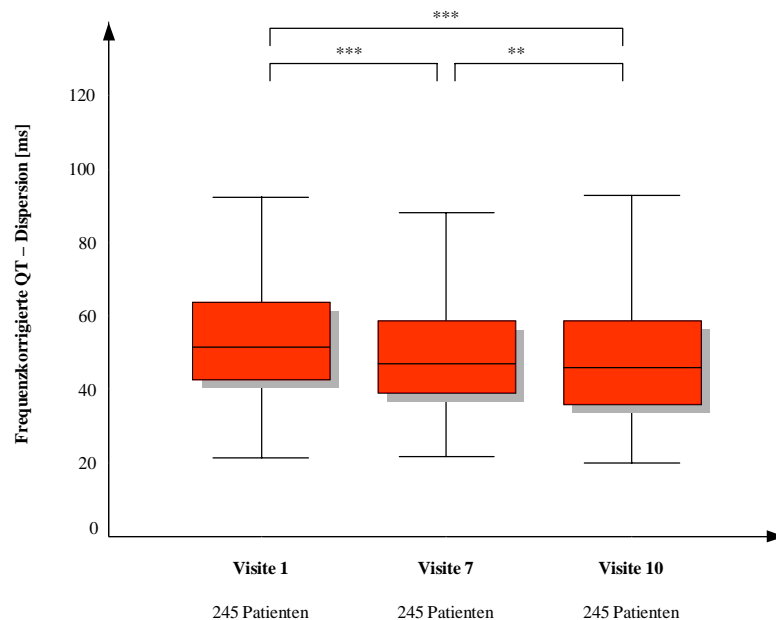


Abb. 9: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite. Die Unterschiede in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Visite 1, 7 und 10, an denen 245 Patienten teilnahmen, sind im Vergleich von Visite 1 zu 7 und von Visite 1 zu 10 mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Der Vergleich der Visite 7 zu 10 ergibt mit $p = 0,006$ ebenfalls einen signifikanten Unterschied. (***) $p < 0,001$, ** $p < 0,01$)

IV.2.3.3. Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite

Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei 102 Patienten, die an der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite teilnahmen, zeigt bei der ersten Visite einen Mittelwert von 51,87 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,44 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 89 Millisekunden.

Bei der siebten Visite beträgt der Mittelwert der frequenzkorrigierten QT-Dispersion 49,15 Millisekunden, die Standardabweichung 15,10 Millisekunden und die Spannweite liegt zwischen 24 Millisekunden und 106 Millisekunden.

Die Ergebnisse für die zehnte Visite zeigen einen Mittelwert von 47,58 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,30 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 109 Millisekunden.

Für die vierzehnte Visite ergibt sich ein Mittelwert der frequenzkorrigierten QT-Dispersion von 45,59 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 18,05 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 104 Millisekunden.

Nach dem Wilcoxon-Test zeigen sich für die Vergleiche der ersten mit der siebten, der ersten mit der zehnten, der ersten mit der vierzehnten und der siebten mit der vierzehnten Visite mit einem $p < 0,001$ hochsignifikante Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied wird auch beim Vergleich der siebten mit der zehnten Visite mit $p = 0,006$ gesehen. Für den Vergleich der zehnten mit der vierzehnten Visite ($p = 0,059$) liegt kein signifikanter Unterschied vor (siehe Abbildung 10).

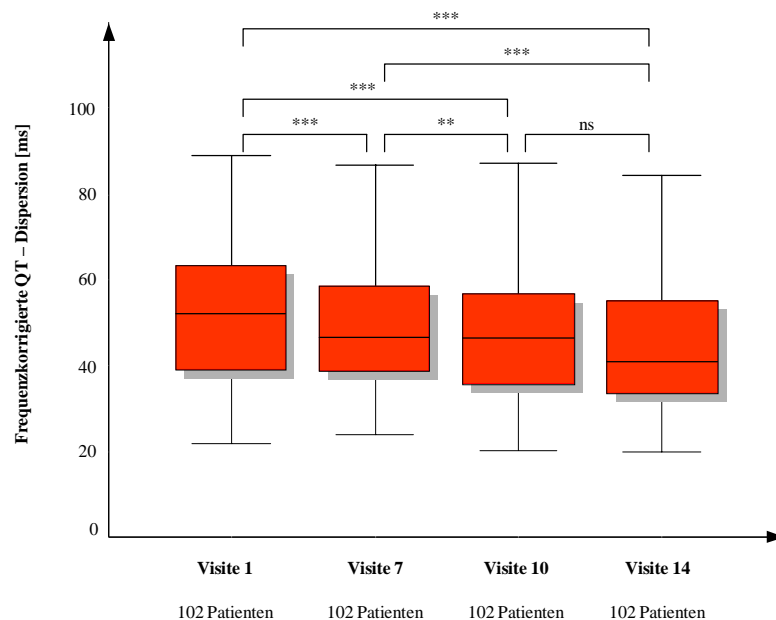


Abb 10: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite. Die Unterschiede in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Visite 1, 7, 10 und 14, an denen 102 Patienten teilnahmen, sind bei den Visiten 1 und 7, 1 und 10, 1 und 14 sowie 7 und 14 mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Der Vergleich zwischen der Visite 7 und 10 ist mit $p = 0,006$ ebenfalls signifikant, für den Vergleich der Visite 10 zu 14 liegt mit $p = 0,059$ keine Signifikanz (ns) vor. (***) $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, ns = nicht signifikant)

IV.3. Zusammenhang zwischen den Patientenparametern und der QT-Dispersion und frequenzkorrigierten QT-Dispersion

IV.3.1. Zusammenhang zwischen Genese der Herzinsuffizienz und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

IV.3.1.1. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

IV.3.1.1.1. QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung

Bei 161 Patienten liegt eine koronare Herzerkrankung der Herzinsuffizienz zugrunde. Die mittlere QT-Dispersion ist in dieser Gruppe 48,36 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 16,25 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Betrachtet man die Patienten ohne koronare Herzerkrankung, so findet man eine mittlere QT-Dispersion von 50,17 Millisekunden, eine Standardabweichung von 15,04 Millisekunden und eine Spannweite von 20 Millisekunden bis 97 Millisekunden.

Der Wilcoxon-Test zeigt bei einem $p = 0,15$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 11).

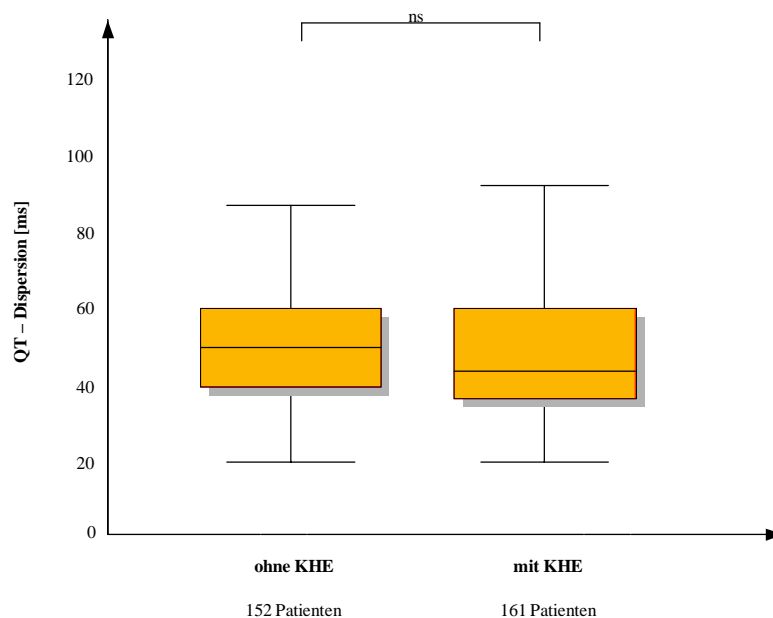


Abb.11: QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung. Der Unterschied in den QT-Dispersionswerten (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit koronarer Herzerkrankung (mit KHE) und den Patienten ohne koronare Herzerkrankung (ohne KHE) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.1.1.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung

Für die 161 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung beträgt die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion 52,50 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,80 Millisekunden und einer Spanne von 22 Millisekunden bis 124 Millisekunden. Die Patienten ohne koronare Herzerkrankung weisen einen Mittelwert von 56,63 Millisekunden, eine Standardabweichung von 18,28 Millisekunden und eine Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden auf. Der Vergleich der Meßgruppen nach dem Wilcoxon-Test ergibt einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,038$ (siehe Abbildung 12).

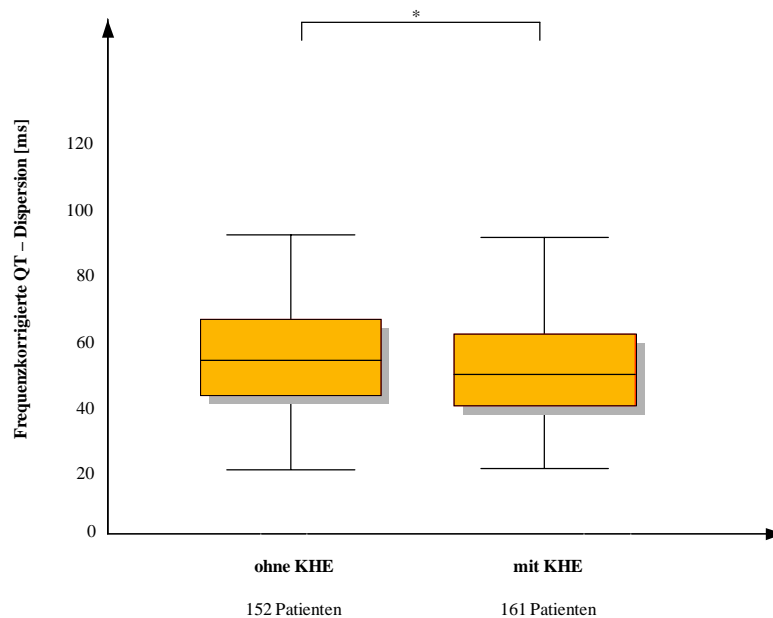


Abb. 12: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit koronarer Herzerkrankung (mit KHE) und den Patienten ohne koronare Herzerkrankung (ohne KHE) ist mit $p = 0,038$ signifikant. (* $p < 0,05$)

IV.3.1.2. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie

IV.3.1.2.1. QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie

Bei Betrachtung der 115 Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie zeigt sich eine mittlere QT-Dispersion von 50,20 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,40 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 94 Millisekunden.

Die 198 Patienten, die nicht an einer idiopathischen Kardiomyopathie leiden, weisen eine mittlere QT-Dispersion von 48,68 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,38 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden auf.

Daraus ergibt sich mit $p = 0,197$ kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 13).

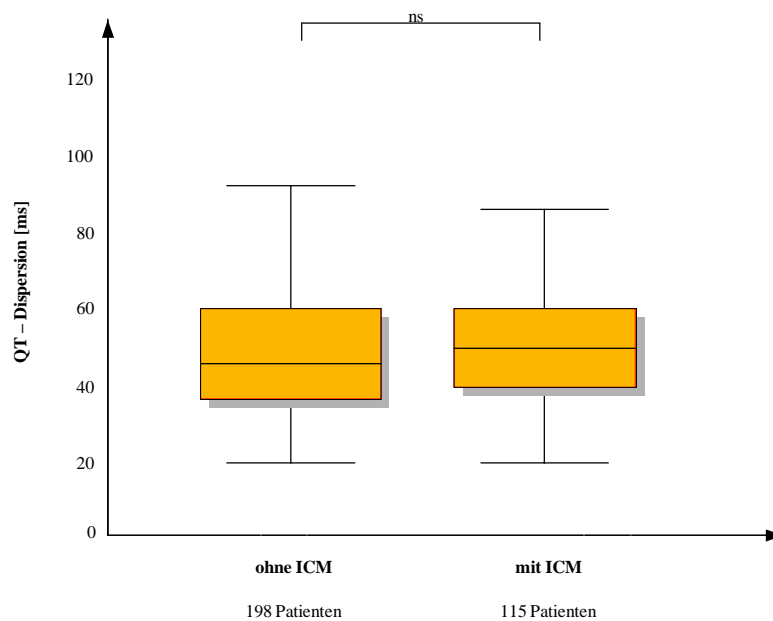


Abb. 13: QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie (mit ICM) und den Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie (ohne ICM) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.1.2.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie

Für die 115 Patienten mit einer idiopathischen Kardiomyopathie beträgt die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion 56,64 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,89 Millisekunden und einer Spanne von 21 Millisekunden bis 106 Millisekunden. Die 198 Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie weisen einen Mittelwert von 53,26 Millisekunden, eine Standardabweichung von 17,96 Millisekunden und eine Spannweite von 22 Millisekunden bis 131 Millisekunden auf. Der Vergleich der Meßgruppen nach dem Wilcoxon-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied mit $p = 0,053$ (siehe Abbildung 14).

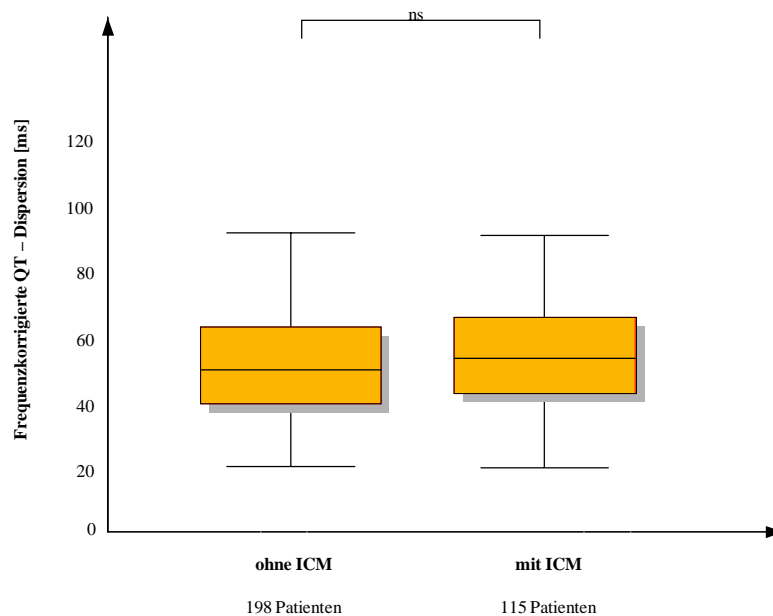


Abb. 14: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie (mit ICM) und den Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie (ohne ICM) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.1.3. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung

IV.3.1.3.1. QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung

Bei 37 Patienten liegt eine hypertensive Herzerkrankung der Herzinsuffizienz zugrunde. Die mittlere QT-Dispersion ist in dieser Gruppe 48,51 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 16,76 Millisekunden und einer Spannweite von 24 Millisekunden bis 97 Millisekunden.

Betrachtet man die Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung, so findet man eine mittlere QT-Dispersion von 49,34 Millisekunden, eine Standardabweichung von 15,56 Millisekunden und eine Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Der Wilcoxon-Test zeigt für den Vergleich der Gruppen mit $p = 0,643$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 15).

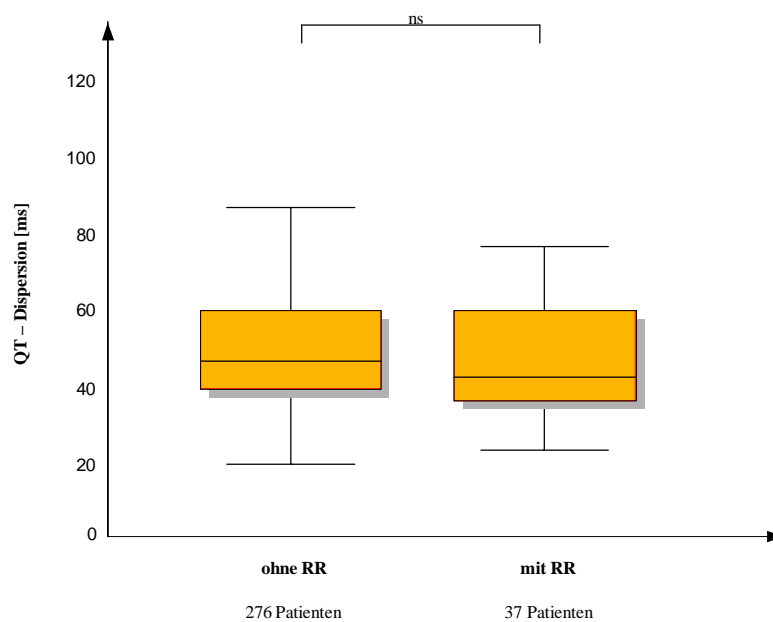


Abb. 15: QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung (mit RR) und den Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung (ohne RR) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.1.3.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung

Bei Betrachtung der 37 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung zeigt sich eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,61 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 20,20 Millisekunden und einer Spannweite von 28 Millisekunden bis 131 Millisekunden. Diejenigen 276 Patienten, die nicht an einer hypertensiven Herzerkrankung leiden, weisen eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,49 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,29 Millisekunden und einer Spanne von 21 Millisekunden bis 124 Millisekunden auf.

Daraus errechnet sich ein nicht signifikanter Unterschied mit $p = 0,861$ (siehe Abbildung 16).

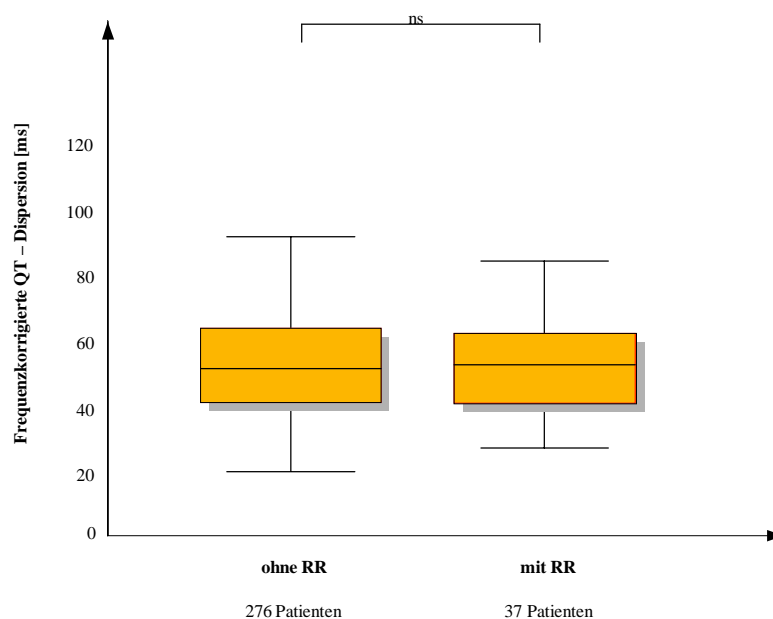


Abb. 16: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung (mit RR) und den Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung (ohne RR) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.2. Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Aus dem Gesamtkollektiv weisen bei der ersten Visite 43 Patienten Vorhofflimmern auf.

IV.3.2.1. QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern

Die mittlere QT-Dispersion der 43 Patienten mit Vorhofflimmern beträgt 50,07 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,63 Millisekunden und einer Spannweite von 23 Millisekunden bis 90 Millisekunden.

Diejenigen Studienteilnehmer, die bei der ersten Visite kein Vorhofflimmern aufweisen, haben eine mittlere QT-Dispersion von 49,11 Millisekunden, eine Standardabweichung von 15,86 Millisekunden und eine Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Es wird im Wilcoxon-Test mit $p = 0,601$ kein signifikanter Unterschied gesehen (siehe Abbildung 17).

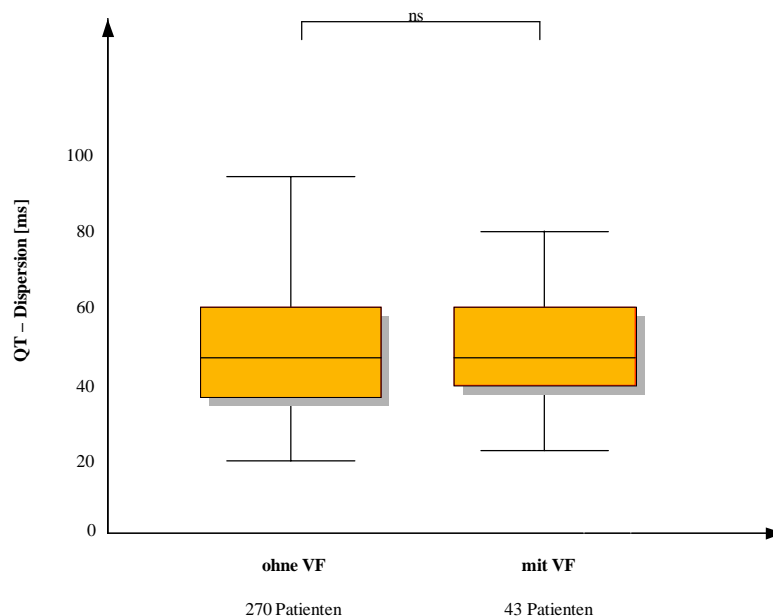


Abb. 17: QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern (mit VF) zu den Patienten ohne Vorhofflimmern (ohne VF) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.2.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern

Für die 43 Patienten mit Vorhofflimmern wird bei der ersten Visite eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 58,56 Millisekunden errechnet. Die Standardabweichung liegt bei 18,17 Millisekunden und die Spannweite beträgt 31 Millisekunden bis 116 Millisekunden.

Bei Betrachtung der Patienten ohne Vorhofflimmern zeigt sich für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion ein Mittelwert von 53,86 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,49 Millisekunden und einer Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden.

Im Vergleich beider Gruppen ergibt sich mit $p = 0,143$ kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 18).

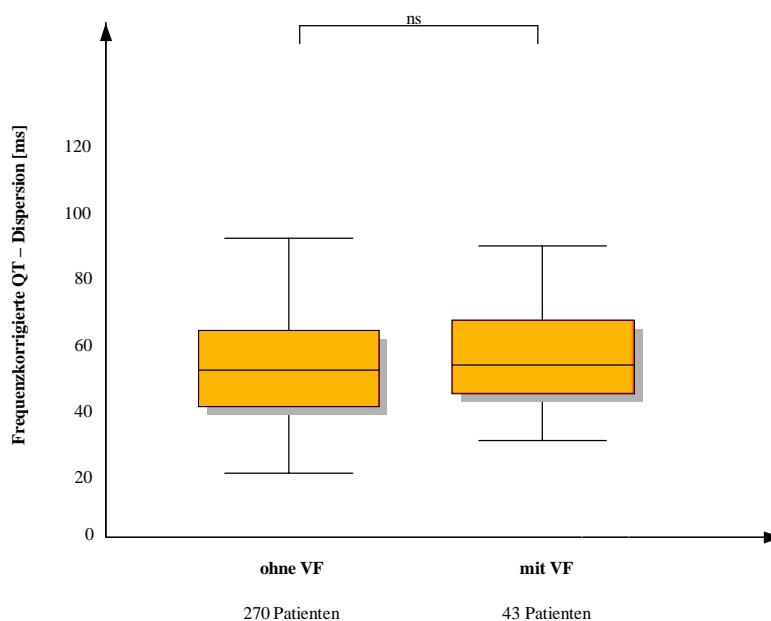


Abb. 18: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern (mit VF) im Vergleich zu den Patienten ohne Vorhofflimmern (ohne VF) ist nicht signifikant (ns).

IV.3.3. Zusammenhang zwischen Alter und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Wir unterteilten das Patientengut der ersten Visite in zwei Altersgruppen: Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und Patienten, die 65 Jahre oder älter waren.

I.V.3.3.1. Zusammenhang zwischen Alter und QT-Dispersion

Betrachtet man die 205 Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, so zeigt sich eine mittlere QT-Dispersion von 47,87 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,37 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Für die Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ermitteln wir für die QT-Dispersion einen Mittelwert von 50,0 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,83 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 100 Millisekunden.

Nach dem Wilcoxon-Test ergibt sich mit einem $p = 0,365$ keine Signifikanz (siehe Abbildung 19).

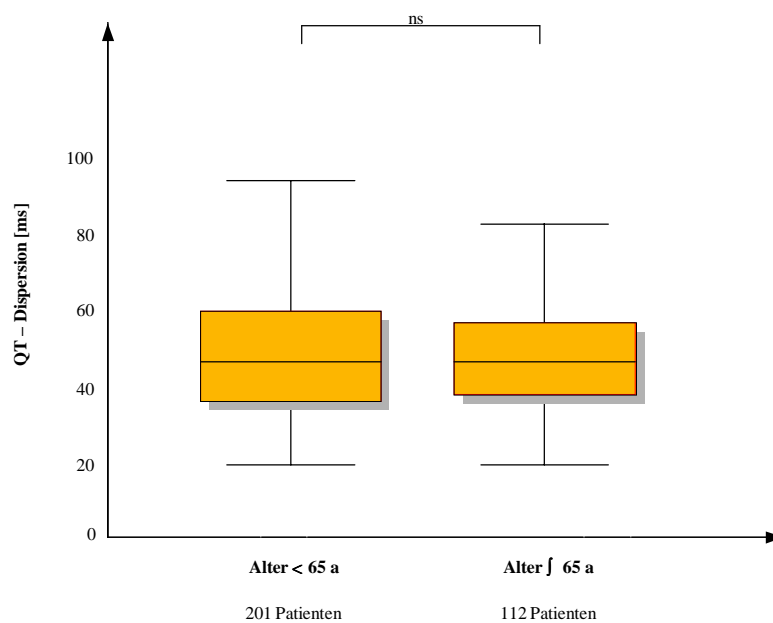


Abb. 19: Zusammenhang zwischen Alter und QT-Dispersion. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten, die jünger als 65 Jahre (< 65 a) sind und den Studienteilnehmern, die 65 Jahre oder älter (≥ 65 a) sind, ist nicht signifikant (ns).

IV.3.3.2. Zusammenhang zwischen Alter und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, liegt bei 53,50 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,74 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 106 Millisekunden.

Für die Patientengruppe, die jünger als 65 Jahre ist, ermitteln wir eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 55,07 Millisekunden, eine Standardabweichung von 17,58 Millisekunden und eine Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden. Ein signifikanter Unterschied liegt mit $p = 0,557$ nicht vor (siehe Abbildung 20).

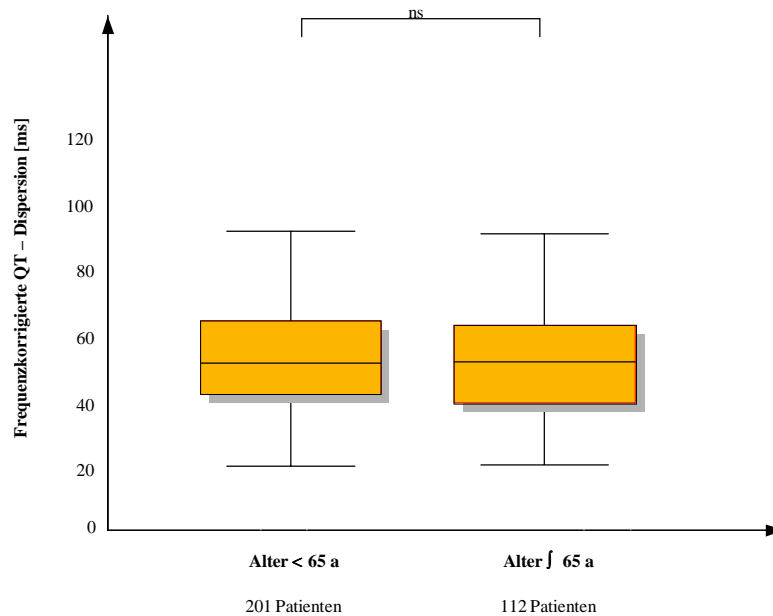


Abb. 20: Zusammenhang zwischen Alter und frequenzkorrigierter QT-Dispersion. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten, die jünger als 65 Jahren (< 65 a) sind und den Studienteilnehmern, die 65 Jahre und älter (≥ 65 a) sind, ist nicht signifikant (ns).

IV.3.4. Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Wir betrachten das Patientenkollektiv hinsichtlich der Auswurffraktion und unterteilen nach der Ejektionsfraktion die Patienten in eine Gruppe $\geq 20\%$ und in eine Gruppe mit einer Ejektionsfraktion $< 20\%$.

IV.3.4.1. Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und QT-Dispersion

Dabei weisen 275 Studienteilnehmer eine Ejektionsfraktion von $\geq 20\%$ auf. Die mittlere QT-Dispersion für diese Gruppe beträgt 48,54 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,47 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Die 38 Patienten mit einer Ejektionsfraktion von $< 20\%$ zeigen einen Mittelwert von 54,29 Millisekunden, eine Standardabweichung von 16,43 Millisekunden und eine Spannweite von 20 Millisekunden bis 90 Millisekunden.

Der Wilcoxon-Test ergibt mit $p = 0,028$ einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 21).

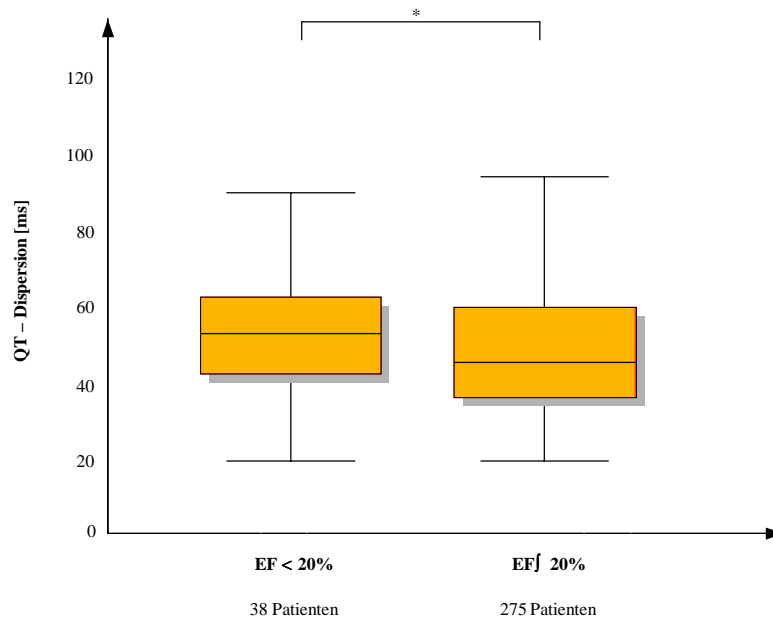


Abb. 21: Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und QT-Dispersion. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) kleiner 20% ($< 20\%$) und den Studienteilnehmern mit einer Ejektionsfraktion größer/gleich 20% ($\geq 20\%$) ist mit $p = 0,028$ signifikant. (* $p < 0,05$)

IV.3.4.2. Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Bei Betrachtung der 275 Patienten mit einer Auswurffraktion von $\geq 20\%$ beträgt die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion 53,43 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,08 Millisekunden und einer Spanne von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden.

Für die 38 Patienten, die eine Ejektionsfraktion $< 20\%$ haben, zeigt sich ein Mittelwert der frequenzkorrigierten QT-Dispersion von 62,31 Millisekunden, eine Standardabweichung von 19,73 Millisekunden und eine Spannweite von 23 Millisekunden bis 116 Millisekunden.

Der Vergleich der beiden Gruppen zeigt nach dem Test von Wilcoxon mit $p = 0,006$ einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 22).

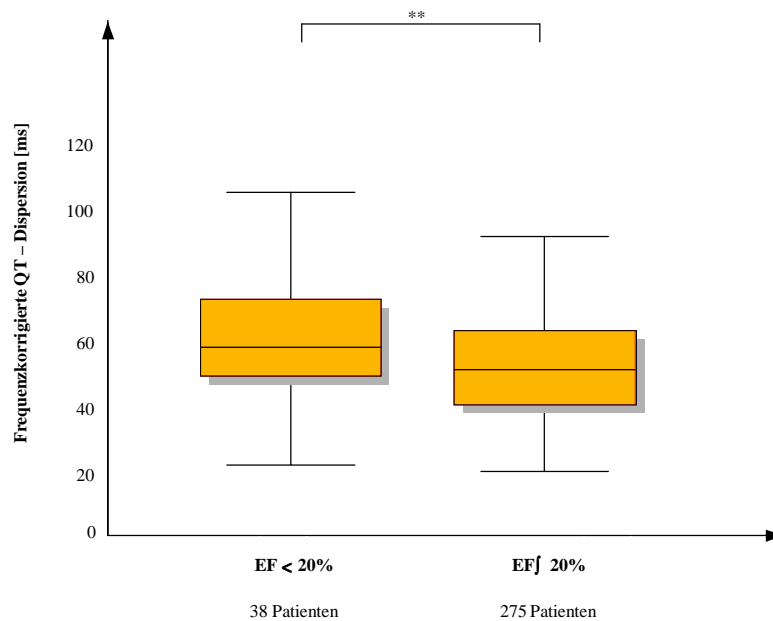


Abb. 22: Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) kleiner 20% (< 20%) und den Studienteilnehmern mit einer Ejektionsfraktion größer/gleich 20% (≥20%) ist mit $p = 0,006$ signifikant. (** $p < 0,01$)

IV.3.5. Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Hinsichtlich der NYHA-Klassifikation teilen wir die Patienten bei der ersten Visite in eine Gruppe mit NYHA II und in eine Gruppe NYHA III-IV, denen Patienten mit der NYHA-Klasse III oder IV zugeordnet werden.

IV.3.5.1. Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion

Der NYHA-Klassifikation II werden 199 Patienten zugeordnet. Sie weisen eine mittlere QT-Dispersion von 48,14 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,99 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 100 Millisekunden auf.

Für die 114 Patienten, die bei der ersten Visite in die NYHA-Klassifikation III oder IV eingestuft werden, errechnet sich ein Mittelwert von 51,16 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,71 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Der Vergleich der beiden Gruppen mit dem Test nach Wilcoxon zeigt mit $p = 0,127$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 23).

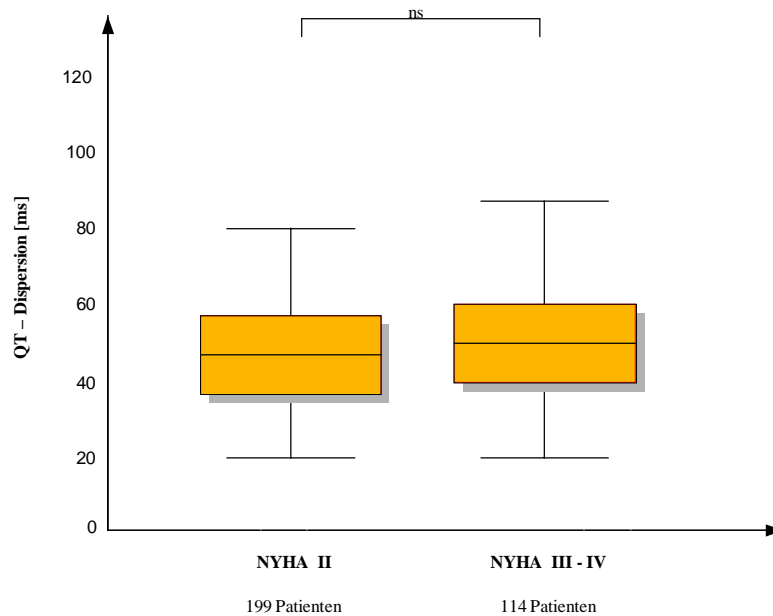


Abb. 23: Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Patienten mit der Zuordnung zur NYHA-Klasse II (NYHA II) im Vergleich zu Patienten, die der NYHA-Klasse III oder IV (NYHA III –IV) zugeordnet werden, ist nicht signifikant (ns).

IV.3.5.2. Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Bei Betrachtung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion für die 199 Patienten der NYHA-Klassifikation II ergibt sich ein Mittelwert von 52,64 Millisekunden, eine Standardabweichung von 16,09 Millisekunden und eine Spannweite von 21 Millisekunden bis 124 Millisekunden.

Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion der 114 Patienten mit der NYHA-Klassifikation III und IV beträgt 57,76 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 19,68 Millisekunden und einer Spanne von 23 Millisekunden bis 131 Millisekunden.

Der Test nach Wilcoxon zeigt mit einem $p = 0,037$ einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 24).

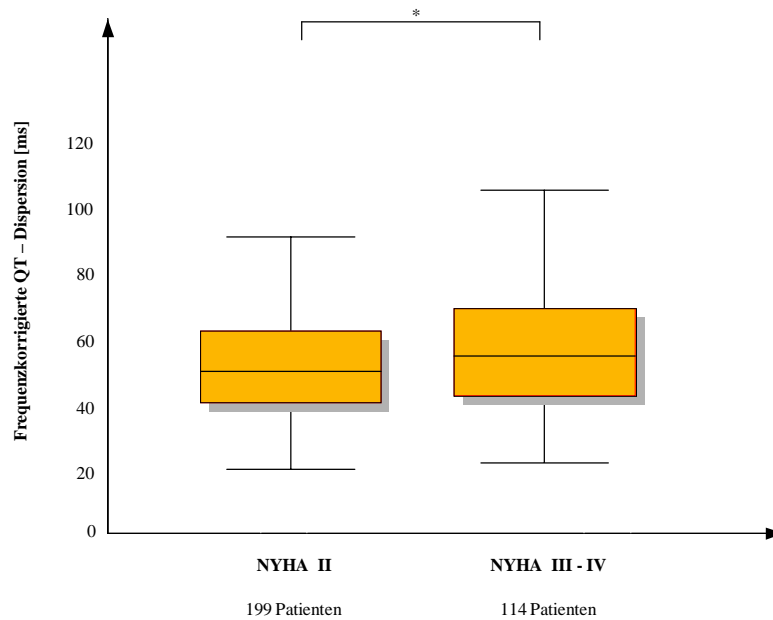


Abb. 24: Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und frequenzkorrigierter QT-Dispersion. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen Patienten mit der Zuordnung zur NYHA-Klasse II (NYHA II) im Vergleich zu Patienten, die der NYHA-Klasse III oder IV (NYHA III – IV) zugeordnet werden, ist mit $p = 0,037$ signifikant. (* $p < 0,05$)

IV.4. Zusammenhang zwischen medikamentöser Therapie und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

IV.4.1. Zusammenhang zwischen Vormedikation und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

IV.4.1.1. Zusammenhang zwischen Vormedikation und QT-Dispersion

IV.4.1.1.1. Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und QT-Dispersion

Zu Beginn der Studie nehmen 175 Patienten β -Rezeptorenblocker ein. Die mittlere QT-Dispersion beträgt in dieser Gruppe 49,56 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,94 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 100 Millisekunden. Betrachtet man diejenigen Patienten, die bei der ersten Visite keine β -Rezeptorenblocker einnehmen, so zeigt sich ein Mittelwert für die QT-Dispersion von 48,83 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,38 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden. Der Vergleich beider Gruppen ergibt mit $p = 0,94$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 25).

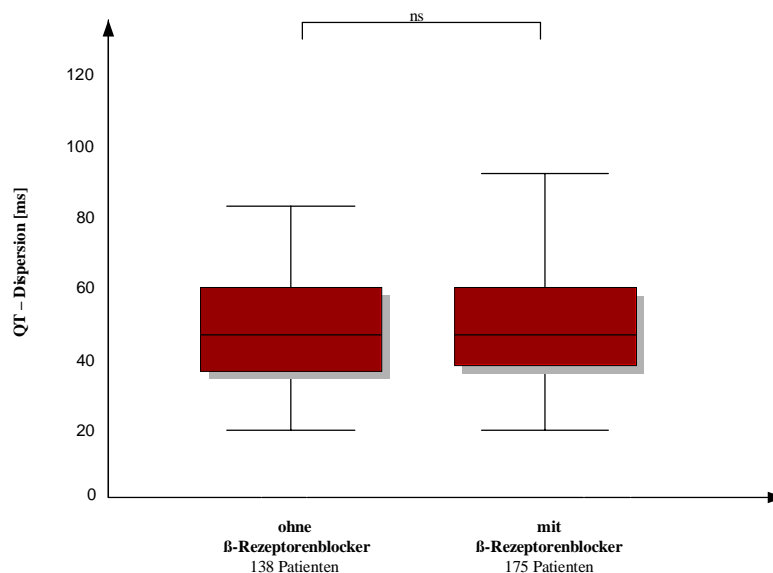


Abb. 25: Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und QT-Dispersion. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit β -Rezeptorenblockereinnahme im Vergleich zu den Patienten ohne β -Rezeptorenblockereinnahme ist mit $p = 0,94$ nicht signifikant (ns).

IV.4.1.1.2. Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und QT-Dispersion

Bei der ersten Visite haben 288 Patienten ACE-Hemmer als Vormedikation. Die mittlere QT-Dispersion liegt bei 49,26 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,92 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Die Patienten, die keinen ACE-Hemmer einnehmen, zeigen eine mittlere QT-Dispersion von 49,04 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 12,75 Millisekunden und einer Spannweite von 30 Millisekunden bis 73 Millisekunden.

Der Test nach Wilcoxon ergibt mit $p = 0,876$ keine Signifikanz (siehe Abbildung 26).

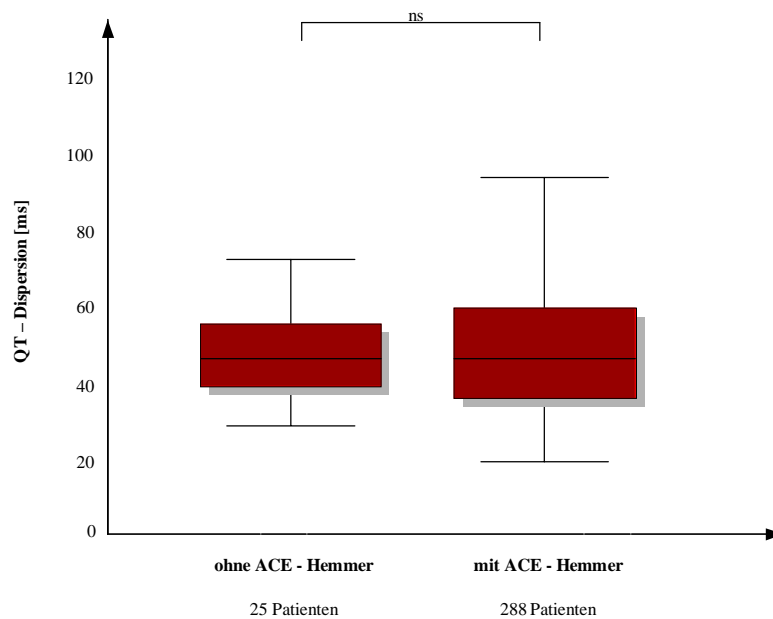


Abb. 26: Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und QT-Dispersion. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit ACE-Hemmereinnahme im Vergleich zu den Patienten ohne ACE-Hemmereinnahme ist mit $p = 0,876$ nicht signifikant (ns).

IV.4.1.1.3. Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der QT-Dispersion

Zu Beginn der Studie nehmen 161 Patienten sowohl β -Rezeptorenblocker wie auch ACE-Hemmer ein. Die mittlere QT-Dispersion beträgt in dieser Gruppe 49,66 Millisekunden, die Standardabweichung 16,17 Millisekunden und die Spannweite lag zwischen 20 Millisekunden und 100 Millisekunden.

Für die Studienteilnehmer, die nur eines der beiden Medikamente nehmen, findet sich ein Mittelwert von 48,72 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,41 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden.

Bei elf Patienten werden weder β -Rezeptorenblocker noch ACE-Hemmer als Vormedikation verabreicht. Ihre mittlere QT-Dispersion beträgt 49,82 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 12,36 Millisekunden und einer Spannweite von 30 Millisekunden bis 73 Millisekunden.

Der Vergleich der Gruppen mit dem χ^2 -Test erbringt mit $p = 0,144$ keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 27).

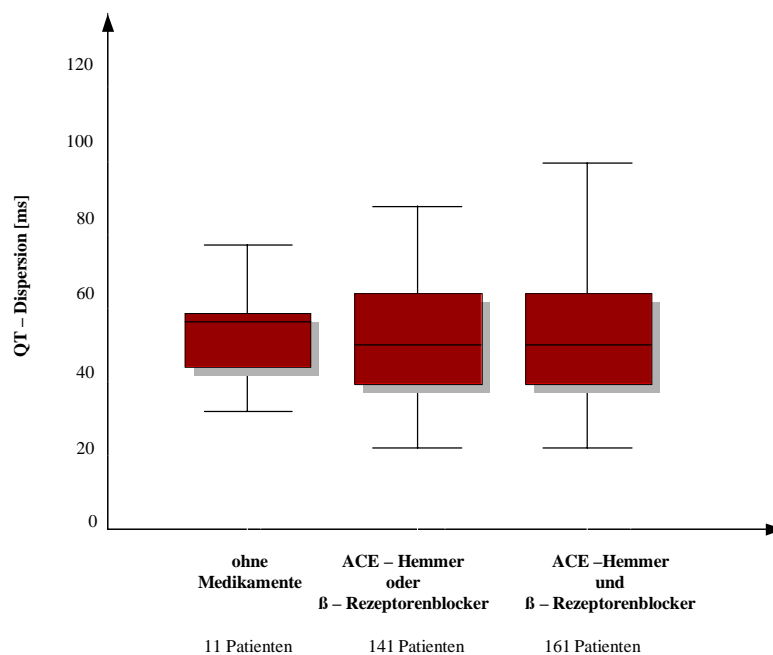


Abb. 27: Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der QT-Dispersion. Der Unterschied in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern im Vergleich zu den Patienten, die nur eines dieser Medikamente oder kein Medikament zu Studienbeginn einnehmen, ist nicht signifikant (ns).

IV.4.1.2. Zusammenhang zwischen Vormedikation und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

IV.4.1.2.1. Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Für die 175 Patienten, die bei der ersten Visite β -Rezeptorenblocker einnehmen, liegt die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei 53,14 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,33 Millisekunden und einer Spanne von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden.

Bei Betrachtung der Patienten ohne β -Rezeptorenblocker zu Beginn der Studie, beträgt der Mittelwert der frequenzkorrigierten QT-Dispersion 56,23 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,90 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 124 Millisekunden.

Im Test nach Wilcoxon wird mit $p = 0,091$ kein signifikanter Unterschied festgestellt (siehe Abbildung 28).

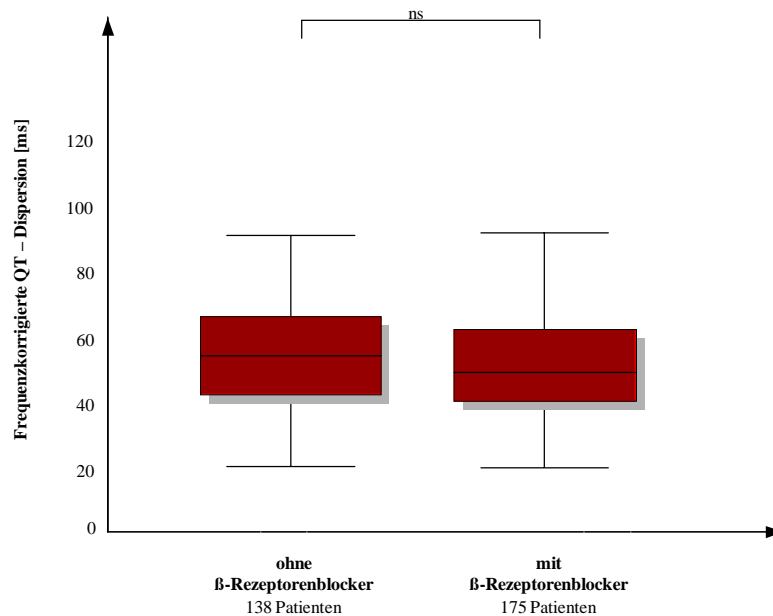


Abb. 28: Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit β -Rezeptorenblockereinnahme im Vergleich zu den Patienten ohne β -Rezeptorenblockereinnahme ist mit $p = 0,091$ nicht signifikant (ns).

IV.4.1.2.2. Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

Bei der erste Visite liegt die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion für die Patienten mit ACE-Hemmern bei 54,52 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,89 Millisekunden und einer Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden.

Diejenigen Studienteilnehmer, die keine ACE-Hemmer nehmen, weisen eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,31 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,59 Millisekunden und einer Spannweite von 29 Millisekunden bis 87 Millisekunden auf.

Die Durchführung des Wilcoxon-Tests ergibt mit $p = 0,849$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 29).

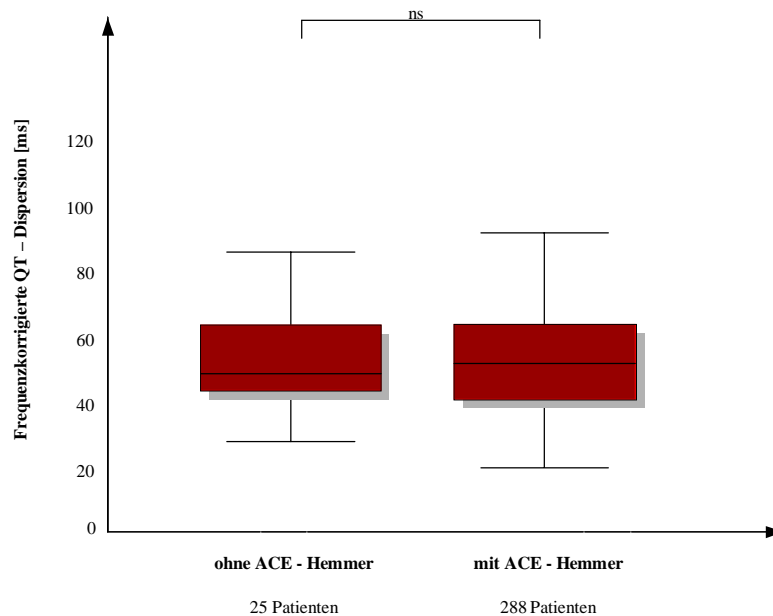


Abb. 29: Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit ACE-Hemmereinnahme im Vergleich zu den Patienten ohne ACE-Hemmereinnahme ist mit $p = 0,849$ nicht signifikant (ns).

IV.4.1.2.3. Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion

Für die 161 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern wird bei Studienbeginn eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 53,31 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,60 Millisekunden und einer Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden ermittelt.

Nehmen die Patienten nur eines der beiden Medikamente ein, so zeigt sich eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 55,57 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,86 Millisekunden und einer Spanne von 22 Millisekunden bis 124 Millisekunden.

Bei Betrachtung jener 11 Patienten, die weder β -Rezeptorenblocker noch ACE-Hemmer einnehmen, finden wir eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 58,33 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,66 Millisekunden und einer Spannweite von 36 Millisekunden bis 87 Millisekunden.

Der Vergleich der Gruppen mit dem χ^2 -Test ergibt mit $p = 0,252$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 30).

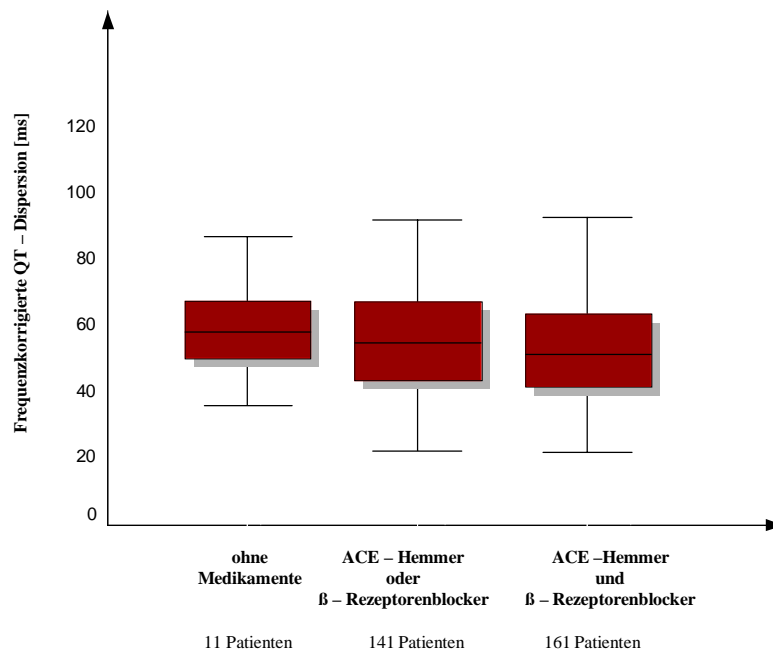


Abb. 30: Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion. Der Unterschied in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten mit einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern im Vergleich zu den Patienten, die als Vormedikation nur eines der beiden Medikamente oder kein Medikament einnehmen, ist nicht signifikant (ns).

IV.4.2. Zusammenhang zwischen Valsartan und QT-Dispersion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion

IV.4.2.1. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Valsartan im Vergleich zu Patienten mit Plazebo im Verlauf

Aus dem Gesamtkollektiv haben 144 Patienten Valsartan (Valsartangruppe) und 169 Patienten Plazebo (Plazebogruppe) erhalten.

IV.4.2.1.1. QT-Dispersion bei Patienten mit Valsartan im Vergleich zu Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

Zu Beginn der Studie, als die Patienten noch keine Medikation erhalten hatten, liegt die mittlere QT-Dispersion für die Patientengruppe, die im weiteren Valsartan verabreicht bekam, bei 50,15 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,25 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 100 Millisekunden. Die Studienteilnehmer, die für die Plazebogruppe randomisiert wurden, weisen bei der ersten Visite eine mittlere QT-Dispersion von 48,47 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 16,04 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden auf. Der Wilcoxon-Test zeigt mit einem $p = 0,166$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 1).

Bei der siebten Visite beträgt der Mittelwert der QT-Dispersion für die Valsartangruppe 45,89 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,01 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 86 Millisekunden. Betrachtet man die Plazebogruppe, so ergibt sich eine mittlere QT-Dispersion von 46,05 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,34 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 110 Millisekunden. Mit $p = 0,788$ liegt kein signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 1).

In der Valsartangruppe liegt die mittlere QT-Dispersion bei der zehnten Visite bei 45,42 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,30 Millisekunden und einer Spannweite von 16 Millisekunden bis 113 Millisekunden. Für die Patienten ohne Valsartan zeigt sich eine mittlere QT-Dispersion von 43,76 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,11 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 120 Millisekunden. Im Test nach Wilcoxon kann mit $p = 0,341$ kein signifikanter Unterschied der Vergleichspaare errechnet werden (siehe Tabelle 1).

Für die vierzehnte Visite ergibt sich in der Gruppe mit Valsartan eine mittlere QT-Dispersion von 44,00 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 16,89 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 97 Millisekunden. Die Plazebogruppe zeigt einen Mittelwert von 40,77 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,33 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 97 Millisekunden. Der Test nach Wilcoxon erbringt mit $p = 0,164$ keine Signifikanz (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Vergleich zu den Patienten mit Plazebo im Verlauf. Die Unterschiede in der QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten (n) mit Valsartan zu den Patienten mit Plazebo sind im Wilcoxon-Test für den Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite nicht signifikant.

	QT-Dispersion (ms) Visite 1	QT-Dispersion (ms) Visite 7	QT-Dispersion (ms) Visite 10	QT-Dispersion (ms) Visite 14
Valsartan	50,15 ± 15,25 (n = 144)	45,89 ± 14,01 (n = 129)	45,42 ± 15,30 (n = 113)	44,00 ± 16,89 (n = 45)
Plazebo	48,47 ± 16,04 (n = 169)	46,05 ± 15,34 (n = 146)	43,76 ± 15,11 (n = 135)	40,77 ± 17,13 (n = 57)
Wilcoxon-Test	p = 0,166	p = 0,788	p = 0,341	p = 0,164

IV.4.2.1.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Valsartan im Vergleich zu Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

Vor Beginn der Medikamenteneinnahme wird für die 144 Patienten der Valsartangruppe eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 55,98 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 18,12 Millisekunden und einer Spanne von 22 Millisekunden bis 124 Millisekunden bestimmt. Die 169 Patienten der Plazebogruppe weisen bei der ersten Visite einen Mittelwert von 53,24 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,15 Millisekunden und einer Spannweite von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden auf. Der Test nach Wilcoxon ergibt mit $p = 0,160$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 2).

Bei der siebten Visite tritt in der Valsartangruppe eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 49,72 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,45 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 93 Millisekunden auf. Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion liegt in der Plazebogruppe bei 50,67 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,17 Millisekunden und einer Spannweite von 24 Millisekunden bis 124 Millisekunden. Ein signifikanter Unterschied kann mit $p = 0,811$ nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 2).

Für die Valsartangruppe wird bei der zehnten Visite eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 49,12 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,91 Millisekunden und einer Spanne von 21 Millisekunden bis 124 Millisekunden errechnet. Der korrespondierende Wert für die Patienten mit Plazeboeinnahme liegt bei 47,75 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,12 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 132 Millisekunden. Der Vergleich beider Gruppen mit dem Wilcoxon-Test zeigt mit $p = 0,420$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 2).

Für die vierzehnte Visite ergibt sich in der Valsartangruppe eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 47,99 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 19,09 Millisekunden und einer Spanne von 24 Millisekunden bis 104 Millisekunden. Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Plazebogruppe beträgt 43,70 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,11 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 92 Millisekunden. Der Test nach Wilcoxon ermittelt mit $p = 0,199$ keine Signifikanz (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Vergleich zu den Patienten mit Plazebo im Verlauf. Die Unterschiede in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zwischen den Patienten (n) mit Valsartan zu den Patienten mit Plazebo sind im Wilcoxon-Test für den Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite nicht signifikant.

	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 1	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 7	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 10	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 14
Valsartan	55,98 ± 18,12 (n = 144)	49,72 ± 15,45 (n = 129)	49,12 ± 16,91 (n = 113)	47,99 ± 19,09 (n = 45)
Plazebo	53,24 ± 17,15 (n = 169)	50,67 ± 16,17 (n = 146)	47,75 ± 17,12 (n = 135)	43,70 ± 17,11 (n = 57)
Wilcoxon-Test	$p = 0,160$	$p = 0,811$	$p = 0,420$	$p = 0,199$

IV.4.2.2. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf

IV.4.2.2.1. QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

Von der ersten bis zur siebten Visite nehmen 129 Patienten der Valsartangruppe teil. Ihre mittlere QT-Dispersion bei der ersten Visite beträgt 49,45 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,70 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 94 Millisekunden. Für die selbe Gruppe ergibt sich bei der siebten Visite ein Mittelwert von 45,89 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,01 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 86 Millisekunden (siehe Tabelle 3).

Von der ersten bis zur zehnten Visite werden 113 Patienten der Valsartangruppe erfaßt. Die mittlere QT-Dispersion bei der ersten Visite liegt bei 49,17 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 14,88 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 94 Millisekunden. Für die siebte Visite zeigt sich ein Mittelwert von 45,96 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 13,78 Millisekunden und einer Spanne von 23 Millisekunden bis 86 Millisekunden. Bei der zehnten Visite ermitteln wir eine mittlere QT-Dispersion von 45,42 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,30 Millisekunden und einer Spannweite von 16 Millisekunden bis 113 Millisekunden (siehe Tabelle 3).

Bei allen vier Visiten wird die mittlere QT-Dispersion von 45 Studienteilnehmer der Valsartangruppe erfaßt. Ihr Mittelwert bei der ersten Visite beträgt 46,20 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,48 Millisekunden und einer Spanne von 23 Millisekunden bis 94 Millisekunden. Für die siebte Visite ermitteln wir eine mittlere QT-Dispersion von 44,33 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 12,63 Millisekunden und einer Spannweite von 23 Millisekunden bis 80 Millisekunden. Bei der zehnten Visite ergibt sich ein Mittelwert von 44,82 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 13,19 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 73 Millisekunden. Die mittlere QT-Dispersion der vierzehnten Visite liegt bei 44,00 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,89 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 97 Millisekunden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf. Die folgende Tabelle zeigt die Verläufe der mittleren QT-Dispersion (in Millisekunden ms) für die jeweilige Anzahl der Patienten (n) der Valsartangruppe, die bis zur siebten, zehnten oder vierzehnten Visite untersucht wurden.

	Valsartangruppe Visite 1 bis 7 n = 129	Valsartangruppe Visite 1 bis 10 n = 113	Valsartangruppe Visite 1 bis 14 n = 45
QT-Dispersion (ms) Visite 1	49,45 ± 14,70	49,17 ± 14,88	46,20 ± 15,48
QT-Dispersion (ms) Visite 7	45,89 ± 14,01	45,96 ± 13,78	44,33 ± 12,63
QT-Dispersion (ms) Visite 10		45,42 ± 15,30	44,82 ± 13,19
QT-Dispersion (ms) Visite 14			44,00 ± 16,89

Daraus resultiert für die QT-Dispersion der 45 Patienten der Valsartangruppe nach dem Wilcoxon-Test im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite ein signifikanter Unterschied zwischen der ersten und der siebten ($p = 0,002$), sowie zwischen der ersten und der zehnten Visite ($p = 0,003$). Alle anderen Visiten zeigen für die Vergleiche der ersten zur vierzehnten ($p = 0,301$), der siebten zur zehnten ($p = 0,278$), der siebten zur vierzehnten ($p = 0,514$) und der zehnten zur vierzehnten ($p = 0,529$) keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 31).

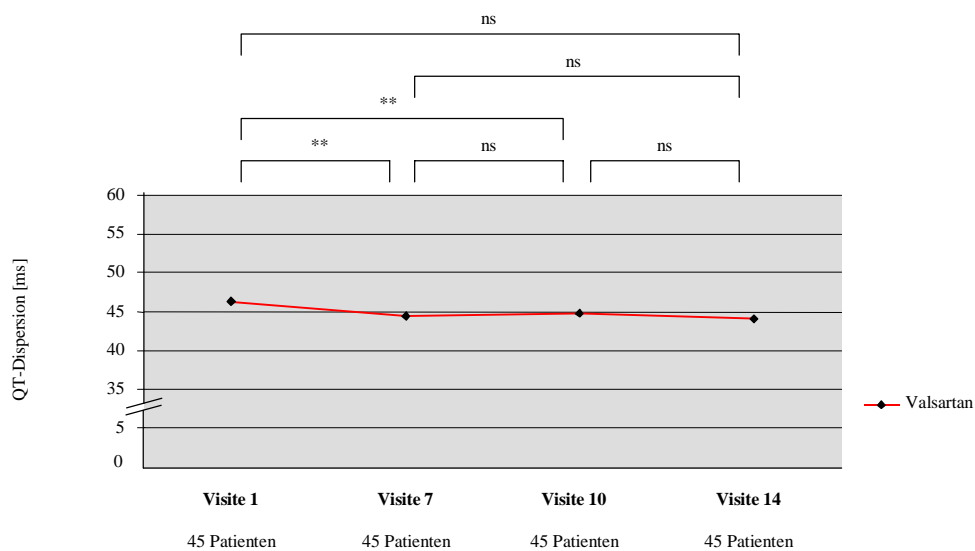


Abb. 31: QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf. Die QT-Dispersion (in Millisekunden ms) der 45 Patienten mit Valsartan zeigt im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite für die Vergleiche von Visite 1 zu 7 und von Visite 1 zu 10 mit $p = 0,002$ bzw. $p = 0,003$ signifikante Unterschiede. Die QT-Dispersionen aller anderen Visiten unterscheiden sich nicht signifikant (ns). (** $p < 0,01$)

IV.4.2.2.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

Für 129 Patienten der Valsartangruppe, die von der ersten bis zur siebten Visite teilnehmen, wird bei der ersten Visite eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,99 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 17,26 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 116 Millisekunden ermittelt. Der Mittelwert bei der siebten Visite ergibt für diese Gruppe 49,72 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,45 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 93 Millisekunden (siehe Tabelle 4).

Von der ersten bis zur zehnten Visite nehmen 113 Patienten aus der Valsartangruppe teil. Bei der ersten Visite liegt die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei 54,89 Millisekunden

mit einer Standardabweichung von 17,40 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 116 Millisekunden. Der Mittelwert für die siebte Visite beträgt 49,84 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,29 Millisekunden und einer Spanne von 22 Millisekunden bis 93 Millisekunden. Für die zehnte Visite errechnen wir eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 49,12 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,91 Millisekunden und einer Spannweite von 21 Millisekunden bis 124 Millisekunden (siehe Tabelle 4).

Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion der 45 Patienten der Valsartangruppe, die bei allen Visiten erfaßt wird, liegt bei der ersten Visite bei 51,15 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,63 Millisekunden und einer Spannweite von 27 Millisekunden bis 89 Millisekunden. Bei der siebten Visite weisen die Patienten einen Mittelwert von 47,22 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 12,82 Millisekunden und einer Spannweite von 24 Millisekunden bis 87 Millisekunden auf. Die zehnte Visite ergibt eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 47,37 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,44 Millisekunden und einer Spanne von 22 Millisekunden bis 87 Millisekunden. Der Mittelwert der vierzehnten Visite beträgt 47,99 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 19,09 Millisekunden und einer Spanne von 24 Millisekunden bis 104 Millisekunden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf. Die folgende Tabelle zeigt die Verläufe der mittleren frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) für die jeweilige Anzahl der Patienten (n) der Valsartangruppe, die bis zur siebten, zehnten oder vierzehnten Visite untersucht wurden.

	Valsartangruppe Visite 1 bis 7 n = 129	Valsartangruppe Visite 1 bis 10 n = 113	Valsartangruppe Visite 1 bis 14 n = 45
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 1	54,99 ± 17,26	54,89 ± 17,40	51,15 ± 15,63
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 7	49,72 ± 15,45	49,84 ± 15,29	47,22 ± 12,82
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 10		49,12 ± 16,91	47,37 ± 14,44
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 14			47,99 ± 19,09

Der Test nach Wilcoxon zeigt für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion der 45 Patienten der Valsartangruppe im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite im Vergleich der ersten mit der siebten Visite ($p < 0,001$), sowie im Vergleich der ersten mit der zehnten Visite ($p < 0,001$) einen hochsignifikanten Unterschied. Alle anderen Visiten ergeben im Vergleich der ersten zur vierzehnten ($p = 0,126$), der siebten zur zehnten ($p = 0,099$), der siebten zur vierzehnten ($p = 0,656$) und der zehnten zur vierzehnten ($p = 0,906$) keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 32).

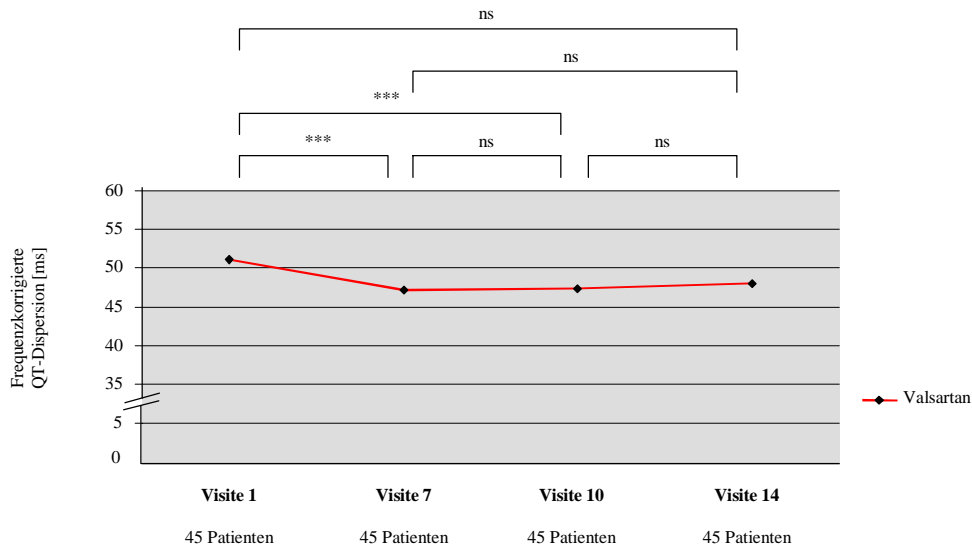


Abb. 32: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf. Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion (in Millisekunden ms) der 45 Patienten mit Valsartan zeigt im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite in den Vergleichen von Visite 1 zu 7 und von Visite 1 zu 10 mit $p < 0,001$ hochsignifikante Unterschiede. Alle anderen Visiten unterscheiden sich nicht signifikant (ns). (***) $p < 0,001$

IV.4.2.3. QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf

IV.4.2.3.1. QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

Von der ersten bis zur siebten Visite nehmen 146 Patienten der Plazebogruppe teil. Ihre mittlere QT-Dispersion bei der ersten Visite beträgt 48,80 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,67 Millisekunden und einer Spannweite von 23 Millisekunden bis 107 Millisekunden. Für die selbe Gruppe ergibt sich bei der siebten Visite ein Mittelwert von 46,05 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 15,34 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 110 Millisekunden (siehe Tabelle 5).

Von der ersten bis zur zehnten Visite nehmen 135 Patienten aus der Plazebogruppe teil. Bei der ersten Visite liegt die mittlere QT-Dispersion bei 48,61 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,05 Millisekunden und einer Spannweite von 23 Millisekunden bis 107 Millisekunden. Der Mittelwert für die siebte Visite beträgt 45,83 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,41 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 110 Millisekunden. Für die zehnte Visite errechnen wir eine mittlere QT-Dispersion von

43,76 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,11 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 120 Millisekunden (siehe Tabelle 5).

Bei allen vier Visiten wird die mittlere QT-Dispersion von 57 Studienteilnehmer der Placebogruppe erfaßt. Ihr Mittelwert bei der ersten Visite beträgt 48,09 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,25 Millisekunden und einer Spanne von 23 Millisekunden bis 86 Millisekunden. Für die siebte Visite ermitteln wir eine mittlere QT-Dispersion von 46,91 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 16,29 Millisekunden und einer Spannweite von 23 Millisekunden bis 110 Millisekunden. Bei der zehnten Visite ergibt sich ein Mittelwert von 44,44 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 14,40 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 90 Millisekunden. Die mittlere QT-Dispersion der vierzehnten Visite liegt bei 40,77 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,13 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 97 Millisekunden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: QT-Dispersion der Patienten mit Placebo im Verlauf. Die folgende Tabelle zeigt die Verläufe der mittleren QT-Dispersion (in Millisekunden ms) für die jeweilige Anzahl der Patienten (n) der Placebogruppe, die bis zur siebten, zehnten oder vierzehnten Visite untersucht wurden.

	Placebogruppe Visite 1 bis 7 n = 146	Placebogruppe Visite 1 bis 10 n = 135	Placebogruppe Visite 1 bis 14 n = 57
QT-Dispersion (ms) Visite 1	48,80 ± 15,67	48,61 ± 16,05	48,09 ± 14,25
QT-Dispersion (ms) Visite 7	46,05 ± 15,34	45,83 ± 15,41	46,91 ± 16,29
QT-Dispersion (ms) Visite 10		43,76 ± 15,11	44,44 ± 14,40
QT-Dispersion (ms) Visite 14			40,77 ± 17,13

Im Verlauf der ersten bis zur vierzehnten Visite ergibt der Wilcoxon-Test für die QT-Dispersionswerte der 57 Patienten der Placebogruppe im Vergleich der ersten zur zehnten Visite, im Vergleich der ersten zur vierzehnten Visite, sowie im Vergleich der siebten zur vierzehnten Visite mit $p < 0,001$ hochsignifikante Unterschiede. Die Vergleiche der ersten mit der siebten Visite und der Vergleich der zehnten mit der vierzehnten Visite zeigen mit $p = 0,024$ bzw. $p = 0,09$ eine signifikante Differenz. Lediglich der Vergleich der siebten zur zehnten Visite ist mit $p = 0,062$ nicht signifikant (siehe Abbildung 33).

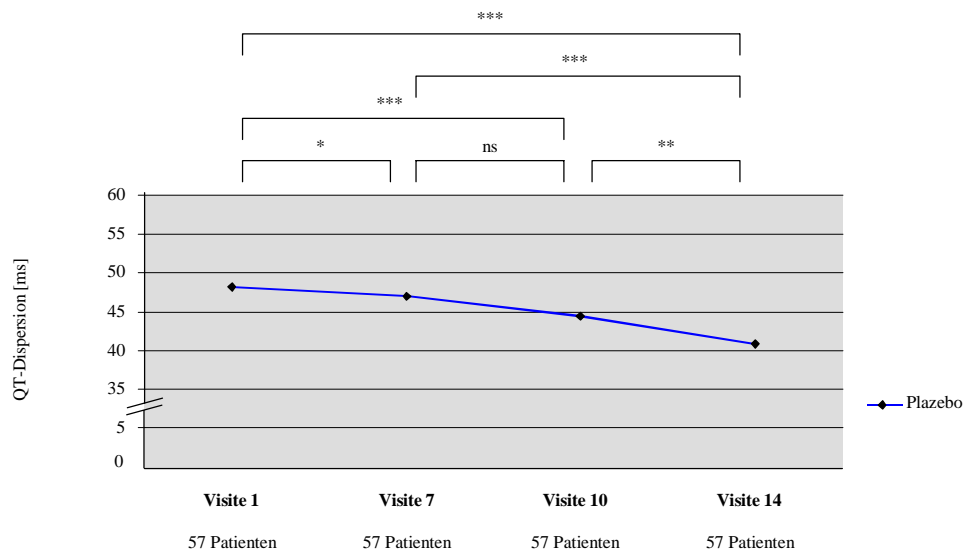


Abb. 33: QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf. Die QT-Dispersion (in Millisekunden ms) der 57 Patienten mit Plazebo zeigt im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite für die Vergleiche von Visite 1 zu 10, von Visite 1 zu 14 und von Visite 7 zu 14 mit $p < 0,001$ hochsignifikante Unterschiede. Die Vergleiche der Visiten 1 mit 7 und 10 mit 14 ergeben mit $p = 0,024$ bzw. $p = 0,09$ ebenfalls signifikante Unterschiede. Nur der Vergleich von Visite 7 mit 10 ist mit $p = 0,062$ nicht signifikant (ns). (***) $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)

IV.4.2.3.2. Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite

Für 146 Patienten der Plazebogruppe, die von der ersten bis zur siebten Visite teilnehmen, wird bei der ersten Visite eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 53,80 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 16,65 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 131 Millisekunden ermittelt. Der Mittelwert bei der siebten Visite ergibt für diese Gruppe 50,67 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,17 Millisekunden und einer Spanne von 24 Millisekunden bis 124 Millisekunden (siehe Tabelle 6).

Von der ersten bis zur zehnten Visite werden 135 Patienten der Plazebogruppe erfasst. Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei der ersten Visite liegt bei 53,17 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,16 Millisekunden und einer Spanne von 22 Millisekunden bis 131 Millisekunden. Für die siebte Visite zeigt sich ein Mittelwert von 50,18 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,38 Millisekunden und einer Spanne von 24 Millisekunden bis 124 Millisekunden. Bei der zehnten Visite ermitteln wir eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 47,75 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,16 Millisekunden und einer Spannweite von 20 Millisekunden bis 132 Millisekunden (siehe Tabelle 6).

Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion der 57 Patienten der Placebogruppe, die bei allen Visiten erfaßt wird, liegt bei der ersten Visite bei 52,44 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,40 Millisekunden und einer Spannweite von 22 Millisekunden bis 89 Millisekunden. Bei der siebten Visite weisen die Patienten einen Mittelwert von 50,68 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,63 Millisekunden und einer Spannweite von 29 Millisekunden bis 106 Millisekunden auf. Die zehnte Visite ergibt eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 47,73 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,09 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 109 Millisekunden. Der Mittelwert der vierzehnten Visite beträgt 43,70 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 17,11 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 92 Millisekunden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Placebo im Verlauf. Die folgende Tabelle zeigt die Verläufe der mittleren frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) für die jeweilige Anzahl der Patienten (n) der Placebogruppe, die bis zur siebten, zehnten oder vierzehnten Visite untersucht wurden.

	Placebogruppe Visite 1 bis 7 n = 146	Placebogruppe Visite 1 bis 10 n = 135	Placebogruppe Visite 1 bis 14 n = 57
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 1	53,80 ± 16,65	53,17 ± 17,16	52,44 ± 15,40
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 7	50,67 ± 16,17	50,18 ± 16,38	50,68 ± 16,63
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 10		47,75 ± 17,16	47,73 ± 16,09
Frequenzkorrigierte QT-Dispersion (ms) Visite 14			43,70 ± 17,11

Im Test nach Wilcoxon zeigen sich für die frequenzkorrigierten QT-Dispersionswerte der 57 Patienten der Placebogruppe im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite für die Vergleiche der ersten zur zehnten, der ersten zur vierzehnten und der siebten zur vierzehnten Visite mit $p < 0,001$ hochsignifikante Unterschiede. Auch die Vergleiche der ersten mit der siebten Visite ($p = 0,008$), der siebten mit der zehnten Visite ($p = 0,028$), sowie der Vergleich der zehnten mit der vierzehnten Visite ($p = 0,012$) ergeben signifikante Differenzen.

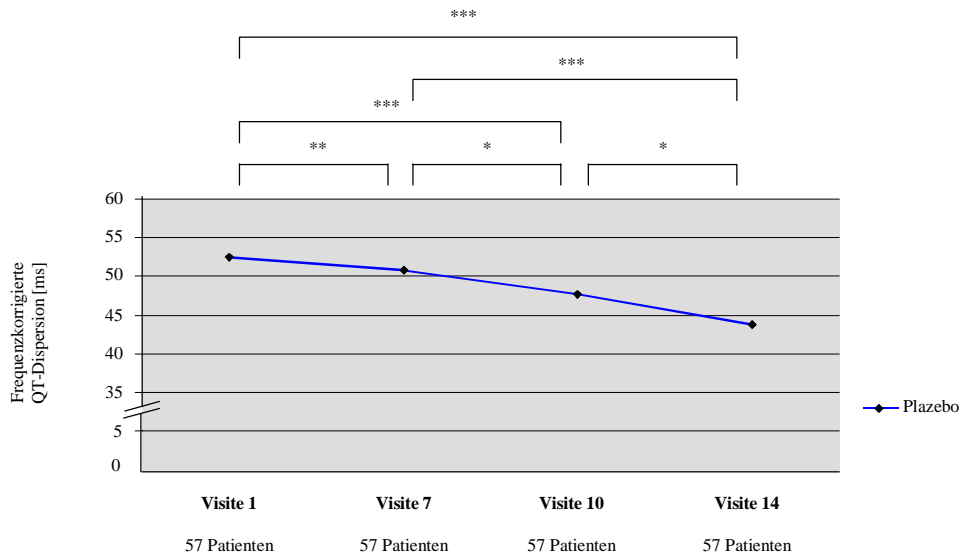


Abb. 34: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf. Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion (in Millisekunden ms) der 57 Patienten mit Plazebo zeigt im Verlauf von der ersten bis zur vierzehnten Visite für die Vergleiche von Visite 1 zu 10, von Visite 1 zu 14 und von Visite 7 zu 14 mit $p < 0,001$ hochsignifikante Unterschiede. Die Vergleiche der Visiten 1 mit 7, der Visiten 7 mit 10 sowie der Visiten 10 mit 14 ergeben mit $p = 0,008$, $p = 0,028$ bzw. $p = 0,012$ ebenfalls signifikante Unterschiede. (***) $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)

IV.5. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion

IV.5.1. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion bei Studienbeginn

Die QT-Dispersion und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten überlebten bzw. verstarben werden bei der ersten Visite bestimmt.

IV.5.1.1. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion bei Studienbeginn

Dabei finden wir für die Verstorbenen eine QT-Dispersion von 49,89 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 19,08 Millisekunden und einer Spanne von 20 Millisekunden bis 100 Millisekunden. Die im Beobachtungszeitraum Überlebenden zeigen eine QT-Dispersion von 49,05 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 15,19 Millisekunden und einer

Spanne von 20 Millisekunden bis 107 Millisekunden. Ein signifikanter Unterschied liegt mit $p = 0,741$ nicht vor (siehe Abbildung 35).

IV.5.1.2. Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion bei Studienbeginn

Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten, die innerhalb der 24 Monate verstarben, beträgt 56,54 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 23,02 Millisekunden und einer Spanne von 23 Millisekunden bis 124 Millisekunden. Für die Überlebenden wird eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 54,06 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 16,97 Millisekunden und einer Spanne von 21 Millisekunden bis 131 Millisekunden ermittelt. Der Vergleich der Patientengruppen zeigt mit $p = 0,374$ keine Signifikanz (siehe Abbildung 35).

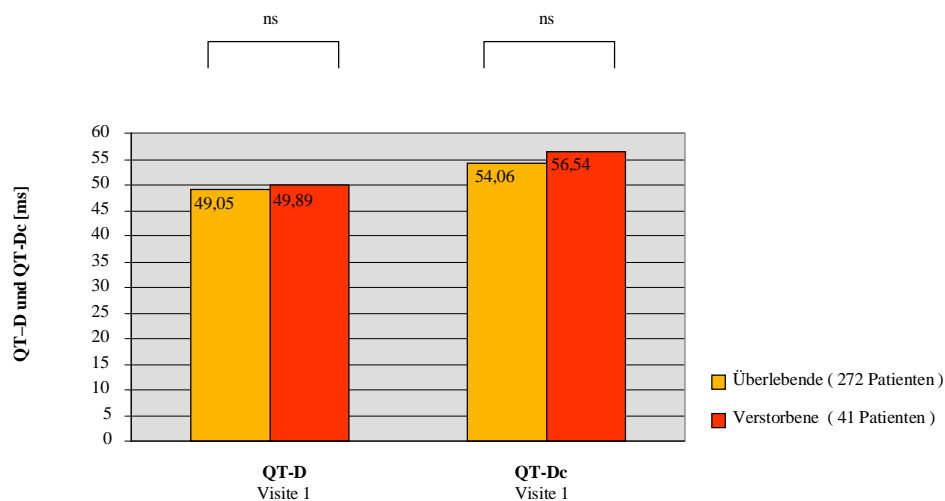


Abb. 35: Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion bei Studienbeginn. Die Unterschiede in der QT-Dispersion wie auch in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (in Millisekunden ms) zu Studienbeginn zwischen den im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten Verstorbenen ($n = 41$) und Überlebenden ($n = 272$) sind mit $p = 0,741$ bzw. $p = 0,374$ nicht signifikant (ns).

IV.5.2. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion für die Mortalität

Die folgenden Überlebensanalysen für den jeweiligen Endpunkt wurden nach der Kaplan-Meier-Methode für vier Gruppen erstellt. Wir unterteilten die Patienten nach der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion in Gruppen mit $<$ und ≥ 40

Millisekunden und $<$ und \geq 70 Millisekunden. Unter Anwendung des Log-Rank-Tests untersuchen wir, ob statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Eintretens der jeweiligen Endpunkte zwischen den betreffenden Vergleichsgruppen vorlagen.

IV.5.2.1. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion für die Mortalität

IV.5.2.1.1. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und \geq 40 Millisekunden

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Patienten mit einer QT-Dispersion von $<$ oder \geq 40 Millisekunden bei der ersten Visite zeigen mit $p = 0,3963$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 36).

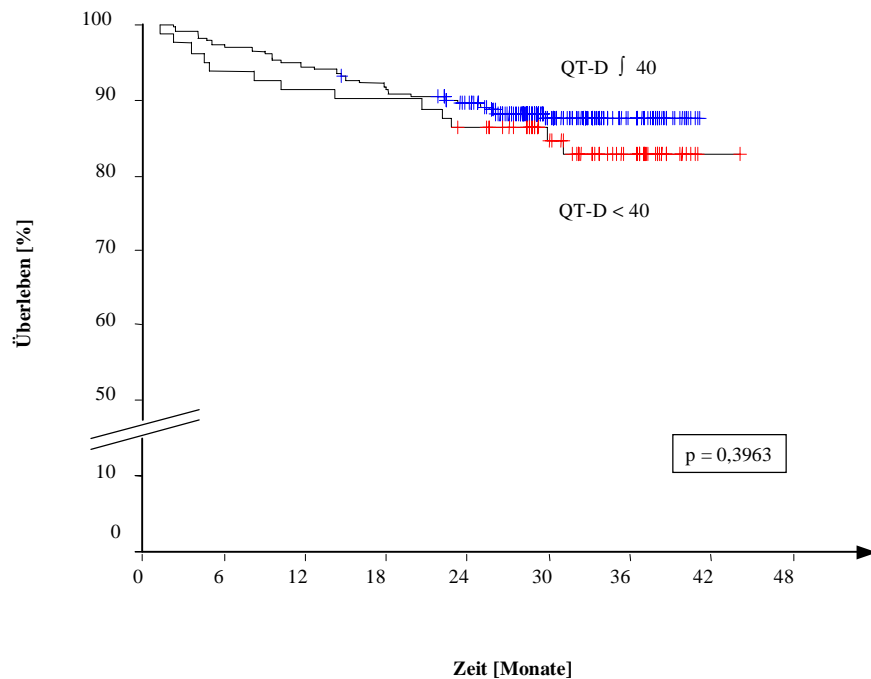


Abb. 36: Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und \geq 40 Millisekunden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für den Vergleich der QT-Dispersion (QT-D) $<$ und \geq 40 Millisekunden mit $p = 0,3963$ keinen signifikanten Unterschied.

IV.5.2.1.2. Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden

Der Vergleich der Patientengruppen, die zu Studienbeginn eine QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden aufweisen, zeigt in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier mit $p = 0,1296$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 37).

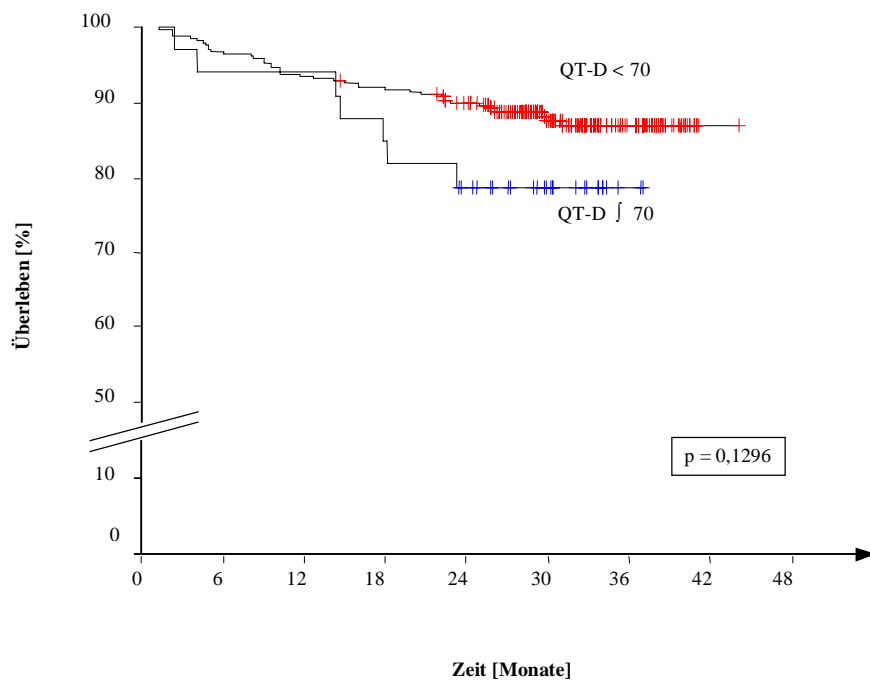


Abb. 37: Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für den Vergleich der QT-Dispersion (QT-D) $<$ und ≥ 70 Millisekunden mit $p = 0,1296$ keinen signifikanten Unterschied.

IV.5.2.2. Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion für die Mortalität

IV.5.2.2.1. Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und ≥ 40 Millisekunden

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Patienten, deren frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei der ersten Visite $<$ und ≥ 40 Millisekunden beträgt, zeigt mit $p = 0,6974$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 38).

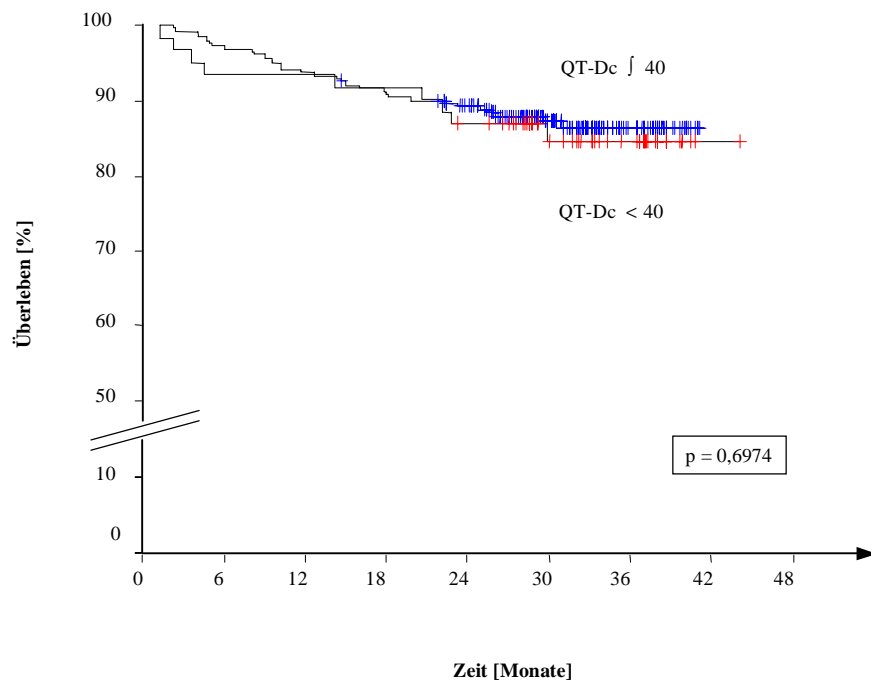


Abb. 38: Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und ≥ 40 Millisekunden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für den Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (QT-Dc) $<$ und ≥ 40 Millisekunden mit $p = 0,6974$ keinen signifikanten Unterschied.

IV.5.2.2.2. Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden

Beim Vergleich der Patientengruppen, die zu Studienbeginn eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden aufweisen, ergibt die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier mit $p = 0,0444$ einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 39).

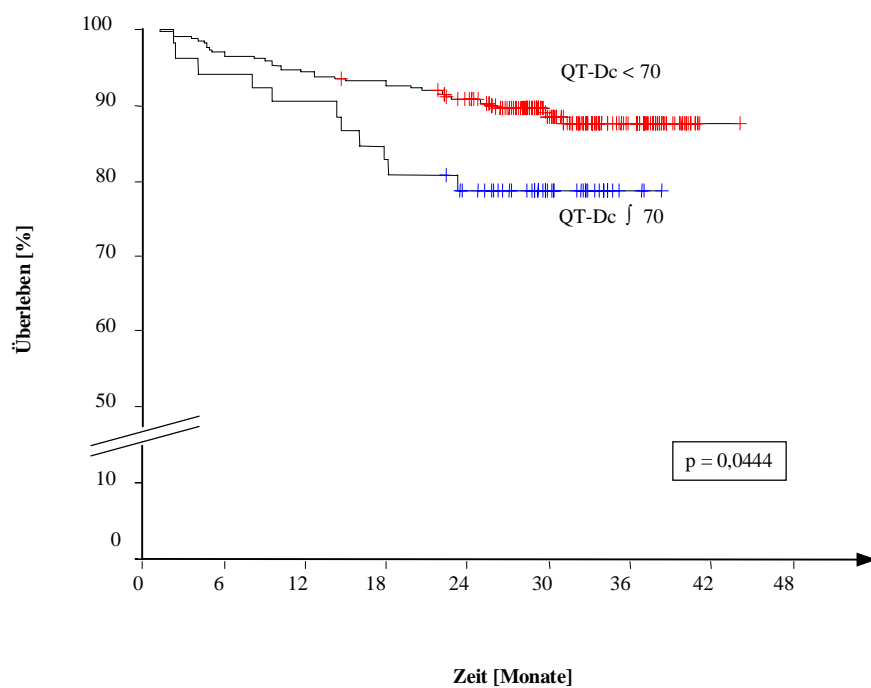


Abb. 39: Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für den Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (QT-Dc) $<$ und ≥ 70 Millisekunden mit $p = 0,0444$ einen signifikanten Unterschied.

IV.5.3. Multivariate Analyse der Überlebenszeit

Um den Einfluß von klinischen Variablen und QT-Dispersionsparametern auf die Mortalität zu bestimmen, führen wir die multivariate Analyse der Überlebenszeit mit dem proportional-hazard-Modell (Cox) mit folgenden Variablen durch:

- Vorhofflimmern
- NYHA-Klassifikation II und III-IV
- Einnahme von Valsartan und Plazebo
- linksventrikulär Ejektionsfraktion < und $\geq 20\%$
- frequenzkorrigierte QT-Dispersion < und ≥ 70 Millisekunden durch.

Dabei wenden wir die backward-selection für die einzelnen Parameter an (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Multivariate Analyse der Überlebenszeit. Ergebnisse der multivariaten Analyse der Überlebenszeit mit dem proportional-hazard-Modell (Cox) mit backward-selection der einzelnen Variablen: Val = Valsartan, QT-Dc 70 = frequenzkorrigierte QT-Dispersion < und ≥ 70 Millisekunden, NYHA = NYHA-Klassifikation II und III-IV, Vorhoffl = Vorhofflimmern, EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion < und $\geq 20\%$. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion < bzw. $\geq 20\%$ leistet als einziger Parameter einen unabhängigen signifikanten Beitrag zur Mortalitätsprognose.

Variablen		x-faches Risiko	95%-Konfidenzintervall		p
			min	max	
Step 1	Val	0,8	0,45	1,59	0,597
	QT-Dc 70	1,7	0,84	3,51	0,136
	NYHA	1,3	0,69	2,48	0,404
	Vorhoffl	1,3	0,58	2,97	0,515
	EF	2,6	1,07	4,75	0,033
Step 2	QT-Dc 70	1,7	0,84	3,47	0,144
	NYHA	1,3	0,68	2,43	0,436
	Vorhoffl	1,3	0,58	2,95	0,524
	EF	2,2	1,04	4,56	0,038
Step 3	QT-Dc 70	1,7	0,84	3,47	0,143
	NYHA	1,3	0,68	2,42	0,438
	EF	2,2	1,06	4,61	0,035
Step 4	QT-Dc 70	1,8	0,88	3,59	0,109
	EF	2,3	1,12	4,79	0,023
Step 5	EF	2,6	1,25	5,20	0,010

Der einzige Parameter, der einen unabhängigen signifikanten Beitrag für die Mortalität leistet, ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion $<$ und $\geq 20\%$. Für Patienten mit einer Auswurf fraktion von $< 20\%$ bedeutet dies ein 2,6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Patienten, die bei der ersten Visite eine linksventrikuläre Auswurf fraktion $<$ und $\geq 20\%$ aufweisen, ist mit $p = 0,076$ nicht signifikant (siehe Abbildung 40).

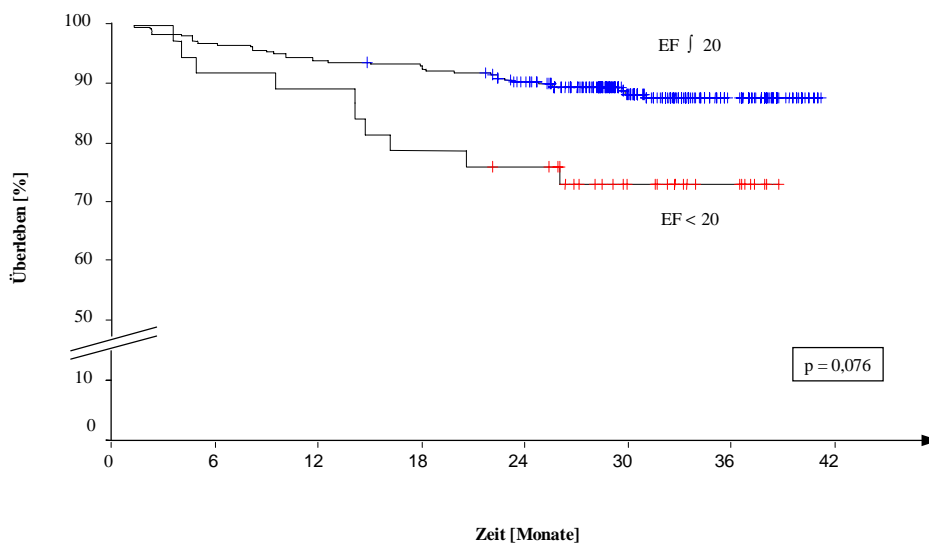


Abb. 40: **Prognostische Bedeutung der linksventrikulären Ejektionsfraktion $<$ und $\geq 20\%$.** Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für den Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) $<$ und $\geq 20\%$ mit $p = 0,076$ keinen signifikanten Unterschied.

V. Diskussion

V.1. Grundlagen

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß eine inhomogene Rückbildung der ventrikulären Erregung bei Patienten mit Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese mit vermehrten, lebensbedrohlichen Arrhythmien und einer erhöhten Inzidenz an plötzlichen Herztodesfällen verbunden ist. Diese Inhomogenität in der elektrischen Repolarisation der Ventrikel wird durch die Dispersion der QT-Intervalle veranschaulicht.

Mirvis et al. untersuchten bereits 1985 die räumliche Abweichung der QT-Intervalle im Oberflächen-EKG, indem sie an fünfzig gesunden Probanden die Ableitungen der Oberflächenpotentiale mit 150 Thoraxelektroden bestimmten (79). Die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall betrug $59,4 \pm 12,9$ Millisekunden, dabei konnten die längsten QT-Intervalle links lateral über dem Rumpf abgeleitet werden, die kürzeren Intervalle über dem rechten inferioren Thorax. Die kurzen QT-Zeiten über der rechten Thoraxseite stimmten mit den kurzen Refraktärzeiten und den gemessenen monophasischen Aktionspotentialen des rechten Ventrikels überein. Ebenso korrelierten die langen QT-Zeiten der linken, lateralen Thoraxseite mit den invasiv aufgezeichneten Werten des linkslateralen Ventrikels. Sie folgerten daraus, daß die QT-Intervalle einer bestimmten räumlichen und reproduzierbaren Verteilung im Herzen unterliegen, die mit der bereits bekannten, myokardialen Elektrophysiologie übereinstimmt.

Auch Day et al. postulierten, daß die Variabilität der QT-Intervalle zwischen den einzelnen EKG-Ableitungen den regional unterschiedlichen Repolarisationsablauf widerspiegelt (31). Sie stellten die Hypothese auf, daß mit einer einzigen EKG-Ableitung keine Aussage über die Repolarisationszeit getroffen werden kann, erst die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall, gemessen mit einem 12-Kanal-EKG, ermöglicht eine Aussage über die Homogenität bzw. die Inhomogenität der Repolarisation. Für diese Differenz der QT-Intervalle, die zum gleichen Zeitpunkt in zwölf Ableitungen eines EKG aufgezeichnet wurden, wurde der Begriff „QT-Dispersion“ gewählt.

Die Inhomogenität der Repolarisation kann zum einen durch eine Verzögerung des Erregungsablaufes in einzelnen Bereichen des Herzens verursacht werden, zum anderen auch als Folge einer unterschiedlichen Aktionspotentialdauer auftreten (30, 63). Die Aktionspotentialdauer kann dabei wie in den folgenden Studien dargelegt durch endokardiale oder präkordiale Aufzeichnung der monophasischen Aktionspotentiale beurteilt werden (28, 44, 106).

Higham et al. waren 1992 die ersten, die den Beweis erbrachten, daß die an der Körperoberfläche gemessenen QT-Dispersionswerte auch den unterschiedlichen, regionalen Repolarisationszeiten der ventrikulären Erregung entsprechen (58). Während herzchirurgischer Eingriffe zeichneten sie die epikardialen, monophasischen Aktionspotentiale auf und verglichen sie mit den QT-Intervallzeiten, die sie mit einem 12-Kanal-EKG an der Körperoberfläche bei diesen Patienten abgeleitet hatten. Sowohl bei Patienten mit Sinusrhythmus, wie auch bei schrittmacherinduzierten Herzaktionen konnte eine signifikante Korrelation zwischen der QT-Dispersion, gemessen an der

Körperoberfläche, und den epikardial aufgezeichneten Repolarisationszeiten nachgewiesen werden.

Auch die Studie von Hardman et al. untersuchte diese Korrelation zwischen den endokardial gemessenen Aktionspotentialen und den präkordial aufgezeichneten QT-Intervallen (53). An fünf Patienten, die sich einem diagnostischen Herzkatheter unterzogen, wurden linksventrikuläre, endokardiale, monophasische Aktionspotentiale aufgezeichnet und mit den QT-Zeiten verglichen, die über eine präkordiale EKG-Ableitung, die der endokardialen Lage möglichst genau entsprach, registriert wurden. Hardman et al. konnten damit die signifikante Korrelation zwischen den endokardial aufgezeichneten, monophasischen Aktionspotentialen und den entsprechenden, in einer einzigen präkordialen Ableitung gemessenen QT-Intervallen belegen.

Die umfassendste Untersuchung zur Bestimmung der ventrikulären Repolarisation legten Zabel et al. 1995 vor (110). Sie untersuchten die Korrelation der QT- und JT-Dispersion mit der Dispersion der Repolarisation an isolierten, mit Langendorfflösung perfundierten Hasenherzen. Zahlreiche monophasische Aktionspotentiale wurden simultan zur Aufzeichnung der 12-Kanal-EKG gemessen. Die QT- und die JT-Dispersion wurden mit der Dispersion der monophasischen Aktionspotentialdauer bei 90%iger Repolarisation und der Dispersion der Gesamtrepolarisationszeit verglichen. Dabei kamen Zabel et al. zu dem Ergebnis, daß die JT- und die QT-Zeit signifikant mit der Dispersion bei 90%iger Repolarisation und der Gesamtrepolarisationszeit der monophasischen Aktionspotentiale korrelieren. Auch diese Studie belegte somit die Hypothese, daß die QT-Dispersion die ventrikuläre Repolarisation widerspiegelt und die Inhomogenität im Ablauf der Repolarisation aufzeigen kann.

Alle diese Studien zeigen deutlich, daß die QT-Dispersion, ermittelt im 12-Kanal-EKG, eine Methode darstellt, die Inhomogenität der ventrikulären Repolarisation nicht-invasiv zu erfassen. Besonders bei Patienten mit fortgeschrittenen Pumpfunktionsstörungen des Herzens unter dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz ist diese elektrische Instabilität des Myokards mit vermehrten lebensbedrohlichen Arrhythmien verbunden, so daß die QT-Dispersion als ein prognostischer Parameter für das Auftreten von Arrhythmien gewertet werden kann (13, 32, 60, 74, 84, 107).

Han and Moe beschrieben bereits 1964, daß eine ungleichmäßige Repolarisation der Ventrikel im Zusammenhang mit der Entstehung letaler ventrikulärer Arrhythmien stehen kann (52). In ihren Untersuchungen an vierzig Hundeherzen stimulierten sie die Ventrikel und registrierten an gleichweit entfernten Punkten auf sechs radialen Achsen der Ventrikel die Repolarisationszeiten. Die Hundeherzen wurden dabei verschiedenen, die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien fördernden Stimulanzen ausgesetzt. Die durchschnittliche Refraktärzeit wurde durch sympathische Stimulation, Intoxikation mit einem kardial wirkenden Glykosid und Ischämie verringert, und durch Chloroform, hochdosiertes Quinidin und Hypothermie verlängert. Bei allen Versuchen zeigte sich eine erhöhte Dispersion der Refraktärzeit verbunden mit einer gesteigerten Arrhythmiebildung. Die Ergebnisse von Han und Moe legen die Bedeutung der inhomogenen Repolarisation für die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien nahe.

Auch Allesie et al. zeigten 1976 an isolierten, perfundierten Hasenherzen, daß durch regional induzierte und zeitlich verzögerte Stimuli in Segmenten des linken Herzvorhofes Tachykardien entstehen konnten (2). In benachbarten, durch regionale Applikation von

Carbamylcholin geblockten Muskelfasern wurden vorzeitige Impulse ausgelöst, so daß in Segmenten, deren vorangegangene Repolarisation noch nicht beendet war, zirkulierende Erregungen entstanden. Diese induzierten Re-entry-Tachykardien verglichen die Autoren mit der natürlich auftretenden Dispersion der Refraktärzeit in Bereichen des Herzens mit verzögerter Erregungsleitung. Auch diese Studie weist somit auf den engen Zusammenhang der Dispersion der Repolarisation und dem Auftreten von Arrhythmien hin.

Das Gedankenkonzept von Han and Moe (52) wurde in den experimentellen Untersuchungen von Kuo et al. 1983 erneut aufgegriffen (66, 67, 68). An Hundeherzen, die durch generalisierte Hypothermie von 29°C und einer lokalen Erwärmung des koronaren Blutflusses auf 38°C bis 43°C eine Inhomogenität der Repolarisation aufwiesen, lösten sie durch vorzeitige ventrikuläre Stimulationen anhaltende Arrhythmien aus. Durch simultane, mikroelektrodische Aufzeichnung von sechs monophasischen Aktionspotentialen am Herzen konnten sie belegen, daß bei erhöhter Dispersion der Repolarisation durch das Auslösen von vorzeitigen Stimuli Verzögerungen im Erregungsleitungssystem entstehen konnten, die wiederum das Auftreten von langanhaltenden Arrhythmien erleichterten. Aufgrund der fehlenden Durchführbarkeit dieser Methode im klinischen Alltag wurde sie nicht weiter erforscht.

V.2. Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion

Um die Reproduzierbarkeit der QT-Dispersionsanalyse und damit deren klinische Aussagekraft zu beurteilen, wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, die die Stabilität zweier, in kurzen zeitlichen Abständen aufeinanderfolgender Messungen bestimmten.

So fanden Zabel et al. in ihrer tierexperimentellen Studie mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,998$ eine hervorragende Reproduzierbarkeit der QT-Intervalle zwischen der ersten und der zweiten Messung bei isolierten, mit Langendorfflösung perfundierten Hasenherzen (110). Zusätzlich bestimmten sie die Intervalle zwischen dem Maximum und dem Ende der T-Welle und zeigten auch für diese zweite Messung eine hohe Reproduzierbarkeit. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,97$.

Im Gegensatz dazu sahen Kautzner et al. in ihrer Studie von 1994 bei 28 gesunden Probanden eine hohe Variabilität der aufeinanderfolgenden Messungen (64). Zu allen Zeitpunkten, nach einem Tag, einer Woche und nach einem Monat, zeigte sich ein relativer Fehler von 26% bis 35% bei der Analyse der QT-Dispersion durch einen Untersucher. Diese fehlende Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion führen die Autoren zum einen auf Ungenauigkeiten bei der QT-Intervallbestimmung wie auch auf vektorielle Einflüsse auf die EKG-Ableitungen zurück.

Unsere Studie entspricht eher den Ergebnissen von Zabel et al., da beim Vergleich der Ruhe-EKG der ersten Visite mit den Ruhe-EKG der zweiten Visite keine signifikanten Unterschiede bei der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion gesehen werden können. Bei der manuellen Auswertung weist die QT-Dispersion mit einem Korrelationskoeffizient von $\rho = 0,93$ eine hohe Stabilität auf. Ebenso zeigt sich für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion mit einem Korrelationskoeffizient von $\rho = 0,96$ eine sehr gute Reproduzierbarkeit und Stabilität der Werte.

Neben der physiologischen Variabilität der QT-Dispersion kann die unterschiedliche Stabilität und Reproduzierbarkeit der QT-Dispersionsanalyse auch in der Meßmethode liegen. Ein grundlegendes Problem stellt dabei die Definition des Endes der T-Welle dar. Faktoren wie die Registriergeschwindigkeit des EKG, die Amplitude und Morphologie der T-Welle und das Auftreten einer U-Welle können dabei Einfluß auf die gemessenen QT-Intervalle nehmen. Ein gängiges Verfahren zur Qualitätsverbesserung der QT-Dispersionsanalyse, das auch von uns angewandt wurde, besteht im Ausschluß derjenigen EKG, bei denen weniger als sieben Ableitungen zu befunden sind. Im Hinblick auf die oben genannten möglichen Fehlerquellen bei der QT-Dispersionsanalyse muß die Ergebnisinterpretation und die klinische Aussagekraft einer Studie immer im Zusammenhang mit deren Meßgenauigkeit und Stabilität gesehen werden.

Aufgrund der ausreichenden Stabilität unserer Studie ist damit die Grundlage gegeben, klinisch relevante Aussagen über die QT-Dispersion bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu treffen.

V.3. QT-Dispersion und Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde die QT-Dispersion bisher nur an kleineren Patientengruppen mit 18 bis 126 Teilnehmern untersucht. Auch waren die Studien zum Teil retrospektiv durchgeführt worden. Trotz dieser Einschränkungen weisen alle Arbeiten auf eine höhere QT-Dispersion bei herzinsuffizienten Patienten hin.

In zwei Studien wurden Patienten mit Herzinsuffizienz, die aufgrund einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie entstanden war, untersucht. Dabei zeigten Grimm et al. an einem Kollektiv von 107 Patienten eine Zunahme der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne strukturelle Herzerkrankungen (50). Auch Zaidi et al. ermittelten die QT-Dispersion von 36 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und fanden eine höhere QT-Dispersion, wobei der Unterschied jedoch wohl aufgrund der geringeren Fallzahlen nicht signifikant war (112). Die Resultate der oben genannten Studien werden durch die Arbeit von Fu et al. bestätigt (45). Bei Betrachtung der QT-Dispersion von 37 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und 126 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie waren die Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht.

Auch die Studie von Davey et al. kam bei der Betrachtung der QT-Dispersion von Patienten mit Herzinsuffizienz, deren Genese in einer ischämischen Herzerkrankung lag, zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie fanden eine höhere QT-Dispersion bei achtzehn Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe war jedoch nicht signifikant, wohl ebenfalls aufgrund der geringen Fallzahlen (30). Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß elf der siebzehn Probanden der Kontrollgruppe, bei denen normale linksventrikuläre Verhältnisse vorlagen, an einer ischämischen Herzerkrankung litten. Ein Zusammenhang zwischen der QT-Dispersion und dem Auftreten von Arrhythmien konnte bei dieser sicherlich ungenügenden Patientenzahl nicht gesehen werden.

In einer aktuelleren retrospektiven Arbeit von Bonnar et al. konnte eine signifikant höhere QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Herzinsuffizienz gesehen werden (11). Sie untersuchten 25 Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären systolischen Pumpfunktion im Vergleich zu hundert Patienten, die eine

normale linksventrikuläre systolische Pumpfunktion hatten. Die Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten dabei mit $71,9 \pm 6,5$ Millisekunden eine signifikant höhere QT-Dispersion im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $46,9 \pm 1,7$ Millisekunden. Auch die frequenzkorrigierte QT-Dispersion war mit $83,6 \pm 7,6$ Millisekunden bei den Patienten mit Herzinsuffizienz verglichen mit $54,3 \pm 2,1$ Millisekunden in der Kontrollgruppe signifikant höher.

So weisen auch in unserer Studie die Patienten mit Herzinsuffizienz im Mittel eine über den Normbereich liegende QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion auf. Die mittlere QT-Dispersion der 313 Studienteilnehmer liegt bei der ersten Visite bei $49,2 \pm 15,7$ Millisekunden und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei $54,50 \pm 17,6$ Millisekunden.

Im Verlauf zeigen die QT-Dispersion und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion in unserer Studie eine signifikante Abnahme. So beträgt die mittlere QT-Dispersion bei der siebten Visite $45,9 \pm 14,7$ Millisekunden und liegt mit $p < 0,01$ signifikant unter dem Wert der ersten Visite. Auch für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion mit $50,2 \pm 15,8$ Millisekunden zeigt sich bei der siebten Visite mit $p < 0,001$ eine signifikante Abnahme im Vergleich zur ersten Visite. Bei Betrachtung der zehnten Visite ergibt sich für den Mittelwert der QT-Dispersion mit $44,5 \pm 15,5$ Millisekunden im Vergleich zur ersten Visite mit $p < 0,01$ und im Vergleich zur siebten Visite mit $p = 0,04$ eine signifikante Reduktion. Für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion wird bei der zehnten Visite ein Mittelwert von $48,4 \pm 17,1$ Millisekunden festgestellt und liegt damit im Vergleich zur ersten Visite mit $p < 0,001$ und im Vergleich zur siebten Visite mit $p < 0,001$ hochsignifikant unter den Werten der vorangegangenen Visiten. Bei der vierzehnten Visite beträgt die mittlere QT-Dispersion $42,2 \pm 17,0$ Millisekunden und ist im Vergleich zur ersten Visite mit $p < 0,001$, im Vergleich zur siebten Visite mit $p = 0,01$ und im Vergleich zur zehnten Visite mit $p = 0,013$ signifikant erniedrigt. Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion der vierzehnten Visite liegt bei $45,6 \pm 18,1$ Millisekunden und zeigt damit im Vergleich zur ersten und siebten Visite mit $p < 0,001$ signifikant niedrigere Werte, jedoch im Vergleich zur zehnten Visite mit $p = 0,059$ keine signifikante Abnahme.

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Genese ihrer Herzinsuffizienz wird in unserer Studie für die 161 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung zu Beginn eine QT-Dispersion von $48,4 \pm 16,3$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $52,5 \pm 16,8$ Millisekunden ermittelt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Lee et al. bei der Untersuchung von 78 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die eine QT-Dispersion von 49 ± 23 Millisekunden aufwiesen (69). Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion dieser Patienten lag bei 51 ± 24 Millisekunden. Auch die Studie von Walter et al. zeigte bei 42 Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine QT-Dispersion von $48,4 \pm 19,6$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $52,2$ Millisekunden (108). Jedoch ermittelten Barr et al. für Patienten mit Herzinsuffizienz, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung entstanden war, mit 93 ± 36 Millisekunden eine deutlich höhere QT-Dispersion (6).

Für die Patientengruppe ($n = 115$) mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer idiopathischen Kardiomyopathie wird bei der ersten Visite in unsere Studie eine QT-Dispersion von $50,2 \pm 14,4$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $56,6 \pm 16,9$ Millisekunden festgestellt. Ähnlich zu unserer Studie fanden Zaidi et al. bei der Untersuchung von 36 Studienteilnehmern mit dilatativer Kardiomyopathie QT-Dispersionswerte von 53 ± 21 Millisekunden (112). Auch die Untersuchung von Grimm et al. zeigte, daß die QT-

Dispersion mit 57 ± 25 Millisekunden und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion mit 71 ± 34 Millisekunden bei 76 Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie erhöht waren (50). Die von Fei et al. durchgeführten QT-Dispersionsbestimmungen an 60 Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie ergaben eine QT-Dispersion von $65,7 \pm 15,8$ Millisekunden (41). Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kamen Galinier et al. bei der Untersuchung von 119 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, deren QT-Dispersion $65,0 \pm 27,4$ Millisekunden betrug (48). Übereinstimmend mit den vorangegangenen Studien fanden auch Dritsas et al. bei 20 Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie deutlich erhöhte QT-Dispersionswerte mit 66 ± 17 Millisekunden (37). Einen besonders deutlichen Anstieg in der frequenzkorrigierten QT-Dispersion sahen Strunk-Mueller et al. bei einem großen Patientenkollektiv von 223 Studienteilnehmern mit dilatativer Kardiomyopathie, deren mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei 83 ± 37 Millisekunden lag (98).

Bei 37 Studienteilnehmer liegt die Ursache der Herzinsuffizienz in einer hypertensiven Herzerkrankung. Die QT-Dispersion dieser Patienten beträgt bei der ersten Visite $48,5 \pm 16,8$ Millisekunden und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion wird mit $54,6 \pm 20,2$ Millisekunden bestimmt. So untersuchten Buja et al. bei nur 13 Patienten mit einer hypertensiven Kardiomyopathie die QT-Dispersionswerte und ermittelten für die QT-Dispersion 43 ± 9 Millisekunden und für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion 46 ± 9 Millisekunden (19). Auch Clarkson et al. analysierten die QT-Dispersion von 69 Patienten mit essentieller Hypertonie und fanden ähnlich wie in unserer Studie eine mittlere QT-Dispersion von 50 ± 23 Millisekunden (24). Die Untersuchung von Galinier et al. zeigte mit einer QT-Dispersion von $57,3 \pm 33$ Millisekunden für 64 hypertensive Patienten deutlich erhöhte Werte (47). In der Studie von Mayet et al. wurden für 100 hypertensive Patienten noch höhere QT-Dispersionswerte mit $64 \pm 2,0$ Millisekunden und frequenzkorrigierte QT-Dispersionswerte mit $69 \pm 2,6$ Millisekunden gesehen (76).

Der Vergleich mit anderen Studien zeigt, daß die von uns bestimmte QT-Dispersion bezüglich der Vorerkrankung mit den Ergebnissen andere Autoren im wesentlichen übereinstimmt. Diese Gegenüberstellungen müssen jedoch mit Vorbehalt betrachtet werden, da aus Mangel an Studien nicht nur Patienten mit Herzinsuffizienz, sondern auch Patienten mit den jeweiligen Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung, diversen Kardiomyopathien und Hypertonie verglichen wurden.

Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander läßt in unserer Untersuchung keinen Einfluß der Genese der Herzinsuffizienz auf die QT-Dispersion erkennen. Ein signifikanter Unterschied konnte nach unseren Daten auch im Vergleich der Patientengruppen, die nach der jeweiligen Genese der Herzinsuffizienz eingeteilt waren, mit der Patientengruppe, die eine andere Ätiologie der Herzinsuffizienz aufweisen, nicht gesehen werden.

Gleichzeitig untersuchen wir auch die Abhängigkeit der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion von Parametern wie Alter, Vorhofflimmern, NYHA-Klassifikation und linksventrikulärer Auswurfraction.

Um den Einfluß des Alters auf die QT-Dispersion zu beurteilen, unterteilen wir die Patienten in zwei Altersgruppen. Diejenigen Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, weisen eine QT-Dispersion von $50,0 \pm 15,8$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $55,1 \pm 17,6$ Millisekunden auf. Für die über 65-jährigen Patienten ermitteln wir ein QT-Dispersion von $47,9 \pm 15,4$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von

53,5 ± 17,7 Millisekunden. Daraus ergibt sich für die Altersgruppen kein signifikanter Unterschied.

Unterstützend kann hier die Studie von Macfarlane et al. angeführt werden, die bei 1501 gesunden Erwachsenen keinen altersabhängigen Unterschied im Bezug auf die QT-Dispersion fand (75). In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der QT-Dispersion nicht vorzuliegen.

In zahlreichen Studien konnte die prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegt werden. So untersuchten Middlekauff et al. 390 Patienten mit Herzinsuffizienz und zeigten beim Vergleich von Patienten mit Sinusrhythmus und Patienten mit Vorhofflimmern, daß Vorhofflimmern einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität und für den plötzlichen Herztod darstellt (78). Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Mortalität stellten Stevenson et al. fest. Für ein Kollektiv von 359 Patienten mit Herzinsuffizienz fanden sie eine signifikant höhere Mortalität, falls im Studienzeitraum Vorhofflimmern aufgetreten war (97). Auch in der umfassenden Framingham Heart Studie war für ein großes Patientenkollektiv beim Auftreten von Vorhofflimmern ein 1,5- bis 1,9-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko ermittelt worden (9).

Deshalb ist es von Interesse den Zusammenhang von Vorhofflimmern und der QT-Dispersion zu betrachten. Zu Beginn der ValHeFT-Studie weisen 43 Patienten bzw. 13,7% des Gesamtkollektivs Vorhofflimmern auf. Es wird jedoch weder für die QT-Dispersion noch für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Vorhofflimmern gesehen.

Vergleichende Daten anderer Studien liegen uns nicht vor. Da in unserer Studie eine sehr große Anzahl herzinsuffizienter Patienten eingeschlossen wurde, läßt sich die klinisch relevante Aussage formulieren, daß ein deutlicher Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Veränderungen der QT-Dispersion nicht vorliegt.

Um den klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz zu erfassen, wurde 1964 die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeführt. Sie gibt als einziger Parameter Aufschluß über den subjektiven klinischen Zustand der herzinsuffizienten Patienten. Wir untersuchen deshalb die Hypothese, ob eine wechselseitige Abhängigkeit von NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion bei herzinsuffizienten Patienten besteht.

Bei Betrachtung der QT-Dispersion ergibt sich für den Vergleich der Patientengruppe mit NYHA-Klassifikation II kein signifikanter Unterschied zu den Studienteilnehmern der NYHA-Klassifikation III und IV. Für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion konnte hingegen zwischen den Patientengruppen eine signifikante Differenz gesehen werden. Die Studienteilnehmer der NYHA-Klassifikation III und IV weisen mit einer frequenzkorrigierten QT-Dispersion von 57,8 ± 19,7 Millisekunden einen deutlich höheren Wert auf als die Patienten der NYHA-Klassifikation II mit 52,6 ± 16,1 Millisekunden.

Referenzwerte anderer Autoren können hierzu nicht gefunden werden. Unsere Ergebnisse zeigen aber eine deutliche Tendenz zu höheren QT-Dispersionswerten der Patienten mit NYHA-Klassifikation III und IV. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß jedoch auch der subjektive Charakter der NYHA-Klassifikation berücksichtigt werden und auf die zum Teil erheblichen Schwierigkeiten der Unterscheidung zwischen Funktionsgrad II und III der NYHA-Klassifikation hingewiesen werden.

Nur wenige Untersuchungen wurden bisher durchgeführt, die den Zusammenhang von QT-Dispersion und linksventrikulärer Ejektionsfraktion betrachten. So nahmen Bonnar et al. in ihrer 1999 veröffentlichten Studie an, daß die linksventrikuläre Auswurffraktion alleine Einfluß auf die QT-Dispersion nimmt (11). Sie unterteilten dazu die Patienten in zwei

Gruppen nach der linksventrikulären Auswurfraction $<$ oder $\geq 25\%$. Die QT-Dispersion der Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Ejektionsfraction lag mit 71,9 Millisekunden wesentlich über der QT-Dispersion von 46,9 Millisekunden derjenigen Patienten, die eine Auswurfraction $\geq 25\%$ hatten. Ein ähnlicher Unterschied ließ sich für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion zeigen (83,6 Millisekunden zu 54,3 Millisekunden).

Eine in Japan veröffentlichte Arbeit von Doi et al. hingegen konnte weder für die QT-Dispersion noch für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion eine Beziehung zur Ejektionsfraction feststellen (35). Diese Aussage kann jedoch nur mit Vorbehalt zum Vergleich herangezogen werden, da Doi et al. Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese untersucht hatten.

Unsere Studie entspricht eher den Ergebnissen von Bonnar et al. (11), da wir für die QT-Dispersion und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einer Ejektionsfraction von $\geq 20\%$ und einer Ejektionsfraction von $< 20\%$ zeigen können. Aus dem Gesamtkollektiv der ValHeFT-Studie weisen 38 Patienten eine Auswurfraction von $< 20\%$ auf. Ihre QT-Dispersion liegt mit $54,3 \pm 16,4$ Millisekunden im Vergleich zu den übrigen 275 Patienten mit einer QT-Dispersion von $48,5 \pm 15,5$ Millisekunden signifikant höher. Für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit einer Auswurfraction von $< 20\%$ ergibt sich ein noch größerer Unterschied von $62,3 \pm 19,7$ Millisekunden zu $53,4 \pm 17,1$ Millisekunden.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich folgern, daß bei Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich erhöhte QT-Dispersionswerte vorliegen, die jedoch keinen Zusammenhang mit der Genese der Herzinsuffizienz erkennen lassen. In unserer Studie finden wir zwei Parameter der Herzinsuffizienz, die NYHA-Klassifikation und die linksventrikuläre Ejektionsfraction, die einen Zusammenhang mit der QT-Dispersion aufweisen.

V.4. QT-Dispersion und medikamentöse Therapie

Das QT-Intervall reflektiert die Repolarisation der myokardialen Zellen. Elektrolytverschiebungen, Medikamente und der autonome Tonus können dabei Einfluß auf die Repolarisation nehmen. Änderungen des autonomen Tonus bewirken somit Veränderungen des QT-Intervalles. Dies geschieht durch neurale und rezeptorvermittelte Beeinflussung der Ionenkanäle des Myokards (18, 22).

Es besteht eine permanente Wechselwirkung zwischen der sympathischen und der parasympathischen Aktivität. Man geht dabei von einem vorwiegenden Einfluß des β -sympathischen Systems aus (87, 89). Wird dieses Gleichgewicht gestört, zum Beispiel am insuffizienten Herzen durch eine kompensatorische Erhöhung der Katecholaminausschüttung aufgrund einer verringerten Auswurfleistung und einer damit verbundenen partiellen Desensibilisierung der β -Rezeptoren, so führt dies auch zu Veränderungen der QT-Intervalle (15, 42). Dabei bewirkt die Dominanz des sympathischen Systems eine Verkürzung der Refraktärzeit und somit des QT-Intervalles, während der parasympathische Einfluß die QT-Zeit verlängert (1, 10, 18).

Es ist schwierig die alleinige Wirkung der Katecholamine auf die Repolarisationsphase zu beurteilen da auch die Herzfrequenz, Medikamente und Erkrankungen wie Diabetes mellitus Einfluß auf die Repolarisation nehmen können.

Um die Rolle des autonomen Nervensystems bezüglich der QT-Zeiten beurteilen zu können, wurden von Lo et al. die QT-Intervalle von 32 Patienten mit primär autonomer Insuffizienz

und von 21 Probanden ohne Symptome für eine ischämische Herzerkrankung retrospektiv gemessen (73). Das durchschnittliche maximale QT-Intervall war bei den Patienten gegenüber der Kontrollgruppe deutlich länger. Die Werte für die QT-Dispersion waren dagegen in beiden Kollektiven sehr ähnlich. Die Studie veranschaulicht die Bedeutung des autonomen Nervensystems auf die Veränderung der QT-Intervalle. Die QT-Dispersion scheint jedoch nur gering von der primären autonomen Insuffizienz beeinflusst zu werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Choy et al. überein, die 1998 Patienten mit primärer autonomer Insuffizienz und Patienten mit einem Mangel an Dopamin- β -Hydroxylase untersuchten (23). Letztere sind nicht in der Lage Noradrenalin oder Adrenalin zu produzieren. Diejenigen Patienten, die sowohl an einer sympathischen, wie auch parasymphatischen Insuffizienz litten, hatten deutlich verlängerte QT-Zeiten und erhöhte QT-Dispensionswerte. Lag nur die Unfähigkeit zur Produktion der sympathischen Substrate vor, konnte bezüglich der QT-Intervalle keine signifikante Veränderung zur Kontrollgruppe erkannt werden. Daraus ziehen Choy et al. den Schluß, daß QT-Abnormitäten nicht nur durch eine Insuffizienz des sympathischen Nervensystems verursacht werden, sondern daß auch das parasymphatische System einen entscheidenden Einfluß auf die Repolarisation ausübt.

Von daher liegt es nahe zu untersuchen, ob Medikamente mit antisymphathikotoner Wirkung Einfluß auf die Repolarisation nehmen und sich dies in einer QT-Dispensionsänderung zeigt. Hierzu liegen nur wenige Untersuchungsergebnisse für β -Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer, sowie zwei Studien für AT1-Rezeptorantagonisten vor.

In der erst kürzlich veröffentlichten Arbeit von Peng et al. wurde die Wirkung des β -Rezeptorenblockers Bisoprolol auf die QT-Dispersion von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz betrachtet (85). Bei 47 Patienten, deren Herzinsuffizienz aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung entstanden war, wurde nach einer sechswöchigen Bisoprololeinnahme mit $49,1 \pm 16,8$ Millisekunden eine signifikant verringerte QT-Dispersion gegenüber der Kontrollgruppe mit $66,5 \pm 13,4$ Millisekunden gesehen. Auch die frequenzkorrigierte QT-Dispersion war bei diesen Studienteilnehmern mit $53,3 \pm 18,1$ Millisekunden gegenüber der Kontrollgruppe mit $78,3 \pm 15,2$ Millisekunden signifikant reduziert. Für die 34 herzinsuffizienten Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie in dieser Studie wurde sowohl für die QT-Dispersion mit $59,4 \pm 14,4$ Millisekunden gegenüber der Kontrollgruppe ohne Bisoprolol mit $67,5 \pm 12,4$ Millisekunden, wie auch für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion mit $69,0 \pm 17,9$ Millisekunden gegenüber der Kontrollgruppe ohne Bisoprolol mit $79,1 \pm 14,2$ Millisekunden eine signifikante Abnahme festgestellt.

So fanden auch Bonnar et al. eine signifikant niedrigere QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei herzinsuffizienten Patienten, die regelmäßig β -Rezeptorenblocker eingenommen hatten (11). Für die 108 Patienten, die keine Behandlung mit β -Rezeptorenblockern erhielten, wurde eine QT-Dispersion von $53,2 \pm 1,9$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $62,0 \pm 2,4$ Millisekunden ermittelt. Die Studienteilnehmer mit β -Rezeptorenblockereinnahme hingegen wiesen eine signifikant niedrigere QT-Dispersion von $43,8 \pm 4,9$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $48,2 \pm 6,1$ Millisekunden auf. Die fehlende Abnahme der QT-Dispersion in der Studie von Bonnar et al. bei Patienten mit einer ACE-Hemmerbehandlung wurde auf die geringe Anzahl von sechs Patienten zurückgeführt.

Die Wirkung des β -Rezeptorenblockers Propranolol auf die QT-Dispersion wurde von Mesquita et al. 1999 untersucht (77). Sie beobachteten 15 Patienten mit Herzinsuffizienz und bestimmten deren QT-Dispersion vor Gabe von Propranolol und nach einer dreimonatigen Therapie. Dabei konnten sie ebenfalls eine signifikante Abnahme der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion sehen, was die Autoren vermuten ließ, daß die Abnahme der QT-Dispersion bei herzinsuffizienten Patienten unter Propranololeinnahme die Ursache für das verringerte Mortalitätsrisiko darstellt.

In der Studie von Priori et al. wurde die QT-Dispersion von Patienten mit Long-QT-Syndrom und deren Veränderung unter β -Rezeptorenblockereinnahme im Vergleich zu herzgesunden Probanden untersucht (90). Die Patienten mit Long-QT-Syndrom wurden in drei Gruppen unterteilt: Patienten, die während der Studie keine antiadrenerge Medikamente einnahmen, Patienten, die unter β -Rezeptorenblockertherapie asymptomatisch waren und Patienten, die trotz β -Rezeptorenblocker symptomatisch geblieben waren und sich einer linksventrikulären sympathischen Denervation unterzogen hatten. Dabei zeigten alle Patienten mit Long-QT-Syndrom erhöhte QT-Dispersionswerte im Vergleich zu den gesunden Probanden. Jedoch wurde für die Patientengruppe mit guter therapeutischer Wirkung der β -Rezeptorenblocker QT-Dispersionswerte festgestellt, die sich nur gering von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Im Gegensatz dazu wurden bei den Patienten, die trotz β -Rezeptorenblockereinnahme Arrhythmien geboten hatten, signifikant höhere QT-Dispersionswerte gesehen.

Von Barr et al. wurde 1997 die Wirkung des ACE-Hemmers Enalapril auf die frequenzkorrigierte QT-Dispersion beschrieben (6). Über den Zeitraum von einem Jahr wurden 21 Patienten mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz mit Enalapril behandelt und einer randomisierten Placebogruppe (n = 20) gegenübergestellt. Für die mit ACE-Hemmer behandelten Patienten wurde eine Reduktion der frequenzkorrigierten QT-Dispersion von 93 ± 35 Millisekunden auf 60 ± 22 Millisekunden gesehen, die im Vergleich zur Placebogruppe mit einer frequenzkorrigierten QT-Dispersion von 93 ± 36 Millisekunden zu Studienbeginn und von 88 ± 28 Millisekunden nach einem Jahr eine signifikante Abnahme darstellte.

Der Einfluß von β -Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer auf die QT-Dispersion ist für unsere Studie von Interesse, da die Studienteilnehmer der ValHeFT-Studie diese beiden Medikamentengruppen häufig als Begleitmedikation erhalten hatten.

Zu Studienbeginn liegt die QT-Dispersion der 175 Patienten, die β -Rezeptorenblocker einnahmen, bei $49,6 \pm 15,9$ Millisekunden und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion betrug $53,1 \pm 17,3$ Millisekunden. Für die 288 Studienteilnehmer mit ACE-Hemmer als Vormedikation zeigt sich bei der ersten Visite eine QT-Dispersion von $49,3 \pm 15,9$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $54,5 \pm 17,9$ Millisekunden. Betrachtet man die 161 Patienten, die sowohl β -Rezeptorenblocker als auch ACE-Hemmer als Vormedikation erhalten hatten, so ergibt sich eine QT-Dispersion von $49,7 \pm 16,2$ Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $53,3 \pm 17,6$ Millisekunden. Nur elf Patienten hatten zu Studienbeginn keines der beiden Medikamente als Begleitmedikation. Ihre QT-Dispersion beträgt $49,8 \pm 12,4$ Millisekunden und ihre frequenzkorrigierte QT-Dispersion liegt bei $58,3 \pm 14,7$ Millisekunden.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß im Bezug auf die Vormedikation keine wesentlichen Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientengruppen erkennbar sind. Dies mag zum einen an der geringen Anzahl von Studienteilnehmern liegen, die weder β -Rezeptorenblocker noch

ACE-Hemmer im Vergleich zu unserem großen Kollektiv mit einer entsprechenden Vormedikation erhalten hatten. Es besteht jedoch auch keine Vergleichsmöglichkeit zu einer randomisierten Patientengruppen ohne Vormedikation. Zieht man die bereits erwähnten Studien von Peng et al. (85), Bonnar et al. (11), Mesquita et al. (77) und Barr et al. (6) mit ihren signifikanten Abnahmen der QT-Dispersion durch β -Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer in Betracht, so ist für unser Patientenkollektiv eine bereits durch die Begleitmedikation erzielte Abnahme der ursprünglich höheren QT-Dispersion und frequenzkorrigierten QT-Dispersion zu erwarten. Dies wiederum würde die nur mäßig erhöhten QT-Dispersionswerte unserer Studie gegenüber den Studien von Fu et al. (45) und Bonnar et al. (11), die bei herzinsuffizienten Patienten signifikant erhöhte QT-Dispersionswerte fanden, erklären.

Ein Ziel der ValHeFT-Studie, aus deren Substudie die diskutierten Ergebnisse stammen, war den Einfluß des Medikamentes Valsartan auf die QT-Dispersion der herzinsuffizienten Patienten plazebokontrolliert zu untersuchen. Valsartan ist ein spezifischer und kompetitiver Angiotensin-II-Antagonist und wurde zur Behandlung der essentiellen Hypertonie 1996 unter dem Handelsnamen Diovan® in Deutschland zugelassen. Es handelt sich um ein Tetrazol-Biphenyl-Valinderivat, das hochaffin und hochselektiv an den AT1-Rezeptor bindet. Eine partiell agonistische Aktivität ist für Valsartan nicht bekannt.

Mit seiner hohen Selektivität zum präsynaptischen AT1-Rezeptor wird die Wirkung von Angiotensin II an den sympathischen Nervenendigungen und dem Nebennierenmark spezifisch gehemmt. Die Freisetzung von Noradrenalin wird somit komplett inhibiert (36). Diese antisymphathikotone Eigenschaft von Valsartan ist für Patienten mit Herzinsuffizienz wesentlich, da sie eine gesteigerte Sympathikusaktivität und erhöhte Katecholaminspiegel aufweisen (25, 43, 89).

ACE-Hemmer inhibieren die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II und unterbrechen auf diese Weise das Renin-Angiotensin-System. Da für die Bildung von Angiotensin II jedoch noch alternative Stoffwechselwege bestehen, können die ACE-Inhibitoren die Synthese von Angiotensin II nicht vollständig blockieren (39):

H-Chymase ist im menschlichen Herzen identifiziert worden und bildet dort circa 80% des Angiotensin II (103, 104). CAGE, ein chymostatinsensitives Enzym, synthetisiert Angiotensin II hauptsächlich in der Adventitia der Gefäße (83). Cathepsin G (38, 109) und Elastase (39) beeinflussen bei entzündlichen Prozessen durch die Bildung von Angiotensin II die lokale Perfusion. Enzyme, wie tPA (99) und Tonin (12), können in der glatten Gefäßmuskulatur Angiotensin II direkt aus Angiotensinogen synthetisieren.

Obwohl die hier dargestellten Enzyme nur Wirkung im lokalen Bereich haben, hingegen Angiotensin-Converting-Enzym am gesamten Endothel auftritt, kann das auf alternativem Weg entstandene Angiotensin II in seinem Effekt auf die Noradrenalinfreisetzung nicht vernachlässigt werden.

Hinzu kommt die Wechselwirkung von Angiotensin II mit Bradykinin (34). Beide führen über die präsynaptischen Rezeptoren an den sympathischen Nervenendigungen und dem Nebennierenmark zu einer Katecholaminfreisetzung. Wird die Angiotensin II-Synthese durch einen ACE-Inhibitor gehemmt, tritt eine Bradykininakkumulation auf, da der ACE-Hemmer den Abbau von Bradykinin zu inaktiven Fragmenten blockiert.

Somit liegen zwei wichtige Gründe vor, daß das sympathische Nervensystem durch ACE-Hemmer nicht ausreichend in seiner Aktivität herabgesetzt wird. AT1-Rezeptorantagonisten hingegen führen durch ihren spezifischen Angriffspunkt zu einer signifikanten Reduktion der Noradrenalinfreisetzung. Dieser entscheidende Unterschied läßt einen deutlichen Benefit der AT1-Rezeptorantagonist für Patienten mit Herzinsuffizienz vermuten (27), der sich auch in

einer Abnahme der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion darstellen könnte.

So verglichen Brooksby et al. die Wirkung des ACE-Hemmers Captopril mit der Wirkung des Angiotensin-II-Antagonisten Losartan auf die QT-Dispersion von herzinsuffizienten Patienten (17). Dabei zeigte sich in einem mittleren Behandlungszeitraum von 47 Wochen für die 24 mit Captopril behandelten Patienten ein Anstieg der QT-Dispersion von 64 ± 25 Millisekunden auf 74 ± 31 Millisekunden, während die 22 Patienten, die mit Losartan behandelt worden waren, zu Studienbeginn eine QT-Dispersion von 60 ± 21 Millisekunden und am Ende der Beobachtungszeit eine QT-Dispersion von 60 ± 22 Millisekunden aufwiesen. Der signifikante Unterschied der QT-Dispersion zwischen den beiden Gruppen bei Behandlungsende führten Brooksby et al. auf die effektivere antisymphotone Wirkung von Losartan zurück.

Eine weitere Studie, die den Effekt von AT1-Rezeptorantagonisten auf die QT-Dispersion untersuchte, wurde von Lim et al. bei hypertensiven Patienten durchgeführt (72). Sie fanden nach einem sechsmonatigen Beobachtungszeitraum eine signifikante Abnahme der frequenzkorrigierten QT-Dispersion um 11,4 Millisekunden bei den mit Irbesartan behandelten Studienteilnehmern. Diese Verbesserung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion war unabhängig von der Abnahme des Blutdruckes.

In unserer Studie erhielten 144 Patienten Valsartan (Valsartangruppe) und 169 Patienten Placebo (Placebogruppe). Zu Studienbeginn, als die Patienten noch keine Medikation erhalten hatten, liegt die QT-Dispersion der Valsartangruppe bei $50,2 \pm 15,3$ Millisekunden und die Placebogruppe zeigt eine QT-Dispersion von $48,5 \pm 16,0$ Millisekunden. Für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion kann vor der Randomisierung ebenfalls kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Patienten, die im weiteren Verlauf der Valsartangruppe zugeordnet wurden, haben eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $56,0 \pm 18,1$ Millisekunden und die Placebogruppe zeigt eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $53,2 \pm 17,2$ Millisekunden.

Betrachtet man bei der siebten, zehnten und vierzehnten Visiten die QT-Dispersion und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Valsartan- und der Placebogruppe, so zeigt sich eine deutliche Tendenz zur Abnahme der QT-Dispersion in beiden Gruppen. In der Valsartangruppe wird von der ersten bis zur vierzehnten Visite eine Verringerung der QT-Dispersion von $50,2 \pm 15,3$ Millisekunden auf $44,0 \pm 16,9$ Millisekunden und eine Abnahme der frequenzkorrigierten QT-Dispersion von $56,0 \pm 18,1$ Millisekunden auf $48,0 \pm 19,1$ Millisekunden gesehen. Für die Placebogruppe sehen wir eine Reduktion der QT-Dispersion von $48,5 \pm 16,0$ Millisekunden auf $40,8 \pm 17,3$ Millisekunden und für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion eine Abnahme von $53,2 \pm 17,2$ Millisekunden auf $43,7 \pm 17,1$ Millisekunden. Eine signifikante Differenzen zwischen den beiden Patientenkollektiven wird bei keiner der Visiten gesehen, so daß man annehmen kann, daß die Abnahme der QT-Dispersion eine Folge des verbesserten klinischen Zustandes der Gesamtgruppe der behandelten Patienten darstellt. Auch ist die Krankenhauseinweisungsrate von 2499 Patienten der ValHeFT-Studie insgesamt in Anbetracht der Schwere der vorliegenden Krankheitsbilder mit 13,9% in der Valsartangruppe deutlich niedriger als in der Placebogruppe mit 18,5% (65).

V.5. QT-Dispersion als prognostischer Parameter

Da bei Patienten mit fortgeschrittenen ventrikulären Pumpfunktionsstörungen des Herzens unter dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz die inhomogene Rückbildung der ventrikulären Erregung mit häufigen lebensbedrohlichen Arrhythmien und dem Auftreten des plötzlichen Herztodes verbunden ist (33), wurde in zahlreichen Studien der Stellenwert der QT-Dispersionsanalyse als prognostischer Parameter bei herzinsuffizienten Patienten untersucht.

So untersuchten Barr et al. die QT-Dispersion hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung und beobachteten retrospektiv 44 herzinsuffiziente Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 (12-50) Monaten, in denen sieben Patienten an einem plötzlichen Herztod und zwölf Patienten an einem progressivem Pumpversagen des Herzens verstarben (5). Die Ergebnisse zeigten, daß Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die eines plötzlichen Herztodes verstarben, mit 98,6 (79,1 – 118,0) Millisekunden eine signifikant höhere QT-Dispersion hatten, wie jene Patienten mit einer QT-Dispersion von 53,1 (41,9 – 64,3) Millisekunden, die im Studienzeitraum überlebten und auch jene Patienten mit einer QT-Dispersion von 66,7 (51,8 – 81,6) Millisekunden, die an progressivem Pumpversagen des Herzens verstarben.

Pinsky et al. sind der Frage nachgegangen, ob die prospektive Analyse der QT-Dispersion zum Zeitpunkt der Aufnahme auf eine Transplantationsliste Hochrisikopatienten identifizieren kann (88). In einem Beobachtungszeitraum von 25 Monaten verstarben von 80 untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz 14 Studienteilnehmer, die mit einer QT-Dispersion von 112 ± 51 Millisekunden gegenüber 85 ± 34 Millisekunden bei den Überlebenden und mit einer frequenzkorrigierte QT-Dispersion von 128 ± 48 Millisekunden gegenüber den Überlebenden mit 98 ± 39 Millisekunden signifikant höhere Werte aufwiesen.

Auch Fu et al. untersuchten retrospektiv 163 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die aufgrund einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie oder ischämischen Herzerkrankung entstanden war (45). Sie fanden eine signifikant höhere QT-Dispersion in Patienten, die plötzlich verstarben oder spontane ventrikuläre Tachykardien hatten (95 ± 19 Millisekunden) verglichen mit den Überlebenden im Studienzeitraum mit einer QT-Dispersion von 54 ± 12 Millisekunden oder den Patienten, die an einer anderen kardialen Ursache verstarben mit einer mittleren QT-Dispersion von 47 ± 15 Millisekunden. Damit konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen den höheren QT-Dispersionswerten bei Herzinsuffizienz und dem Auftreten des plötzlichen Herztodes zeigen.

Diese Daten von Fu et al. stimmen mit den Ergebnissen von Galinier et al. überein, die in einer prospektiven Studie 200 Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchten (48). Im Beobachtungszeitraum von 26 ± 15 Monaten verstarben 66 Studienteilnehmer, davon 22 an einem plötzlichen Herztod. Es zeigte sich für die Überlebenden mit $62,4 \pm 26,8$ Millisekunden eine signifikant geringere QT-Dispersion wie für die im Studienzeitraum verstorbenen Patienten mit $70,9 \pm 30,3$ Millisekunden. Auch die Patienten, die an einem plötzlichen Herztod verstarben, wiesen mit $80,0 \pm 30,4$ Millisekunden eine signifikant höhere QT-Dispersion gegenüber den Überlebenden mit $63,4 \pm 27,4$ Millisekunden auf. Für die kardiale Mortalität lieferte die QT-Dispersion von > 80 Millisekunden einen unabhängig signifikanten Beitrag für die Prognose. Auch für den plötzlichen Herztod wurde die QT-Dispersion als unabhängiger Prognosefaktor gesehen.

Die Beurteilung der QT-Dispersion als Prognosefaktor für die Gesamtmortalität wurde von Spargias et al. 1999 an 501 Patienten mit Herzinfarkt, die zwei bis neun Tage nach dem Ereignis klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz boten, untersucht (95). Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6 Jahren waren 181 Patienten verstorben. Dabei zeigte sich für die Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben, mit $92,0 \pm 38,5$ Millisekunden eine signifikant höhere QT-Dispersion gegenüber den Überlebenden mit $82,7 \pm 34,3$ Millisekunden. Auch für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion konnte dieser hochsignifikante Unterschied mit $105,7 \pm 42,7$ Millisekunden gegenüber $93,1 \pm 35,9$ Millisekunden gesehen werden. Spargias et al. konnten zeigen, daß ein Anstieg der QT-Dispersion um 10 Millisekunden das Mortalitätsrisiko um 5 - 7% erhöht. Die multivariate Analyse ergab, daß die QT-Dispersion einen unabhängigen Parameter für die Gesamtmortalität darstellt.

Auch die erst kürzlich erschienene prospektive Studie von Anastasiou-Nana et al. beobachtete die QT-Dispersion bei 104 Patienten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 20 Monaten, um die prognostische Bedeutung der QT-Dispersion für die Herzinsuffizienz zu beurteilen (3). Die Verstorbenen wiesen dabei mit einer QT-Dispersion von 95 ± 48 Millisekunden signifikant höhere Werte auf wie die im Studienzeitraum Überlebenden mit 78 ± 31 Millisekunden.

Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie konnten Strunk-Mueller et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der frequenzkorrigierten QT-Dispersion und dem Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben erkennen (98). Sie bestimmten die frequenzkorrigierte QT-Dispersion mit einem Wert von 83 Millisekunden bei 223 Studienteilnehmern mit dilatativer Kardiomyopathie, von denen im weiteren Verlauf 20 Patienten verstarben. Der Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen zeigte keinen signifikanten Unterschied, wobei Strunk-Mueller et al. keine Zahlenwerte dazu veröffentlicht hatten und somit ein tendentieller Zusammenhang nicht auszuschließen ist.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Strunk-Mueller et al. kamen auch Fei et al. bei der Untersuchung von 60 herzinsuffizienten Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, von denen im Verlauf von 34 ± 23 Monaten acht verstarben und neun sich einer Herztransplantation unterzogen (41). Für die QT-Dispersion, die bei den Überlebenden $67,1 \pm 16,3$ Millisekunden und bei den Verstorbenen $62,0 \pm 14,2$ Millisekunden betrug, konnte keine signifikante Differenz gesehen werden. Diese Studie beinhaltet jedoch zwei entscheidende Einschränkungen für den Vergleich mit den vorangegangenen, da es sich zum einen um eine sehr geringe Patientenzahl handelt, zum anderen die QT-Dispersion nur in einer der zwölf Ableitungen bestimmt worden war und somit eine deutliche Abweichung in der Methodik besteht.

Auch Mortara et al. untersuchten 165 Patienten mit Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von 15 ± 9 Monaten und fanden für die 77 Patienten, die an einem kardialen Ereignis verstarben oder sich einer Herztransplantation unterziehen mußten, keine signifikant veränderte QT-Dispersion (80). Die QT-Dispersionswerte betrugen 81 ± 27 Millisekunden im Vergleich zu 81 ± 28 Millisekunden bei den nicht operativ behandelten Patienten und den Überlebenden, so daß ein Zusammenhang zwischen der QT-Dispersion und der Letalität in dieser Studie nicht gesehen werden konnte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß große Unterschiede in den Ergebnissen für die prognostische Bedeutung der QT-Dispersion vorliegen. Deshalb untersuchen auch wir bei unserem Patientenkollektiv, ob die QT-Dispersion und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion zu Beginn der Studie einen Einfluß auf das Überleben im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten erkennen lassen. Dabei finden wir für die Verstorbenen eine mittlere QT-Dispersion zu Studienbeginn von $49,9 \pm 19,1$ Millisekunden im Vergleich zur QT-Dispersion der Überlebenden von $49,1 \pm 15,2$ Millisekunden. Bei den Verstorbenen liegt bei der ersten Visite eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $56,5 \pm 23,0$ Millisekunden vor. Die Überlebenden weisen zu Beginn der Studie eine mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion von $54,1 \pm 17,0$ Millisekunden auf. Es läßt sich eine Tendenz zu höheren Werten bei den Verstorbenen erkennen, jedoch tritt kein signifikanter Unterschied auf, so daß unsere Ergebnisse mit denen von Strunk-Mueller et al. (98) und Fei et al. (41) übereinstimmen.

In der vorliegenden Studie können wir auch zeigen, daß Patienten mit einer frequenzkorrigierten QT-Dispersion, jedoch nicht mit einer unkorrigierten QT-Dispersion größer 70 Millisekunden mit $p = 0,044$ ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko haben. In den vorangegangenen Studien läßt sich eine große Spanne von QT-Dispersionswerten erkennen, die das Mortalitätsrisiko bestimmen. So fanden Pinsky et al. eine QT-Dispersion von > 140 Millisekunden (88), Anastasiou-Nana et al. gaben eine QT-Dispersion von > 90 Millisekunden an (3), Galinier et al. sahen eine QT-Dispersion von > 80 Millisekunden (48), Elming et al. weisen ebenfalls auf eine QT-Dispersion von > 80 Millisekunden und eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion von > 90 Millisekunden hin (40) und in der Studie von Okin et al. wurde eine QT-Dispersion von > 58 Millisekunden gesehen (82), die ein signifikantes Mortalitätsrisiko erkennen lassen. Die in unserer Studie ermittelte frequenzkorrigierte QT-Dispersion von > 70 Millisekunden liegt somit im Bereich der in der Literatur bereits beschriebenen Werte.

Die prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und frequenzkorrigierten QT-Dispersion wurde auch mit der multivariaten Regressionsanalyse untersucht.

So beurteilten Okin et al. in der prospektiv durchgeführten Strong Heart Study die QT-Dispersion als Prognosefaktor für die Gesamtmortalität und für die kardiovaskuläre Mortalität (82). Über einen Zeitraum von durchschnittlich $3,7 \pm 0,9$ Jahren wurden 1839 amerikanische Indianer, von denen 55 an einer kardiovaskulären Erkrankung und 188 insgesamt verstarben, beobachtet. Die univariate Analyse zeigte die QT-Dispersion als signifikanten Prognosefaktor für die kardiovaskuläre Mortalität und für die Gesamtmortalität. Bei Betrachtung der QT-Dispersion in der multivariaten Analyse leistete sie keinen unabhängigen Beitrag zur Gesamtmortalität, konnte jedoch als signifikanter Parameter für die kardiovaskuläre Mortalität gesehen werden. Okin et al. fanden für eine QT-Dispersion > 58 Millisekunden ein 2,8-fach erhöhtes Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben.

Die Studie von Elming et al. untersuchte an einem Patientenkollektiv von 1658 Frauen und 1797 Männern aus der dänischen Bevölkerung den prognostischen Wert der QT-Dispersion für die Gesamtmortalität und für die kardiale Mortalität (40). Für die Gesamtpopulation ergab sich bei einer QT-Dispersion > 80 Millisekunden und einer frequenzkorrigierten QT-Dispersion > 90 Millisekunden ein 1,8-fach bzw. 1,45-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Betrachtete man die Untergruppe der 821 kardiovaskulär Erkrankten, so zeigte sich für eine QT-Dispersion > 80 Millisekunden ein 4,43-fach erhöhtes Risiko und für eine frequenzkorrigierte QT-Dispersion > 90 Millisekunden ein 3,87-fach erhöhtes Risiko zu versterben.

In der bereits oben erwähnten Studie von Pinsky et al. konnte für die Patienten, deren QT-Dispersion bei Aufnahme auf eine Transplantationsliste > 140 Millisekunden betrug und die vor der Herztransplantation im Beobachtungszeitraum verstarben, ein 4,1-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko gesehen werden (88).

Auch die multivariate Analyse der bereits oben angeführten Studie von Anastasiou-Nana et al. zeigte, daß die QT-Dispersion einen unabhängigen Beitrag zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos leistet (3). Eine QT-Dispersion > 90 Millisekunden stellte für die herzinsuffizienten Patienten ein 2,8-fach erhöhtes Risiko dar, an einem kardialen Ereignis zu versterben.

Hingegen konnten Brooksby et al. im Rahmen einer Multizenterstudie keine signifikanten Ergebnisse vorlegen (16). Sie untersuchten 495 ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, von denen im Studienzeitraum von 471 ± 168 Tagen 24 Patienten an einem plötzlichen Herztod und 30 weitere an einer progredienten Herzinsuffizienz verstarben. Bei Durchführung der univariaten Analyse konnte die frequenzkorrigierte QT-Dispersion als signifikanter Parameter für die Gesamtmortalität gesehen werden. Die multivariate Analyse zeigte jedoch, daß kein QT-Dispersionsparameter einen unabhängigen Beitrag zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos leisten konnte.

So untersuchten auch Brendorp et al. in der 2001 veröffentlichten Studie die QT-Dispersionsparameter hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft für die Mortalität an 703 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion (14). In einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 18 Monaten verstarben 285 Patienten. Dabei konnten Brendorp et al. zwar zeigen, daß die herzinsuffizienten Patienten mit 70 (35-155) Millisekunden eine größere QT-Dispersion aufwiesen, in der multivariaten Analyse konnte jedoch die QT-Dispersion nicht als prädiktiver Wert für die Gesamtmortalität und die kardiale Mortalität gesehen werden.

Bei der multivariaten Analyse in unserer Studie wird der Einfluß der Parameter Vorhofflimmern, linksventrikuläre Auswurffraktion < und $\geq 20\%$, NYHA-Klassifikation II und III-IV, Einnahme von Valsartan oder Plazebo und die frequenzkorrigierte QT-Dispersion < und ≥ 70 Millisekunden auf die Überlebenszeit analysiert. Ebenso wie die Studien von Brendorp et al. und Brooksby et al. können wir für keinen QT-Dispersionsparameter einen signifikanten Einfluß auf die Mortalität finden. Nur die linksventrikuläre Auswurffraktion unter 20% stellt einen unabhängig signifikanten Prognosefaktor für eine erhöhte Mortalität dar. Somit weisen Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion < 20% ein 2,6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf.

Unsere Ergebnisse stimmen mit einem Teil der Studien überein, es finden sich jedoch auch deutliche Gegensätze. Offensichtliche Gründe für diese diskrepanten Daten gibt es nicht, jedoch können zahlreiche Faktoren Einfluß auf die Ergebnisse nehmen.

So wurden einige Studien retrospektiv durchgeführt und zum Teil nur eine geringe Anzahl von Patienten in die Studien eingeschlossen. Die QT-Dispersion ist in hohem Maße abhängig von der exakten Messung der QT-Intervalle. Da es bisher keinen Konsens über die richtige Methode der QT-Dispersionsbestimmung gibt (21, 59, 81, 92, 96), können Probleme wie die Festlegung des Endes der T-Welle und die Anzahl der zu beurteilenden Ableitungen eines EKG (20) ebenso wie die Frage, ob die QT-Dispersion frequenzkorrigiert werden soll (7, 102, 111), den Vergleich zwischen den Studien erheblich erschweren und zu diskrepanten Aussagen führen. Eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit und Stabilität der Daten wurde

zwar in einigen Studien beschrieben (51, 86, 105, 110), jedoch fanden sich auch Studien, die einen relativen Fehler zwischen den Untersuchern, wie auch innerhalb eines Untersuchers von weniger als 20% angeben (49, 62, 63).

In manchen Studien wurde keine multivariate Überlebensanalyse durchgeführt oder eine zu geringe Patientenzahl erreichte den Endpunkt einer Studien, so daß die statistische Aussage der multivariaten Analyse abgeschwächt wurde (94). Die Untersuchung von Spargias et al. (95) erfüllt ebenso wie die Studie von Brendorp et al. (14) diese Kriterien. Sie kamen trotzdem zu einem unterschiedlichen Ergebnis, was auch an den relativ divergenten Patientenkollektiven liegen kann.

Es läßt sich feststellen, daß nach unseren Daten bei herzinsuffizienten Patienten die QT-Dispersion im Mittel verlängert ist. Im Verlauf der Studie kommt es auch bei unseren Patienten zu einer signifikanten Abnahme der QT-Dispersion, die nach Unterteilung in Untergruppen erhalten bleibt. Nach der Kaplan-Meier-Analyse erweist sich nur die frequenzkorrigierte QT-Dispersion > 70 Millisekunden als signifikanter prognostischer Parameter für die Mortalität. Die prognostische Bedeutung der QT-Dispersion kann jedoch in der multivariaten Analyse nicht aufrechterhalten werden. Hier weist lediglich eine Auswurfraction von $< 20\%$ ein unabhängiges, 2,6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf.

V.6. Limitation der Studie

Obwohl wir große Sorgfalt darauf verwandten allgemein anerkannte Kriterien für die QT-Dispersionsbestimmung zu befolgen, liegt die Limitation dieser Studie in der angewandten Methodik. Das Fehlen einer einheitlichen Definition für das Ende der T-Welle und die Tatsache, daß die EKG manuell ausgewertet wurden, bleibt eine Einschränkung in der QT-Dispersionsmessung. Eine Standardisierung der QT-Dispersionsbestimmung liegt jedoch derzeit nicht vor.

Auch die Definition der Normbereiche und der sicher pathologischen Meßbereiche ist nicht ausreichend festgelegt. So werden in der Literatur Werte über 60 bzw. 80 Millisekunden als pathologische QT-Dispersion angegeben (93, 96).

VI. Zusammenfassung

Die ValHeFT-Studie (Valsartan Heart Failure Trial) ist eine prospektive multinationale Studie, die randomisiert und plazebokontrolliert die Behandlung mit Valsartan auf die Morbidität und Mortalität sowie auf Symptome und Lebensqualität chronisch herzinsuffizienter Patienten im Stadium NYHA III/IV untersucht.

Im Rahmen dieser Studie wird in dieser ebenfalls prospektiven Substudie die Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion, deren Verlauf über den Studienzeitraum sowie deren Einfluß auf die medikamentöse Therapie und deren prognostische Bedeutung bei den 313 deutschen Studienteilnehmern untersucht, die in dem Zeitraum vom 24.03.1997 bis 25.08.1999 in die Studie aufgenommen wurden. Die 260 Männer und 53 Frauen waren zu dem Zeitpunkt des Studienbeginns im Mittel $60,6 \pm 15$ Jahre alt. Insgesamt wurden 1246 EKG ausgewertet.

Die QT-Dispersion wird dabei durch Bestimmung der QT-Intervalle an allen auswertbaren Ableitungen eines 12-Kanal-EKG ermittelt, das mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s aufgezeichnet wurde. Die Auswertung erfolgt manuell mit einem Meßschieber mit einer Meßgenauigkeit von 0,1 Millimeter. In jeder Ableitung werden von drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen die RR-Intervalle und die QT-Intervalle vermessen. Der Beginn der Q-Zacke ist festgelegt als die erste Deflektion aus der isoelektrischen PQ-Zeit und das Ende der T-Welle ist als der Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie definiert. Bei biphasischen T-Wellen wird das Ende der T-Welle ebenfalls als Rückkehr zur isoelektrischen Linie festgelegt. Ist eine U-Welle vorhanden, so wird der niedrigste Punkt zwischen der T- und der U-Welle als das Ende der T-Welle definiert.

Die drei Einzelmessungen jeder Ableitung werden gemittelt und aus der Differenz des maximalen QT-Intervalles und des minimalen QT-Intervalles wird die QT-Dispersion in Millisekunden bestimmt. Mit Hilfe der Bazett-Formel werden die QT-Intervalle darüber hinaus frequenzkorrigiert. Sie werden aus dem Quotienten des QT-Intervalles und der Wurzel des RR-Abstandes für jeden Komplex ermittelt. Der Normbereich der QT-Dispersion ist definiert zwischen 20 und 40 Millisekunden. Als pathologisch gilt eine QT-Dispersion größer 70 Millisekunden.

Für die herzinsuffizienten Patienten dieser ValHeFT-Substudie errechnet sich eine mittlere QT-Dispersion im Ruhe-Ausgangs-EKG von $49,2 \pm 15,7$ Millisekunden. Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion des Gesamtkollektivs beträgt bei der ersten Visite $54,5 \pm 17,6$ Millisekunden. Damit liegen die mittlere QT-Dispersion und frequenzkorrigierte QT-Dispersion des untersuchten Kollektivs über der Norm.

Die QT-Dispersion weist bei den Messungen eine hohe Reproduzierbarkeit auf. So errechnet sich für den Vergleich der QT-Dispersion im Ruhe-Ausgangs-EKG zum EKG der zweiten Visite, die nach circa zwei Wochen stattfand, ein Korrelationskoeffizient von $\rho = 0,932$ und für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion wird ein Korrelationskoeffizient von $\rho = 0,952$ bestimmt. Damit ist die Grundlage gegeben, klinisch relevante Aussagen über die QT-Dispersion bei herzinsuffizienten Patienten dieser Studie im Verlauf zu treffen.

Im Verlauf der Studie zeigt die QT-Dispersion eine signifikante Abnahme. So lag die mittlere QT-Dispersion bei der siebten Visite (nach 4 Monaten) bei $45,9 \pm 14,7$ Millisekunden und ist mit $p < 0,01$ signifikant geringer als im Ausgangs-EKG. Auch die QT-Dispersion bei der zehnten Visite (nach 12 Monaten) liegt mit einem Mittelwert von $44,5 \pm 15,5$ Millisekunden mit $p < 0,01$ signifikant unter der ersten Visite wie auch signifikant unter der siebten Visite mit $p = 0,04$. Für die vierzehnte Visite (nach 24 Monaten) ergibt sich ein Mittelwert der QT-Dispersion von $42,2 \pm 17,0$ Millisekunden. Damit liegt der Wert ebenfalls signifikant niedriger im Vergleich zur ersten Visite mit $p < 0,001$, im Vergleich zur siebten Visite mit $p = 0,01$ und im Vergleich zur zehnten Visite mit $p = 0,013$. Bei der frequenzkorrigierten QT-Dispersion ergibt sich ein ähnliches Bild.

In der Subgruppenanalyse zeigt die Gruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu den Patienten mit anderer Genese der Herzinsuffizienz eine signifikant kleinere frequenzkorrigierte QT-Dispersion mit $p < 0,038$. Alle anderen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in der QT-Dispersion des Ruhe-Ausgangs-EKG.

Gleiches gilt für die Unterscheidung der Patientengruppen in solche mit und ohne Vorhofflimmern im Ruhe-Ausgangs-EKG. Auch bei Unterteilung der Patientengruppen in solche über und unter 65 Jahre ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im Ruhe-Ausgangs-EKG.

Die Untersuchung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion je nach Vormedikation ergibt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede sowohl in der Einteilung in Patientengruppen mit und ohne β -Rezeptorenblocker, mit und ohne ACE-Hemmer und mit und ohne Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer. Vergleicht man jedoch Patienten mit einer Auswurfraction $\geq 20\%$ mit denjenigen mit einer Auswurfraction $< 20\%$, so ergibt sich sowohl für die QT-Dispersion als auch für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,028$ beziehungsweise $p = 0,006$.

Dagegen ist die QT-Dispersion nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten, die der NYHA-Klassifikation II zugeordnet sind im Vergleich zu den Patienten, die der NYHA-Klassifikation III-IV zugeordnet sind. Die mittlere frequenzkorrigierte QT-Dispersion beider Gruppen unterscheidet sich jedoch mit $p = 0,037$ signifikant, wobei erwartungsgemäß in der Gruppe mit der schlechteren NYHA-Klassifikation die Dauer der frequenzkorrigierten QT-Dispersion mit $57,8 \pm 19,7$ Millisekunden höher ist als in der Gruppe mit der besseren Leistungsfähigkeit mit einer frequenzkorrigierten QT-Dispersion von $52,6 \pm 16,1$ Millisekunden.

Nach Entblindung der Studie konnte eine Zuordnung der Patienten zur Gruppe, die Valsartan und zur Gruppe, die Placebo erhalten hatten, vorgenommen werden. Dabei zeigt sich vor Medikamentengabe kein Unterschied in den beiden Gruppen. Auch im weiteren Verlauf kann zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten niemals ein signifikanter Unterschied in der mittleren QT-Dispersion der Patienten unter Valsartan beziehungsweise Placebo festgestellt werden. Das gleiche gilt für die frequenzkorrigierte QT-Dispersion. In der Gruppe der Patienten mit Valsartan oder Placebo zeigt sich der gleiche Verlauf wie in der Gesamtgruppe und es kommt zu einer signifikanten Abnahme der QT-Dispersion.

Im Vergleich der Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier bezüglich der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der Einteilung der Gruppen mit einer QT-Dispersion $<$ bzw. ≥ 40 Millisekunden. Unterteilt man die Patienten in den pathologischen Bereich $<$ und ≥ 70 Millisekunden, so ergibt sich für die

frequenzkorrigierte QT-Dispersion eine prognostische Bedeutung. Daraus läßt sich schließen, daß nur Patienten mit deutlich pathologischen Werten der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im Langzeitverlauf ein schlechteres Überleben aufweisen.

Bei der multivariaten Analyse des Einflusses von den folgenden Variablen Vorhofflimmern, NYHA-Klassifikation II und III-IV, Einnahme von Valsartan und Plazebo, Ejektionsfraktion $<$ und $\geq 20\%$, sowie frequenzkorrigierte QT-Dispersion $<$ und ≥ 70 Millisekunden erweist sich als einziger Parameter, der einen unabhängigen signifikanten Beitrag für die Mortalität liefert, die linksventrikuläre Auswurfraction $<$ und $\geq 20\%$. Die Patienten mit einer Auswurfraction $< 20\%$ haben ein 2,6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Insgesamt kann als Hauptergebnisse der Untersuchung festgestellt werden, daß sowohl die QT-Dispersion als auch die frequenzkorrigierte QT-Dispersion einen stabilen reproduzierbaren Parameter darstellen, wie sich beim Vergleich der ersten und zweiten Visite mit einem hohen Korrelationskoeffizient von $\rho = 0,95$ bzw. $\rho = 0,93$ herausstellt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer signifikanten Abnahme der QT-Dispersion sowohl im Bereich der Gesamtgruppe als auch bei Unterteilungen in Subgruppen. Lediglich die frequenzkorrigierte QT-Dispersion ≥ 70 Millisekunden ergibt einen prognostischen Faktor für eine erhöhte Mortalität. In der multivariaten Analyse erweist sich dieser frequenzkorrigierte QT-Dispersionsparameter jedoch als nicht unabhängig von einer linksventrikulären Auswurfraction $< 20\%$, die sich als einziger unabhängiger prognostischer Faktor berechnen läßt.

VII. Liste der deutschen Untersuchungszentren

1. Professor Dr. med. Karl Otto
Bischoff
Kreiskrankenhaus Waldbröl
Dr.-Goldenbogen-Straße
51545 Waldbröl
2. Dr. med. habil. Höfs
Walter-Friedrich-Krankenhaus
Birkenallee 34
39130 Magdeburg
3. Dr. med. Veselin Mitrovic
Kerckhoff-Klinik
Benekestraße 2-8
61231 Bad Nauheim
4. Dr. med. Caroline Bergmeier
Klinikum Ludwigshafen
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen
5. Professor Dr. med. Hubert Topp
Kreiskrankenhaus Hameln
Saint-Maur-Platz 1
31785 Hameln
6. Dr. med. Roland Willenbrock
Franz-Volhard-Klinik
Wiltbergstraße 50
13125 Berlin
7. Dr. med. Andor Schmidt
Stoltzestraße 15
63073 Offenbach
8. Professor Dr. med. Eckart Fleck
Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
9. Privatdozent Dr. med. Matthias Wolf
Professor Dr. med. Dieter Hey
Krankenhaus Bietigheim
Riedstraße 12
74321 Bietigheim-Bissingen
10. Privatdozent Dr. med. Rainer
Hambrecht
Universität Leipzig – Herzzentrum
Russenstraße 19
04289 Leipzig
11. Privatdozent Dr. med. Christian Brilla
Klinikum der Philipps-Universität
Baldingerstraße
35043 Marburg
12. Professor Dr. med. Liselotte
Goedel-Meinen
Deutsches Herzzentrum
Lazarettstraße 36
80636 München

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 13. | Professor Dr. med. Reinhard Griebenow | Ostmeerheimstraße 200
51109 Köln |
| 14. | Dr. med. Norbert Kokott | Krankenhaus Köpenick
Salvador-Allende-Straße 2-8
12559 Berlin |
| 15. | Dr. med. Anton Rouwen | Mehringdamm 50
10961 Berlin |
| 16. | Dr. med. Gabriele Haustein | Rudolf-Seiffert-Straße 11
10369 Berlin |
| 17. | Dr. med. Reinhard Rummel | Reichenbergerstraße 3
13055 Berlin |
| 18. | Dr. med. Thomas Matthes | Agnes-Karl-Krankenhaus
Hildesheimer Straße 158
30880 Laatzen |
| 19. | Dr. med. Karl-Heinz Munderloh | Kreiskrankenhaus am Plattenwald
74173 Bad Friedrichshall |
| 20. | Dr. med. Joachim Cyran | Klinikum Heilbronn
Am Gesundbrunnen 20
74064 Heilbronn |
| 21. | Professor Dr. med. Werner G. Daniel | Universitätsklinikum Erlangen
91054 Erlangen |
| 22. | Dr. med. Dieter Koch | Parchimer Allee 84
12359 Berlin |
| 23. | Dr. med. Martin Dürsch | Walter-Kolb-Straße 9-11
60595 Frankfurt |
| 24. | Dr. med. Edelgard Müser | Friedrichstraße 6
58456 Witten |
| 25. | Dr. med. Eddy Lopez | Krankenhaus St. Martini
Göttinger Straße 34
37115 Duderstadt |

VIII. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1. Abbildungsverzeichnis

	Seiten
Abbildung 1: Vergleich der QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite	11
Abbildung 2: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion im EKG der ersten und zweiten Visite	12
Abbildung 3: QT-Dispersion im Verlauf	13
Abbildung 4: Vergleich der QT-Dispersion der ersten und siebten Visite	14
Abbildung 5: Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite	15
Abbildung 6: Vergleich der QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite	16
Abbildung 7: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion im Verlauf	17
Abbildung 8: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten und siebten Visite	18
Abbildung 9: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten und zehnten Visite	19
Abbildung 10: Vergleich der frequenzkorrigierten QT-Dispersion der ersten, siebten, zehnten und vierzehnten Visite	20
Abbildung 11: QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung	21
Abbildung 12: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung	22
Abbildung 13: QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie	23
Abbildung 14: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten ohne idiopathische Kardiomyopathie	24
Abbildung 15: QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung	25
Abbildung 16: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne hypertensive Herzerkrankung	26
Abbildung 17: QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern	27
Abbildung 18: Frequenzkorrigierte QT-Dispersion bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern	28
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Alter und QT-Dispersion	29
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Alter und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	30
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und QT-Dispersion	31
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Ejektionsfraktion und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	32
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und QT-Dispersion	33
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	34

	Seiten	
Abbildung 25:	Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und QT-Dispersion	35
Abbildung 26:	Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und QT-Dispersion	36
Abbildung 27:	Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der QT-Dispersion	37
Abbildung 28:	Zusammenhang zwischen β -Rezeptorenblockern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	38
Abbildung 29:	Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und frequenzkorrigierter QT-Dispersion	39
Abbildung 30:	Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie aus β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion	40
Abbildung 31:	QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf	44
Abbildung 32:	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf	46
Abbildung 33:	QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf	48
Abbildung 34:	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf	50
Abbildung 35:	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion und der frequenzkorrigierten QT-Dispersion bei Studienbeginn	51
Abbildung 36:	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und \geq 40 Millisekunden	52
Abbildung 37:	Prognostische Bedeutung der QT-Dispersion $<$ und \geq 70 Millisekunden	53
Abbildung 38:	Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und \geq 40 Millisekunden	54
Abbildung 39:	Prognostische Bedeutung der frequenzkorrigierten QT-Dispersion $<$ und \geq 70 Millisekunden	55
Abbildung 40:	Prognostische Bedeutung der linksventrikulären Ejektionsfraktion $<$ und \geq 20%	57

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Vergleich zu den Patienten mit Plazebo im Verlauf	41
Tabelle 2:	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Vergleich zu den Patienten mit Plazebo im Verlauf	42
Tabelle 3:	QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf	43
Tabelle 4:	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Valsartan im Verlauf	45
Tabelle 5:	QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf	47
Tabelle 6:	Frequenzkorrigierte QT-Dispersion der Patienten mit Plazebo im Verlauf	49
Tabelle 7:	Multivariate Analyse der Überlebenszeit	56

IX. Literaturverzeichnis

1. Ahnve S, Vallin H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 65, 1982: 435-439
2. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachykardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 39, 1976: 168-177
3. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, Tsagalou EP, Alexopoulos GE; Toumanidis S, Gerali S, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. 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. Bärlocher F. Korrelation, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. In: *Biostatistik, Praktische Einführung in Konzepte und Methoden*. Bärlocher F. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999: 123-124
5. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343, 1994: 327-329
6. Barr CS, Naas AA, Fenwick M, Struthers AD. Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 79, 1997: 328-333
7. Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Progress of Cardiovascular Diseases* 42, 2000: 325-344
8. Bazett HC. The analysis of time relation of electrocardiograms. *Heart* 7, 1920: 353-357
9. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 1998: 946-952
10. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. Diurnal variation of the QT interval – influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 55, 1986: 253-258
11. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJV, Struthers AD. QT dispersion in patients with chronic heart failure: β blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 81, 1999: 297-302
12. Boucher R, Asselin JH, Genest J. A new enzyme leading to direct formation of angiotensin II. *Circ Res* 34 (Suppl I), 1974: 1203-1209

13. Brachmann J, Hilbel T, Grünig E, Benz A, Haass M, Kübler W. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *PACE* 20, 1997: 2714-2718
14. Brendorp B, Elming H, Jun L, Kober L, Malik M, Jensen GB, Torp-Pedersen C for the Diamond Study Group. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 103, 2001: 831-835
15. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 307, 1982: 205-211
16. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, Lindsay SJ, Andrews R, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Prescott RJ, Neilson JMM, Cowley AJ, Fox KAA. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 20, 1999: 1335-1341
17. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, Klinger G, Pitt B, Cowley AJC on behalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 354, 1999: 395-396
18. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN. Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man. *Am J Cardiol* 50, 1982: 1099-1103
19. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 72, 1993: 973-976
20. Campbell Cowan J, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RWF. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 61, 1988: 83-87
21. Campbell RWF, Gardiner P, Amos PA, Chadwick D, Jordan RS. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J* 6 (Suppl D), 1985: 81-83
22. Cappato R, Alboni P, Pedroni P, Gilli G, Antonioli G. Sympathetic and vagal influence on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 68, 1991: 1188-1193
23. Choy AMJ, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wood AJJ, Robertson RM, Biaggioni I. Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J* 136, 1998: 664-671
24. Clarkson PBM, Naas AAO, McMahon A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension. *Q J Med* 88, 1995: 327-332
25. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311, 1984: 819-823

26. Cohn JN, Tognoni G, Glazer R, Spormann D, Investigators oV. Baseline demographics of the valsartan heart failure trial. *Eur J Heart Fail* 4, 2000: 439-446
27. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. *Cardiology* 91 (Suppl 1), 1999: 19-22
28. Cowan JC, Hilton CJ Griffiths CJ, Tansuphaswadikul S, Bourke JP; Murray A, Campbell RWF. Sequence of epicardial repolarisation and configuration of the T wave. *Br Heart J* 60, 1988: 424-433
29. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34, 1972; 187-202
30. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J* 71, 1994: 268-273
31. Day CP, McComb JM, Campell RWF. QT-Dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63, 1990: 342-344
32. De Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 117, 1989: 151-159
33. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989, ii: 1309-1312
34. Dendorfer A, Simon M, Dominiak P. Herzwirksame Hormone: Bradykinin. *Z Kardiol* 85 (Suppl 6), 1996: 211-218
35. Doi Y, Takada K, Mihara H, Kawano T, Nakagaki O, Ogawa S, Arakawa K. QT dispersion in acute myocardial infarction with special reference to left ventriculographic findings. *Jpn Heart J* 36, 1995: 573-581
36. Dominiak P. Modulation of sympathetic control by ACE inhibitors. *Eur Heart J* 14 (Suppl I), 1993: 169-172
37. Dritsas A, Puri S, Davis G, Krikler S, Cleland J, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. QT dispersion is increased in hypertrophic cardiomyopathy compared with secondary left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 14, 1993: 212
38. Dzau VJ, Gonzalez D, Kaempfer C, Dubin D, Wintroub BU. Human neutrophils release serine proteases capable of activating prorenin. *Circ Res* 60, 1987: 595-601
39. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypert* 11, 1993: 13-18

40. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, Malik M, Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19, 1998: 1391-1400
41. Fei L, Goldman JH, Prasad K, Keeling PJ, Reardon K, Camm AJ, McKenna WJ. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 17, 1996: 258-263
42. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the β -adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 74, 1986: 1290-1302
43. Francis GS, Boosalis PJ. 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
44. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W, Haverich A, Lichtlein PR. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation* 75, 1987: 379-386
45. Fu GS, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 18, 1997: 281-289
46. Funck-Bretano C. Ventricular repolarization. *Arch Mal Coeur Vaiss* 85, 1992: 1015-1021
47. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabuau P, Cabrol P, Dongay B, Fauvel JM, Bounhoure JP. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypert* 15, 1997: 1779-1783
48. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J, Cabrol P, Dongay B, Massabuau P, Boveda S, Doazan JP, Fauvel JM, Bounhoure JP. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *Eur Heart J* 19, 1998: 1054-1062
49. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J* 17, 1996: 1035-1039
50. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffmann J, Maisch B. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 78, 1996: 458-461
51. Halle M, Huonker M, Hohnloser SH, Alivertis M, Berg A, Keul J. QT dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy. *Am Heart J* 138, 1999: 309-312
52. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 14, 1964: 44-60

53. Hardman SMC, Taggart P, Sutton PMI, Cowie MR, Walker JM. Does QT-interval in a single precordial electrocardiogram lead reflect local repolarization in the human heart? *Eur Heart J* 16 (Suppl.), 1995: 445
54. Harms V. Analyse von Überlebenszeiten. In: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Harms V, Harms Verlag, Kiel, 1998, 7. Auflage: 216–221
55. Harms V. Korrelation und Regression, Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient. In: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Harms V, Harms Verlag, Kiel, 1998, 7. Auflage: 128–130
56. Harms V. Statistische Testverfahren, Rangsummentests. In: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Harms V, Harms Verlag, Kiel, 1998, 7. Auflage: 204–207
57. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 71, 1994: 508-510
58. Higham PD, Hilton CJ, Aitchison JD, Furniss SS, Bourke JP, Campbell RWF. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? *Circulation* 86 (Suppl. I), 1992: 392
59. Hill AJ, Friedman PL. Measurement of QT interval and QT dispersion. *Lancet* 349, 1997: 894-895
60. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 115, 1988: 869-875
61. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 1958: 457-481
62. Kautzner J, Gang Y, Kishore R. Interobserver reproducibility of QT interval measurement and QT dispersion in patients after acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1, 1996: 363-374
63. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE* 20, 1997: 2625-2640
64. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 17, 1994: 928-937
65. kch, bl-kn. Herzensangelegenheiten, Tagung der American Heart Association.. *Dt Ärzteblatt* 48, 2000: 2409–2411
66. Kuo CS, Amlie JP, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Dispersion of monophasic action potential durations and activation times during atrial pacing, ventricular pacing, and ventricular premature stimulation in canine ventricles. *Cardiovasc Res* 17, 1983: 152-161

67. Kuo CS, Atarashi H, Reddy CP, Surawicz B. Dispersion of ventricular repolarisation and arrhythmia: study of two consecutive ventricular premature complexes. *Circulation* 72, 1985: 370-376
68. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 67, 1983: 1356-1367
69. Lee KW, Kligfield P, Dower GE, Okin PM. QT dispersion, T-wave projection, and heterogeneity of repolarization in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 87, 2001: 148-151
70. Leenhardt A, Maison-Blanche P, Denjoy I, Neyroud N, Pellerin D, Catuli D, Thomas O, Coumel P. Dynamics of ventricular repolarisation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 88, 1995: 27-33
71. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* IV, 1952: 378-388
72. Lim PO, Nys M, Naas AAO, Struthers AD, Osbakken M, MacDonald TM. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 33, 1999: 713-718
73. Lo SSS, Mathias CJ, Sutton MSJ. QT interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart* 75, 1996: 498-501
74. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 80, 1989: 1675-1680
75. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 98, 1998: 2160-2167
76. Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SAM. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 28, 1996: 791-796
77. Mesquita ET, de Deus FC, Guedes CR, Maia ER, Subieta CG, Villacorta H, dos Santos PA, Cramer H, dos Santos VB, Romeo LJ. Effects of propranolol on the QT dispersion in congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol* 73, 1999: 291-298
78. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 84, 1991: 40-48
79. Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 5, 1985: 625-631

80. Mortara A, Prior S, Cantu F, LaRovere MT, Prpa A, Napolitano C, Cobelli F, Tavazzi L. Autonomic nervous system dysfunction but not dispersion of ventricular repolarisation has prognostic implications in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29, 1997: 175A
81. Murray A, McLaughlin NB, Campbell RWF. Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart* 77, 1997: 539-542
82. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 101, 2000: 61-66
83. Okunishi H, Miyazaki M, Toda N. Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 2, 1984: 277-284
84. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 85 (Suppl I), 1992: I-50 – I-56
85. Peng D, Zhao S, Chen Y, Li X. Effect of bisoprolol on Qt dispersion in patients with congestive heart failure – The etiology-dependent response. *Int J Cardiol* 77, 2001: 141-148
86. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26, 1995: 174-179
87. Pierpont GL, DeMaster EG, Reynolds S, Pederson J, Cohn JN. Ventricular myocardial catecholamines in primates. *J Lab Clin Med* 106, 1985: 205-210
88. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS. QT dispersion as a marker of risk in patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 29, 1997: 1576-1584
89. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 82 (Suppl 2), 1990: I 103-113
90. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 89, 1994: 1681-1689
91. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 71, 1994: 511-514
92. Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, Malik M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 81, 1998: 471-477
93. Schneider CA, Baer FM, Erdmann E. QT-Dispersion – Bestimmung und prognostische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* 124, 1999: 396-402

94. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* 69, 1994: 979-985
95. Spargias KS, Lindsay SJ, Kowar GI, Greenwood DC, Cowan JC, Ball SG, Hall AS. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 20, 1999: 1158-1165
96. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5, 1994: 672-685
97. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tillisch JH. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 28, 1996: 1458-1463
98. Strunk-Mueller C, Gietzen F, Kuhn H. QTc dispersion in dilated cardiomyopathy – a new method for stratifying the risk of sudden cardiac death? *Eur Heart J* 17, 1996: 276
99. Tang SS, Loscalzo J, Dzau VJ. Tissue plasminogen activator activates renin angiotensin in vitro. *J Vasc Med Biol* 1, 1989: 67-74
100. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316, 1987: 1429-1435
101. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, 1991: 293-302
102. Umetani K, Komori S, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Ijiri H, Tamura K. Relation between QT interval dispersion and heart rate. *Am J Cardiol* 84, 1999: 1135-1137
103. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 66, 1990: 883-890
104. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM; Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in human heart. *J Biol Chem* 265, 1990: 22348-22357
105. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74, 1994: 1113-1118
106. Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, Marchlinski FE, Josephson ME. Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* 78, 1988: 1365-1372
107. Vloka ME, Steinberg JS. QT dispersion: Current and future clinical role. *J Invas Cardiol* 8, 1996: 363-369

108. Walter T, Griebel G, Kluge P, Neugebauer A. QT-Dispersion im Oberflächen-EKG und QT-Dynamik im Langzeit-EKG bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im chronischen Postinfarktstadium mit und ohne ventrikuläre Tachyarrhythmien – Korrelation mit anderen Risikofaktoren. *Z Kardiol* 86, 1997: 204-210
109. Wintroub BU, Klickstein LB, Watt KW. A human neutrophil dependent pathway for generation of Ang II. *J Clin Invest* 68, 1981: 484-490
110. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 25, 1995: 746-752
111. Zabel M, Woosley RL, Franz MR. Is dispersion of ventricular repolarization rate dependent? *PACE* 20, 1997: 2405-2411
112. Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarization in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 18, 1997: 1129-1134