

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

Korreliert die QT-Dispersion mit der Größe des sympathisch denervierten aber
noch vitalen Myokards bei Postinfarktpatienten

Johanna Wänninger

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. G. Schmidt

2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 13.10.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.11.2004 angenommen.

Raphael Schneider

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AP	Angina Pectoris
CK	Creatinkinase
EKG	Elektrokardiographie
I	Iod
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejectionsfraktion
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
Tl	Thallium
SPECT	single photon emission computed tomography
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
2. Patienten	7
3. Methode.....	10
3.1 Studiendesign.....	10
3.2 Die Elektrokardiographie.....	10
3.2.1 Die Aufzeichnung der Belastungs-EKG's.....	10
3.2.2 Definition der QT-Dispersion.....	11
3.2.3 Messung des QT-Intervalls.....	11
3.3 Nuklearmedizinische Untersuchungen	12
3.3.1 Die Myokardinnervationsszintigraphie	12
3.3.2 Die Perfusionsszintigraphie.....	13
3.4 Die statistische Auswertung.....	14
4. Ergebnisse	15
4.1 QT-Werte in den verschiedenen Belastungsstufen.....	15
4.2 QT/QTc-Dispersion in den verschiedenen Belastungsstufen	16
4.3 Die Größe des sympathisch denervierten noch vitalen Myokards.....	17
4.4 Korrelation der QT-Dispersion mit der Größe des sympathisch denervierten Myokards	18
5. Diskussion	22
6. Zusammenfassung.....	25
7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	26
8. Literaturverzeichnis.....	28
9. Danksagung.....	31
9. Danksagung.....	31
10. Lebenslauf.....	32
Anhang A	33
A.1 QT- und QTa-Intervalle in Ruhe.....	33
A.2 QT- und QTa-Intervalle in der Belastungsphase (maximale ST-Hebung)	34
A.3 QT- und QTa-Intervalle in der Belastungsphase (Spitzenbelastung)	35

A.4 QT- und QTa-Intervalle in der Erholungsphase..... 36

1. Einleitung

In Deutschland sterben ca. 100.000 Menschen pro Jahr an dem plötzlichen Herztod. Das sind etwa 12% aller Todesfälle. Ein Großteil der Todesfälle wird durch ventrikuläre Arrhythmien verursacht, die durch Reentrytachykardien ausgelöst werden können, z.B. nach Myokardinfarkt durch Veränderung der Leitungseigenschaften des Muskelgewebes. Um solchen Ereignissen vorbeugen zu können, ist eine Risikostratifizierung der Patienten notwendig.

Ein von mehreren Arbeitsgruppen herangezogener Parameter zur Risikostratifizierung ist die QT-Dispersion. Unter diesem Begriff versteht man eine inhomogene Erregungsrückbildung des Herzmuskels, die im Oberflächen-EKG als unterschiedliche Dauer des QT-Intervalls in den einzelnen Ableitungen messbar ist.

Als Ursachen der QT-Dispersion werden zwei Hypothesen diskutiert. Die globale Hypothese besagt, dass es sich bei der Messung des QT-Intervalls um verschiedene Projektionen des T-Wellen Vektors handelt. Die lokale Hypothese postuliert, dass räumliche Unterschiede der Aktionspotentialdauer im Randgebiet eines Infarkts durch Denervierung vitalen Myokards verursacht werden. Die Ausdehnung des vitalen aber denervierten Myokards kann man szintigraphisch mittels I¹²³-MIBG-SPECT-Szintigraphie und Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie als so genanntes „Tl-MIBG-Mismatch“ nachweisen.

Das Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob bei Postinfarktpatienten die im Oberflächen-EKG gemessene QT-Dispersion mit der Größe des sympathisch denervierten aber noch vitalen Myokards ausgedrückt durch das „I¹²³-MIBG-SPECT-/ Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch“ korreliert.

2. Patienten

Der vorliegenden Untersuchung liegen die Daten von 67 Patienten zugrunde, die zwischen Januar 1995 und Dezember 1998 einen Herzinfarkt erlitten haben und im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München innerhalb 4 Wochen nach Infarkt behandelt wurden.

Bei diesen Patienten wurde jeweils eine Tl ²⁰¹-Cl-Szintigraphie, eine I ¹²³-MIBG-SPECT-Szintigraphie und ein Belastungs-EKG erstellt.

Bei den 67 Patienten handelte es sich um 18 Frauen und 49 Männer, ihr durchschnittliches Alter war $58,9 \pm 11,2$ Jahre, der jüngste Patient war 31 Jahre, der älteste 80 Jahre alt.

Die Intervention mittels Herzkatheter erfolgte im Mittel $9,3 \pm 7,6$ h nach Auftreten der ersten Symptome. Bei 65 Patienten wurde eine percutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchgeführt. 18 von diesen Patienten waren vor der PTCA mittels Lyse behandelt worden. Zweiundsechzig Patienten wurden mit Stents und einer mit Bypass versorgt. Von den insgesamt 67 Patienten hatten 29 eine Eingefäßerkrankung, 17 eine Zweigefäßerkrankung und 21 eine 3-Gefäßerkrankung.

Der maximale Anstieg der Kreatinkinase (Ckmax) lag im Mittel bei $964,985 \pm 1031$ U/ml, der höchste Wert lag bei 5948U/ml, der geringste bei 590U/ml.

Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) betrug im Mittel $55,1 \pm 12,7\%$.

Die Patienten hatten meist ein ausgeprägtes Risikoprofil, so war bei 49 Patienten ein arterieller Hypertonus bekannt, bei 47 eine Hypercholesterinämie, bei acht ein manifester Diabetes mellitus, bei 34 ein Nikotinabusus und bei 18 eine positive Familienanamnese.

Einundsechzig Patienten (91%) wurden mit Betablockern behandelt, zwei erhielten Antiarrhythmika (Amiodaron bzw. Sotalol), eine Patientin war mit Digitalis behandelt. Als weitere Begleitmedikation zugelassen waren ACE-Hemmer, Diuretika, Nitrate, Ca-Antagonisten. Die Medikation wurde jeweils 24h vor der Untersuchung abgesetzt (siehe Tabelle 1).

Von den 67 Patienten wurden drei Patienten wegen Linksschenkelblock und einer wegen Rechtsschenkelblock ausgeschlossen. Weitere 5 Patienten mussten aufgrund zu schlechter

Qualität der EKG-Aufzeichnung ausgeschlossen werden. Bei zwei Patienten waren die nuklearmedizinischen Untersuchungen nicht durchführbar.

Die bei Belastung maximal erreichte Herzfrequenz betrug durchschnittlich 134 (± 28) Schläge pro Minute. Im Mittel wurden 82,5% ($\pm 15,4\%$) der altersentsprechend maximalen Herzfrequenz und 7,8 ($\pm 4,2$) METS (Metabolic Equivalent) erreicht. Während des Belastungs-EKG hatten 4 Patienten eine Angina pectoris (AP)-Symptomatik.

Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten

n=67	49 m, 18 w (73%, 27%)
Alter (Jahre+-SD)	58,9+-11,2
Grunderkrankung	
Myokardinfarkt	67 (100%)
akuter Herzinfarkt	46 (69%)
subakuter Herzinfarkt	21 (31%)
q-Wave Herzinfarkt	45 (67%)
Vorinfarkt	10 (15%)
Lyse	19 (28%)
PTCA	65 (97%)
Stent	62 (93%)
ACVB	1 (1,5%)
Reanimation	3 (4,5%)
LVEF (%)	55+-13
Ckmax	965+-1.031
Infarktbereich	
Vorderwand	29 (43%)
Hinterwand	27 (40%)
Lateralwand	4 (6%)
Posterolateralwand	7 (10%)
Koronare Herzkrankheit	
1-Gefäßkrankung	29 (43%)
2-Gefäßkrankung	17 (25%)
3-Gefäßkrankung	21 (31%)
Risikoprofil	
Hypertonus	49 (73%)
Hypercholesterinämie	47 (70%)
Diabetes mellitus	8 (12%)
Nikotinabusus	34 (51%)
Positive Familienanamnese	18 (27%)
Medikamentöse Therapie	
β-Blocker	61 (91%)
ACE-Hemmer	57 (85%)
Diuretika	19 (28%)
Nitrate	4 (6%)
Ca-Antagonisten	3 (4,4%)
Antiarrhythmika	2 (3%)
Digitalis	1 (1,5%)

SD: Standardabweichung, PTCA: Percutane Transluminale Coronare Angiographie, ACVB: Aortocoronarer Venenbypass, LVEF: Linkventrikuläre Auswurf fraktion

3. Methode

3.1 Studiendesign

Die zeitliche Abfolge der Untersuchungen wurde für alle Patienten einheitlich festgelegt. Als Tag 0 wurde der Zeitpunkt des Herzinfarkts definiert. Die nuklearmedizinischen und elektrokardiographischen Untersuchungen erfolgten innerhalb 11-14 Tage nach Infarkt. Zuerst wurde die I¹²³-MIBG-SPECT-Szintigraphie durchgeführt. Die Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie und die Aufzeichnung des Belastungs-EKG's erfolgten frühestens 2 Tage später. Der Patient wurde in der Regel am 15. Postinfarkttag entlassen.

3.2 Die Elektrokardiographie

3.2.1 Die Aufzeichnung der Belastungs-EKG's

Das Belastungs-EKG wurde mittels Laufband mit dem Gerät MAX-1 Stress System von Marquette electronics aufgenommen. Das System hat eine Abtastrate von 250 Hz und eine Amplitudenauflösung von 12 Bit. Das Gerät nimmt simultan den Datensatz aller 12 EKG-Ableitungen während der gesamten Ableitedauer auf. Für die Papiergeschwindigkeit wurde 25mm/sec und für die Verstärkung wurde 10mm/mV gewählt.

Nach einer dreiminütigen Aufwärmphase bei 25 Watt begann die Belastung mit einer Steigerung von 25 Watt im Abstand von zwei Minuten, der Blutdruck wurde innerhalb der letzten 20 Sekunden jeder Belastungsstufe manuell gemessen.

Nach Erreichen der angestrebten submaximalen Herzfrequenz („200 minus Lebensalter“) erholten sich die Patienten ohne Belastung durch langsames Gehen auf dem Laufband.

Abbruchkriterien waren ST-Senkungen, Blutdruckanstieg auf Werte über 200/100mmHg, Herzfrequenzen über der submaximalen Herzfrequenz, Angina pectoris-Symptomatik, Dyspnoe oder periphere Erschöpfung.

War die Belastung aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht möglich, erfolgte eine medikamentöse Belastung mit dem Vasodilatans Dipyridamol. Dazu erhielt jeder Patient 0,56 mg/kg Körpergewicht für über 10 Minuten intravenös.

3.2.2 Definition der QT-Dispersion

Die QT-Dispersion ist definiert als Differenz zwischen minimalem und maximalem QT-Intervall einer Herzaktion in den 12 Ableitungen eines Oberflächen-EKG's (32).

3.2.3 Messung des QT-Intervalls

Mittels eines EKG-Zirkels wurde von jeder messbaren Ableitung in den Phasen

- 1.) Ruhe
- 2.) maximale ST-Hebung (=maximale Ischämie)
- 3.) maximale Spitzen Belastung (=maximale Leistung)
- 4.) Erholungsphase

das gesamte QT-Intervall (QT) und das Intervall Q bis Apex der T-Welle (QTa) manuell gemessen und in Millisekunden umgerechnet.(siehe Abbildung 1)

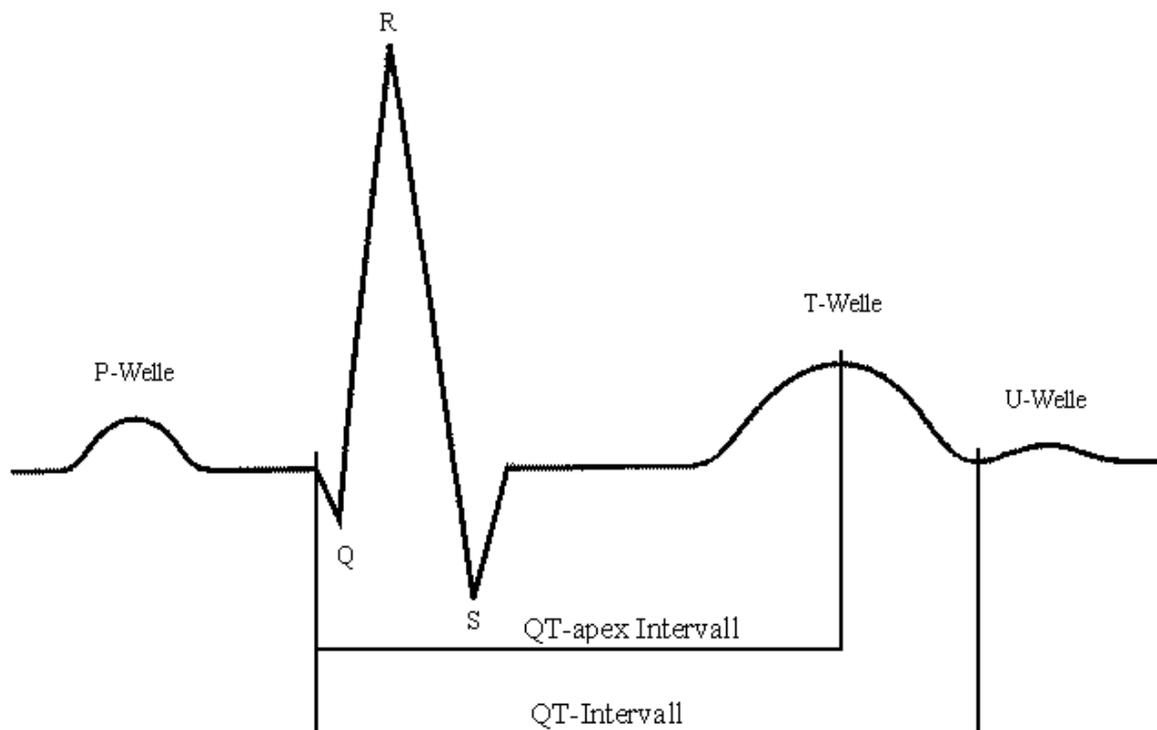


Abbildung 1: : Messung des QT- und QTa-Intervalls

Als Anfang dieses Intervalls wurde die erste Auslenkung des QRS-Komplexes bestimmt, als Ende des QT-Intervalls der Schnittpunkt der T-Welle mit der isoelektrischen Linie gesehen. War die T-Welle doppelgipflig, wurde der tiefste Punkt zwischen den Gipfeln als Spitze gewertet. War eine U-Welle vorhanden, wurde als Ende der Nadir zwischen der T- und U-Welle bestimmt. War die T-Welle zu schwach ausgeprägt und zu nahe an der isoelektrischen Linie, wurde sie nicht gemessen.

Da die QT-Dauer von der Herzfrequenz abhängig ist, hat sich für den klinischen Gebrauch die Ermittlung einer allgemein vergleichbaren sog. frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) durchgesetzt, die mit Hilfe der Bazett Formel wie folgt berechnet wird:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

Das korrigierte QT-Intervall berechnet sich aus der Dauer des QT-Intervalls geteilt durch die Wurzel des RR-Abstandes unmittelbar vor dem QT-Intervall gemessen in Sekunden (26).

Aus den gemessenen QT-Intervallen, die der gesamten elektrischen Systole entsprechen und die Erregungsausbreitung und -rückbildung umfaßt, wurde die QT-Dispersion bestimmt, das heißt von allen messbaren Ableitungen die Differenz zwischen dem minimalen und maximalen QT Intervall berechnet.

Analog dazu wurde die QT-Dispersion der frequenzkorrigierten QT Intervalle und QTa-Intervalle berechnet.

3.3 Nuklearmedizinische Untersuchungen

3.3.1 Die Myokardinnervationsszintigraphie

Am 12. Postinfarkttag erhielten die Patienten eine Untersuchung mit Jod ¹²³ markiertem Metaiodobenzylguanidin (I ¹²³-MIBG). Es ist ein Derivat des Sympatholytikums Guanethidin und wird wie Noradrenalin von den präsynaptischen sympathischen Nervenenden bei Aufnahme und Speicherung behandelt wird, ohne selbst große pharmakologische Wirksamkeit zu haben.

Das Herz ist unterschiedlich dicht mit Nervenzellen des Sympathikus durchsetzt. Es gibt qualitative Unterschiede der Innervation in den verschiedenen Arealen des Herzens und dies wird schon seit längerem für eine Mitursache für den plötzlichen Herztod gehalten (3).

Das radioaktive J^{123} -MIBG stellt sympathisch innervierten Herzmuskel dar.

Ein Anreicherungsdefizit weist auf eine Störung der lokalen Innervation hin (18) (23) (33).

Den Patienten wurde gewichtsabhängig etwa eine Aktivität von 185 MBq injiziert. Um eine Aufnahme des iodhaltigen Tracers in die Schilddrüse zu vermeiden, erhielten die Patienten 30 Minuten vor der Verabreichung des I^{123} -MIBG 600mg Perchlorat (Irenat) oral.

Die Messung der Verteilung des Tracers erfolgte 30 Minuten und 5 Stunden nach Gabe mittels SPECT (Single Photonen Emissions Computer Tomographie) mit einer rotierbaren Großfeld- γ -Kamera (Siemens DIACAM) mit einem Mittelenergiekollimator. Es wurden 32 Einzelbilder mit einer Aufnahmezeit von jeweils 60 Sekunden und einer Auflösung von 64x64 Pixel registriert und daraus die Größe der nervalen Narbe bestimmt.

3.3.2 Die Perfusionsszintigraphie

Zur Darstellung der Perfusion des Herzens in Ruhe wurde Thallium 201 -Chlorid (Tl^{201} -Cl) verwendet.

Thallium 201 (Tl^{201}) ist ein Kalium-Analogon mit einer Halbwertszeit von etwa 73h, das sich nur im funktionsfähigen Muskelgewebe anreichert. Seine Aufnahme ins Gewebe ist von der Durchblutung abhängig. Nur Zellen mit intakten Membranen können den Tracer zurückhalten.

Thallium 201 (Tl^{201}) dient in Ruhe als Marker für vitales Gewebe. Geschädigter Herzmuskel lässt sich als Speicherdefekt (Anreicherungsdefizit) darstellen (12).

In dieser Studie wurde 2-4 Tage nach der I^{123} -MIBG-Szintigraphie zur Bestimmung der Ausdehnung der myokardialen Narbe eine Untersuchung mit Thallium-201-Chlorid in Ruhe mit einer dem Körpergewicht angepassten Aktivität von 75-110 MBq intravenös durchgeführt.

Die SPECT-Aufnahmen erfolgten in Ruhe 20 Minuten nach Injektion mit einem Niedrigenergiekollimator analog der MIBG-Szintigraphie. Ist szintigraphisch ein Defekt zu sehen, so handelt es sich um eine Muskelzellekrosezone.

SPECT-Bildsequenzauswertung und Defektgröße

Das dreidimensionale Bild der Computertomographie wurde mittels einer farbcodierten „polar map“ in eine zweidimensionale Darstellung mit insgesamt 388, bzw. 460 Pixeln (wegen unterschiedlicher Aufnahmetechniken existieren 2 Gesamtpixelbeträge) übertragen.

Auf dieser Darstellung gilt eine Fläche, die weniger als 50% der maximalen Pixelaktivität besitzt, als Defekt und wird damit schwarz, der Rest je nach dargestellte Pixeldichte in entsprechend farbcodierten Schattierungen dargestellt.

Definition des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards („TI-MIBG-Mismatch“)

Ist nach einem Herzinfarkt das sympathisch denervierte Gebiet größer als die myokardiale Narbe, kann die Differenz zwischen Innervations- und Perfusionsdefekt berechnet werden.

Diese Differenz haben wir als Tl^{201} - Cl - I^{123} -MIBG- Mismatch (TI-MIBG-Mismatch) definiert.

3.4 Die statistische Auswertung

Alle Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Korrelation zweier kontinuierlicher Variablen wurde mit dem Fishers r to z-Test geprüft. Quantitative Merkmale zweier unverbundener Stichproben wurden mit dem Mann-Whitney Test, quantitativer Merkmale dreier oder mehr unverbundener Stichproben mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Von statistischer Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $<5\%$ ausgegangen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm StatView Version 5.0 der Firma SAS Institute Inc.

4. Ergebnisse

4.1 QT-Werte in den verschiedenen Belastungsstufen

Bei jedem Patienten wurden die minimalen und maximalen QT-Intervalle und die QTa-Intervalle in Ruhe, in den beiden Belastungsphasen (maximale ST-Hebung und maximale Leistung) und der anschließenden Erholungsphase im Oberflächen-EKG gemessen und daraus die frequenzkorrigierten Intervalle mit Hilfe der Bazett Formel berechnet. Die Werte für jeden Studienpatienten sind im Anhang (Tabelle 6) angegeben.

Die minimalen QT-Intervalle verkürzten sich im Durchschnitt unter Belastung signifikant von 389ms auf weniger als 293ms und betrugen zwei Minuten nach Ende der Belastung 318ms (Abbildung 2 und Tabelle 2). Die entsprechenden Werte der maximalen QT-Intervalle betrugen 437ms, 314ms und 362ms. Nach Frequenzkorrektur waren diese Effekte nicht mehr nachweisbar (Abbildung 3 und Tabelle 3).

Die QTa-Intervalle und die frequenzkorrigierten QTca-Intervalle zeigten ein analoges Verhalten.

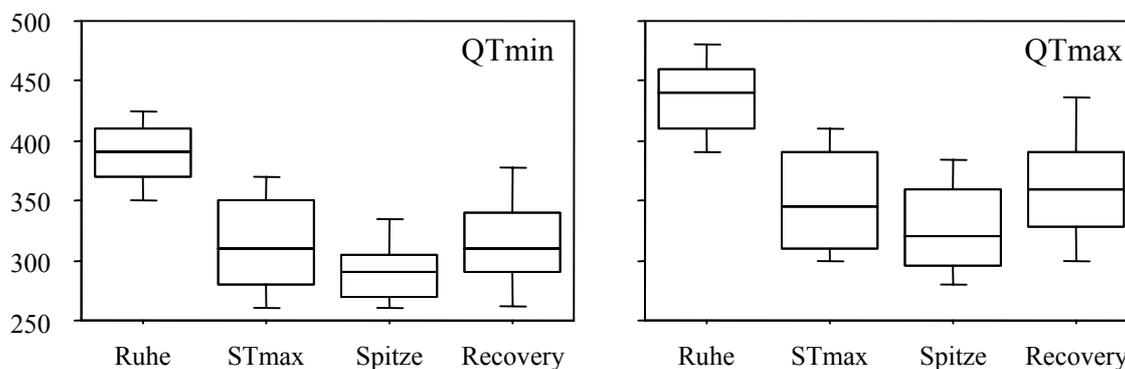


Abbildung 2: Verteilung der minimalen und maximalen QT-Intervalle in den verschiedenen Belastungsphasen.

Tabelle 2: Mittelwerte und die Standardabweichungen der maximalen und minimalen QT-Intervalle in den vier Belastungsphasen.

Phase	mean ±SD (QTmin)	mean ±SD (QTmax)
Ruhe (ms)	389 ±32	437 ±35
ST-Max (ms)	314 ±44	353 ±52
Spitze (ms)	293 ±37	314 ±48
Recovery (ms)	318 ±43	362 ±49

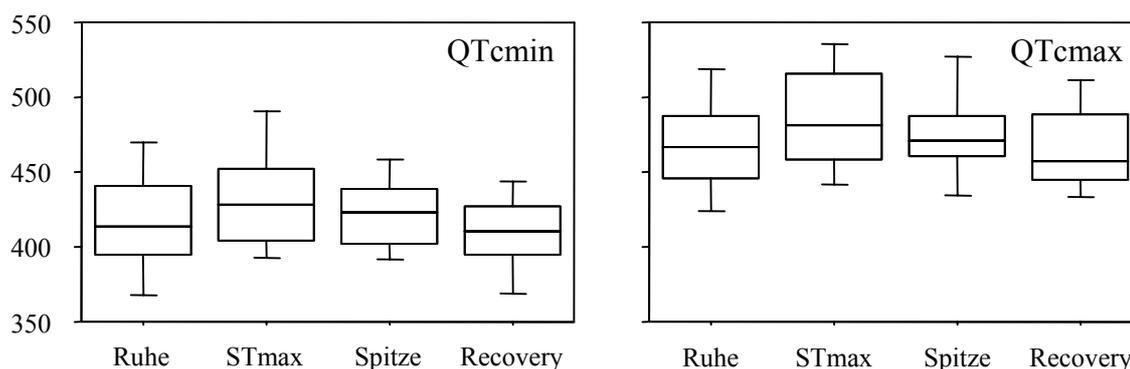


Abbildung 3: Verteilung der frequenzkorrigierten minimalen und maximalen QTc-Intervalle in den verschiedenen Belastungsphasen.

Tabelle 3: Messwerte der frequenzkorrigierten Mittelwerte und der Standardabweichung, der minimalen und maximalen QTc-Intervalle.

Phase	mean \pm SD (QTcmin)	mean \pm SD (QTcmax)
Ruhe (ms)	417 \pm 36	469 \pm 36
ST-Max (ms)	432 \pm 36	486 \pm 37
Spitze (ms)	422 \pm 23	477 \pm 33
Recovery (ms)	411 \pm 28	467 \pm 32

4.2 QT/QTc-Dispersion in den verschiedenen Belastungsstufen

QT-Dispersion

Die QT-Dispersion variierte zwischen 0ms (kein Unterschied im QT-Intervall in allen 12 Ableitungen) bis maximal 120ms. Die Mittelwerte waren in allen Belastungsstufen ähnlich. Sie lagen zwischen 37ms und 49ms (Tabelle 4).

Tabelle 4: Messwerte der QT-Dispersion: Mittelwert, SD

Phase	Mean \pm SD (QTdisp)
Ruhe (ms)	49 \pm 19
ST-Max (ms)	39 \pm 21
Spitze (ms)	37 \pm 20
Recovery (ms)	44 \pm 15

QTc-Dispersion

Nach Frequenzkorrektur zeigte die QTc-Dispersion in den verschiedenen Belastungsstufen ebenfalls nur geringe Unterschiede bezüglich ihrer Dauer. Die Werte lagen zwischen 52ms und 56ms (Tabelle 5).

Tabelle 5: Messwerte der QTc-Dispersion: Mittelwert, SD

Phase	Mean \pm SD (QTcdisp)
Ruhe (ms)	52 \pm 20
ST-Max (ms)	54 \pm 26
Spitze (ms)	55 \pm 25
Recovery (ms)	56 \pm 19

Die QTa- und die frequenzkorrigierten QTca-Dispersion zeigten ein analoges Verhalten.

4.3 Die Größe des sympathisch denervierten noch vitalen Myokards

Der Thallium ²⁰¹-Chlorid-Szintigraphiedefekt, der die Größe des ischämischen Myokards beschreibt, wurde bei 63 Patienten bestimmt. Er lag im Durchschnitt bei 5,3% \pm 8,4 (Mittelwert \pm Standardabweichung), der maximale Wert betrug 34%,.

Der J ¹²³-MIBG -Szintigraphiedefekt, der die Größe des sympathisch denervierten Myokards beschreibt, wurde bei 61 Patienten bestimmt. Er lag im Durchschnitt bei 38,5% \pm 21 (Mittelwert \pm Standardabweichung), der minimale Wert betrug 0% und der maximale Wert betrug 83%.

Die J ¹²³-MIBG-Szintigraphiedefekte waren deutlich größer als die Thallium ²⁰¹-Chlorid-Szintigraphiedefekte. Bei Patienten nach einem Herzinfarkt ist die Ausdehnung der nervalen Narbe deutlich größer als das Gebiet der Myokardnekrose (Abbildung 4).

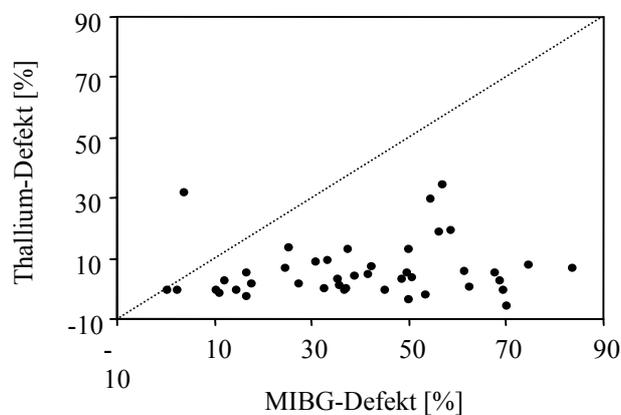


Abbildung 4: Der J ¹²³-MIBG-Defekt in % aufgetragen gegen den Thallium ²⁰¹-Chlorid Defekt in %.

Die Größe dieses sympathisch denervierten noch vitalen Myokards berechnet als Thallium 201 -Chlorid-I 123 -MIBG-Mismatch in % wurde bei 61 der 67 Patienten bestimmt. In wenigen Fällen waren die Ausdehnung der nervalen Narbe und die der Myokardnekrose gleich groß, das heißt, das Thallium 201 -Chlorid-I 123 -MIBG-Mismatch lag bei 0%. Im Schnitt war die nervale Narbe um $25,5 \pm 16\%$ größer als die Myokardnekrose, maximal waren 61% Differenz.

4.4 Korrelation der QT-Dispersion mit der Größe des sympathisch denervierten Myokards

Bei Einschluss aller Patienten zeigte sich zwischen der QT-Dispersion, der QTa-Dispersion oder der QTc-Dispersion und der Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards (ausgedrückt als I 123 -MIBG-SPECT-/ Tl 201 -Cl-Szintigraphie-Mismatch in %) unter keiner Belastungsstufe eine signifikante Korrelation (Abbildung 5).

Bei Männern zeigte sich zwischen der QT-Dispersion und der Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards in der Ruhephase eine schwache, aber signifikante Korrelation (Abbildung 9). Diese war auch nach Frequenzkorrektur nachweisbar (Abbildung 10).

In der Belastungsphase (Spitzenbelastung) galt dies nur für die QTa-Dispersion. In den anderen Belastungsphasen wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet.

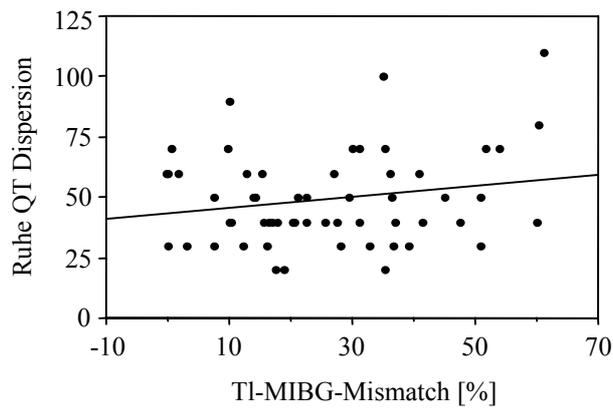


Abbildung 5: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I¹²³-MIBG-SPECT-/ Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion in der Ruhephase bei allen 58 Patienten. Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ($r=0,202$; $p=0,1285$, n.s.).

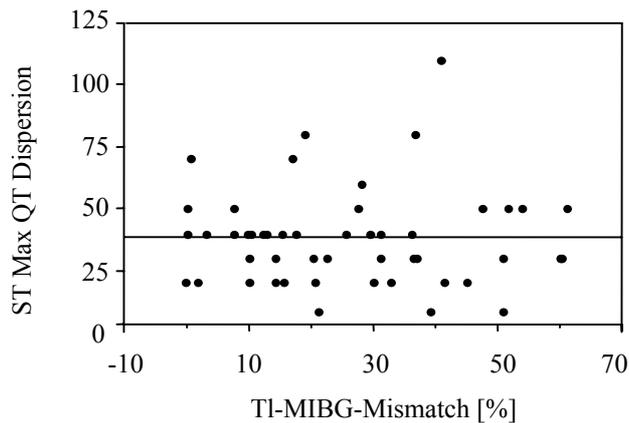


Abbildung 6: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I¹²³-MIBG-SPECT-/ Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion bei maximaler ST Hebung bei allen Patienten (9EKG's waren nicht messbar). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ($r=-2,074$; $p=0,9989$, n.s.).

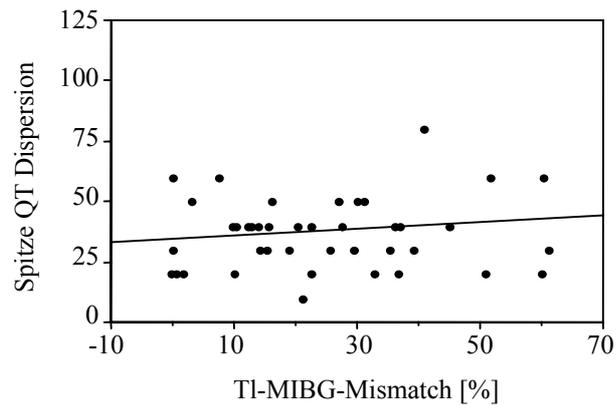


Abbildung 7: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I¹²³-MIBG-SPECT-/ TI²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion bei Spitzenbelastung bei allen Patienten (15 EKG's waren nicht messbar). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ($r=-0,114$; $p=0,4680$, n.s.)

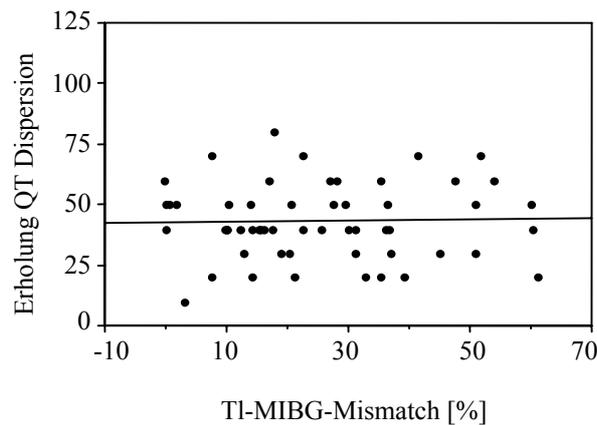


Abbildung 8: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I¹²³-MIBG-SPECT-/ TI²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion in der Erholungsphase bei allen Patienten (3 EKG's waren nicht messbar). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ($r=-0,022$; $p=0,8749$, n.s.).

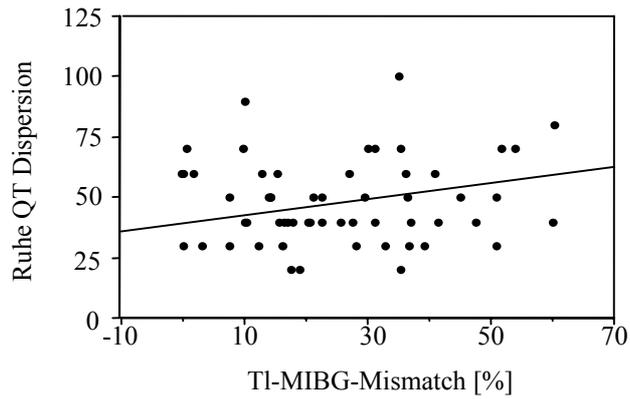


Abbildung 9: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I¹²³-MIBG-SPECT-/ Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion in Ruhe nur bei allen 42 Männern. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation ($r= 0,328$; $p=0,0336$).

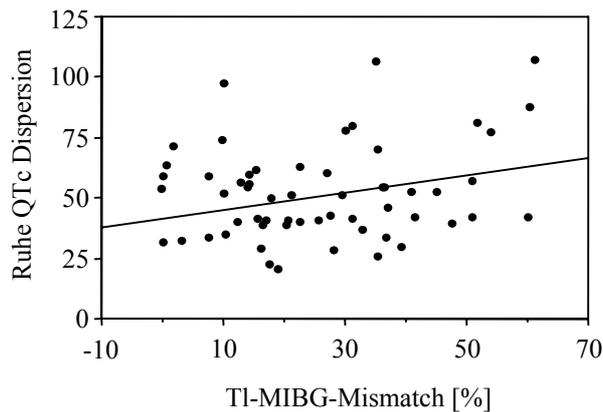


Abbildung 10: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I¹²³-MIBG-SPECT-/ Tl²⁰¹-Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der korrigierten QT-Dispersion in Ruhe bei allen 42 Männern. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation ($r= 0,346$; $p=0,0240$).

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der im Oberflächen-EKG gemessenen QT-Dispersion und der Größe des sympathisch denervierten aber noch vitalen Myokards bei Patienten nach Herzinfarkt besteht.

Die QT-Dispersion, definiert als Differenz zwischen dem maximalen und minimalen QT-Intervall einer Herzaktion in den 12 Ableitungen des Oberflächen-EKGs, betrug im Mittel 37ms bis 49ms bei verschiedenen Belastungsstufen.

Die Größe des nervalen Innervationsdefekt untersucht mittels Jod¹²³ markiertem Metaiodobenzylguanidin (I¹²³-MIBG)-Myokardinnervationsszintigraphie war im Durchschnitt 25% größer als die Größe des myokardialen Defekts untersucht mittels der Thallium²⁰¹-Chlorid (Tl²⁰¹-Cl)-Perfusionsszintigraphie. Die Defektunterschiede lagen zwischen 0% und 61%.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des sympathisch denervierten aber noch vitalen Myokards und der QT-Dispersion bei Postinfarktpatienten nachgewiesen werden. Dies galt sowohl in Ruhe, als auch in den verschiedenen Belastungsstufen und in der Erholungsphase.

Lediglich in der Subgruppenanalyse bei Männern zeigte sich eine schwache gerade noch signifikante Korrelation zwischen der QT-Dispersion und der Größe des sympathisch denervierten aber noch vitalen Myokards. Unsere Ergebnisse erlauben keine Beurteilung, ob es sich dabei um klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede oder eine zufällige Beobachtung handelt. In der Literatur werden zum Teil widersprüchliche Ergebnisse bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede der QT-Dispersion berichtet (6) (19) (21) (26) (29) (30) (35).

Die Ursache der QT-Dispersion ist weiterhin nicht geklärt. Es werden zwei Hypothesen diskutiert. Es könnte sich dabei um eine scheinbare Darstellung einer QT-Dispersion durch unterschiedliche Projektion des T-Wellenvektors handeln. Die QT-Dispersion könnte aber auch Ausdruck unterschiedlicher Aktionspotentialsdauer im Randgebiet eines Infarkts durch

sympathische Denervierung noch vitalen Myokards sein (2) (7) (22). Denervierung findet regelmäßig nach chronischem Herzinfarkt statt.

Diese zweite Hypothese war die Motivation für diese Arbeit. Bisher wurde der Zusammenhang zwischen der QT-Dispersion und der Größe des sympathisch denervierten noch vitalen Myokards bei Postinfarktpatienten noch nicht untersucht. Unsere Ergebnisse sprechen gegen diese Hypothese. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der QT-Dispersion und der Größe des sympathisch denervierten noch vitalen Myokards finden.

Bereits um 1990 wurden erste Studien über die QT-Dispersion durchgeführt. Sie wurde als Prediktor für zukünftige kardiale Ereignisse wie z.B. ventrikuläre Arrhythmien, Tachykardien und auch den plötzlichen Herztod angesehen (5) (8) (31).

Die Messungen der QT-Intervalle an der Körperoberfläche korrelieren eng mit endokardialen Messungen und sind gut geeignet, regionale Unterschiede der Aktionspotentialsdauer aufzudecken (35). Allerdings bereitet die Messung der QT-Dispersion im normalen Oberflächen-EKG Probleme, da bei einer Papiergeschwindigkeit von 25mm/s und einer Amplitudenauflösung von 10mm/mV sich Anfang und Ende des QT-Intervalls nur ungenau bestimmen lassen. Digitalisierte Messungen brachten keine Verbesserung der Genauigkeit. Trotz dieser Messprobleme wurde eine gute Reproduzierbarkeit der QT-Intervalle festgestellt (1) (2) (22) (24). Auch durch Berechnungen z.B. des Mittelwerts der QT-Dispersion über mehrere Stunden oder Mittelwerte aus den längsten und kürzesten QT-Intervalle brachten keine Verbesserung der Messgenauigkeit (11) (17) (20).

Es existiert eine zeitliche Dynamik der QT-Dispersion nach Herzinfarkt. Maximale Werte werden zwischen dem 3. und 6.Tag nach Infarkt gemessen, danach fallen sie langsam wieder ab und erreichen etwa am 10.Tag nach Infarkt ihr Plateau (4) (10) (16). Zusätzlich existiert ein nicht unerheblicher Einfluss tageszeitlicher Variationen der QT-Dispersionen durch Schwankungen des autonomen Tonus. Die Dispersion ist während des Erwachens am größten. Dies erklärt auch, wieso sich in den frühen Morgenstunden am häufigsten der plötzliche Herztod ereignet (27).

Beim gesunden Herzen liegt die QT-Dispersion in der Regel zwischen 30ms und 60ms (22) (25) (28) (32), bei Patienten nach Herzinfarkt, insbesondere bei solchen mit ventrikulären

Tachykardien und Kammerflimmern,(13) wurden höhere QT-Dispersionen gemessen (14) (22) (32). Bei diesen Patienten ist die Erregungsrückbildungsphase verlängert und damit auch die vulnerable Phase des Herzmuskels, was ektope Schrittmacher und damit Arrhythmien, Tachykardien und auch maligne Rhythmusstörungen begünstigt. Nach neueren Studien sollten jedoch nur abnorm hohe Werte der QT-Dispersion von 100ms oder mehr einen Rückschluss auf eine abnorme Repolarisation zulassen (2) (22).

Sicher ist für Arrhythmien aber nicht nur die Dauer der Rückbildungsphase entscheidend, sondern auch die Unterscheidung, ob es sich um lokale Dispersionen zwischen benachbarten Ableitungen mit sogenanntem Micro-Reentry oder globale Dispersionen zwischen entfernteren Arealen z B. zwischen den beiden Ventrikeln mit Macro-Reentry handelt.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, dass die Größe sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien bei programmierter Stimulation korreliert. Große Unterschiede zwischen nervaler und myokardialer Narbe begünstigen Arrhythmien, Tachykardien und den plötzlichen Herztod (8) (15). Beim Menschen wird ähnliches vermutet (9) (34) (36).

6. Zusammenfassung

Eine ausgeprägte Dispersion der QT-Intervalle im 12-Kanal-EKG gilt als Hinweis für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Herzinfarkt. In dieser Studie wurde die QT-Dispersion bei 67 Postinfarktpatienten bestimmt und untersucht, ob ihre Ausprägung mit der Größe des sympathisch denervierten aber noch vitalem Myokard korreliert. Dies war nicht der Fall. Lediglich in der Subgruppenanalyse der Männer war eine schwache signifikante Korrelation in Ruhe und unter Spitzenbelastung nachzuweisen.

Ob für dieses Ergebnis geschlechtsspezifische Unterschiede verantwortlich sind, lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten nicht belegen. Die Beantwortung dieser Frage bleibt einer zukünftigen Studie mit größerer Fallzahl vorbehalten.

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	9
Tabelle 2: Mittelwerte und die Standardabweichungen der maximalen und minimalen QT-Intervalle in den vier Belastungsphasen.	15
Tabelle 3: Messwerte der frequenzkorrigierten Mittelwerte und der Standardabweichung, der minimalen und maximalen QTc-Intervalle.....	16
Tabelle 4: Messwerte der QT-Dispersion: Mittelwert, SD	16
Tabelle 5: Messwerte der QTc-Dispersion: Mittelwert, SD	17
Tabelle 6: Minimale und maximale QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximale QT- und QTa-Intervalle mit Dispersionen nach Frequenzkorrektur in Ruhe.....	33
Tabelle 7: Minimale und maximale QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximale QT- und QTa-Intervalle mit Dispersionen nach Frequenzkorrektur in der Belastungsphase (maximale ST-Hebung).	34
Tabelle 8: Minimale und maximale QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximalen QT- und QTa-Intervalle mit Dispersionen nach Frequenzkorrektur in der Belastungsphase (Spitzenbelastung).	35
Tabelle 9: Minimalen und maximalen QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximalen QT- und QTa-Intervalle und ihre Dispersionen nach Frequenzkorrektur in der Erholungsphase. ...	36
Abbildung 1: : Messung des QT- und QTa-Intervalls.....	11
Abbildung 2: Verteilung der minimalen und maximalen QT-Intervalle in den verschiedenen Belastungsphasen.....	15
Abbildung 3: Verteilung der frequenzkorrigierten minimalen und maximalen QTc-Intervalle in den verschiedenen Belastungsphasen.....	16
Abbildung 4: Der I ¹²³ -MIBG-Defekt in % aufgetragen gegen den Thallium ²⁰¹ -Chlorid Defekt in %.....	17
Abbildung 5: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I ¹²³ -MIBG-SPECT-/ Tl ²⁰¹ -CI-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion in der Ruhephase bei allen 58 Patienten. Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation (r=0,202; p=0,1285, n.s.).....	19
Abbildung 6: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I ¹²³ -MIBG-SPECT-/ Tl ²⁰¹ -CI-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion bei maximaler ST Hebung bei allen Patienten (9EKG's waren nicht messbar). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation (r=-2,074; p=0,9989, n.s.).....	19
Abbildung 7: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I ¹²³ -MIBG-SPECT-/ Tl ²⁰¹ -CI-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion bei Spitzenbelastung bei allen Patienten (15 EKG's waren nicht messbar). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation (r=-0,114; p=0,4680, n.s.).....	20
Abbildung 8: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I ¹²³ -MIBG-SPECT-/ Tl ²⁰¹ -CI-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion in der Erholungsphase bei allen Patienten (3 EKG's waren nicht messbar). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation (r=-0,022; p=0,8749, n.s.).....	20

Abbildung 9: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I ¹²³ -MIBG-SPECT-/ Tl ²⁰¹ -Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der QT-Dispersion in Ruhe nur bei allen 42 Männern. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation (r= 0,328; p=0,0336).	21
Abbildung 10: Größe des sympathisch denervierten, aber noch vitalen Myokards ausgedrückt als I ¹²³ -MIBG-SPECT-/ Tl ²⁰¹ -Cl-Szintigraphie-Mismatch in % korreliert mit der korrigierten QT-Dispersion in Ruhe bei allen 42 Männern. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation (r= 0,346; p=0,0240).	21

8. Literaturverzeichnis

1. Bailey, I. K., Griffith, L. S., Rouleau, J., Strauss, W., Pitt, B. Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation*. 55 (1977) 79-87.
2. Batchvarov, V., Malik, M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis*. 42 (2000) 325-344.
3. Dae, M. W. Imaging of myocardial sympathetic innervation with metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol*. 1 (1994) S23-30.
4. Davey, P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 42 (2000) 359-384.
5. Dekker, J. M., Schouten, E. G., Klootwijk, P., Pool, J., Kromhout, D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation*. 90 (1994) 779-785.
6. Fei, L., Statters, D. J., Camm, A. J. QT-interval dispersion on 12-lead electrocardiogram in normal subjects: its reproducibility and relation to the T wave. *Am Heart J*. 127 (1994) 1654-1655.
7. Gardner, M. J., Montague, T. J., Armstrong, C. S., Horacek, B. M., Smith, E. R. Vulnerability to ventricular arrhythmia: assessment by mapping of body surface potential. *Circulation*. 73 (1986) 684-692.
8. Gillis, A. M. Effects of antiarrhythmic drugs on QT interval dispersion--relationship to antiarrhythmic action and proarrhythmia. *Prog Cardiovasc Dis*. 42 (2000) 385-396.
9. Giordano, A., Calcagni, M. L., Rufini, V., Colivicchi, F., Melina, D., Melina, G., Pristipino, C., Nori, S., Trani, C., Santarelli, P., et al. Use of [¹²³I]MIBG to assess cardiac adrenergic innervation: experience in hypertensive cardiopathy and left ventricular aneurysms. *Q J Nucl Med*. 39 (1995) 44-48.
10. Glancy, J. M., Garratt, C. J., de Bono, D. P. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischaemia. *Int J Cardiol*. 57 (1996) 55-60.
11. Gould, K. L. Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? *Circulation*. 83 (1991) 333-335.
12. Henning K, Woller P. *Nuklearmedizin kurz und bündig*. 1991. Gustav Fischer Verlag Jena 1
13. Higham, P. D., Furniss, S. S., Campbell, R. W. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J*. 73 (1995) 32-36.
14. Hohnloser, S. H. Effect of coronary ischemia on QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis*. 42 (2000) 351-358.

15. Inoue, H., Zipes, D.P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*. 75 (1987) 877-887.
16. Kabakci, G., Onalan, O., Batur, M. K., Yildirim, A., Cagrikul, R., Acil, T., Tokgozoglu, L., Oto, A., Ozmen, F., Kes, S. What is the optimal evaluation time of the QT dispersion after acute myocardial infarction for the risk stratification? *Angiology*. 52 (2001) 463-468.
17. Kesek, M., Jernberg, T., Lindahl, B., Englund, A. QT dispersion measured by an automatic continuous method early in patients admitted for chest pain. *Int J Cardiol*. 85 (2002) 217-224; discussion 225-217.
18. Kline, R. C., Swanson, D. P., Wieland, D. M., Thrall, J. H., Gross, M. D., Pitt, B., Beierwaltes, W. H. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 22 (1981) 129-132.
19. Larsen, J. A., Kadish, A. H. Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 9 (1998) 655-664.
20. Lund, K., Arildsen, H., Perkiomaki, J. S., Huikuri, H. V., May, O., Pedersen, A. K. Bias of QT dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 6 (2001) 38-42.
21. Macfarlane, P. W., McLaughlin, S. C., Rodger, J. C. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation*. 98 (1998) 2160-2167.
22. Malik, M., Batchvarov, V. N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 36 (2000) 1749-1766.
23. McGhie, A. I., Corbett, J. R., Akers, M. S., Kulkarni, P., Sills, M. N., Kremers, M., Buja, L. M., Durant-Reville, M., Parkey, R. W., Willerson, J. T. Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 67 (1991) 236-242.
24. McLaughlin, N. B., Campbell, R. W., Murray, A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart*. 76 (1996) 422-426.
25. Mirvis, D. M. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 5 (1985) 625-631.
26. Molnar, J., Weiss, J., Zhang, F., Rosenthal, J. E. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol*. 78 (1996) 920-926.
27. Molnar, J., Zhang, F., Weiss, J., Ehlert, F. A., Rosenthal, J. E. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 27 (1996) 76-83.
28. Priori, S. G., Napolitano, C., Diehl, L., Schwartz, P. J. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 89 (1994) 1681-1689.

29. Savelieva, I., Yap, Y. G., Yi, G., Guo, X. H., Hnatkova, K., Camm, A. J., Malik, M. Relation of ventricular repolarization to cardiac cycle length in normal subjects, hypertrophic cardiomyopathy, and patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 22 (1999) 649-654.
30. Smetana, P., Batchvarov, V. N., Hnatkova, K., Camm, A. J., Malik, M. Sex differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 282 (2002) H1889-1897.
31. Sporton, S. C., Taggart, P., Sutton, P. M., Walker, J. M., Hardman, S. M. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet.* 349 (1997) 306-309.
32. Statters, D. J., Malik, M., Ward, D. E., Camm, A. J. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 5 (1994) 672-685.
33. Tamaki, N. [Progress in nuclear cardiology: new imaging beyond perfusion and function]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 59 (1999) 656-662.
34. Tamaki, N., Tadamura, E., Kudoh, T., Hattori, N., Inubushi, M., Konishi, J. Recent advances in nuclear cardiology in the study of coronary artery disease. *Ann Nucl Med.* 11 (1997) 55-66.
35. Tomassoni, G., Pisano, E., Gardner, L., Krucoff, M. W., Natale, A. QT prolongation and dispersion in myocardial ischemia and infarction. *J Electrocardiol.* 30 Suppl (1998) 187-190.
36. Yukinaka, M., Nomura, M., Ito, S., Nakaya, Y. Mismatch between myocardial accumulation of ¹²³I-MIBG and ^{99m}Tc-MIBI and late ventricular potentials in patients after myocardial infarction: association with the development of ventricular arrhythmias. *Am Heart J.* 136 (1998) 859-867.

9. Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die es ermöglichten, dass diese Arbeit zustande kam. Mein besonderer Dank gilt:

meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Schmidt für die Überlassung des Themas, meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau Dr. med. Petra Barthel für die jahrelange Betreuung und ihre Mithilfe bei der Planung, Durchführung und Erstellung dieser Dissertation und vor allem

Herrn Dipl. Ing. (FH) Raphael Schneider für die anschauliche und verständliche Einführung in die Computerwelt, seine Motivation, freundliche Unterstützung und sein stets offenes Ohr.

10. Lebenslauf

Name: Johanna Wänninger
Geburtsdatum: 29.01.1974
Geburtsort: Regensburg

Schulbildung

1979-84 Grundschohle St. Jakob, Straubing
1984-93 Anton-Bruckner Gymnasium, Straubing
1993 Abitur

Studium

1993-95 Medizinstudium (Vorklinik) an der Universität Regensburg
09/1995 Physikum
1995-2000 Medizinstudium (klinische Abschnitte) an der Technischen Universität München
03/1997 1. Staatsexamen
03/1999 2. Staatsexamen
04/1999-03/2000 Praktisches Jahr
05/2000 3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

08/00-09/02 Ärztin im Praktikum und anschließend Assistenzärztin in der Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, EEG-Ausbildung nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (Dr. Holthausen)
10/02-12/03 Akupunkturgrundausbildung Diplom A
seit 03/03 Assistenzärztin in der Kinderklinik Neuburg

Anhang A

A.1 QT- und QTa-Intervalle in Ruhe

Tabelle 6: Minimale und maximale QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximale QT- und QTa-Intervalle mit Dispersionen nach Frequenzkorrektur in Ruhe.

Patienten	QT			QTa			QTc			QTca		
	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp
Ab.M.	400	440	40	320	360	40	423	465	42	338	380	42
Bl.H.	400	460	60	350	360	10	376	432	56	329	338	9
B.T.	470	510	40	370	410	40	462	501	39	364	403	39
B.Br.	380	450	70	290	340	50	402	476	74	306	359	53
B.Ba.	370	390	20	300	320	20	485	511	26	393	419	26
B.L.	360	390	30	280	310	30	443	480	37	345	382	37
Bo.H.	400	460	60	320	360	40	361	416	54	289	325	36
B.E.	440	470	30	340	380	40	472	504	32	365	408	43
C.G.	390	430	40	320	340	20	400	441	41	328	348	20
D.J.	360	410	50	280	330	50	402	458	56	313	369	56
D.B.	400	450	50	300	350	50	410	461	51	307	359	51
E.K.	450	480	30	350	370	20	439	468	29	341	361	19
E.E.	390	450	60	320	360	40	403	465	62	330	372	41
E.B.
F.H.	390	450	60	290	350	60	387	446	59	288	347	59
F.E.	390	420	30	290	340	50	526	566	40	391	458	67
F.M.	450	500	50	310	340	30	493	548	55	340	372	33
F.W.	370	430	60	260	330	70	440	512	71	309	393	83
G.J.	400	430	30	300	360	60	400	430	30	300	360	60
G.H.	410	450	40	340	370	30	417	457	41	346	376	30
G.W.	400	420	20	310	320	10	462	485	23	358	370	12
G.G.	390	430	40	320	340	20	406	448	42	333	354	21
G.M.	380	420	40	310	320	10	396	437	42	323	333	10
H.A.	420	470	50	340	350	10	440	493	52	357	367	10
H.G.
H.W.	310	340	30	270	280	10	440	483	43	383	398	14
J.P.
K.J.	410	440	30	330	360	30	458	492	34	369	402	34
L.G.	340	370	30	260	320	60	365	397	32	279	343	64
L.M.	330	380	50	270	300	30	395	455	60	323	359	36
L.L.	380	400	20	320	330	10	463	487	24	390	402	12
L.E.	380	450	70	320	360	40	383	454	71	323	363	40
M.J.	380	450	70	310	360	50	419	496	77	342	397	55
N.F.	410	470	60	300	360	60	389	446	57	285	342	57
O.G.	410	450	40	290	350	60	403	442	39	285	344	59
P.G.	360	410	50	280	320	40	428	488	60	333	381	48
P.A.	440	470	30	340	390	50	417	446	28	323	370	47
P.G.	420	460	40	320	360	40	444	486	42	338	380	42
P.L.	370	420	50	300	350	50	379	430	51	307	359	51
P.M.	430	470	40	340	360	20	430	470	40	340	360	20
P.T.	420	460	40	330	370	40	434	475	41	341	382	41
R.R.	380	420	40	320	340	20	498	550	52	419	445	26
R.M.	400	440	40	340	360	20	369	406	37	313	332	18
R.G.	420	480	60	340	400	60	368	420	53	298	350	53
R.J.	420	460	40	330	380	50	368	403	35	289	333	44
S.K.	450	490	40	360	380	20	483	525	43	386	408	21
S.L.	390	420	30	300	340	40	421	454	32	324	367	43
S.U.	340	380	40	230	280	50	428	478	50	289	352	63
S.S.	370	400	30	290	320	30	419	453	34	329	363	34
S.A.	400	470	70	320	360	40	365	429	64	292	329	37
Sc.G.	410	470	60	350	370	20	413	474	60	353	373	20
Se.G.	350	400	50	280	310	30	440	503	63	352	390	38
S.H.	360	390	30	290	310	20	485	526	40	391	418	27
S.R.	370	480	110	280	400	120	361	468	107	273	390	117
S.C.	410	450	40	330	380	50	420	461	41	338	389	51
T.R.	350	440	90	290	350	60	381	479	98	315	381	65
T.K.	400	460	60	330	370	40	365	420	55	301	338	37
U.R.	370	470	100	290	390	100	394	500	106	309	415	106
U.A.	390	410	20	300	320	20	406	427	21	312	333	21
W.R.	380	430	50	320	360	40	413	468	54	348	392	44
W.D.	460	500	40	360	410	50	440	479	38	345	393	48
Wid.M.	350	400	50	280	320	40	399	456	57	319	365	46
Wil.M.	350	420	70	290	350	60	399	479	80	331	399	68
W.H.	410	480	70	310	360	50	476	558	81	360	418	58
W.Y.	340	410	70	270	330	60	380	458	78	302	369	67
Z.F.	350	390	40	290	310	20	407	453	46	337	360	23
Z.K.	410	490	80	320	370	50	449	537	88	351	405	55

A.2 QT- und QTa-Intervalle in der Belastungsphase (maximale ST-Hebung)

Tabelle 7: Minimale und maximale QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximale QT- und QTa-Intervalle mit Dispersionen nach Frequenzkorrektur in der Belastungsphase (maximale ST-Hebung).

Patienten	STmaxQT			STmaxQTa			STmaxQTc			STmaxQTca		
	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp
Ab.M.	360	390	30	310	320	10	458	496	38	394	407	13
Bl.H.	320	360	40	260	280	20	453	509	57	368	396	28
B.T.
B.Br.	280	320	40	240	270	30	399	456	57	342	385	43
B.Ba.
B.L.	280	300	20	220	240	20	451	484	32	355	387	32
Bo.H.	320	340	20	240	270	30	445	473	28	334	375	42
B.E.	310	350	40	250	290	40	449	507	58	362	420	58
C.G.	320	340	20	240	250	10	437	465	27	328	342	14
D.J.	290	310	20	230	250	20	422	451	29	335	364	29
D.B.	290	300	10	190	230	40
E.K.
E.E.	320	360	40	260	290	30	415	467	52	337	376	39
E.B.
F.H.	310	350	40	220	260	40	429	485	55	305	360	55
F.E.	340	410	70	240	250	10	465	560	96	328	342	14
F.M.
F.W.	350	370	20	240	290	50	499	528	29	342	414	71
G.J.	260	270	10	200	210	10	407	423	16	313	329	16
G.H.
G.W.	290	330	40	240	260	20	432	491	60	357	387	30
G.G.	300	340	40	240	270	30	395	448	53	316	355	39
G.M.	300	320	20	240	250	10	391	417	26	313	326	13
H.A.	320	340	20	250	260	10	447	475	28	349	363	14
H.G.
H.W.	290	300	10	210	240	30	441	457	15	320	365	46
J.P.
K.J.	310	390	80	250	300	50	420	528	108	339	406	68
L.G.	260	310	50	200	250	50	360	429	69	277	346	69
L.M.	270	300	30	220	240	20	425	473	47	347	378	32
L.L.
L.E.
M.J.	350	400	50	280	310	30	443	506	63	354	392	38
N.F.
O.G.	270	300	30	200	250	50	417	463	46	309	386	77
P.G.	290	330	40	220	260	40	429	488	59	325	384	59
P.A.	440	500	60	330	370	40	521	592	71	390	438	47
P.G.	400	420	20	320	340	20	511	537	26	409	435	26
P.L.	360	400	40	280	330	50	416	462	46	323	381	58
P.M.	330	380	50	250	320	70	400	460	61	303	388	85
P.T.	330	370	40	260	280	20	428	480	52	337	363	26
R.R.	360	380	20	280	320	40	496	524	28	386	441	55
R.M.	380	470	90	300	360	60	370	458	88	292	351	58
R.G.	280	390	110	230	300	70	388	540	152	318	415	97
R.J.	360	400	40	270	370	100	462	514	51	347	475	128
S.K.	380	430	50	300	320	20	483	547	64	381	407	25
S.L.	360	400	40	280	310	30	460	511	51	358	396	38
S.U.
S.S.	260	310	50	210	240	30	397	474	76	321	367	46
S.A.	320	390	70	240	290	50	413	503	90	310	374	65
Sc.G.
Se.G.	280	310	30	220	250	30	447	495	48	351	399	48
S.H.	330	370	40	250	290	40	390	438	47	296	343	47
S.R.	310	360	50	230	280	50	447	520	72	332	404	72
S.C.	400	470	70	330	370	40	410	482	72	338	379	41
T.R.	240	270	30	200	220	20	405	456	51	338	371	34
T.K.	290	330	40	210	250	40	403	459	56	292	348	56
U.R.
U.A.	260	340	80	210	270	60	403	527	124	325	418	93
W.R.	350	380	30	270	320	50	497	540	43	383	454	71
W.D.	450	490	40	360	380	20	476	518	42	380	402	21
Wid.M.	270	300	30	220	240	20	415	462	46	338	369	31
Wii.M.	340	370	30	270	300	30	479	521	42	380	422	42
W.H.	300	350	50	240	280	40	457	533	76	365	426	61
W.Y.	280	300	20	220	240	20	409	438	29	321	351	29
Z.F.	230	260	30	180	210	30	396	448	52	310	362	52
Z.K.	300	330	30	230	270	40	447	491	45	342	402	60

A.3 QT- und QTa-Intervalle in der Belastungsphase (Spitzenbelastung)

Tabelle 8: Minimale und maximale QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximalen QT- und QTa-Intervalle mit Dispersionen nach Frequenzkorrektur in der Belastungsphase (Spitzenbelastung).

Patienten	SpitzeQT			SpitzeQTa			SpitzeQTc			SpitzeQtca		
	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp
Ab.M.	310	330	20	240	290	50	467	497	30	361	437	75
Bl.H.	310	350	40	260	280	20	427	482	55	358	386	28
B.T.
B.Br.	290	330	40	230	270	40	429	488	59	340	399	59
B.Ba.
B.L.	270	290	20	210	240	30	412	443	31	321	367	46
Bo.H.	300	320	20	220	250	30	436	466	29	320	364	44
B.E.
C.G.
D.J.	300	300	0	230	240	10	460	460	0	353	368	15
D.B.	270	280	10	190	200	10
E.K.	310	360	50	250	280	30	440	511	71	355	398	43
E.E.	330	360	30	250	290	40	424	462	39	321	373	51
E.B.
F.H.	290	350	60	220	270	50	401	485	83	305	374	69
F.E.	380	420	40	290	350	60	486	537	51	371	447	77
F.M.	290	330	40	230	240	10	438	499	60	348	363	15
F.W.	260	280	20	200	220	20	438	471	34	337	370	34
G.J.	270	300	30	200	240	40	423	470	47	313	376	63
G.H.	290	330	40	230	260	30	410	467	57	325	368	42
G.W.
G.G.	290	340	50	240	270	30	393	460	68	325	366	41
G.M.	280	320	40	220	250	30	401	458	57	315	358	43
H.A.	290	330	40	240	260	20	427	486	59	353	383	29
H.G.
H.W.	260	280	20	200	230	30	396	426	30	304	350	46
J.P.
K.J.	270	290	20	210	250	40	399	429	30	310	369	59
L.G.	260	290	30	210	230	20	389	433	45	314	344	30
L.M.	250	280	30	200	230	30	397	444	48	317	365	48
L.L.	.	.	0
L.E.	280	310	30	210	240	30	432	479	46	324	371	46
M.J.
N.F.
O.G.	270	310	40	200	240	40	418	480	62	310	372	62
P.G.	270	330	60	200	270	70	399	488	89	296	399	103
P.A.	370	490	120	270	320	50	433	573	140	316	374	58
P.G.
P.L.	280	310	30	230	250	20	414	458	44	340	369	30
P.M.
P.T.	330	360	30	260	280	20	430	469	39	339	365	26
R.R.
R.M.	400	440	40	310	360	50	376	414	38	291	338	47
R.G.	300	380	80	230	280	50	415	526	111	318	388	69
R.J.	330	370	40	250	290	40	457	512	55	346	401	55
S.K.	380	420	40	310	330	20	463	512	49	378	402	24
S.L.	310	360	50	240	270	30	460	534	74	356	400	44
S.U.
S.S.
S.A.	300	320	20	220	260	40	447	476	30	328	387	60
Sc.G.	400	450	50	320	360	40	420	472	52	336	378	42
Se.G.	270	290	20	220	240	20	427	459	32	348	379	32
S.H.	270	310	40	220	250	30	405	465	60	330	375	45
S.R.	280	310	30	210	250	40	420	465	45	315	375	60
S.C.
T.R.	260	280	20	210	220	10	439	473	34	355	371	17
T.K.	280	320	40	230	260	30	381	435	54	313	354	41
U.R.
U.A.	260	290	30	200	240	40	415	463	48	319	383	64
W.R.
W.D.	380	430	50	290	310	20	498	563	66	380	406	26
Wid.M.
Wii.M.
W.H.	300	360	60	240	280	40	458	550	92	367	428	61
W.Y.	250	300	50	180	220	40	385	462	77	277	338	62
Z.F.	240	280	40	190	240	50	413	482	69	327	413	86
Z.K.	300	360	60	240	300	60	443	532	89	355	443	89

A.4 QT- und QTa-Intervalle in der Erholungsphase

Tabelle 9: Minimalen und maximalen QT-Intervalle und QT-Dispersionen; minimale und maximale QTa-Intervalle und QTa-Dispersionen; minimale und maximalen QT- und QTa-Intervalle und ihre Dispersionen nach Frequenzkorrektur in der Erholungsphase.

Patienten	RecQT			RecQTa			RecQTc			RecQtca		
	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp	min	max	disp
Ab.M.	300	350	50	250	290	40	435	507	72	362	420	58
Bl.H.	310	340	30	240	280	40	416	456	40	322	376	54
B.T.
B.Br.	360	400	40	300	320	20	397	441	44	331	353	22
B.Ba.	320	380	60	260	300	40	411	488	77	334	385	51
B.L.	290	310	20	230	240	10	424	453	29	336	351	15
Bo.H.	290	350	60	240	260	20	357	431	74	296	320	25
B.E.	320	350	30	250	270	20
C.G.	330	380	50	260	280	20
D.J.	370	390	20	270	320	50	451	475	24	329	390	61
D.B.	260	280	20	190	210	20	407	438	31	297	329	31
E.K.	340	380	40	260	280	20	437	488	51	334	360	26
E.E.	320	360	40	260	300	40	396	446	50	322	371	50
E.B.
F.H.	390	440	50	280	340	60	383	433	49	275	334	59
F.E.	390	420	30	280	340	60	538	579	41	386	469	83
F.M.	350	400	50	280	300	20	417	476	60	333	357	24
F.W.	240	290	50	200	220	20	392	474	82	327	359	33
G.J.	290	310	20	220	250	30	422	451	29	320	364	44
G.H.	310	380	70	240	280	40	386	473	87	299	349	50
G.W.	300	340	40	240	260	20	431	489	58	345	374	29
G.G.	340	370	30	250	290	40	405	440	36	298	345	48
G.M.	320	360	40	230	270	40	413	465	52	297	349	52
H.A.	290	320	30	230	250	20	412	454	43	327	355	28
H.G.
H.W.	250	300	50	190	220	30	368	442	74	280	324	44
J.P.
K.J.	300	340	40	230	270	40	357	405	48	274	321	48
L.G.	270	310	40	200	250	50	361	414	53	267	334	67
L.M.	330	370	40	260	280	20	406	456	49	320	345	25
L.L.	390	440	50	310	320	10	488	551	63	388	401	13
L.E.	280	300	20	200	240	40	428	458	31	306	367	61
M.J.	350	410	60	270	320	50	429	502	73	331	392	61
N.F.	410	450	40	320	360	40	403	442	39	315	354	39
O.G.	270	300	30	210	230	20	408	453	45	317	348	30
P.G.	280	350	70	210	270	60	404	505	101	303	390	87
P.A.	360	420	60	250	320	70	394	460	66	274	351	77
P.G.	310	380	70	260	290	30	418	512	94	350	391	40
P.L.	300	350	50	230	260	30	377	440	63	289	327	38
P.M.	330	390	60	250	320	70	386	456	70	292	374	82
P.T.	360	400	40	300	320	20	400	444	44	333	355	22
R.R.	300	340	40	240	260	20	457	518	61	365	396	30
R.M.	380	440	60	300	360	60	367	425	58	290	348	58
R.G.
R.J.	330	380	50	250	300	50	428	493	65	324	389	65
S.K.	440	490	50	340	390	50	495	551	56	383	439	56
S.L.	330	340	10	240	270	30	441	454	13	320	361	40
S.U.	340	420	80	260	340	80	419	517	99	320	419	99
S.S.	290	310	20	220	260	40	410	438	28	311	368	57
S.A.	310	360	50	220	270	50	427	496	69	303	372	69
Sc.G.	390	450	60	340	360	20	412	476	63	359	380	21
Se.G.	280	320	40	220	240	20	411	469	59	323	352	29
S.H.	340	380	40	240	280	40	400	447	47	282	329	47
S.R.	310	330	20	230	260	30	444	472	29	329	372	43
S.C.	420	480	60	350	380	30	427	488	61	356	386	30
T.R.	240	280	40	200	230	30	393	459	66	328	377	49
T.K.	360	400	40	280	320	40	400	444	44	311	355	44
U.R.
U.A.	260	290	30	210	240	30	404	451	47	326	373	47
W.R.	310	360	50	250	280	30	388	451	63	313	350	38
W.D.	370	400	30	280	300	20	482	522	39	365	391	26
Wid.M.	260	290	30	200	230	30	418	466	48	321	370	48
Wii.M.	320	360	40	260	290	30	403	453	50	327	365	38
W.H.	300	370	70	250	290	40	415	512	97	346	401	55
W.Y.	290	330	40	220	260	40	367	417	51	278	329	51
Z.F.	310	340	30	240	290	50	414	454	40	320	387	67
Z.K.	330	370	40	260	300	40	449	503	54	354	408	54