

Fragmentierter QRS-Komplex: prognostische Bedeutung nach akutem Myokardinfarkt

Bernhard Rudolph Peter von Goedel

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health
der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der
Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Georg Schmidt
2. Prof. Dr. Axel Bauer

Die Dissertation wurde am 25.08.2023 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am
13.03.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Mortalität nach einem Myokardinfarkt	4
1.2 Fragmentierter QRS-Komplex	5
1.3 Fragmentierter QRS-Komplex als Risikoprädiktor für Mortalität	6
1.4 Fragestellung dieser Dissertation	6
2 Methoden	7
2.1 Studienpopulation	7
2.2 EKG-Auswertung	8
2.3 Datenauswertung und Statistik	9
3 Ergebnisse	10
3.1 Patientenkollektiv und Datensatz	10
3.2 Lokalisation von fragmentiertem QRS-Komplex in der untersuchten Kohorte	13
3.3 Zusammenhang zwischen fragmentiertem QRS-Komplex und QRS-Breite	14
3.4 Fragmentierter QRS als Prädiktor für Mortalität	15
3.4.1 Gesamtmortalität	16
3.4.2 Kardiale Mortalität	18
3.4.3 Nicht-Kardiale Mortalität	19
3.4.4 Plötzlicher Herztod	20
3.4.5 Sekundäre Analysen	21
4 Diskussion	22
4.1 Betrachtung der Ergebnisse	22
4.2 Limitationen der Studie	25
5 Zusammenfassung	26
6 Literaturverzeichnis	27
7 Danksagung	32

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin-converting-enzyme
ACM	all cause mortality
AP	Angina pectoris
BMI	body mass index
CAD	coronary artery disease
CK max	Creatinkinase maximal
CM	cardial mortality
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DCM	dilated cardiomyopathy
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
f-QRS	fragmentierter QRS
f-pQRS	fragmentierter Schrittmacher QRS
f-wQRS	fragmentierter breiter QRS
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	global registry of acute coronary events
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	ischemic cardiomyopathy
IDCM	idiopathic dilated cardiomyopathy
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac events
non-ICM	non-ischemic cardiomyopathy
non-CM	non-cardiac mortality
non-SCD	non-sudden cardiac death
PCI	perkutan coronary intervention
NSTEMI	non-ST elevating myocard infarct
SCD	sudden cardiac death
SD	standard deviation (Standardabweichung)
STEMI	ST elevating myocard infarct

Einleitung

1.1 Mortalität und plötzlicher Herztod nach einem Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt ist insbesondere in den industrialisierten Ländern ein weit verbreitetes Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität. Im Jahr 2015 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 219.217 akute Myokardinfarkte registriert [DGK 01/2018]. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie verzeichnete im Zeitraum von 2000 bis 2014 einen Rückgang der Mortalität um 24,8% bei Männern und um 30,7% bei Frauen. Die 5-Jahres-Mortalität liegt aktuell bei 21,3 % [DGK 04/2018]. Dieser Rückgang wird vor allem auf den technischen Fortschritt der perkutanen Koronarintervention zurückgeführt. Aber auch Verbesserungen im Rettungswesen und der medikamentösen Therapie sowie ein gesteigertes Bewusstsein für eine adäquate Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren sind Faktoren, die zur Senkung der Mortalität beigetragen haben [DGK 01/2018, Johannson et al 2017, Lombardi et al 2018]. Dennoch bleibt der akute Myokardinfarkt nach der chronischen ischämischen Herzkrankheit laut Statistischem Bundesamt die zweithäufigste Todesursache aller Herzkreislauferkrankungen in Deutschland [Destatis 2018].

Überlebende eines akuten Myokardinfarkts haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich schlechtere Prognose [Johansson et al 2017, Plakht 2017, Rapsomaniki et al 2014]. Sie versterben überproportional häufig an den Folgen einer progredienten Herzinsuffizienz oder am plötzlichen Herztod. Mit einer modernen Herzinsuffizienztherapie ist man mittlerweile in der Lage, Mortalität und Rehospitalisierung von Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz deutlich zu reduzieren [DGK 01/2018, Johansson et al 2017, Lombardi et al 2018]. Zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes wird bei Patienten mit einer systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 35 % trotz optimaler medikamentöser Therapie ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingepflanzt [Jung et al 2006]. Die alleinige Verwendung der linksventrikulären Ejektionsfraktion als Risikoprädiktor bei diesen Patienten ist jedoch problematisch. Zum einen ist mittlerweile bekannt, dass viele ICD-Patienten niemals eine adäquate ICD-Therapie (Schockabgabe, antitachykarde Stimulation) benötigen [Dagres et al 2020]. Zum anderen versterben auch immer wieder Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion >35 % aufgrund maligner Herzrhythmusstörungen am plötzlichen Herztod [Dagres et al 2020]. Die Identifizierung und die Validierung von weiteren Risikoprädiktoren sind entscheidend, um Überlebende eines akuten Myokardinfarkts einer individualisierten Nachsorge und Therapie zuführen zu können und um ihre Prognose und Lebensqualität entscheidend zu verbessern [Das et al 2009, Das et al 2007]. Diese Risikoprädiktoren sollten möglichst einfach, nicht invasiv und mit geringem (Kosten-) Aufwand bestimmbar sein [Rosengarten et al 2015]. Beim fragmentierten QRS-Komplex (f-QRS) könnte es sich um einen derartigen Risikoprädiktor handeln [Rosengarten et al 2015, Güngör et al 2016]. Dieser wurde bereits von verschiedenen Wissenschaftlern als unabhängiger Risikoprädiktor für den kardialen Tod, die Gesamtmortalität und schwere kardiale Komplikationen ins Spiel gebracht [Ari et al 2012, Das et al 2007-2009, Güngör et al 2016, Rosengarten et al 2015].

1.2 Fragmentierter QRS-Komplex

Im 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) können sich Herzerkrankungen als Abweichungen des Stromkurvenverlaufs von der Norm abbilden [Brandes et al 2019: 207-210]. Beim Gesunden erfolgt die Erregungsausbreitung ausgehend vom Sinusknoten über die Vorhöfe zum AV-Knoten. Von dort wird die Erregung nach einer Verzögerung über das spezifische Reizleitungssystem in die Herzkammern weitergeleitet. Dieses besteht aus dem His-Bündel, den Tawara-Schenkeln und den Purkinje-Fasern. Schließlich erreicht der Impuls das Arbeitsmyokard der linken und rechten Herzkammer und es erfolgt eine synchrone Ventrikelkontraktion [Brandes et al 2019: 192-193]. Die Erregungsausbreitung kann mittels EKG nicht-invasiv abgeleitet werden [Brandes et al 2019: 201-203] (siehe Abbildung 1).

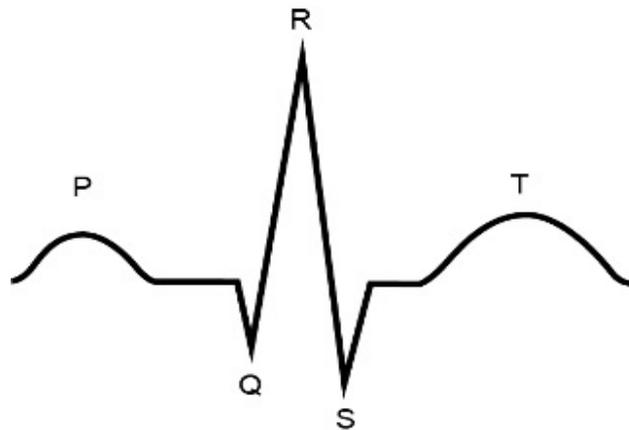


Abbildung 1: Stromkurvenverlauf einer Herzaktion mit regelrechtem QRS-Komplex

Eine gestörte Erregungsausbreitung zum Beispiel als Folge von Erkrankungen des Reizleitungssystems oder des Ventrikelmyokards kann sich unter Umständen als fragmentierter QRS-Komplex manifestieren [Akgun et al 2014]. (siehe Abbildung 2)



Abbildung 2: Fragmentierter QRS-Komplex

Fragmentierte QRS-Komplexe wurden bereits in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts erstmalig beschrieben [Oppenheimer et al 1917]. Zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen sind vielfältig. Es sind Assoziationen mit Myokardnarben [Das et al 2006, Das et al 2008], Herzinsuffizienz [Çanga et al 2013, Onoue et al 2015], der arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie [Canpolat et al 2013], der hypertrophen Kardiomyopathie [Morita et al 2008], der Aortenklappenstenosen [Agac et al 2014, Canpolat et al 2015], dem Brugada-Syndrom [Priori et al 2012, Tokioka et al 2014], dem erworbenen Long-QT-Syndrom [Haraoka et al 2010], einem linksventrikulären Aneurysma [Reddy et al 2006], oder der Non-Compaction-Kardiomyopathie [Mehmet et al 2016] beschrieben. Des Weiteren gibt es eine Assoziation mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [Kadi et al 2011] und der Sarkoidose [Homsı et al 2009, Schuller et al 2011]. Als prognostischer Parameter geriet der fragmentierte QRS-Komplex in den letzten Jahren insbesondere bei Überlebenden eines akuten Myokardinfarkts in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses [Güngör et al 2016, Rosengarten et al 2015].

1.3 Fragmentierter QRS-Komplex als Risikoprädiktor für Mortalität

Das et al. untersuchten 2006 erstmals den prognostischen Wert des fragmentierten QRS im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms [Das et al 2006]. Sie beobachteten außerdem, dass der fragmentierte QRS-Komplex innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach den ersten Symptomen eines Herzinfarkts auftreten und darüber hinaus als ein Zeichen für Myokardnarben bestehen bleiben kann [Das et al 2008]. Je mehr Ableitungen im 12-Kanal-EKG bei Überlebenden eines akuten Myokardinfarkts von fragmentierten QRS-Komplexen betroffen waren, desto höher war das Risiko für einen kardialen Tod oder eine Rehospitalisierung aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz [Torigoe et al 2012]. Das et al. interpretieren den fragmentierten QRS-Komplex zudem als prognostischen Parameter für arrhythmische Ereignisse bei der koronaren Herzkrankheit und bei der dilatativen Kardiomyopathie [Das et al 2010]. Auch Brenyo et al. schätzen den fragmentierten QRS-Komplex bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie als prognostisch für den plötzlichen Herztod ein [Brenyo et al 2012]. In anderen wissenschaftlichen Originalarbeiten wird die prognostische Aussagekraft des fragmentierten QRS-Komplexes angezweifelt, da die oben genannten Beobachtungen nicht bestätigt werden konnten [Cheema et al 2010, Lorgis et al 2013, Wang et al 2010, Wang et al 2014].

1.4 Fragestellung dieser Dissertation

Aufgrund der bisher nicht eindeutigen Evidenz des fragmentierten QRS-Komplexes soll sich diese Dissertation mit der prognostischen Bedeutung des fragmentierten QRS-Komplexes nach einem überlebten akuten Myokardinfarkt befassen und folgender Fragestellung nachgehen:

Lässt sich dem fragmentierten QRS-Komplex im 12-Kanal-EKG von Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt eine prognostische Bedeutung zuordnen?

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Als Grundlage der hier beschriebenen retrospektiven Analyse dient die prospektiv angelegte Kohortenstudie „Autonomic Regulation Trial“ (ART). Diese wurde an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Herzzentrum München der Technischen Universität München durchgeführt. Im Zeitraum von Mai 2000 bis März 2005 wurden 941 Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt überlebt hatten, noch während des stationären Aufenthaltes eingeschlossen. Ziel der Studie war es, auf der Basis von nicht-invasiv abgeleiteten Biosignalen wie EKG, Blutdrucksignal und Atemsignal Risikoprädiktoren zu identifizieren. Um für den Einschluss in die Studie in Frage zu kommen, mussten die Patienten den initialen stationären Aufenthalt überlebt haben, durften sie die Kriterien für eine sekundärprophylaktische ICD-Implantation nicht erfüllen und mussten sie sich zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarkts im Sinusrhythmus befunden haben. Weiterhin mussten die Patienten ≤ 80 Jahre alt sein und mindestens der damals geltenden zwei Definitionskriterien des akuten Myokardinfarkts bei Einlieferung ins Krankenhaus erfüllen (Tabelle 1) [Barthel et al 2012].

Tabelle 1: Einschlusskriterien der ART-Studie [Barthel et al 2012]

ART-Studie	
Hauptkriterien	<ul style="list-style-type: none">- Überlebter akuter Myokardinfarkt- Sinusrhythmus- Keine Indikation zur sekundärprophylaktischen Implantation eines ICD- ≤ 80 Jahre alt
Definitionskriterien Myokardinfarkt (mindestens 2)	<ul style="list-style-type: none">- Brustschmerzen für mindestens 20 Minuten- Creatinkinase (CK) über dem zweifachen des oberen Referenzwertes- ST-Streckenhebung von $\geq 0,1$ mV in zwei oder mehr benachbarten Extremitätenableitungen- ST-Streckenhebung $\geq 0,2$ mV in zwei oder mehr benachbarten präkordialen Ableitungen

Für die aktuelle retrospektive Analyse wurden 12-Kanal-EKG mit einheitlicher Schreibweise (50 mm/s, 10 mm/mV) ausgewertet, welche innerhalb von zwei Wochen nach dem jeweiligen Infarktgeschehen und während des stationären Index-Aufenthaltes abgeleitet worden waren. Die EKG-Aufzeichnungen wurden jeweils am Morgen nach der Medikamenteneinnahme in ruhiger Umgebung durchgeführt [Barthel et al 2012].

Die geplante Follow-Up-Zeit lag bei fünf Jahren. Routinemäßige Visiten erfolgten in halbjährlichen Abständen. Im Falle einer Abwesenheit wurde der jeweilige Patient per Brief, Telefon oder über den Hausarzt kontaktiert. Blieb auch diese

Kontaktaufnahme erfolglos, wurde beim zuständigen Einwohnermeldeamt nachgefragt. Das letzte Follow-Up fand im Mai 2010 statt. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Todesdatum und Todesursache wurden dokumentiert. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt, und alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung [Barthel et al 2012].

2.2 EKG-Auswertung

Das Hauptkriterium der EKG-Analysen war das Vorliegen von fragmentierten QRS-Komplexen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen der zu untersuchenden 12-Kanal-EKG. Daneben wurden folgende Nebenkriterien definiert: Anzahl an Ableitungen mit fragmentierten QRS-Komplexen; Dokumentation der koronaren Versorgungsgebiete (Vorderwand, Seitenwand und Hinterwand) mit fragmentiertem QRS-Komplex; QRS-Dauer in Millisekunden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Bewertungskriterien bei der Auswertung der EKGs

Hauptkriterium	- f-QRS in mindestens 2 benachbarten Ableitungen
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl an Ableitungen mit f-QRS - Versorgungsgebiete (Koronare Vorderwand/ Seitenwand/ Hinterwand) mit f-QRS - QRS-Dauer in Millisekunden

Für die Identifizierung von fragmentierten QRS-Komplexen wurden die von Das et al. beschriebenen Kriterien angewandt. Als fragmentiert wurden QRS-Komplexe im 12-Kanal-EKG gewertet, welche zusätzliche R-Zacken (R') oder Einkerbungen (Knotungen) in mindestens zwei benachbarten Ableitungen aufwiesen. Fragmentierungen können sowohl bei schmalen (<120 ms, f-QRS) als auch bei breitem QRS-Komplex (>120 ms, f-wQRS) beobachtet werden, also bei komplettem Schenkelblock, Schrittmacherrhythmus und ventrikulären Extrasystolen. Im Gegensatz zum fragmentierten schmalen QRS-Komplex werden beim fragmentierten breiten QRS-Komplex >2 R-Zacken oder >2 Knotungen in der R-Zacke oder >2 Knotungen in der absteigenden oder aufsteigenden S-Zacke benötigt [Das et al 2006, Das et al 2008].

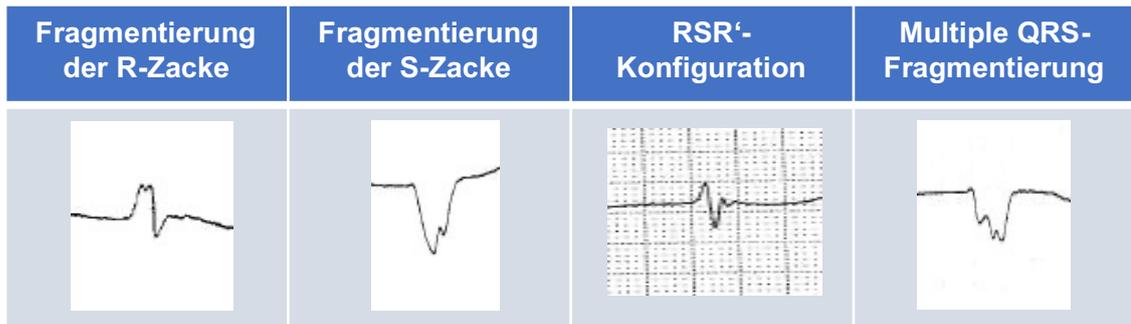


Abbildung 3: Verschiedene Formen fragmentierter QRS-Komplexe aus der Studienpopulation der ART-Studie

Definitionsgemäß wurden den Ableitungen V1 bis V4 die Vorderwand, den Ableitungen I, aVL und V5 bis V6 die Seitenwand, und den Ableitungen II, III und aVF die Hinterwand als koronares Versorgungsgebiet zugeordnet [Das et al 2006, Das et al 2008].

Alle EKGs wurden von zwei unabhängigen erfahrenen Auswertern der Arbeitsgruppe Biosignalanalyse der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums Rechts der Isar, Technische Universität München, begutachtet. Dabei waren die Auswerter bezüglich aller klinischen Daten und Endpunkte verblindet. Die Ergebnisse beider Auswerter wurden anschließend miteinander verglichen. Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen wurden die jeweiligen EKG erneut gemeinsam begutachtet und bewertet. Ein Dritter unabhängiger Auswerter wurde hinzugezogen falls nach erneuter Beurteilung durch die ersten beiden Auswerter weiterhin Uneinigkeit bestand.

2.3 Datenauswertung und Statistik

Die Verteilung quantitativer Merkmale wurde durch Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben. Hypothesentests auf Gruppenunterschiede erfolgten für kontinuierliche Variablen durch *Mann-Whitney-U-Tests*, es wurde der Median und jeweils das 1. und 3. Quartil angegeben. Hypothesentests auf Gruppenunterschiede erfolgten für kategoriale Variablen durch *Chi-Quadrant-Test*. Qualitative Merkmale wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten präsentiert. *Univariable Cox proportional hazards Modelle* dienen der Effektschätzung durch Hazard-Ratio und der Hypothesentestung mittels z-Tests für den Zusammenhang von Variablen und rechtszensierten Zielgrößen. Die Präzision der Schätzungen wurde durch 95 Prozent Konfidenzintervalle beschrieben. Alle Hypothesentests sind explorativ und erfolgten auf zweiseitigen 5 Prozent Signifikanzniveaus. Die Analysen wurden in R 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) und in IBM SPSS Statistik 22.0 (IBM SPSS, Inc.) durchgeführt. Überlebenskurven wurden durch Kaplan-Meier-Methodik erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Datensatz

Von den ursprünglich 941 in die ART-Studie eingeschlossenen Patienten lagen bei 647 Patienten geeignete 12-Kanal-Ruhe-EKG in ausreichender Qualität vor. Nach dem Vergleich und der gemeinsamen Begutachtung der EKG-Analysen beider Auswerter lag die Übereinstimmung der Ergebnisse bei mehr als 99%.

Unter den analysierten 647 EKG fanden sich 609 EKG (94,1%) mit schmalen QRS-Komplexen <120ms. Ein kompletter Schenkelblock lag in 38 Fällen (5,9%) vor. Davon fielen 18 auf einen Rechtsschenkelblock und 20 auf einen Linksschenkelblock. Die QRS-Breite betrug im Mittel 89ms. Die Anzahl an Patienten mit komplettem Schenkelblock war zu klein für valide statistische (Mortalitäts-)Analysen in Bezug auf den fragmentierten breiten QRS-Komplex (f-wQRS). Daher wurde die Datenanalyse auf die 609 Patienten mit schmalen QRS-Komplex limitiert. Innerhalb dieser Gruppe waren die QRS-Komplexe in 285 Fällen fragmentiert (46,8%) und in 324 Fällen nicht fragmentiert (53,2%) (Abbildung 4). Die EKG wurden im Mittel 5,1 Tage (\pm 4,8 Tage) nach dem Infarktgeschehen aufgezeichnet. Das mittlere Follow-Up in der untersuchten Subgruppe betrug 4,8 Jahre (\pm 0,9 Jahre).

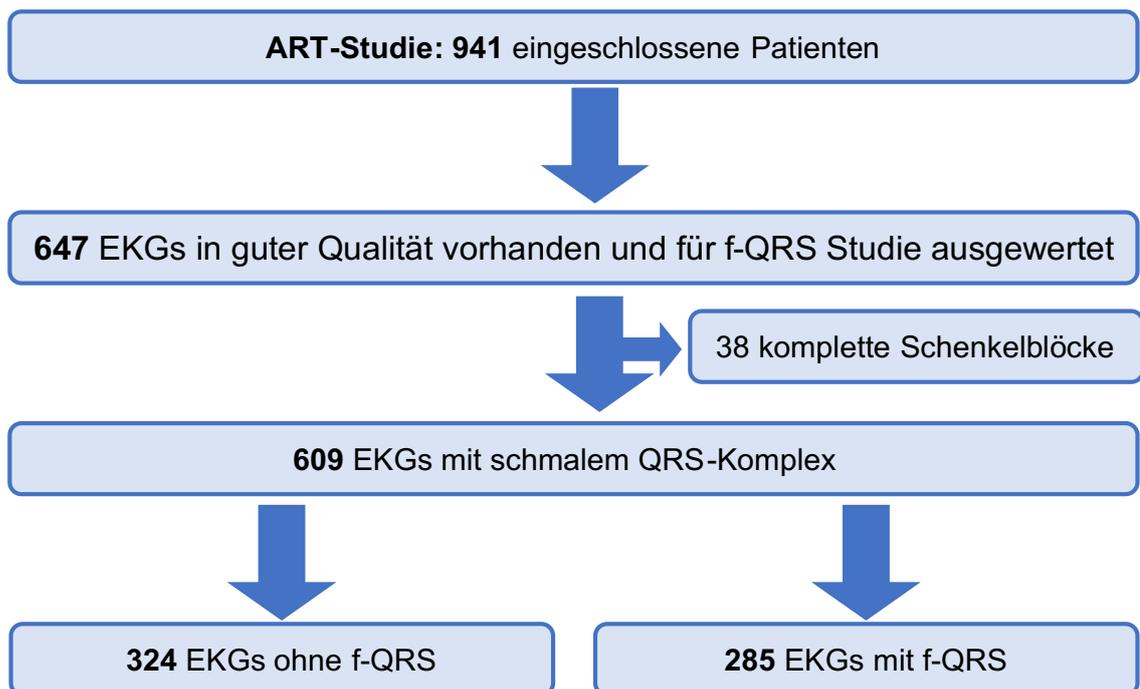


Abbildung 4: Flow chart

Die Baseline-Charakteristika der untersuchten Stichprobe als Ganzes sowie der Patienten mit und ohne fragmentierten QRS-Komplex sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Subgruppen unterschieden sich in folgenden Punkten:

- Das weibliche Geschlecht war in der Gruppe ohne fragmentierten QRS Komplex (22,8%) häufiger vertreten als in der Gruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex (15,8%, $p = 0,029$).
- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag in der Gruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex bei 54% und in der Gruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex bei 52% ($p = 0,011$).
- Die Gesamt-Creatinkinase als Marker der Infarktgröße der Patienten mit fragmentiertem QRS-Komplex (1438 U/l) übertraf jene der Patienten ohne fragmentierten QRS-Komplex (1160 U/l, $p = 0,039$).
- Das Serumkreatinin lag in beiden Gruppen im Normbereich (nicht-fragmentierter QRS-Komplex: 1,1 mg/dl und fragmentierter QRS-Komplex: 1,2 mg/dl, $p < 0,001$).

Zusammengefasst hatten also in dem untersuchten Kollektiv Männer häufiger einen fragmentierten QRS-Komplex als Frauen, war der Myokardschaden bei Patienten mit fragmentiertem QRS-Komplex größer und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion etwas niedriger als bei Patienten ohne fragmentierten QRS-Komplex. Beide Gruppen erhielten eine vergleichbare medikamentöse und invasive Therapie.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten aus der ART-Studie (n=609), mit f-QRS (n=285) und ohne f-QRS (n=324). P-Werte beziehen sich jeweils auf f-QRS gegen nicht-f-QRS. (Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche, Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen)

(GRACE: global registry of acute coronary events; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; AMI: akuter Myokardinfarkt; CK max: Creatinkinase maximal; BMI: body mass index; PCI: percutan coronary intervention)

Baseline-Charakteristika	n=609	n=285 (f-QRS)	n=324 (nicht-f-QRS)	p-Wert
Alter	60,9 (51,8 - 68,6)	60,2 (51,5 - 67,9)	61,4 (51,9 - 69,1)	0,327
Weiblich	119/ 19,5%	45/ 15,8%	74/ 22,8%	0,029
Diabetes mellitus	120/ 19,7%	58/ 20,4%	62/ 19,1%	0,707
GRACE	110,0 (93 - 126)	109 (91,5 - 126)	111 (95 - 126)	0,614
Serumkreatinin, mg/dl	1,1 (0,9 - 1,3)	1,2 (1,0 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,2)	<0,001
GFR	74,1 (63,1 - 86,9)	72,8 (62,3 - 85,2)	74,6 (63,4 - 88,3)	0,22
LVEF, %	52 (45 - 60)	52 (43 - 59)	54 (46 - 61)	0,011
COPD	20/ 3,3%	5/ 1,8%	15/ 4,6%	0,047
Z.n. AMI	50/ 8,2%	27/ 9,5%	23/ 7,1%	0,287
CK max, U/l	1302 (636 - 2460)	1438 (666 - 2640)	1160,0 (568,3 - 2250,0)	0,039
BMI, kg/m ²	26,7 (24,5 - 29,3)	26,7 (24,7 - 28,7)	26,7 (24,5 - 29,7)	0,653
Intervention	n=609	n=285 (f-QRS)	n=324 (nicht-f-QRS)	p-Wert
PCI	578/ 94,9%	274/ 95,8%	304/ 93,8%	0,195
Thrombolyse	2/ 0,3%	1/ 0,4%	1/ 0,3%	0,928
Bypass	2/ 0,3%	1/ 0,4%	1/ 0,3%	0,928
Medikation	n=609	n=285 (f-QRS)	n=324 (nicht-f-QRS)	p-Wert
Aspirin	585/ 96,1%	271/ 95,1%	314/ 96,9%	0,248
ACE-Hemmer	569/ 93,4%	263/ 92,3%	307/ 94,8%	0,282
Statine	571/ 93,8%	267/ 93,7%	304/ 93,8%	0,942
Diuretika	273/ 44,8%	133/ 46,7%	140/ 43,2%	0,392
Betablocker	577/ 94,7%	270/ 94,7%	307/ 94,8%	0,993

3.2 Lokalisation der fragmentierten QRS-Komplexe im 12-Kanal-EKG

Unter den 285 EKGs mit fragmentiertem QRS-Komplex in mindestens einem koronaren Versorgungsgebiet entfiel die Fragmentierung in 115 Fällen (40,4%) auf die Vorderwand, in 206 Fällen (72,3%) auf die Hinterwand und in 42 Fällen (14,7%) auf die Seitenwand (Abbildung 5A). Der Prozentsatz in Summe liegt hier bei über 100%, da Fragmentierungen gelegentlich in mehr als einem koronaren Versorgungsgebiet vorkamen. Dabei wurden folgende Konstellationen beobachtet: fragmentierte QRS-Komplexe in Ableitungen der Vorder- und der Hinterwand in 40 Fällen (14,0%), der Vorder- und der Seitenwand in 11 Fällen (3,9%), der Hinterwand und der Seitenwand in 11 Fällen (3,9%) sowie der Vorder-, Hinter- und Seitenwand in 8 Fällen (2,8%) (Abbildung 5B).

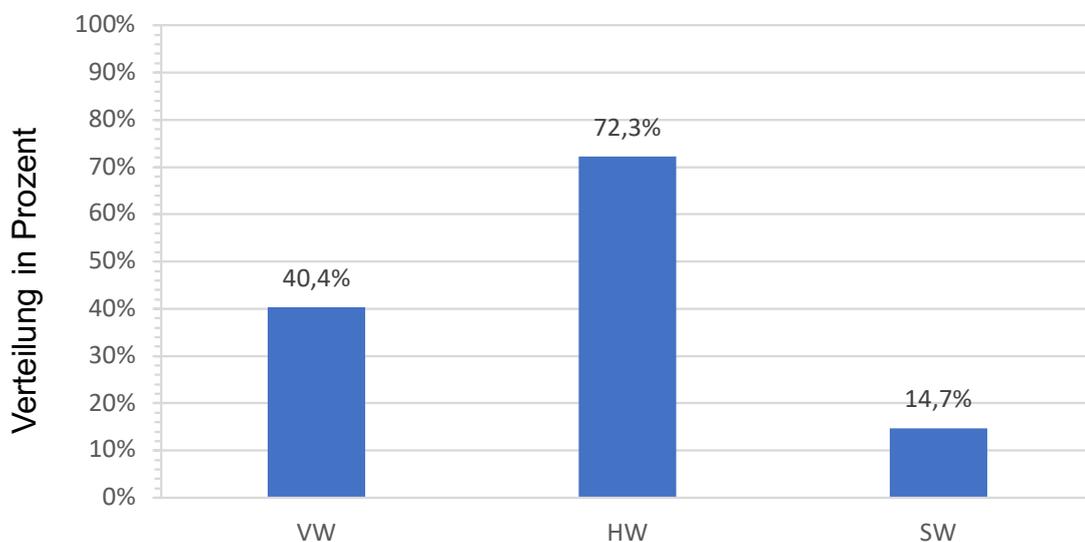


Abbildung 5A: Lokalisation der fragmentierten QRS-Komplexe im 12-Kanal-EKG in mehr als einem koronaren Versorgungsgebiet (n=285. VW: Vorderwand, SW: Seitenwand, HW: Hinterwand)



Abbildung 5B: Lokalisation der fragmentierten QRS-Komplexe im 12-Kanal-EKG auf mehr als ein Gebiet (n=285. VW: Vorderwand, SW: Seitenwand, HW: Hinterwand)

3.3 Zusammenhang zwischen fragmentiertem QRS-Komplex und QRS-Breite

In dem hier untersuchten Kollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von fragmentiertem QRS-Komplex und der QRS-Breite beobachtet werden. In der Patientengruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex zeigte sich eine mittlere QRS-Dauer von 92 ms und in der Patientengruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex eine mittlere QRS-Dauer von 86 ms. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$; Abbildung 6).

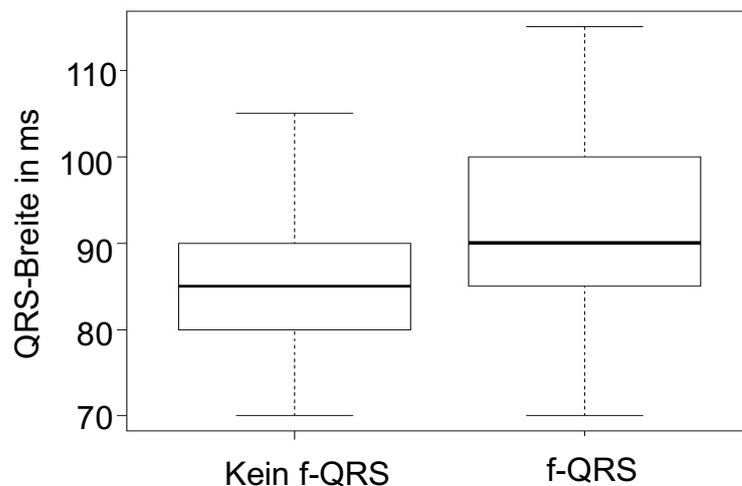


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen f-QRS und QRS-Breite ($p = <0,001$)

3.4 Fragmentierter-QRS als Prädiktor für Mortalität

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen fragmentiertem QRS-Komplex und Mortalität wurde die 5-Jahresmortalität im untersuchten Patientenkollektiv erhoben. Die 5-Jahresmortalität wurde in Gesamtmortalität (*all cause mortality*), kardiale Mortalität (*cardiac mortality*), nicht-kardiale Mortalität (*non-cardiac mortality*) und plötzlichen Herztod (*sudden cardiac death*) aufgeschlüsselt. Hierbei ereigneten sich bei den 609 untersuchten Patienten bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 4,8 Jahren ($\pm 0,9$ Jahre) 40 Todesfälle (6,6%) (kardiale Mortalität: 17 Ereignisse (2,8%); nicht-kardiale-Mortalität: 23 Ereignisse (3,8%); plötzlicher Herztod: 5 Ereignisse (0,8%)) (siehe Abbildung 7).

In der Gruppe der Patienten mit fragmentiertem QRS gab es 17 Todesfälle (6 %), in der Patientengruppe ohne fragmentierten QRS 23 Todesfälle (7,1 %) (siehe Abbildung 7, Tabelle 4).

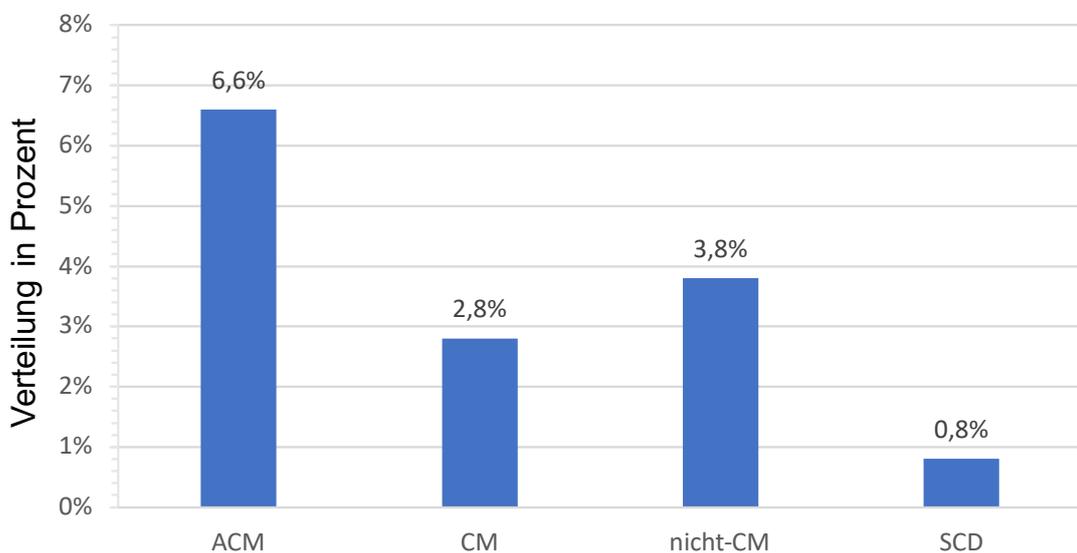


Abbildung 7: Todesfälle in der untersuchten Kohorte (ACM: all cause mortality), CM: cardiac mortality, nicht-CM: nicht cardiac mortality, SCD: sudden cardiac death)

3.4.1 Gesamtmortalität

In der Gruppe der Patienten mit fragmentiertem QRS wurden insgesamt 17 Todesfälle (6%), in der Patientengruppe ohne fragmentierten QRS wurden 23 Todesfälle (7,1%) beobachtet. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0.582$) (siehe Abbildung 8).

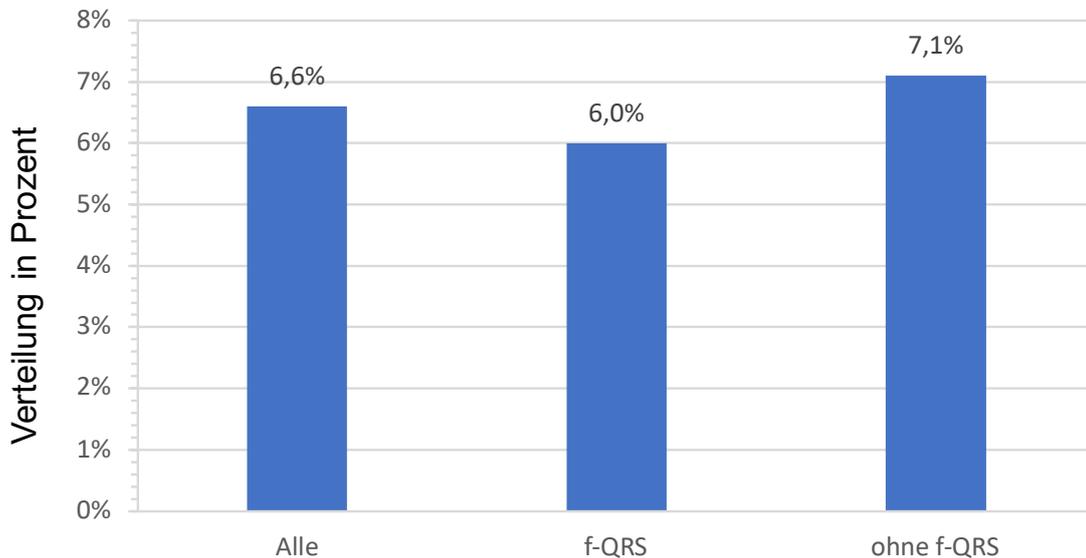


Abbildung 8: Gesamtmortalität: Anzahl der Todesfälle und Angabe in Prozent von allen Todesfällen, Todesfälle f-QRS und ohne f-QRS

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte der fragmentierte QRS-Komplex nicht als Prädiktor für die Gesamtmortalität bestätigt werden (HR 0,84; 95%-CI 0,45 – 1,57; $p = 0,582$); siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Cox Regressionsmodell: geschätztes Risiko (ACM: Gesamtmortalität, CM: kardiale Mortalität, nicht-CM: nicht-kardiale Mortalität, SCD: plötzlicher Herztod) in Abhängigkeit von f-QRS; HR: hazard ratio, 95%-CI: 95% Konfidenzintervall

Mortalität	n=609	n=285 (f-QRS)	n=324 (nicht-f-QRS)	HR	95%-CI	p-Wert
ACM	40/ 6,6%	17/ 6%	23/ 7,1%	0,84	0.45 - 1.57	0,582
CM	17/ 2,8%	9/ 3,2%	8/ 2,5%	1,28	0.49 - 3.31	0,613
nicht-CM	23/ 3,8%	8/ 2,8%	15/ 4,6%	0,60	0,26 - 1,43	0,25
SCD	5/ 0,8%	3/ 1,1%	2/ 0,6%	–	–	–

Auch die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ergab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (siehe Abbildung 9).

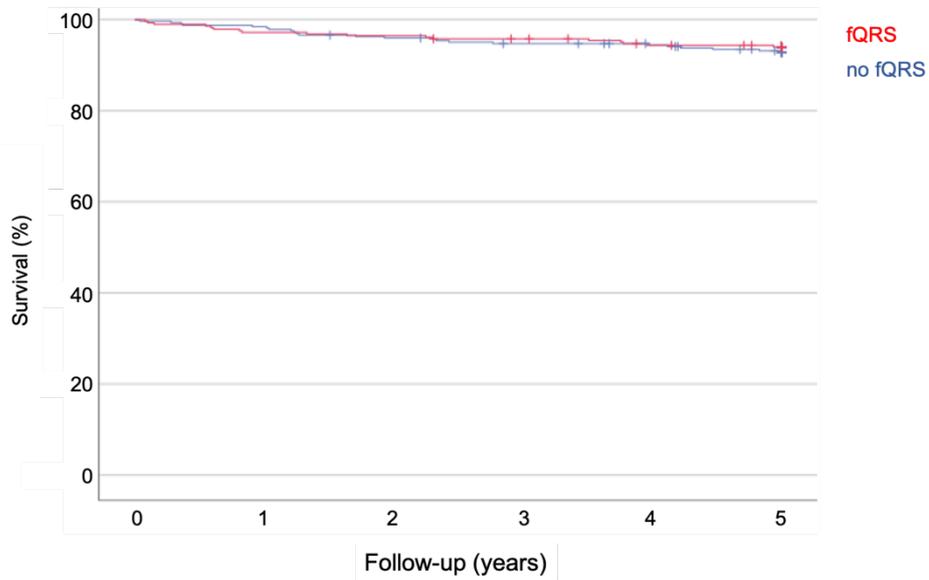


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtmortalität (Survival in Prozent) Patienten mit f-QRS (rot) und ohne f-QRS (no fQRS blau) über Follow-up von 5 Jahren

3.4.2 Kardiale Mortalität

Es ereigneten sich 17 kardiale Todesfälle im Kollektiv von 609 Patienten (2,8%); Es lagen neun Todesfälle (3,2%) in der Gruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex, acht Todesfälle (2,5%) in der Gruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex vor. Auch in Bezug auf die kardiale Mortalität gelang es mittels Cox-Regressionsanalyse nicht, den fragmentierten QRS-Komplex als Prädiktor zu bestätigen (HR 1,28; 95%-CI 0,49 - 3,31; $p = 0,613$) (siehe Tabelle 4, Abbildung 10).

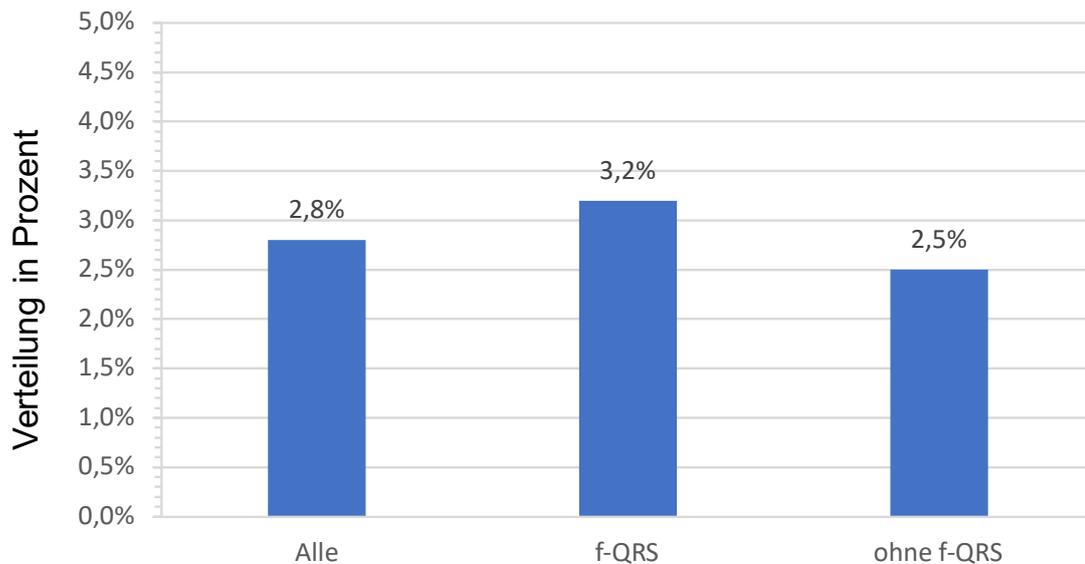


Abbildung 10: Kardiale Mortalität: Kardiale Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs insgesamt (alle) sowie der Subgruppen mit fragmentiertem QRS-Komplex (f-QRS) und ohne fragmentierten QRS-Komplex.

3.4.3 Nicht-Kardiale Mortalität

Es wurden 23 nicht-kardiale Todesfälle bezogen auf das Gesamtkollektiv von 609 Patienten (3,8%) beobachtet. Davon lagen acht Todesfälle (2,8%) in der Gruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex und 15 Todesfälle (4,6%) in der Gruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex vor. Auch hier gelang es mittels Cox-Regressionsanalyse nicht, den fragmentierten QRS-Komplex als Prädiktor von nicht-kardialer Mortalität zu bestätigen (HR 0,6; 95%-CI 0,26 - 1,43; $p = 0,25$) (siehe Tabelle 4, Abbildung 11).

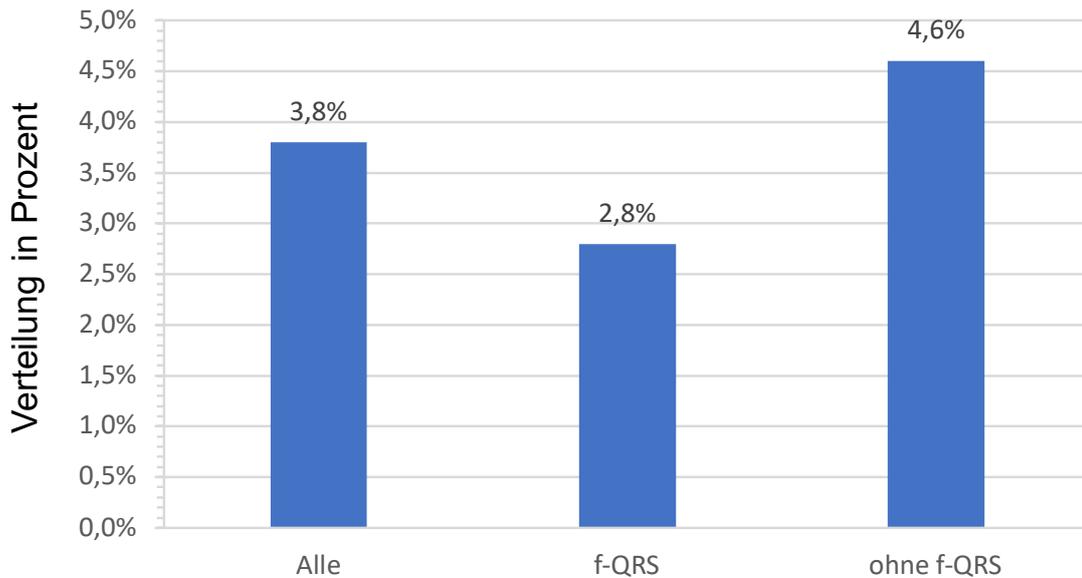


Abbildung 11: Nicht-kardiale Mortalität: Nicht-kardiale Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs insgesamt (alle) sowie der Subgruppen mit fragmentiertem QRS-Komplex (f-QRS) und ohne fragmentierten QRS-Komplex.

3.4.4 Plötzlicher Herztod

Mit insgesamt nur fünf Ereignissen (0,8%) trat der plötzliche Herztod zu selten auf für eine valide statistische Aussage. Drei Patienten (1,1%) erlitten einen plötzlichen Herztod in der fragmentierten QRS-Gruppe, zwei Patienten (0,6%) verstarben am plötzlichen Herztod in der Gruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex (Tabelle 4, Abbildung 12).

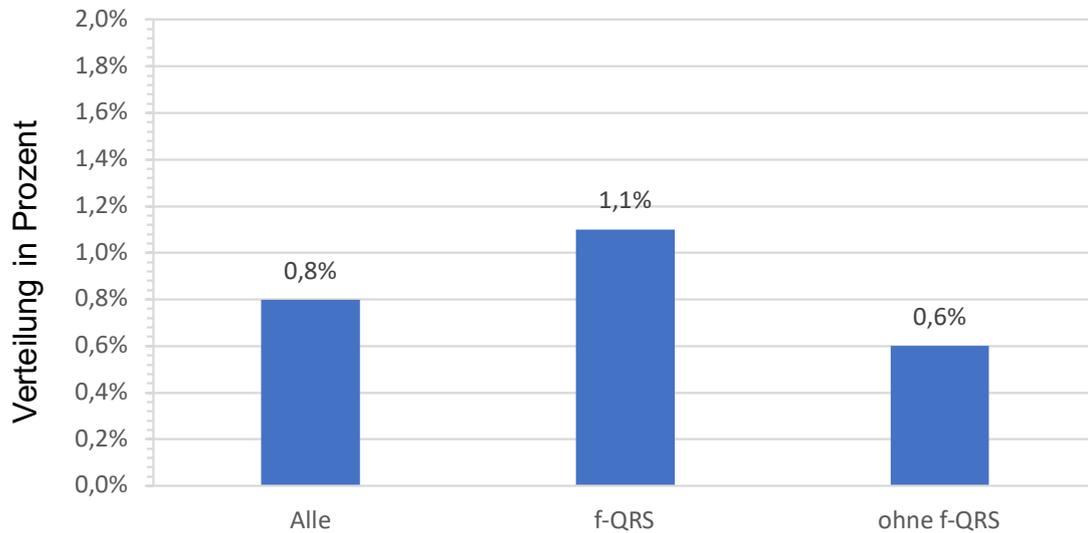


Abbildung 12: Plötzlicher Herztod: Plötzlicher Herztod im untersuchten Patientenkollektiv insgesamt (alle) sowie in den Subgruppen mit fragmentiertem QRS-Komplex (f-QRS) und ohne fragmentierten QRS-Komplex (kein f-QRS).

3.4.5 Sekundäre Analysen

Des Weiteren wurden zwei unterschiedliche sekundäre Analysen angefertigt. Erstens wurde untersucht, ob es eine prognostische Bedeutung hat, in welchem koronaren Versorgungsgebiet fragmentierte QRS-Komplexe auftraten. Zweitens wurde überprüft ob mit steigender Anzahl an Ableitungen mit fragmentiertem QRS-Komplex im 12-Kanal-EKG das Mortalitätsrisiko steigt. Mit diesen Analysen konnte gezeigt werden, dass weder die Lokalisation (VW, SW, HW) des fragmentierten QRS-Komplexes (siehe Tabelle 5A) noch die Anzahl an EKG-Ableitungen mit fragmentiertem QRS-Komplex (siehe Tabelle 5B) eine prognostische Relevanz haben.

Tabelle 5A Sekundäre Analyse: Cox Regressionsmodell: Geschätztes Mortalitätsrisiko (ACM) in Abhängigkeit der koronaren Versorgungsgebiete mit f-QRS; HR: hazard ratio, 95%-CI: 95% Konfidenzintervall

Versorgungsgebiet	HR	95%-CI	p-Wert
Vorderwand	0,76	0,32-1,81	0,535
Hinterwand	0,84	0,43-1,65	0,606
Seitenwand	1,52	0.54 - 4,26	0,429

Tabelle 5B Sekundäre Analyse: Cox Regressionsmodell: Geschätztes Risiko (ACM) in Abhängigkeit von der Anzahl an EKG-Ableitungen mit f-QRS; HR für jede zusätzliche Ableitung mit f-QRS; HR: hazard ratio, 95%-CI: 95% Konfidenzintervall

Mortalität	n	Events	Prozent	HR	95%-CI	p-Wert
ACM	609	40	6,6%	0,98	0,82 - 1,16	0,767

4 Diskussion

4.1 Betrachtung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob der fragmentierte QRS-Komplex als prognostischer Parameter bei Überlebenden eines akuten Myokardinfarktes geeignet ist. Bei seit Jahren nicht eindeutiger Datenlage [Ari et al 2012, Cheema et al 2010, Das et al 2006-2009, Güngör et al 2016, Lorgis et al 2013, Rosengarten et al 2015, Wang et al 2010, Wang et al 2014] besteht ein Bedarf an weiterer Evidenz, um diesbezüglich mehr Klarheit zu schaffen. Von einigen Autoren wird postuliert, dass bei Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt haben, fragmentierte QRS-Komplexe gehäuft beobachtet werden können [Güngör et al 2016, Lorgis et al 2013]. Diese Fragmentierungen sollen Zeichen myokardialer Narben bzw. Fibroseareale sein [Das et al 2006, Das et al 2007, Das et al 2008] und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sein [Das et al 2007-2010, Brenyo et al 2012]. Andere Autoren wiederum konnten diese Beobachtungen nicht nachvollziehen [Cheema et al 2010, Lorgis et al 2013, Wang et al 2010, Wang et al 2014].

Die ART-Studie war eine prospektive Kohortenstudie, in die Patienten eingeschlossen wurden, nachdem sie einen akuten Myokardinfarkt überlebt hatten [Barthel et al 2012]. Bei einem Großteil der Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG nach Studieneinschluss abgeleitet und dokumentiert. Die Patienten wurden im Schnitt für 5 Jahre nachbeobachtet. Insofern ist das ART-Studienkollektiv sehr gut geeignet, um die prognostische Bedeutung des fragmentierten QRS-Komplexes in einer Population von post-Infarkt-Patienten zu überprüfen. Mit 647 eingeschlossenen und für die statistische Auswertung zur Verfügung stehenden Patienten mit gut erhaltenem 12-Kanal-EKG handelt es sich um ein vergleichsweise großes Studienkollektiv [Güngör et al 2016, Rosengarten et al 2015]. Bei lediglich 38 Patienten mit einem kompletten Schenkelblock (QRS ≥ 120 ms) war eine gesonderte statistische Auswertung dieser Subgruppe im Hinblick auf QRS-Fragmentierungen (fw—QRS) aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht zielführend. Daher mussten die Analysen auf jene Patienten mit schmalen QRS-Komplex (<120ms) beschränkt werden (n = 609).

Die Analyse der 12-Kanal-EKG ergab, dass bei 285 von 609 post-Infarkt-Patienten (46,8%) mindestens in 2 benachbarten Ableitungen eines koronaren Versorgungsgebietes QRS-Fragmentierungen zu finden sind. Diese Häufigkeit ist vereinbar mit der bis dato vorhandenen Literatur [Güngör et al 2016] und wesentlich größer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [Henri et al 2014, Steger et al 2015].

In der ART-Studie war das Vorhandensein von QRS-Fragmentierungen vergesellschaftet mit größeren Infarkten gemessen an der Gesamt-CK und mit einer leicht geringeren systolischen LV-Funktion. Des Weiteren waren die QRS-Komplexe der Patienten mit Fragmentierungen signifikant breiter als bei Patienten ohne QRS-Fragmentierung. Die Differenz der mittleren QRS-Dauer zwischen der fragmentierten-QRS-Komplex-Gruppe und der nicht fragmentierten-QRS Gruppe lag in einer Metaanalyse von Güngör et al zwischen 5 ms und 8 ms [Güngör et al 2016]. Somit reiht sich das Ergebnis dieser Studie mit 5,9 ms ein. Diese Ergebnisse unterstützen – wenn auch nur indirekt - die Hypothese, dass QRS-Fragmentierungen unter anderem auf dem Boden von myokardialer Narbenbildung beziehungsweise Fibrosierung entstehen können

und Zeichen einer pathologisch verzögerten Erregungsausbreitung im Myokard sein können [Akgun et al 2014, Das et al 2006, Das et al 2008].

Erwähnenswert ist außerdem, dass das weibliche Geschlecht in der Gruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex (22,8%) um sieben Prozentpunkte häufiger vertreten war als in der Gruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex (15,8%; $p = 0,029$). Im Umkehrschluss waren in dieser Studie Männer häufiger von einem fragmentierten QRS-Komplex betroffen als Frauen. Dieses prozentuale Verteilungsergebnis fiel in vergleichbaren Studien [Güngör et al 2016] unterschiedlich aus. Hier könnte also ein Bias bezüglich des höheren Frauenanteils in der Gruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex vorliegen, da Frauen allgemein [DGK 01/2017] und innerhalb des ersten Jahres [Ubrich et al 2017] eine im Vergleich zu Männern höhere Mortalitätsrate aufweisen [DGK 01/2017, Ubrich et al 2017]. Ansonsten waren die Patientencharakteristika in beiden Gruppen recht homogen verteilt. Auch die Rate an Patienten mit Diabetes mellitus war gleich verteilt ($p = 0,707$). Beide Gruppen erhielten eine vergleichbare medikamentöse und invasive Therapie.

Was die primäre Fragestellung angeht, so können die Ergebnisse dieser Studie keine prognostische Bedeutung des fragmentierten QRS-Komplexes in einem Patientenkollektiv nach überlebtem akutem Myokardinfarkt belegen. Weder die Gesamtmortalität noch die kardiale Mortalität noch die nicht kardiale Mortalität waren signifikant häufiger bei Patienten mit nachgewiesenem fragmentiertem QRS-Komplex als bei Patienten ohne fragmentierten QRS-Komplex. Die Mortalität war sowohl von der Anzahl an EKG-Ableitungen mit QRS-Fragmentierungen als auch vom koronaren Versorgungsgebiet, in dem die QRS-Fragmentierung auftrat, unabhängig. Torigoe et al. zeigten jedoch, dass Patienten mit einem fragmentierten-QRS-Komplex nach einem akuten Myokardinfarkt in ≥ 3 Ableitungen eine höhere Inzidenz für den plötzlichen Herztod aufwiesen als Patienten mit QRS-Fragmentierungen in weniger als drei Ableitungen [Torigoe et al 2012]. Diese Hypothese konnte in unserem Patientenkollektiv nicht überprüft werden. Aufgrund des zu seltenen Auftretens des plötzlichen Herztodes in der untersuchten Kohorte kann keine statistisch valide Aussage über den plötzlichen Herztod getroffen werden.

Für die Einordnung der Ergebnisse dieser Studie sollen Studien mit ähnlichen Fragestellungen und zwei relevante Metaanalysen der letzten Jahre herangezogen werden. Sämtliche Studien verwendeten genauso wie die hier vorliegende Arbeit die Definition des fragmentierten QRS-Komplexes von Das et al. [Brenyo et al 2012, Güngör et al 2016, Henri et al 2014, Rosengarten et al 2015, Wang et al 2014,]. Sofern Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen wurden, waren die Einschlusskriterien hinsichtlich der Definition des akuten Myokardinfarkts vergleichbar [Güngör et al 2016, Rosengarten et al 2015]. Beide Metaanalysen umfassten nur Studien, deren Patientenkollektiv eine QRS-Dauer von < 120 ms und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $> 35\%$ aufwiesen [Güngör et al 2016, Rosengarten et al 2015].

Die Autoren der Metaanalyse „Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death“ von Rosengarten et al. aus dem Jahr 2014 kamen ähnlich wie die hier vorliegende Studie zu dem Schluss, dass der fragmentierte QRS-Komplex bei Patienten mit einer QRS-Dauer < 120 ms und einer LVEF $\geq 35\%$ nicht mit einer

erhöhten Gesamtmortalität einhergehe. Jedoch beschrieben sie ein signifikant erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod [Rosengarten et al 2015]. Angeführt werden muss allerdings, dass die Studienpopulationen sowohl Patienten mit koronarer Herzerkrankung als auch mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie enthielten und etwas unterschiedliche Endpunkte wie die Implantation eines ICD aufwiesen [Rosengarten et al 2015].

Die Metaanalyse „Prognostic value of QRS fragmentation in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis“ von GÜNGÖR et al. aus dem Jahr 2016 schloss nur Patienten mit stattgehabtem akutem Myokardinfarkt (NSTEMI oder STEMI) ein. Das Follow-Up war in fünf der zehn Studien auf den Krankenhausaufenthalt beschränkt [Güngör et al 2016]. In den Studien mit einem längeren Follow-Up stellte der fragmentierte QRS-Komplex nur in Abhängigkeit von weiteren Patientencharakteristika (Alter, Herzfrequenz, männliches Geschlecht) [Bozbeyoglu et al 2015] einen prognostischen Marker für die Mortalität dar [Bozbeyoglu et al 2015, Lorgis et al 2013]. In einer anderen Studie war die Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen (akuter Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation oder kardialer Tod) anhand des fragmentierten QRS-Komplexes möglich. Mortalitätsendpunkte wurden in dieser Studie nicht gesondert untersucht [Ari et al 2012, Güngör et al 2016]. Eine weitere Studie konnte keinen Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten mit fragmentiertem und Patienten ohne fragmentierten QRS-Komplex nachweisen [Guo et al 2012]. Zudem wiesen Güngör et al. darauf hin, dass Patienten mit einem fragmentierten QRS-Komplex öfter von einer koronaren Mehrgefäßerkrankung betroffen waren und eine geringere linksventrikulären Ejektionsfraktion aufwiesen als Patienten ohne fragmentierten QRS-Komplex [Güngör et al 2016].

Bezüglich des fragmentierten breiten QRS-Komplexes konnte das Ergebnis von Das et al. mit 310 eingeschlossenen Patienten aufgrund zu geringer Fallzahlen weder bestätigt noch widerlegt werden [Das et al 2008]. Patienten mit breitem fragmentiertem QRS-Komplex hätten laut Das et al. eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit nicht-fragmentiertem breitem QRS-Komplex. Dabei zeigten Das et al., dass insbesondere der fragmentierte Linksschenkelblock mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet war [Das et al 2008]. Brenyo et al. beschrieben darüber hinaus prognostisches Potenzial des breiten fragmentierten QRS-Komplexes für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und Linksschenkelblock besonders in der inferioren Ableitung. Dies galt ebenso bei Patienten mit fragmentiertem schmalen QRS-Komplex in der inferioren Ableitung [Brenyo et al 2012].

Auch muss erwähnt werden, dass die Prävalenz von fragmentierten QRS-Komplexen im 12-Kanal-EKG bei mindestens fünf Prozent der Allgemeinbevölkerung vorliegt [Steger et al 2015]. Dazu beschrieben Henri et al., dass Menschen mit einem fragmentierten QRS-Komplex aber ohne Vorliegen einer Herzerkrankung keine erhöhte Mortalität aufwiesen [Henri et al 2014]. So gesehen kann der fragmentierte QRS-Komplex bei den Patienten der ART-Studie auch bereits vor dem Auftreten der Herzerkrankung, respektive vor dem akuten Myokardinfarkt ohne pathologisches Korrelat vorgelegen haben. Um diesen möglichen Zusammenhang zu klären, wären Studien mit kardial gesunden Probanden nötig.

Zusammengefasst konnte der fragmentierte QRS-Komplex in der hier vorgestellten Studie nicht als prognostischer Parameter bei Überlebenden eines akuten Myokardinfarktes bestätigt werden.

4.2 Limitationen der Studie

Zu den Limitationen dieser Untersuchung gehört deren retrospektiver Charakter. Außerdem sei erwähnt, dass für einige sekundäre Analysen die beobachtete Ereignisrate zu klein war um belastbare Ergebnisse zu erzielen. Allerdings lag mit den 609 verwerteten Patienten-EKG im Schnitt eine größere Studienpopulation vor als in vielen anderen Studien zum fragmentierten QRS-Komplex [Güngör et al 2016, Rosengarten et al 2015]. Das nicht Vorhandensein von Follow-Up-EKG in der ART-Studie stellte ebenfalls eine Limitation dar, da keine Aussage über die Persistenz der QRS-Fragmentierungen getroffen werden kann. Einige Studien berichten nämlich, dass QRS-Fragmentierungen nur in dem Fall von prognostischer Bedeutung sind, wenn sie über einen längeren Zeitraum persistieren [Lorgis et al 2013]. Die ungleiche Verteilung des weiblichen Geschlechts in den Gruppen mit und ohne QRS-Fragmentierung könnte eine Quelle für Bias sein [DGK 01/2017, Ubrich et al 2017]. Des Weiteren basiert die Beurteilung der QRS-Morphologie auf der Suche nach fragmentierten QRS-Komplexen zum jetzigen Zeitpunkt noch auf der teilweise subjektiven Entscheidung des jeweiligen Untersuchers. Trotz klar definierter morphologischer Kriterien bietet dies bei häufig doch nicht ganz eindeutigen Befunden Raum für Fehlinterpretationen und interindividuelle Unterschiede. Diese potentielle Fehlerquelle sollte in der vorliegenden Arbeit vermieden werden, indem zwei Untersucher voneinander unabhängig alle 12-Kanal-EKG analysiert haben und die Analysen im Anschluss abgeglichen wurden. Die Ergebnisse dieser Studie gelten natürlich nur für ein selektiertes Patientengut von post-Infarkt-Patienten, die den Einschlusskriterien der ART-Studie entsprechen. Eine Aussage über andere Patientenkollektive oder gar die Allgemeinbevölkerung kann auf dem Boden der hier vorliegenden Daten nicht getroffen werden.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, die prognostische Aussagekraft des fragmentierten QRS-Komplexes nach einem überlebten akuten Myokardinfarkt zu überprüfen. Dazu wurde ein geeignetes Patientenkollektiv aus der ART-Studie untersucht. Wegen eines akuten Myokardinfarktes hospitalisierte Patienten, die die akute Phase des Myokardinfarktes überlebt hatten, wurden noch im Rahmen der Hospitalisierung in die Studie eingeschlossen, wenn sie ≤ 80 Jahre alt waren, keine Indikation für eine sekundärprophylaktische ICD-Indikation hatten und sich im Sinusrhythmus befanden. In der hier vorgestellten Substudie wurden jene Patienten analysiert, bei welchen ein 12-Kanal-EKG in ausreichender Qualität vorlag und welche einen schmalen QRS-Komplex < 120 ms aufwiesen.

Von den 609 untersuchten Patienten lag ein umfassender Datensatz vor. Das mittlere Follow-Up lag bei 4,8 Jahren ($\pm 0,9$ Jahre). Das Hauptkriterium, nach dem die 12-Kanal EKG ausgewertet wurden, war das Vorhandensein von fragmentierten QRS-Komplexen. Endpunkte waren die Gesamtmortalität, die kardiale Mortalität, die nicht-kardiale Mortalität und der plötzliche Herztod. Von den 609 Patienten hatten 285 Patienten einen fragmentierten-QRS-Komplex (46,8%) und 324 Patienten hatten keinen fragmentierten-QRS-Komplex (53,2%). In der Patientengruppe mit fragmentiertem QRS-Komplex waren insgesamt 17 Patienten verstorben (6%), in der Patientengruppe ohne fragmentierten QRS-Komplex waren dies 23 Patienten (7,1%). Der fragmentierte QRS-Komplex konnte somit nicht als prognostischer Parameter für die Gesamtmortalität bei Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt bestätigt werden (0,84 (95%-CI 0,45 - 1,57; $p = 0,582$). Dasselbe galt für die kardiale und für die nicht-kardiale Mortalität (kardiale Mortalität: HR 1,28; 95%-CI 0,49 - 3,31; $p = 0,613$. nicht-kardiale Mortalität: HR 0,6; 95%-CI 0,26 - 1,43; $p = 0,25$). Bezüglich des plötzlichen Herztodes wurden nicht genügend Ereignisse beobachtet, um eine statistisch belastbare Aussage zu treffen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an EKG-Ableitungen mit QRS-Fragmentierungen nicht entscheidend für die Prognose ist und dass das koronare Versorgungsgebiet, in welchem die QRS-Fragmentierung auftritt keine Rolle für die prognostische Bedeutung des Parameters spielt.

7 Literatur

Agac MT, Korkmaz L, Bektas H et al. (2014): Increased frequency of fragmented QRS in patients with severe aortic valve stenosis. Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 23:66-69

Akgun T, Kalkan S, Tigen MK (2014): Variation of QRS morphology in patients with dilated cardiomyopathy; clinical and prognostic implications. J Cardiovasc Thorac Res 6: 85-89

Ari H, Cetinkaya S, Ari S et al. (2012): The prognostic significance of a fragmented QRS complex after primary percutaneous coronary intervention. Heart and vessels 27: 20-28

Barthel P, Wensel R, Bauer A, et al. (2012): Respiratory rate predicts outcome after acute myocardial infarction: a prospective cohort study. European Heart J, 34: 1644-1650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs420

Bozbeyoglu E, Yildirimturk O, Yazici S, et al. (2015): Fragmented QRS on admission electrocardiography predicts longterm mortality in patients with Non-ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Noninvasive Electrocardiol 2015; 00(0):1-6

Brandes R, Lang F, Schmidt RF (2019): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Springer Verlag 2019; 16.3.1: 192-193

Brandes R, Lang F, Schmidt RF (2019): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Springer Verlag 2019; 17.1.3: 201-203

Brandes R, Lang F, Schmidt RF (2019): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Springer Verlag 2019; 17.3.2: 207-210

Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet A et al. (2012): QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. Journal of cardiovascular electrophysiology 23:1343-1348

Çanga A, Kocaman SA, et al. (2013): Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions. Herz 2013; 38: 665–670 DOI10.1007/s00059-012-3739-1

Canpolat U, Akboga K, Ozeke O et al. (2015): Fragmented QRS complex as an emerging risk indicator in severe aortic stenosis. Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 24:200

Canpolat U, Kabakci G, Aytemir K et al. (2013): Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. Journal of cardiovascular electrophysiology 24:1260-1266

Cheema A, Khalid A, Wimmer A et al. (2010): Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 3(4): 339-344. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.940478.

Dagres N. et al.: The PROFID project (2020): A large European effort towards personalized prediction and prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction funded by the European Union, *Eur Heart J* 2020

Das MK, Khan B, Jacob S et al. (2006): Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 113:2495-2501

Das MK, Maskoun W, Shen C et al. (2010): Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 7:74-80

Das MK, Michael MA, Suradi H et al. (2009): Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *The American journal of cardiology* 104: 1631-1637

Das MK, Saha C, El Masry H et al. (2007): Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 4:1385-1392

Das MK, Suradi H, Maskoun W et al. (2008): Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 1:258-268

Destatis- Statistisches Bundesamt (2018): Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2017: Stand 8. Oktober 2019
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html;jsessionid=BDF2E9F461D6B791A2F556C1498468C9.internet712>

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. Presstext DGK 01/2017: Steigerung auf hohem Niveau – Deutscher Herzbericht 2016 stellt der Herz-Medizin ein gutes Zeugnis aus
<https://dgk.org/pressemitteilungen/herzbericht-2016/steigerung-auf-hohem-niveau-deutscher-herzbericht-2016-stellt-der-herz-medizin-ein-gutes-zeugnis-aus/>

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V.; Deutscher Herzbericht (2018): Immer weniger Herzinfarkt-Tote dank Fortschritten der modernen Herz-Medizin; Presstext DGK 01/2018; <https://dgk.org/daten/PA-Herzinfarkt-17012018.pdf>

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2018): Langzeitsterblichkeit nach Herzinfarkt: Alter, Gewicht und Akuttherapie sind entscheidende Faktoren; Presstext DGK 04/2018; <https://dgk.org/daten/PA-Langzeitdaten-BSR.pdf>

Güngör B, Özcanet K, et al. (2016): Prognostic Value of QRS Fragmentation in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis; *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 00(0): 1-9

Guo R, Zhang J, et al. (2012): Prognostic significance of fragmented QRS in patients with non-ST elevation myocardial infarction Results of a 1-year, single-center follow-up; *Herz* 2012, 37:789–795 DOI 10.1007/s00059-012-3603-3

Haraoka K, Morita H, Saito Y et al. (2010): Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 7:1808-1814

Henri K. Terho, BMa, Jani T. Tikkanen, et al. (2014): Prevalence and Prognostic Significance of Fragmented QRS Complex in Middle-Aged Subjects With and Without Clinical or Electrocardiographic Evidence of Cardiac Disease; *Am J Cardiol* 2014; 114: 141-147

Homsy M, Alsayed L, Safadi B et al. (2009): Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 14:319-326

Johansson, Rosengren, Young, Jennings (2017): Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review *BMC Cardiovascular Disorders* 17: 53

Jung W, Andresen D, et al. (2006): Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol*, 95: 696-708. DOI 10.1007/s00392-006-0475-7

Kadi H, Ceyhan K, Koc F et al. (2011): Relation between fragmented QRS and collateral circulation in patients with chronic total occlusion without prior myocardial infarction. *Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology* 11: 300-304

Lombardi F, Huikuri H, Schmidt G, et al. (2018): The decline of rate and mortality of acute myocardial infarction. Almost there, still a long way to go. *Eur J Prev Cardiol* 25(10): 1028-1030, DOI: 10.1177/2047487318780497

Lorgis L, Jourda F, Hachet O et al. (2013): Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart & lung: the journal of critical care* 42: 326-331

Mehmet Serkan Cetin, MDa, Elif Hande Ozcan Cetin (2016): Usefulness of Fragmented QRS Complex to Predict Arrhythmic Events and Cardiovascular

Mortality in Patients With non-compaction Cardiomyopathy; Am J Cardiol 2016; 117: 1516-1523

Morita H, Kusano KF, Miura D et al. (2008): Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. Circulation 118:1697-1704

Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S et al. (2015): Fragmented QRS complex is a diagnostic tool in patients with left ventricular diastolic dysfunction. Heart and vessels

Oppenheimer BS, Rothschild MA (1917): Ecg changes associated with myocardial involvement. J Amer med Ass 69:429

Plakht, Gilutz, Shiyovich (2017): Excess long-term mortality among hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) project. Public Health, 143: 25-36. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.09.032.

Priori SG, Gasparini M, Napolitano C et al. (2012): Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation predictive value) registry. Journal of the American College of Cardiology 59: 37-45

Rapsomaniki, Shah, Perel, et al. (2014): Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102.023 patients. European Heart Journal, Volume 35, Issue 13, 1 April 2014, Pages 844-852, <https://doi.helios-zentralbibliothek.de/10.1093/eurheartj/ehf533>

Reddy CV, Cheriparambill K, Saul B et al. (2006): Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology; A.N.E., 11(2):132–138

Rosengarten JA, Scott PA, Morgan JM (2015): Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: a meta-analysis. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 17: 969-977

Schuller JL, Olson MD, Zipse MM (2011): Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22: 1243-1248

Steger, Sinnecker, Berkefeld et al. (2015): Fragmentierter QRS-Komplex Bedeutung in der klinischen Praxis. Herzschrittmacher + Elektrophysiologie Springer-Verlag: DOI 10.1007/s00399-015-0390-6

Tokioka K, Kusano KF, Morita H et al. (2014): Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. Journal of the American College of Cardiology, 63: 2131-2138

Torigoe K, Tamura A, Kawano Y et al (2012): The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *Journal of Cardiology*, 59: 36-41

Ubrich R, Barthel P, Haller B, et al. (2017): Sex differences in long-term mortality among acute myocardial infarction patients: Results from the ISAR-RISK and ART studies. *PLoS One*, Oct20; 12(10): e0186783. DOI: 10.1371/journal.pone.0186783. eCollection 2017

Wang DD, Buerkel DM, Corbett JR et al. (2010): Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 15(4): 308-314

Wang DD, Tibrewala A, Nguyen P, et al. (2014): Fragmented QRS on surface electrocardiogram is not a reliable predictor of myocardial scar, angiographic coronary disease or long term adverse outcomes; *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4(4):279-286; DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.08.03

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung bei der Verfassung der Dissertation.
Herrn Prof. Dr. med. Axel Bauer danke ich für seine hervorragende Betreuung.
Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern, insbesondere Herrn Dr. med. Alexander Steger und Alexander Müller für Ihre tatkräftige Unterstützung.