

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum

**DISSERTATION**

**Diagnose der linksventrikulären Hypertrophie und Abgrenzung  
von der hypertrophen Kardiomyopathie im Body-Surface-  
Potential-Mapping nach Krenzke**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Bangha-Szabo

aus Budapest, Ungarn

Datum der Promotion: 25.10.2013

meiner lieben Familie

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
1.1	DIE LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE.....	9
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	9
1.1.2	Klassifikation .....	10
1.1.3	Diagnostik .....	12
1.2	DIE ELEKTROKARDIOGRAPHIE .....	12
1.2.1	Physikalische und elektrische Grundlagen der Herzaktion.....	13
1.2.2	Die Standardableitungen des EKG .....	17
1.2.3	Entstehung normaler und pathologischer EKG-Kurven .....	18
1.2.4	Limitation der Elektrokardiographie.....	24
1.3	ECHOKARDIOGRAPHIE .....	25
1.4	DAS BODY-SURFACE-POTENTIAL-MAPPING .....	28
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK .....</b>	<b>34</b>
3.1	PATIENTENUNTERSUCHUNG.....	34
3.1.1	Beschreibung der Studienpopulation; Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
3.1.2	12-Kanal-Ruhe-EKG und Sokolow-Lyon-Index .....	37
3.1.3	Echokardiographie .....	37
3.1.4	Body-Surface-Potential-Map nach Krenzke .....	38
3.1.4.1	Grundlagen.....	38
3.1.4.2	Individuelle Konfiguration der Anlage .....	41
3.1.4.3	Aufzeichnung des Signals.....	42
3.1.4.4	Signalvorverarbeitung.....	42
3.1.4.4.1	Filter .....	42
3.1.4.4.2	Nulllinienkorrektur .....	43
3.1.4.4.3	Ersatz fehlerhafter Ableitungen .....	44
3.1.4.5	Signalberechnung und Signalkorrektur .....	45
3.2	BERECHNUNG .....	47
3.3	DATENERFASSUNG UND STATISTIK.....	48
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>50</b>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK .....	50

4.2	HYPOTHESE I: DER SOKOLOW-LYON-INDEX AUF GRUNDLAGE DER MESSDATEN DES 12-KANAL-EKG UND DES BODY-SURFACE-POTENTIAL-MAP NACH KRENZKE .....	52
4.3	HYPOTHESE II: INDEX ZUR DIAGNOSE UND QUANTIFIZIERUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN HYPERTROPHIE.....	54
4.3.1	Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der R- und S-Amplituden im Body-Surface-Potential-Map .....	55
4.3.2	Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der QRS-Flächen im Body-Surface-Potential-Map .....	56
4.3.3	Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der QRST-Fläche im Body-Surface-Potential-Map .....	57
4.4	HYPOTHESE III: INDEX ZUR DISKRIMINIERUNG EINER LINKSVENTRIKULÄREN HYPERTROPHIE VON DER HYPERTROPHEN KARDIOMYOPATHIE IM BODY-SURFACE-POTENTIAL-MAP NACH KRENZKE .....	60
4.4.1	Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der R- und S-Amplitude im Body-Surface-Potential-Map .....	61
4.4.2	Errechneter diagnostischer Index nach Analyse der QRS-Fläche im Body-Surface-Potential-Map .....	62
4.4.3	Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der QRST-Fläche im Body-Surface-Potential-Map .....	62
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>88</b>
	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>90</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>92</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>93</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>94</b>

## **Inhaltsangabe / Abstract**

**Hintergrund** - Die Diagnose und Quantifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie ist von prognostischer Bedeutung, da eine frühzeitige Therapie die kardiovaskuläre Mortalität senken kann. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse steigt mit dem Ausmaß der Hypertrophie. Die existierenden EKG-Indizes zur Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie anhand des 12-Kanal-EKGs sind als Screening Methode nur von begrenztem diagnostischen Nutzen. Dies liegt unter anderem an der methodischen Limitation des EKG; es werden durch die individuelle Thoraxkonfiguration verzerrte elektrische Signale an der Körperoberfläche an wenigen Punkten abgeleitet. Wünschenswert wäre eine kosteneffektive, mit begrenztem Aufwand durchzuführende und breit verfügbare Screening Methode zur Identifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie. Patienten mit positivem Screening Test könnten dann gezielt einer weiterführenden Diagnostik unterzogen werden.

Grundlegendes Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob das Body-Surface-Potential-Mapping (BSPM) nach Krenzke ein sinnvolles diagnostisches Verfahren zur Feststellung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) darstellt, diese quantifizieren und von einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) abgrenzen kann. Das BSPM nach Krenzke stellt insofern eine Neuerung dar, weil es die individuelle Thoraxkonfiguration ohne zusätzliche bildgebende Verfahren berücksichtigt und in die Berechnung der EKG-Amplituden mit einbezieht. Es werden nicht nur simultan 75 Oberflächen-EKGs aufgezeichnet, sondern auch die Lokalisierung der individuellen Ableitpunkte im dreidimensionalen Raum bestimmt. Anhand des Abstandes der jeweiligen Messelektrode zum elektrischen Herzmittelpunkt wird das Oberflächensignal korrigiert.

**Methoden und Ergebnisse** - In dieser diagnostischen Querschnittsstudie wurden 49 Patienten untersucht: Das Kontrollkollektiv (n=18), Patienten mit konzentrischer LVH bei arterieller Hypertonie (n=17) und Patienten mit HCM (n=14). Es wurde ein Standard-12-Kanal-EKG, ein BSPM nach Krenzke und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Letzteres war der Goldstandard zur Diagnose und Quantifizierung der LVH. Es wurde untersucht, ob die Distanzkorrektur des BSPM nach Krenzke die diagnostische Güte des Sokolow-Lyon-Index zur Diagnose einer LVH verbessert. Durch logistische Regressionsanalyse wurden die diagnostisch wichtigsten Ableitungen des 75-Kanal-BSPM zur Diagnose einer LVH und zur Abgrenzung einer LVH von der HCM identifiziert und in einem EKG-Index vereinfacht. Dabei wurden folgende EKG-Parameter analysiert: R- und S-Amplituden, QRS-Fläche und QRST-Fläche. Die

Darstellung der diagnostischen Güte erfolgte als Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve mit Angabe der AUC, sowie der Sensitivität und Spezifität. Die Korrelation des EKG-Index mit dem linksventrikulären Massenindex (LVMI) wurde als Streudiagramm dargestellt und der Korrelationskoeffizient  $r$  angegeben. Der Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage des BSPM nach Krenzke zeigte bei der Diagnose einer LVH eine Sensitivität von 41 % und eine Spezifität von 88 % (AUC = 0,69), während der Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage des herkömmlichen 12-Kanal-EKG eine Sensitivität von 23 % und eine Spezifität von 94 % zeigt (AUC = 0,56). Der Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 32 ergab eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 72% (AUC = 0,81). Der Index auf Grundlage der QRS-Fläche der Ableitung 71 ergab eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 72% (AUC = 0,79). Der Index auf Grundlage der QRST-Flächen der Ableitung 25 und 65 ergab eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 72% (AUC = 0,80). Dieser Index korrelierte am besten mit dem echokardiographisch ermittelten LVMI ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ). Die geringste Korrelation mit dem LVMI ergab der Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 71 ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,019$ ). Ein Index auf Grundlage der QRST-Flächen der wertvollsten Ableitungen erlaubte eine Diskriminierung der LVH von der HCM mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 70% (AUC = 0,81).

**Schlußfolgerung** - Unter Hinzuziehung der verfügbaren Literatur konnte die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie zeigen, dass die Distanzkorrektur im BSPM nach Krenzke die diagnostische Aussagekraft des Sokolow-Lyon-Index bei Patienten mit konzentrischer LVH leicht verbessert. Die diagnostische Aussagekraft ist allerdings zu Screening Zwecken zu ungenau. Das Ausmaß der echokardiographisch bestimmten LVH kann anhand der QRST-Fläche von zwei Ableitungen mit einer mittelgradigen Korrelation vorhergesagt werden. Ebenso kann eine LVH von einer HCM anhand der QRST-Flächen von zwei Ableitungen abgegrenzt werden, jedoch nur mit einer begrenzten Genauigkeit.

In dieser Arbeit konnte somit herausgearbeitet werden, dass das BSPM nach Krenzke einen deutlich besseren Vorhersagewert bei der Diagnostik der LVH und Abgrenzung derselben von der HCM als das 12-Kanal-Standard-EKG aufweist. Insgesamt ist jedoch die singuläre EKG-Diagnostik bei dieser Fragestellung von einem begrenztem diagnostischen Wert und muss weiterhin durch eine kardiologische Begutachtung inklusive transthorakaler Echokardiographie komplettiert werden.

## 1. Einleitung

Die Hypertrophie des Herzens spielt eine zentrale Rolle in der klinischen Kardiologie, da sie die Folge einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen sein kann. Gesteigerte mechanische Arbeit der Herzmuskelzellen aufgrund einer Druck- oder Volumenbelastung sowie trophische Signale führen dabei zu einem übermäßigen Größenwachstum. Das Größenwachstum der Myozyten führt zu einer Zunahme der linksventrikulären myokardialen Masse [1]. Die häufigste Ursache einer linksventrikulären Hypertrophie ist die arterielle Hypertonie und Aortenklappenstenose.

Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie haben ein erhöhtes Risiko, an einer Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt, einem apoplektischen Insult oder malignen Herzrhythmusstörungen zu versterben [2]. Dabei ist die linksventrikuläre Hypertrophie ein unabhängiger Risikofaktor für oben genannte Herz-Kreislauf Ereignisse. Zusätzlich steigt das kardiovaskuläre Gesamtrisiko je nach Ausprägung der linksventrikulären Hypertrophie. Eine Analyse der Framingham-Studie zeigt, dass ein Zuwachs der linksventrikulären Masse um 50 g über der Norm das relative Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität bei Männern um den Faktor 1,7 und bei Frauen um 2,1 steigert. Das relative Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität steigt um den Faktor 1,5 (für Männer) bzw. um den Faktor 1,6 (für Frauen) [3]. Patienten mit einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie (konzentrische Hypertrophie = Dickenzunahme nach innen) haben eine bis zu fünffach höhere Inzidenz des plötzlichen Herztodes [4].

Aufgrund der negativen gesundheitlichen Auswirkungen einer linksventrikulären Hypertrophie ist eine präzise und frühzeitige Diagnose prognostisch relevant. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht eine weiterführende kardiologische Diagnostik und gezielte Therapie. Die Ausprägung und das Voranschreiten einer linksventrikulären Hypertrophie kann bei Patienten mit arterieller Hypertonie durch eine gezielte medikamentöse Therapie reduziert werden [5].

Viele Patienten wissen nicht, dass bei ihnen eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegt. Wünschenswert wäre somit eine kosteneffektive, mit begrenztem Aufwand durchzuführende und breit verfügbare Screening Methode zur Identifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie. Patienten mit einem positiven Screening Ergebnis könnten dann einer weiterführenden kardiologischen Diagnostik zugeführt werden.

Grundlegendes Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob das Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke ein sinnvolles diagnostisches Verfahren bei der linksventrikulären Hypertrophie ist.

## **1.1 Die linksventrikuläre Hypertrophie**

### **1.1.1 Definition und Epidemiologie**

Bei der linksventrikulären Hypertrophie kommt es zu einer Zunahme der Anzahl und Größe der Sarkomere im Herzmuskel. Pathophysiologisch spielt dabei das Renin-Angiotensin-System [6] und Endothelin [7] eine wesentliche Rolle.

Die linksventrikuläre myokardiale Masse kann aus echokardiographisch erhobenen Messwerten annäherungsweise berechnet und auf die Körperoberfläche (Body surface area) bezogen werden. Durch den so errechneten linksventrikulären Massenindex wird das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie definiert. Bei einem Wert  $> 116 \text{ g/m}^2$  bei Männern und  $> 104 \text{ g/m}^2$  bei Frauen liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor [8].

Die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie in der Gesamtpopulation variiert in den unterschiedlichen Studien. Sie ist abhängig von der Definition und angewandten Messmethode. In frühen Studien wurde eine linksventrikuläre Hypertrophie noch anhand spezifischer EKG-Veränderungen definiert, später dann nach echokardiographischen Kriterien. Je nach Studien werden Prävalenzen zwischen 9,1% und 19% bei Frauen und 14,9% und 16% bei Männern beschrieben [9] [10]. Studien an Patienten mit arterieller Hypertonie beschreiben Prävalenzen einer linksventrikulären Hypertrophie zwischen 31 und 59% [11] [12] [13]. Dabei gibt es Hinweise darauf, dass die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen unterschiedlich ist [14].

In der vorliegenden Studie wurden neben Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie als Folge einer arteriellen Hypertonie auch Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie untersucht. Bei der hypertrophen Kardiomyopathie handelt es sich um eine angeborene sogenannte primäre Kardiomyopathie. Die hypertrophe Kardiomyopathie ist definiert als eine myokardiale Hypertrophie eines nicht-dilatierten linken Ventrikels in Abwesenheit einer kardialen oder extrakardialen Erkrankung, die eine solche Hypertrophie bedingen könnte [15] [16].

Mit einer Prävalenz von 1:500 ist die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) eine der häufigsten Kardiomyopathien. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und ist genetisch heterogen. Sie ist die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes (sudden cardiac death = SCD) bei jungen Menschen und Athleten. Ätiologisch konnte der Erkrankung eine Mutation von verschiedenen Sarkomerproteinen (mittlerweile sind 10 Genloci mit über 200 Mutationen identifiziert) zugeordnet werden [17]. Die Mutationen betreffen dabei folgende Proteine:  $\beta$ -myosin heavy chain (ca. 35%), Troponin-T (ca. 15%), myosin-binding protein C (ca. 15%) und  $\alpha$ -Tropomyosin (<5%) [18]. Diese genetische Heterogenität bewirkt bei den einzelnen Betroffenen eine stark variable Ausprägung der Herzhypertrophie. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist in den meisten Fällen weitgehend asymptomatisch. Meist bildet sich der Phänotyp der HCM im Kindes- oder Jugendalter aus, jedoch gibt es auch verzögerte Formen (sog. „Late-onset-HCM“), die deutlich später auftreten. Die HCM betrifft gleichermaßen Männer und Frauen, wobei die Diagnose bei Frauen typischerweise später gestellt wird. Frauen mit HCM haben ein größeres Risiko, an lebensbedrohlichen Arrhythmien oder Herzinsuffizienz zu versterben [19].

Palpitationen, Brustschmerzen, Atemnot, Synkopen und Müdigkeit sind mögliche Symptome einer hypertrophen Kardiomyopathie. Die Symptomatik kann dabei durch das krankheitsassoziierte Auftreten von Herzrhythmusstörungen, einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts oder einer systolischen bzw. diastolischen Herzinsuffizienz erklärt werden.

### **1.1.2 Klassifikation**

Die linksventrikuläre Hypertrophie als Folge einer arteriellen Hypertonie, eines erworbenen oder angeborenem Herzklappenvitiums - insbesondere die Aortenklappenstenose - sowie einer koronaren Herzerkrankung muss von der Gruppe der Kardiomyopathien differenziert werden, die ebenfalls mit einer linksventrikulären Hypertrophie einhergehen können.

Die American Heart Association definiert eine Kardiomyopathie als eine „heterogene Gruppe von Krankheiten des Herzmuskels, die mit mechanischen und/oder elektrischen Funktionsstörungen einhergehen. Ihre Ursachen sind vielfältig, häufig genetisch bedingt und gehen üblicherweise mit einer unangemessenen Hypertrophie oder Dilatation des Herzmuskels einher“ [20].

Die Kardiomyopathien werden nach der AHA wie folgt eingeteilt:

**Tabelle 1:** Einteilung der primären Kardiomyopathien nach der AHA

Angeboren (genetisch)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertrophe Kardiomyopathie</li><li>• Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie</li><li>• Noncompaction-Kardiomyopathie</li><li>• Glykogenspeichererkrankungen</li><li>• Leitungsdefekte z.B. WPW-Syndrom</li><li>• Mitochondriale Kardiomyopathien</li><li>• Ionenkanaldefekte</li></ul>
Gemischt (angeboren und genetisch)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dilatative Kardiomyopathie</li><li>• Restriktive Kardiomyopathie</li></ul>
Erworben	<ul style="list-style-type: none"><li>• Myokarditis</li><li>• Stress-induzierte Kardiomyopathie</li><li>• Peripartale Kardiomyopathie</li><li>• Tachykardie induzierte Kardiomyopathie</li><li>• Neugeborene von insulinabhängigen diabetischen Müttern</li></ul>

Sekundäre Kardiomyopathien:

- Infiltrativ (Amyloidose, M. Gaucher etc.)
- Speichererkrankungen (Hämochromatose etc.)
- Toxisch (z.B. als Folge einer Strahlentherapie)
- Endokrin (Diabetes Mellitus, Hyperthyreose)
- Autoimmun (Systemischer Lupus erythematoses)
- Neuromuskulär (Friedreich Ataxie)
- Weitere

### **1.1.3 Diagnostik**

Es gibt verschiedene Verfahren, eine myokardiale Hypertrophie zu diagnostizieren, wobei sich diese Verfahren hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft voneinander unterscheiden.

Zu den wichtigsten diagnostischen Verfahren zählen:

- a. die Elektrokardiographie (EKG)
- b. die Echokardiographie
- c. die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Die ersten beiden Methoden werden in der klinischen Routine häufig eingesetzt und sind ubiquitär verfügbar. Das cMRT ist deutlich kostenintensiver und wird in der klinischen Routine nur zur Klärung spezieller Fragestellungen angewendet.

In der vorliegenden Studie wurde die Elektrokardiographie und die Echokardiographie zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie angewandt. Auf diese beiden Methoden wird im Folgenden näher eingegangen.

## **1.2 Die Elektrokardiographie**

Die Elektrokardiographie ist ein wichtiges diagnostisches Mittel bei der Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie. Das EKG ist ein ubiquitär verfügbares, kostengünstiges und nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches einen hohen Stellenwert in der täglichen klinischen Routine hat.

Das EKG visualisiert die elektrischen Vorgänge des Herzens während eines Herzzyklus. Während des Herzzyklus kommt es zu einer koordinierten Kontraktion der Herzmuskelzellen entlang dem Reizleitungssystem. Durch diese Kontraktionsabfolge wird das Blut in den Körper- bzw. Lungenkreislauf ausgeworfen. Im Rahmen der Aktivierung der einzelnen Herzmuskelzellen kommt es durch die Depolarisierung zu einer Veränderung des Membranpotentials. Die gerichtete Aktivierung vieler Herzmuskelzellen erzeugt so eine sich bewegende elektrische Welle. Jede einzelne Herzmuskelzelle erzeugt einen Dipol, viele Herzmuskelzellen erzeugen einen Summationsdipol, dessen Stärke und Orientierung der Summe aller einzelnen Dipole entspricht. Diese elektrischen Vorgänge können durch Elektroden an der Körperoberfläche

gemessen und im Zeitverlauf auf Papier aufgezeichnet werden. Ein Summationsdipol, der sich auf eine Elektrode auf der Körperoberfläche zubewegt, erzeugt dabei ein positives Potential und ein negatives Potential, wenn sie sich von einer Elektrode wegbewegt.

### **1.2.1 Physikalische und elektrische Grundlagen der Herzaktion**

Das Herz nimmt seine Aufgabe als Kreislaufpumpe wahr, indem es rhythmisch und automatisch erregt wird. Diese Erregung wird entlang dem Reizleitungssystem fortgeleitet, worauf das Myokard mit einer gerichteten Kontraktion der verschiedenen Herzabschnitte antwortet. Durch diese gerichtete Kontraktion wird das Blut in den Lungen- bzw. Körperkreislauf ausgeworfen. Alle Muskelfasern des Herzens besitzen die Fähigkeit zur Kontraktion, Erregungsleitung und -bildung. Allerdings hat das Myokard in bestimmten Herzarealen unterschiedliche Hauptaufgaben und kann annäherungsweise in das Arbeitsmyokard und das Reizleitungssystem unterteilt werden.

Der Ablauf der elektrischen Erregung des Herzens während einer Herzaktion läuft wie folgt ab: Im Sinusrhythmus entsteht der initiale elektrische Impuls subepikardial im Sinusknoten, der im rechten Vorhof nahe der Einmündung der Vena cava superior gelegen ist. Die Erregung breitet sich dabei zentrifugal über das rechte Atrium aus. Die Impulsweitergabe zwischen den einzelnen Myokardzellen erfolgt im Bereich sogenannter „gap junctions“ mit angeschlossenen Ionenkanälen, den sog. Konnexonen.

Die Aktivierung des linken Atriums erfolgt vom rechten Atrium aus vorwiegend über drei spezielle Leitungsfasern: Anterior über das Bachmann-Bündel, posterior über spezielle Muskelfasern im Bereich des Koronarvenensinus und septal über elektrisch leitfähige muskuläre Verbindungen im Bereich der Fossa ovalis.

Die Ventilebene zwischen Atrium und Ventrikel stellt dabei eine elektrische Barriere dar. Im Normalfall ist der subendokardial gelegene AV-Knoten die einzige elektrisch leitende Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Kammern. Der AV-Knoten befindet sich im Septum interatriale zwischen dem Sinus coronarius und dem septalen Trikuspidalklappensegel.

Der AV-Knoten zeichnet sich durch eine dekrementale Leitungseigenschaft aus, d.h. je vorzeitiger ein Impuls erfolgt, desto länger ist die Leitungszeit. Damit erfüllt der AV-Knoten seine Funktion als Frequenzfilter. Somit ist die Überleitung atrialer Erregungen auf den

Ventrikel nach oben hin limitiert. Diese dekrementale Leitungseigenschaft des AV-Knotens gilt dabei sowohl für die antegrade als auch retrograde Leitung von Impulsen.

Das spezifische Reizleitungssystem des AV-Knotens geht distal in das His-Purkinje-System und die Tawara-Schenkel über. Der rechte Tawara-Schenkel verläuft subendokardial bis zum Apex des rechten Ventrikels. Der linke Tawara-Schenkel zieht sich unterhalb der Aortenklappe im Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts bis in die apikalen Regionen des interventrikulären Septums entlang und spaltet sich in einen anterioren und einen posterioren Schenkel. Die elektrischen Impulse treten also apexnah aus dem spezifischen His-Purkinje-System in das Arbeitsmyokard über und erzeugen so eine Kontraktion vom Apex zur Basis. Dies gewährleistet eine effiziente und gerichtete Kontraktion des Herzmuskels und damit die Ejektion eines Teils des Blutvolumens (das sogenannte Schlagvolumen) in den Kreislauf.

Die Aktivierung der Herzmuskelfaser kann man sich annäherungsweise als Dipol vorstellen. Ein Dipol entsteht durch zwei benachbarte, entgegengesetzt geladene Punkte. Die elektrische Aktivierung der Herzmuskelfaser erzeugt einen Dipol, der sich in Richtung der elektrischen Aktivierung (von negativer zur positiven Ladung) bewegt. Erregung und Depolarisation verlaufen an einer isolierten Herzmuskelfaser stets in die gleiche Richtung. Die Depolarisation einer einzelnen Herzmuskelzelle mit der konsekutiven Erregung benachbarter Zellen erzeugt eine sich bewegende elektrische Welle. Diese Welle ist als Dipol anzusehen, der aus der Summe aller Dipole der einzelnen Herzmuskelfasern besteht und ein elektrisches Feld erzeugt, welches von negativen hin zu positiven Potentialen läuft. Die Laufrichtung der Welle entspricht dabei der Orientierung des Dipols. Das elektrische Potential dieser Welle, welches von einer Elektrode an einem bestimmten Ort auf der Körperoberfläche zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen wird, variiert in Abhängigkeit von der Entfernung der Elektrode zum Dipol, der Kraft des Dipols und der örtlichen Orientierung der Elektrode zum Vektor der Welle. Dieser Zusammenhang zwischen der Polarität eines Potentials, welches von einer Elektrode gemessen wird, und der Laufrichtung einer Erregungswelle ist eines der grundlegenden Konzepte der Elektrokardiographie. Eine auf die Elektrode zulaufende Erregungswelle erzeugt einen positiven Ausschlag und eine sich von der Elektrode entfernende Welle erzeugt einen negativen Ausschlag.

Eine Potentialdifferenz und damit eine elektrische Spannung besteht aufgrund des unterschiedlichen elektrischen Potentials von depolarisierten und repolarisierten Zellen immer

nur zwischen elektrisch erregtem und unerregtem Gewebe. Die zeitliche Änderung der an einem Ort gemessenen Spannung ist Ausdruck einer sich bewegenden Erregungswelle.

Eine elektrische Quelle kann durch einen Vektor beschrieben werden. Die Richtung des Vektors entspricht dabei der Richtung der größten Potentialdifferenz der Quelle. Die Spitze des Vektors bewegt sich vom negativen zum positiven Potential hin.

Das extrazellulär gemessene elektrische Potential des Herzzyklus kann anhand einer Formel berechnet werden, die auf der sog. „solid-angle“ Theorie [21] basiert. Die solid-angle Theorie beschreibt dabei das elektrische Potential, welches an einem bestimmten Punkt in einer bestimmten Entfernung vom eigentlichen elektrischen Signal gemessen wird. Der „solid-angle“ beschreibt auch die Größe eines Areal, aus der Perspektive eines bestimmten Punktes im Raum. Die Formel zur Berechnung des von einer Elektrode gemessenen elektrischen Potentials ( $\phi$ ) lautet:

$$\phi = (\Omega/4\pi) (V_{m2} - V_{m1}) K$$

$\phi$  : Gemessenes elektrisches Potential;  $\Omega$  : solid-angle;  $V_{m2} - V_{m1}$  : Potentialdifferenz zwischen den untersuchten Grenzflächen ;  $K$  : Konstante, die Unterschiede in der intrazellulären Leitung beschreibt

Aus diese Formel lässt sich folgendes ableiten: Je näher die Elektrode zur Grenzfläche liegt, dessen Potentialdifferenz gemessen werden soll, desto größer ist das gemessene Potential.

Die intrakardiale Ausbreitung und Rückbildung elektrischer Impulse wird durch das Oberflächen-EKG visualisiert. Dieser Visualisierung gehen dabei komplexe Abläufe voraus. An erster Stelle stehen dabei transmembrane elektrische Ströme in den Herzmuskelzellen, die durch Ionenkanäle erzeugt und von Zelle zu Zelle fortgeleitet werden können. Die elektrische Aktivierung der Herzmuskelzellen erfolgt dabei durch das spezifische Reizleitungssystem, wie oben ausgeführt, nach einem festen Schema. Die Aktivierung der Herzmuskelzellen erzeugt ein elektrisches Feld, welches sich während des Herzzyklus verändert. Das elektrische Feld wandert durch die dem Herz anliegenden Strukturen, wie die Lungen oder das Blut und erreicht letztlich die Körperoberfläche. Dieses elektrische Feld wird dann durch Elektroden, die an bestimmten Orten auf der Körperoberfläche angebracht sind, aufgezeichnet. Die elektrischen Signale werden gefiltert, verstärkt und letztlich visualisiert. Das so erzeugte EKG wird dann nach bestimmten

Kriterien analysiert und interpretiert. Im EKG werden dabei die Zeit auf der Horizontalebene (x-Achse) und die gemessene Amplitude auf der Vertikalebene (y-Achse) dargestellt.

Die elektrischen Impulse eines Herzzyklus stellen sich im EKG mit einer typischen Morphologie von Zacken und Wellen dar. Dies erlaubt eine Analyse der elektrischen Vorgänge am Herzen. Die über das EKG visualisierte Elektrik geht mit der Mechanik des Herzmuskels in gewissen Grenzen einher. Einthoven hat Anfang des 20. Jahrhunderts dem typischen, nach Form und Zeit regelhaften EKG-Signal fünf charakteristische Zacken zugewiesen und diese mit den Bezeichnungen P-, Q-, R-, S-, T-Zacken bzw. – Wellen versehen. Dabei entspricht die Wahl der Buchstaben „PQRST“ einer mathematischen Konvention, Buchstaben aus der zweiten Hälfte des Alphabets zu verwenden. Diese Nomenklatur wurde bis heute beibehalten.

Die einzelnen EKG-Signale entsprechen folgenden elektrischen Vorgängen (Normwerte :

P-Welle: Intraatriale Erregungsausbreitung (Normwert 50 - 100 ms)

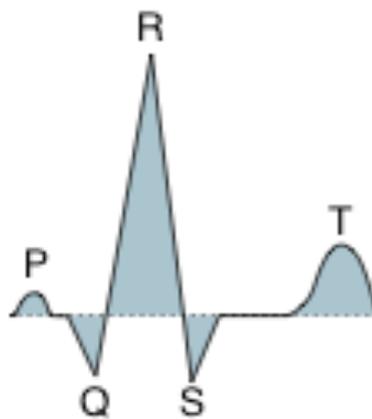
PQ-Zeit: Dauer der atrioventrikulären Überleitung (Normwert 120 - 200 ms)

Q-Zacke: initiale Kammererregung, insb. des interventrikulären Septum (Normwert > 30 ms und Tiefe < ¼ der R-Zacke)

QRS-Komplex: Erregungsausbreitung beider Ventrikel (Normwert 60 - 100 ms)

ST-Strecke und T-Welle: Repolarisation beider Ventrikel. Der Übergang der S-Zacke in die ST-Strecke wird als J-Punkt bezeichnet.

(Quelle der Normwerte: Braunwald's Heart Disease, Vol. 1, 8th Ed., p. 156)



**Abbildung 1:** Nomenklatur des EKG-Signals

Die Nomenklatur des QRS-Komplexes folgt dabei zusätzlich einigen weiteren Besonderheiten: Eine negative Auslenkung zum Beginn des QRS-Komplexes wird „Q-Zacke“ genannt, die erste

positive Auslenkung nach der Q-Zacke ist die „R-Zacke“ und die erste negative Auslenkung nach einer positiven Auslenkung ist die „S-Zacke“. Falls der S-Zacke ein erneut positiver Ausschlag folgt, wird dieser „R“ genannt. Dabei werden hochamplitudige R-Zacken mit einem Großbuchstaben und kleinamplitudige mit einem Kleinbuchstaben bezeichnet.

### **1.2.2 Die Standardableitungen des EKG**

Das Standard Oberflächen-EKG umfasst zwölf simultane Ableitungen, die nach den Wissenschaftlern Einthoven, Goldberg und Wilson benannt sind.

Bei Einthoven handelt es sich um drei Ableitungen zwischen bipolaren Elektroden, die am rechten und linken Arm sowie am linken Fuß (sogenanntes Einthoven-Dreieck) angebracht werden.

Bei den Extremitätenableitungen nach Goldberger handelt es sich um eine unipolare Ableitungstechnik: Dabei werden dieselben Elektroden wie bei den Einthoven-Ableitungen verwendet. Es werden jedoch Potentialschwankungen nicht zwischen zwei differenten Elektroden gemessen, sondern jeweils zwischen einer differenten Extremitätenelektrode und den beiden anderen Extremitätenelektroden, die zu einer indifferenten Sammelelektrode zusammengeschaltet werden. Diese Sammelelektrode entspricht dabei dem elektrischen Nullpunkt.

Eine indifferente Sammelelektrode spielt auch bei den sechs unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson eine Rolle. Hier werden jedoch drei Extremitätenelektroden zusammengeschaltet, die wiederum dem elektrischen Nullpunkt entsprechen. Allerdings stellt man sich diesen konstruierten Nullpunkt nicht wie bei Goldberger in einer Frontalebene, sondern in einer Horizontalebene vor. Der elektrische Vektor am Herzen wird also in die Horizontalebene projiziert.

Zusammenfassend ergeben sich so zwölf Ableitungen, die nach demselben Prinzip funktionieren. Eine Depolarisationswelle, die auf eine Elektrode zuläuft, wird durch einen positiven Ausschlag im EKG dargestellt. Umgekehrt ergibt sich ein negativer Ausschlag, falls die Erregungsfront von der Elektrode wegführt.

Anhand der Richtung und Höhe des Ausschlags lässt sich so eine Aussage über die Lage des elektrischen Vektors, der elektrischen Herzachse, treffen. Je stärker die Achse der Ableitung von der Achse der Haupterregung des Herzens abweicht, desto kleiner wird die Amplitude der R-Zacke. Verläuft die Erregungsachse entgegen der Ableitungsachse, so führt dies zu einem negativen Ausschlag.

Die Aufzeichnung des Signals erfolgt heute mit einer festgelegten Schreibgeschwindigkeit auf einem kalibrierten EKG-Papier, so dass Amplituden in der Vertikalebene (üblicherweise entsprechen zehn Millimeter einem Millivolt) und Zeitintervalle in der Horizontalebene (Papiervorschub üblicherweise 50 Millimeter pro Sekunde) ausgemessen oder computergestützt errechnet werden können.

### **1.2.3 Entstehung normaler und pathologischer EKG-Kurven**

Das Thema dieser Dissertation umfasst die Darstellung der myokardialen Hypertrophie im EKG. Im Folgenden wird daher detailliert auf die Entstehung des normalen QRS-Komplexes und der T-Welle eingegangen, sowie später auf die Entstehung pathologischer EKG-Veränderungen durch hypertrophiertes Myokard.

Der normale QRS-Komplex entsteht durch die Summe der endokardialen und transmuralen Aktivierung beider Ventrikel. Da der linke Ventrikel über eine deutlich größere Muskelmasse als der rechte Ventrikel verfügt, stellt der QRS-Komplex überwiegend die Aktivierung des linken Ventrikels dar. Die Kammerdepolarisation kann dabei grob in zwei Phasen unterschieden werden. Nach dem apexnahen Austritt des elektrischen Impulses aus dem spezifischen His-Purkinje-System erfolgt in einer ersten Phase die Aktivierung des interventrikulären Septums von links nach rechts (in der frontalen Ebene) und nach anterior (in der Horizontalebene). Dies entspricht der anatomischen Position des Septums im Brustkorb und stellt den ersten Summationsvektor des QRS-Komplexes dar. Die zweite, annähernd simultan ablaufende Phase, erfolgt durch die wellenförmige Aktivierung des Myokards des linken und rechten Ventrikels. Dieser zweite Summationsvektor verläuft dabei normalerweise nach links und hinten und wird überwiegend durch den normalerweise größtendominanten linken Ventrikel erzeugt. Im Oberflächen-EKG spiegeln sich diese beiden Phasen der Ventrikelaktivierung wider. Dabei erzeugt die Aktivierung des Septums in den rechtspräkordialen Ableitungen einen kleinen

positiven Ausschlag (septale r-Zacke) und die Aktivierung beider Ventrikel einen großen negativen Ausschlag (S-Zacke).

Die Repolarisation der Ventrikel wird durch die ST-Strecke und T-Welle dargestellt, wobei diese im normalen EKG die gleiche Auslenkung wie der vorausgehende QRS-Komplex zeigt. Das liegt an folgendem Phänomen: die Aktivierung des Myokards erfolgt transmural vom Endokard zum Epikard hin. Die Aktionspotentialdauer der epikardialen Zellen ist dabei deutlich kürzer als die der endokardnahen Herzmuskelzellen. Somit ist die Repolarisation der epikardialen Zellen auch früher abgeschlossen. Daraus folgt, dass die Richtung des Vektors der Repolarisation dem der Aktivierung des Myokards entspricht. Auf die T-Welle folgt in manchen Fällen eine weitere, niedrigamplitudige, sogenannte „U-Welle“. Das elektrophysiologische Korrelat der U-Welle ist unklar, möglicherweise entsteht sie durch die Repolarisation der Purkinje-Fasern.

Die linksventrikuläre Hypertrophie kann charakteristische Veränderungen im Oberflächen-EKG bewirken.

Die hypertrophie-bedingten Veränderungen am Myokard bezeichnet man als „elektrisches Remodelling“.

- I. Hypertrophiertes Myokard erzeugt größere elektrische Potentiale. So nimmt das Potential des QRS-Komplexes zu. Dies spiegelt sich in einem höheren Ausschlag der R-Zacke in den linksthorakalen Ableitungen wider. Entsprechend nimmt der negative Ausschlag der S-Zacke in den rechtsthorakalen Ableitungen zu. Eine linksventrikuläre Hypertrophie kann den Abstand des Myokard zur linkslateralen Thoraxwand verringern. Dadurch verringert sich der Abstand zwischen der Quelle des elektrischen Signals und dem Messpunkt auf der Körperoberfläche. Das Resultat sind erhöhte elektrische Amplituden, die gemessen werden. Aus der Zunahme des linksventrikulären Muskelgewebes wird der Einfluss auf die elektrische Herzachse verstärkt. Daraus resultiert eine Abweichung der elektrischen Herzachse nach hinten, links und oben im Vergleich zum nicht-hypertrophierten Herz.
- II. Hypertrophiertes Myokard kann zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes führen. Ein verbreiteter QRS-Komplex ist Ausdruck einer verlängerten Dauer der ventrikulären Kontraktion. Eine myokardiale Hypertrophie bewirkt auf zellulärem Niveau eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer aufgrund einer Down-Regulation spezieller Ionenkanäle [22]. Eine weitere Ursache für ein verlängertes QRS-Intervall sind

Veränderungen im Reizleitungssystem. So weisen Patienten mit LVH vermehrt einen inkompletten oder kompletten Links- bzw. Rechtsschenkelblock auf. So wird z.B. beim Linksschenkelblock das Septum initial von rechts anstatt von links erregt. In Abhängigkeit vom funktionellen Zustand des distalen linken Faszikel sowie des Purkinje-Systems erfolgt die restliche elektrische Aktivierung des linksventrikulären Myokards zeitlich verzögert.

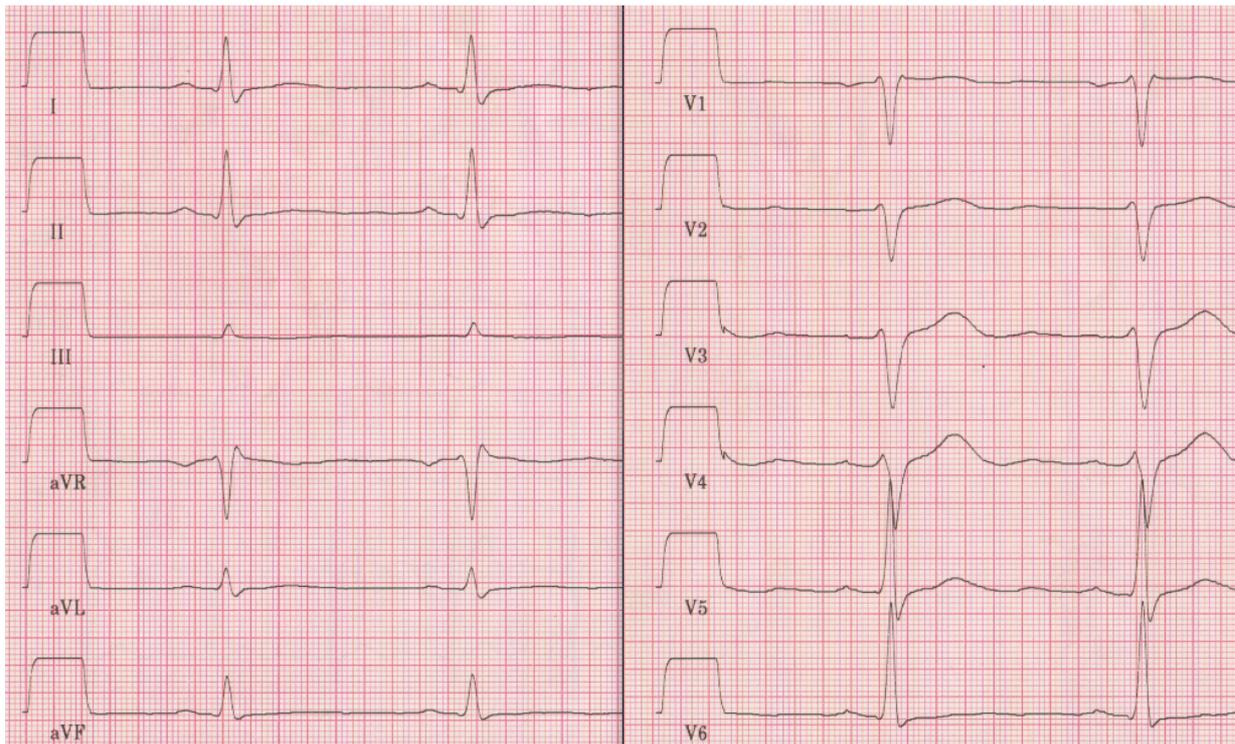
- III. Veränderung der ST-T Morphologie. Diese Veränderungen umfassen erhöhte Amplituden der T-Welle, ST-Streckensenkungen und Inversion der T-Welle. Die zelluläre Grundlage dieser Veränderung im Oberflächen-EKG ist unklar. Möglicherweise zeigt hypertrophiertes Myokard auf zellulärem Niveau Veränderungen im Repolarisationsablauf aufgrund einer relativen subendokardialen Ischämie. Ursache ist ein erhöhter Sauerstoffbedarf, eine erhöhte Wandspannung sowie ein verringerter Blutfluss im hypertrophierten Myokard. Eine Ischämie führt zu einer Änderung der elektrischen Erregbarkeit von Myokard, verkürzt die Dauer des Aktionspotentials und reduziert das Membranpotential im nicht-erregten Zustand. Diese Veränderung führt zu einem Spannungsgradienten zwischen den normalen Herzmuskelzellen und den ischämischen Herzmuskelzellen. Dieser Spannungsgradient bewirkt die Abweichung des ST-T Segments von der Norm. Die akute transmurale Ischämie führt zu einer Verlagerung des elektrischen Vektors hin zu den äußeren Epikardschichten. Dies stellt sich im Oberflächen-EKG als ST-Streckenhebung bzw. erhöhte T-Amplituden („Erstickungs-T“) dar. In den entgegengesetzten Ableitungen kommt es analog zu ST-Streckensenkungen bzw. zur T-Negativierung. Eine typische Veränderung, das sogenannte „strain pattern“ beschreibt eine deszendierende ST-Streckensenkung ausgehend von einem erniedrigten J-Punkt. Zusätzlich besteht eine asymmetrische Inversion der T-Welle. In Studien deutete das Vorliegen des „strain pattern“ auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit arterieller Hypertonie hin [23]. Bei Patienten ohne Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung korreliert eine zunehmende ST-Streckensenkung mit einer Zunahme der linksventrikulären Masse sowie dem Vorliegen einer anatomischen linksventrikulären Hypertrophie [24].

Es wurden bislang mehr als 30 verschiedene EKG-basierte diagnostische Kriterien für die linksventrikuläre Hypertrophie beschrieben. Die wichtigsten, da am häufigsten verwendeten

Indizes, sind: Der Sokolow-Lyon-Index, der Cornell-Voltage-Index, das Cornell-Produkt und der Romhilt-Estes-Index. Der Sokolow-Lyon-Index und der Cornell-Voltage-Index basieren auf der Amplitude der R-Zacke bzw. S-Zacke in definierten Ableitungen. Das Cornell-Produkt bezieht zusätzlich die Dauer des QRS-Komplex mit ein. Der Romhilt-Estes-Index verteilt anhand bestimmter EKG-Kriterien Punkte, die dann die Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie ermöglichen sollen.

**Tabelle 2:** Auflistung der wichtigsten EKG-Kriterien zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie

EKG-Index	Kriterium für eine LVH
Sokolow-Lyon-Index [25]	Summe der S-Amplitude in V1 und der R-Amplitude in V5 oder V6 $\geq 3,5$ mV
Cornell-Voltage-Index [26]	Männer: S-Amplitude in V3 + R-Amplitude in aVL $> 2,8$ mV Frauen: S-Amplitude in V3 + R-Amplitude in aVL $> 2,0$ mV
Cornell-Produkt [27]	QRS-Dauer x Cornell-Voltage $> 2436$ QRS-Dauer x Summe aller Amplituden aller Ableitungen $> 17427$
Romhilt-Estes-Index [28]	R-Amplitude in Extremitätenableitung oder S-Amplitude $\geq 2,0$ mV (3) oder S in V1 oder S in V2 $\geq 3,0$ mV (3) oder R in V5 oder R in V6 $\geq 3,0$ mV (3) Abnormes ST-T Segment (ohne Digitalismedikation) (3) Abnormes ST-T Segment (unter Digitalismedikation) (1) Terminale Negativierung von P in V1 $> 1$ mm und länger als 0,04 s (3) Linkslagetypp $\leq -30^\circ$ (2) QRS-Dauer $> 90$ ms (1) Oberer Umschlagpunkt in V5 oder V6 später als 0,05 s (1)
	Score $\geq 5$ : linksventrikuläre Hypertrophie Score = 4: möglicherweise LVH



**Abbildung 2:** EKG Beispiel (Schreibgeschwindigkeit 50 mm/s; 10 mm/mV) für einen positiven Sokolow-Lyon-Index

Neben diesen etablierten Indizes findet man in der jüngeren Literatur eine Reihe von „neuen“ EKG-Indizes, wie z.B. das „12-lead-product“ [29] oder das „12-lead-sum-of-voltage“ [30].

Auch Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie haben in den meisten Fällen ein auffälliges EKG (bis zu 93%) [31]. Die möglichen EKG-Veränderungen umfassen erhöhte Amplituden des QRS-Komplex, ST-T Streckenveränderungen, tiefe und schmale Q-Zacken, sowie verminderte Amplituden der R-Zacke in den linkspräkordialen Ableitungen.

Diesen heterogenen EKG-Veränderungen liegen verschiedene Mechanismen zugrunde, die teilweise den Veränderungen bei einer linksventrikulären Hypertrophie entsprechen.

Erhöhte Amplituden des QRS-Komplex entstehen durch größere elektrische Potentiale, die durch hypertrophiertes Myokard generiert wird. Die erhöhten Amplituden werden theoretisch an den Ableitpunkten auf der Körperoberfläche erfasst, die dem hypertrophierten Myokardareal am nächsten liegen, da hier die Signalabschwächung durch die Distanz am geringsten ist. Eine Verbreiterung des QRS-Komplex ist Folge einer verlängerten vollständigen Erregung des linken Ventrikels. Einerseits verlängert sich die Aktionspotentialdauer hypertrophierter Herzmuskelzellen, andererseits kann das Reizleitungssystem alteriert sein und verlängerte

Leitungszeiten aufweisen oder teilweise bzw. komplett blockiert sein. Veränderungen des ST-T Segments entstehen durch relative Ischämie der hypertrophierten Muskulatur (erhöhter Sauerstoffbedarf und Minderdurchblutung bei erhöhter Wandspannung sowie unzureichender Kapillarisation).

Schmale und tiefe Q-Zacken in den inferioren (II, III, aVF) und lateralen (I, aVL, V5 und V6) Ableitungen wurden ebenfalls beschrieben [32] [33]. Die Abgrenzung dieser Q-Zacken zu denen, die mit einem Myokardinfarkt assoziiert sind, ist schwierig. Typischerweise sind die Q-Zacken beim Myokardinfarkt breiter ( $> 0,04$  ms).

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob die gängigen EKG-Indizes einer linksventrikulären Hypertrophie auch zur Diagnose einer HCM geeignet sind. In einer entsprechenden Studie bei 161 genotypisierten HCM-Patienten zeigten der Romhilt-Estes-Index und die Summe der 12-Kanal QRS-Spannungen eine schwache Sensitivität (36%) bei einer hohen Spezifität (95%) [34]. In einer Studie mit 448 HCM Patienten korrelierten die gängigen EKG-Indizes nur schwach mit der echokardiographischen Ausprägung der linksventrikulären Masse. Keiner der EKG-Indizes war zur Risikostratifizierung hinsichtlich tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse geeignet [35]. Das EKG als Screening-Tool in Familien mit einer bereits diagnostizierten HCM scheint nützlich zu sein. Ryan et al. zeigten, dass Familienmitglieder, die EKG-Veränderungen im Sinne von linksventrikulärer Hypertrophie, ST-T-Streckenveränderungen oder signifikante Q-Zacken aufwiesen, zu 100% nach echokardiographischen Kriterien eine HCM hatten [36]. Insbesondere pathologische Q-Zacken scheinen bereits vor dem Auftreten einer echokardiographisch detektierbaren Hypertrophie nachweisbar zu sein [37].

Die gängigen EKG-Indizes zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie sind relativ unspezifisch. Daher sind sie zur Unterscheidung einer LVH von einer HCM kaum geeignet.

Ein interessanter Aspekt wurde von Yoshida et al. untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Dauer der „septal activation time“ mit der intraventrikulären Septumdicke korreliert und somit möglicherweise hilfreich bei einer Differenzierung der linksventrikulären Hypertrophie und hypertrophen Kardiomyopathie ist [38]. Die „septal activation time“ ist ein Maß für die Dauer der elektrischen Erregung des interventrikulären Septums. Je dicker das intraventrikuläre Septum, desto länger die Dauer, bis es vollständig elektrisch erregt ist. In der oben genannten

Studie war die SAT definiert als das Zeitintervall, in dem das maximale positive Potential von der mid-sternalen Position zur mid-clavikulären Position während des QRS-Komplex gewandert ist (ermittelt während eines Body Surface Potential Mappings).

#### **1.2.4 Limitation der Elektrokardiographie**

Zusammenfassend basiert die Ableitung eines Oberflächen-EKG auf folgendem physikalischen Prinzip: Während des Herzzyklus entsteht durch die einzelnen erregten Myokardzellen ein elektrisches Feld, welches sich durch den Körper ausbreitet und letztlich als elektrisches Potential von einer Elektrode auf der Körperoberfläche gemessen werden kann. Das Elektrokardiogramm liefert demnach Informationen über das elektrische Feld, welches vom Myokard generiert wird. Die Depolarisations- und Repolarisationswellen des Myokards haben eine bestimmte Richtung. Das Oberflächen-EKG bildet die komplexe räumliche und zeitliche Summation aller auf die Körperoberfläche übertragenen elektrischen Signale einer Vielzahl von Myokardfasern ab. Die elektrische Welle kann als Vektor dargestellt und so eine räumliche Darstellung der während der Erregungsausbreitung entstehenden Potentialdifferenzen liefern. Dies wird auch als Vektorkardiographie bezeichnet. Da die elektrische Welle ein Summationssignal vieler Myokardfasern ist, können sich entgegengesetzte Vektoren abschwächen. Auch können die elektrischen Signale bestimmter Herzregionen im Oberflächensummationssignal nicht zur Darstellung kommen.

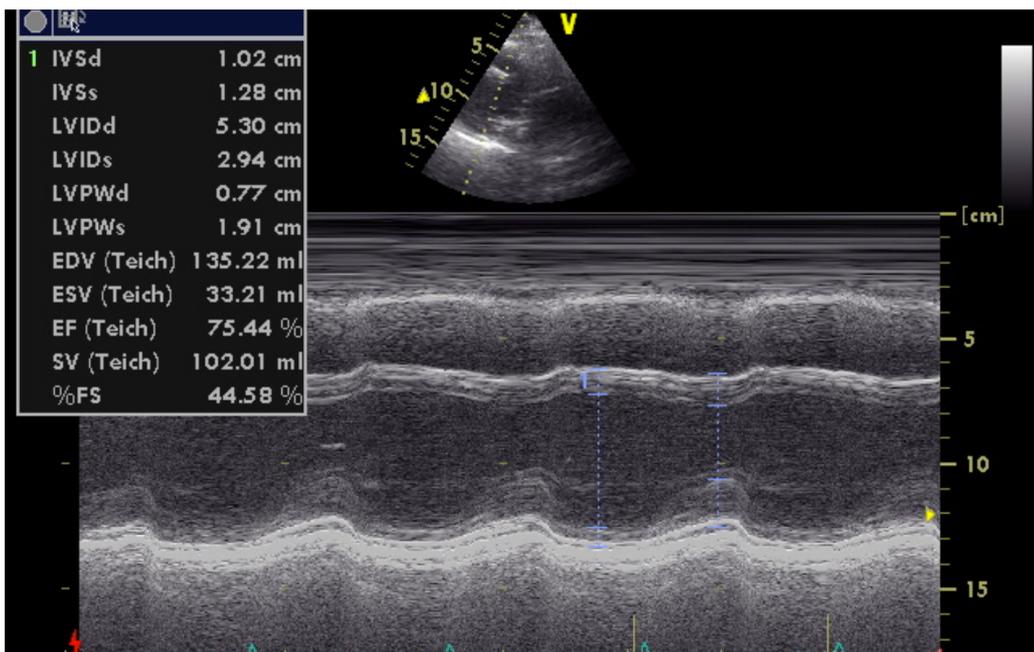
Man versucht Rückschlüsse auf elektrische Vorgänge im Herzmuskel zu treffen, indem man elektrische Signale auf der Körperoberfläche misst (sog. „inverses Problem der Elektrokardiographie“). Dieses Prinzip der Elektrokardiographie unterliegt gewissen Limitationen. Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss extrakardialer Faktoren auf das an der Körperoberfläche gemessene EKG-Signal zeigen. Die Spannung dieses EKG-Signals variiert in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. Die elektrische Spannung ist am höchsten bei jungen männlichen Erwachsenen und verringert sich sukzessive mit dem Alter. Ab dem 50. Lebensjahr ist diese Dynamik nicht weiter progredient. Derselbe Trend gilt mit Einschränkungen auch für Frauen [39] [40] [41]. Neben Faktoren wie Alter und Geschlecht moduliert vor allem auch die Körperfülle das elektrische Signal, welches vom Herzen ausgeht, so dass an der Körperoberfläche letztlich verzerrte elektrische Amplituden abgeleitet werden [21]. So zeigten Okin et al., dass sich die präkordialen elektrischen Amplituden auf der Körperoberfläche

umgekehrt proportional zum BMI verhalten [42]. Je größer der BMI des Patienten, desto kleiner die Amplitude des abgeleiteten elektrischen Signals auf der Körperoberfläche.

All diese modifizierenden Einflüsse auf das Oberflächensignal limitieren somit die diagnostische Aussagekraft der Elektrokardiographie.

### 1.3 Echokardiographie

Die linksventrikuläre Hypertrophie wird heutzutage am häufigsten durch die transthorakale Echokardiographie diagnostiziert. Die Echokardiographie erlaubt dabei die direkte Messung der myokardialen Diameter sowie Wanddicken. Am besten validiert ist die Messung im M-Mode des Schallstrahls, der durch den linken Ventrikel auf Höhe der Spitze der Mitralklappensegel gelegt wird.



**Abbildung 3:** Echokardiographische M-Mode Messung der linksventrikulären Diameter

Wichtig ist es, den linken Ventrikel in der parasternal langen Achse in voller Länge darzustellen, um eine fehlerhafte Messung durch Verkürzung (sogenanntes „foreshortening“) zu vermeiden. Aus den so gewonnenen Daten lässt sich die linksventrikuläre Masse anhand einer Formel ermitteln. Die Formel lautet:

$$\text{LVM (g)} = 0.8 \times (1.04 \times ((\text{IVSDD} + \text{LVWDD} + \text{LVEDD})^3 - (\text{LVEDD})^3)) + 0.6$$

Man bezeichnet diese Formel als die anatomisch validierte Penn-Formel nach einer Konvention der American Society of Echocardiography (ASE) [43]. Sie ist anatomisch validiert, da in Studien die so berechnete linksventrikuläre Masse mit der anatomischen Herzmasse nach Autopsie verlässlich korreliert [44]. Der Terminus „Konvention der ASE“ bezeichnet dabei eine Konvention, nach der die Endokardkonturen in die Wanddickenvermessung einfließen. Die anhand der Formel errechnete linksventrikuläre Masse (LVM) wird an die individuelle Körperoberfläche (Body surface area = BSA) angepasst und ergibt so den linksventrikulären Massenindex (LVMI).

Neben der Berechnung der linksventrikulären Masse liefert die Echokardiographie Informationen über eine eventuell vorhandene strukturelle Herzerkrankung wie zum Beispiel Klappenvitien oder Texturauffälligkeiten des Myokards. Auch können die hypertrophierten Areale des Herzens eingegrenzt werden. Dies kann die ätiologische Einordnung einer Hypertrophie erleichtern.

Die echokardiographische Bestimmung der linksventrikulären Masse unterliegt dabei gewissen Limitationen. Zur genauen Messung der Wanddicken und Diameter ist eine korrekte Anlotung des linken Ventrikels notwendig. Limitierende Faktoren wie schlechte Schallbarkeit (z.B. bei Lungenemphysem, Adipositas oder Thoraxdeformitäten) führend zu einer verstärkten Inter- und Intraobservervariabilität.

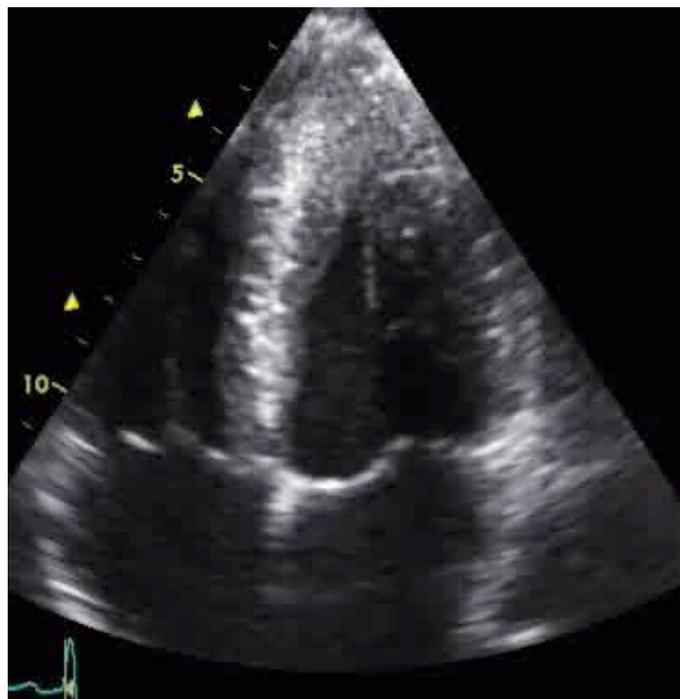
Die linksventrikuläre Hypertrophie manifestiert sich in verschiedenen Formen. Neben der absoluten linksventrikulären Masse definiert dabei die räumliche (geometrische) Ausprägung der myokardialen Hypertrophie die verschiedenen Untergruppen. Die linksventrikuläre Masse kann eine konzentrische Form (Zunahme der relativen Wanddicke) oder eine exzentrische (normale relative Wanddicke) Form zeigen. Zur Unterscheidung kann echokardiographisch die relative Wanddicke des linken Ventrikels berechnet werden (die Formel lautet:  $RWT = 2 \times PWTd / LVIDd$ ).

Eine konzentrische Form der linksventrikulären Hypertrophie liegt bei einem Wert  $<0,43$  vor. Bei einem Wert  $>0,43$  ist von einer exzentrischen linksventrikulären Hypertrophie auszugehen [45].

Die routinemäßige Diagnosefindung der hypertrophen Kardiomyopathie stützt sich ebenfalls auf die transthorakale Echokardiographie. Auch die kardiale Magnetresonanztomographie ist ein

geeignetes diagnostisches Mittel, aufgrund der hohen Kosten und limitierten Verfügbarkeit jedoch speziellen Fällen vorbehalten.

Gemäß den Leitlinien der ACC (American college of cardiology) [46] muss bei der HCM eine enddiastolische maximale myokardiale Wanddicke von  $\geq 15$  mm bei einem nicht-dilatierten linken Ventrikel vorliegen. Milder ausgeprägte Wanddicken von 13 bis 14 mm müssen dabei insbesondere vom „Sportlerherz“ abgegrenzt werden. Die Unterscheidung dieser beiden Entitäten einer Hypertrophie ist problematisch und Gegenstand vieler Forschungsarbeiten [47].



**Abbildung 4:** Apikaler Vierkammerblick eines Patienten mit HCM in der transthorakalen Echokardiographie

Die regionale Verteilung der typischerweise asymmetrischen Hypertrophie betrifft meist das interventrikuläre Septum, kann aber auch die apikalen Segmente, die linksventrikuläre freie Wand oder den rechten Ventrikel betreffen [48]. Im 2-D Mode stellt sich im meist nicht-dilatierten linken Ventrikel eine charakteristische septal betonte Hypertrophie dar und im M-Mode kann das typische SAM-Phänomen (SAM = systolic anterior motion) der Mitralklappe nachgewiesen werden. Das SAM-Phänomen beschreibt dabei den systolischen Kontakt des anterioren Mitralklappensegels mit dem interventrikulären Septum. Das Phänomen entsteht, indem in der Austreibungsphase das Blut mit hoher Geschwindigkeit durch den verengten linksventrikulären Ausflusstrakt fließt. Dabei wird das anteriore Mitralklappensegel passiv zum

Septum gezogen. Beim Vorliegen des SAM-Phänomens besteht typischerweise eine systolische Obstruktion des linksventrikulären Ausflußtrakts (LVOT). Eine Obstruktion des LVOT ist definiert als das Vorliegen eines dopplerechokardiographisch gemessenen Ruhe-Druckgradienten von mehr als 30 mmHg. Das Ausmaß der Obstruktion variiert in Abhängigkeit der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie der körperlichen Aktivität [49]. Patienten mit einer solchen Obstruktion haben im Vergleich zu Patienten ohne Obstruktion ein erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod oder einer Herzinsuffizienz zu versterben [50].

Bei ca. 80% der HCM-Patienten liegt eine diastolische Dysfunktion vor, was die gestörte Relaxationsfähigkeit des hypertrophierten Myokards widerspiegelt [15]. Diese diastolische Dysfunktion bedingt Symptome einer Herzinsuffizienz.

#### **1.4 Das Body-Surface-Potential-Mapping**

Die Kenntnis der genannten limitierenden Faktoren des 12-Kanal-EKG hat in den 70er Jahren zu der Entwicklung von Body-Surface-Potential-Mapping (BSPM) - Anlagen geführt.

Heutzutage wird beim BSPM eine Vielzahl von Elektroden (je nach Anlage über 300) eingesetzt, die rings um den Thorax angeordnet sind und zur Ableitung von elektrischen Signalen dienen. Als virtuelle Referenzelektrode dient üblicherweise der Wilson-Neutralpunkt (Wilson Central Terminal; WCT), der durch die Zusammenschaltung der drei Extremitätenableitungen errechnet wird und annäherungsweise dem elektrischen Nullpunkt entspricht. Diese Referenzelektrode ist wichtig, da durch die auf der Körperoberfläche aufbrachten Elektroden die Potentialdifferenz zur Referenzelektrode gemessen wird. Im Gegensatz zum 12-Kanal-EKG existiert für das BSPM jedoch keine standardisierte Aufzeichnung bzw. Datenerfassung. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlichster BSPM-Anlagen, die sich in der Anzahl, der Position und in der Art der Elektrodenanbringung auf der Körperoberfläche unterscheiden. So gibt es Anlagen vom Käfig-, Westen- und Gürteltyp [51]. Einige sind kommerziell erhältlich, andere wiederum Eigenentwicklungen der entsprechenden Forschungsgruppen, so wie das in unserer Studie verwandte BSPM nach Krenzke.

Durch die hohe Anzahl der Ableitpunkte soll eine der maßgeblichen Limitationen des herkömmlichen 12-Kanal-EKG ausgeschaltet werden, nämlich dass das elektrische Signal nur von wenigen Punkten auf der Körperoberfläche erfasst wird. Ziel ist es, durch die hohe Anzahl an Ableitpunkten die Erfassung der elektrischen Aktivität des Herzens zu optimieren und den Wert der gewonnenen Informationen zu optimieren.

Zunächst hat sich Waller im Jahre 1886 mit dem Verhalten von Potentialdifferenzen bei einem elektrischen Dipol beschäftigt und Überlegungen angestellt, ob diese Vorgehensweise auf das elektrische Feld des Herzens angewendet werden kann [52].

Im Jahr 1914 haben sich Lewis et al. und 1930 Barker et al. in Tierversuchen mit der kardialen Erregungsausbreitung auf der Körperoberfläche beschäftigt und diese als Potentialdifferenzen erfasst. Wilson hat 1932 mit dem Oberflächen-Mapping Myokardinfarkte am Hundeherz untersucht. Anhand des EKG konnten erstmals Aussagen über die Lokalisation des abgestorbenen Gewebes gemacht werden.

1934 haben Koch und Schneyder die Potentialverteilung auf der Körperoberfläche während eines QRS-Komplexes untersucht und diese als Isopotentiallinien dargestellt. Isopotentiallinien beschreiben das elektrische Feld einer Spannungsquelle. Eine Isopotentiallinie verbindet alle Punkte, die das gleiche elektrische Potential aufweisen. Eine dynamische Darstellung der Isopotentiallinien kann also zur Darstellung der elektrischen Welle während des Herzzyklus verwendet werden.

Eine große Anzahl von Patienten wurde erstmals 1938 und 1939 von Freundlich und Lepeschkin [53] untersucht, indem 18 unipolare anteriore Thoraxableitungen erfasst wurden. Anhand der Spannungsamplituden wurden sowohl Normalpatienten als auch solche mit linksventrikulärer Hypertrophie charakterisiert. Das Konzept der unipolaren Ableitungen wurde von mehreren Wissenschaftlern weiter verfolgt. So erschien 1953 eine Publikation von Mauro et al. [54], die mit Hilfe von mehreren hundert Ableitpunkten auf der anterioren Thoraxoberfläche Isopotentiallinien konstruiert hat, um so die Potentialdifferenzen während des QRS-Komplexes zu untersuchen. Im späteren Verlauf hat die technische Entwicklung dazu geführt, dass der Verlauf der Isopotentiallinien während des Herzzyklus in bewegten Bildern dargestellt werden konnte. Dadurch wurde das Verständnis für elektrische Vorgänge am Herzen vertieft.

Das BSPM wurde bereits im Rahmen zahlreicher Studien unter Anwendung unterschiedlicher Methoden wissenschaftlich untersucht. Zunächst ist zu beachten, dass mangels einheitlicher Standards die Ableitungsanzahl und -lokalisierung zwischen den unterschiedlichen Systemen variiert. Dies erschwert einen Vergleich zwischen den Untersuchungen der unterschiedlichen Zentren.

Dennoch weisen die verschiedenen Systeme gewisse Gemeinsamkeiten auf, so dass die Untersuchungsauswertung unter Berücksichtigung eines der folgenden Aspekte erfolgen kann:

### 1. Visuelle Interpretation und Mustererkennung

Es erfolgt die Auswertung von statischen Kurvenverläufen, die gewisse elektrisch-strukturelle Veränderungen kennzeichnen. Die örtliche und zeitliche Verteilung der EKG-Signale hinsichtlich der Amplituden, intraventrikulärer Erregungsverzögerungen, Endstreckenveränderungen oder sonstiger Auffälligkeiten wird untersucht.

Die Auswertung basiert auf dem „solid angle“-Konzept. Danach generieren elektrische Wellen, die auf eine positive Elektrode zulaufen, einen positiven Ausschlag, während die elektrischen Wellen, die von einer positiven Elektrode ablaufen, einen negativen Ausschlag generieren [21]

### 2. Statistische Analyse

Hier wird für ein gesundes Probandenkollektiv während eines PQRST-Intervalls ein BSPM zu einem definierten Zeitpunkt aufgezeichnet. Diese Aufzeichnung wird von der des untersuchten Krankenkollektivs subtrahiert, um ein sogenanntes „departure Map“ [55] zu berechnen. Dadurch werden die Unterschiede in der Erregungsausbreitung und Morphologie des EKG-Signals, anhand dessen eine Auswertung erfolgen kann, erkennbar.

### 3. Stimulation-Maps / dynamische EKG-Auswertungen von Erregungsabläufen

Hier werden die von kranken Patienten aufgezeichneten Stimulation-Maps mit zuvor von gesunden Probanden zu Referenzzwecken angefertigten Maps verglichen. Die Aufzeichnung erfolgt mit Hilfe elektrischer Stimulationen an fest definierten Orten. Diese Methode kann bei der Lokalisation von akzessorischen Leitungsbahnen und zur Eingrenzung der Foci verschiedener Herzrhythmusstörungen hilfreich sein (z.B. ventrikuläre Tachykardien) [56].

Die nach den verschiedenen Aspekten ausgewerteten Studien zeigen das folgende diagnostische Potential des BSPM an:

Misaki et al. zeigten die Möglichkeit der Lokalisation eines akzessorischen Leitungsbündels bei Patienten mit Wolf-Parkinson-White Syndrom vor epikardialer Ablation [57] auf. Dabei wurde die Lokalisation der frühesten Erregung im Herzmuskel während der Delta-Welle im EKG

untersucht. Eine Delta-Welle im EKG kann auf eine Überleitung elektrischer Impulse zwischen Atrium und Ventrikel über eine akzessorische Leitungsbahn hinweisen.

Als Nächstes ist zudem die Risikostratifizierung von Patienten mit Brugada-Syndrom möglich, da sich im BSPM spezifische Auffälligkeiten im De- und Repolarisationsmuster zeigen, die mit dem Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien assoziiert sind [58]. Stärker ausgeprägte ST-Elevationen in den Ableitungen, die den rechtsventrikulären Ausflußtrakt abbilden, waren bei Patienten mit Brugada-Syndrom ein Prädiktor für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen.

Medvegy et al. konnten charakteristische Veränderungen im Isopotential-Map bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) zeigen. Diese charakteristischen Veränderungen betreffen den zeitlichen Verlauf der elektrischen Aktivierung des Ventrikels. Anhand dieser Muster konnten Patienten mit einem NSTEMI von Patienten mit akutem Koronarsyndrom anderer Entität differenziert werden [59].

Durch die Einbeziehung von Ableitpunkten, die außerhalb der 12-Kanal-Standardableitungen liegen, kann die Detektion myokardialer Ischämien verbessert werden. Dies wurde nachgewiesen sowohl im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms [60] als auch bei der ergometrischen Belastung [61] [62] [63].

Auch hat sich die erhöhte örtliche Auflösung des BSPM im Vergleich zum Standard-EKG vor allem bei der Untersuchung hypertropher Myokardveränderungen als nützlich erwiesen. So können Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie anhand einer Auswertung der maximalen Amplitude der R-Zacke sowie des QRS-Komplex identifiziert werden [63]. In der gleichen Studie konnte einer Hypertrophie des interventrikulären Septums eine lokale Verlängerung der Ausbreitung der elektrischen Erregung zugeordnet werden. Ebenso scheint eine charakteristische örtliche Verteilung der maximalen positiven und negativen ST-T-Segmentveränderungen bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie vorzuliegen [64].

Aufgrund der zahlreichen Ableitungen der BSPM-Systeme und des damit verbundenen hohen technischen und zeitlichen diagnostischen Aufwands gibt es Bestrebungen, die Ableitungen mit dem höchsten diagnostischen Wert zu identifizieren, um einfache Algorithmen zu ermitteln, nach denen bestimmte myokardiale Veränderungen diagnostiziert werden können.

So reduzierten Oikarinen et al. ein 123-Kanal-BSPM durch Algorithmen auf zwei Ableitungen, die den größten diagnostischen Wert bei der LVH hatten. Die zwei Ableitpunkte lagen

rechtspräkordial im oberen und unteren Thoraxbereich. Aus den Messwerten dieser beiden Ableitungen konnte eine konzentrische Hypertrophie mit einer hohen Sensitivität und Spezifität vorhergesagt werden [65].

## 2 Fragestellung

Ziel der Arbeit war es folgende Hypothesen zu bestätigen bzw. zu widerlegen:

- I. Die Korrektur des Oberflächen-EKG-Signals anhand der individuellen Thoraxkonfiguration im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke verbessert die Sensitivität und Spezifität beim Sokolow-Lyon-Index zur Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie im Vergleich zum Standard 12-Kanal-EKG.
- II. Ein EKG-Index auf Grundlage des Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke erlaubt die Vorhersage einer linksventrikuläre Hypertrophie sowie der linksventrikulären Masse.
- III. Ein EKG-Index auf Grundlage des Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke erlaubt die Unterscheidung der linksventrikulären Hypertrophie aufgrund einer arteriellen Hypertonie von der hypertrophen Kardiomyopathie.

### **3 Patienten und Methodik**

#### **3.1 Patientenuntersuchung**

##### **3.1.1 Beschreibung der Studienpopulation; Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Rahmen der Studie wurden zwischen 2005 und 2007 Body-Surface-Potential-Maps von insgesamt 49 Patienten (31 Männer und 18 Frauen) erstellt. Die Untersuchungen fanden in der Medizinischen Klinik mit dem Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow-Klinikum und im Deutschen Herzzentrum Berlin statt.

Das Patientenkollektiv wurde aus stationären Patienten der kardiologischen Normalstation und aus ambulanten Patienten des „Kompetenznetz Herzinsuffizienz“ rekrutiert. Zudem wurden Patienten der Spezialsprechstunde „Hypertrophe Kardiomyopathie“ am Campus Virchow-Klinikum untersucht.

Insgesamt wurden drei Gruppen untersucht:

Gruppe 1: das Kontrollkollektiv. Bestehend aus 14 freiwilligen Probanden sowie vier stationär behandelten Patienten (n=18). Das Kontrollkollektiv hatte nach echokardiographischen Kriterien keine linksventrikuläre Hypertrophie. Die vier stationär behandelten Patienten wurden elektiv aufgenommen zur Durchführung einer elektrophysiologischen Untersuchung bei paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie. Die EPU ergab in drei Fällen den Befund einer typischen (slow-fast) AV-Knoten-Reentrytachykardie und in einem Fall eine fokale atriale Tachykardie. Alle vier Patienten wurden erfolgreich abladiert.

Alle 18 Patienten waren nach echokardiographischen Kriterien strukturell herzgesund und wiesen sonst eine leere kardiale Anamnese und ein unauffälliges kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Der Studieneinschluss sowie sämtliche Untersuchungen erfolgten vor der elektrophysiologischen Untersuchung.

Gruppe 2: Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH-Gruppe), bestehend aus 17 Patienten. Alle Patienten wiesen nach echokardiographischen Kriterien eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie auf. Dabei konnte bei allen (n=17) eine essentielle arterielle Hypertonie als wahrscheinlichste Ursache für die Hypertrophie eruiert werden. Keiner der

Patienten hatte eine relevante Aortenstenose oder erfüllte echokardiographisch die morphologischen Kriterien einer Kardiomyopathie.

In der LVH-Gruppe lag der echokardiographisch errechnete linksventrikuläre Massenindex für Männer über  $116 \text{ g/m}^2$  und für Frauen über  $104 \text{ g/m}^2$ . Er entsprach somit definitionsgemäß einer linksventrikulären Hypertrophie [8]. Alle Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie hatten eine echokardiographische relative Wanddicke (RTW) von  $<0,43$ . Damit hatten alle Patienten ( $n=17$ ) eine konzentrische Form der linksventrikulären Hypertrophie [66].

Gruppe 3: Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM-Gruppe). Bestehend aus 14 Patienten mit einer echokardiographisch gesicherten Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie. Bei keinem der 14 Patienten lag ein relevantes Klappenvitium vor, so dass eine valvuläre Genese der septalen Hypertrophie ausgeschlossen werden konnte. Bei vier dieser 14 Patienten konnte echokardiographisch ein relevanter Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) nachgewiesen werden. Somit lag bei diesen vier Patienten eine obstruktive Form der hypertrophen Kardiomyopathie vor.

Bei allen HCM-Patienten wurde bislang eine konservativ-medikamentöse Behandlungsstrategie verfolgt. Keiner der Patienten wurde bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durch katheterinterventionelle Verfahren (Transcatheter ablation of septal hypertrophy; TASH) oder chirurgischer Myektomie versorgt.

Keiner der Patienten war Träger eines implantierbaren Cardioverter/Defibrillators.

Patienten mit einem Links- bzw. Rechtsschenkelblock im 12-Kanal-Ruhe EKG wurden ausgeschlossen, da in diesen Fällen eine auf EKG-Kriterien basierte Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie, kaum möglich ist [67].

Einschlusskriterien:

- Konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie aufgrund arterieller Hypertonie
- hypertrophe (obstruktiv bzw. nicht-obstruktive Form) Kardiomyopathie
- Sinusrhythmus im Ruhe-EKG
- erhaltene linksventrikuläre Globalfunktion
- Alter über 18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Links- bzw. Rechtsschenkelblock (komplett oder inkomplett) im Ruhe-EKG
- Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- kardiochirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte
- Zustand nach TASH-Prozedur, chirurgischer Myektomie oder Träger eines ICD
- Medikation, die den QRS-Komplex, bzw. die T-Wellenmorphologie beeinflusst (insbesondere Digitalis, Klasse Ic und III-Antiarrhythmika, Antidepressiva)

Für die Studienpopulation wurden aus den medizinischen Akten umfangreiche klinische Angaben in die Datenbank aufgenommen. Die Datenerfassung erfolgte pseudonomisiert und unter Einhaltung des Datenschutzes.

Aus den Größen- und Gewichtsangaben wurde der Body mass index (BMI) errechnet. Hierzu wurde die folgende Formel verwendet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} \div \text{Größe (m)}^2$$

Zudem wurde die Körperoberfläche (Body surface area = BSA) mit der Mosteller-Formel errechnet:  $\text{BSA} = \sqrt{\text{Größe} \times \text{Gewicht} \div 3600}$

Alle Teilnehmer der Studie wurden - neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Examination - folgenden Untersuchungen unterzogen:

- Digitales 12-Kanal-Ruhe-EKG
- transthorakale Echokardiographie
- BSPM nach Krenzke.

Dabei wurden folgende Geräte verwendet:

- 12-Kanal-Ruhe-EKG Gerät MAC 5000 von General Electrics, USA
- Echokardiographiegerät Vivid 7 von General Electrics, USA (ausgestattet mit einem 2,5-MHz-Schallkopf der neuesten Generation)
- Body Surface Potential Mapping-Anlage nach Krenzke [68].

Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin bewilligt. Die Studienteilnehmer wurden über den Ablauf der Studie aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme ein.

Im Folgenden werden der Ablauf und die Systematik der Datenerhebung der durchgeführten Untersuchungen erläutert:

### **3.1.2 12-Kanal-Ruhe-EKG und Sokolow-Lyon-Index**

Von allen Patienten wurde ein digitales 12-Kanal-Ruhe-EKG (MAC 5000, General Electrics, USA) mit den zwölf Standardableitungen (I, II, III, aVL, aVF, aVR, V<sub>1</sub> – V<sub>6</sub>) aufgezeichnet. Die Aufzeichnungsgeschwindigkeit lag bei 50 mm/s, die Eichung bei 1 mV/cm. Es wurde ein 40 Hz Filter benutzt, um die Artefakte durch Muskelarbeit zu minimieren.

Anhand des 12-Kanal-EKG wurde der Sokolow-Lyon-Index nach folgender Formel berechnet:  $SV_1 + RV_5$  oder  $RV_6$  (der jeweils größere Wert) [25]. Der cut-off Wert beträgt dabei  $\geq 3,5$  mVolt, d.h. bei einem Wert  $\geq 3,5$  mVolt liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor. Der EKG-Index wurde von einem verblindeten Untersucher manuell ausgemessen.

### **3.1.3 Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie erfolgte durch einen erfahrenen Untersuchenden in der kardiologischen Funktionsdiagnostik des Campus Virchow-Klinikum. Er war hinsichtlich der klinischen Studiendaten verblindet.

Die Untersuchung bestand aus einer Doppler-, einer 2-D und einer M-Mode-Messung. Sie wurde entsprechend den Empfehlungen der „American Society of Echocardiography“ [69] durchgeführt.

Die echokardiographischen Standardebenen wurden eingestellt, digital registriert und gespeichert. Bei der Aufzeichnung wurden unter anderem die linksventrikuläre Globalfunktion (LVEF) visuell bzw. planimetrisch bestimmt. Zudem wurde im M-Mode die intraventrikuläre Septumdicke (IVSDD), der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser (LVEDD bzw. LVESD) und die linksventrikuläre posteriore Wanddicke (LVWDD) ermittelt.

Zusätzlich wurde anhand der erhobenen Daten die linksventrikuläre Masse (LVM) mit der anatomisch validierten Penn-Formel nach der ASE-Konvention [43] berechnet. Die Formel lautet:

$$\text{LVM (g)} = 0.8 \times (1.04 \times ((\text{IVSDD} + \text{LVWDD} + \text{LVEDD})^3 - (\text{LVEDD})^3)) + 0.6$$

Die LVM wurde auf die Körperoberfläche (BSA) bezogen und in der Einheit  $\text{g/m}^2$  durch den linksventrikulären Massenindex (LVMI) ausgedrückt, um die physiologische Variabilität der LVM zu berücksichtigen.

### **3.1.4 Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke**

#### **3.1.4.1 Grundlagen**

Die BSPM-Anlage nach Krenzke ist durch mehrere Patente geschützt (Patentschrift DD 225333 und DD 284594).

In einer käfigartigen Vorrichtung werden durch 75 Ableitungen nicht nur die elektrischen Potentiale an definierten Punkten des Thorax abgeleitet, sondern es wird auch die individuelle Thoraxkonfiguration ermittelt. Durch vermessende ausfahrbare Halter für die 75 EKG-Elektroden kann der Abstand zwischen den EKG-Elektroden auf dem Thorax und dem Vorrichtungsmittelpunkt der Apparatur gemessen werden. Der liegende Patient wird innerhalb der Vorrichtung so positioniert, dass sein elektrischer Herzmittelpunkt im Vorrichtungsmittelpunkt liegt. Die Berechnung des elektrischen Herzmittelpunktes erfolgt nach der Methode von Frank [70]. In Abhängigkeit dieser Berechnung werden die Höhe sowie die horizontale und seitliche Lage der Untersuchungs-liege eingestellt. Als Ergebnis liegt der Patient so in der Vorrichtung, dass sein elektrischer Herzmittelpunkt im Mittelpunkt der käfigartigen Anlage liegt.

Es wird davon ausgegangen, dass das elektrische Feld des Herzens mit dem Quadrat des Abstandes von der Quelle abnimmt. Je weiter entfernt ein elektrisches Signal vom Entstehungsort gemessen wird, desto schwächer ist es. Daraus folgt, dass die auf der Thoraxoberfläche gemessenen elektrischen Signale von der Thoraxform abhängig sind. Mit dem BSPM nach Krenzke ist es möglich, die elektrischen Signale, die auf der Thoraxoberfläche gemessen werden, auf eine für jeden Patienten gleiche normierte Oberfläche zu projizieren.

Diese gleiche normierte Oberfläche ist eine Kugel mit einem Radius von 10 cm, deren Mittelpunkt mit dem elektrischen Herzmittelpunkt deckungsgleich ist.

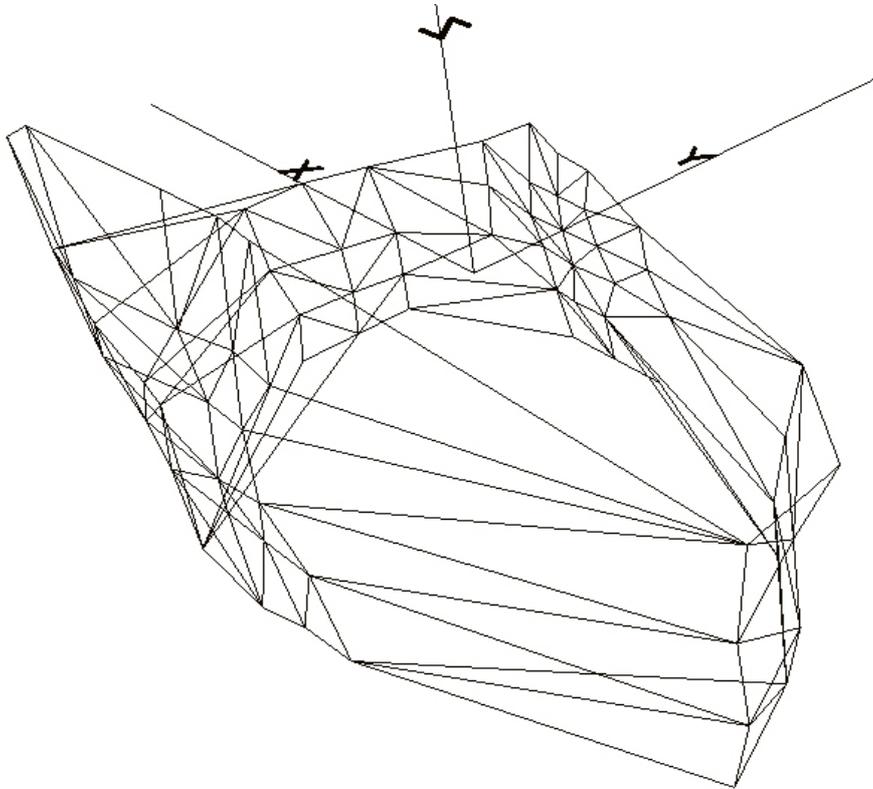
Da die auf der Körperoberfläche gemessenen elektrischen Signale Potentialdifferenzen sind, muss es eine Bezugselektrode geben. Wie auch bei den anderen BSPM-Verfahren üblich, wird durch Zusammenschaltung der drei Extremitätenableitungen über gleich große Widerstände eine virtuelle Bezugselektrode ermittelt (sog. Wilson central terminal).



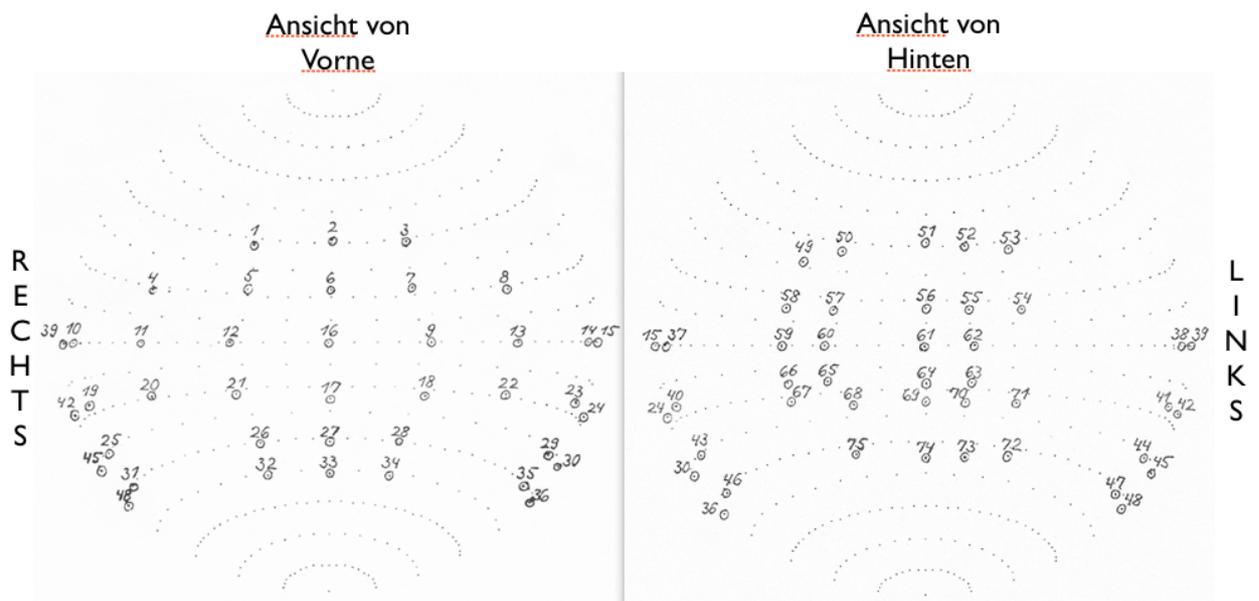
**Abbildung 5:** BSPM-Anlage nach Krenzke

Die BSPM-Anlage stellt folglich deshalb eine Neuerung dar, weil es die individuelle Thoraxform ohne zusätzliche bildgebende Verfahren berücksichtigt und somit die Lage des Herzens im Thorax in die EKG-Darstellung und in die Berechnungen mit einbezieht. Diese BSPM-Apparatur erlaubt also nicht nur die simultane Registrierung von 75 Oberflächen EKGs, sondern auch die Lokalisierung der individuellen Ableitpunkte im dreidimensionalen Raum.

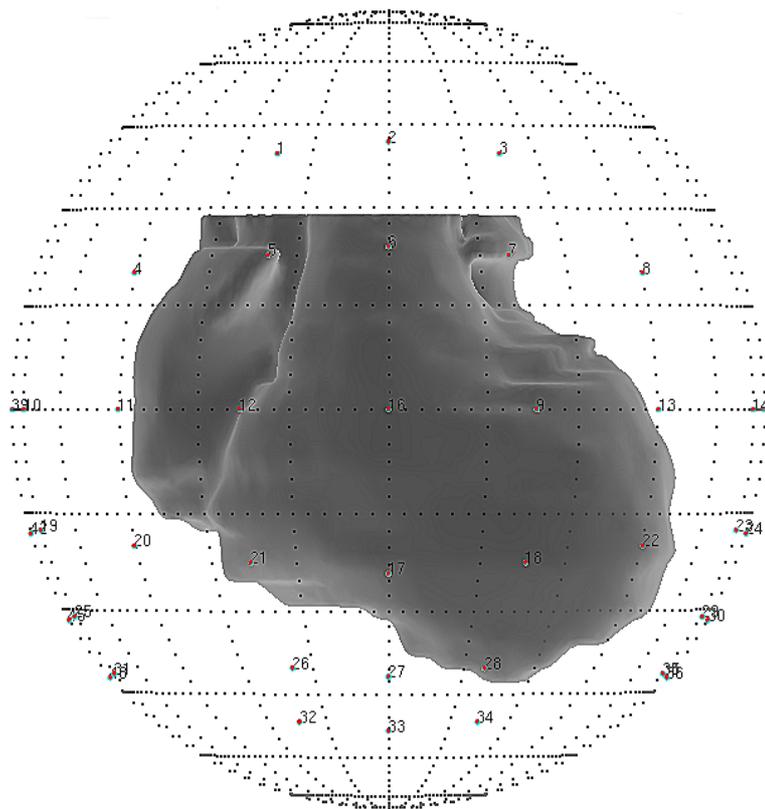
Auf die genaue Beschreibung der technischen Konstruktion wird verwiesen [68].



**Abbildung 6:** Darstellung der 75 Ableitpunkte im dreidimensionalen Raum im BSPM nach Krenzke



**Abbildung 7:** Darstellung der 75 Ableitpunkte auf der virtuellen Kugel im BSPM nach Krenzke



**Abbildung 8:** Darstellung der 75 Ableitpunkte auf der virtuellen Kugel mit projiziertem Herzmodell

### 3.1.4.2 Individuelle Konfiguration der Anlage

Der Patient wird innerhalb des Geräts so positioniert, dass sein zuvor berechneter elektrischer Herzmittelpunkt mit dem Mittelpunkt der Anlage deckungsgleich ist. Die Berechnung des elektrischen Herzmittelpunktes erfolgt nach der Methode von Frank [70]. Hiernach erfolgt die Berechnung in Abhängigkeit von der jeweiligen Thoraxtiefe, der Thoraxbreite sowie dem Abstand der oberen Klavikularlinie zum vierten Intercostalraum (ICR).

Die exakte horizontale und seitliche Lage des Patienten wird durch zwei verstellbare Polster gewährleistet, die in Kontakt zur Schulterpartie des Patienten stehen. Die Anpassung der vertikalen Lage erfolgt durch einen höhenverstellbaren Untersuchungstisch. So variiert zwischen den einzelnen Patienten lediglich der Abstand der einzelnen Elektroden zum elektrischen Herzmittelpunkt in Abhängigkeit zur Thoraxform. Folglich ist bei allen Patienten der Winkel zwischen dem elektrischen Herzmittelpunkt und den einzelnen Elektroden identisch.

Sobald der Patient korrekt im Gerät positioniert ist, fahren insgesamt 75 druckluft-betriebene Elektroden heran und stellen über ein Elektrodengel einen engen Kontakt zur Körperoberfläche her.

### **3.1.4.3 Aufzeichnung des Signals**

Ein vier Sekunden langes EKG-Signal wird kontinuierlich auf dem Monitor einer elektronischen Steuereinheit dargestellt und kann, sobald etwaige Artefakte und die korrekte Elektrodenlage kontrolliert wurden, aufgezeichnet und in das angeschlossene Computersystem importiert werden.

Die Aufzeichnung erfolgt mit 500 Hz an jeder Elektrode mit einer Auflösung von 12 Bit.

Der Widerstand der Wilson Elektrode beträgt 100 k $\Omega$ . Die Eingabeimpedanz des EKG-Verstärkers beträgt 100 M $\Omega$ .

Die gewonnenen Messwerte werden an einem PC mit dem Betriebssystem Windows XP nachbearbeitet und mit Hilfe der hierfür programmierten Software „EKG-Mapping“ ausgewertet.

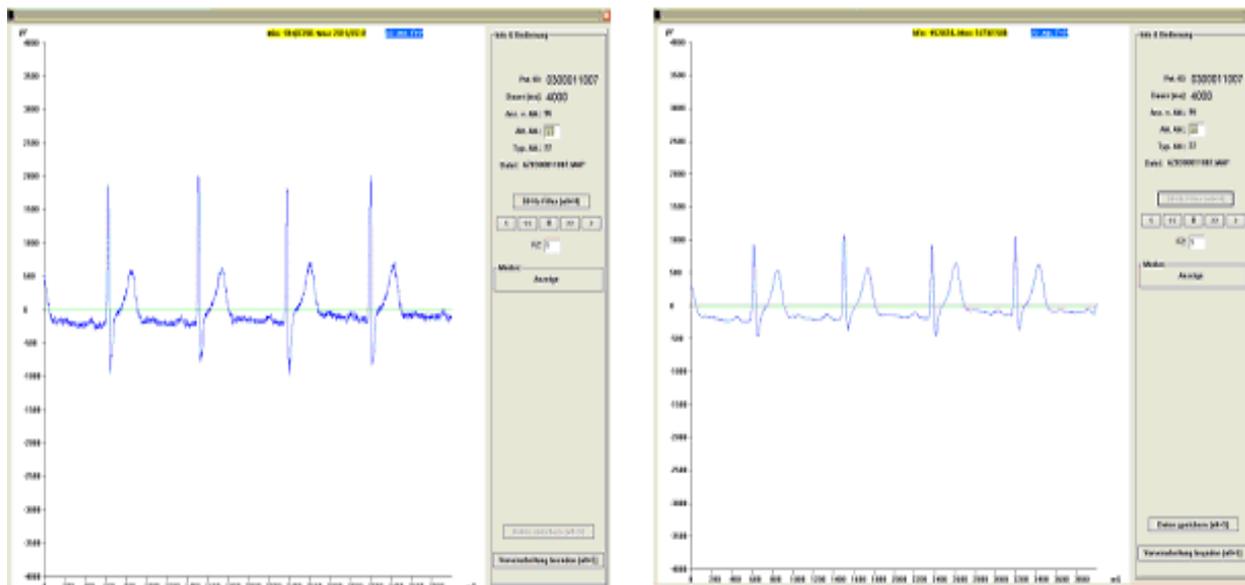
Im Folgenden wird das Vorgehen der Datenverarbeitung und –auswertung näher beschrieben.

### **3.1.4.4 Signalvorverarbeitung**

#### **3.1.4.4.1 Filter**

In einem ersten Schritt werden die Rohdaten der 75-Kanal EKG-Mapping-Anlage in das Softwaremodul „Vorverarbeitung“ geladen. Hierbei ist es möglich, etwaige Artefakte oder fehlerhafte Ableitungen zu sichten und diese gegebenenfalls zu ersetzen.

Um Zitterartefakte durch Muskelarbeit zu verringern, wird bei der Vorverarbeitung ein 50 Herz Filter verwendet.

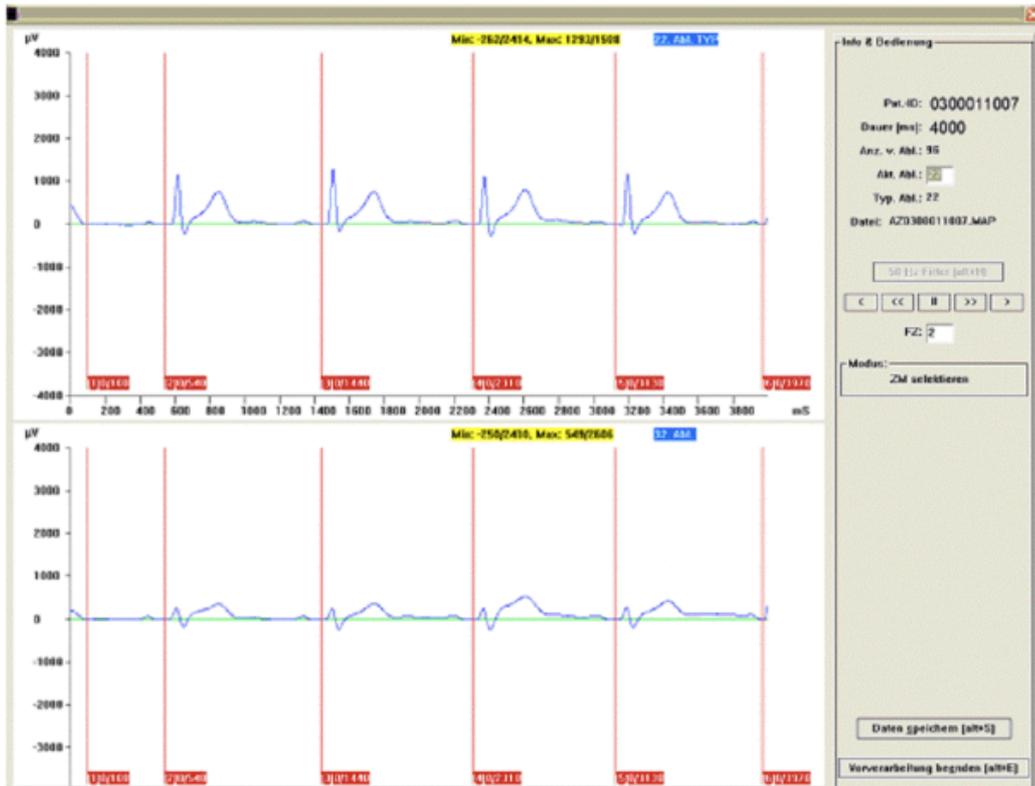


**Abbildung 9:** Frequenzfilter während der Vorverarbeitung des Messsignals

### 3.1.4.4.2 Nulllinienkorrektur

In der weiteren Datenverarbeitung wird das Signal auf eine elektrische Nulllinie geeicht.

Die PQ-Strecke, die den Zeitpunkt nach vollständiger Erregung der Vorhöfe und vor Erregung der Ventrikel im Herzzyklus darstellt, entspricht der elektrischen Nulllinie. Anschließend wird bei einer geeignet erscheinenden Ableitung manuell die Nulllinienmarkierung für den Herzzyklus gesetzt und der so definierte Zeitpunkt der PQ-Strecke auf alle anderen Ableitungen angewandt. Eine solche Referenzableitung sollte artefaktfrei sein und eine exakte Markierung der PQ-Strecke erlauben.

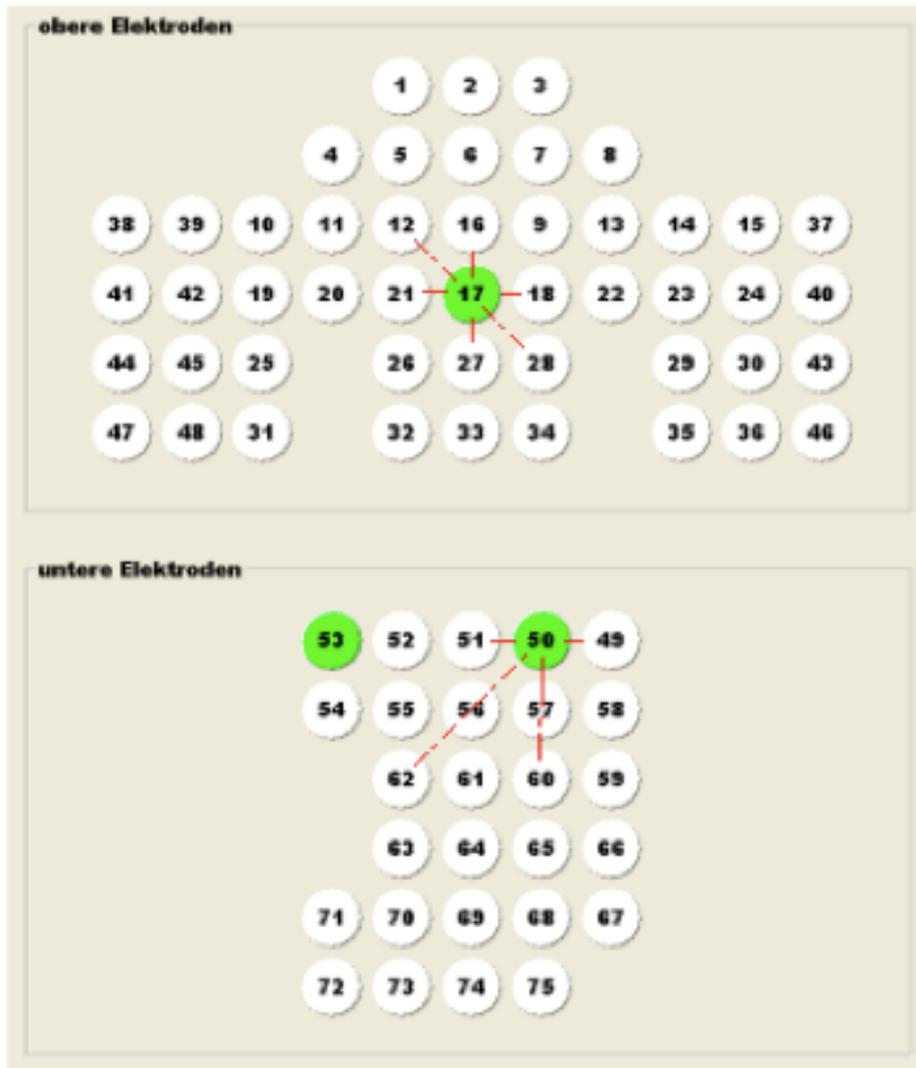


**Abbildung 10:** Nulllinienkorrektur während der Vorverarbeitung des Messsignals

### 3.1.4.4.3 Ersatz fehlerhafter Ableitungen

Es wird jede der 75 Ableitungen einzeln gesichtet. Fehlerhafte Ableitungen werden bei Bedarf durch Inter- oder Extrapolation aus umliegenden Ableitungen ersetzt. Fehlerhafte Ableitungen können durch mangelhaften Kontakt einer Elektrode zur Körperoberfläche, durch ihre Verschiebung durch Atemarbeit während der Aufzeichnung oder durch Kontakt zu einer Rippe entstehen. Zudem sind technische Defekte einzelner Elektroden nicht auszuschließen, so dass fehlerhafte Signale auch durch fehlerhafte Ableitungen entstehen können.

Jeder einzelne Schritt, der eine Modifikation des Signals aus den Rohdaten darstellt, wird dokumentiert und kann für jeden Patienten nachvollzogen werden.



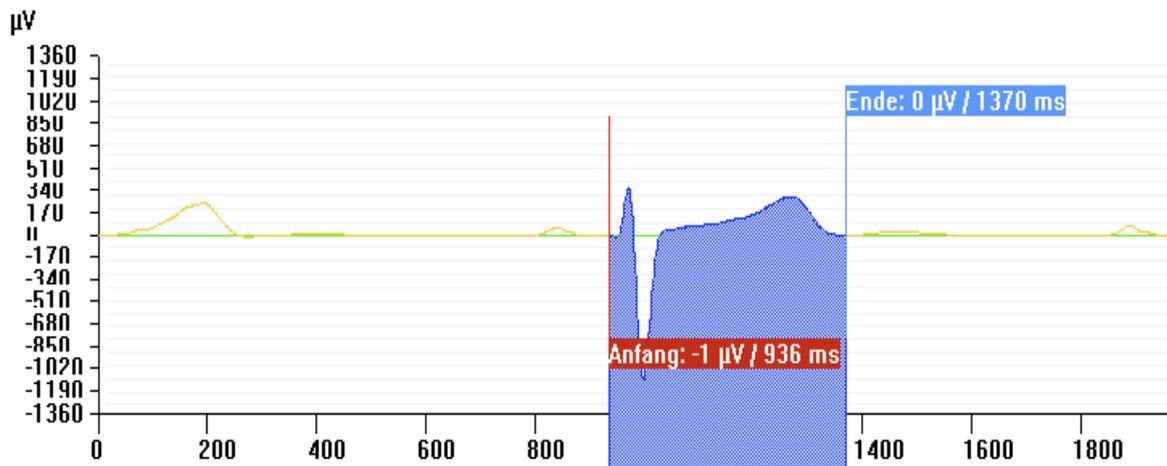
**Abbildung 11:** Ersatz fehlerhafter Ableitungen durch Inter- oder Extrapolation

### 3.1.4.5 Signalberechnung und Signalkorrektur

Für den zweiten Schritt der Auswertung ist das Modul „Map-Berechnung“ der EKG-Mapping-Software erforderlich.

Für den Patienten wird eine Referenzableitung ausgewählt. Diese wurde bereits zuvor während der Vorverarbeitung bestimmt. Innerhalb des 4 Sekunden dauernden aufgezeichneten EKG-Signals wird dann der Beginn der Q-Zacke, das Ende der S-Zacke und das Ende der T-Welle manuell markiert. Dabei wird der Beginn der Q-Zacke als erste Abweichung des Signals ins Negative innerhalb der PQ-Strecke definiert. Das Ende der S-Zacke wird definiert als Treffpunkt der zuvor negativen S-Zacke mit der isoelektrischen Nulllinie. Anschließend erfolgt die Markierung des Endes der T-Welle als Treffpunkt der zuvor negativen, bzw. positiven T-Welle

mit der isoelektrischen Nulllinie. Durch die Software wird die aktuelle gemessene elektrische Spannung für jeden einzelnen Punkt in der EKG-Kurve angezeigt (Spannung angegeben in  $\mu\text{V}$  auf der y-Achse in Abbildung X), so dass für den Untersuchenden der Zeitpunkt sichtbar ist, an dem das Signal die elektrische Nulllinie kreuzt.



**Abbildung 12:** Markierung des QRST-Komplexes zur Amplituden- und Flächenberechnung

Anschließend werden mit Hilfe der Software die Modi „Amplituden-Map“, „korrigiertes Amplituden-Map“ und „Flächen-Map“ aktiviert. Die Software berechnet nun anhand des EKG-Signals und der zuvor gesetzten Markierungen der einzelnen Abschnitte des EKG-Signals folgende Parameter für jede einzelne Ableitung:

- Dauer des QRS-Komplexes
- Amplitude der R-Zacke
- Amplitude der S-Zacke
- Fläche des QRS- bzw. QRST-Komplexes

Die Berechnung erfolgt anhand des nativen, also unveränderten, EKG-Signals. Die gleichen Parameter werden zusätzlich anhand des Korrektur-Algorithmus berechnet. Die so berechneten EKG-Parameter werden in Abhängigkeit der individuellen Thoraxkonfiguration des untersuchten Patienten moduliert. Die Signalkorrektur in Abhängigkeit von der individuellen Thoraxkonfiguration wird nach folgender Rationale durchgeführt:

Die korrigierten Messdaten der einzelnen Elektroden werden so berechnet, als würden sich die einzelnen Ableitpunkte nicht auf der (individuell unterschiedlichen) Thoraxoberfläche eines Patienten, sondern auf einer (für alle Berechnungen gleichen) virtuellen Kugel mit einem Radius von 10 cm um den Herzmittelpunkt befinden.

Die Formel nach der das EKG-Signal berechnet wird, lautet:

$$U_k = U_t r_t^2 / 100$$

$U_k$ : korrigiertes Potential

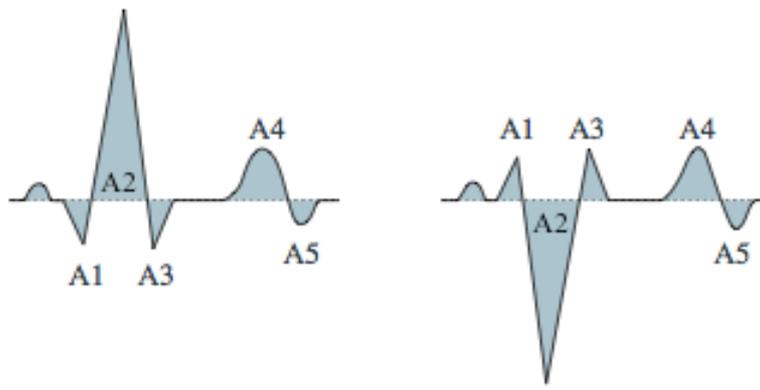
$U_t$ : gemessenes Potential an der Elektrodenposition  $t$  auf dem Thorax

$r_t$ : Distanz der Messelektrode von elektrischen Herzmittelpunkt

In die Berechnung fließt also die jeweilige Entfernung der Messelektrode vom Herzmittelpunkt ein. Diese Entfernung ist wiederum abhängig von der individuellen Thoraxkonfiguration.

Die Fläche der einzelnen EKG-Abschnitte wird im Modus „Flächen-Map“ der EKG-Mapping Software nach folgendem Algorithmus berechnet:

$$\text{QRS-Fläche} = A1 + A2 + A3; \text{QRST-Fläche} = \text{QRS-Fläche} + A4 + A5$$



**Abbildung 13:** Schematische Darstellung der Berechnung der QRS- und QRST-Fläche

Nun kann eine Textdatei erstellt werden, die sowohl die an den 75 Elektroden gemessenen unveränderten (nativen) Werte als auch die anhand des Korrekturalgorithmus modifizierten Werte (korrigierten Werte) enthält. Diese Daten wurden in eine SPSS-Datenbank aufgenommen.

### 3.2 Berechnung

Anhand der gewonnenen Daten wurde der Sokolow-Lyon-Index sowohl für das Standard 12-Kanal-EKG, als auch für das native und korrigierte BSPM berechnet.

Hierzu werden die Messdaten der Ableitungen des BSPM verwendet, die aufgrund ihrer Lokalisation denen des Standard 12-Kanal-EKG am nächsten kommen ( $V_1$  = BSPM-Ableitung 12,  $V_5$  = BSPM- Ableitung 23,  $V_6$  = BSPM-Ableitung 24).

Zur Vereinfachung der umfangreichen BSPM-Messdaten wurden EKG-Indizes berechnet. Einerseits zur Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv und andererseits zur Diskriminierung einer LVH von einer HCM. Es wurden dabei jeweils Indizes erstellt für folgende EKG-Parameter:

- a. R- und S-Amplituden
- b. QRS-Flächen
- c. QRST-Flächen

Die R- und S-Amplituden aller 75-Ableitungen wurden als Parameter für die Berechnung eines neuen EKG- Index untersucht. Die R- und S-Amplituden wurden untersucht, da diese Parameter auch bei dem seit langem etablierten Sokolow-Lyon-Index, den Cornell-Voltage Kriterien und teilweise auch in die Romhilt-Estes-Kriterien zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie einfließen.

Die QRS- und QRST-Flächen wurden als Parameter für die Berechnung eines neuen EKG-Index untersucht, da zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, dass sie bei der EKG-basierten Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie von diagnostischer Bedeutung sind [65] [71] [72].

### **3.3 Datenerfassung und Statistik**

Die Datenerfassung und statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die Beschreibung der Daten erfolgte durch den Mittelwert und die Standardabweichung des Mittelwertes. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Studiengruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. mit dem T-Test erfasst. Ein zweiseitiger p-Wert  $< 0.05$  wurde als statistisch signifikant definiert. Zuvor wurde eine Testung auf Normalverteilung durchgeführt.

Die diagnostischen Ergebnisse des Sokolow-Lyon-Index bei der Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie wurden für die Messdaten des 12-Kanal-EKG, des nativen und des korrigierten BSPM berechnet und sodann als Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve dargestellt. Die diagnostische Güte wurde anhand der „area under the curve“ quantifiziert und mit Hilfe einer Vierfeldertafel die Sensitivität und Spezifität errechnet.

Bei der Berechnung der diagnostischen Indizes auf Grundlage der Messdaten des 75-Kanal BSPM wurde folgendes Rechenmodell verwendet: eine logistische Regressionsanalyse mit einer schrittweisen Vorwärts-Selektion.

So wurden separat für jeden untersuchten EKG-Parameter (1. R- und S-Amplituden; 2. QRS-Flächen; 3. QRST-Flächen) für alle 75-Ableitungen Schritt für Schritt die Ableitungen mit dem höchsten diagnostischen Informationsgehalt identifiziert und in einem einfachen Index zusammengefasst. Dabei wird in jedem Schritt mittels Qui-Quadrat-Test geprüft, ob es zu einer signifikanten Verbesserung der Modellgüte kommt.

Die so errechneten Indizes werden als ROC-Kurve dargestellt. Die Darstellung der Korrelation mit dem linksventrikulären Massenindex wird in einem Streudiagramm dargestellt. Die Rationale für eine Korrelation dieser derart berechneten EKG-Indizes mit dem linksventrikulären Massenindex basiert auf folgender weit verbreiteten Annahme: Eine vergrößerte myokardiale Masse erzeugt ein stärkeres elektrisches Feld, was zu einer größeren elektrischen Spannung des QRS-Komplex führt. Auf dieser Annahme basieren ebenfalls die oben genannten bereits etablierten EKG-Indizes (Sokolow-Lyon-Index, Cornell-Voltage etc.).

Die statistische Beratung erfolgte durch einen ärztlichen Statistiker des Institut für Medizinische Biometrie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristik

Die klinischen und echokardiographischen Charakteristika der Studiengruppen (LVH vs. Kontrollgruppe und LVH vs. Kontrollgruppe) werden in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 3:** Gruppencharakteristika der Kontrollgruppe und LVH-Gruppe

	Kontrollen (n=18)	LVH (n=17)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	12/6	10/7	0,631 §
Alter (Jahre)	39,1±18,3	55,4±15,4	0,008*
BMI	24,8±4,1	26,9±5,1	0,185
BSA	1,9±0,1	1,9±0,2	0,626
LVEF	60±2,2	59,7±3,4	0,724
IVSDD	11,6±1,7	15,5±4,7	0,003*
LVEDD	47,1±5,5	47,2±4,7	0,944
LVWDD	10,3±1,9	14,2±2,1	<0,001*
LV Masse	188,1±36,3	296,8±79,7	<0,001*
LVMI	96,3±13,4	155,3±38,4	<0,001*

Angaben erfolgen als Anzahl der Individuen oder als Mittelwert ± Standardabweichung

BMI: Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); BSA: Body surface area ( $\text{m}^2$ )

LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%); IVSDD: intraventrikuläre Septumdicke in der Diastole (mm); LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (mm); LVWDD: linksventrikuläre enddiastolische Wanddicke (mm); LV-Masse: linksventrikuläre Masse (g); LVMI: linksventrikulärer Massenindex ( $\text{g}/\text{m}^2$ )

§ Die Geschlechterverteilung wurde mit dem Chi-Quadrat Test analysiert; \*signifikant:  $p < 0,05$ .

Die anderen Parameter wurden mit einem t-Test analysiert.

**Tabelle 4:** Gruppencharakteristika der LVH-Gruppe und HCM-Gruppe

	LVH (n=17)	HCM (n=14)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	10/7	9/5	0,097 §
Alter (Jahre)	55,4±15,4	48±17,9	0,222
BMI	26,9±5,1	26,3±2,6	0,688
BSA	1,9±0,2	1,9±0,2	0,679
LVEF	59,7±3,4	60±0	0,756
IVSDD	15,5±4,7	18,9±4,6	0,056
LVEDD	47,2±4,7	42±6,3	0,014*
LVWDD	14,2±2,1	12,3±1,2	0,006*
LV Masse	296,8±79,7	269±66,4	0,306
LVMI	155,3±38,4	138±27,3	0,169

§ Die Geschlechterverteilung wurde mit dem Chi-Quadrat Test analysiert; \*signifikant:  $p < 0,05$ .

Die anderen Parameter wurden mit einem t-Test analysiert.

**Tabelle 5:** Komorbidität und Medikation der Studiengruppen

	Kontrollen	LVH	HCM
D.M.	0/18	4/17 (23%)	0/14
Art. HTN	0/18	17/17 (100%)	4/14 (28%)
KHK	0/18	2/17 (12%)	0/14
HLP	0/18	7/17 (41%)	4/14 (28%)
BB	2/18 (11%)	9/17 (53%)	7/14 (50%)
Diuretika	0/18	8/17 (47%)	2/14 (14%)
ACE-H.	0/18	10/17 (59%)	3/14 (21%)
AT1- Antag.	0/18	6/17 (35%)	0/14
CA-Antag.	0/18	5/17 (29%)	3/14 (21%)

D.M. = Diabetes Mellitus; Art. HTN = Arterielle Hypertonie; KHK = Koronare Herzerkrankung; HLP = Hyperlipoproteinämie; BB = Betablocker; ACE-H = ACE-Hemmer, AT1-Antag. = AT1-Rezeptorantagonist; CA-Antag. = Kaliziumkanalantagonist

#### 4.2 Hypothese I: der Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage der Messdaten des 12-Kanal-EKG und des Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke

Das Ziel war ein Vergleich der diagnostischen Güte des Sokolow-Lyon-Index bei der linksventrikulären Hypertrophie auf Grundlage der unterschiedlichen Messdaten. Der Sokolow-Lyon-Index wurde für jeden Patienten aus den EKG-Amplituden des Standard 12-Kanal-EKG, den EKG-Amplituden des korrigierten BSPM nach Krenzke und zusätzlich aus den nativen Messdaten des BSPM nach Krenzke berechnet. Diese nativen Messdaten wurden nicht anhand des Distanzkorrekturalgorithmus im BSPM nach Krenzke modifiziert. Die nativen EKG-Amplituden derjenigen Ableitungen des BSPM, die hinsichtlich ihrer Lokalisation auf dem Thorax den EKG-Standardableitungen am nächsten kommen, sollten denen des Standard 12-Kanal-EKG sehr ähnlich sein. Somit sollte sich die diagnostische Aussagekraft des anhand dieser Daten ermittelten Sokolow-Lyon-Index nicht wesentlich unterscheiden. Die diagnostische Güte des so berechneten Sokolow-Lyon-Index wurde als ROC-Kurve mit Angabe der Fläche unter der Kurve („area under the curve“) dargestellt. Anhand einer Kreuztabelle wurde die jeweilige Sensitivität und Spezifität errechnet.

**Tabelle 6:** Vergleich der diagnostischen Güte des Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage der Messdaten der drei untersuchten Methoden

Quelle des SLI Index	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Korrigiertes BSPM	0,697	0,104	0,076	0,493	0,902
Natives BSPM	0,544	0,119	0,695	0,311	0,776
Standard EKG	0,564	0,118	0,565	0,332	0,796

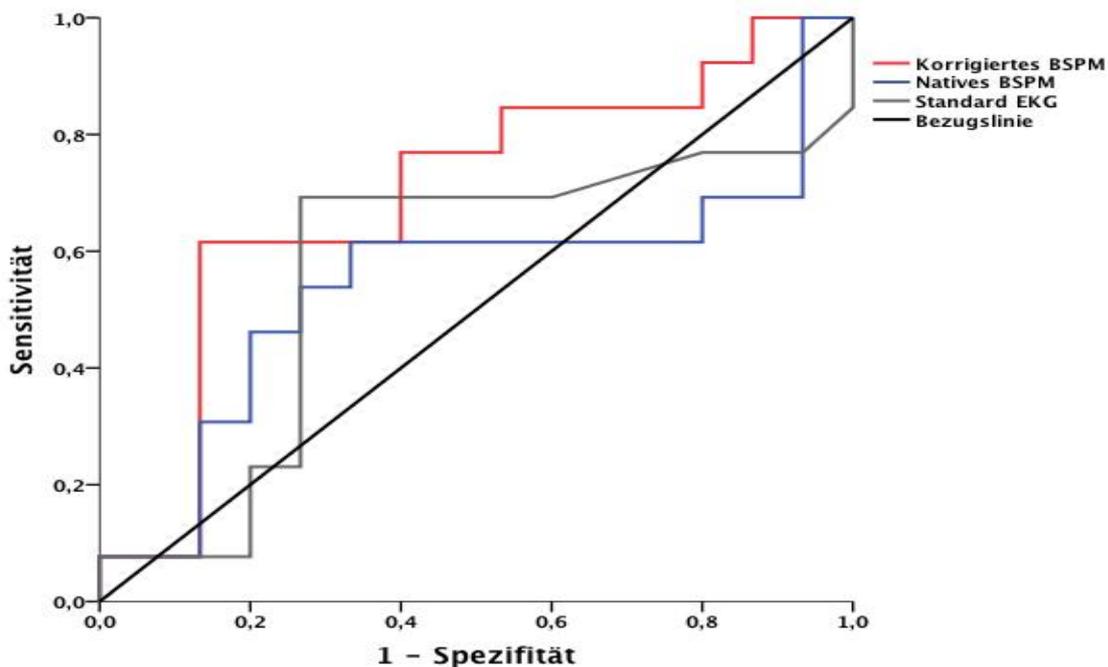
SLI: Sokolow-Lyon-Index; BSPM: Body-Surface-Potential-Map; AUC: Area under the curve

Für das Standard-EKG ergibt sich eine AUC von 0,564, für das native BSPM eine AUC von 0,544 und für das korrigierte BSPM eine AUC von 0,697.

Unter Berücksichtigung der für die individuelle Thoraxkonfiguration korrigierten BSPM-Messdaten schnitt der Sokolow-Lyon-Index (cut-off  $\geq 3,5$  mVolt) bei einer Sensitivität von 41% und einer Spezifität von 88% am besten ab. Das native BSPM bzw. das Standard 12-Kanal-EKG weisen dagegen eine geringere Sensitivität auf (29% bzw. 23%), wobei jedoch die Spezifität (83% bzw. 94%) vergleichbar ist.

**Tabelle 7:** Sensitivität und Spezifität der drei untersuchten Methoden dargestellt in einer Vierfeldertafel

	Richtig positiv	Falsch positiv	Falsch negativ	Richtig Negativ	Sensitivität	Spezifität
Korrigiertes BSPM	7	2	10	16	41%	88%
Natives BSPM	5	3	12	15	29%	83%
12-Kanal- EKG	4	1	13	17	23%	94%



**Abbildung 14:** Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage der Messdaten der drei untersuchten Methoden, dargestellt in einer ROC-Kurve

### 4.3 Hypothese II: Index zur Diagnose und Quantifizierung der linksventrikulären Hypertrophie

Mittels einer logistischen Regression und einer schrittweisen Vorwärts-Selektion wurde jeweils ein diagnostischer Index für folgende EKG-Parameter (abhängige Variable) berechnet:

- a. R- und S-Amplituden
- b. QRS-Flächen
- c. QRST-Flächen

Dabei wurden die anhand der individuellen Thoraxkonfiguration korrigierten Messdaten des BSPM verwendet. Diese Korrektur der EKG-Signale im BSPM nach Krenzke stellt eine der wesentlichen methodischen Neuerungen dar.

Die Diagnose (Ist-Zustand) einer linksventrikulären Hypertrophie wurde anhand des echokardiographisch gemessenen und geschlechtsspezifischen linksventrikulären Massenindex bestimmt. Sie ist somit als unabhängige Variable in die Berechnung eingeflossen.

### **4.3.1 Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der R- und S-Amplituden im Body-Surface-Potential-Map**

Nach Analyse der R- und S-Amplituden aller 75-Ableitungen wurde ein Index, der auf der S-Amplitude der Ableitung 32 basiert, ermittelt.

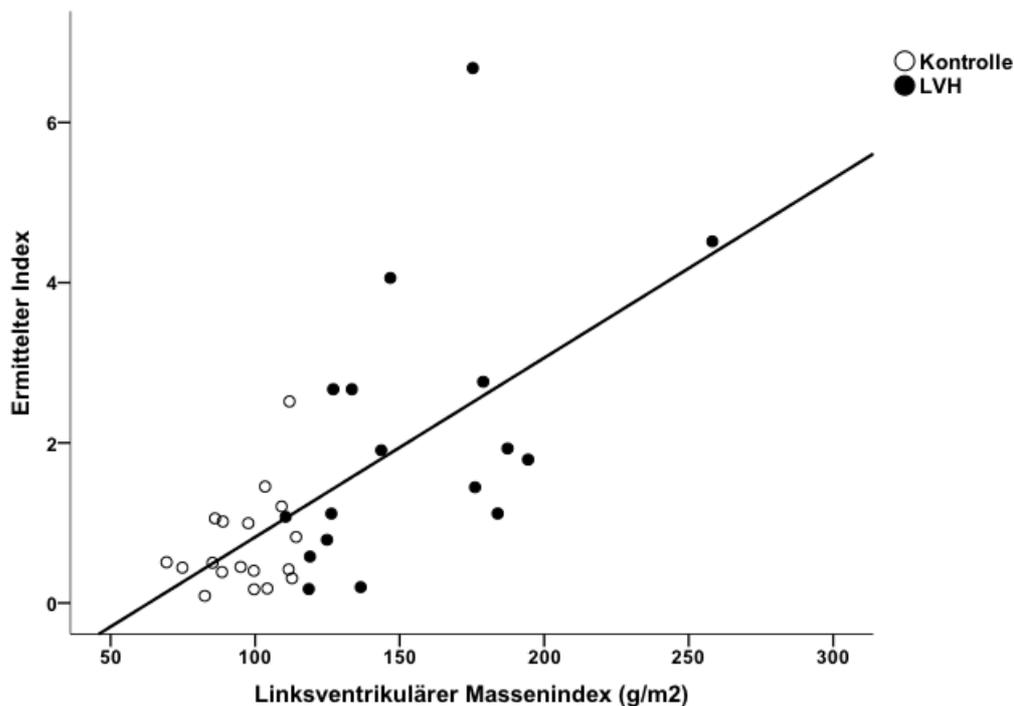
Die Gleichung zur Berechnung des Indexes lautet:

$$- 0,01 \times \text{Amplitude der S-Zacke in Ableitung 32 (mVolt)}$$

Der hier ermittelte diagnostische Index – in einer ROC Kurve dargestellt - hat eine AUC von 0,8. Die Festlegung des cut-off-Wertes wurde aus praktischen Gründen so gewählt, dass eine Spezifität von ca. 70% gewährleistet ist.

So erhält man bei einem cut-off-Wert  $\geq 1$ mVolt für den hier ermittelten Index eine Spezifität von 72% und eine Sensitivität von 76% bezüglich der Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie.

Zur Evaluierung einer Korrelation des Index mit dem linksventrikulären Massenindex wurde das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  (0,414) berechnet. Als Darstellung wurde ein Streudiagramm gewählt. Die ermittelte Korrelation ist dabei statistisch signifikant ( $p > 0,001$ ).



**Abbildung 15:** Korrelation des ermittelten Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 32 mit dem linksventrikulären Massenindex im Streudiagramm

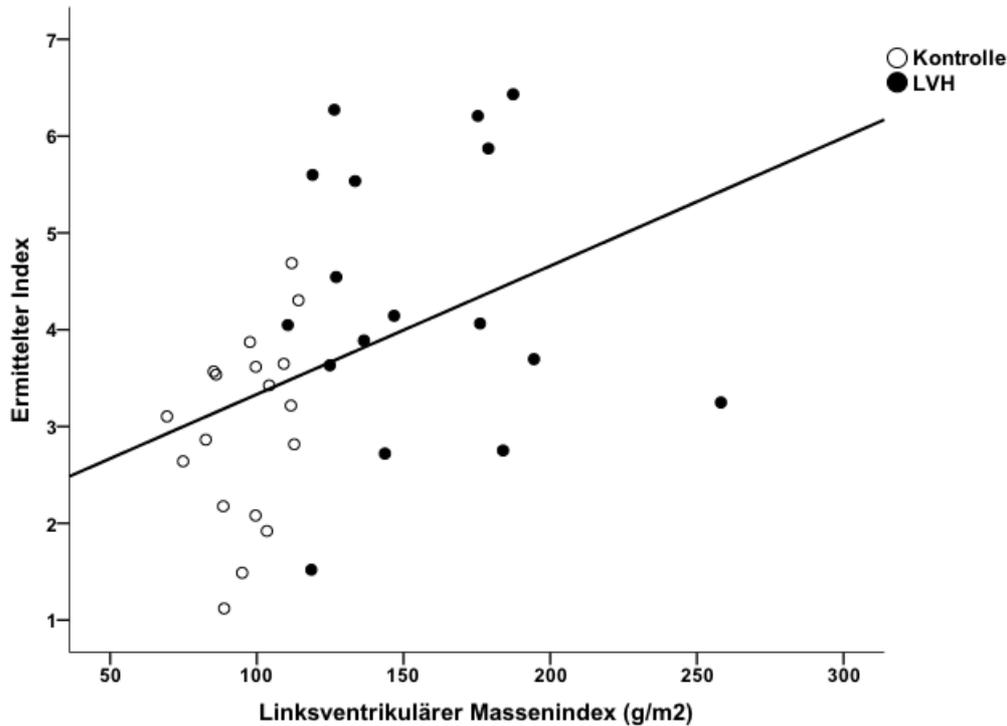
#### 4.3.2 Ermittelte diagnostischer Index nach Analyse der QRS-Flächen im Body-Surface-Potential-Map

Nach Analyse der QRS-Flächen aller 75-Ableitungen wurde ein Index, der auf der QRS-Fläche der Ableitung 71 basiert, ermittelt werden. Die Gleichung zur Berechnung des Index lautet:

$$0.016 \times \text{QRS-Fläche der Ableitung 71}$$

Der hier ermittelte diagnostische Index, dargestellt in einer ROC-Kurve, hat eine AUC von 0,79. Bei einem cut-off-Wert von  $\geq 3,59$  beim hier ermittelten QRS-Index erhält man so eine Spezifität von 72% und eine Sensitivität von 76%.

Der hier ermittelte QRS-Index korreliert mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,156 ( $r^2$ ) mit dem linksventrikulären Massenindex. Die Korrelation ist statistisch signifikant ( $p = 0,019$ ).



**Abbildung 16:** Korrelation des ermittelten Index auf Grundlage der QRS-Fläche der Ableitung 71 mit dem linksventrikulären Massenindex im Streudiagramm

### 4.3.3 Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der QRST-Fläche im Body-Surface-Potential-Map

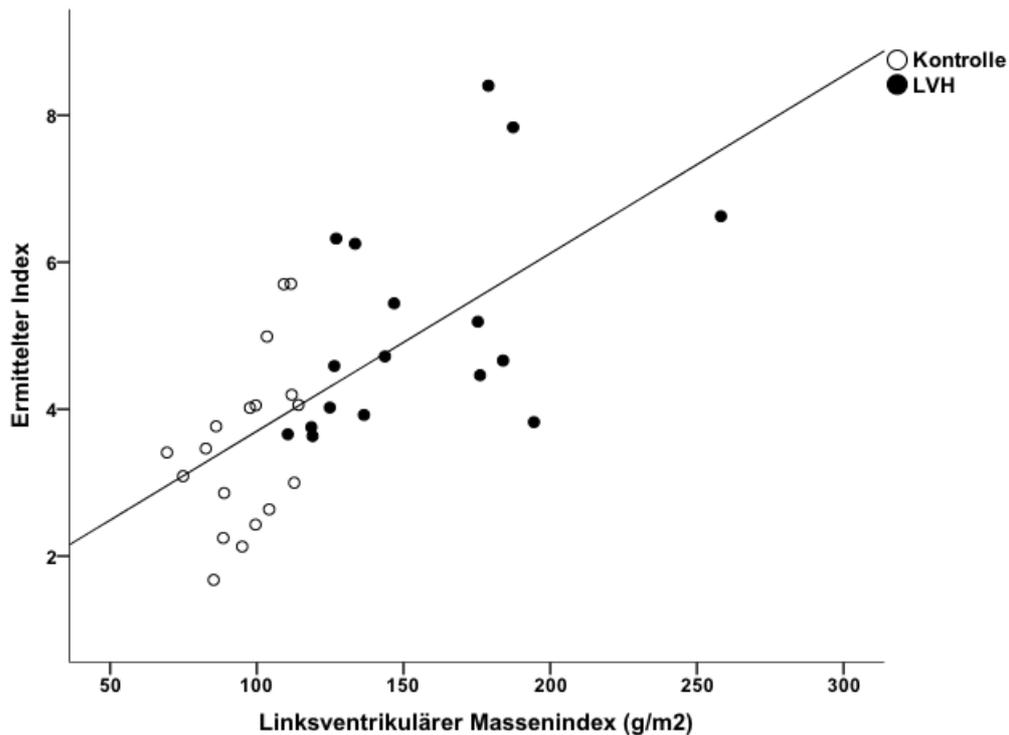
Nach Analyse der QRST-Flächen aller 75-Ableitungen wurde ein Index, der auf der QRST-Fläche der Ableitung 25 und 65 basiert, ermittelt werden. Die Gleichung zur Berechnung des QRST-Flächen-Index lautet:

$$0,002 \times \text{QRST-Fläche der Ableitung 25} + 0,004 \times \text{QRST-Fläche der Ableitung 65}$$

Der hier ermittelte diagnostische Score, dargestellt in einer ROC-Kurve, ergibt eine AUC von 0,80.

Unter Berücksichtigung eines cut-off-Wertes von  $\geq 4.05$  erhält man so bei dem QRST-Index eine Spezifität von 72% und eine Sensitivität von 65%.

Der ermittelte QRST-Index korreliert mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,416 ( $r^2$ ) mit dem linksventrikulären Massenindex. Die Korrelation ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

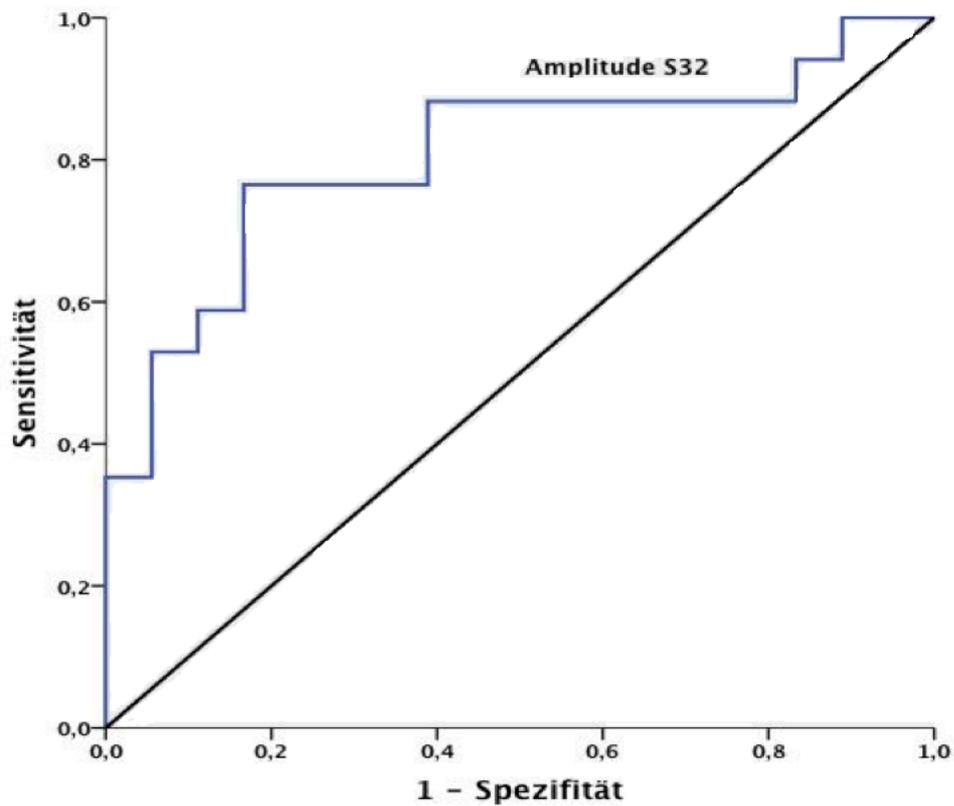


**Abbildung 17:** Korrelation des ermittelten Index auf Grundlage der QRST-Fläche der Ableitungen 25 und 65 mit dem linksventrikulären Massenindex im Streudiagramm

Zusammenfassend korrelieren die drei ermittelten Indizes mit einem Bestimmtheitsmaß  $r^2$  zwischen 0,156 (Index basierend der S-Amplitude von Ableitung 32) und 0,416 (Index basierend auf der QRST-Fläche von Ableitung 25 und 65).

**Tabelle 8:** Vergleich der diagnostischen Güte der errechneten Indizes auf Grundlage der untersuchten EKG-Parameter

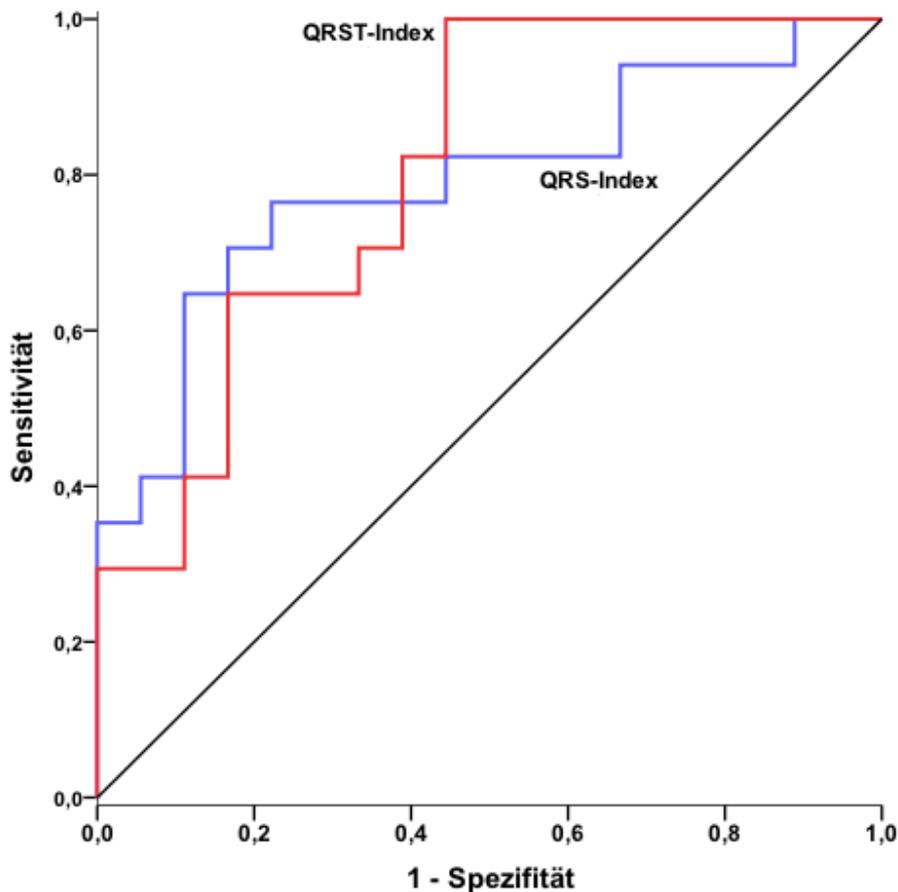
Errechneter Index	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Amplitude S <sub>32</sub>	0,807	0,078	0,002	0,655	0,959
Fläche QRS <sub>71</sub>	0,791	0,079	0,003	0,636	0,946
Fläche QRST <sub>25 &amp; 65</sub>	0,804	0,074	0,002	0,660	0,948



**Abbildung 18:** Errechneter Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 32, dargestellt in einer ROC-Kurve

**Tabelle 9:** Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der errechneten EKG-Indizes zur Vorhersage einer LVH

Errechneter Index	Cut-off-Wert	Spezifität	Sensitivität
Amplitude $S_{32}$	1	72%	76%
Fläche $QRS_{71}$	3,59	72%	76%
Fläche $QRST_{25 \& 65}$	4,05	72%	64%



**Abbildung 19:** Errechneter Index auf Grundlage der QRS- und QRST-Flächen, dargestellt in einer ROC-Kurve

#### 4.4 Hypothese III: Index zur Diskriminierung einer linksventrikulären Hypertrophie von der hypertrophen Kardiomyopathie im Body-Surface-Potential-Map

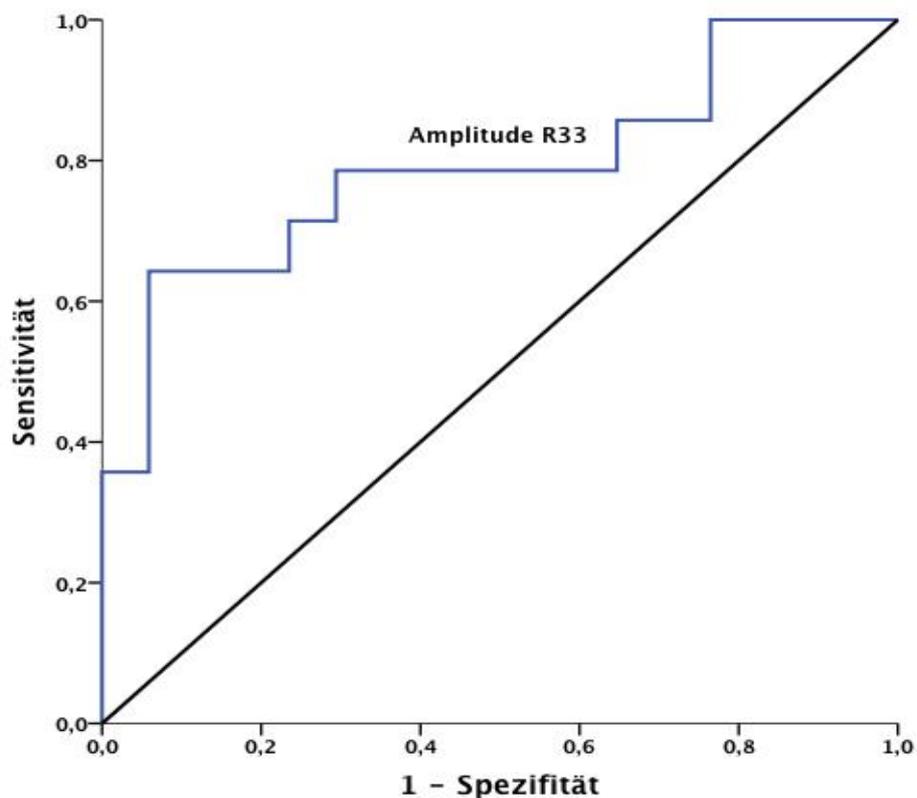
Die Messdaten wurden mittels einer logistischen Regression mit einer schrittweisen Vorwärts-Selektion analysiert. Ziel war die Entwicklung eines EKG-Index auf (Grundlage der korrigierten Messdaten des BSPM nach Krenzke) zur Diskriminierung der linksventrikulären Hypertrophie von der hypertrophen Kardiomyopathie. Unabhängige Variable war der Krankheitszustand, wobei der „Ist-Zustand“ als HCM definiert wurde.

#### 4.4.1 Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der R- und S-Amplitude im Body-Surface-Potential-Map

Nach Analyse der R-Amplitude aller 75-Ableitungen wurde ein Index, der auf der R-Amplitude der Ableitung 33 basiert, ermittelt. Die Gleichung zur Berechnung des Index lautet:

$$0.002 \times \text{R-Amplitude der Ableitung 33}$$

Der so errechnete diagnostische Index dargestellt in einer ROC-Kurve zeigt eine AUC von 0,79. Man erhält für diese Index zur Diskriminierung der LVH von der HCM bei einem cut-off-Wert von  $\geq 1.3$  mV eine Spezifität von 70% und eine Sensitivität von 78%.



**Abbildung 20:** Errechneter Index auf Grundlage der R-Amplitude der Ableitung 33, dargestellt in einer ROC-Kurve

#### **4.4.2 Errechneter diagnostischer Index nach Analyse der QRS-Fläche im Body-Surface-Potential-Map**

Nach Analyse der QRS-Flächen aller 75-Ableitungen wurde ein Index, der auf der QRS-Fläche der Ableitung 53 basiert, ermittelt.

Die Gleichung zur Berechnung dieses Index lautet:

$$0,004 \times \text{QRS-Fläche der Ableitung 53}$$

Der ermittelte diagnostische Index zur Diskriminierung der LVH von der HCM, dargestellt in einer ROC Kurve, hat eine AUC von 0,71. So erhält man bei einem cut-off-Wert von  $\geq 1,82$  eine Spezifität von 70% und eine Sensitivität von 57%.

#### **4.4.3 Ermittelter diagnostischer Index nach Analyse der QRST-Fläche im Body-Surface-Potential-Map**

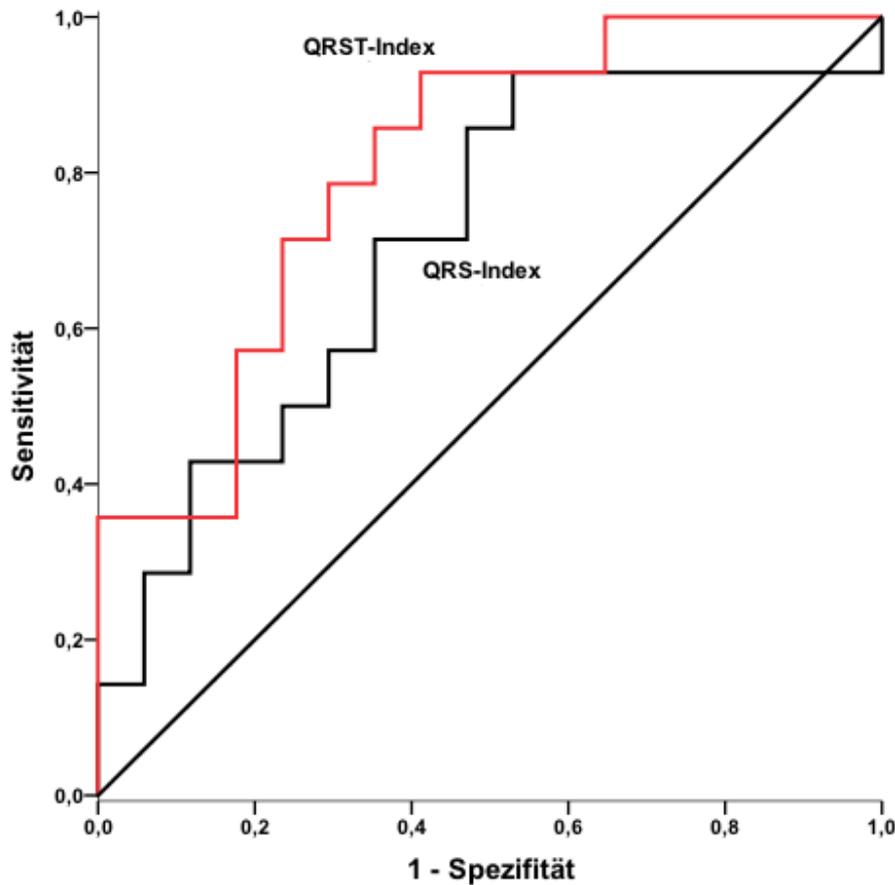
Nach Analyse der QRST-Flächen aller 75-Ableitungen wurde ein Index, der auf der QRST-Fläche der Ableitung 4 und 39 basiert, ermittelt.

Die Gleichung zur Berechnung dieses Index lautet:

$$0,004 \times \text{QRST-Fläche der Ableitung 4} + 0,002 \times \text{QRST-Fläche der Ableitung 39}$$

Der ermittelte diagnostische Index, dargestellt in einer ROC-Kurve, hat eine AUC von 0,80.

So erhält man beim Index zur Diskrimination der LVH von der HCM bei einem cut-off-Wert von  $\geq 3.8$  eine Spezifität von 70% und eine Sensitivität von 79%.



**Abbildung 21:** Errechneter Index auf Grundlage der QRST-Fläche der Ableitungen 4 und 39, dargestellt in einer ROC-Kurve

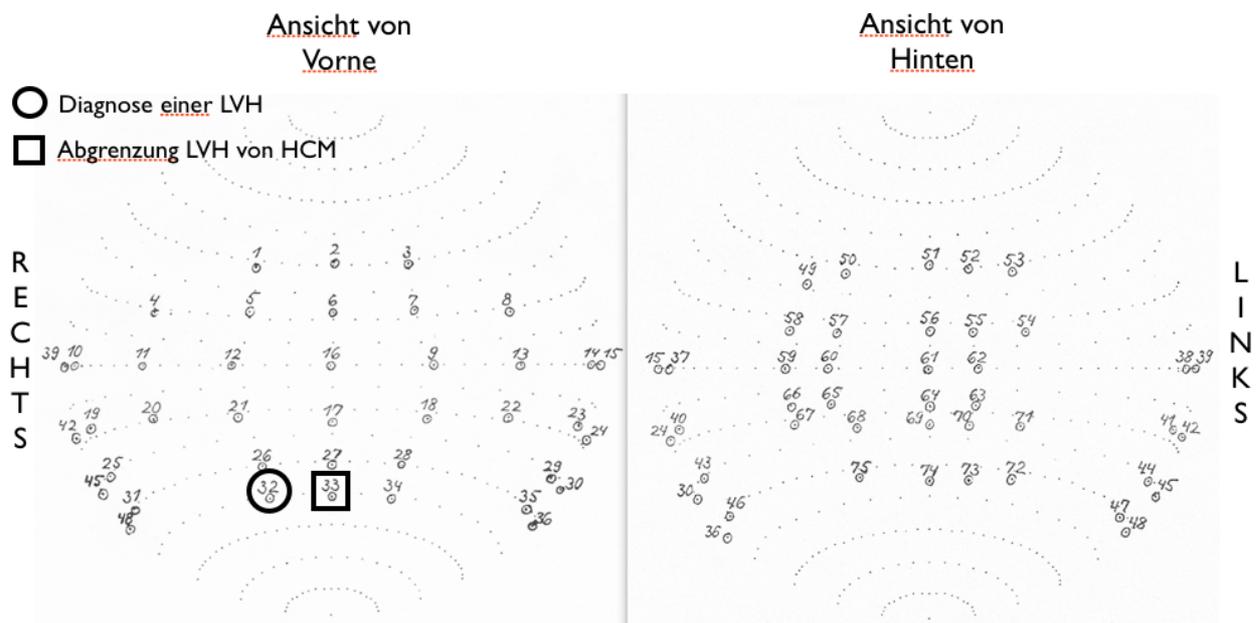
**Tabelle 10:** Vergleich der diagnostischen Güte der errechneten Indizes auf Grundlage der untersuchten EKG-Parameter

Ermittelter Index	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Amplitude R <sub>33</sub>	0,790	0,087	0,006	0,620	0,960
Fläche QRS <sub>53</sub>	0,710	0,096	0,047	0,523	0,898
Fläche QRST <sub>4 &amp; 39</sub>	0,807	0,078	0,004	0,654	0,959

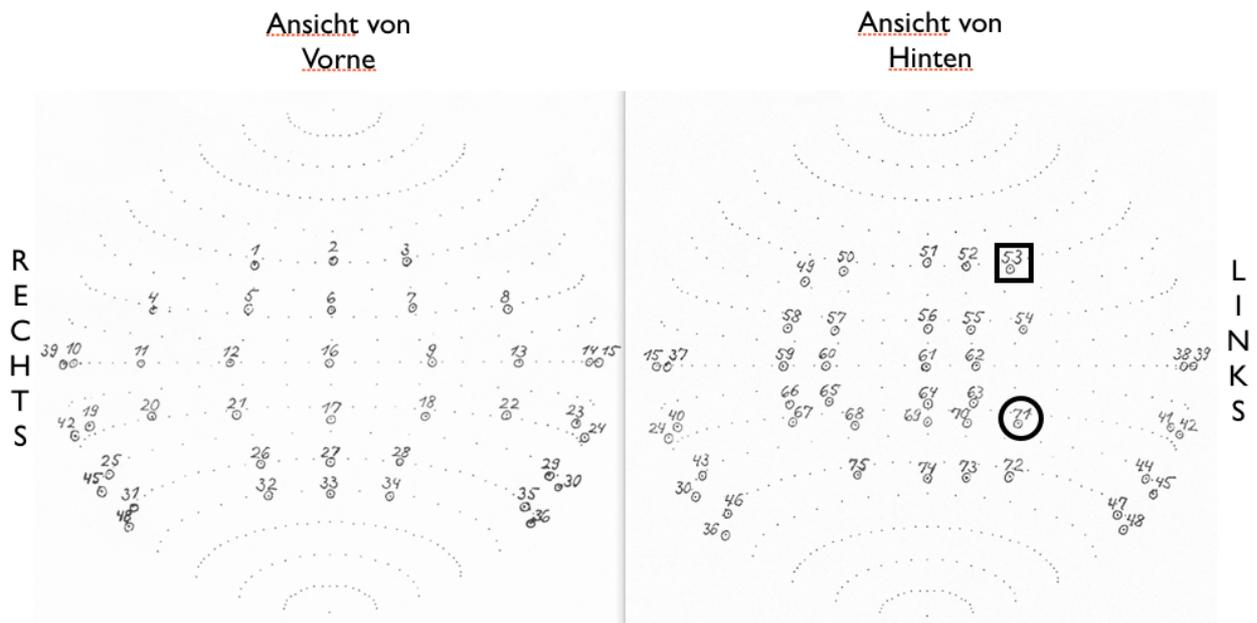
**Tabelle 11:** Vergleich der errechneten EKG-Indizes zur Diskriminierung der HCM von der LVH

Ermittelter Index	Cut-off-Wert	Spezifität	Sensitivität
Amplitude R <sub>33</sub>	1,3	70%	78%
Fläche QRS <sub>53</sub>	1,82	70%	57%
Fläche QRST <sub>4 &amp; 39</sub>	3,8	70%	79%

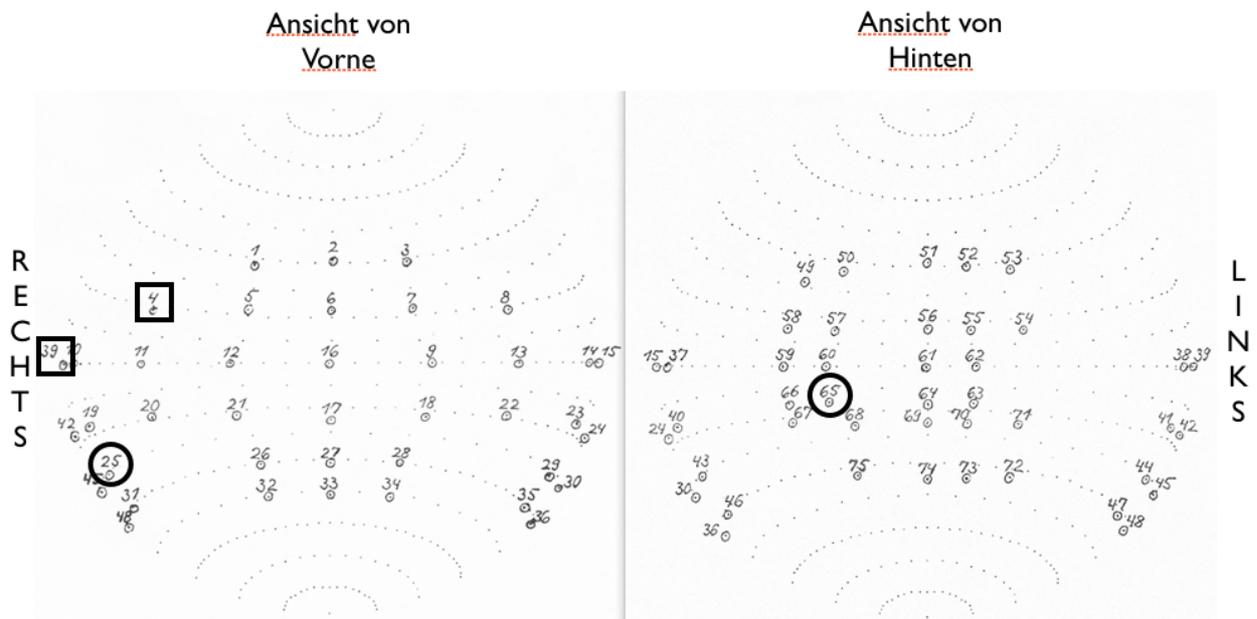
Im Folgenden wird die Lokalisation der jeweiligen Ableitungen, die in den Indizes verwendet wurden, dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf der virtuellen Kugel im BSPM nach Krenzke.



**Abbildung 22:** Lokalisation der relevanten Ableitungen im Modell (Kreis markiert die Ableitung zur Diagnose der LVH; Kasten: markiert die Ableitung zur Abgrenzung der HCM von der LVH) nach Analyse der R- und S-Amplituden



**Abbildung 23:** Lokalisation der relevanten Ableitungen im Modell (Kreis markiert die Ableitung zur Diagnose der LVH; Kasten: markiert die Ableitung zur Abgrenzung der HCM von der LVH) nach Analyse der QRS-Flächen



**Abbildung 24:** Lokalisation der relevanten Ableitungen im Modell (Kreis markiert die Ableitung zur Diagnose der LVH; Kasten: markiert die Ableitung zur Abgrenzung der HCM von der LVH) nach Analyse der QRST-Flächen

## 5 Diskussion

In der folgenden Diskussion werden die drei Hypothesen der Untersuchung anhand der vorliegenden Ergebnisse bewertet.

In der Vergangenheit wurde in zahlreichen Untersuchungen überprüft, ob der Sokolow-Lyon-Index eine geeignete Methode ist, anhand eines Oberflächen-EKG die linksventrikuläre Hypertrophie vorherzusagen. In den bis dato veröffentlichten Studienergebnissen wurden dabei divergierende Ergebnisse ermittelt.

Generell konnte für den Sokolow-Lyon-Index bei einer hohen Spezifität eine nur geringe Sensitivität ermittelt werden. Die zwei größten diesbezüglichen Studien wurden von Schillaci et al. und Verdecchia et al. durchgeführt: Schillaci et al. [73] ermittelten bei 923 Patienten eine Spezifität von 89% bei einer Sensitivität von 21%, Verdecchia et al. [74] berechneten bei 947 Patienten eine Spezifität von 93% bei einer Sensitivität von 16%.

In dieser Studie ergab sich für den Sokolow-Lyon-Index zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie eine Spezifität von 94% bei einer Sensitivität von 23%. Damit liegen die hier ermittelten Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit im Bereich der beiden zuvor genannten Studien von Schillaci und Verdecchia.

In den erwähnten Studien zur diagnostischen Aussagekraft des Sokolow-Lyon-Index wurde die linksventrikuläre Hypertrophie teilweise unterschiedlich definiert. So definierten Schillaci et al. eine linksventrikuläre Hypertrophie anhand eines linksventrikulären Massenindex  $>128 \text{ g/m}^2$  (bei Männern) und  $>106 \text{ g/m}^2$  (bei Frauen), Verdecchia et al. hingegen anhand eines linksventrikulären Massenindex  $>125 \text{ g/m}^2$  (sowohl bei Männern als auch bei Frauen). Aufgrund dieser divergierenden Definition einer linksventrikulären Hypertrophie ist ein direkter Vergleich der Studienergebnisse nur eingeschränkt möglich. In dieser Studie wurde die Definition einer linksventrikulären Hypertrophie anhand der Empfehlung von Reichek und Devereux [43] gewählt, nach der für Männer ein linksventrikulärer Massenindex  $> 116 \text{ g/m}^2$  und für Frauen ein linksventrikulärer Massenindex  $> 104 \text{ g/m}^2$  gefordert wird. Salles et al. [75] haben anhand derselben Kriterien für eine linksventrikuläre Hypertrophie eine Studie an 471 Patienten durchgeführt und dabei für den Sokolow-Lyon-Index eine Spezifität von 85% bei einer Sensitivität von 20% errechnet. Ein Vergleich dieser Studie mit der von Salles et al. zeigt also eine ähnliche diagnostische Aussagekraft für den Sokolow-Lyon-Index bei der linksventrikulären Hypertrophie.

Es lässt sich festhalten, dass die diagnostische Aussagekraft des Sokolow-Lyon-Index bei der Vorhersage der linksventrikulären Hypertrophie limitiert ist.

In der vorliegenden Studie wurde eine neue Methode entwickelt, um die diagnostische Aussagekraft zu verbessern. Im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke soll durch die 75 Elektroden eine differenziertere Erfassung der Oberflächenspannungen und -potenziale ermöglicht sowie die gemessenen elektrischen Signale anhand der individuellen Thoraxkonfiguration modifiziert werden. Diese Berücksichtigung der Thoraxkonfiguration scheint sinnvoll, da unter anderem MacFarlane et al. [76] zeigen konnten, dass die EKG-Amplituden vom Habitus des untersuchten Probanden abhängig sind. Zusätzlich gibt es physikalische Überlegungen, nach denen die Amplitude einer Spannung in Abhängigkeit von der Entfernung zur Signalquelle abnimmt [21]. Im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke werden die elektrischen Spannungen für jeden Ableitpunkt so berechnet, als würden sie auf einer virtuellen Kugel im Abstand von 10 cm vom elektrischen Herzmittelpunkt gemessen. Der zuvor erwähnte Einfluss der individuellen Thoraxkonfiguration auf das elektrische Signal soll so eliminiert werden. In unserer Studie zeigte sich für den Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage der anhand der individuellen Thoraxkonfiguration modifizierten EKG-Amplituden eine Spezifität von 88% bei einer Sensitivität von 41% (AUC 0,69). Die diagnostische Aussagekraft wird also durch die Signalkorrektur im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke verbessert, bleibt aber limitiert. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Schillaci und Verdecchia zeigt sich ebenfalls eine verbesserte Sensitivität bei ähnlicher Spezifität.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die diagnostische Aussagekraft des Sokolow-Lyon-Index als ein mögliches Screeningtool für die linksventrikuläre Hypertrophie unzureichend bleibt. Tendenziell kann aber durch die Signalkorrektur im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke die diagnostische Aussagekraft verbessert werden.

Neben dem Sokolow-Lyon-Index existieren weitere bekannte EKG-Indizes zur Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie (Cornell Voltage Index, Cornell Voltage Produkt, Gubner Index und Romhilt-Estes-Kriterien). Pewsner et al. [77] haben im Rahmen einer Metaanalyse von 21 Studien mit 5608 Patienten festgestellt, dass keiner dieser weiteren EKG-Indizes dem Sokolow-Lyon-Index in der Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie bei arterieller Hypertonie überlegen ist. Diese weiteren Indizes wurden in unserer Studie nicht untersucht, da eine automatisierte Erfassung der hierfür notwendigen EKG-Parameter in der aktuellen

Auswertesoftware der Body-Surface-Potential-Mapping Anlage nicht möglich ist. Da sie aber die Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie offensichtlich nicht verbessern, stellt dies keine wesentliche Limitation dar.

In früheren Studien wurden zahlreiche weitere EKG-Parameter hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft analysiert, hieraus lassen sich allerdings keine eindeutigen Rückschlüsse ziehen, da die Ergebnisse divergieren. In einer aktuellen Studie an 958 Patienten konnten Gosse et al. allein anhand der Messung der Amplitude der Ableitung aVL sowohl die linksventrikuläre Hypertrophie als auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen [78]. Okin et al. [30] haben gezeigt, dass die Summe der QRS-Flächen aller 12 Standardableitungen die Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie im Vergleich zu dem Sokolow-Lyon-Index verbessert.

Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion im EKG scheint bei der linksventrikulären Hypertrophie Charakteristika zu zeigen, die von diagnostischem Wert sind. Die QT-Dispersion wird ermittelt, indem das minimale QT-Intervall vom maximalen QT-Intervall in einer EKG-Aufzeichnung abgezogen wird. Abdal-Barr et al. [79] konnten zeigen, dass eine korrigierte QT-Dispersion über 60 Millisekunden eine linksventrikuläre Hypertrophie von einem Kontrollkollektiv mit einer Sensitivität von 92,2% und einer Spezifität von 98,2% unterscheiden kann.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass sich derzeit noch kein EKG-Parameter zum Patientenscreening hinsichtlich einer linksventrikulären Hypertrophie etabliert hat. Die Sensitivität des Sokolow-Lyon-Index und der anderen vergleichbaren EKG-Indizes zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie ist niedrig. Daraus folgt, dass Patienten mit arterieller Hypertonie und diesbezüglich unauffälligem EKG weiter untersucht werden sollten. Der nächste diagnostische Schritt sollte eine transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der Wanddicke und linksventrikulären Diameter sein. Es ist dabei zu beachten, dass die echokardiographischen Messungen generell einer untersucherabhängigen Variabilität unterliegen und oftmals nicht gut reproduzierbar sind. Es liegt nahe, dass so bei einigen Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie nicht korrekt diagnostiziert wird.

Oikarinen et al. [65] konnten zeigen, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie durch Analyse eines 120-Kanal Body-Surface-Potential-Map mit hoher diagnostischer Genauigkeit vorhergesagt werden kann. Dies gelang durch Identifizierung der diagnostisch wertvollsten Ableitungen, die dann Grundlage eines Index, ähnlich des Sokolow-Lyon-Index, waren. Ein solcher Index, der auf der QRS-Fläche von zwei rechts-präkordial gelegenen Ableitungen

basiert, ergab eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit (Sensitivität 90% bei einer Spezifität von 100%). Zusätzlich korrelierte dieser Index signifikant mit dem linksventrikulären Massenindex (Korrelationskoeffizient  $r = 0,73$ ). Dies entspricht einer hohen Korrelation.

In vorliegender Studie ergab die Identifizierung der diagnostisch wertvollsten Ableitungen der QRS-Flächen aller 75-Ableitungen einen Index zur Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie mit einer Sensitivität von 76% bei einer Spezifität von 72%. Der Index basiert auf einer Ableitung, die auf der vorderen Thoraxoberfläche im mittleren unteren Bereich liegt. Ein Index, der auf der QRST-Fläche der zwei diagnostisch wertvollsten Ableitungen basiert, konnte die diagnostische Genauigkeit nicht verbessern (Sensitivität 72% bei einer Spezifität von 64%). Dies entspricht der Beobachtung von Oikarinen et al.; die Einbeziehung der T-Fläche verbessert die diagnostische Genauigkeit nicht. Ein Index auf Grundlage der diagnostisch wertvollsten S-Amplitude aller 75-Ableitungen zeigte eine weitgehend identische diagnostische Genauigkeit im Vergleich zum QRS-Flächenindex.

Es lässt sich festhalten, dass die in dieser Studie anhand von Body-Surface-Potential-Maps ermittelten EKG-Indizes nicht geeignet sind, eine linksventrikuläre Hypertrophie mit ausreichender Genauigkeit vorherzusagen. Ein diagnostischer Test mit einer Sensitivität und Spezifität um 75% ist als Screening Verfahren nicht optimal, da die Anzahl der falsch negativen Ergebnisse zu hoch wäre. Bemerkenswert ist allerdings, dass in dieser Studie die diagnostisch wertvollsten Ableitungen zum großen Teil außerhalb der Areale liegen, die vom Standard-12-Kanal-EKG erfasst werden. Diese Beobachtung wurde gleichermaßen in anderen Body-Surface-Potential-Mapping Studien gemacht [65] [80] [64] [81]. Somit liegt nahe, dass die Ableitungen des Standard-12-Kanal-EKG nicht optimal gewählt sind, um eine Hypertrophie abzubilden.

Durch das Body-Surface-Potential-Mapping kann nicht nur die Identifikation, sondern auch Quantifizierung der linksventrikulären Hypertrophie verbessert werden. Kornreich et al. [81] sowie Yamaki et al. [82] haben gezeigt, dass die linksventrikuläre Masse durch die Regressionsanalyse von Body-Surface-Potential-Maps vorhergesagt werden kann. Oikarinen et al. konnten dies bestätigen [65]. Auch Rautaharju et al. stützen die Annahme, dass die linksventrikuläre Masse anhand von elektrokardiographischen Parametern zuverlässig abgeschätzt werden kann. Die Studiengruppe postulierte entsprechende Formeln basierend auf EKG-Amplituden sowie dem Körpergewicht [83].

In dieser Studie korrelierte der Index basierend auf der QRST-Fläche signifikant mit dem echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Massenindex ( $p < 0,001$ ; Bestimmtheitsmaß  $r^2 = 0,42$ ; Korrelationskoeffizient  $r = 0,65$ ) und zeigte damit die beste Korrelation im Vergleich zu dem Index basierend auf der QRS-Fläche sowie der S-Amplitude. Der Index korreliert demnach mittelgradig mit dem linksventrikulären Massenindex.

Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit anderen Studien, dass die Berücksichtigung der Fläche der T-Welle mehr Informationen über das Ausmaß der myokardialen Hypertrophie enthält als der QRS-Komplex allein [80] [84] [45] [85] [64] [81].

In den Studien von Kornreich et al. sowie von Oikarinen et al. wurden unterschiedliche statistische Verfahren angewandt, um die diagnostisch wertvollsten Ableitungen zur quantitativen Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie zu identifizieren. Das von Oikarinen et al. verwendete Verfahren basiert auf der Erstellung des sogenannten „discriminant index“ (DI), welchen Kornreich et al. erstmalig beschrieben haben [80]. Die Berechnung des DI beinhaltet eine computergestützte Analyse jedes einzelnen EKG-Segments (P-Welle, PR-Intervall, QRS-Dauer und –Fläche sowie die ST-Strecke) zu zahlreichen definierten Zeitpunkten. Bei der Entwicklung dieses Verfahrens wurde eine Body-Surface-Potential-Mapping Anlage mit 123 Ableitungen verwendet, so dass pro Patient über 6000 Einzeldaten in die statistische Berechnung eingeflossen sind. Es wurden Durchschnittswerte für ein Kontroll- sowie Patientenkollektiv errechnet und die Differenz der beiden Gruppen durch die entsprechende Standardabweichung dividiert. So ergaben sich zwischen den beiden Gruppen vergleichbare Daten für jeden der einzelnen Messzeitpunkte. Dadurch konnten die Parameter herausgefiltert werden, die eine Diskriminierung zwischen der Patientengruppe und dem Normalkollektiv ermöglichen. Die Berechnung des DI ist sehr aufwendig und erfordert eine speziell zu diesem Zweck programmierte Software zur Verarbeitung und Auswertung der Rohdaten. Das Modul „Map-Berechnung“ der von uns verwendeten EKG-Mapping-Software Version 3.1 verfügt derzeit über keine solche Funktion. Die Auswertung unserer Daten unter Verwendung des DI ist daher aktuell technisch nicht möglich. Ob sich unsere Ergebnisse unter Verwendung des DI reproduzieren lassen, kann somit nicht beantwortet werden; zuvor wäre eine Weiterentwicklung der Software mit Implementierung einer entsprechenden Analysefunktion erforderlich.

Für die Auswertung der in dieser Studie erhobenen Messdaten wurde eine Analyse mittels logistischer Regressionsanalyse gewählt, um unabhängige Determinanten einer linksventrikulären Hypertrophie zu identifizieren. Dieses Verfahren wurde bereits in früheren

Studien zur Analyse von BSPM-Daten angewendet [81] [82] [86] und stellt somit ein erprobtes Verfahren dar.

Neben den bereits erwähnten EKG-Parametern finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass die QT-Dispersion bei der Quantifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie nützlich sein könnte. Izumi et al. [87] haben in einer Studie an 153 Japanern gezeigt, dass die QT-Dispersion mit dem linksventrikulären Massenindex korreliert. Ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie aufgrund einer erfolgreichen medikamentösen Therapie scheint sich in einer Abnahme der QT-Dispersion zu manifestieren. Lim et al. [88] konnten in einer Studie an 188 Patienten eine Korrelation zwischen einer erfolgreichen antihypertensiven Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptor-Blocker Irbesartan und der Abnahme der QT-Dispersion zeigen. Mayet et al. [89] konnten ebenfalls eine Korrelation zwischen der Zunahme der linksventrikulären Masse und der QT-Dispersion zeigen. Eine Zunahme der QT-Dispersion war zusätzlich ein Prädiktor des plötzlichen Herztodes. Die QT-Dispersion im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke konnte in dieser Studie nicht analysiert werden, da die aktuelle Auswertungssoftware dies derzeit nicht unterstützt. Dies stellt somit eine Limitation dieser Studie dar.

Das Oberflächen-EKG wird von vielen Faktoren beeinflusst. Wie zuvor dargelegt, soll das spezielle Signalkorrekturverfahren des Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke den Einfluss der individuellen Thoraxkonfiguration eliminieren.

Weitere bekannte Einflussfaktoren auf das EKG-Signal sind das Geschlecht, das Alter und die ethnische Abstammung. Rautaharju et al. [90] haben gezeigt, dass die EKG-Amplituden bei Afroamerikanern generell größer sind als bei Kaukasiern. Dementsprechend sollten für unterschiedliche ethnische Gruppen spezifische Normwerte gelten. Die weiteren statuierten Zusammenhänge zwischen dem EKG-Signal und äußeren Einflussgrößen waren komplex. So wurde gezeigt, dass mit dem Alter und dem Ausmaß des Übergewichts die Amplitude der R-Zacke in Ableitung aVL, ebenso wie die S-Zacke in Ableitung V3 zunimmt. Die Amplitude der R-Zacke in Ableitung V5 verhielt sich spiegelbildlich. Okin et al. [40] konnten zeigen, dass bei Frauen generell niedrigere EKG-Amplituden auftreten. Dabei wurde berücksichtigt, dass Frauen eine geringere Körperoberfläche, Gewicht, Größe sowie linksventrikuläre Masse haben.

Die von Rautaharju et al. [90] statuierten Zusammenhänge zwischen dem Alter und den EKG-Amplituden wurden in anderen Studien nicht vollständig bestätigt. Levy et al. [91] [92] und

Chen et al. [93] haben postuliert, dass die EKG-Amplituden mit zunehmendem Alter abnehmen und nicht wie von Rautanharju postuliert lediglich in bestimmten Ableitungen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alters-, habitus-, geschlechts- und ethnien-spezifische EKG-Kriterien vermutlich die Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie verbessern können. In dieser Studie gab es zwischen den untersuchten Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich dem Geschlecht und der Ethnie (alle Studienteilnehmer waren westeuropäischer Abstammung). Das Alter war im Kontrollkollektiv signifikant jünger. Dies hat möglicherweise die Ergebnisse dieser Studie teilweise verfälscht.

Ein weiterer Aspekt dieser Studie betrifft die Frage, ob mittels Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke eine Unterscheidung der linksventrikulären konzentrischen Hypertrophie aufgrund arterieller Hypertonie von der Hypertrophie bei hypertropher Kardiomyopathie möglich ist. Die räumliche Ausprägung der Hypertrophie unterscheidet sich bei der linksventrikulären Hypertrophie und der hypertrophen Kardiomyopathie. Theoretisch könnte also ein Index auf Grundlage von EKG-Ableitungen die um den gesamten Thorax herum angeordnet sind, eine Diskriminierung ermöglichen.

In dieser Studie konnte die konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 70% von der hypertrophen Kardiomyopathie differenziert werden. Die diagnostische Aussagekraft eines Index auf Basis der QRST-Flächen war dabei am Besten.

Ein Vergleich unserer Daten mit Vorarbeiten wäre interessant, jedoch ist uns nur eine weitere Studie bekannt, die nach diagnostisch nützlichen Parametern in Body-Surface-Potential-Maps bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie suchten [38]. Dabei wurden ebenfalls Body-Surface-Potential-Maps von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie angefertigt und analysiert, um diese von Patienten mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie zu diskriminieren. Im Gegensatz zu vorliegender Studie hat man sich auf die Analyse eines EKG-Parameters konzentriert, der von uns nicht berücksichtigt wurde. Dieser Parameter ist die sogenannte „septal activation time“ (SAT), welche in der Studie definiert war als das Zeitintervall, in dem innerhalb des QRS-Komplexes das maximal positive Potential von mid-sternal oder links parasternal zur linken mid-Klavikularlinie wandert. Die septal-activation-time zeigte dabei bei allen 18 untersuchten HCM-Patienten eine Dauer von mehr als 30 ms und erlaubte so eine Differenzierung der zwei Patientengruppen. In dieser Studie konnte die septal activation time aus nachfolgend dargelegten Gründen nicht bestimmt werden: Eine

standardisierte Auswertung, die auf der visuellen Beurteilung des zeitlichen Verlaufs eines Potentialmaximums im dreidimensionalen Raum basiert ist mit der aktuellen Auswertungssoftware „EKG-Mapping“ nicht möglich. Die von Yoshida et al. postulierte verlängerten SAT deutet auf eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung hin. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die HCM-Patienten, die in unserer Studie aufgrund eines Blockbildes im Ruhe-EKG ausgeschlossen wurden, für eine Analyse des SAT-Parameters untersucht werden sollten. Eine solche Analyse erfordert also ein Studiendesign mit anderen Ein- und Ausschlusskriterien, als die in dieser Studie angewandten.

Insgesamt scheint eine auf elektrokardiographischen Parametern basierende Diskriminierung unterschiedlicher Arten myokardialer Hypertrophie problematisch zu sein. So erlaubte in einer früheren Studie keiner der untersuchten EKG-Parameter (R-R Intervall, das QRS- und QT-Intervall, die QT-Dispersion, die QRS-Dauer und –Fläche, „T-wave complexity“ und „activation recovery interval“) die Differenzierung einer linksventrikulären Hypertrophie von einer hypertrophen Kardiomyopathie. Es ist lediglich gelungen, ein hypertrophiertes von einem strukturell gesundem Herz zu unterscheiden [94].

Die Identifizierung einer hypertrophen Kardiomyopathie anhand von EKG-Parametern scheint generell problematisch, da es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt. Savage et al. beschreiben, dass in bis zu 93% der Fälle ein auffälliges Ruhe-EKG vorliegt [31]. Die gängigen EKG-Indizes zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie zeigten bislang eine nur schwache diagnostische Aussagekraft bei der hypertrophen Kardiomyopathie [35]. Yi et al. [95] und Miorelli et al. [96] haben die wichtige Rolle der QT-Dispersion bei der Risikostratifizierung von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie hervorgehoben. Dieser Parameter konnte, wie bereits erwähnt, mit der aktuellen EKG-Auswertungssoftware in dieser Studie nicht analysiert werden.

Eine der Limitationen dieser Studie ist die relativ geringe Anzahl an Patienten die eingeschlossen wurden. Diese Ergebnisse sollten zukünftig an einem größerem Patientenkollektiv validiert werden.

Eine weitere mögliche Limitation stellt die Tatsache dar, dass die Diagnose und Quantifizierung der linksventrikulären Hypertrophie anhand echokardiographischer Kriterien festgelegt wurde. Dabei weiß man, dass sämtliche echokardiographische Messungen einer gewissen Variabilität unterliegen. Sundström et al. [97] konnten in einer Studie an 22 Patienten eine Variabilität des

linksventrikulären Massenindex von 12,5% ermitteln. Die Messungen wurden dabei im Rahmen von zwei Echokardiographien innerhalb eines Monats durchgeführt. Diese Beobachtung wurde von Alfakih et al. gestützt. [98]. In anderen Studien hat sich gezeigt, dass sich der echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Massenindex um 18% ändern muss, damit diese Änderung vom gleichen Untersucher überhaupt erfasst wird [99].

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit herausgearbeitet werden, dass das Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke einen deutlich besseren Vorhersagewert bei der Diagnostik der linksventrikulären Hypertrophie und Abgrenzung derselben von der hypertrophen Kardiomyopathie als das 12-Kanal-Standard-EKG aufweist. Insgesamt ist jedoch die singuläre EKG-Diagnostik bei dieser Fragestellung von einem begrenztem diagnostischen Wert und muss weiterhin durch eine kardiologische Begutachtung inklusive Echokardiographie komplettiert werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Diagnose und Quantifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie ist von prognostischer Bedeutung, da eine frühzeitige Therapie die kardiovaskuläre Mortalität senken kann. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse steigt mit dem Ausmaß der Hypertrophie. Die existierenden EKG-Indizes zur Vorhersage einer linksventrikulären Hypertrophie anhand des 12-Kanal-EKGs sind als Screening Methode nur von begrenztem diagnostischen Nutzen. Dies liegt unter anderem an der methodischen Limitation des EKG; es werden durch die individuelle Thoraxkonfiguration verzerrte elektrische Signale an der Körperoberfläche an wenigen Punkten abgeleitet. Wünschenswert wäre eine kosteneffektive, mit begrenztem Aufwand durchzuführende und breit verfügbare Screening Methode zur Identifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie. Patienten mit positivem Screening Test könnten dann gezielt einer weiterführenden Diagnostik unterzogen werden.

Grundlegendes Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob das Body-Surface-Potential-Mapping (BSPM) nach Krenzke ein sinnvolles diagnostisches Verfahren zur Feststellung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) darstellt, diese quantifizieren und von einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) abgrenzen kann. Das BSPM nach Krenzke stellt insofern eine Neuerung dar, weil es die individuelle Thoraxkonfiguration ohne zusätzliche bildgebende Verfahren berücksichtigt und in die Berechnung der EKG-Amplituden mit einbezieht. Es werden nicht nur simultan 75 Oberflächen-EKGs aufgezeichnet, sondern auch die Lokalisierung der individuellen Ableitpunkte im dreidimensionalen Raum bestimmt. Anhand des Abstandes der jeweiligen Messelektrode zum elektrischen Herzmittelpunkt wird das Oberflächensignal korrigiert.

In dieser diagnostischen Querschnittsstudie wurden 49 Patienten untersucht: Das Kontrollkollektiv (n=18), Patienten mit konzentrischer LVH bei arterieller Hypertonie (n=17) und Patienten mit HCM (n=14). Es wurde ein Standard-12-Kanal-EKG, ein BSPM nach Krenzke und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Letzteres war der Goldstandard zur Diagnose und Quantifizierung der LVH. Es wurde untersucht, ob die Distanzkorrektur des BSPM nach Krenzke die diagnostische Güte des Sokolow-Lyon-Index zur Diagnose einer LVH verbessert. Durch logistische Regressionsanalyse wurden die diagnostisch wichtigsten Ableitungen des 75-Kanal-BSPM zur Diagnose einer LVH und zur Abgrenzung einer LVH von der HCM identifiziert und in einem EKG-Index vereinfacht. Dabei wurden folgende EKG-Parameter analysiert: R- und S-Amplituden, QRS-Fläche und QRST-Fläche. Die Darstellung der

diagnostischen Güte erfolgte als Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve mit Angabe der AUC, sowie der Sensitivität und Spezifität. Die Korrelation des EKG-Index mit dem linksventrikulären Massenindex (LVMI) wurde als Streudiagramm dargestellt und der Korrelationskoeffizient  $r$  angegeben.

Der Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage des BSPM nach Krenzke zeigte bei der Diagnose einer LVH eine Sensitivität von 41 % und eine Spezifität von 88 % (AUC = 0,69), während der Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage des herkömmlichen 12-Kanal-EKG eine Sensitivität von 23 % und eine Spezifität von 94 % zeigt (AUC = 0,56).

Der Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 32 ergab eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 72% (AUC = 0,81). Der Index auf Grundlage der QRS-Fläche der Ableitung 71 ergab eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 72% (AUC = 0,79). Der Index auf Grundlage der QRST-Flächen der Ableitung 25 und 65 ergab eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 72% (AUC = 0,80). Dieser Index korrelierte am besten mit dem echokardiographisch ermittelten LVMI ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ). Die geringste Korrelation mit dem LVMI ergab der Index auf Grundlage der QRS-Fläche der Ableitung 71 ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,019$ ).

Ein Index auf Grundlage der QRST-Flächen der wertvollsten Ableitungen erlaubte eine Diskriminierung der LVH von der HCM mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 70% (AUC = 0,81).

Unter Hinzuziehung der verfügbaren Literatur konnte die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie zeigen, dass die Distanzkorrektur im BSPM nach Krenzke die diagnostische Aussagekraft des Sokolow-Lyon-Index bei Patienten mit konzentrischer LVH leicht verbessert. Die diagnostische Aussagekraft ist allerdings zu Screening Zwecken zu ungenau. Das Ausmaß der echokardiographisch bestimmten LVH kann anhand der QRST-Fläche von zwei Ableitungen mit einer mittelgradigen Korrelation vorhergesagt werden. Ebenso kann eine LVH von einer HCM anhand der QRST-Flächen von zwei Ableitungen abgegrenzt werden, jedoch nur mit einer begrenzten Genauigkeit.

In dieser Arbeit konnte somit herausgearbeitet werden, dass das BSPM nach Krenzke einen deutlich besseren Vorhersagewert bei der Diagnostik der LVH und Abgrenzung derselben von der HCM als das 12-Kanal-Standard-EKG aufweist. Insgesamt ist jedoch die singuläre EKG-Diagnostik bei dieser Fragestellung von einem begrenztem diagnostischen Wert und muss weiterhin durch eine kardiologische Begutachtung inklusive transthorakaler Echokardiographie komplettiert werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Gardin JM, Lauer MS. Left Ventricular Hypertrophy. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004;292:2396-2398.
2. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1969;71:89-105.
3. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102:470-479.
4. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens Suppl*. 1991;9:S3-8; discussion S8-9.
5. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-46.
6. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Archives of internal medicine*. 1993;153:937.
7. Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M et al. Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function. *Circulation*. 1991;84:1457-1468.
8. Liu JE, Devereux RB. *Left Ventricular Hypertrophy*. London: Churchill-Livingstone; 1998:11.
9. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population; The Tromso Study. *Eur Heart J*. 1999;20:429-438.
10. Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108:7-13.

11. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986;105:173-178.
12. Coca A, Gabriel R, de la Figuera M et al. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens.* 1999;17:1471-1480.
13. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F et al. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13:324-331.
14. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1492-1498.
15. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2003;24:1965-1991.
16. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002;287:1308-1320.
17. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 1995;92:785-789.
18. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 1997;350:127-133.

19. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:480-487.
20. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113:1807-1816.
21. Holland RP, Arnsdorf MF. Solid angle theory and the electrocardiogram: physiologic and quantitative interpretations. *Prog Cardiovasc Dis.* 1977;19:431-457.
22. Perrier E, Kerfant BG, Lalevee N et al. Mineralocorticoid receptor antagonism prevents the electrical remodeling that precedes cellular hypertrophy after myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110:776-783.
23. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS et al. Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004;44:48-54.
24. Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR et al. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1395-1400.
25. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37:161-168.
26. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR et al. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation.* 1987;75:565-572.

27. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1180-1186.
28. Romhilt DW, Estes EHJ. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1968;75:752-758.
29. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:417-423.
30. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Time-voltage QRS area of the 12-lead electrocardiogram: detection of left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1998;31:937-942.
31. Savage DD, Seides SF, Clark CE et al. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1978;58:402-408.
32. Khan IA, Ajatta FO, Ansari AW. Persistent ST segment elevation: a new ECG finding in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Emerg Med.* 1999;17:296-299.
33. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86:709-714.
34. Konno T, Shimizu M, Ino H et al. Differences in diagnostic value of four electrocardiographic voltage criteria for hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population. *Am J Cardiol.* 2005;96:1308-1312.
35. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA et al. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2005;96:270-275.

36. Ryan MP, Cleland JG, French JA et al. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1995;76:689-694.
37. Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M et al. Chronologic electrocardiographic changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac troponin 1 mutation. *Am Heart J.* 2002;143:289-293.
38. Yoshida H, Imataki K, Nagahana H et al. Cardiac hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and hypertension evaluated by echocardiography and body surface isopotential mapping. *J Cardiogr.* 1986;16:399-406.
39. MacFarlane PW, Lawrie TDV. The normal electrocardiogram and vectorcardiogram. *Comprehensive electrocardiology : theory and practice in health and disease.* New York: Pergamon Press; 1989. p. 3 v. (xvi, 1785 p., [4] p. of plates).
40. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Gender differences and the electrocardiogram in left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1995;25:242-249.
41. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. ECG identification of left ventricular hypertrophy. Relationship of test performance to body habitus. *J Electrocardiol.* 1996;29 Suppl:256-261.
42. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Time-voltage area of the QRS for the identification of left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1996;27:251-258.
43. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-458.
44. Bachenberg TC, Shub C, Hauck AJ et al. Can anatomical left ventricular mass be estimated reliably by M-mode echocardiography? A clinicopathological study of ninety-three patients. *Echocardiography.* 1991;8:9-15.
45. Devereux RB, Reichek N. Repolarization abnormalities of left ventricular hypertrophy. Clinical, echocardiographic and hemodynamic correlates. *J Electrocardiol.* 1982;15:47-53.

46. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:2761-2796.
47. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91:1596-1601.
48. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1699-1708.
49. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR et al. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2009;32:397-402.
50. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295-303.
51. Yajima K, Kinoshita S, Tanaka H et al. Body surface potential mapping system equipped with a microprocessor for the dynamic observation of potential patterns. *Med Biol Eng Comput*. 1983;21:83-90.
52. Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *The Journal of physiology*. 1887;8:229-234.
53. Freundlich J, Lepeschkin E. Systematische Untersuchungen der Brustwandableitungen bei Links-und Rechtstypus des Elektrokardiogramms. *Cardiology*. 1939;3:331-352.
54. Mauro A, Nahum LH, Sikand R. Instantaneous equipotential distribution on the thoracic surface of human subjects with cardiac pathology. *J Appl Physiol*. 1953;5:698-704.

55. Flowers NC, Horan LG, Sohi GS et al. New evidence for inferoposterior myocardial infarction on surface potential maps. *Am J Cardiol.* 1976;38:576-581.
56. SippensGroenewegen A, Hauer RN, van Hemel NM et al. Atlas of paced body surface QRS integral maps for localization of the site of origin of postinfarction ventricular tachycardia. *J Electrocardiol.* 1994;27 Suppl:105-112.
57. Misaki T, Watanabe G, Fujiki A. [Usefulness of body surface potential maps to determine ablation site in patients with WPW syndrome]. *Nippon Rinsho.* 1995;53:119-126.
58. Hisamatsu K, Kusano KF, Morita H et al. Relationships between depolarization abnormality and repolarization abnormality in patients with Brugada syndrome: using body surface signal-averaged electrocardiography and body surface maps. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:870-876.
59. Medvegy M, Preda I, Savard P et al. New body surface isopotential map evaluation method to detect minor potential losses in non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:1115-1121.
60. Kornreich F, Montague TJ, Rautaharju PM. Body surface potential mapping of ST segment changes in acute myocardial infarction. Implications for ECG enrollment criteria for thrombolytic therapy. *Circulation.* 1993;87:773-782.
61. Hanninen H, Takala P, Makijarvi M et al. Recording locations in multichannel magnetocardiography and body surface potential mapping sensitive for regional exercise-induced myocardial ischemia. *Basic Res Cardiol.* 2001;96:405-414.
62. Kubota I, Ikeda K, Ohyama T et al. Body surface distributions of ST segment changes after exercise in effort angina pectoris without myocardial infarction. *Am Heart J.* 1985;110:949-955.
63. Fox K, Selwyn A, Jonathan A et al. Electrocardiographic mapping after exercise for evaluation of coronary bypass graft surgery. *Am J Cardiol.* 1979;44:1251-1256.

64. Kornreich F, Montague TJ, Rautaharju PM et al. Diagnostic body surface potential map patterns in left ventricular hypertrophy during PQRST. *Am J Cardiol.* 1989;63:610-617.
65. Oikarinen L, Karvonen M, Viitasalo M et al. Electrocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy with time-voltage QRS and QRST-wave areas. *J Hum Hypertens.* 2004;18:33-40.
66. Reichek N, Devereux RB. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic-determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J.* 1982;103:202-203.
67. Macfarlane PW. Is electrocardiography still useful in the diagnosis of cardiac chamber hypertrophy and dilatation? *Cardiol Clin.* 2006;24:401-11, ix.
68. Krenzke G, Kindt C, Hetzer R. Corrected body surface potential mapping. *Biomed Tech (Berl).* 2007;52:37-42.
69. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-1463.
70. Frank E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation.* 1956;13:737-749.
71. Bacharova L. The structural and electrical remodeling of myocardium in LVH and its impact on the QRS voltage. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7 Suppl 1:37-42.
72. Bacharova L, Estes EH. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: depolarization changes. *J Electrocardiol.* 2009;42:228-232.
73. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1994;74:714-719.

74. Verdecchia P, Dovellini EV, Gorini M et al. Comparison of electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension: the MAVI study. *Ital Heart J.* 2000;1:207-215.
75. Salles G, Leocadio S, Bloch K et al. Combined QT interval and voltage criteria improve left ventricular hypertrophy detection in resistant hypertension. *Hypertension.* 2005;46:1207-1212.
76. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B et al. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol.* 1994;27 Suppl:14-19.
77. Pewsner D, Juni P, Egger M et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ.* 2007;335:711.
78. Gosse P, Jan E, Coulon P et al. ECG detection of left ventricular hypertrophy: the simpler, the better? *J Hypertens.* 2012;30:990-996.
79. Abdal-Barr MG, Safwat M, Nammias W. Would corrected QT dispersion predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients? *Blood Press.* 2012;21:249-254.
80. Kornreich F, Montague TJ, Rautaharju PM et al. Identification of best electrocardiographic leads for diagnosing left ventricular hypertrophy by statistical analysis of body surface potential maps. *Am J Cardiol.* 1988;62:1285-1291.
81. Kornreich F, Montague TJ, van Herpen G et al. Improved prediction of left ventricular mass by regression analysis of body surface potential maps. *Am J Cardiol.* 1990;66:485-492.
82. Yamaki M, Ikeda K, Kubota I et al. Improved diagnostic performance on the severity of left ventricular hypertrophy with body surface mapping. *Circulation.* 1989;79:312-323.
83. Rautaharju PM, Park LP, Gottdiener JS et al. Race- and sex-specific ECG models for left ventricular mass in older populations. Factors influencing overestimation of left ventricular

- hypertrophy prevalence by ECG criteria in African-Americans. *J Electrocardiol.* 2000;33:205-218.
84. Thiry PS, Rosenberg RM, Abbott JA. A mechanism for the electrocardiogram response to left ventricular hypertrophy and acute ischemia. *Circ Res.* 1975;36:92-104.
  85. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS et al. Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and function in hypertensive patients: the LIFE study. *Losartan Intervention For End point.* *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:514-520.
  86. Finlay DD, Nugent CD, Donnelly MP et al. Selection of optimal recording sites for limited lead body surface potential mapping in myocardial infarction and left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol.* 2008;41:264-271.
  87. Izumi R, Shinohata R, Ohmaru N et al. QT dispersion measured by automatic computerized 12-lead electrocardiography contributes significantly to detection of left ventricular hypertrophy in Japanese patients. *J Int Med Res.* 2011;39:51-63.
  88. Lim PO, Nys M, Naas AA et al. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension.* 1999;33:713-718.
  89. Mayet J, Shahi M, McGrath K et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension.* 1996;28:791-796.
  90. Rautaharju PM, Zhou SH, Calhoun HP. Ethnic differences in ECG amplitudes in North American white, black, and Hispanic men and women. Effect of obesity and age. *J Electrocardiol.* 1994;27 Suppl:20-31.
  91. Levy D, Bailey JJ, Garrison RJ et al. Electrocardiographic changes with advancing age. A cross-sectional study of the association of age with QRS axis, duration and voltage. *J Electrocardiol.* 1987;20 Suppl:44-47.
  92. Levy D, Labib SB, Anderson KM et al. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1990;81:815-820.

93. Chen CY, Chiang BN, Macfarlane PW. Normal limits of the electrocardiogram in a Chinese population. *J Electrocardiol.* 1989;22:1-15.
94. Lazzeri C, Barletta G, Badia T et al. Multiparametric electrocardiographic evaluation of left ventricular hypertrophy in idiopathic and hypertensive cardiomyopathy. *Ital Heart J.* 2005;6:304-310.
95. Yi G, Elliott P, McKenna WJ et al. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology.* 1998;82:1514.
96. Miorelli M, Buja G, Melacini P et al. QT-interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. *International journal of cardiology.* 1994;45:121-127.
97. Sundström J, Lind L, Ärnlöv J et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation.* 2001;103:2346-2351.
98. Alfakih K, Bloomer T, Bainbridge S et al. A comparison of left ventricular mass between two-dimensional echocardiography, using fundamental and tissue harmonic imaging, and cardiac MRI in patients with hypertension. *European journal of radiology.* 2004;52:103-109.
99. de Simone G, Muiesan ML, Ganau A et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. *Journal of hypertension.* 1999;17:1955-1963.

## Abkürzungsverzeichnis

Art. HTN.	arterieller Hypertonus
ACE-H	angiotensin converting Enzyme Hemmer
AT1-Antag	Angiotensin <sub>1</sub> -Rezeptorblocker
AUC	area under the curve
ASE	American Society for Echocardiography
BB	Betablocker
BSPM	Body surface potential mapping
BMI	body mass index
BSA	body surface area
CA-Antag	Kalziumkanalblocker
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
DI	discriminant Index
D.M.	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IVSDD	intraventrikuläre Septumdicke
ICR	Intercostalraum
KHK	koronare Herzerkrankung
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LWDD	linksventrikuläre posteriore Wanddicke
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVOT	left ventricular outflow tract
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SAM	systolic anterior motion
SAT	septal activation time
SLI	Sokolow-Lyon-Index

TASH

transcoronary ablation of septal hypertrophy

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen:

- Abb. 1 Nomenklatur des EKG-Signals
- Abb. 2 EKG Beispiel (Schreibgeschwindigkeit 50 mm/s; 10 mm/mV) für einen positiven Sokolow-Lyon-Index
- Abb. 3 Echokardiographische M-Mode Messung der linksventrikulären Diameter
- Abb. 4 Apikaler Vierkammerblick eines Patienten mit HCM in der transthorakalen Echokardiographie
- Abb. 5 BSPM-Anlage nach Krenzke
- Abb. 6 Darstellung der 75 Ableitpunkte im dreidimensionalen Raum im BSPM nach Krenzke
- Abb. 7 Darstellung der 75 Ableitpunkte auf der virtuellen Kugel im BSPM nach Krenzke
- Abb. 8 Darstellung der 75 Ableitpunkte auf der virtuellen Kugel mit projiziertem Herzmodell
- Abb. 9 Frequenzfilter während der Vorverarbeitung des Messsignals
- Abb. 10 Nulllinienkorrektur während der Vorverarbeitung des Messsignals
- Abb. 11 Ersatz fehlerhafter Ableitungen durch Inter- oder Extrapolation
- Abb. 12 Markierung des QRST-Komplexes zur Amplituden- und Flächenberechnung
- Abb. 13 Schematische Darstellung der Berechnung der QRS- und QRST-Fläche
- Abb. 14 Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage der Messdaten der drei untersuchten Methoden, dargestellt in einer ROC-Kurve
- Abb. 15 Korrelation des ermittelten Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 32 mit dem linksventrikulären Massenindex im Streudiagramm
- Abb. 16 Korrelation des ermittelten Index auf Grundlage der QRS-Fläche der Ableitung 71 mit dem linksventrikulären Massenindex im Streudiagramm
- Abb. 17 Korrelation des ermittelten Index auf Grundlage der QRST-Fläche der Ableitungen 25 und 65 mit dem linksventrikulären Massenindex im Streudiagramm
- Abb. 18 Errechneter Index auf Grundlage der S-Amplitude der Ableitung 32, dargestellt in einer ROC-Kurve
- Abb. 19 Errechneter Index auf Grundlage der QRS- und QRST-Flächen, dargestellt in einer ROC-Kurve

- Abb. 20 Errechneter Index auf Grundlage der R-Amplitude der Ableitung 33, dargestellt in einer ROC-Kurve
- Abb. 21 Errechneter Index auf Grundlage der QRST-Fläche der Ableitungen 4 und 39, dargestellt in einer ROC-Kurve
- Abb. 22 Lokalisation der relevanten Ableitungen im Modell (Kreis markiert die Ableitung zur Diagnose der LVH; Kasten: markiert die Ableitung zur Abgrenzung der HCM von der LVH) nach Analyse der R- und S-Amplituden
- Abb. 23 Lokalisation der relevanten Ableitungen im Modell (Kreis markiert die Ableitung zur Diagnose der LVH; Kasten: markiert die Ableitung zur Abgrenzung der HCM von der LVH) nach Analyse der QRS-Flächen
- Abb. 24 Lokalisation der relevanten Ableitungen im Modell (Kreis markiert die Ableitung zur Diagnose der LVH; Kasten: markiert die Ableitung zur Abgrenzung der HCM von der LVH) nach Analyse der QRST-Flächen

#### **Tabellen:**

- Tab. 1 Einteilung der primären Kardiomyopathien nach der AHA
- Tab. 2 Auflistung der wichtigsten EKG-Kriterien zur Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie
- Tab. 3 Gruppencharakteristika der Kontrollgruppe und LVH-Gruppe
- Tab. 4 Gruppencharakteristika der LVH-Gruppe und HCM-Gruppe
- Tab. 5 Komorbidität und Medikation der Studiengruppen
- Tab. 6 Vergleich der diagnostischen Güte des Sokolow-Lyon-Index auf Grundlage der Messdaten der drei untersuchten Methoden
- Tab. 7 Sensitivität und Spezifität der drei untersuchten Methoden dargestellt in einer Vierfeldertafel
- Tab. 8 Vergleich der diagnostischen Güte der errechneten Indizes auf Grundlage der untersuchten EKG-Parameter
- Tab. 9 Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der errechneten EKG-Indizes zur Vorhersage einer LVH
- Tab. 10 Vergleich der diagnostischen Güte der errechneten Indizes auf Grundlage der untersuchten EKG-Parameter
- Tab. 11 Vergleich der errechneten EKG-Indizes zur Diskriminierung der HCM von der LVH

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Bangha-Szabo versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Diagnose der linksventrikulären Hypertrophie und Abgrenzung zur hypertrophen Kardiomyopathie im Body-Surface-Potential-Mapping nach Krenzke“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 01.05.2013

---

Daniel Bangha-Szabo

## **Danksagung**

Ich danke allen Studienteilnehmern für Ihre Bereitschaft an dieser wissenschaftlichen Arbeit teilzunehmen.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. W. Haverkamp und Herrn Dr. med. S. Rolf für die Überlassung des Themas, die kompetente Betreuung und die ununterbrochene Ansprechbarkeit. Ich danke Herrn Dr. Krenzke und allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Body-Surface-Potential-Mapping“ für ihre tatkräftige Unterstützung. Ich danke Herrn Dr. med. C. Geier und Herrn PD Dr. med. H-D. Düngen für ihre Hilfe bei der Patientenrekrutierung.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mir immer ein Rückhalt waren und mir alles ermöglicht haben.