

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Untersuchungskollektiv

In der vorliegenden Studie untersuchten wir über einen Zeitraum von zwei Jahren ambulante Patienten am Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin-Steglitz.<sup>1</sup>

Das Patientenkollektiv bestand aus drei Gruppen:

Patienten ohne Anhalt für eine strukturelle Herzerkrankung, im weiteren Kontrollkollektiv genannt.

Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) und eingeschränkter Ventrikel-funktion.

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und eingeschränkter Ventrikel-funktion.

#### 2.1.1 Definition der Patientengruppen

Alle Patienten nahmen nach entsprechender Aufklärung freiwillig an der Studie teil und erklärten sich mit der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten bereit.

Die Patienten waren nicht in stationärer Behandlung, sie gingen während unserer Untersuchung ihren normalen Alltagstätigkeiten nach.

##### 2.1.1.1 Kontrollkollektiv

Bei diesen Personen bestand weder anamnestisch noch klinisch ein Anhalt auf eine strukturelle Herzerkrankung. Ihr Ruhe-EKG war ohne pathologischen Befund. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen sie keine Medikamente ein.

---

<sup>1</sup> Oktober 1997 bis September 1999.

### 2.1.1.2 Patienten mit KHK

Die Patienten hatten eine koronare Herzkrankheit im Sinne einer Arteriosklerose der Herzkranzgefäße. Zur Diagnosesicherung war zuvor eine Koronarangiographie durchgeführt worden, diese gab Aufschluß über die Anzahl der betroffenen Gefäße, den Stenosegrad und das Ausmaß akinetischer Herzmuskelareale.

Als Einschlußkriterium galt mindestens eine fixierte Stenose in einer Koronararterie mit Reduktion des Gefäßlumens um wenigstens 50% und eine eingeschränkte Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ . Diese wurde durch Ventrikulographie und anschließende Planimetrie bestimmt.

### 2.1.1.3 Patienten mit DCM

Bei diesen Patienten wurde in der Koronarangiographie eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen und die Ejektionsfraktion lag auch hier unter 40 %.

### 2.1.1.4 Ausschlusskriterien

Für die Teilnehmer der Studie bestanden folgende Ausschlusskriterien :

1. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.
2. Häufige supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen ( $\geq 10$ /Stunde).
3. Zustand nach Schrittmacher oder ICD-Implantation.
4. Erregungsausbreitungs- oder rückbildungsstörungen im Sinne von verbreiterten QRS-Komplexen über 0,12 Sekunden und negativen T-Wellen in mehr als drei Ableitungen oder U-Wellen.
5. Zustand nach Implantation künstlicher Herzklappen, hämodynamisch relevante Vitien sowie dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV).

## 2.2 Datenerfassung

### 2.2.1 12-Kanal-Langzeit-EKG über 24 Stunden

Alle Patienten wurden mit einem H2 Holter Rekorder<sup>2</sup> ausgestattet. Es handelte sich um einen digitalen Rekorder, der über 24 Stunden 12 EKG Ableitungen mit einer Samplingrate von 256 Hertz aufzeichnete. Die Daten wurden auf einem Festspeicher (40 MB Flashkarte) mit einer Filtercharakteristik von 0,05 bis 60 Hertz registriert.

Die EKG-Elektroden wurden an den für das Ruhe-EKG üblichen Positionen fixiert. Im Bereich des Schultergürtels und Beckenkamms wurden die Extremitätenableitungen nach Goldberger und Einthoven fixiert. Die Brustwandelektroden wurden nach Wilson im 4. Intercostalraum (ICR) rechts, im 4. ICR links, auf der 5. Rippe, im 5. ICR auf der linken Medioclavikularlinie, im 5. ICR auf der vorderen linken Axillarlinie und im 5. ICR auf der mittleren linken Axillarlinie fixiert.

Die Haut wurde vorher entfettet und aufgeraut um den Hautwiderstand zu senken und Artefakte zu minimieren. Die Patienten sollten ihren Tagesablauf wie gewohnt gestalten. Eventuelle Auffälligkeiten wie Palpitationen oder Schwindelattacken wurden in einem Tagebuch dokumentiert.

Die Auswertung des 12-Kanal-Langzeit-EKGs wurde mittels der Software von Mortara Instruments durchgeführt. Das verwendete „H-Scribe 2“ ist ein computergestütztes retrospektiv arbeitendes Analyseprogramm mit Morphologieklassifikation. Es unterteilt Erregungskurven in verschiedene Typen: normale Aktionen, supraventrikuläre Extrasystolen, vorhof- beziehungsweise kammerstimulierte Aktionen, ventrikuläre Extrasystolen, intermittierende und anhaltende Kammertachykardien. Nichtidentifizierbare Kammerkomplexe wertete das Programm als Artefakte. Für jedes EKG registrierte es die minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz, die Laufzeit, die Anzahl der registrierten Kammerkomplexe und die längste Pause.

Jede Analyse wurde von einem Auswerter überarbeitet. Dabei wurden alle als normal klassifizierten Komplexe verifiziert. Die nicht normalkonfigurierten Komplexe und Artefakte wurden aus der Wertung genommen.

---

<sup>2</sup> Entwickelt von der Firma Mortara Instrument GmbH, Henricistrasse 124, 45136 Essen.

Ein Komplex wurde dann für normal befunden, wenn er einem regelmäßigen Rhythmus entsprang, er die typische Konfiguration und Breite aufwies und ihm eine P-Welle in entsprechendem Abstand vorausging. Es wurden ausschließlich Elektrokardiogramme mit positiver T-Welle mit einer Amplitude von mindestens 0,15 mV zur weiteren Analyse verwendet. Elektrokardiogramme mit biphasischen T-Wellen oder U-Wellen wurden ausgeschlossen.

## 2.3 Verarbeitung der Rohdaten und Bestimmung der QT-Dispersion

Die QT-Dispersion wurde als zeitliche Differenz der maximalen QT-Zeit und der minimalen QT-Zeit in den 12 Ableitungen eines Kammerkomplexes definiert.

Für die automatische Analyse wurde ein eigenes Auswertungsprogramm entwickelt.

Über 24 Stunden wurde alle 5 Minuten eine Kammerkomplexfamilie (12 Komplexe eines Schlages) von der Analysesoftware herausgegriffen und die einzelnen QT-Zeiten gemessen. Es wurde also bei 288 Schlägen eine QT-Analyse vorgenommen.

Entsprach ein Komplex nicht den unter 2.2.1 genannten Anforderungen, so wurde er aus der Wertung genommen.

### 2.3.1 Bestimmung der QT-Dauer

Die QT-Zeiten wurden in allen 12 Ableitungen mittels eines selbst entwickelten Analyseprogramms bestimmt.

Das Analyseprogramm nutzte einen Algorithmus, der die Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle (Abbildung 1) der einzelnen EKG-Ableitungen ermittelte. Es arbeitete mit einer Auflösung von 180 Hertz.

Vorgegeben aus dem Analyseprogramm von Mortara waren die Punkte Q, R und S. Der Referenzpunkt für die Messungen wurde für alle Ableitungen einheitlich durch die R-Zacke der Ableitung V5 definiert.

Das T-Wellenende wurde berechnet indem zunächst eine Parabel in die T-Welle konstruiert wurde (59). Diese wurde so eingepaßt, daß der höchste Punkt der Parabel dem Scheitel der T-Welle entsprach. Hier war die Steigung gleich null (Abbildung 2a).

Mit Hilfe der Parabel konnte eine Tangente in den abfallenden Schenkel der T-Welle konstruiert werden. Die Tangente berührte die T-Welle im Punkt des maximalen Gefälles (Abbildung 2b).

Das T-Wellen Ende wurde definiert als Schnittpunkt der Tangente mit der isoelektrischen Linie, die durch die PQ-Strecken festgelegt wurde (Abbildung 2c).

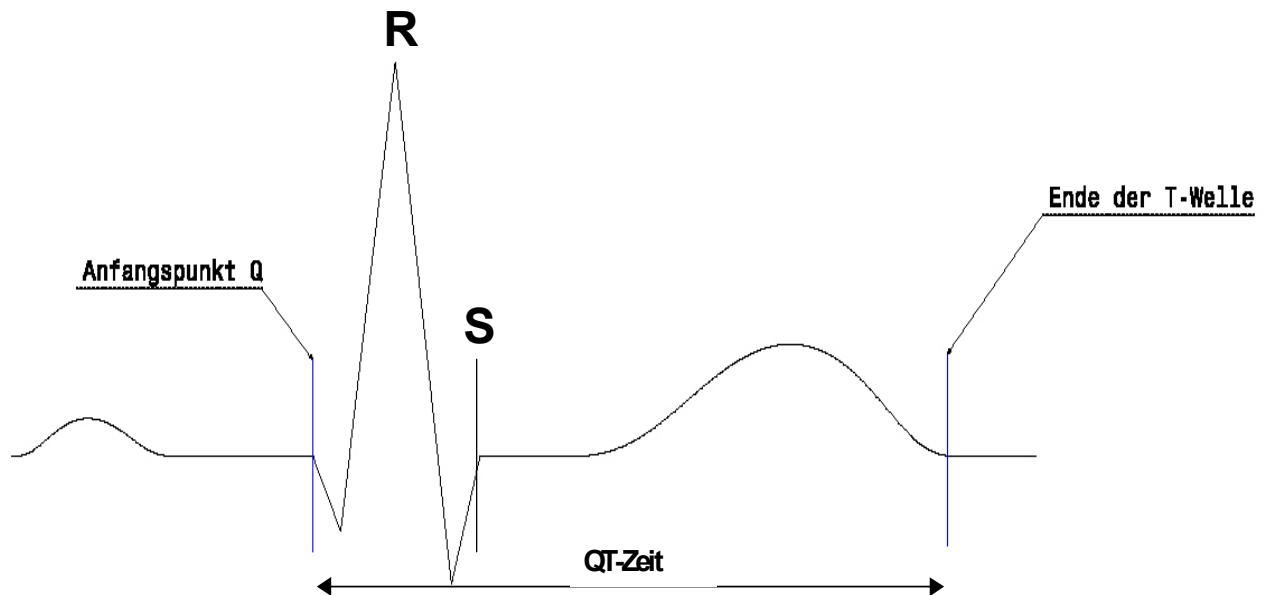


Abbildung 1: Darstellung eines normalen Elektrokardiogramms. Die Punkte Q, R und S sind dem Mortara Programm entnommen. R dient als allgemeiner Referenzpunkt, Q als Anfangspunkt der zu messenden QT-Zeit.

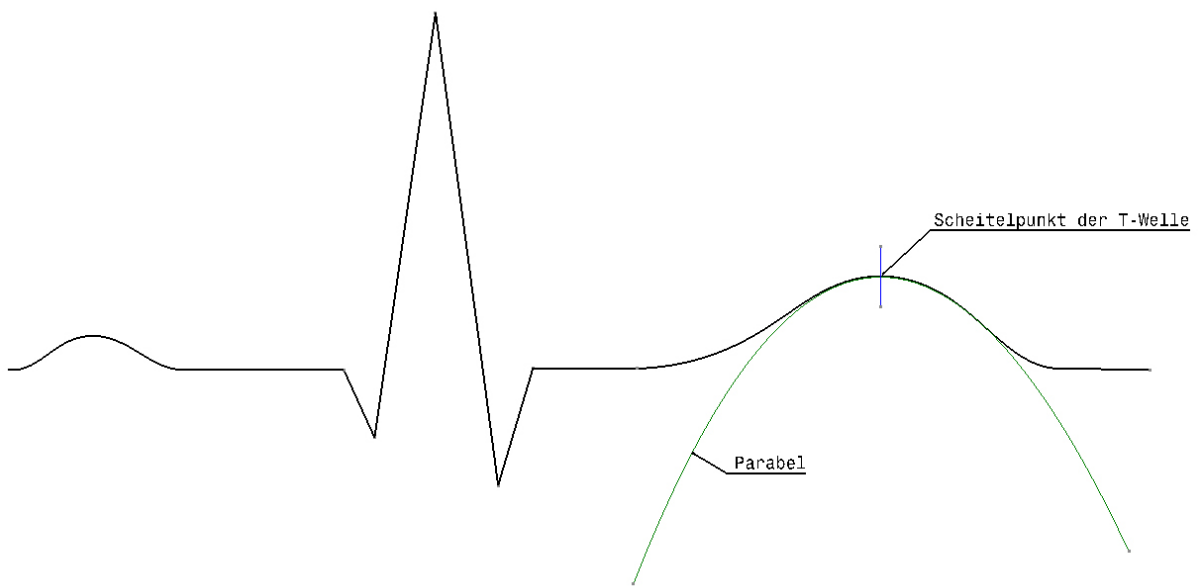


Abbildung 2a

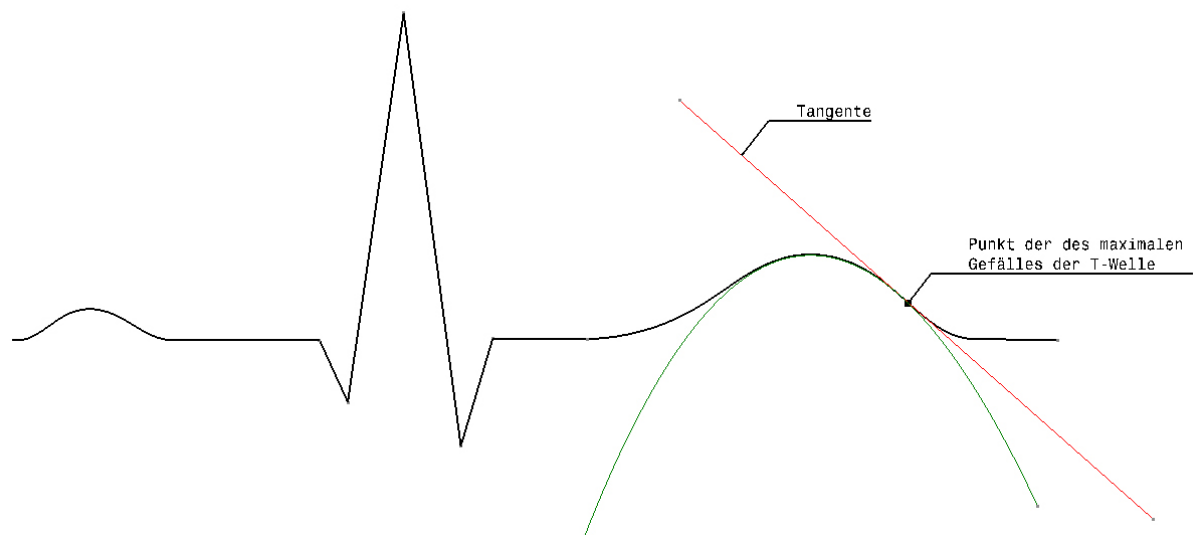


Abbildung 2b

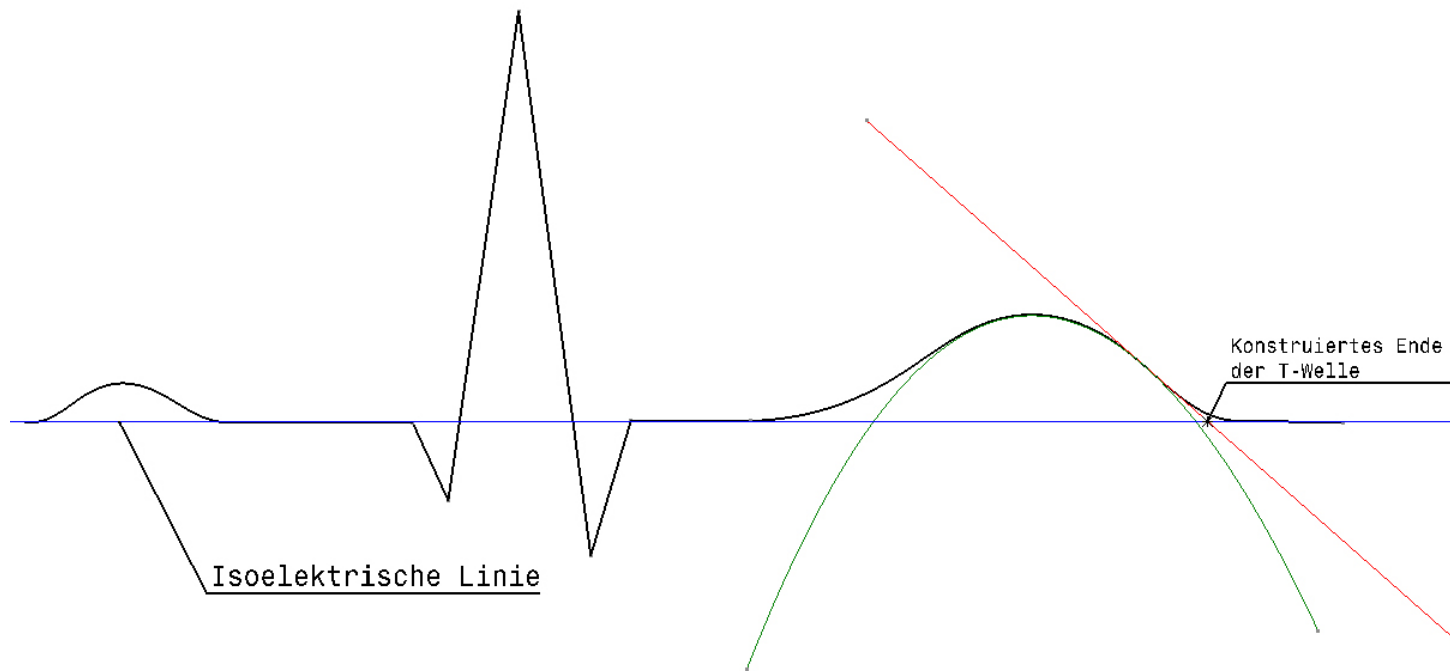


Abbildung 2c

Abbildung 2a – 2c: Die Abbildungen zeigen, wie der Algorithmus das Ende der T-Welle berechnet. Zunächst wird eine Parabel (grün) in die T-Welle eingepasst (2a). Ihr Scheitel liegt im höchsten Punkt der T-Welle in dem die Steigung gleich null ist. Mit Hilfe der Parabel wird eine Tangente (rot) in den absteigenden Schenkel der T-Welle konstruiert (2b). Diese berührt die T-Welle im Punkt des maximalen Gefälles den das Programm berechnete. Das Ende der T-Welle ist definiert als Schnittpunkt der Tangente mit der isoelektrischen Linie (blau).



### 2.3.2 Bestimmung der QT-Dispersion

Die QT-Dispersion beschreibt die Differenz zwischen maximaler und minimaler QT-Zeit der 12 Ableitungen eines Kammerkomplexes.

Zu jedem der 288 gemessenen Schläge gehörten maximal 12 QT-Zeiten (12 Ableitungen), aus denen der verwendete Algorithmus maximal 288 QT-Dispersionen je Patient errechnet. Es wurde festgelegt, daß für die Ermittlung der QT-Dispersion für einen Schlag mindestens 6 verwertbare Ableitungen zur Verfügung stehen müssen.

Neben der QT-Dispersion wurden auch die QT-Zeiten und die Herzfrequenz über 24 Stunden festgehalten. Die berechneten QT-Zeiten und Dispersionen der einzelnen Probanden und Patienten wurden schließlich so umverteilt, daß sie auf einer gemeinsamen Zeitachse lagen. Dies war möglich da bei jedem Langzeitelektrokardiogramm die Anfangs- und Endzeit registriert wurde. Die Zeitachse wurde von 0 Uhr bis 24 Uhr festgesetzt. Damit sind die Verläufe der gewonnenen Daten unter den einzelnen Individuen und unter den Kollektiven vergleichbar.

## 2.4 Statistik

Die gewonnenen Daten wurden vorverarbeitet, indem fehlende Messwerte interpoliert wurden. Das heißt die Werte aus 24 Stunden wurden linear verdoppelt, die mittleren 24 Stunden herausgenommen und wieder entlang der ursprünglichen Zeitachse angeordnet. Die einzelnen Fragestellungen wurden mittels Permutationstests geprüft. Für jede Fragestellung wurde eine spezielle, zur Messung des fraglichen Effekts geeignete Teststatistik herangezogen. Zum Beispiel wurde die Frage „Weisen die drei Kollektive eine allen gemeinsame zirkardiane Rhythmik (tageszeitliche Verteilung) auf?“ unter der Nullhypothese „Sie weisen keine gemeinsame zirkardiane Rhythmik auf“ geprüft.

Hätte sich die Nullhypothese bestätigt, so gäbe es keinen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen individuellen Verteilung der QT-Differenzen und den Messzeiten. Die Verteilung würde sich also nicht ändern, wenn man die Zeitpunkte bei den Individuen vertauschen würde.

Wie ausgeprägt eine eventuell vorhandene gemeinsame Rhythmik war, ließ sich an der Rate der Vertauschungen (Permutationen) der Messzeitpunkte messen.

Für diese und alle weiteren Fragestellungen wurden jeweils 100.000 zufällige Vertauschungen (Permutationen) zur Ermittlung des p-Wertes durchgerechnet. Signifikanz liegt dann vor, wenn  $p < 0,05$  ist.