

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In unserer Studie wurden insgesamt 55 Patientinnen und Patienten untersucht.

Darunter fanden sich 18 Gesunde, das sogenannte Kontrollkollektiv, 12 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 25 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. In letztgenannter Gruppe sind sechs Patienten weiblichen Geschlechts. Die übrigen Patienten sind alle männlich.

Bei 90% der KHK Patienten bestand ein Zustand nach Myokardinfarkt. Ihre linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag im Durchschnitt bei 28%, die der DCM Patienten bei 35%. Die Untersuchung wurde an ambulanten und mobilen Patienten durchgeführt (Tabelle 1).

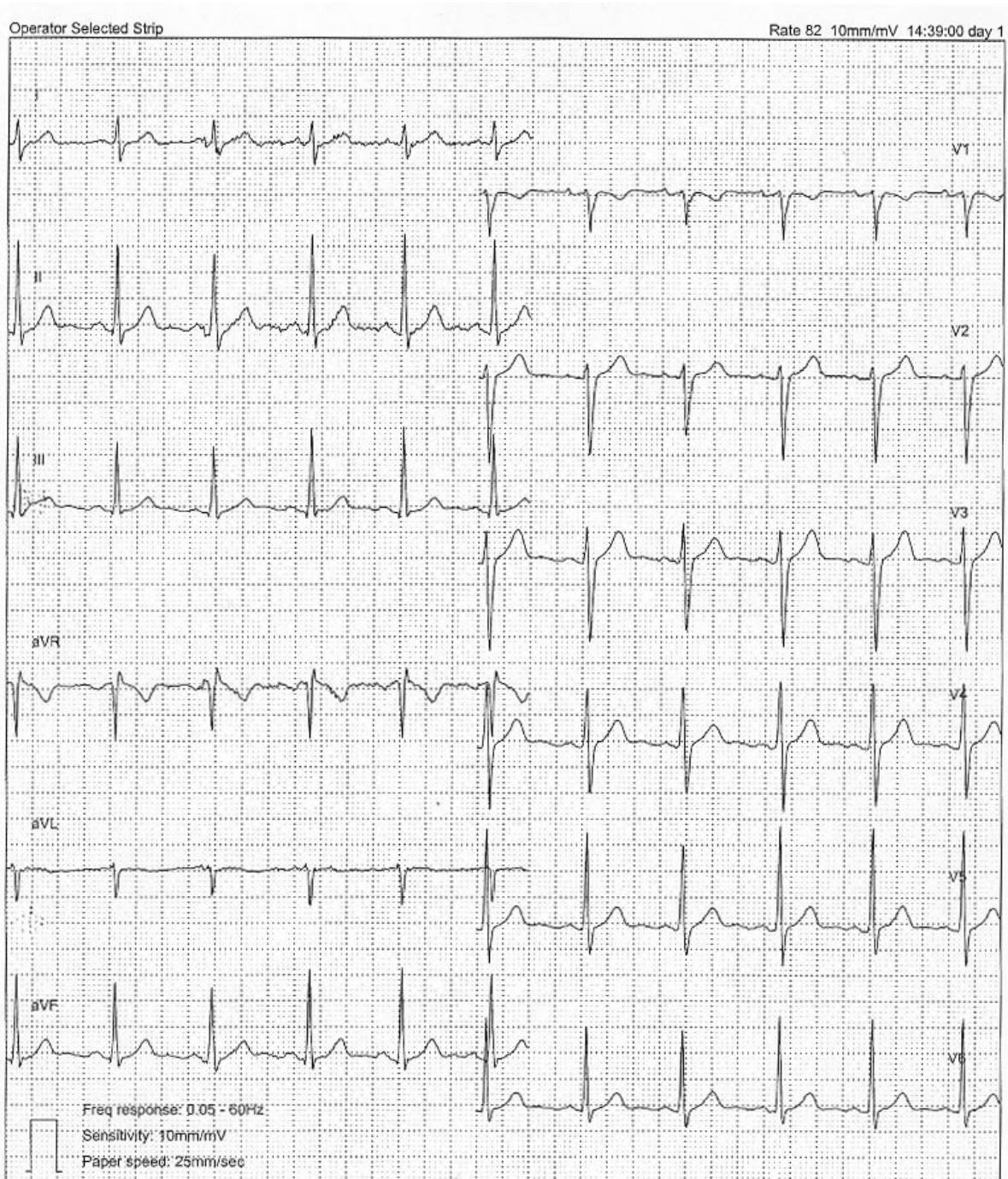
3.2 Auswertung der 12-Kanal-Langzeit-EKGs über 24 Stunden

Der H2 Holter Rekorder zeichnete das 24 Stunden EKG mit einer Geschwindigkeit von 25mm pro Sekunde auf. Es wurden über den gesamten Zeitraum alle 12 Ableitungen registriert. In der in Abbildung 3 dargestellten Form war das Langzeit-EKG für den Auswerter zu jedem Zeitpunkt einsehbar. Die verschiedenen Komplexe wurden anhand der integrierten Morphologieklassifikation geprüft.

	Kontrolle	DCM	KHK
Anzahl	18	25	12
M/F	18/0	19/6	12/0
Alter (Jahre)	28,7±5,7	54,9±9,8	59,7±7,1
Grösse (cm)	180,4±5,8	170,8±8,4	174,6±7,1
Gewicht (Kg)	73,3±6,7	74,8±11,9	86,6±13,8
EF (%)		35,1±4,8	28,07±8,4
Z.n. MI	0	0	11 (91,06%)
Z.n. Bypass	0	0	4 (33,3%)
Z.n.PTCA	0	0	6 (50%)
Nikotin	11 (61,1%)	10 (40%)	2 (16,6%)
D.M.	0	4 (16%)	4 (33,3%)
Hypertonus	0	6 (24%)	5 (41,6%)
β-Blocker	0	12 (48%)	11 (91,6%)
AA.KI.3	0	5 (20%)	2 (16,6%)
Digitalis	0	23 (92%)	6 (50%)
Diuretika	0	17 (68%)	8 (66,6%)
ACE-H/AT2	0	18 (72%)	10 (83,3%)

Tabelle 1: Darstellung der Patientencharakteristika. Bei 90% der KHK Patienten bestand ein Zustand nach Myokardinfarkt. Ihre linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag im Durchschnitt bei 28%, die der DCM Patienten bei 35%.

M/F (männlich/weiblich), EF (Linksventrikuläre Auswurffraktion), Z.n. MI (Zustand nach Myokardinfarkt), PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie), D.M. (Diabetes mellitus), AA.KI.3 (Antiarrhythmika der Klasse 3), ACE-H/AT2 (ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker).



Limb and precordial leads are from the same 4-second segment.

Abbildung 3: Ausschnitt aus einem H2-Holter Langzeit EKG von Proband 7, aufgezeichnet um 14:39 Uhr mit einer Papierlaufgeschwindigkeit von 25 mm/sec. Es wurden über 24 Stunden 12 Ableitungen registriert. In dieser Form waren die Elektrokardiogramme zu jedem Zeitpunkt zugänglich.

Die Anzahl von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen lag bei den Patienten deutlich höher als beim Kontrollkollektiv. Zur Errechnung der QT-Dispersion standen beim Kontrollkollektiv im Mittel 10,5 Ableitungen und bei den Patienten 9,1 zur Verfügung (Tabelle 2). Die mittlere Herzfrequenz lag beim Kontrollkollektiv mit durchschnittlich 72,2 Schlägen pro Minute signifikant niedriger als bei den Patienten mit koronarer Herzerkrankung (81 S/min) oder mit dilatativer Kardiomyopathie (80 S/min).

Am deutlichsten unterschied sich die mittlere Herzfrequenz in der Nacht und in den frühen Morgenstunden, in Abbildung 4 als Zykluslänge dargestellt. Die Tagesschwankung im Sinne eines Abfalls der Herzfrequenz zur Nacht wurde tendenziell in allen drei Gruppen beobachtet. Bei den KHK-Patienten kam es gegen Mittag zu einem weiteren kurzzeitigen Abfall der Frequenz.

3.3 QT-Intervalle

Die QT-Zeiten wurden wie unter 2.3.1 beschrieben errechnet. Abbildung 5 zeigt ein Beispiel für die Messwerte eines Patienten in einer Ableitung.

Das Ergebnis war vergleichbar mit dem der RR-Intervalle. Auch die QT-Intervalle verlängerten sich zur Nacht und verkürzt sich zum Morgen. Das Niveau am Tag war deutlich niedriger als das in der Nacht.

	Kontrolle	DCM	KHK
HF mittl	72,2±7	80,2±15	81±17
HF min	41,5±8	44,9±11	51,3±14
HF max	134,5±16	123,5±14	119,9±27
SVES	33,3±66	2692,7±4518	431,3±1217
VES	5,1±10	1837±4886	2394,4±3999
VES/h	0,21	76	99
Couplets	0,1±0,3	17,7±28	126,6±205
ns VT	0	1,6±4	1
Komplexe	94158,9 ±18892	102529 ±27122	105786 ±30463
Ableitungen	10,4±1	8,7±2,5	9,5±2

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt Daten zu Herzfrequenz und Extrasystolen (\pm Standardabweichung) aus den 24 Stunden Elektrokardiogrammen in den drei Kollektiven. Auch die Anzahl der registrierten Komplexe und die durchschnittliche Zahl der verwertbaren Ableitungen sind aufgeführt.

Die mittlere Herzfrequenz lag beim Kontrollkollektiv signifikant niedriger als in den beiden Patientengruppen.

HF (Herzfrequenz in Schlägen pro Minute), SVES (supraventrikuläre Extrasystolen), VES (ventrikuläre Extrasystolen), ns VT (nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie).

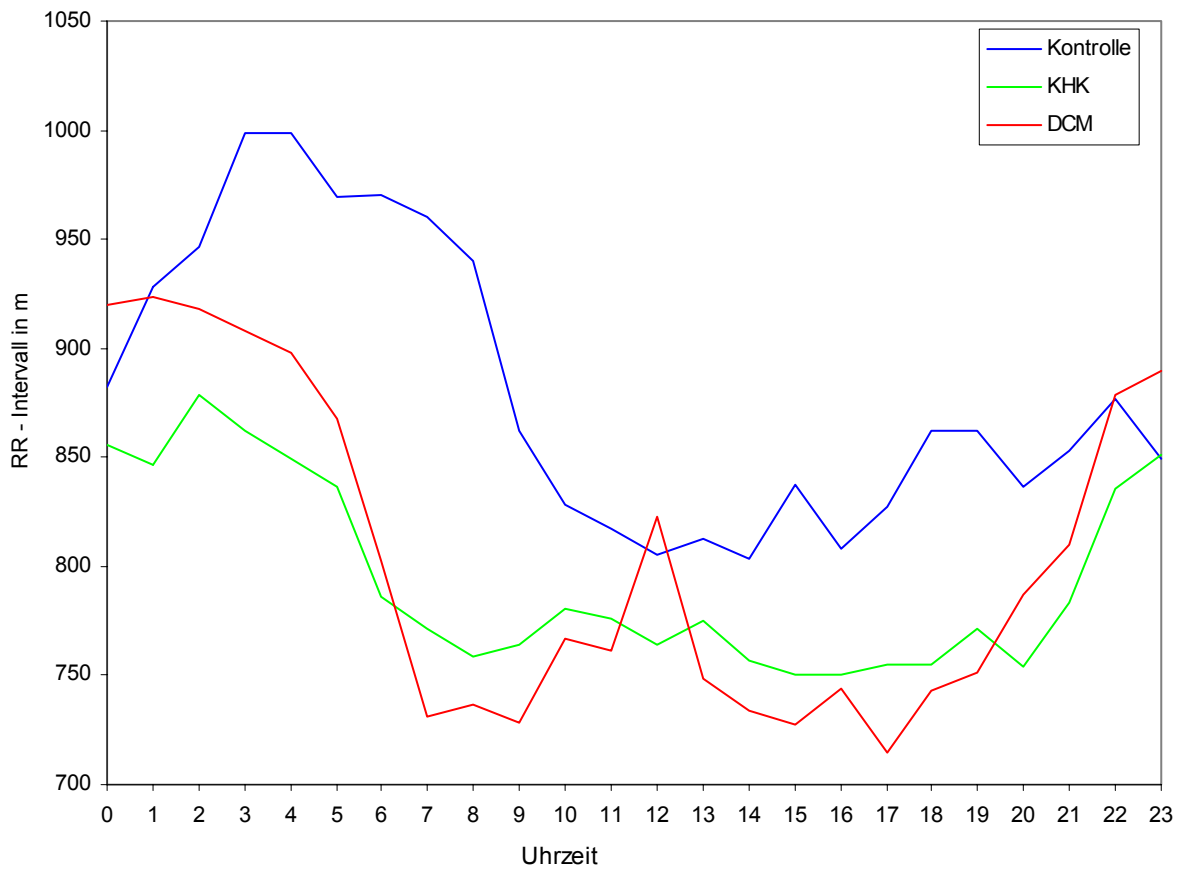


Abbildung 4: Darstellung der mittleren RR-Intervalle über 24 Stunden.

Die x-Achse zeigt die Uhrzeit von 0-23 Uhr, die y-Achse die RR-Intervalle in ms. Die mittlere Zykluslänge ist in allen drei Kollektiven zwischen 22 Uhr und 7 Uhr am höchsten entsprechend der niedrigsten Herzfrequenz. Das Kontrollkollektiv (blau) hat über den gesamten Zeitraum ein deutlich höheres Niveau der Zykluslängen als die Patienten. Zwischen 2 und 8 Uhr ist dieses besonders ausgeprägt.

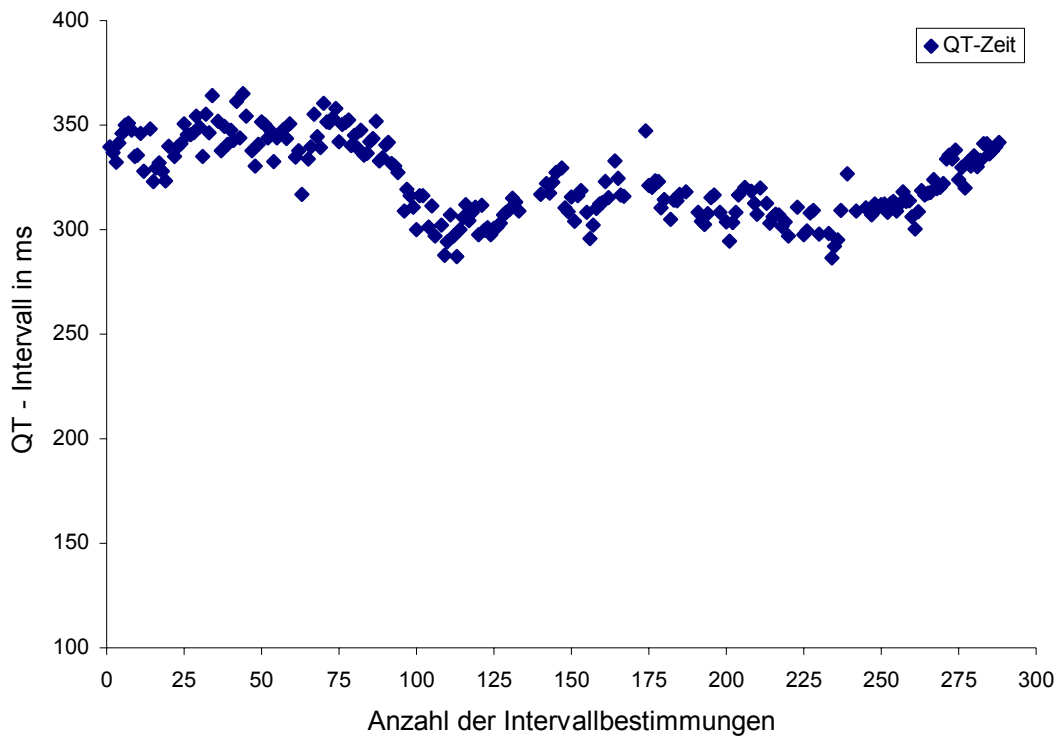


Abbildung 5: Die Graphik zeigt ein Beispiel für die Messung der QT-Intervalle in der Zeit von 0 bis 23 Uhr. Es handelt sich um die QT-Zeiten der neunten Ableitung des Patienten 4 mit KHK. Es wurde alle fünf Minuten eine Messung vorgenommen, so entspricht jeder Punkt einem QT-Intervall. Am Morgen verkürzten sich die QT-Intervalle (y-Achse). Das Niveau blieb den ganzen Tag deutlich unter dem der Nacht. Das Ergebnis war analog zu dem Verlauf der RR-Intervalle in Abbildung 4.

3.4 Zirkardiane Variabilität der QT-Dispersion

3.4.1 Individuelle zirkardiane Variabilität

Die QT-Dispersion des einzelnen Probanden beziehungsweise Patienten unterlag deutlichen Tagesschwankungen. Die zirkardiane Variabilität war signifikant verschieden von einer zufälligen Verteilung. Die Permutationstests ergaben einen p-Wert kleiner 0,00001.

Die einzelnen Verläufe sind in unterschiedlichen Farben in Abbildung 6 für das Kontrollkollektiv, in Abbildung 7 für die Patienten mit koronarer Herzerkrankung und in Abbildung 8 für die Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie dargestellt.

Fast alle individuellen Verläufe der QT-Dispersion wiesen deutliche Gipfel und Täler auf. In Tabelle 3 sind Beispiele aufgeführt, die die unterschiedlichen QT-Dispersionen zu den unterschiedlichen Tageszeiten dokumentieren.

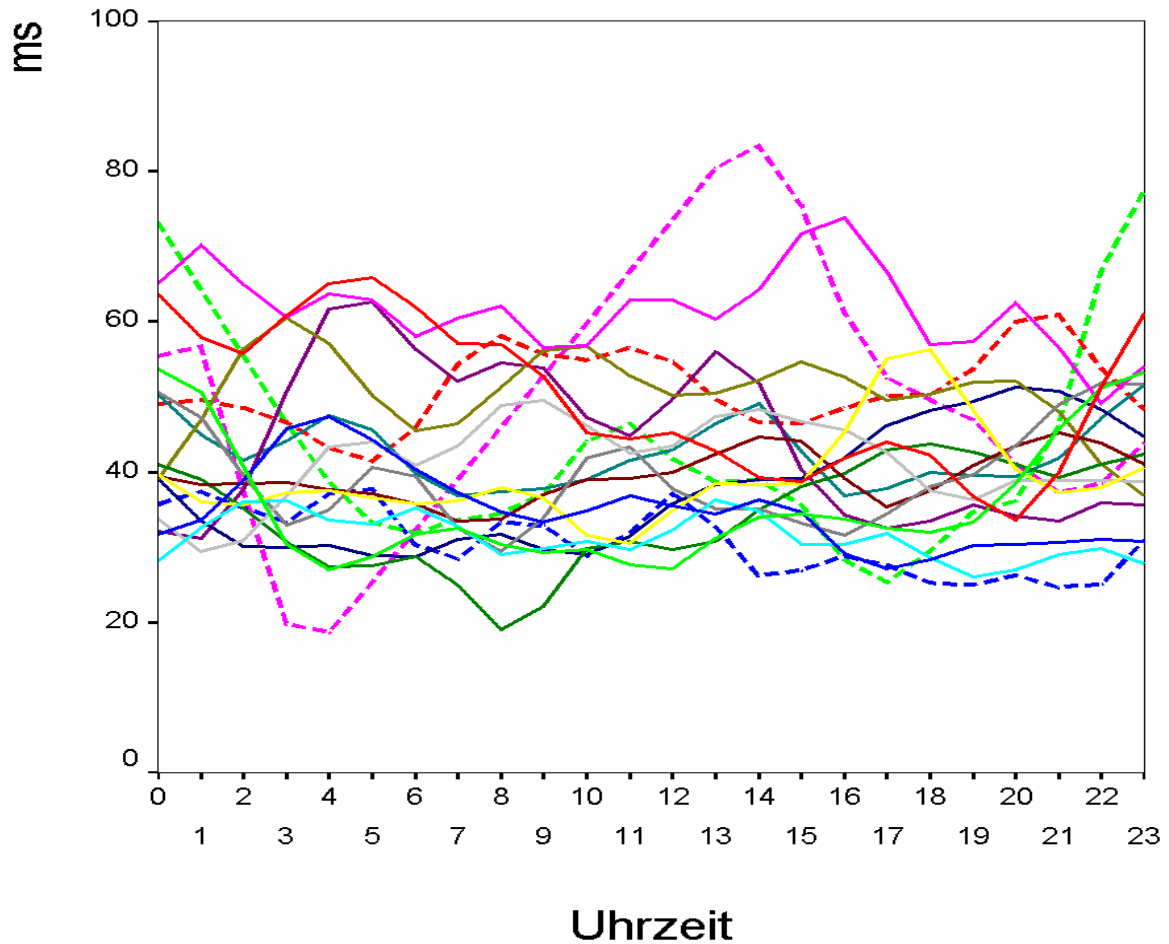


Abbildung 6: Dargestellt sind die individuellen zirkadianen Verläufe der QT-Dispersionen für das Kontrollkollektiv (Probanden 1-18).

Die zirkadiane Variabilität war signifikant verschieden von einer zufälligen Verteilung über die Tageszeit ($p < 0,00001$).

Die QT-Dispersionen waren über 24 Stunden deutlichen Schwankungen unterworfen.

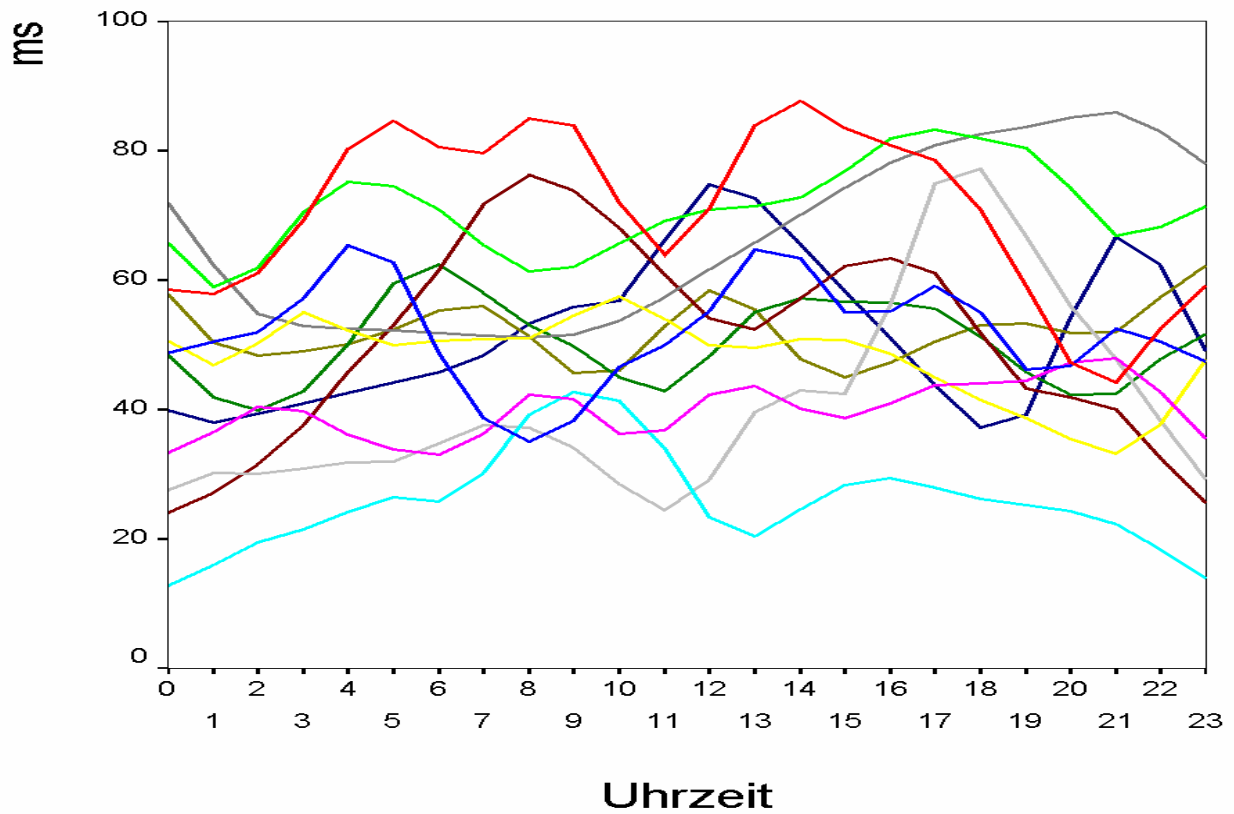


Abbildung 7: Analog zu Abbildung 7 sind die individuellen zirkadianen Verläufe der QT-Dispersionen hier für die Patienten 1-12 mit koronarer Herzerkrankung dargestellt. Die zirkadiane Variabilität war signifikant verschieden von einer zufälligen Verteilung über die Tageszeit ($p < 0,00001$).

Auch hier fallen die deutlichen individuellen Tagesschwankungen auf.

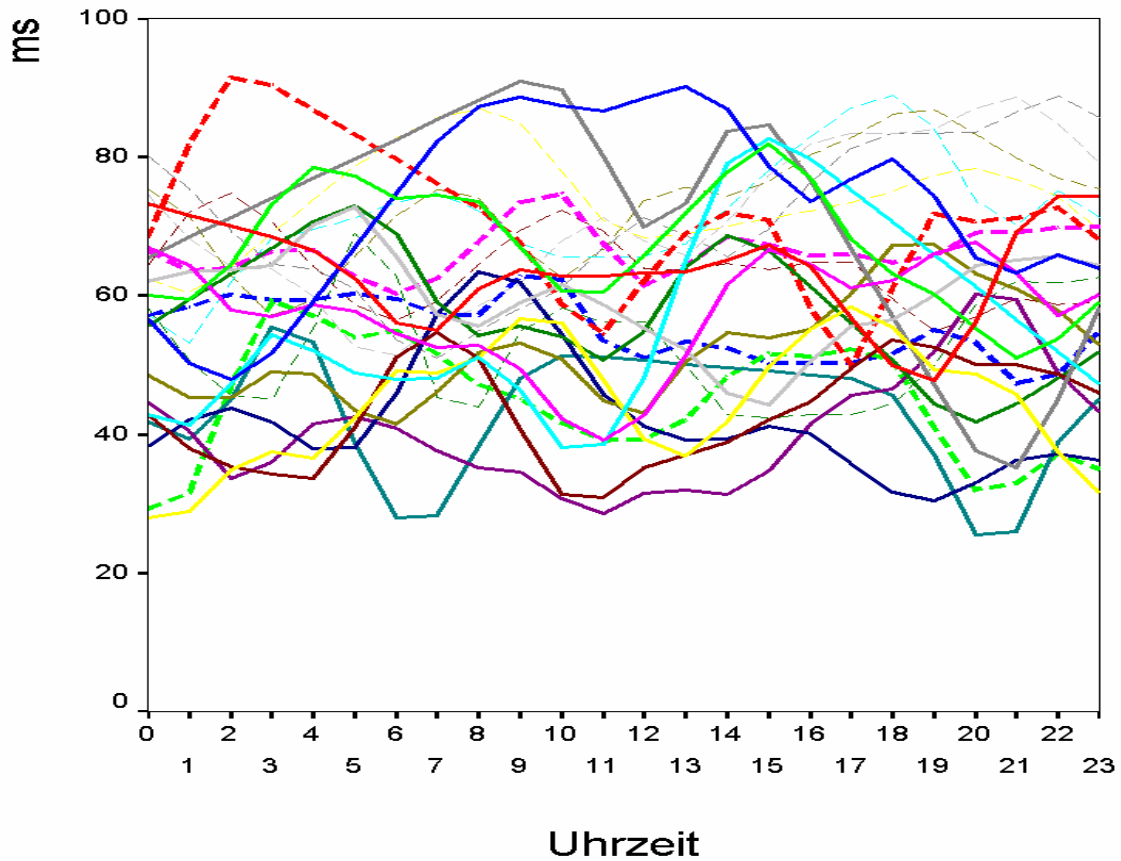


Abbildung 8: Die Abbildung zeigt die individuellen zirkadianen Verläufe der QT-Dispersionen von 25 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie über 24 Stunden. In fast allen Kurven fallen deutliche individuelle Tagesschwankungen auf. Sie waren auch hier signifikant ($p < 0,00001$) und nicht zufällig.

Dispersion bei Uhrzeit [ms]			
	6Uhr	13Uhr	23Uhr
Prob 11 (violett in Abb. 6)	61ms	51ms	38ms
Prob. 5 (rot in Abb.6)	64ms	46ms	58ms
KHK-Pat. 5 (blau in Abb. 7)	49ms	56ms	50ms
KHK-Pat. 11 (hellbraun in Abb.7)	57ms	80ms	52ms
DCM-Pat. 19 (dunkelgrün in Abb.8)	56ms	63ms	52ms
DCM-Pat. 8 (violett in Abb.8)	44ms	33ms	43ms

Tabelle 3: Die Tabelle veranschaulicht anhand einzelner Beispiele die Variabilität der QT-Dispersionen bei Probanden und Patienten zu drei verschiedenen Tageszeiten. Als Beispiele wurden 2 Kurven pro Kollektiv ausgewählt.

3.4.2 Zirkardiane Variabilität der drei Kollektive

Die gemittelten zirkardianen Verteilungen der QT-Dispersionen von Gesunden und Kranken kommen in Abbildung 9 zur Darstellung. Die Schwankungen waren weniger ausgeprägt als in den individuellen Kurven. Dennoch ist auch hier signifikante zirkardiane Variabilität in den drei Kollektiven nachweisbar ($p < 0,00001$). Wie Abbildung 10 zeigt waren die Verläufe in allen drei Kollektiven zweigipflig. Das in blau eingezeichnete Kontrollkollektiv erlebte den Nachtgipfel der QT-Dispersion zwischen 22 Uhr und drei Uhr. In den beiden Patientengruppen lag dieser zwischen vier Uhr und 11 Uhr morgens, also nach hinten verschoben. Ähnlich verhielt es sich mit dem zweiten Gipfel. Die Gesunden erreichten ihn zwischen 12 und 16 Uhr, die KHK- und DCM Patienten zwischen 14 und 20 Uhr.

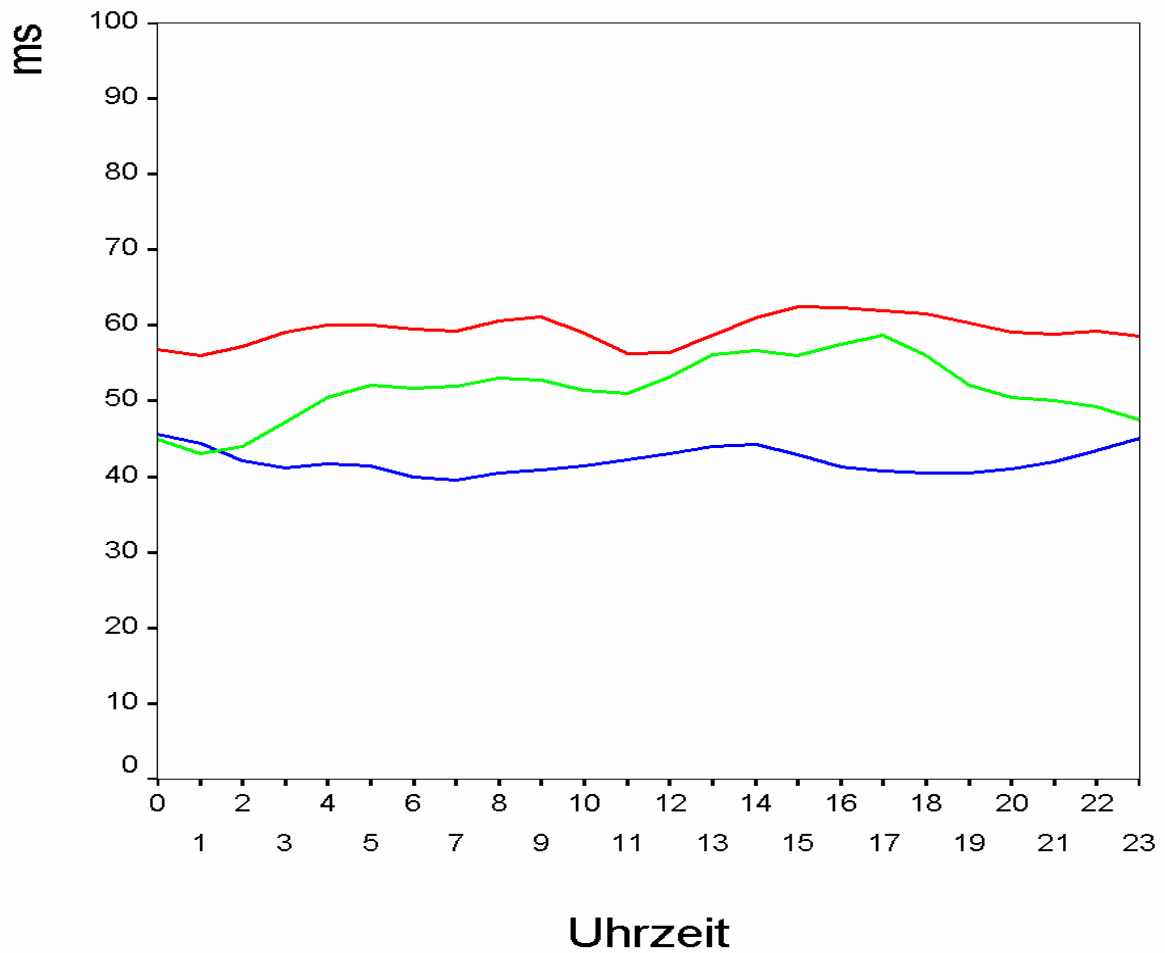


Abbildung 9: Dargestellt ist die mittlere zirkardiane Verteilung der QT- Dispersion in den drei untersuchten Kollektiven. Die zirkardianen Schwankungen erschienen deutlich weniger ausgeprägt als in den individuellen Kurven, sie waren dennoch für die einzelnen Kollektive signifikant ($p < 0,00001$).

Die QT-Dispersionen des Kontrollkollektivs (blau) lagen auf einem signifikant niedrigerem Niveau als die der Patienten mit KHK (grün) und mit DCM (rot).

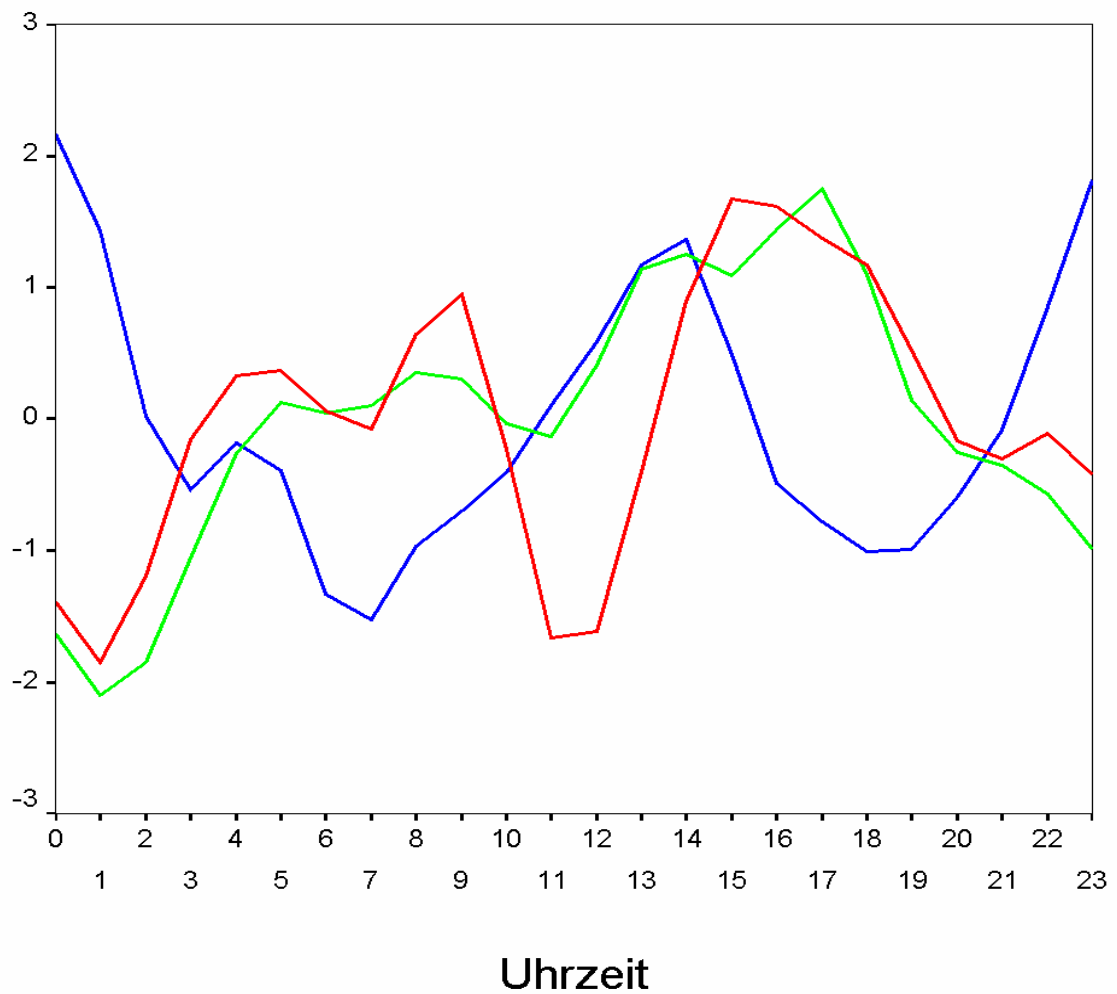


Abbildung 10: Hier handelt es sich um einen Vergleich der zirkadianen Variabilität zwischen den drei Kollektiven nach Normalisierung der Daten. Hierzu wurden in jedem Kollektiv die Mittelwerte auf null und die Standardabweichung auf eins gebracht. Die Effekte der Niveauverschiebung wurden somit herausgefiltert. Die Verläufe in allen drei Kollektiven waren zweigipflig. Das in blau eingezeichnete Kontrollkollektiv erlebte den Nachtgipfel der QT-Dispersion zwischen 22 Uhr und drei Uhr. In den beiden Patientengruppen (DCM Patienten in rot und KHK- Patienten in grün) lag dieser zwischen vier Uhr und 11 Uhr morgens. Die Gesunden erreichten den zweiten Gipfel zwischen 12 und 16 Uhr, die KHK -und DCM Patienten zwischen 14 und 20 Uhr.

3.5 Die 24 Stunden Mittelwerte der QT-Dispersion

Sowohl bei den Patienten mit koronarer Herzerkrankung als auch bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie war das Niveau der QT-Dispersion signifikant höher als beim Kontrollkollektiv.

Die QT-Dispersion des Kontrollkollektivs lag im Durchschnitt bei 42,1 ms, die der Patienten mit KHK bei 51,6 ms ($p=0,022$) und die der Patienten mit DCM bei 59,4 ms ($p= 0,0002$) (Abbildung 9 und 11). In Abbildung 11 sind die individuellen Mittelwerte der QT-Dispersion (blaue Punkte) der drei Kollektive aufgeführt. Am ausgeprägtesten sind die Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Die Streuung der Mittelwerte der QT-Dispersion war beim Kontrollkollektiv am geringsten (Abbildung 12, blauer Graph), bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (rot) erschien die Verteilung etwas inhomogen mit einem ersten Gipfel bei 50ms und einem zweiten bei 70ms. Die Streuung der Tagesmittelwerte der Patienten mit koronarer Herzerkrankung war am größten.

Die Standardabweichungen der QT-Dispersion waren ohne signifikante Unterschiede in den drei Gruppen. Wie Abbildung 13 zeigt, schwanken die mittleren individuellen Standardabweichungen zwischen 14 und 24 Millisekunden.

Auffällig ist, daß im Kontrollkollektiv die Variabilität der QT-Dispersion mit ihrem Niveau zunimmt. Dies ist bei den Patientengruppen nicht der Fall. Hier ändert sich die Variabilität bei höherem Niveau der QT-Dispersion nicht (Abbildung 14).

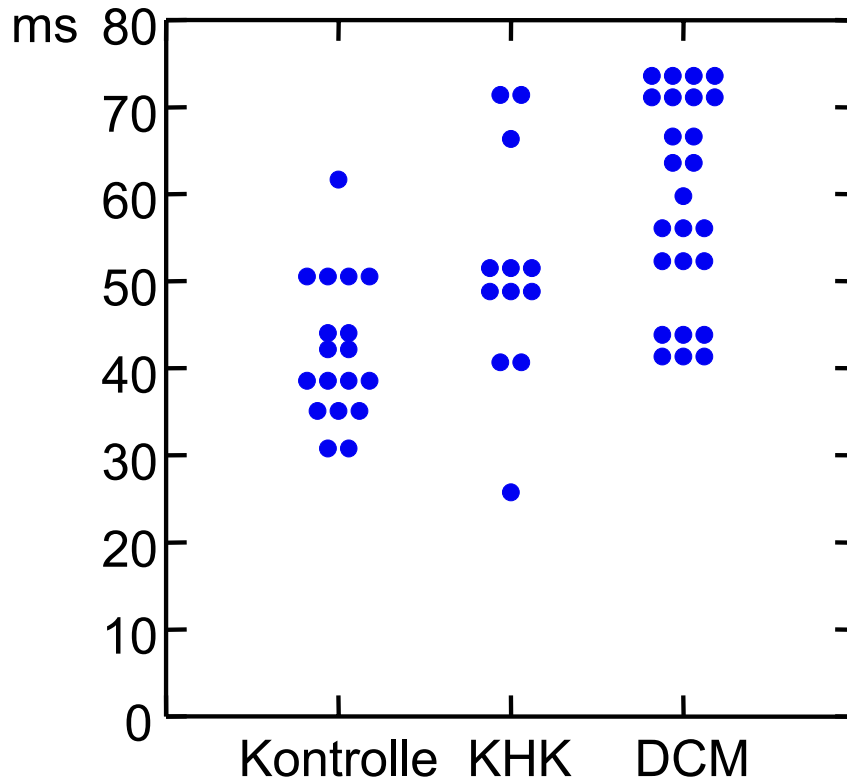


Abbildung 11: Darstellung der individuellen Mittelwerte der QT-Dispersion (y-Achse) von Gesunden und Patienten in Form von Dotplots. Entlang der x-Achse sind die drei Gruppen aufgeführt.

Die Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten sind signifikant. Am deutlichsten sind sie zwischen Gesunden und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Ihre individuellen Mittelwerte liegen zwischen 30 und 50 ms beziehungsweise zwischen 40 und 75 ms.

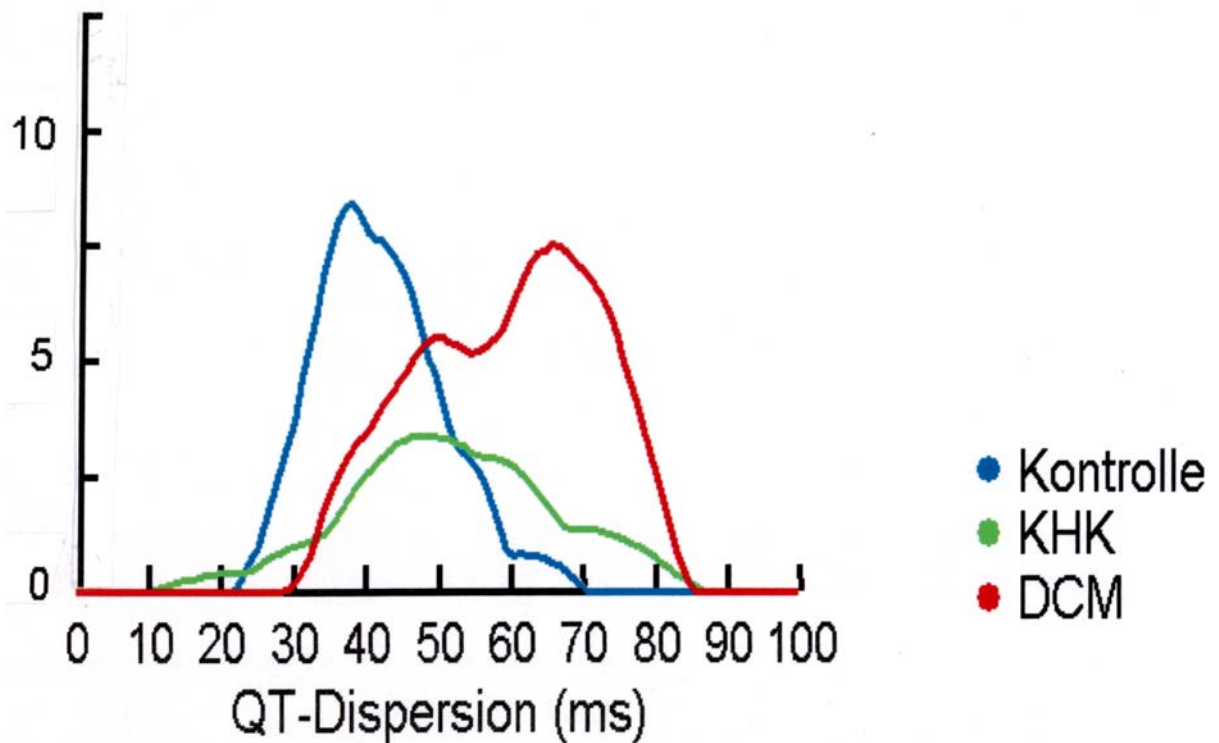


Abbildung 12: Darstellung der Streuung der individuellen Mittelwerte der QT-Dispersion der drei Kollektive. Auf der x-Achse ist die QT-Dispersion und auf der y-Achse die Anzahl der Individuen aufgetragen.

Die Streuung ist beim Kontrollkollektiv am geringsten, bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie erscheint die Verteilung etwas inhomogen mit einem ersten Gipfel bei 50 ms und einem zweiten bei 70 ms. Die Streuung der Mittelwerte der Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist am größten.

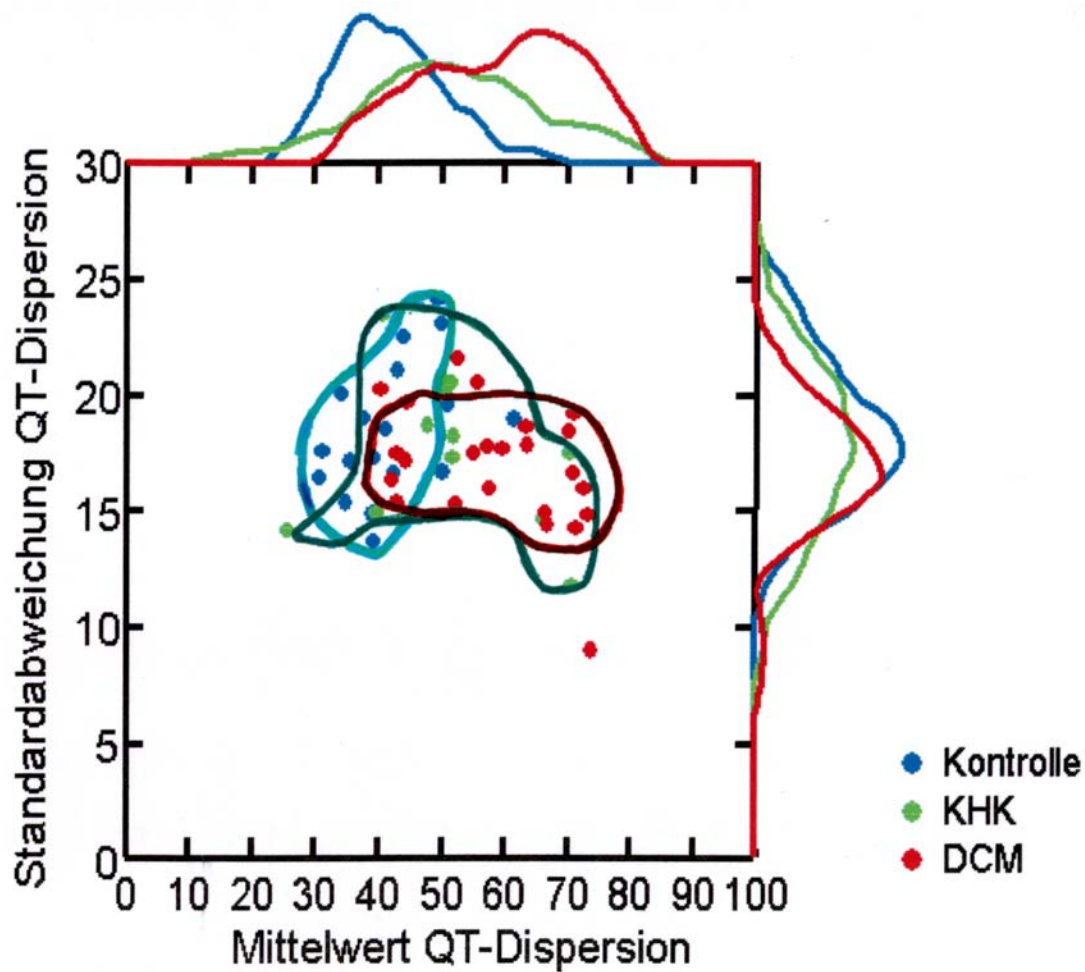


Abbildung 14: Dargestellt ist ein Korrelogramm der individuellen Mittelwerte der QT-Dispersion (x-Achse) in Bezug zur individuellen Standardabweichung als Maß für die Variabilität der QT-Dispersion (y-Achse). Jeder Punkt steht für einen Patienten. Einkreist sind die Konfidenzkerne die jeweils zwei Drittel eines Kollektivs umfassen. Beim Kontrollkollektiv nimmt die Variabilität der QT-Dispersion mit ihrem Niveau zu (blaue Punkte von links unten nach rechts oben). Bei den Patientengruppen ändert sich die Variabilität bei höherem Niveau der QT-Dispersion nicht. Am Oberrand der Graphik ist noch einmal zur Verdeutlichung der Streuung der Mittelwerte der QT-Dispersion die Abbildung 12 dargestellt, und rechts eine Graphik zur Verteilung der Standardabweichung analog zu Abbildung 13.