

Aus der Medizinischen Klinik I der Havelland Kliniken
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dopplerbasierte kardiale Hämodynamik und
elektrokardiographische atrioventrikuläre Erregungssequenz bei
Patienten mit atrioventrikulärer Leitungsstörung und
Kontrollpatienten mit normaler Leitung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Richard Erich Auge

aus Gera

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis	4
2	Abstrakt	12
2.1	<i>Abstrakt in deutscher Sprache</i>	12
2.2	<i>Abstrakt in englischer Sprache</i>	13
3	Einleitung	15
3.1	<i>Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens</i>	15
3.2	<i>Elektrokardiogramm</i>	16
3.3	<i>Leitungsstörungen des Herzens</i>	20
3.3.1	Sinuatricale Leitungsstörungen	21
3.3.2	Atrioventrikuläre Leitungsstörungen	22
3.3.3	Intraventrikuläre Leitungsstörungen	27
3.4	<i>Herzzyklus und hämodynamische Folgen verzögerter AV-Leitung</i>	29
3.5	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>	31
3.5.1	Systolische Funktion	33
3.5.2	Diastolische Funktion	37
3.6	<i>Atrioventrikuläre Dromotopathie</i>	41
3.7	<i>Fragestellung und Ziel der Arbeit</i>	44
4	Material und Methodik	44
4.1	<i>Studiendesign</i>	44
4.2	<i>Patientenidentifikation und Datendokumentation</i>	45
4.2.1	Patientenkollektiv	45
4.3	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>	46
4.3.1	Material und Durchführung	46
4.3.2	Offline-Auswertung der transthorakalen Echokardiographie	47
4.4	<i>Elektrokardiogramm</i>	56
4.4.1	Material und Durchführung	56
4.4.2	Auswertung	56
4.5	<i>Statistik</i>	66
5	Ergebnisse	67
5.1	<i>Patientendaten</i>	67
5.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung, Körperoberfläche sowie Body-Mass-Index	67
5.1.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	67
5.1.1.2	Körperoberfläche	67
5.1.1.3	Body-Mass-Index	67
5.1.2	Indikation zur stationären Aufnahme	68
5.1.3	Vorerkrankungen und Begleitmedikation	69
5.1.3.1	NYHA-Klasse	70
5.1.3.2	Chronische Nierenerkrankung nach KDIGO	70
5.2	<i>EKG-Parameter</i>	70
5.2.1	Herzfrequenz und Zykluslänge	70
5.2.1.1	Herzfrequenz	71
5.2.1.2	Zykluslänge	71
5.2.2	P-Welle	71
5.2.3	QRS-Zeit und QTc-Zeit nach Bazett	73
5.2.4	Maße der atrioventrikulären Leitung	74
5.2.5	Dichotomisierte Redistribution der Studienpatienten anhand alternativer Maße der atrioventrikulären Leitung im Vergleich zur Klassifizierung anhand der PQ-Zeit	76
5.3	<i>Echokardiographische Parameter</i>	78
5.3.1	Ausgewählte echokardiographische und dopplerechokardiographisch abgeleitete hämodynamische Parameter in den Subgruppen mit und ohne AV-Block I°	78

5.3.2	Vergleich dopplerbasierter Parameter der Hämodynamik anhand der dichotomisierten PeQ-Zeit.....	80
5.3.3	Vergleich dopplerbasierter Parameter der Hämodynamik anhand der dichotomisierten PePV6-Zeit	81
5.4	<i>Zusammenhänge ausgewählter Variablen der AV-Überleitung und der echokardiographisch ermittelten Herzleistung</i>	83
5.4.1	Bivariate nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) der PQ-Zeit und neu definierter Parameter der atrioventrikulären Leitung mit Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik und der Vorhofgröße in der Gesamtkohorte der Studienpatienten	83
5.4.2	Bivariate nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) der PQ-Zeit und neu definierter ausgewählter Parameter der atrioventrikulären Leitung mit Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik und der Vorhofgröße bei Patienten mit einer QRS-Dauer <120ms	84
5.4.3	Logistische Regression und ROC-AUC-Analyse der PQ-Zeit und neuer Maße der AV-Leitung im Hinblick auf dichotomisierte dopplerbasierte Parameter der Hämodynamik bei allen Studienpatienten.....	86
5.4.4	Logistische Regression und ROC-AUC-Analyse der PQ-Zeit und neuer Maße der AV-Leitung im Hinblick auf dichotomisierte dopplerbasierte Parameter der Hämodynamik bei Patienten mit einer QRS-Dauer <120ms.....	90
5.4.5	Vergleich der LV-Füllungsfraktion über Quartile von PeQ-, PePV6 und PQ	93
6	Diskussion.....	96
7	Literaturverzeichnis.....	108
	Eidesstattliche Versicherung	114
	Lebenslauf.....	115
	Danksagung.....	117

1 Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Elektrokardiogramm mit Nomenklatur der positiven und negativen Ausleitungen des 12-Kanal EKGs nach Wilson et al.(7).....	17
Abbildung 2: Elektrokardiogramm mit J-Punkt, ST-Strecke und Intervallen nach Wilson et al.(7).....	18
Abbildung 3: AV-Block I°, PQ-Zeit hier ca. 250ms (25mm/s; 10mm/mV)	24
Abbildung 4: AV-Block II° Typ Wenckebach (25mm/s; 10mm/mV)	25
Abbildung 5: AV-Block II° mit 2:1 Überleitung (25mm/s; 10mm/mV).....	26
Abbildung 6: AV-Block III° mit vollständiger atrioventrikulärer Dissoziation (50mm/s; 10mm/mV).....	27
Abbildung 7: Elektrokardiogramm mit beispielhaftem QRS-Komplex eines kompletten Schenkelblocks mit RsR'-Konfiguration und Darstellung des Oberen Umschlagspunktes(20,22).....	29
Abbildung 8: Herzzyklus im EKG mit Druck- und Volumenkurven (23)	30
Abbildung 9: Darstellung der systolischen linksventrikulären Funktion in der Echokardiographie: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF, A), systolische apikalwärts gerichtete Auslenkung des Mitralanulus (MAPSE, B), 2D-Strain-Darstellung mit Erfassung des segmentalen und globalen longitudinalen Strain (GLS, C)	35
Abbildung 10: Parameter zur Bestimmung der diastolischen LV-Funktion in der Echokardiographie: Transmitrales Einstromprofil (E- und A-Welle, A), Gewebedoppler über septalem Mitalklappenanulus (TDI – e', B), Linksatrialer Volumenindex (LAVi, C), Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI Vmax, D).....	39
Abbildung 11: echokardiographische Darstellung transmitrales Einstromprofil mit AV-Block I° mit Verschmelzung der E- und A-Welle (A) und regelhafter AV-Überleitungszeit mit guter E- und A-Wellen-Separation (B)	43
Abbildung 12: Darstellung einer präsysolischen (enddiastolischen) Mitralklappeninsuffizienz im Color M-Mode bei AV-Leitungsstörung in der transthorakalen Echokardiographie.....	43
Abbildung 13: Messung von Herzfrequenz (HF) und Zykluslänge (CL).....	48
Abbildung 14: Messung linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD), diastolische Septumdicke (IVSd) und diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd).....	48
Abbildung 15: Messung linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD), endsystolische Septumdicke (IVSs) und systolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPWs) sowie Berechnung der LV-Masse absolut und als Index	49
Abbildung 16: Messung des linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumens aus dem apikalen 4-Kammerblick (ap4c) und Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) aus dem ap4c.....	49
Abbildung 17: Messung des linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumens aus dem apikalen 2-Kammerblick (ap2c) und Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) aus dem ap2c und biplan	50
Abbildung 18: Messung der systolischen Auslenkung des lateralen Mitralklappenanulus (MAPSE).....	50
Abbildung 19: Messung der linksatrialen Fläche aus dem apikalen 4-Kammerblick (LA-Fläche)	51
Abbildung 20: Messung der linksatrialen Fläche aus dem apikalen 2-Kammerblick (ap2c, nicht gesondert dokumentiert), des linksatrialen enddiastolischen (LAEDV) und	

endsystolischen (LAESV) Volumens biplan sowie Berechnung des linksatrialen Volumen-Index (LAVi)	51
Abbildung 21: Messung der Weite des linken Vorhofes aus der parasternalen langen Achse (plax)	52
Abbildung 22: Messung der systolischen Auslenkung des lateralen Trikuspidalklappenrings (TAPSE).....	52
Abbildung 23: Messung der Maximalgeschwindigkeiten von E- und A-Welle, des E/A-Verhältnisses, der Dezelerationszeit (DT) und der Steilheit der Dezeleration (DS).....	53
Abbildung 24: Messung frühdiastolischer (e' sept.) und spätdiastolischer (a' sept) negativer Maximalgeschwindigkeiten am basalen Kammerseptum (Gewebedoppler), Erkennung L-Welle (hier nicht gezeigt) und Berechnung E/e'-Quotienten zur Einschätzung der diastolischen Kammerfunktion	53
Abbildung 25: Messung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) der transmitralen Füllung, der Gesamtdauer der LV-Füllung, und der transmitralen AE-Zeit (AET MK). ..	54
Abbildung 26: Messung der transtrikuspidalen AE-Zeit (AET TK)	54
Abbildung 27: Messung der linksventrikulären Ejektionszeit (LVET)	55
Abbildung 28: Messung der rechtsventrikulären Ejektionszeit (RVET).....	55
Abbildung 29: Messung von Zykluslänge (CL) und Herzfrequenz (HF).....	57
Abbildung 30: Messung P-Wellenamplitude in Abl. I, II und III	58
Abbildung 31: Messung pos. und neg. P-Wellenamplitude in V1	58
Abbildung 32: Messung der maximalen PQ-Zeit (212ms) mit entsprechender Ableitung	59
Abbildung 33: Messung der maximalen PR-Zeit (232ms) mit entsprechender Ableitung	59
Abbildung 34: Messung P-Beginn bis oberer Umschlagspunkt V1 und V6 (246ms).....	60
Abbildung 35: Messung pos. (66ms) und neg. (66ms) P-Dauer in V1	60
Abbildung 36: Messung QRS-Zeit (108ms) und Bestimmung Blockbild	61
Abbildung 37: Messung QRS-Anstiegssteilheit I, aVL, V5, V6 und Messung sowie Bestimmung QRS-Anstiegssteilheit Abl. des Maximums und Minimums	61
Abbildung 38: Messung neg. QRS-Anstiegssteilheit I, aVL, V5, V6 und Messung sowie Bestimmung QRS-Anstiegssteilheit Abl. des Maximums und Minimums	62
Abbildung 39: Messung des OUP V1 und V6 (36ms).....	63
Abbildung 40: Messung der S-Amplitude V1 und R-Amplitude V5	63
Abbildung 41: Messung R- und S-Amplitude in Abl. I und III	64
Abbildung 42: Messung der QT-Zeit (422ms)	64
Abbildung 43: Ausgewählte EKG-Parameter der AV-Überleitung	65
Abbildung 44: Ranks plot für den Vergleich der P-Wellen-Dauer (Median mit interquartile range; p < 0,001).....	72
Abbildung 45: Ranks plot für den Vergleich der negativen P-Wellen-Dauer in V1 (Median mit Quartilsabstand; p = 0,012)	72
Abbildung 46: Ranks plot des Vergleichs der QRS-Dauer (Median und Quartilsabstand; p < 0,001)	74
Abbildung 47: Rank Plots der Vergleiche von PQ-Zeit und PeQ-Zeit (Median und Quartilsabstand range; beide p < 0,001).....	75
Abbildung 48: Rank Plot des Vergleichs des PePV6-Intervalls (Median und Quartilsabstand; p < 0,001)	75
Abbildung 49: Rank Plots der Vergleiche der LV-Füllungsfraktion (p = 0,025) und der RV-Füllungsfraktion (p < 0,001), (beide als Median und Quartilsabstand).....	79
Abbildung 50: Ranks Plot der Vergleiche des Tei-Index RV (p = 0,005) und der totalen isovolumetrische Zeit RV (p < 0,001), (beide als Median und Quartilsabstand).....	80

Abbildung 51: Rank Plots der Vergleiche anhand der dichotomisierten PePV6-Zeit von LV-FF ($p=0,007$) und totaler isovolumetrische Zeit LV ($p<0,001$, beide Median mit Quartilsabstand).....	82
Abbildung 52: Rank Plots der Vergleiche anhand der dichotomisierten PePV6-Zeit von Tei-Index LV ($p=0,015$) und Tei-Index RV ($p<0,001$, beide Median mit Quartilsabstand).....	82
Abbildung 53: ROC Kurven der LV-Füllungsfraktion und P0PV6 ($p < 0,001$) und PePV6 ($p < 0,001$).....	88
Abbildung 54: ROC Kurven der totalen isovolum. Zeit LV und PeQ ($p = 0,004$) und PePV6 ($p = 0,001$).....	88
Abbildung 55: ROC Kurven der RV-Füllungsfraktion und PeQ ($p < 0,001$) und PePV6 ($p < 0,001$).....	89
Abbildung 56: ROC Kurve des Tei-Index RV und PPV6 ($p = 0,001$) und PePV6 ($p = 0,001$).....	90
Abbildung 57: ROC Kurven der LV-Füllungsfraktion und PeQ ($p = 0,007$) und PePV6 ($p = 0,009$) bei Patienten mit QRS < 120 ms.....	92
Abbildung 58: ROC Kurven der RV-Füllungsfraktion und PeQ ($p < 0,001$) und PePV6 ($p < 0,001$) von Patienten mit QRS < 120 ms	93
Abbildung 59: Medianwerte der LV-Füllungsfraktion nach Einteilung in Quartile der PeQ-Zeit (Mediane mit 25%/75% Quartilen)	94
Abbildung 60: Medianwerte der LV-Füllungsfraktion nach Einteilung in Quartile der PQ-Zeit (Median mit 25% und 75% Quartil).....	95
Abbildung 61: Medianwerte der LV-Füllungsfraktion nach Einteilung in Quartile der PePV6-Zeit (Median mit 25%/75% Quartilen)	95
Tabelle 1: Regelmäßige Zeiten der Herzaktionen im EKG nach R. Klinge(9).....	19
Tabelle 2: Referenzwerte der Parameter der systolischen LV-Funktion(38,51).....	36
Tabelle 3: Normwerte der Parameter der systolischen RV-Funktion (TAPSE, S' nach Hagendorff et al.(38); RIMP PW und TDI nach Rudski et al.(55))	37
Tabelle 4: Parameter und Grenzwerte zur Bestimmung der diastolisch Funktion bei normaler LVEF nach Nagueh et al. (60).....	39
Tabelle 5: Berechnung ausgewählter echokardiographischer Parameter und Indizes ..	56
Tabelle 6: Berechnung/Messung und Bezeichnung ausgewählter EKG-Parameter der AV-Überleitung	65
Tabelle 7: Alters- und Geschlechtsverteilung, Körperoberfläche (KOF) und Body-Mass-Index (BMI) der Patienten mit AV-Block I und ohne AV-Block	67
Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der symptombezogenen stationären Aufnahmeindikation der gepaarten Studienkohorten und der Gesamtheit der Studienpatienten.....	69
Tabelle 9: Verteilung ausgewählter Nebendiagnosen und Begleitmedikation der Patienten mit AV-Block I° und ohne AV-Überleitungsstörung sowie der Gesamtheit der Patienten.....	69
Tabelle 10: Herzfrequenz und Zykluslänge - Verteilung und Vergleich der Gruppen.....	70
Tabelle 11: Ergebnisse der P-Wellen-Analyse in den Studienkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und in der Gesamtgruppe. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Subkohorten untereinander	71
Tabelle 12: Ergebnisse der Messungen der QRS-Dauer und der frequenzkorrigierten QT-Zeit (nach Bazett) in den Studienkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und der Gesamtkohorte. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Subkohorten untereinander	73

Tabelle 13: Beträge der Maße der atrioventrikulären Leitung in den Studienkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und der Gesamtgruppe. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Subkohorten untereinander	74
Tabelle 14: Cross-Tabulation der PeQ-Quartile mit AV-Block I° und Kontrollgruppe. 10 Patienten (19,2%) mit AV-Block I° werden einem PeQ-Intervall unterhalb des Medians zugeordnet, während 11 Patienten (21,2%) der Kontrollgruppe einem PeQ-Intervall oberhalb des Medians zugeordnet werden ($p < 0,001$)	76
Tabelle 15: Cross-Tabulation P0PV6-Quartile mit AV-Block I° und Kontrollgruppe. 10 Patienten (19,2%) mit AV-Block I° werden einem P0PV6-Intervall unterhalb des Medians zugeordnet, während 8 Patienten (15,4%) der Kontrollgruppe einem P0PV6-Intervall oberhalb des Medians zugeordnet werden ($p < 0,001$)	77
Tabelle 16: Cross-Tabulation PePV6-Quartile mit AV-Block I° und Kontrollgruppe. 11 Patienten (21,2%) mit AV-Block I° werden einem PePV6-Intervall unterhalb des Medians zugeordnet, während 10 Patienten (19,2%) der Kontrollgruppe einem PePV6-Intervall oberhalb des Medians zugeordnet werden ($p < 0,001$),	77
Tabelle 17: Echokardiographische Parameter und dopplerbasierte Variablen der Hämodynamik bei Patienten mit vs. ohne AV-Block I° und in der Gesamtgruppe. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Subgruppen.....	79
Tabelle 18: Vergleich dopplerbasierter Variablen der Hämodynamik bei Patienten anhand der am Median dichotomisierten PeQ-Zeit. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Gruppen mit langer versus kurzer PeQ-Zeit.....	81
Tabelle 19: Vergleich dopplerbasierter Variablen der Hämodynamik bei Patienten anhand der am Median dichotomisierten PePV6-Zeit. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Gruppen mit langer versus kurzer PePV6-Zeit.....	81
Tabelle 20: Nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) und Signifikanzniveaus von Parametern der atrioventrikulären Leitung mit Variablen der dopplerbasierten Hämodynamik und der Dimension des linken Vorhofes. Die jeweils stärkste Korrelation ist grün und die zweitstärkste Korrelation zur besseren Visualisierung gelb hinterlegt. .	84
Tabelle 21: Nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) und Signifikanzniveaus von Parametern der atrioventrikulären Leitung mit Variablen der dopplerbasierten Hämodynamik und der Dimension des linken Vorhofes bei Patienten mit einer QRS-Dauer < 120 ms. Die jeweils stärkste Korrelation ist grün und die zweitstärkste Korrelation zur besseren Visualisierung gelb hinterlegt.....	85
Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse und ROC-AUC der AV-Leitungsparameter und am Median dichotomisierter dopplerbasierter Parameter der kardialen Hämodynamik.....	87
Tabelle 23: Logistische Regression und ROC-AUC der AV-Leitungsparameter und dichotomisierter dopplerbasierter Parameter der kardialen Hämodynamik bei Patienten mit einer QRS-Dauer < 120 ms.....	91
Tabelle 24: LV-Füllungsfraktion untersucht nach Einteilung in Quartilen durch ausgewählte Variablen der AV-Überleitung	94

Abkürzungsverzeichnis

A	spätdiastolischer aktiver transmitraler Einstrom (Spitzengeschwindigkeit)
A'	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des septalen Mitralanulus
Abl.	Ableitung
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AET	Zeit von Ende der A-Welle bis Anfang der E-Welle
AH	atrio-hissär
AK	Aortenklappe
ap2c	apikaler Zweikammerblick
ap4c	apikaler Vierkammerblick
AUC	Area under the curve
AV	atrioventrikulär
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CL	Zykluslänge
cm	Zentimeter
cw	continous - wave
Diam	Diameter
dist	distal
DT	Dezelerationszeit
DS	deceleration slope
E	frühdiaastolischer passiver transmitraler Einstrom (Spitzengeschwindigkeit)
E'	frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit des septalen Mitralanulus
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
FF	Füllungsfraktion
GLS	globaler-longitudinaler Strain
HF	Herzfrequenz
HV	His-Ventrikel
Hz	Hertz
IVCT	isovolumic contraction time
IVRT	isovolumic relaxation time

IVSd	Dicke des Interventrikularseptums enddiastolisch
IVSs	Dicke des Interventrikularseptums endsystolisch
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LA	linkes Atrium
LAEDV	linksatriales enddiastolisches Volumen
LAESV	linksatriales endsystolisches Volumen
LAH	linksanteriorer Hemiblock / Faszikelblock
LAVi	linksatrialer Volumenindex
long	longitudinal
LPH	linksposterior Hemiblock / Faszikelblock
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVET	linksventrikuläre Ejektionszeit
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVPWd	Dicke der linksventrikulären enddiastolischen Hinterwand
LVPWs	Dicke der linksventrikulären endsystolischen Hinterwand
m	Meter
MAPSE	mitral annular plane systolic excursion
max	maximal
mid	mittig
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPI	Myokardialer Performance Index
ms	Millisekunde
mV	Millivolt

MW	Mittelwert
MK	Mitralklappe
N	Anzahl
neg.	negativ
NYHA	New York Heart Association
OUP	Oberer Umschlagspunkt
PG	Druckgradient
PH	pulmonale Hypertonie
PHT	Druckhalbwertszeit
plax	parasternal lange Achse
pos.	positiv
psax	parasternal kurze Achse
prox	proximal
pw	pulsed - wave
RA	rechtes Atrium
RIMP	right ventricular index of myocardial performance
ROC	Receiver Operating Characteristics
RV	rechter Ventrikel
RVEDA	right ventricular end-diastolic area
RVESA	right ventricular end-systolic area
RVET	rechtsventrikuläre Ejektionszeit
RV-FAC	right ventricular fractional area change
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SL-Index	Sokolow-Lyon-Index
sPAP	systolischer pulmonalerarterieller Druck
SV	Schlagvolumen
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TASV	tricuspid annular systolic velocity
TDI	tissue doppler imaging (Gewebedoppler)
TK	Trikuspidalklappe
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V	Geschwindigkeit

VC	Vena contracta
VCI	Vena cava inferior
Vp	velocity of propagation
VTI	velocity time integral

2 Abstrakt

2.1 Abstrakt in deutscher Sprache

Hintergrund

Die PQ-Zeit spiegelt Vorhofaktivierung und die atrioventrikuläre Überleitung wider. Eine verlängerte PQ-Zeit wurde mit geminderter Leistungsfähigkeit, manifester Herzinsuffizienz, erhöhter Inzidenz von Vorhofflimmern und erhöhter Sterblichkeit assoziiert gefunden. Zur Charakterisierung der hämodynamischen Folgen einer atrioventrikulären Leitungsstörung könnte die PQ-Zeit als zusammengesetzter Parameter möglicherweise nicht ideal geeignet sein. Im Hinblick auf atriale und ventrikuläre Leitungszeiten modifizierte Zeitmaße der AV-Leitung könnten ungünstige hämodynamische Folgen verzögerter AV-Leitung zuverlässiger vorhersagen.

Ziele

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich elektrischer Leitungszeiten und dopplerbasierter Hämodynamik bei Patienten mit und ohne AV-Block I° sowie die Evaluation alternativer Maße gestörter AV-Leitung im Hinblick auf die Prädiktion ungünstiger dopplerbasierter kardialer Hämodynamik.

Methoden

Eingeschlossen wurden 52 Patienten mit AV-Block I° ($PQ \geq 200\text{ms}$) sowie 52 gepaarte Kontrollpatienten ohne AV-Block. Alle Studienpatienten waren hospitalisiert. Digitalisierte 12-Kanal EKGs (SEMA, Schiller) sowie Farbdoppler-Echokardiographien (GE Vivid E95; EchoPAC) wurden multiparametrisch ausgewertet.

EKG-Parameter und echokardiographische Variablen wurden zwischen den gepaarten Studienkohorten verglichen. Im gesamten Studienkollektiv wurde die Assoziation der PQ-Zeit und von sechs neu definierten Zeitmaßen der AV-Leitung mit echokardiographischen Funktionsparametern mittels bivariater Korrelation und logistischer Regressionsanalyse evaluiert. Zur Hierarchisierung der Zeitmaße im Hinblick auf dopplerbasierte Funktionsparameter erfolgte eine ROC-AUC-Analyse.

Ergebnisse

Die PQ-Zeit der Gruppen mit vs. ohne AV-Block I° unterschied sich signifikant [227,5 (212,0;251,0)ms vs. 182,0 (164,0;190,0)ms;p<0,001)], ebenso die P-Wellen-Dauer

[127,0 (114,0;136,0)ms vs. 113,0 (102,5;126,8)ms;p<0,001], bedingt durch eine längere linksatriale- [78 (64;101,5)ms vs. 68,5 (58,0;74,0)ms p=0,012] und rechtsatriale [56,0 (44,0; 63,0)ms vs. 47,0 (36,0; 53,5); p=0,023] Aktivierung. Die QRS-Dauer war in der AV-Block-Kohorte länger [98,5 (90,0;129,5)ms vs. 87,0 (80,0;96,0)ms;p<0,001]. Eine Beeinträchtigung der echobasierten LV-Hämodynamik (LV-Füllungsfraktion: PQ Δ 0,045, PePV6 Δ 0,050, AUC 0,681 vs. 0,719, totale isovolumetrische Zeit LV: PQ Δ 18ms, PePV6 Δ 23ms, AUC 0,619 vs. 0,698, Tei Index LV: PQ Δ 0,010, PePV6 Δ 0,060, AUC 0,566 vs. 0,626) ließ sich durch das PePV6-Intervall (P-Wellen-Ende V1 bis peak QRS V6) besser vorhersagen als durch die PQ-Zeit. Analog war PePV6 vs. PQ-Zeit auch ein besserer Prädiktor der rechtskardialen Hämodynamik.

Dichotomisiert am Median wurden bezogen auf eine lange PePV6-Zeit 20% der Patienten gegenüber einem konventionellen AV-Block I° re kategorisiert. Jenseits des dritten Quartils (148ms) von PePV6 fand sich eine besonders ausgeprägte Beeinträchtigung der Hämodynamik im Sinne eines möglichen Schwelleneffektes.

Schlussfolgerung

Etwa 30% der Verlängerung der PQ-Zeit bei AV-Block I° ging in dieser Studie auf die verzögerte Vorhofaktivierung zurück. Ein hier erstmalig definierter neuer Parameter der atrioventrikulären Leitung (PePV6) war gegenüber der PQ-Zeit als Prädiktor hämodynamischer Beeinträchtigung durch die atrioventrikuläre Leitungsverzögerung überlegen. Eine weitere pathophysiologische und klinische Evaluation des PePV6-Intervalls sollte erfolgen.

2.2 Abstrakt in englischer Sprache

Background

PQ interval reflects atrial and atrioventricular activation. Prolonged PQ (AVBI) relates to heart failure, atrial fibrillation, and mortality. PQ as a combined parameter may not optimally reflect mechanistic implications of atrioventricular conduction delay. Alternative measures, taking into account atrial and ventricular activation, may better predict unfavourable haemodynamic consequences of delayed atrioventricular conduction.

Objective

The objective of the study is to compare electrical conduction and Doppler-derived haemodynamics in patients with versus without AVBI and to evaluate the predictive value of alternative measures of AV conduction with regard to unfavourable haemodynamics.

Methods

Fifty-two patients with AVBI and 52 matched controls without AVBI were enrolled. All patients were hospitalized. Digitalized 12-lead electrocardiograms and echocardiographic examinations were analysed with respect to multiple parameters. ECG and echocardiographic variables were compared between the matched study cohorts. In the combined study group the relationship between time measures (PQ and 6 additional novel measures of AV conduction) and echocardiographic parameters were evaluated (bivariate correlations, logistic regression analysis). The predictive accuracy of time measures with respect to Doppler-derived cardiac performance was compared by ROC-AUC analysis.

Results

PQ differed between groups with versus without AVBI [227,5 (212,0;251)ms vs. 182,0 (164,0;190,0)ms;p<0,001]. Similarly, P wave duration was longer in AVBI compared to controls [127,0 (114,0;136,0)ms vs. 113,0 (102,5;126,8)ms;p<0,001], which was due to longer left atrial [78 (64;101,5)ms vs. 68,5 (58,0;74,0)ms p=0,012] and right atrial [56,0 (44,0; 63,0)ms vs. 47,0 (36,0; 53,5); p=0,023] activation times. QRS duration was longer in AVBI patients [98,5 (90,0;129,5)ms vs. 87,0 (80,0;96,0)ms;p<0,001]. Compared to conventional PQ, PePV6 (end of P wave in V1 to peak QRS in V6) was superior to predict impairment of Doppler-derived LV haemodynamics (LV filling fraction: PQ Δ 0,045, PePV6 Δ 0,050, AUC 0,681 vs. 0,719, total LV isovolumic time: PQ Δ 18ms, PePV6 Δ 23ms, AUC 0,619 vs. 0,698, Tei Index LV: PQ Δ 0,010, PePV6 Δ 0,060, AUC 0,566 vs. 0,626). Similarly, PePV6 was superior versus PQ to predict right ventricular haemodynamics. Dichotomisation at the median of PePV6 re-categorized 20% of all patients, compared to the conventional AVBI definition, as having long vs short AV conduction properties. Beyond the third quartile of PePV6 (148ms) haemodynamic impairment was particularly pronounced, pointing out a possible threshold effect.

Conclusions

In this study, 30% of PQ prolongation resulted from delayed atrial activation. A novel parameter of AV conduction (PePV6) outperformed conventional PQ to predict haemodynamic compromise following delayed atrioventricular conduction. Further mechanistic and clinical evaluation of PePV6 should be undertaken.

3 Einleitung

3.1 Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens

Keith und Flack publizierten 1907 eine Beschreibung des Sinusknotens und bezeichneten diesen als primitive Fasern im Sinne eines sino-aurikulären Knotens, welcher Ursprung des normalen Grundrhythmus des Herzens sei.(1) Ihnen wird deswegen die Erstbeschreibung des Sinusknotens zugeschrieben.(1)

Neben dem Sinusknoten als Taktgeber des Herzrhythmus werden noch weitere Strukturen des Herzens bei der Erregungsbildung und Erregungsleitung unterschieden: der atrioventrikuläre Knoten (AV-Knoten), das His-Bündel, der linke und rechte Tawaraschenkel sowie die Purkinje-Fasern. Der linke Tawaraschenkel wird in einen linksposterioren und linksanterioren Faszikel unterteilt.

Bei der Erregungsbildung des Herzens generiert der Sinusknoten ein Aktionspotenzial, welches sich über das Vorhofmyokard zum AV-Knoten ausbreitet. Dort kommt es zu einer gewünschten Verzögerung der Erregungsleitung, um die spätdiastolische Füllung der Ventrikel durch die Vorhofkontraktion zur Maximierung der kardialen Kontraktilität zu ermöglichen. Vom AV-Knoten wird das Aktionspotenzial über das His-Bündel und die beiden Tawaraschenkel zu den Purkinje-Fasern weitergeleitet zur optimierten synchronen Kontraktion beider Ventrikel.

Eine Erkrankung, welche sowohl die Erregungsbildung als auch die Erregungsleitung des Vorhofs betreffen kann, ist das Sick-Sinus-Syndrome (Sinusknotensyndrom). Erstmals erwähnt wurde das Sinusknotensyndrom vom amerikanischen Kardiologen Bernard Lown 1967 als mögliche Komplikation im Zusammenhang mit einer elektrischen Kardioversion bei Arrhythmien.(2) Er forschte damals an einer alternativen Behandlungsmöglichkeit supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardien zur damals üblichen und oft unbefriedigenden medikamentösen Therapie.(2)

Die Definition des Sinusknotensyndroms ist international uneinheitlich und beinhaltet als pathophysiologische Grundlage die chronotrope Inkompetenz und damit verbunden unter anderem folgende Entitäten: Sinusbradykardie, sinuatriale Blöcke, den Sinusarrest sowie supraventrikuläre Tachykardien im Rahmen eines Bradykardie-Tachykardie-Syndroms.(3)

3.2 Elektrokardiogramm

Mit Hilfe eines Lippmann-Kapillar-Elektrometers konnte A. Waller 1887 das erste EKG eines Menschen aufzeichnen.(4) Es bestand aus zwei Elektroden (zinkbeschichtet und mit Sole getränkt), welche am Rücken und der Brust abgeleitet wurden.(4) Auf Grund der geringen Empfindlichkeit und damit verbundenen Ungenauigkeit konnten jedoch keine Auswertungen erfolgen.(4)

W. Einthoven erfand 1903 das Saitengalvanometer mit welchem er erstmals ein vorzeigbares EKG ableiten und aufzeichnen konnte, wofür ihm 1924 der Nobelpreis verliehen wurde.(5) Er etablierte die Bezeichnung der Wellen und Zacken (P, Q, R, S, T) als bis heute gültige Nomenklatur für die elektrische Herzaktion im EKG und entwickelte die nach ihm bezeichneten bipolaren Extremitätenableitungen I, II und III.(5)

Später wurde das EKG durch die pseudounipolaren Extremitätenableitungen aVR, aVL und aVF nach Goldberger erweitert. So wurde eine optimierte Abbildung der gerichteten Erregungsausbreitung des Herzens in der Frontalebene möglich.(6) Eine Erweiterung in der Horizontalebene des EKGs stellen die sechs unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson dar (V1–V6).(6) Insbesondere die Diagnostik von Hypertrophie und intraventrikulären Leitungsstörungen und auch die lokalisationsbezogene Diagnostik myokardialer Ischämien wurde hierdurch erheblich verbessert.(6)

1954 wurde unter der Ägide von Wilson et al. von der American Heart Association eine Empfehlung zur standardisierten Ableitung eines 12-Kanal-EKGs publiziert, die auch heute noch Gültigkeit hat.(7)

Die Erregung des Herzens geschieht durch Aktionspotenziale, weshalb elektrische Potenzialdifferenzen über die Haut ableitbar sind.(8) Die oben beschriebenen, seit 1954 etablierten Ableitungen, ermöglichen die Aufzeichnung eines 12 Kanal EKGs. Das EKG stellt somit im zeitlichen Verlauf unterschiedliche, der sequentiellen elektrischen Aktivierung des Herzens folgende Potenzialdifferenzen dar, welche von unterschiedlichen Elektroden in Frontal- und Horizontalebene abgeleitet werden.(8)

In der Empfehlung zur standardisierten EKG-Ableitung von 1954 wurde die Nomenklatur der positiven und negativen Auslenkungen der elektrischen Herzaktion und die Beschreibung durch die bekannten Buchstabenfolgen etabliert: P, Tp, QRS, T und U. Dabei sind die deklarierten Kriterien für alle Ableitungen anzuwenden.(7)

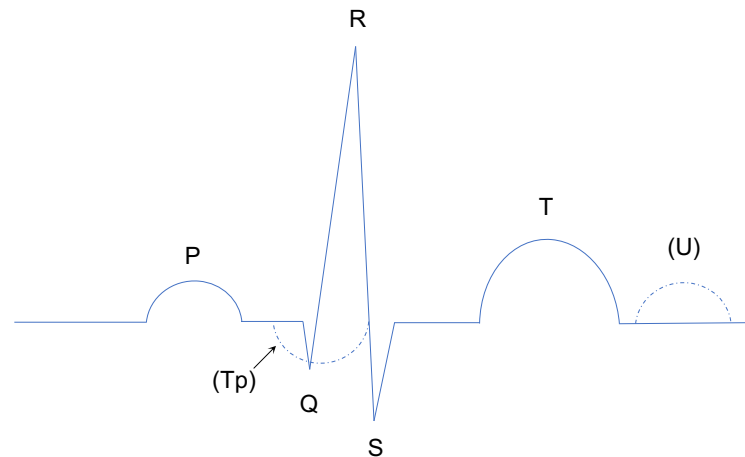


Abbildung 1: Elektrokardiogramm mit Nomenklatur der positiven und negativen Auslenkungen des 12-Kanal EKGs nach Wilson et al.(7)

Die P-Welle beschreibt die initiale Auslenkung der EKG-Kurve in entweder eine positive oder negative Richtung ausgehend von der isoelektrischen Linie, welche durch das TP- oder UP-Intervall definiert wurde.(7) Sollte die P-Welle sowohl positive als auch negative Anteile haben wird sie als biphasisch bezeichnet.(7) Ist der erste Ausschlag positiv so wird die P-Welle als +-Typ bezeichnet, verhält es sich andersherum so wird die P-Welle als vom -+Typ deklariert.(7)

Der Beginn der Tp-Welle ist in der PQ-Strecke abzuleiten, also ab dem Ende der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes.(7) Regelmäßig verläuft sie durch den QRS-Komplex und wird gewöhnlich im 12-Kanal Oberflächen-EKG nicht gesehen, da sie durch den QRS-Komplex überlagert wird.(7) Zumeist läuft sie unterhalb der isoelektrischen Linie, selten auch oberhalb dieser.(7) Sie kann zu erkennen sein, wenn beispielsweise eine höhergradige atrioventrikuläre Leitungsstörung im Sinne einer AV-Dissoziation auftritt, da dabei keine regelmäßig assoziierten QRS-Komplexe nach einer P-Welle auftauchen.(7)

Der QRS-Komplex oder auch QRS-Intervall beginnt, sobald die EKG-Linie das Referenzniveau (PQ-Strecke) verlässt, unabhängig in welche Richtung (positiv oder negativ).(7) Die erste positive Ablenkung nach Verlassen der isoelektrischen Linie

(Referenzniveau) wird als R-Zacke deklariert. Jedwede negative initiale Auslenkung der EKG-Linie vor der R-Zacke wird als Q-Zacke gekennzeichnet.(7) Im Unterschied dazu wird jede der R-Zacke folgende Negativbewegung als S-Zacke betitelt.(7) Folgt auf die S-Zacke eine erneute positive Ablenkung wird diese R' genannt und eine gegebenenfalls darauffolgende negative Auslenkung der EKG-Linie S'.(7) Bei weiteren Auslenkungen wird nach gleicher Nomenklatur und gleichem Prinzip verfahren (R'', S'', ...).(7) Sollte keine positive Auslenkung, also keine R-Zacke der EKG-Kurve vorhanden sein, so wird die elektrische Kammeraktion als QS-Komplex bezeichnet.(7) Im absteigenden Schenkel des QRS-Komplexes werden außerdem die Entitäten eines bogenförmigen Verlaufes (englisch slurring) oder auch einer Einkerbung (englisch notch) beschrieben, sobald diese auf einer Seite des Referenzniveaus existieren.(7)

Die T- und U-Wellen folgen, sobald das Kurvenniveau nach dem QRS-Komplex die isoelektrischen Linie (TP-Intervall oder UP-Intervall) verlässt.(7) Sollte hierbei keine valide Verifizierung des Referenzniveaus möglich sein, sollte der Beginn des QRS-Komplexes als Referenzlevel herangezogen werden.(7)

Außerdem werden von Wilson et al. 1954 auch die Entitäten der ST-Knotung (englisch ST-junction) beziehungsweise des J-Punktes, die ST-Strecke, das PQ-Intervall, das QT-Intervall sowie das QU-Intervall beschrieben.(7)

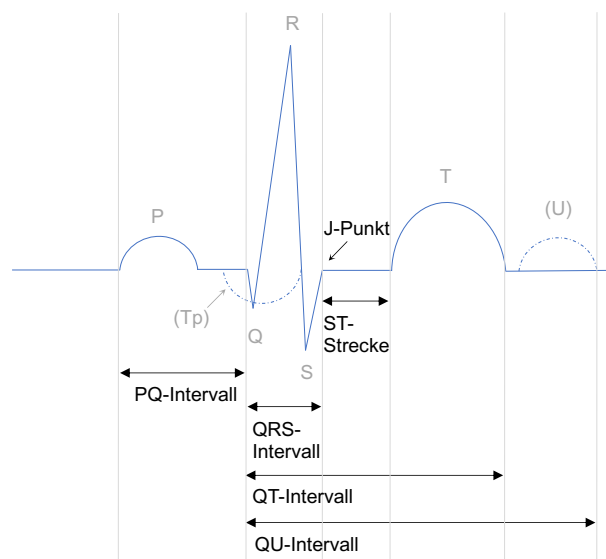


Abbildung 2: Elektrokardiogramm mit J-Punkt, ST-Strecke und Intervallen nach Wilson et al.(7)

Der J-Punkt markiert das Ende des QRS-Komplexes mit einem langsameren Anstieg einer Auslenkung der EKG-Kurve vor der T-Welle oder bereits als Teil der T-Welle.(7) Dem J-Punkt folgt die horizontale, aszendierende oder deszendierende ST-Strecke, welche sich über- oder unterhalb des Referenzniveaus befinden kann.(7) Die ST-Strecke endet mit einer erneuten Änderung des Kurvenverlaufes in negativer oder positiver Richtung im Sinne des Beginns der T-Welle.(7) Die isoelektrische Linie als Referenzlevel zur Beurteilung des J-Punktes ist das PQ-Intervall, bezogen auf die ST-Strecke sollte die T- oder U-Welle als Referenzniveau betrachtet werden; bei fehlender Möglichkeit ist die PQ-Strecke zum Vergleich hinzuzuziehen.(7)

Das PQ-Intervall, auch synonym als PQ-Zeit bezeichnet, beginnt am Anfang der P-Welle und endet mit Beginn des QRS-Komplexes.(7) Hierbei gibt es mehrere Empfehlungen das PQ-Intervall zu berechnen.(7) Eine Option eine möglichst exakte und valide Messung durchzuführen ist die Empfehlung das längste PS-Intervall (Beginn P-Welle bis Ende QRS-Komplex) in den 6 Extremitätenableitungen zu bestimmen und in den gleichen Ableitungen die längste QRS-Zeit zu bestimmen und diese dann vom PS-Intervall zu subtrahieren.(7)

Das QT-Intervall wird von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle berechnet.(7) Auf Grund der Abhängigkeit des Intervalls von der Herzfrequenz wird von Wilson et al. eine Korrektur empfohlen.(7)

Mit dem QU-Intervall verhält es sich analog zum QT-Intervall; die Messung erfolgt vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der U-Welle und sollte ebenso anhand der Herzfrequenz korrigiert werden.(7)

Die Normwerte der oben beschriebenen EKG-Kurven-Veränderungen sowie Strecken und Intervalle sind in folgender tabellarischer Form aufgeführt.

Abschnitt der Herzaktion im EKG	Zeitintervall / Dauer
P-Welle	50ms -100ms
PQ-Intervall (Zeit)	120 – 200ms
Q-Zacke	≤ 40ms
QRS-Intervall	60 – 100ms
QT-Intervall (Zeit)	260-400ms

Tabelle 1: Regelmäßige Zeiten der Herzaktionen im EKG nach R. Klinge(9)

Hierbei ist hervorzuheben, dass sowohl die PQ-Zeit als auch die QT-Zeit Herzfrequenz abhängig zu betrachten sind.(9) Mit der Herzfrequenz verändern sich reziprok auch die PQ- und die QT-Zeit. Je schneller also die Herzfrequenz gemessen wird, desto kürzer sind die Werte der PQ- und QT-Zeit anzunehmen.(9). Für das PQ-Intervall erfolgt in der aktuell üblichen EKG-Befundung dennoch keine regelhafte Korrektur.

3.3 Leitungsstörungen des Herzens

Klinge unterteilt die elektrische Herzaktion im EKG in ein Elektroatriogramm sowie Elektroventrikulogramm und unterteilt damit die Erregung der Vorhöfe und der Ventrikel.(9) Die P-Welle und PQ-Strecke sind zusammengefasst das PQ-Intervall bzw. die PQ-Zeit und stellen das Elektroatriogramm dar.(9) Die restlichen Aktionen des QRS-Komplexes, der ST-Strecke, T-Welle und gegebenenfalls U-Welle werden als Elektroventrikulogramm summiert.(9)

Die P-Welle stellt die Erregungsausbreitung des rechten und linken Atriums dar, wobei der linke Vorhof etwas verzögert erregt wird, da sich der Sinusknoten nahe der Einmündung der Vena cava superior im rechten Vorhof befindet (Sulcus terminalis).(9,10) James postulierte 1963 die Theorie dreier Internodalbündel, welche ihren Ursprung im Sinusknoten haben und über verschiedene Wege internodal zum AV-Knoten ziehen.(11) Der anteriore internodale Trakt verläuft vom Sinusknoten aus nach anterior in Richtung der Vena cava superior zum Bachmann-Bündel, erregt das linke Atrium und verläuft weiter im interatrialen Septum zum AV-Knoten.(11) Der mittlere und posteriore internodale Trakt verlaufen über verschiedene Wege im rechten Atrium zum AV-Knoten, um diesen zu erregen.(11)

Die PQ-Zeit als standardisiertes Maß für die atrioventrikuläre Erregungssequenz stellt die gesamte Erregung der Vorhöfe, also die interatriale (Bachmann-Bündel), intraatriale und internodale Erregungsausbreitung (internodale Bündel) sowie auch die verzögernde Erregungsweiterleitung im AV-Knoten und His-Bündel dar.(7,10,11) Während der Phase der Verzögerung der Erregungsweiterleitung durch den AV-Knoten und das His-Bündel bestehen keine Potenzialdifferenzen im zeitlichen Verlauf, sodass die PQ-Strecke keine Abweichungen von der isoelektrischen Linie aufzeigt.(7,10,11)

Nach Erregung der Vorhöfe sowie Weiterleitung der Erregung über den AV-Knoten und das His-Bündel erfolgt nun die elektrische Aktivierung beider Ventrikel, welche im QRS-Komplex sichtbar wird. Die Q-Zacke spiegelt hierbei die Erregung des Septums vom His-

Bündel ausgehend über den linken und etwas verzögert den rechten Tawaraschenkel wider.(9) Die Q-Zacke ist negativ, da die Erregungsausbreitung initial intraseptal von links nach rechts verläuft durch die frühere Erregung des linken Tawaraschenkels.(9) Im Anschluss erfolgt die zeitgleiche Erregung beider Ventrikel von der Basis zum Apex des Herzens, wobei durch die deutlich größere Masse des linken Ventrikels dessen Vektor die elektrische Herzachse vorgibt und somit einer positiven Zacke, der R-Zacke, entspricht.(9) Die S-Zacke stellt die späte Erregung herzbasisnahen Muskels dar.(9)

Die Repolarisation der Vorhöfe, welche durch die Tp-Welle im EKG dargestellt wird, findet während der Kammererregung statt.(7,9) Die hierbei auftretenden Potenzialdifferenzen wurden jedoch von den viel stärker ausgeprägten Potenzialen der Erregungsausbreitung der Ventrikel überlagert, sodass die Repolarisation der Vorhöfe in der Summationskurve des 12-Kanal-Standard-EKGs regelhaft nicht zu identifizieren ist.(7,9)

Die ST-Strecke stellt sich wie auch bereits zuvor die PQ-Strecke isoelektrisch dar, da angesichts der vollständigen Erregung beider Ventrikel sowie der fehlenden Erregung beider Vorhöfe während dieser Phase keine Potenzialdifferenzen auftreten.(9)

Die T-Welle reflektiert die Rückbildung der Erregung beider Ventrikel und die erneute Herstellung der Erregbarkeit der ventrikulären Kardiomyozyten und erfolgt transmural invers zur Erregung der Kammern von außen nach innen sowie von apikal nach basal.(9)

Die QT-Zeit charakterisiert die vollständige elektrische Kammeraktion, von Beginn der Kammererregung (Q-Zacke), über die vollständige Erregung beider Ventrikel (ST-Strecke) bis hin zur kompletten Erregungsrückbildung (T-Welle).(9)

Man unterscheidet bei den bradykarden Leitungsstörungen neben den sinuatrialen Überleitungsstörungen (SA-Blockierungen) die atrioventrikulären Überleitungsstörungen (AV-Blockierungen) sowie die intraventrikulären Leitungsstörungen (Schenkelblöcke).

Da sich die vorliegende Arbeit in erster Linie mit der Messung und pathophysiologischen Bewertung atrioventrikulärer Überleitungsstörungen beschäftigt, werden die tachykarden Leitungsstörungen im Rahmen eines Präexzitationssyndroms sowie bei AV-nodaler Reentrytachykardie bei dualen Leitungseigenschaften des AV-Knotens in dieser Arbeit nicht weiter erläutert.

3.3.1 Sinuatriale Leitungsstörungen

Sinuatriale Leitungsstörungen (SA-Blöcke) gehören als Entität zum Komplex des Sinusknotensyndroms. Sie sind charakterisiert durch eine Leitungsstörung des Sinusknotens zum Vorhofmyokard und können in drei Grade unterteilt werden. Die

Ursachen sind zumeist degenerativ, können aber auch postischämisch, als Medikamentennebenwirkung (bspw. Digitalispräparate), postinflammatorisch oder postoperativ auftreten.(12)

Der erstgradige SA-Block ist im Oberflächen-EKG nicht zu erkennen, da er eine Verzögerung der Erregungsleitung des Sinusknotens zum Vorhofmyokard darstellt. Er stellt somit korrekterweise keine komplette Blockierung, sondern eine Leitungsverzögerung dar.(10)

Der sinuatriale Block zweiten Grades wird in zwei Typen unterteilt. Erster zeigt in Analogie zum AV-Block eine Wenckebach-Periodik mit kontinuierlicher progredienter Verzögerung der Leitung vom Sinusknoten zum Vorhofmyokard bis eine Aktion (P-Welle und QRS-Komplex) komplett ausfällt. Wichtig hierbei zu beachten ist, dass sich nicht die PQ-Zeit (wie beim AV-Block) verändert, sondern die Abstände der P-Wellen zueinander immer kürzer werden bis zum Ausfall einer Aktion. Diese nicht kompensatorische Pause ist kürzer als der Doppelte des regelhaften PP-Abstands. Der SA-Block zweiten Grades Typ 2 ist gekennzeichnet durch ein gleichbleibendes PP-Intervall mit intermittierendem Ausfall einer Herzaktion wobei die Pause exakt das Doppelte oder gegebenenfalls das Vielfache des regelhaften PP-Abstandes beträgt (kompensatorische Pause).

Beim sinuatrialen Block dritten Grades besteht ein vollständiger Block und somit keine Überleitung vom Sinusknoten zum Vorhofmyokard. Im EKG zeigt sich dies als Asystolie, welche sich ggf. als Adam-Stokes-Anfall klinisch äußert.(10,12) Es kann zur Kompensation ein Ersatzrhythmus aus tiefer gelegenen Erregungszentren kommen (AV-Knoten, His-Bündel, Purkinje-System).(10,12) Wenn wieder regelrechte vom Sinusknoten ausgehende P-Wellen auftreten, beträgt die Pause typischerweise ein Vielfaches der vorangehenden PP-Abstände. Allerdings können ein veränderter autonomer Tonus (z.B. adrenerge Aktivierung in der Asystolie) und eine Sinusarrhythmie die Zykluslängen modifizieren.(10,12) Ein sicheres Kriterium zur Differenzierung eines SA-Blocks dritten Grades vom Sinusarrest im Oberflächen-EKG existiert nicht.(10,12) Die Pause bei einem Sinusarrest ist jedoch immer unabhängig von den PP-Abständen.(10,12)

3.3.2 Atrioventrikuläre Leitungsstörungen

AV-Leitungsstörungen entstehen im Bereich des Erregungsleitungssystems von den Vorhöfen zu den Ventrikeln. Die Leitungsstörung kann in drei Strukturen (AV-Knoten, His-Bündel, Tawaraschenkel) lokalisiert sein. Diese Strukturen können einzeln oder auch

gemeinsam von der Leitungsstörung betroffen sein. Die atrioventrikuläre Leitung kann dabei lediglich verzögert sein, sie kann intermittierend blockiert sein, oder es kann eine vollständige Blockade mit konsekutiver ventrikulärer Asystolie oder ventrikuloatrialer Dissoziation bei Kompensation durch einen ventrikulären Ersatzrhythmus auftreten.(12) Die Ursachen für eine AV-Leitungsstörung sind vielfältig. Als häufigste Genese wird die altersbedingte Degeneration des Erregungsleitungssystems angegeben.(12) Eine myokardiale Ischämie, Infektionen, beispielsweise eine Lyme-Karditis bei Borreliose, immunologische Erkrankungen, kardiochirurgische Eingriffe oder auch kongenitale Formen sind weitere mögliche Ursachen für eine AV-Leitungsstörung.(12)

Der erstgradige atrioventrikuläre Block entspricht genauer betrachtet nicht einer Blockierung, sondern lediglich einer Verzögerung der Erregungsleitung vom rechten Vorhof zu den Kammern. Die Verzögerung kann dabei zumeist im AV-Knoten oder infranodal lokalisiert sein.(12) Bei nodaler Lokalisation ist die Leitungsverzögerung häufig stark durch das autonome Nervensystem beeinflusst und vagal akzentuiert, während infranodale Verzögerungen eher durch strukturelle Schädigungen des Erregungsleitungssystems bedingt sind. Der AV-Block I° ist charakterisiert durch regelmäßige P-Wellen mit obligat darauf folgenden QRS-Komplexen. Per definitionem liegt ein AV-Block I° vor, wenn die PQ-Zeit $\geq 200\text{ms}$ beträgt und konstant bleibt. Diese einfache Definition lässt allerdings die reziproke Frequenzabhängigkeit der PQ-Zeit außer Acht, die nach pathophysiologischer Betrachtung eigentlich mit eingehen sollte.(10,12) In der klinischen Anwendung sollte trotz der unflexiblen Definition des AV-Block I°(10,12) die PQ-Zeit immer im Kontext von autonomer Aktivierung und Herzfrequenz gesehen werden. So kann eine PQ-Zeit von 210ms während der Sinusbradykardie im Nachtschlaf als physiologisch bewertet werden, während eine PQ-Zeit von 200ms während körperlicher Belastung bei einer Herzfrequenz von 125/min als pathologisch anzusehen sein wird.

Die pathophysiologische Bedeutung eines langen erstgradigen AV-Blocks ist gekennzeichnet durch eine verfrühte atriale Kontraktion relativ zur passiven transmitralen Füllung nach der vorangehenden Kammersystole. In der transthorakalen Echokardiographie im PW-Doppler des transmitralen Einstromprofils kommt diese Überlagerung von passiver und aktiver ventrikulärer Füllung durch eine Verschmelzung der E- und A-Welle zur Darstellung. Durch die verfrühte Vorhofaktivierung ist die diastolische Füllung des LV kompromittiert mit hieraus folgender Reduktion auch des Schlagvolumens und der systolischen LV-Funktion.(13,14) In Studien konnte gezeigt

werden, dass ein erstgradiger AV-Block sowohl die Leistungsfähigkeit als auch den Wirkungsgrad der Herztätigkeit beeinflussen und zur Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz führen kann.(14–17) Die Gesamtmortalität wurde bei Patienten mit AV-Block I° ebenfalls erhöht gefunden, wobei hier auch Effekte von koprävalenten Erkrankungen mit eingeflossen sein können.(15,16)

Verlässliche wissenschaftliche Daten zur Dynamik der Assoziation ungünstiger hämodynamischer Effekte mit der Änderung der PQ-Zeit liegen bisher nicht vor. Die aus dem therapeutischen Alltag abgeleitete Relevanz der Thematik wird trotz unzureichender Studienlage darin sichtbar, dass 2013 in den ESC-Leitlinien zur kardialen Schrittmacher- und Resynchronisationstherapie eine Empfehlung (Klasse IIa, Evidenzniveau C) zur permanenten Schrittmacherimplantation bei Patienten mit langem AV-Block I° enthalten ist.(18) Eine Device-Therapie sollte dabei in Erwägung gezogen werden, wenn Patienten mit verlängerter PQ-Zeit $\geq 300\text{ms}$ persistierende Symptome einer Herzinsuffizienz, ähnlicher derer eines Schrittmachersyndroms, haben, welche eindeutig der AV-Leitungsstörung zuzuordnen sind.(18)

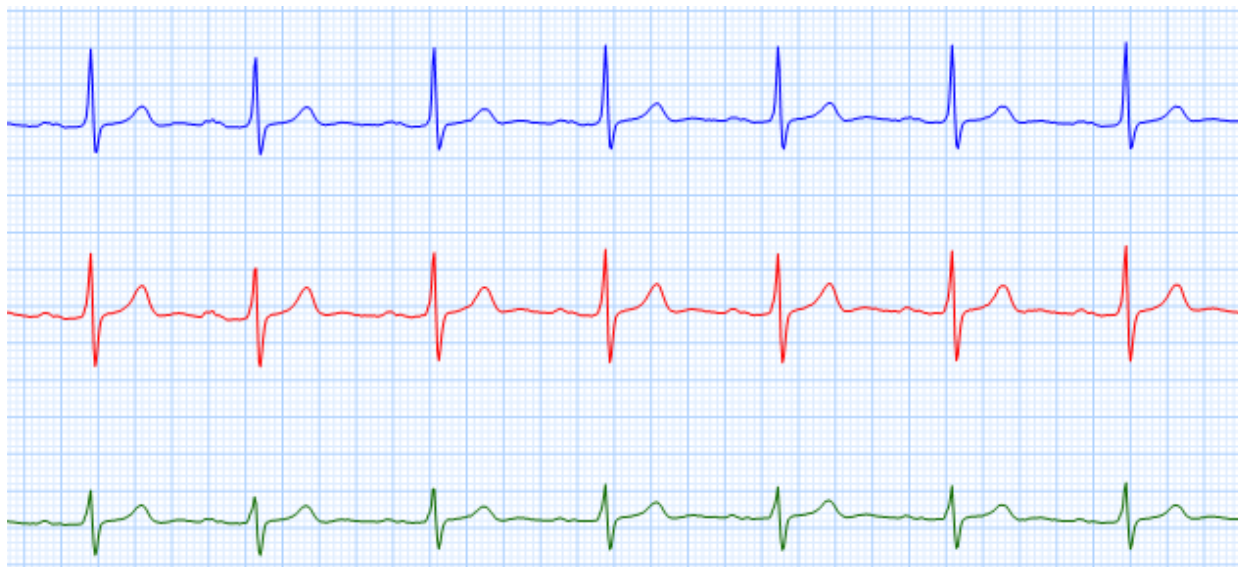


Abbildung 3: AV-Block I°, PQ-Zeit hier ca. 250ms (25mm/s; 10mm/mV)

Der AV-Block II° ist gekennzeichnet durch einen intermittierenden Ausfall der Überleitung vom rechten Vorhof auf die Ventrikel. Im Oberflächen-EKG wird der AV-Block II° sichtbar durch einen fehlenden QRS-Komplex nach einer P-Welle. Der AV-Block II° wird in zwei Typen unterteilt, zusätzlich wird der 2:1-AV-Block als Sonderfall beschrieben.

Der AV-Block II° Typ Mobitz 1 wird synonym auch als AV-Block II° Typ Wenckebach bezeichnet und ist häufig innerhalb des AV-Knotens lokalisiert.(12) Er beginnt regelhaft mit einem normalen PQ-Intervall und ist gekennzeichnet durch eine sukzessive Verlängerung der PQ-Zeit von Herzzyklus zu Herzzyklus, bis ein QRS-Komplex ausfällt. Dann beginnt erneut der Zyklus mit einer kürzeren PQ-Zeit und nachfolgender erneuter progressiver Verlängerung des PQ-Intervalls und konsekutivem Ausfall einer Kammeraktion. Die resultierende Pause ist kürzer als das Doppelte der Basiszykluslänge der P-Wellen (nicht kompensatorisch). Es resultiert bezogen auf die Kammeraktionen ein regelmäßig unregelmäßiger Rhythmus. In einigen Fällen kann die PQ-Zeit sich auch von einem bereits initial verlängerten Niveau aus progressiv weiter verlängern.



Abbildung 4: AV-Block II° Typ Wenckebach (25mm/s; 10mm/mV)

Bei dem AV-Block II° Typ Mobitz 2 oder auch AV-Block II° Typ Mobitz findet sich im Oberflächen-EKG ein intermittierender Ausfall der Überleitung vom Vorhof auf die Kammer, sodass intermittierend nach einer P-Welle kein QRS-Komplex erscheint. Die Leitungsstörung ist hierbei oft distal des AV-Knotens im His-Tawara-System lokalisiert. Dies wird auch daran sichtbar, dass oft gleichzeitig auch intraventrikuläre Leitungsstörungen im Sinne von Schenkelblöcken auftreten.(10,12) Hervorzuheben im Gegensatz zum AV-Block II° Typ Mobitz I (Typ Wenckebach) ist die Tatsache, dass die PQ-Intervalle der Herzzyklen vor dem ausfallenden QRS-Komplex konstant regelrecht oder konstant normal sein können.(10,12) Es resultiert durch den

ausfallenden QRS-Komplex eine Pause, deren Dauer dem Doppelten der Basiszykluslänge entspricht (kompensatorische Pause).

Ein Sonderfall ist der AV-Block II° mit 2:1-Überleitung der Vorhofaktionen auf die Kammer. Hierbei bleibt das PQ-Intervall der übergeleiteten Aktionen gleich, aber jede zweite Erregung aus dem Vorhof wird nicht auf die Kammern übergeleitet. Entsprechend stellt sich der 2:1 Block im EKG mit regelmäßigen P-Wellen und regelmäßig auftretenden QRS-Komplexen dar, wobei nur jeder zweiten P-Welle ein QRS-Komplex folgt. Angesichts dieses Musters ist eine sichere Unterscheidung in die Typen Mobitz 1 (Wenckebach) oder Mobitz 2 (Mobitz) anhand des Verhaltens konsekutiver PQ-Zeiten nicht möglich. Häufig liegt hierbei ein nodaler AV-Block II° vor, seltener ein infranodaler AV-Block II°. (10,12) Abhängig von der Dauer des QRS-Komplexes kann man indirekt Rückschlüsse auf die Lokalisation der Leitungsstörung ziehen. (10,12) Bei einem schmalen QRS-Komplex liegt die Blockierung wahrscheinlicher im AV-Knoten; bei koexistenten breiten QRS-Komplexen ist eher eine infranodale oder infrahisäre Blockierung anzunehmen. (10,12)

Allerdings ist ein großer Teil dieser Patienten durch die meist ausgeprägte Bradykardie symptomatisch, und häufig wird eine Herzschrittmachertherapie erforderlich.

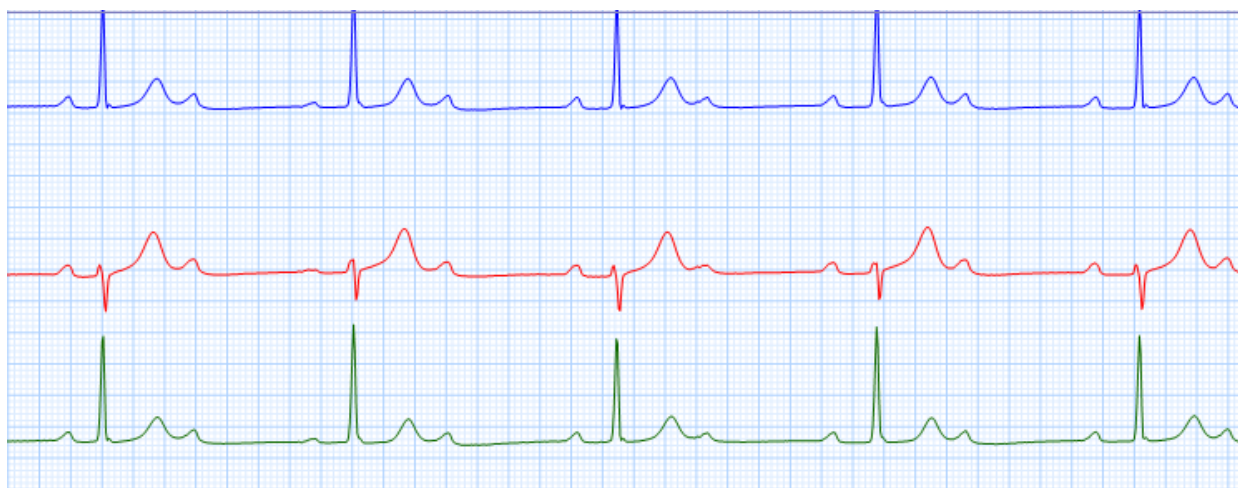


Abbildung 5: AV-Block II° mit 2:1 Überleitung (25mm/s; 10mm/mV)

Ein AV-Block dritten Grades bezeichnet die Entität einer vollständigen atrioventrikulären Dissoziation bei kompletter Blockierung der Überleitung vom rechten Vorhof auf die Kammer. Im EKG zeigen sich unabhängig vom Ersatzrhythmus, falls einer besteht, regelmäßig auftretende P-Wellen, welche jedoch durch einen QRS-Komplex maskiert

sein können. Sollte es nicht zur Etablierung eines Ersatzrhythmus aus dem distalen Erregungsleitungssystem kommen würde es zur Asystolie kommen mit gegebenenfalls entsprechender Klinik des Patienten (Morgagni-Adam-Stokes-Anfall).(10,12)

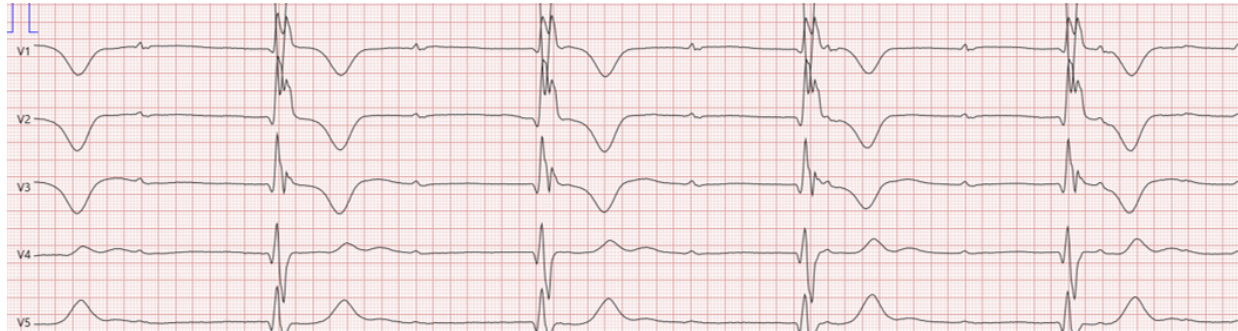


Abbildung 6: AV-Block III° mit vollständiger atrioventrikulärer Dissoziation (50mm/s; 10mm/mV)

3.3.3 Intraventrikuläre Leitungsstörungen

Die Erregung wird im Sinusknoten gebildet und über die im Kapitel 2.3 beschriebenen drei internodalen Leitungen zum AV-Knoten verbracht. Dort wird die Erregungsleitung etwas verzögert und anschließend vom His-Bündel zügig (AH-Intervall < 140ms, HV-Intervall < 55ms) über beide Tawaraschenkel zu den Purkinje-Fasern fortgeleitet.(19) Der linke Tawaraschenkel teilt sich nochmals in einen linksanterioren sowie linksposterioren Faszikel auf.(20)

Bei einer Leitungsstörung im Sinne eines Blockes des rechten oder linken Tawaraschenkels bezeichnet man dies als Schenkelblock, im Falle des rechten Tawaraschenkels als Rechtsschenkelblock, im Falle einer proximalen Blockade des linken Tawaraschenkels oder der Blockade beider Faszikel des linken Tawaraschenkels als Linksschenkelblock. Bildet sich eine Blockierung des linksanterioren oder linksposterioren Faszikels aus so wird diese Entität als Hemiblock oder Faszikelblock bezeichnet, wobei der im Kammerseptum verlaufende linksanteriore Schenkel deutlich häufiger betroffen ist.(21) Bei Beteiligung des linksanterioren Bündels wird dies als linksanteriorer Hemiblock, bei Beteiligung des linksposterioren Bündels als linksposteriorer Hemiblock bezeichnet. Ein gleichzeitiger Block des linksposterioren und linksanterioren Faszikels ist morphologisch im Oberflächen-EKG nicht sicher vom proximalen Linksschenkelblock zu unterscheiden. Dies wäre durch eine elektrophysiologische diagnostische Untersuchung möglich.(21,22)

Weiterhin gibt es die Entität der bifaszikulären Schenkelblöcke bei gleichzeitigem Auftreten eines Rechtsschenkelblocks sowie eines Faszikels des linken Tawaraschenkels oder eines Rechtsschenkelblocks mit gleichzeitig bestehender Leitungsstörung des His-Bündels im Sinne eines AV-Blocks ersten Grades.(22)

Von einem inkompletten trifaszikulären Schenkelblock wird bei Vorliegen eines bifaszikulären Schenkelblocks mit einer gleichzeitig bestehenden Leitungsstörung des His-Bündels als AV-Block ersten Grades gesprochen.(22) Ein kompletter trifaszikulärer Schenkelblock ist im EKG nicht von einem drittgradigem AV-Block zu unterscheiden und wird durch einen gleichzeitig existierenden Block des rechten Tawaraschenkels sowie des linksposterioren und linksanterioren Faszikels definiert.

Im EKG kann man einen kompletten Schenkelblock, einen inkompletten Schenkelblock sowie eine Verspätung zur Differenzierung der intraventrikulären Leitungsstörungen unterscheiden.

Per definitionem liegt ein kompletter Schenkelblock bei einem QRS-Intervall $\geq 120\text{ms}$ vor, ein inkompletter Schenkelblock bei einer QRS-Zeit von 100ms bis 119ms , eine Verspätung bei einer QRS-Zeit $<100\text{ms}$. Dieser formalen Definition entspricht allerdings nicht in jedem Fall das pathomorphologische Korrelat einer kompletten faszikulären oder bifaszikulären Blockierung.

Zur Verifizierung der Lokalisation eines Schenkelblockbildes werden die rechtspräkordiale Brustwandableitung V1 sowie linkspräkordiale Brustwandableitung V6 genutzt. Hierbei wird differenziert ob eine linksventrikuläre - oder eine rechtsventrikuläre Verspätung vorliegt, definiert durch einen verspätetes positives QRS-Maximum (oberer Umschlagspunkt: OUP).(20,22) Eine Rechtsverspätung liegt vor, wenn in V1 von Beginn des QRS-Komplexes bis zum OUP $> 30\text{ms}$ vergehen; eine Linksverspätung besteht, sollte in der Ableitung V6 ab Beginn der Q-Zacke bis zum OUP $> 55\text{ms}$ vergehen.(20,22) Ein kompletter Rechtsschenkelblock liegt vor, wenn die QRS-Zeit $\geq 120\text{ms}$ beträgt und gleichzeitig eine Rechtsverspätung vorliegt. Ein inkompletter Rechtsschenkelblock ist definiert über eine QRS-Zeit von $100\text{-}119\text{ms}$ bei existierender Rechtsverspätung.(20,22) Eine isolierte Rechtsverspätung ist durch einen normal breiten QRS-Komplex mit verspätetem OUP definiert.(20,22) Analog verhält es sich mit dem Linksschenkelblock.

aus dem linken und rechten Ventrikel sowohl in den großen als auch in den kleinen Kreislauf gepumpt, in der Diastole wiederum füllen sich die Herzkammern. Die Phase der Systole lässt sich nochmals in eine Anspannungs- und Austreibungsphase, die Diastole in eine Entspannungs- und Füllungsphase unterteilen.(23) Nach der Füllungsphase beginnt erneut der Zyklus mit der Anspannungsphase der Systole.(23)

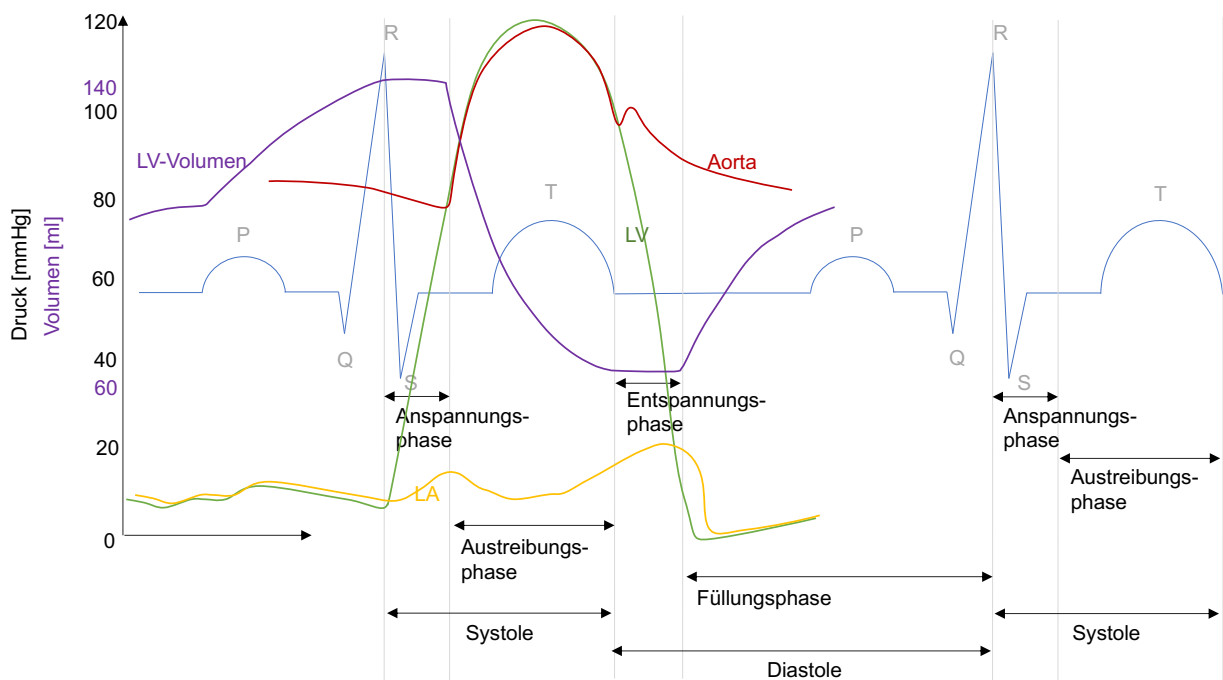


Abbildung 8: Herzzyklus im EKG mit Druck- und Volumenkurven (23)

In der Anspannungsphase sind die Taschenklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) geschlossen.(23) Die Muskulatur der Ventrikel ist angespannt und kontrahiert sich, der LV- und RV- Druck steigen kontinuierlich, sodass es auch zum Verschluss der Segelklappen (Mitral- und Trikuspidalklappe) kommt.(23) Bei konstantem intraventrikulärem Volumen und steigendem Druck in den Herzkammern bezeichnet man diesen Zustand als isovolumetrische Kontraktion.(23) Sobald der Druck der Ventrikel den Druck in der Aorta beziehungsweise im Hauptstamm der Pulmonalarterien übersteigt, beginnt mit Öffnung der Taschenklappen und Auswurf des Blutes die Austreibungsphase.(23) Gleichzeitig füllen sich bereits wieder die Atrien passiv mit Blut.(23)

Während der Entspannungsphase (isovolumetrische Relaxation) sind genauso wie während der isovolumetrischen Kontraktion sowohl die Taschen- als auch die

Segelklappen geschlossen, da der Druck der Ventrikel unter den Druck der Aorta bzw. Pulmonalarterien fällt, es findet also kein transvalvulärer Blutfluss statt.(23) Im Gegensatz zur Anspannungsphase entspannen sich nun jedoch die Ventrikel; der intraventrikuläre Druck fällt bei gleichbleibendem Volumen der Ventrikel.(23) Daraufhin folgt die Füllungsphase, wobei sich die Segelklappen öffnen und sich die Ventrikel zunächst passiv (frühdiaistolisch) als auch aktiv durch Kontraktion der Atrien (spätdiaistolisch) mit Blut füllen.(23) Bei verkürzter diastolischer ventrikulärer Füllung durch verzögerte AV-Überleitung verlängert sich die totale isovolumetrische Zeit. Zusätzlich zur isovolumetrischen Relaxation kommt es noch vor der isovolumetrischen Kontraktion im Anschluss an die verkürzte Füllung zu einer relativ druckkonstanten hämodynamisch ineffektiven Phase mit lockerem Schluss der atrioventrikulären Segelklappen und teils sogar auftretender passiv ohne Kammerkontraktion nachweisbarer ventrikuloatrialer Regurgitation.(24) Diese spätdiaistolisch auftretende Mitralinsuffizienz wird ebenfalls als ungünstige Folge einer AV-Leitungsverzögerung beschrieben.(14) Auch die eigentliche isovolumetrische Kontraktionsphase kann sich durch das verminderte ventrikuläre Füllungsvolumen nach verkürzter Füllung verlängern. Die AV-Überleitungsstörung kann sich also nicht nur durch eine verkürzte ventrikuläre Füllung, sondern auch durch eine in der Folge pathologisch verlängerte isovolumetrische Zeit oder eine spätdiastolische Mitralinsuffizienz ungünstig auswirken.

Die Summe der isovolumetrischen Zeitintervalle des Herzzyklus kann sehr reliabel dopplerechokardiographisch gemessen werden und wurde aufgrund dieser pathophysiologischen Überlegungen in dieser Arbeit als Kriterium einer verminderten kardialen Leistungsfähigkeit betrachtet.

3.5 Transthorakale Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde erstmals 1953 als M-Mode Echokardiographie durch den schwedischen Wissenschaftler Inge Edler, den „Vater der Echokardiographie“, und Carl Hellmuth Hertz beschrieben.(25,26) Im Jahr 1954 wurde daraufhin von beiden die Nutzbarkeit des Ultraschalls zur Darstellung und Aufnahme der sich bewegenden Herzwände publiziert.(25,26) Darin proklamierten sie erstmals die Möglichkeit der Lokalisation der Blut-Herzwand-Grenze am lebenden Menschen.(25,26) Es wurden Aufnahmen der linksventrikulären Wände des gesunden und kranken Herzens sowie der linksatrialen Wände bei Patienten mit Mitralklappenstenose gezeigt.(25,26) Heute weiß

man, dass die damals als linksatriale Hinterwand interpretierte Struktur tatsächlich das anteriore Mitralklappensegel darstellte.(27) In Deutschland wurde um Sven Effert in den 1960er Jahren an der Echokardiographie geforscht. Die Arbeitsgruppe um Effert etablierte vor allem 1959 erstmals die Diagnostik intraaurikulärer Raumforderungen und Thromben in der Kardiologie.(28) Mitte der 1960er Jahre wurde von Feigenbaum et al. die Echokardiographie als diagnostisches wertvolles Instrument in der Verifizierung von Perikardergüssen hervorgehoben.(29) Er konnte sicher zwischen der sich durch die Kontraktion des Herzens bewegendem posterioren LV-Wand und dem atemabhängigen Perikard unterscheiden.(29) Der echofreie Raum dazwischen entsprach dem Perikarderguss.(29) Durch Bom et al. wurde 1973 die erste Multiscan-Echokardiographie durchgeführt mit dem großen Vorteil, simultan große bewegte Strukturen kontinuierlich detektieren und visualisieren zu können.(30) So erbrachte die multidimensionale Echokardiographie den Vorteil der Darstellung anatomischer und funktioneller Informationen insbesondere in der Einschätzung der Dimensionen der Herzhöhlen sowie der Funktion der Herzklappen, der LV-Funktion und ermöglichte sogar bereits die Beurteilung segmentaler Wandbewegungsstörungen.(30–32) Eine neue Ära begann durch die Einführung der elektronischen Sektorschallköpfe, sogenannter electronic phased-array scanner, welche bis heute die Echokardiographie revolutionieren.(33,34) Grundlage der Doppler-Echokardiographie liegt in dem nach seinem Erstbeschreiber Christian Doppler benannten Doppler-Effekt, welchen er 1842 erstmals beschrieb.(35) Mitte der 1960er Jahre wurde von Rushmer und Kollegen in den USA ein CW-Doppler in der klinischen Erprobung vorgestellt mit der Möglichkeit die Blutfluss-Geschwindigkeit im Körper unabhängig von der Tiefe im Körper messen zu können.(36) Die Etablierung des PW-Dopplers ermöglichte die selektive Lokalisation der Blutflussgeschwindigkeit beispielsweise in Gefäßen oder im Herzen. Barber et al. vereinten 1974 in ihrem „Duplex Echo-Doppler Scanner“ den B-Mode mit der Technik des PW-Dopplers und revolutionierten damit die Doppler-Echokardiographie.(37) Die Duplex-Sonographie ermöglichte es nun in ausgewählten Lokalisationen, den Blutfluss zu verifizieren und darzustellen.(37)

Die transthorakale Echokardiographie ist eine der wichtigsten nichtinvasiven diagnostischen Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren der Kardiologie. Sie ist fast ubiquitär verfügbar und wird nicht nur von Kardiologen, sondern interdisziplinär verwendet.

Die Echokardiographie ermöglicht eine rasche Beurteilung der Dimensionen der Herzwände, Herzhöhlen, der Morphologie sowie Funktionalität der Herzklappen und der angrenzenden Gefäßstrukturen.(38) Außerdem können Volumina sowie die diastolische als auch systolische Funktion des Herzens und perikardiale Auffälligkeiten valide beurteilt werden.(38) Intra- sowie extrakardiale Strukturen beispielsweise Tumore, Thromben, Schrittmacherkabel können ebenso validiert werden.(38) Zur Darstellung der Bilder gibt es verschiedene Verfahren. Man unterscheidet ein-, zwei- und dreidimensionale Darstellungsmethoden sowie Doppler- und Duplex-Verfahren.

Der Motion-Mode (M-Mode) als eindimensionales Verfahren ist gekennzeichnet durch eine hohe zeitliche Auflösung, wobei ein Strahl vertikal festgelegt und die Veränderungen des Strahls über die Zeitachse horizontal dargestellt werden.(27,39)

Der B-Mode als zweidimensionales Standardverfahren spiegelt eine zweidimensionale Querschnittsansicht der unter dem Ultraschallkopf liegenden Strukturen wider.(39) Durch die verschiedenen Reflexionen der unterschiedlichen Gewebe werden diese als Graustufen differierender Intensität dargestellt.(39)

Die Doppler- beziehungsweise Duplexverfahren stellen Flussgeschwindigkeiten, Gradienten und Volumina dar. Der PW-Doppler ermöglicht die verlässliche Analyse eines lokalisierten Doppler-Signals bezüglich dessen Dauer, Flussrichtung und Geschwindigkeit.(39) Im Gegensatz zum CW-Doppler können mit dem PW-Doppler keine hohen Flussgeschwindigkeiten dargestellt werden.(39) Beim CW-Doppler werden Ultraschallwellen kontinuierlich ausgesendet und empfangen, was hohe Flussgeschwindigkeiten ermöglicht ohne der Möglichkeit einer Lokalisation.(39) Im Farbdoppler werden Blutflüsse und deren Richtung dargestellt. Kommt es hierbei zur Überschreitung der Maximalgeschwindigkeit und zu turbulenten Flüssen wird dies als Aliasing-Phänomen bezeichnet und zeigt sich in einer voreingestellten Farbänderung.(39) Durch den Gewebedoppler (TDI) wird die Bewegung bzw. Geschwindigkeit eines Gewebes detektiert.(39)

3.5.1 Systolische Funktion

Die systolische Funktion des Herzens wird durch mehrere Faktoren beeinflusst(40) Hierbei spielen vor allem die Vorlast, die Nachlast, die Herzfrequenz sowie die Kontraktilität des Herzmuskels eine entscheidende Rolle.(40)

In diesem Kapitel soll es jedoch nicht um die pathophysiologischen Grundlagen der systolischen Ventrikelfunktion und deren Beeinflussung gehen, sondern um die

transthorakale echokardiographische Beurteilung der systolischen Funktion des Herzens. Dabei wird die systolische Funktion des linken sowie rechten Ventrikels getrennt betrachtet.

Die Beurteilung der Funktion der Ventrikel erfolgt neben anderen mit Hilfe der oben beschriebenen ein-, zwei- bzw. dreidimensionalen Darstellungsmethoden und dem Gewebedoppler.(38)

In der Beurteilung der systolischen Funktion des linken Ventrikels wird der Evaluation der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) eine grundlegende Rolle zugeordnet.(38,41)

Bei gutem apikalem Schallfenster sollte zur Evaluation der LVEF die Scheibchensummationsmethode mit Bestimmung des LVEDV sowie LVESV biplan, das heißt sowohl im apikalen Vierkammer- als auch im apikalen Zweikammerblick, angewandt werden.(38,42,43) Die Volumina werden in ml angegeben. Die LVEF wird berechnet aus $LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$ und wird in der Einheit Prozent angegeben.(38,42,43)

Bei guter Schallbarkeit kann auch die 3-D-Echokardiographie zur Erhebung der LV-Volumina beziehungsweise LVEF verwendet werden.(38,42,43)

Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung der systolische LV-Funktion stellt die Messung des „global longitudinal strain“ in der zweidimensionalen Deformationsdarstellung - („speckle tracking“) dar.(38,44,45) Hierbei wird anhand von nachverfolgten Bildpixeln die segmentale systolische myokardiale Verkürzung dargestellt.(38,44,45)

Mittels Messung der systolischen Auslenkungen des mitralen Anulus (MAPSE) kann die longitudinale systolische LV-Funktion abgeschätzt werden.(38,46,47)

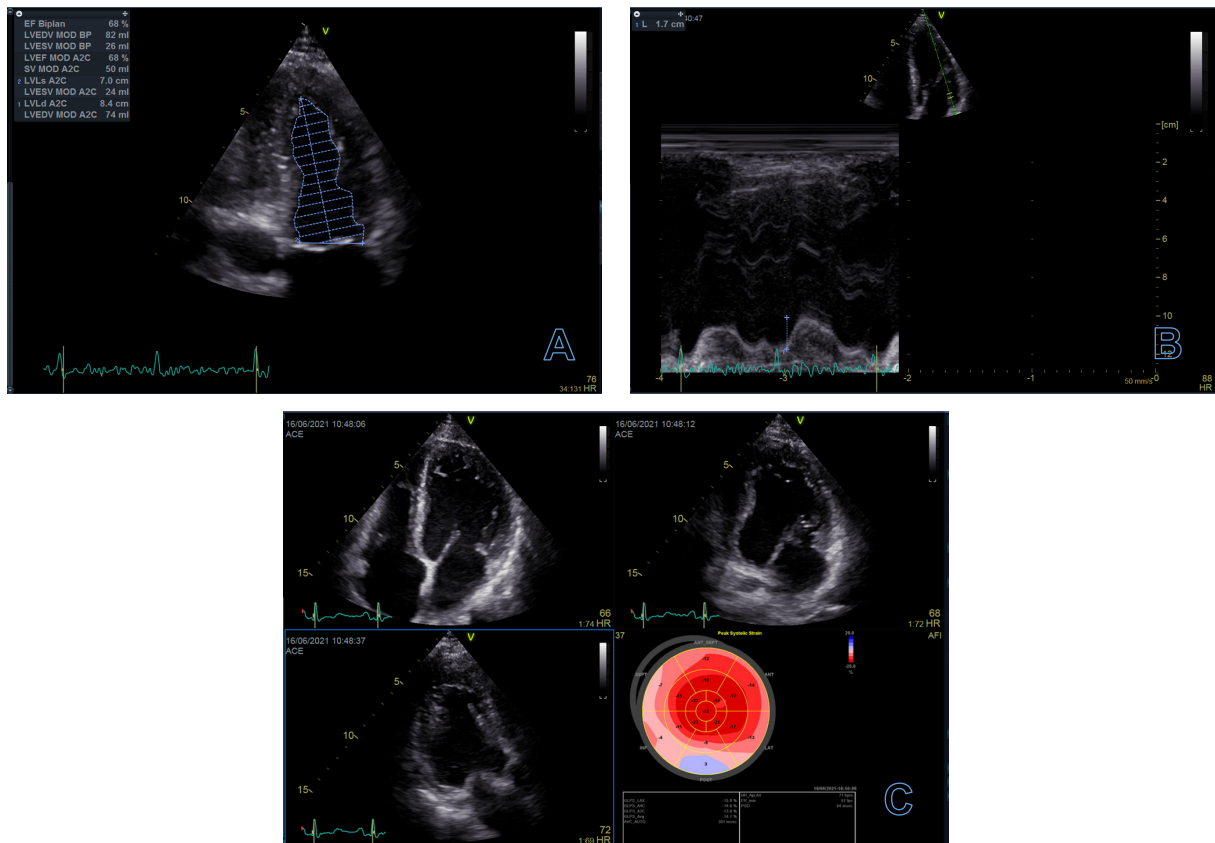


Abbildung 9: Darstellung der systolischen linksventrikulären Funktion in der Echokardiographie: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF, **A**), systolische apikalwärts gerichtete Auslenkung des Mitralanulus (MAPSE, **B**), 2D-Strain-Darstellung mit Erfassung des segmentalen und globalen longitudinalen Strain (GLS, **C**)

Bei klinischen Zeichen einer Linksherzinsuffizienz können auch das effektive linksventrikuläre Schlagvolumen (LV-SV), das Herzminutenvolumen (CO) und der Cardiac Index (CI) echokardiographisch abgeschätzt werden.(38)

Die Reproduzierbarkeit dieser Parameter ist jedoch begrenzt. Die Darstellbarkeit der Endokardgrenzen kann zur reliableren Bestimmung der linksventrikulären Volumina und der LVEF durch die Gabe eines lungengängigen linksventrikulären Kontrastmittels verbessert werden.(38,48)

Neben der visuellen Interpretation regionaler Wandbewegungsstörungen im B-Mode können zusätzlich das 2D-Speckle-Tracking (Strain-Werte) sowie auch der anatomische M-Mode zur segmentalen Beurteilung genutzt werden.(38,45,49)

Tei et al. führten im Jahr 1995 einen dopplerbasierten Index („Myocardial Performance Index“ oder „Tei-Index“) zur Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit („Performance“)

ein.(50–52) Dieser Index beinhaltet als Komponenten die isovolumetrischen Zeiten als Abbild der diastolischen Funktion und die Ejektionszeit als Indikator der systolischen Kammerfunktion.(50–52) Dieser Index wird für die linke Kammer wie folgt berechnet: $(IVCT+IVRT)/ET\ LVOT$ oder $(AET\ MK - ET\ LVOT)/ET\ LVOT$.(50–52) Er wird also als dimensionslose Verhältniszahl angegeben.(51,53)

Folgende Referenzwerte werden von Hagendorff et al. im „Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ (38) benannt:

Parameter	Normwerte
LV-EF biplan [%]	♀ ≥ 54, ♂ ≥ 52
MAPSE [mm]	> 10
Tei-Index LV (MPI)	≤ 0,39 nach Tei et al.(51)

Tabelle 2: Referenzwerte der Parameter der systolischen LV-Funktion(38,51)

Die Beurteilung der systolischen rechtsventrikulären Funktion ist komplexer und sollte, wenn möglich, durch einen Rechtsherz-optimierten Vierkammerblick erfolgen, wobei auch die parasternale bzw. subcostale Anlotung nach entsprechender Fragestellung genutzt werden können.(38,54,55)

Eine gut etablierte Methode zur Abschätzung der systolischen RV-Funktion ist die TAPSE als Auslenkung des trikuspiden Anulus im Bereich der freien RV-Wand in Richtung der Herzspitze.(38,55,56) Die TAPSE wird im apikalen Vierkammerblick mit Hilfe des M-Mode dargestellt und wird in der Einheit mm angegeben. Bei gleichzeitig existierender relevanter Trikuspidalklappeninsuffizienz ist die Aussagekraft der TAPSE eingeschränkt.(38,55,56)

Alternativ kann im apikalen Vierkammerblick die systolische apikalwärts gerichtete Geschwindigkeit des Trikuspidalanulus (TASV oder S') mit der Hilfe des Gewebedopplers erhoben werden, wobei sie in der Einheit cm/s angegeben wird.(38,55,56)

Der TEI-Index kann analog zu seiner Bestimmung für den linken Ventrikel auch für den rechten Ventrikel erhoben werden (RV-Tei-Index - RIMP).(55) Dabei stellt der RIMP das Verhältnis der Summe der isovolumetrischen Zeiten zur Ejektionszeit im RVOT dar.(55) Entsprechend wird der RIMP wie folgt berechnet: $(IVCT+IVRT)/ET\ RVOT$ oder $(AET\ TK - ET\ RVOT)/ET\ RVOT$ und wird wiederum als dimensionsloses Verhältnis

angegeben.(55) Der RIMP kann sowohl im gepulsten Doppler als auch im TDI-Doppler bestimmt werden, zu beachten ist jedoch, dass die Normwerte beider Bestimmungen differieren.(55)

Eine gut validierte, jedoch sehr zeitaufwändige Methode zur Bestimmung der RV-Volumina und der RV-Ejektionsfraktion ist die 3D-Echokardiographie.(38,57)

Der RV-GLS wird in % angegeben.(55,58) Der RV-GLS im speckle tracking ist noch nicht validiert und aktuell Inhalt von Studien, daher Referenzwerte aktuell noch fehlen.(55,58)

Folgende Referenzwerte für die systolische RV-Funktion werden angegeben:

Parameter	Normwerte
TAPSE [mm]	> 17
TASV, S' [cm/s]	> 9,5
RIMP PW-Doppler	≤ 0,40
RIMP TDI	≤ 0,55

Tabelle 3: Normwerte der Parameter der systolischen RV-Funktion (TAPSE, S' nach Hagendorff et al.(38); RIMP PW und TDI nach Rudski et al.(55))

Als Variablen der kardialen Performance sind für diese Arbeit bewusst dopplerbasierte Parameter gewählt worden, da diese sehr gut die Hämodynamik reflektieren und außerordentlich reliabel messbar sind.

So konnten Tei und Kollegen die Einfachheit und Reproduzierbarkeit des MPI belegen, genauso wie die Unabhängigkeit dieses Indexes von der Herzfrequenz, dem Blutdruck sowie dem Grad einer Mitralklappeninsuffizienz. (50,51)

Die Bestimmung der Füllungsfraktionen ist verhältnismäßig einfach, solide und reliabel. So werden lediglich die Füllungszeiten (via Dopplerverfahren) sowie die Zykluslänge (EKG) benötigt, um daraus das Verhältnis zu bilden. Hierbei sind selbst bei schwierigen Ableitungsbedingungen reliable Daten zu erheben.

Ebenso ist die dopplerbasierte Erhebung der Ejektionszeiten einfach und robust durchführbar.

3.5.2 Diastolische Funktion

Die Diastole teilt sich im Herzzyklus in die Entspannungsphase und die Füllungsphase auf.(23) In der Entspannungsphase kommt es zur isovolumetrischen Relaxation der

Ventrikel, der Druck fällt ab, bis sich die Segelklappen öffnen und es zum passiven frühdiastolischen Einstrom und darauf folgend zum aktiven spätdiastolischen Einstrom durch die Vorhofkontraktion kommt.(23) Wie oben bereits angeführt, kann sich bei einer AV-Leitungsverzögerung die verspätete Ventrikelkontraktion so auswirken, dass auf die verkürzte Füllungsphase eine – abgesehen von möglicher passiver spätdiastolischer transmitraler Regurgitation – überwiegend isovolumetrische Phase anschließt, ohne weitere Relaxation und noch ohne ventrikuläre Kontraktion.

Die Bestimmung der diastolischen Funktion beruht bei der invasiven Messung auf der Messung linksventrikulärer Drucke und ihrer Änderung [früh- und enddiastolischer LV-Druck, $-dP/dt$, Relaxations-Zeitkonstante Tau: $T = -P/(dp/dt)$]. Die Möglichkeiten der Echokardiographie sind hier durch ihre Limitation auf die Messung von Geschwindigkeiten begrenzt.(59,60) Mit Hilfe der modifizierten Bernoulli Gleichung ($\Delta \text{Druck} = 4V^2$) können Druckgradienten, wie von Yock und Popp 1984 gezeigt, allerdings nichtinvasiv valide kalkuliert werden.(59,60)

Begrenzte Rückschlüsse auf die diastolische LV-Funktion lassen sich durch das transmitrale Einstromprofil mit E- und A-Wellen-Maxima sowie deren Verhältnis erlangen.(38,60) Außerdem werden im Gewebedoppler basal septal und basal lateral am Mitralklappenannulus die frühdiastolischen myokardialen Relaxationsgeschwindigkeiten erfasst und als e' dokumentiert.(38,60) Auch das aus biplanen Flächenmessungen extrapolierte linksatriale auf die Körperoberfläche bezogene Maximalvolumen während der Ventrikelsystole (linksatrialer Volumenindex: LAVi) trägt zur Einschätzung der diastolischen LV-Funktion bei, da erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrucke sich retrograd transmitral auf den linken Vorhof übertragen und dort zum Remodeling im Sinne einer Erweiterung führen.(38,60) Die diastolische LV-Funktionsstörung kann sich auch weiter retrograd transpulmonal auf den kleinen Kreislauf auswirken und dort zur erhöhten Druckbelastung führen. Zur Komplettierung der Betrachtung der diastolischen LV-Dysfunktion muss daher auch eine eventuell vorhandene Trikuspidalklappeninsuffizienz identifiziert werden, über der dann die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit gemessen werden kann.(38,60) An diesem Parameter kann unter Berücksichtigung eines morphologisch abgeleiteten rechtsatrialen Druckes der rechtsventrikuläre und pulmonalarterielle systolische Druck als Ausdruck der Rechtsherzbelastung abgeschätzt werden.(38,60) Die Normwerte sind in der Tabelle 4 weiter unten benannt.(38,60)

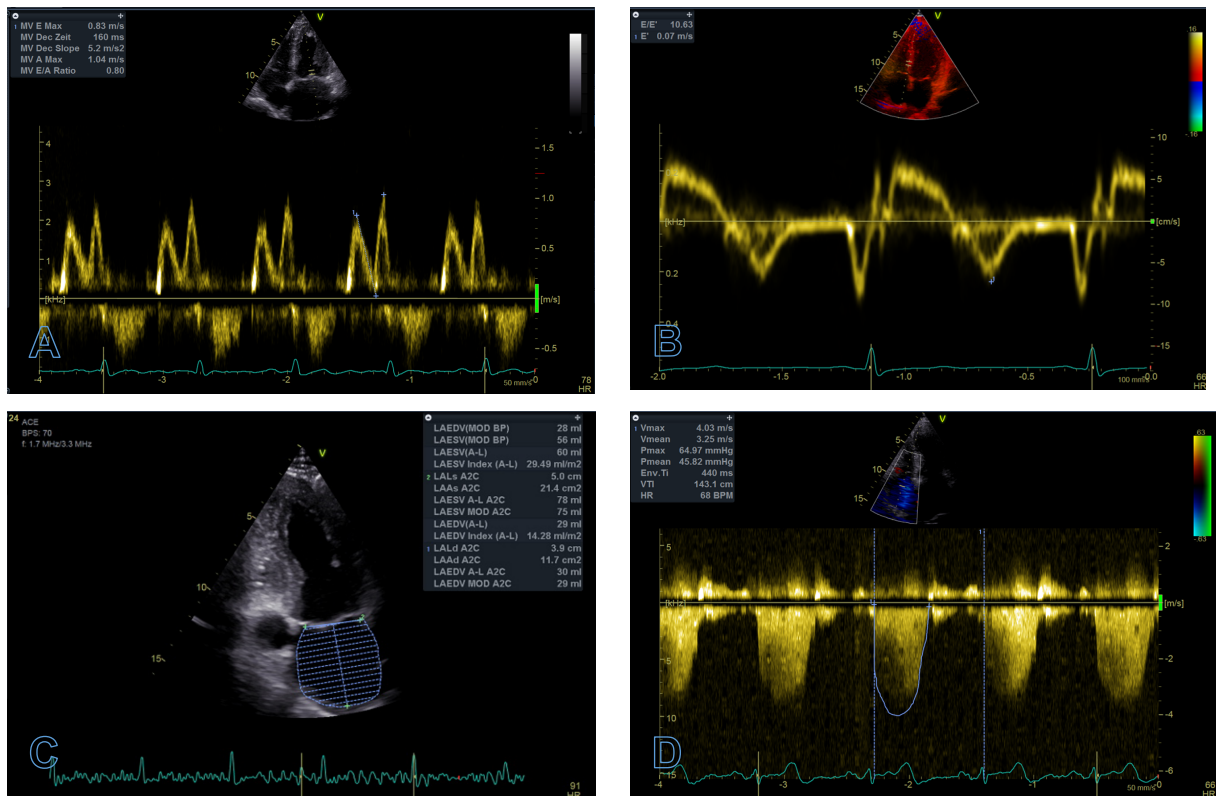


Abbildung 10: Parameter zur Bestimmung der diastolischen LV-Funktion in der Echokardiographie: Transmitrales Einstromprofil (E- und A-Welle, **A**), Gewebedoppler über septalem Mitalklappenannulus (TDI – e', **B**), Linksatrialer Volumenindex (LAVi, **C**), Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI Vmax, **D**)

Abhängig von der LVEF (>50% vs. ≤ 50%) wurden unterschiedliche Algorithmen zur Diagnostik der diastolischen LV-Funktion empfohlen.(60)

Bei Patienten mit normaler LVEF sollten folgende vier Parameter nach Nagueh et al.(60) erhoben werden

Parameter	Grenzwerte zur Diagnose einer diastolischen LV-Dysfunktion
E/e' gemittelt sept. und lat.	> 14
e' sept. und e' lat. Geschwindigkeit	< 7cm/s (sept.), < 10cm/s (lat.)
Vmax Regurgitation Trikuspidalklappe	> 2,8m/s
LAVi	> 34ml/m ² KOF

Tabelle 4: Parameter und Grenzwerte zur Bestimmung der diastolisch Funktion bei normaler LVEF nach Nagueh et al. (60)

Dabei besteht eine regelrechte diastolische LV-Funktion, wenn mehr als die Hälfte der vier zu erhebenden Parameter Normwerte zeigen.(60) Entsprechend wird eine diastolische LV-Dysfunktion angenommen, wenn mehr als die Hälfte dieser Parameter pathologische Werte aufweisen. (60) Sollten genau zwei von vier Parametern von der Norm abweichen ist die Untersuchung in ihrem Ergebnis inkonklusiv. (60) In diesem Fall kann nach Empfehlung von Hagendorff und Kollegen eine erneut echokardiographische Reevaluation der Parameter nach einer Belastung bei 50 Watt durchgeführt werden, um eine mögliche diastolische Funktionsstörung zu demaskieren. (38,61) Des Weiteren sollte bei inkonklusivem Befund die Möglichkeit einer myokardialen Erkrankung trotz erhaltener LVEF >50% in Erwägung gezogen werden, welche durch die Einschränkung der longitudinalen LV-Funktion von Nagueh et al. definiert wurde und entsprechend mit Hilfe der MAPSE, der Gewebegeschwindigkeit (TDI) des mitralen Anulus oder Berechnung des GLS detektiert werden kann.(60)

Bei einer eingeschränkten LVEF $\leq 50\%$ bzw. einer normalen LVEF mit einer myokardialen Erkrankung (Definition siehe oben) wird ein modifizierter Algorithmus verwendet, wobei die initiale Wichtung auf dem transmitralen Einstromprofil mit der Geschwindigkeit von E und dem E- zu A-Verhältnis liegt.(60) Hierbei liegt das Hauptaugenmerk auf der Detektion von Patienten mit einem erhöhten mittleren linksatrialen Druck.(60)

Beträgt im transmitralen Einstromprofil das E/A-Verhältnis $\leq 0,8$ und die Geschwindigkeit von E $\leq 50\text{cm/s}$ so ist der mittlere LA-Druck normwertig und es liegt eine diastolische Dysfunktion Grad eins vor.(60) Wenn das E/A-Verhältnis ≥ 2 ist, so liegt gleichzeitig eine LA-Druckerhöhung vor – es wird von einer diastolischen LV-Dysfunktion Grad drei ausgegangen.(60)

Bei einem E/A Verhältnis $\leq 0,8$ und einem E $> 50\text{cm/s}$ beziehungsweise E/A-Verhältnis $>0,8$ bis < 2 muss zur Graduierung eine weitere Verifizierung erfolgen, sodass mehr Parameter benötigt werden.(60) Diese sind drei bekannte Parameter: das E/e' – Verhältnis, der LAVi sowie die maximale Geschwindigkeit der Regurgitation über der Trikuspidalklappe.(60) Die Abweichungen der Normwerte, welche für einen erhöhten LA-Druck sprechen, sind aus der o.g. Tabelle 4 zu entnehmen.(60) Sind mindestens zwei der drei Parameter normwertig, so besteht keine LA-Druckerhöhung und eine diastolische LV-Dysfunktion Grad eins liegt vor.(60) Eine diastolische LV-Dysfunktion Grad zwei liegt bei einem pathologischen Befund mindestens zweier Parameter vor.(60) Die echokardiographische Erfassung einer diastolischen LV-Dysfunktion aus Fluss- und

Relaxationsgeschwindigkeiten sowie berechneten Volumina ist also komplex und aufgrund der Vielgestaltigkeit nicht einfach wissenschaftlich zu operationalisieren. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Zeitverschiebungen des Herzzyklus durch atrioventrikuläre Leitungsverzögerung. Daher standen in der Auswertung die zeitabhängigen Variablen der diastolischen Füllung und die ineffektive Verlängerung der isovolumetrischen Zeit durch verspätete Kammerkontraktion als besonders reliabel messbare Parameter im Vordergrund.

3.6 Atrioventrikuläre Dromotopathie

Die Entität der atrioventrikulären Dromotopathie im Sinne einer verlängerten atrioventrikulären Zeit (AV-Block I°) mit oder ohne dem Bild einer klinischen Herzinsuffizienz wurde erstmals von einer Maastrichter Arbeitsgruppe um Prof. F. Prinzen und Prof. K. Vernooy vorgeschlagen.(14) Ein AV-Block I° ist im klinischen Alltag unter Gesunden eher selten anzutreffen.(62) So konnten Hiss und Lamb 1962 in einer elektrokardiographischen Untersuchung von 122.043 Menschen insgesamt 802 Personen (0,65 %) mit einer PQ-Zeit ≥ 200 ms identifizieren.(62) Perlman und Kollegen konnten zeigen, dass die Prävalenz des in diesem Fall mit längerer PQ-Zeit definierten AV-Block I° (PQ ≥ 220 ms) bis zur sechsten Lebensdekade mit ca. 1% relativ konstant bleibt und dann ab einem Alter von 60 Jahren mit einer Prävalenz von ca. 6% sprunghaft ansteigt.(63) Auch Hiss und Lamb konnten ab dem 50. Lebensjahr eine erhöhte Prävalenz erkennen, auf Grund der geringen Fallzahl jedoch ohne statistische Signifikanz.(62)

Entgegen der oft angetroffenen Annahme, dass eine atrioventrikuläre Leitungsstörung ersten Grades ohne klinische Relevanz sei, konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass assoziiert mit einem AV-Block I° eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Vorhofflimmern, vermehrte Herzinsuffizienz, eine erhöhte Notwendigkeit von Schrittmacherimplantationen und eine erhöhte Gesamtmortalität nachzuweisen ist.(15,16) Auch Schnabel et al. fanden eine statistische Assoziation zwischen Vorhofflimmern und einer AV-Leitungsstörung, ohne dass diese Beobachtung kausale Schlussfolgerungen zuließ.(17) Außerdem konnte gezeigt werden, dass die AV-Dromotopathie sowohl die Leistungsfähigkeit als auch den Wirkungsgrad der Herztätigkeit beeinflusst und zur Aggravierung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz führen kann.(14–17)

Intra- und interatriale Leitungsstörungen sind mit einer verspäteten Aktivierung des linken Vorhofs verbunden und damit auch mit einem erhöhten Risiko einer gestörten atrioventrikulären Sequenz assoziiert.(64,65) Ramsan und Spodick konnten in einer Untersuchung mit 24 Patienten zeigen, dass eine verlängerte atriale Aktivierung im EKG (Patientengruppe ca. vierfach verlängert vs. Kontrollgruppe, 49ms vs. 12ms) signifikant mit einer verspäteten atrialen Kontraktion sowie hämodynamisch verspäteten aktiven spät-diastolischen LV-Füllung assoziiert ist.(64,66) Mehrere Studien zur Zweikammerschrittmachertherapie konnten die Relevanz einer intra- und interatrialen Leitungsstörung belegen.(64,67–69) Sie konnten zeigen, dass bei Patienten mit interatrialer Leitungsverzögerung beispielsweise die Programmierung einer standardisierten AV-Zeit in einer konsekutiven AV-Dyssynchronie resultieren kann. (64,67–69) Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit interatrialer Verzögerung in höherem Maße eine LA-Dysfunktion aufweisen korrelierend mit dem Ausmaß der Leitungsstörung.(64,70)

Pathophysiologisch zeigt sich bei einer verlängerten AV-Zeit eine hämodynamische Verschlechterung auf Grund der zu frühen Vorhofkontraktion in der Füllungsphase der Diastole.(14,71) Es kommt zu einer gegenseitigen Behinderung der frühdiastolischen passiven Ventrikelfüllung und verfrühten spät-diastolischen aktiven Vorhofkontraktion, sichtbar durch eine Verschmelzung der E- und A-Welle im transmitralen Einstromprofil.(14,71) Damit zeigt sich die Ventrikelfüllung insuffizient verbunden mit einer schlechteren Vorlast und konsekutiv schlechterer systolischer Auswurfleistung.(14,71,72) Partiiell kann diese gestörte linkskardiale Füllungssequenz durch eine interatriale Leitungsstörung mit ebenfalls verspäteter Vorhofkontraktion abgemildert werden.

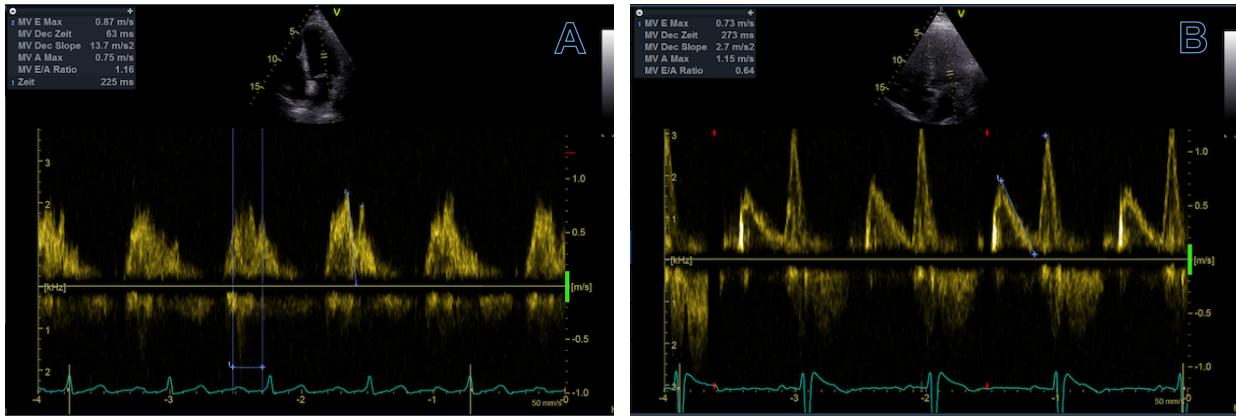


Abbildung 11: echokardiographische Darstellung transmittales Einstromprofil mit AV-Block I° mit Verschmelzung der E- und A-Welle (A) und regelhafter AV-Überleitungszeit mit guter E- und A-Wellen-Separation (B)

Außerdem kommt es durch die zu frühe aktive Vorhofkontraktion nicht zur zeitgerecht folgenden Ventrikelsystole, sodass der langsam steigende LV-Druck während der noch andauernden Diastole den LA-Druck übersteigen und prä systolisch (enddiastolisch) eine Mitralklappeninsuffizienz auf Grund eines fehlenden Schlusses der AV-Klappen bedingen kann.(14)

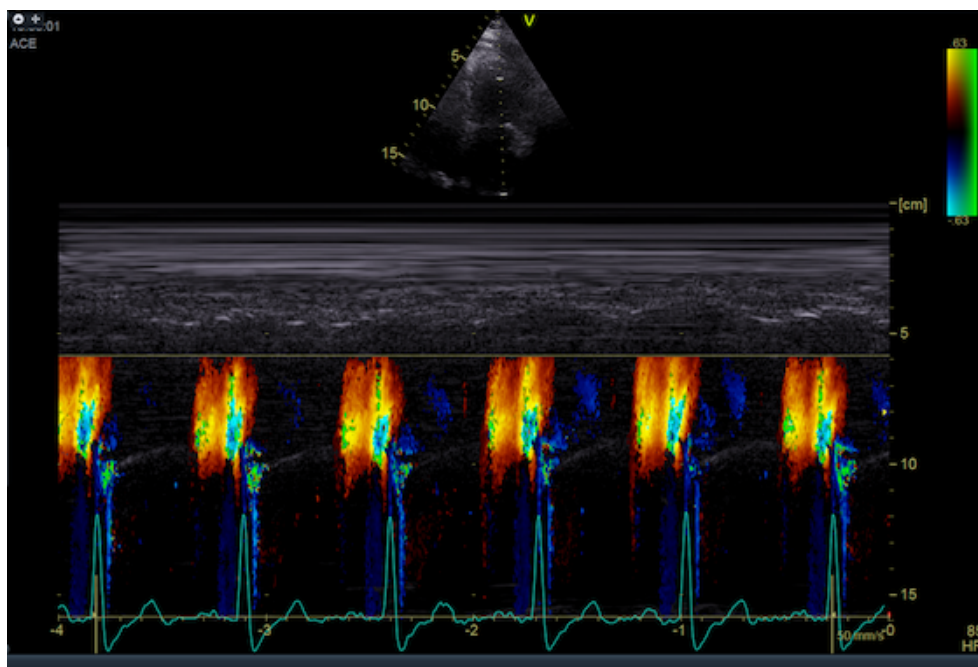


Abbildung 12: Darstellung einer prä systolischen (enddiastolischen) Mitralklappeninsuffizienz im Color M-Mode bei AV-Leitungsstörung in der transthorakalen Echokardiographie

Dies kann einerseits eine Erhöhung des mittleren LA-Drucks mit möglicher konsekutiver Bildung einer diastolischen Funktionsstörung bedingen, andererseits eine weitere Reduktion der Vorlast mit entsprechend erniedrigter Auswurfleistung des Herzens.(14)

3.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit war der Vergleich von elektrokardiographischen Leitungszeiten und dopplerbasierter Hämodynamik bei hospitalisierten Patienten mit AV-Block I° und gepaarten hospitalisierten Kontrollpatienten ohne AV-Block I°. Zusätzlich wurde das Ziel verfolgt in der gesamten Studienkohorte neben der PQ-Zeit sechs neu definierte Parameter der AV-Leitung im Hinblick auf ihre Assoziation mit Variablen der dopplerbasierten Hämodynamik zu evaluieren.

4 Material und Methodik

4.1 Studiendesign

Die Studie „Dopplerbasierte kardiale Hämodynamik und elektrokardiographische atrioventrikuläre Erregungssequenz bei Patienten mit atrioventrikulärer Leitungsstörung und Kontrollpatienten mit normaler Leitung (DEEPER PR) wurde als retrospektive Beobachtungsstudie im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Untersucht wurden Assoziationen der atrialen, atrioventrikulären und ventrikulären elektrischen Aktivierung mit Parametern der dopplerbasierten kardialen Hämodynamik bei Patienten mit AV-Block I° sowie Kontrollpatienten ohne AV-Block. Zusätzlich wurden über alle Patienten (kombinierte Kohorten mit AV-Block I° und ohne AV-Block I°) Assoziationen von Leitungszeiten mit echokardiographischen Parametern untersucht.

Ursprünglich war die Studie als prospektive Vergleichsstudie initiiert worden. Dieses Vorhaben musste jedoch auf Grund der COVID-19-Pandemie und den damit verbundenen Kontaktbeschränkungen modifiziert werden, da keine Studienpatienten zur Untersuchung einbestellt werden konnten. Die Untersuchung erfolgte daher retrospektiv anhand von Daten hospitalisierter Patienten der Medizinischen Klinik I (Schwerpunkt Kardiologie) der Havelland Kliniken (Nauen, Havelland).

4.2 Patientenidentifikation und Datendokumentation

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren ein EKG sowie eine transthorakale Echokardiographie eines an den Havelland Kliniken hospitalisierten Patienten in auswertbarer Qualität. Außerdem mussten unter Punkt 3.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllt und Ausschlusskriterien nicht erfüllt sein.

Die Identifikation der Patienten erfolgte über die Sichtung der digitalen Patientenakten. Patienten mit AV-Block I° wurden in der lokalen EKG-Datenbank (SEMA-Client, Fa. Schiller, Obfelden, Schweiz) mit Hilfe der Suchfunktion gefiltert und ausgewählt.

Es wurde dann anhand des Krankenhausinformationssystems und der Echokardiographie-Datenbank (GE EchoPAC Suite, Solingen) überprüft, für welche Patienten zusätzlich ein auswertbares transthorakales Echokardiogramm vorlag, oder es wurde bei aktuell hospitalisierten Patienten eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Es wurden pseudonymisiert Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten digital erfasst. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus der Körpergröße und dem Körpergewicht in bekannter Weise berechnet. Die Körperoberfläche wurde bei der transthorakalen echokardiographischen Untersuchung nach Eingabe der Größe und des Gewichtes in das Echokardiographiegerät automatisch berechnet und zur Berechnung indizierter Parameter verwendet.

Nach erfolgter standardisierter Auswertung der echokardiographischen Untersuchung wurden die Patienten entsprechend in drei Strata ihrer linksventrikulären systolischen Funktion eingeteilt (Gruppe 1: LVEF $\leq 35\%$, Gruppe 2: LVEF $>35\% - \leq 45\%$, Gruppe 3: LVEF $>45\%$). Diese Einteilung wurde zur Paarung von Kontrollpatienten anhand der stratifizierten LVEF benutzt.

Patientendaten wurden pseudonymisiert in Microsoft Excel (Microsoft Excel für Mac 2019, Version 16.48) dokumentiert. Zur statistischen Auswertung wurden sie nach SPSS transponiert.

4.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 104 Patienten (52 Patienten mit AV-Block I° und 52 gepaarte Kontrollpatienten ohne AV-Block I°) in die Studie eingeschlossen, die zwischen Juli 2019 und Mai 2021 in der Medizinischen Klinik I der Havelland Kliniken aus unterschiedlicher Indikation stationär behandelt wurden. Alle Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt

sein. Neben der stratifizierten LVEF wurden die Kontrollpatienten den Patienten mit AV-Block I° gegenüber jeweils einzeln anhand von Alter und Geschlecht gegenübergestellt. Zusätzlich wurden als Basischarakteristika das Vorliegen einer KHK, einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, einer vorbekannten Herzinsuffizienz (inklusive NYHA-Klasse), einer Niereninsuffizienz (inklusive Graduierung) und leitungs- oder erregungsverzögernde Medikamente (Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp, Digitalispräparate, Ivabradin, Amiodaron) erfasst.

4.3 Transthorakale Echokardiographie

4.3.1 Material und Durchführung

Alle Studienpatienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes mit dem Echokardiographiegerät Vivid E95 (Firma GE, Solingen) transthorakal mit einem 2D-Sektorschallkopf (5MHz) untersucht.

Es erfolgte eine digitale Speicherung der echokardiographischen Bilder und Cineloops in der EchoPac-Datenbank, welche im Anschluss spezifisch ausgewertet wurden.

Es wurden im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang vor den echokardiographischen Untersuchungen keine Belastungsuntersuchungen unternommen, sodass Ruhe-Blutdruckwerte und eine Ruheherzfrequenz angenommen werden konnten.

Alle in dieser Studie vorgenommenen Echokardiographien wurden am liegenden Patienten sowohl in Rücken- als auch in Linksseitenlage in Oberkörperhochlage (ca. 30 Grad) unternommen. In Linksseitenlage wurde dabei der linke Arm unter dem Kopf gelagert, der rechte Arm lag entspannt auf der rechten Hüfte. Der Untersucher saß dabei vor dem Ultraschallgerät rechts neben der mit einer typischen Aussparung auf Thoraxhöhe versehenen Untersuchungsliege. Die Sonde wurde mit der linken Hand geführt, das Echo-Gerät mit der rechten Hand bedient.

Es wurde kontinuierlich ein aus drei verfügbaren Kanälen ausgewähltes Einkanal-EKG während der Untersuchung zur Verifizierung der Herzzyklen und zur Setzung von Zeitmarkern abgeleitet.

Neben der Patientenidentifikation wurden bei jeder Untersuchung das Gewicht sowie die Größe zur Berechnung der Körperoberfläche zur Ermöglichung der Bestimmung der Indizes in das Ultraschallgerät eingegeben. Der Untersuchungsgang folgte der Empfehlung der Fachgesellschaften und umfasste die M-Mode- und B-Bild-Darstellung,

die Doppler-Echokardiographie und die Farbduplexechokardiographie über den subxiphoidalen, parasternalen und apikalen Zugang.

4.3.2 Offline-Auswertung der transthorakalen Echokardiographie

Die Offline-Bild- und Signalanalyse erfolgte mit Hilfe des GE EchoPAC (Version 201.71.0.1409).

Folgende Parameter der Farb-Doppler-Echokardiographie wurden zur weiteren Verarbeitung erhoben und in tabellarischer Form gespeichert:

- Zykluslänge
- Herzfrequenz
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)
- Diastolische Dicke des Interventrikularseptums (IVSd)
- Diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd)
- Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD)
- Systolische Dicke des Interventrikularseptums (IVSs)
- Systolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWs)
- LV-Masse (absolut und als Index)
- Linksventrikuläre diastolische Volumina (4-Kammerblick, 2-Kammerblick, biplan)
- Linksventrikuläre systolische Volumina (4-Kammerblick, 2-Kammerblick, biplan)
- LV-Ejektionsfraktion (aus 4-Kammerblick, 2-Kammerblick, biplan)
- Systolische Auslenkung des Mitralklappenannulus (MAPSE)
- Linksatriale Fläche aus 4-Kammer- und 2-Kammerblick, linksatriales Volumen (absolut und indiziert)
- Durchmesser des linken Vorhofes (parasternale lange Achse)
- Systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE)
- Parameter des transmitralen Einstromes (E- und A-Wellen-Maximalgeschwindigkeiten, E/A, Dezelerationszeit und Steilheit der Dezeleration)
- Gewebedopplerparameter abgeleitet vom septalen Mitralklappenannulus (e' septal, a' septal, Berechnung von E/e' septal, Detektion einer L-Welle)
- Geschwindigkeits-Zeit-Integral der transmitralen Füllung
- Transmitrale Füllungszeit und transmitrale Füllungsfraktion
- Nicht-Füllungszeit (E-A-Zeit) transmitral und transtrikuspidal
- Ejektionszeiten

Die folgenden Abbildungen illustrieren die erhobenen Parameter.

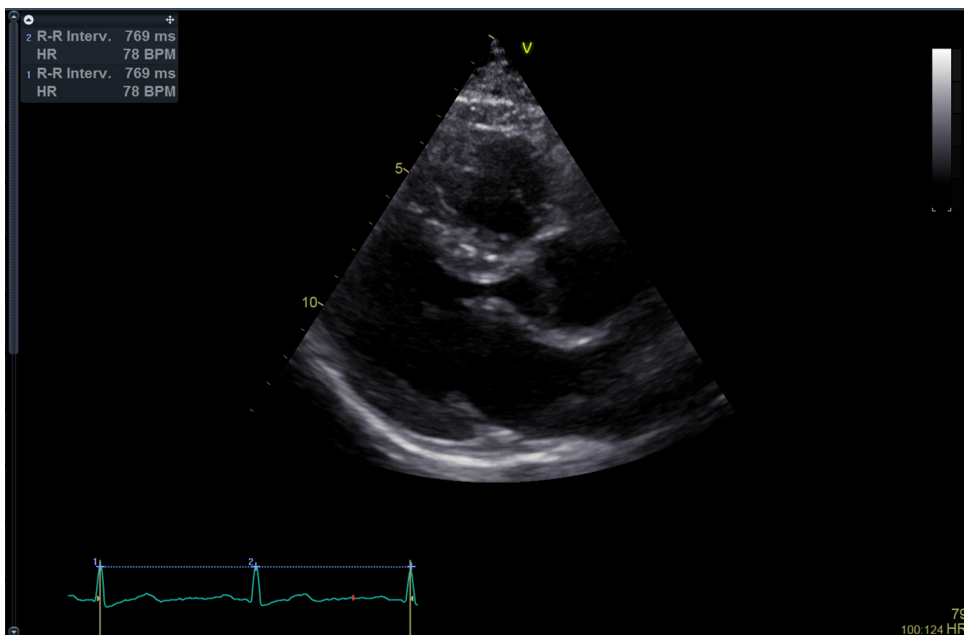


Abbildung 13: Messung von Herzfrequenz (HF) und Zykluslänge (CL)

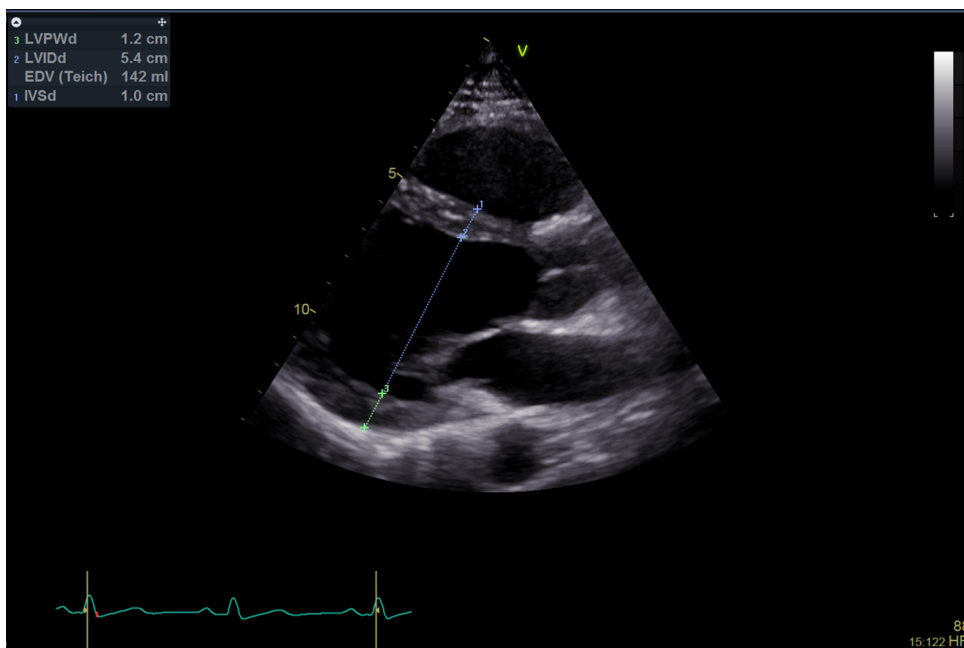


Abbildung 14: Messung linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD), diastolische Septumdicke (IVSd) und diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWd)

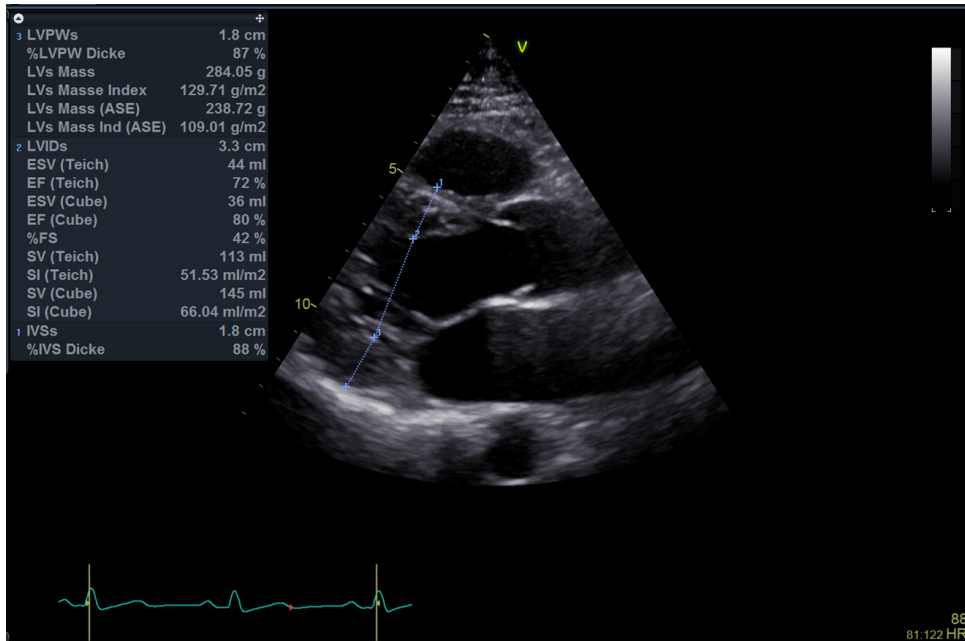


Abbildung 15: Messung linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD), endsystolische Septumdicke (IVSs) und systolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPWs) sowie Berechnung der LV-Masse absolut und als Index

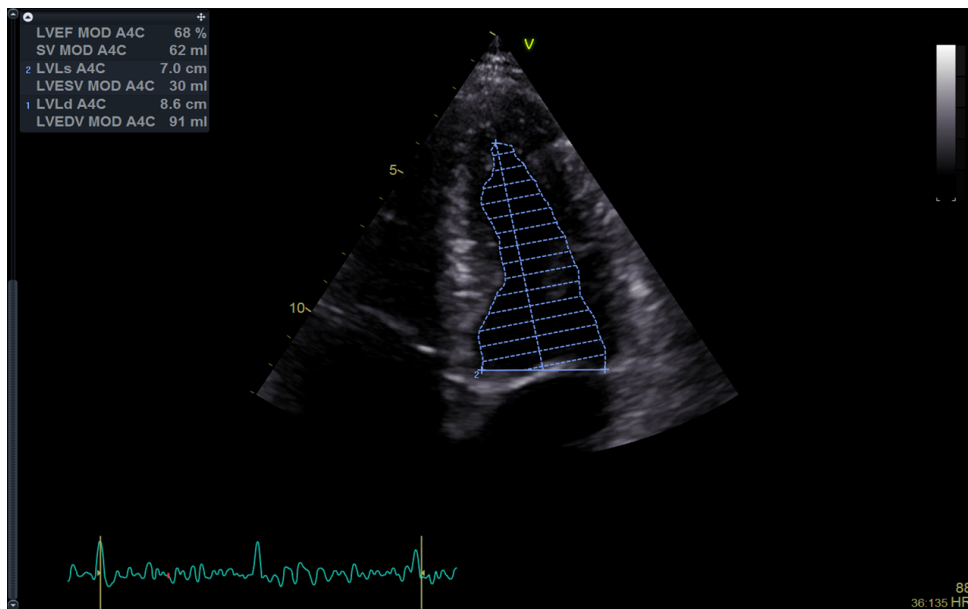


Abbildung 16: Messung des linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumens aus dem apikalen 4-Kammerblick (ap4c) und Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) aus dem ap4c

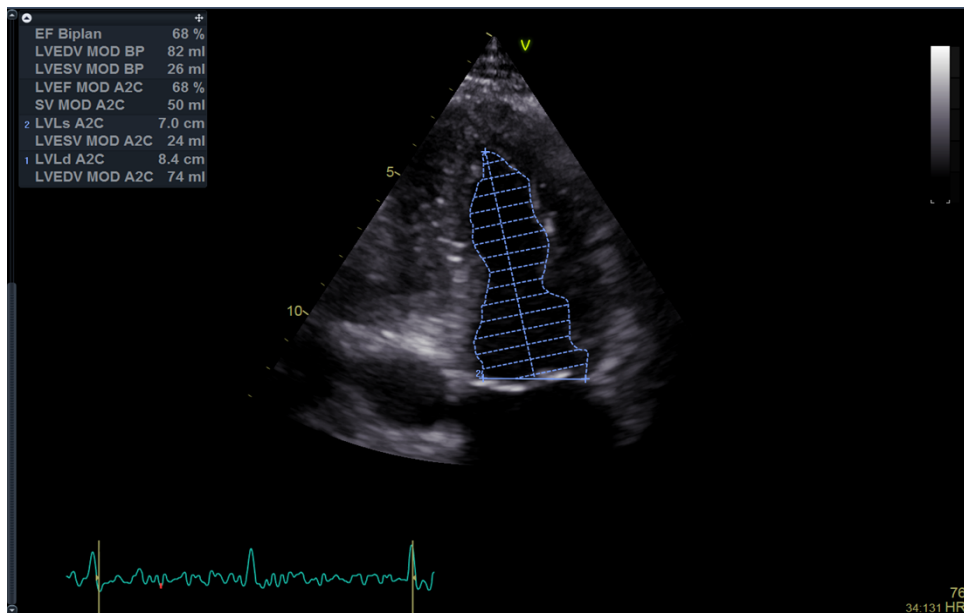


Abbildung 17: Messung des linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumens aus dem apikalen 2-Kammerblick (ap2c) und Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) aus dem ap2c und biplan

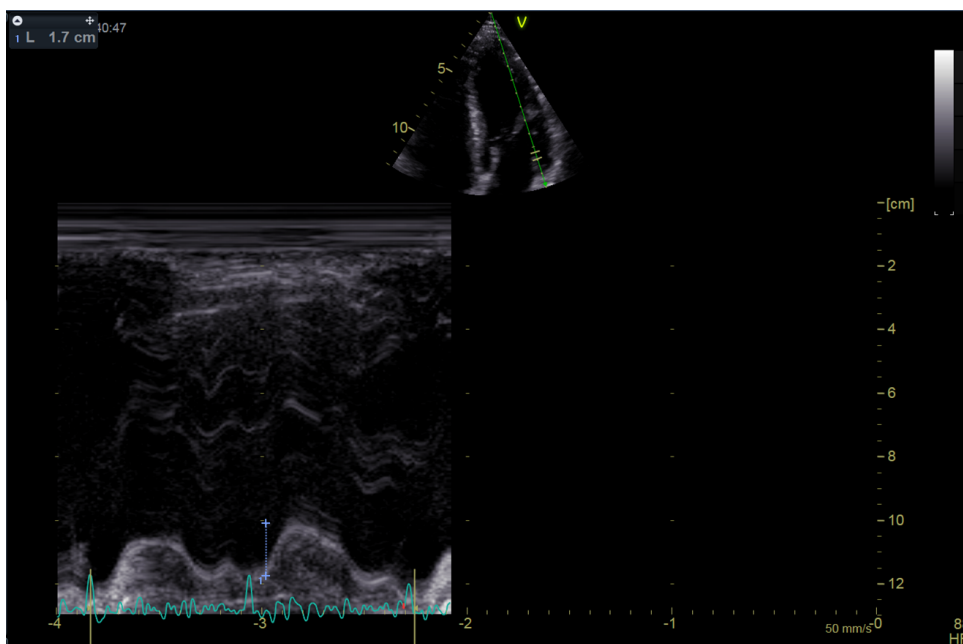


Abbildung 18: Messung der systolischen Auslenkung des lateralen Mitralklappenannulus (MAPSE)

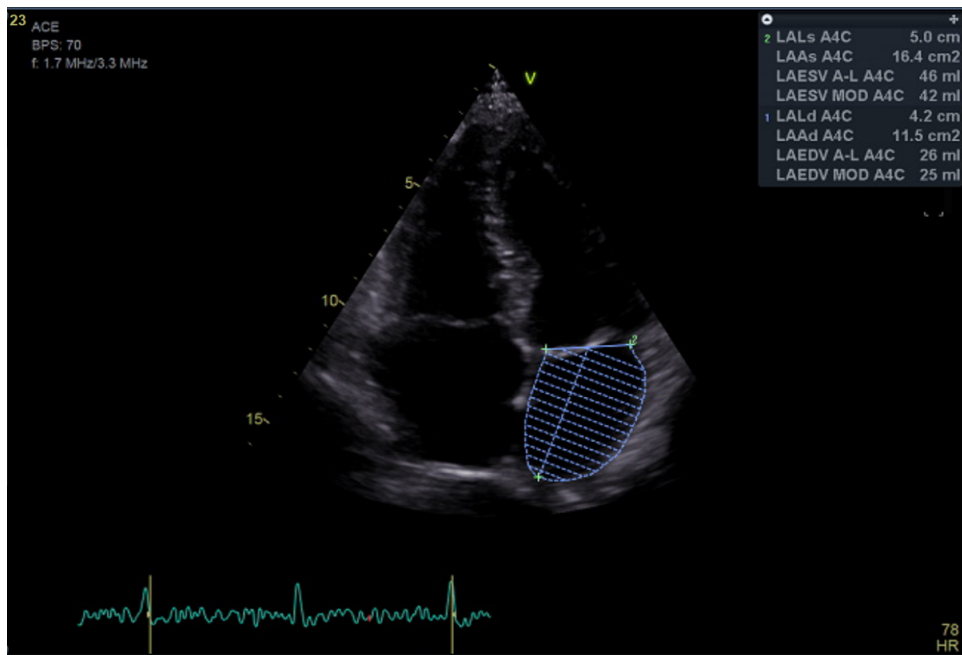


Abbildung 19: Messung der linksatrialen Fläche aus dem apikalen 4-Kammerblick (LA-Fläche)

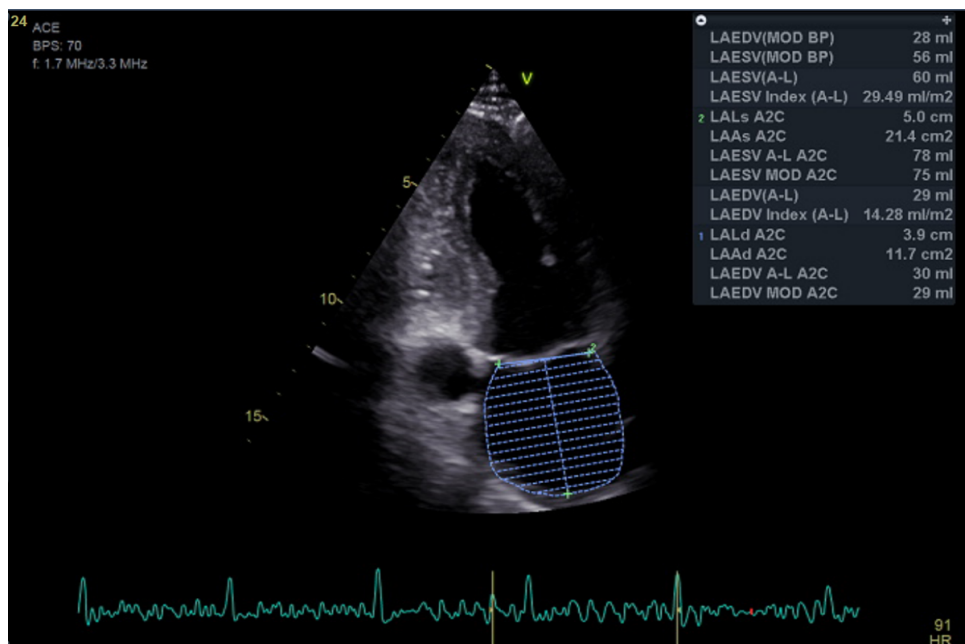


Abbildung 20: Messung der linksatrialen Fläche aus dem apikalen 2-Kammerblick (ap2c, nicht gesondert dokumentiert), des linksatrialen enddiastolischen (LAEDV) und endsystolischen (LAESV) Volumens biplan sowie Berechnung des linksatrialen Volumen-Index (LAVi)

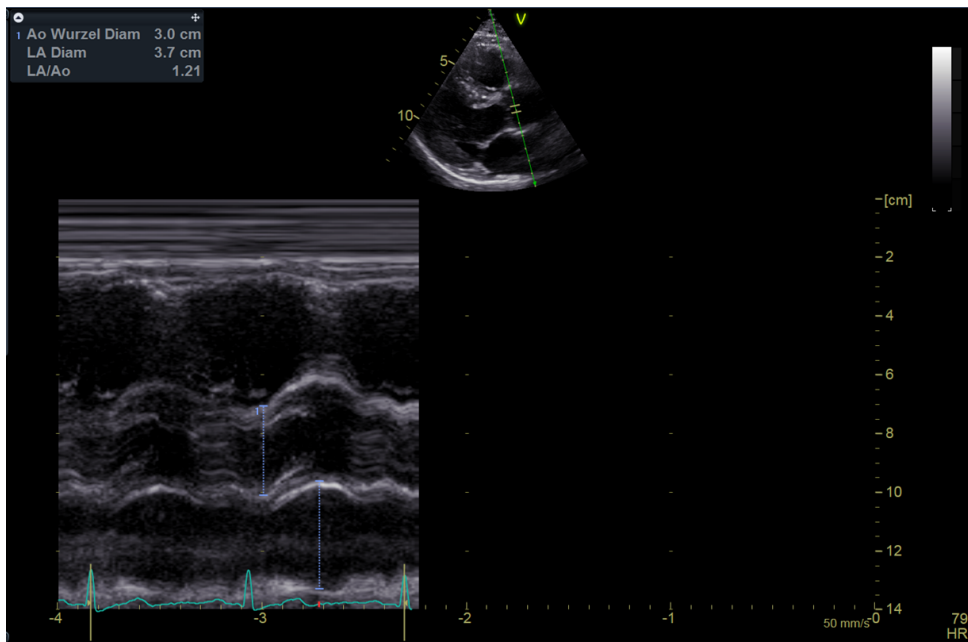


Abbildung 21: Messung der Weite des linken Vorhofes aus der parasternalen langen Achse (plax)

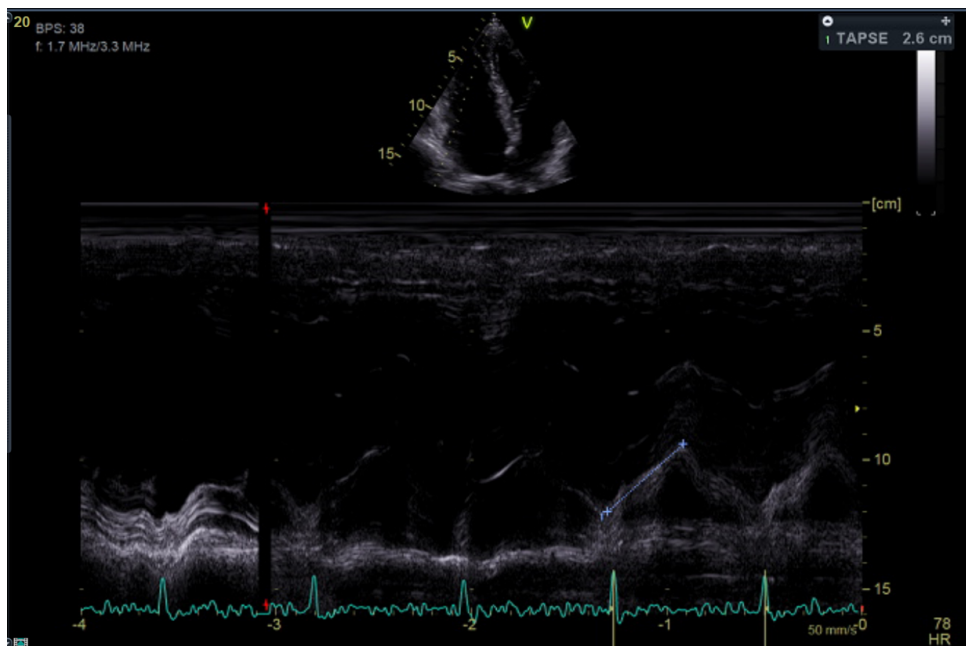


Abbildung 22: Messung der systolischen Auslenkung des lateralen Trikuspidalklappenrings (TAPSE)

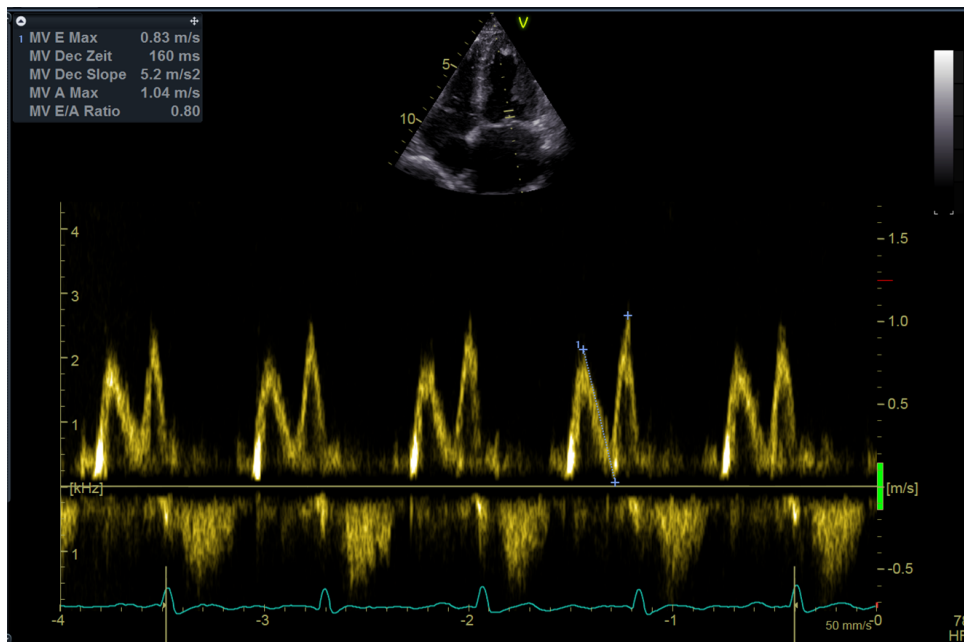


Abbildung 23: Messung der Maximalgeschwindigkeiten von E- und A-Welle, des E/A-Verhältnisses, der Dezelerationszeit (DT) und der Steilheit der Dezeleration (DS)

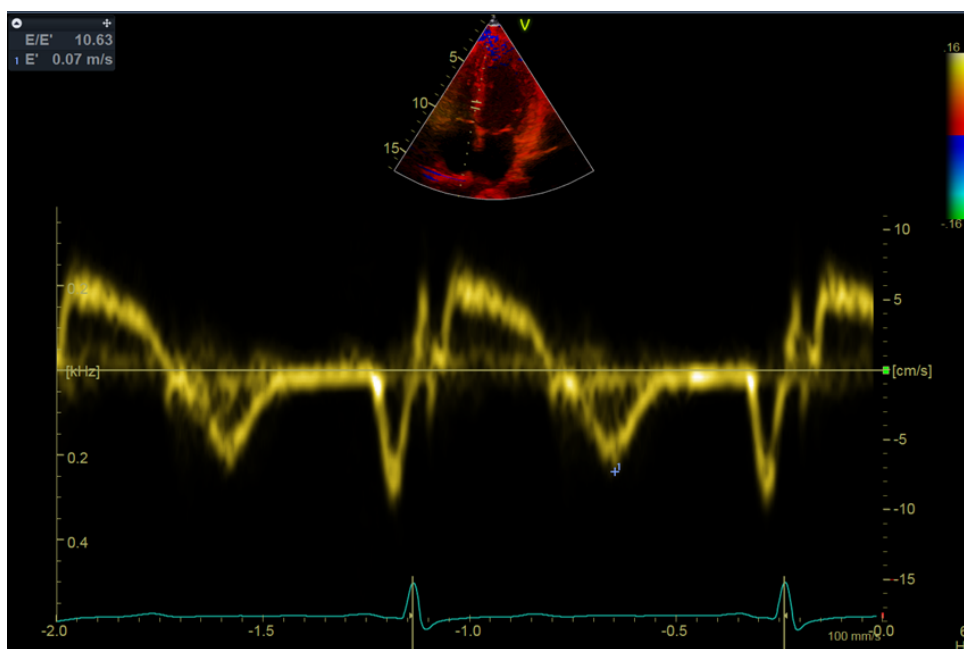


Abbildung 24: Messung frühdiastolischer (e' sept.) und spätdiastolischer (a' sept.) negativer Maximalgeschwindigkeiten am basalen Kammerseptum (Gewebedoppler), Erkennung L-Welle (hier nicht gezeigt) und Berechnung E/e' -Quotienten zur Einschätzung der diastolischen Kammerfunktion

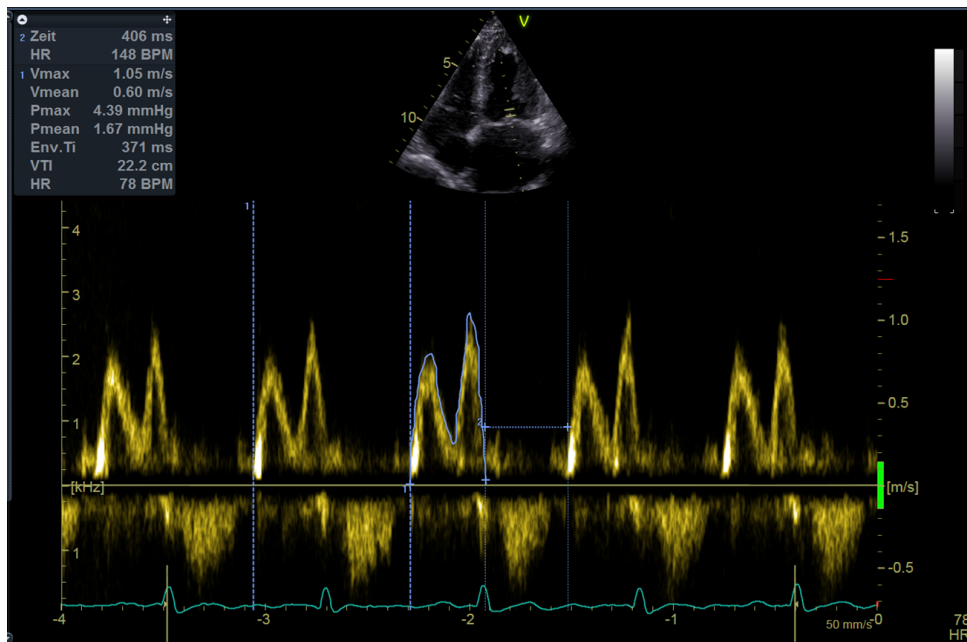


Abbildung 25: Messung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) der transmitralen Füllung, der Gesamtdauer der LV-Füllung, und der transmitralen AE-Zeit (AET MK).

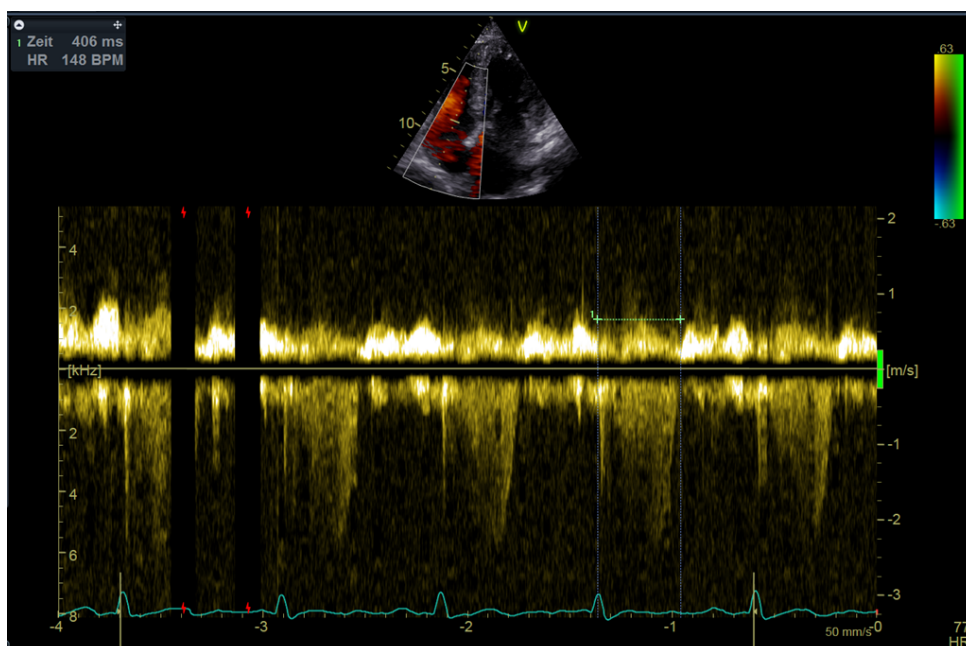


Abbildung 26: Messung der transtrikuspidalen AE-Zeit (AET TK)

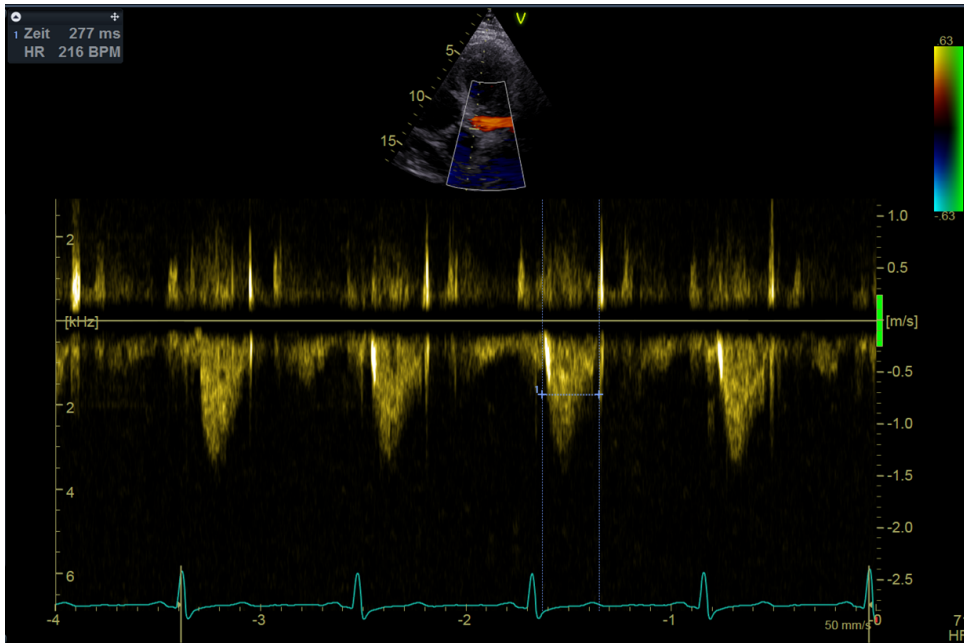


Abbildung 27: Messung der linksventrikulären Ejektionszeit (LVET)

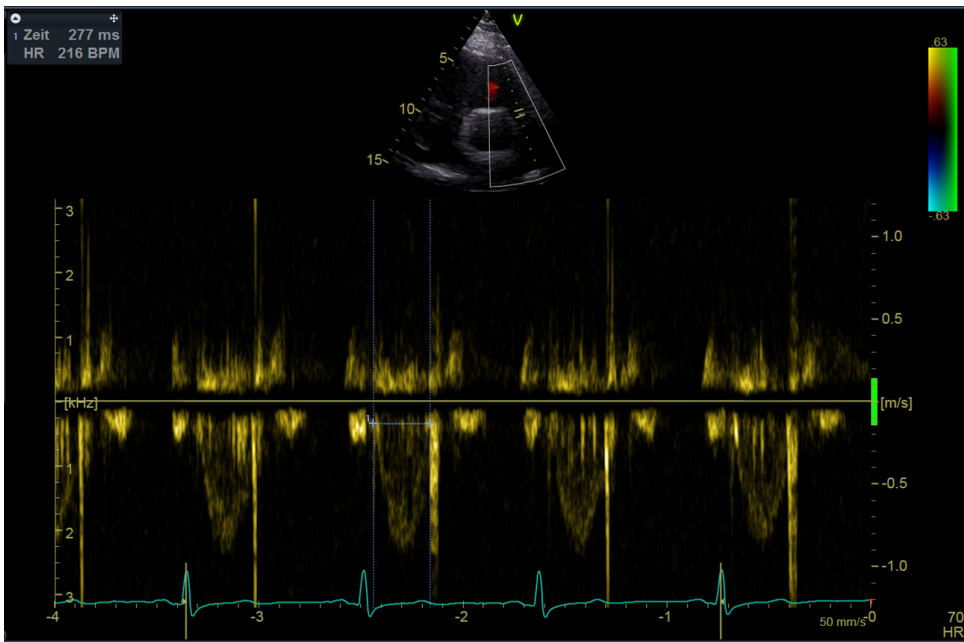


Abbildung 28: Messung der rechtsventrikulären Ejektionszeit (RVET)

Anschließend Parameter wurden wie folgt berechnet:

Parameter	Berechnung
LV- Füllungsfraktion	Gesamtdauer LV-Füllung / CL
Tei-Index LV	$(AET\ MK - LVET) / LVET$
Tei-Index RV	$(AET\ TK - RVET) / RVET$
Totale isovolumetrische Zeit (LV)	AET MK – LVET
Totale isovolumetrische Zeit (RV)	AET TK – RVET
RV-Füllungszeit	CL- AET TK
RV-Füllungsfraktion	Gesamtdauer RV-Füllung / CL

Tabelle 5: Berechnung ausgewählter echokardiographischer Parameter und Indizes

4.4 Elektrokardiogramm

4.4.1 Material und Durchführung

Bei allen Patienten wurden Standard-12-Kanal -Elektrokardiogramme mittels eines marktüblichen EKG-Aufzeichnungsgerätes Cardiovit AT-102 PLUS (Fa. Schiller, Obfelden, Schweiz) verwendet. Die aufgezeichneten EKGs wurden mit einer Abtastrate von 4000 Hz je Kanal digitalisiert und als Datensatz mittels WLAN-Übertragung an den lokalen SEMA-Client-Server der Havelland Kliniken übermittelt.

4.4.2 Auswertung

Alle EKGs wurden ausführlich offline mit der Bearbeitungssoftware des SEMA-Clients (Fa. Schiller) am Bildschirm manuell digital ausgewertet. Die automatische Auswertung der EKGs blieb überwiegend unbeachtet und wurde nur zur Dokumentation der Vektoren von P-Welle, QRS-Komplex und T-Welle genutzt.

Standardmäßig ist ein AC-Filter von 50 Hz bei der Aufzeichnung des EKGs zur Elimination möglicher Wechselstrom-Netzartefakte aktiviert. Zur Reduktion von Muskelartefakten und Verbesserung der Auswertbarkeit wurde bei allen EKGs zusätzlich ein Tiefpassfilter von 40 Hz verwendet. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Zykluslänge und Herzfrequenz
- P-Wellen-Amplitude in I, II und III
- Positive und negative P-Wellen-Amplitude in V1

- Maximale PQ-Zeit
- Maximale PR-Zeit (Beginn P bis frühester Beginn R)
- Maximale Zeit vom Beginn P bis OUP in V1 (PPV1)
- Maximale Zeit vom Beginn P bis OUP V6 (PPV6)
- Positive und negative P-Wellen-Dauer in V1
- Maximale QRS-Dauer
- QRS-Anstiegssteilheit in linksgelegenen Ableitungen (I, aVL, V5, V6)
- QRS-Dezelerationssteilheit in linksgelegenen Ableitungen (I, aVL, V5, V6)
- OUP in V1 und in V6
- S-Amplitude in V1
- R-Amplitude in V6
- R-Amplitude in I und III
- S-Amplitude in I und III
- QT-Zeit



Abbildung 29: Messung von Zykluslänge (CL) und Herzfrequenz (HF)



Abbildung 30: Messung P-Wellenamplitude in Abl. I, II und III



Abbildung 31: Messung pos. und neg. P-Wellenamplitude in V1

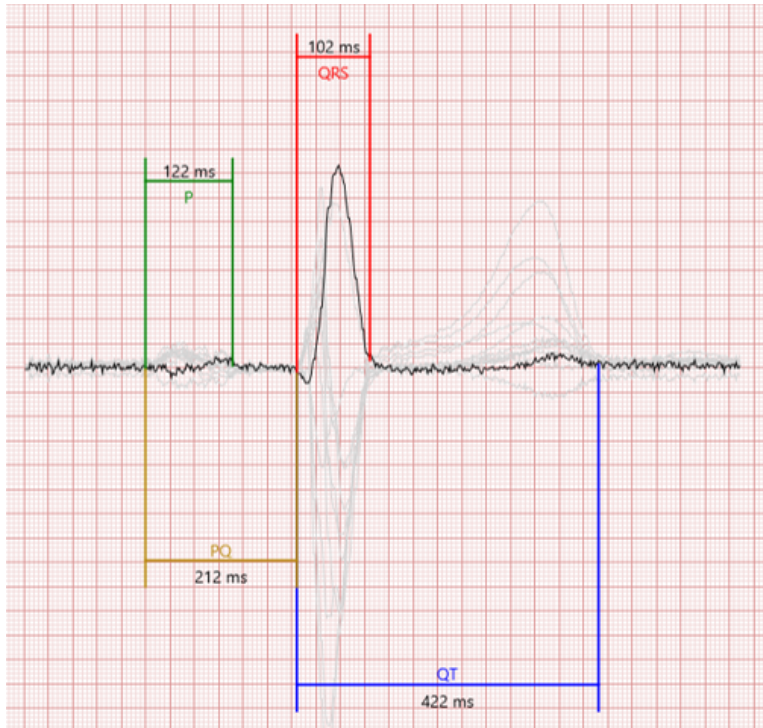


Abbildung 32: Messung der maximalen PQ-Zeit (212ms) mit entsprechender Ableitung

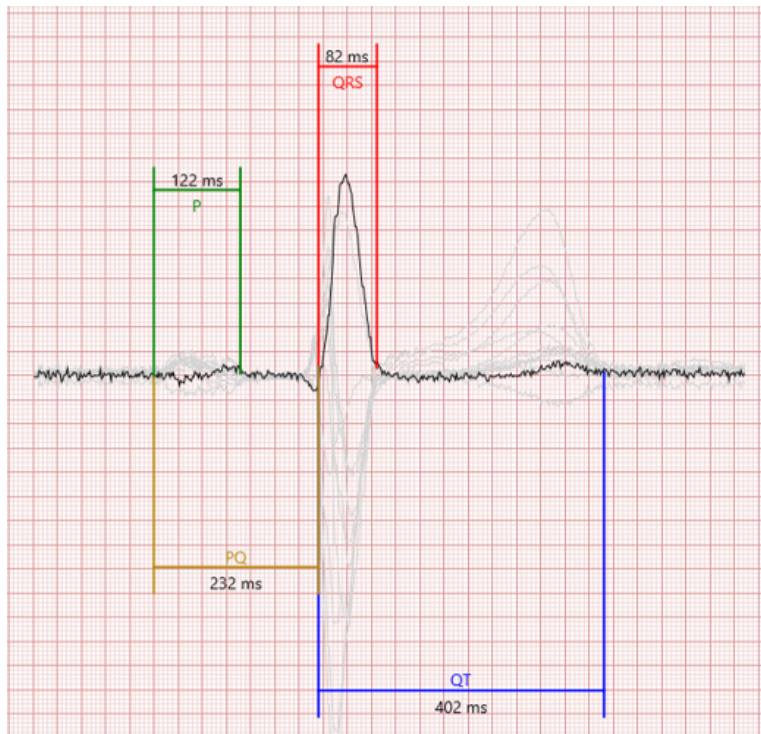


Abbildung 33: Messung der maximalen PR-Zeit (232ms) mit entsprechender Ableitung



Abbildung 34: Messung P-Beginn bis oberer Umschlagspunkt V1 und V6 (246ms)

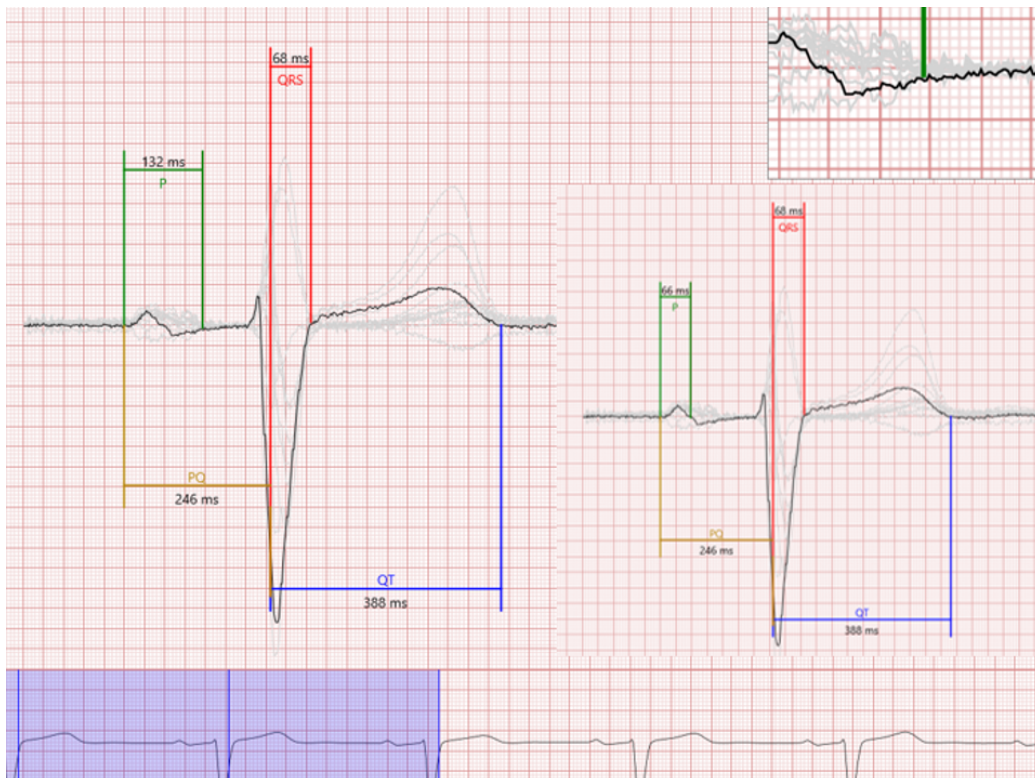


Abbildung 35: Messung pos. (66ms) und neg. (66ms) P-Dauer in V1



Abbildung 36: Messung QRS-Zeit (108ms) und Bestimmung Blockbild

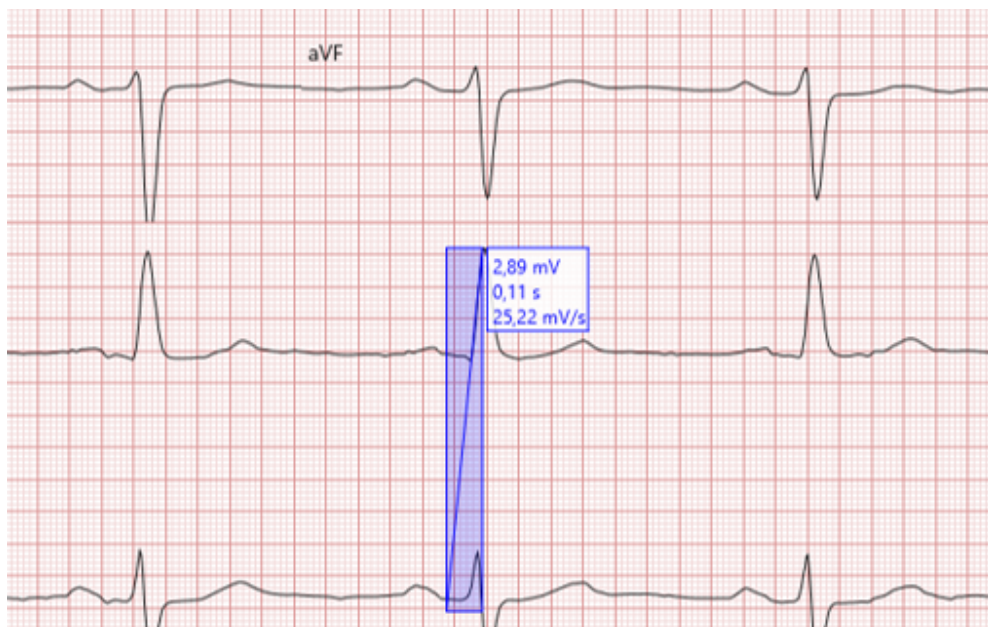


Abbildung 37: Messung QRS-Anstiegssteilheit I, aVL, V5, V6 und Messung sowie Bestimmung QRS-Anstiegssteilheit Abl. des Maximums und Minimums

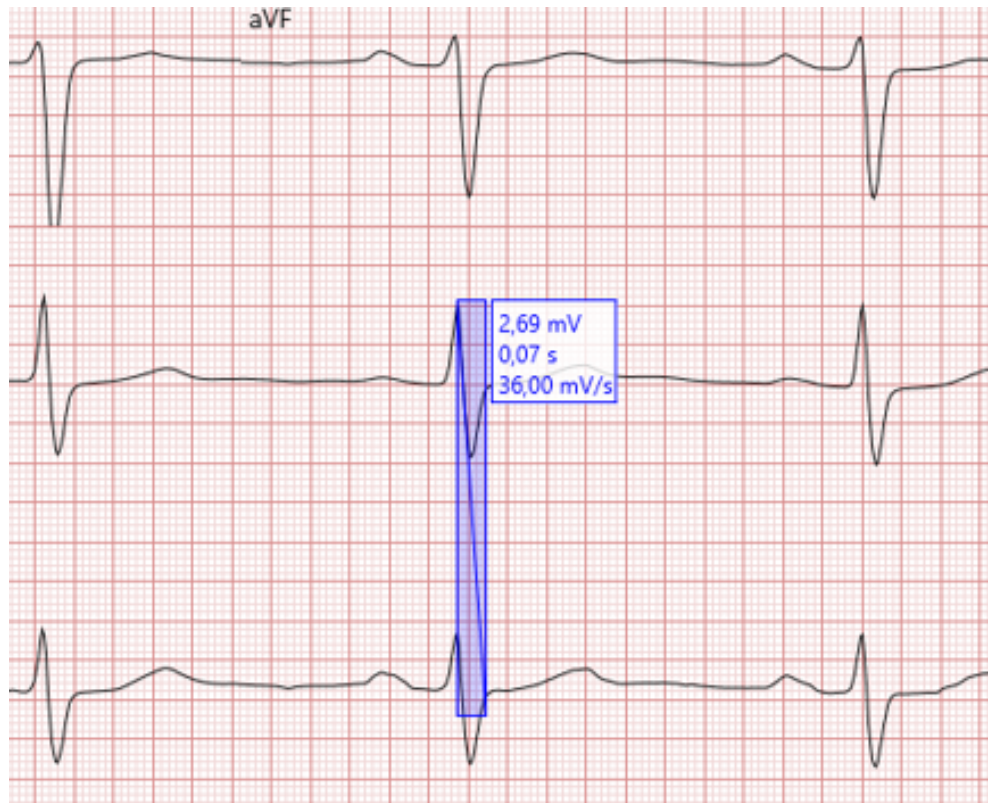


Abbildung 38: Messung neg. QRS-Anstiegssteilheit I, aVL, V5, V6 und Messung sowie Bestimmung QRS-Anstiegssteilheit Abl. des Maximums und Minimums



Abbildung 39: Messung des OUP V1 und V6 (36ms)



Abbildung 40: Messung der S-Amplitude V1 und R-Amplitude V5

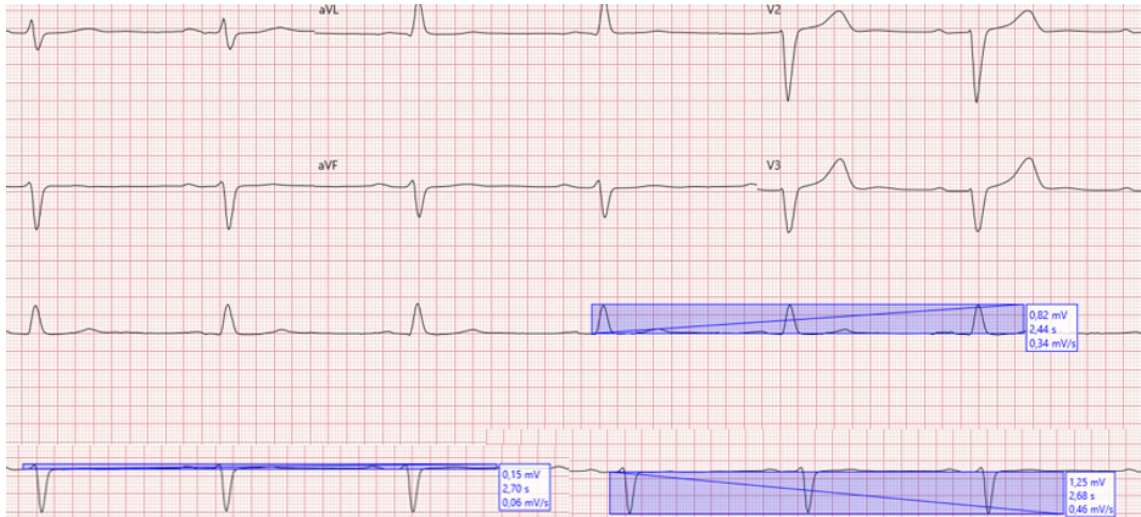


Abbildung 41: Messung R- und S-Amplitude in Abl. I und III

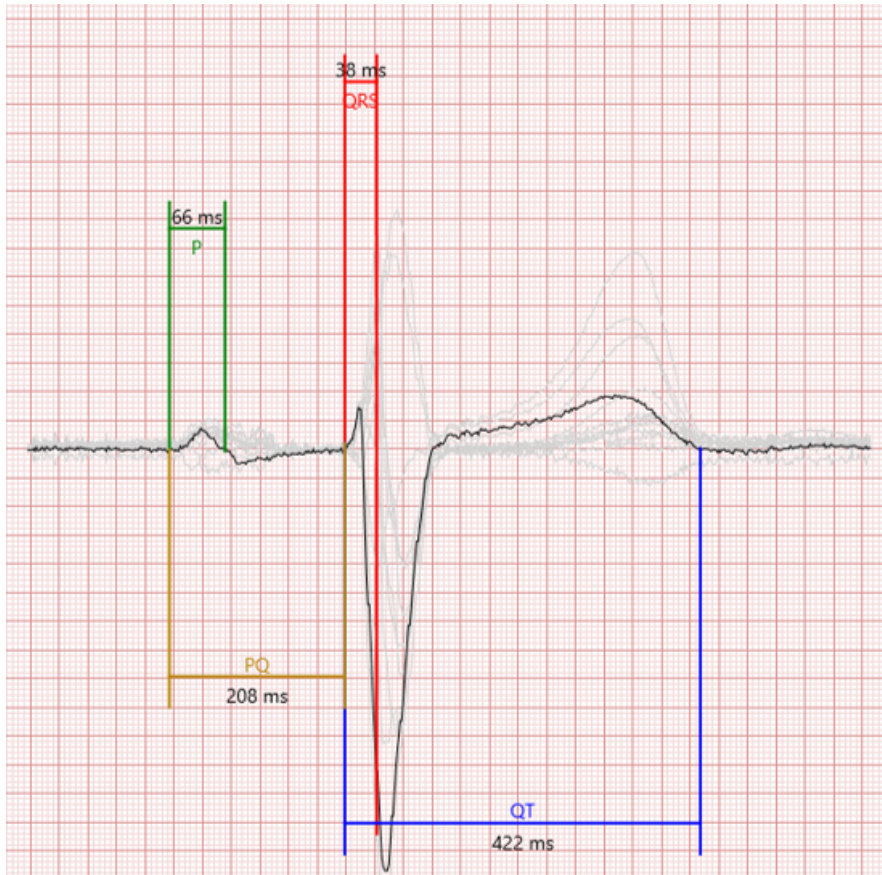


Abbildung 42: Messung der QT-Zeit (422ms)

Die folgenden ausgewählte Parameter wurden im Anschluss bestimmt:

Code	Parameter	Berechnung
P	P –Wellen-Dauer	P V1 pos. Dauer + P V1 neg. Dauer
P0PV1	P-Nullldurchgang bis OUP V1	P bis OUP V1 – P V1 pos. Dauer
P0PV6	P-Nullldurchgang bis OUP V6	P bis OUP V6 – P V1 pos. Dauer
PPV1	P bis OUP V1	-
PPV6	P bis OUP V6	-
PeQ	PQ – P-Zeit	PQ-Zeit max. – P-Dauer V1
PePV6	Ende P V1 bis OUP V6	P bis OUP V6 – P-Dauer
-	P-Amplitude gesamt V1	pos. P-Amplitude V1 + neg. P-Amplitude V1
-	Sokolow-Lyon-Index LVH	R in V5 + S in V1
-	Lewis-Index	R in I + S in III – R III – S in I
-	QTc-Zeit nach Bazett	QT-Zeit / $\sqrt{\text{RR-Intervall}}$
-	QTc-Zeit nach Fridericia	QT-Zeit / $\text{RR}^{1/3}$

Tabelle 6: Berechnung/Messung und Bezeichnung ausgewählter EKG-Parameter der AV-Überleitung

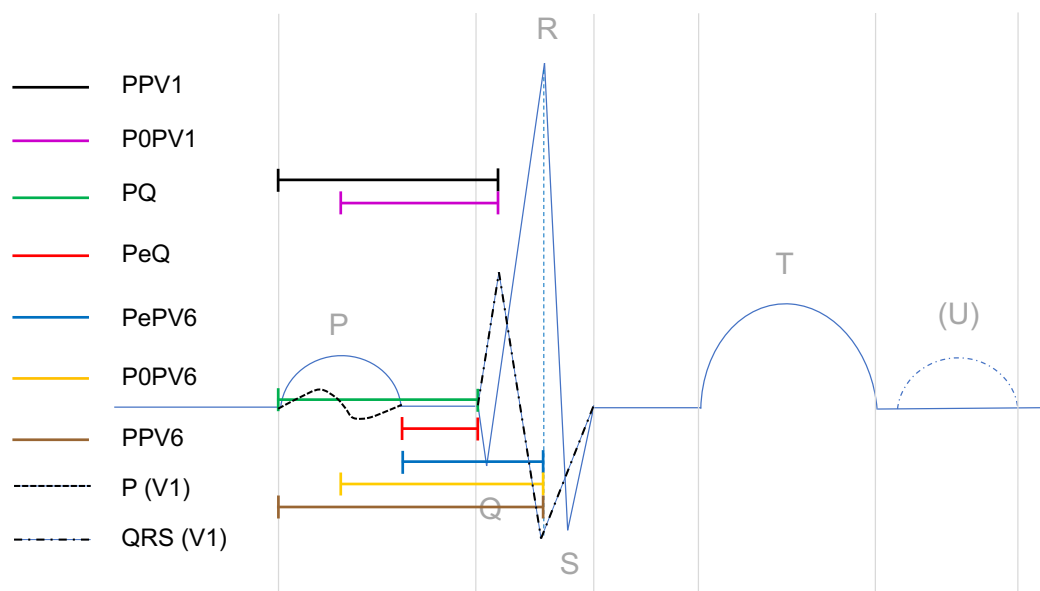


Abbildung 43: Ausgewählte EKG-Parameter der AV-Überleitung

4.5 Statistik

Alle Daten wurden patientenbezogen pseudonymisiert in Microsoft Excel für Mac 2019 (Version 16.48) erfasst. Zur statistischen Auswertung wurden sie nach IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics Version 25 (IBM corp.) transformiert. Für nominal skalierte Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Zur Visualisierung der Statistiken wurde das Programm GraphPad Prism 9 for macOS Version 9.1.2 verwendet.

Stetige Variablen wurden deskriptiv mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Spannweite, Standardabweichung, Schiefe sowie Quintilen und Quartilen analysiert. Die Verteilung wurde anhand von Histogrammen, Schiefe und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test beurteilt. Verteilungsbasiert wurden zur Analyse stetiger Variablen parametrische und nichtparametrische Testverfahren eingesetzt. Da für die Mehrzahl der stetigen Parameter eine Normalverteilung anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests und der Verteilungsschiefe nicht anzunehmen war, wurde die deskriptive Darstellung als Median mit 25% und 75% Perzentilen bevorzugt und es wurden nichtparametrische Testverfahren (bivariate Spearman-Rho-Korrelationen, Mann-Whitney-U-Test) angewandt.

Nominal skalierte Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Es wurden elektrokardiographische und echokardiographische Variablen zwischen den gepaarten Subkohorten mit und ohne AV-Block I° verglichen. In der kombinierten Gesamtkohorte wurde die Assoziation von sieben verschiedenen Maßen der AV-Leitung mit echokardiographischen Variablen untersucht.

Zur Evaluation der Assoziation von Parametern der AV-Leitung untereinander und mit Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik wurden bivariate Korrelationen (Spearman Rho) untersucht. Im Weiteren wurden die hämodynamischen Zielparameter am Median dichotomisiert. Nachfolgend wurden mittels logistischer Regressionsanalyse und ROC-AUC-Analyse die Assoziation von stetigen Variablen der AV-Leitung und dichotomisierten Variablen der Hämodynamik analysiert. Zusätzlich erfolgte eine auf Quartile und Quintile der AV-Leitungsvariablen bezogene Untersuchung der hämodynamischen Variablen, um schwellenwertbezogene nichtlineare Änderungen der Hämodynamik mit den Leitungszeiten zu identifizieren. Die Testung hämodynamischer Variablen über Kategorien der AV-Leitung erfolgte mittels ANOVA bzw. dem Kruskal-Wallis-Test. Als zweiseitige Signifikanzniveau wurde ein Wert von $<0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Patientendaten

5.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung, Körperoberfläche sowie Body-Mass-Index

Variablen	AV-Block I°			Kontrolle			Alle Patienten			p-Wert ¹
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
Alter [Jahre]	75,50	66,00	81,75	74,00	63,25	80,75	75,00	64,00	81,00	0,642
Männlich [n] (%)	29 (55,8)			29 (55,8)			58 (55,8)			1,000
KOF [m ²]	1,95	1,79	2,13	1,94	1,78	2,14	1,94	1,78	2,13	0,757
BMI [kg/m ²]	27,6	25,3	31,0	27,9	24,3	31,1	27,75	24,57	31,06	0,590

Tabelle 7: Alters- und Geschlechtsverteilung, Körperoberfläche (KOF) und Body-Mass-Index (BMI) der Patienten mit AV-Block I und ohne AV-Block

5.1.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Es wurden insgesamt 104 Patienten mit einem Alter ≥ 18 Jahre in diese Studie eingeschlossen. Dabei betrug das mediane Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung 75,0 Jahre. Das mediane Alter der Gruppe der Patienten mit AV-Block lag bei 75,5 Jahren, das mediane Alter derjenigen ohne AV-Block betrug 74,0 Jahre ($p=0,64$). Von den 104 eingeschlossenen Patienten waren 58 (55,8%) männlichen Geschlechtes und 46 Patienten (44,2%) weiblichen Geschlechtes. Die Geschlechtsverteilung zwischen den Studienkohorten war identisch, wie es aufgrund des Designs der Studie zu erwarten war.

5.1.1.2 Körperoberfläche

Die Körperoberfläche war zwischen der Gruppe mit AV-Block I° (Median 1,95m²) und der Kontrollgruppe (Median 1,94m²) nicht signifikant verschieden ($p=0,76$).

5.1.1.3 Body-Mass-Index

Der Median des BMI in der Gruppe der Patienten mit AV-Block I° lag bei 27,6kg/m². Der Median des BMI in der Kontrollgruppe war mit median 27,9kg/m² nicht signifikant verschieden ($p = 0,59$).

¹ AV-Block I gegen Kontrolle

5.1.2 Indikation zur stationären Aufnahme

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der initialen Indikation zur stationären Aufnahme beider Patientengruppen. Die meisten Patienten wurden mit der Diagnose eines akuten Koronarsyndroms aufgenommen (43,3%). Darauf folgen mit erheblichem Abstand das Leitsymptom Luftnot (11,5%) sowie Herzrhythmusstörungen (7,7%). In ähnlicher Häufigkeit fanden sich Schlaganfall (5,8%), die hypertensive Krise (4,8%), Tumorerkrankungen (4,8%), die Herzinsuffizienz (4,8%) und Schwindel (3,9%). Die anderen Indikationen lagen in ihrer Häufigkeit unter 3%.

Variablen	AV-Block I°	Kontrolle	Alle Patienten
ACS: n [%]	25 [48,1]	20 [38,5]	45 [43,3]
Dyspnoe: n [%]	8 [15,4]	4 [7,7]	12 [11,5]
Herzrhythmusstörung: n [%]	3 [5,8]	5 [9,6]	8 [7,7]
Synkope: n [%]	2 [3,9]	0 [0]	2 [1,9]
Hypert. Krise: n [%]	2 [3,9]	3 [5,8]	5 [4,8]
CVI: n [%]	1 [1,9]	0 [0]	1 [1,0]
Harnwegserkrankung: n [%]	1 [1,9]	2[3,9]	3 [2,9]
Tumorerkrankung: n [%]	2 [3,9]	3 [5,8]	5 [4,8]
ICD-Schock: n [%]	1 [1,9]	0 [0]	1 [1,0]
Scabies: n [%]	1 [1,9]	0 [0]	1 [1,]
Elektrolytentgleisung: n [%]	1 [1,9]	0 [0]	1 [1,0]
Schwindel: n [%]	2 [3,9]	2 [3,9]	4 [3,9]
Herzinsuffizienz: n [%]	1 [1,9]	4 [7,7]	5 [4,8]
Abd. Schmerzen: n [%]	1 [1,9]	2 [3,9]	3 [2,9]
Psychiatrisch: n [%]	1 [1,9]	0 [0]	1 [1,0]
Schlaganfall: n [%]	0 [0]	6 [11,5]	6 [5,8]
Diabetes: n [%]	0 [0]	1 [1,9]	1 [1,0]

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der symptombezogenen stationären Aufnahmeindikation der gepaarten Studienkohorten und der Gesamtheit der Studienpatienten

5.1.3 Vorerkrankungen und Begleitmedikation

Die große Mehrzahl (95,2%) der Studienpatienten war von einer arteriellen Hypertonie betroffen. Hierbei fand sich kein Unterschied zwischen den Kohorten mit versus ohne AV-Block I°. Bei mehr als 2/3 war eine Herzinsuffizienz vorbeschrieben. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten litten an einer chronische Nierenerkrankung (57,7%) und einer koronaren Herzkrankheit (45,2%). Nur etwas mehr als ein Drittel aller Patienten hatten einen Diabetes mellitus (35,6%).

Dem Großteil aller Patienten war ein Betarezeptorenblocker verordnet. (78,8%). Andere die atrioventrikuläre Überleitung beeinflussende Medikamente waren nur sehr selten vertreten (Amiodaron 3,8%, Ivabradin und Calciumantagonisten jeweils 1,0%). Ausgewählte Vorerkrankungen und die Medikation gehen detaillierter aus Tabelle 9 hervor.

Variablen	AV-Block I°	Kontrolle	alle Patienten	p-Wert ²
KHK: n (%)	27 (51,9)	20 (38,5)	47 (45,2)	0,24
Art. Hypertonie: n (%)	50 (96,2)	49 (94,2)	99 (95,2)	1,00
Chron. Nierenerkrankung: n (%)	30 (57,7)	30 (57,7)	60 (57,7)	1,00
Herzinsuffizienz: n (%)	36 (66,7)	38 (73,1)	74 (71,2)	0,83
Diabetes mellitus: n (%)	22 (42,3)	15 (28,8)	37 (35,6)	0,24
Betablocker: n (%)	44 (84,6)	38 (73,1)	82 (78,8)	0,23
Digitalispräparate: n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)	1,00
Amiodaron: n (%)	4 (7,7)	0 (0)	4 (3,8)	0,12
Ivabradin: n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (0,96)	
Calciumantagonist: n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (0,96)	

Tabelle 9: Verteilung ausgewählter Nebendiagnosen und Begleitmedikation der Patienten mit AV-Block I° und ohne AV-Überleitungsstörung sowie der Gesamtheit der Patienten

² AV-Block I gegen Kontrolle

5.1.3.1 NYHA-Klasse

Die Verteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassen war zwischen den Studiengruppen nicht signifikant verschieden ($p=0,962$ im Kruskal-Wallis-Test). Numerisch war die NYHA-Klasse 0 etwa gleich verteilt (AV-Block 16, Kontrolle 14), während numerisch mehr Patienten der Kontrollgruppe der NYHA-Klasse I zugeordnet waren (Kontrollen $n = 12$, AV-Block I° $n = 6$). NYHA II-Patienten waren in der AV-Block I°-Gruppe etwas häufiger zu finden ($n = 24$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 17$). Dagegen verhielt es sich bei der NYHA-Klasse III invers (AV-Block I° $n = 6$ versus Kontrollgruppe $n = 9$).

Zusammengenommen erschien numerisch der Schweregrad einer Herzinsuffizienz in der Tendenz etwas ausgeprägter in der AV-Block-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, ohne dass aber die Verteilung insgesamt signifikant verschieden gefunden wurde.

5.1.3.2 Chronische Nierenerkrankung nach KDIGO

Die Prävalenz einer Niereninsuffizienz war zwischen AV-Block-I°-Gruppe und Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden (AV-Block I°: $n = 30$, Kontrollen $n = 30$, $p = 1,00$). Ebenso unterschied sich die quantitative Ausprägung einer Nierenerkrankung nach KDIGO nicht signifikant zwischen den Gruppen (AV-Block-Patienten: Grad 0: 22, Grad 2: 4, Grad 3a: 18, Grad 3b: 7, Grad 4: 1, Grad 5: 0; Kontrollpatienten: Grad 0: 22, Grad 2: 6, Grad 3a: 14, Grad 3b: 8, Grad 4: 1, Grad 5: 1; $p = 0,854$) Die restlichen Unterschiede sind marginal. Insgesamt sind sehr wenig Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von $\leq 30\text{ml/m}^2/\text{KOF}$ ($n = 3$) Teil der Studie.

5.2 EKG-Parameter

5.2.1 Herzfrequenz und Zykluslänge

Variablen	AV-Block I°			Kontrolle			Alle Patienten			p-Wert ³
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
HF [/min]	70,0	64,0	80,0	70,0	64,0	78,8	70,0	64,0	79,8	0,880
CL [ms]	858,5	751,0	944,0	856,5	763,8	933,8	856,5	753,5	941,0	0,812

Tabelle 10: Herzfrequenz und Zykluslänge - Verteilung und Vergleich der Gruppen

³ AV-Block I gegen Kontrolle

5.2.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der Gesamtheit der Patienten betrug im Median 70/min, der Median der Gruppe mit AV-Block bei 70/min und der Median der HF der Gruppe ohne AV-Block auch bei 70/min. Die beiden untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Herzfrequenz bei einem $p = 0,88$.

5.2.1.2 Zykluslänge

Die Zykluslänge wurde bei allen Patienten im Median mit 856,5ms gemessen. Bei Patienten mit AV-Block lag der Median bei 858,5ms, bei Patienten ohne AV-Block bei 856,5ms. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($p = 0,81$).

5.2.2 P-Welle

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse bezüglich der P-Wellenvermessung und der hierauf bezogenen vergleichenden Testung zusammen. Als Verteilungsmaße sind Median sowie die 25% und 75% Quartile angegeben.

Variablen	AV-Block I°			Kontrolle			Alle Patienten			p-Wert ⁴
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
P-Dauer [ms]	127,0	114,0	136,0	113,0	102,5	126,8	122,0	110,0	130,8	<0,001** ⁵
Pos. P V1 [ms]	56,0	44,0	63,0	47,0	36,0	53,5	49,5	38,0	58,0	0,023*
Neg. P V1 [ms]	78,0	64,0	101,5	68,5	58,0	74,0	70,0	60,5	86,0	0,012*
P-Amplitude II [mV]	0,10	0,07	0,14	0,11	0,08	0,15	0,10	0,07	0,14	0,306
Pos. Amplitude P V1 [mV]	0,02	0,01	0,04	0,02	0,01	0,03	0,02	0,01	0,04	0,31
Neg. Amplitude P V1 [mV]	0,04	0,03	0,07	0,04	0,03	0,06	0,04	0,03	0,07	0,931
P-Vektor [°]	41,0	28,5	59,0	45,0	28,3	55,8	42,5	28,3	56,0	0,898
Amplitude P V1 [mV]	0,07	0,05	0,09	0,07	0,05	0,09	0,07	0,05	0,09	0,736

Tabelle 11: Ergebnisse der P-Wellen-Analyse in den Studienkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und in der Gesamtgruppe. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Subkohorten untereinander

⁴ AV-Block I gegen Kontrolle

⁵ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$),

** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

Es fand sich also ein hoch signifikanter Unterschied der P-Wellen-Dauer zwischen den Gruppen mit und ohne AV-Block I° (s.a. Abb. 44). Die Mediane der P-Wellendauer unterschieden sich um 14ms, entsprechend einer relativen Differenz von 12,4% bezogen auf die P-Wellen-Dauer der Kontrollgruppe. Hierbei waren sowohl der initiale positive, die rechtsatriale Aktivierung reflektierende Anteil, als auch der auf den Nulldurchgang folgende negative, die linksatriale Aktivierung spiegelnde Anteil (Abb. 45) jeweils signifikant länger in der Gruppe mit AV-Block I°. Beide Komponenten trugen quantitativ ähnlich zur Verlängerung der atrialen Aktivierung bei. Die gemessenen P-Wellen-Amplituden und auch der P-Wellen-Vektor unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

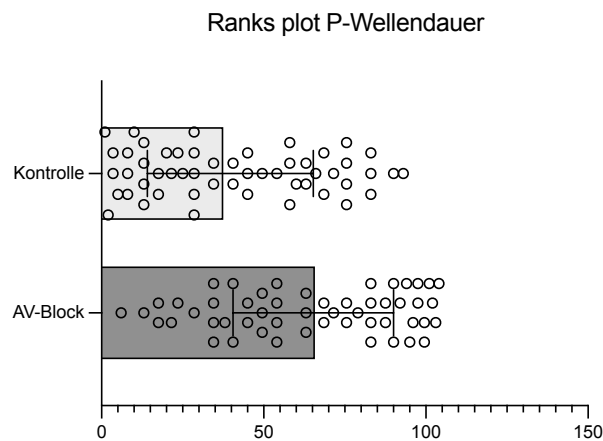


Abbildung 44: Ranks plot für den Vergleich der P-Wellen-Dauer (Median mit interquartile range; $p < 0,001$)

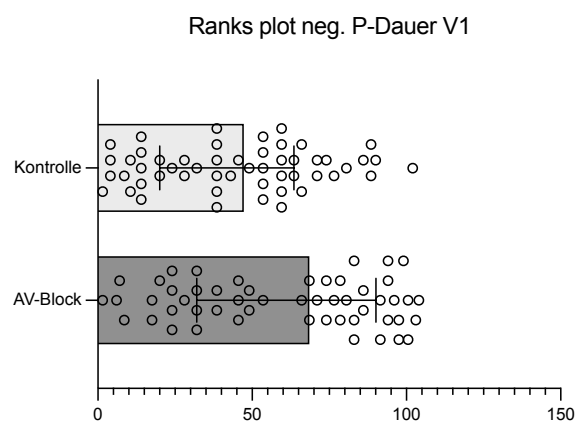


Abbildung 45: Ranks plot für den Vergleich der negativen P-Wellen-Dauer in V1 (Median mit Quartilsabstand; $p = 0,012$)

5.2.3 QRS-Zeit und QTc-Zeit nach Bazett

Tabelle 12 enthält die Messwerte für die QRS-Dauer und die nach Bazett frequenzkorrigierte QT-Zeit für die Subkohorten mit und ohne AV-Block I° sowie für die Gesamtgruppe (Darstellung als Median, 25% Quartile und 75% Quartile) und den Vergleich der Werte zwischen den Subkohorten.

Variablen	AV-Block I°			Kontrolle			Alle Patienten			p-Wert ⁶
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
QRS-Dauer [ms]	98,5	90,0	129,5	87,0	80,0	96,0	92,0	84,0	115,5	<0,001** ⁷
QTc-Zeit Bazett [ms]	439,0	420,0	467,0	440,5	414,3	474,8	440,0	417,0	469,8	0,782

Tabelle 12: Ergebnisse der Messungen der QRS-Dauer und der frequenzkorrigierten QT-Zeit (nach Bazett) in den Studienkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und der Gesamtkohorte. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Subkohorten untereinander

Bezüglich der QRS-Dauer fand sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit AV-Block I° und der gepaarten Kontrollgruppe. Die Mediane unterschieden sich um 11,5ms, entsprechend einer relativen Differenz von 13,2% bezogen auf die Kontrollgruppe. (Abb. 46) Begleitend zur Verlängerung der PQ-Zeit bei AV-Block I° wurde demzufolge eine zusätzliche signifikante Verlängerung auch der intraventrikulären Leitung sichtbar.

Dagegen fand sich für die frequenzkorrigierte QT-Zeit kein Unterschied zwischen den Gruppen.

⁶ AV-Block I gegen Kontrolle

⁷ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$),

** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

Ranks plot QRS-Zeit

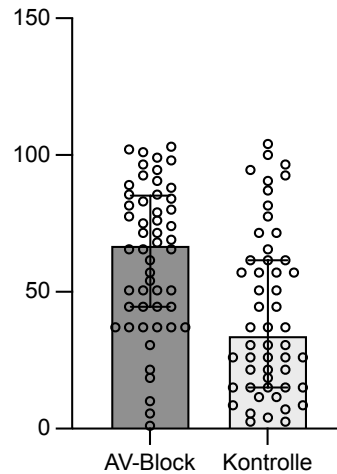


Abbildung 46: Ranks plot des Vergleichs der QRS-Dauer (Median und Quartilsabstand; $p < 0,001$)

5.2.4 Maße der atrioventrikulären Leitung

Aus Tabelle 13 sind die Beträge der Parameter der atrioventrikulären Leitung für die Subkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und für die Gesamtgruppe ersichtlich, außerdem der Vergleich zwischen den Subkohorten.

Variablen	AV-Block I°			Kontrolle			Alle Patienten			p-Wert ⁸
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
PQ [ms]	227,5	212,0	251,0	182,0	164,5	190,0	202,5	182,0	228,3	<0,001** ⁹
PeQ [ms]	103,0	81,0	126,8	62,0	50,0	75,5	80,0	59,3	108,0	<0,001**
PPV1 [ms]	253,0	234,0	283,0	201,0	183,0	224,5	233,0	200,5	267,5	<0,001**
PPV6 [ms]	269,5	254,0	294,0	219,0	204,0	230,0	242,0	218,5	271,5	<0,001**
P0PV1 [ms]	207,0	176,0	241,0	158,0	132,5	189,0	176,0	156,5	225,0	<0,001**
P0PV6 [ms]	225,0	196,0	261,0	172,0	152,5	185,3	192,0	172,0	229,0	<0,001**
PePV6 [ms]	142,0	128,5	166,8	100,0	86,50	116,0	118,0	98,00	148,3	<0,001**
P0Q [ms]	174,0	160,0	214,8	132,0	116,5	148,8	154,0	132,0	175,5	<0,001**

Tabelle 13: Beträge der Maße der atrioventrikulären Leitung in den Studienkohorten mit vs. ohne AV-Block I° und der Gesamtgruppe. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Subkohorten untereinander

⁸ AV-Block I gegen Kontrolle

⁹ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$),

** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

Für alle Variablen der atrioventrikulären Leitung fanden sich hoch signifikante Differenzen zwischen den Subgruppen mit und ohne AV-Block I°. Die absoluten und relativen (auf die Kontrollgruppe bezogenen) Differenzen betragen bei der PQ-Zeit bei 45,5ms (25,0%), bei der PeQ-Zeit 41ms (66,1%), bei PPV1 52ms (25,9%) bei PPV6 50,5ms (23,0%), bei P0PV1 49ms (31,0%), bei P0PV6 53ms (30,8%), bei PePV6 bei 42ms (42%) und bei P0Q 42ms (31,8%). Die größten relativen Unterschiede fanden sich demzufolge für die Parameter, welche die P-Wellendauer nicht mit enthielten (PeQ und PePV6). Aus Abbildung 47 sind die Rank Plots der Vergleiche der PQ-Zeit und des PeQ-Intervalls ersichtlich, aus Abbildung 48 der Rank Plot für den Vergleich des PePV6-Intervalls.

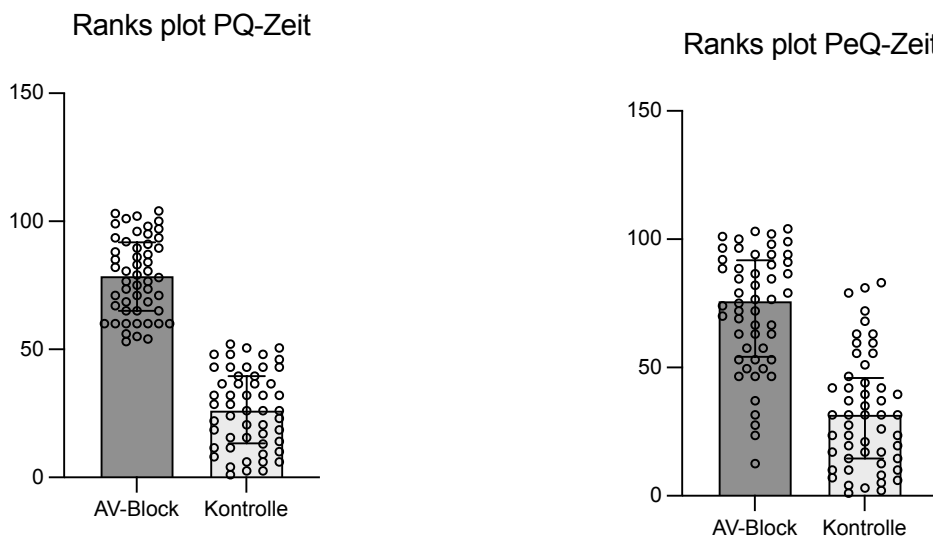


Abbildung 47: Rank Plots der Vergleiche von PQ-Zeit und PeQ-Zeit (Median und Quartilsabstand range; beide $p < 0,001$)

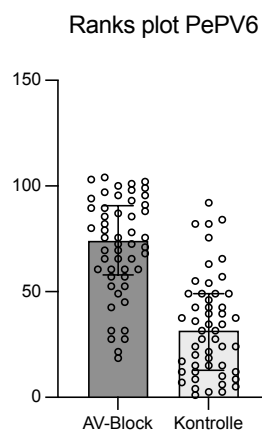


Abbildung 48: Rank Plot des Vergleichs des PePV6-Intervalls (Median und Quartilsabstand; $p < 0,001$)

5.2.5 Dichotomisierte Redistribution der Studienpatienten anhand alternativer Maße der atrioventrikulären Leitung im Vergleich zur Klassifizierung anhand der PQ-Zeit

Für die Parameter PeQ, P0PV6 sowie PePV6 wurde anhand von Kreuztabellen untersucht, welcher Anteil der Studienpatienten durch die Verteilung anhand dieser Maße im Vergleich zur konventionellen Einteilung anhand der PQ-Zeit umgruppiert würde. Hierzu wurden Quartile dargestellt; und es wurde jeweils am Median der Maße dichotomisiert. Es wurden so den anhand des AV-Block I° gebildeten Studienkohorten solche gegenübergestellt, die sich anhand der neu definierten Parameter der AV-Leitung als Gruppen mit langer vs. kurzer AV-Leitung identifizieren ließen. Die Zuordnung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 14, 15 und 16 dargestellt.

		AV-Block I°	Kontrolle	Gesamtzahl
PeQ Quartile	Q1	2	24	26
	Q2	8	17	25
	Q3	18	8	26
	Q4	24	3	27
Gesamtzahl		52	52	104

Tabelle 14: Cross-Tabulation der PeQ-Quartile mit AV-Block I° und Kontrollgruppe. 10 Patienten (19,2%) mit AV-Block I° werden einem PeQ-Intervall unterhalb des Medians zugeordnet, während 11 Patienten (21,2%) der Kontrollgruppe einem PeQ-Intervall oberhalb des Medians zugeordnet werden ($p < 0,001$)

Bei der Redistribution in Patienten mit langer versus kurzer Leitung anhand der Quartile und des Medians des PeQ-Intervalls gegenüber der ursprünglichen Zuordnung des AV-Block I° anhand der PQ-Zeit wurden 19,2% der ursprünglich dem AV-Block I° zugeordneten Patienten nun unterhalb des Medians der PeQ-Zeit umverteilt, während andererseits 20,2% der Patienten, die ursprünglich nicht einem AV-Block I° zugeordnet waren, nun oberhalb des Medians der PeQ-Zeit als verzögert reklassifiziert wurden.

		AV-Block I°	Kontrolle	Gesamtzahl
P0PV6 Quartile	Q1	0	27	27
	Q2	10	17	27
	Q3	18	6	24
	Q4	24	2	26
Gesamtzahl		52	52	104

Tabelle 15: Cross-Tabulation P0PV6-Quartile mit AV-Block I° und Kontrollgruppe. 10 Patienten (19,2%) mit AV-Block I° werden einem P0PV6-Intervall unterhalb des Medians zugeordnet, während 8 Patienten (15,4%) der Kontrollgruppe einem P0PV6-Intervall oberhalb des Medians zugeordnet werden ($p < 0,001$)

Bei der Redistribution in Patienten mit langer versus kurzer Leitung anhand der Quartile und des Medians des P0PV6-Intervalles gegenüber der ursprünglichen Zuordnung des AV-Block I° anhand der PQ-Zeit wurden etwas weniger Patienten neu zugeordnet. 19,2% der ursprünglich dem AV-Block I° zugeordneten Patienten wurden nun unterhalb des Medians der P0PV6-Zeit einer kurzen Leitungszeit zugeordnet, während andererseits 15,4% der Patienten, die ursprünglich nicht einem AV-Block I° zugeordnet waren, nun oberhalb des Medians der P0PV6-Zeit als leitungsverzögert eingestuft wurden.

		AV-Block I°	Kontrolle	Gesamtzahl
PePV6 Quartile	Q1	4	25	29
	Q2	7	17	24
	Q3	19	6	25
	Q4	22	4	26
Gesamtzahl		52	52	104

Tabelle 16: Cross-Tabulation PePV6-Quartile mit AV-Block I° und Kontrollgruppe. 11 Patienten (21,2%) mit AV-Block I° werden einem PePV6-Intervall unterhalb des Medians zugeordnet, während 10 Patienten (19,2%) der Kontrollgruppe einem PePV6-Intervall oberhalb des Medians zugeordnet werden ($p < 0,001$),

Bei der Umgruppierung in Patienten mit langer versus kurzer Leitung anhand der Quartile und des Medians des PePV6-Intervalls gegenüber der ursprünglichen Zuordnung des AV-Block I° anhand der PQ-Zeit fand sich ein ähnliches Bild wie für die PeQ-Zeit. 21,2% der ursprünglich dem AV-Block I° zugeordneten Patienten wurden nun unterhalb des

Medians der PePV6-Zeit einer kurzen Leitung zugeordnet, während andererseits 19,2% der Patienten, die ursprünglich nicht einem AV-Block I° zugeordnet waren, nun oberhalb des Medians der PePV6-Zeit als leitungsverzögert reklassifiziert wurden.

5.3 Echokardiographische Parameter

5.3.1 Ausgewählte echokardiographische und dopplerechokardiographisch abgeleitete hämodynamische Parameter in den Subgruppen mit und ohne AV-Block I°

Aus Tabelle 17 sind echokardiographische Variablen und dopplerbasierte Parameter der Hämodynamik für die Subgruppen mit und ohne AV-Block sowie für die Gesamtgruppe und der Vergleich zwischen den Subgruppen ersichtlich.

Variablen	AV-Block I°			Kontrolle			Alle Patienten			p-Wert ¹⁰
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
LVEF biplan [%]	56,50	45,25	64,25	55,00	47,00	61,50	55,50	47,00	62,00	0,491
LVEF ap4c [%]	53,00	44,25	66,00	52,50	46,00	60,75	53,00	45,25	63,25	0,885
LVEF ap2c [%]	56,00	47,00	66,50	53,00	46,25	61,75	54,50	47,00	64,00	0,234
LVEDD [mm]	45,50	40,00	52,00	45,00	41,00	49,50	45,00	40,25	51,75	0,723
LVESD [mm]	34,00	29,00	41,00	30,50	26,00	36,75	32,00	28,00	38,00	0,041* ¹¹
LV-Masse Index ASE [g/m ²]	115,1	86,68	154,6	110,8	83,96	145,6	114,3	86,03	147,5	0,830
MAPSE [mm]	15,00	12,25	17,00	15,00	12,00	18,00	15,00	12,00	17,00	0,773
LAVi [ml/ m ²]	38,39	29,00	47,67	36,67	29,59	50,71	36,96	29,51	49,65	0,970
TAPSE [mm]	22,50	19,00	26,00	23,00	20,25	25,00	23,00	20,00	26,00	0,747
E/e'	13,92	10,25	19,98	12,57	7,880	16,93	13,20	9,425	18,36	0,028*
E/A	1,020	0,690	1,515	0,985	0,738	1,643	0,995	0,700	1,573	0,706
LV-FF	0,485	0,440	0,538	0,530	0,460	0,598	0,510	0,450	0,588	0,025*
LVET [ms]	293,0	273,0	313,8	284,0	253,8	300,3	291,0	267,0	304,0	0,051
RVET [ms]	293,0	273,0	316,5	285,5	259,3	301,5	290,5	263,3	305,0	0,110
Tei LV	0,470	0,330	0,625	0,460	0,350	0,520	0,465	0,333	0,558	0,327
Tei RV	0,530	0,423	0,658	0,455	0,360	0,525	0,480	0,373	0,570	0,005**
TI Vmax [m/s]	2,530	0,920	3,148	2,670	2,340	3,130	2,600	1,945	3,138	0,058
Totale isovolum. Zeit LV [ms]	142,0	98,75	182,0	124,0	97,75	142,0	127,5	97,75	154,3	0,053
Totale isovolum. Zeit RV [ms]	146,5	126,0	190,5	126,0	101,8	148,8	135,0	113,3	162,5	<0,001**
RV-FF	0,470	0,423	0,528	0,530	0,473	0,570	0,500	0,450	0,550	<0,001**

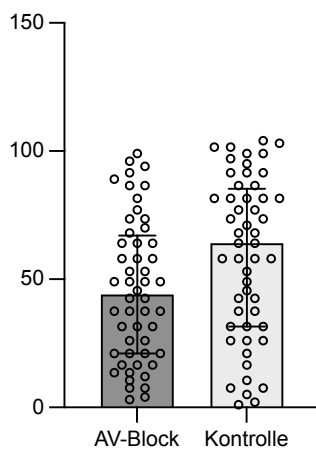
¹⁰ AV-Block I gegen Kontrolle

¹¹ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $p < 0,05$ statistisch signifikant ist, ** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $p < 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

Tabelle 17: Echokardiographische Parameter und dopplerbasierte Variablen der Hämodynamik bei Patienten mit vs. ohne AV-Block I° und in der Gesamtgruppe. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Subgruppen.

Bezüglich der Dimensionen und Volumina des Herzens und den Parametern der systolischen LV- und RV-Funktion fanden sich mit Ausnahme des LVESD keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne AV-Block I°. E/e' als Parameter der diastolischen Funktionsstörung war bei Patienten mit AV-Block I° im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Füllungsfraktion war bei Patienten mit AV-Block I° signifikant verkürzt. Der RIMP (Tei-Index des RV) war bei AV-Block I° signifikant erhöht, während dies für den Tei-Index des LV nicht nachzuweisen war. Die totale isovolumetrische Zeit des RV war signifikant bei AV-Block I° verlängert, während sich für den LV hier nur eine tendenzielle Verlängerung zeigte ($p = 0,053$). Für die LV-Ejektionszeit fand sich ebenfalls ein nicht signifikanter Trend.

Ranks plot LV-Füllungsfraktion



Ranks plot RV-Füllungsfraktion

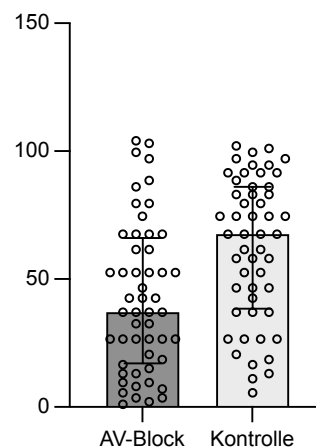


Abbildung 49: Rank Plots der Vergleiche der LV-Füllungsfraktion ($p = 0,025$) und der RV-Füllungsfraktion ($p < 0,001$), (beide als Median und Quartilsabstand)

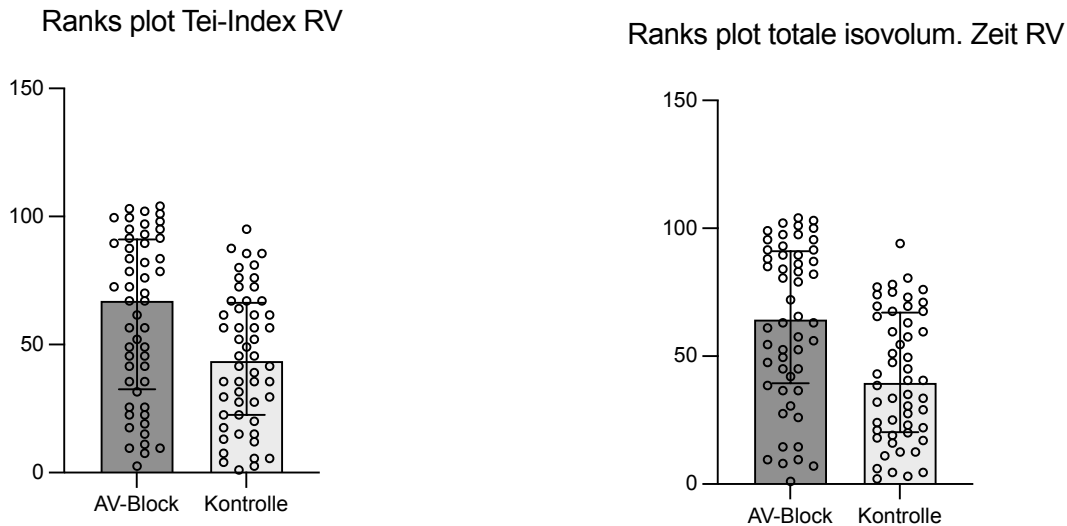


Abbildung 50: Ranks Plot der Vergleiche des Tei-Index RV ($p = 0,005$) und der totalen isovolumetrische Zeit RV ($p < 0,001$), (beide als Median und Quartilsabstand)

5.3.2 Vergleich dopplerbasierter Parameter der Hämodynamik anhand der dichotomisierten PeQ-Zeit

Tabelle 18 enthält die Werte für dopplerbasierte Variablen der Hämodynamik in den anhand des Medians der PeQ-Zeit aufgeteilten Patientengruppen und dem zugehörigen Vergleich.

Variablen	PeQ lang			PeQ kurz			Alle Patienten			p-Wert ¹²
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
LV-FF	0,500	0,440	0,560	0,520	0,460	0,590	0,510	0,450	0,588	0,099
RV-FF	0,480	0,415	0,530	0,530	0,470	0,570	0,500	0,450	0,550	<0,001** ¹³
Totale isovolum. Zeit LV [ms]	140,0	111,0	179,5	121,0	93,00	149,0	127,5	97,75	154,3	0,014*
Totale isovolum. Zeit RV [ms]	145,0	127,0	191,0	125,0	93,0	150,0	135,0	113,3	162,5	<0,001**
LVET [ms]	298,0	275,5	316,5	278,0	253,0	301,0	291,0	267,0	304,0	0,007**
RVET [ms]	294,0	274,0	322,0	280,0	256,0	300,0	290,5	263,3	305,0	0,008**
Tei-Index LV	0,470	0,350	0,620	0,460	0,330	0,530	0,465	0,333	0,558	0,178
Tei-Index RV	0,490	0,425	0,660	0,460	0,350	0,550	0,480	0,373	0,570	0,014*
E/e'	15,70	10,18	19,57	12,13	7,880	17,50	13,20	9,425	18,36	0,026*
LAVi [ml/ m ²]	40,12	30,32	52,78	35,10	29,49	45,65	36,96	29,51	49,65	0,074
LA-Diameter [mm]	40,00	32,50	43,00	36,00	32,00	41,00	39,00	32,25	42,00	0,110

¹² PeQ lang vs. PeQ kurz

¹³ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$),

** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

Tabelle 18: Vergleich dopplerbasierter Variablen der Hämodynamik bei Patienten anhand der am Median dichotomisierten PeQ-Zeit. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Gruppen mit langer versus kurzer PeQ-Zeit.

Signifikant verschieden in beiden Gruppen waren die rechtsventrikuläre Füllungsfraktion, die totalen isovolumetrischen Zeiten beider Ventrikel, die Ejektionszeiten beider Ventrikel, der RIMP (Tei-Index des RV) und E/e'. Die LV-Füllungsfraktion war tendenziell ($p=0,099$) kürzer und der linksatriale Volumenindex war tendenziell größer ($P = 0.074$) in der Gruppe mit langem PeQ-Intervall.

5.3.3 Vergleich dopplerbasierter Parameter der Hämodynamik anhand der dichotomisierten PePV6-Zeit

Es wurden die ausgewählten Parameter aufgeteilt nach der kurzen und langen PePV6-Zeit untersucht. Geteilt wurde die PePV6-Zeit entlang des Medians von 118ms.

Variablen	PePV6lang			PePV6 kurz			Alle Patienten			p-Wert ¹⁴
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
LV-FF	0,480	0,440	0,530	0,530	0,460	0,595	0,510	0,450	0,588	0,007** ¹⁵
RV-FF	0,470	0,400	0,500	0,530	0,475	0,575	0,500	0,450	0,550	<0,001**
Totale isovolum. Zeit LV [ms]	142,0	114,0	183,0	119,0	88,00	142,0	127,5	97,75	154,3	<0,001**
Totale isovolum. Zeit RV [ms]	149,0	131,0	191,0	121,0	92,00	146,5	135,0	113,3	162,5	<0,001**
LVET [ms]	294,0	273,0	320,0	283,0	254,5	301,0	291,0	267,0	304,0	0,021*
RVET [ms]	294,0	273,0	325,0	281,0	257,5	301,0	290,5	263,3	305,0	0,030*
Tei-Index LV	0,500	0,370	0,630	0,440	0,325	0,515	0,465	0,333	0,558	0,015*
Tei-Index RV	0,530	0,450	0,660	0,430	0,335	0,530	0,480	0,373	0,570	<0,001**
E/e'	16,00	10,13	19,50	12,00	7,940	16,80	13,20	9,425	18,36	0,015*
LAVi [ml/ m ²]	40,12	31,53	52,56	35,99	29,15	43,66	36,96	29,51	49,65	0,079
LA-Diameter [mm]	40,00	32,00	43,00	36,00	32,50	41,00	39,00	32,25	42,00	0,130

Tabelle 19: Vergleich dopplerbasierter Variablen der Hämodynamik bei Patienten anhand der am Median dichotomisierten PePV6-Zeit. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen den Gruppen mit langer versus kurzer PePV6-Zeit.

Die Dichotomisierung der Patienten am Median des PePV6-Intervalls erbrachte signifikante Unterschiede für alle Parameter der dopplerbasierten rechts- und

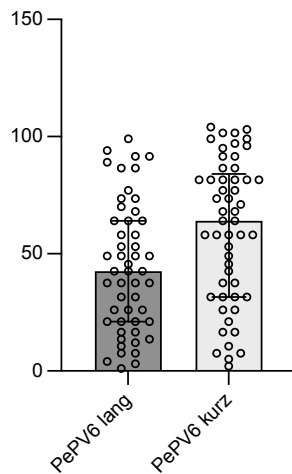
¹⁴ PePV6 lang vs. PePV6kurz

¹⁵ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$),

** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

linksventrikulären Hämodynamik mit signifikant niedrigerer Füllungsfraktion, längerer totaler isovolumetrischer Zeit, längeren Ejektionszeiten und höherem Tei-Index für beide Ventrikel in der Gruppe mit langem PePV6-Intervall oberhalb des Medians. E/e' war mit großer absoluter (4) und relativer (33%) Differenz höher in der Gruppe mit langem PePV6-Intervall. Der LAVi war wiederum in der Tendenz größer in der Gruppe mit langem PePV6-Intervall ($p = 0,079$).

Ranks plot LV-Füllungsfraktion



Ranks plot totale isovolum. Zeit LV

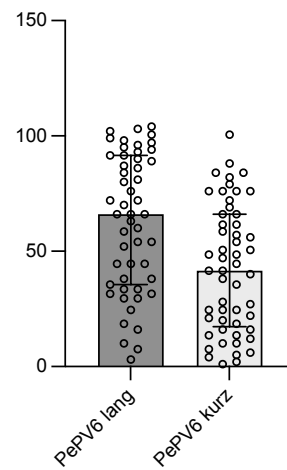
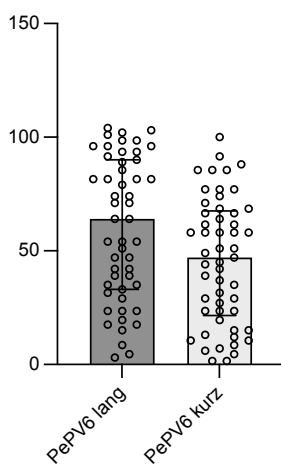


Abbildung 51: Rank Plots der Vergleiche anhand der dichotomisierten PePV6-Zeit von LV-FF ($p=0,007$) und totaler isovolumetrische Zeit LV ($p<0,001$, beide Median mit Quartilsabstand).

Ranks plot Tei-Index LV



Ranks plot Tei-Index RV

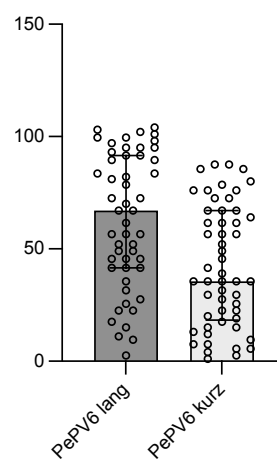


Abbildung 52: Rank Plots der Vergleiche anhand der dichotomisierten PePV6-Zeit von Tei-Index LV ($p=0,015$) und Tei-Index RV ($p<0,001$, beide Median mit Quartilsabstand)

5.4 Zusammenhänge ausgewählter Variablen der AV-Überleitung und der echokardiographisch ermittelten Herzleistung

Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Da ein ungerichteter Zusammenhang angenommen wird, wird entsprechend zweiseitig getestet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

5.4.1 Bivariate nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) der PQ-Zeit und neu definierter Parameter der atrioventrikulären Leitung mit Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik und der Vorhofgröße in der Gesamtkohorte der Studienpatienten

Aus Tabelle 20 sind die bivariaten Korrelationen zwischen der PQ-Zeit und neu definierten Maßen der AV-Leitung einerseits und Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik sowie der Dimension des linken Vorhofes andererseits ersichtlich.

		PQ [ms]	PeQ [ms]	PPV1 [ms]	PPV6 [ms]	P0PV1 [ms]	P0PV6 [ms]	PePV6 [ms]
LV Füllungsfraktion	Spearman Korrelation	-,300	-,280	-,217	-,372	-,225	-,379	-,382
	Signifikanz (zweiseitig)	,002	,004	,027	,000	,022	,000	,000
	n	104	104	104	104	104	104	104
Tei Index LV	Spearman Korrelation	,217	,267	,227	,236	,228	,270	,312
	Signifikanz (zweiseitig)	,027	,006	,020	,016	,020	,006	,001
	n	104	104	104	104	104	104	104
Totale isovolumetrische Zeit LV [ms]	Spearman Korrelation	,305	,374	,302	,329	,327	,383	,425
	Signifikanz (zweiseitig)	,002	,000	,002	,001	,001	,000	,000
	n	104	104	104	104	104	104	104
RV Füllungsfraktion	Spearman Korrelation	-,393	-,388	-,229	-,418	-,229	-,413	-,439
	Signifikanz (zweiseitig)	,000	,000	,020	,000	,020	,000	,000
	n	104	104	104	104	104	104	104
Totale isovolumetrische Zeit RV [ms]	Spearman Korrelation	,454	,474	,372	,485	,326	,433	,533
	Signifikanz (zweiseitig)	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000
	n	104	104	104	104	104	104	104
Tei Index RV	Spearman Korrelation	,368	,378	,310	,394	,252	,341	,435
	Signifikanz (zweiseitig)	,000	,000	,001	,000	,010	,000	,000
	n	104	104	104	104	104	104	104
LA Diameter [mm]	Spearman Korrelation	,194	,165	,159	,240	,099	,173	,215
	Signifikanz (zweiseitig)	,049	,094	,106	,014	,316	,078	,028
	n	104	104	104	104	104	104	104
LAVi [ml/m ²]	Spearman Korrelation	,098	,169	,204	,159	,135	,103	,239
	Signifikanz (zweiseitig)	,321	,086	,038	,108	,172	,297	,015
	n	104	104	104	104	104	104	104

Tabelle 20: Nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) und Signifikanzniveaus von Parametern der atrioventrikulären Leitung mit Variablen der dopplerbasierten Hämodynamik und der Dimension des linken Vorhofes. Die jeweils stärkste Korrelation ist grün und die zweitstärkste Korrelation zur besseren Visualisierung gelb hinterlegt.

Für die Maße der AV-Leitung und die dopplerbasierten Parameter der Hämodynamik ergaben sich durchweg signifikante Korrelationen. Hierbei waren die Leitungszeiten jeweils invers mit den Füllungsfraktionen und positiv mit den totalen isovolumetrischen Zeiten und den Tei-Indizes korreliert. Die Stärke der Korrelationen variierte und bewegte sich insgesamt auf niedrigem Niveau. Sie war für alle hämodynamischen Parameter am höchsten für das PePV6-Intervall. Der linksatriale Diameter war schwach positiv und signifikant mit der PQ-Zeit, dem PPV6-Intervall und dem PePV6-Intervall korreliert, wobei die Assoziation mit PQ am schwächsten und mit PPV6 am höchsten ausgeprägt war. Das indizierte linksatriale Volumen (LAVi) korrelierte schwach signifikant positiv nur mit dem PPV1-Intervall und dem PePV6-Intervall, wobei die Stärke der Korrelation mit dem PePV6-Intervall höher war.

5.4.2 Bivariate nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) der PQ-Zeit und neu definierter ausgewählter Parameter der atrioventrikulären Leitung mit Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik und der Vorhofgröße bei Patienten mit einer QRS-Dauer <120ms

Aus Tabelle 21 sind die bivariaten Korrelationen zwischen der PQ-Zeit und neu definierten Maßen der AV-Leitung einerseits und Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik sowie der Dimension des linken Vorhofes andererseits ersichtlich.

		PQ [ms]	PeQ [ms]	PPV1 [ms]	PPV6 [ms]	P0PV1 [ms]	P0PV6 [ms]	PePV6 [ms]
LV Füllungsfraktion	Spearman Korrelation	-,317	-,266	-,260	-,334	-,240	-,304	-,321
	Signifikanz (zweiseitig)	,004	,017	,020	,003	,032	,006	,004
	N	80	80	80	80	80	80	80
Tei Index LV	Spearman Korrelation	,156	,229	,204	,144	,194	,168	,227
	Signifikanz (zweiseitig)	,166	,041	,069	,204	,085	,137	,043
	N	80	80	80	80	80	80	80
Totale isovolumetrische Zeit LV [ms]	Spearman Korrelation	,248	,352	,313	,238	,327	,281	,353
	Signifikanz (zweiseitig)	,026	,001	,005	,034	,003	,011	,001
	N	80	80	80	80	80	80	80
RV Füllungsfraktion	Spearman Korrelation	-,429	-,444	-,310	-,428	-,297	-,386	-,455
	Signifikanz (zweiseitig)	,000	,000	,005	,000	,008	,000	,000
	N	80	80	80	80	80	80	80
Totale isovolumetrische Zeit RV [ms]	Spearman Korrelation	,423	,468	,442	,428	,390	,363	,490
	Signifikanz (zweiseitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000
	N	80	80	80	80	80	80	80
Tei Index RV	Spearman Korrelation	,344	,374	,360	,343	,296	,279	,392
	Signifikanz (zweiseitig)	,002	,001	,001	,002	,008	,012	,000
	N	80	80	80	80	80	80	80
LA Diameter [mm]	Spearman Korrelation	,260	,218	,209	,263	,141	,170	,229
	Signifikanz (zweiseitig)	,020	,052	,063	,018	,214	,131	,041
	N	80	80	80	80	80	80	80
LAVi [ml/m ²]	Spearman Korrelation	,125	,159	,149	,177	,075	,082	,218
	Signifikanz (zweiseitig)	,268	,159	,188	,117	,511	,470	,052
	N	80	80	80	80	80	80	80

Tabelle 21: Nichtparametrische Korrelationen (Spearman Rho) und Signifikanzniveaus von Parametern der atrioventrikulären Leitung mit Variablen der dopplerbasierten Hämodynamik und der Dimension des linken Vorhofes bei Patienten mit einer QRS-Dauer <120ms. Die jeweils stärkste Korrelation ist grün und die zweitstärkste Korrelation zur besseren Visualisierung gelb hinterlegt.

Die unterschiedlichen Parameter der AV-Leitung waren auch bei Patienten mit einer QRS-Dauer unterhalb von 120ms überwiegend signifikant mit den Parametern der dopplerbasierten Hämodynamik korreliert. Eine Ausnahme bildete der LV-Tei-Index, der nur noch mit zwei Leitungsmaßen (PeQ und PePV6) signifikant assoziiert war. Wiederum waren die ventrikulären Füllungsfraktionen invers mit den Leitungszeiten korreliert, während die totalen isovolumetrischen Zeiten und die Tei-Indizes positiv assoziiert waren. Bei der Mehrzahl der Parameter ergab sich trotz des Ausschlusses von

Schenkelblockpatienten aus der Analyse die stärkste Korrelation mit dem Parameter PePV6, der die linksventrikuläre Leitungszeit als Komponente enthält. Das PeQ-Intervall, welches kein Element der ventrikulären Leitungszeit enthält, war in dieser Analyse vergleichsweise stärker als in der Gesamtkohorte mit den hämodynamischen Parametern korreliert. Der linksatriale Diameter war wiederum schwach positiv und signifikant mit der PQ-Zeit, dem PPV6-Intervall und dem PePV6-Intervall korreliert, wobei die Assoziation mit PPV6 am stärksten ausgeprägt war. Das indizierte linksatriale Volumen (LAVi) korrelierte mit keinem der Leitungsparameter, allerdings fand sich eine im Trend schwach positive Korrelation mit dem PePV6-Intervall.

5.4.3 Logistische Regression und ROC-AUC-Analyse der PQ-Zeit und neuer Maße der AV-Leitung im Hinblick auf dichotomisierte dopplerbasierte Parameter der Hämodynamik bei allen Studienpatienten

Zur Untersuchung der Assoziation dichotomisierter hämodynamischer Parameter mit der traditionellen PQ-Zeit und den neu definierten Parametern der AV-Leitung wurde zusätzlich eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Außerdem erfolgte zur Hierarchisierung der prädiktiven Stärke der AV-Leitungsparameter in Bezug auf die möglichen ungünstigen hämodynamischen Folgen eine Receiver-Operator-Characteristics- (ROC-) Analyse mit Bestimmung der Fläche unter der Kurve (Area under the curve: AUC).

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht. Zur besseren Visualisierung wurden die Werte mit dem höchsten AUC-Wert und Wert der logistischen Regression grün hinterlegt, die zweithöchsten Werte jeweils gelb.

QRS-Zeit unabhängig (n = 104)		PQ [ms]	PeQ [ms]	PPV1 [ms]	PPV6 [ms]	P0PV1 [ms]	P0PV6 [ms]	PePV6 [ms]
LV Füllungsfraktion	Regressionskoeffizient	1,020	1,022	1,008	1,022	1,009	1,024	1,026
	AUC (ROC)	0,681	0,676	0,611	0,711	0,638	0,730	0,719
	Signifikanz	0,002* ¹⁶	0,001*	0,083	<0,001*	0,038*	<0,001*	<0,001*
Totale isovolumetrische Zeit LV [ms]	Regressionskoeffizient	1,012	1,019	1,010	1,015	1,010	1,016	1,022
	AUC (ROC)	0,619	0,658	0,623	0,643	0,631	0,643	0,698
	Signifikanz	0,030*	0,004*	0,034*	0,006*	0,018*	0,002*	0,001*
Tei-Index LV	Regressionskoeffizient	1,008	1,011	1,006	1,011	1,006	1,011	1,015
	AUC (ROC)	0,566	0,580	0,569	0,591	0,572	0,609	0,626
	Signifikanz	0,139	0,059	0,177	0,032*	0,126	0,019*	0,009*
RV Füllungsfraktion	Regressionskoeffizient	1,026	1,027	1,012	1,026	1,024	1,021	1,028
	AUC (ROC)	0,740	0,729	0,659	0,760	0,646	0,732	0,765
	Signifikanz	<0,001*	<0,001*	0,012*	<0,001*	0,010*	<0,001*	<0,001*
Totale isovolumetrische Zeit RV [ms]	Regressionskoeffizient	1,024	1,025	1,014	1,023	1,010	1,017	1,024
	AUC (ROC)	0,711	0,691	0,680	0,719	0,647	0,667	0,709
	Signifikanz	<0,001*	0,001*	0,004*	<0,001*	0,020*	0,002*	<0,001*
Tei Index RV	Regressionskoeffizient	1,016	1,017	1,009	1,018	1,008	1,016	1,021
	AUC (ROC)	0,641	0,636	0,620	0,671	0,607	0,657	0,685
	Signifikanz	0,009*	0,008*	0,038*	0,001*	0,057	0,002*	0,001*

Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse und ROC-AUC der AV-Leitungsparameter und am Median dichotomisierter dopplerbasierter Parameter der kardialen Hämodynamik

Die Regression der LV-Füllungsfraktion auf die Leitungszeiten war für alle Maße der AV-Leitung mit Ausnahme des PPV1-Intervalls signifikant oder hoch signifikant. Der Regressionskoeffizient war am höchsten für PePV6, die ROC-AUC war am höchsten für P0PV6, so dass eine höhere prädiktive Genauigkeit für die Parameter angenommen werden kann, die die initiale linksventrikuläre Aktivierung mitberücksichtigen. Abbildung 53 zeigt die ROC-Kurven für die Assoziation von P0PV6 und PePV6 mit der LV-Füllungsfraktion.

¹⁶ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

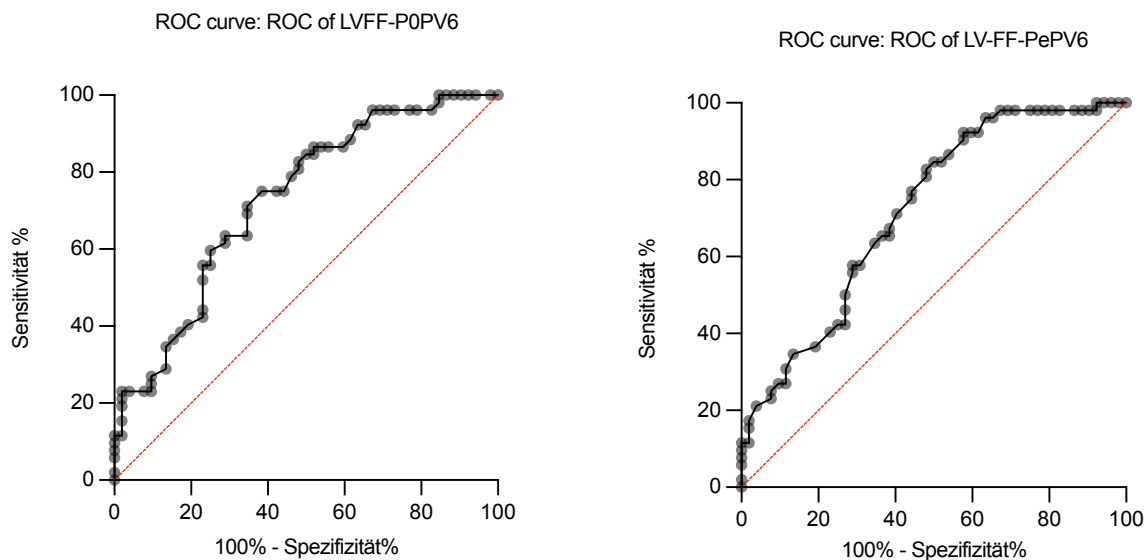


Abbildung 53: ROC Kurven der LV-Füllungsfraktion und P0PV6 ($p < 0,001$) und PePV6 ($p < 0,001$)

Die Regression der totalen linksventrikulären isovolumetrischen Zeit auf die Parameter der AV-Leitung erbrachte für alle Leitungsparameter ein signifikantes oder hoch signifikantes Resultat, wobei der Regressionskoeffizient am höchsten und die ROC-AUC am größten war für den die P-Welle nicht berücksichtigenden, aber die initiale LV-Aktivierung enthaltenden Parameter PePV6, der sich also wiederum als vergleichsweise besonders prädiktiv erwies. Abbildung 54 zeigt die zugehörigen ROC-Kurven.

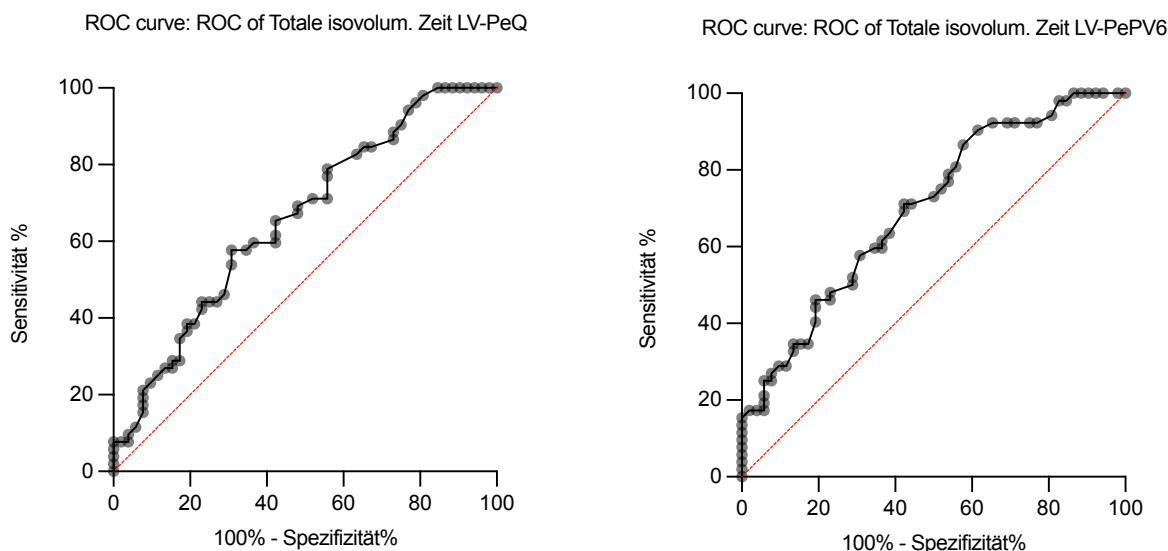


Abbildung 54: ROC Kurven der totalen isovolum. Zeit LV und PeQ ($p = 0,004$) und PePV6 ($p = 0,001$)

Die Regression des dichotomisierten LV-Tei-Index auf die Parameter der AV-Leitung erbrachte nur für die Leitungsmaße ein signifikantes (PPV6, P0PV6) oder hoch signifikantes (PePV6) Resultat, welche die initiale LV-Aktivierung mit enthalten, wobei wiederum für PePV6 der höchste Regressionskoeffizient und die größte ROC-AUC zu verzeichnen war. Das PePV6-Intervall erwies sich also als der am besten geeigneter Prädiktor eines erhöhten LV-Tei-Index durch verlängerte atrioventrikuläre Leitung.

Die logistische Regressionsanalyse der dichotomisierten RV-Füllungsfraktion erbrachte für alle untersuchten Parameter der AV-Leitung eine signifikante (PPV1, P0Pv1) oder hoch signifikante (PQ, PeQ, PPV6, P0PV6, PePV6) Assoziation, die anhand von Regressionskoeffizient und ROC-AUC erneut für PePV6 am stärksten ausgeprägt war. Eine Verlängerung von PePV6 war also am stärksten prädiktiv für eine Minderung der RV-Füllungsfraktion. Abbildung 55 zeigt Beispiele entsprechender ROC-Kurven.

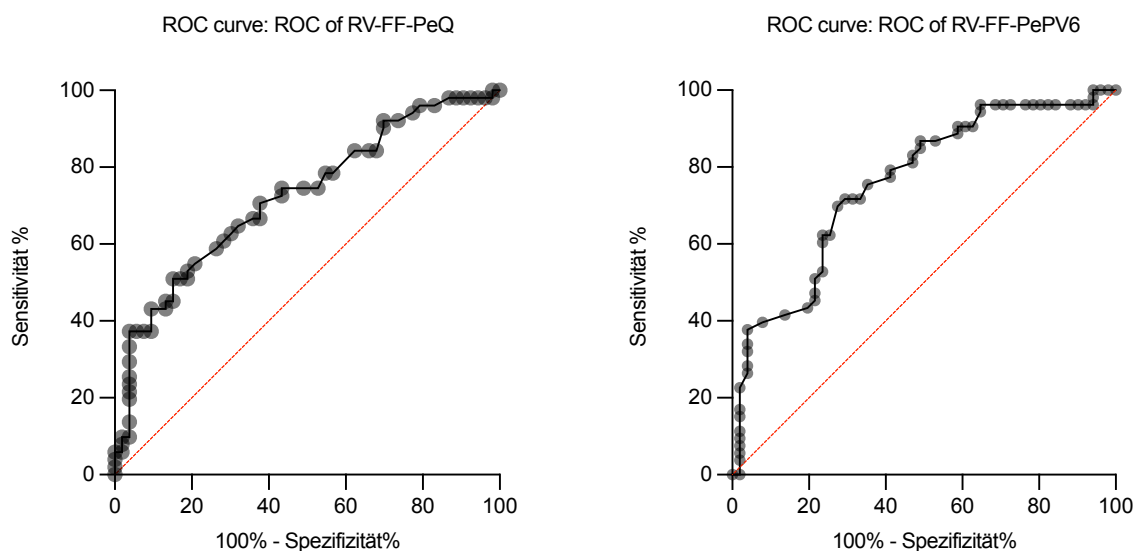


Abbildung 55: ROC Kurven der RV-Füllungsfraktion und PeQ ($p < 0,001$) und PePV6 ($p < 0,001$)

Die logistische Regression der dichotomisierten rechtsventrikulären totalen isovolumetrischen Zeit auf die Parameter der AV-Leitung erbrachte für alle Parameter eine signifikante (P0PV1) oder hoch signifikante (PQ, PeQ, PPV1, PPV6, P0PV6, PePV6) Assoziation, die anhand des Regressionskoeffizienten am stärksten bei PeQ und anhand der ROC-AUC am stärksten für PPV6 ausgeprägt war.

Die logistische Regression des dichotomisierten RV-Tei-Index (RIMP) auf die PQ-Zeit und die neu definierten Maße der AV-Leitung erbrachten eine signifikante Assoziation für PPV1 und hoch signifikante Assoziationen für PQ, PeQ, PPV6, P0PV6, PePV6, während die Regression für P0PV1 nicht signifikant war. Erneut fand sich anhand von Regressionskoeffizient und ROC-AUC die stärkste Assoziation mit PePV6. Eine verlängerte PePV6-Zeit erwies sich also als am besten prädiktiv für einen erhöhten RV-Tei-Index (RIMP).

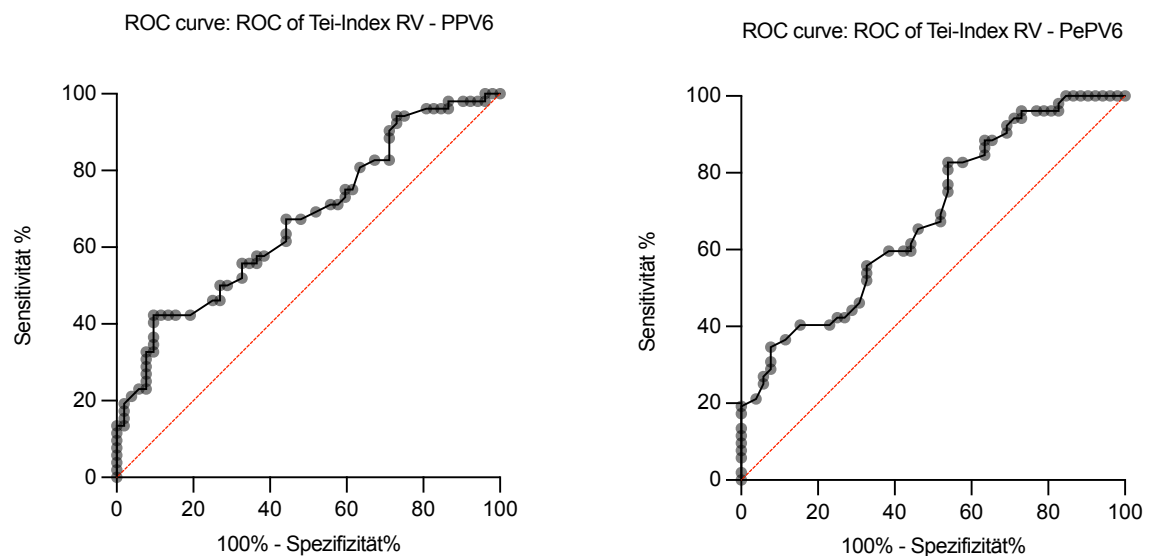


Abbildung 56: ROC Kurve des Tei-Index RV und PPV6 ($p = 0,001$) und PePV6 ($p = 0,001$)

5.4.4 Logistische Regression und ROC-AUC-Analyse der PQ-Zeit und neuer Maße der AV-Leitung im Hinblick auf dichotomisierte dopplerbasierte Parameter der Hämodynamik bei Patienten mit einer QRS-Dauer <120ms

Zur Überprüfung des Einflusses einer QRS-Verbreiterung auf die Assoziation von Parametern der AV-Leitung mit Variablen der dopplerbasierten Hämodynamik wurden die in Kapitel 4.4.3 beschriebenen logistischen Regressionsanalysen und ROC-AUC-Analysen für die Subgruppe von Studienpatienten mit einer QRS-Dauer <120 ms wiederholt. Die Ergebnisse gehen aus Tabelle 23 hervor.

QRS-Zeit < 120ms (n = 80)		PQ [ms]	PeQ [ms]	PPV1 [ms]	PPV6 [ms]	P0PV1 [ms]	P0PV6 [ms]	PePV6 [ms]
LV Füllungsfraktion	Regressionskoeffizient	1,020	1,024	1,011	1,018	1,012	1,020	1,022
	AUC (ROC)	0,675	0,660	0,623	0,661	0,641	0,672	0,663
	Signifikanz	0,009*	0,007*	0,079	0,012*	0,033*	0,004*	0,009*
Totale isovolumetrische Zeit LV [ms]	Regressionskoeffizient	1,005	1,014	1,006	1,006	1,009	1,008	1,014
	AUC (ROC)	0,542	0,599	0,583	0,543	0,589	0,576	0,612
	Signifikanz	0,423	0,078	0,184	0,352	0,117	0,199	0,058
Tei-Index LV	Regressionskoeffizient	1,004	1,011	1,005	1,005	1,005	1,006	1,013
	AUC (ROC)	0,521	0,567	0,552	0,528	0,557	0,554	0,587
	Signifikanz	0,571	0,151	0,43	0,413	0,326	0,292	0,09
RV Füllungsfraktion	Regressionskoeffizient	1,031	1,042	1,017	1,032	1,013	1,025	1,045
	AUC (ROC)	0,746	0,773	0,674	0,763	0,670	0,732	0,799
	Signifikanz	0,001*	<0,001*	0,009*	<0,001*	0,022*	0,001*	<0,001*
Totale isovolumetrische Zeit RV [ms]	Regressionskoeffizient	1,021	1,028	1,018	1,018	1,015	1,016	1,026
	AUC (ROC)	0,676	0,704	0,688	0,669	0,676	0,650	0,702
	Signifikanz	0,007*	0,002*	0,008*	0,011*	0,015*	0,015*	0,003*
Tei Index RV	Regressionskoeffizient	1,012	1,019	1,012	1,015	1,009	1,012	1,022
	AUC (ROC)	0,612	0,632	0,629	0,630	0,624	0,615	0,664
	Signifikanz	0,074	0,023*	0,056	0,032*	0,099	0,056	0,008*

Tabelle 23: Logistische Regression und ROC-AUC der AV-Leitungsparameter und dichotomisierter dopplerbasierter Parameter der kardialen Hämodynamik bei Patienten mit einer QRS-Dauer <120ms

Die Regression der für die Kohorte mit QRS<120ms neu dichotomisierten LV-Füllungsfraktion auf die Parameter der AV-Leitung erbrachte eine signifikante Assoziation aller untersuchten Leitungszeiten außer dem PPV1-Intervall. Anhand des Regressionskoeffizienten war das PeQ-Intervall am stärksten assoziiert, anhand der ROC-AUC die traditionelle PQ-Zeit. Die signifikant assoziierten Leitungsparameter unterschieden sich allerdings nur gering im Hinblick auf Regressionskoeffizient und ROC-AUC. Abbildung 57 zeigt Beispiele von ROC-Kurven aus dieser Analyse.

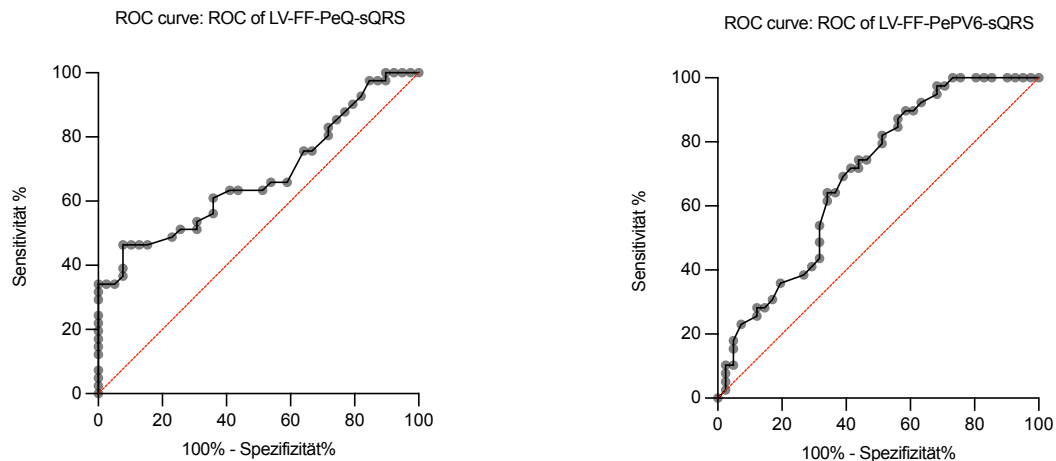


Abbildung 57: ROC Kurven der LV-Füllungsfraktion und PeQ ($p = 0,007$) und PePV6 ($p = 0,009$) bei Patienten mit QRS < 120ms

Die logistische Regressionsanalyse der dichotomisierten totalen linksventrikulären isovolumetrischen Zeit auf die AV-Leitungsparameter bei Patienten mit einer QRS-Dauer < 120ms erbrachte keine signifikante Assoziation. Nur für die PeQ- und PePV6-Intervalle fand sich ein Trend für diese Assoziation.

Die logistische Regression des dichotomisierten LV-Tei-Index auf die AV-Leitungsparameter erbrachte kein signifikantes Ergebnis und einen Trend in Richtung einer Assoziation nur für das PePV6-Intervall.

Die Regression der dichotomisierten RV-Füllungsfraktion auf die PQ-Zeit und neu definierte Parameter der AV-Leitung ergab signifikante (P0PV1) oder hoch signifikante (PQ, PeQ, PPV1, PPV6, P0PV6, PePV6) Assoziationen. Anhand von Regressionskoeffizient und ROC-AUC war die Assoziation am stärksten für PePV6. Abbildung 58 zeigt Beispiele von ROC-Kurven aus dieser Analyse.

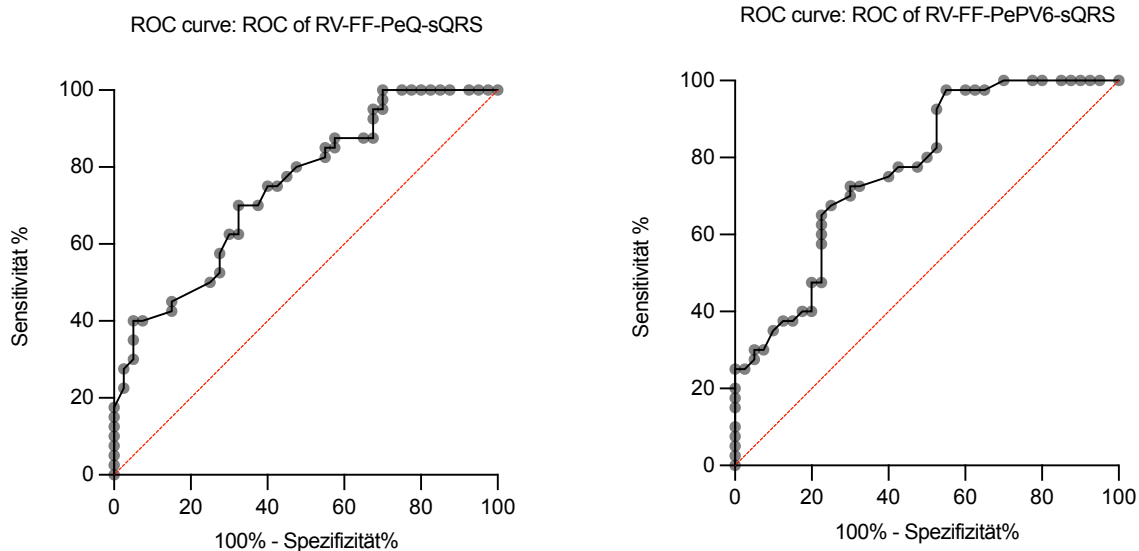


Abbildung 58: ROC Kurven der RV-Füllungsfraktion und PeQ ($p < 0,001$) und PePV6 ($p < 0,001$) von Patienten mit QRS < 120 ms

Die Untersuchung der logistischen Regression der dichotomisierten totalen isovolumetrischen rechtsventrikulären Zeit mit AV-Leitungsparametern erbrachte signifikante (PPV6, P0PV1, P0PV6) oder hoch signifikante (PQ, PeQ, PPV1, PePV6) Assoziationen. Wobei diese am stärksten für PeQ ausgeprägt war, gefolgt von PePV6, während die übrigen Parameter weniger prädiktiv gefunden wurden.

Die Regressionsanalyse des dichotomisierten RV-Tei-Index auf die AV-Leitungsparameter erbrachte eine signifikante Assoziation für PeQ und PPV6 und eine hoch signifikante Assoziation für PePV6. PePV6 war anhand von Regressionskoeffizient und ROC-AUC mit Abstand der stärkste Prädiktor des RV-Tei-Index.

5.4.5 Vergleich der LV-Füllungsfraktion über Quartile von PeQ-, PePV6 und PQ

Die echokardiographischen Parameter der LV-Füllungsfraktion wurden den entsprechenden Parametern der neu definierten Zeiten der atrioventrikulären Überleitung gegenübergestellt. Im Anschluss wurden die EKG-Variablen mit Hilfe deskriptiver Statistik entsprechend ihrer Zeiten in Quartile gegliedert. Diese berechneten Quartile teilen nun die EKG-Parameter in vier Teile. Die dazu assoziierten echokardiographisch erhobenen Parameter sind entsprechend nun auch in Quartile gegliedert worden und können nun mit Hilfe deskriptiver Statistik untersucht und auch visuell in Diagrammen, in unserem Fall in Errorbars dargestellt werden.

Die Verteilung der dopplerbasierten hämodynamischen Parameter über die Quartile der genannten AV-Leitungsparameter wurde mit dem Kruskal-Wallis Test auf ihre statistische Signifikanz untersucht.

Quartile LV-FF	Q1			Q2			Q3			Q4			p- Wert ¹⁷
	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	med	25Q	75Q	
PeQ	,535	,458	,605	,520	,460	,585	,535	,480	,600	,460	,440	,510	,010* ¹⁸
PQ	,540	,470	,620	,520	,450	,590	,520	,448	,600	,470	,438	,510	,017*
PePV6	,540	,465	,620	,525	,453	,590	,530	,480	,590	,455	,428	,500	,001**

Tabelle 24: LV-Füllungsfraktion untersucht nach Einteilung in Quartilen durch ausgewählte Variablen der AV-Überleitung

Es ist zu erkennen, dass die Unterschiede der errechneten Quartile bei allen drei untersuchten Intervallen (PeQ, PQ, PePV6) statistisch signifikant ist.

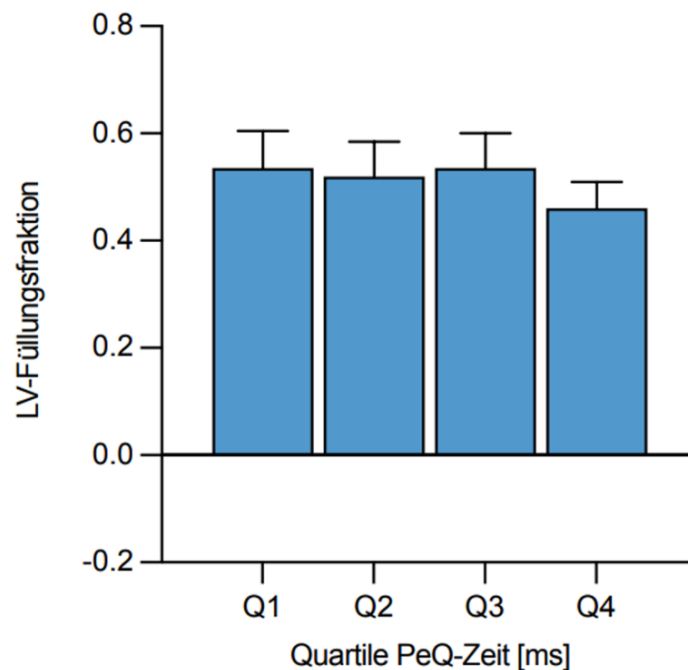


Abbildung 59: Medianwerte der LV-Füllungsfraktion nach Einteilung in Quartile der PeQ-Zeit (Mediane mit 25%/75% Quartilen)

¹⁷ p-Wert wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test bestimmt

¹⁸ ein * hinter einer Zahl bedeutet, dass dieser Wert statistisch signifikant ist ($p < 0,05$),

** bedeutet, dass dieser Vergleich auf dem Niveau $< 0,01$ statistisch signifikant ist ($p < 0,05$)

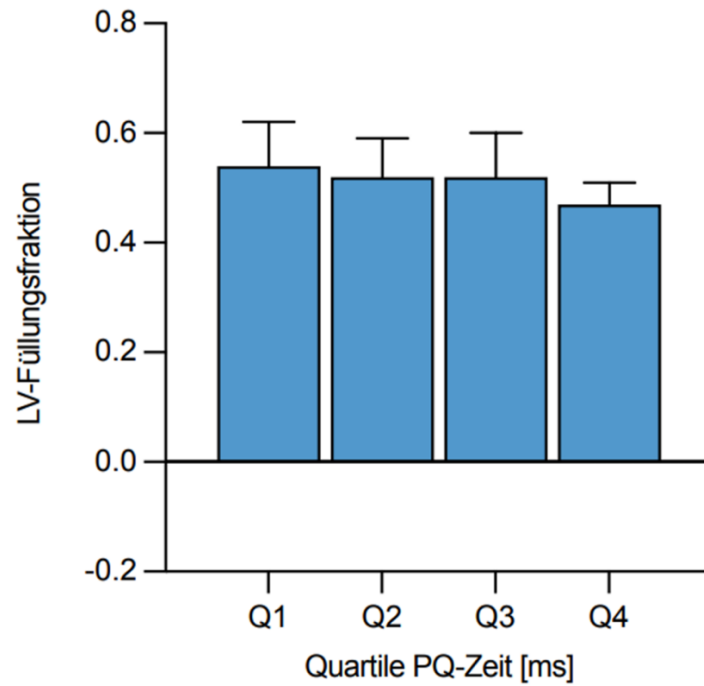


Abbildung 60: Medianwerte der LV-Füllungsfraktion nach Einteilung in Quartile der PQ-Zeit (Median mit 25% und 75% Quartil)

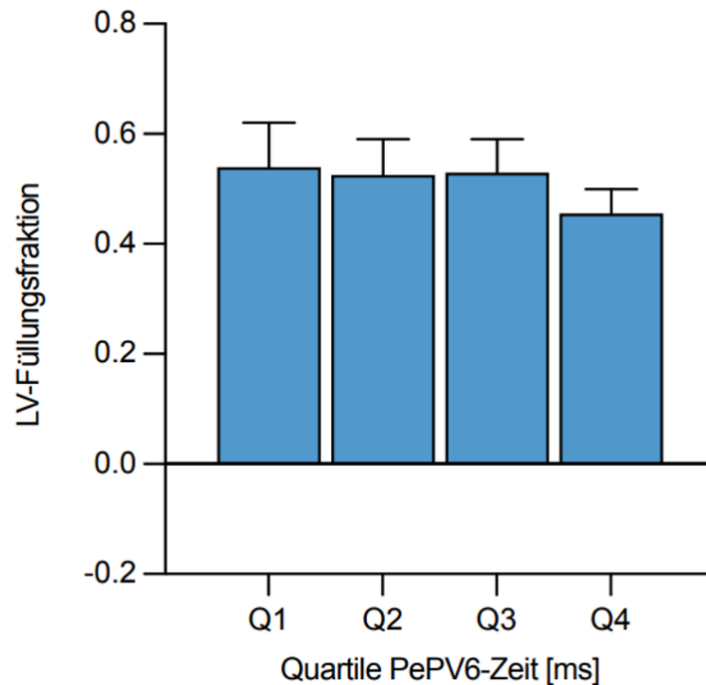


Abbildung 61: Medianwerte der LV-Füllungsfraktion nach Einteilung in Quartile der PePV6-Zeit (Median mit 25%/75% Quartilen)

Im Ergebnis dieser Analyse zeigt sich insbesondere für PeQ und PePV6 eine besonders ausgeprägte Verkürzung und damit Beeinträchtigung der LV-Füllungsfraktion jenseits des dritten Quartils, so dass die Assoziation dieser Leitungszeiten mit der LV-Hämodynamik nichtlineare Aspekte im Sinne eines Schwelleneffektes enthalten kann. Dies war für die traditionelle PQ-Zeit weniger klar sichtbar.

6 Diskussion

Die vorliegende Studie hat die atrialen, atrioventrikulären und ventrikulären Leitungszeiten und dopplerbasierte Parameter der kardialen Hämodynamik bei Krankenhauspatienten mit und ohne AV-Block I° verglichen und dabei als wesentliches Ergebnis erbracht, dass ein Teilbetrag von etwa 30% der verlängerten PQ-Zeit durch die Verzögerung von rechts- und linksatrialer Leitung verursacht war und dass der AV-Block I° zusätzlich mit einer ventrikulären Leitungsverzögerung assoziiert war. Um Assoziationen der kardialen Hämodynamik zur AV-Leitung mit größerer Schärfe darzustellen, wurden daher neue Parameter der AV-Leitung definiert, welche die atriale Aktivierungszeit teilweise oder ganz ausblenden und/oder die initiale linksventrikuläre Aktivierung mitberücksichtigen. Zusätzlich zu der traditionell zur Definition der erstgradigen AV-Blockierung genutzten PQ-Zeit wurden sechs neu beschriebene Variablen untersucht. Die stärkste Assoziation zur dopplerbasierten Hämodynamik und die beste Prädiktion möglicher ungünstiger Folgen einer AV-Leitungsverzögerung wurde dem Zeitintervall PePV6 zugeordnet gefunden. Dieses Zeitintervall wird vom Ende der P-Welle (in Ableitung V1) bis zum QRS-Maximum in Ableitung V6 gemessen, sodass es die Verzögerung der atrialen Erregung nicht enthält, aber die initiale ventrikuläre Aktivierung mitberücksichtigt. Der Median dieses Parameters lag bei 118ms (98ms;148ms), der Mittelwert bei 126ms. Die Ergebnisse legen zusätzlich nahe, dass mit einem Schwelleneffekt jenseits des dritten Quartils (148ms) ungünstige dopplerechokardiographisch erhobene hämodynamische Effekte in diesem Studienkollektiv besonders zum Tragen kamen.

Im Folgenden werden Methoden und Ergebnisse der Arbeit im Detail diskutiert.

Es ist lange bekannt, dass eine Verzögerung der AV-Leitung mit ungünstiger Hämodynamik assoziiert sein kann.(13,15–17) Insbesondere kann es durch die

verspätete Ventrikelsystole mit nachfolgend auch verspäteter passiver Füllungsphase zur ineffektiven Überlagerung von aktiver und passiver Ventrikelfüllung mit erhöhten Füllungsdrücken und erniedrigtem Schlagvolumen kommen.(13,14) Assoziiert findet sich eine häufigere Manifestation von Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, und es wurde sogar auch eine Assoziation mit erhöhter Sterblichkeit gefunden.(13,15–17) Barold und Kollegen haben zeigen können, dass durch die verfrühte atriale Kontraktion, in der transthorakalen Echokardiographie im PW-Doppler des transmitralen Einstromprofils durch eine Verschmelzung der E- und A-Welle dargestellt, die diastolische Füllung kompromittiert wird mit konsekutiver Reduktion der systolischen LV-Funktion.(13) Außerdem konnte auch eine Erhöhung der Gesamtmortalität in Studien bei Patienten mit verlängerter PQ-Zeit nachgewiesen werden.(15,16) Dass hier ein Kausalzusammenhang vorliegen kann, und nicht nur eine Assoziation mit erhöhter Komorbidität oder weiter fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung, kann aus der Tatsache abgeleitet werden, dass der prognostische Nutzen einer korrigierenden CRT-Therapie bei verbreitertem QRS-Komplex ohne Linksschenkelblock in einer Sekundäranalyse der MADIT-CRT-Studie anhand der PQ-Zeit-Verlängerung identifiziert werden konnte.(73,74) Es bleibt aber bisher ungeklärt, ab welchem Betrag der PQ-Zeit relevante hämodynamische und klinische Nachteile zu erwarten sind. Die MADIT-CRT-Analyse der Patienten ohne Linksschenkelblock wählte wie andere klinisch orientierte Untersuchungen den Schwellenwert von 230ms, aber auch bei einer so verlängerten PQ-Zeit finden sich Patienten mit unbeeinträchtigter transmitraler Füllung und ohne klinische Beeinträchtigung.(75) Eine mögliche Erklärung ist die pathophysiologisch plausible partielle Kompensation der AV-Leitungsverzögerung durch eine verspätete linksatriale Aktivierung. Diese kann bewirken, dass nicht nur die passive, sondern auch die aktive transmitrale Füllung verzögert ist und in der Folge die AV-Sequenz weniger beeinträchtigt oder ganz unbeeinträchtigt bleibt. Die PQ-Zeit ist ein traditionell verwendeter gemischter Parameter, der demzufolge Zeitkomponenten mit potenziell gegenläufiger hämodynamischer Wirkung beinhaltet. Aus diesem Grund hat diese Studie es zunächst unternommen, in einem gepaarten Kontrolldesign die Komponenten der kardialen Aktivierung zu eruieren, welche in einer Verlängerung der PQ-Zeit enthalten oder damit assoziiert sind. Aufbauend auf den hierbei gemessenen Ergebnissen wurden neue Parameter der AV-Leitung definiert, welche die atriale Aktivierung entweder ganz oder teilweise außer Betracht ließen und/oder die initiale rechts- oder linksventrikuläre Aktivierung bis zum QRS-Maximum (OUP) mit einbezogen. Diese neu definierten

Parameter wurden dann anhand von zeitabhängigen, dopplerechokardiographisch reliabel dokumentierbaren Parametern der kardialen Hämodynamik evaluiert.

Für die vorliegende Untersuchung wurden hospitalisierte Patienten herangezogen, da aus vorangegangenen Studien klar geworden war, dass Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung in besonderer Weise von prognostisch ungünstigen Folgen der Leitungsverzögerung betroffen waren.(15) Es wurden insgesamt 104 Patienten in zwei bezüglich des Geschlechtes, des Alters sowie der stratifizierten systolischen LV-EF gepaarten Gruppen untersucht. Mit einem medianen Alter von 75 Jahren repräsentierten die Studienpatienten gut ein alltägliches internistisches Krankenhauskollektiv.(76)

Die Patientengruppen waren nicht nur im Hinblick auf die gepaarten Charakteristika, sondern auch bezüglich Vorerkrankungen, aktueller Medikation, Auswurfraction der linken Kammer, Herzfrequenz und linksventrikulärer Masse nicht verschieden. Ein eben signifikanter Unterschied fand sich nur für den endsystolischen LV-Diameter mit einer etwas größeren Weite in der Gruppe mit AV-Block I°. Patienten mit und ohne AV-Block I° waren erheblich vorerkrankt und waren in großer Zahl von KHK, arterieller Hypertonie, symptomatischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus betroffen. Numerisch erschien das Kontrollkollektiv insgesamt etwas gesünder, ohne dass aber signifikante Unterschiede nachzuweisen waren. Ohne Unterschied zwischen den Gruppen waren die Patienten mit einem BMI von etwas über 28 Kg/m² übergewichtig. Die Analyse der potenziell bradykardisierenden Medikation (Betablocker, Digitalis, Amiodaron, Ivabradin und Verapamil) ergab keinen kein signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Zykluslänge der Herzaktionen und korrespondierend die Herzfrequenz waren ebenfalls nicht signifikant verschieden, so dass ein Einfluss der Herzfrequenz auf die Ergebnisse der Studie nicht zu erwarten ist.

Patienten mit AV-Block I° und Kontrollpatienten wiesen – gemessen an E/e' - keine normale diastolische Funktion der linken Kammer auf, auch wenn dieser die diastolische LV-Funktion bezeichnende Quotient geringfügig in der Gruppe mit AV-Block I° höher war. Es handelte sich also nicht um einen Vergleich herzgesunder mit herzkranken Patienten, sondern um einen Vergleich anhand der PQ-Zeit zwischen jeweils multimorbiden betagten Krankenhauspatienten. Trotz der guten Übereinstimmung vieler Basischarakteristika zwischen den gepaarten Studiengruppen kann aber bedingt durch

das Design ein Einfluss nicht gemessener oder nicht bekannter Einflussfaktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Kammeraktivierung gemessen an der QRS-Dauer war allerdings parallel mit der verlängerten PQ-Zeit in der Gruppe mit AV-Block deutlich länger. Dies ist als Hinweis darauf zu werten, dass die Störung der Erregungsleitung nicht nur nodal atrioventrikulär, sondern häufig zusätzlich auch intraventrikulär lokalisiert ist. Dieser rein ventrikulären Leitungsverzögerung kann wesentliche zusätzliche hämodynamische Bedeutung insbesondere dann zukommen, wenn die linksventrikuläre Erregungsausbreitung gestört ist. Für den kompletten Linksschenkelblock als besondere Ausprägung der linksventrikulären Verspätung wurden die Konsequenzen für die Zeitintervalle des Herzzyklus anschaulich bereits 1989 durch die amerikanische Kardiologin Cindy Grines beschrieben.(77) Hierbei wurde eine pathologische Verlängerung der isovolumetrischen Zeit und eine verzögerte und interventrikulär dyssynchrone Ejektion aus der Kammer beschrieben.(77) Die Korrektur des von Grines et al. gefundenen elektromechanischen Pathomechanismus bei Linksschenkelblock stellt die Grundlage der kardialen Resynchronisationstherapie dar.(77) Im Licht dieser vorbeschriebener Daten ist es also plausibel, dass eine QRS-Verlängerung zusätzlich zur verlängerten AV-Überleitung Auswirkungen auf die zeitbezogene Sequenz des Herzzyklus hat. Lund und Kollegen untersuchten bei über 25.000 Patienten des schwedischen Herzinsuffizienz Registers die Prävalenz, Korrelate und die prognostische Relevanz einer QRS-Verlängerung bei herzinsuffizienten Patienten, unabhängig von der LV-EF.(78) Sie sahen eine Assoziation der QRS-Verlängerung mit einer strukturellen Herzerkrankung und fanden sie prädiktiv als unabhängigen Marker einer erhöhten Mortalität.(78) Shenkman et al. postulierten 2002 bei über 29.000 Patienten einen linearen Zusammenhang eines verlängerten QRS-Intervalls und einer reduzierten LV-EF sowie erhöhter Mortalität.(79)

Den initialen Teil der atrioventrikulären Überleitung stellt zunächst die rechtsatriale und daran fast simultan folgend die linksatriale Aktivierung, dargestellt durch die P-Welle als Summationskurve im 12-Kanal-Oberflächen-EKG dar. Verzögerungen der atrialen Aktivierung sind entsprechend häufig durch Alteration von Amplitude oder Dauer der P-Welle im Oberflächen-EKG objektivierbar. Wertvoll ist hier zur Interpretation die Ableitung V1, in der sich die rechtsatriale Aktivierung in der Regel positiv und nach dem Nulldurchgang die linksatriale Aktivierung als negative Auslenkung identifizieren lässt.

Die Dauer der P-Welle ist aufgrund der späteren linksatrialen Erregung regelhaft durch das Ende der linksatrialen Depolarisation determiniert. Daher wird die verlängerte biphasische P-Welle als P sinistriaale bezeichnet. Die P-Welle als EKG-Parameter ist allerdings nur selten systematisch wissenschaftlich betrachtet worden. In einer Übersichtsarbeit von Magnani und Kollegen wurde im Jahr 2009 der Forschungsstand zur P-Welle und ihre klinische Wertigkeit zusammengefasst.(80) Eine Verlängerung der P-Welle korreliert mit erhöhter Inzidenz und häufigeren Rezidiven von Vorhofflimmern. (80) Allerdings ist die wissenschaftliche Datenlage zur Messmethodik und zu Referenzwerten dünn.(80)

Die in der vorliegenden Studie verglichenen Gruppen mit und ohne AV-Block I° unterschieden sich definitionsgemäß in ihrer PQ-Zeit (Differenz der Mediane 45,5 ms). Bei der Betrachtung der Komponenten der PQ-Zeit fand sich aber zusätzlich ein signifikanter Unterschied sowohl in der rechtsatrialen wie auch in der linksatrialen Aktivierungszeit. Die P-Welle war insgesamt bei Patienten mit AV-Block I° um 14ms (Differenz der Mediane) verlängert. Mehr als 30% des Unterschiedes der PQ-Zeit erklärten sich also aus der verzögerten rechts- und linksatrialen Aktivierung. Dieser Befund ist bedeutsam, da die verzögerte atriale Aktivierung in der Lage ist, die ungünstigen Auswirkungen der verspäteten Kammeraktivierung auf die nachfolgende Ventrikelfüllung zumindest teilweise durch „kompensatorische atriale Verspätung“ zu begrenzen.

Soliman et al. wiesen in ihrer Publikation aus dem Jahr 2014 bereits anhand der Untersuchung von 7500 Patienten ebenfalls darauf hin, dass inkonsistente P-Wellendauern bei Patienten mit AV-Block I° Unterschiede in der klinischen Bedeutung und der Assoziation des AV-Block I° zur Mortalität erklären könnten.(81) Diese Vorbefunde und auch die eigenen Ergebnisse der vergleichenden Analyse mit relevantem Einfluss der P-Wellendauer auf die PQ-Zeit lassen es plausibel erscheinen, alternative Maße der AV-Überleitung zu suchen und zu evaluieren, welche die P-Welle ganz oder partiell außer Betracht lassen und das Hauptaugenmerk auf die atrioventrikuläre Leitungszeit nach abgeschlossener rechts- und/oder linksatrialer Depolarisation legen. Für die vorliegende Arbeit wurden zusätzlich angesichts der Assoziation der verlängerten atrioventrikulären Leitung zu intraventrikulär verlängerter Leitungszeit mehrere neue AV-Leitungsparameter definiert, welche die initiale Ventrikelerregung bis zum Maximum der R-Welle (oberer Umschlagspunkt) rechts – oder linksventrikulär mit enthalten.

Bevor es zur Manifestation der systolischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der LV-EF kommt, sind andere Parameter der systolischen LV-Funktion wie beispielsweise die Messung der Tei-Indizes, zum Teil auch der Strain-Werte im Speckle Tracking deutlich eher auffällig.(82,83) Die zeitbasierten Marker der Herzfunktion sind sehr verlässlich in der Dopplerechokardiographie messbar und stellen somit reliable Marker der Herzinsuffizienz dar.(82,83) So konnten Senju und Kollegen in einer prospektiven Studie nach der Gabe von Anthracyclinen zur Therapie hämatologischer Malignome früher und sensitiver einen myokardialen Schaden detektieren als durch die Messung der LVEF.(83) In Anbetracht dieser Daten wurden von uns als Parameter der kardialen Funktion dopplerbasierte Parameter gewählt, da diese sehr gut die hämodynamische Situation widerspiegeln und außerordentlich reliabel messbar sind.

So konnten Tei und Kollegen beispielsweise die Einfachheit und Reproduzierbarkeit des MPI belegen, genauso wie die Unabhängigkeit dieses Index von der Herzfrequenz, vom Blutdruck und vom Grad einer Mitralklappeninsuffizienz.(50,51)

Im zweiten Teil dieser Studie wurden daher insgesamt sechs neue AV-Leitungsintervalle neben dem klassischen Parameter PQ-Zeit im Hinblick auf ihre Assoziation mit dopplerbasierten, also zeitbezogenen, Variablen der kardialen Hämodynamik untersucht. Zwei Parameter schlossen zwar die P-Welle ein, addierten aber die initiale Kammererregung in V1 bzw. in V6. Weitere zwei Parameter gehen vom Nulldurchgangspunkt der P-Welle in V1 aus und berücksichtigen so nur die linksatriale Erregungszeit, während weitere zwei Parameter die P-Welle ganz außer Betracht lassen, wovon einer die linksventrikuläre initiale Erregung miteinschließt. Einerseits erfolgten also Messungen unter Ausschluss der intraventrikulären Aktivierung durch die etablierte Messung der atrioventrikulären Verzögerung bis zum Beginn der Q-Zacke (PeQ), andererseits wurden Teile der intraventrikulären Aktivierung durch Messen bis zum oberen Umschlagspunkt in den links- oder rechtspräkordialen Ableitungen in die Messung integriert. (PPV1, PPV6, P0PV6, PePV6)

Ziel des zweiten Teils der Studie war die Beantwortung der Frage, ob möglicherweise ein anderer, neu definierter Parameter hämodynamische Beeinträchtigung als Folge verzögerter AV-Leitung besser abbilden kann als die klassischerweise verwendete PQ-Zeit. Zielparameter waren die verkürzte LV-Füllung (als Partition der Zykluslänge), eine ungünstig verlängerte isovolumetrische Zeit oder ein erhöhter Myocardial Performance Index (Tei-Index). Für diese Analyse wurden die Gruppen mit und ohne AV-Block I° gemeinsam berücksichtigt.

Alle neu definierten Parameter waren bei Patienten mit klassisch definiertem AV-Block I° ebenfalls verlängert. Allerdings bildete sich die relative Verlängerung der Leitungszeit am stärksten in den Parametern ab, die die P-Welle nicht berücksichtigten (PeQ und PePV6). Die Assoziation wurde zunächst mittels bivariater Korrelation untersucht. Da nicht durchgehend eine Normalverteilung der Parameter angenommen werden konnte, wurden nichtparametrische Korrelationen gerechnet. Hierbei zeigte es sich, dass für alle hämodynamischen Parameter die stärkste signifikante Assoziation mit dem Parameter PePV6 zu finden war. PePV6 wird vom Ende der P-Welle (gemessen in V1) bis zum QRS-Maximum in V6 gemessen. Dieses Zeitintervall war zudem auch positiv mit einem vergrößerten linksatrialen Durchmesser und einem erhöhten linksatrialen Volumenindex assoziiert, was seine mögliche Stärke in der Identifikation einer diastolischen linksatrialen Beeinträchtigung unterstreicht. In der bivariaten Korrelation war die PQ-Zeit durchweg unterlegen im Hinblick auf die Assoziation zu echokardiographisch abgeleiteten hämodynamischen Parametern. Auch die Parameter, welche nur die initiale rechtsventrikuläre Erregung in V1 abbilden und/oder die atriale Erregung mit enthalten, waren in ihrer Assoziation schwächer ausgeprägt.

Um eine mögliche Hierarchie der Parameter in ihrer Assoziation zu linksventrikulärer Füllung, verlängerter isovolumetrischer Zeit und erhöhtem Tei-Index weiter aufzuklären, wurde zusätzlich eine logistische Regression der dichotomisierten Hämodynamik-Parameter auf die Leitungszeiten durchgeführt. Hierbei bestätigte sich anhand der Signifikanzen und der Regressionskoeffizienten die enge Assoziation einer verlängerten PePV6-Zeit zu verkürzter Füllung, langem linksventrikulärem isovolumetrischem Intervall und hohem Tei-Index im Vergleich zu den anderen Parametern. Ein ähnliches Bild bot sich bei der ROC-AUC-Analyse, bei der sich ebenfalls der Parameter PePV6 für die Prädiktion der Mehrzahl der hämodynamischen Parameter überlegen zeigte. Die üblicherweise als Maß der AV-Verzögerung genutzte PQ-Zeit war auch in dieser Analyse im Hinblick auf die Assoziation zu allen gemessenen Zielparametern unterlegen.

Bestätigen ließ sich diese Assoziation auch nach Dichotomisierung von PePV6 am Median. Dabei ließen sich bei allen Hämodynamikparametern signifikante Differenzen zwischen der Teilkohorte mit langem PePV6-Intervall im Vergleich zu der Gruppe mit kurzem PePV6-Intervall nachweisen. Dies war bei der dichotomisierten PQ-Zeit nur für einen Teil der Parameter der Fall.

Die in dieser Studie neu definierten Intervallmessungen der atrioventrikulären Verzögerung mit teilweiser oder kompletter Subtraktion der P-Wellendauer und in unterschiedlicher Weise berücksichtigter ventrikulärer Aktivierung weisen eine bessere Assoziation zu den doppler-echokardiographischen Parametern der kardialen Funktion als die PQ-Zeit auf.

Um den Einfluss einer QRS-Verbreiterung auf die Assoziation der untersuchten Parameter der AV-Leitung mit den dopplerbasierten hämodynamischen Parametern besser zu verstehen, wurden die bivariaten Korrelationen, die logistischen Regressionsanalysen und die AUC-ROC-Analysen in dem Teilkollektiv der Studienpatienten mit einer QRS-Dauer $<120\text{ms}$ wiederholt. Hierbei verminderte sich die Patientenzahl von $n = 104$ auf $n = 80$, wodurch die statistische Power limitiert war. Für die logistische Regression und die ROC-Analyse erfolgte hierbei eine erneute, an der Verteilung in dieser Subkohorte orientierte Dichotomisierung der Hämodynamikparameter am Median. Bei der bivariaten Korrelation zeigte sich trotz dieser Korrektur für die lange QRS-Dauer das Intervall PePV6 insgesamt am stärksten mit den Hämodynamikparametern assoziiert. Die zweitstärkste Korrelation fand sich aber nun für den zweiten Parameter, welcher die P-Wellen-Dauer außer Betracht ließ und zugleich die Kammererregung ebenfalls nicht beinhaltete, das Intervall PeQ (gemessen vom Ende der P-Welle in V1 bis zum frühesten Beginn eines QRS-Komplexes). Für den linkskardialen Tei-Index wies dieser Parameter nun sogar (mit geringem Abstand) die stärkste Korrelation auf. Für die linksventrikuläre Füllungsfraktion war die Korrelation in dieser Analyse am stärksten mit PPV6, dem Parameter, der vom Beginn der P-Welle bis zum QRS-Maximum in V6 definiert war. Bei der logistischen Regression zeigte sich wiederum bei der Mehrzahl der Parameter die Assoziation am stärksten für PePV6. Allerdings waren nur noch vier der 6 Hämodynamik-Parameter überhaupt noch signifikant assoziiert, andere als Tendenz. Dies ist vermutlich der verminderten Größe der Kohorte zuzuschreiben. Einzig in der Analyse der ROC-AUC für die linksventrikuläre Füllungsfraktion bei Patienten mit einem QRS $< 120\text{ms}$ fand sich knapp die stärkste Assoziation mit der traditionellen PQ-Zeit. Insgesamt wurden 60 Assoziationsanalysen durchgeführt, 30 mit allen Studienpatienten und 30 in der Subgruppe mit einer QRS-Dauer $<120\text{ms}$. Bei 47 von 60 dieser Analysen (27/30 mit der Gesamtkohorte, 20/30 bei QRS $<120\text{ms}$) erwies sich PePV6 als am stärksten mit der Hämodynamik assoziiert, was diesen Parameter nicht nur gegenüber der PQ-Zeit, sondern auch gegenüber den übrigen neu definierten Intervallen hervorhebt. Bezüglich der Einbeziehung der initialen

Kammererregung ist zu sagen, dass die Addition der Dauer bis zum QRS-Maximum in V1, also die Einrechnung der initialen rechtsventrikulären Erregung, keine Verbesserung der Prädiktion ungünstiger Hämodynamik ermöglichten, während die Hinzunahme des initialen QRS-Anstiegs in V6 offenbar zusätzliche hämodynamisch korrelierte Information beitrug. Der, gemessen an der Häufigkeit der stärksten Assoziation, zweitstärkste Parameter war die PeQ-Zeit, also der andere Parameter, der die P-Wellen-Dauer nicht beinhaltete. Dieser Parameter war bei 6 von 60 Analysen am stärksten assoziiert (1/30 bei allen Studienpatienten, 5/30 bei Patienten mit QRS <120 ms). PPV6 (Parameter, der sowohl die P-Wellendauer, als auch die initiale LV-Erregung reflektiert) war bei 3/60 Assoziationsanalysen am stärksten prädiktiv (1/30 in der Gesamtkohorte, 2/30 bei Patienten mit QRS <120 ms). In 1/60 Analysen war P0PV6, und ebenfalls nur in 1/60 Analysen PQ stärker assoziiert als die übrigen Intervalle. Bei einer der Analysen war die hämodynamische Prädiktion von PePV6 und PeQ gleich.

Kutyifa et al haben anhand von Patienten der MADIT-CRT-Studie (Multicenter Automatic implantable defibrillator Trial – Cardiac Resynchronization Therapy) die Assoziation der PQ-Zeit zu Herzinsuffizienzereignissen und Sterblichkeit untersucht.(73) MADIT-CRT hatte randomisiert bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (LVEF \leq 30%) und einem verbreiterten QRS-Komplex die Wirksamkeit der biventrikulären Stimulation in Kombination mit einem Defibrillator (CRT-D-Therapie) mit der Therapie durch einen Defibrillator ohne biventrikuläre Stimulation verglichen.(84) Hierbei zeigte sich im kombinierten Endpunkt eine hoch signifikante Verbesserung des klinischen Endpunktes.(84) Allerdings war diese begrenzt auf Patienten mit Linksschenkelblock.(84) Kutyifa et al. konnten in der genannten Sekundäranalyse zeigen, dass bei Patienten ohne Linksschenkelblock in der ICD-Gruppe die klinische Verschlechterung im Sinne des Endpunktes Tod oder Herzinsuffizienzereignis mit einer langen PQ-Zeit assoziiert war, und dass sich der kombinierte Endpunkt dann durch CRT-Stimulation auch ohne Linksschenkelblock verbessern ließ, wenn eine PQ-Zeit \geq 230ms zugrunde lag.(73) Dieser Effekt blieb auch im Langzeitverlauf nachweisbar.(73,74) In der Analyse klinischer Ereignisse anhand der PQ-Zeit bei Herzinsuffizienzpatienten mit breitem QRS-Komplex ohne Linksschenkelblock fiel auf, dass die ungünstige Auswirkung der PQ-Zeit auf das Auskommen der Patienten bei der Analyse nach Quintilen der PQ-Zeit offenbar einen Schwellenwerteffekt aufwies.(73,74) Herzinsuffizienz begünstigende Auswirkungen einer langen PQ-Zeit schienen also über einen relativ breiten Bereich weniger klinisch wirksam zu sein, waren ab einem Grenzwert dann aber klar zunehmend nachweisbar.(73,74)

Aufbauend auf dieser PQ-bezogenen Sekundäranalyse der Daten der MADIT-CRT-Studie durch Kutlyifa et al. wurde im hier untersuchten Patientenkollektiv evaluiert, ob nichtlineare Eigenschaften der statistischen Assoziation von Parametern der AV-Leitung und solchen der zeitbasierten Hämodynamik zu finden wären. Tatsächlich fanden sich kongruent bei der Darstellung und Testung (Kruskal-Wallis-Test) der mittleren LV-Füllungsfraktion über die Quartile der Intervalle PQ, PeQ und PePV6 signifikante nichtlineare diskontinuierliche Reduktionen der LV-Füllungsfraktion jenseits des dritten Quartils, während sich die Werte in den drei unteren Quartilen nur wenig unterschieden. Jenseits des dritten Quartils (PeQ 108ms, PePV6 148ms) wurde eine deutliche Reduktion der kardialen Herzleistung detektiert. Dieses obere Quartil umfasste ca. 45% der Patienten mit AV-Block I°, aber auch ca. 7% der Patienten ohne vordefinierten AV-Block I°.

Die neu definierten Parameter identifizierten in der gepoolten Patientengruppe im Vergleich mit der PQ-Zeit andere Patienten mit langer versus normaler oder kurzer AV-Leitung. Durch die Parameter PePV6 und PeQ wurden etwa 20% der Patienten gegenüber der Einteilung nach der PQ-Zeit in beide Richtungen reklassifiziert. Hieraus wird plausibel, dass sich signifikant unterschiedliche hämodynamische Assoziationen für die unterschiedlichen Leitungsparameter ergaben.

Es lässt sich also sagen, dass bei den für diese Studie untersuchten Krankenhauspatienten die Subtraktion der atrialen Erregung und die Addition der initialen linksventrikulären Erregung bis zum QRS-Maximum in V6 die Assoziation verzögerter AV-Leitung zu links- und rechtskardialen zeitbasierten Parametern der Hämodynamik im Vergleich zur herkömmlich angewandten PQ-Zeit signifikant verbesserte. Der hierzu definierte, als PePV6 benannte Intervallparameter unterschied sich in seiner prädiktiven Präzision hierbei klar positiv von allen anderen getesteten Zeitmaßen. Die partielle Berücksichtigung nur der linksatrialen Erregung durch Beginn der Messung vom Nulldurchgang der P-Welle in Ableitung V1 und die Hinzunahme der frühen rechtsventrikulären Kammererregung bis zum QRS-Maximum in V1, erbrachte dagegen keinen erkennbaren Vorteil, auch nicht in der Assoziation mit rechtskardialen Parametern.

Nishimura und Kollegen konnten invasiv durch Messung kardialer Drücke im Herzkatheter bei Patienten mit einem AV-Block sowie auch Verbreiterung des QRS-Komplexes eine schwere systolische Dysfunktion, einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck sowie LA-Druck nachweisen.⁽⁸⁵⁾ Außerdem zeigten sie eine

ineffektive deutlich verkürzte Dauer der diastolischen Füllung sowie erhöhte Prävalenz einer Mitralklappeninsuffizienz.(85) Hierzu passt der Befund in der vorliegenden Studie, dass die linksatrialen Dimensionen bei Patienten mit langer PePV6-Zeit größer sind. Nishimura et al. konnten durch atrioventrikulär angepasste Stimulation im Vergleich zu Patienten ohne AV-Block eine Verbesserung der Kontraktilität, des LV-enddiastolischen Druckes sowie Optimierung der Dauer der diastolische LV-Füllung erreichen.(85) Eine diastolische Mitralklappeninsuffizienz trat unter AV-Optimierung nicht mehr auf.(85) Keene et al. verglichen bei Patienten mit AV-Block I° (PQ MW 266ms) und intraventrikulärer Leitungsstörung (QRS MW 123ms) die Differenzen der Möglichkeit einer RV-Stimulation sowie His-Bündel-Stimulation, insbesondere auch im Hinblick auf die Entwicklung einer ventrikulären Dyssynchronie, was durch die His-Bündelstimulation effektiv vermieden werden konnte.(86)

Insgesamt kristallisierte sich in unserer Studie ein neu etabliertes EKG-Intervall der AV-Leitung heraus, welches sich gemessen an dopplerbasierten hämodynamischen Echo-Parametern als klar prädiktiv überlegen erwies.

Es handelte sich dabei um das PePV6-Intervall vom Ende der P-Welle bis zum QRS-Maximum in V6. In zweiter Linie war auch das PeQ-Intervall, welches vom Ende der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes definiert wurde, besser als die PQ-Zeit mit den hämodynamischen Variablen assoziiert. Das zweitgenannte Intervall gewann insbesondere dann an Stärke der Assoziation, wenn Patienten mit Schenkelblock aus der Analyse herausgenommen wurden. Aber auch in dieser Subgruppe blieb PePV6 ein hoch assoziierter Prädiktor.

Die vorliegende Arbeit hat als klare Limitation trotz des gepaarten Kontrolldesigns die typischen Begrenzungen einer Beobachtungsstudie. So können nicht gemessene und nicht bekannte Parameter die Ergebnisse beeinflusst haben. Zugleich war die untersuchte Patientenzahl im Sinn einer mechanistisch orientierten Pilotstudie limitiert, während klinische Endpunkte nicht untersucht wurden und in diesem Studiendesign sicher auch nicht untersuchbar waren. Zusätzlich war die Durchführung der Studie durch die Bedingungen der COVID-19-Pandemie beeinträchtigt. Abweichend vom ursprünglich geplanten prospektiven Design mussten die Patienten retrospektiv identifiziert werden.

Es zeigte sich zusammenfassend, dass durch Subtraktion der P-Welle und Addition des Beginns der linksventrikulären Erregung in V6 mit PePV6 ein Parameter gefunden wurde,

der sich als besonders hoch mit hämodynamischen Echo-Parametern assoziiert erwies. Dieser Parameter könnte zur präziseren Identifikation einer atrioventrikulären Dromotopathie wertvoll sein. Weitere, insbesondere auch an klinischen Parametern orientierte Untersuchungen zur Evaluation des PePV6-Intervalls sollten erfolgen.

7 Literaturverzeichnis

1. Keith A, Flack M. The Form and Nature of the Muscular Connections between the Primary Divisions of the Vertebrate Heart. *J Anat Physiol*. April 1907;41(Pt 3):172–89.
2. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J*. Juli 1967;29(4):469–89.
3. Rybak K, Nowak B, Pfeiffer D, Frölig G, Lemke B. Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy“. *Kardiologie*. 2008;2:463–78.
4. Waller AD. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. *J Physiol*. 1887;8(5):229–34.
5. Einthoven W. The string galvanometer and the human electrocardiogram. In: *KNAW proceedings*. 1903. S. 107–15.
6. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, van Herpen G, Kors JA, Macfarlane P, Mirvis DM, Pahlm O, Rautaharju P, Wagner GS. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*. 13. März 2007;115(10):1306–24.
7. Wilson FN, KOSSMANN CE, BURCH GE, GOLDBERGER E, GRAYBIEL A, HECHT HH, JOHNSTON FD, LEPESCHKIN E, MYERS GB. Recommendations for standardization of electrocardiographic and vectorcardiographic leads. *Circulation*. 1954;10(4):564–73.
8. AlGhatrif M, Lindsay J. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 30. April 2012;2(1):10.3402/jchimp.v2i1.14383.
9. Klinge R. Definition des EKGs und seiner Anteile. In: Klinge R, Herausgeber. *Das Elektrokardiogramm* [Internet]. 10., aktualisierte und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2015 [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1082341#/ebook_1082341_SL44156889
10. Klinge R. Erregungsüberleitungsstörungen. In: Klinge R, Herausgeber. *Das Elektrokardiogramm* [Internet]. 10., aktualisierte und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2015 [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1082341#/ebook_1082341_SL44162497
11. James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J*. 1. Oktober 1963;66(4):498–508.
12. Da Costa D, Brady WJ, Edhouse J. Bradycardias and atrioventricular conduction block. *BMJ*. 2. März 2002;324(7336):535–8.
13. Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. *J Interv Card Electrophysiol*. 1. November 2006;17(2):139–52.
14. Salden FCWM, Kutuyifa V, Stockburger M, Prinzen FW, Vernoooy K. Atrioventricular dromotopathy: evidence for a distinctive entity in heart failure with prolonged PR interval? *EP Eur*. 1. Juli 2018;20(7):1067–77.
15. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, Barker D, Patwala A, Morley-Davies A, Satchithananda D, Nolan J, Myint PK, Buchan I, Loke YK, Mamas MA. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 1. Mai 2016;102(9):672–80.
16. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term Outcomes in Individuals With Prolonged PR Interval or First-Degree Atrioventricular Block. *JAMA*. 24. Juni 2009;301(24):2571–7.
17. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA,

- Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *The Lancet*. 28. Februar 2009;373(9665):739–45.
18. Authors/Task Force Members, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J-C, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 1. August 2013;34(29):2281–329.
 19. Zechner R, Glaser F. EKG-Beispiel: Hochgradiger AV-Block. *J Für Kardiologie-Austrian J Cardiol*. 2019;26(3):78–81.
 20. Klinge R. Veränderungen des QRS-Komplexes (Erregungsausbreitungsstörungen in den Herzkammern, Schenkelblockbilder). In: Klinge R, Herausgeber. *Das Elektrokardiogramm* [Internet]. 10., aktualisierte und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2015 [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1082341#/ebook_1082341_SL44158847
 21. Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks Revisited. *Circulation*. 6. März 2007;115(9):1154–63.
 22. Surawicz Borys, Childers Rory, Deal Barbara J., Gettes Leonard S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 17. März 2009;53(11):976–81.
 23. Breithardt G, Wichter T, Reinecke H, Budde T, Eckardt L, Borggrefe M, Baumgartner H. Kardiologie. In: Greten H, Rinninger F, Greten T, Herausgeber. *Innere Medizin* [Internet]. 13. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2010 [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/771922#/ebook_771922_SL25915281
 24. Okamoto M, Tsubokura T, Kajiyama G, Miyatake K, Kinoshita N, Sakakibara H, Nimura Y. Diastolic atrioventricular valve closure and regurgitation following atrial contraction: Their relation to timing of atrial contraction. *Clin Cardiol*. 1989;12(3):149–53.
 25. Singh S, Goyal A. The Origin of Echocardiography. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(4):431–8.
 26. Acierno LJ, Worrell LT. Inge Edler: Father of echocardiography. *Clin Cardiol*. 5. Dezember 2006;25(4):197–9.
 27. Edler I, Hertz CH. The Use of Ultrasonic Reflectoscope for the Continuous Recording of the Movements of Heart Walls. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24(3):118–36.
 28. Effert S, Domanig E. Diagnostik intraaurikulärer Tumoren und großer Thromben mit dem Ultraschall-Echoverfahren. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Januar 1959;84(1):6–8.
 29. Feigenbaum H, Waldhausen JA, Hyde LP. Ultrasound Diagnosis of Pericardial Effusion. *JAMA*. 1. März 1965;191(9):711–4.
 30. Bom N, Lancée CT, Van Zwieten G, Kloster FE, Roelandt J. Multiscan Echocardiography. *Circulation*. 1. November 1973;48(5):1066–74.
 31. Kloster FE, Roelandt J, Cate FJT, Bom N, Hugenholtz PG. Multiscan Echocardiography. *Circulation*. 1. November 1973;48(5):1075–84.
 32. Roelandt J, Kloster FE, ten Cate FJ, van Dorp WG, Honkoop J, Bom N, Hugenholtz PG. Multidimensional echocardiography. An appraisal of its clinical usefulness. *Br Heart J*. Januar 1974;36(1):29–43.

33. vonRamm OT, Thurstone FL. Cardiac imaging using a phased array ultrasound system. I. System design. *Circulation*. 1. Februar 1976;53(2):258–62.
34. Kisslo J, vonRamm OT, Thurstone FL. Cardiac imaging using a phased array ultrasound system. II. Clinical technique and application. *Circulation*. 1. Februar 1976;53(2):262–7.
35. Doppler C. Ueber das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrierenden Theil in sich schliessenden allgemeineren Theorie [Internet]. 1842 [zitiert 2. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bvb:210-09-014047463-0>
36. Rushmer RF, Baker DW, Johnson WL, Strandness DE. Clinical Applications of A Transcutaneous Ultrasonic Flow Detector. *JAMA*. 30. Januar 1967;199(5):326–8.
37. Barber FE, Baker DW, Nation AWC, Strandness DE, Reid JM. Ultrasonic Duplex Echo-Doppler Scanner. *IEEE Trans Biomed Eng*. März 1974;BME-21(2):109–13.
38. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, von Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie*. 1. September 2020;14(5):396–431.
39. Haas NA, Kleideiter U. Grundlagen. In: Haas NA, Kleideiter U, Herausgeber. *Kinderkardiologie* [Internet]. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2011 [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1004081#/ebook_1004081_SL39191429
40. Nagel E, Hess OM. Ventrikelfunktion: Systolische und diastolische Funktion. In: Hess OM, Simon RWR, Herausgeber. *Herzkatheter: Einsatz in Diagnostik und Therapie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000 [zitiert 4. Juli 2021]. S. 170–98. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-56967-8_6
41. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1. Januar 1976;37(1):7–11.
42. Erbel R, Schweizer P, Lambert H, Henn G, Meyer J, Krebs W, Effert S. Echoventriculography -- a simultaneous analysis of two-dimensional echocardiography and cineventriculography. *Circulation*. 1. Januar 1983;67(1):205–15.
43. ERBEL R, KREBS W, HENN G, SCHWEIZER P, RICHTER HA, MEYER J, EFFERT S. Comparison of single-plane and biplane volume determination by two-dimensional echocardiography I. Asymmetric model hearts*. *Eur Heart J*. 1. Oktober 1982;3(5):469–80.
44. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1. August 2017;18(8):833–40.
45. Blessberger H, Hackl M. Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography. *J Für Kardiologie - Austrian J Cardiol*. 20. November 2018;25(11):343–8.
46. Bergenzaun L, Öhlin H, Gudmundsson P, Willenheimer R, Chew MS. Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) in shock: a valuable echocardiographic parameter in intensive care patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 30. Mai 2013;11(1):16.
47. Terada T, Mori K, Inoue M, Yasunobu H. Mitral annular plane systolic excursion/left ventricular length (MAPSE/L) as a simple index for assessing left ventricular longitudinal function in children. *Echocardiography*. 2016;33(11):1703–9.
48. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P, Reviewers: This document was reviewed by

- members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1. November 2017;18(11):1205–1205af.
49. Seo Yoshihiro, Ishizu Tomoko, Enomoto Yoshiharu, Sugimori Haruhiko, Aonuma Kazutaka. Endocardial Surface Area Tracking for Assessment of Regional LV Wall Deformation With 3D Speckle Tracking Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1. April 2011;4(4):358–65.
 50. Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, Celebi O, Krebs A, Habedank D, Dietz R. Baseline Doppler parameters are useful predictors of chronic left ventricular reduction in size by cardiac resynchronization therapy. *EP Eur*. 1. Januar 2008;10(1):69–74.
 51. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. Dezember 1995;26(6):357–66.
 52. Eidem BW, Tei C, O’Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: Myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr*. 1. September 1998;11(9):849–56.
 53. Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J*. 2016;68(1):83–7.
 54. Bossone E, D’Andrea A, D’Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, Cittadini A, Rubenfire M, Naeije R. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 1. Januar 2013;26(1):1–14.
 55. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1. Juli 2010;23(7):685–713.
 56. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, López-Candales A. Tricuspid Annular Systolic Velocity: A Useful Measurement in Determining Right Ventricular Systolic Function Regardless of Pulmonary Artery Pressures. *Echocardiography*. 2006;23(9):750–5.
 57. Angelini ED, Homma S, Pearson G, Holmes JW, Laine AF. Segmentation of real-time three-dimensional ultrasound for quantification of ventricular function: A clinical study on right and left ventricles. *Ultrasound Med Biol*. 1. September 2005;31(9):1143–58.
 58. Lu KJ, Chen JXC, Profitis K, Kearney LG, DeSilva D, Smith G, Ord M, Harberts S, Calafiore P, Jones E, Srivastava PM. Right Ventricular Global Longitudinal Strain Is an Independent Predictor of Right Ventricular Function: A Multimodality Study of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Real Time Three-Dimensional Echocardiography and Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32(6):966–74.
 59. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1. Oktober 1984;70(4):657–62.
 60. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston TO Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

- Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1. Dezember 2016;17(12):1321–60.
61. Ha Jong-Won, Andersen Oyvind S., Smiseth Otto A. Diastolic Stress Test. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1. Januar 2020;13(1_Part_2):272–82.
 62. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic Findings in 122,043 Individuals. *Circulation*. 1. Juni 1962;25(6):947–61.
 63. Perlman LV, Ostrander LD, Keller JB, Chiang BN. An Epidemiologic Study of First Degree Atrioventricular Block in Tecumseh, Michigan. *Chest*. 1. Januar 1971;59(1):40–6.
 64. Daubert J-C, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and Interatrial Conduction Delay: Pacing *Clin Electrophysiol*. 2004;27(4):507–25.
 65. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J*. 1. Januar 2001;22(1):22–36.
 66. Ramsaran EK, Spodick DH. Electromechanical delay in the left atrium as a consequence of interatrial block. *Am J Cardiol*. 15. Mai 1996;77(12):1132–4.
 67. Wish M, Gottdiener JS, Cohen AI, Fletcher RD. M-mode echocardiograms for determination of optimal left atrial timing in patients with dual chamber pacemakers. *Am J Cardiol*. 1. Februar 1988;61(4):317–22.
 68. Chirife R. Left Heart Function During Right Heart Pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(9):1451–5.
 69. Wang K, Xiao HB, Fujimoto S, Gibson DG. Atrial electromechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Heart*. 1. Oktober 1995;74(4):403–7.
 70. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J*. 1. November 2001;142(5):823–7.
 71. Kerlan JE, Sawhney NS, Waggoner AD, Chawla MK, Garhwal S, Osborn JL, Faddis MN. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 1. Februar 2006;3(2):148–54.
 72. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Pieragnoli P, Musilli N, Colella A, Ricciardi G, Michelucci A, Padeletti L. Echocardiographic Examination of Atrioventricular and Interventricular Delay Optimization in Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 1. Mai 2005;95(9):1108–10.
 73. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. PR Interval Identifies Clinical Response in Patients With Non-Left Bundle Branch Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1. August 2014;7(4):645–51.
 74. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, McNitt S, Kutyifa V. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. *Clin Res Cardiol*. 1. November 2016;105(11):944–52.
 75. Lin J, Buhr KA, Kipp R. Effect of PR Interval on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: A Secondary Analysis of the COMPANION Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(2):185–91.
 76. Böhm K, Mardorf S, Nöthen M, Schelhase T, Hoffmann E, Hokema A, Menning S, Schüz B, Sulmann D, Tesch-Römer C, Wurm S, Kroll LE. Gesundheit und Krankheit im Alter [Internet]. Robert Koch-Institut; 2009 Mai [zitiert 7. September 2021]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3220>
 77. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1. April 1989;79(4):845–53.
 78. Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, Alehagen U. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 14. Februar 2013;34(7):529–39.

79. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive Heart Failure and QRS Duration: Establishing Prognosis Study. *Chest*. 1. August 2002;122(2):528–34.
80. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P Wave Indices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1. Februar 2009;2(1):72–9.
81. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: The role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm*. 1. Januar 2014;11(1):93–8.
82. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 1. November 2014;100(21):1673–80.
83. Senju N, Ikeda S, Koga S, Miyahara Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kohno S. The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies. *Heart Vessels*. 1. November 2007;22(6):393–7.
84. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med*. 1. Oktober 2009;361(14):1329–38.
85. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. Februar 1995;25(2):281–8.
86. Keene D, Shun-Shin MJ, Arnold AD, March K, Qureshi N, Ng FS, Tanner M, Linton N, Lim PB, Lefroy D, Kanagaratnam P, Peters NS, Francis DP, Whinnett ZI. Within-patient comparison of His-bundle pacing, right ventricular pacing, and right ventricular pacing avoidance algorithms in patients with PR prolongation: Acute hemodynamic study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(11):2964–74.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Richard Erich Auge, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dopplerbasierte kardiale Hämodynamik und elektrokardiographische atrioventrikuläre Erregungssequenz bei Patienten mit atrioventrikulärer Leitungsstörung und Kontrollpatienten mit normaler Leitung“ („Doppler-derived cardiac performance and sequential electrocardiographic activation in patients with atrio-ventricular conduction disturbance and controls with normal conduction“) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. med. Martin Stockburger, für die unermüdliche Unterstützung und hervorragende Betreuung der Arbeit danken. Ohne sein Engagement hätte diese Dissertation nicht realisiert werden können. Er half mir nicht nur durch gedankliche, fachliche und methodische Anregungen, sondern begleitete mich auch jeder Zeit unterstützend mit Geduld und konstruktiver Kritik auf meinem wissenschaftlichen Weg und im Rahmen meiner klinischen Entwicklung.

Ich möchte weiterhin Prof. Dr. F. Knebel für seine wertvollen Hilfestellungen und seine fachlichen Hinweise danken.

Besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. V. Kutyifa für Ihre inhaltliche Hilfe und wertvollen Tipps.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Eltern, Dres. Sylvia und Volkmar Auge, meiner Zwillingsschwester und ihrem Ehemann, Elisabeth und Christian Plate, sowie meinen bezaubernden Neffen Justus und Noah Plate. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Ich möchte meinen Schwiegereltern, Martina und Mario Kalk, für die tatkräftige Unterstützung danken.

Meinen wundervollen Kindern Ida und Oskar möchte ich für ihre Liebe, Inspiration und unendliche Geduld danken, die sie aufgebracht haben, als sie so oft auf ihren Papa verzichten mussten.

Der größte Dank gilt jedoch meiner Ehefrau Maria. Ohne ihre Hilfe, unendliche Geduld und ihren Rückhalt hätte ich diese Arbeit niemals realisieren können, weswegen ich ihr diese Arbeit widme.