

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus der Medizinischen Klinik II für Kardiologie und Pulmologie
Direktor/Abteilungsleiter: Prof. Dr. H. –P- Schultheiss

Korrelation der T-Wellen Alternans Analyse mit der kardialen
Pumpfunktion und mit hämodynamischen Parametern bei
Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Haitham Mutlak
aus Halle/Saale

Referent: Prof. Dr. Markus Zabel

Korreferent: PD. Dr. Wilhelm Haverkamp

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin
Berlin

Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 23.03.2007

Für meinen Vater und Outi

1. EINLEITUNG:	6
2. METHODE	9
2.1 Studiendesign	9
2.2 Patientenkollektiv	9
2.3 Erhobene Parameter zur Risikostratifikation	9
2.4 Einschlusskriterien	10
2.5 Ausschlusskriterien	11
2.6 T-Wellen-Alternans – Testung	11
2.6.1 Apparative und technische Voraussetzungen	11
2.6.2 Hautpräparation und Elektrodenplatzierung	13
2.6.3 Techniken zur Geräuschreduzierung	15
2.6.3.1 Signalredundanz und multipolare Elektroden	15
2.6.3.2 Vergrößerungsmethode (Enhancement)	15
2.6.4 Ableitungen des Oberflächen-EKG	17
2.6.5 T-Wellen-Alternans-Testung und geleitete Ergometrie	20
2.7 Die Spektralanalyse	21
2.7.1 Errechnete Messwerte aus der Spektralanalyse	23
2.7.2 T-Wellen-Alternans-Berichte	25
2.8 Bewertung des T-Wellen-Alternans	31
2.9 Störeinflüsse	32
2.10 Statistik	34
3. ERGEBNISSE	35
3.1 Demographie	35
3.2 Ergebnisse der Echokardiographie	35
3.3 Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung	35
3.4 Patienten mit vollständigem Datensatz	36
3.5 Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Untersuchung	36
3.4 Ergebnisse der T-Wellen-Alternans-Untersuchung	38
3.5 Vergleich der strukturellen und hämodynamischen Parameter in den Gruppen TWA-positiv, TWA-negativ und TWA-unbestimmbar (INDET)	39
3.6 Vergleich zwischen TWA und hämodynamischen Messparametern	39
3.7 Einfluss der Medikation auf den T-Wellen-Alternans-Befund	43
4. DISKUSSION	44

4.1 T-Wellen-Alternans, Hämodynamik und linksventrikuläre Funktion (LVF)	44
4.2 Pathophysiologische Mechanismen und die Rolle von Calcium bei Herzinsuffizienz mit Auswirkung auf den T-Wellen-Alternans	47
4.3 TWA-Messung als unabhängiger Risikofaktor und Vergleich mit anderen Risikomarkern für den plötzlichen Herztod	51
4.4 Arrhythmogener Mechanismus, der durch die TWA-Messung erfasst wird	54
4.5 Risikostratifikation bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie	55
4.6 Zusammenfassung	58
4.7 Schlussfolgerung	58
5. LITERATURVERZEICHNIS	59
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
7. TABELLENVERZEICHNIS	65
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:	66

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CH 2000™ System zur Messung und Auswertung des T-Wellen Alternans.	12
Abb. 2: Patientenmodul mit Verbindungen für Spezialelektroden und handelsüblichen EKG-Elektroden. Das Modul trägt der Patient während der Untersuchung bei sich.	12
Abb. 3: Multipolare Elektroden (Hi-Res™) und Hautpräparationsmittel zur Impedanzminderung für die TWA-Messung.	13
Abb. 4: Elektrodenverschaltung für die transthorakale Impedanzmessung	16
Abb. 5: Vergrößerungsmethode am Beispiel der Ableitung Linkes Bein (LL). Die Signale werden miteinander kombiniert und zu einem EKG Signal mit geringem Störpegel verarbeitet.	17
Abb. 6: Positionierung der EKG Elektroden zur T-Wellen-Alternans Messung.....	18
Abb. 7: Elektrodenschema für die Ableitungen nach Frank und Darstellung der drei Ableitungsebenen X, Y und Z nach Frank. Die Ableitungspunkte sind mit einem Kreis gekennzeichnet, die Ableitungsebenen mit Vektoren.	
Abb. 8: Oszillation der T-Welle bei makroskopischen Alternans.....	21
Abb. 9: Algorithmus der Spektralanalyse für einen Messpunkt t. Die dargestellte Abbildung zeigt die vom CH-2000-System durchgeführten Arbeitsschritte zur Berechnung eines T-Wellen Alternationsspektrums.	23
Abb. 10: Darstellung der Parameter Alternansstärke und Störpegel zum Zeitpunkt 0,5 (Zyklen/Schlag). Die wahre Alternansstärke liegt über dem Störpegel S_{nb}	23
Abb. 11: Schematische Darstellung zur Ermittlung der Alternansspannung. Der Wert der Alternansspannung (V_{alt}) entspricht der Differenz zwischen dem Schlag mit hoher/niedriger Amplitude und dem von System berechneten Durchschnittsschlag.	24
Abb. 12: Alternans Ratio (k) in Relation zur Alternansamplitude und dem Mittleren Störpegel. Die Bedeutung der Störpegels wird in A deutlich. Es wird eine Alternansamplitude dargestellt, die mit hohen Störpegeln einhergeht. Bei einer Alternansratio von 0,49 kann nicht ausgeschlossen werden ob der Alternans nicht Störpegel bedingt ist. In B ist der Alternans Peak bei 0,5 Zyklen/Schlag gleich dem Peak in A, jedoch ohne Störsignale. Die Alternansratio beträgt 44,1 und erfüllt somit Signifikanzkriterien.	25
Abb. 13: Vektor-Trend-Bericht eines 61-jährigen Patienten mit einer EF von 31% und positiven T-Wellen-Alternanst. Zu sehen ist der kontinuierlichen Anstieg der Herzfrequenz bei Belastung, sowie das Überschreiten der Schwellenfrequenz von 105 Schlägen/min. Die Anzahl der %schlechten Schläge und die Störsignale liegen unterhalb der geforderten Grenzwerte und haben keinen Einfluss auf den in den signalverstärkten Ableitungen EVM, eX, eY, eZ und eV4 gemessenen Alternans. Man erkennt deutlich die signifikante Alternansratio mit steigender Herzfrequenz (grau unterlegt).	27
Abb. 14: Alternans Trenbericht 9 Ableitungen eines 61-jährigen Patienten mit einer EF von 31% und positiven T-Wellen-Alternanst. Zu erkennen auch hier die steigender Herzfrequenz zunehmende Alternansratio, bei minimalen Störsignalen.	28

Abb. 15: Alternans Vektor Spektrum Bericht eines 61-jährigen Patienten mit einer EF von 31% und positiven T-Wellen-Alternanst. In den Signalverstärkten Ableitungen zu einem festgelegten Zeitpunkt t lassen sich Alternansstärke und Ratio berechnen. Die Werte sind in der Tabelle (Testergebnisse) nochmals dargestellt. Eine Alternansratio >3 ist für die Erfüllung der Signifikanzkriterien erforderlich.....	30
Abb. 16: Alternans Vektor Spektrum Bericht des gleichen Patienten (61 Jahre, männlich, EF 31%)	31
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der TWA Befunde in POS, NEG und INDET	38
Abb. 18: Boxplot Diagramm: Ejektionfraktion (EF%) im Vergleich zu den Testergebnissen POS, NEG und INDET. Es ergibt sich eine Signifikanz $p = 0,00...$	41
Abb. 19: Vergleich von linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser in Bezug auf die T-Wellen Alternans Testung. Es errechnet dich eine Signifikanz $p = 0,001...$	42
Abb. 20: Vergleich des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAM) in Bezug auf die T-Wellen Alternans Testung. Es errechnet sich eine Signifikanz $p = 0,012.....$	43

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Position der Elektroden für die Ableitung in der X-, Y- und Z-Ebene nach Frank	19
Tab. 2: Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Untersuchung	37
Tab. 3: Subgruppen POS, NEG, INDET mit Mittelwerten und Standardabweichungen der hämodynamischen und strukturellen Parameter	39
Tab. 4: Signifikanztestung der erhobenen Parameter	40

8. Abkürzungsverzeichnis:

APD	Aktionspotential
BRS	Baroreflexsensitivität
CBF	Campus Benjamin Franklin
CI	Herzindex
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
FDA	Food and Drug Administration
FS	Fractional Shortening
FFT	Fast Fourier Methode
FP	Korrespondenzpunkt (Fiducial Point)
ICD	intrakardialer Defibrillator
IVS	interventrikuläres Septum
LVEDD	linksventrikulär enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVP	linksventrikulärer Druck
LZ-EKG	Langzeit Elektrokardiogramm
NSVT	nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie
NYHA	New York Heart Association
PAM	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PC	Pulmonalkapillärer Druck
PCR	Polymerasekettenreaktion
pHT	plötzlicher Herztod
RA	rechtsatrialer Druck
RNV	Radionuklidventrikulographie
SAEKG	Signal verstärktes Elektrokardiogramm
VF	Kammerflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
TWA	T-Wellen-Alternans

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Haitham Mutlak, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Korrelation der T-Wellen-Alternans Analyse mit der kardialen Pumpfunktion und mit hämodynamischen Parametern bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM), selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Markus Zabel für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit. Für die vielseitige Unterstützung, Beratung, Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Steffen Behrens und vor allem bei Prof. Dr. med. Markus Zabel.

Außerdem möchte ich mich bei allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Untersuchung teilzunehmen, bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank Frau R. Brennfleck, für die überaus freundliche Hilfe bei allen aufgetretenen Fragen und Problemen. Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Gabriele Stümpel für die Korrektur von Orthographie und Format. Kevin danke ich für die Hilfe bei der Bildbearbeitung. Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mich über die Jahre bei der Fertigstellung der Arbeit ermutigt und unterstützt hat.