

2. Methode

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Studie, die monozentrisch am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin durchgeführt wurde. Bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten dilatativen Kardiomyopathie wurde, nach prospektivem Einschluss in die Studie eine TWA-Testung im Mikrovoltbereich durchgeführt.

Ziel dieser Studie war zu überprüfen, inwieweit strukturelle und hämodynamische Parameter das Ergebnis der T-Wellen-Alternans-Testung beeinflussen. Die möglichst kurz zuvor erhobenen Messparameter wie rechtsatrialer Druck, pulmonalkapillärer Druck, pulmonalarterieller Mitteldruck, Herzindex, Dicke des interventrikulären Septums und linksventrikulär enddiastolischer Durchmesser wurden mit den Ergebnissen der T-Wellen Alternans Analyse korreliert.

2.2 Patientenkollektiv

Zwischen November 1998 und Ende Dezember 1999 wurden insgesamt 150 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Kollektiv setzte sich wie folgt zusammen:

- Patienten, die wegen diagnostizierter DCM oder bioptisch gesicherter Myokarditis stationär in der Charité Campus Benjamin Franklin (CBF) behandelt wurden.
- Patienten, die sich nach Beendigung der stationären Versorgung in der Myokarditis-Sprechstunde der Charité-CBF vorstellten.

Alle Patienten wurden über die Untersuchung und deren Zielsetzung informiert und erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit.

2.3 Erhobene Parameter zur Risikostratifikation

Für die vorliegende Studie wurden folgende Daten anamnestisch erhoben:

- Klinische Diagnose einer DCM oder bioptisch gesicherte Myokarditis
- Medikation

- Alter und Geschlecht des Patienten

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- T-Wellen-Alternans-Testung im Mikrovoltbereich
- Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF [%]) durch:
 - Linksherzkatheteruntersuchung
 - Radionuklidventrikulographie (RNV)
 - echokardiographische Untersuchung
- Ein 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) zur Verifikation eines Sinusrhythmus
- Rechtsherz-Einschwemmkatheter Untersuchung zur Bestimmung von:
 - pulmonalkapillärem Druck (PC [mmHg])
 - pulmonalarteriellem Mitteldruck (PAM [mmHg])
 - rechtsatrialem Druck (RA [mmHg])
 - Cardiac Index (CI [l/min/m²])
- Echokardiographie zur Bestimmung von:
 - linksventrikulären enddiastolischem Volumen (LVEDD [mm])
 - interventrikulären Septums (IVS [mm])

Die Parameter wurden während des wenige Tage andauernden stationären Aufenthaltes erhoben. Bei ambulant mit dem T-Wellen-Alternans-Gerät untersuchten Patienten wurden Informationen des letzten stationären Aufenthaltes herangezogen.

2.4 Einschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium dieser Studie war die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) bzw. einer inflammatorischen Kardiomyopathie, mittels Biopsie. Als Maß der ventrikulären Dysfunktion war eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von $\leq 50\%$ gefordert, die durch Radionuklidventrikulographie, Linksherzkatheter oder echokardiographisch ermittelt wurde. Des Weiteren musste ein Sinusrhythmus im Oberflächen-EKG nachgewiesen werden.

2.5 Ausschlusskriterien

Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein Vorhofflimmern vorlag, im Ruhe-EKG oder bei Belastung mehr als 10% Extrasystolen pro Minute registriert wurden, eine Herzinsuffizienz NYHA IV bestand und dadurch eine geringe Belastung unmöglich war sowie, wenn andere Gründe für eine nur geringe Belastbarkeit auf dem Ergometer vorlagen, wie Gelenkbeschwerden oder reduzierter Allgemeinzustand.

2.6 T-Wellen-Alternans – Testung

2.6.1 Apparative und technische Voraussetzungen

In der vorliegenden Studie wurde zur T-Wellen-Alternansmessung das seit 1995 kommerziell erhältliche Diagnosesystem CH 2000™ der Firma Cambridge Heart (Abbildung 1) verwendet. Es besitzt die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA/USA) zur Vorhersage ventrikulärer Arrhythmien [45]. Dieses Gerät ist speziell für die Messung und Auswertung von T-Wellen-Alternationsmessungen konzipiert worden. Die Ermittlung des T-Wellen-Alternans wird computergestützt betrieben. Dabei kommt die Spektralanalyse zum Einsatz, die im Folgenden beschrieben wird.

Die Messdaten werden von einem handelsüblichen Personal Computer (PC) aufgezeichnet. Ein analog-digitaler Wandler ermöglicht die Steuerung der EKG-Datenerfassung, des Ergometers und des CH 2000™-Systems über die Tastatur des Rechners. Die zur TWA-Analyse erfassten digitalen EKG-Daten werden zunächst auf einer Festplatte gespeichert und später auf Wechselmedien kopiert.

Die Aufzeichnung und Weiterleitung der von den angelegten Elektroden ausgehenden Signale wird über ein Patientenmodul (Abbildung 2) gesteuert, welches der Proband während der gesamten Phase der TWA-Testung an einem Gürtel befestigt bei sich trägt. Die Analog/Digitalwandlung erfolgt mit einer Wandlungsfrequenz von 1000Hz im PC. Zur Optimierung der Signalqualität sind in das CH 2000™ System mehrere Filter integriert. Während der gesamten TWA-Messung ist eine Echtzeitablesung des Oberflächen-EKG auf dem Bildschirm

möglich.

Die TWA-Analyse erfolgt unmittelbar nach Beendigung der EKG-Messung. Für die Spektralanalyse wird je nach Datenmenge eine Bearbeitungsphase von 5-15 Minuten benötigt. Der Ausdruck erfolgt über einen an den PC angeschlossenen handelsüblichen Drucker.



Abb. 1: CH 2000™ System zur Messung und Auswertung des T-Wellen Alternans.



Abb. 2: Patientenmodul mit Verbindungen für Spezialelektroden und handelsüblichen EKG-Elektroden. Das Modul trägt der Patient während der Untersuchung bei sich.

2.6.2 Hautpräparation und Elektrodenplatzierung

Da es sich bei den Signalen der T-Wellen-Alternation um Signale im Mikrovoltbereich handelt, bedarf es einer sorgfältigen Vorbereitung des Patienten sowie einer sorgfältigen Elektrodenplatzierung. Die Haut sollte glatt und trocken sein, um eine Impedanzerhöhung an den Messpunkten zu vermeiden, da diese zu einem Verlust an Signalinformationen führen kann. Störende Körperbehaarung sollte entfernt werden. Um einen möglichst geringen Hautwiderstand zu erhalten, werden die Elektrodenanlegestellen mit einem speziell für diesen Zweck vorhandenen Hautpräparationsmittel (One Step Skin-Prep™) abgerieben. Durch die genannten Maßnahmen reduziert sich der Widerstand zwischen Haut und Elektrode. Die Messung der Impedanz erfolgt durch das CH 2000 System zu Beginn einer TWA-Messung für jede einzelne Elektrode. Eine Impedanz von 3 k Ω (Kilohm) sollte dabei nicht überschritten werden.



Abb. 3: Multipolare Elektroden (Hi-Res™) und Hautpräparationsmittel zur Impedanzminderung für die TWA-Messung

2.6.3 Techniken zur Geräuschreduzierung

2.6.3.1 Signalredundanz und multipolare Elektroden

Eine weitere Minderung des Störpegels kann erreicht werden, in dem man die Redundanz der Informationen in den abgeleiteten EKG-Signalen ausnutzt [46]. Für die TWA-Messung sind die Ableitungen nach Frank X, Y und Z von besonderer Bedeutung. Wird das Herz als elektrischer Dipol betrachtet, so erhält man bei der Aufzeichnung von mehr als drei unterschiedlichen EKG-Ableitungen eine Signalredundanz für die X-, Y- und Z-Ableitung. Bei der TWA-Messung werden insgesamt 14 unterschiedliche Ableitungen aufgezeichnet. Somit besteht die Möglichkeit, die aufgezeichneten Signale in verschiedener Art und Weise miteinander zu kombinieren, um die X-, Y- und Z-Ableitung zu erhalten. Aufgrund eines speziell entwickelten Algorithmus ist das System in der Lage, die Verschaltung auszuwählen, die den geringsten Störpegel aufweist. Eine weitere Reduktion des Störpegels wird durch den Einsatz multipolarer Elektroden erzielt (siehe Abbildung 3). Diese bestehen aus vier Segmenten: Einem runden Mittelsegment, das der normalen Einfelektrode entspricht und drei bogenförmigen Segmenten, die das Mittelsegment umgeben. Über dem Mittelsegment wird kontinuierlich die Impedanz gemessen. Kommt es durch Körperbewegung zu Lageveränderungen der Elektroden, wird dieses über die Veränderung der Impedanz im Mittelsegment registriert. Die Impedanzveränderungen werden genutzt, um eine weitere Störpegelreduktion durch die Vergrößerungsmethode (Enhancement) zu erzielen.

2.6.3.2 Vergrößerungsmethode (Enhancement)

Die Störgeräusche, die während der Ergometrie entstehen, werden durch die Verwendung von Multisegmentelektroden (Hi-Res™) reduziert. Diese Elektroden arbeiten nach der „Vergrößerungsmethode“ (Enhancement). Grundlage ist die Messung der Elektrodenimpedanz (Haut-zu-Elektrode Widerstand) und des transthorakalen Widerstandes. Anhand von Abbildung 4 wird die Elektrodenverschaltung zweier Multisegmentelektroden veranschaulicht.

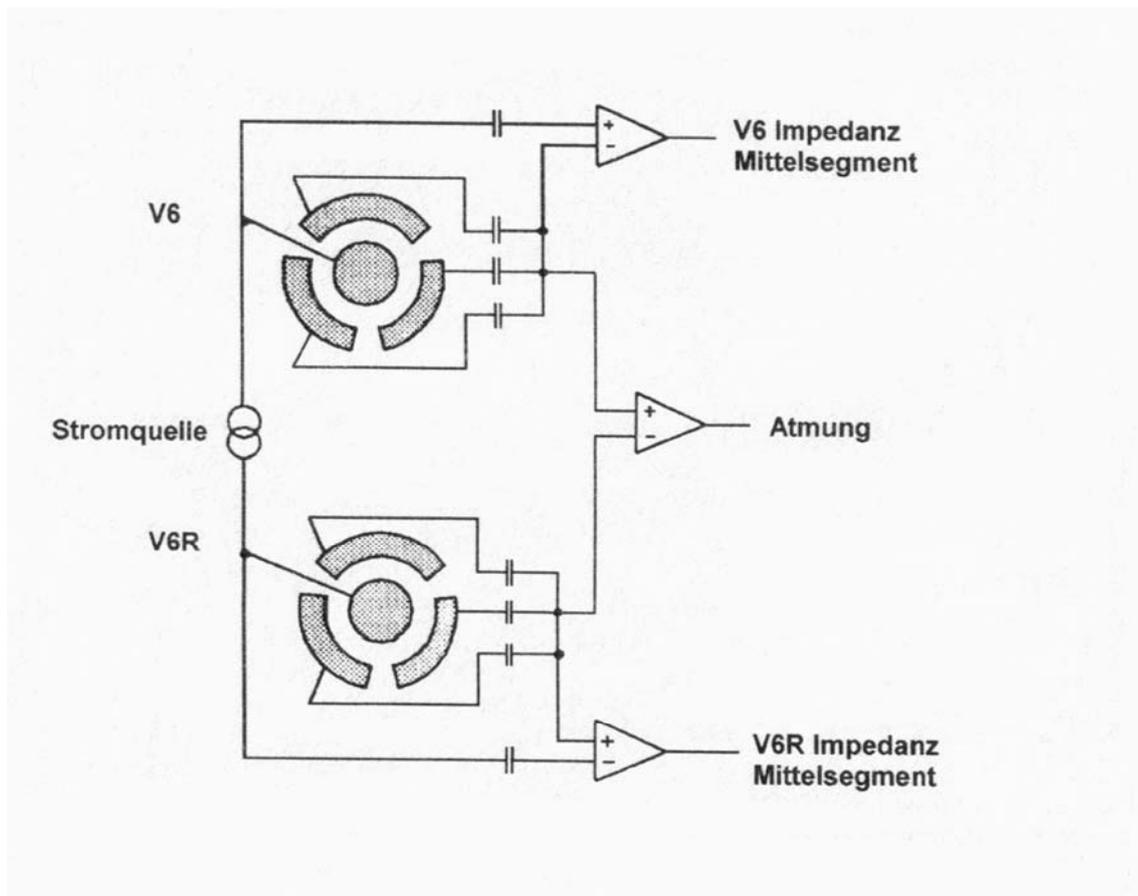


Abb. 4: Elektrodenverschaltung für die transthorakale Impedanzmessung

Ein kleines hochfrequentes Signal (28 kHz) wird in die Mittelsegmente der Elektroden geleitet. Dieses Hochfrequenzsignal liegt außerhalb des Bereiches, in dem der EKG-Verstärker arbeitet. Eine Interferenz ist dadurch ausgeschlossen. Das Impedanzsignal des Mittelsegments wird zwischen dem Mittelsegment und dem Ringsegment einer Elektrode gemessen. Die transthorakale Impedanz zur Registrierung der Respiration wird zwischen den beiden Ringsegmenten gemessen. Die Vergrößerungsmethode nutzt den linearen Zusammenhang zwischen aufgezeichneten Signalen der einzelnen Segmente der Elektroden, den gemessenen Impedanzsignalen und den transthorakal gemessenen Respirationssignalen. Die Signale werden miteinander kombiniert und zu einem EKG-Signal mit geringem Störpegel verarbeitet [47]. Respirations- oder bewegungsbedingte Artefakte werden dadurch stark reduziert. Das vom Computer ausgegebene EKG-Signal ist neu generiert. Es setzt sich aus den Signalen der einzelnen Segmente einer Elektrode zusammen, bei gleichzeitiger Reduktion von Artefakten. Die Morphologie des EKG bleibt unverändert, mit einer Toleranz von einem Prozent im Vergleich zu dem

Signal, welches nur von einem Mittelsegment der Elektrode aufgezeichnet wurde [47]. Ableitungen, die mit der Vergrößerungsmethode aufgezeichnet wurden, sind im Alternansbericht mit einem „e“ gekennzeichnet.

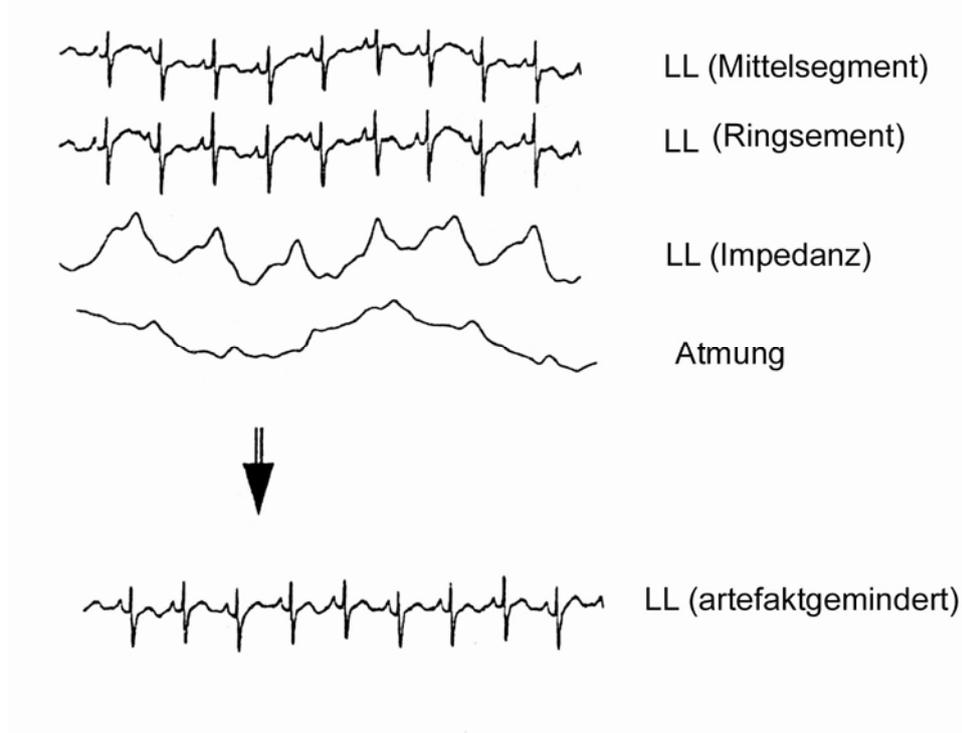


Abb. 5: Vergrößerungsmethode am Beispiel der Ableitung linkes Bein (LL). Die Signale werden miteinander kombiniert und zu einem EKG-Signal mit geringem Störpegel verarbeitet.

2.6.4 Ableitungen des Oberflächen-EKG

Das EKG ist eine zweidimensionale Darstellung der am Herzen dreidimensional ablaufenden vektoriellen und bioelektrischen Vorgänge. Um möglichst viele Details der Erregungsausbreitung und –rückbildung zu erhalten, ist eine große Anzahl von EKG-Ableitungen notwendig. Insgesamt werden 14 Ableitungspunkte verwendet, die im CH 2000™ System zu 16 Ableitungen verschaltet werden (Abbildung 6). Sieben Elektroden sind Multisegmentelektroden und weitere sieben Elektroden sind herkömmliche Silber/Silberchloridelektroden.

Die Verschaltung der 14 Ableitungspunkte bildet die klassischen zwölf Standardableitungen, die Ableitungen X, Y und Z nach Frank und eine vektorielle Magnitudeableitung (VM). Die Ableitungen nach Frank haben in Bezug auf die Spektralanalyse eine besondere Bedeutung [48], da sie die elektrische Erregung der Herzmuskulatur in drei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen, nämlich der Horizontal-, Frontal- und Sagittalebene darstellen. Die vom System errechnete Vektormagnitude repräsentiert den größten räumlichen Vektor, der während der Kammerdepolarisation gemessen wird.

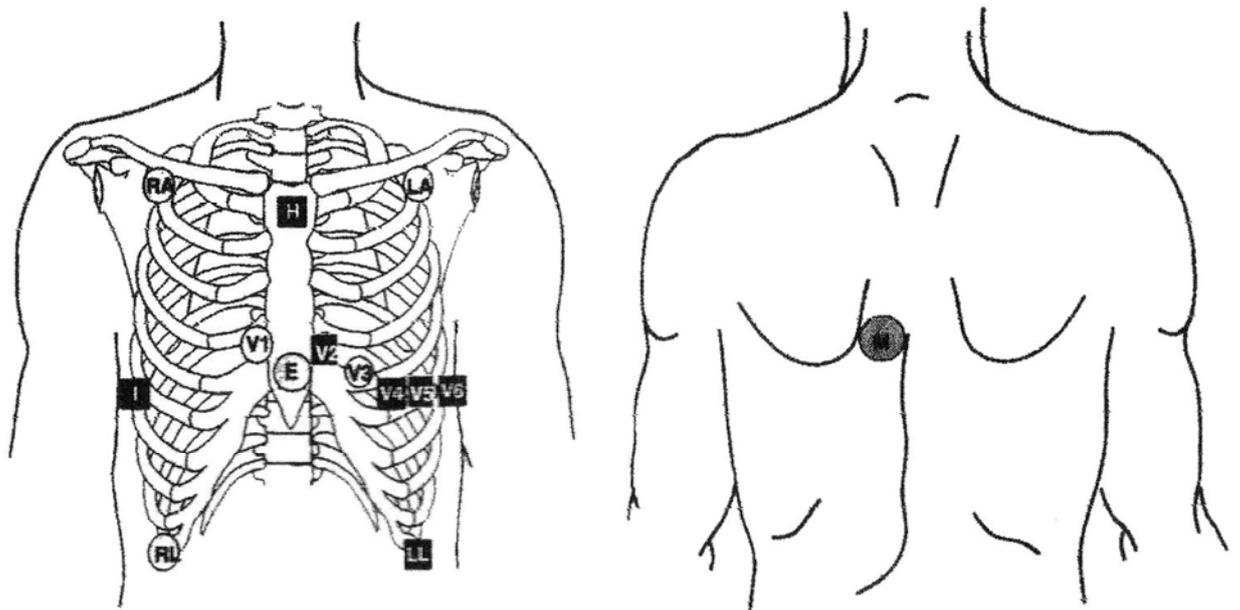


Abb. 6: Positionierung der EKG Elektroden zur T-Wellen-Alternans Messung. Bei den Ableitungspunkten, die mit einem quadratischen Symbol gekennzeichnet sind, müssen für die TWA-Messung multipolare Elektroden (Hi-ResTM) verwendet werden.

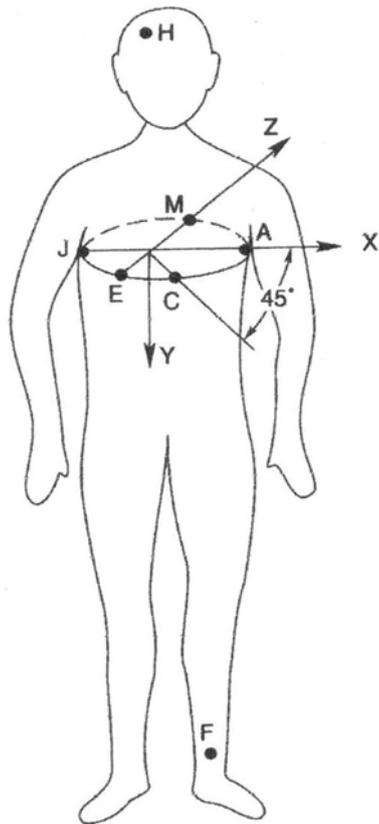


Abb. 7: Elektrodenschema für die Ableitungen nach Frank und Darstellung der drei Ableitungsebenen X, Y und Z nach Frank. Die Ableitungspunkte sind mit einem Kreis gekennzeichnet, die Ableitungsebenen mit Vektoren.

Ableitung	Körperposition
I	Fünfter Interkostalraum mittlere Axillarlinie rechts
E	Vordere Mittellinie auf der Sternumbasis
M	Auf dem Rücken, direkt gegenüber von V2
H	Oberer Bereich des Manubrium Sterni

Tab. 1: Position der Elektroden für die Ableitung in der X-, Y- und Z-Ebene nach Frank

*

2.6.5 T-Wellen-Alternans-Testung und geleitete Ergometrie

Bei jedem Patienten wurde nach Hautpräparation und Anlage der Elektroden, mit Kontrolle der Impedanz, eine Ruhemessung durchgeführt, bei der 256 konsekutive Herzaktionen aufgezeichnet wurden. Neben den bereits beschriebenen speziellen Maßnahmen zur Störpegelminimierung wurden die Patienten gebeten, sowohl in der Ruhephase, als auch in der Belastungsphase, auf dem Ergometer sitzend, die Arme locker herabhängen zu lassen. Der Störpegel durfte nicht über 1,5 Mikrovolt liegen und die Anzahl der Extrasystolen durfte 10 % der Gesamtzahl an aufgezeichneten Herzaktionen nicht überschreiten.

Es folgte eine Belastungsphase, in der die Herzfrequenz des Patienten auf ≥ 105 Herzaktionen pro Minute kontrolliert erhöht wurde. In diesem Frequenzbereich lassen sich T-Wellen Alternationen am sichersten detektieren [49, 50].

Die Belastung erfolgte kontrolliert nach dem Prinzip der geleiteten Ergometrie, deren Grundidee es ist, die durch Muskelkontraktionen während der Belastungsphase entstehenden Artefakte auf einen festgelegten Bereich des zu messenden Spektrums zu begrenzen. Dem Probanden wird dabei in Abhängigkeit von der Herzfrequenz eine feste Trittfrequenz über ein am Ergometer angebrachtes Metronom vorgegeben. Es besteht kontinuierlich eine auditive und visuelle Rückkopplung zum Patienten, um die Trittfrequenz des Patienten entweder auf 33% oder 66% ($1/3$ oder $2/3$) der Herzfrequenz konstant zu halten. T-Wellen-Alternationen werden bei der Anwendung der Spektralanalyse bei 0,5 Zyklen/Schlag angezeigt. Ziel der geleiteten Ergometrie ist es, die entstehenden Artefakte möglichst weit aus diesem Frequenzbereich entfernt zu halten.

Um einen steilen Herzfrequenzanstieg zu vermeiden, durch den falsch positive Alternansbefunde entstehen können, wurde die Belastungsphase mit 50 Watt begonnen und im Abstand von zwei Minuten um jeweils 5 bis 10 Watt bis zum Erreichen der Zielfrequenz (≥ 105 Schläge/min) gesteigert. Die Belastungsphase war nach Aufzeichnung von 128 konsekutiven Herzaktionen bei einer Herzfrequenz ≥ 105 Schlägen beendet. Es folgte eine Ruhephase zur Frequenznormalisierung. Herzaktionen dieser Phase wurden ebenfalls aufgezeichnet und in die TWA-Analyse einbezogen.

2.7 Die Spektralanalyse

Unter einem elektrischen T-Wellen-Alternans versteht man eine Oszillation der Amplitude der T-Welle im Oberflächen-EKG mit einer Periode von zwei Schlägen [51]. Ein Schlag-zu-Schlag-Alternans hat folglich ein Frequenzspektrum von 0,5 Zyklen/Schlag.

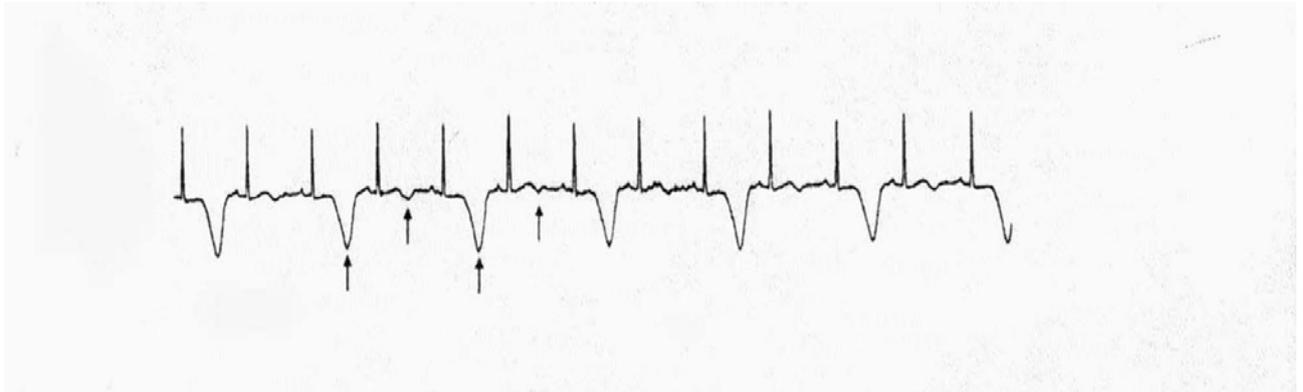


Abb. 8: Oszillation der T-Welle bei makroskopischen Alternans.

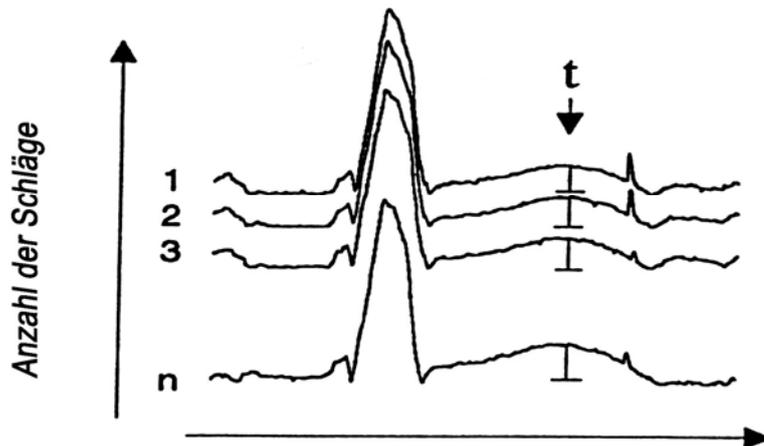
Mit Hilfe spektralanalytischer Methoden können derartige alternanstypische Fluktuationen von nicht alternierenden Fluktuationen unterschieden werden. Zur Ermittlung des T-Wellen Alternans wird die Spektralmethode nach Smith and Cohen [34] angewandt.

Die Spektralanalyse läuft in mehreren Schritten ab. Zunächst werden alle 128 aufgezeichneten EKG-Komplexe so angeordnet, dass man einen zeitlich identischen Korrespondenzpunkt (FP) in allen Komplexen erhält. Dieser Korrespondenzpunkt liegt meist im Bereich der R-Zacke der EKG-Komplexe. Diese Verfahren wird als „EKG-Ausrichtung und Korrespondenzpunktschätzung“ bezeichnet. So ist es möglich, die Amplitudenhöhe der 128 T-Wellen zu einem Zeitpunkt t relativ zum festgelegten Korrespondenzpunkt zu ermitteln:

1. Nach Berechnung des Korrespondenzpunktes (FP) wird die Amplitudenhöhe jeder T-Welle an der Stelle t für alle 128 aufgezeichneten EKG Komplexe bestimmt.
2. Die Änderungen der Amplitudenhöhe kann in Form einer Auflistung der Amplitudenspannungen dargestellt werden. In einem weiteren Schritt werden die Rohdaten zur Frequenzermittlung der Signale mittels Fast-Fourier-Methode (FFT) analysiert und von einem Zeitbereich in einen Frequenzbereich konvertiert.
3. Das ermittelte Frequenzspektrum wird als „Power Spektrum“ bezeichnet. Man

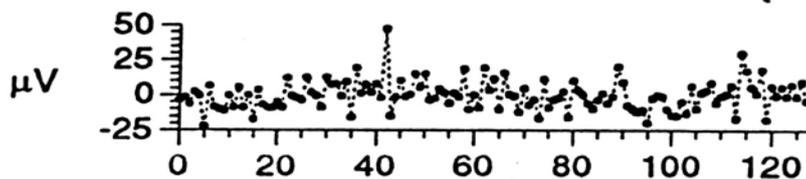
erhält nun die Stärke eines bestimmten Einflusses im Verhältnis zu seiner Auftretshäufigkeit. Die Spitze an der Stelle 0,5 Zyklen pro Schlag zeigt an, dass es sich bei der aufgezeichneten Amplitudenveränderung der T-Welle handelt, deren charakteristische Frequenz wie zuvor beschrieben bei 0,5 Zyklen/Schlag liegt.

1.



2.

Anzahl der Schläge (1-128)
zum Zeitpunkt t



3.

FFT

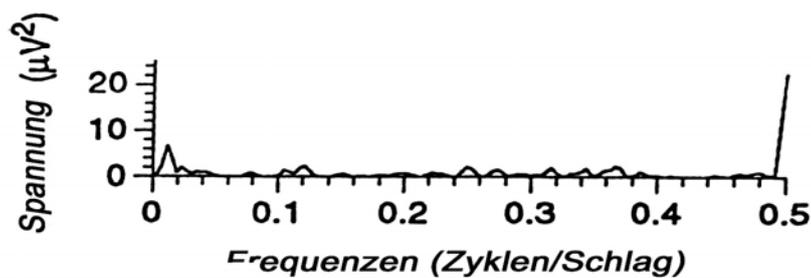


Abb. 9: Algorithmus der Spektralanalyse für einen Messpunkt t. Die dargestellte Abbildung zeigt die vom CH 2000™ System durchgeführten Arbeitsschritte zur Berechnung eines T-Wellen Alternationsspektrums.

2.7.1 Errechnete Messwerte aus der Spektralanalyse

Aus den durch die Spektralanalyse gewonnenen Gesamtspektrum werden vom CH-2000™ System die folgenden Parameter automatisch bestimmt:

Alternans Stärke: Die Alternansstärke (S_{alt} – Alternans Power) ist eine Messung der wahren physiologischen Alternanshöhe und wird bei einer Frequenz von 0,5 Zyklen pro Schlag berechnet. Es wird lediglich der Anteil des Alternans ermittelt, der über der Amplitude des Störpegel (S_{nb} - noise band) liegt. Die Einheit der Alternansstärke wird in μV^2 angegeben und wird nach der Formel $S_{alt} = S_{0,5} - S_{nb}$ berechnet.

Störpegel: Der Störpegel (Mean noise (S_{nb})) ist eine Abschätzung des Störpegels für das gesamte Power Spektrum. Der Messbereich liegt zwischen 0,44 – 0,49 Zyklen/Schlag. Dabei wird der Störpegel in einem vordefiniertem Störbereich berechnet.

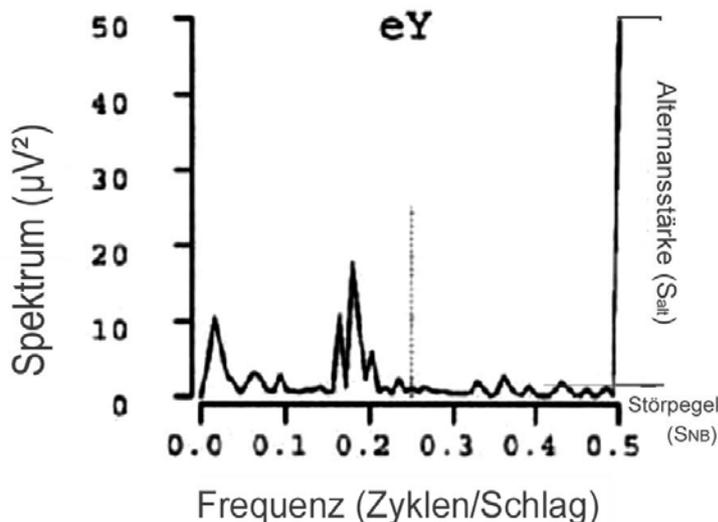


Abb. 10: Darstellung der Parameter Alternansstärke und Störpegel zum Zeitpunkt 0,5 (Zyklen/Schlag). Die wahre Alternansstärke liegt über dem Störpegel S_{nb} .

Alternansspannung: Die Alternansspannung (Voltage – V_{alt} [μV]) stellt ein direktes

Maß für das Alternieren der T-Welle dar. Sie entspricht der Differenz der Amplitude zwischen einem berechneten Durchschnittsschlag im Vergleich zu einem Schlag mit hoher oder mit niedriger T-Wellenamplitude. Die Spannung errechnet sich aus der Quadratwurzel des zuvor berechneten Wertes der Alternansstärke (S_{alt}). Die Berechnung erfolgt nach der Formel $V_{alt} = (S_{0,5} - S_{nb})^{1/2}$ und wird in Abbildung 11 nochmals schematisch dargestellt.

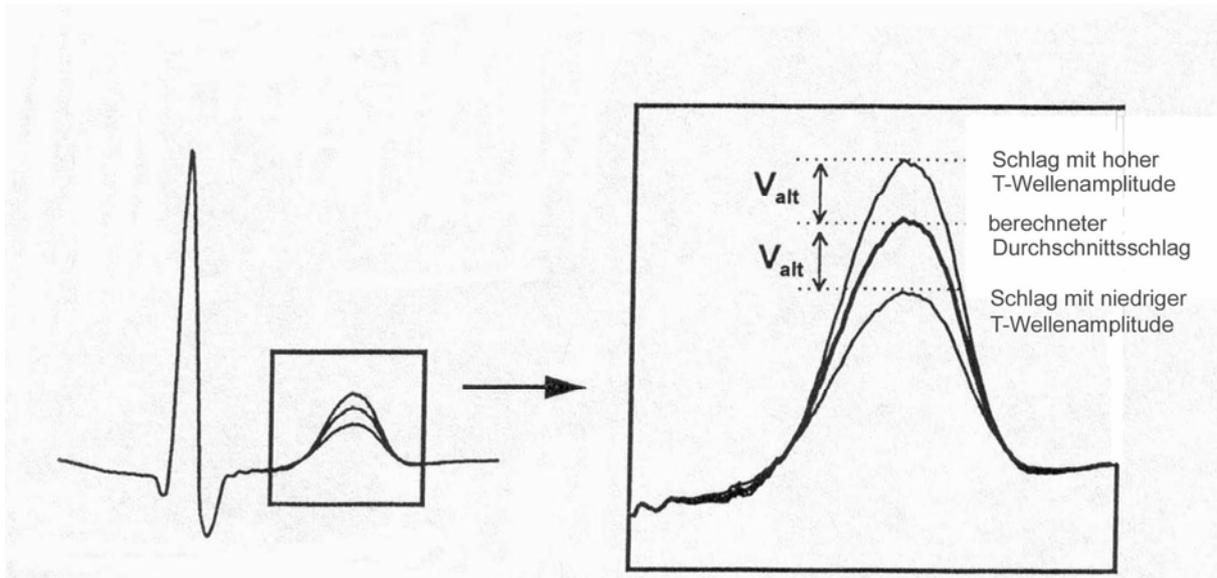


Abb. 11: Schematische Darstellung zur Ermittlung der Alternansspannung. Der Wert der Alternansspannung (V_{alt}) entspricht der Differenz zwischen dem Schlag mit hoher/niedriger Amplitude und dem vom System berechneten Durchschnittsschlag.

Standardabweichung des Störpegels (σ_{nb}): Diese Standardabweichung wird ebenfalls aus dem Bereich des definierten Störpegelfensters ermittelt. Sie dient zur Berechnung der statistischen Signifikanz der Messwerte.

Alternans Ratio (k): Die Alternans Ratio ist ein Maß für die statistische Signifikanz des gemessenen T-Wellen-Alternans. Die Berechnung erfolgt aus den Parametern Alternansstärke und der Standardabweichung des Störpegels. Die ermittelte Alternans Power wird in das Verhältnis zur Standardabweichung des Störpegels (σ_{nb}) gesetzt und ermöglicht somit eine zusätzliche Beurteilung der Signifikanz der TWA-Messergebnisse. Die Formel lautet: $k = (S_{0,5} - S_{nb}) / (\sigma_{nb})$.

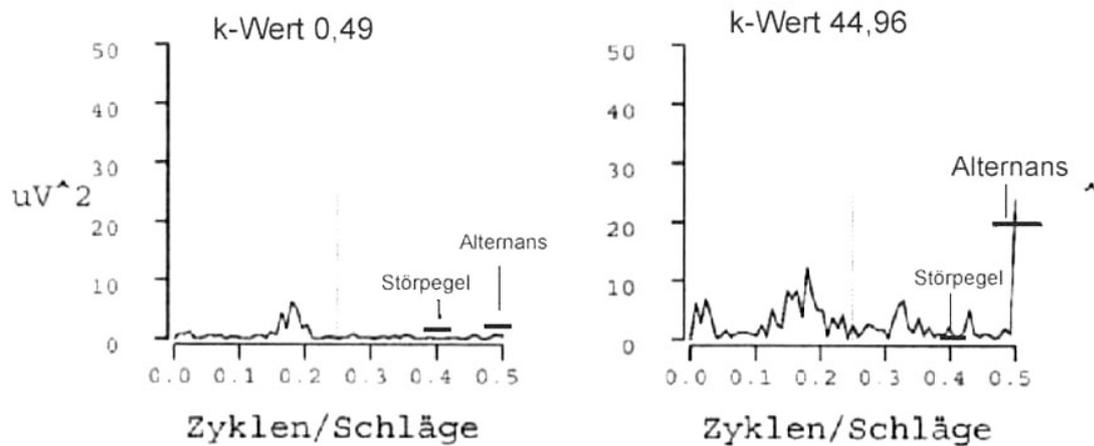


Abb. 12: Alternans Ratio (k) in Relation zur Alternansamplitude und dem mittleren Störpegel. Die Bedeutung der Störpegel wird in der linken Abbildung deutlich. Es wird eine Alternansamplitude dargestellt, die mit hohen Störpegeln einhergeht. Bei einer Alternansratio von 0,49 kann nicht ausgeschlossen werden ob der Alternans nicht Störpegel bedingt ist. In der rechten Abbildung ist der Alternans Peak bei 0,5 Zyklen/Schlag, jedoch ohne Störsignale. Die Alternansratio beträgt 44,1 und erfüllt somit Signifikanzkriterien.

2.7.2 T-Wellen-Alternans-Berichte

Die Analyse der T-Wellen-Alternationsmessung erfolgt anhand der Alternansberichte. Diese setzen sich aus dem Vektor-Trend-Bericht und dem Spektrumbericht zusammen. Es soll im Folgenden ein kurzer Überblick an Hand eines Beispiels (Abbildung 13) über die erforderlichen Parameter zur Bewertung des T-Wellen-Alternans gegeben werden. Im Vektor-Trend-Bericht werden die EKG-Ableitungen im zeitlichen Bezug zur Herzfrequenz, zu Störsignalen oder zu den Einflüssen der Respiration dargestellt, wodurch die Interpretation eines TWA erleichtert wird. In Abbildung 13 wird der Vektor-Trend-Bericht eines 61 Jahre alten Mannes mit einer LVEF von 31% dargestellt. Zu sehen ist der kontinuierliche Verlauf der Herzfrequenz (S/min) während der TWA-Messung. Die waagerechte etwas dickere Linie stellt die durchschnittliche Herzfrequenz dar. Eine darüberliegende horizontale Linie zeigt das Überschreiten der Schwellenfrequenz (> 105 S/min) an. „% schlecht“ stellt den prozentualen Anteil der aufgenommen Herzschläge dar, die mit einer Vorzeitigkeit von >10% einfallen oder eine Korrelation zum vorab ermittelten Standardschlag von < 0,9 besitzen. Das alles ist bezogen auf eine Zeitspanne von 128 Schlägen, definiert als ein Intervall. Abschnitte der TWA-Messung, bei denen mehr als 10% dieser Bad Beats auftreten sind grau schraffiert und dürfen in die TWA-Bewertung nicht

miteinbezogen werden. Der Störpegel (Störsig (μV)) zeigt den durchschnittlichen Störpegel, der in der Vektor-Magnituden-Ableitung (eVM) gemessen wird. Bereiche, in denen der Störpegel $>1,5 \mu\text{V}$ überschreitet, sind grau schattiert und können einen TWA maskieren. Die signalverstärkten *Ableitungen* eVM, eX, eY, eZ und eV4 repräsentieren die Ableitungen, die mit der Verstärkungsmethode ermittelt worden sind. Jedes Kästchen entspricht einer Alternansspannung von $2 \mu\text{V}$. Die Abschnitte, in denen die Alternans-Ratio den signifikanten Wert von >3 überschreitet, sind dunkelgrau unterlegt. Des Weiteren wird die Trittfrequenz (U/min) während der Belastungsphase angezeigt. Weicht die Trittfrequenz von den vorgegebenen Werten $1/3$ oder $2/3$ ab, so ist dieser Bereich grau schraffiert. Einflüsse der Atmung (Resp.) können registriert werden.

den konventionellen EKG Ableitungen eAVR, eAVL, eV1-V6.

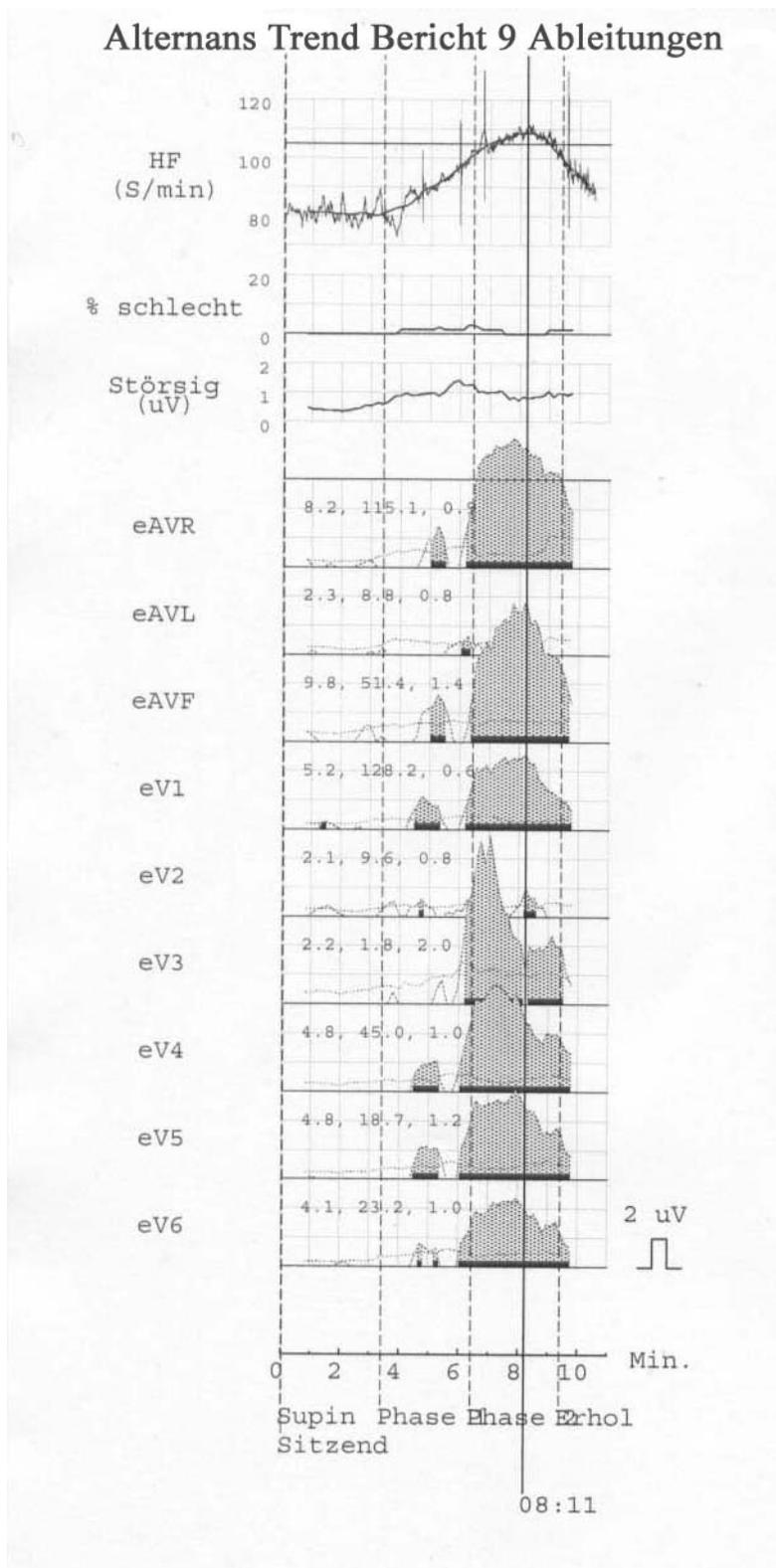


Abb. 14: Alternans Trenbericht 9 Ableitungen eines 61-jährigen Patienten mit einer LVEF von 31% und positivem T-Wellen Alternans. Zu erkennen auch hier die mit steigender Herzfrequenz zunehmende Alternans Ratio bei minimalen Störsignalen.

Im **Vektor Spektrum Bericht** (Abbildung 15) werden die signalverstärkten

Ableitungen VM, X, Y, Z und eV4 zu einem Zeitpunkt t dargestellt. Der Zeitpunkt t wird entweder vom CH 2000™ System automatisch ausgewählt oder kann manuell vom Anwender gewählt werden. Für die Erstellung eines Spektrums zu einem ausgewählten Zeitpunkt werden 64 Schläge vor und 64 Schläge nach dem Zeitpunkt in die Erstellung des Spektrums verarbeitet. Werte für die Alternansspannung, Alternans Ratio, Störpegel und Standardabweichung werden in einer Tabelle veranschaulicht. Eine dünn gestrichelte Linie zum Zeitpunkt 0,25 Zyklen/Schlag soll den auswertenden Kollegen nochmals an respiratorische Artefakte erinnern.

ALTERNANS VEKTOR SPEKTRUM-BERICHT

Freie Universitaet Berlin
Universitaetsklinikum Benjamin Franklin

PATIENTENINFORMATIONEN

Patient :		Datum :	
Kennung :		Uhrzeit:	
Größe :	Alter:58	Medikamente :	Xanef
Gewicht :	M/W :m		:Digimerck
Arzt :			:Querto
Assistent :			:Esidrix
			:Bezifibrat, Lipobay

EINZELERGEBNISSE

Protok. :TWA-25 Testdauer:08:11 HF:109 S/m Schläge:128 Störsig:0.82 uV
Phase :Phase 2 Phasenzeit:00:00 U/min:0.33 HF % schlecht:0.0

TESTERGEBNISSE

Max Valt von 8.24 in Ableitung eY mit Ableitungsverhältnis 131.43

	eVM	eX	eY	eZ	eV4
Valt (uV)	7.44	5.72	8.24	0.39	4.78
Verhältnis	130.35	227.03	131.43	0.49	44.96
Störsignale (uV)	0.82	0.57	0.82	0.58	0.99
Std (uV)	0.65	0.36	0.72	0.55	0.71

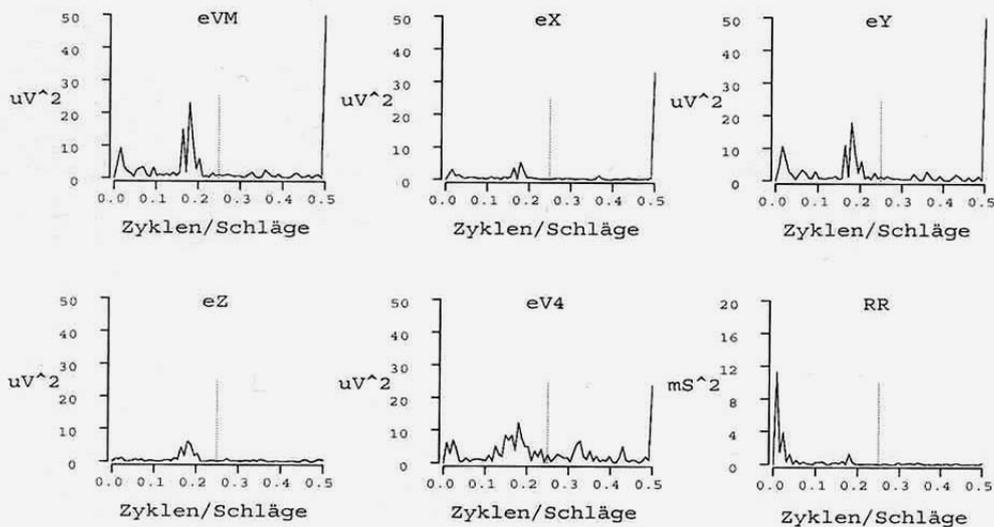


Abb. 15: Alternans Vektor Spektrum Bericht eines 61-jährigen Patienten mit einer LVEF von 31% und positiven T-Wellen Alternans. In den signalverstärkten Ableitungen zu einem festgelegten Zeitpunkt t lassen sich Alternansstärke und Ratio berechnen. Die Werte sind in der Tabelle (Testergebnisse) nochmals dargestellt. Eine Alternansratio >3 ist für die Erfüllung der Signifikanzkriterien erforderlich.

In einem weiteren Alternans Vektor Spektrum-Bericht 9 Ableitungen (Abbildung 16) wird eben Geschildertes nochmals für die konventionellen Ableitungen dargestellt. Es lassen sich zu einem definierten Zeitpunkt t die Alternansstärke, Alternansratio oder Artefakte darstellen.

ALTERNANS SPEKTRUM-BERICHT, 9 ABLEITUNGEN

Freie Universitaet Berlin
Universitaetsklinikum Benjamin Franklin

PATIENTENINFORMATIONEN

Patient : Datum :
Kennung : Uhrzeit:
Größe : Alter:58 Medikamente :Xanef
Gewicht : M/W :m :Digimerck
Arzt : :Querto
Assistent : :Esidrix
:Bezifibrat, Lipobay

EINZELERGEBNISSE

Protok. :TWA-25 Testdauer:08:11 HF:109 S/m Schläge:128 Störsig:0.82 uV
Phase :Phase 2 Phasenzeit:00:00 U/min:0.33 HF % schlecht:0.0

TESTERGEBNISSE

Max Valt von 9.84 in Ableitung eAVF mit Ableitungsverhältnis 51.41

	eAVR	eAVL	eAVF	eV1	eV2	eV3	eV4	eV5	eV6
Valt (uV)	8.22	2.30	9.84	5.19	2.09	2.20	4.78	4.85	4.15
Verhältnis	115.11	8.77	51.41	128.18	9.56	1.83	44.96	18.72	23.16
Störsignale (uV)	0.90	0.84	1.41	0.57	0.83	2.03	0.99	1.19	0.99
Std (uV)	0.77	0.78	1.37	0.46	0.68	1.63	0.71	1.12	0.86

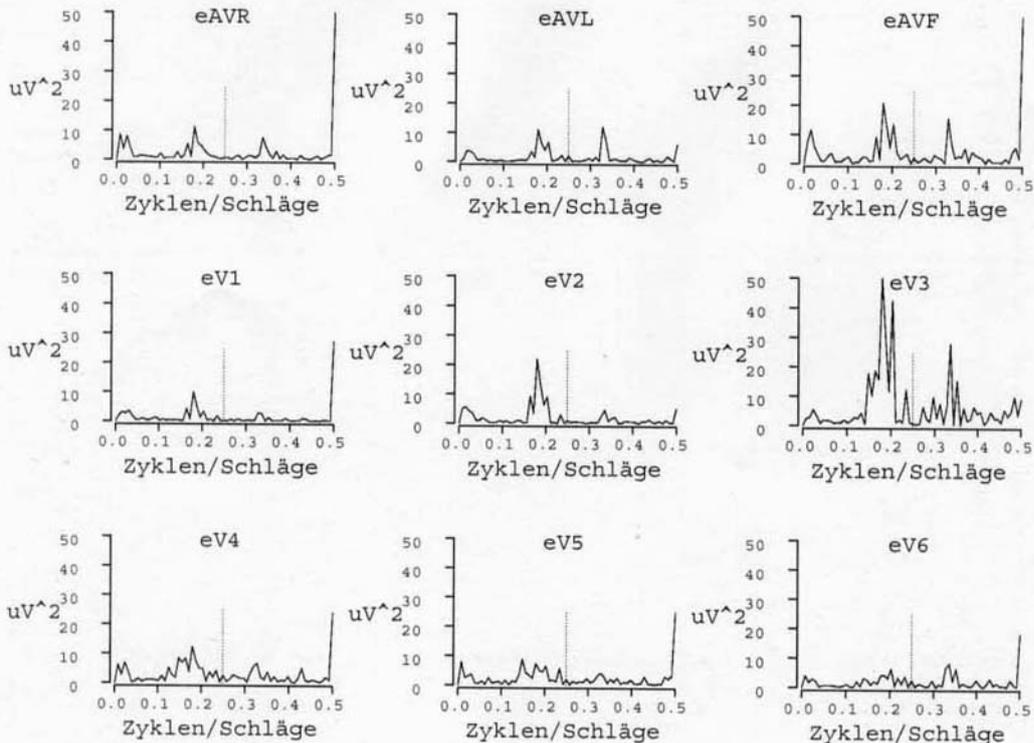


Abb. 16: Alternans Vektor Spektrum Bericht des gleichen Patienten (61 Jahre, männlich, LVEF 31%)

2.8 Bewertung des T-Wellen-Alternans

An Hand der im Vektor-Trend-Bericht und im Vektor-Spektrum Bericht errechneten

Parameter lässt sich nach den von Bloomfield et al. [52] publizierten Regeln eine Klassifikation der T-Wellen-Alternans-Analyse vornehmen:

- Positiver T-Wellen Alternans Test
- Negativer T-Wellen Alternans Test
- Unbestimmbarer T-Wellen Alternans Test („indeterminate“)

Eine Grundlage für die TWA-Bewertung ist der Begriff des anhaltenden Alternans (sustained Alternans), der definitionsgemäß einen oberhalb der patientenspezifischen Herzfrequenzschwelle konstant vorhandenen Alternans darstellt. Der Alternans muss mindestens über eine Minute eine Alternansspannung (V_{ait}) $\geq 1,9 \mu\text{V}$ und eine Alternans Ratio ≥ 3 in einer der signalverstärkten Ableitungen (eX, eY, eZ oder VM) aufweisen. Werden diese Kriterien in einer der präkordialen Ableitungen geboten, müssen auf Grund der höheren Störpegel, dieselben Kriterien in einer benachbarten Ableitung gegeben sein. Die Herzfrequenz, oberhalb derer ein anhaltender Alternans gemessen werden kann, wird als patientenspezifische Alternansschwelle (onset heart rate) bezeichnet.

Ein Testergebnis ist als „**positiv**“ zu bewerten, wenn ein anhaltender Alternans bei einer Herzfrequenz von $\leq 110/\text{min}$ auftritt, oder wenn ein anhaltender Alternans in der Ruhephase besteht, auch wenn die Herzfrequenz $> 110/\text{min}$ beträgt. Die bereits genannten Störfaktoren dürfen die festgelegten Grenzen nicht überschreiten. Ein positiver T-Wellen-Alternans-Test wird als pathologischer Alternans gewertet.

Ein Testergebnis ist als „**negativ**“ zu betrachten, wenn die Kriterien für ein positives Testergebnis nicht erfüllt sind oder bei einer Herzfrequenz von $\geq 105/\text{min}$ kein Alternans gemessen werden konnte.

Unbestimmbar (indeterminate) ist die T-Wellen Alternans-Analyse, wenn die Kriterien für einen positiven oder negativen TWA nicht erfüllt sind. Weitere Kriterien für „indeterminate“ sind zu hohe Geräuschpegel, mehr als 10% Extrasystolen oder bestehendes Vorhofflimmern. Bei all diesen Fällen kann ein positiver T-Wellen-Alternans nicht ausgeschlossen werden.

2.9 Störeinflüsse

Die TWA-Analyse kann durch eine Reihe von Störfaktoren zu falschen oder sogar zu

nicht verwertbaren Ergebnissen (indeterminate Alternans) der ermittelten Daten führen. Der „indeterminate“ Alternans ist ein Befund, bei dem die TWA-Testung weder als positives noch negatives Testergebnis klassifiziert werden kann [52].

Im Folgenden sollen die wichtigsten Störfaktoren bei der TWA-Analyse beschrieben werden:

- Nicht korrekt angebrachte Elektroden und dadurch zu hohe Hautimpedanzwerte sind der häufigste Grund für einen unbestimmbaren Alternans, der sowohl einen positiven oder negativen Befund nicht ausschließt. Weitere Gründe für elektromagnetische Störfelder können erhöhte Muskelaktivität während der Belastungsphase oder Hintergrundrauschen anderer elektronischer Geräte sein. Als Folge davon zeigen sich zu hohe Störpegel, die einen Alternans kaschieren können.
- Synchrone Tretbewegungen bei der Ergometrie, die denselben Zyklus haben wie der TWA, können zu einem falsch-positiven Alternansergebnis führen.
- Respirationsbedingte Veränderungen der T-Welle können einen falsch-positiven Befund vortäuschen. Bei einer Atemfrequenz von 12 – 15 Atemzügen pro Minute, entspricht die Frequenz von 0,25 Zyklen/Schlag. Belastungsabhängige Atemfrequenzsteigerungen können in den Frequenzbereich des TWA interferieren und somit einen falsch-positiven Befund erzeugen.
- Große Variabilitäten der Herzfrequenz können zu falsch-positiven Befunden führen. Dadurch verändern sich bei der Aufzeichnung die RR-Intervalle und als Folge davon auch die Morphologie der T-Welle. Im Abschlussbericht sind die Herzfrequenzvariabilitäten zu erkennen und bei der Befunderhebung zu berücksichtigen.
- Ektope Herzaktionen können bei der Alternansbestimmung zu Messfehlern führen. Liegen in 128 konsekutiv aufgezeichneten Schlägen mehr als 10% Extrasystolen oder morphologisch unterschiedliche QRS-Komplexe vor, kann das zu Messfehlern bis hin zum unbestimmbaren TWA führen. Die Software entfernt QRS-Komplexe, die zu stark von den benachbarten Komplexen abweichen und ersetzt diese durch Mittelung der umgebenden Schläge. Die Anzahl der gemittelten Schläge darf 105 nicht überschreiten.

2.10 Statistik

Alle stetigen Parameter werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Quantitative Parameter wurden zwischen der Gruppe TWA-positiv und der Gruppe TWA-negativ, da in keinem der erhobenen Fälle eine Normalverteilung vorlag, mit einem Mann-Whitney U-Test verglichen. Die Testergebnisse wurden als signifikant bezeichnet, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% vorlag ($p < 0,05$). Um einen signifikanten Zusammenhang p zwischen den in Abschnitt 2.3 erhobenen hämodynamischen und strukturellen Parametern und dem Ergebnis der T-Wellen-Alternans-Testung zu erhalten, wurde eine Mann-Whitney-Testung durchgeführt, in der eben genannte Signifikanzkriterien vorliegen mussten.