

4 Diskussion

In der von uns angefertigten Studie wurde die zirkardiane Variabilität der QT-Dispersion über 24 Stunden kontinuierlich mittels eines digitalen 12-Kanal Langzeit EKGs untersucht. Das Hauptergebnis unserer Studie ist, daß es sowohl für Gesunde als auch für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und koronarer Herzerkrankung eine zirkardiane Variabilität der QT-Dispersion gibt. In allen drei Fällen ist diese zirkardiane Variabilität zweigipflig. Bei den Gesunden, die als Kontrollkollektiv dienten, zeigte sich ein Gipfel in der Nacht zwischen 22 und drei Uhr und ein zweiter am Tag zwischen 12 und 16 Uhr. In den Patientenkollektiven war der Nachtgipfel in Richtung Morgen verschoben. Die höchsten QT-Dispersionen wurden zwischen vier und 11 Uhr morgens gemessen. Der Nachmittagsgipfel fand sich zwischen 14 und 20 Uhr (Abbildung 10). Das Niveau der QT-Dispersion war beim Kontrollkollektiv signifikant niedriger und die RR-Zyklen waren signifikant länger als bei den Patientengruppen (Abbildungen 4, 9 & 11). Die RR-Zyklen entwickelten sich unabhängig von der QT-Dispersion.

4.1 Zirkardiane Variabilität des plötzlichen Herztodes

Ähnlich wie die Erhöhung der QT-Dispersion, treten der plötzliche Herztod und maligne Herzrhythmusstörungen am häufigsten in den Morgenstunden auf (29, 35 & 36). Als Grunderkrankung liegt meist eine koronare Herzerkrankung vor (1 & 2), die zu einer Ischämie am Herzmuskel führt (22 & 37). Auch die zirkardiane Verteilung von Myokardinfarkten deckt sich mit der von plötzlichem Herztod und malignen Herzrhythmusstörungen (29 & 36). Als begünstigende Faktoren wurden von verschiedenen Autoren eine Sympathikusaktivierung am Morgen (37, 38 & 39), eine verstärkte Thrombozytenaggregabilität (40), ein Blutdruckanstieg mit der gesteigerten Gefahr für das Einreißen arterieller Plaques (41) sowie körperliche Anstrengung angesehen (16). Allerdings zeigte sich eine ähnliche zirkardiane Verteilung für den plötzlichen Herztod auch bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie (42).

Auch in unserer Studie konnten wir eine erhöhte QT-Dispersion am Morgen in beiden Patientenkollektiven, also auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, feststellen. Das bedeutet, daß in beiden Gruppen gemeinsame Faktoren eine größere Rolle spielen könnten. Neurohumorale Vorgänge wie die Aktivierung des Sympathikus in den Morgenstunden könnten zum Beispiel ein von der Grunderkrankung unabhängiger Risikofaktor sein (37, 38 & 39). Dafür sprechen auch Studienergebnisse, die zeigen, daß eine Betablocker-Therapie den Morgenanstieg beim plötzlichen Herztod verhindert (43) und die Risikoverteilung für ventrikuläre Tachyarrhythmien über den Tag nivelliert (44). In der Tat ist auch nach unserer Untersuchung das Ausmaß der QT-Dispersion bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit (die zu über 90% Betablocker erhielten) geringer als bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (die nur in etwa 10% mit Betablockern therapiert wurden) (Abbildung 9 & 11). Bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie fand sich ebenfalls eine erhöhte QT-Dispersion (45). Unklar ist wie es sich bei diesen Patienten mit der zirkadianen Variabilität von plötzlichem Herztod, malignen ventrikulären Arrhythmien und QT-Dispersion verhält. Wie oben beschrieben konnten wir einen zweiten Anstieg der QT-Dispersion am Nachmittag und am frühen Abend in allen drei Kollektiven feststellen. Auch dieses Phänomen deckt sich mit Beobachtungen zum plötzliche Herztod (30). Arntz et al beschreiben zum Beispiel einen zweiten Gipfel am Nachmittag (30). Behrens et al untersuchten Patienten mit implantiertem Kardioverter Defibrillator (36). Es wurde der Zeitpunkt der Schockabgabe beim Auftreten von anhaltenden malignen ventrikulären Arrhythmien untersucht. 40% aller Schockabgaben erfolgten zwischen sieben und 11 Uhr am Morgen und eine zweite deutliche Akkumulation von Schockereignissen fand sich am Nachmittag.

4.2 QT-Dispersion und Heterogenität der Repolarisation

Unabhängig von der Tageszeit kommt es bei verschiedenen Herzerkrankungen zu einer Erhöhung der QT-Dispersion. In der Rotterdam Study hatten unter 5812 Patienten diejenigen mit einer QT-Dispersion über 60 ms, ein doppeltes Risiko gegenüber denen mit Werten unter 40 ms (18). In einer Studie von Elming et al hatten unter 3455 Patienten jene mit einer QT-Dispersion größer 80 ms ein vierfaches Risiko gegenüber denen mit Werten unter 30 ms (19). Padmanabhan et al untersuchten Patienten mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 40%. Patienten mit einer QT-Dispersion von über 35 ms hatten eine Fünfjahressterblichkeit von 58%, Patienten mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 30% und einer QT-Dispersion von mehr als 35 ms eine Sterblichkeit von 85% (46).

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit steigt die QT-Dispersion unter körperlicher (16) und psychischer Belastung (20) im Gegensatz zu Gesunden.

Signifikant höhere QT-Dispersionen und ein damit verbundenes erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien und für den plötzlichen Herztod wurden gefunden bei Patienten nach Myokardinfarkt (15, 21 & 22), bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (23), bei Patienten mit Herzinsuffizienz (24), bei Patienten mit arterieller Hypertonie beziehungsweise linksventrikulärer Hypertrophie (25), sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus (26).

Auch in unserer Studie lag die mittlere QT-Dispersion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie signifikant höher als bei den Gesunden. Verschiedene elektrophysiologische Untersuchungen stützen die von Cowan et al (12) und Day et al (9) entwickelte Theorie, daß eine im Ruhe EKG gemessene erhöhte QT-Dispersion die myokardiale Inhomogenität der Repolarisation widerspiegelt. Zabel et al verglichen 1995 die Dispersion von QT-Intervallen im Oberflächen EKG mit der Dispersion der ventrikulären Repolarisation am Hasenherzen (13). Die ventrikuläre Repolarisation wurde in Form von direkt abgeleiteten monophasische Aktionspotentialen des Endo -und Epikards gemessen (Abbildung 15).

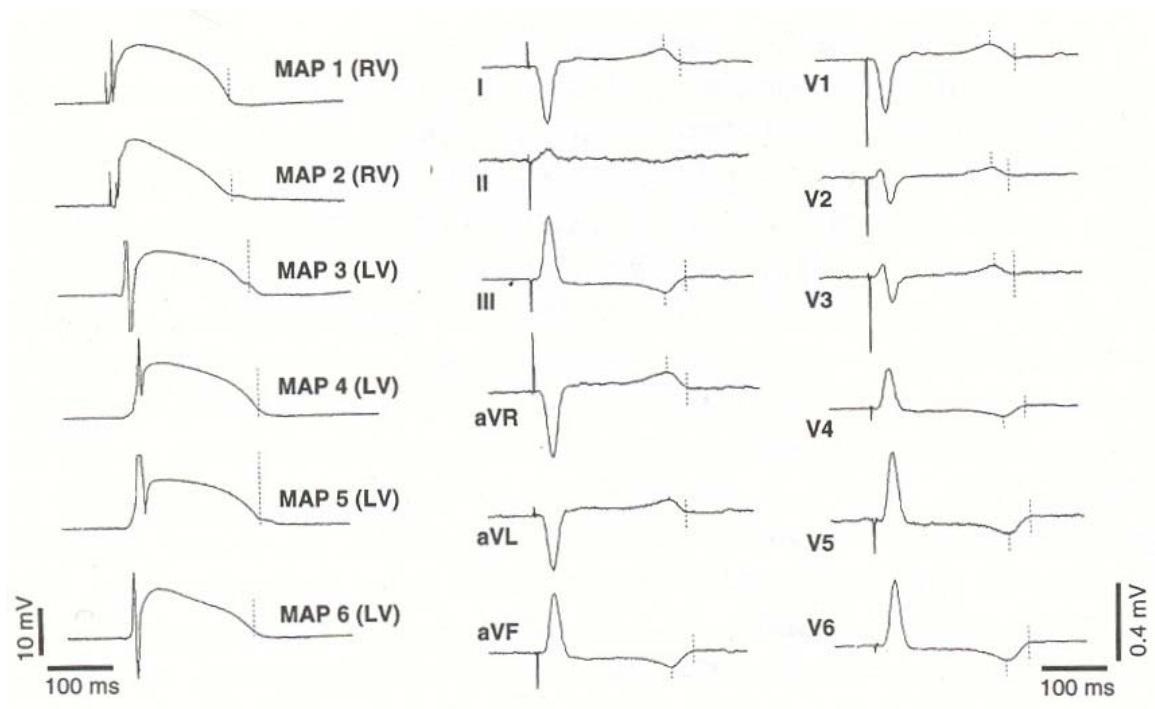


Abbildung 15: Ableitung von 6 monophasischen Aktionspotentialen (MAPs) und 12 EKG Signalen nach Zabel, Portnoy und Franz (13). Die gestrichelten Linien zeigen 90% der Repolarisation der MAPs, die T-Wellenspitze und das T-Wellenende an.

Higham et al (14) führten ähnliche Untersuchungen während Operationen am offenen Herzen beim Menschen durch. In Mapping Studien kam zutage, daß eine unsynchrone Verteilung von Refraktärität den Beginn von Reentrytachykardien erleichtert. Dabei können Impulse in Myokardarealen mit verlängerter Erregung sich auf Areale mit verzögerter Erregung ausbreiten (48-50). Watanabe und Dreifus (51) hatten schon 1977 überlegt, wie ein lokaler elektrischer Stimulus in verschiedenen Myokardarealen unterschiedliche Antworten von Aktionspotentialen provozieren könnte. Abhängig war die Stimulusantwort von der jeweiligen Repolarisationsphase und Refraktärzeit (Abbildung 16). Die Arbeiten von Fabritz et al (52) und Behrens et al (53) bestätigen die Annahmen von Watanabe und Dreifus. Zunächst konnte am Hasenherz gezeigt werden, daß sich die Dispersion der Repolarisation mit der vulnerablen Phase des Aktionspotentials weitgehend deckt und daß, je größer die Dispersion ist, desto eher durch einen externen Stimulus Kammerflimmern ausgelöst werden kann (52). Weiter konnte eine erhöhte Vulnerabilität nach einem externen Stimulus wegen konsekutiv gesteigerter Inhomogenität der Repolarisation der Aktionspotentiale nachgewiesen werden (53). Die genannten Erkenntnisse würden erklären warum eine erhöhte QT-Dispersion im Ruhe-EKG bei kardial vorerkrankten Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Erleiden von malignen tachykarden Rhythmusstörungen einhergeht.

Eine wichtige Ursache für eine erhöhte QT-Dispersion ist dabei eine Herzmuskelschädigung. Ob diese durch eine Ischämie wie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder durch bindegewebige, möglicherweise entzündungsbedingte Umbauten wie bei der dilatativen Kardiomyopathie verursacht ist, erscheint zweitrangig.

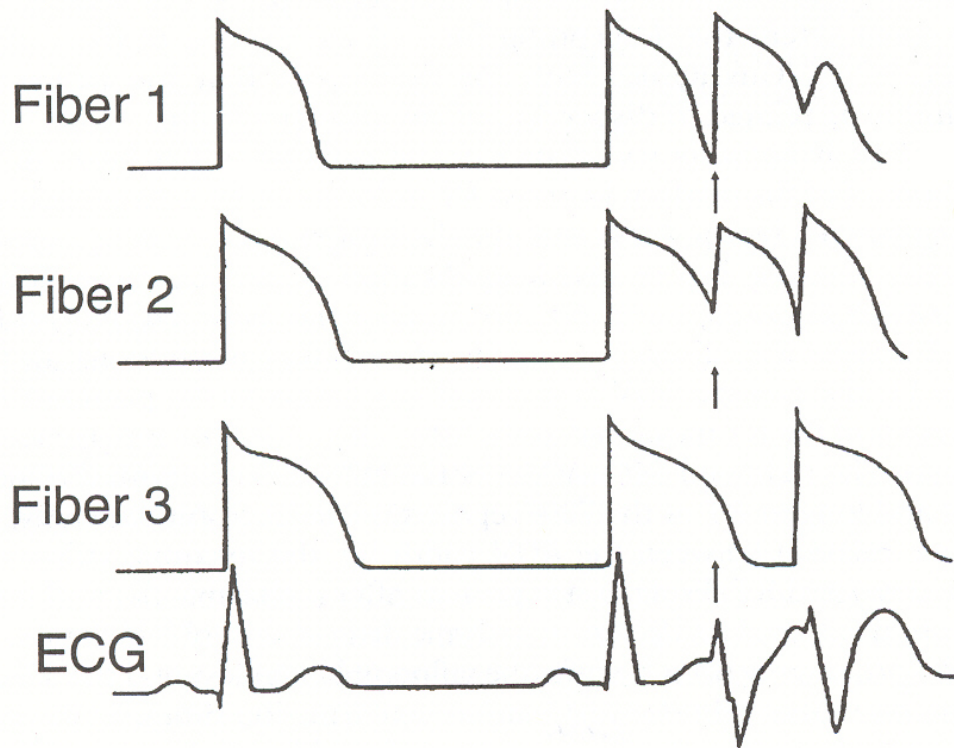


Abbildung 16: Hypothetische Zeichnung zur Auswirkung eines frühzeitigen Stimulus auf die Antwort des Aktionspotentials in drei Myokardfasern mit unterschiedlichen Aktionspotentialen nach Watanabe & Dreifus (51).

4.3 Zirkardiane Schwankungen der QT-Dispersion

Die Analyse der tageszeitlichen Veränderungen der QT-Dispersion ergab in unserer Studie einen zweigipfligen Verlauf. Diesen Befund bestätigt auch eine Studie von Molnar et al (31). Die Autoren führten ähnlich wie wir 288 Messungen durch, wobei im Gegensatz zu unserer Untersuchung lediglich die Ableitungen v1 und v2 zur Verfügung standen. Molnar et al fanden bei Gesunden eine erhöhte QT-Dispersion in der zweiten Nachthälfte (31). Beim Patientenkollektiv zeigten sich ähnlich wie in unserer Studie zwei Gipfel: einer am Morgen zwischen acht und zehn Uhr und ein weiterer zwischen ein und zwei Uhr in der Nacht. Die Längen der RR-Zyklen waren zwischen den Kollektiven jedoch erstaunlicherweise nicht verschieden. Ertan et al (32) beschrieben, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, sowohl für Patienten mit koronarer Herzkrankheit als auch für Gesunde, einen Gipfel am Morgen und einen zweiten weniger ausgeprägten am Nachmittag. Die QT-Dispersion wurde zu drei festen Zeitpunkten per Hand gemessen. Bartur et al (33) führten die Messungen der QT-Dispersion ebenfalls per Hand zu vier verschiedenen Zeitpunkten durch. Sowohl bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung als auch bei Gesunden wurde ein Gipfel am Morgen zwischen sieben und 9 Uhr beobachtet. Dieser Effekt war bei Patienten ausgeprägter. Außerdem war das Niveau der QT-Dispersion des Patientekollektivs, vergleichbar mit unserer Studie, während der gesamten Zeit höher. Ishida et al (34) untersuchten 14 gesunde Probanden mit einem 24 Stunden Dreikanal-EKG und maßen die QT-Dispersion per Hand zu jeder Stunde. Die Werte am Tage waren höher als in der Nacht. Der Verlauf korrelierte negativ mit dem der RR-Zyklen.

In allen genannten Studien zeigte sich eine zirkardiane Variabilität der QT-Dispersion. Abgesehen von den Ergebnissen bei Ishida et al, wurde ein Gipfel in den Morgenstunden zwischen sieben und 11 Uhr bei Patienten und Gesunden beschrieben und das Niveau der QT-Dispersion war bei Herzkranken durchweg höher. Der morgendliche Anstieg der QT-Dispersion findet sich sowohl bei Herzkranken als auch bei Gesunden. Das Ausmaß des Anstiegs ist jedoch bei Herzkranken größer und könnte somit für die Entstehung von Arrhythmien bedeutsam sein. Das Vorhandensein einer zirkardianen Variabilität sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten impliziert, daß man mit einer singulären Messung der QT-Dispersion das individuelle Ausmaß der Dispersion nicht abschätzen kann. Dies könnte einer der Gründe sein, warum die bisherigen Studien zur Risikostratifikation mittels QT-Dispersion mit Bestimmung nur einzelner Werte zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

4.4 Höhe der QT-Dispersion

In der vorliegenden Studie sind die mittleren Werte der QT-Dispersion beim Kontrollkollektiv mit 42,1 ms am niedrigsten. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind die Werte mit 59,4 ms am höchsten. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sind sie auch mit durchschnittlich 51,6 ms signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (Abbildung 9 & 11). Die Streuung der Mittelwerte ist bei den Patienten deutlich größer. Bei denen mit dilatativer Kardiomyopathie ist sie zweigipflig (Abbildung 12). Surawicz et al hatten 1996 in einem Review 46 Studien an Gesunden und unterschiedlichen Kollektiven Herzkranker bezüglich der QT-Dispersion verglichen (17). Die Autoren schlugen einen Normwert bis 65 ms für Gesunde und Herzranke ohne Risiko für ventrikuläre Tachykardien vor. Für Patienten mit Risiko für ventrikuläre Tachykardien fanden Surawicz et al QT-Dispersionen von 66 ms bis 115 ms. Werte darüber fand man nur bei Patienten mit langem QT-Syndrom, die entweder nicht therapiert wurden oder bei denen die Therapie nicht ansprach.

Das Risiko unserer Patienten für maligne Arrhythmien ist auf Grund der eingeschränkten linksventrikulären Funktion erhöht. Unklar ist jedoch das individuelle Risiko. Es ist davon auszugehen, daß sowohl Patienten mit hohem als auch niedrigem Risiko für maligne Arrhythmien eingeschlossen wurden. Dies könnte eine Erklärung für die Streuung der QT-Dispersion in den Patientenkollektiven sein. Die Höhe der QT-Dispersion bei Ertan et al (32) war mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Molnar et al (31) beschrieben niedrigere Werte. Die Ursache könnte sein, daß Ertan et al wie wir ein 12-Kanal-EKG zur Berechnung der QT-Dispersion verwendeten, während Molnar et al hingegen nur zwei Ableitungen analysierte.

4.5 Messung der QT-Zeit und methodische Limitationen

Es existieren verschiedene Algorithmen zur automatischen Messung des Endes der T-Welle (Abbildung 17).

1. Bei der „Threshold“ (TH) Methode wird der Schnittpunkt der T-Welle mit einer vorher festgelegten Schwelle bestimmt. Die Schwelle beträgt 5-20% der Amplitude der T-Welle und geht von der isoelektrischen Linie aus. Verwandte Methoden arbeiten mit dem Differential der T-Welle (differential-DTH). Der Schnittpunkt wird mit Hilfe eines Scans von links nach rechts ausgehend von der T-Wellenspitze ermittelt (56 & 57).
2. Die „slope intercept“ (SI) Methode konstruiert die steilste mögliche Tangente durch den Computer (line fitting algorithms) in den Punkt des maximalen Gefälles des absteigenden Schenkels der T-Welle. Der Computer sucht auf der EKG-Kurve, zwischen dem höchsten Punkt der T-Welle und dem zu erwartenden T-Wellenende, den höchsten Differenzquotienten zweier benachbarter Punkte (58). Zwischen diesen beiden Punkten ist die Steigung am höchsten. Der Schnittpunkt der Tangente mit der isoelektrischen Linie bestimmt dann das Ende der T-Welle. Verwandte Methoden führen die Tangente zusätzlich durch die Spitze der T-Welle (peak slope intercept-PSI) (56 & 57).

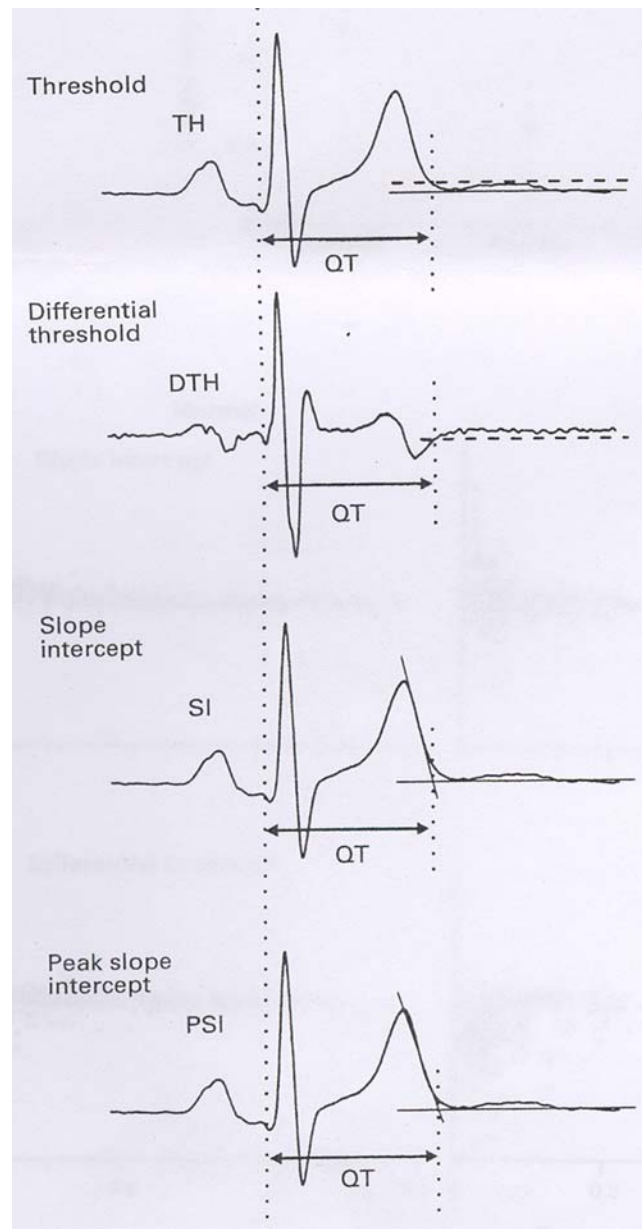


Abbildung 17: Dargestellt werden hier verschiedene Techniken zur automatischen Messung der QT-Dispersion entnommen aus McLaughlin, Campbell und Murray (56). Die oberste Darstellung zeigt die Threshold-Methode (TH). Hier wird der Schnittpunkt der T-Welle mit einer vorher festgelegten Schwelle bestimmt. Die zweite Darstellung zeigt eine Analoge Technik mit Verwendung des Differenzials der T-Welle (DTH). Die dritte Darstellung kommt unserer Technik sehr nahe, hier wird der Schnittpunkt einer Tangente im steilsten Punkt des absteigenden Schenkels der T-Welle mit der isoelektrischen Linie gesucht (Slope intercept SI). In der 4. Darstellung wird die Tangente zusätzlich durch die Spitze der T-Welle geführt (PSI).

Die von uns angewandte Methode geht auf einen von Brüggemann et al (53) und Faisandier et al (60) angewandten Algorithmus zur Messung des QT-Intervalls über 24 Stunden zurück. Der Unterschied zum SI Konzept liegt in der Verwendung einer Parabel bei der Bestimmung des Punktes mit maximalem Gefälle. Wir haben diesen Algorithmus verwendet, da dieser sehr exakt validiert wurde. Eine vergleichende Studie an Gesunden hat gezeigt, daß die verschiedenen Analysemethoden (DTH, SI, PSI) vergleichbare Ergebnisse liefern (56). Die SI Methode ergab die kürzesten QT-Intervalle (56) weil der steilste Punkt gleichzeitig der Umschlagspunkt des abfallenden Schenkels der T-Welle ist und deshalb der Schnittpunkt der Tangente mit der isoelektrischen Linie, wenn er nicht auf dem tatsächlichen Ende der T-Welle liegt, immer vorher zu finden ist. Die TH-Methode zeigte bei der Verwendung verschiedener Filter so grosse Schwankungen der Mittelwerte der QT-Dispersion, daß der Autor sie von der Analyse ausschloss. Ursache für die Schwankungsbreite könnte sein, daß die T-Wellenamplitude auf der die TH-Methode basiert (57), als Referenzpunkt deutlich instabiler ist als der Punkt des maximalen Gefälles. Bei den übrigen Analysemethoden variierten die Mittelwerte der QT-Dispersion um bis zu 40 ms, bei manueller Messung um bis zu 20 ms (56).

McLaughlin et al testeten die verschiedenen Algorithmen zur Analyse der QT-Dispersion an Herzkranken (61). Hier zeigte sich im Vergleich zur Analyse an Gesunden eine signifikant grössere Standardabweichung der QT-Dispersion. Die Variabilität der QT-Intervalle war doppelt so hoch. Herzkranken Patienten wiesen signifikant niedrigere T-Wellen Amplituden auf, gleichzeitig nahm die Ungenauigkeit der Messungen deutlich zu (61). In unserer Studie wurden T-Wellen deren Amplitude kleiner als 0,15mV waren von der Analyse ausgeschlossen.

Dieses zeigt, daß die automatische Analyse der QT-Dispersion, insbesondere bei herzkranken Patienten, bei denen es im EKG zu einer Variantenvielfalt der Erregungsrückbildung kommt, Messungengenauigkeiten aufweisen kann.