

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie kamen alle Patienten infrage, denen in den Jahren 1992-2000 in der Medizinischen Klinik II (Kardiologie und Pulmologie) des Universitätsklinikums Benjamin Franklin Berlin ein Zweikammerschrittmacher implantiert wurde. Folgende Ausschlußkriterien wurden angewendet:

- AV-Block III. Grades
- AV-Knotenablation
- Vorhofflimmern/ -flattern

Vorhofflimmern oder -flattern macht die im Rahmen des Studienprotokolls vorgesehene atriale Stimulation unmöglich. Ein kompletter AV-Block verhindert eine atriale Stimulation mit physiologischer Überleitung.

Insgesamt wurden 63 Patienten untersucht. 32 waren männlichen und 31 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug  $68 \pm 13$  Jahre. 53 Patienten hatten einen implantierten DDD(R)-Schrittmacher, 10 einen DDD-Schrittmacher.

Die Indikation zur Schrittmacher-Implantation war bei 37/63 (59%) Patienten ein AV-Block zweiten Grades, ebenfalls bei 37/63 (59%) Patienten ein Sick-Sinus-Syndrom. Bei 13/63 (21%) Patienten kamen ein AV-Block und ein Sick-Sinus-Syndrom zusammen vor. Andere Gründe lagen bei 2/63 (3%) der Patienten vor. Bei einem Patienten war die Indikation für die Schrittmacher-Implantation eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, bei einem weiteren ein Carotissinussyndrom mit Synkopen (Abb. 1).

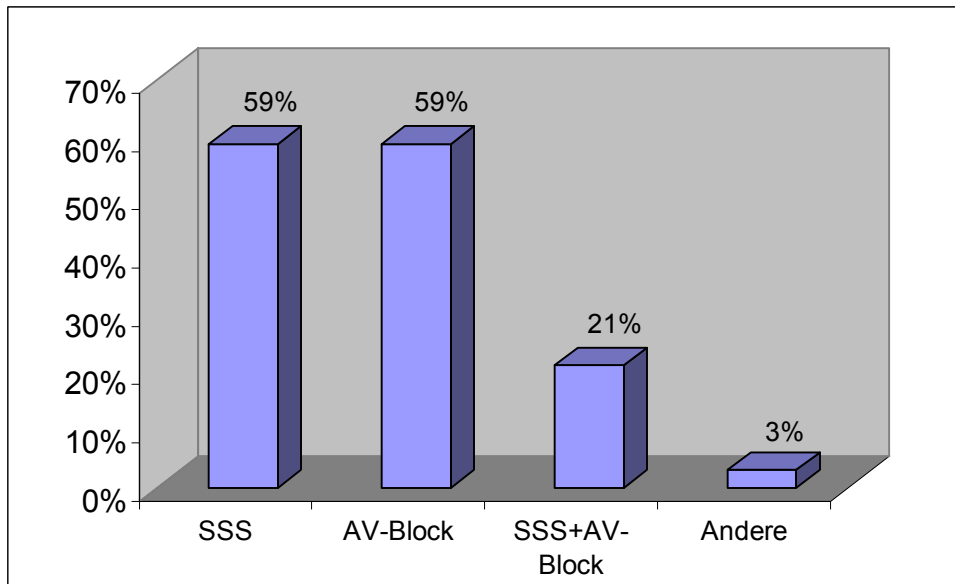


Abbildung 1: Indikationen zur Schrittmacher-Implantation (SSS = Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block = atrioventrikulärer Block). Bei einigen Patienten bestand sowohl ein SSS als auch ein symptomatischer AV-Block.

## 2.2 T-Wellen-Alternans-Messung

Um einen TWA zu messen, betrachtet man die von Schlag zu Schlag auftretenden Änderungen in Amplitude und Morphologie der T-Welle im Oberflächen-EKG als periodische Oszillation (47) (Abb. 2). Der Alternans stellt eine Oszillation mit einer Periode von zwei Schlägen dar. Er tritt daher mit einer charakteristischen Frequenz reziprok zu seiner Periode auf, also 0,5 Zyklen pro Schlag. Aufgrund dieser spezifischen Frequenz nutzt man eine spektralanalytische Methode, um alternanstypische Signalanteile im EKG von nicht alternierenden zu unterscheiden. Ein TWA tritt in der Regel erst ab einer bestimmten Herzfrequenzschwelle auf. Oberhalb dieser Schwelle nimmt die Amplitude typischerweise mit steigender Herzfrequenz zu.

Es wurden 128 aufeinanderfolgende EKG-Komplexe analysiert. In einem ersten Schritt wurden alle Komplexe anhand eines Triggers im QRS-Komplex überlagert. So kann die Amplitude von verschiedenen Punkten im EKG gemessen werden, die in definiertem Abstand von einem Referenzpunkt, der R-Welle, liegen. Die Amplituden eines jeden Schlages wurden jetzt in zeitlicher Abfolge hintereinander aufgetragen. Mittels Fast-Fourier-Transformation wurden in einem Spektrum die Frequenzen dargestellt, in der jeder einzelne dieser Punkte im EKG von Schlag zu Schlag seine Amplitude ändert. Das Verfahren geht zurück auf Jean Baptiste Joseph Baron de Fourier, der einen Algorithmus entwickelte, um eine periodische Funktion in harmonische Schwingungen zu zerlegen. Die Höhe des Ausschlages stellt dabei die Amplitudendifferenz der einzelnen Punkte dar. Bei 0,5 Zyklen pro Schlag sieht man typischerweise den Ausschlag eines TWA. Ein Ausschlag bei 0,1 Zyklen pro Schlag stellt eine alle zehn Schläge auftretende periodische Amplitudenänderung dar, z.B. bedingt durch ein Atmungsartefakt. Diese Analyse wurde für alle Punkte der T-Welle wiederholt. Die für jeden Punkt ermittelten Spektren wurden summiert und dann der Mittelwert gebildet. Die Amplitudendifferenz der einzelnen Punkte wird als Alternans-Voltage in der Maßeinheit  $V_{(alt)}$  angegeben. Zufällige Störsignale, die z.B. durch Patientenbewegungen oder Myopotentiale verursacht werden, verteilen sich gleichmäßig auf alternierende und nicht-alternierende Frequenzen. Sie werden aus einem vorher definierten Frequenzbereich bestimmt.

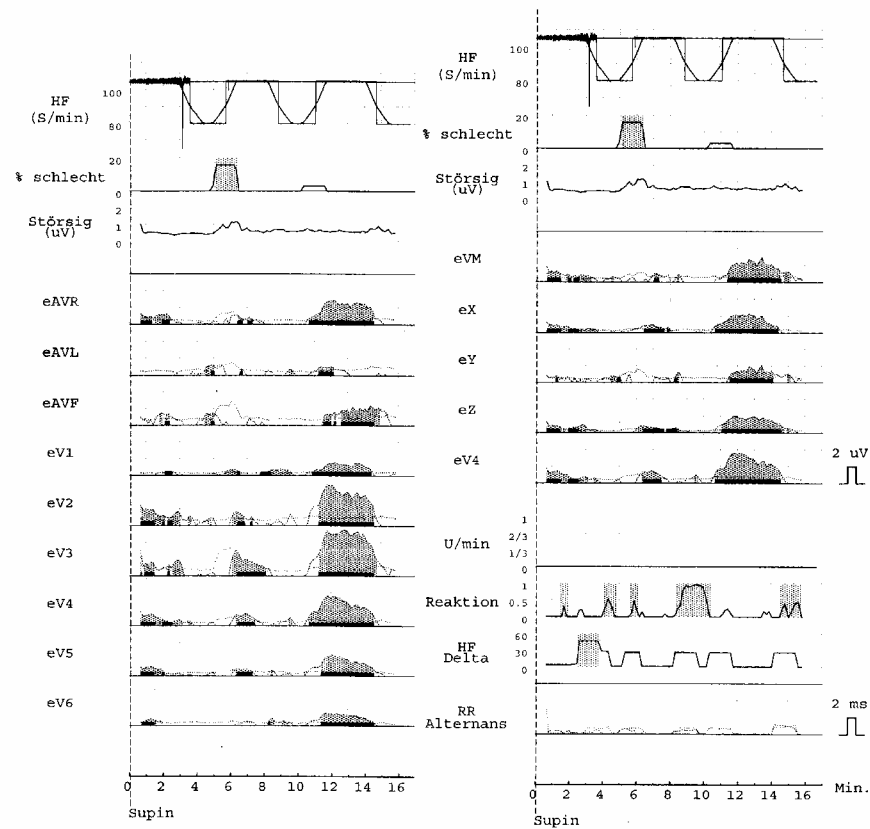


Abbildung 2: Beispiel einer TWA-Originalregistrierung. AAI-Stimulation mit 105 Schlägen/min von Minute 0-3 negativ, VVI-Stimulation mit 105 Schlägen/min von Minute 6-9 negativ, DDD-Stimulation mit 105 Schlägen/min von Minute 11-14 positiv. Stimulation mit 80 Schlägen/min jeweils negativ (Hf = Herzfrequenz, % schlecht = zu viele ektope oder zu früh einfallende Schläge, Störsig = Störsignale, e = verstärkte Elektroden, U/min = Umdrehungen/min bei Fahrrad-Ergometrie, Reaktion = alternierende Ein- und Ausatmung, Hf Delta = zu große Herzfrequenzschwankungen, RR Alternans = alternierender RR-Abstand)

Der Mittelwert des Ausschlages der Störsignale muß von der Höhe des Alternans-Ausschlages abgezogen werden. Mit der Alternans-Ratio  $K$  wird angegeben, in welchem Maße die Höhe des Alternans-Ausschlages die Standardabweichung der Höhe des Ausschlages der Störsignale übersteigt. Eine Alternans-Ratio  $\geq 3,0$  wird als statistisch signifikant angesehen, der gemessene Alternans ist dann mindestens dreimal so hoch wie die als Unsicherheitsfaktor bezeichnete Standardabweichung des Ausschlages der Störsignale (45,46).

Die zuverlässige Messung des TWA aus dem Oberflächen-EKG ist die Grundvoraussetzung für eine verlässliche Bewertung. In der Mehrzahl selbst der als positiv bewerteten Messungen beträgt der TWA lediglich einige Mikrovolt. Das CH 2000 System (Abb. 3) (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA) nutzt alle 12 Standard-Ableitungen und die Standard Frank-Ableitungen (fünf transversale Brustwandelektroden und je eine Elektrode am Rücken und am linken Bein) (Abb. 4). Wenn man das Herz als Dipol betrachtet, sind Informationen aus mehr als drei Ableitungen überflüssig. Durch die Anzahl von mehr als drei Ableitungen können aber viele Kombinationen gefunden werden, um die Standard X-, Y-, Z-Ableitungen zu bilden. Diese stehen rechtwinklig (orthogonal) zueinander, so daß sich das Herz in ihrem Zentrum befindet und das Vektor-Maximum gebildet wird. Man kann nun die Kombination von Ableitungen wählen, die Störsignale in der Frequenz nahe des Alternans-Signals minimiert. Das ist sehr sinnvoll bei rhythmischen Bewegungsartefakten. Diese sind am größten in Ableitungen über Elektroden, die durch die Bewegung am stärksten beeinflusst werden. Dieses Verfahren stellt auch eine Korrektur der mit den Standardableitungen erhaltenen Projektionen der Herzvektoren dar, welche durch die Inhomogenität des menschlichen Körpers stark verzerrt werden. Ein mechanischer Alternans durch Bewegungen des Herzens im Mediastinum kann so die Amplitude des Vektor-Maximums nicht beeinflussen (47). Durch den Gebrauch von Silber-Silberchlorid Elektroden (High Resolution Electrodes, Cambridge Heart Inc.) mit mehreren Kontakten, welche mehrere Signale von einer anatomischen Stelle aus messen (45), können Störsignale vermindert werden (Abb. 5).

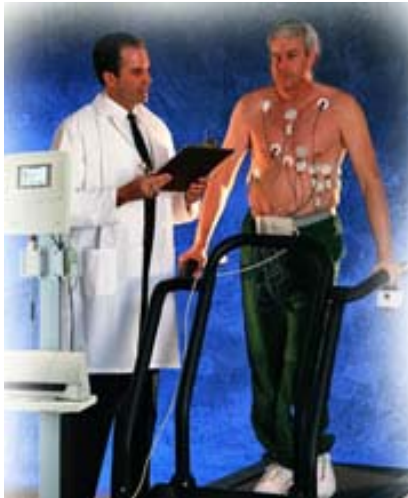


Abbildung 3: Darstellung einer TWA-Messung mit dem CH 2000 System



Abbildung 4: Positionierung der Elektroden über der Brustwand



Abbildung 5: Silber-Silberchlorid Elektroden

Es sollten gleiche Signale über den einzelnen Kontakten gemessen werden, nur Störsignale können zu unterschiedlichen Messungen führen. Diese können daher herausgemittelt werden. Gleichzeitig misst ein zentrales Segment den Elektroden-Widerstand, welcher durch Bewegungen der Elektrode im gleichen Maße wie die EKG-Grundlinie verändert wird. Bewegungs- und Atmungsartefakte können so registriert werden, die über eine Grundlinienschwankung im EKG zu vermehrten Störsignalen führen. Die Morphologie des durch diese verstärkten Elektroden gemessenen EKG-Signals ist gleich der des zentralen Segmentes allein, die Störsignale vermindert.

Um Artefakte zu verhindern, sollte der Elektroden-Haut Widerstand während der gesamten Messung möglichst niedrig sein. Die Präparation der EKG-Elektroden ist deshalb von großer Wichtigkeit. Hierzu wurde die Körperbehaarung der Patienten an der Elektroden-Lokalisation entfernt, anschließend wurden die Elektroden auf die mit grobkörnigem Sandpapier präparierte Haut aufgeklebt. Der Einfluß von Muskel-Potentialen, besonders des Musculus pectoralis, kann vermindert werden, indem der Patient sich flach auf die Untersuchungs-liege legt, Bewegungen vermeidet und die Arme seitlich des Brustkorbes hält. Werden trotz aller Maßnahmen Störsignale  $\geq 1,8 \mu\text{V}$  gemessen, kann ein positiver TWA hierdurch maskiert werden, der gemessene Abschnitt sollte daher nicht bewertet werden.

Zur Schrittmacher-Stimulation und Überprüfung der AV-Überleitung wurde das Schrittmacher-Programmiergerät mit zusätzlichen Elektroden verbunden und der Meßkopf direkt über dem Schrittmacher plaziert.

### 2.3 Studienprotokoll

Alle Patienten wurden über das Studienprotokoll informiert und gaben ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie. Nach der Messung des Elektrodenwiderstandes durch das CH 2000 System wurde über das Schrittmacher-EKG zunächst die AV-Überleitung geprüft, welche zur Messung der AAI-Stimulation unbedingt erforderlich war. Hierzu wurde die Schrittmacher-Frequenz unter die jeweilige Eigenfrequenz

abgesenkt. Im Falle einer guten AV-Überleitung wurde mit der atrialen Stimulation im AAI-Modus für drei Minuten bei einer Frequenz von 105 Schlägen/Minute begonnen. War diese Frequenz aufgrund einer AV-Überleitungsstörung, z.B. ein AV-Block zweiten Grades Typ Wenckebach, nicht zu erreichen, wurde mit der höchstmöglichen Frequenz stimuliert, bei der eine regelmäßige AV-Überleitung zu verzeichnen war. Danach wurde für jeweils drei Minuten eine ventrikuläre Stimulation im VVI-Modus und eine Vorhof- und Ventrikel-Stimulation im DDD-Modus durchgeführt, entweder bei der gleichen Frequenz wie bei AAI-Stimulation oder auch hier bei der höchstmöglichen Frequenz.

### 2.3.1 Störfaktoren

Zusätzlich zu den Störsignalen durch EKG-Grundlinienschwankungen oder Muskel-potentiale können etliche Störfaktoren die Messung des TWA beeinflussen. Ektope und frühzeitig einfallende Schläge mit veränderter Morphologie und/oder verändertem zeitlichen Auftreten stellen ein großes Problem in der Messung des Alternans dar. Gerade Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen entwickeln häufig eine Vielzahl ektooper Schläge, die Risikoabschätzung mittels TWA-Messung ist hierdurch erschwert. Ein ventrikulärer ektooper Schlag verursacht eine Änderung in der EKG-Amplitude, wodurch vermehrt Störsignale auftreten. So kann ein Alternans verdeckt werden. Ein frühzeitig einfallender Schlag kann eine kurze Alternans-Periode hervorrufen. Diese dauert meist nur einige Dutzend Schläge und ist ohne prognostische Bedeutung. Vorzeitig einfallende und ektope Schläge müssen deshalb aus der Schlag-Abfolge entfernt werden. Mehr als 10% zu früh einfallende Schläge werden hierzu durch den Mittelwert der umliegenden normalen Schläge ersetzt. Auch direkt vor dem ektope Schlag liegende Schläge werden ersetzt, um einen in die T-Welle fallenden Schlag zu vermeiden. Sind mehr als 10% der Schläge vorzeitig oder ektope, wird dieser Abschnitt nicht bewertet. Ein ektope Schlag kann zu einer Phasenverschiebung führen, die auch durch ein Ersetzen des Schlages nicht verhindert werden kann. Fällt der Schlag genau auf den 65. Schlag von 128, verändert sich die Schlag-abfolge von ABAB nach BABA, die Alternans-Höhe vor und nach dem ektope Schlag addiert sich zu Null. Dies führt gelegentlich zu plötzlicher Auslöschung eines



positiven Alternans für nur einige Schläge. Meist wird die Alternans-Höhe durch Phasenverschiebung lediglich vermindert.

Die Atmung kann zu Veränderungen in der T-Wellen-Morphologie führen. Die Elektroden-Bewegung am Körper, die sich ändernde Lage des Herzens und Form des Thorax können das Verhältnis zwischen dem Herzen als elektrischer Quelle und der Messung des elektrischen Potentials von der Körperoberfläche verändern. Wenn die Atmung bei genau einem Viertel der Herzfrequenz stattfindet (0,25 Zyklen/Schlag), kann sie im Falle einer periodischen Ein- und Ausatmung bei jedem zweiten Schlag zu einer Amplitudenänderung führen und einen kurzen TWA auslösen. Dieses mittels Impedanz-Plethysmographie registrierte respiratorische Artefakt wird in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Eine schwankende Herzfrequenz kann über eine sich ändernde T-Wellen-Länge einen falsch positiven Alternans hervorrufen. Solche Bereiche werden in der Auswertung ignoriert. Die Morphologie des ST-Segmentes und der T-Welle hängen von dem vorausgegangenen RR-Intervall ab. Dieses Intervall verändert sich von Schlag zu Schlag, und somit auch die Morphologie der T-Welle. Die Frequenz ist normalerweise niedriger als die typische Alternans-Frequenz. Eine Alternation der AV-Überleitung kann allerdings über diesen Mechanismus einen falsch-positiven Alternans auslösen, weshalb Aufzeichnungsabschnitte mit alternierendem RR-Intervall nicht berücksichtigt werden (RR-Alternans).

### 2.3.2 Software-Analyse

Das CH 2000 System stellt die Höhe des TWA kontinuierlich über die Zeit dar. Zusätzlich kann ein Frequenzspektrum zu einem vom Computer ausgewählten oder vom Untersucher manuell gewählten Zeitpunkt dargestellt werden. Die verstärkten Frank X-,Y-,Z-Ableitungen werden zusammen mit der Vektor-Magnitude (VM) und der  $V_4$ -Ableitung getrennt von den 9 verstärkten Standard-Ableitungen (aVR, aVL, aVF,  $V_1$ - $V_6$ ) dargestellt. Die aufgrund von Störfaktoren nicht zu berücksichtigenden Abschnitte werden angezeigt.

### 2.3.3 Definitionen

Die einzelnen Abschnitte wurden als „positiv“, „negativ“ oder „nicht bestimmbar“, d.h. weder positiv noch negativ, (43) bewertet. Die Bewertung erfolgte durch einen in der TWA-Beurteilung erfahrenen Untersucher, dem die Stimulationsart nicht ersichtlich war.

Als positiver TWA (Pos) wurde ein Aufzeichnungsabschnitt bewertet, wenn folgende Kriterien zutrafen:

- 1.) Anhaltender TWA über mindestens eine Minute in einer der orthogonalen Ableitungen VM, X, Y, Z oder in zwei benachbarten präcordialen Ableitungen,
- 2.) TWA-Amplitude  $V_{(Alt)} \geq 1,9 \mu V$ , 3.) Alternans-Ratio  $\geq 3$  (41,42)
- Keine Überlagerung der auszuwertenden Segmente durch Artefakte (siehe Abschnitt 2.3.1)

Als negativer TWA (Neg) wurden Aufzeichnungssegmente ohne TWA bewertet, wenn die Störsignale  $< 1,8 \mu V$  lagen und die Schwellenherzfrequenz von mindestens 90 Schlägen/Minute überschritten wurde (47,49,50).

Falls die Aufzeichnung aus verschiedenen Gründen weder als positiv noch negativ gewertet werden konnte, wurde diese als „nicht bestimmbar“ (nb) eingestuft. Hierfür wurden folgende Gründe differenziert:

- Nicht bestimmbar A: Es wurde ein negativer TWA gemessen, und die Herzfrequenz lag unterhalb der Schwelle von 90 Schlägen/Minute.
- Nicht bestimmbar B: Es traten mehr als 10% frühzeitige oder ektope Schläge auf.
- Nicht bestimmbar C: Es wurden bei negativem TWA Störsignalen  $\geq 1,8 \mu V$  gemessen.

- Nicht bestimmbar D: Bei positivem TWA wurden ein alternierendes RR-Intervall (RR-Alternans), zu große Herzfrequenz-Schwankungen oder ein respiratorisches Artefakt gemessen.

#### 2.3.4 Klinische Parameter

Folgende klinische Parameter wurden aus den Patientenaufzeichnungen erhoben:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde entweder echokardiographisch oder ventrikulographisch bei der Herzkatheteruntersuchung bestimmt. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter wurde echokardiographisch ausgemessen.

#### 2.4 Statistik

Verglichen wurden die Ergebnisse bei AAI-Stimulation mit denen bei VVI- und DDD-Stimulation und die bei VVI-Stimulation mit denen bei DDD-Stimulation. Dabei waren folgende Aussagen möglich:

- Die Ergebnisse stimmen überein (Übereinstimmung = pos/pos ; neg/neg ; nb/nb),
- weder Übereinstimmung noch Widerspruch bei Vergleichen mit nicht auswertbaren Ergebnissen (ohne Widerspruch = neg/nb ; pos/nb) oder
- sich widersprechende Ergebnisse (Widerspruch 1 = pos/neg ; Widerspruch 2 = neg/pos)

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogrammpaket SAS Version 8.1e (SAS, Cary, NC, USA) verwendet. Zum Vergleich der folgenden Ergebnisse wurde ein Fisher's exakter Test (89) verwendet, da verschiedene der analysierten Vierfelder-Tafeln nur geringe Besetzungszahlen aufwiesen:

- Vergleich der Ergebnisse bei unterschiedlichen Stimulationsarten,
- Auftreten von Fusionsschlägen bei sich widersprechendem Ergebnis (im Vergleich VVI-/DDD-Stimulation) sowie
- Auftreten von positiven TWA-Befunden bei einer Herzfrequenz  $\geq 105/\text{min}$  bei AAI-, VVI- und DDD-Stimulation

Für die Vergleiche von AAI-/VVI- und AAI-/DDD-Stimulation wurden die Sensitivität, die Spezifität, die diagnostische Akkuratheit und die Konfidenzintervalle bestimmt. Im Vergleich von VVI- und DDD-Stimulation wurde mittels Cohen's Kappa-Koeffizient die zufallskorrigierte Übereinstimmung der Ergebnisse berechnet (90). Zum Vergleich der Höhe des Mittelwertes der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des linksventrikulären enddiastolischen Diameters zwischen Patienten mit positivem und negativem TWA wurde aufgrund der nicht gegebenen Normalverteilung der Daten der Wilcoxon-Mann-Whitney Test verwendet (89).