

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Instabilität der myokardialen Repolarisation bei  
linksventrikulärer Hypertrophie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Fehrendt

aus Bad Saarow

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

2. Prof. Dr. med. D. Bänsch

3. Prof. Dr. med. M. Horlitz

**Datum der Promotion: 19.11.2010**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie und QT-Zeit-Verlängerung im Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Das QT-Intervall</b> .....	<b>1</b>
1.2.1 Physiologische Einflussfaktoren auf das QT-Intervall und „Long -QT- Syndrom“ .....	2
1.2.2 Torsade-de-pointes-Tachykardie.....	4
1.2.3 Der plötzliche Herztod (Sudden cardiac death) .....	6
<b>1.3 Die linksventrikuläre Hypertrophie</b> .....	<b>6</b>
1.3.1 Ursachen und Risikofaktoren für LVH .....	7
1.3.2 Linksventrikuläre Hypertrophie und QT- Zeit .....	8
<b>1.4. Zusammenfassung der Einleitung und Ziel der Studie</b> .....	<b>9</b>
<b>2. METHODIK</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien der Patienten</b> .....	<b>11</b>
2.1.1 Patientenkollektiv .....	11
2.1.2 Screening der Patienten .....	11
2.1.3 Einschlusskriterien .....	11
2.1.4 Ausschlusskriterien .....	12
2.1.5 Ethik .....	12
<b>2.2 Diagnostische Verfahren</b> .....	<b>13</b>
2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	13
2.2.2 Elektrokardiographie .....	13
2.2.3 Analyse der EKG-Parameter und Frequenzkorrektur des QT-Intervalls .....	13
2.2.4 Referenzbereiche für QTc .....	15
2.2.5 Echokardiographie - Diagnostik der LVH .....	15
2.2.6 Berechnung der linksventrikulären Masse .....	16
2.2.7 Bestimmung der Cut-off-Points .....	17
2.2.8 Statistische Auswertung .....	18
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs</b> .....	<b>19</b>
3.1.1 Demographie und Altersverteilung .....	19
3.1.2 Grunderkrankungen.....	20
<b>3.2 Echokardiographische Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
3.2.1 Echokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs .....	23
3.2.2 Vergleich der linksventrikulären Masse von Männern und Frauen .....	25
3.2.3 Der Linksventrikuläre Massenindex korreliert mit der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus.....	28

<b>3.3 Elektrokardiographische Ergebnisse</b> .....	31
3.3.1 Elektrokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs.....	31
3.3.2 Elektrokardiographische Charakteristika im Geschlechtervergleich .....	32
3.3.3 Vergleich der korrigierten QT-Werte nach Bazett und Fridericia .....	33
3.3.4 Korrelation von QTc und LVMI .....	35
3.3.5 Der LVMI hat einen unabhängigen Einfluss auf QTcF- Lineare Regression.....	37
3.3.5 Bei Frauen zeigt sich eine stärkere Korrelation von LVMI und QTc als bei Männern ...	40
3.3.6 Korrelation von QTc und Alter .....	41
<b>3.4 Zusammenfassung des Ergebnisteils</b> .....	45
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>47</b>
4.1 Studienkollektiv .....	47
4.2 Linksventrikuläre Masse .....	48
4.3 Ventrikuläre Repolarisation.....	49
4.4 Ventrikuläre Repolarisation im Geschlechtervergleich .....	50
4.5 QT- Werte in Korrelation zum Alter .....	52
4.6 Korrekturformeln .....	52
4.7 Studienlimitationen und Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen.....	54
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG / ABSTRACT</b> .....	<b>55</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>57</b>
<b>7. EIDESTÄTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>67</b>
<b>8. DANKSAGUNG</b> .....	<b>68</b>
<b>9. LEBENSLAUF</b> .....	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body mass index
EKG	Elektrokardiographie/ Elektrokardiogramm
GE	Firma GE Healthcare
IVSED	interventrikuläres Septum enddiastolisch
KH	Körperhöhe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LVDED	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
MUSE	MUSE Cardiology information system
PWED	posteriore Wand des linken Ventrikels enddiastolisch
SAS	Schlafapnoesyndrom
SCD	Sudden cardiac death (plötzlicher Herztod)
TdP	Torsade de pointes
QTc	korrigiertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
QTcB	korrigiertes QT-Intervall nach Bazett
QTcF	korrigiertes QT-Intervall nach Fridericia
QTcmean	mittleres QT- Intervall
QTcmin	kleinstes QT- Intervall
QTcmax	größtes QT- Intervall

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der elektrokardiographischen Zeitintervalle.....	2
Abbildung 2: Entstehung einer Torsade-de pointes-Tachykardie .....	5
Abbildung 3: Torsade de pointes-Tachykardie II .....	5
Abbildung 4: Formen der Linksventrikulären Hypertrophie .....	7
Abbildung 5: Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls nach Bazett .....	14
Abbildung 6: Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls nach Fridericia.....	14
Abbildung 7: Berechnung des linksventrikulären Massenindex nach Devereux et al.....	16
Abbildung 8: Formel zur Berechnung der Körperoberfläche .....	16
Abbildung 9: Altersverteilung.....	19
Abbildung 10: Häufigkeit der Grunderkrankungen .....	21
Abbildung 11: Prozentualer Anteil der Grunderkrankungen in den Geschlechtergruppen .....	22
Abbildung 12: Die Linksventrikuläre Masse des weiblichen Kollektivs.....	25
Abbildung 13: Die Linksventrikuläre Masse des männlichen Kollektivs.....	25
Abbildung 14: Geschlechtsdifferenzierung der Patienten mit LVH .....	26
Abbildung 15: Anzahl der Männer und Frauen mit Linksventrikulärer Hypertrophie .....	26
Abbildung 16: Männer mit Linksventrikulärer Hypertrophie.....	27
Abbildung 17: Frauen mit Linksventrikulärer Hypertrophie .....	27
Abbildung 18: LVM(g) und LVMI ( g/m <sup>2</sup> ) bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie.....	30
Abbildung 19: LVM (g) und LVMI ( g/m <sup>2</sup> ) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	30
Abbildung 20: Elektrokardiographische Charakteristika im Geschlechtervergleich.....	32
Abbildung 21: Differenz zwischen nach Bazett und Fridericia korrigierten QT-Werten.....	33
Abbildung 22: Korrelation von LVMI (g/m <sup>2</sup> ) und Mean QTcF im Gesamtkollektiv.....	36
Abbildung 23: Korrelation von Alter und QTcF bei Männern .....	42
Abbildung 24: Korrelation von Alter und QTcF bei Frauen.....	42
Abbildung 25: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Inzidenz des plötzlichen.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für QT-Zeit-Verlängerungen.....	3
Tabelle 2: Normalwerte des korrigierten QT-Intervalls (QTc) in Sekunden.....	15
Tabelle 3: Cut-off-points der linksventrikulären Hypertrophie.....	17
Tabelle 4: Patientencharakteristika.....	19
Tabelle 5: Grunderkrankungen der Studienteilnehmer.....	20
Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs.....	23
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Studienwerte mit den Normalwerten sowie cut-off-points.....	24
Tabelle 8: Korrelation der Grunderkrankungen mit LVMI.....	28
Tabelle 9: Hierarchische lineare Regresionsanalyse - Unabhängiger Einfluss des Diabetes.....	29
Tabelle 10: Elektrokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs.....	31
Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte zwischen den nach Bazett und Fridericia.....	33
Tabelle 12: Unterschiede der QT- Korrektur nach Bazett und Fridericia in verschiedenen.....	34
Tabelle 13 : Korrelationsprüfung von Linksventrikulärem Massenindex in g/m <sup>2</sup> und QTcF.....	35
Tabelle 14: Lineare Regressionanalyse – Unabhängiger Einfluss von LVMI auf QTcF.....	39
Tabelle 15: Korrelation der Linksventrikulären Massenindexes und QTcF im.....	40
Tabelle 16: Korrelationsprüfung von Alter und QT-Zeit.....	41
Tabelle 17: Einfluss von Alter und Geschlecht auf QTcF- Lineare Regression.....	44

## **1. Einleitung**

### **1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie und QT-Zeit-Verlängerung im Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod**

Jährlich sterben mehr als 100 000 Menschen in Deutschland am plötzlichen Herztod. Die häufigste Ursache stellen strukturelle Herzerkrankungen wie die Koronare Herzkrankheit oder nicht-ischämische Kardiomyopathien dar (1). Daneben gibt es seltenere Ursachen wie z.B. das Brugada-Syndrom oder das Long-QT-Syndrom (2,3,4).

Für die Alteration der QT-Zeit gibt es zahlreiche Ursachen, die angeboren oder erworben sein können. Typisch ist es, dass es zu spezifischen ventrikulären Tachykardien kommen kann (sogenannte Torsade-de-pointes-Tachykardien), die in ein potentiell tödliches Kammerflimmern übergehen können. Die direkte Beziehung zwischen der Verlängerung der QT-Zeit und dem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod ist bekannt (5,6,7).

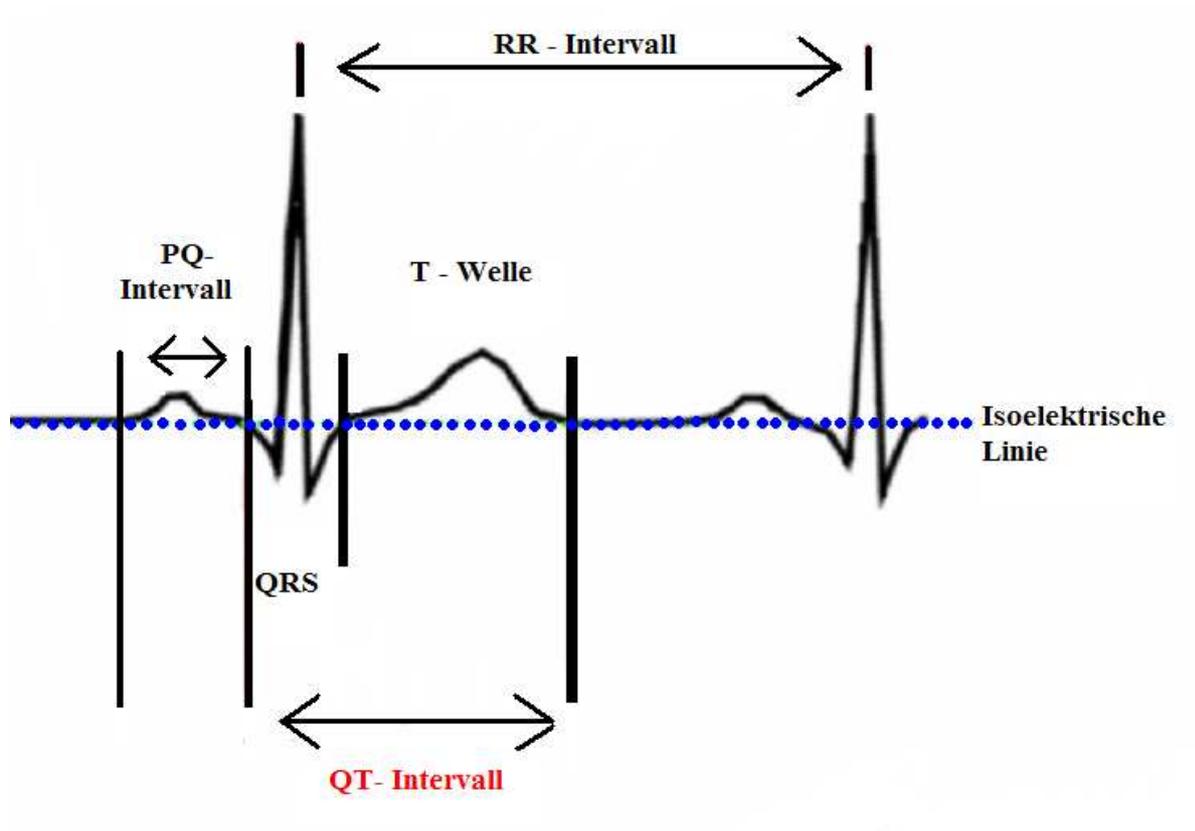
Ein weiterer bekannter Zusammenhang besteht zwischen dem plötzlichen Herztod und der linksventrikulären Hypertrophie, die als unabhängiger Risikofaktor für diesen gilt. Verschiedene Studien konnten aufzeigen, dass neben der allgemeinen Zunahme der kardiovaskulären Mortalität auch das direkte Risiko für einen plötzlichen Herztod mit zunehmender linksventrikulärer Masse ansteigt (8,9,10,11,12). Die genaue Untersuchung der QT-Zeit bei Patienten mit erhöhter linksventrikulärer Masse könnte somit das Risiko für das Auftreten von potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen in einem solchen Kollektiv objektivieren und erklären.

### **1.2 Das QT-Intervall**

Das QT-Intervall beschreibt das elektrokardiographische Intervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle und bezeichnet somit die gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer mit Erregungsbildung und Erregungsrückbildung (De- und Repolarisation). Die Repolarisation macht dabei einen größeren Anteil des gesamten QT-Intervalls aus, daher wird eine QT-Zeit-Verlängerung im allgemeinen als Ausdruck einer abnormen Erregungsrückbildung betrachtet.

Da die QT-Zeit stark von der Frequenz abhängt und sich unter physiologischen Bedingungen mit steigender Frequenz verkürzt, ist es zur Herstellung einer Vergleichbarkeit notwendig, dass eine

Korrektur der Absolutwerte vorgenommen wird. Dies kann durch die Verwendung verschiedener Korrekturformeln geschehen und resultiert im objektivierten Parameter QTc. Eine detaillierte Erläuterung der Formeln erfolgt im Methodikteil.



**Abbildung 1: Darstellung der elektrokardiographischen Zeitintervalle**

Quelle: eigene Darstellung

### 1.2.1 Physiologische Einflussfaktoren auf das QT-Intervall und „Long -QT- Syndrom“

Man geht davon aus, dass die QT-Dauer von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Grundsätzlich lässt sich eine Unterteilung in angeborene und erworbene QT-Zeit-Verlängerung vornehmen wobei vom kongenitalen oder erworbenen „Long-QT-Syndrom“ gesprochen wird.

Angeborene (idiopathische) Verlängerung der QT-Zeit	Romano-Ward-Syndrom (autosomal dominant, 1 : 5000-7000)
	Jervell-Lange-Nielsen- Syndrom (autosomal rezessiv, mit Taubheit vergesellschaftet)
	sporadische Form der QT-Verlängerung
Erworbene (sekundäre)Verlängerung der QT-Zeit	Elektrolytverschiebung: Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie
	Medikamenteninduzierte QT-Zeit-Verlängerung
	Verschiedene Grunderkrankungen: z.B. Hypothyreose, Myokarditis, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, myokardiale Hypertrophie, Herzinsuffizienz

**Tabelle 1: Ursachen für QT-Zeit-Verlängerungen**

Quelle: (13)

Weiterhin ist bekannt, dass die QT-Zeit von der Herzfrequenz abhängig ist. Das heißt, bei hoher Frequenz kommt es zu einer Verkürzung und bei niedriger Frequenz zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. Es besteht in diesem Zusammenhang jedoch keine Proportionalität. Zusätzlich existieren noch weitere Faktoren, die im Zusammenhang mit der Länge der QT-Dauer stehen. So wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass es bedingt durch tageszeitliche Schwankungen der Herzfrequenz zu circadianen Veränderungen der QT-Zeit kommt (14). Weiterhin wurden Zusammenhänge zum Alter, zum Geschlecht, zu autonomen Faktoren, zu Medikamenten und Elektrolytverschiebungen festgestellt (15,16,17,18). Besonders hervorzuhebende Risikofaktoren für eine QT- Zeit- Verlängerung sind weibliches Geschlecht, Bradykardie und Hypokaliämie (19,20).

Der pathophysiologische Mechanismus für eine QT-Zeit-Verlängerung scheint auf Veränderungen des Aktionspotentials der Herzmuskelzellen zu beruhen. Es kommt dabei zu einer Verlängerung der Repolarisationszeit. Irreguläre Nachdepolarisationen können dann bereits ein neues Aktionspotential auslösen und dadurch Arrhythmien von Typ Torsade-de-pointes triggern.

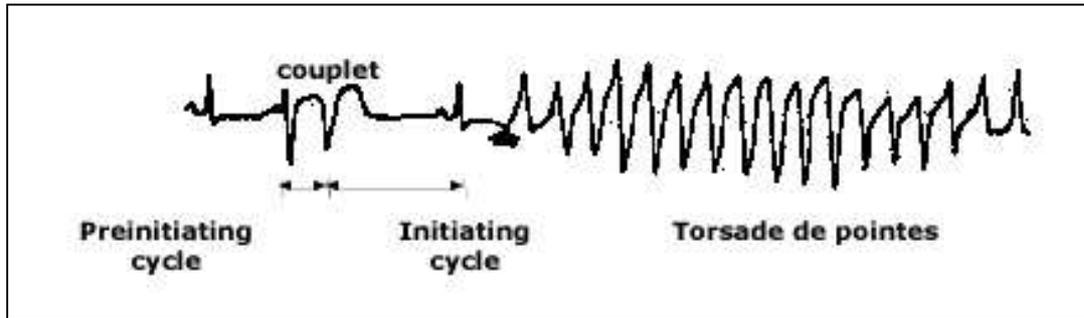
Bei den kongenitalen QT-Syndromen beruht die Verlängerung hauptsächlich auf abnormen Eigenschaften der Ionenkanäle, so dass es entweder zum verminderten („loss of function“) oder zum vermehrten Ionentransport („gain of function“) kommt. Dem erworbenen QT-Syndrom liegt hauptsächlich eine Hemmung des schnellen Anteils des Kalium-Ionenstroms zugrunde (21).

Die direkte Korrelation von verlängerter QTc -Zeit und Inzidenz des plötzlichen Herztodes in der allgemeinen Bevölkerung zeigten unter anderem Straus et al. in der „Rotterdam Study“. Hier wurden 3105 Männer und 4878 Frauen über 55 Jahren in eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie eingeschlossen. Von diesen Personen verstarben in einem Zeitraum von 6,7 Jahren 125 Personen am plötzlichen Herztod. Ein verlängertes QT-Intervall war dabei mit einem dreifach erhöhten Risiko assoziiert am plötzlichen Herztod zu versterben. 60%, also annähernd zwei Drittel der vom plötzlichen Herztod betroffenen Patienten, hatten eine verlängerte QTc-Zeit (5).

### **1.2.2 Torsade-de-pointes-Tachykardie**

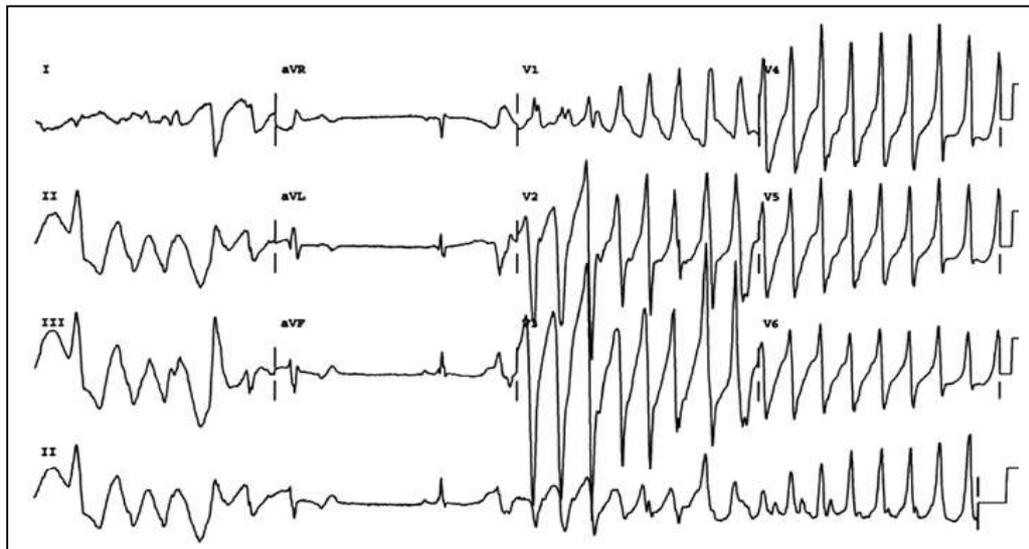
Als typische Arrhythmieform beim „Long-QT-Syndrom“ hat sich der Begriff der sogenannten „Torsade-de-pointes-Tachykardie“ etabliert, eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie, die in diesem Zusammenhang oft in unmittelbarer Beziehung zum plötzlichen Herztod steht. Bei dieser besonderen Form sind die Kammerkomplexe im Elektrokardiogramm wellen- bzw. schraubenförmig konfiguriert (22,23). Typischerweise kommt es bei Torsade-de-pointes-Tachykardien zu ventrikulären Frequenzen von 160-250 Schlägen pro Minute, unregelmäßigen RR-Intervallen und eine Drehung der Achse des QRS-Komplexes um 180 Grad alle fünf bis zwanzig Schläge (24,23). Torsade-de-pointes-Tachykardien sind üblicherweise von kurzer Dauer und enden abrupt. Viele Patienten erleben mehrere Perioden, teilweise auch in kurzen Abständen aufeinanderfolgend. Grundsätzlich besteht die Gefahr einer raschen Degeneration zum Kammerflimmern. Daher ist von einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung zu sprechen (23,24).

Oft tritt, bevor es zur Auslösung einer solchen Tachykardie kommt, eine vorherige Unregelmäßigkeit der RR-Intervalle auf. So geht in vielen Fällen eine ventrikulären Extrasystole voraus, der eine kompensatorische Pause folgt. Teilweise besteht aber auch ein bradykarder Rhythmus mit vermehrten Pausen. Daher wird im Zusammenhang mit dem erworbenen Long-QT-Syndrom auch teilweise von „pausenabhängig“ gesprochen. Dieser Vorgang wird in den nächsten zwei Abbildungen dargestellt.



**Abbildung 2: Entstehung einer Torsade-de pointes-Tachykardie**

Quelle: Acquired long qt-syndrome. uptodateonline 2007 (25)



**Abbildung 3: Torsade de pointes-Tachykardie II**

(26)

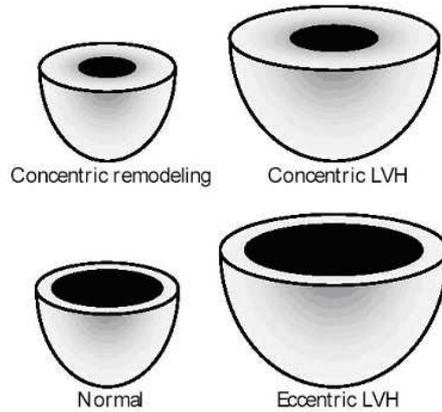
### **1.2.3 Der plötzliche Herztod (Sudden cardiac death)**

Kommt es innerhalb kurzer Zeit nach Beginn der Arrhythmie zum Bewusstseinsverlust und darauffolgend zum Tod kann vom plötzlichen Herztod (sudden cardiac death, SCD) gesprochen werden. Nach Definition der WHO gilt dies zwischen einer und vierundzwanzig Stunden nach Beginn einer akuten Symptomatik. Die Definition der European Society of cardiology lautet: "Natürlicher Tod durch kardiale Ursache mit vorausgehendem plötzlichem Bewusstseinsverlust innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn; bei bereits zuvor bestehenden Erkrankungen des Herzens sind Art und Zeitpunkt des Todes unerwartet." (27). Man geht bezüglich dieses Phänomens in Deutschland von einer Prävalenz von 1-2 pro 1000 Einwohner und Jahr aus (28) wobei verschiedene Ursachen möglich sind. Betroffen sind fast immer Menschen über 60 Jahren. 75 % davon sind Männer. In 75-80 % der Fälle sind das Akutereignis Tachyarrhythmien beziehungsweise Kammerflimmern (1,27). Ursächlich liegen zumeist eine Koronare Herzkrankheit oder eine Herzinsuffizienz vor. Laut Huikuri et al. ist es zu 80% eine koronare Herzkrankheit, die als Ursache für tödliche Arrhythmien vorliegt (29). Es gibt auch eine Reihe von Patienten, die das akute Ereignis überleben, so dass man von „aborted SCD“ spricht (30). Epidemiologisch auffällig ist die Geschlechts- und Altersverteilung des plötzlichen Herztodes. Die Inzidenz ist in jedem Alter bei Männern wesentlich höher als bei Frauen (1).

### **1.3 Die linksventrikuläre Hypertrophie**

Unter dem Begriff der Linksventrikulären Hypertrophie (LVH) ist eine muskuläre Umstrukturierung der linken Herzkammer zu verstehen, bei der es zur signifikanten Zunahme der linksventrikulären Masse (LVM) kommt. Das Modifikationsprinzip kann eine Wandverdickung (konzentrische Hypertrophie) durch vermehrte Druckbelastung, eine Ventrikelvergrößerung (exzentrische Hypertrophie) durch vermehrte Volumenbelastung oder beides sein (31). Das Prinzip der Veränderung verdeutlicht Abbildung Nummer vier.

Die Erkrankung ist von hoher Prävalenz gezeichnet und wurde in zahlreichen Studien untersucht. So liegen Angaben von etwa 3% der normotensiven und 75 % der hypertensiven Bevölkerung vor (32,33).



**Abbildung 4: Formen der Linksventrikulären Hypertrophie**  
(Quelle: 34)

### 1.3.1 Ursachen und Risikofaktoren für LVH

Der Prozess der Myokardhypertrophie kann bis zu einem gewissen Grad physiologisch, also wie durch eine vermehrte funktionelle Belastung bei einem sogenannten Sportlerherz auftreten, aber auch auf pathologischer Grundlage ablaufen. Es liegt eine Erhöhung der funktionellen Muskelmasse vor, die entweder idiopathisch, sekundär zur Verbesserung der ventrikulären Funktion oder infolge eines erhöhten Pre- und/oder Afterloads oder aber auch multifunktionell hervorgerufen wird.

Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertrophie der linken Herzkammer stellt die arterielle Hypertonie dar (32,31). Daneben gelten auch Diabetes mellitus und Schlafapnoe-Syndrom als unabhängige Risikofaktoren. Diese Tatsachen finden sich in Studien wie beispielsweise von Eguchi et al. (35) wieder, die kürzlich bei der Untersuchung einer multiethnischen Population von mehr als 1900 Studienteilnehmern herausfanden, dass Diabetes mellitus Typ II als unabhängiger Risikofaktor mit LVH assoziiert ist und somit das Risiko dafür auf das 1,5fache steigert. Weiterhin gingen sie in diesem Zusammenhang von einer Bedeutsamkeit der Adipositas aus. Generell steht die LVH mit einem metabolischen Syndrom in Zusammenhang, wie zum Beispiel in einer im Jahr 2007 durchgeführten Studie belegt wurde (36). Ebenso zur Klärung einer Assoziation von Schlaf-Apnoe-Syndrom und LVH wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt. Als Konsens dieser Studien konnte bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom ein höherer Anteil an linksventrikulärer Hypertrophie aufgefunden werden als bei Patienten, die davon nicht betroffen waren (37,38,39). Avelar und Mitarbeiter unter-

suchten im Jahr 2007 455 schwer adipöse Patienten und konnten neben arterieller Hypertonie und Schlaf-Apnoe-Syndrom auch die Adipositas noch einmal als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer LVH nachweisen (40).

Nicht zuletzt wurde auch in einer echokardiographischen Studie gezeigt, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie aufweisen als Patienten ohne diese Grunderkrankung (41).

### **1.3.2 Linksventrikuläre Hypertrophie und QT- Zeit**

Patienten mit LVH sind einem höheren Risiko ausgesetzt, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Vor allem die Daten aus der seit 1948 existierenden „Framingham Heart Study“ bestätigen diese Zusammenhänge. So zeigte sich bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie innerhalb von 12 Jahren eine sechzigprozentige Mortalität (10), außerdem ein für Männer sechsfach und für Frauen dreifach erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztodes (11).

In verschiedenen anderen Studien konnten diese Beobachtungen bestätigt und vertieft werden. So ist nach Koren et al. das Risiko, an einem Tod kardiovaskulärer Ursache zu versterben bei Männern 1,73fach und bei Frauen 2,12fach erhöht wenn eine Vermehrung der linksventrikulären Masse um 50g/ m vorliegt (42).

Zum Verständnis der Pathophysiologie dieses Zusammenhanges lassen sich Studien aufführen, die die Auswirkungen der LVH auf elektrophysiologischer Ebene untersucht haben. Diese konnten zeigen, dass es bei linksventrikulärer Hypertrophie zu Veränderungen der ventrikulären Repolarisation kommt. Aronson et al. (42) beobachteten bereits 1980 in einer experimentellen Studie, dass bei hypertrophiertem Myokard von Ratten eine Verlängerung des Aktionspotentials auftritt, was durch verschiedene andere Untersuchungen bestätigt wurde (43,44,45). Weiterhin kommt es zu einer Inhomogenität der Repolarisation (45). Diese Veränderungen können Nachdepolarisationen und Reentry-Mechanismen prädisponieren und damit die Vulnerabilität für ventrikuläre Tachyarrhythmien. Klinische Untersuchungen, die 1984 von Messerli (46) und 1987 von McLenachan (47) durchgeführt wurden, zeigten, dass Patienten mit LVH eine erhöhte ektopische ventrikuläre Aktivität im EKG aufwiesen. McLenachan untersuchte dies in einer Querschnittsstudie mit 100 Patienten, von denen 50 eine linksventrikuläre Hypertrophie hatten. Von diesen entwickelten 28 % nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien mit mindestens 3 Komplexen und 120 Schlägen pro Minute. Von den Patienten ohne LVH bekamen nur 8% solche Rhythmusstörungen. Weiterhin zeigten von den Hypertrophiepatienten 16% Episoden von nicht-

anhaltenden ventrikulären Tachykardien, die länger als 5 Aktionen andauerten, aus der Gruppe der Patienten ohne Hypertrophie niemand. Somit war die Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien in der Patientengruppe mit erhöhter linksventrikulärer Masse bedeutend größer als bei den Patienten ohne LVH, was ebenso auf eine pathogenetische Beziehung von LVH, Arrhythmien und plötzlichem Herztod schließen ließ.

Untersuchungen, die sich mit der Pathogenese näher befasst haben, konnten zeigen, dass es vor allem die Ventrikeldehnung aber auch die erhöhte Wandspannung, insbesondere in den subendokardialen Bezirken ist, die eine Arrhythmie neigung provozieren kann. Dies konnten Sideris et al anhand eines akuten Anstiegs der Blutdruckes zeigen (48). Daneben ist aber auch der vermehrten Fibrosierung (49) und der verminderten koronaren Minderperfusion ein großes Risikopotential im Sinne der Arrhythmiebegünstigung zuzuschreiben (50).

Eine spätere Studie untersuchte bereits das QT- Intervall bei Patienten mit Hypertonie und elektrokardiographisch nachgewiesener LVH. Die Untersuchung war ein Teil der sogenannten „LIFE-Study“ („The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study“), die in großem Umfang an mehr als 9000 Patienten in Skandinavien, Großbritannien sowie in den USA den Effekt des Angiotensin antagonistens Losartan und des Betablockers Atenolol auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit essentieller Hypertonie und im EKG nachgewiesener LVH verglich (51). Es konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass es bei Patienten mit Hypertonie und elektrokardiographisch nachgewiesener LVH beziehungsweise erhöhter linksventrikulärer Masse zur Verlängerung des QT-Intervalls und einer vermehrten QT-Dispersion kommt (52). Ebenso tritt eine separate Verlängerung des QRS- Komplexes auf, so dass sowohl die Dauer des QT- Intervalls als auch des QRS- Komplexes als unabhängige Risikostratifikatoren für die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie dienen können (53). Dabei war ein verlängertes QT-apex – Intervall (zeitlicher Abstand zwischen Q-Zacke und höchster positiver Auslenkung der T-Welle im EKG) mit einer 27% höheren Rate des kardiovaskulären Todes und einer 25% höheren Rate des allgemeinen Todes verbunden.

### **1.4. Zusammenfassung der Einleitung und Ziel der Studie**

Patienten mit Linksventrikulärer Hypertrophie haben ein erhöhtes Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Dies scheint durch Veränderungen des Aktionspotentials und eine dadurch

entstehende Begünstigung für das Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien bedingt zu sein. Bei der Suche nach einem Parameter, der das Risiko für die Entwicklung solcher Arrhythmien messbar machen würde, bietet sich das QT- Intervall im Elektrokardiogramm an, da es die Repolarisation der Herzmuskelzellen widerspiegelt und somit auch eine abnorme Veränderung der elektrischen Erregungsbildung und –rückbildung abbilden kann. Es ist bekannt, dass ein verlängertes QT- Intervall im Zusammenhang mit der Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Tachykardien vom Typ „Torsade de pointes“ und somit dem plötzlichen Herztod steht.

Könnte man eine Verbindung zwischen beidem aufzeigen und eine Korrelation der QT- Dauer zur steigenden linksventrikulären Masse belegen könnte das QT- Intervall als spezifischer Risikomarker in dieser Patientengruppe mehr Beachtung fordern und somit bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes genutzt werden.

Kardiovaskuläre Grunderkrankungen wie Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit und Schlafapnoe-Syndrom stellen bekanntermaßen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Linksventrikulären Hypertrophie dar (31-41). Auf Grundlage dessen kann ein Kollektiv mit potentiell erhöhter linksventrikulärer Masse gebildet werden.

Ziel der Studie war es somit, die Beziehung von linksventrikulärer Masse und ventrikulärer Repolarisation in einem kardiovaskulär risikoprofilierten Kollektiv zu untersuchen. Da die QT-Zeit die Repolarisation im EKG widerspiegelt, wurde diese als Surrogatparameter für das Risiko eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie betrachtet.

## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien der Patienten**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Die Untersuchung erfolgte als Substudie im Rahmen der Kohortenstudie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion“ des Kompetenznetzes für Herzinsuffizienz. Es wurden Patienten zwischen 50 und 85 Jahren eingeschlossen, die mindestens einen Risikofaktor zur Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion aufwiesen. Über ein EDV-Screening in verschiedenen Hausarztpraxen ließen sich mögliche Studienteilnehmer identifizieren.

Aus der dabei entstandenen Studienpopulation wurde anhand verschiedener Kriterien ein kleineres Kollektiv für die hier vorgestellte elektrokardiographische Substudie selektiert.

#### **2.1.2 Screening der Patienten**

Für die Rekrutierung wurde die jeweilige Software der Arztpraxis genutzt und über eine gezielte Freitextsuche ein geeignetes Kollektiv mit verschlüsselten Diagnosen entsprechend der Einschlusskriterien ausfindig gemacht. Die Patienten, die mindestens eines der geforderten Kriterien erfüllten und somit durch die Software ausgewählt wurden erhielten aus der Praxis heraus eine schriftliche Information über die Studie mit der Bitte um ihre Teilnahme. Um den Datenschutz zu wahren, verblieben jegliche Patientendaten in den Arztpraxen und es nahmen nur Patienten an der Untersuchung teil, die sich eigeninitiativ auf schriftlichem oder telefonischem Wege dazu bereit erklärt hatten. Alle Teilnehmer wurden vor dem Einschluss über den Ablauf der Untersuchung und das Ziel der Studie aufgeklärt und haben eine Einverständniserklärung unterschrieben.

#### **2.1.3 Einschlusskriterien**

Um in die Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion“ eingeschlossen zu werden, mussten alle Patienten zwischen 50 und 85 Jahren alt sein und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus

- Zeichen der Arteriosklerose ( symptomatische pAVK, angiographisch nachgewiesene KHK, Carotisstenose, Z.n. Apoplex, Z.n. Myokardinfarkt)
- Schlafapnoesyndrom

Für die elektrokardiographische Substudie sollten noch erweiterte Bedingungen erfüllt sein:

- Sinusrhythmus
- QRS-Dauer innerhalb des Normbereiches
- Kein implantierter Herzschrittmacher
- Kalium im Serum  $>3,5$  mmol/l
- Keine Einnahme von QT-Zeit-beeinflussenden Medikamenten (gemäß der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Liste, die unter [www.torsades.org](http://www.torsades.org) geführt wird)

### **2.1.4 Ausschlusskriterien**

Von einem Einschluss in die Studie wurde bei folgenden allgemeinen Kriterien abgesehen

- mangelnde Kooperationsbereitschaft
- unzureichende Kommunikationsfähigkeit
- Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken
- Geographische Gründe, die eine Studienteilnahme unmöglich machen

### **2.1.5 Ethik**

Die Studie wurde unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Kriterien durchgeführt. Alle an der Durchführung der Studie Beteiligten verpflichteten sich, die Deklaration von Helsinki und ihre Amendments zu beachten.

Es lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen und der Charité in Berlin vor.

## **2.2 Diagnostische Verfahren**

Mit allen Patienten wurde ein ausführliches Anamnesegespräch geführt, eine körperliche Untersuchung vorgenommen und eine Blutentnahme durchgeführt. An apparativer Diagnostik wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG zur Ausmessung des QT-Intervalls aufgezeichnet und eine Echokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Masse durchgeführt.

### **2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Durch Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung wurden Informationen zum aktuellen Gesundheitszustand, eventuellen Vorerkrankungen und eingenommenen Medikamenten gewonnen. Die Befragung zielte insbesondere auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Vorgeschichten oder Risikofaktoren ab. Es wurde bei jedem Patienten eine Blutentnahme durchgeführt, die der hier vorliegenden Untersuchung hauptsächlich der Bestimmung des Serum-Kalium-Spiegels diente.

### **2.2.2 Elektrokardiographie**

Es wurde bei allen Patienten ein 12-Kanal-EKG nach Einthoven, Goldberger und Wilson durchgeführt. Die Untersuchungen wurden mit einem digitalen Gerät (MAC 5000, Getemed) durchgeführt und die EKGs digital gespeichert. Anschließend wurde eine computergestützte Auswertung vorgenommen (MUSE, Getemed), wobei drei konsekutive Aktionen in allen 12 Ableitungen analysiert wurden.

### **2.2.3 Analyse der EKG-Parameter und Frequenzkorrektur des QT-Intervalls**

Nach einer computergesteuerten Ausmessung der EKG-Intervalle erfolgte eine manuelle Editierung. Falsch durchgeführte Messungen wurden gegebenenfalls korrigiert. Es wurde in jedem EKG das im Durchschnitt kleinste, größte und mittlere QT-Intervall bestimmt.

Zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls verwendeten wir die Formel nach Bazett sowie nach Fridericia. Das Ziel dabei war, die Dauer des QT-Intervalls auf einen Wert zu normalisieren, den es bei einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute hätte (54) und damit eine Vergleichbarkeit der Werte untereinander zu erreichen. Diese beiden Formeln stellen zur Zeit die bedeutendsten dar auch wenn in der Literatur noch eine Vielzahl andere zu finden sind (55,56,57,58,59,60,61).

Die Formel nach Bazett, die 1920 von ihm entwickelt wurde (62), beruht auf der Erkenntnis, dass das QT-Intervall mit der Wurzel der RR-Intervalle im Zusammenhang steht. QTc ergibt sich demnach durch die Division der QT-Dauer durch den Abstand zweier Herzaktionen (RR) oder alternativ durch den Quotient aus 60/ Herzfrequenz .

$$QTc = \frac{\overline{QT(ms)}}{\sqrt{RR(s)}}$$

$$QTc = \frac{\overline{QT(ms)}}{\sqrt{\frac{60}{\text{Frequenz}(1/\text{min})}}}$$

**Abbildung 5: Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls nach Bazett**

Die mathematisch korrekte Einheit für QTc ist s<sup>1/2</sup>, oft werden vereinfachend s oder ms verwendet.

Daneben existiert eine weitere Formel durch Fridericia. Sie basiert auf der Proportionalität der im EKG gemessenen QT-Zeit zur Kubikwurzel des RR-Abstandes (63,64).

$$QTc = \frac{\overline{QT(ms)}}{\sqrt[3]{RR(s)}}$$

**Abbildung 6: Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls nach Fridericia**

Wir errechneten mit beiden Formeln den korrigierten Durchschnitt des jeweils kleinsten, mittleren und des maximalen QTc-Wertes, so dass sich die Parameter

QTcFmin
QTcFmean
QTcF max

sowie

QTcBmin
QTcBmean
QTcBmax

für unsere statischen Betrachtungen ergaben.

### 2.2.4 Referenzbereiche für QTc

Die folgende Tabelle fasst die gängigen Normal- und Borderlinewerte sowie die verlängerten Werte der korrigierten QT-Zeit zusammen.

	1-15 Jahre	Männer	Frauen
Normal	0,44	<0,43	<0,45
Borderline	0,44-0,46	0,43-0,45	0,45-0,47
Verlängert	>0,46	>0,45	>0,47

**Tabelle 2: Normalwerte des korrigierten QT-Intervalls (QTc) in Sekunden (65)**

### 2.2.5 Echokardiographie - Diagnostik der LVH

Die echokardiographische Untersuchung ist die Methode der Wahl zur Diagnostik der Linksventrikulären Hypertrophie und diente in unsere Untersuchung der Bestimmung aller Parameter, die zur Errechnung der linksventrikulären Masse wichtig waren.

Im einzelnen wurden echokardiographisch bestimmt:

- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)
- Interventrikuläres Septum enddiastolisch (IVSED)
- Posteriore Wand des linken Ventrikels enddiastolisch (PWED)

### 2.2.6 Berechnung der linksventrikulären Masse

Es existieren mehrere Formeln (66,67) zur Berechnung der linksventrikulären Masse, die jedoch alle auf dem gleichen mathematischen Prinzip basieren. Es wird dabei die Differenz zwischen dem vom Epikard begrenzten Volumen und dem reinen Hohlraumvolumen der linken Herzkammer mit der geschätzten Myokarddichte multipliziert

Am häufigsten verwendet wird zur Zeit die Formel nach Devereux et al. aus dem Jahr 1977:

$$\text{LVMI (g/m}^2\text{)} = (1,05 \times [(\text{LVDED} + \text{PWED} + \text{IVSED})^3 - \text{LVDED}^3] - 13,6) / \text{KOF}$$

**Abbildung 7: Berechnung des linksventrikulären Massenindex nach Devereux et al.**

Legende: (siehe 2.2.4)

Um den Wert der linksventrikulären Masse zu objektivieren wird der zunächst in Gramm errechnete Wert noch durch die Körperhöhe oder noch genauer durch die Körperoberfläche (KOF) dividiert, so dass der letztliche Massenindex die Maßeinheit g/m beziehungsweise g/m<sup>2</sup> erhält.

LVM (g)

LVMI ( g/m)

LVMI ( g/m<sup>2</sup>)

Für die Berechnung der Körperoberfläche in m<sup>2</sup> benutzen wir folgende Formel:

$$\text{KOF} = \sqrt{\frac{\text{Größe(cm)} \times \text{Gewicht(kg)}}{3600}}$$

**Abbildung 8: Formel zur Berechnung der Körperoberfläche (68)**

### 2.2.7 Bestimmung der Cut-off-Points

Zu den pathologischen Werten der LVM gibt es unterschiedliche Angaben in der Literatur.

Als Normalwerte sollen aktuell gelten: 135g beziehungsweise 71g /m<sup>2</sup> (LVMI) bei Männern und 99 g beziehungsweise 62 g/m<sup>2</sup> bei Frauen. Von Hypertrophie spricht man ab einer Werterhöhung, die einer doppelten Standardabweichung entspricht. Somit liegen die aktuellen Grenzwerte bei 134 g/m<sup>2</sup> für Männer und 110 g/m<sup>2</sup> für Frauen. (69, 70, 71)

In den 80er Jahren untersuchten Levy et al. (72) eine Population ohne bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren aus der Framinghamkohorte und errechneten die in Tabelle drei aufgelisteten Werte (70), die als obere Normalwerte gelten sollten. Dabei liegen die sogenannten Cut-off-Points ebenso zwei Standardabweichungen vom Normalwert entfernt.

Wir orientierten uns jedoch an den zuerst genannten Werten nach Kaplan und Douglas.

	Männer		Frauen	
	Mittelwert	Mittelwert+zweifache Standardabweichung	Mittelwert	Mittelwert+zweifache standardabweichung
LVM (ASE) (g)	208	294	145	198
LVM (Penn) (g)	177	259	118	166
LVM/BSA (ASE)	109	150	89	120
LVM/BSA (Penn) (g/m <sup>2</sup> )	92	131	72	100
LVM/Ht (ASE) (g/m)	117	163	89	121

**Tabelle 3: Cut-off-points der linksventrikulären Hypertrophie  
(Vergleichsgruppe aus der Framingham Studie).**

### 2.2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung fand mit dem Programm SPSS Version 12.0 und 14.0 sowie 18.0 für Windows statt.

Es wurden dabei folgende Methoden verwendet :

- deskriptive Statistik
- T-Test für abhängige und für unabhängige Stichproben
- Korrelationsanalyse nach Pearson
- Lineare Regression

Das Signifikanzniveau wurde entsprechend den gültigen Konventionen wie folgt festgelegt:

- $p < 0,05$  = 5% Signifikanzniveau (\*)
- $p < 0,01$  = 1% Signifikanzniveau (\*\*)
- $p < 0,001$  = 0,1 % Signifikanzniveau (\*\*\*)
- $P > 0,05$  = nicht signifikant (ns)

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

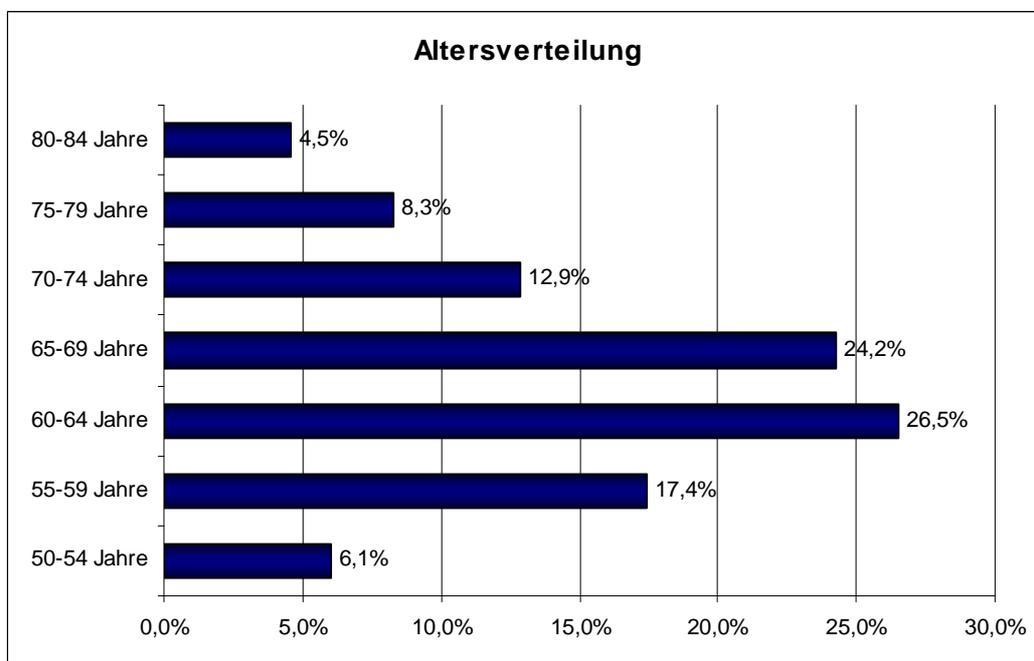
##### 3.1.1 Demographie und Altersverteilung

Parameter	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Anzahl der Patienten	132	63	69
Alter (Jahre)	66+- 7,5	64+- 6.7	67+-7,9

#### **Tabelle 4: Patientencharakteristika**

Angabe der absoluten Werte mit einfacher Standardabweichung, jeweils bezogen auf das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen. Maßeinheiten in Klammern.

In die vorliegende Studie wurden 132 Patienten eingeschlossen. Davon waren 63 Männer und 69 Frauen, was einer Geschlechterverteilung von rund 48% (m) zu 52% (w) entspricht. Das mittlere Alter lag bei 66 Jahren. Frauen waren im Durchschnitt drei Jahre älter als Männer.



#### **Abbildung 9: Altersverteilung**

Aufteilung des Gesamtkollektivs in 7 Altersgruppen mit jeweils vierjährigen Intervallen, Gegenüberstellung des prozentualen Anteils der jeweiligen Altersgruppe am Gesamtkollektiv. Darstellung als Balkendiagramm.

Abbildung neun veranschaulicht die Altersverteilung durch eine Aufteilung in sieben Altersgruppen und die Angaben des jeweiligen Anteils an der Studiengruppe in Prozentsätzen. Es wurden nur Patienten im Alter von 50 bis 85 Jahren in die Studie eingeschlossen. Mehr als 75% der Studienteilnehmer waren über 60 Jahre alt, über 50 % zwischen sechzig und siebzig Jahren.

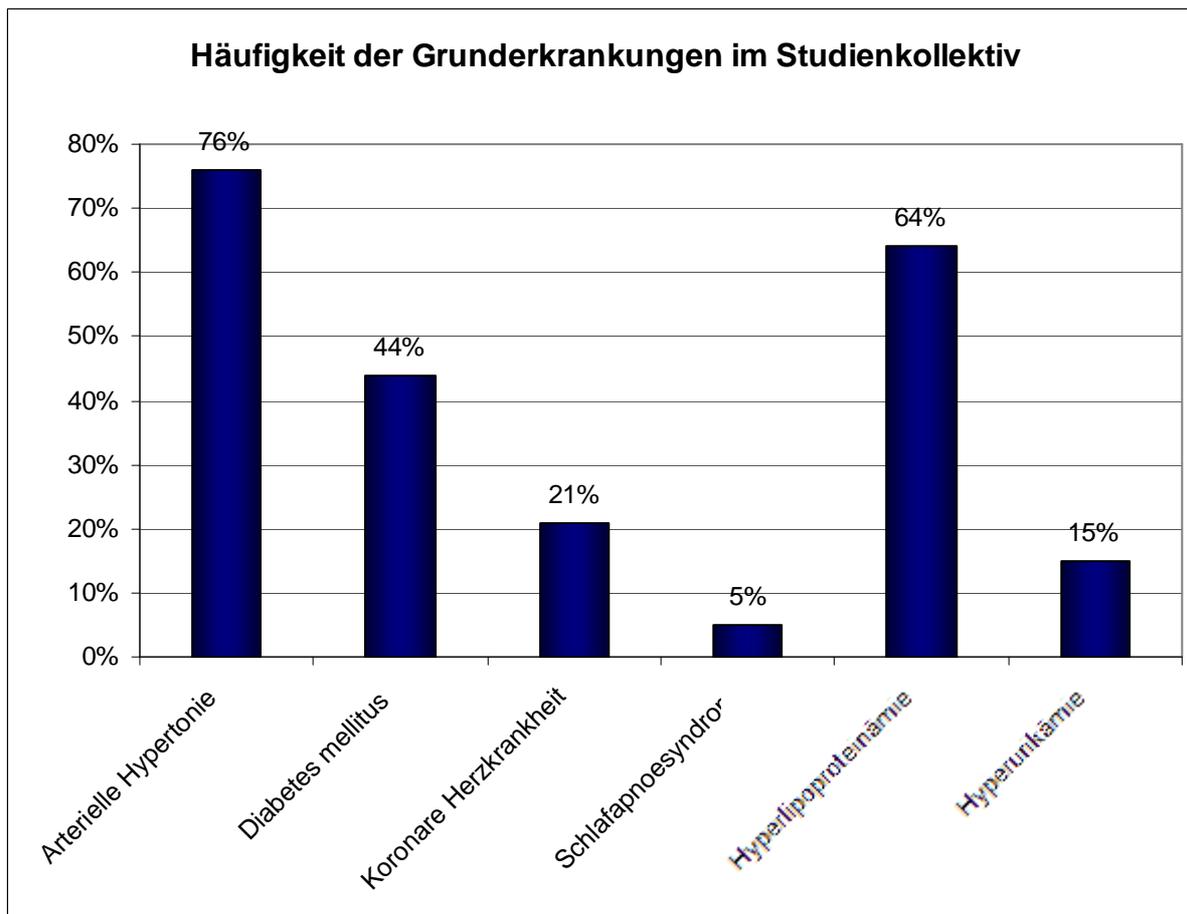
### 3.1.2 Grunderkrankungen

Als Einschlusskriterien für das Patientenscreening galten die Grunderkrankungen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzerkrankung und Schlafapnoesyndrom. Ebenso erfassten wir Hyperlipoproteinämie und Hyperurikämie. Tabelle fünf führt die absolute Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen auf, bezogen auf das Gesamtkollektiv sowie jeweils auf Männer und Frauen. Daneben wurde der prozentuale Anteil der einzelnen Erkrankungen an der Gesamtheit beziehungsweise den Geschlechtsgruppen berechnet.

<b>Parameter</b>	<b>Anteil am Gesamtkollektiv (132 Patienten)</b>	<b>Anteil am männlichen Gesamtkollektiv (63 Patienten)</b>	<b>Anteil am weiblichen Gesamtkollektiv (69 Patienten)</b>
Arterielle Hypertonie (n)	100 (76%)	43 (68%)	57 (83%)
Diabetes mellitus (n)	58 (44%)	28 (44%)	30 (44%)
KHK (n)	27 (21%)	16 (25%)	11(16%)
Schlafapnoesyndrom (n)	7 (5%)	5 (8%)	3 (4%)
Hyperlipoproteinämie(n)	84 (64%)	35 (56%)	49 (71%)
Hyperurikämie (n)	20 (15%)	9 (14%)	11 (16%)
BMI kg/m <sup>2</sup>	29,42 +- 4,58	29,19+- 4,11	29,63+-4,99

**Tabelle 5: Grunderkrankungen der Studienteilnehmer**

Absolute Werte (n), Prozentsatz der Grunderkrankungen in Klammern mit jeweiligem Bezug auf das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen



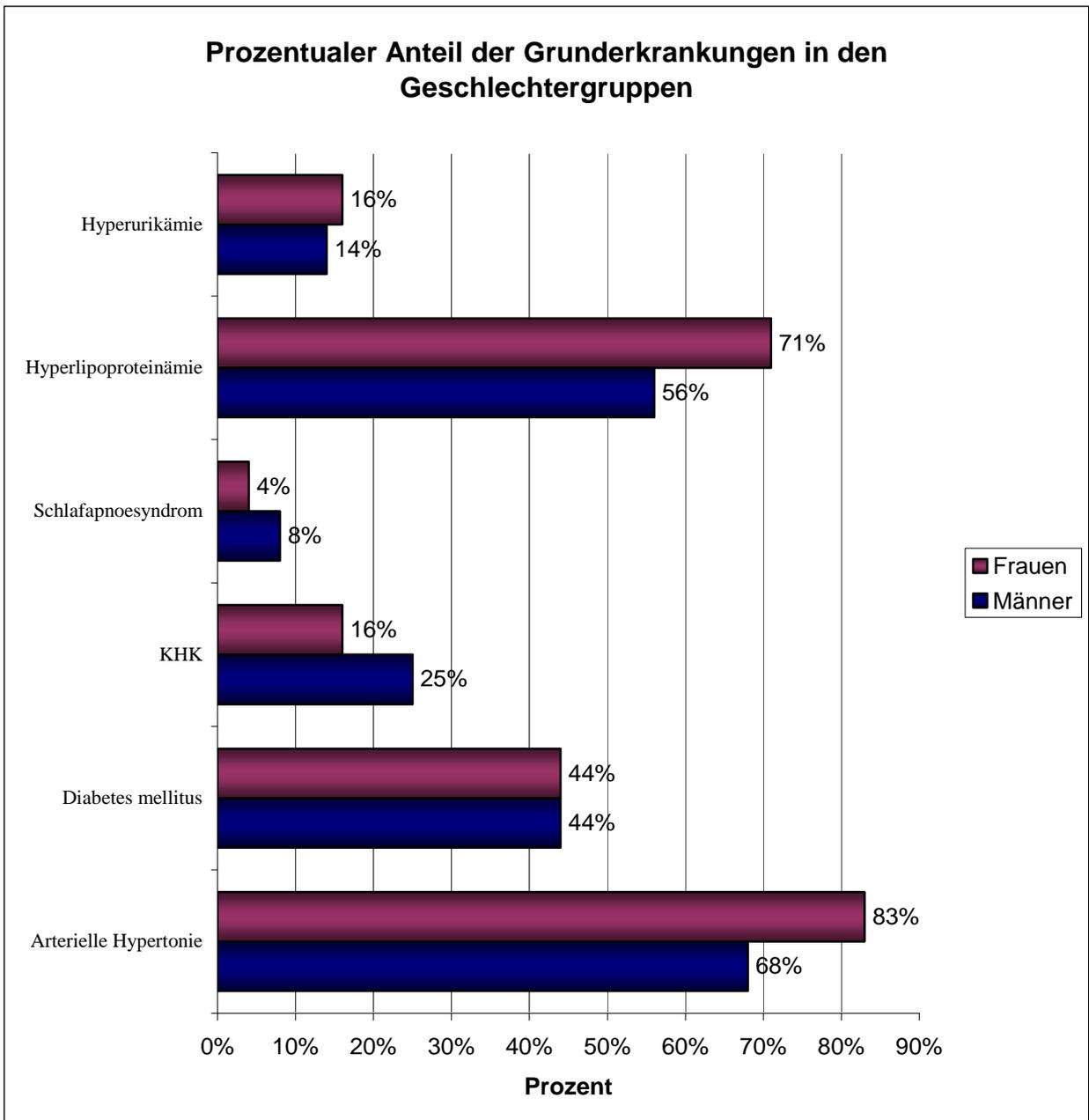
**Abbildung 10: Häufigkeit der Grunderkrankungen**

Darstellung der einzelnen Grunderkrankungen mit Angaben in Prozent, gemessen an der Gesamtzahl der Studienteilnehmer.

Abbildung zehn visualisiert welcher Prozentsatz der Studienteilnehmer von den einzelnen Erkrankungen betroffen war. Vergleicht man diese Werte, so fällt auf, dass von den anamnestizierten Grunderkrankungen die arterielle Hypertonie, die Hyperlipoproteinämie und der Diabetes mellitus die dominierenden darstellen.

Abbildung elf führt erneut die Grunderkrankungen beziehungsweise kardiovaskulären Risikofaktoren auf und vergleicht deren Häufigkeit zwischen den Geschlechtern. Frauen lagen sowohl bei der arteriellen Hypertonie als auch bei der Hyperlipoproteinämie um 15% beziehungsweise 16% über den Werten der Männer. Diese litten wiederum mehr an Koronarer Herzkrankheit als Frauen.

Der BMI des Studienkollektivs lag durchschnittlichen bei 29,42 kg/m<sup>2</sup>.



**Abbildung 11: Prozentualer Anteil der Grunderkrankungen in den Geschlechtergruppen**

## 3.2 Echokardiographische Ergebnisse

### 3.2.1 Echokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs

Parameter	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Linksventrikuläre Masse (g)	256 +-78	281+-85**	234+- 65**
Linksventrikulärer Massenindex (g/m)	155+-45	164+-48*	146 +-41*
Linksventrikulärer Massenindex (g/m <sup>2</sup> )	136+-35	142+-38	130 +-32 (p= 0,056)

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  ( *T-Test für unabhängige Stichproben* )

#### **Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs**

Absolute Werte mit einfacher Standardabweichung, jeweils bezogen auf das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen. Maßeinheiten in Klammern.

Echokardiographisch wurden die entsprechenden Parameter zur Bestimmung der linksventrikulären Masse (siehe Methodikteil) bestimmt. Durch die Bezugnahme auf die Körperhöhe beziehungsweise die Körperoberfläche konnte daraus der objektivierte linksventrikuläre Massenindex berechnet werden.

Bezieht man sich auf die aktuellen Normalwerte (69) von 135g beziehungsweise 71g/m<sup>2</sup> für Männer und 99g beziehungsweise 62g/m<sup>2</sup> für Frauen so weichen die Werte unserer Patienten weit davon ab. Im gesamten Kollektiv gibt es nur eine Frau, die in den Bereich der Normalwerte fällt. Alle anderen Teilnehmer lagen mit ihrer linksventrikulären Masse mindestens geringfügig, zumeist aber erheblich darüber. Von linksventrikulärer Hypertrophie wird ab einer Zunahme um die doppelte Standardabweichung vom mittleren Normwert gesprochen (69). Dies wird von 64,4% des Studienkollektivs erfüllt.

Zusammenfassend lässt sich also eine Erhöhung der linksventrikulären Masse in allen Parametern bei fast dem kompletten Kollektiv feststellen. Orientiert an den aktuellen Grenzwerten entspricht der durchschnittliche LVMI sowohl bei Männern als auch bei Frauen einer Linksventrikulären Hypertrophie. Einzeln betrachtet trifft dies auf fast zwei Drittel aller Patienten zu.

Tabelle sieben stellt zum Verständnis der Verhältnisse in unserem Kollektiv die von uns erhobenen Werte mit den jeweiligen Normwerten beziehungsweise Grenzwerten für die definierte Linksventrikuläre Hypertrophie ( Normwert + doppelte Standardabweichung) gegenüber.

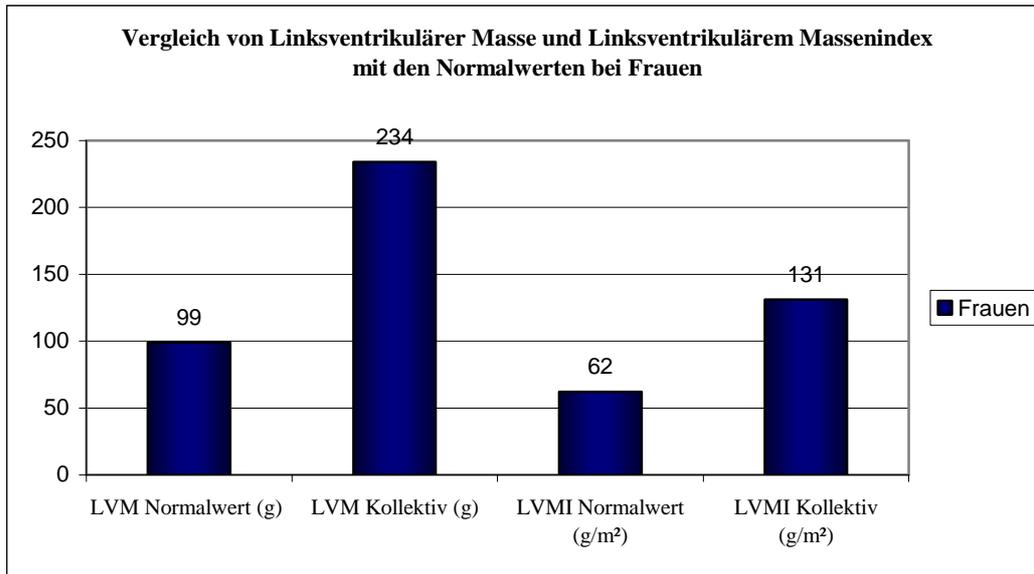
	Linksventrikuläre Masse (g)		Linksventrikulärer Massenindex (g/m <sup>2</sup> )		
	Mittelwert der Studien- gruppe	Mittlerer Normwert	Mittelwert der Studiengruppe	Mittlerer Normwert	Mittlerer Normwert + Zweifache Standardabweichung (cut-off-points)
Männer	281	135	142	71	134
Frauen	234	99	130	62	110

**Tabelle 7: Gegenüberstellung der Studienwerte mit den Normalwerten sowie cut-off-points von Linksventrikulärer Masse und Linksventrikulärem Massenindex**

Werte in absoluten Zahlen, getrennt nach Geschlechtern. Vergleich der Mittel- und Normwerte von linksventrikulärer Masse (LVM) und linksventrikulärem Massenindex (LVMI) sowie Grenzwerte zur definierten Linksventrikulären Hypertrophie (cut-off-points). Maßeinheiten für LVM und LVMI in Klammern.

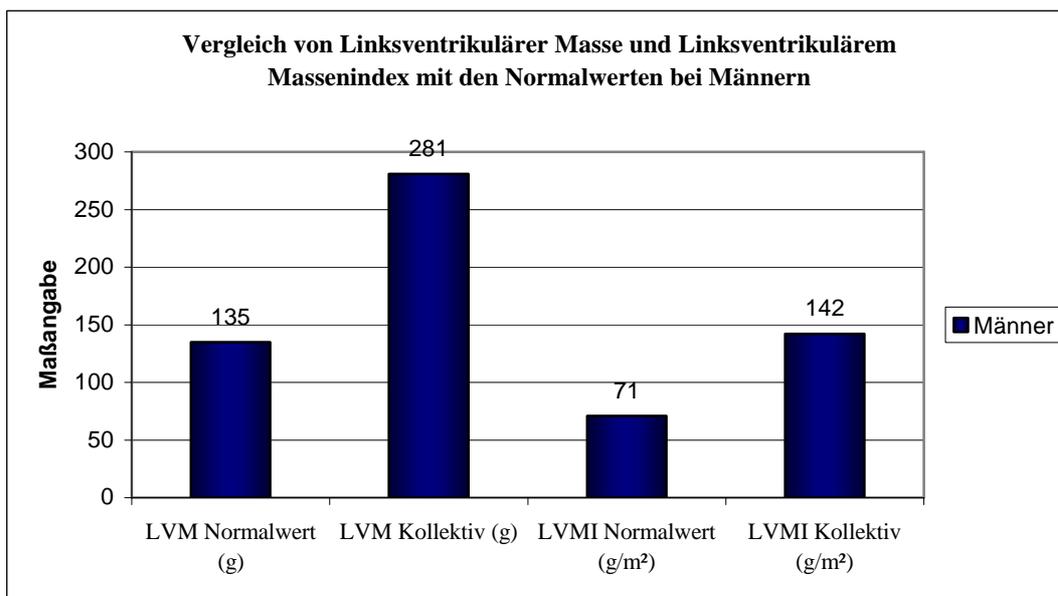
### 3.2.2 Vergleich der linksventrikulären Masse von Männern und Frauen

Abbildung zwölf und dreizehn veranschaulichen die Abweichung der Werte unseres Kollektivs von den Normwerten erneut, allerdings getrennt nach Männern und Frauen.



**Abbildung 12: Die Linksventrikuläre Masse des weiblichen Kollektivs**

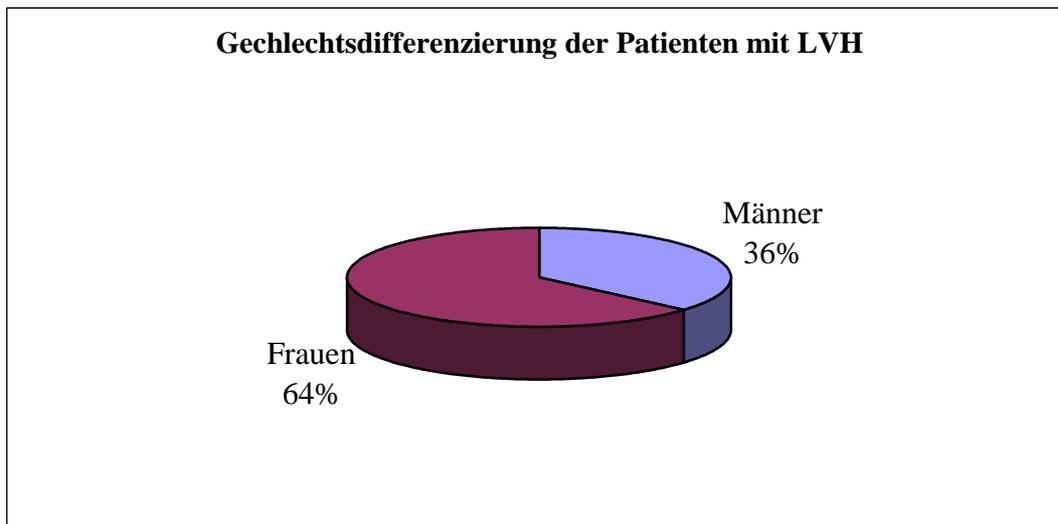
Vergleich von Linksventrikulärer Masse (LVM) und Linksventrikulärem Massenindex (LVMI) mit den mittleren Normalwerten bei Frauen. Werte in absoluten Zahlen bezogen auf den weiblichen Anteil des Kollektivs, Maßeinheiten in Klammern



**Abbildung 13: Die Linksventrikuläre Masse des männlichen Kollektivs**

Vergleich von Linksventrikulärer Masse (LVM) und Linksventrikulärem Massenindex (LVMI) mit den mittleren Normalwerten bei Männern. Werte in absoluten Zahlen bezogen auf den männlichen Anteil des Kollektivs, Maßeinheiten in Klammern.

Vergleicht man die Werte von Männern und Frauen, haben die männlichen Patienten eine höhere absolute linksventrikuläre Masse. Auch bei den Indices lagen sie über den Werten der Frauen. LVM und LVMI unterschieden sich zwischen den Geschlechtern mit 1%igem beziehungsweise 5%igem Signifikanzniveau. Vergleicht man jedoch den Anteil der Linksventrikulären Hypertrophie bei den Geschlechtern fällt eine andere Verteilung auf. Orientiert an den geschlechterspezifischen Grenzwerten nach Kaplan und Douglas für die Linksventrikuläre Hypertrophie von 134 g/m<sup>2</sup> für Männer und 110g/m<sup>2</sup> für Frauen hatten 49% der Männer und 78% der Frauen eine linksventrikuläre Hypertrophie. An der Gesamtzahl der Patienten mit definierter LVH gemessen sind rund 64% der Patienten weiblich und nur rund 36% der Patienten männlich.

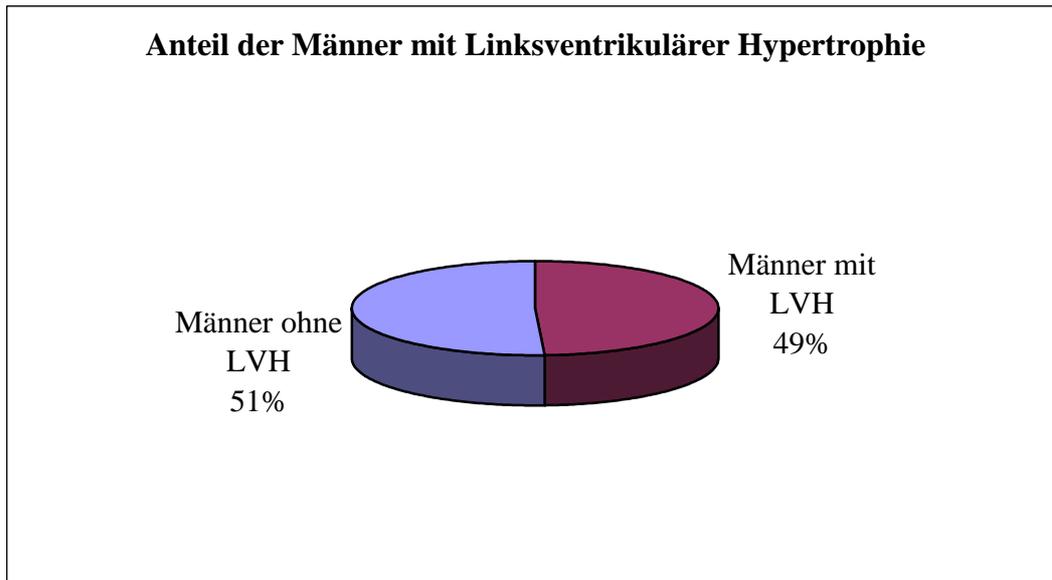


**Abbildung 14: Geschlechtsdifferenzierung der Patienten mit LVH**

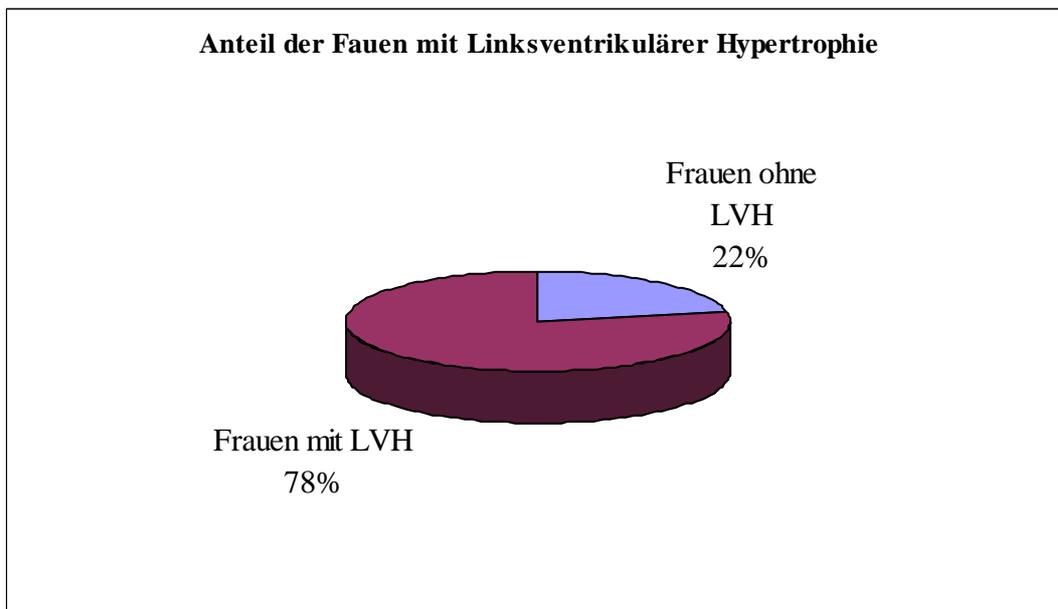
Zahlenangaben in Prozent, gemessen an der Gesamtzahl der Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie

Anzahl der Männer mit einem Linksventrikulären Massenindex über dem cut-off-point (>134 g/m <sup>2</sup> )	Anzahl der Frauen mit einem Linksventrikulären Massenindex über dem cut-off-point (> 110g/m <sup>2</sup> )
31 (entspricht 49% aller Männer und 36% aller Patienten mit LVH)	54 (entspricht 78% aller Frauen und 64% aller Patienten mit LVH)

**Abbildung 15: Anzahl der Männer und Frauen mit Linksventrikulärer Hypertrophie**



**Abbildung 16: Männer mit Linksventrikulärer Hypertrophie**  
Angaben in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl der Männer im Studienkollektiv



**Abbildung 17: Frauen mit Linksventrikulärer Hypertrophie**  
Angaben in Prozent, bezogen auf Gesamtzahl der Frauen im Studienkollektiv

### 3.2.3 Der linksventrikuläre Massenindex korreliert mit der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus

Im folgenden wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson vorgenommen. Geprüft wurde der Zusammenhang zwischen den Grunderkrankungen unseres Kollektivs und dem Linksventrikulären Massenindex (punktbiseriale Korrelation zwischen einer dichotomen und einer intervallskalierten Variable).

Es zeigte sich sowohl zwischen der Hypertonie als auch dem Diabetes mellitus und dem Linksventrikulären Massenindex eine hochsignifikante Korrelation bei schwachem bis mittlerem Zusammenhang. Für die anderen vier Risikofaktoren beziehungsweise Grunderkrankungen des Kollektivs konnte nichts derartiges gezeigt werden.

	Arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	Schlafapnoe-Syndrom	Koronare Herzkrankheit	Hyperlipoproteinämie	Hyperurikämie
<b>LVMI in g/m<sup>2</sup></b>						
<b>Korrelationskoeffizient (Pearson)</b>	0,290**	0,240**	0,1	0,52	0,006	0,132
<b>Signifikanz</b>	0,001	0,006	0,260	0,277	0,472	0,066

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

#### **Tabelle 8: Korrelation der Grunderkrankungen mit LVMI**

Weiterhin wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wird zum einen anhand der Betagewichte die Schwere des Einflusses der einzelnen Risikofaktoren auf die linksventrikuläre Masse deutlich sowie der summierte Einfluss aller Faktoren als Komplex. Zum anderen wurde der unabhängige Einfluss des Diabetes über diese Gruppe hinaus geprüft. Das statistische Verfahren der hierarchischen linearen Regressionsanalyse wird noch in späteren Abschnitten des Ergebnisteils verwendet und ausführlich erläutert, so dass an dieser Stelle darauf verwiesen werden soll.

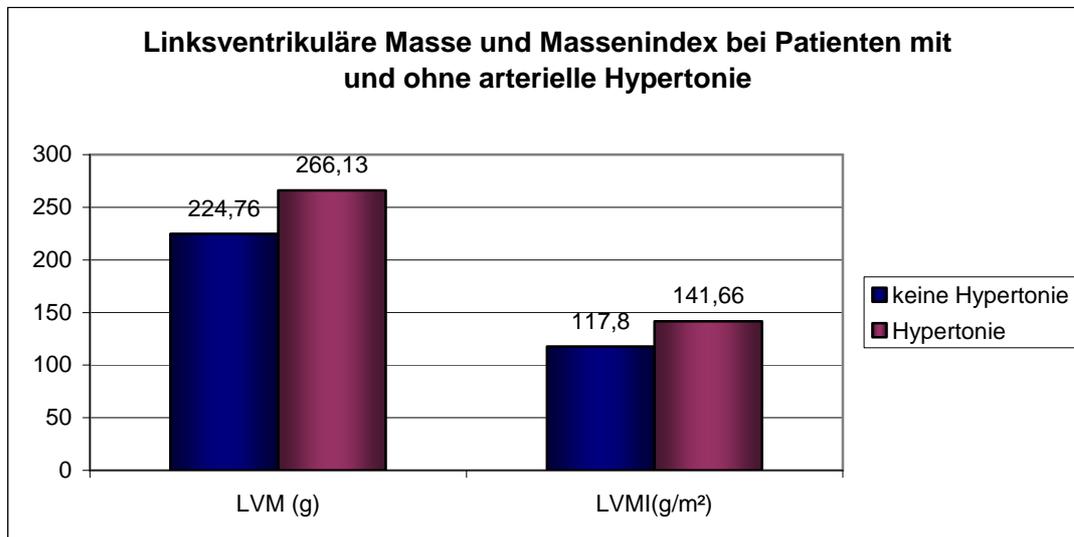
## 2. Ergebnisse

In der folgenden Aufstellung wird somit erneut ersichtlich, dass die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus in unserem Kollektiv die alleinigen signifikanten und unabhängigen Einflussfaktoren auf die linksventrikuläre Masse darstellen. Da die Hypertonie eine bekannte Größe in diesem Zusammenhang ist wurde auf eine zusätzliche hierarchische Regression zum weiteren Beleg einer unabhängigen Einflussnahme verzichtet.

	1. Modell	2. Modell
	Beta	Beta
Hypertonie	0,276**	0,259**
Koronare Herzerkrankung	0,047	0,68
Hyperlipoproteinämie	-0,047	-0,023
Hyperurikaemie	0,097	-0,079
Schlaf-Apnoe-Syndrom	0,114	-0,116
Myokardinfarkt in der Familienanamnese	0,089	-0,103
Diabetes mellitus		0,193*
R	0,345*	0,394**
Korrigiertes R <sup>2</sup>	0,76*	0,106**
Δ R <sup>2</sup>		0,36*

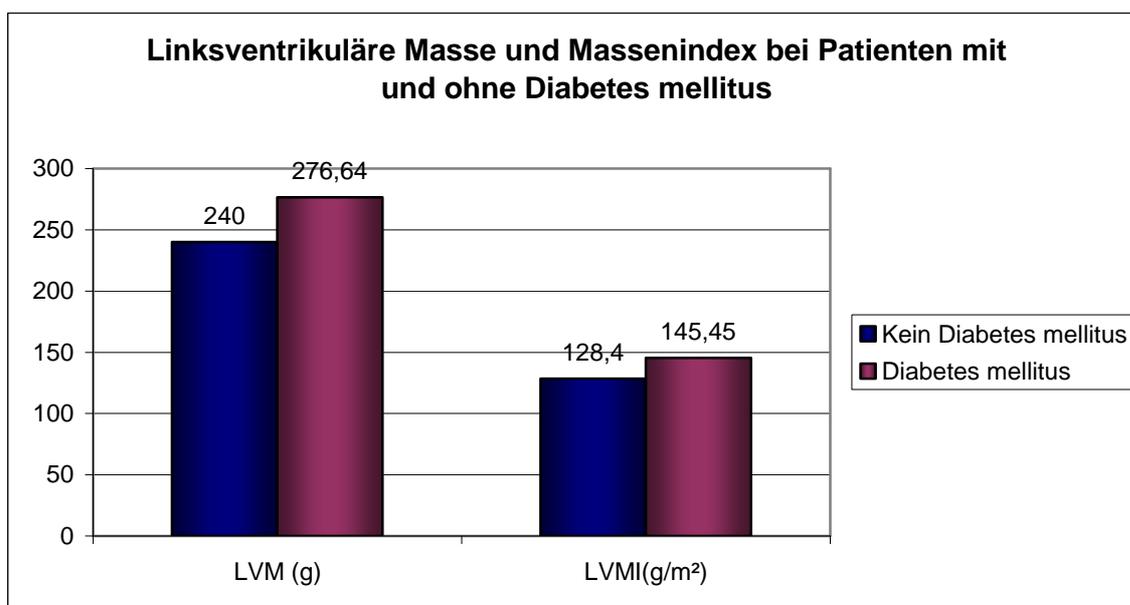
**Tabelle 9: Hierarchische lineare Regresionsanalyse - Unabhängiger Einfluss des Diabetes mellitus auf LVMI**

Die folgenden Diagramme verdeutlichen, dass sowohl Patienten mit Hypertonie als auch Patienten mit Diabete mellitus eine deutlich höhere linksventrikuläre Masse sowie auch einen höheren LVMI haben als Patienten ohne diese Erkrankungen.



**Abbildung 18: LVM(g) und LVMI ( g/m<sup>2</sup>) bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie**

Angaben in absoluten Werten (Maßeinheiten in Klammern), Gegenüberstellung von linksventrikulärer Masse beziehungsweise Linksventrikulärem Massenindex bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie



**Abbildung 19: LVM (g) und LVMI ( g/m<sup>2</sup>) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus**

Angaben in absoluten Werten ( Maßeinheiten in Klammern), Gegenüberstellung von linksventrikulärer Masse beziehungsweise Linksventrikulärem Massenindex bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

### 3.3 Elektrokardiographische Ergebnisse

#### 3.3.1 Elektrokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs

Parameter	Alle	Männer	Frauen
Frequenz (/min)	73 +- 9	74 +- 10	73 +- 9
QTcB mean (ms)	412 +- 21	408 +-17*	416 +-23 *
QTcB min (ms)	395+- 23	390+-19**	401+- 26**
QTcB max (ms)	426+- 21	423 +-18	429+-22
QTcF mean (ms)	407+-19	403+-16*	410+-20*
QTcF min (ms)	392+-21	387+-17**	397+-22**
QTcF max (ms)	419+-19	416+-17	422+-20

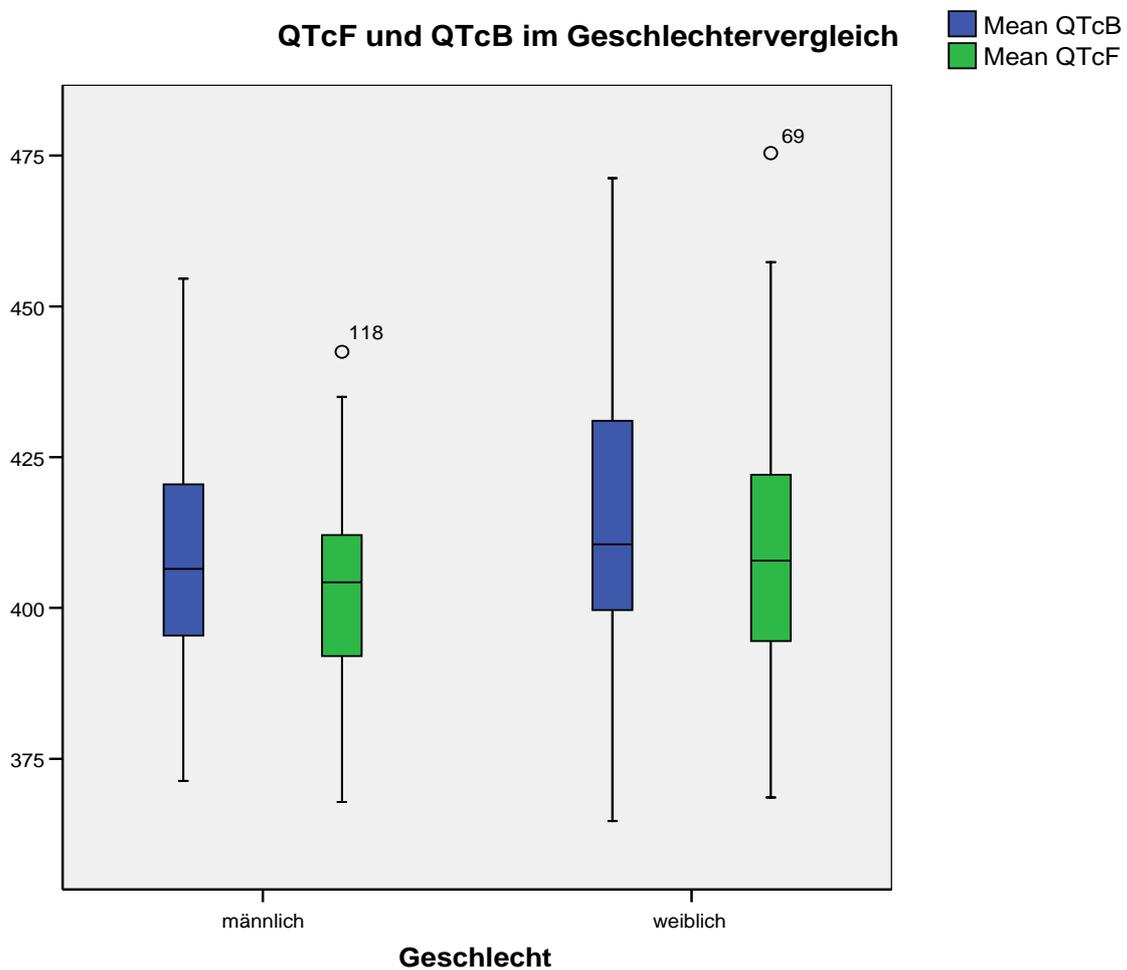
\*  $P < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  ( *T-Test für unabhängige Stichproben* )

#### **Tabelle 10: Elektrokardiographische Charakteristika des Studienkollektivs**

Absolute Werte mit einfacher Standardabweichung, jeweils bezogen auf das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen. Maßeinheiten in Klammern

Es wurden die erhobenen QT-Werte sowohl mit der Formel nach Bazett als auch mit der Formel nach Fridericia korrigiert und dann minimale, maximale und mittlere Intervalllängen verglichen. Zwischen Männern und Frauen ergaben sich signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 9 und 4.3.2). Frauen wiesen bei allen Parametern höhere Mittelwerte auf als Männer.

### 3.3.2. Elektrokardiographische Charakteristika im Geschlechtervergleich



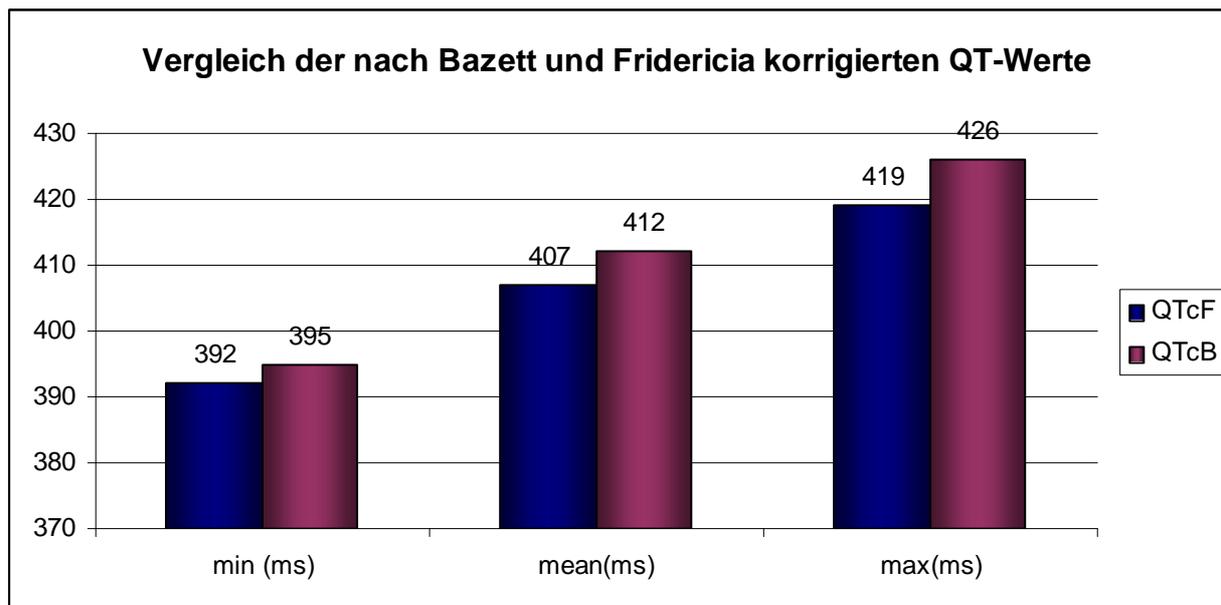
**Abbildung 20: Elektrokardiographische Charakteristika im Geschlechtervergleich**

Veranschaulichung der Streubreite der nach Bazett und Fridericia korrigierten QT-Werte (in ms) anhand eines Boxplots. Vergleich zwischen Männern und Frauen. Markierung des Medians.

Der hier abgebildete Boxplot zeigt den jeweiligen Median an und veranschaulicht die Streubreite der korrigierten QT-Zeit im Geschlechtervergleich. Bei Frauen liegt der Median höher als bei Männern. Die Werte streuen in einem größeren Bereich, dabei wesentlich mehr im höheren Wertebereich.

### 3.3.3 Vergleich der korrigierten QT-Werte nach Bazett und Fridericia

Die QT-Werte wurden zur Objektivierung sowohl durch die Formel nach Bazett als auch durch die Formel nach Fridericia korrigiert. Bei der Auswertung ergaben sich signifikante Unterschiede auf 0,1%igem Niveau zwischen den jeweiligen Ergebnissen. Die gemittelten QT-Zeiten nach Bazett waren dabei länger. Die Mean-Werte nach Bazett und Fridericia unterschieden sich im Durchschnitt um 5,8 Millisekunden.



**Abbildung 21: Differenz zwischen nach Bazett und Fridericia korrigierten QT-Werten**

Balkendiagramm zum Vergleich der Korrekturformeln nach Bazett und Fridericia, gruppiert nach Männern und Frauen, Werte in Millisekunden.

		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	T	Sig ( 2-seitig)
Paar 1	Min QTcB - Min QTcF	3,44429	11,06457	,96305	3,576	,000
Paar 2	Mean QTcB - Mean QTcF in ms	5,83827	10,93225	,95153	6,136	,000
Paar 3	Max QTcB - Max QTcF	7,18590	11,37974	,99048	7,255	,000

**Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte zwischen den nach Bazett und Fridericia korrigierten QT-Werten, T-Test für verbundene Stichproben**

## 2. Ergebnisse

---

Anschließend wurde ein Vergleich der Korrekturen bei unterschiedlichen Herzfrequenzen vorgenommen. Die Werte sind in Tabelle zwölf aufgelistet.

	QTc nach Bazett (ms)	QTc nach Fridericia (ms)	$\Delta t$ von QTc (ms)
Gesamt	412,44	406,60	5,8***
HF < 70/min	413,80	415,49	1,68
HF 71-84/min	410,78	401,94	8,85***
HF >85/min	415,23	399,74	15,49***
Varianz der Mittelwerte (ms)	4,45	15,75	

**Tabelle 12: Unterschiede der QT- Korrektur nach Bazett und Fridericia in verschiedenen Herzfrequenzbereichen, T-Test für verbundene Stichproben**

### 3.3.4 Korrelation von QTc und LVMI

Es wurde nun, entsprechend der Hauptfragestellung dieser Arbeit, die Korrelation der linksventrikulären Masse, ausgedrückt im auf die Körperoberfläche bezogenen Linksventrikulären Massenindex (LVMI), mit der korrigierten QT- Zeit (QTc) geprüft. Es ergibt sich hier für die nach Fridericia korrigierte QT-Zeit eine schwache Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Pearson) mit positiver Richtung in Höhe von  $r = 0,241$ , die bei  $n=132$  Fällen in der Stichprobe mit  $p = .005$  auf dem 1%-Niveau signifikant ist.

Eine ähnliche Korrelation ließ sich mit den nach Bazett korrigierten QT-Werten nicht nachweisen.

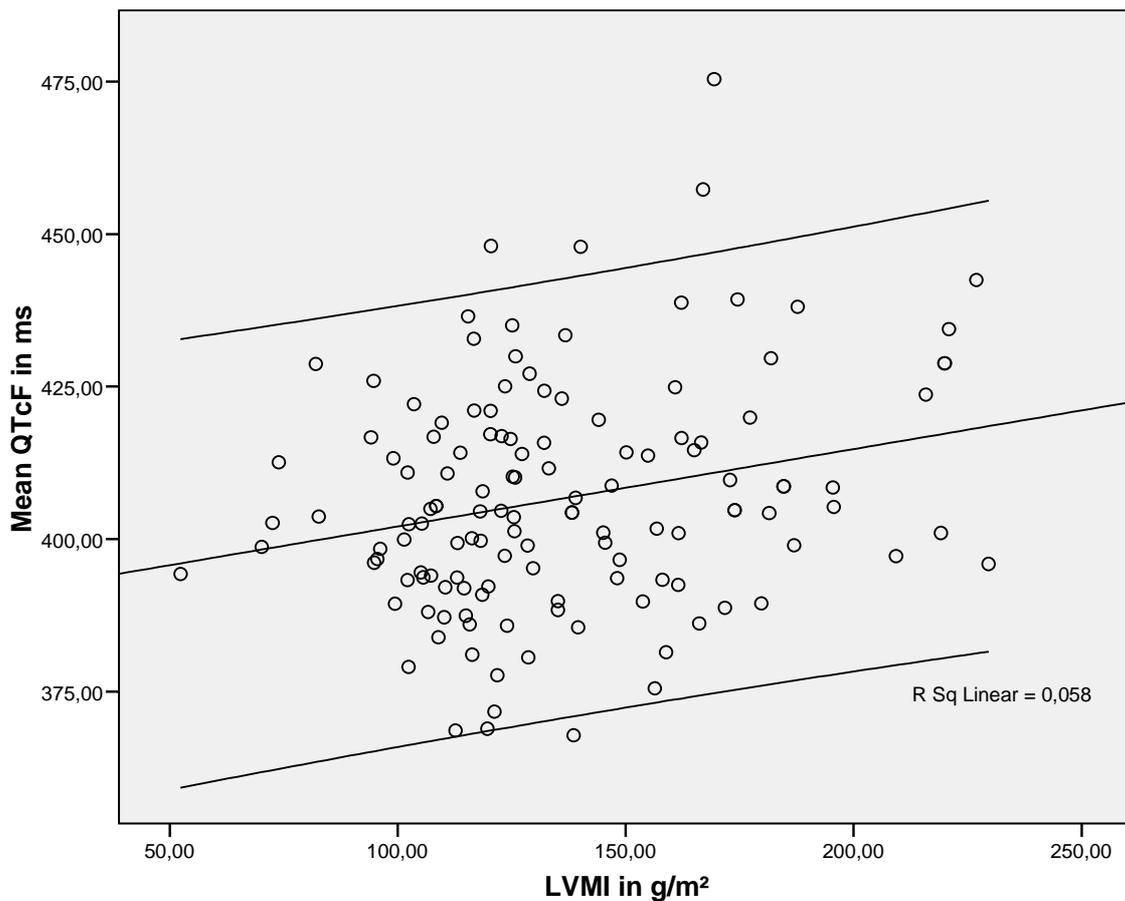
		Mean QTcF
LVMI	Korrelation nach Pearson	,241(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,005
	N	132

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

**Tabelle 13 : Korrelationsprüfung von Linksventrikulärem Massenindex in  $g/m^2$  und QTcF in Millisekunden**

Diese Beziehung wurde unter Zuhilfenahme eines Streudiagrammes und der errechneten Konfidenzintervalle visualisiert. Es wurde eine Regressionsgerade eingefügt, die den Trend des Zusammenhangs verdeutlicht sowie die 95%igen Konfidenzintervalle. Diese besagen, dass zu 95% davon ausgegangen werden kann, dass sich die Werte der abhängigen Variable (QTcF) in dem zum jeweiligen LVMI-Wert korrespondierenden Konfidenzintervall befinden.

Es wird hier die positive Korrelation sichtbar, mit steigendem LVMI steigt auch die korrigierte QT-Zeit.



**Abbildung 22: Korrelation von LVMI (g/m<sup>2</sup>) und Mean QTcF im Gesamtkollektiv**  
Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Linksventrikulärem Massenindex und QTcF mit eingefügter Regressionsgerade und 95%igen Konfidenzintervallen.

### 3.3.5 Der LVMI hat einen unabhängigen Einfluss auf QTcF- Lineare Regression

Mit Hilfe einer hierarchischen linearen Regressionsanalyse konnten wir zeigen, dass der linksventrikuläre Massenindex auch unter Berücksichtigung anderer potentieller Einflussfaktoren eine unabhängige Auswirkung auf die (nach Fridericia) korrigierte QT-Zeit hat.

Die folgende Tabelle wurde in Modell 1 und Modell 2 unterteilt. Modell 1 untersucht den Einfluss verschiedener anderer potentieller Einflussfaktoren auf die QT-Zeit. Im zweiten Modell kommt der eigentlich zu prüfende Parameter (hier LVMI in  $\text{g}/\text{m}^2$ ) dazu.

Einerseits konnte somit untersucht werden welcher Anteil der Variabilität von QTc durch die Variablen aus Modell 1 und Modell 2 zusammengenommen erklärt wird. Durch die Testung des *Zuwachses* an Varianzaufklärung zwischen Modell 1 zu Modell 2 auf Signifikanz kann darüber hinaus auch gesagt werden, ob diese im zweiten Modell hinzugekommene Variable einen Varianzanteil der abhängigen Variable (QTc) aufklärt, der *nachweislich über das hinaus* geht, was bereits in den Variablen des ersten Regressionsmodells erklärt wurde.

Soweit dies der Fall ist, kann damit belegt werden, dass die Wirkung der hier eigentlich interessierenden unabhängigen Variable LVMI nicht allein durch Konfundierung mit den anderen einbezogenen unabhängigen Variablen erklärt werden kann.

In der Tabelle zu Modell 1 sind für alle in die Berechnung mit einbezogenen Erkrankungen und Risikofaktoren die Beta-Gewichte (standardisierten Regressionskoeffizienten) der Prädiktoren sowie die resultierende Varianzaufklärung für alle Prädiktoren zusammengenommen angeführt. Alle benannten Erkrankungen/ Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Koronare Herzerkrankung, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Myokardinfarkt in der Familienanamnese) zeigten in dieser Berechnung weder als Einzelkomponenten noch als Gruppe einen signifikanten Einfluss auf die QTc-Zeit. Die Varianzaufklärung durch die in das Modell einbezogenen Erkrankungen und Risikofaktoren beträgt für alle Prädiktoren zusammen nur 2,1% (korrigiertes  $R^2$ ) und ist nicht signifikant

Im zweiten Regressionsmodell unter Hinzunahme des linksventrikulären Massenindex als Einflussfaktor zeigt sich dagegen eine Varianzaufklärung von 7,9%, die auf dem 5%-Niveau signifikant ist. Von allen Prädiktoren in diesem zweiten Modell zeigt nur LVMI ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) überhaupt ein signifikant von 0 verschiedenes Beta-Gewicht. Die Richtung des Zusammenhangs ist positiv und auf dem 1%-Niveau abgesichert. Alle anderen Prädiktoren können auch im zweiten Regressionsmodell nicht gegen rein zufällige Zusammenhänge in der Stichprobe abgesichert werden.

Damit zeigt sich, dass der linksventrikuläre Massenindex hier im zweiten Regressionsmodell der dominierende Einflussfaktor ist.

Die Zunahme an Varianzaufklärung vom ersten zum zweiten Regressionsmodell, also durch Hinzunahme des LVMI als Prädiktor, beträgt 6,2% an Varianzaufklärung (unkorrigiertes  $R^2$ ) und ist hochsignifikant. Damit ist nachgewiesen, dass der Prädiktor LVMI nachweislich einen Einfluss auf QTc ausübt, der über das hinausgeht, was die hier betrachteten anderen Einflussfaktoren (Erkrankungen und Risikofaktoren) in der Stichprobe erklären.

## 2. Ergebnisse

	1. Modell	2. Modell
	Beta	Beta
Diabetes mellitus	0,040	0,106
Hypertonie	0,106	-0,011
Koronare Herzerkrankung	0,119	0,101
Hyperlipoproteinämie	-0,011	-0,172
Hyperurikämie	-0,172	-0,091
Schlaf-Apnoe-Syndrom	-0,091	-0,104
Myokardinfarkt in der Familienanamnese	-0,104	-0,131
LVMI ( g/m <sup>2</sup> )		0,270**
R	0,274	0,370*
R <sup>2</sup>	0,075	0,137*
Korrigiertes R <sup>2</sup>	0,021	0,079*
Δ R <sup>2</sup>		0,062**

**Tabelle 14: Lineare Regressionanalyse – Unabhängiger Einfluss von LVMI auf QTcF**

Vergleich der Korrelation der Risikofaktoren des Kollektivs mit QTcF zunächst als Block ohne (Modell 1) und dann als Block mit LVMI ( Modell 2). Weiterhin aufgeschlüsselt in die Betagewichte der einzelnen Parameter in den jeweiligen Modellen.

### 3.3.5 Bei Frauen zeigt sich eine stärkere Korrelation von LVMI und QTc als bei Männern

Eine Korrelationsprüfung haben wir auch im Geschlechtervergleich vorgenommen, wobei deutlich wird, dass die Korrelation von LVMI und QTcF bei Frauen ausgeprägter ist als bei Männern. Beide Geschlechter zeigen eine signifikante Korrelation, der Korrelationskoeffizient ist bei Frauen höher als bei Männern.

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Korrelation von LVMI und QTcF nach Pearson	0,273	0,303
Signifikanz	0,030*	0,011*

**Tabelle 15: Korrelation des Linksventrikulären Massenindex und QTcF im Geschlechtervergleich, Bivariate Korrelation nach Pearson**

### 3.3.6 Korrelation von QTc und Alter

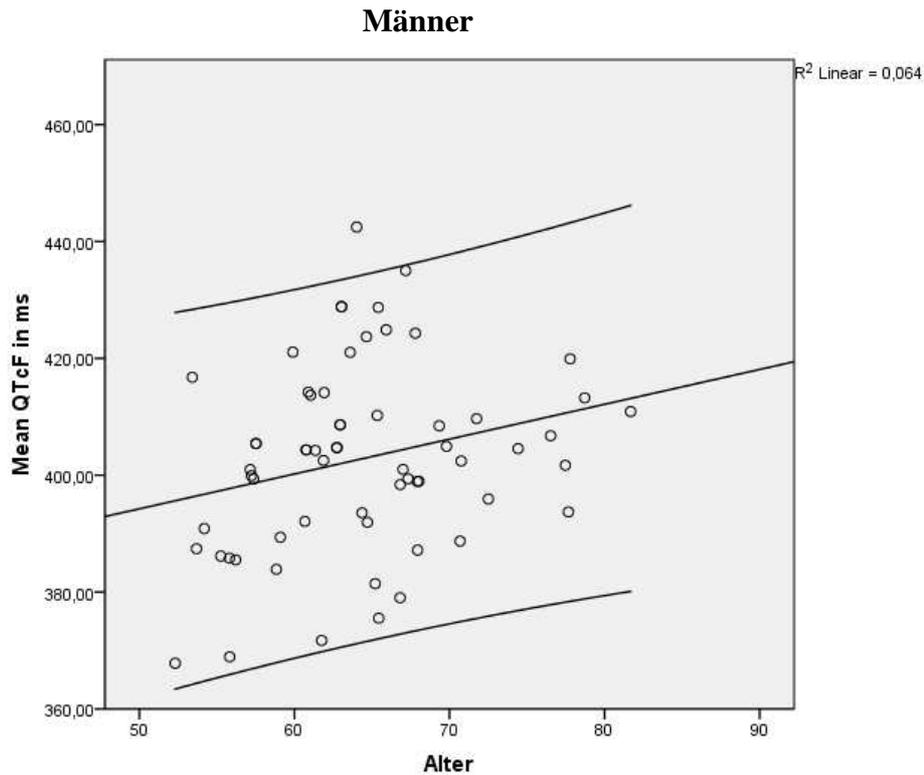
Zusätzlich betrachteten wir das Verhalten des korrigierten QT- Intervalls bei steigendem Patientenalter. Im Gesamtkollektiv ließ sich eine positive jedoch nicht signifikante Korrelation nachweisen. Trennt man das Kollektiv erneut nach Geschlechtern auf zeigt sich die besagte Korrelation beim männlichen Geschlecht jedoch signifikant.

		Alter Gesamtkollektiv	Alter Männer	Alter Frauen
Alter	Korrelation nach Pearson	1	1	1
	Signifikanz (2-seitig)			
	N	132	63	69
Mean QTcF in ms	Korrelation nach Pearson	,169	,252*	,074
	Signifikanz (2-seitig)	,053	,046	,547
	N	132	63	69
Mean QTcB in ms	Korrelation nach Pearson	,137	,156	,083
	Signifikanz (2-seitig)	,117	,222	,496
	N	132	63	69

**Tabelle 16: Korrelationsprüfung von Alter und QT-Zeit**

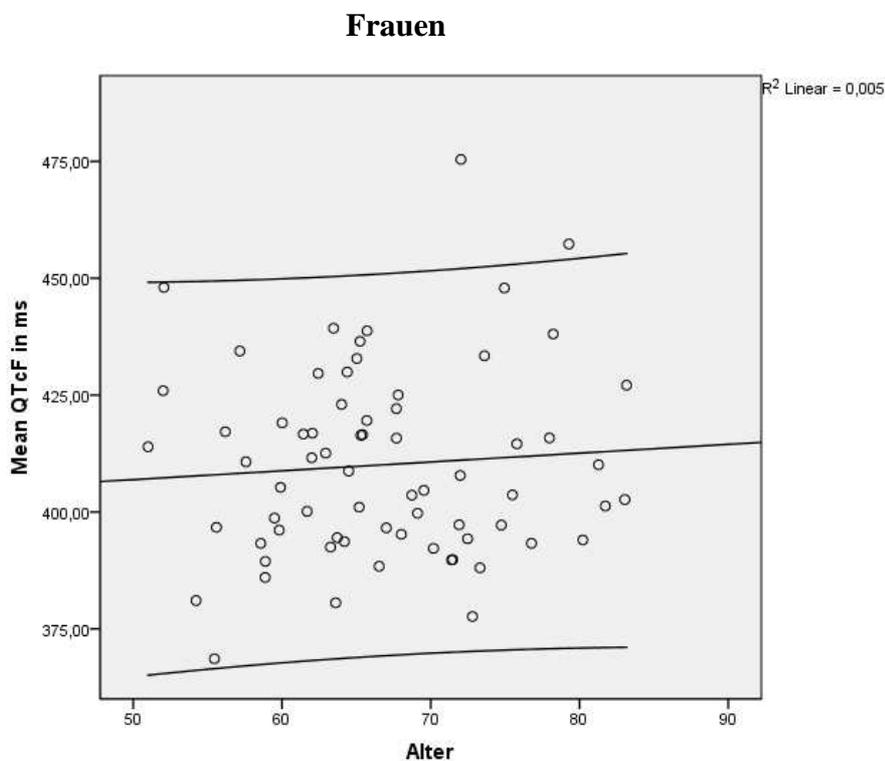
Alter in Jahren, QT- Zeit in Millisekunden- jeweils nach der Formel von Bazett und Fridericia korrigiert, Gegenüberstellung der Werte des Gesamtkollektivs, Frauen und Männern, \*  $p < 0,05$

Frauen haben zunächst eine längere QTc-Zeit, die aber im Verlauf des Lebens durchschnittlich nur noch leicht ansteigt (siehe folgende Abbildungen). Bei Männern ist diese Entwicklung wesentlich drastischer. Im Alter von 50 Jahren besteht mit bei Männern etwa 395 ms und bei Frauen 408 ms noch etwa ein Unterschied von 13ms, im Alter von 80 Jahren hat sich dieser Unterschied fast ausgeglichen, so dass beide Geschlechter etwa eine mittlere QTc-Zeit von 412 ms haben



**Abbildung 23: Korrelation von Alter und QTcF bei Männern**

Streudiagramm zur Gegenüberstellung von Alter in Jahren ( x-Achse) und nach Fridericia korrigierter QT-Zeit in Millisekunden (y-Achse). 95%ige Konfidenzintervalle.



**Abbildung 24: Korrelation von Alter und QTcF bei Frauen**

Streudiagramm zur Gegenüberstellung von Alter in Jahren ( x-Achse) und nach Fridericia korrigierter QT-Zeit in Millisekunden (y-Achse). 95%ige Konfidenzintervalle.

In einer weiteren hierarchischen Regression wurde überprüft ob soziodemografische Faktoren wie Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die nach Fridericia korrigierte QT-Zeit haben, der über den Einfluss von Erkrankungen und Risikofaktoren hinausgeht.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Ergebnisse des ersten Regressionsmodells sind notwendigerweise identisch mit den Ergebnissen der Regressionsanalyse in 3.3.5. Die Erkrankungen / Riskofaktoren klären also alleine keinen signifikanten Varianzanteil der abhängigen Variable auf.

Bei Hinzunahme soziodemografischen Faktoren Alter und Geschlecht ergibt sich eine Varianzaufklärung von 6,0% (korrigiertes  $R^2$ ) für das zweite Regressionsmodell, die aber nicht signifikant ist.

Zwar zeigt sich eine signifikante Zunahme der rein rechnerischen  $R^2$ -Werte vom ersten zum zweiten Regressionsmodell durch die Hinzunahme der soziodemografischen Variablen. Diese Signifikanz ist aber etwas mit Vorsicht zu interpretieren, da sich dies Signifikanztestung in der *Veränderung* des  $R^2$  nur auf das unkorrigierte  $R^2$  bezieht und einerseits das korrigierte  $R^2$  auch im zweiten Regressionsmodell nicht signifikant ist und auch die beiden neu hinzugefügten Prädiktoren im zweiten Modell keine signifikanten Beta-Gewichte aufweisen.

Hier ist im Kern die fehlende Signifikanz auch des zweiten Regressionsmodells das vorrangige Ergebnis, so dass man hier nicht uneingeschränkt von einem Nachweis des signifikanten Einflusses der soziodemografischen Variablen Alter und Geschlecht sprechen kann.

## 2. Ergebnisse

	1. Modell	2. Modell
	Beta	Beta
Diabetes mellitus	0,040	0,040
Hypertonie	0,106	0,106
Koronare Herzerkrankung	-0,011	-0,011
Hyperlipoproteinaemie	-0,172	-0,172
Hyperurikaemie	-0,091	-0,091
Schlaf-Apnoe-Syndrom	-0,104	-0,104
Myokardinfarkt in der Familienanamnese	0,119	0,119
Alter		0,040
Geschlecht		0,106
R	0,274	0,355 ( p= 0,059)
R <sup>2</sup>	0,075	0,126
Korrigiertes R <sup>2</sup>	0,021	0,060
$\Delta R^2$		0,051*

**Tabelle 17: Einfluss von Alter und Geschlecht auf QTcF- Lineare Regression**

### 3.4 Zusammenfassung des Ergebnisteils

Unser Kollektiv zeichnete sich durch ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil bei fortgeschrittenem Lebensalter aus, das durchschnittlich bei 66 Jahren lag. Frauen waren im Durchschnitt drei Jahre älter als Männer. Die Geschlechterverteilung zeigte sich mit 48% (m): 52% (w) relativ ausgeglichen. Der Body mass index lag bei durchschnittlich 29,4 kg/m<sup>2</sup>, so dass von einem präadipösen Kollektiv mit Tendenz zur Adipositas Grad I (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) zu sprechen ist.

Die führenden drei Grunderkrankungen stellten arterielle Hypertonie (76% des Gesamtkollektivs), Diabetes mellitus (44% des Gesamtkollektivs) und Hyperlipoproteinämie (64% des Gesamtkollektivs) dar, wobei sich jedoch bei der Verteilung Geschlechterunterschiede zeigten. Frauen waren in unserem Kollektiv mit einem jeweils 15% höheren Anteil an Hypertonie und Hyperlipoproteinämie erkrankt, Männer mit einem geringen Mehranteil an Koronarer Herzkrankheit (5%).

64,4 % unseres Studienkollektivs wiesen per definitionem eine linksventrikuläre Hypertrophie auf. Im Geschlechtervergleich hatten männliche Patienten zwar sowohl eine absolute als auch eine relativ (Index) höhere linksventrikuläre Masse als Frauen, eine linksventrikuläre Hypertrophie hatten jedoch 49% der Männer und 78% der Frauen. An der Gesamtzahl aller Patienten mit LVH gemessen handelte es sich um 36% Männer und 64% Frauen. Frauen wiesen somit geschlechtsspezifisch betrachtet in deutlich größerem Maße pathologische Werte auf. Insgesamt hatte jedoch abgesehen von einer Person das gesamte Kollektiv eine linksventrikuläre Masse über dem mittleren Normalwert.

Eine Korrelation zeigte sich zwischen Hypertonie und LVMI sowie zwischen Diabetes mellitus und LVMI. Patienten mit Hypertonie oder Diabetes mellitus haben im Durchschnitt eine höhere linksventrikuläre Masse beziehungsweise einen höheren Massenindex.

Die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Masse, umgerechnet in den auf die Körperoberfläche bezogenen Linksventrikulären Massenindex (LVMI) korreliert signifikant positiv mit der myokardialen Repolarisationszeit, ausgedrückt in der korrigierten QT-Zeit im EKG, und hat einen unabhängigen Einfluss auf diese. Bei zunehmendem LVMI steigt auch die korrigierte QT-Zeit (QTcF) an. Es ließ sich nicht nur ein Zusammenhang bei der Korrelationsanalyse nach Pearson sondern auch ein unanhängiger Einfluss des linksventrikulären Massenindex auf QTcF bei der hierarchischen linearen Regressionsanalyse nachweisen. (Die nach Bazett korrigierten Werte zeigten diesen Zusammenhang nicht.)

Dabei gibt es signifikante Geschlechtsunterschiede. Bei Frauen ist die QTc-Dauer im Durchschnitt länger und zeigt außerdem eine stärkere Korrelation zum linksventrikulären Massenindex.

Das Alter zeigt bei Männern eine signifikante positive Korrelation zur nach Fridericia korrigierten QT-Zeit. Durch einen steileren Anstieg im Laufe der Lebensjahre gleicht sich die zunächst kürzere QT-Zeit den Werten der Frauen allmählich an.

Grundsätzlich lag die durchschnittliche QTc-Zeit beider Geschlechter im Normbereich.

Bei der Auswertung haben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den nach Bazett und nach Fridericia korrigierten QT-Werten ergeben. Die nach Bazett korrigierten Werte waren im Durchschnitt höher wiesen dafür jedoch bei unterschiedlichen Herzfrequenzen eine geringere Streubreite auf.

### 4. Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit war es, den Zusammenhang von linksventrikulärer Masse und ventrikulärer Repolarisationszeit, dargestellt durch die QT-Zeit im Elektrokardiogramm, zu untersuchen. Es ist bekannt, dass Menschen mit vermehrter linksventrikulärer Muskelmasse eine höhere kardiovaskuläre Mortalität beziehungsweise ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod aufweisen. Ebenso bekannt ist dies für Patienten mit einer QT-Zeit-Verlängerung, was durch das Risiko für die Entwicklung von ventrikulären Tachykardien vom Typ Torsade-de-Pointes und deren Degeneration zum Kammerflimmern begründet ist.

Wir untersuchten ein Studienkollektiv mit vielfältigen Risikofaktoren für eine linksventrikuläre Hypertrophie und berechneten basierend auf echokardiographischen Ausmessungen den linksventrikulären Massenindex (LVMI). Wir prüften dessen Korrelation zur computergesteuert bestimmten und frequenzkorrigierten QT- Zeit und konnten zeigen, dass diese in direkter Abhängigkeit zum LVMI ansteigt. Bei Frauen zeigte sich diese Korrelation etwas deutlicher als bei Männern.

Durch diesen direkten Zusammenhang sollte sich schlussfolgernd die Gefahr von Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie für potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen durch die QT-Zeit objektivieren und messbar machen lassen.

#### 4.1 Studienkollektiv

In dieser Untersuchung wurde ein Studienkollektiv mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose und Schlafapnoesyndrom untersucht. Zusätzlich zu diesen vier Einschlusskriterien zeigte sich die große Prävalenz einer Hyperlipoproteinämie und einer Hyperurikämie. Der durchschnittliche BMI lag bei 29,5 kg/m<sup>2</sup>, was einer Präadipositas entspricht. Das Geschlechterverhältnis war in der Patientengruppe relativ ausgewogen, Frauen waren im Durchschnitt drei Jahre älter als Männer.

In diesem Patientengut war von einem gesteigerten Potential für eine linksventrikuläre Hypertrophie auszugehen. Allein der große Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie ließ diese Vermutung zu, da in ihr eine der wesentlichsten Ursachen zu sehen ist (32,31). Ebenso gilt der Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für die LVH, was kürzlich in einer groß angelegten Studie durch Eguchi et al. gezeigt werden konnte (73). Hier zeigte sich eine Risikosteigerung für

die LVH um den Faktor 1,5 beim Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II. Den Einfluss dieser beiden Riskofaktoren auf die linksventrikuläre Masse konnten wir bestätigen.

Auch der Einfluss eines Schlaf-Apnoe-Syndroms auf die LVH wurde in einer Reihe von Studien untersucht. Als Konsens konnte bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom ein höherer Anteil an linksventrikulärer Hypertrophie aufgefunden werden als bei Patienten, die davon nicht betroffen waren (74,75,76). Avelar und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2007 455 schwer adipöse Patienten und konnten neben arterieller Hypertonie und Schlaf-Apnoe-Syndrom auch die Adipositas als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer LVH nachweisen (77). Belegt ist die Beziehung zum metabolischen Syndrom auch durch eine Untersuchung von Ferrara und Mitarbeitern (78). In unserer Untersuchung zeigte sich bezüglich des Schlaf-Apnoe-Syndroms kein signifikanter Zusammenhang. Bei der hierarchischen linearen Regression rangierte das entsprechende Betagewicht jedoch an dritter Stelle aller berücksichtigten Faktoren.

Die Life Study untersuchte 963 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit echokardiographisch und konnte feststellen, dass ein höherer Schweregrad der linksventrikulären Hypertrophie bei gleichzeitigem Vorliegen der beiden Erkrankungen vorliegt. Patienten mit Koronarer Herzkrankheit wiesen größere ventrikuläre Diameter, eine höhere linksventrikuläre Masse, eine niedriger Ejektionsfraktion und eine höhere endsystolische Wandspannung auf als Patienten ohne KHK (41).

### **4.2 Linksventrikuläre Masse**

Die linksventrikuläre Masse lag bei den Männern unseres Kollektivs bei 281 g (Normwert: 135g), Frauen hatten eine absolute linksventrikuläre Masse von 234g ( Normwert 99g). Der Linksventrikuläre Massenindex lag beim männlichen Geschlecht im Durchschnitt bei 142 g/m<sup>2</sup> (Normwert 71g/m<sup>2</sup>), bei Frauen im Durchschnitt bei 130 g/m<sup>2</sup> (Normwert 62 g/m<sup>2</sup>). Dies entspricht bei beiden Geschlechtern mit einer doppelten Standardabweichung definitionsgemäß einer Linksventrikulären Hypertrophie.

Das komplette Kollektiv wich mit nach oben gerichteter Tendenz vom Normwert der linksventrikulären Masse ab, der Streubereich der männlichen Patienten erreicht Werte über 500g.

Männer wiesen generell höhere Werte als Frauen auf, was gemäß den Normalwerten als physiologisch anzusehen ist. Eine definierte geschlechtskorrigierte linksventrikuläre Hypertrophie wiesen mit 78% mehr Frauen als Männer mit 49% auf. Dieses Ergebnis kann auf dem Mehranteil an Frauen mit arterieller Hypertonie zurückzuführen sein, da der Anteil an Frauen immerhin 15% größer war als der der Männer. Weiterhin waren Frauen mit durchschnittlich 3 Jahren etwas älter

und wiesen einen geringfügig höheren BMI auf. Dies können ebenso Einflussfaktoren auf die linksventrikuläre Masse sein.

In unserem Kollektiv liegen fast 100% der Patienten über dem Normalwert der linksventrikulären Masse. 64 % weisen eine linksventrikuläre Hypertrophie auf.

In Anbetracht des hohen Anteils an Patienten mit LVH scheinen die gewählten Screening-Parameter für die Auswahl des Kollektivs geeignet gewesen zu sein.

### **4.3 Ventrikuläre Repolarisation**

Diese Untersuchung zeigte einen signifikanten Zusammenhang im Sinne einer positiven Korrelation von steigender linksventrikulärer Masse und ventrikulärer Repolarisationszeit. Ein wachsender linksventrikulärer Massenindex geht mit einer ansteigenden nach Fridericia korrigierten QT-Zeit einher. Neben der Korrelationsanalyse nach Pearson haben wir durch eine lineare Regressionsanalyse auch gezeigt, dass nicht nur ein korrelativer Zusammenhang besteht, sondern dass LVMI ein unabhängiger Einflussfaktor auf QTc ist und zwar über den Einfluss anderer Faktoren hinaus. Somit verlängert sich die Repolarisationszeit tatsächlich abhängig von der zunehmenden linksventrikulären Muskelmasse.

Dieser Zusammenhang scheint bei Frauen etwa stärker zu bestehen als bei Männern. Grundsätzlich ist die QTc-Dauer bei Frauen bis ins hohe Alter länger als bei Männern. Bei Männern besteht jedoch eine positive Korrelation zum steigenden Alter. Die zunächst kürzere QT-Zeit gleicht sich nach und nach derer der Frauen an.

Nach aktueller Studienlage ist eine verlängerte QT-Zeit mit einer erhöhten Neigung zur Ausbildung von ventrikulären Arrhythmien zu assoziieren. Man kann also davon ausgehen, dass sowohl ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, LVH und malignen Arrhythmien beziehungsweise dem plötzlichen Herztod als auch ein direkter und unabhängiger zwischen linksventrikulärer Masse und ventrikulärer Repolarisationszeit besteht. Auch wenn die QT-Zeit unserer Studienteilnehmer noch im Normbereich lag ist der positive Trend bei zunehmender linksventrikulärer Masse zu berücksichtigen und als prognostisch bedeutsam zu betrachten.

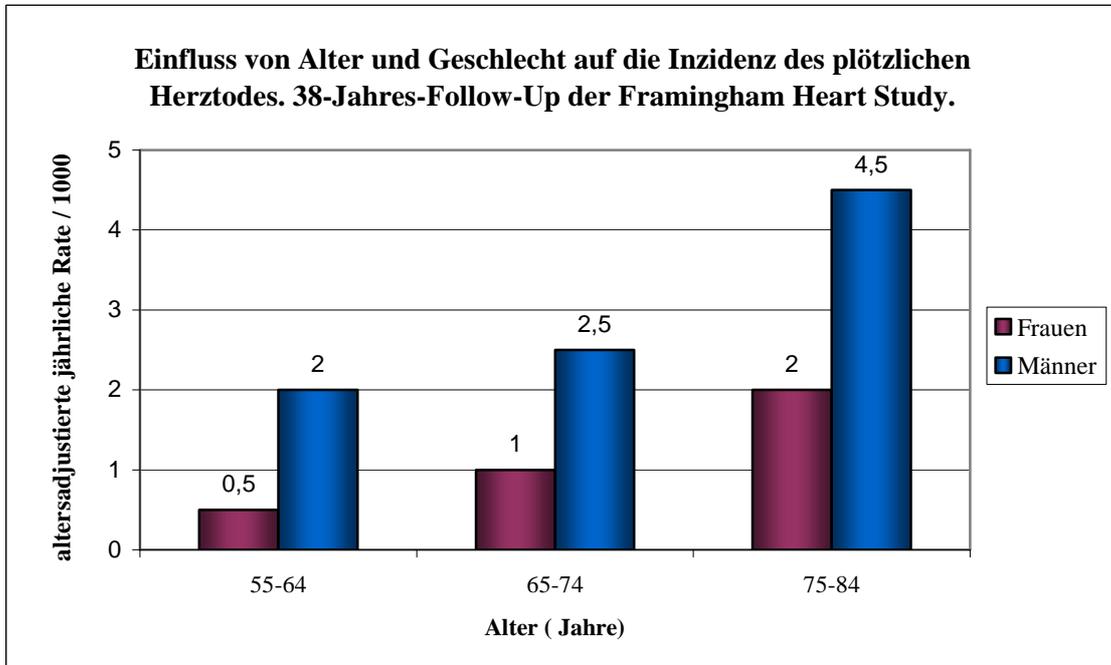
#### 4.4 Ventrikuläre Repolarisation im Geschlechtervergleich

Wie bereits erwähnt, wurde zusätzlich zu den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv ein signifikanter Geschlechtsunterschied aufgezeigt. Frauen hatten nicht nur eine im Durchschnitt längere QTc-Zeit, es zeigte sich eine geringfügig stärkere Korrelation zur linksventrikulären Masse als beim männlichen Geschlecht.

Bekannt ist nach Untersuchungen von Moss (79) bereits, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der QT-Zeit gibt. Während dies bei der Geburt, in der Kindheit und Pubertät noch nicht feststellbar ist, zeigt es sich danach jedoch signifikant. Frauen haben ein kürzeres RR-Intervall und damit eine höhere mittlere Herzfrequenz als Männer. Die mittlere QT-Dauer verhält sich äquivalent. Daraus ergibt sich für Frauen eine höhere korrigierte QT-Zeit (QTc). Dies beobachtete bereits Bazett im Jahre 1920. Auch jüngere Untersuchungen bestätigen dieses Ergebnis (80). Daneben fällt bei Frauen eine wesentlich größere intraindividuelle Schwankungsbreite (Dispersion) des QTc auf als bei Männern. Neben dem messbaren Unterschied in der QT-Dauer zeigen sich auch Unterschiede in der Frequenzabhängigkeit des QT-Intervalls. Bei Frauen zeigt sich eine stärkere Verlängerung der relativen QT-Zeit bei abnehmender Herzfrequenz (81,82). Außerdem induzieren repolarisationsverlängernde Medikamente häufiger Torsade-de-pointes-Tachykardien bei Frauen als bei Männern (81). Und weiterhin fällt ins Auge, dass Frauen anfälliger für Arrhythmien sind (81), zumal das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für Synkopen und plötzlichen Herztod bei Patienten mit Long-QT-Syndrom gilt. Als mögliche Erklärung für diese Unterschiede wurde der Einfluss gonadaler Hormone herangezogen (81). Somit verhält sich unser Ergebnis passend zu diesen Vorkenntnissen. Zusammenfassend scheinen in Anbetracht dieser Tatsachen Frauen in Bezug auf kardiale Arrhythmien das gefährdetere Geschlecht zu sein.

Widersprüchlich dazu ist, dass Männer einen viel größeren Anteil der Patienten ausmachen, die einen plötzlichen Herztod erleiden. Sowohl laut des MONICA-Registers Augsburg als auch der Framingham study (83) sind es rund dreimal so viele Männer wie Frauen, die davon betroffen sind. Sowohl Schatzkin (83) als auch Kannel (84) untersuchten in diesem Rahmen in der Framingham Study in einem Zeitraum von 38 Jahren rund 5000 Männer und Frauen. Wie in Abbildung 24 dargestellt ist, konnte festgestellt werden, dass zum einen das Risiko des plötzlichen Herztodes kontinuierlich mit dem Alter steigt, außerdem aber in jedem Alter bei Männern wesentlich höher ist als bei Frauen (28). Man kann anhand der Grafik sogar sagen, dass Frauen erst zwanzig Lebensjahre später das gleiche Risiko wie Männer erreichen. Als Begründung soll der

höhere Anteil an Männern mit einer Koronaren Herzkrankheit dienen, was die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod ist (83,84,85).



**Abbildung 25: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Inzidenz des plötzlichen Herztodes**

Eigene Darstellung, angelehnt an ein Diagramm aus der Framingham Heart Study von Kannel et al. (84)

Darstellung der jährlichen Inzidenzrate des plötzlichen Herztodes pro 1000 Studienteilnehmer. Aufteilung in drei Altersgruppen, die Inzidenzrate bezieht sich jeweils auf das weibliche und männliche Kollektiv.

Daten aus einem Beobachtungszeitraum von 38 Jahren.

Auch Zheng et al. konnten in einer neunjährigen US-amerikanischen Längsschnittstudie ( 1989-1998) feststellen, dass Männer häufiger am plötzlichen Herztod sterben. Während dieses Zeitraumes entwickelten jüngere Frauen jedoch einen 21%igen Zuwachs der Rate des plötzlichen Herztodes an allen kardialen Todesurachen. Es könnten hier also sozioökonomische als Ursache in Betracht gezogen werden, so dass aktuell und künftig mit einer Verschiebung der diesbezüglichen Geschlechterverteilung zu rechnen ist.

### 4.5 QT- Werte in Korrelation zum Alter

In unserem Kollektiv zeigte sich nur beim männlichen Geschlecht eine Korrelation der QT-Zeit zum Alter.

Männer wiesen in jüngeren Jahren eine niedrigere QT-Zeit auf, die sich jedoch in höherem Lebensalter derer der Frauen anglich. Somit bestand also bei Männern und Frauen mit fünfzig bis sechzig Jahren noch ein wesentlich größerer Unterschied als bei Patienten mit etwa achtzig Jahren.

Dieses Verhalten ist in verschiedenen Studien in der Literatur wiederzufinden. So untersuchten Taneja et al. (86) den Effekt von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden an Oberflächen-EKGs bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen. Er teilte die Patienten in drei Altersgruppen ein und stellte fest, dass die QTc-Zeit mit zunehmendem Alter länger wurde. Etwas ähnliches entdeckten auch Reardon (87) und Mitarbeiter sowie Mangoni et al. (88). Letztere stellten in ihrer Studie nicht nur eine signifikante Zunahme der QTc- Zeit mit dem Alter fest sondern bemerkten auch, dass sich der zunächst vorhandene Unterschied zwischen Männern und Frauen mit zunehmendem Alter ausgleicht. Somit ist bezüglich dieser Fakten eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit jenen in der Literatur aufzufinden.

Bezüglich der im Lebensalter schwankenden Differenz der QT-Zeiten von Männern und Frauen wurden wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt Hormontheorien entwickelt. Männer haben ab der Pubertät bis zum Alter von etwa 60 Jahren eine kürzere QT-Zeit. Im Kindes- sowie im höheren Alter sind die Unterschiede weniger bedeutend. In diesem Zuge ist eine protektive Wirkung des Testosterons im Gespräch, das eine Verkürzung der QT-Zeit bewirken soll (89).

### 4.6 Korrekturformeln

Einer der größten Einflussfaktoren auf die QT-Zeit ist die Herzfrequenz, da sich mit deren Erhöhung das RR- Intervall verkürzt und somit konsekutiv auch die QT-Dauer. Bei niedrigerer Herzfrequenz gilt das entgegengesetzte Prinzip, so dass ein längeres QT-Intervall die Folge ist. Um die QT-Zeit unabhängig von der aktuellen Herzfrequenz beurteilen zu können wurden verschiedene Formeln entwickelt, die sie so korrigieren als läge eine Frequenz von 60 Schlägen pro Minute vor.

Die wohl bedeutendsten und bekanntesten Korrekturformeln sind die im Jahr 1920 von Bazett und Fridericia entwickelten. Zur Verbesserung dieser immer wieder hinterfragten Formeln wur-

den eine Reihe von weiteren wie jene nach Hodges (90), Framingham (61) und die QTras-Formel (91) entwickelt, die hier aber nicht im einzelnen erläutert werden sollen.

Es stellt sich stets die Frage, welche Korrekturformel die beste und für den alltäglichen Gebrauch nahe zu legen ist. Zu dieser Problematik existieren eine große Zahl von Studien und somit eine Vielzahl unterschiedlicher Empfehlungen. Da bei einer Erörterung dieser Thematik wie gesagt mittlerweile noch einige weitere Formeln mitberücksichtigt werden müssten, kann dies hier nur im kleinen Rahmen erfolgen.

Wir haben bei der Auswertung unserer Ergebnisse ausschließlich die Formeln nach Bazett und nach Fridericia verwendet. Das zugrundeliegende mathematische Prinzip dieser beiden Formeln wurde bereits im Methodikteil erläutert. Es haben sich zwischen den errechneten mittleren QTc-Werten hochsignifikante Unterschiede ergeben. Sowohl bei den Mittelwerten der Allgemeinheit, bei denen Bazett stets höherer Werte lieferte als Fridericia als auch bei einer Untergruppierung des Kollektivs in verschiedene mittlere Herzfrequenzen. Es wurde dabei eine Aufteilung der Patienten in jene mit einer mittleren Frequenz unter 60 Schlägen pro Minute und andere mit mittleren Frequenzen zwischen 60 und 79 sowie einer Gruppe mit im Durchschnitt über 80 Schlägen pro Minute vorgenommen. Die Formel nach Fridericia errechnete bei den jeweiligen Frequenzen Werte mit einer größeren Dispersion als Bazett, die mit steigender Herzfrequenz kontinuierlich abfielen. Die Formel nach Bazett kalkulierte enger zusammenliegende Werte, die sich nicht korrelativ zur Frequenz verhielten. Somit zeigten sich bei unseren Ergebnissen die Korrekturwerte nach Bazett konstanter als die nach Fridericia.

Die Angaben in der Literatur dazu sind unterschiedlich. Beispielsweise führten Funk-Brentano et al. im Jahr 1993 einen Vergleich der beiden hier benutzten Formeln durch und befanden jene nach Fridericia als die geeignetere, da von einer besseren Frequenzkorrektur auszugehen sei (92). Auch Zambruni und Mitarbeiter (93) sprechen ihre Empfehlung diesbezüglich aus. Strohmmer et al. (94) stellten bei einem Vergleich von fünf häufig verwendeten Korrekturformeln (Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges, and Rautaharju) sogar fest, dass die Formel nach Fridericia die besten und jene nach Bazett die schlechtesten Ergebnisse lieferte.

Die Formel nach Bazett ist bereits seit längerem umstritten. Es wird ihre Genauigkeit angezweifelt, da es bei Herzfrequenzen  $< 60$ /min zu einer Unter- und bei Frequenzen  $> 100$  zu einer Überkorrektur kommt (17,54,95). Somit sind im Laufe der Jahre immer wieder Verbesserungsversuche vorgenommen worden. Nach wie vor ist die ursprüngliche Formel jedoch nicht von der Bildfläche verschwunden. Eine im Jahr 2003 durchgeführte Studie von Jan Brouwer und Mitarbeitern befasste sich mit der Identifikation von Patienten mit einem Long-QT-Syndrom Typ 3 und verglich in diesem Rahmen die Formeln nach Bazett, Fridericia, Hodges, Framingham und eine

logarithmische Formel. Das Ergebnis war, dass die Formel nach Bazett in diesem Zusammenhang zur Diagnostik dieses LQT- Syndroms nicht schlechter geeignet war als die anderen genannten (96).

Nach Molnar et al. wird jede Formel genauer wenn noch ein individueller Regressionsparameter hinzugefügt wird, der z.B. Alter und Geschlecht mit einbezieht (54).

Verschiedene Untersuchungen kamen hinsichtlich dieser Frage zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen Die Formel nach Fridericia schnitt im Vergleich häufig als eine der Besseren ab. Da in der Literatur jedoch bislang am häufigsten die Formel nach Bazett benutzt wurde, ist es im Sinne der Vergleichbarkeit sinnvoll, diese weiterhin mit zu berücksichtigen.

### **4.7 Studienlimitationen und Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen**

Zur Verifizierung des Zusammenhanges von QT-Zeit-Verlängerung bei LVH und plötzlichem Herztod wäre ein Follow-Up interessant. Diese Studie bezieht sich in diesem Punkt jedoch auf Ergebnisse vorheriger Untersuchungen, die einen grundsätzlichen Zusammenhang von QT-Zeit-Verlängerung und plötzlichem Herztod bereits gezeigt haben. Die QTc-Zeit bei LVH ist hier also als fehlender Baustein zur Verbindung der bekannten Pathogeneseketten der LVH und dem plötzlichem Herztod zum einen und der QT-Zeit-Verlängerung und dem plötzlichen Herztod zum anderen zu betrachten.

Weiterhin von Interesse wäre ob es unter medikamentöser Therapie der LVH zu einer Revision der QT-Zeitverlängerung kommt. Hier könnte z.B. bei der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus, die hier erneut als signifikante Einflussfaktoren auf die linkventrikuläre Masse identifiziert wurden, ein therapeutischer Ansatz gesucht werden.

## 5. Zusammenfassung / Abstract

### **Fachlicher Hintergrund:**

Patienten mit Linksventrikulärer Hypertrophie weisen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und eine große Vulnerabilität für Arrhythmien und den plötzlichen Herztod auf. Gleichmaßen ist ein erhöhtes Risiko für Patienten mit verlängertem QT-Intervall im Elektrokardiogramm bekannt, durch die Entwicklung von ventrikulären Tachykardien, typischerweise vom Typ Torsade-de-pointes, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage untersucht, ob mit Zunahme der linksventrikulären Masse auch die Länge der QT-Zeit zunimmt. Hiermit könnte eine mögliche electropathophysiologische Erklärung für das erhöhte Risiko von Patienten mit LVH, ventrikuläre Tachyarrhythmien zu entwickeln und am plötzlichen Herztod zu versterben und gleichzeitig ein Parameter zur Risikostratifizierung gefunden werden

### **Methodik:**

Für die Untersuchung wurden Patienten zwischen 50 und 85 Jahren mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Zeichen der Arteriosklerose und Schlafapnoesyndrom rekrutiert. Zusätzlich mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllt werden: QRS-Dauer  $\leq 0,12$  ms, Kalium im Serum  $\geq 3,5$  mmol/l, keine Einnahme von repolarisationsverändernden Medikamenten, kein implantierter Herzschrittmacher.

Mit allen Studienteilnehmern haben wir eine klinische Untersuchung, Anamnese sowie Blutentnahme durchgeführt, ein digitales EKG (MAC 5000, GE) und eine echokardiographische Untersuchung vorgenommen. Die EKGs wurden einer computergestützten Auswertung unterzogen (MUSE, GE) wobei 3 konsekutive Aktionen in allen zwölf Ableitungen berücksichtigt wurden. Die QT-Intervalle wurden nach Bazett und Fridericia korrigiert. Mit den echokardiographisch bestimmten Parametern wurde der Linksventrikuläre Massenindex berechnet. Die so gewonnenen Daten wurden unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS anhand von deskriptiver Statistik, T-Test, Korrelation nach Pearson und linearer hierarchischer Regressionsanalyse ausgewertet.

### **Ergebnisse:**

In die vorliegende elektrokardiographische Substudie wurde 132 Patienten eingeschlossen (48 % männlich, mittleres Alter  $66 \pm 7.5$  Jahre).

Der mittlere linksventrikuläre Massenindex (LVMI) betrug  $136 \pm 35$  g/m<sup>2</sup> ( $142 \pm 38$  g/m<sup>2</sup> bei Männern und  $130 \pm 32$  g/m<sup>2</sup> bei Frauen). Am mittleren Normwert (nach Kaplan und Douglas, 70-72) orientiert wies fast das gesamte Kollektiv eine erhöhte linksventrikuläre Masse auf.

64,4 % hatten mit einer Massenzunahme um die doppelte Standardabweichung vom mittleren Normwert definitionsgemäß eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Die mittlere nach Fridericia korrigierte QT-Zeit (QTcF) betrug  $407 \pm 19$  ms ( $403 \pm 16$  ms bei Männern und  $410 \pm 20$  ms bei Frauen).

Es konnte sowohl eine signifikant positive Korrelation der QTc-Zeit zum linksventrikulären Massenindex nach Pearson als auch ein signifikanter unabhängiger Einfluss von QTc auf den linksventrikulären Massenindex bei einer hierarchischen linearen Regressionsanalyse gezeigt werden. Bei Frauen liegt eine stärkere Korrelation vor als bei Männern. Bei Männern steigt die QTc-Zeit signifikant mit dem Alter an. Ihre zunächst niedrigere QT-Zeit gleicht sich im Laufe der Lebensjahre in Form eines steileren Anstiegs derer der Frauen an.

### **Schlussfolgerung:**

QTc verlängert sich signifikant bei zunehmendem linksventrikulärem Massenindex. Das erhöhte Risikopotential für die Entstehung von möglicherweise tödlichen ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit Linksventrikulärer Hypertrophie kann durch eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG objektiviert werden. Das QT- Intervall sollte als spezifischer Risikoparameter bei Patienten mit LVH intensiver wahrgenommen werden.

Frauen mit LVH haben, besonders im jüngeren Alter, ein höheres Risiko für durch QT-Zeit-Verlängerung bedingte Herzrhythmusstörungen als Männer.

## 6. Literaturverzeichnis

---

- 1 Zheng Z J, Croft J B, Wayne H G et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-2163.
- 2 Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003; 289:2041
- 3 Li H, Fuentes-Garcia J, Towbin JA. Current concepts in long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2000; 21:542.
- 4 Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc dis* 1988; 31:115.
- 5 Straus S, Kors J, De Bruin M. Prolonged QTc Interval and Risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006 ;47:362-367.
- 6 Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998 19(9):1391-1400.
- 7 Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest *Circulation* 1991;83:1888-1894.
- 8 Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *NEngl J Med.* 1990; 322:1561-1566.
- 9 Haider AW, Larson MG, Nemenman EJ. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:1453-1459.
- 10 Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, Incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969; 71:89.

- 
- 11 Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, et al. Precursors of sudden death: factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51:606.
  - 12 Kannel, WB, Gordon, T, Castelli, WP, .Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. *The Framingham Study. Ann Intern Med* 1970; 72:813.
  - 13 Gutheil H. EKG im Kindes- und Jugendalter. Thieme 1998 , 5. Auflage
  - 14 Lande G, Funck- Brentano C, Ghandanfar M. Steady- state versus non-steady-state QT-RR relationship in 24- hour Holter recordings. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 293-302.
  - 15 Haverkamp W, Deutschle M. Lengthening of Qt interval by antipsychotic drugs. *Nervenarzt* 2006; 77(3):276, 278-80, 282-4 passim.
  - 16 Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 219-33.
  - 17 Pearl W. Effects of Gender, age and heart rate on QT intervals in children. *Pediatr. Cardiol* 1996; 17: 135-6.
  - 18 Molnar J, Zhang F, Weiss J. Diurnal pattern of Qtc interval: how long is prolonged? Possible relation to cardiac triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:76-83.
  - 19 Kawasaki R, Machado C, Reinhoehl J. Increased propensity of women to develop torsade de pointes during complete heart block. *J cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1032-1038.
  - 20 Roden DM. A practical approach to torsade de pointes. *Clin Cardiol* 1997; 20: 285-290. Medline

- 
- 21 Delisle BP et al.: Biology of Cardiac Arrhythmias: Ion Channel Protein Trafficking. *Circ Res* (2004) 94:1418-1428.
  - 22 El-sherif N, Turitto G. Torsade de pointes. *Curr Opin Cardiol* 2003, 18:6.
  - 23 Passmann R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long QT syndrome, and torsade de pointes. *Med Clin North Am* 2001; 85:321.
  - 24 Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and treatment. *Am Heart J* 2002; 143:7.
  - 25 Berul C, Seslar S, Zimetbaum PJ. Acquired long qt-syndrome.uptodate 2007 (Accessed Jan 2008 at [http://patients.uptodate.com/image.asp?file=card\\_pix/torsad1.htm~card\\_pix/torsade\\_.htm&normal=card\\_pix/normal8.htm~card\\_pix/sinus\\_3.htm](http://patients.uptodate.com/image.asp?file=card_pix/torsad1.htm~card_pix/torsade_.htm&normal=card_pix/normal8.htm~card_pix/sinus_3.htm).)
  - 26 accessed Jan 10, 2008 at <http://server.activeweb.pl/images/tab1zrs.jpg>
  - 27 Priori S, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force Report – Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
  - 28 Löwel H Engel S, Hörmann A et al.: Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmed* 1999; 36: 652 – 661.
  - 29 Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden Death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473 – 1482.
  - 30 Siscovick DS, Podrid PJ. Overview of sudden cardiac death. UpToDate, 2007. ( accessed Jan 10, 2008 at <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=carrhyth/29910>.)
  - 31 Kaplan NM, Douglas PS. Definition and pathogenesis of left ventricular hypertrophy in hypertension. Uptodate (accessed May 2007 at [www.uptodateonline.com/utd/content/topic.do?topicKey=hyperten/11634&view=print](http://www.uptodateonline.com/utd/content/topic.do?topicKey=hyperten/11634&view=print).)

- 
- 32 Antoniucci D, Seccareccia F, Menotti A. Prevalence and correlates of echocardiographic determined left ventricular hypertrophy in 2318 asymptomatic middle-ages men. the ECCIS project. *G Ital Cardiol* 1997; 27 :363-369.
- 33 Coca A, Gabriel R, de la DM : The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension : the VITAE study. *J Hypertens* 1999; 17 : 1471-1480.
- 34 Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? Graduate Studies Program in Cardiology. School of Medicine. Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS. Brazil (accessed Jan 2008 at <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/3/1/17> .)
- 35 Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1787-91.
- 36 Ferrara L, Cardoni O, Mancini M. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (10): 795-801.
- 37 Hedner J, Ejsnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 1990 Oct;8(10):941-6.
- 38 Sukhija R, Aronow WS, Sandhi R. Prevalence of left ventricular hypertrophy in persons with and without obstructive sleep apnea. *Cardiol Rev*. 2006; 14 (4): 170-2.
- 39 Chami H, Devereux R, Gottdiener J. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117 (20): 2599-607.
- 40 Avelar E, Cloward T, Walker J. Left ventricular in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia and body mass. *Hypertension*; 49(1):7-9.

- 
- 41 Zabalgoitia M, Berning J, Koren MJ, et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy ( the LIFE study). *Am J cardiol* 2001; 88: 646.
- 42 Aronson RS.Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 1980; 47:443-454.
- 43 Ben-David J,Zipes DP,Ayers GM, et al. Canine left ventricular hypertrophy predisposes to ventricular tachycardia induction by phase 2 early afterdepolarisations after administration of BAY K 8544.*J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:1276-1584.
- 44 Rials SJ, Wu Y, Ford N, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995; 91:426-430.
- 45 Kowey PR, Friechling TD, Sewter J. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade, *Circ* 1991; 83:2067-2075.
- 46 Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, et al. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77 (1): 18-22.
- 47 McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, et al. Ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy. *N engl J Med* 1987; 317 (13): 787-92.
- 48 Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L. et al. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8(1): 45- 52.
- 49 Aronow WS, Epstein S, Koenigsberg M. Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy and silent ischemia in predicting new cardiac events in elderly patients with systemic hypertension or coronary artery disease. *Angiology* 1990;41(3):189-93.

- 
- 50 Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986; 55(6): 575-81.
- 51 Dahlöf B, Richard B, Devereux SJ, et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Hypertension* 1998; 32:989-997.
- 52 Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, et al. Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1883-1891.
- 53 Oikarinen L, Niemiennen M, Viitalaso M: QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2004; 43:1029-1034.
- 54 Molnar, J., Weiss, J., Zhang, F. et al. Evaluation of five QT correction formulas using a software assisted method of continuous QT Measurement from 24- hour holter recordings *Am J Cardiol.* 1996; 78: 920-926.
- 55 Adams, W. The normal duration of the electrocardiographic ventricular complex. *J Clin Invest* 1936; 15: 335-342.
- 56 Ashman, R. The normal duration of the Q-T interval. *Am Heart J* 1942; 23:522-553.
- 57 Ljung, O. A simple formula for clinical interpretation of the QT interval. *Acta med Scand* 1949; 134: 79-86.
- 58 Simonson, E., Cady. L.D., Woodbury, M. The normal Q-T interval.

- 
- Am heart J 1962 ; 63: 747-753.
- 59 Sarma, J.S.M., Bilitch, M., Melinte, S.G. Ventricular refractory periods in relation to rate and test-site VT intervals in Anesthetized and conscious dogs: A canine model for conscious state measurements. PACE 1983; 6: 735-745
- 60 Van de Water, A, Verheyen, J., Xonneux, R., Reneman, R.S.  
An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. J Pharmacological Methods 1989; 22: 207-217.
- 61 Sagie, A., Larson, M.G., Goldberg, R.J. et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate ( the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1992; 70: 797- 8.
- 62 Bazett, H.C.:An analysis of the time-relations of electrocardiograms.  
Heart 1920; 7:353-37.
- 63 Fridericia, L.S. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta Med Scand 1920; 53:469-486.
- 64 Fridericia LS. Die Systolendauer bei normalen Menschen und bei Herzkranken.  
Acta med Scand 1921; 54: 17-50.
- 65 Seslar P, Zimetbaum PJ, Berul CI. Diagnosis of congenital long QT syndrome. Upto date, 2007. ( Accessed May 6, 2007, at [http://patients.uptodate.com/image.asp?file=card\\_pix/correcte.htm](http://patients.uptodate.com/image.asp?file=card_pix/correcte.htm).)
- 66 Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular thickness and mass by echocardiography. Circulation 1972; 45: 602-611.
- 67 Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 58:1072-1083.
- 68 Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. NEJM 1987; 317: 1098-9

- 
- 69 Kaplan NM, Douglas PS. Definition of left ventricular hypertrophy in hypertension. Uptodate 2006 (accessed Jan 10 at <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=hyperten/11634>.)
- 70 Abergel E, Tase M, Bohlender J, et al. Which definition for left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol.* 1995; 75:498.
- 71 Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-Mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 4:1222.
- 72 Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 1987;59:956–960.
- 73 Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1787-91.
- 74 Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens.* 1990 Oct;8(10):941-6.
- 75 Sukhija R, Aronow WS, Sandhi R. Prevalence of left ventricular hypertrophy in persons with and without obstructive sleep apnea. *Cardiol Rev.* 2006; 14 (4): 170-2.
- 76 Chami H, Devereux R, Gottdiener J. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117 (20): 2599-607.
- 77 Avelar E, Cloward T, Walker J. Left ventricular in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia and body mass. *Hypertension*; 49(1):7-9.
- 78 Ferrara L, Cardoni O, Mancini M. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in

- 
- a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (10): 795-801.
- 79 Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993; 72: 23B-25B.
- 80 Merri M, Benhorin J, Alberti M, et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1998; 80: 1301-8
- 81 Pham TV, Rosen MR. Sex, hormones and repolarization. *Cardiovasc* 2002; 53: 740-51.
- 82 Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, et al. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J* 1997;18: 100-6.
- 83 Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T, et al. Sudden death in the Framingham heart study. *Am J Epidemiol.* 1984;120(6):888-99.
- 84 Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998 Aug;136(2):205-12.
- 85 Kannel WB, Thomas HE. Sudden coronary death : The Framingham study. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 382:3.
- 86 Taneja T, Mahnert B, Passman R et al. Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (1): 16-21.
- 87 Reardon M, Malik M, QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol* 1996; 19 (12): 949-952.
- 88 Mangoni A, Kinirons M, Swift C et al. Impact of age on QT interval dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing* 2003; 32 (3): 326-331.

- 
- 89 Rautaharju P, Zhou S, Calhoun H et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; 8 (7): 690-695.
- 90 Hodges M, Salerno Q, Erlien D et al. Bazetts QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 694.
- 91 Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S et al. Common variants in myocardial ion channels genes modify the QT intervall in the general population: results from the KORA study. *Circ Res* 2005; 96 (6): 693-701.
- 92 Funk-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 72(6): 17B-22B.
- 93 Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18 (1):77-82.
- 94 Strohmer B, Schernthanere C, Paulweber B. Gender-specific comparison of five QT formulae in middle-aged participants in an arteriosclerosis prevention program. *Med Sci Monit* 2007;13 (4): CR165-71.
- 95 Pearl W Effects of gender age and heart rate on QT intervals in children .*Pediatr Cardiol* 1996;17: 135-6.
- 96 Brouwer J, Van Den Berg MP, Grobbee DE. Diagnostic performance of various QTc interval formulas in a large family with long QTc syndrome type 3: Bazett's formula not so bad after all. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8 (4): 269-274.

---

## **6. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Stefanie Fehrendt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Instabilität der myokardialen Repolarisation bei Linksventrikulärer Hypertrophie“ 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

---

## 7. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Wilhelm Haverkamp für die freundliche Überlassung der Fragestellung sowie für die kompetente Betreuung bis zum Abschluss der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. med Hans-Dirk Düngen für die zuverlässige Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Datenerhebung.

Frau Dr. med Franziska Haverkamp danke ich für die Bereitstellung des professionellen EKG-Auswertprogrammes ihrer Firma Excard Research.

Ich danke Herrn Dipl.-Psych. Christoph Droß für die Beratung zur Statistik.

Ich danke meinen Freunden und Bekannten für die immerwährende psychische Unterstützung sowie Ideen zum weiteren Antrieb der Entwicklung des Dissertationsprozesses.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Herrn Horst Fehrendt sowie Frau Dr. med Sylvia Fehrendt, für die Ermöglichung meines Medizinstudiums sowie die Durchführung dieser Doktorarbeit.

---

## **8. Lebenslauf**

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