

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. M. Girndt)  
Klinik für Innere Medizin  
Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stiftung Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. P. M. Jehle)

T-Wellen-Alternans-Ergebnisse im langfristigen Verlauf bei Patienten  
mit dilatativer/inflammatorischer Kardiomyopathie

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Rüdiger Schering  
geboren am 6. November 1979 in Dessau

Gutachter

gewidmet meinen Kindern Lennart und Wilhelmine

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

Für die Behandlung eines Patienten mit Herzinsuffizienz sind die Besserung der momentanen Leistungsfähigkeit sowie die Erhöhung der Lebenserwartung vorrangige Therapieziele.

Bezüglich der Lebenserwartung gilt es das individuelle Risiko des Patienten eines plötzlichen Herztodes zu versterben zu ermitteln.

Hierfür bietet sich die nichtinvasive Bestimmung des T-Wellen-Alternans an.

Die Echokardiographie kann u. a. die funktionelle Herzleistung ermitteln.

Fraglich galt der Verlauf von Klinik, echokardiographischen Parametern und dem T-Wellen-Alternans bei Patienten erkrankt an einer dilatativen Kardiomyopathie.

Anhand von 59 Patienten, welche in einem Abstand von ca. 4 Jahren ihrer Beschwerden befragt, sowie je einer Echokardiographie und einer T-Wellen-Alternans-Bestimmung unterzogen wurden, stellt sich der T-Wellen-Alternans als effizienter Verlaufsparemeter dar.

Eine Korrelat zwischen verminderten klinischen Herzinsuffizienzzeichen, steigender echokardiographischer Auswurffraktion und verbessertem T-Wellen-Alternans Test wurde dokumentiert.

Schering, Rüdiger: T-Wellen-Alternans-Ergebnisse im langfristigen Verlauf bei Patienten mit dilatativer/inflammatorischer Kardiomyopathie  
Halle/Saale, Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 68 Seiten, 2008

## **Abkürzungsverzeichnis**

DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiographie
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
TWA	T-Wellen-Alternans

## **Abbildungsverzeichnis**

Nr. 1	Patientenverteilung
Nr. 2	Beispiel für einen positiven TWA bei Stimulation am Fahrradergometer
Nr. 3	Beispiel für einen positiven TWA bei Schrittmacherstimulation
Nr. 4	Beispiel für einen negativen TWA bei Stimulation am Fahrradergometer
Nr. 5	Darstellung einer TWA-Messung mit dem CH 2000 System
Nr. 6	Positionierung der Elektroden über der Brustwand
Nr. 7	Silberchlorid Elektroden
Nr. 8	TWA-Ergebnisse
Nr. 9	LVEF im Langzeitverlauf
Nr. 10	LVEDD im Langzeitverlauf
Nr. 11	Anzahl der Patienten mit Einteilung in die NYHA-Klassifikation
Nr. 12	NYHA im Langzeitverlauf
Nr. 13	LVEF versus TWA
Nr. 14	LVEDD versus TWA
Nr. 15	NYHA versus TWA

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	6
<b>2 Methodik</b>	9
2.1. Patientenkollektiv	9
2.2. Klinische Parameter	11
2.3. T-Wellen-Alternans	12
2.3.1. T-Wellen-Alternans-Messung	12
2.3.2. Studienprotokoll	21
2.3.3. Störfaktoren	22
2.3.4. Software	24
2.3.5. Definitionen	25
2.4. Echokardiographie	27
2.5. Statistik	32
<b>3 Ergebnisse</b>	33
3.1. Ergebnisse der TWA-Messungen	33
3.2. Ergebnisse der Echokardiographie	34
3.2.1. linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	34
3.2.2. linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)	35
3.3. Ergebnisse der NYHA-Klassifikation	36
3.4. LVEF versus TWA	37
3.5. LVEDD versus TWA	38
3.6. NYHA versus TWA	39
<b>4 Diskussion</b>	40
<b>5 Zusammenfassung</b>	46
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	48
<b>7 Thesen</b>	63
<b>Curriculum Vitae</b>	

## 1. Einleitung

Das klinische Auftreten der Herzinsuffizienz bedeutet für die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Vielmehr ist auch die Prognose aufgrund des deutlich erhöhten Risikos eines plötzlichen Herztodes schlecht. Das Risiko maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien ist beim einzelnen Patienten schwer zu quantifizieren. Vorgeschlagen wurden für die sogenannte Risikostratifizierung Methoden wie Langzeit-EKG mit Bezug auf Quantität und Qualität ventrikulärer Extrasystolen (1-8), Herzfrequenzvariabilität (9-12), sonographische Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (13-20), QT-Dispersion (21-28), Baroreflex-Sensitivität (9,29-31), Messung von Spätpotentialen durch Signalmittelung aus dem Oberflächen-EKG, T-Wellen-Vektorschleifendispersion (32) und die elektrophysiologische Untersuchung (33-37).

Ein wichtiger Parameter zur Einschätzung des Risikos einer malignen ventrikulären Tachyarrhythmie (aufgrund Repolarisationsveränderungen im Myokard) ist der sogenannte Mikrovolt-T-Wellen-Alternans, kurz MTWA (38-48). Dieser Alternans ist charakterisiert durch eine Variation im EKG, von Schlag zu Schlag betrachtet, in der Morphologie, der Amplitude oder der Weite der ST-Strecke oder T-Welle, (38). Diese makroskopisch-elektrokardiographische Erscheinung beschrieb bereits Hering im Jahre 1908 (49). 1911 wurde von Lewis in Abhängigkeit von der Herzfrequenz ein Alternans in Zusammenhang mit beeinträchtigtem Myokard erkannt (50). 1948 untersuchten Kalter und Schwartz (51) über 6000 Patienten und entdeckten dabei 5 Variationen eines makroskopisch offensichtlichen Alternans. 1975 und 1976 wurde der makroskopische T-Wellen-Alternans als Vorbote maligner Tachyarrhythmien beim Long-QT-Syndrom (52,53) und 1969 und 1984 bei

Elektrolytveränderungen (54,55) identifiziert. Es folgten klinische und experimentelle Studien bis 1994 Rosenbaum et al. erstmals einen Zusammenhang zwischen positivem T-Wellen-Alternans (TWA) und ventrikulären Arrhythmien in einer elektrophysiologischen Untersuchung bewiesen (43). Daraufhin wurden Zusammenhänge von positivem TWA mit akuten Myokardischämien (59-61), koronarer Herzerkrankung (56-58), Prinz-Metal-Angina (57,62-66) und dem Long-QT-Syndrom (67-69) beschrieben.

Durch die Entwicklung der Spektral-Methode von Smith et al. (44) konnte der MTWA, der makroskopisch nicht erkennbar ist und nur über Amplituden verfügt, die im  $\mu$ -Volt Bereich liegen, bestimmt werden.

Der MTWA wurde in der Folge als Risikomarker unter anderem bei vorangegangenen Myokardinfarkt und anschließend bei prophylaktischer Implantable-Cardioverter-Defibrillator (ICD)-Implantation (70), bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM) (48,107,113) und bei Stauungsinsuffizienz (41) untersucht und ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei vorhandenem Alternans belegt (71).

Bei Patienten kann anhand einer TWA-Messung und einer Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des linksventrikulären enddiastolischen Diameters jeweils unabhängig voneinander die Abwägung bezüglich des Risikos ventrikulärer Rhythmusstörungen vorgenommen werden.

Ziel dieser Studie war es nunmehr bei einem Patientenkollektiv mit einer DCM eine Bestimmung dieser Parameter vorzunehmen. Die Patientengruppe war vor  $47,8 \pm 5,2$  Monaten bezüglich dieser Parameter untersucht worden, so dass nun ein Vergleich beider Testphasen möglich wurde. Es war das Ziel die TWA-Messungen, die LVEF und den LVEDD aus beiden Untersuchungsphasen miteinander zu vergleichen. Weiterhin stellte sich die Frage, wie das Ergebnis

der TWA-Bestimmungen prognostisch mit der Entwicklung der Pumpfunktion (LVEF) und der Größe des Herzens korreliert (LVEDD).

## 2. Methodik

### 2.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie kamen alle Patienten in Frage, die in den Jahren 1998 bis 2001 in der Medizinischen Klinik II (Kardiologie und Pulmologie) des Universitätsklinikums Benjamin Franklin bezüglich einer dilativen Kardiomyopathie untersucht und behandelt wurden.

Pathophysiologische Phänomene wie Tachyarrhythmia absoluta, AV-Überleitungsstörungen, Arrhythmien und Bradykardien machen eine T-Wellen-Alternans-Messung unmöglich. So wurden diese als Ausschlusskriterien angewendet.

Aus der initialen Zahl von 183 potentiellen Patienten eigneten sich 59 für die Studie. 13 waren weiblichen und 46 waren männlichen Geschlechts (Abbildung 1).

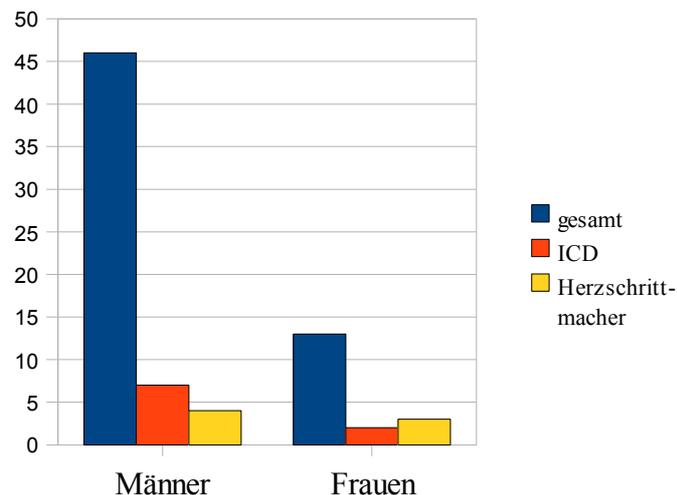


Abbildung 1: Patientenverteilung

Das Durchschnittsalter betrug bei der Erstuntersuchung  $51,7 \pm 12,7$  Jahre und bei der zweiten Untersuchung  $55,7 \pm 12,7$  Jahre. 9 Patienten wurde bereits ein ICD (Implantable-Cardioverter-Defibrillator) implantiert. 7 Patienten wurden mit einem Herzschrittmacher behandelt.

Eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erhielt jeder Patienten individuell durch seinen ambulant tätigen Facharzt. Die jeweilige Medikation hatte keinen Zusammenhang mit dieser Studie.

Bei jedem Patienten wurden im Rahmen dieser Studie eine TWA-Messung und eine Echokardiographie durchgeführt. Erstmals fand dies zwischen 1998 und 2001 statt. Die zweite Untersuchung, ebenfalls mit TWA-Messung und Echokardiographie, fand zwischen 2003 und 2004 statt.

## 2.2. Klinische Parameter

Jeder Patient wurde zu beiden Untersuchungsterminen bezüglich der Schwere der Luftnot bei Herzinsuffizienz nach der NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation (77) eingestuft.

Weiterhin war das Vorhandensein eines ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) oder eines Herzschrittmachers relevant.

Patienten mit ICD wurden nach Auftreten eines event (rhythmisierender Impuls) des ICD befragt.

## 2.3. T-Wellen-Alternans

### 2.3.1. T-Wellen-Alternans-Messung

Die TWA-Bestimmung erreicht man durch die Betrachtung der von Schlag zu Schlag auftretenden Änderungen in Amplitude und Morphologie der T-Welle im Oberflächen-EKG als periodische Oszillation (45) (Abb. 2-4). Der Alternans stellt eine Oszillation mit einer Periode von zwei Schlägen dar. Er tritt daher mit einer charakteristischen Frequenz reziprok zu seiner Periode auf, also 0,5 Zyklen pro Schlag. Hierbei nutzt man aufgrund dieser spezifischen Frequenz eine spektralanalytische Methode um alternanstypische Signalanteile im EKG von nicht alternierenden zu unterscheiden. Ein TWA tritt in der Regel erst ab einer bestimmten Herzfrequenzschwelle auf. Oberhalb dieser Schwelle nimmt die Amplitude typischerweise mit steigender Herzfrequenz zu.

Es werden 128 aufeinanderfolgende EKG-Komplexe analysiert (38).

Zunächst erfolgt eine Überlagerung aller Komplexe anhand eines Triggers im QRS-Komplex. Dann wird die Amplitude von verschiedenen Punkten, die sich in definiertem Abstand von einem Referenzpunkt, der R-Zacke, befindet, im EKG gemessen. Die Amplituden eines jeden Schlages werden jetzt chronologisch hintereinander aufgetragen.

Anhand der Fast-Fourier-Transformation (78) werden in einem Spektrum die Frequenzen dargestellt, in der jeder einzelne dieser Punkte im EKG von Schlag zu Schlag seine Amplitude ändert. Das Maß des Ausschlages stellt dabei die Amplitudendifferenz der einzelnen Punkte dar. Bei 0,5 Zyklen pro Schlag ist typischerweise der Ausschlag eines TWA zu erkennen. Ein Ausschlag bei 0,1 Zyklen je Schlag entspricht einer alle zehn Schläge auftretenden periodischen Amplitudenänderung, z.B. hervorgerufen durch ein Atmungsartefakt.

Im Anschluß folgt diese Analyse für alle Punkte der T-Welle. Die für jeden Punkt ermittelten Spektren werden summiert und anschließend gemittelt. Die Differenz der Amplituden der einzelnen Punkte wird als Alternans-Voltage in der Maßeinheit V (Volt) angegeben. Zufällig aufgetretene Störsignale, die beispielsweise durch Patientenbewegungen oder Myopotentiale verursacht werden, teilen sich gleichmäßig auf alternierende und nicht-alternierende Frequenzen auf. Diese Bestimmung erfolgt aus einem vorher definierten Frequenzbereich.

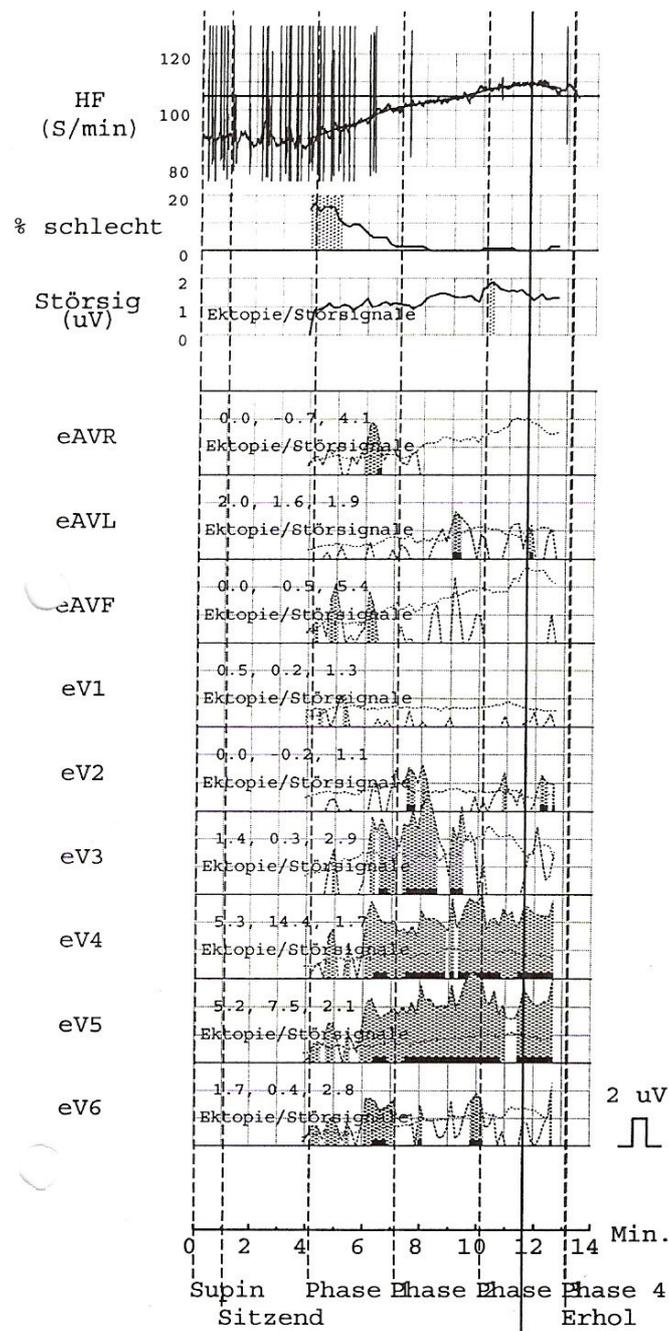


Abbildung 2: Beispiel für einen positiven TWA bei Stimulation am Fahrradergometer; x-Achse: Zeit in min.; Supin = Gerätvorbereitung; Sitzend = Ruhephase; Phase 1-4 = Belastungsphasen (Phase 1 mit 25W, Steigerung je 1 Phase um 25W); Erhol = Nachbelastungsphase; y-Achse: HF = Herzfrequenz, Schläge/min.; % schlecht = Signalqualität; Störsig = Störsignale in  $\mu\text{V}$ ; aVR, aVL, aVF, eV1 bis eV6 = Alternanssignale über verschiedenen Ableitungen

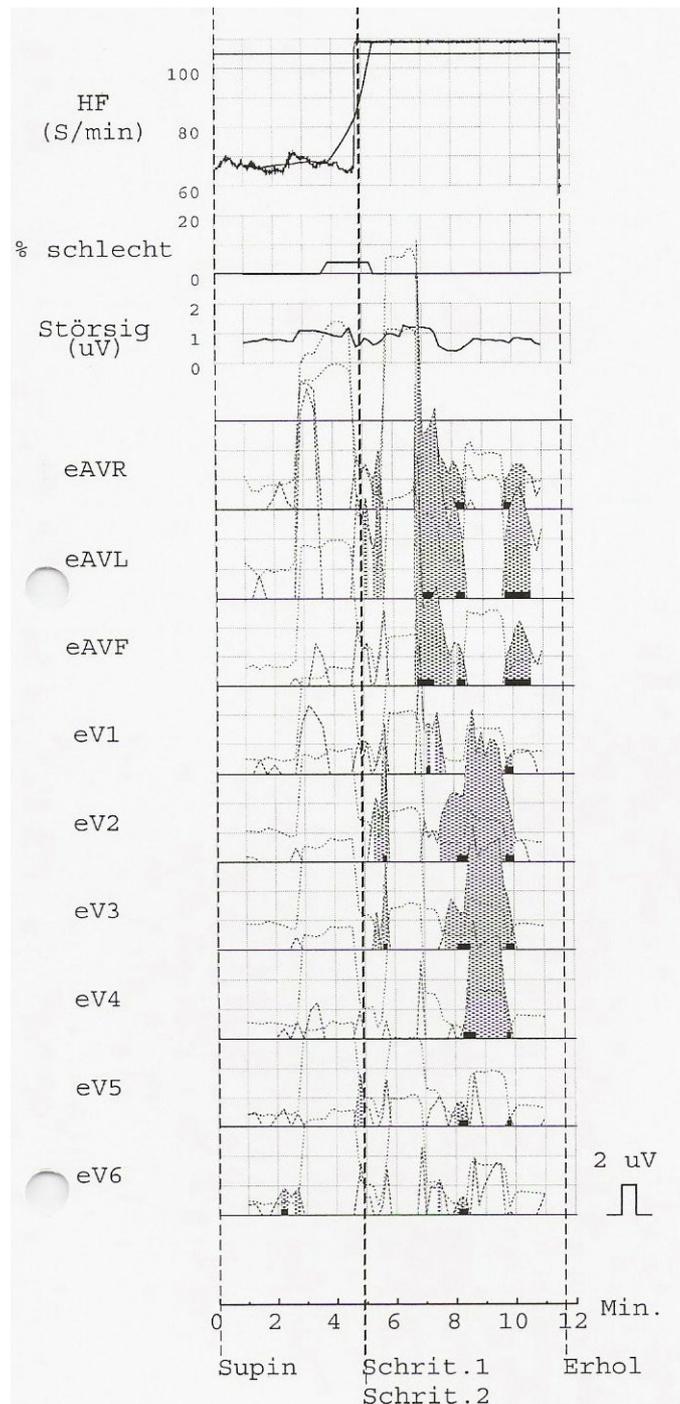


Abbildung 3: Beispiel eines positiven TWA bei Schrittmacherstimulation; x-Achse: Zeit in min.; Supin = Gerätvorbereitung; Schrit.1/Schrit.2 = Belastungsphase; Erhol = Nachbelastungsphase; y-Achse: HF = Herzfrequenz, Schläge/min.; % schlecht = Signalqualität; Störsig = Störsignale in  $\mu\text{V}$ ; aVR, aVL, aVF, eV1 bis eV6 = Alternanssignale über verschiedenen Ableitungen

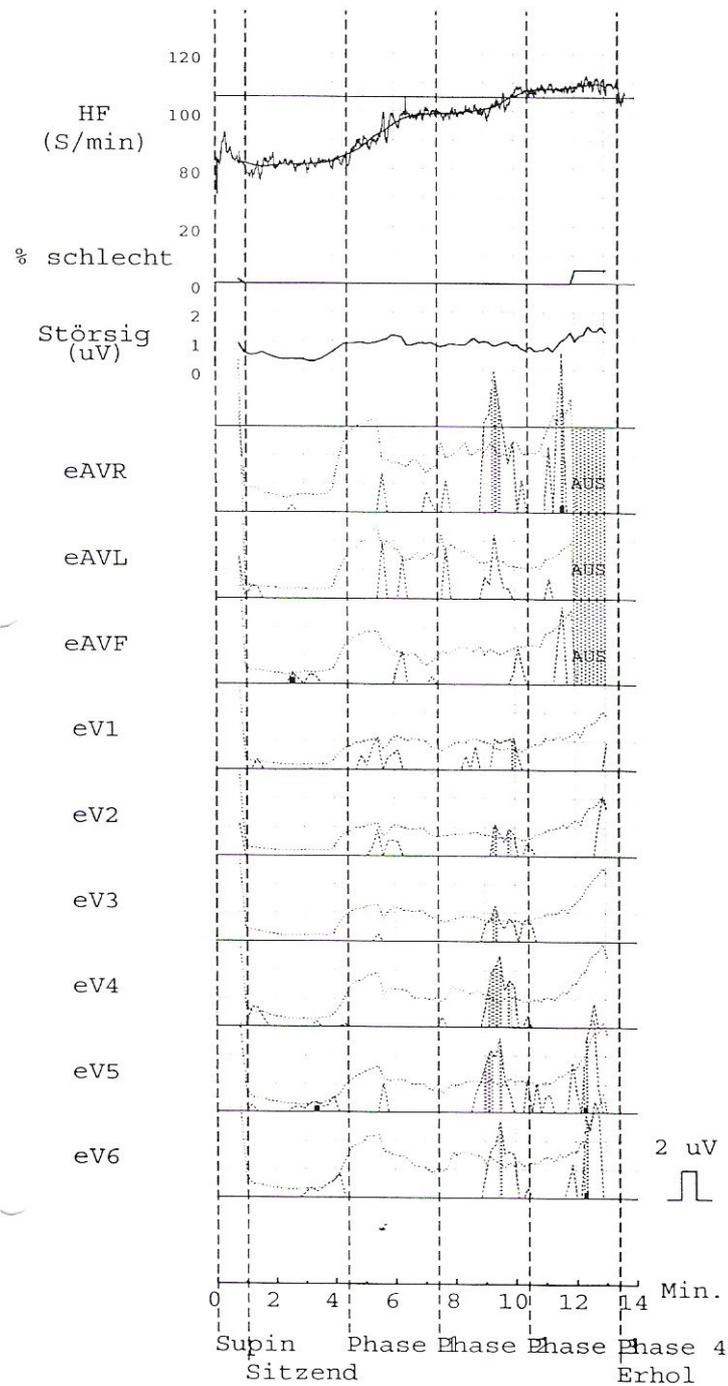


Abbildung 4: Beispiel für einen negativen TWA bei Stimulation am Fahrradergometer; x-Achse: Zeit in min.; Supin = Gerätvorbereitung; Sitzend = Ruhephase; Phase 1-4 = Belastungsphasen (Phase 1 mit 25W, Steigerung je 1 Phase um 25W); Erhol = Nachbelastungsphase; y-Achse: HF = Herzfrequenz, Schläge/min.; % schlecht = Signalqualität; Störsig = Störsignale in  $\mu\text{V}$ ; aVR, aVL, aVF, eV1 bis eV6 = Alternanssignale über verschiedenen Ableitungen

Von der Höhe des Alternans-Ausschlages muß der Mittelwert des Ausschlages der Störsignale abgezogen werden. Die Alternans-Ratio  $K$  definiert, in welchem Maße die Höhe des Alternans-Ausschlages die Standardabweichung der Höhe des Ausschlages der Störsignale übersteigt. Ist die Alternans-Ratio größergleich 3,0 wird sie im Sinne der Bewertungsregeln (38) angesehen. Der ermittelte Alternans ist dann mindestens dreimal so groß wie die als Unsicherheitsfaktor bezeichnete Standardabweichung des Ausschlages der Störsignale (43,44). Voraussetzung für die folgende verlässliche Bewertung ist diese zuverlässige Alternansmessung. Die Mehrzahl der als positiv bewerteten Messungen des TWA beträgt lediglich einige Mikrovolt.

Abbildung 5 zeigt das CH 2000 System (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA). Dies benutzt alle 12 Standard-Ableitungen, sowie die Standard Frank-Ableitungen (fünf horizontale Brustwandelektroden und zudem jeweils eine Elektrode am Rücken und am linken Bein).



Abbildung 5: Darstellung einer TWA-Messung mit dem CH 2000 System



Abbildung 6: Positionierung der Elektroden über der Brustwand

Stellt man nun das Herz als eine Art Dipol dar, werden Informationen von mehr als drei Ableitungen überflüssig. Trotzdem ist eine höhere Anzahl von mehr als drei Ableitungen sinnvoll, da sich folglich mehrere Variationen finden, die eine Standard X-, Y-, Z-Ableitung bilden. Die Vektoren dieser Ableitungen stehen rechtwinklig (orthogonal) zueinander. Im Schnittpunkt dieser Vektoren befindet sich das Herz und von dort aus wird die Summe der 3 Vektoren gebildet, das Vektor-Maximum. Durch die Wahl der Kombination von Ableitungen können die Störsignale in der Frequenz nahe des Alternans-Signals minimiert werden. Besonders sinnvoll ist das bei rhythmischen Bewegungsartefakten. In Ableitungen über Elektroden, die durch die Bewegung z. B. am Fahrradergometer am stärksten beeinflusst werden, sind diese Artefakte am größten. Diese Prozedur ist auch vielmehr eine Korrektur der mit den Standardableitungen erhaltenen Projektionen der Herzvektoren, welche durch die Inhomogenität des menschlichen Körpers stark verzerrt werden. Ein Alternans, der so durch Bewegungen des Herzens im Mediastinum entsteht, kann nunmehr die Amplitude des Vektor-Maximums nicht beeinflussen (45). Störsignale können durch Silberchlorid Elektroden (High Resolution Electrodes, Cambridge Heart Inc.) vermindert werden (Abbildung 7). Mit mehreren Kontakten werden mehrere Signale von einer anatomischen Stelle aus gemessen (43).



Abbildung 7: Silberchlorid Elektroden

Über den einzelnen Kontakten sollten gleiche Signale gemessen werden. Lediglich Störsignale führen zu unterschiedlichen Messungen. Diese können anschließend herausgefiltert werden. Ein zentrales Segment mißt gleichzeitig den Elektrodenwiderstand, der durch Bewegungen der Elektrode im gleichen Maße wie die EKG-Grundlinie verändert wird. Auf diese Art registrierte Bewegungs- und Atmungsartefakte, können zu einer Grundlinienschwankung im EKG mit vermehrten Störsignalen führen. Die Morphologie des durch diese speziellen Elektroden gemessenen EKG-Signals entspricht der des zentralen Segmentes allein, welches Störsignale vermindert.

Hält man den Elektroden-Haut Widerstand während der gesamten Messung möglichst niedrig, kann man die Artefakte zusätzlich vermindern. Deswegen ist die Präparation der EKG-Elektroden von großer Wichtigkeit. Hierbei wird zunächst die Körperbehaarung der Patienten an der Elektroden-Lokalisation entfernt. Dann werden die Elektroden auf die mit grobkörnigem Sandpapier präparierte Haut aufgeklebt.

Der Einfluß von Muskel-Potentialen, hervorzuheben ist hier der *Musculus pectoralis*, kann vermindert werden, indem der Patient sich flach auf die Untersuchungs-liege legt, Bewegungen vermeidet und die Arme seitlich des Brustkorbes hält. Dies ist jedoch nur bei Schrittmacherstimulation möglich.

Erfolgt die Stimulation mittels Fahrradergometer, sollte der Patient möglichst entspannt mit hinunterhängenden Armen radeln und jegliche zusätzliche Bewegung vermeiden.

Auch die verbale Kommunikation sollte seitens des Patienten weitestgehend eingestellt werden.

Werden trotz all dieser Maßnahmen, Störsignale von mehr als  $1,8 \mu\text{V}$  gemessen, ist eine Maskierung eines positiven TWA hierdurch möglich. Eine Bewertung in diesem gemessenen Abschnitt sollte daher nicht vorgenommen werden.

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

### 2.3.2. Studienprotokoll

Die Durchführung der Untersuchungen wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

Alle Patienten wurden über das geplante Studienprotokoll informiert und gaben ihr mündliches Einverständnis zur Durchführung der Studie.

Zunächst erfolgte die Messung der Elektrodenwiderstände durch das CH 2000 System. Lagen diese im gewünschten Bereich wurde die Untersuchung begonnen. Gestartet wurde mit einer dreiminütigen Ruhephase in welcher der Patient möglichst entspannt auf dem Fahrradergometer saß. Bei Schrittmacherstimulation bedarf es ebenfalls dieser Ruhephase. Anschließend begann sich der Patient bei einer Leistung von 25 Watt (W) und einer Trittfrequenz von circa 40/min zu belasten. Die Leistung wurde dann je Minute um 25 W erhöht bis die Zielfrequenz des Herzens von 105/min erreicht wurde. Anschließend mußte dieses Herzfrequenzniveau für circa fünf Minuten gehalten werden. Hierbei bedurfte es teils einer erneuten Erhöhung der Leistung, teils eine Minderung dieser, da eine Herzfrequenz von über 115/min zu falsch positiven Werten führen kann. Dann folgte eine Erholungsphase, in der der Patient auch weiterhin elektrokardiographisch überwacht wurde.

Bei Patienten mit Schrittmacherstimulation folgte nach der anfänglichen dreiminütigen Ruhephase eine mindestens fünfminütige Stimulation des Herzens mit einer Frequenz von 105/min bis zum Erreichen des Untersuchungsergebnisses. Nach der Untersuchung wurde der Herzschrittmacher in den vorher verwendeten Modus zurück programmiert.

### 2.3.3. Störfaktoren

Störsignale durch EKG-Grundlinienschwankungen oder Muskelpotentiale sind nicht die alleinigen Störfaktoren bei der Messung des TWA. Frühzeitig einfallende Schläge mit veränderter Morphologie und/oder verändertem zeitlichen Auftreten und Ektope verursachen Schwierigkeiten in der Messung des Alternans. Insbesondere Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen zeigen häufig eine Vielzahl ektooper Schläge. Die Bewertung und die darauf folgende Risikoabschätzung mittels TWA-Messung sind dadurch erschwert.

Eine ventrikuläre ektope Herzaktion verursacht eine Änderung in der EKG-Amplitude, weshalb vermehrt Störsignale auftreten. Ein Alternans kann daraufhin verdeckt werden. Eine kurze Alternans-Periode kann durch einen früh einfallenden Schlag hervorgerufen werden. Diese Alternans-Periode dauert dann zumeist nur ein paar Dutzend Schläge und ist ohne prognostische Relevanz. Frühzeitig einfallende und ektope Schläge sollten daher aus der Schlag-Abfolge herausgelöst werden. Durch den Mittelwert der umliegenden normalen Schläge werden mehr als 10% zu zeitig einfallender Schläge hierzu ersetzt. Ebenfalls direkt vor der ektope Herzaktion liegende Aktionen werden ersetzt. Dies geschieht zur Vermeidung einfallender Schläge in die T-Welle. Sollten mehr als 10% der Schläge vorzeitig oder ektop sein, folgt keine Bewertung dieses Abschnitts. Ein ektope Schlag kann eine Phasenverschiebung nach sich ziehen, welche auch durch ein Austauschen des Schlages nicht verhindert werden kann. Stellt der Schlag genau auf den 65. Schlag von 128 dar, wandelt sich die Schlagabfolge von ABAB nach BABA. Die Alternans-Höhe vor und nach der ektope Herzaktion summiert sich zu Null. Dies führt sporadisch zu plötzlicher Entfernung eines positiven Alternans für nur einige Schläge.

Die Alternans-Höhe wird meistens durch die Phasenverschiebung lediglich verringert. Zu Veränderungen in der T-Wellen-Morphologie kann es durch Atmung kommen. Die Bewegung der Elektroden am Körper, die sich ständig verändernde Lage des Herzens und die Form des Thorax können das Verhältnis zwischen dem Herzen als elektrischer Quelle und der Messung des elektrischen Potentials von der Körperoberfläche verändern. Wenn die Atemfrequenz genau ein Viertel der Herzfrequenz beträgt (0,25 Zyklen/Schlag), kann sie in der Annahme einer periodischen Ein- und Ausatmung bei jedem zweiten Schlag zu einer Amplitudenänderung führen und einen kurzen Alternans bewirken. Diese durch Impedanz-Plethysmographie registrierten respiratorischen Artefakte haben bei der Auswertung keine Relevanz.

Eine sich rasch ändernde Herzfrequenz kann über eine damit zusammenhängende Variabilität des QT-Intervalls einen falsch positiven TWA auslösen. Entsprechende Phasen während der Untersuchung werden in der Auswertung, durch einen in der TWA-Beurteilung erfahrenen Untersucher, nicht berücksichtigt. Die Morphologie des ST-T-Komplexes (ST- Strecke und der T-Welle) sind vom vorausgegangenen RR-Intervall abhängig. Dieses Intervall variiert von Schlag zu Schlag, und somit auch die Morphologie der T-Welle. Die Frequenz ist üblicherweise niedriger als die typische Alternans-Frequenz. Eine Alternation der AV-Überleitung kann über diesen Mechanismus allerdings einen falsch-positiven Alternans auslösen, weswegen diese Aufzeichnungspartien mit alternierendem RR-Intervall keine Relevanz für die Beurteilung haben (RR-Alternans).

#### 2.3.4. Software-Analyse

Die Höhe des TWA wird kontinuierlich über die Zeit durch das CH 2000 System dargestellt. Zudem kann ein Frequenzspektrum zu einem vom Untersucher manuell gewählten oder vom Computer ausgewählten Zeitpunkt dargestellt werden. Die Darstellung der verstärkten Frank X-,Y-,Z-Ableitungen, der Vektor-Magnitude (VM) und der V4-Ableitung erfolgt getrennt von den 9 verstärkten Standard-Ableitungen (aVR, aVL, aVF, V1-V6). Die bedingt durch Störfaktoren nicht zu berücksichtigenden Phasen werden angezeigt.

### 2.3.5. Definitionen

Ein TWA-Test wird als "positiv", "negativ" oder "nicht bestimmbar" (indeterminate), d.h. weder positiv noch negativ, (41) bewertet. Die Beurteilung erfolgte durch einen in der TWA-Bestimmung erfahrenen Untersucher.

Als positiver (pos) TWA wurde ein Test beurteilt, auf den folgende Kriterien zutrafen:

- 1.) Anhaltender TWA  $\geq 1,9 \mu\text{V}$  über mindestens eine Minute in einer der orthogonalen Ableitungen VM, X, Y, Z oder in zwei benachbarten präcordialen Ableitungen
- 2.) TWA-Amplitude  $V(\text{Alt}) \geq 1,9 \mu\text{V}$
- 3.) Alternans-Ratio  $\geq 3$  (38,39,40)
- 4.) Keine Überlagerung der auszuwertenden Segmente durch Artefakte (siehe Abschnitt 2.2.3.), (38).

Als negativer (neg) TWA wurde der TWA-Test ohne Alternans bewertet, sollten die Störsignale  $< 1,8 \mu\text{V}$  betragen und die Schwellenherzfrequenz von wenigstens 90 Schlägen/min. überschritten wurde (45,47,48).

Aufzeichnungen, die weder als positiv noch negativ bewertet werden konnten, wurden diese als "nicht bestimmbar" (nb) oder "indeterminate" (indet) gewertet. Hierfür konnten die folgenden Gründe vorliegen:

1. Nicht bestimmbar A: Ein negativer TWA wurde gemessen, und die Herzfrequenz lag unterhalb der Schwelle von 90 Schlägen/min.
2. Nicht bestimmbar B: Es traten mehr als 10% vorzeitige oder ektope Schläge auf.

3. Nicht bestimmbar C: Es wurden bei negativem TWA Störsignale  $\geq 1,8 \mu\text{V}$  gemessen.
4. Nicht bestimmbar D: Bei einem positiven Alternans wurde ein alternierendes RR-Intervall (RR-Alternans), zu große Herzfrequenz-Variabilität oder ein respiratorisches Artefakt gemessen.

## 2.4. Echokardiographie

### Die Physik des Echosignals

Die Echokardiographie beruht auf dem Prinzip, daß Schallwellen das menschliche Gewebe mit einer Geschwindigkeit von etwa 1500 m/s (=5400km/h) durchdringen und an Grenzflächen reflektiert werden. Die reflektierten Signale verwendet man zum Bildaufbau. Zur Erzeugung und zum Empfang von Wellen im nicht für den Menschen hörbaren Ultraschallfrequenzbereich von  $> 20$  KiloHertz (kHz) benutzt man piezoelektrischer Kristalle. Je höher die Frequenz des gesendeten Schallimpulses gewählt wird, um so größer ist das räumliche Auflösungsvermögen, um so geringer ist jedoch die Eindringtiefe. Als optimale Frequenz hat sich für die Erwachsenen echokardiographie ein Ultraschallbereich von 2,25 - 3,5 MHz erwiesen (72).

Somit erreicht man bei der Darstellung von intrathorakalen Strukturen eine Eindringtiefe bis zu 20 cm. Die Entsendung von Ultraschallenergie zur bildlichen Darstellung des Herzens geschieht nicht kontinuierlich, sondern anhand von kurzdauernden Echoimpulsen. Nach Abstrahlung eines Echosignals schaltet der Wandler auf Empfang. Dadurch können nun die reflektierten Ultraschallimpulse aufgezeichnet werden. (Echoimpulsverfahren). Die Sendezeit wird möglichst kurz gehalten und beträgt bei einer Ultraschallfrequenz von 2,5 MHz normalerweise 1 Sekunde. So kann der Wandler bei einer Sendefrequenz von 1 kHz während der übrigen 999 Sekunden als Empfänger arbeiten (73).

Im menschlichen Gewebe wird ein Echosignal durch Absorption, Streuung und Reflexion moduliert. Absorption und Streuung führen zu einer Schwächung des Ultraschalls. Reflektiert wird der Ultraschallimpuls ganz oder zumindest teilweise an Grenzflächen

beziehungsweise an Geweben verschiedener akustischer Eigenschaften (Impedanz), wie zum Beispiel Luft und Wasser.

Ein Ultraschallbild ist somit die Darstellung akustischer Grenzflächen zwischen Geweben unterschiedlicher Schallgeschwindigkeit. Die echoreflektierenden Strukturen werden als helle Punkte beziehungsweise Areale (echoreich) dargestellt. Luftgefüllte Hohlräume erscheinen dunkel (echoarm).

Ein zweidimensionales Bild läßt sich durch Abstrahlung von Echosignalen in fächerförmiger Anordnung darstellen. Die fächerförmige Bildkonstruktion kann auf mechanische oder auf elektronische Weise geschaffen werden (72).

## Die Bestimmung echokardiographischer Parameter

Für diese Studie waren vor allem zwei Parameter von entscheidender Bedeutung. Zum einen der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser oder Diameter (LVEDD), zum anderen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF).

Zur Berechnung der LVEF sind zwei Parameter zu bestimmen: das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) und das enddiastolische Volumen (LVEDV). Zur Bestimmung von LVESV und von LVEDV wurde die biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson benutzt, die von der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie empfohlen wird (48).

Hierbei werden computergestützt aus der enddiastolischen und endsystolischen Kontur des linken Ventrikels mittels eines Algorithmus das Volumen und prozentual daraus die LVEF errechnet. Die Endsystole und die Enddiastole wurden nach Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie wie folgt definiert:

1. Die Enddiastole ist das erste Bild nach dem Schluß der Mitralklappe
2. und die Endsystole ist das letzte Bild vor Öffnung der Mitralklappe (74.)
3. Papillarmuskeln, die auf dem Monitor sichtbar wurden, wurden in das Cavum (entspricht der sichtbaren Fläche des gefüllten Ventrikels) einbezogen.

Die Ejektionsfraktion (LVEF) ist der relative Anteil des je Herzaktion ausgeworfenen Schlagvolumens (Ventrikelvolumen) am gesamten enddiastolischen Volumen (LVEDV) des linken Ventrikels. Das Schlagvolumen entspricht der Differenz zwischen enddiastolischem und

endsystolischem Volumen (75):

$$\text{LVEF} = [ (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} ] \times 100\%$$

Durch synchrone Aufzeichnung eines EKG konnten in einen Loop zwei elektrische Herzaktionen (2 RR - Abstände) aufgezeichnet werden. Zur Erhaltung präziser Ergebnisse wurden die Volumina und die LVEF aus den beiden Herzaktionen ermittelt. Der jeweilige Mittelwert bildet das Endergebnis der Ejektionsfraktionen.

Zur Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) wurde in der Enddiastole (Definition siehe Seite 29) die maximale Entfernung von der Herzspitze zur Klappenebene gemessen.

## Störfaktoren

Zum einen besteht die Möglichkeit des Auftretens von Fehlern aufgrund der Tatsache, daß nicht jeder Patient vom gleichen Untersucher sonographiert wurde. Jedoch geschah dies stets durch einen erfahrenen Untersucher, derer es 2 gab.

Zum anderen ist es nicht in jedem Fall garantiert, die Werte LVEF und LVEDD genau mit der Methode nach Simpson zu bestimmen. Deswegen wurden stets je 2 Werte bestimmt und anschließend gemittelt.

Weiterhin können Faktoren wie Bewegungen des Patienten oder des Untersuchers eine Meßungenauigkeit herbeiführen. Jedoch befand sich der Patient stets in Linksseitenlage.

Es kommt die Tatsache hinzu, daß die Patienten bei der ersten Untersuchung mit einem anderen Gerät sonographiert wurden als bei der Folgeuntersuchung.

Desweiteren haben physiologische Faktoren einen Einfluß auf die LVEF (76). Adrenerger Aktivierungsgrad, zirkulierende Katecholamine und exogen verabreichte inotrope Medikamente erhöhen die Auswurffraktion (LVEF). Hingegen physiologisch negativ inotrope Faktoren wie myokardiale Hypoxie, Ischämie und Azidose setzen die LVEF herab. Pharmakologische Depressoren wie Barbiturate, Kalziumantagonisten oder Alkohol mindern die Ventrikelfunktion und damit die Ejektionsfraktion.

Eine Veränderung im Gesamtblutvolumen wie bei Dehydratation oder eine Umverteilung des Blutvolumens können die LVEF durch Veränderung der Vorlast beeinflussen.

## 2.5. Statistik

Es wurden die Ergebnisse der LVEF bei Erstuntersuchung (LVEF alt) mit denen der Zweituntersuchung (LVEF neu) und analog die Ergebnisse des LVEDD zwischen beiden Untersuchungszeiträumen verglichen (siehe 3.2). Hierbei wurde die mittlere Veränderung in diesem Zeitraum (siehe 2.1.) auf Signifikanz untersucht. Dies geschah mit dem Statistikprogramm SPSS Version 13.0 für Windows. Das hier verwendete Testverfahren war der T-Test bei gepaarten Stichproben (79). Voraussetzung hierfür war die Normalverteilung der Untersuchungsergebnisse der LVEF und des LVEDD. Die Bedingung einer statistischen Signifikanz (zweiseitig) wurde unter Annahme der Nullhypothese (79) mit  $p < 0,05$  festgelegt.

Weiterhin wurde zwischen den Gruppen mit positivem und negativem TWA je Unterschiede bei der LVEF, dem LVEDD und dem Wert der NYHA-Klassifikation auf Signifikanz geprüft. Hier wurde der T-Test bei einer Stichprobe (79) angewandt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ergebnisse der TWA-Messungen

Es wurden 59 Patienten untersucht. Bei der Erstuntersuchung (TWA alt) hatten 36 (61%) einen positiven (pos), 14 (24%) einen negativen (neg) und 9 (15%) einen nicht bestimmaren (nb) TWA (Abbildung 9). Bei der Nachuntersuchung (TWA neu) fand sich bei 20 (34%) ein positiver, bei 27 (46%) ein negativer und bei 12 (20%) ein nicht bestimmbarer TWA (Abbildung 8).

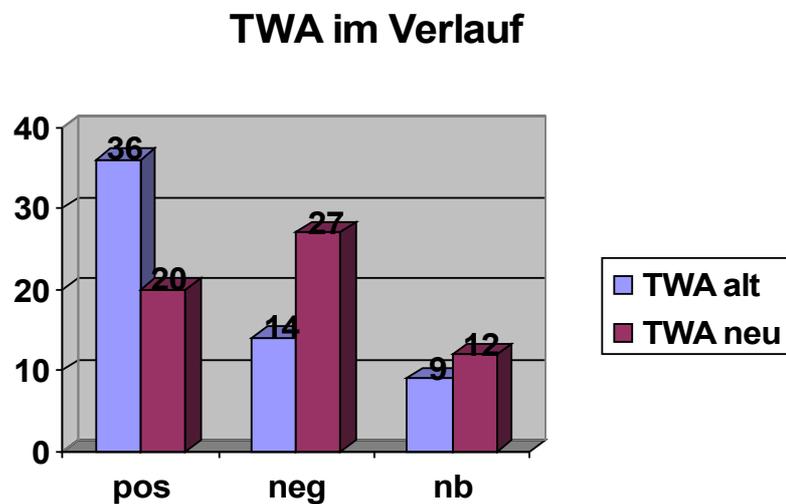


Abbildung 8: TWA-Ergebnisse bei der ersten Untersuchung

## 3.2. Ergebnisse der Echokardiographie

### 3.2.1. Ejektionsfraktion

Die Patienten hatten bei der ersten Untersuchung (LVEF alt) im Mittel eine LVEF von  $38\% \pm 9$  und bei der Nachuntersuchung (LVEF neu) von  $46\% \pm 12$  (Abbildung 9). Damit ist die LVEF im Verlauf durchschnittlich um 8 % signifikant ( $p < 0,001$ ) angestiegen.

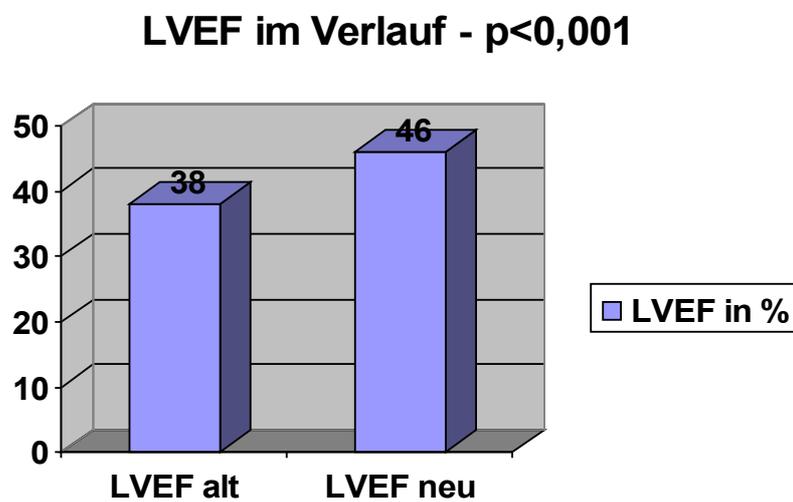


Abbildung 9: Auswurfraction im Langzeitverlauf

### 3.2.2. linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)

Die linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) sind in Abb. 10 dargestellt. Sie betragen bei der Erstuntersuchung (LVEDD alt) im Durchschnitt  $63 \text{ mm} \pm 8 \text{ mm}$  und bei der Nachuntersuchung (LVEDD neu)  $60 \text{ mm} \pm 8 \text{ mm}$  (Abbildung 10). Hier fand sich eine Signifikanz ( $p < 0,01$ ) der Verringerung des LVEDD.

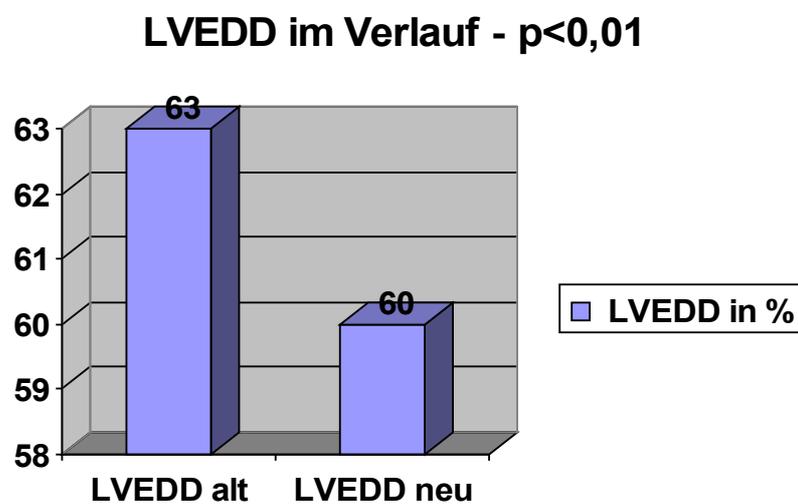


Abbildung 10: LVEDD im Langzeitverlauf

### 3.3. Ergebnisse der NYHA-Klassifikation

Die Einteilung in die NYHA-Klassifikation betrug bei der ersten Untersuchung (alt) im Mittel  $2,54 \pm 0,65$  und bei der Nachuntersuchung (neu)  $2,34 \pm 0,80$  (siehe Abbildung 11 und 12) Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ).

Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit Einteilung in die NYHA-Klassifikation

NYHA-Klassifikation	Anzahl der Patienten (alt)	Anzahl der Patienten (neu)
1	1	6
2	29	33
3	25	14
4	4	6

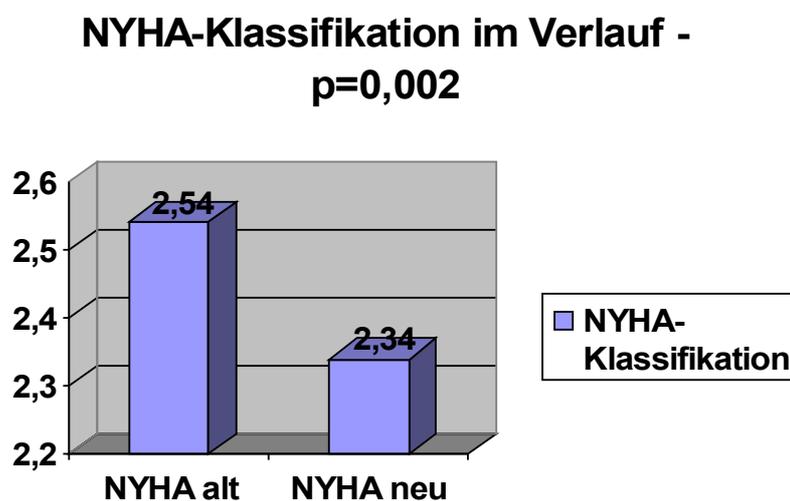


Abbildung 12: Verlauf der NYHA-Klassifikation

### 3.4. LVEF versus TWA

Betrachtet man nun alle TWA-Ergebnisse beider Untersuchungsphasen und vergleicht sie mit den jeweiligen LVEF, so hatten Patienten mit einem positiven TWA eine LVEF von  $39\% \pm 12$ . Bei negativem TWA betrug die LVEF  $46\% \pm 10$  und bei nicht bestimmtem TWA  $42\% \pm 11$  (Abbildung 13). Hierbei zeigte sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Erhöhung der LVEF von 7 % bei den negativen TWA-Messungen im Vergleich zu den positiven.

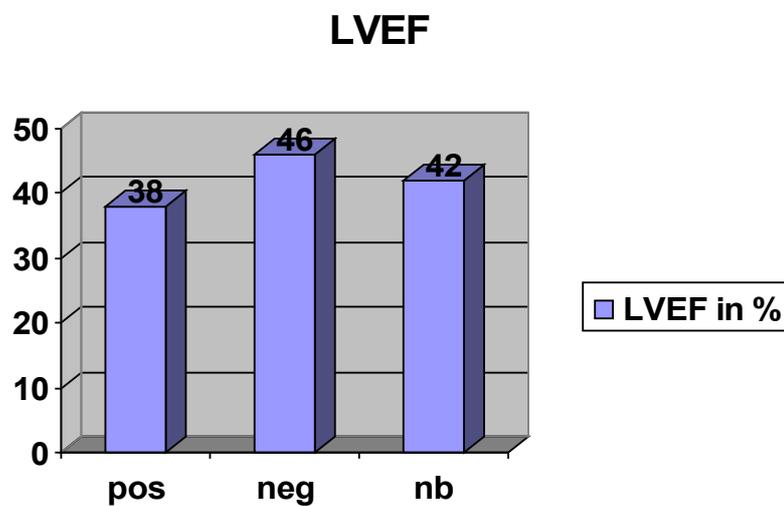


Abbildung 13: LVEF in Abhängigkeit des TWA

### 3.5. LVEDD versus TWA

Entsprechend wie in 3.3. wurden auch die LVEDD mit den TWA-Ergebnissen verglichen. Hierbei fand sie bei allen positiven TWA ein LVEDD von  $63 \text{ mm} \pm 9 \text{ mm}$ , bei den negativen TWA betrug der LVEDD  $60 \text{ mm} \pm 7 \text{ mm}$  und bei den nicht bestimmaren TWA-Tests  $60 \text{ mm} \pm 8 \text{ mm}$  (Abbildung 14). Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich auch hier zwischen den positiven und negativen TWA bezüglich des LVEDD. Um 3 mm kleiner war der LVEDD im Mittel bei den negativen TWA im Vergleich zu den positiven TWA-Ergebnissen.

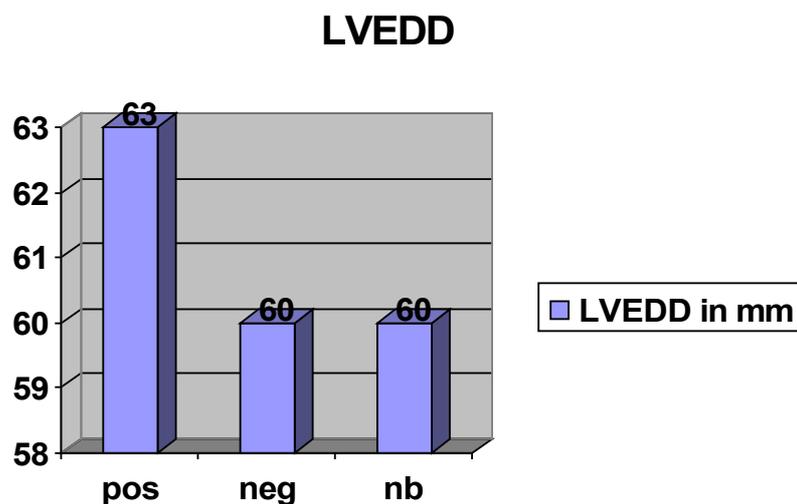


Abbildung 14: LVEDD in Abhängigkeit vom TWA-Ergebnis

### 3.6. NYHA versus TWA

Analog zu 3.3. und 3.4. wurden auch die Ergebnisse der NYHA-Klassifikation den TWA-Ergebnissen gegenübergestellt. Bei positivem TWA zeigte sich eine durchschnittliche Einteilung der Luftnot bei Herzinsuffizienz nach NYHA von  $2,68 \pm 0,72$ . Bei negativem TWA lag der Wert der NYHA-Klassifikation im Mittel bei  $2,10 \pm 0,58$  und bei nicht bestimmbarem TWA bei  $2,48 \pm 0,81$  (Abbildung 15). Anhand der Statistik zeigte sich eine Signifikanz ( $p < 0,001$ ) der Erhöhung des Wertes der NYHA-Klassifikation um 0,58. Dies bedeutet für mehr als jeden zweiten Patienten aus der Gruppe mit negativem TWA im Vergleich zur Gruppe mit positivem TWA eine Minderung des Wertes der NYHA-Klassifikation um exakt eins, was ein erhebliches Maß an gesteigerter subjektiver Lebensqualität darstellt.

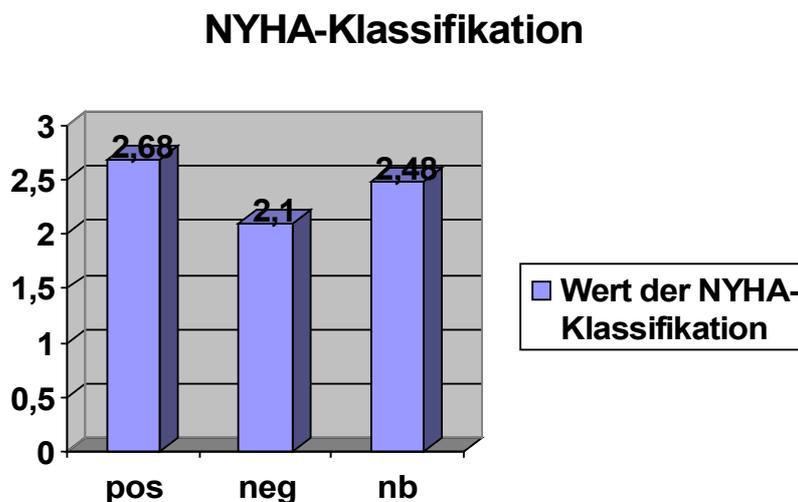


Abbildung 15: NYHA-Klassifikation im Vergleich zum TWA

## **4 Diskussion**

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzerkrankung, die primär idiopathisch oder sekundär als Folge einer viralen Entzündung durch Coxsackieviren, Adenoviren oder Parvoviren entstehen kann und somit zur Dilatation der Ventrikel führt. Weitere häufige sekundäre Ursachen einer DCM sind metabolischer, toxischer und neuromuskulärer Genese (76). Die Diagnose DCM bedeutet für den betroffenen Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien (80). Die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes sind ventrikuläre Rhythmusstörungen. Ventrikuläre Arrhythmien, die zum plötzlichen Herztod führen, sind maligne Arrhythmien. Wichtigste Voraussetzung für eine adäquate Therapie dieser Patienten ist die Risikoabschätzung für maligne Arrhythmien.

### **Bedeutung des TWA**

Dies ist mit der Messung des T-Wellen-Alternans (TWA) realisierbar (38-48,107,108,110,112,113,119) und ermöglicht folglich eine Abwägung von Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Schweregrad der DCM. Patienten mit positivem TWA haben ein deutlich erhöhtes Risiko, im Gegensatz zu Patienten mit negativem Testergebnis, maligne Arrhythmien zu entwickeln (38,114,115,116,118).

Experimentell wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Vorhandensein eines TWA und ventrikulären Tachykardien dargestellt. Eine von Schlag zu Schlag alternierende Phase, die Repolarisationsphase, einzelner Aktionspotentiale (Repolarisationsalternans) entsprach hierbei einem TWA im Oberflächen-EKG. Dieser Repolarisationsalternans kann als Alternans entweder im ST-Segment (43,44), der T-Welle oder der U-Welle (84) dargestellt werden (85).

Für die Entstehung eines Alternans ist mit Ausnahme bei Anämie oder erniedrigter Körpertemperatur das Erreichen der Schwellenherzfrequenz von 90 Schlägen/min Voraussetzung (45, 47, 48, 86). Eine Störung von Ionenkanälen bewirkt den Alternans des Membranpotentials (83). Diese Auslösung des Alternans entsteht, falls das Zeitintervall zwischen den Herzschlägen ab einer bestimmten Herzfrequenz kürzer ist als die Erholungsphase einzelner zeitabhängiger Ströme. Dies bezeichnet man auch als Repolarisationsalternans jeder einzelnen Zelle, welche als Hypothese für die Auslösung eines T-Wellen-Alternans gilt (62, 87-90). Variiert die Länge der Repolarisation in allen Zellen gleichmäßig, bezeichnet man dies als konkordanten Alternans. Kommt es aber in verschiedenen Gebieten des Myokards zu einer gleichzeitigen Verkürzung und Verlängerung der Repolarisationsdauer, ist dies ein diskordanter Alternans. Folglich resultiert hier ein räumlicher Gradient mit gesteigerter Dispersion der Repolarisation. Auch bei einem gesunden Menschen kann ein Alternans auftreten (91). Dies geschieht bei erhöhter Herzfrequenz und ist dann aber ein konkordanter Alternans. Nur bei sehr stark erhöhter Herzfrequenz ist beim gesunden Menschen auch ein diskordanter Alternans möglich. Bei diesem inhomogen refraktären Myokard ist beim Eintreffen der nachfolgenden Erregung das Myokard nicht vollständig wiedererregbar, also refraktär, wodurch aus einem diskordanten Alternans ein Alternans der Erregungswelle resultieren kann, was wiederum eine alternierende Hemmung der Erregungsausbreitung bewirkt. Hieraus können anschließend ein unidirektionaler Block und ventrikuläre Tachykardien entstehen. Die heterogene Erscheinung des diskordanten Alternans ist unabhängig vom Simulationsort, was gegen ein ursächliches Alternieren der Ausbreitung, unter anderem bei Leitungsblock in ischämischem Gebiet, spricht. Aufgrund von QT-Verlängerungen durch Repolarisationsverzögerungen, primärer (Long-QT-Syndrom) oder sekundärer Genese (Elektrolytverschiebungen, Medikation, Ischämie), ist schon bei geringer Herzfrequenz ein TWA möglich (46, 62, 63, 68, 86, 90, 92-95). Die

Erholungsphase ist bereits durch die Anhebung der Herzfrequenz, unabhängig von der Genese der QT-Verlängerung, verringert. Dies ist durch die QT-Verlängerungen noch schwerwiegender. Physiologisch ist die M-Zelle des Myokards (96) primär für die Ausdehnung des QT-Intervalls verantwortlich. Diese Zellart antwortet am stärksten auf verlängernde Einflüsse des Aktionspotentials und trägt aufgrund ihrer Repolarisation maßgeblich zur Charakteristik der T-Welle bei. Somit ist diese Zellreihe die Ursache für eine Arrhythmiewahrscheinlichkeit, da beim TWA das Aktionspotential der M-Zelle alterniert. Dementsprechende Betrachtungen fanden sich auch bei Narayan et al. (85, 91). Hier zeigte sich eine erhöhte Sensitivität für die Auslösbarkeit von Arrhythmien bei spätem Repolarisationsalternans. Auch im Tierexperiment an Kaninchenherzen (99) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen verspäteter QT-Dispersion, Überlebensraten nach Myokardischämie und dem Auftreten einer Rhythmusstörung. Ein TWA der Aktionspotentiallänge ist ein Zeichen einer zellulären Repolarisationsstörung und die Ursache eines im Oberflächen-EKG sichtbaren TWA (89). Somit begründet sich ein TWA aus der Alternation der Aktionspotentialdauer einer M-Zelle (96). Dies wurde auch tierexperimentell von Fox et al. untersucht (111).

Sutton et al. (98) berichten über einen entsprechend zum AV-Block II° Typ Wenckebach auftretenden Leitungsblock als zusätzliche Variante eines TWA. Voraussetzung hier ist die Existenz zweier Leitungsbahnen im Ventrikel, welche in ihrer Leitung verlangsamt sind. Wenn nun deren Erregung auf ein refraktäres Gewebe trifft, welches durch eine schnellere Bahn erregt wurde, kommt es zum TWA. Analog zum AV-Block II° ist dies auch nur nach jeder zweiten Herzaktion möglich. Es folgt hierauf nicht ein fortgeleiteter Reentry-Schlag, stattdessen kommt es zu einer elektronischen Reflektion des fortgeleiteten Schlages im Plateau. Zur Darstellung dieses Phänomens, wurden bei Patienten, unter Ischämie in einer Bypassoperation anhand Vorhofstimulation, monophasische Aktionspotentiale registriert. Hier fand sich eine Dehnung jedes

zweiten Aktionspotentials, was aufgrund eines rudimentären Aktionspotentials unterbrochen schien.

Auch Hypokaliämien sind die Ursache bei der Entstehung eines TWA. Es kann in reperfundierten Bezirken zur Verkürzung des Aktionspotentials kommen (99), sowie zur Verkürzung der Refraktätzeit (100), was der Auslöser eines Leitungsblocks sein kann, was wiederum einen Alternans der Erregungsausbreitung entstehen lassen kann, der folglich zu einem Repolarisationsalternans führt (83). Jedoch führt eine Hypokaliämie zur Verlängerung der QT-Zeit. Dies kann die Wahrscheinlichkeit eines direkten Repolarisationsalternans senken.

Eine wichtige Funktion bei der Entwicklung eines Alternans spielt die Regulation des intrazellulären Kalziums (101, 102). Während einer akuten Ischämie kommt es durch Therapie mit Kalziumantagonisten zur Suppression eines ST-Segment-Alternans (60)

Pastore et al. (83) erörterten eine weitere Vermutung für die Entstehung eines Alternans. Hierbei entstand ein Alternans bei regionaler Myokardischämie aufgrund eines alternierenden Leitungsblocks in dem ischämischen Bezirk. Es fanden sich dabei ohne Repolarisationsalternans regionale Differenzen der Refraktärperioden, die zu einem TWA der Ausbreitung und Repolarisation führten (58, 103-105). Die Erregbarkeit der Myokardregionen mit verlängerter Refraktärperiode besteht hier nur bei jeder zweiten Herzaktion (44). Ursache ist dabei nicht der Alternans der Repolarisation, sondern er kann erst sekundär durch den Alternans der Erregungswelle entstehen, falls die Zeit zwischen zwei Erregungsausbreitungen kürzer ist als die Refraktärzeit. Es kommt hierbei zu einem unidirektionalen Leitungsblock aufgrund des entstehenden Alternans der Erregungswelle. Dies kann Ursache ventrikulärer Tachykardien sein (99).

### **Erreichen der Schwellenherzfrequenz als Bedingung der TWA-Messung**

Im Abschnitt 2.3.5. wurde die Erhöhung der Herzfrequenz zur Bestimmung des TWA bereits als notwendig erörtert. Dies kann am Fahrradergometer (106, 109, 112), medikamentös oder bei Schrittmacherpatienten elektrisch (47) erreicht werden.

In dieser Studie wurden 52 Patienten mit dem Fahrradergometer und 7 elektrisch stimuliert. Eine medikamentöse Stimulation war nicht notwendig.

### **Bedeutung der Echokardiographie**

Es ist mit Hilfe der Echokardiographie durch Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) ebenfalls möglich, eine Aussage über das Ausmaß der DCM zu treffen. Durch Messung der LVEF erhält man eine direkte Aussage über die Pumpfunktion des Herzens. Dies ermöglicht eine Graduierung der Herzinsuffizienz (81). Der Referenzbereich der LVEF beträgt  $69 \pm 7\%$ . Eine leichtgradige Funktionseinschränkung liegt bei Werten zwischen 40% und 52%, eine mittelgradige zwischen 30% und 39% und eine schwere Funktionseinschränkung unter 30% vor.

Anhand der Messung des LVEDD kann ebenfalls eine Risikostratifizierung stattfinden (48, 82). Je größer der LVEDD desto höher das Risiko maligner Rhythmusstörungen.

### **Der TWA, die echokardiographischen Parameter (LVEF und LVEDD) und die Bewertung der NYHA-Klassifikation im Langzeitverlauf betrachtet**

Wie unter 3. beschrieben, fand sich bei der Zweituntersuchung ein Rückgang der positiven TWA-Befunde und im Gegenzug eine Erhöhung der negativen TWA-Ergebnisse im Vergleich zur Erstuntersuchung. Analog zeigten die LVEF

eine Erhöhung und der LVEDD eine Verringerung. Hieraus läßt sich die Hypothese aufstellen, daß es im Verlauf über Jahre zu einer Regeneration des vorher geschwächten Myokards kommen kann.

Weiterhin fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem TWA-Befund und den dementsprechenden Werten der LVEF, ebenso beschrieben von Kitamura et al. (48), dem LVEDD, wie auch schon von Adachi et al. berichtet (113) und der NYHA-Klassifikation. Jeweils ergab ein positiver TWA im Vergleich zu einem negativen TWA ein hämodynamisch, klinisch und prognostisch schlechteres Ergebnis. Das heißt, daß Patienten mit positiven TWA eine geringere Pumpfunktion (LVEF), einen höheren LVEDD, also ein Herz mit erhöhter Dilatation, und eine ungünstigere Einstufung in die NYHA-Klassifikation hatten, als Patienten mit negativem TWA.

Salerno-Uriarte et al. (117) beschrieben ein vierfach erhöhtes Risiko maligner Arrhythmien für Patienten, erkrankt an einer DCM, mit positivem TWA und NYHA-Klassifikation II oder III im Vergleich zur Patientengruppe mit DCM und negativem TWA.

## 5 Zusammenfassung

Zur Risikostratifizierung maligner ventrikulären Rhythmusstörungen und des plötzlichen Herztodes bei Herzerkrankungen wie einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) kommen Parameter wie die LVEF oder LVEDD aber auch neuere Verfahren wie die Bestimmung des Microvolt-T-Wellen Alternans (MTWA) in Betracht.

Es wurden im Rahmen dieser Studie 59 Patienten mit einer bekannten DCM bezüglich dieser 3 Parameter in zwei getrennten Zeiträumen untersucht. Zudem war die Einteilung in die NYHA-Klassifikation von Bedeutung.

Zur Bestimmung der echokardiographischen Parameter (LVEF und LVEDD) wurden die Patienten in beiden Untersuchungsphasen von einem erfahrenen Untersucher echokardiographiert, der diese Parameter bestimmte.

Die Messung des TWA erforderte die Erhöhung der Herzfrequenz auf einen Schwellenwert von 105/min. Dies wurde bei 52 Patienten mittels Fahrradergometer und bei 7 Patienten elektrisch durch Stimulation mit einem Herzschrittmacher erreicht. Die Untersuchung begann unabhängig von der Stimulationsart mit einer dreiminütigen Ruhephase. Danach wurde bei Patienten am Fahrradergometer die Leistung zunächst auf 25 W eingestellt und weiterhin bis zum Erreichen der Zielfrequenz von 105/min gesteigert. Diese Belastungsphase dauerte fünf Minuten. Bei Patienten mit Schrittmacherstimulation wurde die Frequenz für fünf Minuten auf 105/min angehoben. Im Anschluß erfolgte bei beiden Stimulationsvarianten eine Ruhephase. Die Einteilung des Ergebnisses erfolgte in positiv, negativ oder nicht bestimmbar. Das Kriterium für ein positives Testergebnis war ein über eine Minute andauernder Alternans von stets mindestens  $1,9 \mu V$ . Die Beurteilung des Testergebnisses erfolgte stets durch einen in der TWA-Bewertung erfahrenen Untersucher.

Ziel der Studie war ein Vergleich dieser Parameter im Langzeitverlauf, sowie die Untersuchung untereinander nach Parallelen im Verlauf.

Die Anzahl der Patienten mit positivem TWA verringerte sich von 36 (61%) auf 20 (34%). Negative Testergebnisse gab es bei der Erstuntersuchung 14 (24%), bei der Zweituntersuchung 27 (46%). Es fanden sich 9 (15%) nicht bestimmbar Alternansmessungen in der ersten Phase und 12 (20%) in der zweiten Phase.

Die durchschnittliche LVEF betrug zunächst 38% und bei der Nachuntersuchung 46%. Der LVEDD reduzierte sich von im Mittel 63mm auf 60mm. Hier fand sich je ein signifikanter Unterschied.

Die Werte der NYHA-Klassifikation lagen in der ersten Phase bei 2,54 im Mittel. Durchschnittlich 2,34 bei der zweiten Untersuchungsphase. Hierbei ist eine signifikante Verbesserung des klinisch faßbaren Parameters Belastungsinsuffizienz erkennbar.

Es wurden außerdem die LVEF, der LVEDD und die Bewertung der NYHA-Klassifikation sämtlich zwischen den positivem TWA und negativem TWA-Ergebnissen unterteilt. Hier fand sich je eine Signifikanz im Unterschied der Parameter (LVEF, LVEDD, NYHA), und zwar hatte die Gruppe der negativen Alternans-Tests bezüglich jedes dieser Parameter ein besseres Ergebnis als die Gruppe der positiven TWA.

Hieraus erschließt sich, daß das TWA-Ergebnis mit der LVEF, dem LVEDD und dem Wert der NYHA-Klassifikation korreliert.

So ist der TWA ein weiterer, insbesondere nichtinvasiver Parameter zur Risikoabschätzung maligner Arrhythmien. Die Indikation zur Implantation oder Nichtimplantation eines ICD zur Prävention des plötzlichen Herztodes kann entschieden durch den TWA bestärkt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8
- 2 Morganroth J. Premature ventricular complexes. Diagnosis and indications for therapy. *Jama* 1984;252:673-6
- 3 Ruberman W, Weinblatt E, Frank CW, Goldberg JD, Shapiro S, Feldman CL. Ventricular premature beats and mortality of men with coronary heart disease. *Circulation* 1975;52:III199-203
- 4 Hallstrom AP, Bigger JT, Jr., Roden D, Friedman L, Akiyama T, Richardson DW, Rogers WJ, Waldo AL, Pratt CM, Capone RJ. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:259-64
- 5 Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 1979;60:998-1003
- 6 Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:297-305
- 7 Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ, Jr., Strauss HW, Jaffe AS, Muller JE, Roberts R, Raabe DS, Jr., Croft C, Passami E, Braunwald E, Willerson J. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two- year follow-up. *Am J Cardiol* 1984;54:31-6
- 8 Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G. Prevalence and prognostic

- significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-22
- 9 Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, Camm AJ. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:945-52
  - 10 Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation* 1996;94:432-6
  - 11 Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988;61:1292-9
  - 12 Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottmann JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71
  - 13 Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296-304
  - 14 Hohnloser SH, Klingenhoben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-68
  - 15 Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Maisch B. Relation between microvolt level T wave alternans and other potential noninvasive predictors of arrhythmic risk in the Marburg Cardiomyopathy Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1960-4

- 16 Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Abe R, Sugi K, Yamaguchi T. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30
- 17 Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Muller HH, Hufnagel G, Maisch B. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000;140:43-51
- 18 Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:531-8
- 19 el-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell LB, Carlson M, ReynoldsHaertle R. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal- Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:908-14
- 20 Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barreca P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:349-57
- 21 Behrens S, Li C, Knollmann BC, Franz MR. Dispersion of ventricular repolarization in the voltage domain. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:100-7

- 22 Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994;71:511-4
- 23 Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9
- 24 Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:777-84
- 25 Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:174-9
- 26 de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998;97:467-72
- 27 Zabel M, Franz MR. The electrophysiological basis of QT dispersion: global or local repolarization? *Circulation* 2000;101:E235-6
- 28 Zabel M, Malik M. Predictive value of T-wave morphology variables and QT dispersion for postmyocardial infarction risk assessment. *J Electrocardiol* 2001;34:27-35
- 29 La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988;78:816-24
- 30 Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE, Camm AJ. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992;67:129-37
- 31 Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:177-91

- 32 Zabel M, Acar B, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1252-7
- 33 Bourke JP, Richards DA, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:780-8
- 34 Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-41
- 35 Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:673-80
- 36 Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, Kelly E, Newell J, McGovern B, Ruskin JN. Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988;318:19-24
- 37 Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ, Ross DL, Uther JB. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986;74:731-45
- 38 Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:502-12

- 39 Klingenheben T, Siedow A, Credner SC, Gronefeld G, Zabel M, Li YG, Hohnloser SH. T-Wellen-Alternans im Mikrovoltbereich als neuer Indikator einer gestörten ventrikulären Repolarisation: Pathophysiologie, Methodik, klinische Ergebnisse. *Z Kardiol* 1999;88:974-81
- 40 Klingenheben T, Credner S, Li YG, Bender B, Hohnloser SH. Mikrovolt-TWellen-Alternans - ein neuer Marker zur nicht invasiven Risikostratifikation. *Z Kardiol* 2000;89:57-61
- 41 Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-2
- 42 Armoundas AA, Cohen RJ. Clinical utility of T-wave alternans. *Card Electrophysiol Rev* 1997;1:390-4
- 43 Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41
- 44 Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-21
- 45 Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1095-111
- 46 Estes NA, 3rd, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif N, Venditti FJ, Rosenbaum DS, Albrecht P, Wang PJ, Cohen RJ. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-8
- 47 Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:987-93
- 48 Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, Ishida A, Galeano E, Adachi K, Yokoyama M. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans

- provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:295-300
- 49 Hering H. Experimentelle Studien an Säugethieren über das Elektrokardiogram. *Zschr Exper Path Therapie* 1909;7:363
- 50 Lewis T. Notes upon alternation of the heart. *Q J Med* 1910;4:141-4.
- 51 Kalter HH, Schwartz ML. Electrical Alternans. *N Y State J Med* 1948;1:1164-6.
- 52 Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50
- 53 Hiejima K, Sano T:Electrical Alternans of TU Wave in Romano-Ward syndrome. *Br Heart J* 1976;38:767-700
- 54 Shimoni Z, Flatau E, Schiller D, Barzilay E, Kohn D. Electrical alternans of giant U waves with multiple electrolyte deficits. *Am J Cardiol* 1984;54:920-1
- 55 Ricketts HH, Denison EK, Haywood LJ. Unusual T-wave abnormality. Repolarization alternans associated with hypomagnesemia, acute alcoholism, and cardiomyopathy. *Jama* 1969;207:365-6
- 56 Puletti M, Curione M, Righetti G, Jacobellis G. Alternans of the ST segment and T wave in acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1980;13:297-300
- 57 Salerno JA, Previtali M, Panciroli C, Klersy C, Chimienti M, Regazzi Bonora M, Marangoni E, Falcone C, Guasti L, Campana C. Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in man. The role and significance of RST-T alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986;7 Suppl A:63-75
- 58 Cinca J, Janse MJ, Morena H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary

- artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest* 1980;77:499-505
- 59 Joyal M, Feldman RL, Pepine CJ. ST-segment alternans during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;54:915-6
- 60 Hashimoto H, Suzuki K, Miyake S, Nakashima M. Effects of calcium antagonists on the electrical alternans of the ST segment and on associated mechanical alternans during acute coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1983;68:667-72
- 61 Nakashima M, Hashimoto H, Kanamaru M, Nagaya T, Hashizume M, Oishi H. Experimental studies and clinical report on the electrical alternans of ST segment during myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 1978;19:396-408
- 62 Kleinfeld MJ, Rozanski JJ. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977;55:574-7
- 63 Cheng TC. Electrical alternans. An association with coronary artery spasm. *Arch Intern Med* 1983;143:1052-3
- 64 Rozanski JJ, Kleinfeld M. Alternans of the ST segment of T wave. A sign of electrical instability in Prinzmetal's angina. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:359-65
- 65 Turitto G, El-Sherif N. Alternans of the ST segment in variant angina. Incidence, time course and relation to ventricular arrhythmias during ambulatory electrocardiographic recording. *Chest* 1988;93:587-91
- 66 Williams RR, Wagner GS, Peter RH. ST-Segment alternans in Prinzmetal's angina. A report of two cases. *Ann Intern Med* 1974;81:51-4
- 67 Shimizu W, Yamada K, Arakaki Y, Kamiya T, Shimomura K. Monophasic action potential recordings during T-wave alternans in congenital long QT syndrome. *Am Heart J* 1996;132:699-701

- 68 Platt SB, Vijgen JM, Albrecht P, Van Hare GF, Carlson MD, Rosenbaum DS. Occult T wave alternans in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:144-8
- 69 Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long-QT conditions. *Circulation* 1999;99:1499-507
- 70 Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125-6
- 71 Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K, Kavesh N, Kirk M, Sarang S, Peters RW, Shorofsky SR, Gold MR. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation* 2002;105:837-842
- 72 Bleifeld W, Hamm CW. Herz und Kreislauf. Klinische Pathophysiologie. Springer, Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; 1988
- 73 Köhler E. Klinische Echokardiologie. Enke-Verlag, 3 Aufl., 1998
- 74 Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo* 1989; 2: 358-367
- 75 Stierle U, Niederstadt C. Klinikleitfaden Kardiologie. 2. Auflage Urban und Fischer, 1999
- 76 Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrisons Innere Medizin*. Übersetzung der 14. Auflage. McGraw-Hill, 1999
- 77 Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Deutscher Internisten. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Urban und Schwarzenberg, 1997
- 78 Cooley JM, Tukey JW. An Algorithm of the Machine Calculation of

- Complex Fourier Series. *Math. Comp.* 19, 237-301, 1965
- 79 Peter P. Eckstein. *Angewandte Statistik mit SPSS. Praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler.* 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Gabler, 2004
- 80 Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51
- 81 Herold G, und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* 2005
- 82 Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000;140:43-51
- 83 Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385-94
- 84 Habbab MA, el-Sherif N. TU alternans, long QTU, and torsade de pointes: clinical and experimental observations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:916-31
- 85 Narayan SM, Smith JM. Exploiting rate-related hysteresis in repolarization alternans to improve risk stratification for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1485-92
- 86 Surawicz B, Fisch C. Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:483-99
- 87 Adam DR, Smith JM, Akselrod S, Nyberg S, Powell AO, Cohen RJ. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J Electrocardiol* 1984;17:209-18
- 88 Konta T, Ikeda K, Yamaki M, Nakamura K, Honma K, Kubota I, Yasui S. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. *Circulation* 1990;82:2185-9
- 89 Kurz RW, Mohabir R, Ren XL, Franz MR. Ischaemia induced alternans

- of action potential duration in the intact- heart: dependence on coronary flow, preload and cycle length. *Eur Heart J* 1993;14:1410-20
- 90 Ben-David J, Zipes DP. Differential response to right and left ansae subclaviae stimulation of early afterdepolarisations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988;78:1241-50
- 91 Narayan SM, Smith JM, Differing rate dependence and temporal distribution of repolarization alternans in patients with and without ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:61-71
- 92 Luomanmaki K, Heikkila J, Hartikainen M. T-wave alternans associated with heart failure and hypomagnesemia in alcoholic cardiomyopathy. *Eur J Cardiol* 1975;3:167-70
- 93 Moss AJ, Schwartz PJ. Delayed repolarization (QT or QTU prolongation) and malignant ventricular arrhythmias. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1982;51:85-90
- 94 Surawicz B, Knoebel SB. Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984;4:398-413 75
- 95 Ishikawa K, Tateno M. Alternans of the repolarization wave in a case of hypochloremic alkalosis with hypopotassemia. *J Electrocardiol* 1976;9:75-9
- 96 Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, Burashnikov A, Di Diego J, Saffitz J, Thomas GP. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124-52
- 97 Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:746-52
- 98 Sutton PM, Taggart P, Lab M, Runnalls ME, O'Brien W, Treasure T. Alternans of epicardial repolarization as a localized phenomenon in man. *Eur Heart J* 1991;12:70-8

- 99 Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Cinca J, Fiolet JW, Janse MJ. Reperfusion arrhythmias in isolated perfused pig hearts. Inhomogeneities in extracellular potassium, ST and TQ potentials, and transmembrane action potentials. *Circ Res* 1992;71:1131-42
- 100 Naimi S, Avitall B, Mieszala J, Levine HJ. Dispersion of effective refractory period during abrupt reperfusion of ischemic myocardium in dogs. *Am J Cardiol* 1977;39:407-12
- 101 Dilly SG, Lab MJ. Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig. *J Physiol* 1988;402:315-33
- 102 Hayakawa T, Nagamoto Y, Ninomiya K, Abe S, Fukumoto T, Kuroiwa A. Effects of heart rate and diltiazem hydrochloride on alternans of ST segment elevation and ventricular arrhythmia during acute myocardial ischaemia in dogs. *Cardiovasc Res* 1989;23:520-8
- 103 Kleber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res* 1978;42:603-13
- 104 Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* 1977;56:217-24 76
- 105 Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 1989;69:1049-169
- 106 Bloomfield DM, Ritvo BS, Parides MK, Kim MH. The immediate reproducibility of T-wave alternans during bicycle exercise. *Pace* 2002;25:1185-91
- 107 Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular

- tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2200-4
- 108 Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:207-17
- 109 Turitto G, Mirandi AP, Pedalino RP, Uretsky S, el-Sherif N. Short term reproducibility of T-wave alternans measurement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:641-4
- 110 Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, el-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Estes NAM, Kaufman ES, Greenberg ML, Rosenbaum DS. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-53
- 111 Fox JJ, Riccio ML, Hua F, Bodenschatz E, Gilmour RF. Spatiotemporal transition to conduction block in canine ventricle. *Circ Res.* 2002;90:289-296
- 112 Rashba EJ, Osman AF, Macmurdy K, Kirk MM, Sarang S, Peters RW, Shorofsky SR, Gold MR. Exercise is superior to pacing for T-wave alternans measurement in subjects with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:845-850
- 113 Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, Yokoyama M. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-80
- 114 Narayan SM. T-wave alternans and susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:269-281

- 115Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for risk stratification of ventricular tachyarrhythmias events. A Meta Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:75-82
- 116Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:456-463
- 117Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RFE, Tritto M, Sallusti L, Libero L, Pettinati G, Molon G, Curnis A, et al. Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy: results of the alpha study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1896-1904
- 118Inama G, Pedrinazzi C, Durin O, Nanetti M, Donato G, Pizzi R, Assanelli D. Microvolt T-wave alternans for risk stratification in athletes with ventricular arrhythmias: correlation with programmed ventricular stimulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008 Jan;13(1):14-21.
- 119Narayan SM. T-wave alternans testing for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008 Sep-Oct;51(2):118-27.

## 7 Thesen

1. Die Herzinsuffizienz ist ein wesentliches Charakteristikum der dilatativen Kardiomyopathie.
2. Das Entstehen einer DCM begründet sich häufig idiopathisch oder viral, seltener nutritiv-toxisch oder metabolisch.
3. Die Myokardschwäche und Vulnerabilität für maligne Herzrhythmusstörungen begründet die erhöhte Mortalität.
4. Die Implantation eines ICD erhöht entscheidend die Überlebenschancen bei ventrikulärer Tachykardie.
5. Nur eine strenge Indikationsstellung begründet den hohen Therapienutzen für den Patienten.
6. Ein positiver TWA bedeutet eine verminderte LVEF, einen erhöhten LVEDD und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Arrhythmien.
7. Ein positiver TWA bedingt einen höheren Schweregrad der Herzinsuffizienz.
8. Für die signifikante Mehrzahl der Patienten ist über Jahre eine Heilungstendenz anhand NYHA-Klassifikation, LVEF, LVEDD und TWA zu verzeichnen.
9. Für wenige Erkrankte ist jedoch der Verlauf mit einer Krankheitsprogredienz assoziiert.

10. Die nichtinvasive TWA-Test ermöglicht neben anderen Untersuchungen die Risikoabschätzung für das Auftreten des plötzlichen Herztodes.

11. Die Art der Herzinsuffizienzmedikation in Gegenüberstellung mit den hier verglichenen Parametern birgt weiteres Untersuchungspotential.

Rüdiger Schering  
Hauptstraße 3, 06862 Thießen

## Curriculum Vitae

Persönliches: geboren am 06.11.1979 in Dessau  
deutsch, verheiratet, 1 Sohn, 1 Tochter

Schulbildung: 1986-1992 Polytechnische Oberschule  
Jeber-Bergfrieden  
1992-1998 Goethe-Gymnasium Roßlau  
1998 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst: 1998-1999 Zivildienst im Kreiskrankenhaus  
Anhalt-Zerbst (Chirurgie)

Hochschulbildung: seit 1999 Studium an der Freien Universität  
Berlin/Universitätsklinikum Charité  
Campus Benjamin Franklin im  
Fachbereich Humanmedizin  
2001 Physikum  
2002 1. Staatsexamen  
2004 2. Staatsexamen  
2005 3. Staatsexamen und Approbation

Famulaturen:	02-03/02	Prof. Dr. med. W. Därr, Chefarzt der III. Inneren Abteilung / Nephrologie; Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin
	09-10/02	Praxis Dr. med. B. Remus, Urologe, Berlin
	07-08/03	Dr. med. H. Generlich, Chefarzt der Abteilung für Pulmologie/Allergologie/Gastroenterologie, Klinik für Kinder-und Jugendmedizin Lindenhof, Berlin
	03-04/04	Praxis Dr. med. Reinhard Schering, Internist und Endokrinologe, Roßlau
Praktisches Jahr:	10-12/04	Prof. Dr. med. V. Hesse, Leitender Chefarzt der Abteilung Allgemeine Pädiatrie, Klinik für Kinder-und Jugendmedizin Lindenhof, Berlin
	01-02/05	Dr.med. H. Generlich, Chefarzt der Abteilung für Pulmologie/Allergologie/Gastroenterologie, Klinik für Kinder-und Jugendmedizin Lindenhof, Berlin
	02-06/05	Prof. Dr. Dr. h. c. P. M. Schlag, Direktor der Klinik für Chirurgie und chirurgische Onkologie, Robert-Rössle-Klinik am Campus Berlin-Buch der Charité, Berlin
	06-09/05	Prof. Dr. med. J. A. Schmidt-Lucke, Chefarzt der Inneren Abteilung im Franziskus-Krankenhaus, Berlin

Promotion: 2003-2008 Prof. Dr. med. M.Zabel, Oberarzt  
Schwerpunkt Klinische  
Elektrophysiologie, Abteilung Kardiologie  
und Pneumologie an der Georg-August-  
Universität, Herzzentrum, Göttingen

seit 2008 Prof. Dr. med. P. M. Jehle, ärztlicher  
Direktor des Krankenhaus Paul-Gerhardt-  
Stiftung, Chefarzt der Klinik für Innere  
Medizin, Wittenberg

Ärztliche Tätigkeit als Assistenzarzt 12/05-03/06:  
Praxis Dr. med. Reinhard Schering,  
Internist und Endokrinologe, Roßlau

04/06-12/07:  
Dr. med. T. Giesler, Chefarzt der Klinik  
für Kardiologie und Angiologie des  
Herzzentrum Coswig, Coswig/Anhalt

seit 12/07:  
Prof. Dr. med. P. M. Jehle, ärztlicher  
Direktor des Krankenhaus Paul-Gerhardt-  
Stiftung, Chefarzt der Klinik für Innere  
Medizin, Wittenberg

Rüdiger Schering

Thießen den

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder aus anderweitigen fremden Äußerungen entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Ferner erkläre ich, dass die Arbeit unabhängig von Verfahren anderer Universitäten ist.

Die Dissertation ist noch keiner anderen Universität vorgelegt worden.

Bisher habe ich kein Promotionsverfahren erfolglos beendet. Es liegt keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vor.

Ich bin einverstanden, dass die Arbeit nach positiver Begutachtung in der Universitätsbibliothek zur Verfügung steht.

Rüdiger Schering

Thießen den

Ich danke

Frau Kathrin Pieschel und Frau Ruth Brennfleck für Ihre maßgebliche Unterstützung bei der Findung des Patientenkollektivs,

Herrn Prof. Dr. med. Markus Zabel für die mir überlassene Fragestellung, die freundliche Hilfe bei der Durchführung und Organisation der Untersuchungen und die ständige Präsenz,

Herrn Dr. med. Rifat Caliskan, Herrn Dr. med. Alexander Riedel, Herrn Dr. med. Boris Bigalke und Herrn Dr. med. C. Sticherling für die Hilfe bei der Durchführung der T-Wellen-Alternans-Bestimmung,

allen Mitarbeitern in der Echokardiographie, insbesondere Frau Dr. med. B. Kürsten,

Herrn Prof. Dr. med. P. M. Jehle für die maßgebliche Unterstützung bei der Ausarbeitung,

meinen Freunden, insbesondere Frau Gerit Bodemann, Frau Katrin Lewandowitz, Herrn Stephan Reiche, Herrn Stefan Höhn, Herrn Martin Sommer, Frau Judith Scherer, Herrn Markus Galle und Herrn Ulrich Trautwein, die mich stets unterstützt haben

und vor allem meiner Familie, im besonderen meiner Frau Juliane.