

**Anwendbarkeit einer neuen Formel zur Messung der QT-Intervalle bei
Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks oder bifaszikulären Blocks**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Niklas Brettner
aus Oelde

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinischen Klinik I Innere Medizin/Kardiologie

Gutachter: PD Dr. Damir Erkapic

Gutachter: Prof. Dr. Rainer Schulz

Tag der Disputation: 12.12.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Elektrokardiogramm-Grundlagen.....	1
1.2	Evaluation und Bedeutung des QTc-Intervalls im klinischen Alltag.....	6
1.3	Evaluation des QT-Intervalls bei Schenkelblock	9
1.4	Bogossian Formel und bisherige Ergebnisse	11
1.5	Zielsetzung und Fragestellung	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Patientenpopulation.....	12
2.2	Datenerhebung	13
2.2.1	Erhebung der EKGs bei der elektrophysiologischen Untersuchung.....	13
2.2.2	Auswertung der erhobenen EKGs	15
2.3	Statistik	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Allgemeine Merkmalsverteilung.....	18
3.2	Intrinsische Messungen.....	21
3.3	Messungen nach Stimulation	21
3.4	Anwendung der Bogossian-Formel	23
3.5	Vergleich der intrinsischen $QT_{CB/F/H}$ -Werte mit den Werten nach Anwendung der Bogossian-Formel $QT_{mc_{B/F/H}}$	24
3.6	Auswirkung des Stimulationsortes auf das QT-Intervall.....	24
4	Diskussion	25
4.1	Evaluation der QT-Intervalle bei Rechtsschenkelblock und bifaszikulärem Block.....	25
4.2	Einfluss unterschiedlicher Formeln der Frequenzkorrektur in Kombination mit der Bogossian Formel auf die Akkuratessse der Erhebung der QTc-Zeit	27
4.3	Untersucherunabhängigkeit.....	28

4.4	Patientenkollektiv	29
5	Zusammenfassung	30
6	Limitation/Ausblick	31
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	32
8	Abkürzungsverzeichnis	33
9	Literaturverzeichnis/Quellenangaben	34
10	Publikationsverzeichnis.....	40
11	Danksagung.....	40
12	Anhang	41
12.1	Aufklärungsbogen	41
12.2	Erklärung zur Dissertation	45

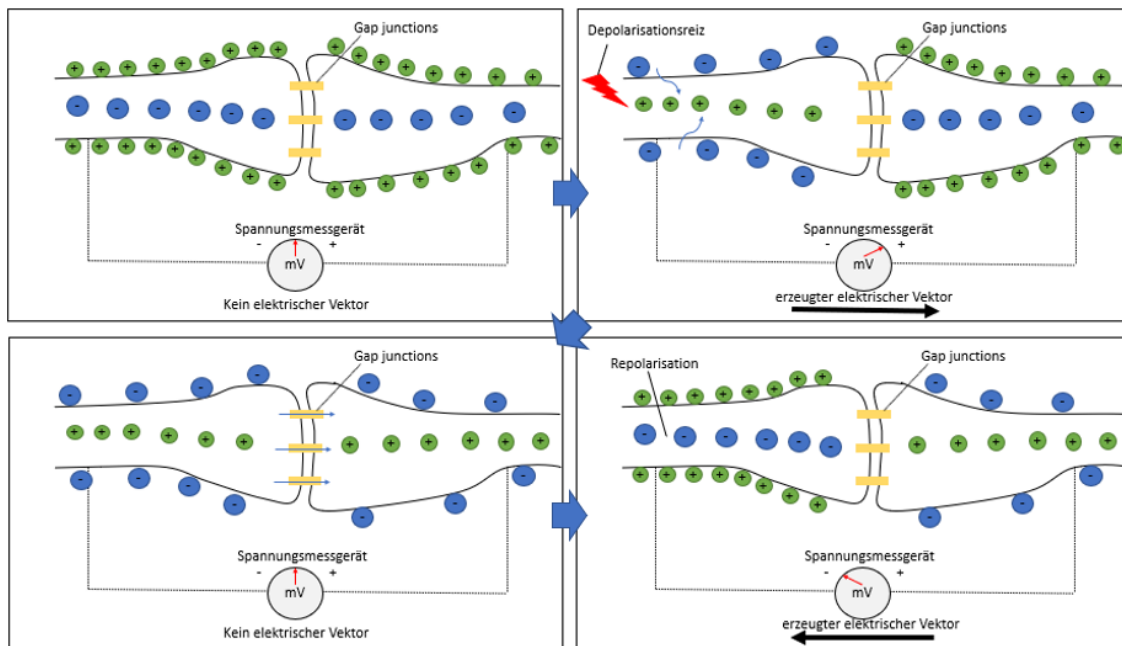
1 Einleitung

1.1 Elektrokardiogramm-Grundlagen

Das Elektrokardiogramm (EKG) dient der Beurteilung der elektrischen Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen. Es ist zentrales diagnostisches Mittel in der Befundung von Herzrhythmusstörungen und Myokardinfarkten. Die diagnostische Vielseitigkeit des EKGs und die Einfachheit der Untersuchung machen es zu einem ständigen Begleiter im klinischen Alltag. Die physiologischen Aspekte des EKGs sind Grundlage dieser Arbeit und werden daher im Folgenden erläutert.

Gemessen wird eine Polarisationsumkehr der Herzmuskelzellen, abgeleitet durch ein Spannungsmessgerät über Elektroden. Durch das zugrunde liegende Ruhepotenzial der Herzmuskelzelle ist diese innen gegenüber außen negativ geladen. Bei einer Erregung der Zellen kommt es über Ionenströme zu einer Ladungsumkehr oder Polarisationsumkehr (Abbildung 1). Da die Depolarisation nicht in der gesamten Zelle zeitgleich stattfindet, wirkt die Herzmuskelzelle wie ein elektrischer Dipol [20]. An angrenzenden Zellen kann die Depolarisation über sogenannte „gap-junctions“ vermittelt werden. Die Zellen, welche bereits erregt wurden, befinden sich noch in der Refraktärzeit. Während der Refraktärzeit erfolgt die partielle Repolarisation der Zelle. Hierbei wird die Zelle in einen wiedererregbaren Zustand gebracht. Das Ruhepotenzial wird wiederhergestellt, um eine spätere, neue Depolarisation zu ermöglichen. Die Zelle ist zu diesem Zeitpunkt also nicht mehr erregbar. Auf diese Weise kann sich die Erregung gerichtet über das gesamte Herz verbreiten und es entsteht ein elektrischer Summenvektor der die vielen kleinen gerichteten elektrischen Einzelvektoren der Herzmuskelzellen zusammenfasst. Dieser Summenvektor ist stark genug, um an der Körperoberfläche abgeleitet zu werden. Die Richtung des Vektors in Bezug auf die Ableitungsquelle bestimmt dann den Ausschlag im EKG. Je nach Lage kann ein positiver oder negativer Ausschlag registriert werden. Ein Vektor, der genau senkrecht zu der Ableitung steht, zeigt keinen Ausschlag. Ist das Herz vollständig erregt, oder vollständig im Ruhepotenzial, bildet sich kein Vektor aus und das EKG zeigt eine Nulllinie.

Abbildung 1: Schema der Erregungsausbreitung an Herzmuskelzellen mit abgeleiteter Spannungsmessung



Im EKG als diagnostisches Verfahren messen wir an verschiedenen Stellen die gleiche Erregungsausbreitung und Rückbildung. Im Jahr 1903 entwickelte Wilhelm Einthoven das erste zur Diagnostik geeignete Instrument, basierend auf den Grundlagen des Physiologen Augustus Desiré Waller, welcher 1882 das erste EKG an seinem Hund ableitete. Einthoven legte die drei Extremitätenableitungen mit der Bezeichnung I, II und III fest, bei welchen die Spannungsdifferenzen zwischen den Extremitäten jeweils gegeneinander gemessen wurden (Einthoven I (rechter Arm → linker Arm), Einthoven II (rechter Arm → linkes Bein) und Einthoven III (linker Arm → linkes Bein) (Abbildung 2). Durch die Erweiterung der Extremitätenableitungen durch aVR, aVL und aVF (augmented Voltage Right/Left/Foot) durch Emanuel Goldberger 1942 und die Brustwandableitungen V1-V6 von Frank Norman Wilson 1934, entstand das heutige 12-Kanal-EKG [15]. Bei den zusätzlichen Extremitätenableitungen wird das Potential von zwei Extremitäten zusammen gegen das Potential der verbleibenden Extremität am rechten Arm (aVR), linken Arm (aVL) oder linken Fuß (aVF) gemessen (Abbildung 2).

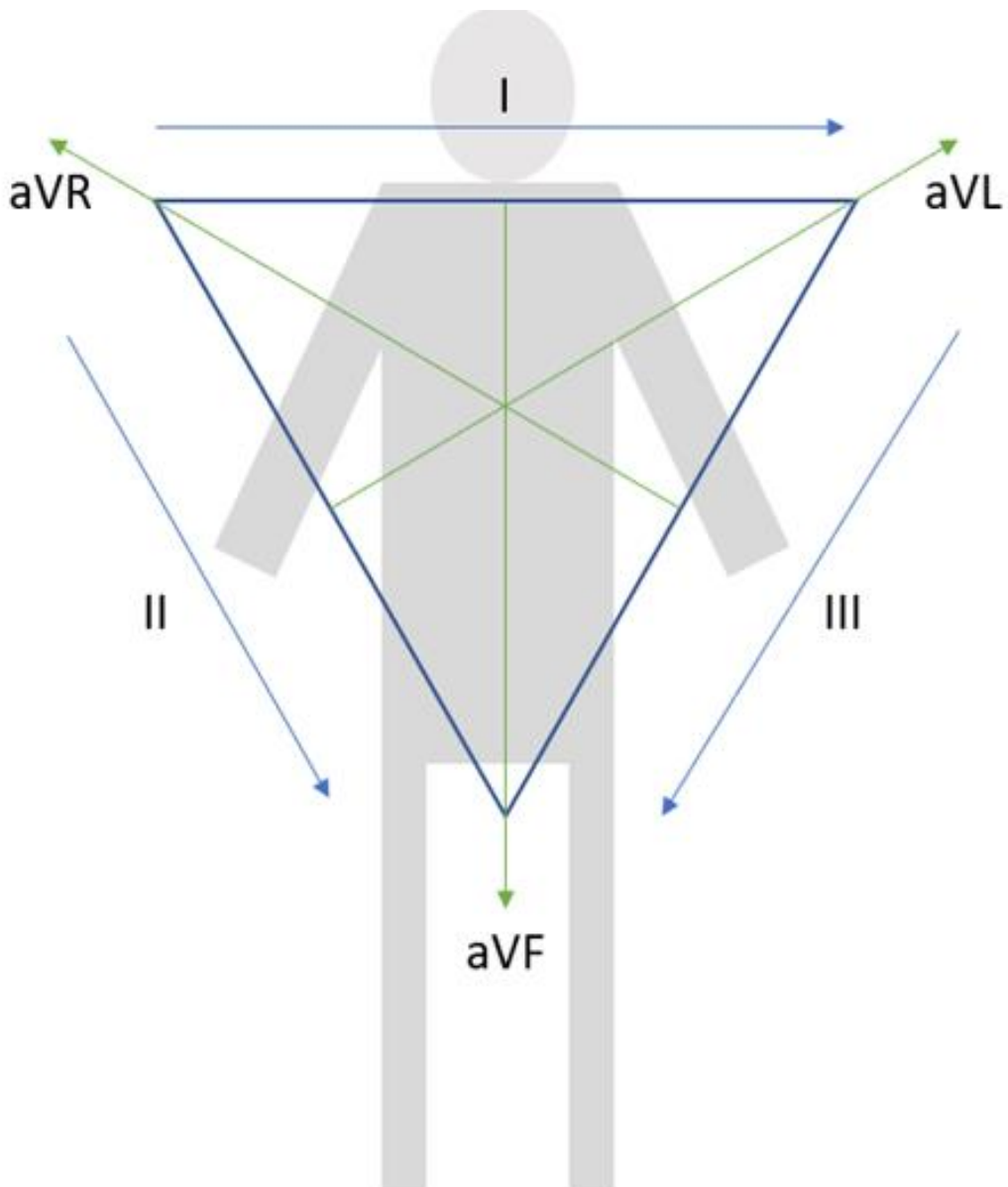
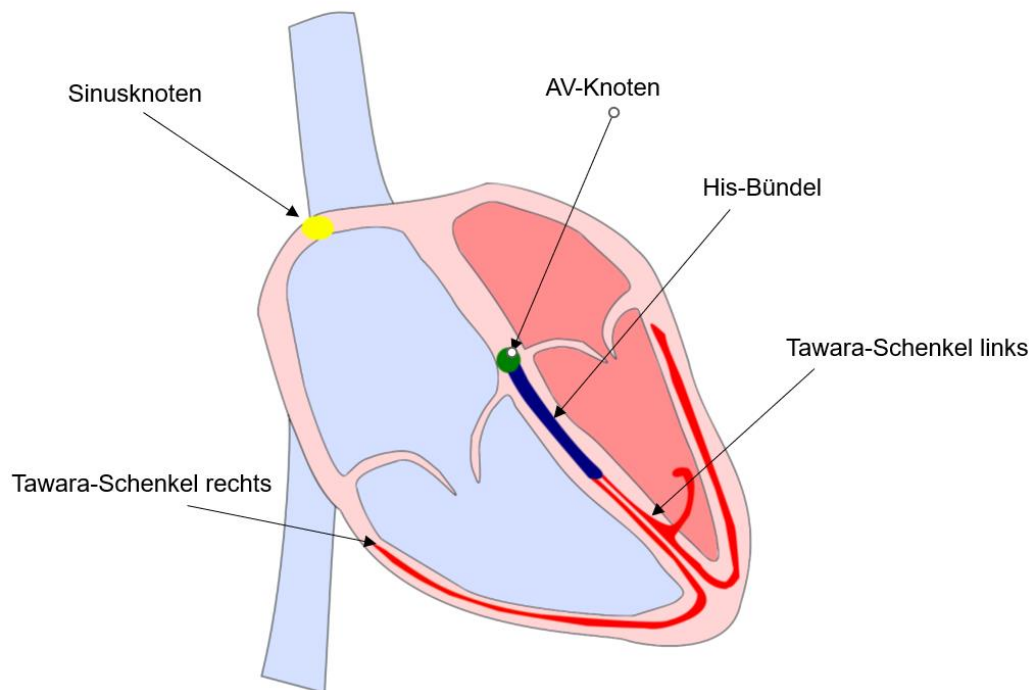


Abbildung 2: Ableitungen nach Einthoven und Goldberger

Das EKG eines gesunden Herzens setzt sich physiologisch in allen Ableitungen aus verschiedenen Phasen zusammen, wie in Abbildung 4 zu erkennen ist. Die einzelnen Phasen werden mit den Buchstaben „P“ bis „T“ tituliert. Die erste sichtbare Erregung ist die P-Welle. Sie zeigt die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen des Herzens, da diese von dem Sinusknotens ausgehend zuerst erregt werden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Reizleitungssystem des Herzens



Im Normalfall weist die P-Welle eine Dauer von ≤ 100 ms und eine Amplitude von $\leq 0,25$ mV auf. Veränderung an diesen Parametern können Hinweise auf anatomische Veränderungen am Vorhofmyokard oder Veränderung der Erregungsausbreitung bzw. Erregungsbildung sein. Auf die P-Welle folgt die Überleitungszeit von Herzvorhöfen auf Herzkammern durch den AV-Knoten. Diese Überleitungszeit wird im EKG als PQ-Strecke bezeichnet. Normwerte reichen hier von 120 – 200 ms [17].

Darauf folgt die Überleitung der Erregung durch den AV-Knoten in die Herzkammern. Die Erregung der Kammern wird im EKG durch die Q-, R- und S-Zacke abgebildet, welche zusammen den QRS-Komplex bilden. Die Form und Breite des QRS-Komplexes kann Hinweise auf Veränderungen der Erregungsausbreitung in den Ventrikeln geben. Der QRS-Komplex sollte nicht länger als 100 ms lang sein. Verlängerungen sind meist durch Blockierungen der Reizleitung (siehe Abbildungen 7 und 8) bedingt [17]. Nach Erregung der Vorhöfe und Kammern ist das Herz nun vollständig depolarisiert.

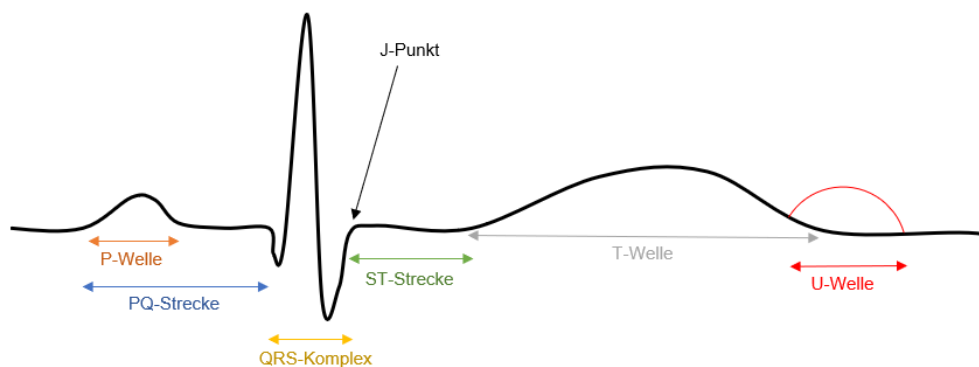
Vor Beginn der Repolarisation kann eine isoelektrische Linie im EKG beobachtet werden, da nun alle Herzmuskelzellen erregt sind und sich daher kein Vektor mehr ausbildet. Diese Phase imponiert im EKG als ST-Strecke. Klinisch ist die ST-Strecke von

Bedeutung für die Diagnostik von Myokardinfarkten, da sich hierbei die Erregungsausbreitung durch die vorliegende Durchblutungsstörung verändert [34].

Mit Beginn der Repolarisation bildet sich erneut ein Vektor und es kommt zum Ausschlag im EKG. Dieser Ausschlag wird als T-Welle bezeichnet. Da sich die Repolarisation in umgekehrter Reihenfolge zur Depolarisation verhält, kommt es physiologisch zu einem positiven Ausschlag. Die Muskelzellen, welche zuletzt erregt wurden, repolarisieren schneller als die zuerst erregten [2, 17, 34].

Der letzte Ausschlag eines Erregungszyklus ist die U-Welle. Diese ist nicht in jedem EKG sichtbar und zeigt sich, wenn vorhanden, in den Brustwandableitungen nach der T-Welle. Oft kann eine Verschmelzung mit der T-Welle beobachtet werden. Die exakte Genese der U-Welle ist nicht bekannt. Nach gängiger Theorie handelt es sich um eine Nachdepolarisation der Purkinje-Fasern [2]. Beachtet werden sollte die U-Welle insbesondere bei Inversion, also bei negativer Ausrichtung, da dies als mögliches Ischämiezeichen gewertet wird [34].

Abbildung 4: EKG im Sinusrhythmus



Das EKG hat im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert. Es ist ein nicht-invasives Verfahren, welches leicht anwendbar ist. Vor allem aber kann es diverse Pathologien aufdecken, wie Myokardinfarkte oder Rhythmusstörungen. Aber auch Abweichungen der normalen Reizleitung, welche per se zunächst keine klinischen Korrelate zeigen müssen, können aufgedeckt werden. So kann das EKG auch Präventionsdiagnostik

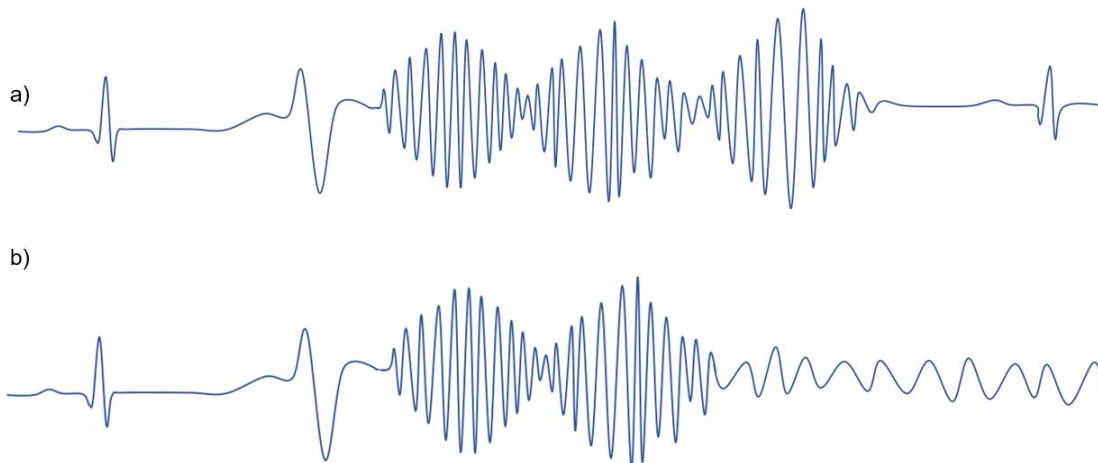
sein. Insbesondere die Veränderung des QT-Intervalls ist in dieser Arbeit von Bedeutung und soll im Folgenden erläutert werden.

1.2 Evaluation und Bedeutung des QTc-Intervalls im klinischen Alltag

Die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle wird als QT-Intervall bezeichnet. Es beschreibt den Beginn der Kammerdepolarisation bis zur vollständigen Repolarisation des Herzens. Aufgrund der Frequenzabhängigkeit des QT-Intervalls muss eine Korrektur erfolgen [32]. Für die frequenzkorrigierten Normwerte gelten für Frauen $QTc \leq 480$ ms und für Männer $QTc \leq 470$ ms [1, 17, 32]. Abweichungen von den Normwerten im Sinne einer verlängerten QT-Zeit werden, wenn symptomatisch, als Long-QT-Syndrom bezeichnet. Internationale Leitlinien empfehlen für die Diagnose eines Long-QT eine frequenzkorrigierte QTc-Zeit von ≥ 480 ms bei asymptomatischen Patienten. Bei Patienten mit unklar stattgehabter Synkope wurde eine Dauer des QT-Intervalls von ≥ 460 ms für die Diagnose eines Long-QT Syndroms festgelegt [33].

Als Ursache einer Verlängerung des QT-Intervalls sind vor allem Störungen der Repolarisation von Bedeutung. Hierfür wiederum ursächlich gelten insbesondere genetische Erkrankungen und Medikamentennebenwirkungen [46]. Die klinische Bedeutung der verzögerten Repolarisation liegt in einer erhöhten Anfälligkeit für Torsade-de-Pointes-Tachykardien (Abbildung 5). Diese spezielle Form der ventrikulären Tachykardie zeigt sich als undulierende Amplitude im EKG und kann in ein lebensbedrohliches Kammerflimmern übergehen. Eine Verlängerung des QT-Intervalls geht daher mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herztod einher. Dies scheint zudem unabhängig von kardialen Vorerkrankungen und erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil zu sein [2, 6, 12, 13, 16, 35, 47].

Abbildung 5: Schema einer Torsade-de-Pointes-Tachykardie: a) Sinusrhythmus mit ventrikulärer Extrasystole (VES) und Torsade mit Übergang wieder in den Sinusrhythmus (klinisch kommt es hierbei zur Synkope) b) Sinusrhythmus mit VES und Torsade mit Übergang in Kammerflimmern (klinisch kommt es zum plötzlichen Herztod)



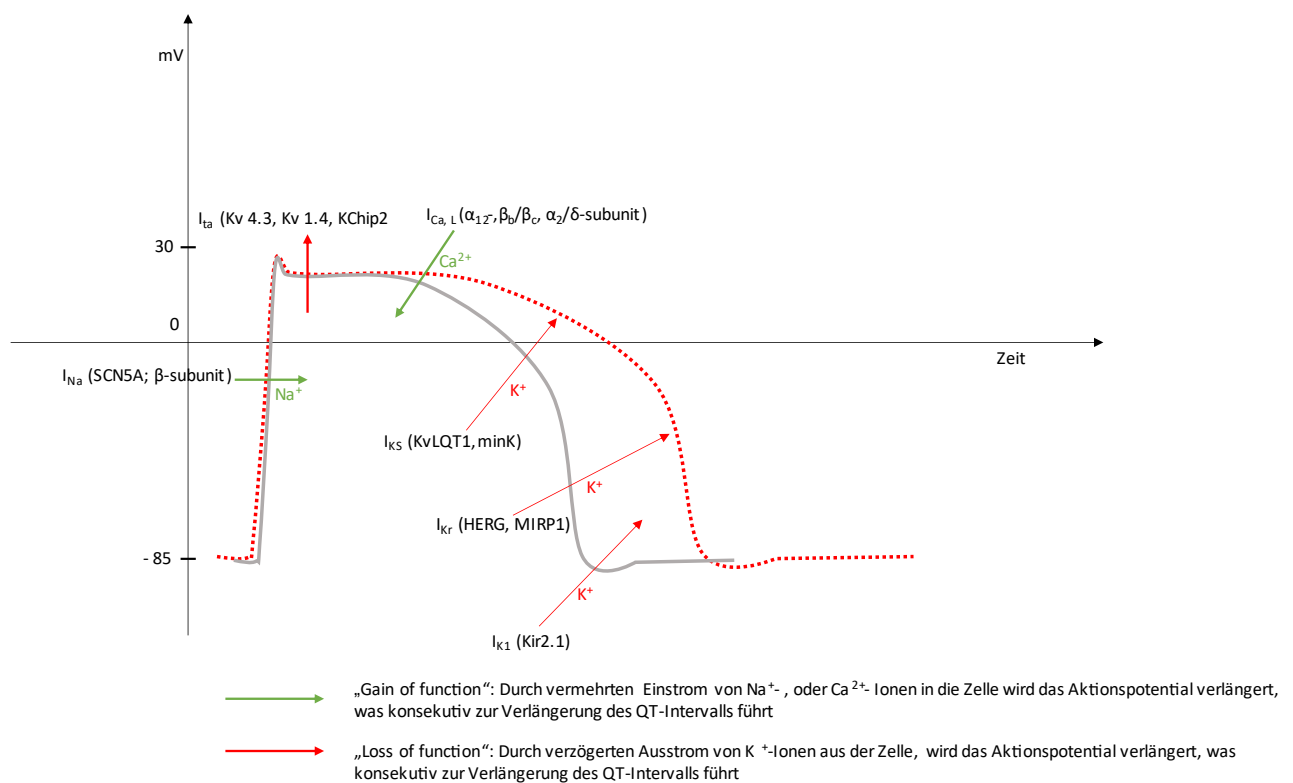
Beim Long-QT-Syndrom erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Treffen von frühen Nachdepolarisationen in die vulnerable Phase der T-Welle. Die vulnerable Phase ist ein kurzer Abschnitt im aufsteigenden Teil der T-Welle, in welcher das Herz durch einen Erregungsimpuls zum Teil erregbar ist und sich in einer relativen Refraktärzeit befindet. Das Auftreten eines Erregungsimpulses in diese Phase kann zu den erwähnten Torsades-de-Pointes-Tachykardien und letztlich auch zum plötzlichen Herztod führen. Eine kausale Therapie des Long-QT-Syndroms ist aktuell nicht möglich. Es gilt daher die Kammerarrhythmien im Sinne einer Primär- bzw. Sekundärprävention zu vermeiden. Dies kann zunächst durch Antiarrhythmika wie Betablocker erfolgen. Kommt es unter antiarrhythmischer Therapie trotzdem zu Synkopen oder lässt sich ein überlebter plötzlicher Herzstillstand nachweisen, ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators das Mittel der Wahl [30, 33].

Die genetischen Ursachen umfassen diverse Arten von angeborenen Mutationen der Ionenkanäle. So unterscheidet man eine verminderte Transportleistung von Kaliumkanälen („loss of function“) von der erhöhten Transportaktivität von Natrium- oder Calciumkanälen („gain of function“) (Abbildung 6). Diese können zu einer verzögerten Repolarisationsphase und damit zu einem länger anhaltenden Aktionspotenzial führen. Diese Veränderung imponiert im EKG als verlängertes QT-Intervall [8–10, 24, 36]. Die Prävalenz der kongenitalen Form wird in der Literatur mit bis zu 1:2000 beschrieben [37].

Bei der erworbenen Form des Long-QT-Syndroms wird die Verlängerung des QT-Intervalls erst durch äußere Einflüsse bewirkt. Insbesondere Medikamente und deren unerwünschte Nebenwirkungen sind hierfür ursächlich. Unter anderem Makrolide, Psychopharmaka und auch Antiarrhythmika können eine Verlängerung des QT-Intervalls herbeiführen [23].

Im Rahmen eines kongenitalen Long-QT-Syndroms sind diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusätzlich zu berücksichtigen. Besonders polypharmazeutische Effekte können durch die Kumulation der Nebenwirkungen ein Risiko für die Verlängerung des QT-Intervalls sein. Kommt es unter Medikamenten mit entsprechendem Nebenwirkungsprofil zu EKG-Veränderungen, muss die Indikation für das Medikament geprüft werden und ggf. ein Absetzen angestrebt werden.

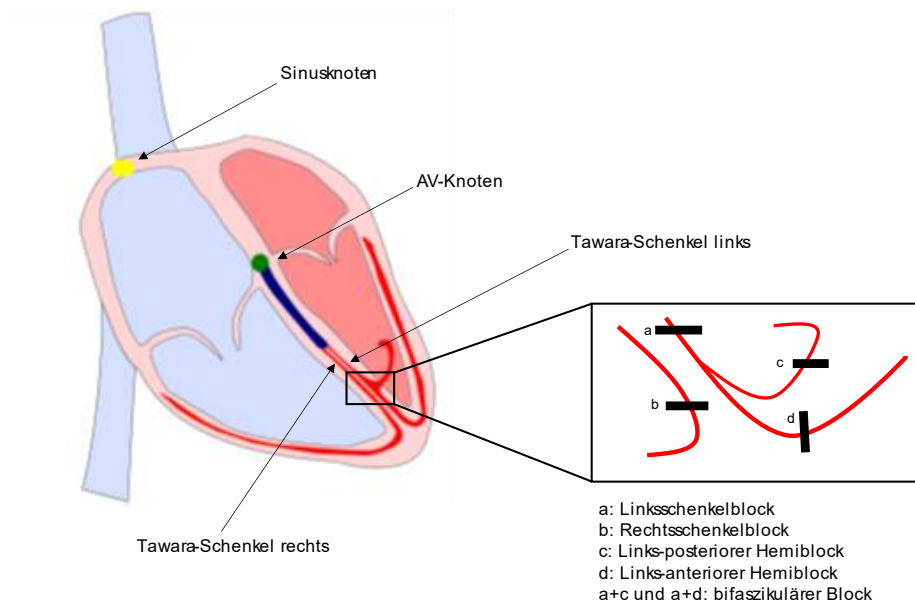
Abbildung 6: Genetische Mutationen beim Long-QT-Syndrom



1.3 Evaluation des QT-Intervalls bei Schenkelblock

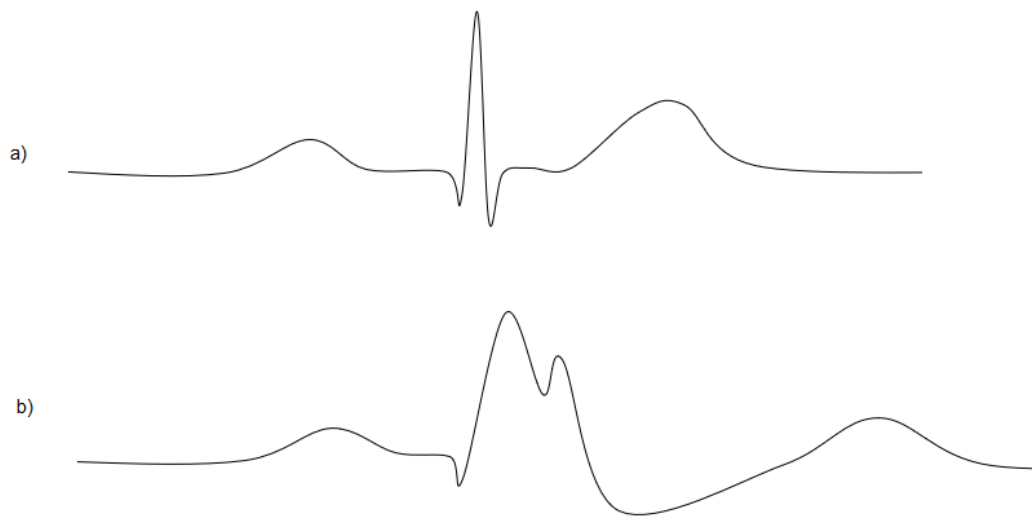
Ein Schenkelblock bezeichnet die Blockierung von einem der Tawaraschenkel, im Sinne einer elektrischen Isolierung und kann den linken (Linksschenkelblock (LSB)) oder den rechten (Rechtsschenkelblock (RSB)) Schenkel betreffen. Zudem können auch die vorderen oder hinteren Anteile des linken Schenkels einzeln betroffen sein. Dies wird je nach betroffenem Anteil als links-anteriorer Hemiblock (LAHB) oder links-posteriorer Hemiblock (LPHB) bezeichnet. Ein RSB kann demnach auch in Kombination mit einem Hemiblock auftreten. Diese Kombination von RSB+LAHB oder RSB+LPHB wird als bifaszikulärer Block bezeichnet (Abbildung 7).

Abbildung 7: Verschiedene Arten des Schenkelblocks



Da ein Schenkelblock zu einer veränderten Erregungsausbreitung führt und die betroffene Seite verzögert erregt wird, kann dieser im EKG durch eine Verbreiterung des QRS-Komplexes identifiziert werden. Kommt es zu einer Verbreiterung von 101 bis <120 ms spricht man von einem inkompletten Schenkelblock. Ist die Verbreiterung ≥ 120 ms handelt es sich um einen kompletten Schenkelblock. Beim LSB sind vor allem die linksseitigen Ableitungen betroffen (I, aVL, V5, V6), während beim RSB insbesondere die rechts-präkordialen Ableitungen (v.a. V1 -V3) verbreitert sind.

Abbildung 8: Schematische Darstellung eines normalen QRS-Komplexes (a) gegen einen schenkelblockartig verbreiterten (b)



Bei Vorliegen eines Schenkelblocks ist durch die Verbreiterung des QRS-Komplexes auch das QT-Intervall von der Veränderung mitbetroffen, da der QRS Komplex einen Teil des QT-Intervalls abbildet. Hierbei handelt es sich aber nicht um eine tatsächliche Störung der Repolarisation, wie es bei einem Long-QT-Syndrom der Fall wäre, sondern um eine Störung der Depolarisation bzw. deren Ausbreitung. Ein verlängertes QT-Intervall kann daher, bei vorliegendem Schenkelblock, nicht mehr als diagnostisches Mittel zur Beurteilung eines Long-QT-Syndroms genutzt werden.

Nach internationalen Empfehlungen für die Bestimmung des QT-Intervalls, soll diese in den Ableitungen gemessen werden, wo das QT-Intervall am längsten ist. [40] Dies sind für gewöhnlich die präkordialen Ableitungen. Da bei einem RSB und einem bisfaszikulären Block besonders diese Ableitungen entsprechend verbreitert sind, stellt sich hier ein besonderes Problem dar.

1.4 Bogossian Formel und bisherige Ergebnisse

2014 wurde eine Formel zur Evaluation des QT-Intervalls bei Vorliegen eines Linkschenkelblocks veröffentlicht. Diese Formel ist heute als die „Bogossian Formel“ bekannt (Abbildung 11) [5]. Mit dieser Formel ist es heute möglich bei Vorliegen eines Linkschenkelblocks auf die native QRS-Breite zurückzurechnen, um so das QT-Intervall adäquat bestimmen zu können. Dies wurde bei Patienten mit und ohne Vorliegen einer Herzinsuffizienz sowie bei artifiziellen Linksschenkelblöcken durch Herzschrittmacherstimulationen in mehreren Arbeiten nachgewiesen [4, 5, 14, 44]. Bei allen diesen Arbeiten zeigte sich aber auch, dass durch die Kombination aus Bogossian Formel und der Herzfrequenz-korrigierenden Bazett Formel, die QTc-Zeit um bis zu 20 ms im Vergleich zur intrinsischen QTc-Zeit (ohne Schenkelblock) überschätzt wird. Ursächlich hierfür ist nachweislich eine durch die Bazett-Formel bedingte Abweichung bei steigender Differenz von intrinsischer zu stimulierter Herzfrequenz [14, 44].

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Bislang gibt es keine Daten darüber, ob die Bogossian Formel auch bei Patienten mit einem Rechtsschenkelblock oder mit bifaszikulären Blöcken angewendet werden kann. Diese Arbeit dient der Evaluation folgender Fragestellung:

1. Funktionalität der Formel: lässt sich die Bogossian Formel auch bei Patienten mit einem Rechtsschenkelblock bzw. bifaszikulären Block anwenden?
2. Mit welcher frequenzkorrigierenden Formel in Kombination mit der Bogossian Formel lässt sich der beste Näherungswert zur intrinsischen QTc bestimmen?
3. Sind die erhobenen Ergebnisse Untersucherabhängig? Vergleich zwischen erfahrenem Elektrophysiologen und Berufsanfänger.
4. Besteht ein Unterschied in der QT-Zeit bei Patienten mit einem Rechtsschenkelblock und linksanteriorem Hemiblock und einem Rechtsschenkelblock mit linksposteriorem Hemiblock?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Patienten, welche sich einer linksseitigen elektrophysiologischen Untersuchung, mit ggf. Ablation, unterzogen, konnten in dieser prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission Gießen geprüft und genehmigt. Alle Patienten wurden hinreichend über die Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis, auch zur Verwendung ihrer Daten in pseudonymisierter Form.

Einschlusskriterien:

1. QRS-Komplex < 120 ms, das heißt Patienten ohne vorhandenen LSB oder RSB
2. Patienten ab 18 Jahren
3. Schriftliche Einverständniserklärung
4. Kein Schrittmacheraggregat
5. Keine Myokardinfarkte oder Ablationstherapie in den letzten 3 Monaten vor Einschluss in die Studie

Untersuchungsumfang:

1. Erfassung der Probandencharakteristika
2. Elektrophysiologische Untersuchung mit
 - a. Erhebung des Ruhe-EKG ohne Stimulation
 - b. Stimulation über den linken Ventrikel mit resultierendem bifaszikulärem Block (RSB + LAHB bzw. RSB + LPHB je nach Stimulationsort)
3. Auswertung der erhobenen EKGs + Anwendung der Bogossian-Formel im Rahmen der erzeugten Blockbilder
4. Vergleich der Frequenzkorrekturformeln in Kombination mit der Bogossian-Formel
5. Überprüfung der Untersucherabhängigkeit

Im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes zur elektrophysiologischen Untersuchung und ggf. Intervention wurde eine Patientenanamnese bezüglich relevanter Einflussfaktoren durchgeführt. Hierbei wurden neben allgemeinen Kriterien, wie Alter und Geschlecht, vorher festgelegte Kriterien bezüglich Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme erhoben.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Erhebung der EKGs bei der elektrophysiologischen Untersuchung

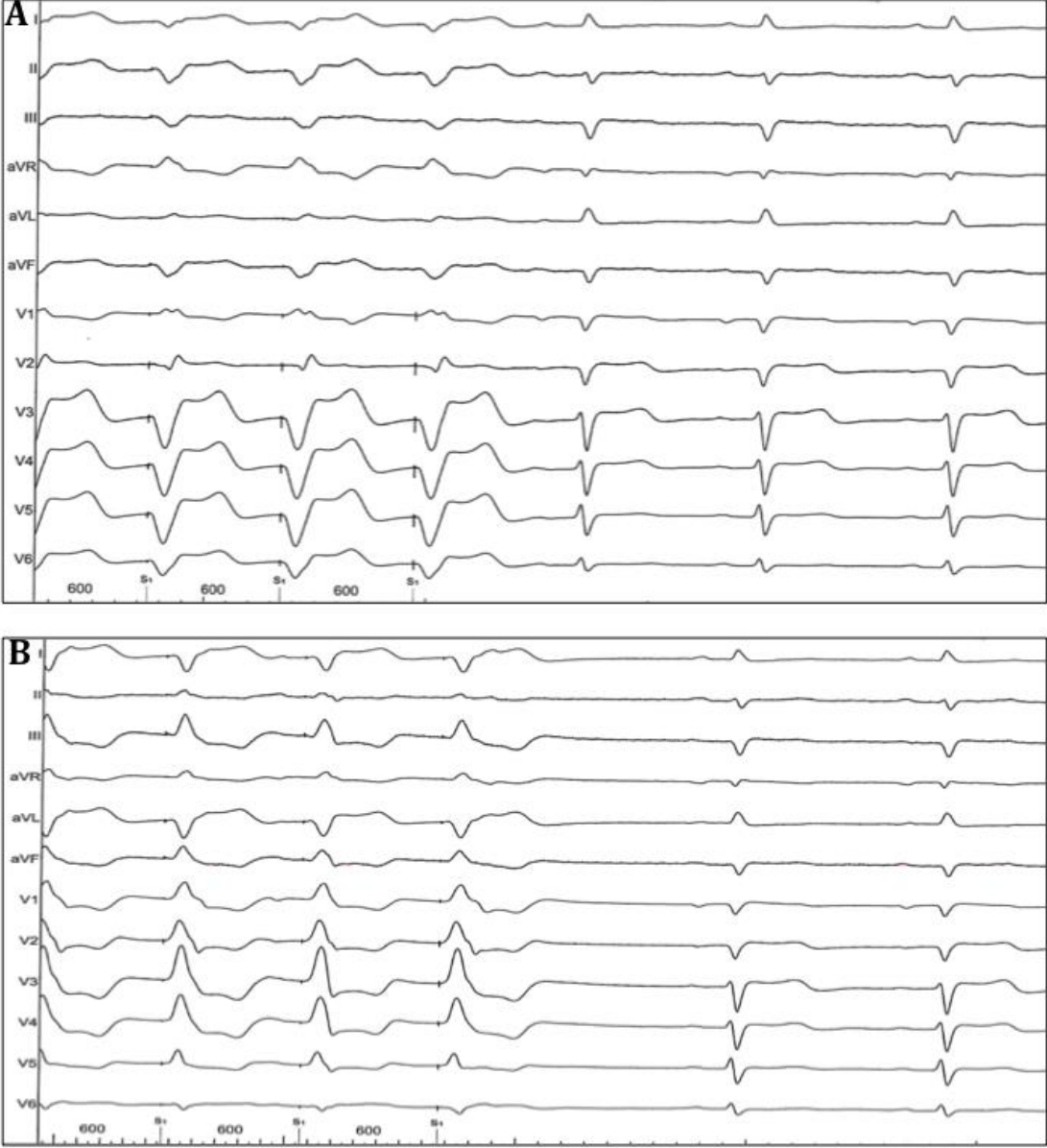
Die Patienten wurden im Rahmen ihrer elektrophysiologischen Behandlung untersucht. Alle Untersuchungen wurden unter Sedierung mittels Diazepam (Ratiopharm®, Deutschland) und Piritramid (Hameln®, Deutschland) durchgeführt, während die Vitalparameter überwacht wurden. Zur Stimulation des linken Ventrikels war ein transseptaler Zugang nötig. Dieser erfolgte mit einem SL-1 Katheter (Abbott, One St. Jude Medical Dr., St. Paul, MN, USA) in modifizierter Brokenbrough-Technik (BRK-1, Abbott, One St. Jude Medical Dr., St. Paul, MN, USA). Hierbei erfolgte ein venöser Zugang über die Leiste und der Katheter wurde in den rechten Vorhof vorgebracht. Anschließend konnte die Brokenbrough-Punktionsnadel in die Schleuse eingebracht werden. Unter Durchleuchtung wurde der korrekte Punktionsort ausgemacht und die Punktion konnte anschließend erfolgen [39].

Nach erfolgter transseptaler Punktion wurde die SL-1 Schleuse durch eine steuerbare Agilis Schleuse (Abbott, One St. Jude Medical De., St. Paul, MN, USA) oder eine steuerbare FlexCath Advance™ Schleuse (Medtronic Inc., Mounds View, MN, USA) ersetzt. Anschließend erfolgte die linksventrikuläre Stimulation vor der geplanten Ablationstherapie.

Die Stimulation wurde jeweils dort vollzogen, wo ein lokales Signal (Faszikelpotential) abgeleitet werden konnte. Um einen bifaszikulären Block zu erzeugen, erfolgte die Stimulation am links-anterioren Faszikel, mit dem resultierenden Bild eines RSB mit links-posteriorem Hemiblock, und die Stimulation des links-posterioren Faszikel um das Bild eines RSB mit links-anteriorem Hemiblock zu erhalten (Abbildung 9).

Die 12-Kanal-EKGs wurden aufgezeichnet über ein Bard EP Mapping System (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) bei 50 mm/s Vorschub. Anschließend erfolgte die Auswertung der erhobenen EKGs.

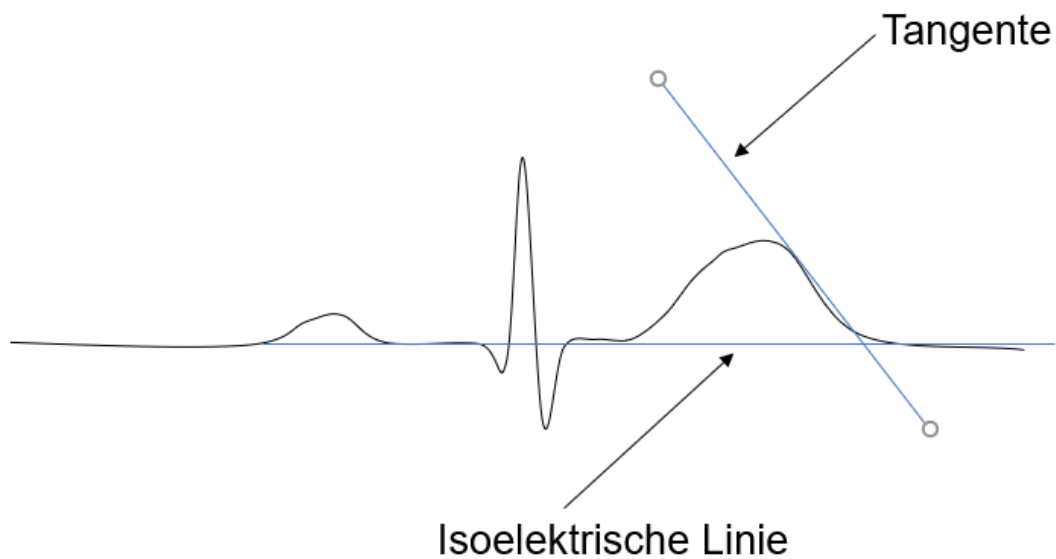
Abbildung 9: Bifaszikulärer Block durch Stimulation der linken Herzkammer, 12-Kanal-EKG mit Schreibgeschwindigkeit von 50mm/s. A: RSB + LAHB EKG während der Stimulation (linke Seite) und normale QRS-Komplexe in intrinsischem Herzrhythmus (rechte Seite). B: RSB + LPH



2.2.2 Auswertung der erhobenen EKGs

Die Auswertung der EKGs erfolgte mit einem Zirkel und einem EKG-Lineal. Zunächst wurde die Breite der QRS-Komplexe intrinsisch und stimuliert bestimmt. Hieraus folgten die Zeiten QRS_b für den Komplex der stimulierten Anteile, sowie QRS_i für die intrinsische Erregungsausbreitung. Die Messung erfolgte von Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der S-Zacke. Beim stimulierten EKG wurde der Stimulus-Spike für den Beginn der Messung benutzt. Anschließend wurde der J-Punkt auffindig gemacht. (Abbildung 2). Vom J-Punkt ausgehend wurde die Zeit bis zum Ende der T-Welle gemessen. Das Ende der T-Welle wurde mittels Tangentenmethode (Abbildung 10) festgelegt [31].

Abbildung 10: Modell: Tangentenmethode



Das JT-Intervall der intrinsischen Messungen wurden mit dem JT-Intervall der stimulierten Messung verglichen. Das QT-Intervall wurde in den Ableitungen bestimmt, welche am stärksten von den Veränderungen des erzeugten bifaszikulären Blocks betroffen waren, also das längste QT-Intervall aufwiesen [34]. Dies waren die präkordialen Ableitungen V1, V2 sowie V3. Da das QT-Intervall wie in Abschnitt 1.2 erläutert frequenzabhängig ist, erfolgte nun eine Korrektur. Gängige Formeln zur Korrektur für das QT-Intervall sind die Bazett-, die Fridericia- und die Hodges-Formel.

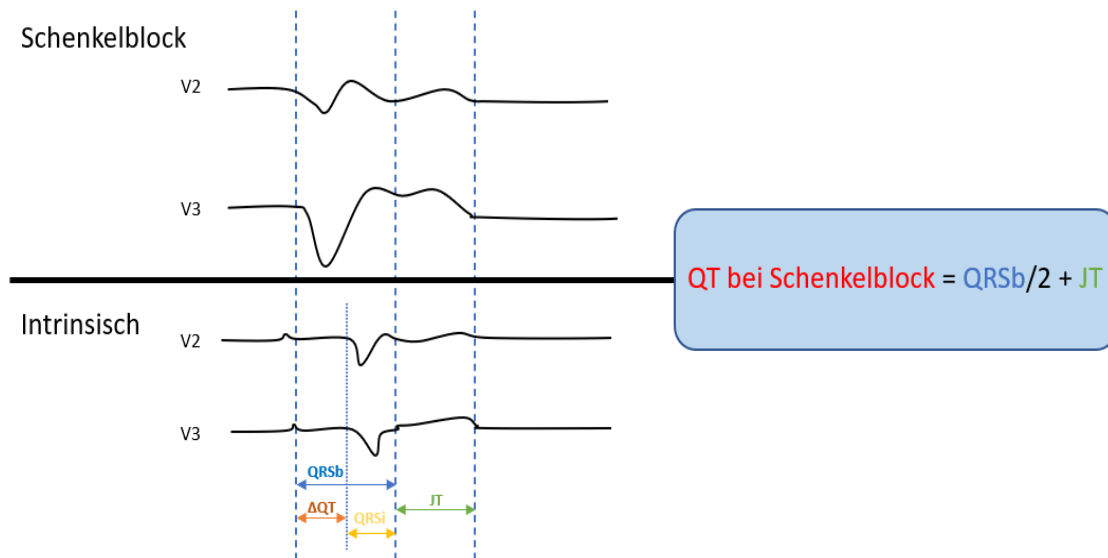
Tabelle 1: Formeln zur Bestimmung der QTc-Zeit

Bazett-Formel	Fridericia-Formel	Hodges-Formel
$QTc = QT/\sqrt{(RR \text{ in sek})}$	$QTc = QT/(RR^{0.33})$	$QTc = QT + 1.75(HR - 60)$

Auf die korrigierten Werte $QT_{cB/F/H}$ wurde bei den, durch die Stimulation veränderten Ableitungen, die vereinfachte Bogossian Formel (Abbildung 11) zum Erhalt von $QT_{mcB/F/H}$ angewendet. Verglichen wurden im Anschluss die intrinsische QTc-Zeit mit der QTc-Zeit mit zusätzlicher Korrektur des Blockbildes durch die Bogossian Formel um $\Delta QT_{mcB/F/H}$ zu erhalten. Hierüber konnte der Unterschied zwischen intrinsischem QT-Intervall und dem durch die Bogossian-Formel korrigierten QT-Intervall gezeigt werden.

Anschließend erfolgte der Vergleich der durch die verschiedenen Formeln (Bazett, Fridericia, Hodges) korrigierten Werte. Hierüber wurde überprüft, welche Formel zusammen mit der Bogossian-Formel, dem intrinsischen QT-Intervall am nächsten war und somit den geringsten Unterschied aufwies.

Abbildung 11: Vereinfachte „Bogossian-Formel“ zur Berechnung des „korrekten“ QT-Intervalls bei vorliegendem Schenkelblock



2.3 Statistik

Die erhobenen statistischen Daten wurden über eine computerisierte Datenbank (Microsoft Excel 2010, Microsoft, Redmond, Washington) analysiert und statistisch evaluiert mittels SPSS Software (Version 23.0.0). Dargestellt werden die Daten in Form von Durchschnitt \pm Standardabweichung. Der Shapiro-Wilk Test wurde genutzt, um die zugrunde liegende Normalverteilung zu überprüfen. Zur Darstellung der Unterschiede der Gruppen wurde der t-Test verwendet. Unterschiede wurden als signifikant angesehen, bei $p < 0,05$ (zweiseitiger T-Test).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Merkmalsverteilung

Insgesamt wurde 71 Patienten, welche die Kriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Der Altersdurchschnitt betrug 65 ± 11 Jahre. 67% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der durchschnittliche BMI betrug 28 ± 4 .

Ein Großteil (89%) der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Messung im Sinusrhythmus. Bei 11% lag ein Vorhofflimmern vor. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion war mit $59 \pm 5\%$ normwertig. Bezüglich Vorerkrankungen litten 32% der Patienten an einer koronaren Herzerkrankung, 67% an arterieller Hypertonie, 13% an Diabetes mellitus, 7% an einer Niereninsuffizienz und 7% wiesen in der Vergangenheit einen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) auf.

Die Patienten befanden sich während der Untersuchungen unter unterschiedlicher medikamentöser Therapie (Tabelle 3). 14% der Teilnehmer nahmen Klasse I, 75% Klasse II und 17% Klasse III Antiarrhythmika zu sich. Keiner der Studienteilnehmer nahm ein Antiarrhythmikum der Klasse IV ein. 63% standen unter ACE-Hemmer bzw. Sartan-Therapie, 26% unter Diuretika-Therapie. Die elektrophysiologischen Untersuchungen, welchen sich die Patienten unterzogen waren zum größten Teil Pulmonalvenenisolationen (PVI, 80%). Den anderen Teil machten mit 19% Ablationen von idiopathisch ventrikulären Tachykardien (VT) und 1% Ablationen von akzessorischen Leitungsbahnen aus.

Tabelle 2: Merkmalsverteilung Alter anhand des Geschlechts

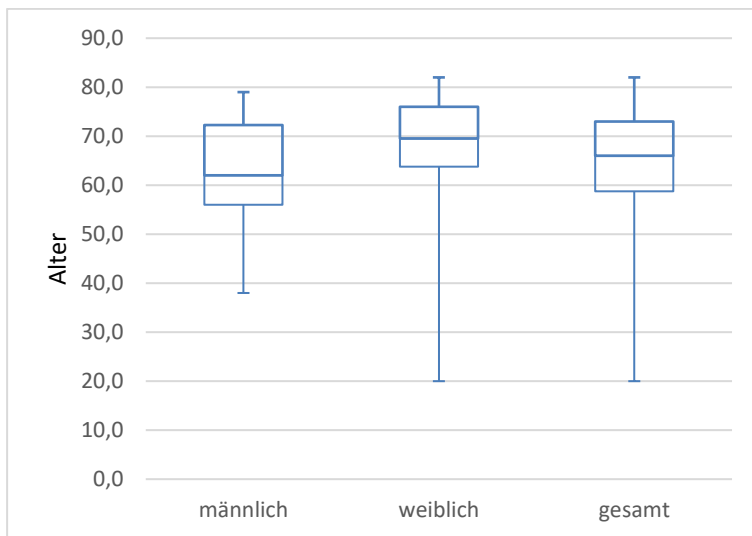


Tabelle 3: Verteilung der medikamentösen Therapie in der Patientenpopulation

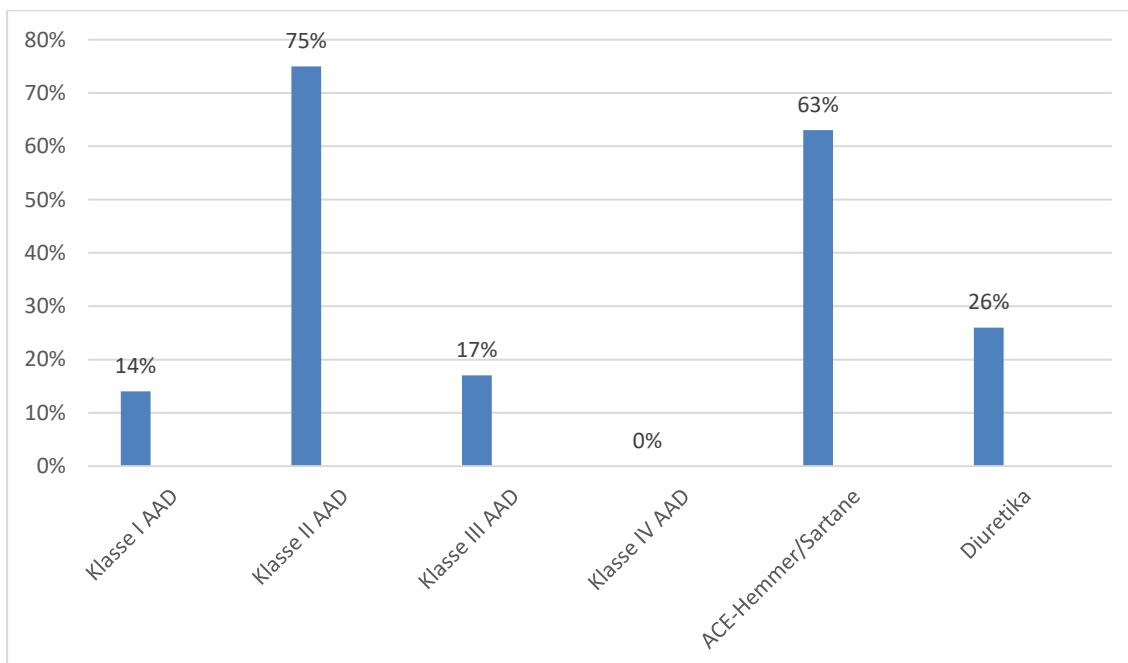


Tabelle 4: Patientencharakteristika

Anzahl (n) Patienten (gesamt)	71
Alter (Jahre)	65 ± 5
Männlich (%)	67%
BMI (kg/m ²)	28 ± 4
Kardialer Rhythmus	
- Sinusrhythmus (%)	89%
- Vorhofflimmern (%)	11%
LVEF (%)	59 ± 5
KHK (%)	
Art. Hypertonie (%)	67%
Diabetes (%)	13%
Niereninsuffizienz (%)	7%
Stattgehabter Apoplex/TIA (%)	7%
Therapie mit Antiarrhythmika (%)	
- Klasse I	14%
- Klasse II	75%
- Klasse III	17%
- Klasse IV	0%
ACE-Hemmer/Sartane (%)	63%
Diuretika (%)	26%
Elektrophysiologische Therapie	
- VESoder idiopathische VT-Ab- lation	19%
- AL Ablation	1%
- PVI	80%
Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung oder in Prozent angegeben	

3.2 Intrinsische Messungen

Bei den intrinsischen Messungen zeigte sich eine durchschnittliche Herzfrequenz von 69 ± 13 Schläge/Minute. Der QRS-Komplex konnte mit einer Dauer von 97 ± 3 ms gemessen werden, die intrinsische JT-Strecke mit 328 ± 38 ms. Die QT-Strecke wurde mit 425 ± 37 ms gemessen. Eine Frequenzkorrektur mittels Bazett-Formel (QT_{CB}) ergab 452 ± 28 ms. Demgegenüber ergab die Korrektur mittels Fridericia-Formel (QT_{CF}) 442 ± 25 ms und die der Hodges-Formel (QT_{CH}) 441 ± 24 ms. Ein Vergleich der Messungen eines Berufsanfängers mit denen eines erfahrenen Elektrophysiologen zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Messung des QT-Intervalls nach Frequenzkorrektur (Tabelle 4).

3.3 Messungen nach Stimulation

Bei der Stimulation des linken Ventrikels zeigte sich dieser durch das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen (VES) während der Stimulationsmanöver als vulnerabel. Zur Suppression der unerwünschten Extrasystolen musste daher mit einer höheren Frequenz stimuliert werden. Nach Titration der Frequenz war es erforderlich diese deutlich über der intrinsischen zu wählen, um einen stabilen stimulierten Rhythmus zu erhalten. Die Stimulation der Herzkammer durch die Elektrode erfolgte mit einer durchschnittlich um 36 ± 18 Schläge/Minute höheren Frequenz als die des intrinsischen Rhythmus.

Hierbei konnten, je nach Korrekturformel und Stimulationsort, unterschiedliche QT_c -Zeiten gemessen werden. Nach Frequenzkorrektur mit der Bazett-Formel konnte eine durchschnittliche QT_{CB} -Zeit von 466 ± 37 ms für den Rechtsschenkelblock mit links-anteriorem Hemiblock (RSB + LAHB) und eine QT_{CB} -Zeit von 471 ± 31 ms für den Rechtsschenkelblock mit links-posteriorem Hemiblock (RSB + LPHB) gemessen werden. Die Fridericia-Formel zeigte beim RSB + LAHB eine QT_{CF} -Zeit von 425 ± 33 ms und für den RSB + LPHB 431 ± 27 ms. Die Hodges-Formel zeigte für den RSB + LAHB eine QT_{CH} -Zeit von 435 ± 26 ms und für den RSB + LPHB 438 ± 23 ms. In den Messungen konnte erneut kein signifikanter Unterschied der Zeiten der beiden Untersucher festgestellt werden (Tabelle 4).

Tabelle 5: Vergleich der durchschnittlichen EKG-Zeiten, intrinsisch und mit erzeugtem bifaszikulären Block, nach Frequenzkorrektur mit der Bazett, Fridericia und Hodges-Formel

	Berufsanfänger	Elektrophysiologe	P-Wert
intrinsisch			
HF (bpm)	69 ± 13		
QRS (ms)	98 ± 4	97 ± 7	n.s.
JT (ms)	327 ± 31	328 ± 38	n.s.
QT (ms)	426 ± 31	425 ± 37	n.s.
QT _{CB} (ms)	452 ± 28	452 ± 28	n.s.
QT _{CF} (ms)	443 ± 32	442 ± 25	n.s.
QT _{CH} (ms)	442 ± 20	441 ± 24	n.s.
stimuliert RSB + LAHB			
HF (bpm)	106 ± 18		.
QRS (ms)	171 ± 18	175 ± 21	n.s.
JT (ms)	268 ± 32	264 ± 35	n.s.
QT (ms)	444 ± 37	442 ± 42	n.s.
QT _{CB} (ms)	471 ± 35	466 ± 37	n.s.
QT _{CF} (ms)	429 ± 30	425 ± 33	n.s.
QT _{CH} (ms)	438 ± 25	435 ± 26	n.s.
stimuliert RSB + LPHB			
HF (bpm)	103 ± 20		
QRS (ms)	177 ± 17	179 ± 20	n.s.
JT (ms)	268 ± 29	268 ± 31	n.s.
QT (ms)	450 ± 32	451 ± 36	n.s.
QT _{CB} (ms)	471 ± 31	471 ± 31	n.s.
QT _{CF} (ms)	431 ± 27	431 ± 27	n.s.
QT _{CH} (ms)	438 ± 24	438 ± 23	n.s.
Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben			

3.4 Anwendung der Bogossian-Formel

Die in Abbildung 11 gezeigte Bogossian-Formel wurde im Folgenden auf die stimulierten und durch die verschiedenen Formeln korrigierten QTc-Zeiten angewendet ($QTm_{CB/F/H}$). Für den RSB mit LAHB ergab sich ein QTm_{CB} von 471 ± 35 ms, ein QTm_{CF} von 429 ± 30 ms und ein QTm_{CH} von 438 ± 25 ms. Für den RSB mit LPHB zeigt sich ein QTm_{CB} von 471 ± 31 ms, ein QTm_{CF} von 431 ± 27 ms und ein QTm_{CH} von 438 ± 24 ms (Tabelle 5).

Tabelle 6: Vergleich der Auswertung der QTc-Intervalle nach Anwendung der Bogossian-Formel und Frequenzkorrektur durch Berufsanfänger vs. erfahrenen Elektrophysiologen

	Berufsanfänger	Elektrophysiologe	P-Wert
intrinsisch			
QTm _{CB} (ms)	452 ± 28	452 ± 28	n.s.
QTm _{CF} (ms)	443 ± 21	442 ± 25	n.s.
QTm _{CH} (ms)	442 ± 20	441 ± 24	n.s.
stimuliert RSB + LAHB			
QTm _{CB} (ms)	471 ± 35	466 ± 37	n.s.
QTm _{CF} (ms)	429 ± 30	425 ± 33	n.s.
QTm _{CH} (ms)	438 ± 25	435 ± 26	n.s.
stimuliert RSB + LPHB			
QTm _{CB} (ms)	471 ± 31	471 ± 31	n.s.
QTm _{CF} (ms)	431 ± 27	431 ± 27	n.s.
QTm _{CH} (ms)	438 ± 24	438 ± 23	n.s.
Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben			

3.5 Vergleich der intrinsischen $QTc_{B/F/H}$ -Werte mit den Werten nach Anwendung der Bogossian-Formel $QTm_{c_{B/F/H}}$

Nach Frequenzkorrektur und Anwendung der Bogossian Formel konnten die Werte des intrinsischen Rhythmus und die des stimulierten Rhythmus verglichen werden.

Hierbei zeigte sich für die Bazett-Formel ein ΔQTm_{c_B} von 15 ± 33 ms beim RSB + LAHB und 20 ± 30 ms für den RSB + LPHB. Für die Fridericia-Formel zeigte sich beim RSB + LAHB ein ΔQTm_{c_F} von -17 ± 27 ms und beim RSB + LPHB von -11 ± 23 ms. Für die Hodges-Formel konnte ein ΔQTm_{c_H} von -6 ± 25 ms beim RSB + LAHB und ein ΔQTm_{c_H} von -3 ± 24 für den RSB + LPHB erhoben werden. Während die Bazett-Formel eine deutliche Überschätzung der Werte lieferte und die Fridericia-Formel zur Unterschätzung neigt, zeigte die Hodges-Formel in Kombination mit der Bogossian-Formel die genauesten Ergebnisse im Vergleich zu den intrinsischen Werten.

Tabelle 7: Vergleich der errechneten Δ -Werte mit Frequenzkorrektur

	Berufsanfänger	Elektrophysiologe	P-Wert
stimuliert RSB + LAHB			
ΔQTm_{c_B} (ms)	19 ± 35	15 ± 33	n.s.
ΔQTm_{c_F} (ms)	-13 ± 28	-17 ± 27	n.s.
ΔQTm_{c_H} (ms)	-3 ± 25	-6 ± 25	n.s.
stimuliert RSB + LPHB			
ΔQTm_{c_B} (ms)	19 ± 32	20 ± 30	n.s.
ΔQTm_{c_F} (ms)	-12 ± 25	-11 ± 23	n.s.
ΔQTm_{c_H} (ms)	-4 ± 24	-3 ± 24	n.s.
Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben			

3.6 Auswirkung des Stimulationsortes auf das QT-Intervall

Im Rahmen eines RSB mit LAHB konnte ein durchschnittliches QT-Intervall von 442 ± 42 ms gemessen werden. Dagegen zeigt sich ein durchschnittliches QT-Intervall von 451 ± 36 ms beim RSB mit LPHB. Ein signifikanter Unterschied der QT-Intervalle bei Veränderung des Stimulationspunktes konnte nicht nachgewiesen werden.

4 Diskussion

4.1 Evaluation der QT-Intervalle bei Rechtsschenkelblock und bifaszikulärem Block

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals zeigen, dass mit der Anwendung der Bogossian Formel eine zuverlässige Korrektur des QT-Intervalls bei Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks und bifaszikulären Blocks möglich ist. Schenkelblöcke sind häufig zu findende EKG-Veränderungen. Ein Rechtsschenkelblock findet sich bei ca. 1% der Allgemeinbevölkerung und bifaszikuläre Blöcke bei bis zu 8% von denjenigen, die mit einer Synkope ins Krankenhaus eingeliefert werden [7, 26]. Die korrekte Bestimmung des QT-Intervalls stellt schon ohne Vorliegen eines Schenkelblocks eine Herausforderung dar. So wurde in einer Studie die Akkuratessse der Bestimmung des QT-Intervalls durch Kardiologen und Elektrophysiologen untersucht [43]. Hierbei konnte eine fehlerlose Bestimmung in lediglich 60% der Fälle erhoben werden. Ein vorliegender Schenkelblock erschwert die Bestimmung des QT-Intervalls zusätzlich. Für den Linksschenkelblock konnte die Bogossian Formel bereits gute Ergebnisse in der klinischen Anwendung zeigen, wobei hier, in Kombination mit der Bazett-Formel eine Überschätzung des QT-Intervalls beobachtet werden konnte, welche in diesem Rahmen als Sicherheitsmarge genutzt wurde [14]. Die Messung der QT-Zeit und Korrektur bei vorliegendem Rechtsschenkelblock wurde bislang nur in einer pädiatrischen Studie untersucht. Hierbei wurde eine Formel entwickelt, welche die Anwendung bei 0,3 – 18 Jährigen fand [27]. Ein Großteil der Schenkelblöcke entstand dabei sekundär durch kardiochirurgische Eingriffe bei z.B. Fallot-Tetralogie Operationen. Hierbei konnten Formeln zur Korrektur entwickelt werden und im Vorher-Nachher-Vergleich, wie in der vorliegenden Arbeit, überprüft werden. Die resultierenden Formeln zeigen sich jedoch komplexer und sind daher im klinischen Alltag nicht so unproblematisch anwendbar wie die Bogossian-Formel. Zudem wurden die Formeln nie bei Erwachsenen validiert. Eine Methode zur Korrektur eines bifaszikulären Blocks und des Rechtsschenkelblocks bei Erwachsenen, sowie deren Auswirkung auf die Länge des QT-Intervalls wurde daher, bis zu dieser Arbeit, nicht untersucht.

Um die Veränderungen am QRS-Komplex, welche bei einer Depolarisationsstörung entstehen zu umgehen, ist das Monitoring der JT-Strecke ein beschriebener alternativer Ansatz und zeigt sich so in den Empfehlungen der American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) / Heart Rythm Society (HRS) [3, 34, 41]. Viele Studien belegen die Unabhängigkeit des JT-Intervalls von der Depolarisation und somit den klinischen Nutzen [11]. Trotzdem ist bis heute die Anwendung des JT-Intervalls statt des QT-Intervalls im klinischen Alltag nicht der Standard [4]. Ursächlich hierfür ist am

ehesten die geringe klinische Erfahrung, sowie die Unsicherheit im Umgang mit dem JT-Intervall. Zusätzlich erfolgt die Erhebung der QT-Intervalle bei den meisten EKG-Geräten automatisch mit gleichzeitiger Frequenzkorrektur. Diese automatische Berechnung ist bei vorhandenem Schenkelblock jedoch nicht möglich.

Auch etablierte Verfahren zur Herzfrequenzkorrektur des JT-Intervalls fehlen bislang. Die vom JT-Intervall abgebildete Repolarisation ist maßgeblich in ihrer Ausprägung von der Herzfrequenz abhängig. Daher ist eine Korrektur, wie auch bei dem QT-Intervall erforderlich [19]. So konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Verkürzung des JT-Intervalls bei linksventrikulärer Stimulation gegenüber dem intrinsischen JT-Intervall beobachtet werden. Dies ist in der hohen Stimulationsfrequenz begründet, welche für einen stabilen Kammerrhythmus gewählt werden musste. Erst bei deutlich über der intrinsischen Herzfrequenz liegenden Stimulationsraten konnte dieser erreicht werden. In der vorangegangenen Studie zum Linksschenkelblock mit rechtsventrikulärer Stimulation war die Erhöhung der Frequenz nicht erforderlich, sodass sich hier auch keine signifikante Veränderung des JT-Intervalls zeigte [4].

Die Problematik der Frequenzkorrektur und die geringere Erfahrung bei der Bestimmung und dem Umgange mit dem JT-Intervall führen im klinischen Alltag zu einer selteneren Anwendung. Die Bogossian Formel bietet für diese Problematiken eine gute Alternative. Zum einen korrigiert sie lediglich Depolarisationsveränderungen und kann so, ähnlich wie das JT-Intervall eine Repolarisationsveränderung unabhängig erkennen. Dies macht in der Praxis ein verbessertes Monitoring bei Patienten mit QT-Intervall verlängernden Substanzen wahrscheinlich, da diese Substanzen insbesondere Veränderungen der Repolarisation bewirken [21]. Zusätzlich bietet die Formel die Möglichkeit, dass im klinischen Alltag etablierte QT-Intervall auch für Patienten mit einem vorhandenen Schenkelblock zu nutzen.

Bei den untersuchten EKG's handelt es sich um artifiziell induzierte Depolarisationsstörungen, ähnlich zu den vorangegangenen Studien zur QT-Intervall Korrektur bei vorhandenem Linksschenkelblock. Die initial experimentell entwickelte Bogossian Formel konnte seine klinische Anwendbarkeit bereits in Abwesenheit artifizieller Stimulationsmanöver zeigen [5]. In einer Studie wurden Patienten, welche sich einer transkatheter-Aortenklappenimplantation unterzogen, vorher und nachher untersucht. Die mittels Kathetertechnik eingeführte Kunstklappen führten in einem Teil der Patienten zu einer permanenten Blockierung des linken Tawaraschenkels. Die Patienten zeigten also nach der Untersuchung einen neu aufgetretenen kompletten Linkschenkelblock. Ein Vorher-

Nachher Vergleich nach Anwendung der Bogossian-Formel konnte so die klinische Anwendung belegen, ohne dass eine Stimulation zu einem artifiziellen Block führen musste.

In der aktuellen Arbeit wurde auf die Erzeugung isolierter Rechtsschenkelblöcke durch ein zusätzliches Aufsuchen und Stimulation des linken Tawaraschenkels verzichtet, um so unnötige prolongierte Untersuchungszeiten zu vermeiden. Durch die artifizielle Erzeugung bifaszikulärer Blockbilder war ein Rechtsschenkelblock für die benötigten Messungen bereits vorhanden. Die erzeugten Hemiblöcke veränderten die elektrische Herzachse, während die Beeinflussung und Verzögerung des QRS-Intervalls in den rechtspräkordialen Ableitungen durch den miterzeugten Rechtsschenkelblock bedingt war. Eine zusätzliche Prolongation der QT-Intervalle durch einen Hemiblock konnte auch in anderen Arbeiten, welche sich mit ventrikulärer Reizleitung beschäftigten, nicht gezeigt werden [42]. Daher ist die Anwendung der Formel auf einen isolierten Rechtsschenkelblock ohne weitere Modifikationen gerechtfertigt. Auch wird hierdurch deutlich, warum sich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied in der Dauer der QT-Intervalle zwischen den beiden Stimulationsorten bzw. zwischen RSB mit LAHB und RSB mit LPHB zeigte, weshalb auch hier keine Anpassung der Formel erforderlich ist.

Die vorliegende Arbeit zeigt mit der Bogossian Formel eine anwenderfreundliche Möglichkeit zur Berechnung des QT-Intervalls bei vorliegendem Rechtsschenkelblock und bifaszikulären Block und bietet somit das Potential eine Alternative zur klinisch wenig verbreiteten Verwendung der JT-Intervall Bestimmung zu sein.

4.2 Einfluss unterschiedlicher Formeln der Frequenzkorrektur in Kombination mit der Bogossian Formel auf die Akkuratess e der Erhebung der QTc-Zeit

In der vorliegenden Arbeit kamen unterschiedliche Formeln zur Frequenzkorrektur zum Einsatz und wurden im Anschluss verglichen. Zur Anwendung kam die Bazett-Formel, die Fridericia-Formel und die Hodge-Formel nach Korrektur der QRS-Komplexe durch die Bogossian-Formel bei artifiziell induzierten Schenkelblock. Bei Nutzung der Hodges-Formel wurde im Rahmen unserer Ergebnisse die geringsten Abweichungen zwischen intrinschem QTc-Intervall und korrigiertem QTc-Intervall beobachtet. Bei der Anwendung der Bazett-Formel zeigt sich mit steigenden Herzfrequenzen eine deutliche Überschätzung des QT-Intervalls [28, 34]. Dies konnte auch bei den vorrangingen Studien zur Bogossian Formel beobachtet werden [14, 44]. Trotzdem ist die Bazett-Formel die am meisten genutzte Formel für die Frequenzkorrektur, was vermutlich in der weit verbreiteten automatisierten Berechnung der EKG-Geräte begründet liegt. Die angewendete

Fridericia-Formel führt in der vorliegenden Arbeit zu einer Unterschätzung des QT-Intervalls. Bei der Nutzung dieser Formeln sind Abweichungen von mehr als 20 ms, im Vergleich zu den intrinsischen QTc-Intervallen möglich [25, 34].

In der Literatur ist der Vorteil der Hodges-Formel in der Akkuratessse bei tachykarden Herzrhythmen beschrieben [28]. In der vorliegenden Arbeit war eine Korrektur von tachykarden Frequenzen im Rahmen der Stimulation erforderlich. Die geringeren Abweichungen der korrigierten QTc-Intervalle bei Nutzung der Hodges-Formel kann daher in der Methodik begründet sein. Betrachtet man die hohe Herzfrequenzvariabilität von Patienten im Krankenhaus oder in Arztpraxen, erscheint eine Formel, welche sich auch bei sehr hohen Herzfrequenzen Akkurat zeigt, praktikabel. Ein weiterer positiver Aspekt bei der Nutzung der Hodges-Formel ist, dass sie als einzige ein unabhängiges Individuelles Streberisiko im Rahmen einer QTc-Verlängerung zeigen konnte. Das bedeutet, eine QTc-Verlängerung, berechnet durch die Hodges-Formel, konnte als einzige Formel auch ein steigendes Sterberisiko bei steigender QTc-Zeit zeigen [28].

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich die Nutzung der Hodges-Formel nach Korrektur einer QRS-Verbreiterung durch die Bogossian-Formel am geeignetsten für die Anwendung im klinischen Alltag. Eine Nutzung der Fridericia-Formel erscheint ebenso möglich, wobei hier eine mögliche Unterschätzung der tatsächlichen QTc-Intervalle bei vorliegender Tachykardie berücksichtigt werden sollte.

4.3 Untersucherunabhängigkeit

Ein wichtiges Merkmal einer Formel, welche im klinischen Alltag genutzt werden soll, ist die Unabhängigkeit vom Untersucher. Das Ziel der Formel ist ein breiter Einsatzbereich von jungem Assistenzarzt bis hin zum Facharzt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Zeiten sowie die darauffolgende Anwendung der Bogossian-Formel von einem Berufsanfänger in Vergleich zu einem erfahrenen Elektrophysiologen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Praktikabilität der Formel, die in vorangegangenen Studien zur Bogossian Formel beim Linksschenkelblock gezeigt werden konnte [5, 44].

4.4 Patientenkollektiv

Betrachtet man die Geschlechterverteilung des Patientengutes in der vorliegenden Arbeit, fällt ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes auf. In der Literatur sind deutliche Unterschiede im Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei den Geschlechtern beschrieben. So scheinen Frauen häufiger unter symptomatischen supraventrikulären Tachykardien und einem Long-QT Syndrom zu leiden. Bei Männern sind dagegen Vorhofflimmern und ein plötzlicher Herztod häufiger beschrieben [45]. Dies könnte auch Ursache des Geschlechterungleichgewichtes in der vorliegenden Arbeit sein, bei der insbesondere Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation (PVI) und der damit einhergehenden elektrophysiologischen Untersuchung eingeschlossen wurden. Auch ein erhöhter BMI ist mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, besonders Vorhofflimmern, assoziiert [29]. Dies erklärt auch den gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten BMI (26,0 (Allgemeinbevölkerung) zu 28,0 (Patientenkollektiv)) [38]. Es handelt bei den eingeschlossenen Patienten ausschließlich um solche mit Erkrankungen des Erregungsleitungs- bzw. -bildungs-Systems. Dennoch konnte bei 89% der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Sinusrhythmus dokumentiert werden. Bei 11% wurden die Messungen unter Vorhofflimmern durchgeführt. Ein großer Teil der behandelten Rhythmusstörungen war zum Zeitpunkt der Untersuchungen also paroxysmal. Im Verlauf entwickelt sich ein paroxysmales Vorhofflimmern meist zu einem persistierenden und dann zu einem permanenten Vorhofflimmern [22]. Einer elektrophysiologischen Untersuchung unterziehen sich insbesondere Patienten im frühen Stadium der Erkrankung, was das häufige Auftreten eines physiologischen Sinusrhythmus bei den Probanden in der vorliegenden Arbeit erklärt. Hier liegt auch die gegenüber der Normalbevölkerung überdurchschnittlich hohe Prävalenz einer antiarrhythmischen Therapie begründet. Besonders konnte ein hoher Anteil einer Betablocker Therapie erhoben werden. Dies liegt insbesondere daran, dass eine Betablocker Therapie weiterhin die Standardtherapie nach europäischen Leitlinien zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern darstellen [18]. Statistisch signifikante Unterschiede resultierten aus der unterschiedlichen Medikation nicht.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die schon bei Linksschenkelblock evaluierte Bogossian Formel zur Korrektur des QT-Intervalls für den Rechtsschenkelblock und bifaszikulären Block geprüft. Ein bifaszikulärer Block konnte mithilfe von linksventrikulärer Stimulation in der elektrophysiologischen Untersuchung erzeugt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Bogossian-Formel im Rahmen von bifaszikulären Blöcken nach Frequenzkorrektur gute Näherungswerte zu den tatsächlichen QT-Intervallen liefert. Zur Frequenzkorrektur wurden verschiedene Formeln verwendet, wobei die Kombination mit der Hodges-Formel dem intrinsischen QT-Intervall am nächsten kommt. Eine Untersucherunabhängigkeit in der Anwendung konnte im Rahmen eines Vergleiches zwischen erfahrener Elektrophysiologen mit einem Berufsanfänger bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit belegt damit die Anwendbarkeit der Bogossian-Formel auch bei vorliegendem Rechtsschenkelblock und bifaszikulären Block, insbesondere gemeinsam mit der Frequenzkorrektur durch die Hodges-Formel. Wie auch in den letzten Arbeiten zu der Formel dargelegt, ist sie ein einfaches und untersucherfreundliches Werkzeug zur Korrektur eines vorliegenden Schenkelblocks zur Berechnung des tatsächlichen QT-Intervalls und so zur Detektion von erworbenen oder kongenitalen Long-QT-Syndromen.

Conclusion

In this study the Bogossian formula was, similar to preceding studies for patients with left bundle-branch block (LBBB) tested to evaluate the true QT-interval in patients with right-bundle branch block (RBBB) and bifascicular blocks. Bifascicular blocks were created by left ventricular pacing under electrophysiological treatment. In the presence of bifascicular blocks the Bogossian formula showed good result in combination with a heart rate correction. The heart rate correction was done with different formulas in which the Hodges formula showed the best results. A reproducibility and so an independency of the results could be shown by a comparison of a young physician with an electrophysiologist.

The Bogossian formula shows its applicability for RBBB and bifascicular blocks in combination with the Hodges formula. It shows to be a simple and an operator-friendly tool to estimate the true QTc-interval.

6 Limitation/Ausblick

Ein limitierender Faktor ergibt sich daraus, dass bei den elektrophysiologischen Untersuchungen keine isolierten Rechtsschenkelblöcke erzeugt wurden. Eine mögliche Anwendung der Formel auf Rechtsschenkelblöcke kann im Rahmen der äquivalenten Veränderungen in den genutzten Ableitungen aber angenommen werden.

Die weit verbreitete automatisierte Messung der Bazett-Formel in den EKG-Geräten sollte zunehmend durch eine automatische Berechnung mit der Hodges-Formel ergänzt werden. Eine alleinige Berechnung der QTc-Zeit durch die Bazett-Formel ist aufgrund der mangelnden Akkuratessse nicht mehr zeitgemäß. Eine automatisierte Auswertung mit der Bogossian-Formel bei vorliegendem Schenkelblock ($QRS > 120 \text{ ms}$) sollte in EKG-Geräte implementiert werden.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Schema der Erregungsausbreitung an Herzmuskelzellen mit abgeleiteter Spannungsmessung.....	2
Abbildung 2:	Ableitungen nach Einthoven und Goldberger	3
Abbildung 3:	Reizleitungssystem des Herzens	4
Abbildung 4:	EKG im Sinusrhythmus.....	5
Abbildung 5:	Schema einer Torsade-de-Pointes-Tachykardie: a) Sinusrhythmus mit ventrikulärer Extrasystole (VES) und Torsade mit Übergang wieder in den Sinusrhythmus (klinisch kommt es hierbei zur Synkope) b) Sinusrhythmus mit VES und Torsade mit Übergang in Kammerflimmern (klinisch kommt es zum plötzlichen Herztod)....	7
Abbildung 6:	Genetische Mutationen beim Long-QT-Syndrom	8
Abbildung 7:	Verschiedene Arten des Schenkelblocks	9
Abbildung 8:	Schematische Darstellung eines normalen QRS-Komplexes (a) gegen einen schenkelblockartig verbreiterten (b).....	10
Abbildung 9:	Bifaszikulärer Block durch Stimulation der linken Herzkammer, 12-Kanal-EKG mit Schreibgeschwindigkeit von 50mm/s. A: RSB + LAHB EKG während der Stimulation (linke Seite) und normale QRS-Komplexe in intrinsischem Herzrhythmus (rechte Seite). B: RSB + LPH	14
Abbildung 10:	Modell: Tangentenmethode	15
Abbildung 11:	Vereinfachte „Bogossian-Formel“ zur Berechnung des „korrekten“ QT-Intervalls bei vorliegendem Schenkelblock.....	17
Tabelle 1:	Formeln zur Bestimmung der QTc-Zeit	16
Tabelle 2:	Merkmalsverteilung Alter anhand des Geschlechts.....	19
Tabelle 3:	Verteilung der medikamentösen Therapie in der Patientenpopulation	19
Tabelle 4:	Patientencharakteristika.....	20
Tabelle 5:	Vergleich der durchschnittlichen EKG-Zeiten, intrinsisch und mit erzeugtem bifaszikulären Block, nach Frequenzkorrektur mit der Bazett, Fridericia und Hodges- Formel.....	22
Tabelle 6:	Vergleich der Auswertung der QTc-Intervalle nach Anwendung der Bogossian-Formel und Frequenzkorrektur durch Berufsanfänger vs. erfahrenen Elektrophysiologen	23
Tabelle 7:	Vergleich der errechneten Δ -Werte mit Frequenzkorrektur	24

8 Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmische Therapie
EKG	Elektrokardiogramm
aVR/aVL/aVF	augmented voltage right/left/foot
mV	Millivolt
QRS/ST/QT/JT	Bezieht sich auf die Punkte des EKG's
LSB	Linksschenkelblock
LAHB	Links-anteriorer Hemiblock
LPHB	Links-posteriorer Hemiblock
RSB	Rechtsschenkelblock
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall
QT _{CB/F/H}	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall durch die verschiedenen Formeln (B = Bazett, F = Fridericia, H = Hodges)
QTm	Durch Bogossian-Formel korrigiertes QT-Intervall (m=modifiziert)
ΔQT	Differenz des intrinsischen QT-Intervalls mit dem durch die Bogossian-Formel korrigierten QT-Intervall
ACE	Angotensin converting Enzym
BMI	Body-mass-Index
TIA	transitorisch ischämische Attacke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
VT	ventrikuläre Therapie
PVI	Pulmonalvenenisolation
VW	Premature ventricular contractions/vorzeitige ventrikuläre Kontraktion

9 Literaturverzeichnis/Quellenangaben

- [1] Al-Khatib, S. M., LaPointe, N. M. A., Kramer, J. M., and Califf, R. M. 2003. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 289, 16, 2120–2127.
- [2] Antzelevitch, C. 2006. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1080, 268–281.
- [3] Berul, C. I., Sweeten, T. L., Dubin, A. M., Shah, M. J., and Vetter, V. L. 1994. Use of the rate-corrected JT interval for prediction of repolarization abnormalities in children. *The American journal of cardiology* 74, 12, 1254–1257.
- [4] Bogossian, H., Frommeyer, G., Ninios, I., Hasan, F., Nguyen, Q. S., Karosiene, Z., Mijic, D., Kloppe, A., Suleiman, H., Bandorski, D., Seyfarth, M., Lemke, B., Eckardt, L., and Zarse, M. 2014. New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block. *Heart rhythm* 11, 12, 2273–2277.
- [5] Bogossian, H., Frommeyer, G., Ninios, I., Pechlivanidou, E., Hasan, F., Nguyen, Q. S., Mijic, D., Kloppe, A., Karosiene, Z., Margkarian, A., Bandorski, D., Schultes, D., Erkapic, D., Seyfarth, M., Lemke, B., Eckardt, L., and Zarse, M. 2017. A new experimentally validated formula to calculate the QT interval in the presence of left bundle branch block holds true in the clinical setting. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 22, 2.
- [6] Bruyne, M. C. de, Hoes, A. W., Kors, J. A., Hofman, A., van Bommel, J. H., and Grobbee, D. E. 1999. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *European heart journal* 20, 4, 278–284.
- [7] Bussink, B. E., Holst, A. G., Jespersen, L., Deckers, J. W., Jensen, G. B., and Prescott, E. 2013. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *European heart journal* 34, 2, 138–146.
- [8] Ching, C.-K. and Tan, E.-c. 2006. Congenital long QT syndromes: clinical features, molecular genetics and genetic testing. *Expert review of molecular diagnostics* 6, 3, 365–374.
- [9] Chockalingam, P., Mizusawa, Y., and Am Wilde, A. 2015. Channelopathies - emerging trends in the management of inherited arrhythmias. *Indian pacing and electrophysiology journal* 15, 1, 43–54.

- [10] Collins, K. K. and van Hare, G. F. 2006. Advances in congenital long QT syndrome. *Current opinion in pediatrics* 18, 5, 497–502.
- [11] Crow, R. S., Hannan, P. J., and Folsom, A. R. 2003. Prognostic Significance of Corrected QT and Corrected JT Interval for Incident Coronary Heart Disease in a General Population Sample Stratified by Presence or Absence of Wide QRS Complex. *Circulation* 108, 16, 1985–1989.
- [12] Davey, P. 2000. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Progress in cardiovascular diseases* 42, 5, 359–384.
- [13] Elming, H., Holm, E., Jun, L., Torp-Pedersen, C., Køber, L., Kircshoff, M., Malik, M., and Camm, J. 1998. 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. *European heart journal* 19, 9, 1391–1400.
- [14] Frommeyer, G., Bogossian, H., Pechlivanidou, E., Conzen, P., Gemein, C., Weipert, K., Helmig, I., Chasan, R., Johnson, V., Eckardt, L., Hamm, C. W., Seyfarth, M., Lemke, B., Zarse, M., Schmitt, J., and Erkapic, D. 2017. Applicability of a Novel Formula (Bogossian formula) for Evaluation of the QT-Interval in Heart Failure and Left Bundle Branch Block Due to Right Ventricular Pacing. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 40, 4, 409–416.
- [15] Fye, W. B. 1994. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *The American journal of cardiology* 73, 13, 937–949.
- [16] Guan, D.-w. and Zhao, R. 2010. Postmortem genetic testing in sudden cardiac death due to ion channelopathies. *Fa yi xue za zhi* 26, 2, 120–127.
- [17] Hamm, C. W., Willems, S., and Baldus, S. 1998. *Checkliste EKG. 22 Tabellen*. Checklisten der aktuellen Medizin. Thieme, Stuttgart.
- [18] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., van Gelder, I. C., van Putte, B. P., Watkins, C. L., Kirchhof, P., Kühne, M., Aboyans, V., Ahlsson, A., Balsam, P., Bauersachs, J., Benussi, S., Brandes, A., Braunschweig, F., Camm, A. J., Capodanno, D., Casadei, B., Conen, D., Crijns, H. J. G. M., Delgado, V., Dobrev, D., Drexel, H., Eckardt, L., Fitzsimons, D., Folliguet, T., Gale, C. P., Gorenek, B., Haeusler, K. G., Heidbuchel, H., Jung, B., Katus, H. A., Kotecha, D., Landmesser, U., Leclercq, C., Lewis, B. S., Mascherbauer, J., Merino, J. L., Merkely, B., Mont, L., Mueller, C.,

- Nagy, K. V., Oldgren, J., Pavlović, N., Pedretti, R. F. E., Petersen, S. E., Piccini, J. P., Popescu, B. A., Pürerfellner, H., Richter, D. J., Roffi, M., Rubboli, A., Scherr, D., Schnabel, R. B., Simpson, I. A., Shlyakhto, E., Sinner, M. F., Steffel, J., Sousa-Uva, M., Suwalski, P., Svetlosak, M., Touyz, R. M., Neil Thomas, G., Delassi, T., Sisakian, H. S., Chasnoits, A., Pauw, M. de, Smajić, E., Shalghanov, T., Avraamides, P., Kautzner, J., Gerdes, C., Alaziz, A. A., Kampus, P., Raatikainen, P., Boveda, S., Papiashvili, G., Vassilikos, V., Csanádi, Z., Arnar, D. O., Galvin, J., Barsheshet, A., Caldarola, P., Rakisheva, A., Bytyçi, I., Kerimkulova, A., Kalejs, O., Njeim, M., Puodziukynas, A., Groben, L., Sammut, M. A., Grosu, A., Boskovic, A., Moustaghfir, A., Groot, N. de, Poposka, L., Anfinsen, O.-G., Mitkowski, P. P., Cavaco, D. M., Siliste, C., Mikhaylov, E. N., Bertelli, L., Kojic, D., Hatala, R., Fras, Z., Arribas, F., Juhlin, T., Sticherling, C., Abid, L., Atar, I., Sychov, O., Bates, M. G. D., and Zakirov, N. U. 2021. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 42, 5, 373–498.
- [19] Hnatkova, K., Johannesen, L., Vicente, J., and Malik, M. 2017. Heart rate dependency of JT interval sections. *Journal of electrocardiology* 50, 6.
- [20] Huppelsberg, J. and Walter, K. 2009. *Kurzlehrbuch Physiologie. 42 Tabellen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- [21] Iliodromitis, K., Erkapic, D., Bandorski, D., and Bogossian, H. 2021. Amiodaron bei Patienten mit Linksschenkelblock – wie kann das QT-Intervall beurteilt werden? *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*.
- [22] Kato, T., Yamashita, T., Sagara, K., Iinuma, H., and Fu, L.-T. 2004. Progressive Nature of Paroxysmal Atrial Fibrillation-Observations From a 14-Year Follow-up Study-. *Circ J* 68, 6, 568–572.
- [23] Li, M. and Ramos, L. G. 2017. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes. *Pharmacy and Therapeutics* 42, 7, 473–477.
- [24] Lu, J. T. and Kass, R. S. 2010. Recent progress in congenital long QT syndrome. *Current opinion in cardiology* 25, 3, 216–221.
- [25] Luo, S., Michler, K., Johnston, P., and Macfarlane, P. W. 2004. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of electrocardiology* 37 Suppl, 81–90.
- [26] Moya, A., Rivas-Gandara, N., Perez-Rodón, J., Franciso-Pascual, J., Santos-Ortega, A., Fumero, P., and Roca-Luque, I. 2018. Synkope und Schenkelblock :

Diagnostisches Vorgehen. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 29, 2, 161–165.

- [27] 2021. *New QT and JT correction methods in right bundle branch block in children* GoogleSuche.

<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=New+QT+and+JT+correction+methods+in+right+bundle+branch+block+in+children>. Accessed 10 February 2021.

- [28] Patel, P. J., Borovskiy, Y., Killian, A., Verdino, R. J., Epstein, A. E., Callans, D. J., Marchlinski, F. E., and Deo, R. 2016. Optimal QT interval correction formula in sinus tachycardia for identifying cardiovascular and mortality risk: Findings from the Penn Atrial Fibrillation Free study. *Heart rhythm* 13, 2.

- [29] Pathak, R. K., Mahajan, R., Lau, D. H., and Sanders, P. 2015. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *The Canadian journal of cardiology* 31, 2.

- [30] Pellegrini, C. N. and Scheinman, M. M. 2010. Clinical management of ventricular tachycardia. *Current problems in cardiology* 35, 9, 453–504.

- [31] Postema, P. G., Jong, J. S. S. G. de, van der Bilt, I. A. C., and Wilde, A. A. M. 2008. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart rhythm* 5, 7, 1015–1018.

- [32] Postema, P. G. and Wilde, A. A. M. 2014. The measurement of the QT interval. *Current cardiology reviews* 10, 3, 287–294.

- [33] Priori, S. G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Blom, N., Borggrefe, M., Camm, J., Elliott, P. M., Fitzsimons, D., Hatala, R., Hindricks, G., Kirchhof, P., Kjeldsen, K., Kuck, K.-H., Hernandez-Madrid, A., Nikolaou, N., Norekvål, T. M., Spaulding, C., and van Veldhuisen, D. J. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal* 36, 41, 2793–2867.

- [34] Rautaharju, P. M., Surawicz, B., Gettes, L. S., Bailey, J. J., Childers, R., Deal, B. J., Gorgels, A., Hancock, E. W., Josephson, M., Kligfield, P., Kors, J. A., Macfarlane, P., Mason, J. W., Mirvis, D. M., Okin, P., Pahlm, O., van Herpen, G., Wagner, G. S., and Wellens, H. 2009. AHA/ACCF/HRS recommendations for the

- standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 11, 982–991.
- [35] Schouten, E. G., Dekker, J. M., Meppelink, P., Kok, F. J., Vandenbroucke, J. P., and Pool, J. 1991. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84, 4, 1516–1523.
- [36] Schulze-Bahr, E., Wedekind, H., Haverkamp, W., Borggrefe, M., Assmann, G., Breithardt, G., and Funke, H. 1999. The LQT syndromes--current status of molecular mechanisms. *Zeitschrift fur Kardiologie* 88, 4, 245–254.
- [37] Schwartz, P. J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G., Gabbarini, F., Goulene, K., Insolia, R., Mannarino, S., Mosca, F., Nespoli, L., Rimini, A., Rosati, E., Salice, P., and Spazzolini, C. 2009. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 1761–1767.
- [38] Statistisches Bundesamt. 2019+0200. *Gesundheitszustand in Deutschland*. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/_inhalt.html. Accessed 3 February 2021.258Z.
- [39] Sultan, A. 2019. Die transeptale Punktion – Schritt für Schritt. *Kardio up* 15, 02, 95–99.
- [40] Surawicz, B., Childers, R., Deal, B. J., Gettes, L. S., Bailey, J. J., Gorgels, A., Hancock, E. W., Josephson, M., Kligfield, P., Kors, J. A., Macfarlane, P., Mason, J. W., Mirvis, D. M., Okin, P., Pahlm, O., Rautaharju, P. M., van Herpen, G., Wagner, G. S., and Wellens, H. 2009. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 119, 10, e235-40.
- [41] Tabatabaei, P., Keikhavani, A., Haghjoo, M., Fazelifar, A., Emkanjoo, Z., Zeighami, M., Bakhshandeh, H., Ghadrdoost, B., and Alizadeh, A. 2016. Assessment of QT and JT Intervals in Patients With Left Bundle Branch Block. *Research in cardiovascular medicine* 5, 2, e31528.

- [42] Talbot, S. 1976. Influence of Ventricular Conduction Defects on Ventricular Repolarisation and Coupling Intervals of Ventricular Extrasystoles. *Cardiology* 61, 3, 208–214.
- [43] Viskin, S., Rosovski, U., Sands, A. J., Chen, E., Kistler, P. M., Kalman, J. M., Rodriguez Chavez, L., Iturralde Torres, P., Cruz F, F. E. S., Centuri3n, O. A., Fujiki, A., Maury, P., Chen, X., Krahn, A. D., Roithinger, F., Zhang, L., Vincent, G. M., and Zeltser, D. 2005. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart rhythm* 2, 6, 569–574.
- [44] Weipert, K. F., Bogossian, H., Conzen, P., Frommeyer, G., Gemein, C., Helmig, I., Chasan, R., Eckardt, L., Seyfarth, M., Lemke, B., Zarse, M., Hamm, C. W., Schmitt, J., and Erkapic, D. 2018. Application of the Bogossian formula for evaluation of the QT interval in pacemaker patients with stimulated left bundle branch block. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 107, 11, 1033–1039.
- [45] Wolbrette, D., Naccarelli, G., Curtis, A., Lehmann, M., and Kadish, A. 2002. Gender differences in arrhythmias. *Clinical cardiology* 25, 2, 49–56.
- [46] Wollnik, B. and Guicheney, P. 1994. Clinical and genetical aspects of the long QT syndrome. *Herz* 19, 2, 126–132.
- [47] Zulqarnain, M. A., Qureshi, W. T., O'Neal, W. T., Shah, A. J., and Soliman, E. Z. 2015. Risk of Mortality Associated With QT and JT Intervals at Different Levels of QRS Duration (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *The American journal of cardiology* 116, 1, 74–78.

10 Publikationsverzeichnis

Erkagic, D.; Frommeyer, G.; **Brettner, N.**; Sözener, K.; Crijns, HJGM; Seyfarth, M. et al. (2020): QTc interval evaluation in patients with right bundle branch block or bifascicular blocks. *Clinical cardiology* 43 (9). DOI: 10.1002/clc.23389.

11 Danksagung

Mein Dank gilt allen mitwirkenden Mitarbeitern der Uniklinik Gießen sowie dem Jung-Stilling-Krankenhaus Siegen zur Datenerhebung und somit zum Ermöglichen der Arbeit.

Besonders danken möchte ich PD. Dr. med. Damir Erkagic für seine herausragende Unterstützung in allen Prozessen zur Erarbeitung meiner Dissertation.

Danken möchte ich außerdem meiner Familie, meinen Eltern und Freunden. Insbesondere meiner Ehefrau Leoni Brettner und meinem langjährigen Freund und ehemaligen Kommilitonen Dr. med. Philipp Conzen für deren moralischen Rückhalt und die Unterstützung in allen Bereichen rund um die Erstellung der Arbeit.

12 Anhang

12.1 Aufklärungsbogen

Teilnehmer Name:

Geburtsdatum:

Teilnehmer

Nr:

„Anwendbarkeit einer neuen Formel zur Messung der QT-Intervall bei Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks“

AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Liebe Patientin/lieber Patient,

bei Ihnen ist eine Linksherz-Elektrophysiologische-Katheter-Untersuchung geplant. Hierbei wird eine Sonde in die linke Herzkammer eingebracht mit der eine Stimulation des Herzens möglich ist. Hierbei wird mittels minimaler Stromabgabe ein Herzschlag erzeugt. Dies führt kurzfristig zu einer harmlosen EKG-Veränderung die man „Rechtsschenkelblock“ nennt. Diese während der Stimulation entstehende Eigenschaft möchten wir nutzen, um die Wertigkeit einer neuen Formel zur Bestimmung der QT-Intervall zu prüfen. Die QT-Intervall ist eine im Oberflächen-EKG eines jeden Menschen ersichtliche und zu messende Erregungsausbreitungs- und Rückbildungszeit. Bei einigen Menschen (Häufigkeit ca. 1:5000) kann eine angeborene oder auch erworbene Verlängerung der QT-Intervall vorliegen (z.B. durch bestimmte Medikamenteneinnahme). Eine deutlich verlängerte QT-Intervall ist mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert. Daher ist es sehr wichtig die QT-Intervall im EKG richtig bestimmen zu können um ein solches Ereignis frühzeitig zu verhindern. Das Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks ließ bislang keine adäquate Bestimmung der QT-Intervall zu. Im Jahre 2014 gelang es mittels einer wissenschaftlichen Arbeit eine Formel zu entwickeln, die die Bestimmung der QT-Intervall bei Vorliegen eines Linksschenkelblocks möglich macht. Es ist unklar ob die Formel auch bei Menschen mit einem Rechtsschenkelblock einsetzbar ist.

Diese Untersuchung soll dazu dienen, diese Wissenslücke zu schliessen und die Zuverlässigkeit der Formel bei Patienten mit Rechtsschenkelblock zu untersuchen. Hierbei möchten wir während ihrer Linksherz-Elektrophysiologischen-Katheter-Untersuchung zwei EKGs schreiben. Das erste zu Beginn der Untersuchung (hierbei wird ihr individueller „Eigenrhythmus“ erfasst) und das zweite EKG während der oben bereits erwähnten Stimulation (hierbei wird das EKG mit dem „funktionellen Rechtsschenkelblock“ erfasst). Damit ist die Studie für Sie bereits beendet. Das Schreiben der EKGs verlängert Ihre Linksherz-Elektrophysiologische-Katheter-Untersuchung um ca. 1 Minute. Die Berechnung der QT-Intervall mittels der neuen Formel erfolgt im Nachhinein, sodass für Sie keine weiteren Zeitverzögerungen entstehen. Zusätzlich zum EKG werden für die Auswertung weitere Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Medikation, etc.

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist freiwillig, die Nichtteilnahme hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die weitere Behandlung. Sollten Sie sich bereit erklären an dieser Untersuchung teil zu nehmen, so werden Ihre Daten pseudonymisiert (verschlüsselt / ohne Bezug zu Ihrer Person) erfasst und ausgewertet. Sollten Sie Fragen haben stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Damir Erkapic
Oberarzt Dr. Jörn Schmitt
Klinikum der Justus-Liebig-Universität
Medizinisch Klinik I / Kardiologie
Klinikstraße 33
35392 Gießen

Einverständnis

Ich habe die obigen Informationen gründlich gelesen und zur Studie „Anwendbarkeit einer neuen Formel zur Messung der QT-Intervall beim Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks“ alle Fragen gestellt die ich hatte.

Durch Unterschreiben dieses Formblatts gebe ich mein Einverständnis, an der Studie teilzunehmen und gestatte die pseudonymisierte (verschlüsselte) Auswertung und Publikation meiner Daten.

Name des Patienten/der Patientin: _____

Unterschrift:

Datum: _____

Unterschrift Prüfarzt:

Datum: _____

Der Patient und der Prüfarzt unterschreiben zwei Originalformulare; eines wird dem Patienten ausgehändigt und das andere wird in der Studienakte des Patienten abgelegt.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Medizinischen Klinik I, Kardiologie/Elektrophysiologie; Klinikum der Justus Liebig Universität Giessen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden. Im Falle unerwünschter Ereignisse: an die zuständige Landesbehörde.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

12.2 Erklärung zur Dissertation

Erklärung zur Dissertation „Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der JustusLiebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift