

# Spätpotentialmessungen mit zwei unterschiedlichen Methoden

Kurzzeitaufzeichnungen unter kontrollierten Bedingungen im Vergleich zu digitalen  
24h-Langzeitaufzeichnungen im Alltag

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anne Gottlob

aus Göttingen

Gießen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik I  
Abteilung für Kardiologie-Angiologie  
Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Waldecker

Gutachter: Prof. Dr. Schranz

Tag der Disputation: 09. August 2001

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Allgemeine Einführung .....	1
1.1.1 Hintergrund der Untersuchung.....	2
1.1.2 Das Spätpotential-EKG.....	3
1.1.2.1 Pathophysiologische Grundlagen .....	3
1.1.2.2 Historische Entwicklung .....	4
1.1.2.3 Bedeutung des Spätpotential-EKGs .....	5
1.2 Einführung in das Problem.....	8
1.3 Spezielle Fragestellungen.....	9
<b>2. Methodik</b> .....	10
2.1 Probandenkollektiv.....	10
2.2 Überblick - Zeitlicher Ablauf .....	10
2.3 Anamnestische Daten.....	11
2.4 Voruntersuchungen.....	11
2.4.1 Echokardiographie und Doppleruntersuchung .....	11
2.4.2 Ruhe-EKG .....	11
2.4.3 Ergometrie .....	12
2.5 Spätpotentialmessungen .....	12
2.5.1 Methode der Signalmittelung („Signalaveraging„) zum Nachweis von Spätpotentialen .....	12
2.5.2 Darstellung und Analyse des Spätpotential-EKGs.....	13
2.5.3 Durchführung der Spätpotentialmessungen.....	15
2.6 Technische Daten der beiden Messsysteme .....	21
2.6.1 Predictor .....	21
2.6.2 FD3.....	22
2.7 Datenerfassung und statistische Auswertung .....	23

<b>3. Ergebnisse</b> .....	25
3.1 Probandenkollektiv.....	25
3.2 Spätpotentialmessungen .....	26
3.2.1 Gegenüberstellung von Befundblättern aus beiden Geräten .....	26
3.2.2 Einhaltung der Rauschspannungskriterien des Task Force Committee beim FD3.....	28
3.2.3 Einfluss der Elektrodenpositionen auf die Rauschspannung .....	29
3.2.4 Einfluss der Elektrodenfixierung auf die Rauschspannung.....	29
3.2.5 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem Predictor und dem FD3....	29
3.2.6 Abhängigkeit der Spätpotentialparameter von der Rauschspannung beim FD3.....	30
3.2.7 Ergebnisse der Spätpotentialmessungen unter gleichen Aufnahme- bedingungen.....	35
3.2.7.1 Absolutwerte .....	35
3.2.7.2 Intraindividuelle Unterschiede.....	37
3.2.7.3 Korrelationskoeffizienten .....	38
3.2.8 Ergebnisse für die Gesamtgruppe .....	39
3.2.8.1 Absolutwerte .....	39
3.2.8.2 Intraindividuelle Unterschiede.....	46
3.2.8.3 Regressionen der QRSd-, RMS- und LAS-Werte .....	48
3.2.9 Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen Frauen und Männern .....	51
<b>4. Diskussion</b> .....	54
4.1 Vorbemerkung .....	54
4.2 Vergleich von Spätpotentialmessungen aus dem Predictor und dem FD3 .....	55
4.2.1 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse .....	55
4.2.2 Einfluss der Rauschspannung auf die Spätpotentialmessung .....	56
4.2.3 Einfluss der Aufnahmebedingungen auf die Ergebnisse der Spätpotentialmessung.....	58
4.2.4 Ergebnisse der Gesamtgruppe und der Untergruppe .....	59
4.2.4.1 Der Parameter QRSd .....	59
4.2.4.2 Der Parameter RMS .....	60
4.2.4.3 Der Parameter LAS .....	61

4.2.5 Vergleich der Ergebnisse bei Frauen und Männern.....	62
4.3 Vergleich mit anderen Studien zu Spätpotentialmessungen mit Langzeit-EKG-Rekordern .....	63
4.4 Zukünftiger Einsatz des FD3.....	64
4.5 Einschränkungen der Ergebnisse .....	65
4.6 Schlussfolgerungen .....	66
4.7 Ausblick .....	67
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>68</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>70</b>
6.1 Relativer Fehler.....	70
6.2 Durchschnittliche Mittelwert-Prozentabweichung.....	70
6.3 Verteilung der RMS-Werte.....	71
6.4 Q-Q-Plot.....	73
6.5 EIV-Regression .....	74
6.6 Abhängigkeit der QRSd-Werte von der Körpergröße.....	76
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>86</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>87</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 2.1:</b>	Anwendung des Verfahrens nach Simson [modifiziert nach Haberl et al., 1991] .....	14
<b>Abb. 2.2:</b>	Ermittlung der drei Spätpotentialparameter aus dem gefilterten QRS-Komplex .....	15
<b>Abb. 2.3:</b>	Orthogonale Ableitung nach Frank [modifiziert nach Unterlagen des FD3-Herstellers].....	16
<b>Abb. 2.4:</b>	Ableitung nach den Empfehlungen des FD3-Herstellers [modifiziert nach Unterlagen des FD3-Herstellers] .....	17
<b>Abb. 2.5:</b>	Klebertechnik der Kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Gießen .....	18
<b>Abb. 2.6:</b>	Empfohlene Klebertechnik des FD3-Herstellers .....	19
<b>Abb. 2.7:</b>	Spätpotentialmessung mit dem Predictor .....	19
<b>Abb. 2.8:</b>	Spätpotentialmessung mit dem FD3.....	20
<b>Abb. 2.9:</b>	Proband mit angelegtem FD3.....	21
<b>Abb. 3.1:</b>	Altersverteilung der Probanden (145 Probanden).....	25
<b>Abb. 3.2a:</b>	Spätpotentialmessung mit dem Predictor bei einem Probanden ohne Spätpotentiale.....	26
<b>Abb. 3.2b:</b>	Spätpotentialmessung mit dem FD3 bei einem Probanden ohne Spätpotentiale zum Zeitpunkt der niedrigsten Rauschspannung.....	27
<b>Abb. 3.3a:</b>	Spätpotentialmessung mit dem Predictor bei einem Probanden mit Spätpotentialen.....	27
<b>Abb. 3.3b:</b>	Spätpotentialmessung mit dem FD3 bei einem Probanden mit Spätpotentialen zum Zeitpunkt der niedrigsten Rauschspannung.....	28
<b>Abb. 3.4:</b>	Abhängigkeit der QRSd-Werte von der Rauschspannung am Beispiel eines Probanden .....	31
<b>Abb. 3.5:</b>	Abhängigkeit der RMS-Werte von der Rauschspannung am Beispiel eines Probanden .....	32
<b>Abb. 3.6:</b>	Abhängigkeit der LAS-Werte von der Rauschspannung am Beispiel eines Probanden .....	33

---

<b>Abb. 3.7:</b>	Darstellung der Verteilung der QRSD-Werte des Predictor.....	39
<b>Abb. 3.8:</b>	Darstellung der Verteilung der QRSD-Werte des FD3 .....	40
<b>Abb. 3.9:</b>	Q-Q-Plot der QRSD-Werte des Predictor.....	41
<b>Abb. 3.10:</b>	Q-Q-Plot der QRSD-Werte des FD3 .....	42
<b>Abb. 3.11:</b>	Darstellung der Verteilung der logarithmierten RMS-Werte des Predictor.....	42
<b>Abb. 3.12:</b>	Darstellung der Verteilung der logarithmierten RMS-Werte des FD3 .....	43
<b>Abb. 3.13:</b>	Q-Q-Plot der logarithmierten RMS-Werte des Predictor .....	43
<b>Abb. 3.14:</b>	Q-Q-Plot der logarithmierten RMS-Werte des FD3.....	44
<b>Abb. 3.15:</b>	Darstellung der Verteilung der LAS-Werte des Predictor.....	44
<b>Abb. 3.16:</b>	Darstellung der Verteilung der LAS-Werte des FD3 .....	45
<b>Abb. 3.17:</b>	Q-Q-Plot der LAS-Werte des Predictor.....	45
<b>Abb. 3.18:</b>	Q-Q-Plot der LAS-Werte des FD3 .....	46
<b>Abb. 3.19:</b>	Intraindividuelle Unterschiede der QRSD-Werte zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 (145 Probanden) .....	47
<b>Abb. 3.20:</b>	Intraindividuelle Unterschiede der RMS-Werte zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 (145 Probanden).....	47
<b>Abb. 3.21:</b>	Intraindividuelle Unterschiede der LAS-Werte zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 (145 Probanden).....	48
<b>Abb. 3.22:</b>	Gegenüberstellung der QRSD-Werte in der Gesamtgruppe (145 Probanden).....	49
<b>Abb. 3.23:</b>	Gegenüberstellung der RMS-Werte in der Gesamtgruppe (145 Probanden).....	50
<b>Abb. 3.24:</b>	Gegenüberstellung der LAS-Werte in der Gesamtgruppe (145 Probanden).....	51
<b>Abb. 6.1:</b>	Darstellung der Verteilung der RMS-Werte aus der Messung mit dem Predictor .....	71

<b>Abb. 6.2:</b>	Darstellung der Verteilung der RMS-Werte aus der Messung mit dem FD3.....	72
<b>Abb. 6.3:</b>	Q-Q-Plot der RMS-Werte aus der Messung mit dem Predictor .....	72
<b>Abb. 6.4:</b>	Q-Q-Plot der RMS-Werte aus der Messung mit dem FD3.....	73

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1.1:</b>	Häufigkeit eines arrhythmischen Ereignisses (plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern) nach Myokardinfarkt bei positivem und negativem Spätpotentialbefund .....	5
<b>Tab. 1.2:</b>	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert von Spätpotentialen .....	6
<b>Tab. 1.3:</b>	Kombination des Spätpotentialbefundes mit anderen Risikoparametern: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert .....	7
<b>Tab. 2.1:</b>	Technische Parameter der beiden Messsysteme im Vergleich .....	23
<b>Tab. 3.1:</b>	Vergleich zweier unmittelbar hintereinander mit dem Predictor durchgeführter Messungen (20 Probanden) .....	30
<b>Tab. 3.2:</b>	Vergleich zweier unmittelbar hintereinander mit dem FD3 durchgeführter Messungen (20 Probanden) .....	30
<b>Tab. 3.3:</b>	Mittelwerte der Steigungskoeffizienten der QRSd-, RMS- und LAS-Werte bei einfacher linearer Regression an der Rauschspannung für Rauschspannungen unter 0,7 $\mu$ V (29 Probanden) .....	32
<b>Tab. 3.4:</b>	Korrelationskoeffizienten der ermittelten QRSd-, RMS- und LAS-Werte nach Anwendung der drei Rauschspannungskriterien (26 Probanden).....	34
<b>Tab. 3.5:</b>	Durchschnittliche Mittelwert-Prozent-Abweichungen der ermittelten QRSd-, RMS- und LAS-Werte nach Anwendung der drei Rauschspannungskriterien (26 Probanden).....	35
<b>Tab. 3.6:</b>	Ergebnisse der Spätpotentialmessungen mit dem Predictor und dem FD3 in der Untergruppe (47 Probanden) .....	36
<b>Tab. 3.7:</b>	Intraindividuelle Unterschiede der Spätpotentialparameter in der Untergruppe (47 Probanden).....	37
<b>Tab. 3.8:</b>	Korrelationskoeffizienten der Spätpotentialparameter in der Untergruppe (47 Probanden).....	38
<b>Tab. 3.9:</b>	Ergebnisse der Spätpotentialmessungen mit dem Predictor und dem FD3 in der Gesamtgruppe (145 Probanden).....	40

<b>Tab. 3.10:</b>	Intraindividuelle Unterschiede der Spätpotentialparameter in der Gesamtgruppe (145 Probanden) .....	46
<b>Tab. 3.11:</b>	Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen Frauen und Männern .....	52
<b>Tab. 3.12:</b>	Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen älteren Frauen (n = 28) und Männern (n = 35).....	52
<b>Tab. 3.13:</b>	Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen jüngeren Frauen (n = 47) und Männern (n = 35).....	53
<b>Tab. 6.1:</b>	Vergleich der QRSd-Werte zwischen Frauen und Männern vor und nach Normierung auf die Körpergröße .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
beats	Anzahl der gemittelten Schläge
EF	Auswurfraction (Ejektionsfraction)
Ergo	Ergometrie
FD3	FD3-Rekorder
FD3min	Messung des FD3 mit der niedrigsten Rauschspannung (Rauschspannungskriterium 3)
FD3erst	Messung des FD3-Rekorders unter gleichen Aufnahmebedingungen
FD3 < 0,7 $\mu$ V	Mittelwert der QRSd-, RMS- und LAS-Werte aller gefilterten QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung unterhalb von 0,7 $\mu$ V (Rauschspannungskriterium 1)
FD3 = 0,4 $\mu$ V	Mittelwert der QRSd-, RMS- und LAS-Werte aller gefilterten QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung von annähernd 0,4 $\mu$ V (Rauschspannungskriterium 2)
FN	Final Noise
h	Stunde
Hf <sub>max</sub>	maximale Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz
ind. VT	induzierbare ventrikuläre Tachykardien
KF	Kammerflimmern
LAS	Dauer der niedrig-amplitudigen Signale (Low Amplitude Signals): Signaldauer zwischen dem Punkt, bei dem das Signal unter 40 $\mu$ V fällt und dem Endpunkt des QRS-Komplexes
LZ	Langzeit-EKG-Befund
m	Meter

min	Minute
Mo	Monat
Mw	Mittelwert
ms	Millisekunde
μV	Mikrovolt
n	Anzahl der Patienten
neg. SP	negativer Spätpotentialbefund
neg. VW	negativer Vorhersagewert
pHT	plötzlicher Herztod
pos. SP	positiver Spätpotentialbefund
pos. VW	positiver Vorhersagewert
Pred	Predictor
QRSd	QRS-Dauer (QRS-Duration): Dauer des gefilterten QRS-Komplexes zwischen ermitteltem Beginn und Ende des Komplexes
RMS	quadratischer Mittelwert (Root Mean Square): Mittlere Vektoramplitude der letzten 40 ms des gefilterten QRS-Komplexes
Sens.	Sensitivität
SP	Spätpotentialbefund
Spez.	Spezifität
Stabw	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
VT	ventrikuläre Tachykardien

## **1. Einleitung**

### **1.1 Allgemeine Einführung**

#### *1.1.1 Hintergrund der Untersuchung*

Der akute Myokardinfarkt ist in den westlichen Ländern eine der häufigsten Todesursachen. In der Bundesrepublik Deutschland rechnet man jährlich mit etwa 400 000 Fällen eines akuten Myokardinfarktes [WHO MONICA Project, 1994].

In fast allen Fällen kommt der Infarkt durch den akuten, thrombotischen Verschluss einer Herzkranzarterie zustande [Davies et al., 1985]. Der Koronararterienverschluss ist der Endpunkt einer Kaskade von Ereignissen, an deren Anfang die Ruptur eines vorbestehenden, artherosklerotischen Plaques steht. Folge der Plaqueruptur ist die lokale Aktivierung von Thrombozyten. Endstrecke der Thrombozytenaktivierung ist die Umformung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors in seine aktive Form. Hierdurch kommt es zur Vernetzung der lokal aktivierten Thrombozyten. Die Vernetzung der Thrombozyten stellt die Matrix dar, welche einerseits zur Aktivierung des intravasalen Gerinnungssystems führt, andererseits die Grundlage für einen verschließenden Thrombus bildet. Löst sich der Thrombus nicht innerhalb von wenigen Stunden auf, bzw. gelingt es nicht, diesen Thrombus innerhalb weniger Stunden zu entfernen, kommt es zur Nekrose der distal gelegenen Myokardareale, d. h. zu einem transmuralen Myokardinfarkt.

Von den Patienten, die außerhalb des Krankenhauses einen akuten Myokardinfarkt erleiden, versterben ca. ein Drittel noch vor der Krankenhausaufnahme [WHO MONICA Project, 1994]. Nach der Krankenhausaufnahme beträgt die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage etwa 5 % - 10 % [de Vreede et al., 1991; Widdershoven et al., 1997]. Die jährliche Mortalität nach Krankenhausentlassung liegt bei ca. 5 % [Geil et al., 1997; El-Sherif et al., 1995; Savard et al., 1997; Steinberg et al., 1992; Waldecker et al., 1998; Zimmermann et al., 1997].

Die Hälfte bis zwei Drittel der Todesfälle nach Myokardinfarkt sind kardial bedingt. Hiervon entfällt etwa ein Drittel auf maligne Herzrhythmusstörungen [Bigger et al., 1984]. Weitere, häufige kardiale Todesursachen in der Postinfarktphase sind die intractable Herzinsuffizienz und der Reinfarkt [Multicenter Postinfarction Study Group,

1983; ISIS-2 Collaborative Group, 1988; ISIS-4 Collaborative Group; 1995]. Zur Vorbeugung einer terminalen Herzinsuffizienz hat sich die Gabe von  $\beta$ -Blockern [Beta-Blocker Heart Attack Trial, 1982] und ACE-Hemmern [ISIS-4 Collaborative Group, 1995] bewährt. Zur Prophylaxe eines Reinfarktes bzw. zur Verhinderung der Progression der Grunderkrankung wurde die Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure [ISIS-2 Collaborative Group, 1988] sowie die Bekämpfung hoher Cholesterinspiegel als vorteilhaft erkannt [Kjekhus und Pedersen, 1995].

Die Problematik maligner Herzrhythmusstörungen, die in der Postinfarktphase auftreten, ist noch nicht befriedigend gelöst. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, die Patientengruppe, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Rhythmusstörungen besitzt, mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zu identifizieren. Immerhin ist eine Reihe von Faktoren bekannt geworden, die ein erhöhtes Risiko anzeigen. Hierzu gehören eine deutlich eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion [Mukharji et al., 1984; Multicenter Postinfarction Research Group, 1983], spontane Kammertachykardien im Langzeit-EKG [Maggioni et al., 1993; Mukharji et al., 1984; Multicenter Postinfarction Study Group, 1983], das Auftreten sogenannter Spätpotentiale [Breithardt et al., 1983; Denniss et al., 1986; Farrell et al., 1991; Geil et al., 1997; Steinberg et al., 1992; Zimmermann et al., 1997] und eine nachhaltige Störung der autonomen Innervation des Herzens [Algra et al., 1993; Kleiger et al., 1987; La Rovere et al., 1988; Reinhardt et al., 1996; Task Force Committee of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Zuanetti et al., 1996]. Wahrscheinlich ist das gleichzeitige Vorkommen mehrerer dieser Risikofaktoren notwendig, um eine maligne Herzrhythmusstörung in Form von Kammertachykardien oder Kammerflimmern auszulösen: Einerseits muss eine Triggerarrhythmie vorliegen, die mit Hilfe des Langzeit-EKG nachgewiesen werden kann, andererseits müssen die strukturellen Voraussetzungen für einen intramyokardialen Reentry-Kreises gegeben sein. Ein potentiell funktionsfähiger Reentry-Kreis kann mit Hilfe des signalgemittelten EKGs, des sogenannten Spätpotential-EKGs [Yoh et al., 1990] und mit einer invasiven, elektrophysiologischen Untersuchung nachgewiesen werden [Denniss et al., 1986; Bourke et al., 1991]. Hinweise auf eine Störung des autonomen Nervensystems können durch die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität [Task Force Committee of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and

Electrophysiology, 1996; Zuanetti et al., 1996] und/oder die Messung der Intensität des Baroreflexes [La Rovere et al., 1988] gewonnen werden.

Im Mittelpunkt dieser Dissertation steht das Spätpotential-EKG, auf das der folgende Abschnitt 1.1.2 näher eingeht.

### *1.1.2 Das Spätpotential-EKG*

#### 1.1.2.1 Pathophysiologische Grundlagen

Spätpotentiale sind niedrig-amplitudige Signale nach Ende des QRS-Komplexes [Berbari et al., 1978]. Sie stellen wahrscheinlich eine Folgeerscheinung einer verspäteten Aktivierung des Myokards dar [Simson et al., 1981a]. Diese kann aufgrund eines verlängerten Ausbreitungsweges, einer verlangsamten Erregungsleitungsgeschwindigkeit oder einer Kombination beider Möglichkeiten entstehen [Gardner et al., 1985]. Die Ursache dafür sind strukturelle, möglicherweise auch funktionelle Veränderungen des Herzmuskels. Nach einem Myokardinfarkt kommt es im ischämischen Gebiet zu fibrotischen Umbauvorgängen mit anschließender Narbenbildung. Im Randbereich eines Infarktes liegen gesundes Gewebe und Narbengewebe nebeneinander vor. Myofibrillen sind, durch das Narbengewebe getrennt, weiter entfernt von benachbarten Zellen, so dass die Erregungsfront sich andere Ausbreitungswege suchen muss [de Bakker et al., 1990; Gardner et al., 1985]. Es entstehen langsame, fragmentierte Erregungen, die Voraussetzung eines Reentry-Mechanismus sind [Costeas et al., 1997; de Bakker et al., 1988; Wit et al., 1990]. Durch direkt von einem ischämischen Kaninchenmyokard abgeleitete Elektrogramme können diese verspäteten und fragmentierten Erregungen, die „Spätpotentiale“, nach dem QRS-Komplex im ST-Segment gezeigt werden [Boineau et al., 1973]. Spätpotentiale stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien [El-Sherif et al., 1977a-c; Klein et al., 1982; Scherlag et al., 1974; Simson et al., 1983]. Sie weisen ein arrhythmogenes Substrat nach, welches durch verschiedene Triggermechanismen, wie z. B. zu früh einfallende Schläge, Veränderungen des vegetativen Nervensystems oder auch Ischämie, ein

arrhythmisches Ereignis auslösen kann [Breithardt et al., 1989; El-Sherif et al., 1977a-c; Josephson et al., 1997; Yoh et al., 1990].

### 1.1.2.2 Historische Entwicklung

Diastolische Potentiale konnten Ende der 70er Jahre mit Hilfe von endokardialen Kathetern beim Menschen nachgewiesen werden [Josephson et al., 1978]. In weiteren Studien wurde gezeigt, dass diese direkt vom Herzen aufgenommenen Signale auch von der Körperoberfläche bei Tieren [Berbari et al., 1978; Simson et al., 1981b] und bei Menschen abgeleitet werden können, wenn spezielle Filter, Verstärker und die Signalmittelungstechnik angewendet werden [Breithardt et al., 1981; Hombach et al., 1980; Simson et al., 1981a]. Anfang der 80er Jahre verbesserten Simson et al. die Bestimmung der Spätpotentiale durch Einführung eines speziellen Auswertungssatzes für die aufgezeichneten Daten [Simson et al., 1981a].

In Mitte der 80er Jahre durchgeführten Studien erwiesen sich Spätpotentiale als unabhängige Risikoparameter für die Vorhersage von arrhythmischen Ereignissen bei Postmyokardinfarkt-Patienten [Breithardt et al., 1983]. Es zeigte sich, dass der Spätpotentialbefund einen sehr hohen negativen, aber nur einen niedrigen positiven Vorhersagewert besitzt. Verschiedene Untersuchungen wurden durchgeführt, um das optimale Analyseverfahren zur Bestimmung der Spätpotentiale herauszufinden und den positiven Vorhersagewert des Spätpotentialbefundes zu verbessern [Caref et al., 1989; Gomes et al., 1987; Henkin et al., 1989; Lindsay et al., 1988; Oeff et al., 1986; Steinberg et al., 1989]. Anfang der 90er Jahre wurden von einem Task Force Committee der European Society of Cardiology, der American Heart Association und des American College of Cardiology Richtlinien zur Bestimmung von Spätpotentialen herausgegeben [Task Force Committee, 1991].

## 1.1.2.3 Bedeutung des Spätpotential-EKGs

Das Spätpotential-EKG wird zur nichtinvasiven Risikostratifikation nach Myokardinfarkt eingesetzt. Bei Postmyokardinfarkt-Patienten sind Spätpotentiale in 12 - 30 % der Fälle nachzuweisen [El-Sherif et al. 1995; Kuchar et al., 1987; Simson et al., 1981c; Steinberg et al., 1992; Strasberg et al., 1990; von Leitner et al., 1987; Zimmermann et al., 1997], bei Gesunden in nur 0 - 6 % der Fälle [Breithardt et al., 1982; Coto et al., 1985; von Leitner et al., 1983].

In den folgenden Tabellen sind Studienergebnisse von Spätpotentialmessungen bei Postmyokardinfarkt-Patienten zusammengefasst. In Tabelle 1.1 ist die Häufigkeit eines arrhythmischen Ereignisses nach Myokardinfarkt bei positivem und negativem Spätpotentialbefund gezeigt.

**Tab. 1.1:** Häufigkeit eines arrhythmischen Ereignisses (plötzlicher Herztod, ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern) nach Myokardinfarkt bei positivem und negativem Spätpotentialbefund

	n	Follow-up*	Art des arrhythmischen Ereignisses	Ereignis bei neg. SP (%)	Ereignis bei pos. SP (%)
Kuchar et al. (1985)	123	3 - 12 Mo	pHT oder VT/KF	1,4	20,5
Breithardt et al. (1986)	628	39 Mo	pHT	1,6	5,2 - 8,6
Denniss et al. (1986)	306	12 Mo	pHT oder VT/KF	4	19
von Leitner et al. (1987)	518	10 Mo	pHT	0,9	3,6
Farrell et al. (1991)	416	20 Mo	pHT oder VT/KF	18,6	66,7
Steinberg et al. (1992)	182	18 Mo	pHT oder VT/KF	5	21
El-Sherif et al. (1995)	1158	10,3 Mo	pHT oder VT/KF	2	17
Geil et al. (1997)	203	8,5 Mo	pHT	0,7	8,8
Zimmermann et al. (1997)	597	70 Mo	pHT oder VT/KF	18	47

Anmerkung: KF = Kammerflimmern; Mo = Monate; n = Anzahl der untersuchten Patienten; pHT = plötzlicher Herztod; neg. SP = negativer Spätpotentialbefund; pos. SP = positiver Spätpotentialbefund; VT = ventrikuläre Tachykardien; \* Follow-up angegeben als Mittelwert in Monaten.

Danach erleiden Patienten mit positivem Spätpotentialbefund in 17 - 66 % der Fälle anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern und sterben in 4 - 9 % der Fälle im ersten Jahr am plötzlichen Herztod. Dagegen erleiden Patienten ohne Spätpotentiale in nur 1 - 19 % der Fälle anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern und sterben in 1 - 2 % der Fälle am plötzlichen Herztod [Breithardt et al., 1986; Denniss et al., 1986; El-Sherif et al., 1995; Farrell et al., 1991; Geil et al., 1997; Kuchar et al., 1985; Steinberg et al., 1992; von Leitner et al., 1987; Zimmermann et al., 1997].

Tabelle 1.2 gibt die Ergebnisse einiger Studien zur Sensitivität, Spezifität, dem negativen und positiven Vorhersagewert des Spätpotentialbefundes wieder. Die Sensitivität für die Erfassung von Patienten, die ein arrhythmisches Ereignis entwickeln, liegt zwischen 48 - 86 %, die Spezifität zwischen 62 - 90 %. Der negative Vorhersagewert ist mit 81 - 99 % sehr hoch, wohingegen der positive Vorhersagewert mit 9 - 24 % eher niedrig ist [Denniss et al., 1986; El-Sherif et al., 1995; Farrell et al., 1991; Geil et al., 1997; Steinberg et al., 1992; Zimmermann et al., 1997].

**Tab. 1.2:** Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert von Spätpotentialen

	n	Follow-up*	Sens. (%)	Spez. (%)	pos. VW (%)	neg. VW (%)
Denniss et al. (1986)	306	12 Mo	66	78	24	96
Farrell et al. (1991)	416	20 Mo	63	81	17	81
Steinberg et al. (1992)	182	14 Mo	69	62	15	95
El-Sherif et al. (1995)	1158	12 Mo	48	90	17	98
Geil et al. (1997)	203	8,5 Mo	85,7	68,4	8,8	99,3
Zimmermann et al. (1997)	597	12 Mo	80	82	13	99

Anmerkung: Mo = Monate; n = Anzahl der untersuchten Patienten; pos. VW = positiver Vorhersagewert; neg. VW = negativer Vorhersagewert; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; \*Follow-up angegeben als Mittelwert in Monaten.

Um den positiven Vorhersagewert zu steigern, wurde in einigen Studien der Spätpotentialbefund mit anderen Risikoparametern kombiniert. Tabelle 1.3 führt Ergebnisse von Studien, die sich mit der Suche nach geeigneten Kombinationen

befasst haben, auf [Denniss et al., 1986; El-Sherif et al., 1995; Farrell et al., 1991; Steinberg et al., 1992].

**Tab. 1.3:** Kombination des Spätpotentialbefundes mit anderen Risikoparametern: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert.

	n	Follow-up*	Risiko-parameter	Sens. (%)	Spez. (%)	pos. VW (%)	neg. VW (%)
Denniss et al. (1986)	306	12 Mo	SP	66	78	24	96
			ind. VT	52	83	24	94
			SP+ind. VT	38	92	33	93
Farrell et al. (1991)	416	20 Mo	SP	63	81	17	81
			HRV	92	77	17	77
			LZ	54	82	16	82
			EF	46	75	10	75
			Ergo	50	50	6	50
Steinberg et al. (1992)	182	14 Mo	SP	69	62	15	95
			SP+EF	36	83	17	93
			SP+LZ	38	89	25	93
			SP+EF+LZ	21	94	25	93
El-Sherif et al. (1995)	1158	12 Mo	SP	48	90	17	98
			LZ	61	69	8	98
			EF	70	69	8	98
			EF+LZ	58	86	15	98
			SP+LZ	36	95	24	97
			SP+EF	39	95	25	97
			SP+EF+LZ	33	97	32	97

Anmerkung: EF = Auswurfraction; Ergo = Ergometrie; HRV = Herzfrequenzvariabilität; ind. VT = induzierbare ventrikuläre Tachykardien; LZ = Langzeit-EKG-Befund; Mo = Monate; n = Anzahl der untersuchten Patienten; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; neg. VW = negativer Vorhersagewert; pos. VW = positiver Vorhersagewert; SP = Spätpotentialbefund; \*Follow-up angegeben als Mittelwert in Monaten.

In einer Untersuchung von El-Sherif et al. stieg durch Kombination des Spätpotentialbefundes mit der Herzfrequenzvariabilität und der linksventrikulären

Auswurffraktion der positive Vorhersagewert von 17 % auf 32 % an, ohne wesentliche Verschlechterung des negativen Vorhersagewertes [El-Sherif et al., 1995]. Die zum Teil voneinander abweichenden Ergebnisse der Studien sind vor allem verursacht durch Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, der Anwendung der Spätpotentialkriterien sowie unterschiedliche Follow-up Perioden.

## **1.2 Einführung in das Problem**

Für den klinischen Alltag ist es wichtig, eine möglichst kostengünstige und effektive Risikostratifikation für Arrhythmiegefährdung nach Myokardinfarkt anzuwenden, weil die Untersuchungen bei einer sehr großen Anzahl von Patienten durchgeführt werden müssen. Hierfür bietet sich die Erfassung noninvasiver Parameter an, wie die Auswurffraktion in der Echokardiographie, der Herzrhythmus im 24h-Langzeit-EKG, der Verlauf der ST-Strecke während der Ergometrie, die Herzfrequenzvariabilität und Spätpotentialparameter. Keiner der Parameter reicht alleine für eine hinreichend genaue Risikoeinschätzung aus. Daher sollte eine Kombination der Parameter ausgewählt werden, die die gefährdeten Patienten so genau wie möglich eingrenzt, um bei diesen weitere invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen durchzuführen. Weniger gefährdete Patienten dagegen sollten nicht unnötig durch weitere invasive Maßnahmen belastet werden.

Bisher waren für die Erfassung von noninvasiven Risikoparametern mehrere Untersuchungsvorgänge notwendig. Mit neuen, digitalen 24h-Langzeit-EKG-Systemen hingegen ist es möglich geworden, simultan mehrere Parameter kosteneffektiv zu erheben. So können die digital aufgezeichneten Langzeit-EKGs nicht nur auf Arrhythmien, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und ST-Streckenveränderungen ausgewertet werden, sondern auch hinsichtlich der Spätpotentialparameter. Bislang wurden Spätpotentialparameter aus einer ca. zehnmütigen Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung beim liegenden Patienten in ruhiger Umgebung analysiert, während sie bei der Langzeitaufzeichnung über 24 Stunden bei verschiedenen Aktivitäten und wechselnder Umgebung erhoben werden. Die niedrig-amplitudigen Spätpotentiale

können dabei leicht durch Störsignale, z. B. infolge von Muskelzittern oder Bewegungen, verdeckt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob und in welchem Maße sich die mit einer Kurzzeltaufzeichnung (bisher verwendete Methode) gewonnenen Ergebnisse von Spätpotentialmessungen von denen mit einer digitalen 24h-Langzeitaufzeichnung (neue Methode) gewonnenen unterscheiden. Darüber hinaus sollen die Spätpotentialmessungen auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht werden.

### **1.3 Spezielle Fragestellungen**

1. Sind Spätpotentialmessungen mit einem digitalen Langzeit-EKG-System (FD3-Rekorder, Oxford Instruments, Abingdon, OX, GB, im folgenden als FD3 bezeichnet) entsprechend den Anforderungen des Task Force Committee [Task Force Committee, 1991] möglich?
2. In wie weit unterscheiden sich die Ergebnisse der Spätpotentialmessung aus einer Kurzzeltaufzeichnung (Predictor TM 1, Corazonix Corporation, Oklahoma City, OK, USA, im folgenden als Predictor bezeichnet) unter kontrollierten Bedingungen von denen aus einer digitalen 24h-Langzeitaufzeichnung im Alltag?
3. Gibt es hierbei geschlechtsspezifische Unterschiede?

## **2. Methodik**

### **2.1 *Probandenkollektiv***

In die Untersuchung sollten je 75 Männer und Frauen eingeschlossen werden, die älter als 18 Jahre sind. Ausschlusskriterien waren ein Linksschenkelblock, Hinweise auf eine koronare Herzerkrankung (Angina pectoris, Myokardinfarkt), Klappeninsuffizienzen über 1° und die Einnahme von Medikamenten. Für die Auswahl der Probanden wurden keine weiteren spezifischen Vorgaben gemacht, da in der Studie intraindividuelle Messwertunterschiede vorrangig untersucht werden sollten.

### **2.2 *Überblick - Zeitlicher Ablauf***

*Erster Tag:*

1. Einbestellung des Probanden
2. Erhebung der Anamnese
3. Durchführung der Echokardiographie (Voruntersuchung)
4. Messung des 12-Kanal-Ruhe-EKGs (Voruntersuchung)
5. Befestigung der Elektroden für die Hauptuntersuchung
6. Spätpotentialmessung mit dem Predictor unter kontrollierten Bedingungen
7. Spätpotentialmessung mit dem FD3 unter kontrollierten Bedingungen (bei einer Untergruppe)
8. Spätpotentialmessung über 24 h mit dem FD3

*Darauffolgender Tag:*

1. Wiedereinbestellung der Probanden zur Abnahme des FD3
2. Durchführung der Ergometrie (Voruntersuchung)

### **2.3 Anamnestische Daten**

Es wurden von jedem Probanden der Name, das Alter, die Größe und das Gewicht dokumentiert. Weiterhin wurde nach vorbestehenden Herzerkrankungen, insbesondere Angina pectoris, Myokardinfarkt, Linksschenkelblock und Klappeninsuffizienzen gefragt.

### **2.4 Voruntersuchungen**

Mit Hilfe der Voruntersuchungen sollten bei den Probanden strukturelle Herzerkrankungen, speziell die koronare Herzkrankheit, ein Linksschenkelblock und Klappeninsuffizienzen über 1° ausgeschlossen werden. Dazu wurden eine Echokardiographie, ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und eine Ergometrie durchgeführt.

#### **2.4.1 Echokardiographie und Doppleruntersuchung**

Es wurden die globale Pumpfunktion des Herzens, die Herzklappen, die Herzwände und die diastolische Funktion beurteilt. Das Herz wurde auf Thromben, Perikarderguss und regionale Kontraktionsstörungen untersucht. Der linke Vorhof, die Septumdicke, die Hinterwanddicke, das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen wurden ausgemessen und die Auswurffraktion bestimmt.

#### **2.4.2 Ruhe-EKG**

Ein 12-Kanal-EKG wurde in Ruhe abgeleitet und auf Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung überprüft.

### 2.4.3 Ergometrie

Eine Ergometrie wurde bis zu einer Herzfrequenz von  $Hf_{\max} = 220 - \text{Lebensalter}$  in Jahren [Schläge/Minute] durchgeführt. Dabei wurde auf das Auftreten von ST-Streckenveränderungen geachtet, um Myokardischämien auszuschließen.

## 2.5 Spätpotentialmessungen

### 2.5.1 Methode der Signalmittelung ("Signalaveraging") zum Nachweis von Spätpotentialen

Die Amplitude der Spätpotentiale beträgt nur wenige Mikrovolt. Im herkömmlichen EKG werden Spätpotentiale durch Hintergrundrauschen (Muskelzittern, Elektrodenrauschen, Netzeinstreuungen) maskiert, dessen Spannung auch unter optimalen Bedingungen 5 - 20  $\mu\text{V}$  beträgt. Um Spätpotentiale sichtbar zu machen, wird die Methode der Signalmittelung angewandt, mit deren Hilfe das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert wird.

Das Prinzip der Signalmittelung beruht auf der Grundlage, dass der QRS-Komplex (Nutzsignal) zyklisch auftritt, während das Hintergrundrauschen (Rauschsignal) zufällig verteilt ist. Werden QRS-Komplexe phasengenau gemittelt, so wächst das Nutzsignal im Vergleich zum Rauschsignal wesentlich stärker an. In den meisten Fällen kann durch die Mittelung von ca. 100 – 500 Zyklen das Rauschen hinreichend unterdrückt werden. Für den Vorgang wird ein EKG - üblicherweise nach Frank [Frank et al., 1956] - mit drei bipolaren orthogonalen Elektroden (x-, y-, z-Ableitung) abgeleitet und hochverstärkt. Es wird ein Zyklus aus einer der drei Ableitungen als Referenzzyklus ("Template") bestimmt. Jeder neue EKG-Zyklus wird mit dem Referenzzyklus verglichen, um zu entscheiden, ob er zur Signalmittelung benutzt werden darf. Dabei werden Extrasystolen oder Zyklen mit groben Störsignalen vom Mittelungsvorgang ausgeschlossen. Die verwertbaren Zyklen werden mit Hilfe eines markanten Referenzpunktes, der am Beginn des QRS-Komplexes liegt, zeitgenau überlagert.

### 2.5.2 Darstellung und Analyse des Spätpotential-EKGs

Zur Darstellung des Spätpotential-EKGs wird das von Simson entwickelte Verfahren eingesetzt [Simson, 1981a], das weltweit am häufigsten verwendet wird. Dabei werden die drei Ableitungen zunächst gemittelt. Die gemittelten Ableitungen  $x(t)$ ,  $y(t)$  und  $z(t)$  werden danach mit einem Hochpass (Grenzfrequenz: 40 Hz) gefiltert, um niederfrequente Störsignale, die während der Repolarisation oder durch Atembewegungen entstehen, auszublenden. Aus den gefilterten Signalen  $x_{HP}(t)$ ,  $y_{HP}(t)$  und  $z_{HP}(t)$  wird der sogenannte gefilterte QRS-Komplex ( $qrs(t)$ ) nach folgender Formel ermittelt:

$$qrs(t) = \sqrt{x_{HP}^2(t) + y_{HP}^2(t) + z_{HP}^2(t)}$$

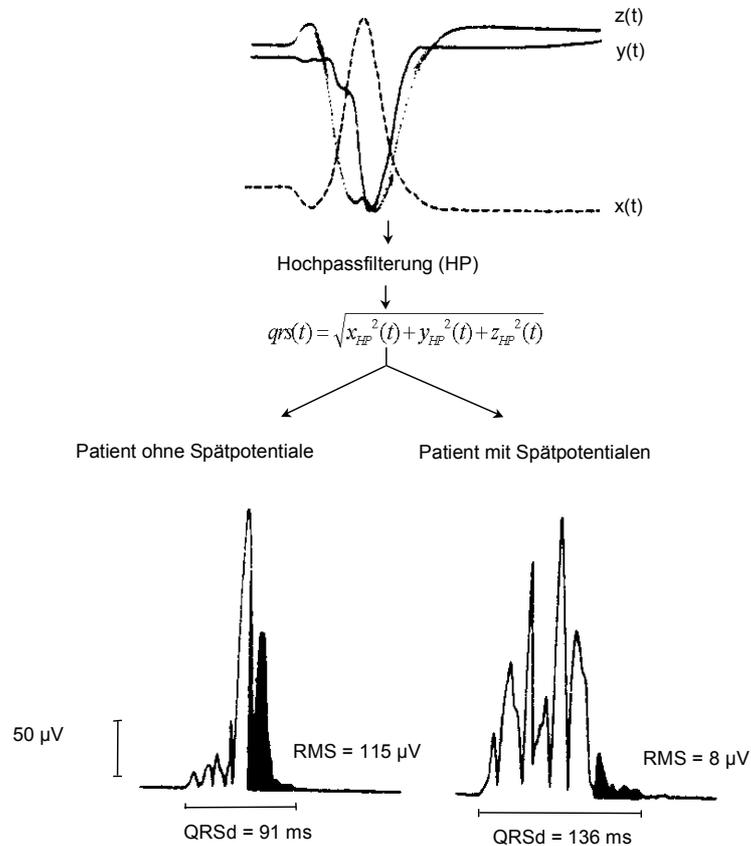
$qrs(t)$  ist die Vektoramplitude aus den gefilterten Ableitungen. Abbildung 2.1 zeigt beispielhaft die gemittelten Ableitungen  $x(t)$ ,  $y(t)$  und  $z(t)$  sowie den gefilterten QRS-Komplex für Patienten mit positivem bzw. negativem Spätpotentialbefund.

Aus dem gefilterten QRS-Komplex werden folgende Spätpotentialparameter ermittelt:

1. die QRS-Dauer (**QRS-Duration**, **QRSd**): Dauer des gefilterten QRS-Komplexes zwischen ermitteltem Beginn und Ende des Komplexes
2. der quadratische Mittelwert (**Root Mean Square**, **RMS**): Mittlere Vektoramplitude der letzten 40 ms des gefilterten QRS-Komplexes
3. die Dauer der niedrig-amplitudigen Signale (**Low Amplitude Signal**, **LAS**): Signaldauer zwischen dem Punkt, bei dem das Signal unter 40  $\mu\text{V}$  fällt und dem Endpunkt des QRS-Komplexes

Abbildung 2.2 verdeutlicht graphisch die Ermittlung der drei Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS anhand eines gefilterten QRS-Komplexes.

**Abb. 2.1:** Anwendung des Verfahrens nach Simson [modifiziert nach Haberl et al., 1991]

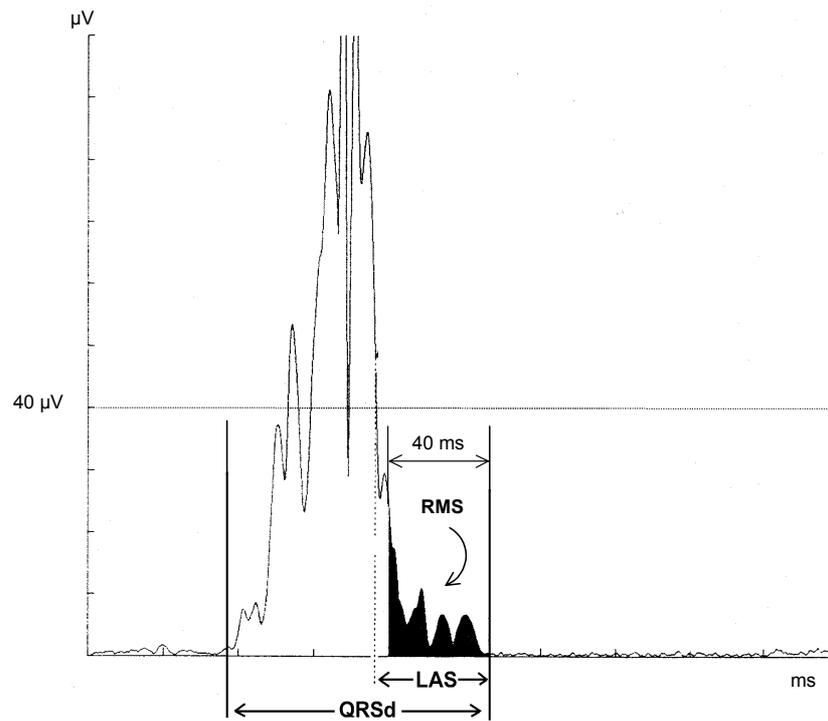


Das Task Force Committee der European Society of Cardiology, der American Heart Association und des American College of Cardiology veröffentlichte 1991 Richtlinien für die Durchführung und Analyse von Spätpotentialmessungen [Task Force Committee, 1991]. Spätpotentiale sind bei Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien vorhanden [Task Force Committee, 1991]:

1.    QRSd        > 114 ms
2.    RMS         < 20 µV
3.    LAS         > 38 ms

Es wurde festgelegt, dass die Rauschspannung bei einem Hochpass von 40 Hz nach dem Mittelungsvorgang weniger als  $0,7 \mu\text{V}$  betragen muss.

**Abb. 2.2:** Ermittlung der drei Spätpotentialparameter aus dem gefilterten QRS-Komplex

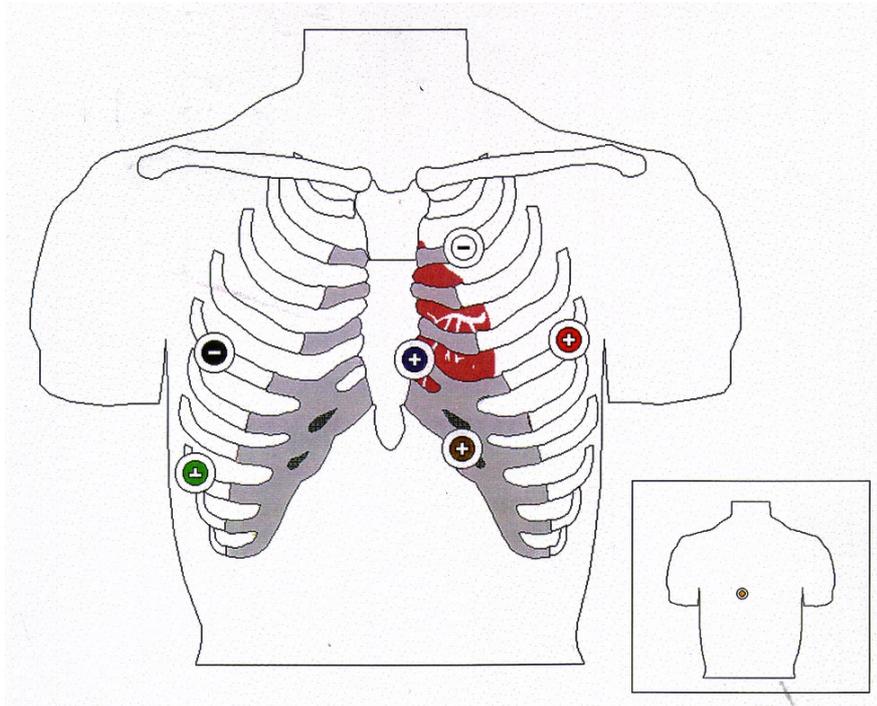


### 2.5.3 Durchführung der Spätpotentialmessungen

Die Spätpotentialmessungen unter kontrollierten Bedingungen wurden in einem wohltemperierten Raum und bei entspanntem Zustand des Probanden durchgeführt, um das durch den Probanden verursachte Rauschen auf ein Minimum zu beschränken.

Beim liegenden Probanden wurden Klebe-Gel-Elektroden an gründlich mit Waschbenzin gesäuberten Stellen angebracht. Bei den ersten 50 Probanden erfolgte entsprechend den Richtlinien des Task Force Committee eine bipolare orthogonale Ableitung nach Frank (siehe Abbildung 2.3). Bei den übrigen Probanden wurde die vom Hersteller für den FD3 empfohlene Ableitung (siehe Abbildung 2.4) angewandt.

**Abb. 2.3:** Orthogonale Ableitung nach Frank [modifiziert nach Unterlagen des FD3-Herstellers]

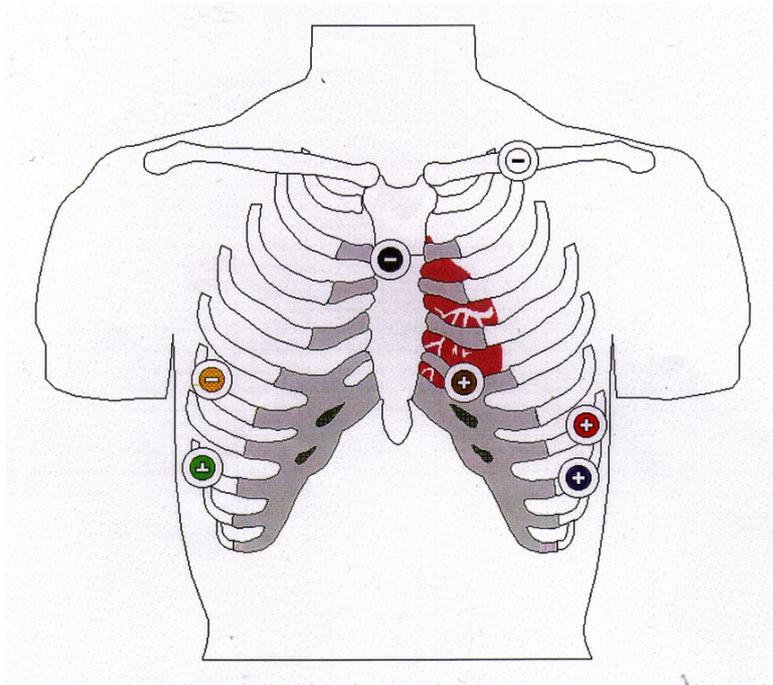


Kanal 1 Querachse X	- Schwarz + Rot	Rechts, 4. ICR in der vorderen Axillarlinie. Links, 4. ICR in der vorderen Axillarlinie.
Kanal 2 Längsachse Y	- Weiß + Braun	Links, Oberkante des Manubrium Sterni Linker Unterbauch
Kanal 3 Sagittalachse Z	- Orange + Blau	gegenüberliegend von V2 auf dem Rücken V2-Position

Die Änderung der Ableitung wurde vorgenommen, weil sich die Probanden der ersten Gruppe zunehmend durch die Rückenelektrode in ihrer Bewegungsfreiheit beeinträchtigt fühlten und über einen unangenehmen Juckreiz im Bereich der

Halselektrode klagten. Nach Pietersen et al. sind durch die Wahl einer anderen Ableitung nur dann Auswirkungen auf die Ergebnisse der Spätpotentialmessung zu erwarten, wenn bei den Ableitungsarten Unterschiede hinsichtlich der erreichten Rauschspannung bestehen [Pietersen et al., 1991].

**Abb. 2.4:** Ableitung nach den Empfehlungen des FD3-Herstellers [modifiziert nach Unterlagen des FD3-Herstellers]

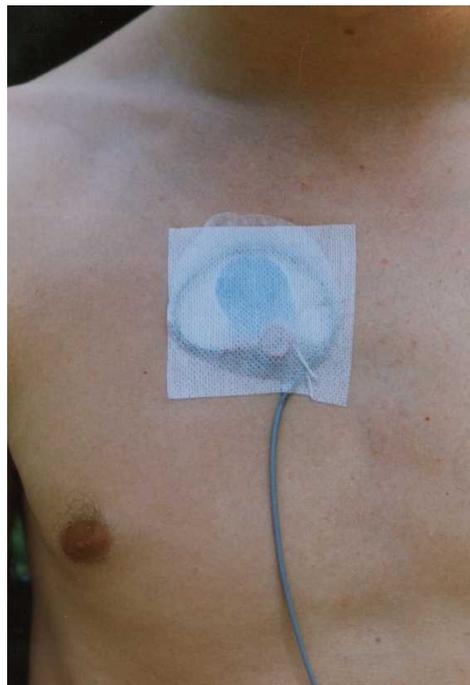


Kanal 1 -	-Schwarz + Rot	Auf dem Manubrium Links, auf dem 7. Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie.
Kanal 2	- Weiß + Braun	Mitte der linken Clavicula In Höhe der Brustbeinspitze, auf dem 5. Rippenbogen.
Kanal 3	- Orange + Blau	Rechts, auf dem 6. Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie. Links, auf dem 8. Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie

Um Störungen durch Zug an den Elektroden zu vermeiden, wurden die Kabel mit Pflastern befestigt. Bei den ersten 58 Probanden erfolgte die Befestigung nach der üblichen Klebetechnik der Kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der

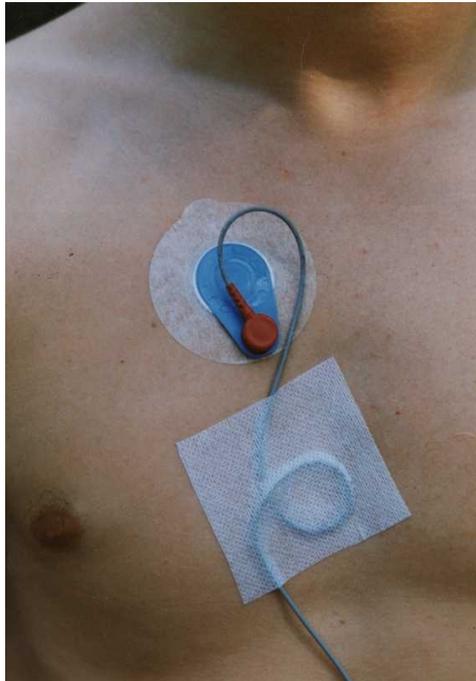
Universität Gießen (siehe Abbildung 2.5), bei den übrigen nach der empfohlenen Klebetechnik des FD3-Herstellers (siehe Abbildung 2.6). Hierbei sollte untersucht werden, ob zwischen beiden Klebetechniken Unterschiede hinsichtlich der erreichten Rauschspannung bestehen.

**Abb. 2.5:** Klebetechnik der Kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Gießen



An die Elektroden wurde zunächst der Predictor TM1 (Corazonix Corporation, Oklahoma City, OK, USA) angeschlossen. Nach Überprüfung des EKG-Signals auf Störsignale (z. B. Netzbrummen, grobes Rauschen) wurde ein Spätpotential-EKG über zehn Minuten abgeleitet.

**Abb. 2.6:** *Empfohlene Klebetechnik des FD3-Herstellers*



**Abb. 2.7:** *Spätpotentialmessung mit dem Predictor*



An dieselben Elektroden wurde danach der FD3 (siehe Abbildung 2.8) angeschlossen.

**Abb. 2.8:** Spätpotentialmessung mit dem FD3

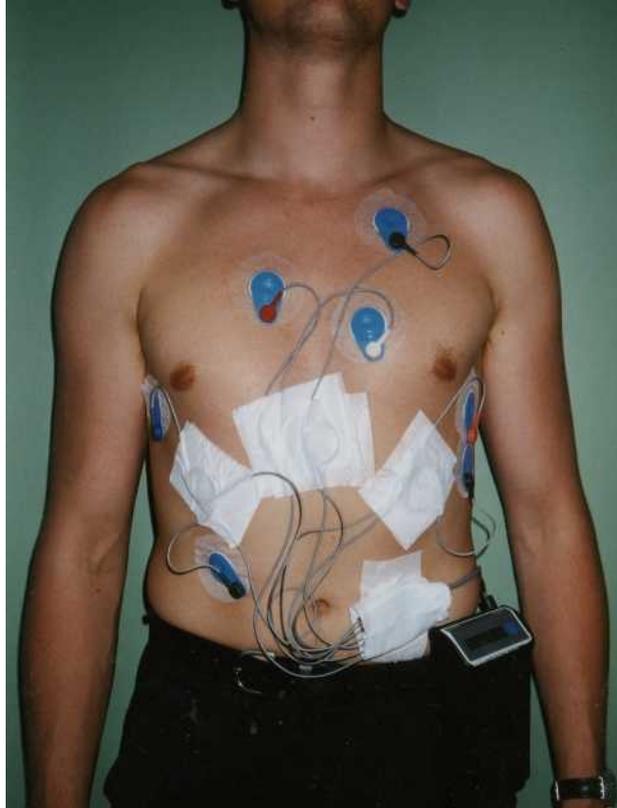


Das Gerät führte zunächst einen internen EKG-Signal- und Impedanztest durch und begann anschließend mit der Aufzeichnung.

Bei einer Untergruppe von 61 Probanden wurde eine Spätpotentialmessung unter gleichen Aufnahmebedingungen wie beim Predictor durchgeführt. Dafür mussten die Probanden nach dem Anschließen des FD3 für weitere zehn Minuten liegen bleiben.

Alle Probanden trugen den FD3 für 24 Stunden. Sie durften außer - baden, duschen und Sport treiben - alle Tätigkeiten ausführen. Abbildung 2.9 zeigt einen Probanden mit angelegtem FD3.

**Abb. 2.9:** Proband mit angelegtem FD3



## **2.6 Technische Daten der beiden Messsysteme**

### **2.6.1 Predictor**

Der Predictor TM1 (Corazonix Corporation, Oklahoma City, OK, USA) nimmt das EKG auf drei Kanälen in analoger Form auf. Die analogen Signale werden gefiltert und verstärkt und mit Hilfe eines A/D-Wandlers (Abtastrate 2000 Hz, Auflösung 12 bit) in digitale Signale umgesetzt. Die Auswerteeinheit besteht aus einem MS-DOS-Personal Computer, der die Signalmittelung, Auswertung und Datenspeicherung vornimmt. Für die Signalmittelung wird ein repräsentativer QRS-Komplex als Referenzzyklus (Template) vom Untersucher festgelegt. Die weiteren Zyklen werden mit dem

Referenzzyklus verglichen und bei einem Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,99 für den Signalmittelungsprozess herangezogen. Der Mittelungsvorgang dauert solange an, bis eine festgelegte Rauschspannung von 0,4  $\mu\text{V}$  erreicht wird. Hierfür sind normalerweise ca. 3 – 5 min Aufzeichnung bzw. 200 – 400 QRS-Komplexe erforderlich. Vom Auswertenden kann der vom Computer bestimmte Anfangs- und Endpunkt des QRS-Komplexes ("On- und Offset") korrigiert werden.

### 2.6.2 FD3

Der FD3-Rekorder (Oxford Instruments, Abingdon, OX, GB) ist ein digitaler Langzeit-EKG-Rekorder mit 8 MB Speicherkapazität. Das EKG wird über drei Kanäle analog aufgezeichnet, gefiltert und verstärkt. Die A/D-Wandlung erfolgt mit einer Abtastrate von 512 Hz und einer Auflösung von 12 bit. Vom Computer wird ein repräsentativer Zyklus als Referenzzyklus (Template) gewählt gegen den jeder Zyklus geprüft und bei einem Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,99 für den Signalmittelungsprozess akzeptiert wird. Der Mittelungsvorgang dauert jeweils fünf Minuten und bezieht alle verwertbaren Zyklen ein. Die Rauschspannung und die Anzahl der gemittelten Schläge können nicht vorgegeben werden. Das Ergebnis (gemittelter QRS-Komplex) wird im FD3 digital gespeichert. Nach Beendigung der Messung werden die Daten mittels einer Glasfaserverbindung vom FD3 auf eine Auswerteeinheit übertragen. Sie besteht aus einem Personalcomputer, der die weitere Auswertung mit Hilfe des Programmes Oxford Medilog Excel 2 Version 9.3 von Oxford Instruments und die Datensicherung vornimmt. Aus der 24-stündigen Aufzeichnung werden von 288 Fünf-Minuten-Epochen der gefilterte und gemittelte QRS-Komplex zeitgenau erhoben. Vom Auswertenden können Anfangs- und Endpunkt des QRS-Komplexes noch korrigiert werden.

Tabelle 2.1 stellt die technischen Parameter der beiden Geräte gegenüber. Die beiden Geräte stimmen bezüglich des Bandpasses, der verwendeten Filter und der Korrelationsgenauigkeit für die einzuschließenden Schläge überein. Die Abtastrate ist hingegen beim FD3 geringer. Eine niedrigere Abtastrate kann bewirken, dass Spätpotentiale aufgrund der gröberen Darstellung nicht erfasst werden. Eine

Abtastfrequenz von 300 Hz gilt jedoch als ausreichend für die Erfassung von Spätpotentialen [Task Force Committee; 1991].

Unterschiede bestehen auch hinsichtlich des Mittelungsvorganges. Beim Predictor richtet sich die Mittelungsdauer nach einer vorgegebenen Rauschspannung, beim FD3 nach einem vorgegebenen Zeitraum.

**Tab. 2.1:** Technische Parameter der beiden Messsysteme im Vergleich

Parameter	Predictor	FD3
Bandpassfilter	40 - 250 Hz	40 - 250 Hz
Abtastrate	2000 Hz	512 Hz
Auflösung	12 bit	12 bit
Filter	bidirektionaler Vierpol- Butterworthfilter	bidirektionaler Vierpol- Butterworthfilter
Übereinstimmung des EKG-Zyklus mit dem Referenzzyklus um für den Signalmittelungsvorgang akzeptiert zu werden	99 %	99 %
Aufzeichnungsdauer	10 min	24 h
Mittelungsvorgang	Mittelung bis zur vorgegebenen Rauschspannung von 0,4 $\mu$ V	Mittelung über einen vorgegebenen Zeitraum von 5 min; off-line Kontrolle des Rauschens möglich
Anzahl der gefilterten QRS- Komplexe	1	bis zu 288

## 2.7 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die erfassten Daten jedes Probanden wurden mit dem Datenbankprogramm File Maker 2.1 Pro von Claris Cooperation dokumentiert. Die aufgezeichneten gefilterten QRS-Komplexe des Predictors und des FD3 wurden auf magnetooptischen und optischen Platten gespeichert. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe

der Programme Excel Version 7.0 von Microsoft Corporation und S-Plus Version 3.4 von MathSoft Incorporation vorgenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Probandenkollektiv

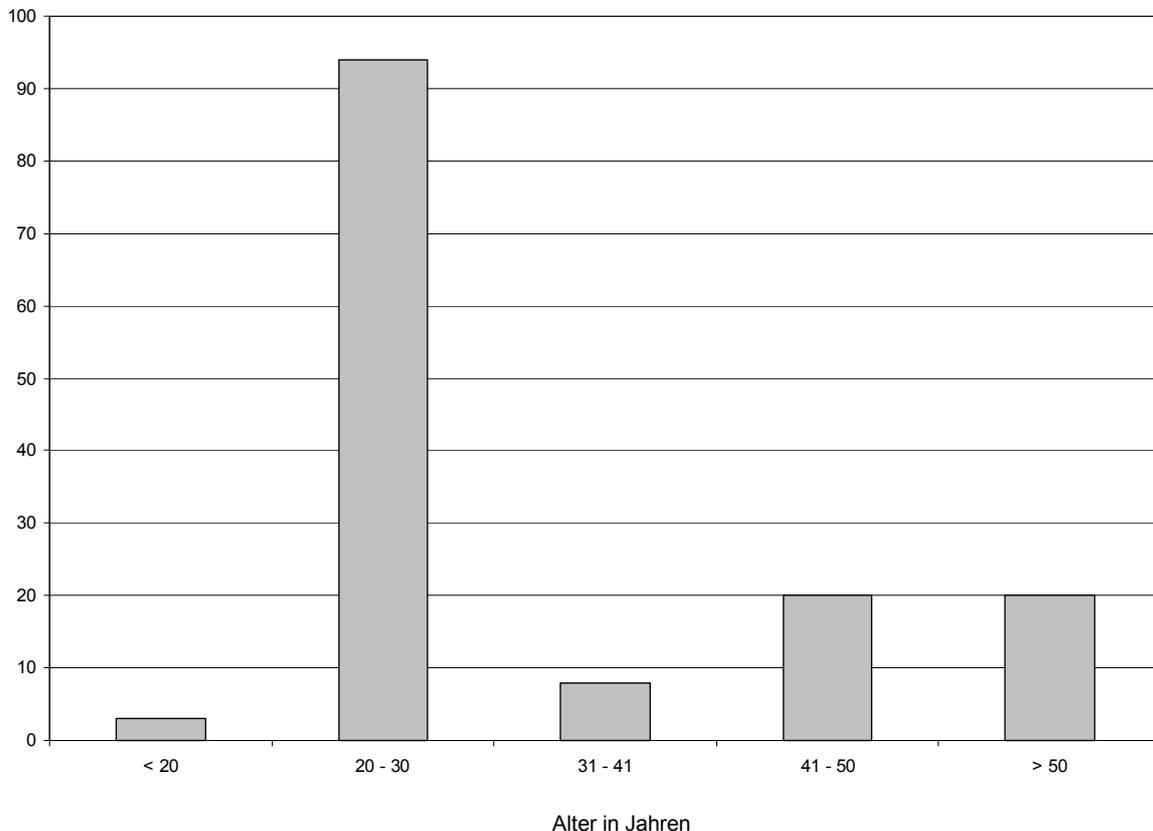
Es wurden 158 Personen untersucht, bei denen die Anamnese keine Hinweise auf eine strukturelle Herzerkrankung ergeben hatte.

In den Voruntersuchungen wurden zwei Probanden aufgrund eines Linksschenkelblockes bzw. einer Aorteninsuffizienz größer als 1° ausgeschlossen. Elf Probanden wurden im weiteren Verlauf ausgeschlossen, weil technische Probleme während der Aufzeichnung oder Auswertung auftraten.

In die Analyse eingeschlossen wurden 145 Probanden, 70 Männer und 75 Frauen. Abbildung 3.1 stellt die Altersverteilung der Probanden dar. Der jüngste Proband war 18, der älteste 68 Jahre alt. Es zeigt sich eine Häufung in der Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug  $32,3 \pm 13,2$  Jahre.

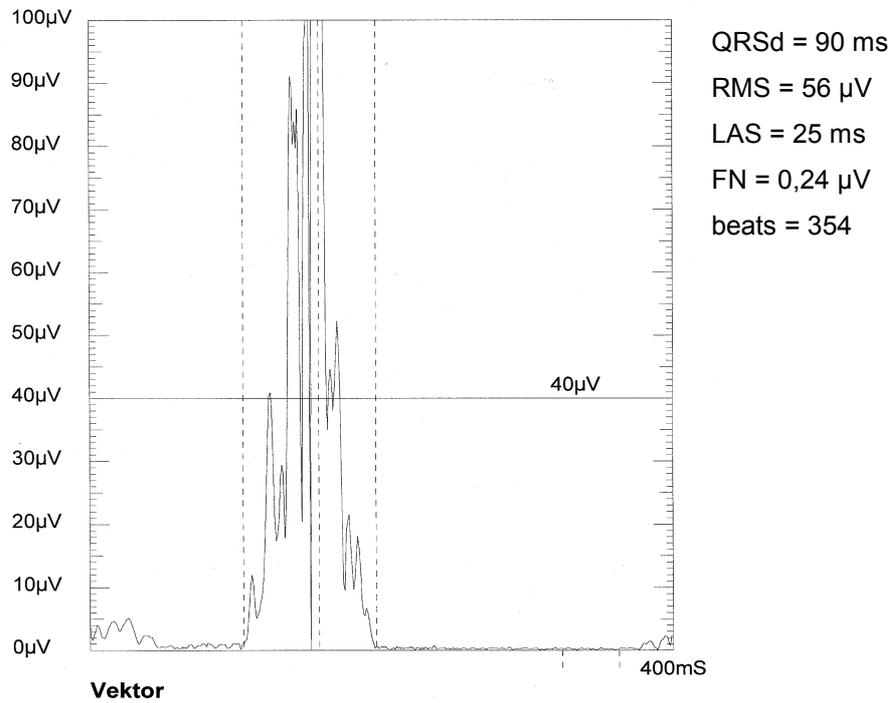
**Abb. 3.1:** Altersverteilung der Probanden (145 Probanden)

Anzahl der Probanden

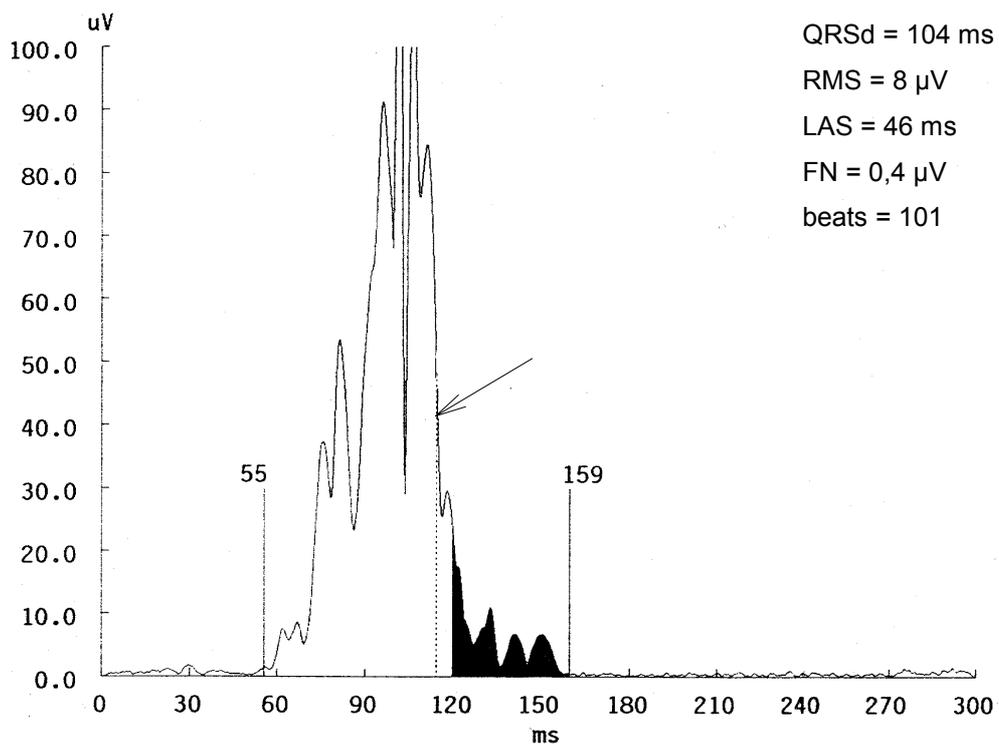


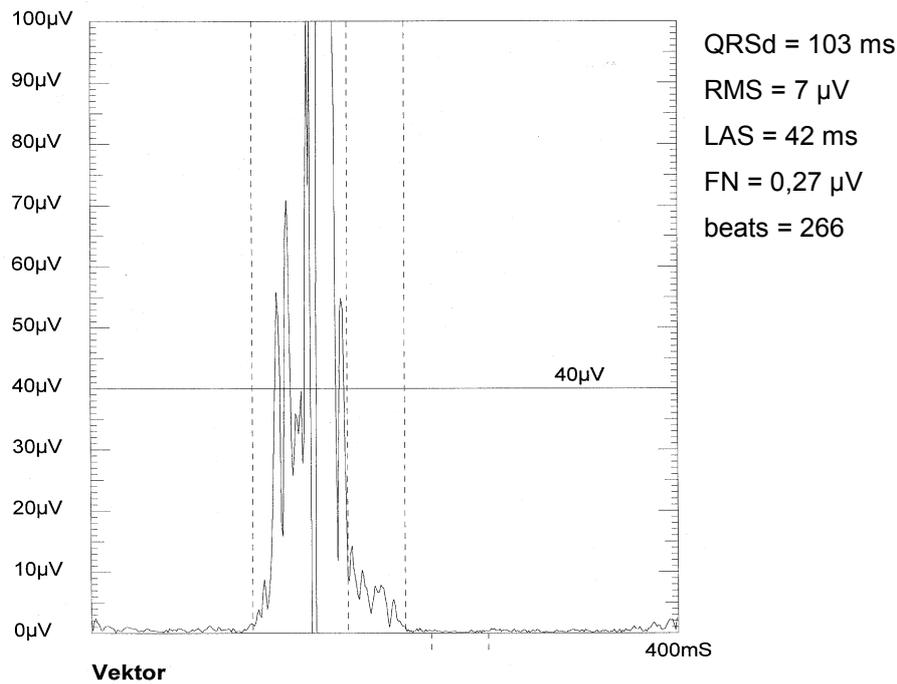


**Abb. 3.2b:** Spätpotentialmessung mit dem FD3 bei einem Probanden ohne Spätpotentiale zum Zeitpunkt der niedrigsten Rauschspannung



**Abb. 3.3a:** Spätpotentialmessung mit dem Predictor bei einem Probanden mit Spätpotentialen



**Abb. 3.3b:** Spätpotentialmessung mit dem FD3 bei einem Probanden mit Spätpotentialen

### 3.2.2 Einhaltung der Rauschspannungskriterien des Task Force Committees beim FD3

In der 24h-Langzeitaufzeichnung mit dem FD3 fand sich bei jedem Probanden ein gefilterter QRS-Komplex mit einer Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$ . Dieser wurde meistens nachts - vermutlich während des Schlafes - gemessen. Die niedrigste Rauschspannung, die bei den Spätpotentialmessungen erreicht wurde, betrug durchschnittlich  $0,28 \mu\text{V} \pm 0,04 \mu\text{V}$ .

Bei einer Untergruppe von 43 Probanden wurde die Anzahl der gefilterten QRS-Komplexe ermittelt, die innerhalb der 24-stündigen Aufzeichnungsdauer eine Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$  aufwiesen. Durchschnittlich wurden aus 288 Fünf-Minuten-Epochen  $90 \pm 36$  gefilterte QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$  ermittelt.

### *3.2.3 Einfluss der Elektrodenpositionen auf die Rauschspannung*

Beim FD3 lag die minimale Rauschspannung im Rahmen der Langzeitaufzeichnung bei der orthogonalen Ableitung nach Frank (46 Probanden) durchschnittlich bei  $0,28 \mu\text{V} \pm 0,05 \mu\text{V}$ . Bei der Ableitung nach der Herstellerempfehlung (99 Probanden) betrug die minimale Rauschspannung durchschnittlich  $0,28 \mu\text{V} \pm 0,04 \mu\text{V}$ . Diese Werte unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,85$ ; zweiseitiger, ungepaarter t-Test). Wie im Abschnitt 2.5.3 erläutert, erscheint es daher berechtigt, die mit unterschiedlichen Ableitungen gewonnenen Ergebnisse zusammenzufassen.

### *3.2.4 Einfluss der Elektrodenfixierung auf die Rauschspannung*

Beim FD3 lag die minimale Rauschspannung im Rahmen der Langzeitaufzeichnung bei der Fixierung nach der in der kardiologischen Ambulanz üblichen Methode (54 Probanden) durchschnittlich bei  $0,28 \mu\text{V} \pm 0,05 \mu\text{V}$ , bei der Fixierung nach der Empfehlung der Herstellerfirma (91 Probanden) im Mittel bei  $0,28 \mu\text{V} \pm 0,04 \mu\text{V}$ . Bei der Verwendung dieser unterschiedlichen Elektrodenfixierungen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Rauschspannungen ( $p = 0,92$ ; zweiseitiger, ungepaarter t-Test). Daher werden auch die mit unterschiedlichen Elektrodenfixierungen ermittelten Ergebnisse zusammengefasst.

### *3.2.5 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem Predictor und dem FD3*

Um die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem Predictor und dem FD3 zu bestimmen, wurden bei jeweils 20 Probanden zwei unmittelbar hintereinander erhobene gefilterte QRS-Komplexe ausgewertet. Diese wurden beim Predictor aus der zehnminütigen Aufzeichnung gewonnen. Anders als in der Hauptuntersuchung wurde hierbei eine jeweils fünfminütige Mittelungsdauer vorgegeben. Beim FD3 wurden dafür zwei aufeinanderfolgende technisch geeignete Messintervalle aus der 24h-Langzeitaufzeichnung ausgewählt.

Tabelle 3.1 und 3.2 zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung der drei Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS, der Rauschspannung und der Anzahl gemittelter Schläge der beiden Messungen mit dem Predictor bzw. mit dem FD3.

**Tab. 3.1:** Vergleich zweier unmittelbar hintereinander mit dem Predictor durchgeführter Messungen (20 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	FN [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Predictor 1. Messung	99 $\pm$ 9	60 $\pm$ 30	26 $\pm$ 7	0,34 $\pm$ 0,08	169 $\pm$ 87
Predictor 2. Messung	99 $\pm$ 9	62 $\pm$ 30	25 $\pm$ 8	0,34 $\pm$ 0,07	169 $\pm$ 80
Mw und Stabw des relativen Fehlers	0,58 % $\pm$ 0,54	7,08 % $\pm$ 7,37	3,75 % $\pm$ 4,17		
Korrelations- koeffizienten	0,99	0,93 für log (RMS)	0,96	0,94	0,90

Anmerkung: Mw = Mittelwert; Stabw = Standardabweichung.

**Tab. 3.2:** Vergleich zweier unmittelbar hintereinander mit dem FD3 durchgeführter Messungen (20 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	FN [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
FD3 1. Messung	101 $\pm$ 12	30 $\pm$ 23	35 $\pm$ 10	0,37 $\pm$ 0,06	307 $\pm$ 46
FD3 2. Messung	101 $\pm$ 12	31 $\pm$ 23	35 $\pm$ 9	0,37 $\pm$ 0,06	310 $\pm$ 48
Mw und Stabw des relativen Fehlers	0,43 % $\pm$ 0,54	3,63 % $\pm$ 7,14	0,97 % $\pm$ 1,03		
Korrelations- koeffizienten	0,99	0,99 für log (RMS)	0,99	0,98	0,90

Anmerkung: Mw = Mittelwert; Stabw = Standardabweichung.

Daneben sind der Mittelwert und die Standardabweichung des relativen Fehlers (Definition siehe Abschnitt 6.1) und die Korrelationskoeffizienten angegeben. Der Korrelationskoeffizient für RMS bezieht sich auf die logarithmierten RMS-Werte (Erläuterung siehe Abschnitt 6.3).

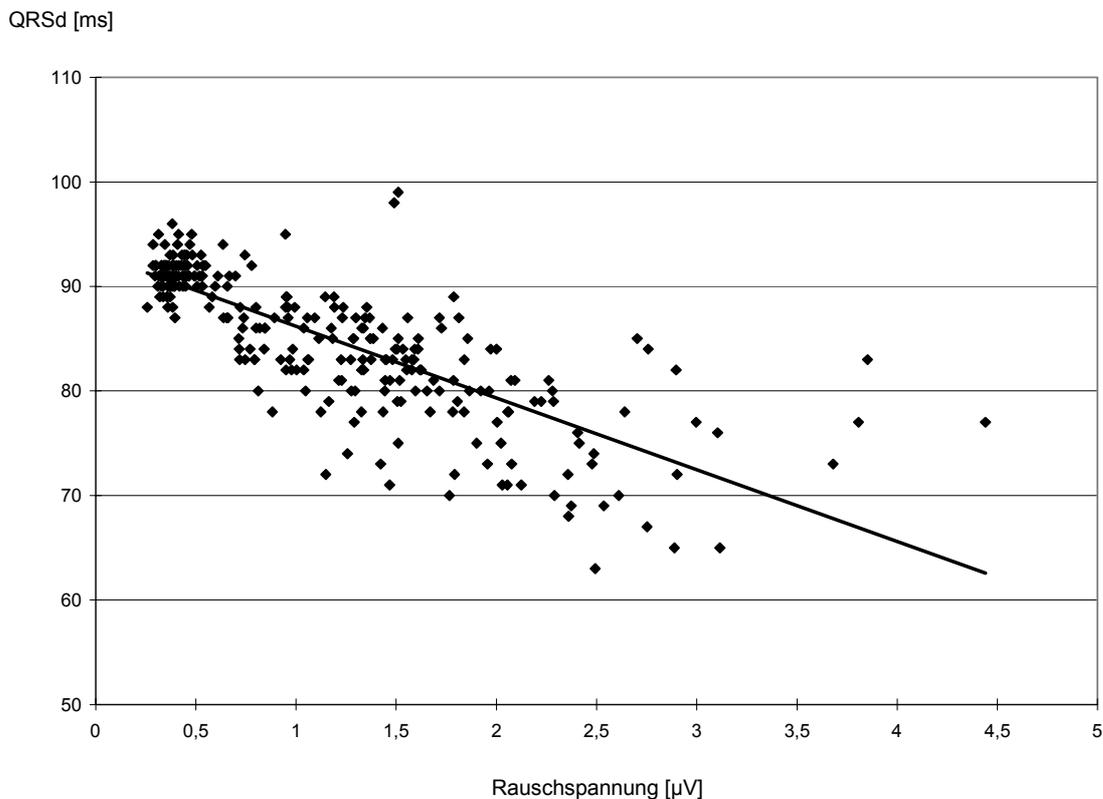
Der Mittelwert und die Standardabweichung des relativen Fehlers betragen beim Predictor für QRSD, RMS und LAS  $0,58 \% \pm 0,54$ ,  $7,08 \% \pm 7,37$  bzw.  $3,75 \% \pm 4,17$ , beim FD3  $0,43 \% \pm 0,54$ ,  $3,63 \% \pm 7,14$  bzw.  $0,97 \% \pm 1,03$ .

Die Korrelationskoeffizienten der QRSD-, logRMS- und LAS-Werte lagen für den FD3 alle bei 0,99 bzw. für den Predictor bei 0,99, 0,93 und 0,96. Sie sind alle signifikant von Null verschieden ( $p < 0,01$ ), was auf eine deutliche Korrelation schließen lässt.

### 3.2.6 Abhängigkeit der Spätpotentialparameter von der Rauschspannung beim FD3

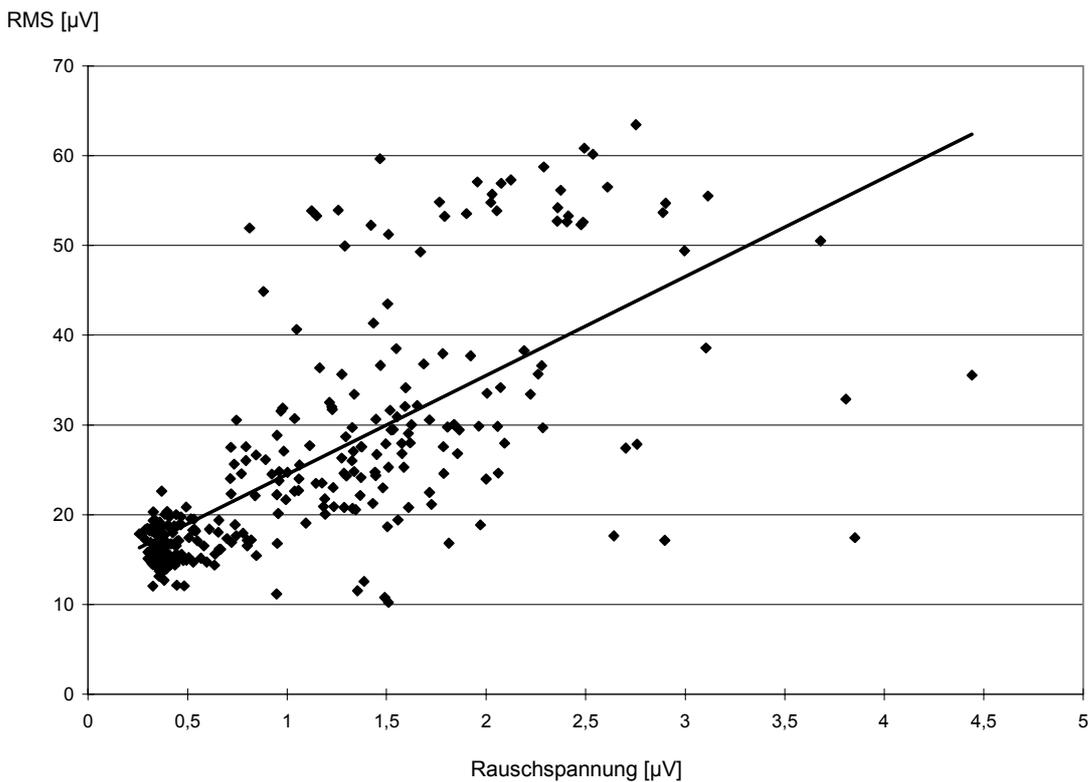
Abbildungen 3.4 - 3.6 zeigen am Beispiel eines Probanden die Abhängigkeit der Spätpotentialparameter QRSD, RMS und LAS von der Rauschspannung beim FD3.

**Abb. 3.4:** Abhängigkeit der QRSD-Werte von der Rauschspannung am Beispiel eines Probanden



Aufgetragen sind jeweils die QRSd-, RMS- bzw. LAS-Werte gegen die Rauschspannung. Folgende Abhängigkeiten werden deutlich: Je niedriger die Rauschspannung, desto größer sind die QRSd- und LAS-Werte, während die RMS-Werte kleiner werden.

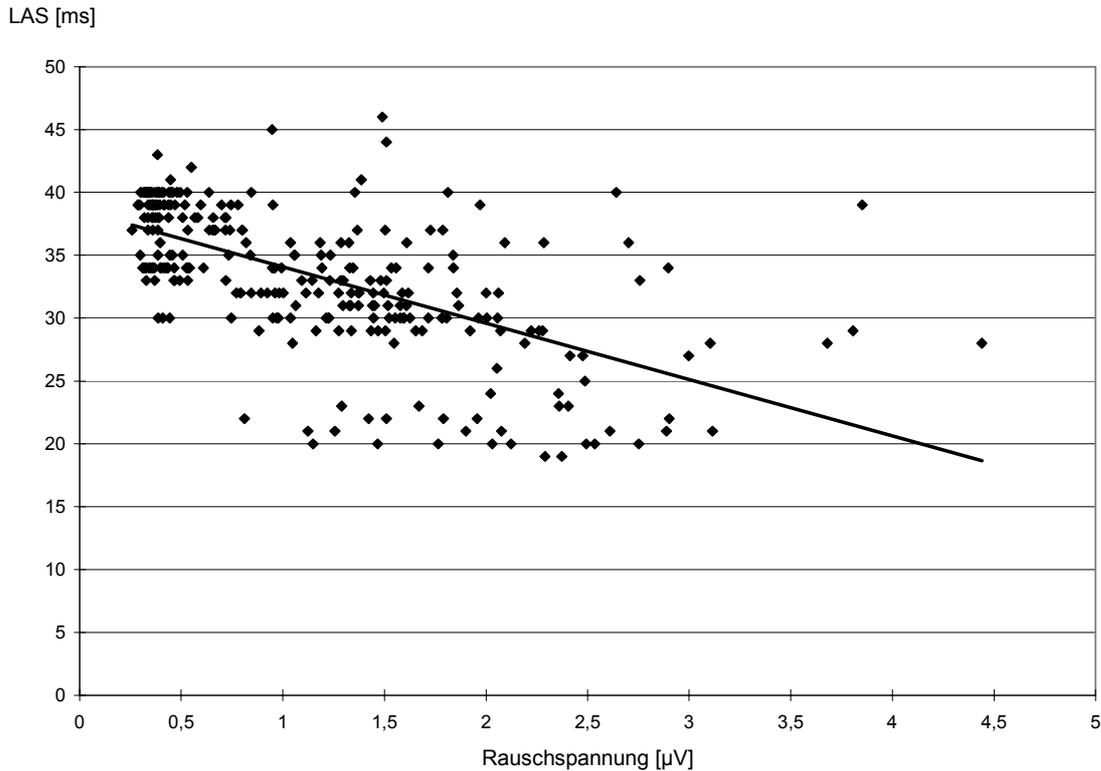
**Abb. 3.5:** Abhängigkeit der RMS-Werte von der Rauschspannung am Beispiel eines Probanden



Wird eine einfache lineare Regression auf den Wertebereich der Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$  (entsprechend dem Kriterium des Task Force Committee) beschränkt, so ergeben sich die in Tabelle 3.3 dargestellten Ergebnisse.

**Tab. 3.3:** Mittelwerte der Steigungskoeffizienten der QRSd-, RMS- und LAS-Werte bei einfacher linearer Regression an der Rauschspannung für Rauschspannungen unter  $0,7 \mu\text{V}$  (29 Probanden)

	QRSd	RMS	LAS
Mittelwert der Steigungskoeffizienten	- 11,9 ms/ $\mu\text{V}$	+ 14,9 $\mu\text{V}/\mu\text{V}$	- 4,7 ms/ $\mu\text{V}$
Variationsbereich	+ 3,1 bis - 40,1 ms/ $\mu\text{V}$	+ 79,4 bis - 8,3 $\mu\text{V}/\mu\text{V}$	+ 6,9 bis - 30,1 ms/ $\mu\text{V}$

**Abb. 3.6:** Abhängigkeit der LAS-Werte von der Rauschspannung am Beispiel eines Probanden

Hinsichtlich der QRSd zeigte sich - mit Ausnahme eines Probanden - in allen Fällen, dass die QRSd-Werte mit sinkender Rauschspannung ansteigen. Durchschnittlich waren die QRSd-Werte bei einer Messung mit einer Rauschspannung von 0,3 µV um 4,8 ms länger als bei einer Messung mit einer Rauschspannung von 0,7 µV.

Bei der RMS fanden sich bei 23 Probanden positive Steigungen und bei 6 Probanden negative Steigungen der Regressionsgeraden. Die RMS-Werte lagen bei Messungen mit einer Rauschspannung von 0,3 µV - im Gegensatz zu Messungen mit einer Rauschspannung von 0,7 µV - durchschnittlich um 6,0 µV niedriger.

Die Steigung der Regressionsgeraden der LAS waren in 11 Fällen positiv und 18 Fällen negativ. Die LAS-Werte erhöhten sich im Mittel um 1,9 ms bei einer Messung mit einer Rauschspannung von 0,3 µV im Vergleich zu einer Messung bei einer Rauschspannung von 0,7 µV.

Da in einer 24h-Langzeitaufzeichnung QRS-Komplexe mit sehr unterschiedlichen Rauschspannungen bestimmt werden, sind im Folgenden die

Spätpotentialparameterwerte für unterschiedliche Rauschspannungskriterien bei 26 Probanden dargestellt. Folgende Rauschspannungskriterien wurden untersucht:

**Kriterium 1:**

Mittelwert der QRSd-, RMS- und LAS-Werte aller gefilterten QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung unterhalb  $0,7 \mu\text{V}$  (entsprechend dem Kriterium des Task Force Committee), im Folgenden als „FD3 <  $0,7 \mu\text{V}$ “ bezeichnet.

**Kriterium 2:**

Mittelwert der QRSd-, RMS- und LAS-Werte aller gefilterten QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung von annähernd  $0,4 \mu\text{V}$  ( $0,39 \mu\text{V} \leq \text{FN} \leq 0,41 \mu\text{V}$ ) (Rauschspannungskriterium entsprechend der vorgegebenen Rauschspannung des Predictor), im Folgenden als „FD3 =  $0,4 \mu\text{V}$ “ bezeichnet.

**Kriterium 3:**

QRSd-, RMS-, und LAS-Wert des QRS-Komplexes mit der niedrigsten Rauschspannung (einfach anwendbares Rauschspannungskriterium mit höchstem Signal-Rausch-Verhältnis), im Folgenden als „FD3min“ bezeichnet.

Bei den Probanden wurden die Ergebnisse für die drei Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS nach Anwendung der drei unterschiedlichen Rauschspannungskriterien verglichen. Tabelle 3.4 und Tabelle 3.5 zeigen die Korrelationskoeffizienten bzw. die durchschnittlichen Mittelwert-Prozent-Abweichungen (Erläuterung siehe Abschnitt 6.2) zwischen den Werten.

**Tab. 3.4:** Korrelationskoeffizienten der ermittelten QRSd-, RMS- und LAS-Werte nach Anwendung der drei Rauschspannungskriterien (26 Probanden)

	„FD3 < $0,7 \mu\text{V}$ “/ „FD3min“	„FD3 = $0,4 \mu\text{V}$ “/ „FD3min“	„FD3 < $0,7 \mu\text{V}$ “/ „FD3 = $0,4 \mu\text{V}$ “
QRSd	0,96	0,96	0,96
RMS	0,94	0,95	0,99
LAS	0,89	0,87	0,99

**Tab. 3.5:** Durchschnittliche Mittelwert-Prozent-Abweichungen der ermittelten QRSd-, RMS- und LAS-Werte nach Anwendung der drei Rauschspannungskriterien (26 Probanden)

	„FD3 < 0,7 $\mu$ V”/ „FD3min”	„FD3 = 0,4 $\mu$ V”/ „FD3min”	„FD3 < 0,7 $\mu$ V”/ „FD3 = 0,4 $\mu$ V”
QRSd	- 0,7 %	- 0,5 %	- 0,2 %
RMS	9,1 %	7,2 %	1,9 %
LAS	- 2,8 %	- 2,4 %	- 0,4 %

Die nach Anwendung der drei verschiedenen Rauschspannungskriterien ermittelten Korrelationskoeffizienten für die QRSd-, RMS- und LAS-Werte sind alle signifikant von Null verschieden ( $p < 0,01$ ), was auf eine deutliche Korrelation schließen lässt. Die durchschnittlichen Mittelwert-Prozent-Abweichungen waren insgesamt gering.

Im Rahmen dieser Arbeit werden für die weiteren Untersuchungen die Messergebnisse des FD3 zum Zeitpunkt der niedrigsten Rauschspannung verwendet. Die Gründe hierfür werden im Abschnitt 4.2.2 näher erläutert.

### 3.2.7 Ergebnisse der Spätpotentialmessungen unter gleichen Aufnahmebedingungen

#### 3.2.7.1 Absolutwerte

In einer Untergruppe von 61 Probanden wurden Spätpotentialmessungen mit dem FD3 unter gleichen Aufnahmebedingungen wie mit dem Predictor durchgeführt, d. h. unter kontrollierten Bedingungen beim liegenden Probanden. Bei 14 Probanden der Untergruppe konnte bei der Messung mit dem FD3 eine Rauschspannung unter 0,7  $\mu$ V nicht erreicht werden. Diese Probanden wurden in die weiteren Auswertungen nicht mit einbezogen. Danach ergaben sich für die verbleibenden 47 Probanden die in Tabelle 3.6 aufgeführten Ergebnisse. Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS sowie der Anzahl gemittelter Schläge und der Rauschspannung aufgeführt. Tabelle 3.6 enthält die Parameterwerte aus der Aufzeichnung mit dem Predictor (Zeile 2) und mit dem FD3 unter gleichen Aufnahmebedingungen (Zeile 3). Daneben sind auch die entsprechenden Parameterwerte der Probanden aus der 24h-Langzeitaufzeichnung

angegeben (Zeile 4). Sie beziehen sich auf den gefilterten QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung. Weiterhin sind die Werte der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  für die Vergleiche der Ergebnisse aus den einzelnen Messungen nach Anwendung des ungepaarten t-Tests angegeben. Die hier und in den folgenden Abschnitten durchgeführten t-Tests und Berechnungen der Korrelationskoeffizienten werden bezüglich der RMS mit den logarithmierten RMS-Werten durchgeführt (Erläuterung siehe Abschnitt 6.3).

**Tab. 3.6:** Ergebnisse der Spätpotentialmessungen mit dem Predictor und dem FD3 in der Untergruppe (47 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Predictor	101 $\pm$ 8	40 $\pm$ 26	30 $\pm$ 8	0,4	190 $\pm$ 110
FD3erst	100 $\pm$ 9	30 $\pm$ 17	33 $\pm$ 10	0,45 $\pm$ 0,09	299 $\pm$ 76
FD3min	102 $\pm$ 10	26 $\pm$ 16	35 $\pm$ 9	0,28 $\pm$ 0,05	318 $\pm$ 48
Signifikanz (Pred/FD3erst) ungepaarter t-Test	$p = 0,69$ zweiseitig	$p < 0,05$ zweiseitig	$p = 0,07$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig
Signifikanz (Pred/FD3min) ungepaarter t-Test	$p = 0,59$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig
Signifikanz (FD3erst/FD3min) ungepaarter t-Test	$p = 0,39$ zweiseitig	$p = 0,23$ zweiseitig	$p = 0,43$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p = 0,15$ zweiseitig

Anmerkung: FD3erst = Messung unter gleichen Aufnahmebedingungen; FD3min = Messung mit der niedrigsten Rauschspannung; Pred = Messung mit dem Predictor.

Es zeigte sich, dass sich die QRSd-Werte bei allen Vergleichen nicht signifikant unterschieden. Dagegen unterschieden sich die mit dem Predictor ermittelten RMS-Werte im Vergleich zu den RMS-Werten aus beiden FD3-Messungen signifikant. Der Unterschied kommt dadurch zustande, dass beim Predictor wesentlich höhere RMS-Werte vorliegen. Die LAS-Werte unterschieden sich signifikant zwischen der Messung mit dem Predictor und dem FD3 für den QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung, bedingt durch wesentlich größere Werte bei der Messung mit dem FD3. Hingegen unterschieden sie sich zwischen dem Predictor und dem FD3 unter

gleichen Aufnahmebedingungen und zwischen den beiden FD3-Messungen nicht signifikant.

Der Vergleich zwischen den beiden Messungen mit dem FD3 zeigt für alle Parameter keine signifikanten Differenzen.

Die Rauschspannung wich in allen Messungen signifikant voneinander ab. Die Anzahl der gemittelten Schläge unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Messungen mit dem FD3, während sie zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 signifikant differierten.

### 3.2.7.2 Intraindividuelle Unterschiede

Tabelle 3.7 zeigt die intraindividuellen Unterschiede der Messergebnisse in der Untergruppe.

**Tab. 3.7:** Intraindividuelle Unterschiede der Spätpotentialparameter in der Untergruppe (47 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Differenz Pred/FD3erst	0,72 $\pm$ 5,05	10,85 $\pm$ 20,92	- 3,23 $\pm$ 6,82	- 0,05 $\pm$ 0,09	- 110 $\pm$ 126
Signifikanz (Pred/FD3erst) gepaarter t-Test	p = 0,33 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig
Differenz Pred/FD3min	- 1 $\pm$ 5,75	14,53 $\pm$ 19,79	- 4,77 $\pm$ 7,43	0,12 $\pm$ 0,05	- 128,4 $\pm$ 118
Signifikanz (Pred/FD3min) gepaarter t-Test	p = 0,24 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig
Differenz FD3erst/FD3min	- 1,72 $\pm$ 3,77	3,68 $\pm$ 7,98	- 1,53 $\pm$ 6,57	0,18 $\pm$ 0,08	- 18,87 $\pm$ 69
Signifikanz (FD3erst/FD3min) gepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p = 0,12 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p = 0,07 zweiseitig

Anmerkung: FD3erst = Messung unter gleichen Aufnahmebedingungen; FD3min = Messung mit der niedrigsten Rauschspannung; Pred = Messung mit dem Predictor.

Für alle drei paarweisen Vergleichsmöglichkeiten der Messung mit dem Predictor, der Messung mit dem FD3 unter gleichen Aufnahmebedingungen und der Messung mit dem FD3 mit der niedrigsten Rauschspannung sind die mittleren intraindividuellen Differenzen und deren Standardabweichung aufgeführt. Darunter sind jeweils die Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p$  des gepaarten t-Tests für die intraindividuellen Unterschiede der Spätpotentialparameter zwischen den einzelnen Messungen gezeigt.

Die intraindividuellen Unterschiede bezüglich der QRSd-Werte waren zwischen den Messungen mit dem FD3 und dem Predictor nicht signifikant, während sie hinsichtlich der RMS und LAS signifikant waren. Zwischen den beiden Messungen mit dem FD3 waren die intraindividuellen Unterschiede nur hinsichtlich der QRSd und RMS signifikant.

### 3.2.7.3 Korrelationskoeffizienten

Tabelle 3.8 fasst die Korrelationskoeffizienten für die Werte der Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS zwischen der Messung mit dem Predictor und jeweils den beiden Messungen mit dem FD3 sowie zwischen den beiden Messergebnissen des FD3 zusammen.

**Tab. 3.8:** Korrelationskoeffizienten der Spätpotentialparameter in der Untergruppe (47 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]
Pred/FD3erst	0,84	0,81	0,70
Pred/FD3min	0,81	0,76	0,61
FD3erst/FD3min	0,92	0,90	0,75

Anmerkung: FD3erst = Messung unter gleichen Aufnahmebedingungen; FD3min = Messung mit der niedrigsten Rauschspannung; Pred = Messung mit dem Predictor.

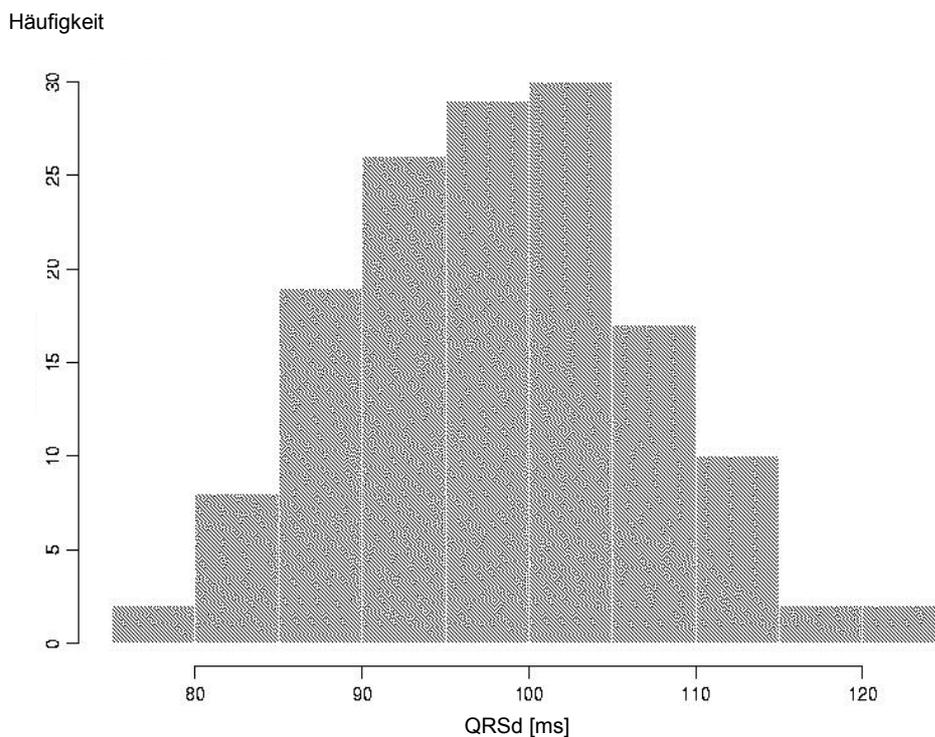
Alle Korrelationskoeffizienten sind signifikant von Null verschieden ( $p < 0,01$ ), was auf eine hohe Korrelation schließen lässt.

### 3.2.8 Ergebnisse für die Gesamtgruppe

#### 3.2.8.1 Absolutwerte

In den folgenden Abbildungen 3.7, 3.8, 3.11, 3.12, 3.15 und 3.16 sind die Verteilungen der Messwerte der Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS dargestellt. Die Auftragung der RMS erfolgt logarithmiert, weil die Ausgangswerte nicht normal verteilt sind (Erläuterungen siehe Abschnitt 6.3).

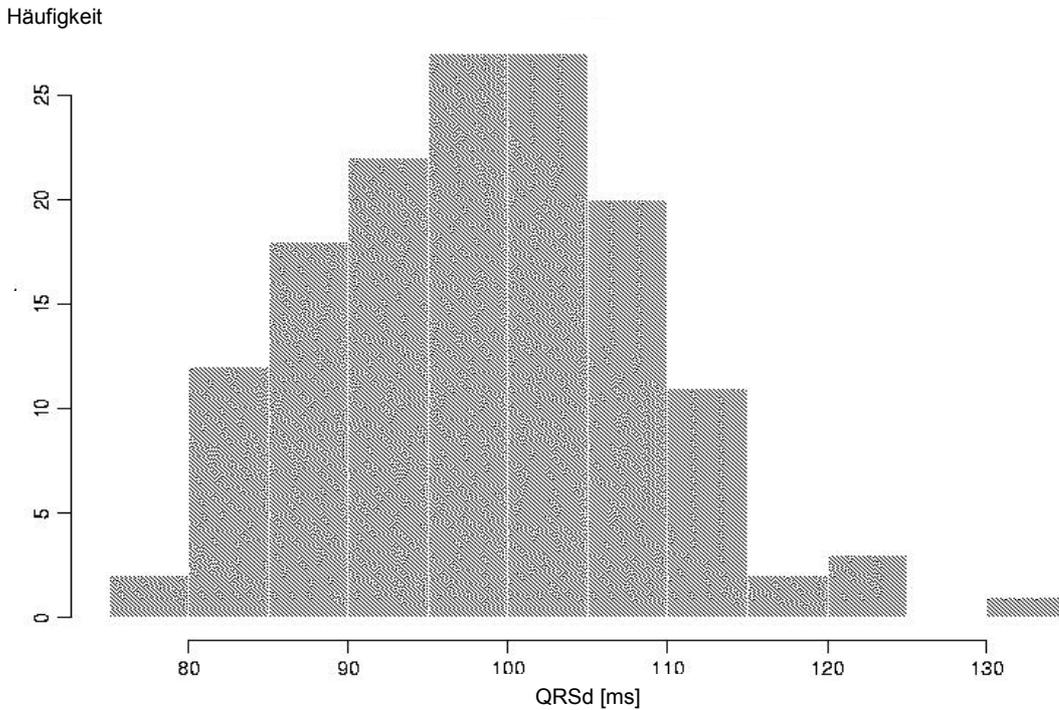
**Abb. 3.7:** Darstellung der Verteilung der QRSd-Werte des Predictor



In den Abbildungen 3.9, 3.10, 3.13, 3.14, 3.17 und 3.18 sind die Werte der QRSd, logRMS bzw. LAS im Q-Q-Plot dargestellt (Erläuterungen siehe Abschnitt 6.4). Die Ergebnisse der Spätpotentialmessung mit dem Predictor und dem FD3 sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst. Es sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung der drei Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS, sowie der Anzahl gemittelter Schläge und der Rauschspannung aufgeführt. Die letzte Zeile enthält Angaben zur Signifikanz der Messwertunterschiede nach Anwendung des ungepaarten t-Tests. Die

Angaben für den FD3 beziehen sich auf den gefilterten QRS-Komplex mit dem niedrigsten Rauschwert.

**Abb. 3.8:** Darstellung der Verteilung der QRSd-Werte des FD3



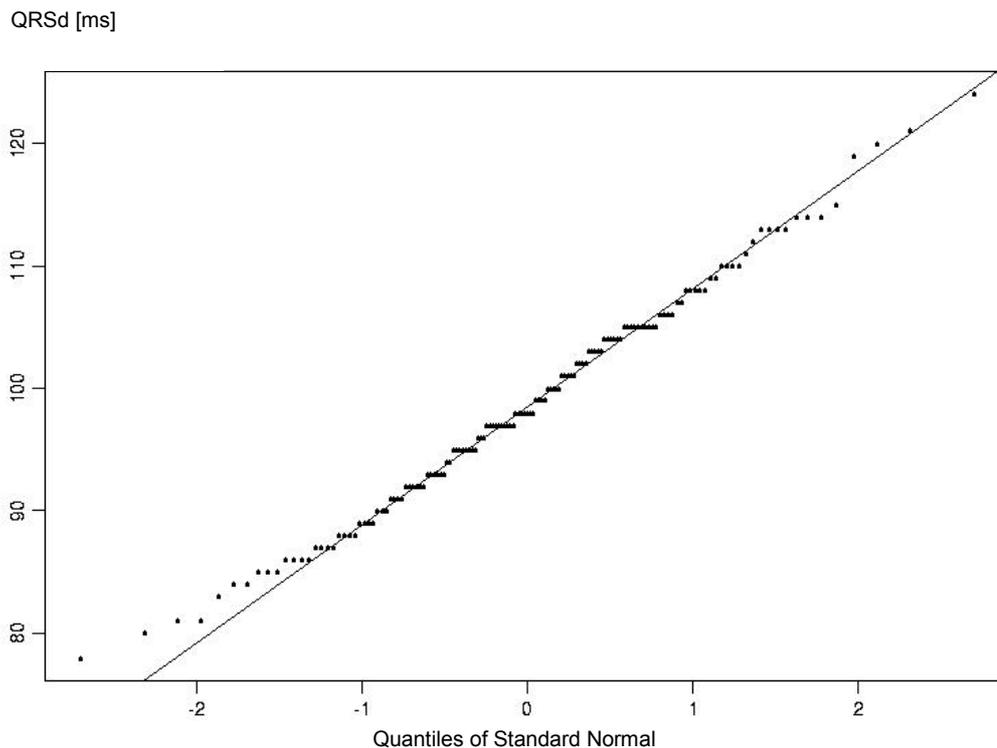
**Tab. 3.9:** Ergebnisse der Spätpotentialmessungen mit dem Predictor und dem FD3 in der Gesamtgruppe (145 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Predictor	99 $\pm$ 9	55 $\pm$ 39	28 $\pm$ 9	0,4	188 $\pm$ 131
FD3	99 $\pm$ 10	38 $\pm$ 27	32 $\pm$ 10	0,28 $\pm$ 0,04	315 $\pm$ 58
Signifikanz (Vergleich der Mittelwerte) ungepaarter t-Test	p = 0,78 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig

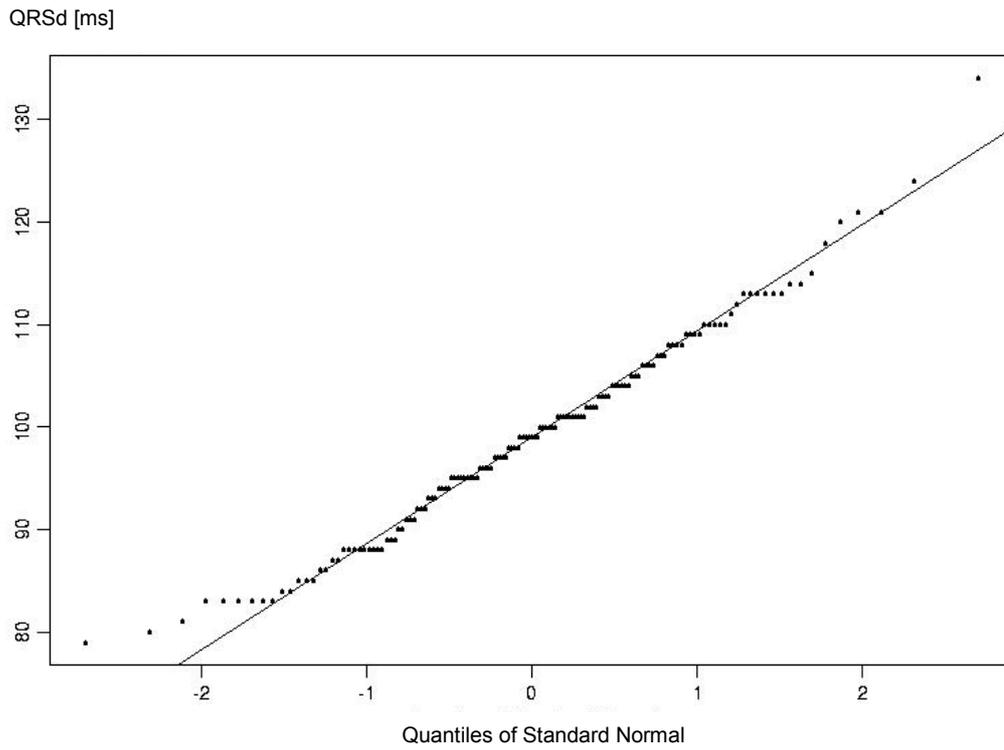
Die Mittelwerte von QRSd unterschieden sich nicht signifikant. Die Mittelwerte von RMS und LAS hingegen unterschieden sich signifikant, verursacht durch niedrigere RMS-Werte bzw. höhere LAS-Werte bei der Messung mit dem FD3. Erwartungsgemäß unterschied sich die Anzahl der gemittelten Schläge in der

Messung des Predictor signifikant von der des FD3. Bei der Messung des FD3 zeigte sich eine höhere Anzahl der gemittelten Schläge, da der FD3 über einen vorgegebenen Zeitraum von fünf Minuten alle geeigneten Schläge in den Mittelungsvorgang einschließt, während der Predictor alle Schläge bis zu einer vorgegebenen Rauschspannung von  $0,4 \mu\text{V}$  mittelt, wozu typischerweise 100 - 300 Schläge erforderlich sind.

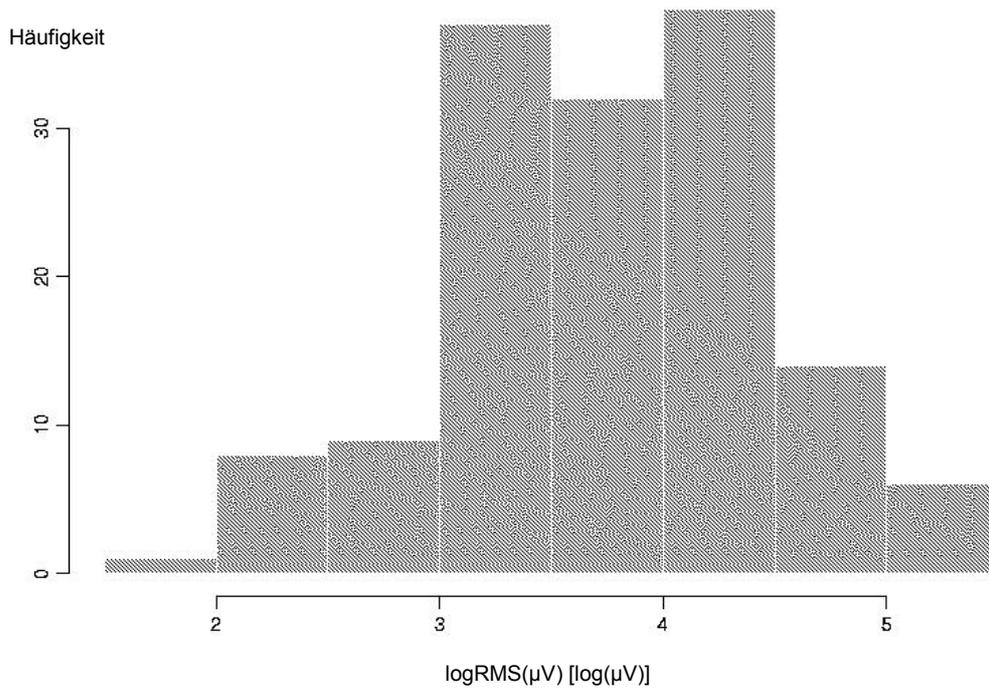
**Abb. 3.9:** Q-Q-Plot der QRSd-Werte des Predictor



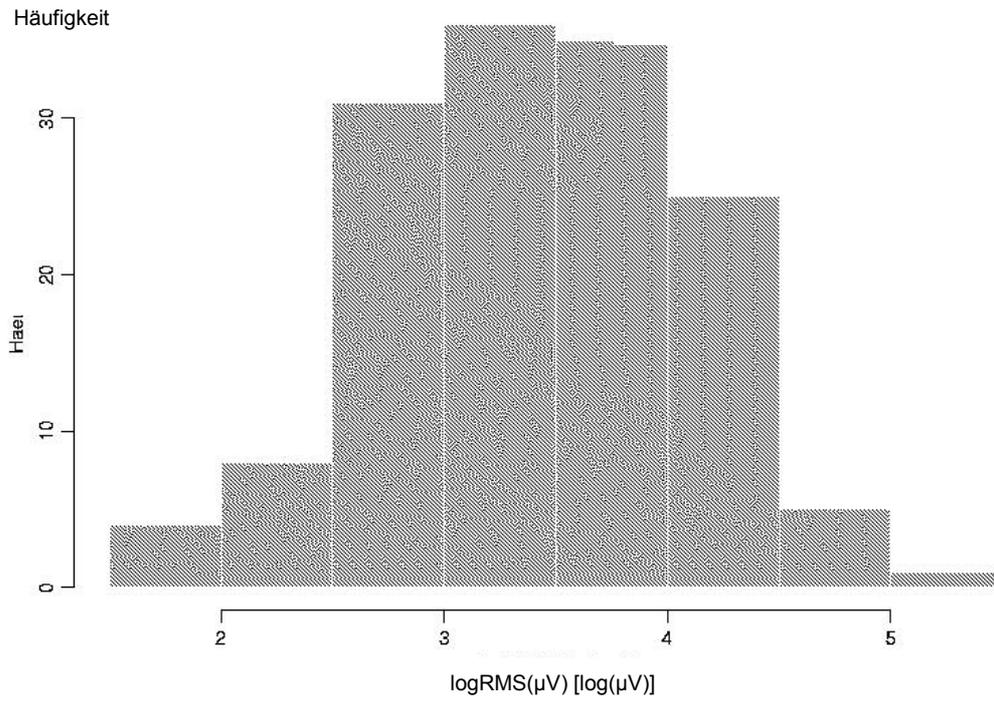
**Abb. 3.10:** Q-Q-Plot der QRSd-Werte des FD3



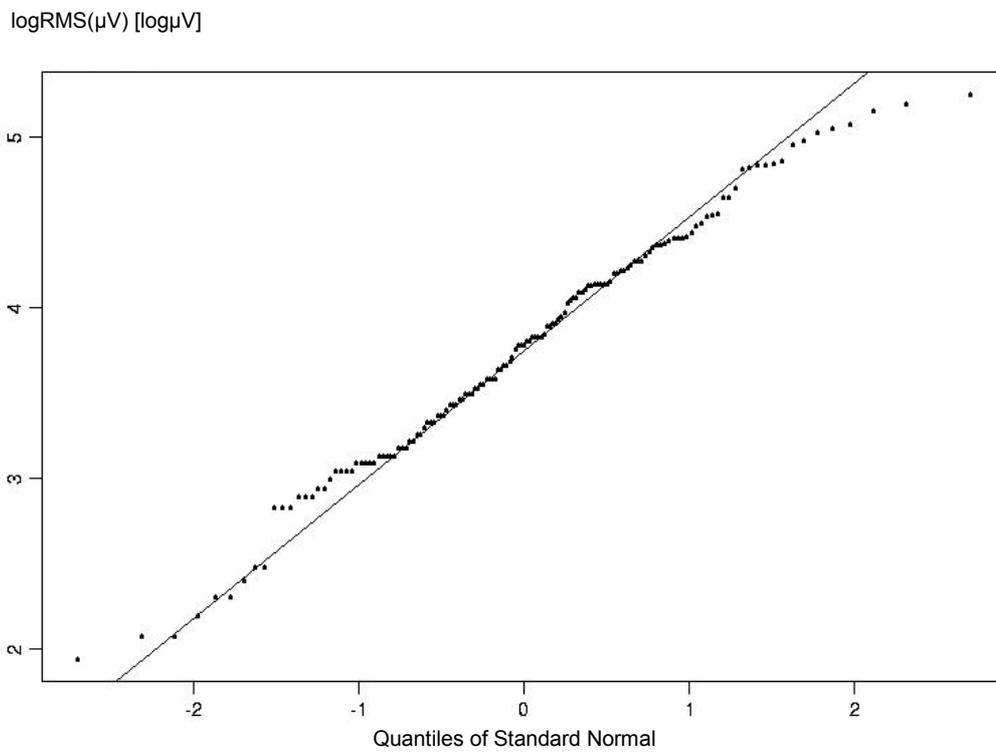
**Abb. 3.11:** Darstellung der Verteilung der logarithmierten RMS-Werte des Predictor



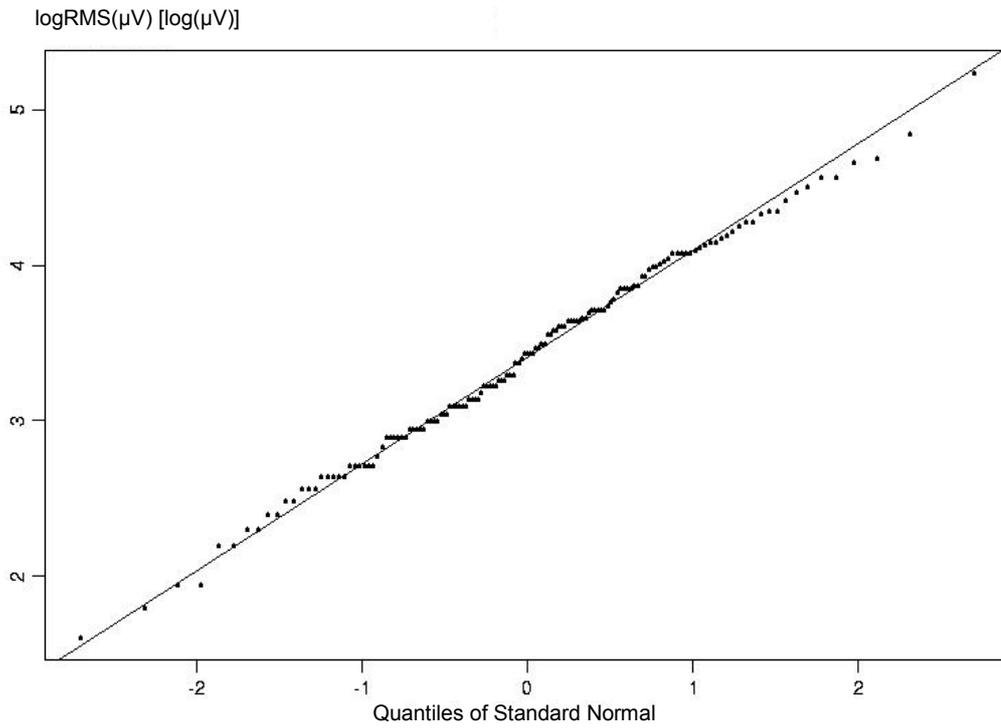
**Abb. 3.12:** Darstellung der Verteilung der logarithmierten RMS-Werte des FD3



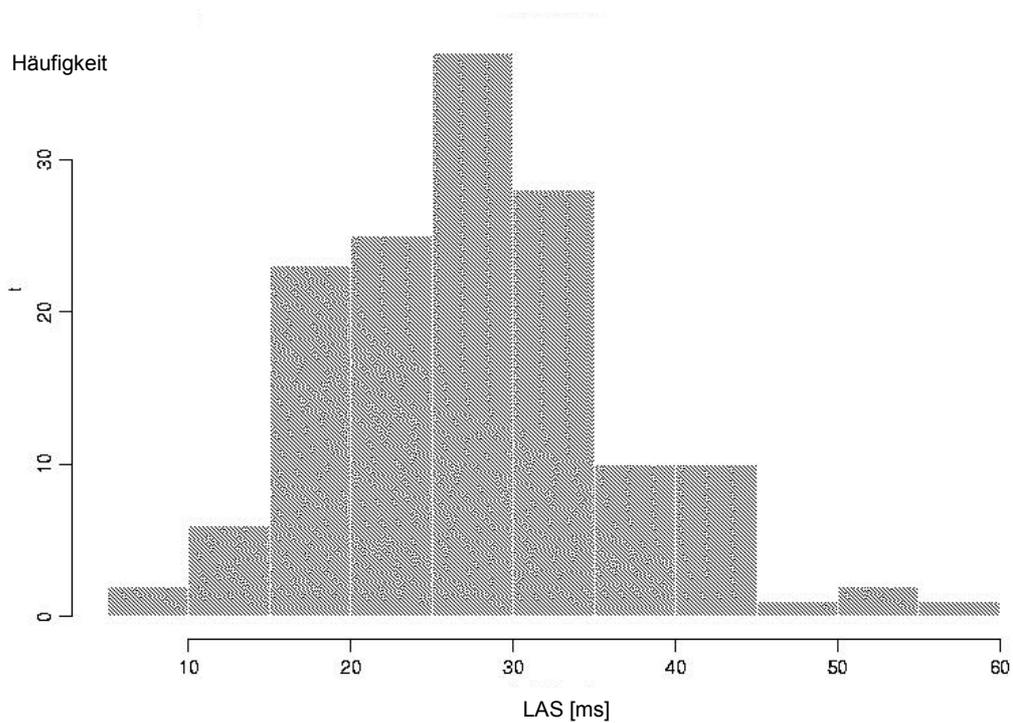
**Abb. 3.13:** Q-Q-Plot der logarithmierten RMS-Werte des Predictor



**Abb. 3.14:** Q-Q-Plot der logarithmierten RMS-Werte des FD3

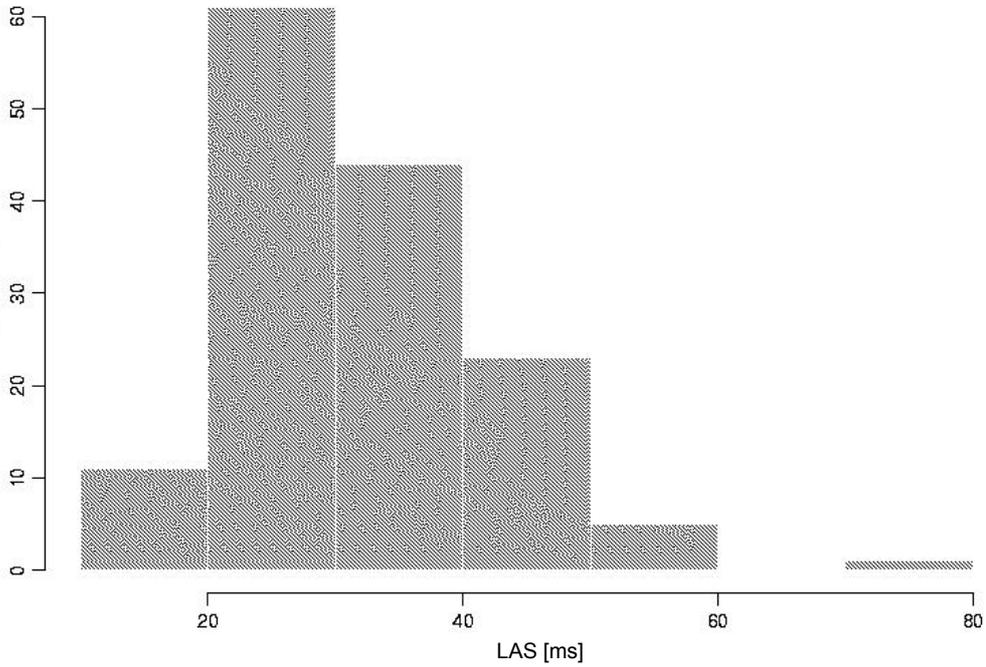


**Abb. 3.15:** Darstellung der Verteilung der LAS-Werte des Predictor

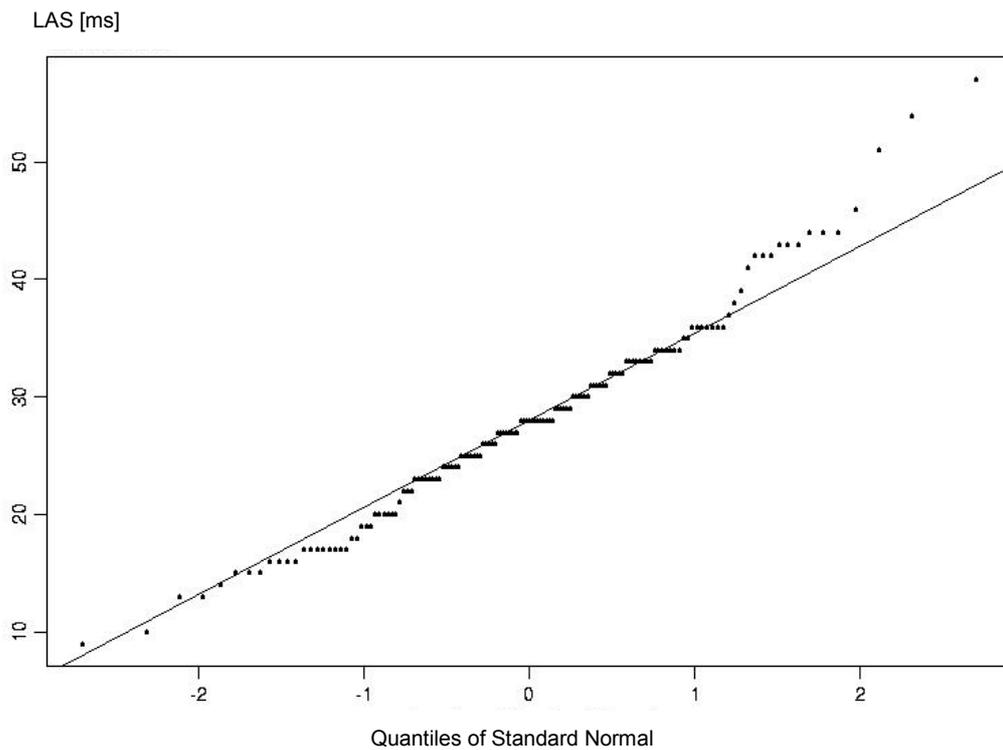


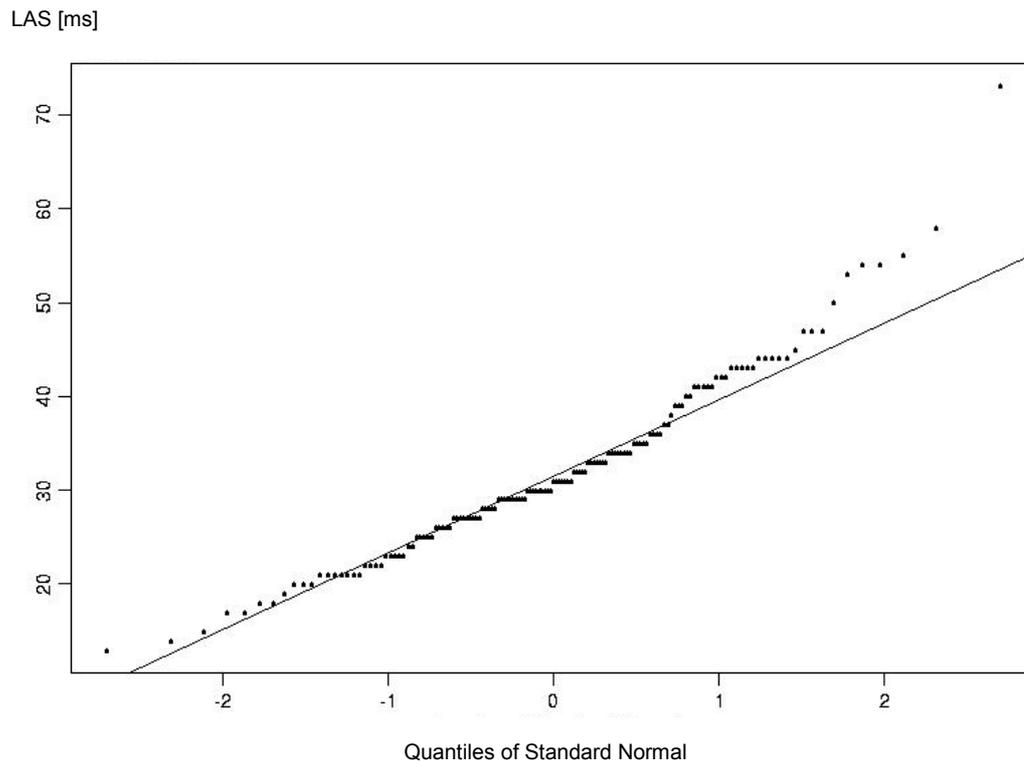
**Abb. 3.16:** Darstellung der Verteilung der LAS-Werte des FD3

Häufigkeit



**Abb. 3.17:** Q-Q-Plot der LAS-Werte des Predictor



**Abb. 3.18:** Q-Q-Plot der LAS-Werte des FD3

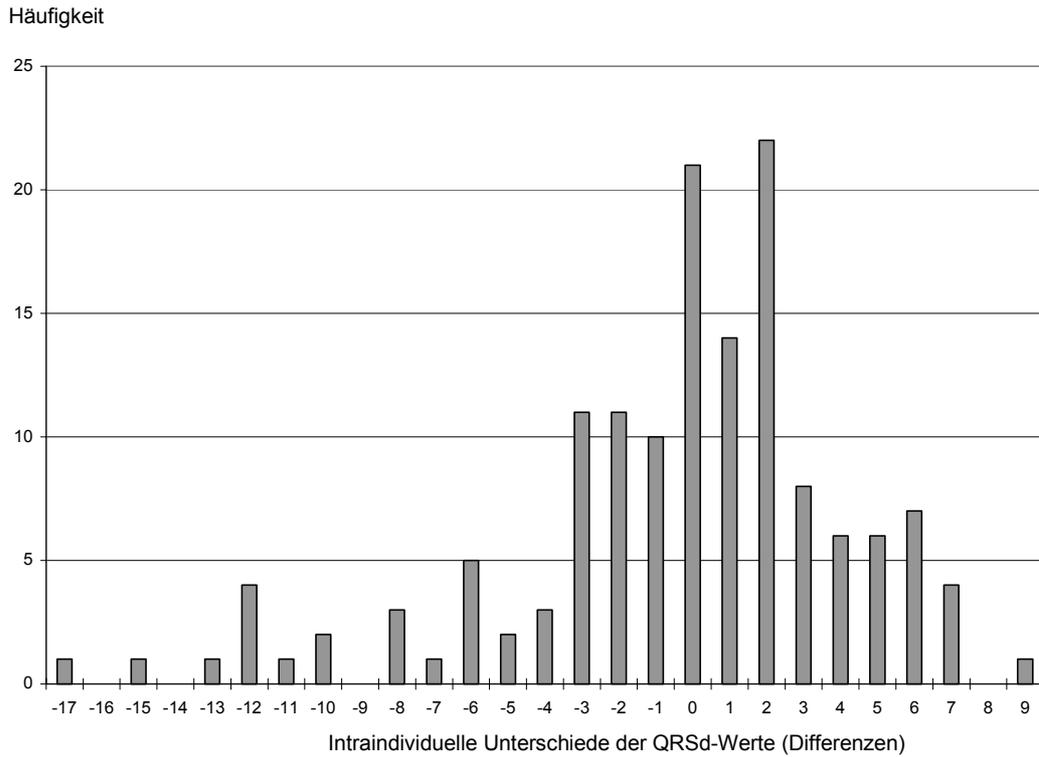
### 3.2.8.2 Intraindividuelle Unterschiede

Für alle untersuchten Parameter wurden die Differenzen der Ergebnisse beider Messungen bei jedem Probanden ermittelt. Tabelle 3.10 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichungen der intraindividuellen Unterschiede. Die Abbildungen 3.19 - 3.21 stellen die Verteilungen der intraindividuellen Unterschiede von QRSd, RMS und LAS dar.

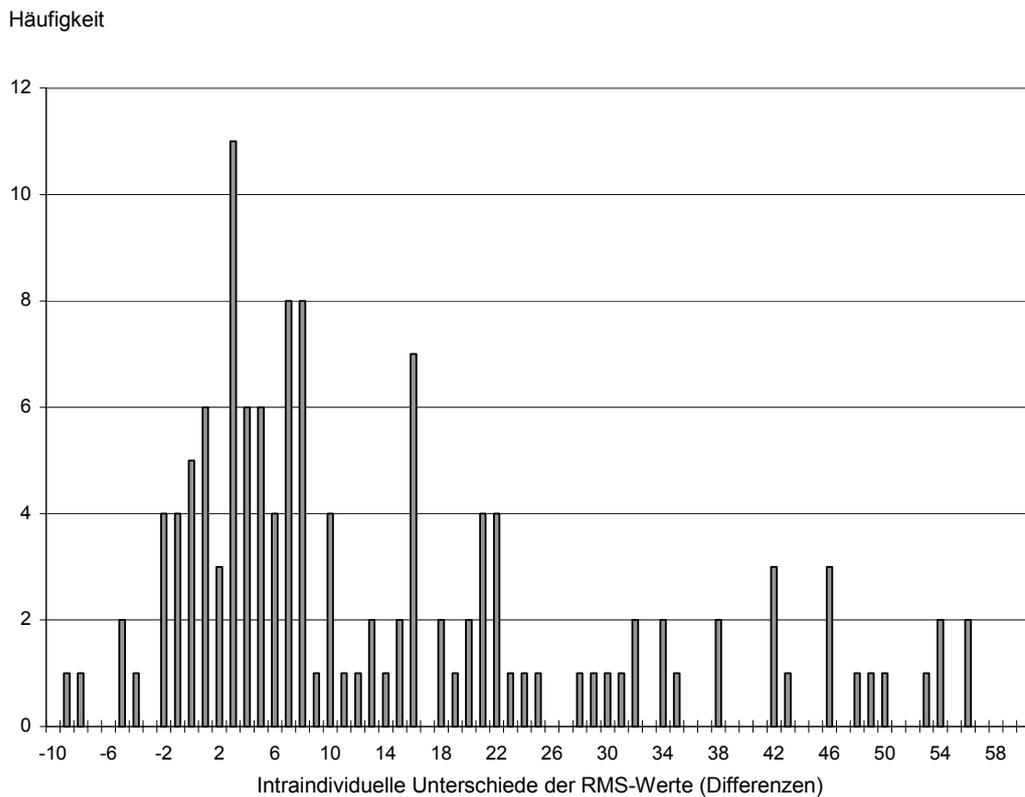
**Tab. 3.10:** Intraindividuelle Unterschiede der Spätpotentialparameter in der Gesamtgruppe (145 Probanden)

	QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Differenz zwischen den Messungen des Predictor und des FD3	$-0,3 \pm 4,6$	$17 \pm 25$	$-4 \pm 8$	$0,12 \pm 0,04$	$-126 \pm 146$
Signifikanz (Intraindividuelle Unterschiede) gepaarter t-Test	$p = 0,42$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig

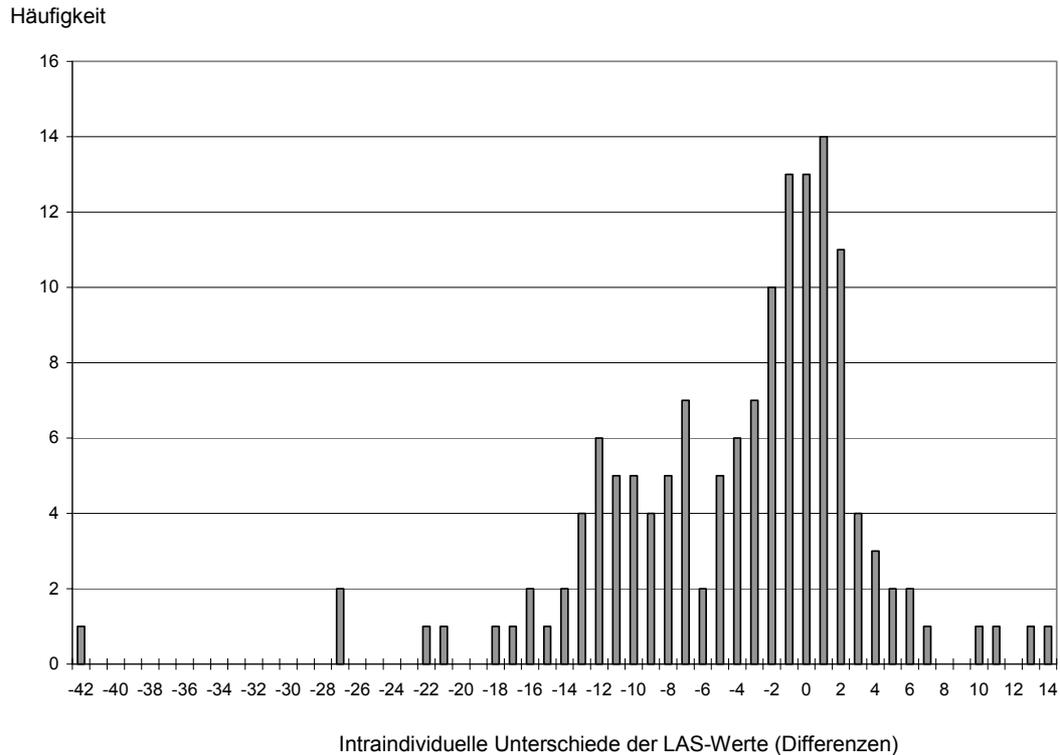
**Abb. 3.19:** Intraindividuelle Unterschiede der QRSd-Werte zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 (145 Probanden)



**Abb. 3.20:** Intraindividuelle Unterschiede der RMS-Werte zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 (145 Probanden). Die Darstellung ist auf den Wertebereich zwischen - 10 und + 60 beschränkt. Es liegen sechs Werte unterhalb von - 10 und zehn Werte oberhalb von + 60.



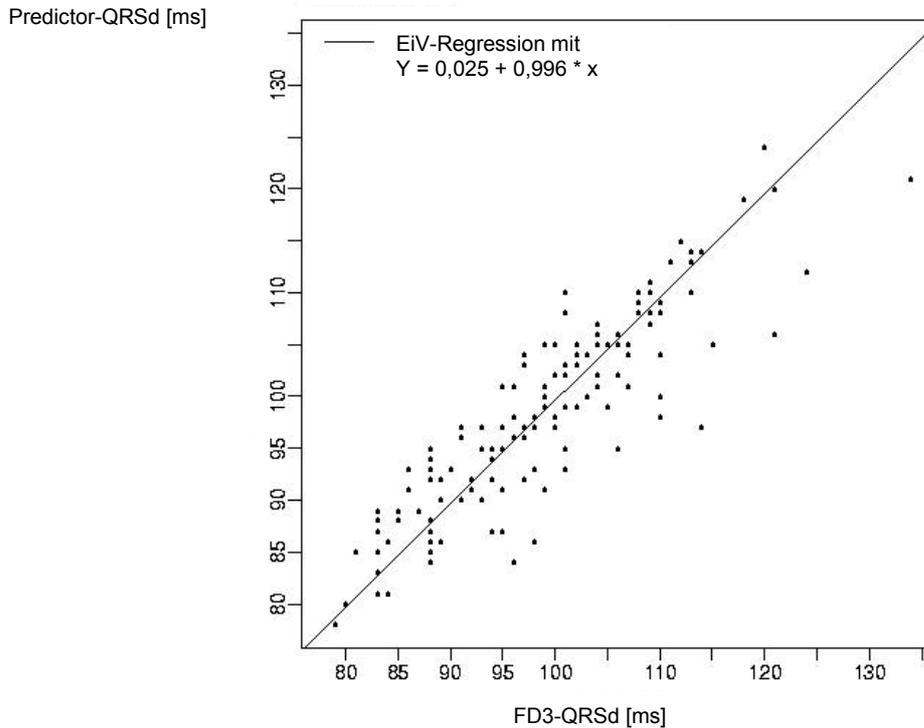
**Abb. 3.21:** Intraindividuelle Unterschiede der LAS-Werte zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 (145 Probanden)



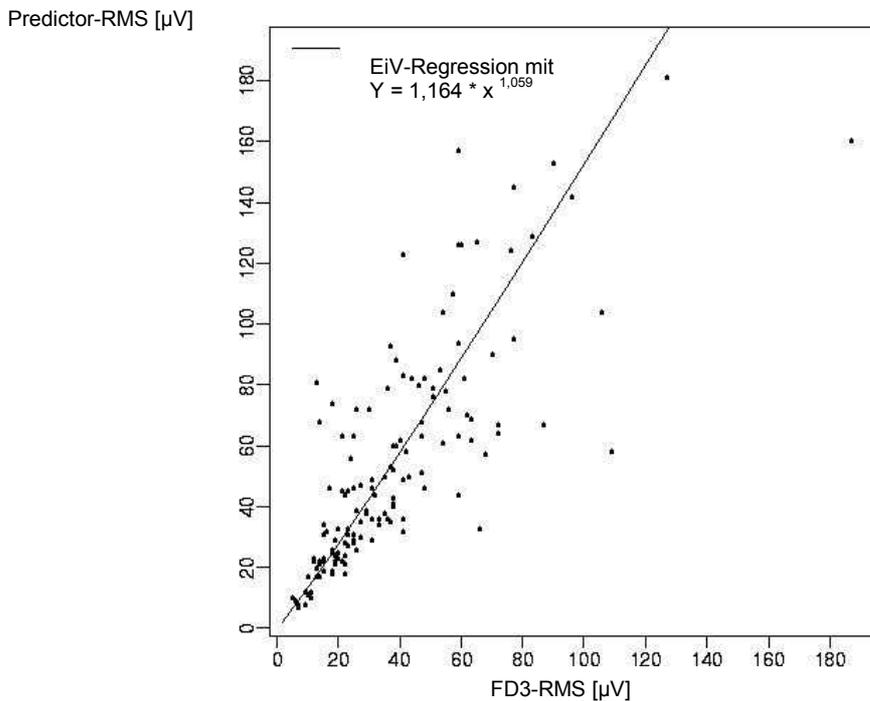
Die intraindividuellen Messwertunterschiede für QRSd zwischen der Messung mit dem Predictor und dem FD3 waren nicht signifikant, für RMS und LAS hingegen signifikant.

### 3.2.8.3 Regressionen der QRSd-, RMS- und LAS-Werte

In den Abbildungen 3.22 - 3.24 sind die Werte der Spätpotentialparameter, die mit den beiden Geräten ermittelt wurden, gegeneinander aufgetragen. Zusätzlich sind die sogenannten „Error in Variables“ (EiV)-Regressionsfunktionen dargestellt, die mit Hilfe eines Modells berechnet werden, welches die Unsicherheiten in beiden Variablen berücksichtigt. Bei der Berechnung der Geraden wurden die in einer Untergruppe (siehe Abschnitt 3.2.6) ermittelten Unsicherheiten der Spätpotentialparameter auf die Gesamtgruppe übertragen (Erläuterungen siehe Abschnitt 6.5). Für RMS wurde die EiV-Regression anhand der logarithmierten RMS-Werte berechnet.

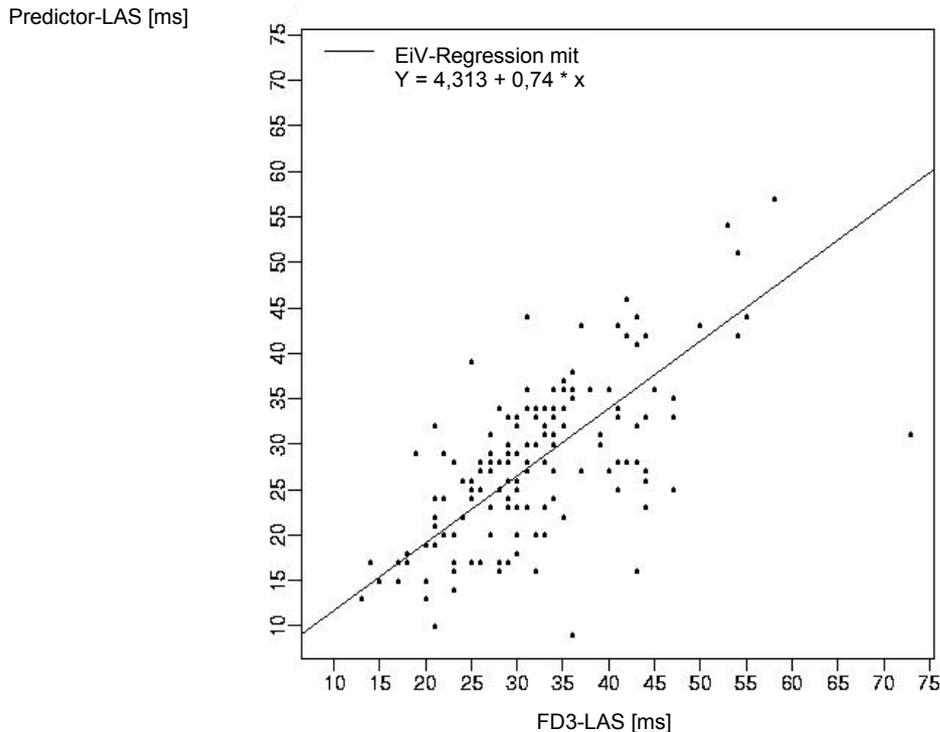
**Abb. 3.22:** Gegenüberstellung der QRSd-Werte in der Gesamtgruppe (145 Probanden)

Die Darstellung der EiV-Regression für RMS in Abbildung 3.23 erfolgt nach Rücktransformation der logarithmierten RMS-Werte auf die Ausgangsskala. In den Abbildungen 3.22 - 3.24 ist die EiV-Regressionsfunktion des jeweils dargestellten Parameters angegeben. Für die QRSd, RMS bzw. LAS lautet sie  $y = 0,025 + 0,996 * x$ ,  $y = 1,164 * x^{1,059}$  bzw.  $y = 4,313 + 0,74 * x$ . Die EiV-Regressionsfunktionen erlauben zu einem beliebigen, im bisherigen Beobachtungsbereich liegenden Parameter-Wert des FD3 den entsprechenden mittleren Parameter-Wert des Predictor zu schätzen.

**Abb. 3.23:** Gegenüberstellung der RMS-Werte in der Gesamtgruppe (145 Probanden)

Hinsichtlich RMS liegt die geschätzte Regressionsfunktion im beobachteten Bereich oberhalb der Winkelhalbierenden, d. h. die mit dem FD3 gemessenen RMS-Werte liegen im Mittel unterhalb der vom Predictor bestimmten RMS-Werte. Dagegen schneidet die Regressionsgerade hinsichtlich der LAS im beobachteten Bereich die Winkelhalbierende. Während im Bereich sehr kleiner Messwerte (unterhalb von etwa 15 ms) die mit dem FD3 gemessenen Werte durchschnittlich unterhalb des Predictor liegen, ist es im Bereich höherer Messwerte, insbesondere im Bereich des Grenzwertes für die Einteilung in pathologischen und normalen Befund, umgekehrt. Hier liegen die mit dem FD3 bestimmten Werte im Mittel oberhalb der mit dem Predictor erhobenen Werte.

Die Korrelationskoeffizienten betragen für die Spätpotentialparameter QRSd, logRMS und LAS 0,89, 0,84 bzw. 0,65. Alle Korrelationskoeffizienten sind signifikant von Null verschieden, was auf eine hohe Korrelation schließen lässt ( $p < 0,01$ ).

**Abb. 3.24:** Gegenüberstellung der LAS-Werte in der Gesamtgruppe (145 Probanden)

### 3.2.9 Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen Männern und Frauen

Es wurden die Spätpotentialbefunde von 75 weiblichen und 70 männlichen Probanden verglichen. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug  $33,3 \pm 14,4$  Jahre, das der Männer  $32,6 \pm 12,1$  Jahre. Die Tabelle 3.11 fasst die Ergebnisse zusammen. Wiederum sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der untersuchten Parameter dargestellt. Die Werte von QRSd und RMS unterschieden sich bei Männern und Frauen signifikant. Es liegen größere QRSd-Werte und kleinere RMS-Werte bei den Männern vor. Hingegen unterschieden sich die Werte der LAS nicht signifikant.

**Tab. 3.11:** Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen Frauen und Männern

		QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Predictor	Frauen	94 $\pm$ 8	63 $\pm$ 43	28 $\pm$ 9	0,4	183 $\pm$ 137
	Männer	103 $\pm$ 8	46 $\pm$ 32	28 $\pm$ 9	0,4	194 $\pm$ 125
	Signifikanz ungepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p = 0,92 zweiseitig		
FD3	Frauen	94 $\pm$ 8	44 $\pm$ 32	32 $\pm$ 10	0,27 $\pm$ 0,04	326 $\pm$ 56
	Männer	105 $\pm$ 8	30 $\pm$ 17	32 $\pm$ 9	0,29 $\pm$ 0,05	303 $\pm$ 59
	Signifikanz ungepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig	p < 0,01 zweiseitig	p = 0,57 zweiseitig		

Da ein Alterseinfluss auf die Spätpotentialparameter nicht ausgeschlossen werden kann, wurde der Ergebnisvergleich zwischen Männern und Frauen nach dem Alter stratifiziert. Dazu wurden die Männer und Frauen in Altersgruppen unter 28 Jahren bzw. 28 Jahre oder mehr eingeteilt. Das Durchschnittsalter der Jüngeren betrug bei den Männern 24  $\pm$  2 Jahre bzw. bei den Frauen 22  $\pm$  1 Jahre, das der Älteren bei den Männern 33  $\pm$  12 Jahre bzw. bei den Frauen 48  $\pm$  11 Jahre. Tabelle 3.12 bzw. Tabelle 3.13 zeigen die Ergebnisse.

**Tab. 3.12:** Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen älteren Frauen (n = 28) und Männern (n = 35)

		QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Predictor	Frauen	97 $\pm$ 9	41 $\pm$ 28	32 $\pm$ 10	0,4	211 $\pm$ 130
	Männer	103 $\pm$ 7	46 $\pm$ 22	28 $\pm$ 9	0,4	194 $\pm$ 114
	Signifikanz ungepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig	p = 0,46 zweiseitig	p = 0,56 zweiseitig	p = 1 zweiseitig	p = 0,53 zweiseitig
FD3	Frauen	97 $\pm$ 9	32 $\pm$ 24	36 $\pm$ 10	0,29 $\pm$ 0,04	311 $\pm$ 72
	Männer	105 $\pm$ 7	30 $\pm$ 16	32 $\pm$ 8	0,29 $\pm$ 0,04	303 $\pm$ 66
	Signifikanz ungepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig	p = 0,17 zweiseitig	p = 0,88 zweiseitig	p = 0,53 zweiseitig	p = 0,38 zweiseitig

**Tab. 3.13:** Vergleich der Spätpotentialmessungen zwischen jüngeren Frauen ( $n = 47$ ) und Männern ( $n = 35$ )

		QRSd [ms]	RMS [ $\mu$ V]	LAS [ms]	Final Noise [ $\mu$ V]	beats (Anzahl)
Predictor	Frauen	$93 \pm 7$	$75 \pm 46$	$26 \pm 7$	0,4	$166 \pm 140$
	Männer	$103 \pm 9$	$55 \pm 38$	$25 \pm 7$	0,4	$201 \pm 136$
	Signifikanz ungepaarter t-Test	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,05$ zweiseitig	$p = 0,67$ zweiseitig	$p = 1$ zweiseitig	$p = 0,27$ zweiseitig
FD3	Frauen	$92 \pm 7$	$52 \pm 34$	$30 \pm 10$	$0,26 \pm 0,03$	$334 \pm 43$
	Männer	$105 \pm 10$	$36 \pm 16$	$27 \pm 6$	$0,30 \pm 0,05$	$281 \pm 41$
	Signifikanz ungepaarter t-Test	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,05$ zweiseitig	$p = 0,12$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig	$p < 0,01$ zweiseitig

Die Werte der QRSd unterschieden sich sowohl in der Gruppe der jüngeren als auch der älteren Probanden weiterhin signifikant, bezüglich der LAS-Werte weiterhin nicht signifikant. Dagegen unterschieden sich die Werte der RMS nur noch in der Gruppe der jüngeren Probanden signifikant.

## 4. Diskussion

### 4.1 Vorbemerkung

Spätpotentialbefunde können bei der Risikostratifikation von Postmyokardinfarkt-Patienten zur Identifizierung von Hochrisikopatienten eingesetzt werden. Bisher wurden hierzu Spätpotentialparameter aus einer ca. zehnminütigen Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung analysiert. Seit kurzem gibt es die Möglichkeit, Spätpotentiale auch mit einem digitalen 24h-Langzeit-EKG-Gerät zu ermitteln, welches gleichzeitig weitere Risikoparameter, wie die Herzfrequenzvariabilität, die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen und ST-Streckenveränderungen, aufzeichnen kann. Die Bestimmung von Spätpotentialparametern aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ist problematisch, da die niedrig-amplitudigen Signale leicht durch Störsignale, z. B. infolge von Muskelzittern oder Bewegungen verdeckt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob durch ein digitales Langzeit-EKG-System (FD3-Rekorder, Oxford Instruments, Abingdon, OX, GB) Spätpotentiale nach international anerkannten Kriterien (Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology, 1991) aufgezeichnet werden können und in welchem Maße sich die Ergebnisse von denen eines Kurzzeit-EKG-Systems (Predictor TM 1, Corazonix Corporation, Oklahoma City, OK, USA) unterscheiden. Daneben sollten die Ergebnisse auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Spätpotentialparameter analysiert werden.

Im Mittelpunkt der Untersuchung standen Vergleiche gefilterter QRS-Komplexe aus einer Kurzaufzeichnung und aus einer digitalen 24h-Langzeitaufzeichnung bei 145 gesunden Frauen und Männern. Vorangestellt wurden Auswertungen zur Reproduzierbarkeit der Messergebnisse aus den beiden EKG-Systemen, zu Messergebnissen unter gleichen Aufnahmebedingungen und zum Einfluss der Rauschspannung auf die Spätpotentialparameterwerte beim Langzeit-EKG-System.

Beim FD3 fanden sich bei allen Probanden innerhalb der Langzeitaufzeichnung gefilterte QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$ . Bei den Untersuchungen unter gleichen Aufnahmebedingungen (Kurzaufzeichnung über 10 min) konnte bei einigen Probanden dagegen kein geeigneter gefilterter QRS-

Komplex mit dem FD3 erhoben werden, obwohl dies mit dem Predictor möglich war. Als Ursache wurde vermutet, dass der FD3 im Gegensatz zum Predictor, z. B. aufgrund des Gehäuses, weniger vor äusseren Störeinflüssen, die im Versuchsraum auftraten, geschützt ist.

## **4.2 Vergleich von Spätpotentialmessungen mit dem Predictor und dem FD3**

### **4.2.1 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse**

Die Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Messergebnisse beider Geräte (siehe Tabelle 3.1 und 3.2) zeigen, dass der FD3 etwa vergleichbare (RMS) oder niedrigere (QRSd, LAS) durchschnittliche Mittelwert-Prozent-Abweichungen aufweist. Somit ist davon auszugehen, dass der FD3 hinsichtlich der Reproduzierbarkeit mindestens gleich gute Ergebnisse wie der Predictor liefert.

In der Literatur werden bei der Beurteilung der Reproduzierbarkeit häufig Korrelationskoeffizienten angegeben. Ihre Aussagekraft ist eingeschränkt, weil z. B. ein systematischer Messfehler nicht entdeckt werden kann. Trotzdem wurden Korrelationskoeffizienten für den Vergleich mit Literaturdaten ermittelt (siehe Tabelle 3.1 und 3.2). Die in der Literatur für den Predictor angegebenen Korrelationskoeffizienten für zwei unmittelbar hintereinander an denselben Elektroden durchgeführte Messungen lagen fast alle unter den Werten der vorliegenden Arbeit. So ermittelten Engel et al. an 18 gesunden Probanden für die QRSd, RMS und LAS Korrelationskoeffizienten von 0,90, 0,88 und 0,92 [Engel et al., 1991]. Moser et al. ermittelten bei 46 Probanden Korrelationskoeffizienten für die QRSd, RMS und LAS von 0,80, 0,99 bzw. 0,92 [Moser et al., 1992]. Als Ursachen eines kleineren Korrelationskoeffizienten kommen vor allem physiologische Änderungen des EKGs in Betracht, hinsichtlich RMS könnte auch eine Rolle spielen, dass die Werte nicht normalverteilt sind.

#### 4.2.2 Einfluss der Rauschspannung auf die Ergebnisse der Spätpotentialmessung

Die Rauschspannung beeinflusst die Endpunktbestimmung des QRS-Komplexes und damit die Messwerte aller drei Spätpotentialparameter. Nach dem Simson-Algorithmus wird der Endpunkt des QRS-Komplexes zu dem Zeitpunkt gesetzt, an dem die Amplitude zum ersten Mal den Wert aus der Summe der mittleren Rauschspannung und der dreifachen Standardabweichung der Rauschspannung unterschreitet. Bei einer hohen Rauschspannung wird dieser Wert früher erreicht als bei einer niedrigen Rauschspannung. Dies hat zur Folge, dass bei höheren Rauschspannungen QRSD kürzer ist. Dadurch wird ein höherer Wert für RMS sowie ein kleinerer Wert für LAS ermittelt als bei niedrigeren Rauschspannungen. Liegen die Parameterwerte in der Nähe der Grenzwerte des Task Force Committee (siehe Abschnitt 2.5.2), kann es also bei unterschiedlichen Rauschspannungen zu einer abweichenden Einteilung in einen pathologischen und nichtpathologischen Befund kommen. Diese theoretischen Überlegungen werden durch die in den Abbildungen 3.4 - 3.6 und in der Tabelle 3.3 gezeigten Ergebnisse bestätigt. Auch in der Literatur sind entsprechende Befunde beschrieben. So verglichen Steinberg et al. Spätpotentialmessungen mit Rauschspannungen von 1,0  $\mu\text{V}$  bzw. 0,3  $\mu\text{V}$  bei Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien, bei Postmyokardinfarkt-Patienten ohne ventrikuläre Tachykardien und bei gesunden Freiwilligen. Die Prävalenz von Spätpotentialen stieg in der Gruppe der Postmyokardinfarkt-Patienten und der Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien bei der Messung mit einer Rauschspannung von 0,3  $\mu\text{V}$  an, während sie in der Gruppe der gesunden Freiwilligen gleich blieb. Sie folgerten, dass eine niedrigere Rauschspannung die Sensitivität des Spätpotentialbefundes bei gleichbleibender Spezifität steigert [Steinberg et al., 1989]. Maounis et al. zeigten beim Vergleich von Spätpotentialbefunden bei Rauschspannungen von 0,65  $\mu\text{V}$ , 0,44  $\mu\text{V}$  und 0,23  $\mu\text{V}$ , dass Spätpotentialbefunde auch unterhalb der vom Task Force Committee vorgeschriebenen Rauschspannung von 0,7  $\mu\text{V}$  signifikant voneinander abweichen können [Maounis et al., 1997].

Der FD3 bietet - im Gegensatz zum Predictor - nicht die Möglichkeit, die Rauschspannung oder die Anzahl der zu mittelnden Schläge für den Mittelungsvorgang vorzugeben. Vielmehr werden alle geeigneten Schläge während einer Dauer von fünf Minuten verwendet. Somit bestimmen die Herzfrequenz und die

Anzahl ektopischer Schläge die Zahl der Schläge, die für den Mittelungsvorgang zur Verfügung stehen. Je höher die Herzfrequenz ist, desto mehr Schläge werden einbezogen. Je mehr ektopische Schläge vorhanden sind, desto weniger Schläge werden berücksichtigt, da diese für den Mittelungsvorgang als nicht geeignet verworfen werden. Die Rauschspannung, die sich mit der Wurzel der Anzahl gemittelter Schläge verringert, ist daher indirekt von der Herzfrequenz und der Anzahl ektopischer Schläge abhängig.

Da während einer 24h-Langzeitaufzeichnung mehrere gefilterte QRS-Komplexe mit Rauschspannungen unter  $0,7 \mu\text{V}$  ermittelt werden, stellt sich die Frage, welcher QRS-Komplex für den Vergleich mit der Messung des Predictor herangezogen werden sollte.

In Abschnitt 3.2.6 sind drei Kriterien zur Auswertung definiert worden:

Beim ersten Kriterium werden alle gefilterten QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$  gleichwertig berücksichtigt. Dieses Kriterium bietet die größte statistische Sicherheit, da die Ergebnisse mehrerer Messungen für die Erhebung des Spätpotentialbefundes herangezogen werden. Dabei können aber vom Mittelwert stark abweichende Werte, die auf einen positiven Befund hinweisen, übersehen werden.

Das zweite Kriterium, bei dem gefilterte QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung von annähernd  $0,4 \mu\text{V}$  ausgewertet werden, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit speziell für den Vergleich mit dem Predictor (vorgegebene Rauschspannung  $0,4 \mu\text{V}$ ) entwickelt.

Das dritte Kriterium, bei dem die Werte der Spätpotentialparameter des gefilterten QRS-Komplexes mit der niedrigsten Rauschspannung herangezogen werden, ist besonders leicht zu ermitteln. Hierbei liegt auch das größte Signal-Rauschverhältnis vor.

Die detaillierte Auswertung (siehe Tabellen 3.4 und 3.5) ergab, dass bei Anwendung der Kriterien 1 und 2 nur sehr geringe Messwertunterschiede auftreten; die Kriterien können daher als gleichwertig angesehen werden. Die beobachteten Abweichungen der Messergebnisse bei Anwendung der Kriterien 1 und 3 sind zwar größer als beim vorangehenden Vergleich, insgesamt aber ebenfalls noch gering. Da das Kriterium 3 aus der 24h-Langzeitaufzeichnung am leichtesten ermittelt werden kann, erscheint es für den Einsatz im Routinebetrieb besonders vorteilhaft. Wegen seiner einfachen

Anwendbarkeit wurde es den Auswertungen zugrunde gelegt. Die nach Kriterium 3 ermittelten Werte liefern, wie die Messungen zeigten, nicht immer die größten Werte für QRSd und LAS bzw. die niedrigsten für RMS. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Einzelfall mögliche positive Befunde unentdeckt bleiben. Deshalb wird empfohlen, bei zukünftigen prospektiven Studien an Postmyokardinfarkt-Patienten mit dem FD3 sowohl die Kriterien 1 und 3, als auch z. B. die jeweiligen relevanten Extremwerte aus den gefilterten QRS-Komplexen mit Rauschspannungen unter  $0,7 \mu\text{V}$  im Hinblick auf die größte Sensitivität und Spezifität des Spätpotentialbefundes einzubeziehen.

### *4.2.3 Einfluss der Aufnahmebedingungen auf die Ergebnisse der Spätpotentialmessung*

Hinsichtlich der Aufnahmetechnik bestehen Unterschiede zwischen Predictor und FD3. Während sich der Patient bei der Messung mit dem Predictor unter kontrollierten Bedingungen auf dem Rücken liegend in wachem Zustand befindet, ist die Lage, der Zustand und der Einfluss der Umgebung bei der Messung mit dem FD3 nicht bekannt. Es ist zwar anzunehmen, dass sich der Patient, wenn niedrigere Rauschspannungen auftreten, ruhend, in einer ruhigen, wohltemperierten Umgebung befindet, die Lage des Körpers kann jedoch nicht abgeschätzt werden und könnte sich sogar während der Messung ändern. Kautzner et al. untersuchten an 20 gesunden Freiwilligen den Einfluss der Körperlage auf die Spätpotentialparameter. Sie stellten fest, dass QRSd bei Messungen in aufrechter Haltung kürzer ist als bei Messungen im Liegen [Kautzner et al., 1997]. Der Einfluss der Körperlage auf die Spätpotentialparameter sollte in weiteren Studien untersucht werden und muss zukünftig vor allem bei Durchführung von funktionellen Spätpotentialanalysen mit dem FD3 Beachtung finden. Da die niedrigste Rauschspannung meistens nachts, während des Schlafes, erreicht wird, besteht bei Auswahl einer Messung nach dem Rauschspannungskriterium 3 ein vermehrter Parasympathikuseinfluss auf die Spätpotentialparameter. In einer Untersuchung von Christiansen et al. wurde festgestellt, dass sowohl ein hoher Parasympathikustonus als auch eine niedrigere Rauschspannung zu falsch positiven Spätpotentialbefunden führen können [Christiansen et al., 1998]. Beim FD3 kann es

daher bei Auswahl einer solchen Messung zur Erhebung von mehr falsch positiven Spätpotentialbefunden kommen. Die Abhängigkeit der Spätpotentialmessungen vom Parasympathikus und Sympathikus sollte ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden.

#### *4.2.4 Ergebnisse in der Gesamtgruppe und der Untergruppe*

Die Ergebnisse der Spätpotentialmessungen in der Gesamtgruppe bzw. der Untergruppe unter gleichen Aufnahmebedingungen werden anhand der Parameter QRSd, RMS und LAS verglichen.

##### *4.2.4.1 Der Parameter QRSd*

Wie aus der Tabelle 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 und 3.10 sowie Abschnitt 3.2.8.3 hervorgeht, erwies sich QRSd als der am besten übereinstimmende Parameter zwischen den Messungen mit dem Predictor und dem FD3. Die Mittelwerte der QRSd aus beiden Geräten unterschieden sich nicht signifikant. Ebenso zeigten die intraindividuellen Unterschiede keine signifikanten Abweichungen. Sie waren entsprechend hoch korreliert und lieferten praktisch gleiche prädiktive Aussagen. Dies gilt sowohl für die Gesamtgruppe, als auch für die Untergruppe, d. h. sowohl unter normalen als auch unter kontrollierten Messbedingungen.

Allerdings wurde in der Untergruppe ein signifikanter intraindividueller Unterschied der QRSd-Werte der beiden Messungen mit dem FD3 festgestellt. Der gefilterte QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung zeigte eine längere QRSd als der unter kontrollierten Bedingungen erhobene. Als Erklärung kommt vor allem der signifikante Unterschied der Rauschspannung (siehe Tabelle 3.6) in Betracht. Aber auch die Tatsache, dass die Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und damit bei unterschiedlichen Zuständen des Probanden durchgeführt wurden, könnte zu diesem Ergebnis beitragen. Während der QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung meistens nachts während des Schlafes - bei vermutlich verstärktem

Parasympathikuseinfluss - erhoben worden ist, wurde der gefilterte QRS-Komplex unter kontrollierten Aufnahmebedingungen am Tage in der Klinik - bei vermutlich verstärktem Sympathikuseinfluss - ermittelt. Unter Einfluss des Parasympathikus kommt es - wie bereits unter 4.2.3 erläutert - vor allem bei Messungen mit sehr niedrigen Rauschspannungen, zu einer Verlängerung der QRSd [Christiansen et al., 1998].

#### 4.2.4.2 Der Parameter RMS

Die logarithmierten RMS-Werte aus beiden Systemen korrelierten zwar signifikant (Tabelle 3.8 sowie Abschnitt 3.2.8.3), doch zeigte sich eine systematische Abweichung der Mittelwerte zwischen den beiden Geräten (Tabellen 3.6, 3.7, 3.9 und 3.10). Der Vergleich der Absolutwerte aus beiden Messungen ergab signifikant niedrigere Werte in der Messung des FD3, sowohl in der Gesamtgruppe (Tabelle 3.9) als auch unter kontrollierten Bedingungen (Tabelle 3.6). Die intraindividuellen Unterschiede waren ebenfalls signifikant (Tabellen 3.7 und 3.10). Da niedrigere RMS-Werte eher zu falsch-positiven Befunden führen können, haben diese Unterschiede möglicherweise eine unterschiedliche Risikoeinschätzung mit dem FD3 zur Folge. Bei der Abweichung handelt es sich vermutlich um einen systematischen Messfehler des FD3. Als Ursache kommt eine falsche Kalibrierung des Gerätes in Betracht. Dies konnte aber im einzelnen nicht geklärt werden, weil die Herstellerfirma des digitalen Langzeit-EKG-Gerätes keine näheren Angaben dazu machen konnte.

Auffällig war, dass bezüglich RMS, wie bei QRSd, signifikante Abweichungen zwischen den intraindividuellen Unterschieden der beiden FD3-Messungen bestanden. Es fanden sich kleinere RMS-Werte beim gefilterten QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung. Auch hier kommt, wie oben bezüglich der QRSd erläutert, neben den Unterschieden in den Rauschspannungen, der verstärkte Einfluss des Parasympathikus in Betracht.

In Zukunft sollte bei der RMS-Messung mit dem FD3 der systematische Fehler berücksichtigt werden, um mögliche falsch-positive Befunde zu vermeiden. Hierzu kann die in Abschnitt 3.2.8.3 dargestellte EiV-Regressionsfunktion herangezogen werden, die möglichst an einer größeren Zahl von Probanden abgesichert werden

sollte. Eine weitere Möglichkeit zur Berücksichtigung eines systematischen Fehlers besteht darin, das Standardkriterium des Task Force Committees für RMS entsprechend der EiV-Regression (siehe Abbildung 3.23) von 20  $\mu\text{V}$  auf ca. 17  $\mu\text{V}$  zu ändern.

#### 4.2.4.3 Der Parameter LAS

Die LAS-Werte aus den Messungen mit dem Predictor und dem FD3 korrelierten zwar signifikant (Tabelle 3.8 sowie Abschnitt 3.2.8.3), doch waren die Werte beim FD3 in der Gesamtgruppe systematisch größer (Tabelle 3.9). Bei der Untergruppe zeigten sich unter kontrollierten Bedingungen keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen der Messung mit dem Predictor und der Messung mit dem FD3 (Tabelle 3.6). Die intraindividuellen Unterschiede der LAS wichen hingegen, sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Untergruppe, d. h. auch unter kontrollierten Bedingungen, signifikant voneinander ab (Tabellen 3.7 und 3.10). Aufgrund des Studienaufbaus (Vergleich von Messungen einer Einzelperson) ist den intraindividuellen Unterschieden eine größere Bedeutung beizumessen als den Unterschieden der Mittelwerte. Daher ist auch bei den LAS-Werten von einem systematischen Unterschied auszugehen. Dieser ist aber geringer als beim Parameter RMS. Sollte diese Abweichung wie beim Parameter RMS durch ein verändertes Standardkriterium berücksichtigt werden, so müsste nach Abbildung 3.24 das Standardkriterium von 38 ms auf 46 ms geändert werden.

Der Vergleich der beiden Messungen mit dem FD3 ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte oder intraindividuellen Unterschiede in der Gesamtgruppe und der Untergruppe. Die Tendenz bei den Messungen mit dem FD3, nämlich eine längere LAS in der Messung mit der niedrigsten Rauschspannung, ist aber auch hier sichtbar und lässt sich ebenfalls wie bei den QRSd- und RMS-Werten durch Unterschiede in den Rauschspannungen und durch einen Parasympathikuseinfluss erklären.

#### 4.2.5 Vergleich der Ergebnisse bei Frauen und Männern

Beim Vergleich der Spätpotentialparameter zwischen Männern und Frauen zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der QRSd- und RMS-Werte, bedingt durch größere QRSd-Werte und kleinere RMS-Werte bei den Männern (Tabellen 3.11, 3.12 und 3.13). Bei den Werten für die LAS konnte zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

In früheren Untersuchungen stand vor allem der Vergleich der QRSd im Mittelpunkt. Dabei wurde ebenfalls ein größerer QRSd-Wert bei den Männern festgestellt [Iwasaka et al. 1993, Raineri et al. 1990, Raineri et al. 1991]. Raineri et al. zeigten an gesunden Probanden einen Zusammenhang zwischen Körpergröße und QRSd und erhielten nach einer Normierung der QRSd auf die Körpergröße vergleichbare QRSd-Werte für Männer und Frauen. Als Kriterium für einen pathologischen Spätpotentialbefund empfahlen sie QRSd über 66 ms/m festzulegen [Raineri et al., 1990]. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls die Beobachtung gemacht werden, dass man vergleichbare Werte für die QRSd für Männer und Frauen erhält, wenn die QRSd-Werte durch die Körpergröße dividiert werden (siehe Abschnitt 6.6). In einer weiteren Arbeit zeigten Raineri et al. an gesunden Probanden, dass Unterschiede der QRSd-Werte zwischen Männern und Frauen auch aufgrund verschiedener linksventrikulärer Massen bestehen können. Sie beobachteten höhere QRSd-Werte bei größerer linksventrikulärer Masse [Raineri et al., 1991].

Die Parameter RMS und LAS wurden, soweit bisher bekannt, erst in einer Studie von Raineri et al. auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnten sie keine Abweichungen der RMS-Werte feststellen, während sie gleichfalls keine Unterschiede der LAS-Werte herausfanden [Raineri et al. 1990]. Die abweichenden Ergebnisse hinsichtlich der RMS-Werte kommen möglicherweise durch eine andere Zusammensetzung des untersuchten Probandenkollektivs sowie durch Unterschiede beim Alter und bei der durchschnittlichen Körpergröße zustande.

Die festgestellten Abweichungen der Spätpotentialparameter zwischen Männern und Frauen legen es nahe, zukünftig geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erhebung des Spätpotentialbefundes zu berücksichtigen. Savard et al. zeigten allerdings in einer Multicenterstudie an 2461 Postmyokardinfarkt-Patienten, dass die

Berücksichtigung des Geschlechtes bei Anwendung der Spätpotentialkriterien keine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage von arrhythmischen Ereignissen in der Gesamtgruppe bewirkt. Ebenso zeigte sich keine Steigerung der Sensitivität und Spezifität bei Beachtung des Alters und der Infarktlokalisierung. Jedoch bewirken entsprechend korrigierte Spätpotentialkriterien, dass in den nach Alter, Geschlecht bzw. Infarktlokalisierung stratifizierten Untergruppen (Männer/Frauen; jüngere Patienten/ältere Patienten etc.) die Sensitivität und Spezifität des Befundes in allen Untergruppen annähernd gleiche Werte erreichen [Savard et al., 1997].

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde eine Stratifikation der Werte nach dem Alter durchgeführt. Dabei ergaben sich weiterhin signifikante Unterschiede hinsichtlich der QRSd-Werte und nicht signifikante Unterschiede bezüglich der LAS-Werte für Frauen und Männer (siehe Tabelle 3.12 und 3.13). Dagegen unterschieden sich die Werte der RMS nur noch in der Gruppe der jüngeren Probanden signifikant. Diese Ergebnisse lassen sich allerdings nicht verallgemeinern, weil das Alter kein Auswahlkriterium bei der Rekrutierung der Probanden war und die Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren einen überproportionalen Anteil einnahm.

Für zukünftige Untersuchungen mit dem FD3 erscheint es sinnvoll, die geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede der Spätpotentialparameter weiter zu beobachten und gegebenenfalls bei der Festlegung von Kriterien für einen pathologischen Befund zu berücksichtigen.

### **4.3 Vergleich mit anderen Studien zu Spätpotentialmessungen mit Langzeit-EKG-Rekordern**

Mit Ausnahme eines Berichtes [Maounis et al., 1997b] ist bisher keine Studie zu Unterschieden zwischen Spätpotentialmessungen aus einer Kurzzeltaufzeichnung und einer digitalen 24h-Langzeitaufzeichnung bekannt.

In den bisherigen Studien zu Spätpotentialmessungen mit 24h-Langzeit-EKG-Rekordern wurden analoge Geräte eingesetzt. Diese Geräte können durch systemimmanente Gleichlaufschwankungen und niedrige Abtastraten die Spätpotentiale nicht mit hoher Genauigkeit erfassen. Zudem erschwert die im Vergleich zu digitalen Geräten geringere Dynamik die Ermittlung der Spätpotentiale.

Trotz dieser Einschränkungen zeigte sich in Vergleichsstudien mit Kurzzeit-EKG-Systemen ebenfalls, dass QRSd der am besten übereinstimmende Parameter ist, während die RMS-Werte am stärksten differierten. Es wurden Korrelationskoeffizienten zwischen 0,81 - 0,99 für QRSd, zwischen 0,56 - 0,95 für RMS und zwischen 0,69 - 0,93 für LAS berichtet [Breithardt et al., 1991; Fetsch et al., 1991; Kelen et al., 1989; Kennedy et al., 1992; Leenhardt et al., 1990; Steinberg et al., 1990].

In der bisher einzigen Untersuchung über den Vergleich des FD3 mit einem herkömmlichen Gerät wurde bei 19 Probanden das Spätpotential-EKG bei der herkömmlichen Aufnahme nach Frank abgeleitet und beim digitalen Langzeit-EKG nach den Empfehlungen des Herstellers [Maounis et al., 1997b]. Es wurden also keine Ableitungen an denselben Elektroden durchgeführt. Die Messungen wiesen Rauschspannungen auf, die über dem empfohlenen Kriterium von weniger als  $0,7 \mu\text{V}$  lagen ( $0,78 \mu\text{V}$  und  $0,75 \mu\text{V}$ ). Maounis et al. ermittelten für QRSd, RMS und LAS die Korrelationskoeffizienten von 0,91, 0,46 und 0,79. Während die Werte für QRSd und LAS etwa denen in der vorliegenden Arbeit entsprachen, zeigte sich bei Maounis et al. ein deutlich schlechterer Korrelationskoeffizient für RMS. Die Ursachen dafür sind nicht ersichtlich, denn der systematische Fehler, den der FD3 bei der Messung der RMS aufweist, hat keine Auswirkungen auf den Korrelationskoeffizienten. Da nähere Details der Arbeit von Maounis et al. nicht bekannt sind, ist ein umfassender Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

#### **4.4 Zukünftiger Einsatz des FD3**

Das digitale 24h-Langzeit-EKG-System bietet im Vergleich zum herkömmlichen System sowie zum analogen Langzeit-EKG-System eine Reihe von wesentlichen Vorteilen.

Mit Hilfe des digitalen Langzeit-EKG-Systems können nicht-invasiv in einem Arbeitsschritt eine Vielzahl von Risikoparametern erfasst werden: Potentielle Reentry-Kreise, komplexe Kammerextrasystolien, gestörte autonome Innervation, persistierende symptomatische oder asymptotische Myokardischämien (anhand

der Spätpotentialmessung, des Langzeit-EKGs, der Herzfrequenzvariabilität und der ST-Streckenanalyse). Die simultane Erfassung der Parameter bedeutet eine große Zeit- und Kostenersparnis im Rahmen der Risikostratifikation von Postmyokardinfarkt-Patienten im klinischen Alltag. Für die kardiologische Ambulanz des Klinikums der Universität Gießen bedeutet dies z. B. eine Einsparung von ca. 420 Spätpotentialmessungen pro Jahr, bzw. die Möglichkeit bei ca. 2000 durchgeführten Langzeit-EKGs pro Jahr eine simultane Bestimmung des Spätpotentialbefundes, der Herzfrequenzvariabilität und der ST-Streckenanalyse zu erhalten [Fachbereich Humanmedizin und Klinikum der Justus-Liebig-Universität, 1996]. Mit analogen 24h-Langzeit-EKG-Rekordern können systemimmanente Gleichlaufschwankungen, niedrige Abtastraten und hohe Rauschspannungen durch analoge Magnetkassetten dazu führen, dass die Spätpotentiale nicht mit ausreichender Genauigkeit erfasst werden. Eine simultane Erfassung der Herzfrequenzvariabilität und der ST-Streckenanalyse ist mit analogen Geräten nicht möglich.

Im Gegensatz zum herkömmlichen System erlaubt das digitale Langzeit-EKG-System eine funktionelle Spätpotentialanalyse, z. B. während des Auftretens von Rhythmusstörungen oder in emotionalen oder geistigen Stresssituationen. Dadurch bieten sich neue Aspekte hinsichtlich der Untersuchung von Spätpotentialen.

Für wissenschaftliche Zwecke ist mit dem digitalen Langzeit-EKG-System ein Export der Daten in andere Computerumgebungen für spezielle Analysen möglich. Weitere Vorteile bei der digitalen Aufzeichnung liegen in dem geringeren Platzbedarf bei der Archivierung und dem Wegfall des mechanischen Verschleißes.

#### **4.5 Einschränkungen der Ergebnisse**

Um Einflüsse auf die Spätpotentialmessung durch strukturelle Herzerkrankungen auszuschließen, wurden nur herzgesunde Probanden untersucht. Der Spätpotentialbefund sollte innerhalb des Untersuchungszeitraumes konstant sein und sich nicht aufgrund von Herzerkrankungen verändern. Für die Auswahl der Probanden wurden neben einer Gleichverteilung der Geschlechter keine weiteren Vorgaben getroffen, weil in der Untersuchung intraindividuelle Unterschiede der Messergebnisse

mit zwei unterschiedlichen Messsystemen im Vordergrund standen. Die Aussagen zur Vergleichbarkeit der Messergebnisse sind daher auf den angetroffenen Wertebereich der Spätpotentialparameter beschränkt.

Die willkürliche Auswahl der Probanden ist der Hauptgrund, warum in dieser Arbeit keine vergleichenden Aussagen hinsichtlich der Häufigkeiten von positiven und negativen Spätpotentialbefunden getroffen werden konnten. Derartige Aussagen würden keine allgemeine Aussagekraft besitzen.

#### **4.6 Schlussfolgerungen**

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Spätpotentiale mit Hilfe des FD3 (digitales Langzeit-EKG-Aufzeichnungsgerät) bestimmt werden können. Durchschnittlich konnten 90 gefilterte QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung im empfohlenen Bereich von weniger als 0,7  $\mu\text{V}$  ermittelt werden. Für den Vergleich der Spätpotentialparameter QRSd, RMS und LAS wurde beim FD3-Rekorder der gefilterte QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung (im Mittel 0,28  $\mu\text{V}$ ) ausgewählt, da er einfach aus der 24h-Langzeitaufzeichnung erhoben werden konnte und das größte Rausch-Signal-Verhältnis besitzt. Andere Auswertungen, z. B. Mittelwerte der Spätpotentialparameter der gefilterten QRS-Komplexe mit Rauschspannung unter 0,7  $\mu\text{V}$ , lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Es stellte sich heraus, dass die QRSd-Werte aus beiden Geräten sehr gut übereinstimmten, während die LAS- und RMS-Werte systematisch voneinander abwichen. Im relevanten Messwertebereich zeigten sich niedrigere RMS-Werte und größere LAS-Werte beim FD3. Bei Anwendung der Spätpotentialkriterien des Task Force Committee ist daher beim Einsatz des FD3 häufiger mit positiven Spätpotentialbefunden zu rechnen als beim Einsatz des Predictor. Als Ursache wurden gerätespezifische Unterschiede, Differenzen in der Rauschspannung und der Einfluss durch den Parasymphathikus vermutet.

Durch Berücksichtigung der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten statistischen Zusammenhänge (EiV-Regression) zwischen Messwerten des FD3 und des Predictor können diese systematischen Abweichungen bei der Erhebung von Spätpotentialbefunden berücksichtigt werden. Dies ist zu empfehlen, damit

Postmyokardinfarkt-Patienten nicht unnötig einer belastenden invasiven Diagnostik oder Therapie zugeführt werden. Allerdings sollten die EiV-Regressionsfunktionen an einer größeren Gruppe von Probanden abgesichert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten ferner geschlechtsspezifische Unterschiede der QRSd-Werte allgemein und der LAS-Werte bei jüngeren Personen gezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass das digitale Langzeit-EKG-System im klinischen Routinebetrieb zur Bestimmung von Spätpotentialen, unter Beachtung der oben genannten Punkte, eingesetzt werden kann. Dadurch kann in Zukunft die Risikostratifikation von Postmyokardinfarkt-Patienten durch die simultane Bestimmung mehrerer Parameter mit einer einzigen digitalen Langzeit-EKG-Aufzeichnung kosteneffektiv durchgeführt werden.

#### **4.7 Ausblick**

Spätpotentiale können mit einem digitalen 24h-Langzeit-EKG-Gerät verlässlich aufgezeichnet werden. Für die Zukunft bietet sich dadurch eine neue Möglichkeit, um weitere Erkenntnisse über Spätpotentiale zu gewinnen.

So können Spätpotentiale z. B. in Abhängigkeit von der Tageszeit, Aktivität, Herzfrequenz oder Rhythmusstörungen untersucht werden. Dadurch können neue Hinweise auf die Bedeutung der Spätpotentiale, sowohl als Risikoparameter im Rahmen der Risikostratifikation bei Postmyokardinfarkt-Patienten, als auch bei anderen Herzerkrankungen gewonnen werden. Erste Untersuchungsergebnisse deuten daraufhin, dass die funktionelle Spätpotentialanalyse aus der Messung mit digitalen 24h-Langzeit-EKG für die Risikoabschätzung nach Myokardinfarkt [Steinbigler et al., 1999] und bei dilatativer Kardiomyopathie hilfreich sein könnte [Haberl et al., 1998].

Durch optimalen Einsatz des digitalen Langzeit-EKG-Systems kann zukünftig kosteneffektiv die Mortalität nach Myokardinfarkt weiter gesenkt werden.

## 5. Zusammenfassung

Spätpotentialbefunde können bei der Risikostratifikation von Postmyokardinfarkt-Patienten zur Identifizierung von Hochrisikopatienten eingesetzt werden. Bisher wurden hierzu Spätpotentialparameter aus einer ca. zehnmütigen Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung analysiert. Seit kurzem gibt es die Möglichkeit, Spätpotentiale auch mit einem digitalen 24h-Langzeit-EKG-Gerät zu ermitteln, welches gleichzeitig weitere Risikoparameter, wie die Herzfrequenzvariabilität, die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen und ST-Streckenveränderungen, aufzeichnen kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob durch ein digitales Langzeit-EKG-System (FD3-Rekorder, Oxford Instruments, Abingdon, OX, GB) Spätpotentiale nach international anerkannten Kriterien (Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology, 1991) aufgezeichnet werden können und in welchem Maße sich die Ergebnisse von denen eines Kurzzeit-EKG-Systems (Predictor TM 1, Corazonix Corporation, Oklahoma City, OK, USA) unterscheiden. Daneben sollten die Ergebnisse auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Spätpotentialparameter analysiert werden.

Für 145 gesunde Personen konnten mit dem FD3 in 24 h durchschnittlich 90 gefilterte QRS-Komplexe mit einer Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$  ermittelt werden. Für den Vergleich der Spätpotentialparameter QRSd (Dauer des gefilterten QRS-Komplexes), RMS (Mittlere Vektoramplitude der letzten 40 ms des gefilterten QRS-Komplexes) und LAS (Dauer der niedrig-amplitudigen Signale) wurde beim FD3-Rekorder der gefilterte QRS-Komplex mit der niedrigsten Rauschspannung (durchschnittlich  $0,28 \mu\text{V}$ ) ausgewählt. Andere Auswertungen, z. B. Mittelwerte der Spätpotentialparameter der gefilterten QRS-Komplexe mit Rauschspannung unter  $0,7 \mu\text{V}$ , lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Es konnte gezeigt werden, dass die QRSd-Werte aus beiden Geräten sehr gut übereinstimmten. Dagegen lagen die LAS-Werte beim FD3 systematisch höher als beim Predictor, bei den RMS-Werten verhielt es sich umgekehrt. Die Anwendung der Spätpotentialkriterien des Task Force Committee führt daher beim Einsatz des FD3 häufiger zu positiven Spätpotentialbefunden als beim Einsatz des Predictor. Durch

Beachtung der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten statistischen Zusammenhänge (EiV-Regression) zwischen Messwerten des FD3 und des Predictor können diese systematischen Abweichungen bei der Erhebung von Spätpotentialbefunden berücksichtigt werden. Dies ist zu empfehlen, damit Postmyokardinfarkt-Patienten nicht unnötig durch eine invasive Diagnostik oder Therapie belastet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten ferner geschlechtsspezifische Unterschiede der QRSd-Werte allgemein und der RMS-Werte bei jüngeren Personen gezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass das digitale Langzeit-EKG-System im klinischen Routinebetrieb zur Bestimmung von Spätpotentialen, unter Beachtung der oben genannten Punkte, eingesetzt werden kann. Dadurch kann in Zukunft die Risikostratifikation von Postmyokardinfarkt-Patienten durch die simultane Bestimmung mehrerer Parameter mit einer einzigen digitalen Langzeit-EKG-Aufzeichnung kosteneffektiv durchgeführt werden.

## 6. Anhang

### 6.1 *Relativer Fehler*

Für die Prüfung der Reproduzierbarkeit wird der relative Fehler RF der Mittelwerte der Messergebnisse herangezogen. Er wird nach folgender Formel ermittelt:

$$RF = s_m * 100 / MW \quad (\text{in } \%)$$

MW:	Mittelwert der Messergebnisse
$s_m = s / \sqrt{n}$ :	Standardabweichung des Mittelwertes
s:	Standardabweichung der Messergebnisse
n:	Anzahl der Messungen

Da nur jeweils zwei Messwerte  $x_1$ ,  $x_2$  ermittelt wurden, vereinfacht sich die Formel auf:

$$RF = |x_1 - x_2| * 100 / (x_1 + x_2) \quad (\text{in } \%)$$

### 6.2 *Durchschnittliche Mittelwert-Prozentabweichung*

Die Mittelwert-Prozentabweichung (Mw%Abw) der beiden Messwerte  $x_1$  und  $x_2$  für einen Probanden berechnet sich nach

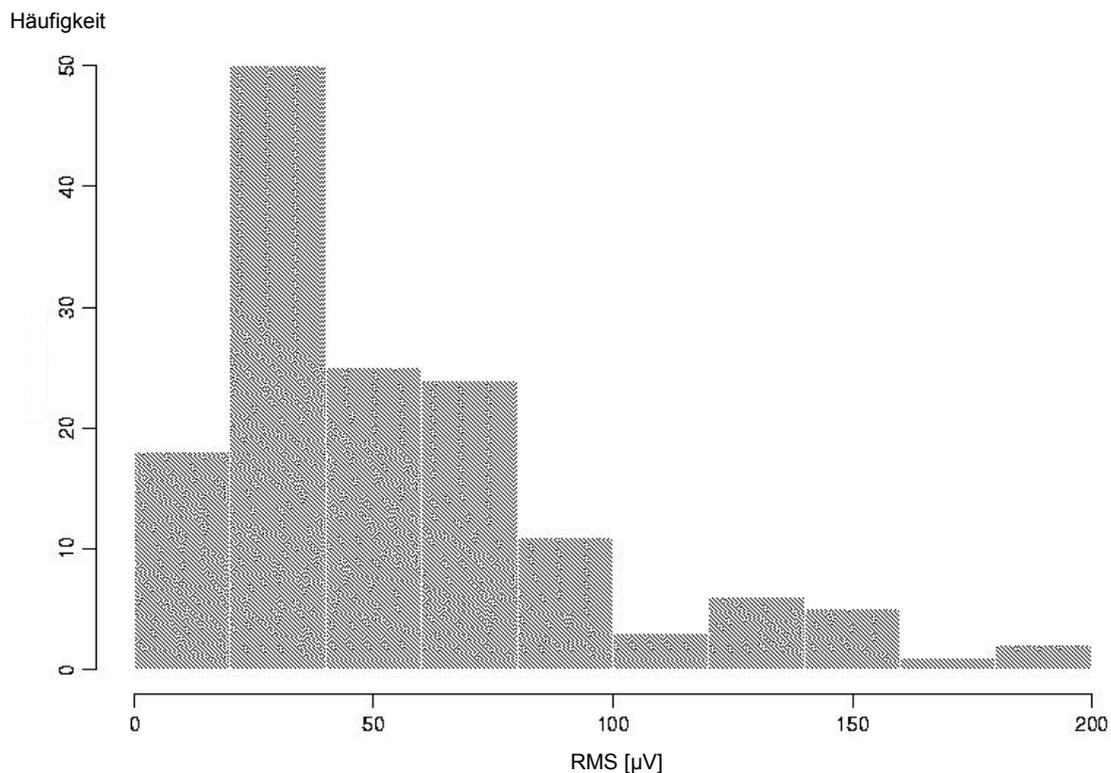
$$Mw\%Abw = 2 * (x_1 - x_2) / (x_1 + x_2) * 100 \quad (\text{in } \%)$$

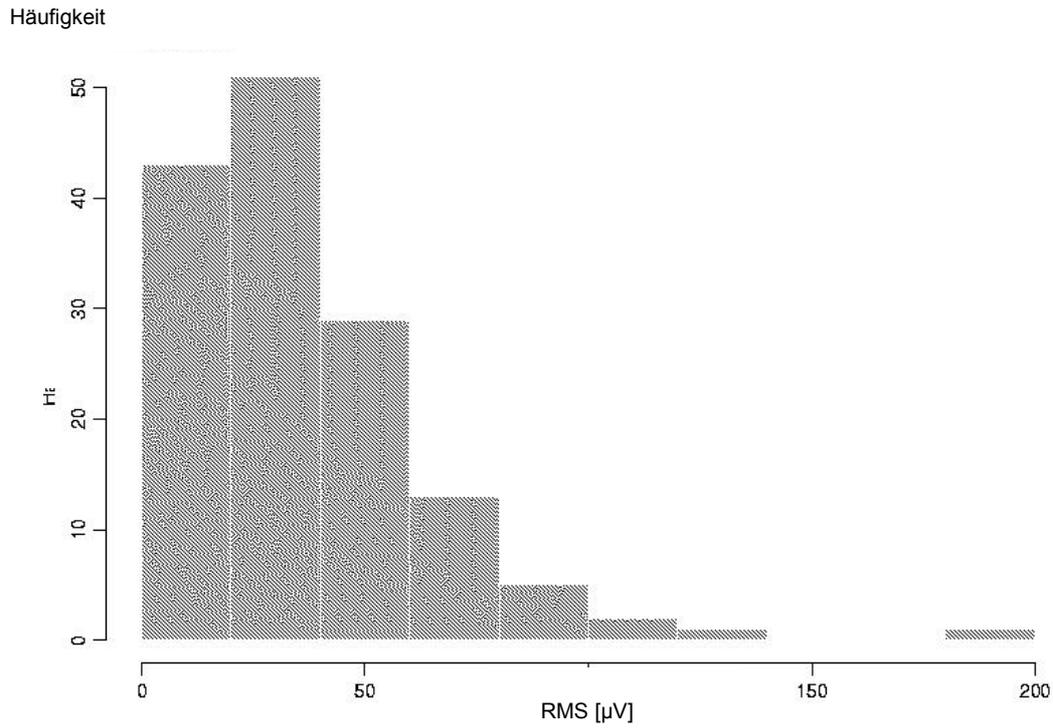
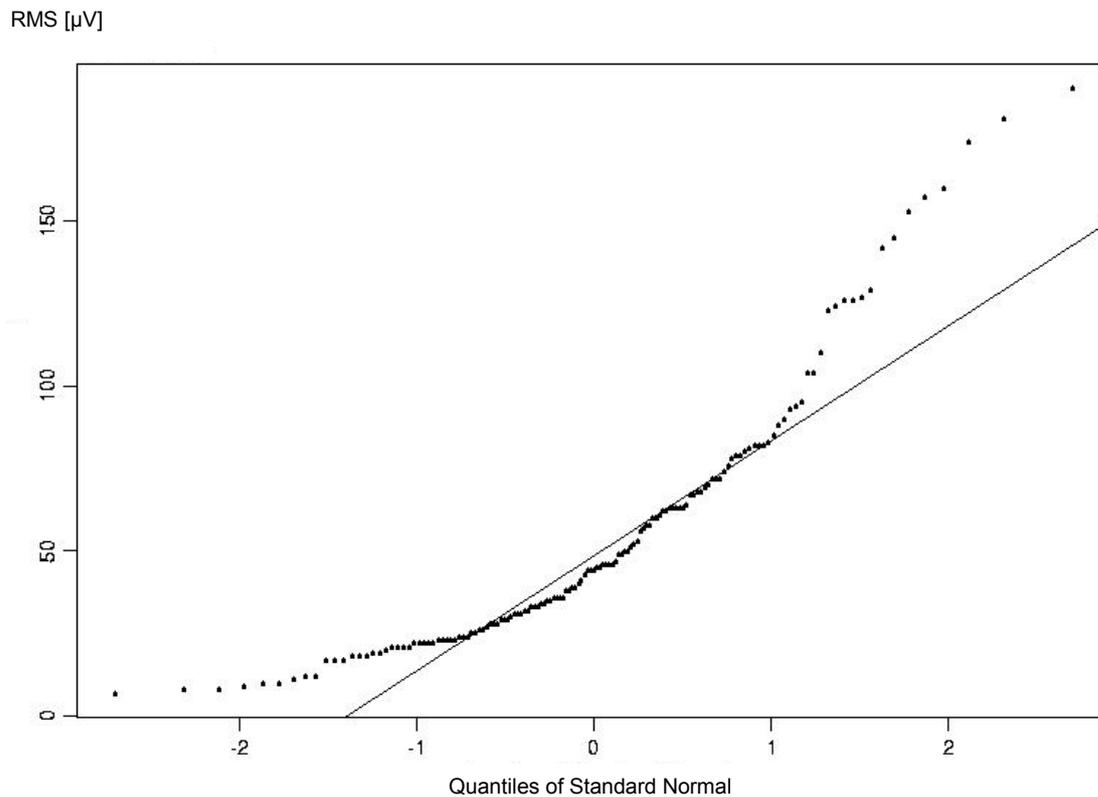
Die durchschnittliche Mittelwert-Prozentabweichung ist der Mittelwert der Mittelwert-Prozentabweichungen für alle Probanden.

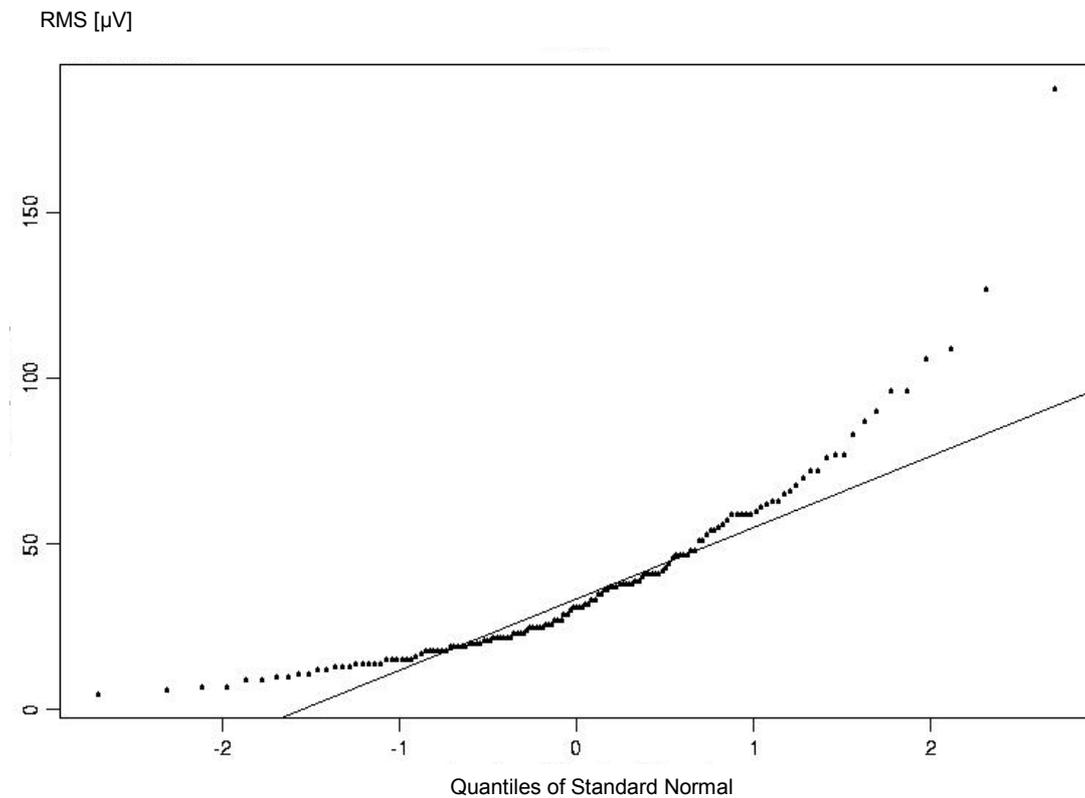
### 6.3 Verteilung der RMS-Werte

Bei der Darstellung der Verteilung der RMS-Werte zeigen sich deutlich asymmetrische Verschiebungen und zwar speziell linkssteile Verteilungen (Abbildungen 6.1 und 6.2). Im Q-Q-Plot (Erläuterung siehe Abschnitt 6.4) wird deutlich, dass die RMS-Werte nicht normalverteilt sind (Abbildungen 6.3 und 6.4). Werden die RMS-Werte hingegen logarithmiert aufgetragen, zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit einer Normalverteilung (Abbildungen 3.11 – 3.14). Die Durchführung von statistischen Tests, die eine Normalverteilung voraussetzen, sollte mit den logarithmierten RMS-Werten erfolgen.

**Abb. 6.1:** Darstellung der Verteilung der RMS-Werte aus der Messung mit dem Predictor



**Abb. 6.2:** Darstellung der Verteilung der RMS-Werte aus der Messung mit dem FD3**Abb. 6.3:** Q-Q-Plot der RMS-Werte aus der Messung mit dem Predictor

**Abb. 6.4:** Q-Q-Plot der RMS-Werte aus der Messung mit dem FD3

#### 6.4 Q-Q-Plot

Um zu beurteilen, ob die QRSd-, RMS- und LAS-Werte normalverteilt sind, können als graphisch-statistische Hilfsmittel Quantil-Quantil-Plots (Q-Q-Plots) eingesetzt werden. Das  $q$ -Quantil einer Verteilung ist der Wert, der mit einer Wahrscheinlichkeit von  $q$  unterschritten wird, z. B. ist das 0,5-Quantil der Median der Verteilung.

Beim Q-Q-Plot werden die empirischen Quantile (auf der Ordinate) gegen die entsprechenden theoretischen Quantile der Standardnormalverteilung (auf der Abszisse) aufgetragen. Sind die Parameter-Werte normalverteilt, befinden sich die Punkte in etwa entlang einer Geraden. Diese Soll-Gerade ist in den Q-Q-Plots jeweils dargestellt. Weichen die Punkte deutlich von dieser Geraden ab, so besteht eine Diskrepanz zwischen der Normalverteilung und der Verteilung der Parameter-Werte.

In diesem Fall kann eine geeignete Transformation der Parameter-Werte zu einer besseren Anpassung an eine Normalverteilung führen.

Wie in den Abbildungen 3.9, 3.10, 3.17 und 3.18 zu sehen, liegen die QRSD- und LAS-Werte in den Q-Q-Plots in guter Näherung auf einer Geraden. Dies spricht für eine Normalverteilung der QRSD- und LAS-Werte. Für die RMS-Werte hingegen weist der Q-Q-Plot (Abbildungen 6.3 und 6.4) eine deutliche Abweichung von der Geraden auf, so dass hier keine Normalverteilung angenommen werden kann. Nach Transformation der RMS-Werte in ihren Logarithmus zeigt der Q-Q-Plot allerdings eine gute Übereinstimmung der transformierten RMS-Werte mit der Geraden (Abbildungen 3.13 und 3.14).

### **6.5 *EiV-Regression***

Wie sowohl in den Gegenüberstellungen der QRSD-, logRMS- und LAS-Werte des Predictor mit denen des FD3 (Abbildungen 3.22 – 3.24), als auch anhand der hohen Korrelationskoeffizienten für QRSD, logRMS und LAS zwischen Predictor und FD3 zu sehen ist, kann eine lineare Beziehung zwischen diesen Parameter-Werten des Predictor und des FD3 angenommen werden. Zur Beschreibung einer linearen Beziehung, die durch Zufallseffekte leicht gestört ist, wird häufig die einfache lineare Regression angewendet, in der die unabhängige Variable ( $x_i$ ) exakt und fehlerfrei bekannt ist, während die abhängige Variable ( $Y_i$ ) durch einen unbekanntem Messfehler ( $\varepsilon_i$ ) beeinflusst ist.

In diesem Modell gilt bei einem Stichprobenumfang  $n$  für  $i = 1, \dots, n$  die folgende Beziehung:

$$Y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$$

Dabei ist  $\alpha$  der y-Achsenabschnitt der Regressionsgerade und  $\beta$  ihre Steigung.

In der vorliegenden Arbeit kann jedoch die einfache lineare Regression für die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den Werten des Predictors und des FD3 nicht herangezogen werden, da nicht nur die abhängige Variable ( $Y_i$ )

fehlerbehaftet ist, sondern auch die unabhängige Variable ( $x_i$ ). Die unabhängige Variable ( $x_i$ ) ist aufgrund von kurzfristigen, umgebungs- und messtechnischbedingten Schwankungen nicht exakt und fehlerfrei bestimmbar. Stattdessen wird eine zufallsfehlerbehaftete Größe ( $X_i$ ) gemessen. Daher muss die sogenannte „einfache lineare Regression mit Fehlern in den Variablen“ („Error-in-Variables-Models“, im Folgenden kurz „EiV“ genannt) eingesetzt werden, die den unbekanntem Messfehler ( $u_i$ ) in der unabhängigen Variable ( $X_i$ ) berücksichtigt [Fuller, 1987].

In diesem Modell gilt bei einem Stichprobenumfang  $n$  für  $i = 1, \dots, n$  die folgende Beziehung:

$$Y_i = \alpha + \beta X_i + \varepsilon_i \quad \text{und} \quad X_i = x_i + u_i$$

Das Ziel ist die Schätzung der unbekanntem Steigung  $\beta$  und des unbekanntem y-Achsenabschnitts  $\alpha$  der Regressionsfunktion auf Basis der Beobachtungen  $X_i$  und  $Y_i$ .

In der mathematischen Statistik ist bekannt, dass im Falle der oben erläuterten Situation die Anwendung der einfachen (klassischen) linearen Regression zur Schätzung von  $\beta$  im Mittel zu einer Verzerrung des Schätzwertes in Richtung Null führt, und zwar unabhängig vom Stichprobenumfang  $n$ . Das heisst, die Steilheit einer Regressionsfunktion wird zu flach geschätzt.

Die EiV-Regression macht diesen systematischen Fehler nicht. Insbesondere wenn die Messfehler-Varianz  $\sigma_u^2$  bekannt ist, können  $\alpha$  und  $\beta$  (asymptotisch, also für großes  $n$ ) ermittelt werden [Fuller, 1987; Abschnitt 1.2, S. 13 ff.]. Zu diesem Zweck wurde die Messfehler-Varianz  $\sigma_u^2$  anhand der Daten einer Untergruppe des Kollektivs geschätzt. Dieses Resultat wurde auf die Gesamtgruppe übertragen und in der EiV-Regression zur Bestimmung der Schätzwerte für die Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  verwendet.

Die erhaltenen EiV-Regressionsfunktionen erlauben, zu einem beliebigen, im bisherigen Beobachtungsbereich liegenden Parameter-Wert des FD3 den entsprechenden mittleren Parameter-Wert des Predictor zu schätzen.

## 6.6 Abhängigkeit der QRSd-Werte von der Körpergröße

Tabelle 6.1 zeigt den Vergleich der QRSd-Werte zwischen Männern und Frauen vor und nach Normierung der Werte auf die Körpergröße.

**Tab. 6.1:** Vergleich der QRSd-Werte zwischen Frauen und Männern vor und nach Normierung auf die Körpergröße

		QRSd [ms]	Körpergröße [m]	QRSd/Körpergröße [ms/m]
Predictor	Frauen	94 ± 8	1,68 ± 0,05	56 ± 5
	Männer	103 ± 8	1,81 ± 0,06	57 ± 4
	Signifikanz ungepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig		p = 0,29 zweiseitig
FD3	Frauen	94 ± 8	1,68 ± 0,05	56 ± 5
	Männer	105 ± 8	1,81 ± 0,06	58 ± 4
	Signifikanz ungepaarter t-Test	p < 0,01 zweiseitig		p < 0,05 zweiseitig

Während die QRSd-Werte der Männer beim Predictor und dem FD3 vor der Normierung auf die Körpergröße signifikant ( $p < 0,01$ ) von denen der Frauen abwichen, unterschieden sich die Werte nach der Normierung beim Predictor nicht signifikant ( $p = 0,29$ ) und beim FD3 weiterhin signifikant ( $p < 0,05$ ). Es fanden sich vor der Normierung um ca. 10 % größere QRSd-Werte bei den Männern, während sie nach der Normierung auf die Körpergröße noch um ca. 2 % beim Predictor und um ca. 4 % beim FD3 größer waren als die QRSd-Werte der Frauen.

## 7. Literaturverzeichnis

Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J und J Lubsen (1993).

Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2 year risk of sudden death.  
Circulation 88:180-185.

Berberi EJ, Scherlag BJ, Hope RR und R Lazzara (1978).

Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the ST-segment.  
American Journal of Cardiology 41:697-702.

Beta-Blocker Heart Attack Trial (BHAT) (1982).

A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results.

Journal of the American Medical Association 247:1707-1714.

Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM and the Multicenter Postinfarction Research Group (1984).

The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction.

Circulation 69:250-258.

Boineau JP und JL Cox (1973).

Slow ventricular activation in acute myocardial infarction: A source of reentrant premature ventricular contractions.

Circulation 48:703-713.

Bourke JP, Richards DAB, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA und JB Uther (1991).

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.

Journal of the American College of Cardiology 18:780-788.

Breithardt G, Becker R, Seipel L, Abendroth R und J Ostermeyer (1981).

Non-invasive detection of late potentials in man - a new marker for ventricular tachycardia.  
European Heart Journal 2:1-11.

Breithardt G, Schwarzmaier J, Borggrefe M, Haerten K und L Seipel (1983).

Prognostic significance of late ventricular potentials after myocardial infarction.

European Heart Journal 4: 487-495.

Breithardt G und M Borggrefe (1986).

Pathophysiologic mechanisms and clinical significance of ventricular late potentials.

European Heart Journal 7:364-385.

Breithardt G, Borggrefe M, Martinez-Rubio A und T Budde (1989).

Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias.

European Heart Journal 10:9-18.

Breithardt G (1991).

Holter system for late potentials. XIII Congress of the European Society of Cardiology. Satellite Symposium, Amsterdam: Academic Press.

- Caref EB, Turitto G, Ibrahim BB, Henkin R und N El-Sherif (1989).  
Role of bandpass filters in optimizing the value of the signal-averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation.  
American Journal of Cardiology 64:16-26.
- Christiansen EH und O Frobert (1998).  
Effect of parasympathetic blockade on the signal-averaged electrocardiogram.  
Clinical Autonomic Research 8:165-171.
- Costeas C, Peters NS, Waldecker B, Ciaccio EJ, Wit AL und J Coromilas (1997).  
Mechanisms causing sustained ventricular tachycardia with multiple QRS morphologies.  
Results of mapping studies in the infarcted canine heart.  
Circulation 96:3721-3731.
- Coto H, Maldonado C, Palakurthy P und N Flowers (1985).  
Late potentials in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia unrelated to myocardial infarction.  
American Journal of Cardiology 55:384-390.
- Davies M und A Thomas (1985).  
Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina.  
British Heart Journal 53:173-177.
- de Bakker JM, van Capelle FJL, Janse MJ, Wilde AAM, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM und RNW Hauer (1988).  
Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: Electrophysiologic and anatomic correlation.  
Circulation 77:589-606.
- de Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, Wilde AA, Opthof T, Janse MJ, van Capelle FJ, Becker AE und G Jambroes (1990).  
Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: Role of the arrangement of surviving cardiac fibres.  
Journal of the American College of Cardiology 15:1594-1607.
- de Vreede QJM, Gorgels APM, Verstraaten MP, Vermeer F, Dassen WRM und NJJ Wellens (1991).  
Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis.  
Journal of the American College of Cardiology 18:689-706.
- Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ, Ross DL und JB Uther (1986).  
Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the SAECGs in survivors of myocardial infarction.  
Circulation 74:731.
- El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R und RR Hope (1977a).  
Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. I. Conduction characteristics in the infarction zone.  
Circulation 55:686-702.

- EI-Sherif N, Hope RR, Scherlag BJ und R Lazzara (1977b).  
Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. II. Patterns of initiation and termination of reentry.  
Circulation 55: 702-719.
- EI-Sherif N, Lazzara R, Hope RR und BJ Scherlag (1977c).  
Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. III. Manifest and concealed extrasystolic grouping.  
Circulation 56:225-234.
- EI-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell B, Carlson M und R Reynolds-Haertle (1995).  
Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period.  
Journal of the American College of Cardiology 25:908-914.
- Engel TR, Pierce DL und KD Patil (1991).  
Reproducibility of the signal-averaged electrocardiogram.  
American Heart Journal 122:1652-1660.
- Fachbereich Humanmedizin und Klinikum der Justus-Liebig-Universität (1997).  
Jahresbericht 1996.  
Klinikvorstand des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Hrsg. Gießen.
- Farrell T, Bashir Y, Cripps C, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, Ward D und J Camm (1991).  
Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram.  
Journal of the American College of Cardiology 18:687-697.
- Fetsch T, Pietersen AH, Borggrefe M und G Breithardt (1990).  
Holter system for late potentials - evaluation of holter recorded and real time signal averaged ECG.  
European Heart Journal 11(Supplement):402.
- Frank E (1956).  
An accurate clinically practical system for spatial vectorcardiography.  
Circulation 13:737-749.
- Fuller WA (1987).  
Measurement Error Models.  
Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics. New York.
- Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ und AL Wit (1985).  
Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts.  
Circulation 72:596-611.
- Geil S, Nowak B, Liebrich A, Przbille O, Himmrich E und N Treese (1997).  
Die Spätpotentialanalyse in der Diagnostik nach akutem Myokardinfarkt: Risikomarker für den Arrhythmiegefährdeten und klinisch symptomatischen Patienten.  
Zeitschrift für Kardiologie 86:883-890.

Gomes J, Winters SL, Stewart D, Targonski A und P Barreca (1987).  
Optimal bandpass filters for time domain analysis of the SAECG.  
American Journal of Cardiology 60:1290-1298.

Haberl R, Steinbigler P, Jilge G, Pulter R und G Steinbeck (1991).  
Spätpotentiale als Risikoparameter nach Herzinfarkt.  
Fortschritte in der Medizin 109:27-30.

Haberl R, Moroder E, Steinbigler P und G Steinbeck (1998).  
Die funktionelle Spätpotentialanalyse.  
Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 9:15-19.

Henkin R, Caref EB, Kelen GJ und N El-Sherif (1989).  
The signal-averaged electrocardiogram and late potentials: A comparative analysis of commercial devices.  
Journal of Electrocardiology 22(Supplement):19-24.

Hombach V, Höpp HW, Braun V, Behrenbeck DW, Tauchert M und HH Hilger (1980).  
Die Bedeutung von Nachpotentialen innerhalb des ST-Segmentes im Oberflächen-EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 105:1457-1462.

ISIS-2 Collaborative Group (1988).  
Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected myocardial infarction.  
Lancet 2:349-360.

ISIS-4 Collaborative Group (1995).  
ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction.  
Lancet 345:669-685.

Iwasaka T, Usui H, Masui A, Tamura K, Sugiura T, Karakawa M und M Inada (1993).  
Effect of body characteristics on the variables of signal-averaged electrocardiogram in healthy teenage subjects.  
Cardiology 83:71-75.

Josephson ME, Horowitz LN und A Farshidi (1978).  
Continuous local electrical activity: A mechanism of recurrent ventricular tachycardia.  
Circulation 57:659-665.

Josephson ME, Zimetbaum P, Huang D, Saubermann R, Monahan KM und DS Callans (1997).  
Pathophysiologic substrate for sustained ventricular tachycardia in coronary artery disease.  
Japanese Circulation Journal 61:459-466.

Kautzner J, Hartikainen JE, Camm AJ und M Malik (1997).  
Effects of upright posture on filtered QRS parameter of the averaged electrocardiogram in healthy volunteers.  
American Heart Journal 134:1002-1004.

- Kelen G, Henkin R, Lannon M, Bloomfield D und N El-Sherif (1989).  
Correlation between the signal-averaged electrocardiogram from holter tapes and from real-time recordings.  
American Journal of Cardiology 63:1321-1325.
- Kennedy HL, Bavishi NS und TA Buckingham (1992).  
Ambulatory (holter) electrocardiography signal-averaging: A current perspective.  
American Heart Journal 124:1339-1346.
- Kjekhus J und TR Pedersen (1995).  
Reducing the risk of coronary events: Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S).  
American Journal of Cardiology 76:64-68.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ und the Multicenter Post-Infarction Research Group (1987).  
Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.  
American Journal of Cardiology 59:256-262.
- Klein H, Karp RB, Kouchoukos NT, Zorn GL, James TN und AL Waldo (1982).  
Intraoperative electrophysiologic mapping of the ventricles during sinus rhythm in patients with previous myocardial infarction. Identification of the electrophysiologic substrate of ventricular arrhythmias.  
Circulation 66:847-853.
- Kuchar DL, Thorburn CW und NL Sammel (1987).  
Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: Signal-averaged electrocardiogram, holter monitoring and radionuclide ventriculography.  
Journal of the American College of Cardiology 9:531-538.
- La Rovere MT, Speccia G, Mortara A und PJ Schwartz (1988).  
Baroreflexsensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study.  
Circulation 78:816-824.
- Leenhardt A, Maisonblanche P, Denjoy I, Zimmermann M, Coumel P und R Slama (1990).  
Signal averaging of ventricular late potentials using holter recordings.  
European Heart Journal 11(Supplement):402.
- Lindsay BD, Markham J, Schechtman KB, Ambos HD und ME Cain (1988).  
Identification of patients with sustained ventricular tachycardia by frequency analysis of signal-averaged electrocardiograms despite the presence of bundle branch block.  
Circulation 77:122-130.
- Maggioni A, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L und G Tognoni on behalf of GISSI-2 Investigators (1993).  
Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era (GISSI-2).  
Circulation 87:312-322.

Maounis TN, Kyrosi E, Chiladakis I, Vassilikos VP, Manolis AS und DV Cokkinos (1997a).  
Comparison of signal-averaged electrocardiograms with different levels of noise: Time-domain, frequency domain and spectrotemporal analysis.  
Pacing and Clinical Electrophysiology 20:671-682.

Maounis TN, Kyrosi E, Kastanioti C, Evgeniadou E, Vassilikos V, Manolis A und DV Cokkinos (1997b).  
Comparison of late potentials recorded from ambulatory electrocardiogram (holter) and from specially designed high resolution devices.  
European Heart Journal 18(Supplement):308.

Moser DK, Stevenson WG und MA Woo (1992).  
Optimal late potential criteria for reducing false positive signal-averaged electrocardiograms.  
American Heart Journal 123:412-416.

Mukharji J, Rude R, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ, Strauss HW, Jaffe AS, Muller JE, Roberts R, Raabe DS, Croft CH, Passamani E, Braunwald G, Willerson JT und the Millis Study Group (1984).  
Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: Two year follow up.  
American Journal of Cardiology 54:31-36.

Multicenter Postinfarction Research Group (1983).  
Risk stratification after acute myocardial infarction.  
New England Journal of Medicine 309:331-336.

Oeff M, von Leitner ER, Shapit R, Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U, Meinertz T, Zotz R, Clas W, Hombach V und HW Höpp (1986).  
Methods for non-invasive detection of ventricular late potentials: A comparative multicenter study.  
European Heart Journal 7:25-33.

Pietersen AH und E Gymsøe (1991).  
Comparison of different orthogonal systems in high resolution electrocardiographies and the significance of the number of averaged beats in detecting late potentials.  
European Heart Journal 12:590-596.

Raineri AA, Traina M, Rotolo A und RMR Lombardo (1990).  
Quantitative analysis of ventricular late potentials in healthy subjects.  
American Journal of Cardiology 66:1359-1362.

Raineri AA, Traina M, Lombardo RMR und A Rotolo (1991).  
Relation between late potentials and echocardiographically determined left ventricular mass in healthy subjects.  
American Journal of Cardiology 67:425-427.

Reinhardt L, Mäkijärvi M, Martinez-Rubio A, Böcker D, Block M, Borggrefe M und G Breithardt (1996).  
Reduced beat-to-beat changes of heart rate: An important risk factor after acute myocardial infarction.  
Cardiology 87:104-111.

Savard P, Rouleau, Ferguson J, Poitras N, Morel P, Davies RF, Stewart DJ, Talajic, Gardner M, Dupuis R, Lauzon C, Sussex B, Potvin L und W Warnica (1997).  
Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age and myocardial infarction location.  
Circulation 96:202-213.

Scherlag BJ, El-Sherif N, Hope RR und R Lazzara (1974).  
Characterization and localization of ventricular arrhythmias due to myocardial ischemia and infarction.  
Circulation Research 35:372-383.

Simson M (1981a).  
Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction.  
Circulation 64:235-242.

Simson M, Euler D, EL Michelson, Falcone RA, Spear JF und EN Moore (1981b).  
Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs.  
American Journal of Physiology 241:363-369.

Simson M (1981c).  
Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction from signals in the terminal QRS complex.  
Circulation 64(Supplement):235.

Simson M, Untereker WJ, Spielman SR, Horowitz LN, Marcus NH, Falcone RA, Harken AH und ME Josephson (1983).  
Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia.  
American Journal of Cardiology 51:105-112.

Steinberg JS und JT Bigger (1989).  
Importance of the endpoint of noise reduction in analysis of the signal-averaged electrocardiogram.  
American Journal of Cardiology 63:556-560.

Steinberg JS, Berbari EJ und P Lander (1990).  
Signal-averaged electrocardiography directly from holter monitor tapes.  
Journal of Electrocardiology 22(Supplement):25-32.

Steinberg J, Regan A, Sciacca R, Bigger T, Fleiss J, Salvatore D, Fosnia M und L Rolnitzky (1992).  
Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram.  
American Journal of Cardiology 69:13-21.

Steinbigler P, Haberl R, Jilge G und G Steinbeck (1999).  
Circadian variability of late potential analysis in holter electrocardiograms.  
Pacing and Clinical Electrophysiology 22:1448-1456.

Strasberg B, Abboud S, Kusniec J, Sclarovsky S und J Agmon (1990).  
Late potentials recording with precordial signal-averaged electrocardiogram in 53 consecutive patients with a first acute infarction: Incidence and early natural history.  
Clinical Cardiology 13:699-702.

Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology (1991).  
Standards for the analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography.  
Circulation 83:1481-1488.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996).  
Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.  
Circulation 93:1043-1065.

von Leitner ER und D Andresen (1987).  
Diagnostische Bedeutung des Langzeit-EKG nach Myokardinfarkt.  
Internist 28:143-150.

von Leitner ER, Oeff M, Looock D, Jahns B und R Schröder (1983).  
Values of noninvasively delayed ventricular depolarization to predict prognosis in post myocardial infarction patients.  
Circulation 68(Supplement):83.

Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voß R, Heizmann H und H Tillmanns (1998).  
Long-term follow-up after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction.  
Journal of the American College of Cardiology 32:1320-1325.

WHO MONICA Project (1994).  
Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project.  
Circulation 90:583-612.

Widdershoven JWVG, Gorgels APM, Vermeer F, Dijkman WN, Verstraaten GMP, Dassen WRM und HJ Wellens (1997).  
Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction.  
European Heart Journal 18:1073-1080.

Wit AL, Dillon SM, Coromilas J, Saltman AE und B Waldecker (1990).  
Anisotropic reentry in the epicardial border zone of myocardial infarcts.  
Annals of the New York Academy of Science 591:86-108.

Yoh S, Ogawa S, Satoh Y, Furuno I, Saeki K, Sadanaga T und Y Nakamura (1990).  
Electrophysiological and anatomical substrates for late potential recorded by signalaveraging in seven-day-old myocardial infarction in dogs.  
Pacing and Clinical Electrophysiology 13:469-479.

Zimmermann M, Sentici A, Adamec R, Metzger J, Mermillod B und W Rutishauser (1997).  
Long-term prognostic significance of ventricular late potentials after a first acute myocardial infarction.  
American Heart Journal 134:1019-1028.

Zuanetti G, Neilson JMM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP and DJ Ewing (1996).  
Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the  
fibrinolytic era. The GISSI-2 results.  
Circulation 94:432-436.

## 8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Abteilung für Kardiologie an der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Herrn PD Dr. B. Waldecker gilt mein Dank für die Themenstellung und das stets fördernde Interesse am Fortgang der Arbeit, das sich in zahlreichen wertvollen Diskussionen ausdrückte.

Bei Herrn Dr. M. Coch möchte ich mich für die ausgezeichnete Betreuung und die intensive Zusammenarbeit bei den Untersuchungen bedanken.

Mein spezieller Dank gilt Frau Dr. U. Schmitt und Herrn J. Weber für die Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit.

Herrn Dr. G. Eichner gilt mein Dank für die vorzügliche Hilfestellung bei den statistischen Auswertungen.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Gießen für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Ausführung der elektrokardiographischen Messungen danken.

Gedankt sei auch den Probandinnen und Probanden für die freiwillige Teilnahme an den Untersuchungen sowie für ihre Ausdauer und ihre Geduld.

Meinen Eltern gilt mein besonderer Dank für die stets vorhandene Unterstützung, insbesondere auch für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts.

## 9. Lebenslauf

### ***Persönliche Daten***

Name: Anne Gottlob  
geb. am: 27.06.1973 in Göttingen

### ***Schulbildung***

1979 - 1985 Grundschole in Berlin  
1985 - 1992 Gymnasium in Berlin  
06/1992 Abschluss mit Abitur

### ***Hochschulbildung***

10/1992 - 03/1999 Studium der Humanmedizin an der Universität  
Gießen  
10/1996 - 02/1997 Studium der Humanmedizin an der Universität der  
Stadt Wien, Österreich  
05/1999 Abschluss mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung

### ***Beruf***

10/1999 – 03/01 Ärztin im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für  
Dermatologie des Klinikums der Universität Regensburg  
seit 04/01 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
des Klinikums der Universität Regensburg