

# DIE INZIDENZ DER T-WELLEN ALTERNATION IN EINER POPULATION HERZGESUNDER PROBANDEN

Eine prospektive Studie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stefan Weber  
aus Hagen

Gießen 2000

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

Gutachter: PD Dr. Waldecker

Gutachter: Prof. Dr. Schranz

Tag der Disputation: 09.08.2001

*Meinen Eltern gewidmet*



## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	7
Abkürzungen .....	9
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis .....	11
1. Einleitung .....	13
1.1 Themeneinführung.....	13
1.2 Die klinische Fragestellung.....	14
1.3 Die Alternation .....	15
1.3.1 Elektrische vs. mechanische Alternationen .....	15
1.3.2 Die elektrische Alternation .....	16
1.3.3 Historische Entwicklung der T-Wellen Alternationsmessung.....	17
1.3.4 Die T-Wellen Alternation als Risikoparameter .....	18
1.3.5 Pathophysiologische Mechanismen der T-Wellen Alternation .....	20
2. Methodik .....	21
2.1 Ein- und Ausschlußkriterien .....	21
2.2 Untersuchungsabläufe.....	21
2.2.1 Echokardiographie .....	22
2.2.2 TWA, Ruhe- und Belastungs-EKG.....	22
2.2.3 Langzeit-EKG .....	23
2.2.3.1 Spätpotentiale.....	23
2.2.3.2 Herzfrequenzvariabilität .....	24
2.3 T-Wellen Alternationsmessung .....	25
2.3.1 Signalverarbeitung .....	25
2.3.2 Spektralanalyse .....	26
2.3.3 Meßwerte .....	29
2.3.4 Alternans Reports .....	32
2.3.5 Apparativ-technische Voraussetzungen.....	35
2.3.6 Methoden zur Reduzierung des Noise-Levels .....	37
2.3.6.1 Geleitete Ergometrie .....	37
2.3.6.2 Multipolare Elektroden und Signal Redundanz.....	38
2.3.6.3 Enhancement Methode.....	41
2.3.6.4 Hautpreparation und Elektrodenplazierung .....	42

2.3.7 Ableitungen des Oberflächen-EKG's.....	43
2.3.4 Durchführung der Messung.....	45
2.4 Datenauswertung.....	46
2.4.1 Klassifizierung der Meßdaten.....	46
2.5 Statistik (angewandte Verfahren).....	48
3. Ergebnisse.....	49
3.1 Beschreibung der erhobenen Daten.....	49
3.1.1 Probandendaten.....	49
3.1.2 Daten der Echokardiographie.....	50
3.1.3 T-Wellen Alternationsmessung.....	51
3.1.3.1 Signalqualität und Noise-Level.....	51
3.1.3.2 Daten der Belastungsergometrie.....	52
3.1.3.3 Daten der T-Wellen Alternationsmessung.....	53
3.1.4 Daten der Langzeit-EKG-Messung.....	53
3.2 Spezifität der Meßdaten.....	54
3.3 Kasuistik.....	55
3.4 Langzeitbeobachtung (Follow-up).....	57
4. Diskussion.....	58
5. Zusammenfassung.....	67
6. Anhang.....	68
A Beispiel für einen stark positiven TWA-Test.....	68
B Beispiel für einen schwach positiven TWA-Test.....	72
C Beispiel für einen negativen TWA-Test.....	76
D Mechanismus ventrikulärer Tachykardien und Kammerflimmern.....	80
7. Literaturverzeichnis.....	81
8. Lebenslauf.....	91
9. Danksagung.....	93

---

## Abkürzungen

<b>AVG:</b>	Mittlungsalgorithmus ( <b>A</b> VERAGE)
<b>EF:</b>	Auswurfraction ( <b>E</b> jektionsfraction)
<b>EKG:</b>	Elektrokardiogramm
<b>EPU:</b>	Elektrophysiologische Untersuchung
<b>FS:</b>	systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels (fractional shortening)
<b>HRV:</b>	Herzfrequenzvariabilität ( <b>H</b> eart rate variability)
<b>IVSD:</b>	interventrikuläre Septumdicke
<b>KHK:</b>	koronare Herzkrankheit
<b>LAS:</b>	Dauer der niedrigamplitudigen Signale ( <b>L</b> ow amplitude signals)
<b>LVEDD:</b>	linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch
<b>LVEDS:</b>	linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch
<b>MI:</b>	Mitralklappeninsuffizienz
<b>QRS-Dur:</b>	Dauer des QRS-Komplexes ( <b>Q</b> RS-Duration)
<b>SAECG:</b>	Spätpotential-EKG ( <b>S</b> ignal <b>A</b> veraging <b>E</b> CG)
<b>SCD:</b>	plötzlicher Herztod ( <b>S</b> udden cardiac death)
<b>SVT:</b>	supraventrikuläre Tachykardie
<b>TI:</b>	Trikuspidalklappeninsuffizienz
<b>TWA:</b>	T-Wellen Alternation
<b>VES:</b>	ventrikuläre Extrasystolen

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Verhalten der T-Wellenamplitude bei der elektrischen T-Wellen Alternation .....	15
Abb. 2:	Ergebnisse der T-Wellen Alternationsmessung und der elektrophysiologischen Untersuchung in Relation zur Überlebensrate bei 66 Patienten .....	18
Abb. 3:	Differenzierung von Alternationssignalen und Signalen anderer Periodizität .....	25
Abb. 4:	Algorithmus der Spektralanalyse für einen einzelnen Meßpunkt t.....	27
Abb. 5:	Algorithmus der T-Wellen Spektralanalyse für die gesamte T-Welle.....	28
Abb. 6:	Berechnung der Parameter Alternans Power und Mean Noise.....	29
Abb. 7:	Die Alternans Voltage ( $V_{alt}$ ) .....	30
Abb. 8:	Der k-Wert in Abhängigkeit von der Alternansamplitude und dem Noiselevel.....	31
Abb. 9:	Alternans Vektor Trend Summary.....	33
Abb. 10:	Alternans Vektor Spectrum Report.....	34
Abb. 11:	Das CH2000™ System mit angeschlossenem Ergometer .....	36
Abb. 12:	Das Patientenmodul (PM1).....	36
Abb. 13:	Multipolare Silber-Silber Chlorid Elektroden (Hi-Res™).....	39
Abb. 14:	Auswirkung der Methoden zur Reduzierung des Noise-Levels .....	40
Abb. 15:	Elektrodenverschaltung für transthorakale Impedanzmessung.....	41
Abb. 16:	Die Enhancement Methode am Beispiel der Ableitung LL .....	42
Abb. 17:	Positionierung der EKG-Elektroden für die T-Wellen Alternationsmessung .....	43
Abb. 18:	Elektrodenschema für die Ableitung nach Frank.....	44
Abb. 19:	Darstellung der drei Ableitungsebenen und ihrer Sektoreneinteilung beim System nach Frank .....	44
Abb. 20:	Altersverteilung der Studienteilnehmer .....	49
Abb. 21:	Ergebnis der Meßdatenklassifizierung.....	53
Abb. 22:	Einfluß der Bewertungskriterien auf die Ergebnisse der T-Wellen Alternationsmessung.....	61

---

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Klassifizierung ventrikulärer Arrhythmien nach LOWN.....	23
Tab. 2:	Normalwerte für das Spätpotential-EKG .....	24
Tab. 3:	Normalwerte für die Herzfrequenzvariabilität .....	24
Tab. 4:	Position der EKG-Elektroden für die Ableitung der X-,Y- und Z-Ebene (nach Frank).....	43
Tab. 5:	Ergebnisse der Echokardiographie .....	50
Tab. 6:	Noise-Level der T-Wellen Alternationsmessung .....	51
Tab. 7:	Daten der Belastungsergometrie.....	52



---

# 1. Einleitung

## 1.1 Themeneinführung

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen in den westlichen Industriestaaten an der Spitze der Todesursachenstatistiken [62;70;88;89;101]. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem plötzlichen Herztod (SCD: **S**udden **C**ardiac **D**eath) zu [7;8;9;41;63]. Allein in der Bundesrepublik Deutschland versterben laut Angaben des statistischen Bundesamtes jährlich mehr als 100.000 Menschen an plötzlichem Herzversagen [60;87]. Der plötzliche Herztod tritt dabei laut den Untersuchungsdaten der Framingham-Studie bei fünfzig Prozent der Männer und vierundsechzig Prozent der Frauen als unerwartete Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK) auf [44;54;55]. Ursächlich für den plötzlichen Herztod sind in den meisten Fällen spontan auftretende Extrasystolen, die zu einer meist monomorphen Kammertachykardie führen und terminal in Kammerflimmern degenerieren. Weitere Mechanismen und Ursachen, die zu ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern führen sind im Anhang D dieser Arbeit dargestellt.

Bis heute ist es nur in dreißig bis vierzig Prozent aller Fälle möglich, die Opfer des plötzlichen Herztodes zu Lebzeiten als Risikopatienten zu identifizieren. Unter den Herzerkrankungen findet sich der plötzliche Herztod als Todesursache am häufigsten bei der hypertrophen Kardiomyopathie, bei der dilatativen Kardiomyopathie, bei bestimmten Formen der koronaren Herzkrankheit und vor allem bei Postinfarktpatienten [58;59;61]. Während in der Gruppe der unter dreißigjährigen die hypertrophe Kardiomyopathie als häufigste Grunderkrankung festgestellt werden konnte, nimmt mit zunehmendem Alter die Bedeutung der koronaren Herzkrankheit als Grunderkrankung des plötzlichen Herztodes zu. Laut den Untersuchungsdaten von Dory et al. [27] dominiert in der Gruppe der dreißig- bis vierzigjährigen die koronare Herzkrankheit mit achtundfünfzig Prozent bereits die Ursachenstatistik des plötzlichen Herztodes. Eine allgemein gültige medizinische Definition des plötzlichen Herztodes existiert nicht. Grundlage aller Definitionen ist es, daß der Tod aus völligem Wohlbefinden oder aus der stabilen Phase einer chronischen Krankheit heraus eintritt. Die zeitliche Komponente differiert hierbei sehr stark. Nach WHO-Kriterien liegt der Zeitraum bei vierundzwanzig Stunden. Häufig wird aber auch eine einstündiges Zeitintervall als Definition benannt. In neueren Studien werden nun auch die klinischen Umstände des Todes zur Definition mit herangezogen.

## 1.2 Die klinische Fragestellung

Wie bereits in der Themeneinführung beschrieben wurde, ist der plötzliche Herztod die Haupttodesursache bei kardiovaskulären Erkrankungen. Das Problem, welches sich heute in der Prävention von Arrhythmien stellt, besteht darin, daß eine gesicherte Therapie-Indikation nur bei Patienten besteht, bei denen bereits ein manifestes arrhythmisches Ereignis aufgetreten ist. Hierzu zählt das Auftreten dokumentierter nicht anhaltender und anhaltender ventrikulärer Tachykardien, das Auftreten von Synkopen kardialer Genese oder ein bereits stattgefundenener Herzstillstand. Nach dem Auftreten solcher arrhythmischer Ereignisse wird davon ausgegangen, daß bei diesen Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko für ventrikuläre Arrhythmien und somit auch ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod besteht. Die Therapie kann dabei in einer medikamentösen Behandlung bestehen, es kann aber auch die Verwendung eines implantierbaren Defibrillators (ICD) empfohlen werden [46]. Eine weitere Möglichkeit ist die Ausschaltung des die Arrhythmie auslösenden Herdes mittels einer Hochfrequenzablation, die mit einem Herzkatheter durchgeführt wird.

Diese Gruppe von Patienten, die durch vorangegangene arrhythmische Ereignisse auffällig geworden ist, stellt aber nur einen kleinen Teil der Patientengruppe dar, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes haben. Die Aufgabe neuer Untersuchungs- und Meßverfahren besteht also nicht darin, die als Hochrisikokollektiv bekannte Patientenpopulation noch weiter zu untersuchen, sondern neue Verfahren zu entwickeln, die es ermöglichen, größere Patientenkollektive in Form eines Screenings zu untersuchen. Denn die nicht-invasiven Meßverfahren wie Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) mittels Echokardiographie [11], Arrhythmiekontrolle mittels Langzeit-EKG-Messung [38], die Detektion von Spätpotentialen mit Signalmittlungstechniken (signal-averaged ECG = SAECG) [12;96;97], sowie die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) [3;13;29;74] haben nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität [10;18;26;49].

Ein neues nicht-invasives Meßverfahren, ist die Mikrovolt T-Wellen Alternationsmessung. Der Begriff T-Wellen Alternation (TWA, T-Wave Alternans) beschreibt dabei eine sich oszillierend von einem Schlag auf den anderen ändernde Morphologie der T-Wellenamplitude. Diese Änderungen der T-Wellenamplitude sind Ausdruck ventrikulärer Repolarisationsstörungen. In verschiedenen experimentellen [1;2;23;36;86;98] und klinischen Studien [5;28;31;40;48;51;57;78;79;84] konnte

---

gezeigt werden, daß das Vorhandensein von T-Wellen Alternationen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen verbunden ist. In allen bisher veröffentlichten Studien im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von T-Wellen Alternationen, wurden Patientenkollektive mit unterschiedlichen kardialen Grunderkrankungen untersucht. Für eine wissenschaftliche Bewertung der Meßergebnisse ist es jedoch von großer Bedeutung, die Hintergrundinzidenz des Parameters T-Wellen Alternation zu kennen.

Als Hintergrundinzidenz wird die Häufigkeit des Auftretens eines Parameters oder Meßsignals in einer Gruppe gesunder Probanden bezeichnet. Liegt bei einem Meßverfahren eine hohe Hintergrundinzidenz für den zu messenden Parameter vor, vermindert das seine klinische Aussagekraft. Je höher die gemessene Hintergrundinzidenz für einen Meßparameter ausfällt, desto schwieriger wird es diesen als pathologisch oder physiologisch zu klassifizieren. Eine möglichst genau Abschätzung des Krankheitsrisikos für einen Patienten gelingt also nur dann, wenn die Hintergrundinzidenz des Screeningparameters möglichst niedrig ist. Die hier vorliegende Studie wurde zum Zweck der Ermittlung der Hintergrundinzidenz der T-Wellen Alternation an einer Gruppe herzgesunder Probanden durchgeführt.

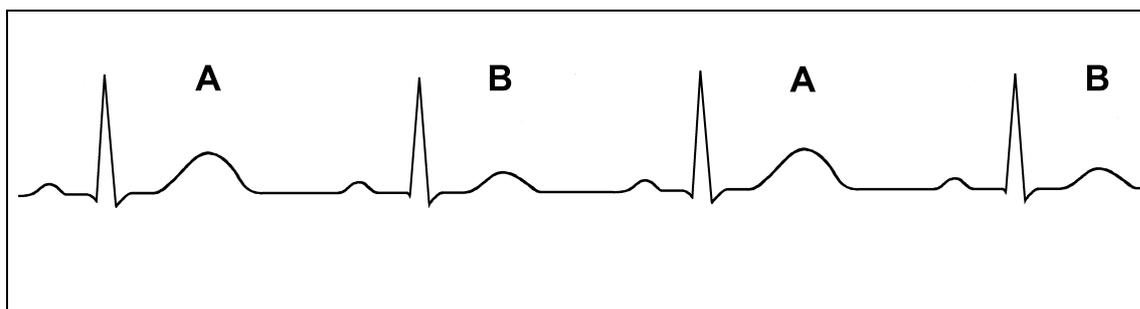
### **1.3 Die Alternation**

#### **1.3.1 Elektrische vs. mechanische Alternation**

Man unterscheidet zwei Arten von Alternationen (Alternans), die mechanische Alternation und die elektrische Alternation [90]. Diese beiden Formen der Alternation sind aufgrund einer unterschiedlichen Pathophysiologie hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung, im Bezug auf ein erhöhtes Arrhythmierisiko, völlig unterschiedlich zu bewerten sind. Die mechanische Alternation, wird in der Literatur meist in Zusammenhang mit einem Pericarderguß beschrieben. Hierbei entstehen die Alternationen durch mechanische Bewegungen, die zu einer rhythmischen Änderung der Herzlage führen. Bei dieser Form des Alternans konnte man für die betroffenen Patienten kein erhöhtes Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien nachweisen. Im Gegensatz dazu steht die elektrische Alternation. Hier konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß dieser in einem direkten Zusammenhang mit einem erhöhten Arrhythmierisiko für die betroffenen Patienten steht. Die vorliegende Studie beschäftigt sich deshalb nur mit der elektrischen Alternation.

### 1.3.2 Die elektrische Alternation

Bei der elektrischen Alternation (Alternans) handelt es sich um eine Änderung der Amplitude in mehreren Bereichen des EKG-Komplexes von einem auf den anderen Schlag, in Form eines regelmäßigen ABABAB Rhythmus. Diese regelmäßigen Schwankungen spielen sich sehr häufig im Mikrovoltbereich ab und sind in einem normalauflösenden Oberflächen-EKG nur sehr selten sichtbar. Das Vorhandensein von elektrischen Alternationen kann mit Hilfe von Spectralanalyseverfahren [4;73] in den verschiedenen Bereichen des Oberflächen-EKGs nachgewiesen werden. Hierzu zählen der QRS-Komplex, die ST-Strecke und die T-Welle. Hinsichtlich der prädikativen Bedeutung konnte von Rosenbaum und Mitarbeitern [76] in einer Studie an zehn Patienten mit nachweisbaren Alternationen gezeigt werden, daß nur die elektrischen Alternationen der T-Welle als prädikativer Parameter für die klinische Diagnostik geeignet sind. Der Grund dafür liegt in der starken Herzfrequenzabhängigkeit dieses Parameters [47]. Die Studie zeigt, daß nur die elektrischen Alternationen im Bereich der T-Welle (TWA, T-Wellen Alternans) über ein weites Frequenzspektrum (400-650 ms) mit hoher statistischer Signifikanz (Alternans Ratio  $\geq 3$ ) konstant nachweisbar sind. Die Alternationen der ST-Strecke sind nur bei kurzen Zykluslängen ( $< 550$  ms) konstant nachweisbar. Die Alternationen des QRS-Komplexes zeigen zwar im Gegensatz zu den Alternationen in den anderen Bereichen des EKG-Komplexes eine direkte, lineare Herzfrequenzabhängigkeit über den gesamten Frequenzbereich, statistische Signifikanz erreichen die Alternationen des QRS-Komplexes aber nur bei sehr kurzen Zykluslängen ( $< 500$  ms). Eine prädikative Bedeutung im Bezug auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien konnte in einer Studie des Massachusetts General Hospital/Massachusetts Institute of Technology (MGH/MIT) für die Alternationen des QRS-Komplexes nicht nachgewiesen werden.



**Abbildung 1:** Verhalten der T-Wellenamplitude bei der elektrischen T-Wellen Alternation

Die Abbildung zeigt beispielhaft das Verhalten der T-Wellenamplitude, in Form einer makroskopisch sichtbaren T-Wellen Alternation im Oberflächen-EKG.

### 1.3.3 Historische Entwicklung der T-Wellen Alternationsmessung

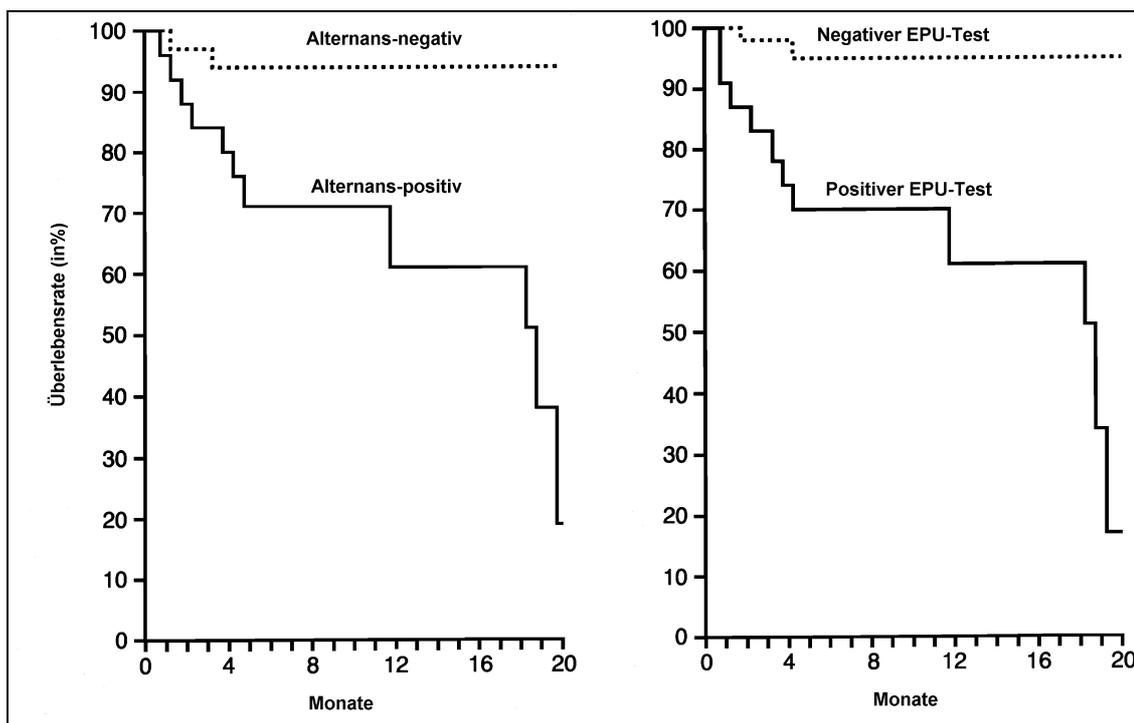
Über den elektrischen Alternans wird erstmalig 1909 von Hering [37] berichtet. Lewis [53] stellt wenig später das erstmalig einen Zusammenhang zwischen dem elektrischen Alternans und pathologischen Veränderungen am Herzen dar. In Form einer klinischen Studie werden diese Untersuchungen von Hamburger und seinen Mitarbeitern 1936 weitergeführt [35]. In einem Rückblick auf die damals erstellten Fallstudien berichteten Kalter und Schwartz 1948 [43] über eine Mortalität von zweiundsechzig Prozent im Zusammenhang mit dem elektrischen Alternans. Hierzu zogen sie sechsunddreißig Fälle von beschriebenem, sichtbarem elektrischen Alternans heran. Die in diesem Zusammenhang gefundenen Erkrankungen waren Prinzmetalangina, Elektrolytstörungen und verlängertes QT-Syndrom. Trotz dieser früh erkannten Zusammenhänge, wurde das Phänomen des elektrischen Alternans über Jahre für eine Kuriosität gehalten, die im klinischen Alltag praktisch keine Bedeutung fand.

Im Jahr 1981 konnten Cohen und Adam [1] mit Hilfe neuer computergestützter Meßverfahren das erstmalig das Vorhandensein von Mikrovolt T-Wellen Alternationen im Tierexperiment zeigen. Im Jahr 1984 demonstrierten Smith und Cohen [2] an einer von ihnen entwickelten Computersimulation den möglichen Zusammenhang zwischen elektrischem Alternans und Störungen der kardialen Repolarisationsphase auf zellulärer Ebene. Die damit verbundene Dispersion der zellulären Repolarisation führt im Modell zum Beginn maligner Arrhythmien. Weiterhin konnte mit diesem Modell gezeigt werden, daß die Alternationsamplitude (Voltage) in inverser Relation zur elektrischen Stabilität der Herzerregung steht. 1988 wurde von Smith und seinen Mitarbeitern [86] die heute genutzte Spektralanalyse zur Messung von Mikrovolt T-Wellen Alternationen entwickelt. In einer ersten Pilotstudie am Menschen, berichtet Smith über einen signifikanten Zusammenhang zwischen elektrischem T-Wellen Alternans und der Auslösbarkeit von anhaltenden ventrikulären Tachykardien in einer elektrophysiologischen Untersuchung. 1994 bestätigt Rosenbaum die von Smith beschriebenen Zusammenhänge in einer großen Vergleichsstudie, in die 83 Patienten eingeschlossen wurden [77]. In dieser Studie wurden die Ergebnisse einer an allen Patienten durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchung mit den Ergebnissen der jeweils zusätzlich durchgeführten T-Wellen Alternationsmessung korreliert (s. Abb. 2, S. 19).

### **1.3.4 Die T-Wellen Alternation als Risikoparameter**

Die elektrischen Alternationen im Bereich des QRS-Komplexes wurden in mehreren Studien hinsichtlich ihrer prädiktiven Bedeutung untersucht. Aufgrund ihres zeitlichen Auftretens werden sie in der Literatur auch als Depolarisations Alternans beschrieben. Eine Korrelation zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien konnte für diese Form der elektrischen Alternation nicht nachgewiesen werden [76]. Im Gegensatz dazu stehen die elektrischen Alternationen im Bereich der T-Welle. Diese Alternationen werden in der Literatur bedingt durch ihr zeitliches Auftreten als Repolarisations Alternans beschrieben. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von T-Wellen Alternationen und einem erhöhten Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien nachgewiesen werden. In der Studie von Rosenbaum [77] wurde zu diesem Zweck bei dreiundachtzig Patienten während der elektrophysiologischen Untersuchung eine zusätzliche T-Wellen Alternationsmessung durchgeführt. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, daß das Vorhandensein von T-Wellen Alternation ein spezifischer Parameter für ein erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien ist. Für diese Studie wurden zwei Endpunkte festgelegt. Zum einen wurden dabei die Ergebnisse der T-Wellen Alternationsmessung mit den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchung verglichen. Zum anderen sollte das arrhythmiefreie Überlebensintervall der Patienten über einen längeren Zeitraum untersucht werden. Bei dem direkten Vergleich der T-Wellen Alternationsmessung zur elektrophysiologischen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß die T-Wellen Alternation einen spezifischen Parameter für ein erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien darstellt. T-Wellen Alternationen konnten dabei bei den Patienten registriert werden, die auch bei der elektrophysiologischen Untersuchung reproduzierbare Arrhythmien zeigten. Das Vorhandensein von organischen Herzerkrankungen hatte dabei in dieser Studie keinen nachweisbaren Einfluß auf die Meßergebnisse, was nochmals die Spezifität des Parameters T-Wellen Alternation bezüglich der Erkennung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bestätigte. Bei sechsundsechzig Patienten dieser Studie wurde ein prospektives Follow up des arrhythmiefreien Überlebensintervalls durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Form einer Kaplan-Meier Analyse für ein arrhythmiefreies Überlebensintervall von zwanzig Monaten beschrieben. Die Ergebnisse dieser Follow-Up-Studie sind in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt.

Die beiden Kaplan-Meier Analysen zeigen dabei, daß das arrhythmiefreie Intervall bei den Patienten, bei denen keine T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden konnten, nahezu identisch ist mit dem arrhythmiefreien Intervall der Patienten, bei denen die elektrophysiologische Untersuchung keine Arrhythmien induzieren konnte. Einen ebenfalls sehr ähnlichen Kurvenverlauf zeigt die Gruppe, bei der T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden konnten, im Vergleich zu der Gruppe, die bei der elektrophysiologischen Untersuchung reproduzierbare ventrikuläre Arrhythmien aufwies.



**Abbildung 2:** Ergebnisse der T-Wellen Alternationsmessung und der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) in Relation zur Überlebensrate bei 66 Patienten. In der linken Kaplan-Meier Kurve wird die Überlebensrate der Patienten, bei denen T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden konnten (Alternans-positiv) mit der Überlebensrate der Patienten verglichen, bei denen keine T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden konnten (Alternans-negativ). In der rechten Kaplan-Meier Kurve wird die Überlebensrate der Patienten, die in der EPU auslösbar waren (Positiver EPU-Test), mit der Überlebensrate der Patienten verglichen, die in der EPU nicht auslösbar waren (Negativer EPU-Test). Aus den beiden Kurvenverläufen ergibt sich, daß die Vorhersagewahrscheinlichkeit beider Methoden nahezu identisch ist. (Nach Rosenbaum, et al. New England Journal of Medicine 1994)

### 1.3.5 Pathophysiologische Mechanismen der T-Wellen Alternation

T-Wellen Alternationen können bei unterschiedlichen kardialen Erkrankungen nachgewiesen werden. Hierzu zählen die Prinzmetalangina [8;81], das verlängertes QT-Syndrom [21;34;42;71;80;99], Elektrolytstörungen und verschiedene Formen der koronaren Herzerkrankung [72]. Ein spezifischer Mechanismus für die Entstehung der T-Wellen Alternationen konnte bisher nicht gefunden werden. Vielmehr muß davon ausgegangen werden, daß mehrere Faktoren für die Entstehung verantwortlich sind. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß durch die Herbeiführung einer myokardialen Ischämie, durch die Ligatur einzelner Koronararterien, Alternationen der T-Welle ausgelöst werden können [2;33;50;67;69;93;94]. In vielen Studien wird eine regional begrenzte Heterogenität der Aktionspotentiale beschrieben [6;75;100]. Hierbei kommt scheinbar den intrazellulären Kalziumkanälen eine besondere Bedeutung zu [39;52;64;65;83;92]. Anhand von Computermodellen [24;45;66;68] und den Daten aus tierexperimentellen Studien konnten zwei Hypothesen für die Pathomechanismen der T-Wellen Alternation aufgestellt werden [52]. Die erste Hypothese beschäftigt sich mit den Vorgängen auf der Ebene eines Zellverbandes. Sie wird als Populationsmechanismus „population mechanism“ bezeichnet. Hier wird davon ausgegangen, daß die T-Wellen Alternation durch eine räumliche Dispersion der zellulären Repolarisationsphase ausgelöst wird. Dies bedeutet, daß einige Gebiete des ventrikulären Myokardiums verlängerte Refraktärzeiten aufweisen, die die Zykluslänge der einzelnen Herzaktion überschreiten. Dies führt zur Entstehung von Inseln im ventrikulären Myokardium, die während der anschließenden Herzaktion refraktär oder teilweise refraktär verbleiben. Diese Gebiete erfahren nur bei jeder zweiten Herzaktion eine vollständige Aktivierung. Dies führt zum elektrischen mikrovolt Alternans in der Repolarisationsphase, zur Fraktionierung der Wellenfront bei der Depolarisation und stellt somit auch eine Grundlage für das Entstehen von Reentry dar [76;82]. Die zweite Hypothese befaßt sich mit den Morphologieänderungen der Aktionspotentiale einzelner Myokardzellen. Diese Hypothese wird als zellulärer Mechanismus „cellular mechanism“ beschrieben. Alternationen im Aktionspotential der einzelnen Myokardzellen können hierbei zu einer räumlichen Inhomogenität der Repolarisationsphase führen und somit auch eine Fraktionierung der Wellenfronten in der Depolarisationsphase bewirken. Die Alternationen der Aktionspotentialmorphologie konnten dabei im Tierexperiment während der Ischämiephasen des Myokards beobachtet werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Ein- und Ausschlußkriterien**

#### Einschlußkriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Probanden, die keine strukturellen oder funktionellen Herzerkrankungen aufwiesen. Die Probanden mußten folgende Bedingungen erfüllen, um als herzgesund eingestuft zu werden:

1. Unauffällige klinische Vorgeschichte  
(keine Arrhythmien, Tachykardien, Palpitationen oder Synkopen)
2. Keine Einnahme von Medikamenten, bei denen eine Wirkung auf das Herz, insbesondere auf die kardiale Repolarisationsphase und die sympathische Aktivität bekannt ist.
3. Unauffälliger körperlicher Untersuchungsbefund
4. Unauffälliges Ruhe- und Belastungselektrokardiogramm
5. Unauffälliger echokardiographischer Befund
6. Unauffällige Blutdruckparameter

#### Ausschlußkriterien

Ausgeschlossen wurden alle Probanden, die eine der oben beschriebenen Anforderungen nicht erfüllten. Weiterhin wurde eine Altersgrenze bei 55 Jahren gesetzt, um das Vorhandensein bisher nicht symptomatisch gewordener koronarer Herzerkrankungen zu minimieren.

### **2.2 Untersuchungsabläufe**

Bei allen Teilnehmern wurde vor ihrer Aufnahme in die Studie eine Anamnese erhoben, in der sie nach bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen und der regelmäßigen oder auch zeitweisen Einnahme von Medikamenten befragt wurden. Danach wurde bei den für die Studie geeignet erscheinenden Probanden eine weitergehende internistische und kardiologische Diagnostik durchgeführt. Hierzu gehörte die Größenbestimmung der Herzhöhlen, die Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) und des Fraktionalshortenings (FS), sowie die Beurteilung des Klappenapparates mittels Echokardiographie (2D/Farbdoppler).

In Verbindung mit der T-Wellen Alternationsmessung, wurde bei allen Probanden ein Ruhe- und Belastungs-EKG aufgezeichnet. Die Probanden, die einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund aufwiesen, erhielten eine zusätzliche 24 Stunden Langzeit-EKG-Messung. Weiterhin wurde bei diesen Probanden die Herzfrequenzvariabilität (HRV) bestimmt und das Vorhandensein von Spätpotentialen überprüft.

### **2.2.1 Echokardiographie**

Bei allen Probanden wurde eine echokardiographische Standarduntersuchung (2D / Farbdoppler) durchgeführt. Neben der Bestimmung der Dimensionen von Vorhöfen und Ventrikeln sowie der Bewegungen des Herzklappenapparates ermöglicht die zweidimensionale Echokardiographie die Beurteilung der globalen und regionalen Wandbewegungen des Herzens.

Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Studie waren die Parameter LVEDD (linker Ventrikeldurchmesser enddiastolisch), die Ejektionsfraktion (EF) und das FS (Fraktionales shortening = systolische Durchmesserverkürzung). Die Beurteilung des Herzklappenapparates erfolgte echokardiographisch und farbdopplersonographisch. Weiterhin wurden alle Probanden auf das Vorhandensein von regionalen Kontraktionsstörungen, Pericardergüssen oder Wandveränderungen untersucht.

### **2.2.2 TWA, Ruhe-und Belastungs-EKG**

Die T-Wellen Alternationsmessung wurde in der hier vorliegenden Studie in Form einer Belastungsergometrie durchgeführt. Die Belastungsergometrie wird bei der nicht invasiven T-Wellen Alternationsmessung angewendet, um die Herzfrequenz des Probanden kontrolliert zu steigern. Dies ist erforderlich, da der Meßparameter T-Wellen Alternation sehr stark von der Herzfrequenz abhängig ist. Nur die gemeinsame Auswertung von Herzfrequenzverlauf und Änderung der Amplitudenhöhe der T-Wellen Alternation in Abhängigkeit von der Herzfrequenz, ermöglicht eine genau Beurteilung der Meßdaten. Somit stellt die Belastungsergometrie einen essentiellen Bestandteil der nicht invasiven T-Wellen Alternationsmessung dar.

### 2.2.3 Langzeit-EKG

Nach der Auswertung der T-Wellen Alternationsdaten wurde bei allen Probanden, bei denen T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden konnten, zusätzlich eine Langzeit-EKG-Messung, eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse und eine Bestimmung von Spätpotentialen durchgeführt. Die Datenaufzeichnung erfolgte mit FD3™ Recordern der Firma Oxford. Die Bewertung der Arrhythmien erfolgte nach der von LOWN eingeführten Klassifizierung [56].

LOWN KLASSE	
0	keine VES
I	monomorphe VES (<30/h)
II	monomorphe VES (>30/h)
IIIa	polymorphe VES
IIIb	ventrikulärer Bigeminus
IVa	Couplets (2 VES hintereinander)
IVb	Salven (>2VES hintereinander)
V	R- auf T- Phänomen

**Tabelle 1:** Klassifizierung ventrikulärer Arrhythmien nach LOWN

#### 2.2.3.1 Spätpotentiale

Der Nachweis ventrikulärer Spätpotentiale stellt einen Hinweis für das Vorliegen abnormer elektrischer Aktivitäten des Herzen dar. Bei Herzgesunden werden ventrikuläre Spätpotentiale nur extrem selten nachgewiesen [19]. In mehreren Studien, die an Postinfarktpatienten durchgeführt wurden, konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Nachweis ventrikulärer Spätpotentiale und dem Auftreten von anhaltenden ventrikulären Tachykardien beobachtet werden [14;16;25]. Für die computergestützte Auswertung der Spätpotentiale wurden die Daten der FD3™ Recorderaufzeichnung verwendet und auf eine Workstation zur Weiterbearbeitung überspielt. Die Bearbeitung der Daten erfolgte mit dem Analysesystem Exel II™ der Firma Oxford. Die Daten wurden bei dieser nachträglichen Bearbeitung (Postprocessing) digitalisiert, verstärkt und gefiltert. Die analog / digital Wandlung erfolgte dabei mit einer Frequenz von 512Hz. Für die Signalmittlung wurden jeweils Datensegmente von 5 Minuten länge verwendet. Insgesamt standen für jede Spätpotentialanalyse maximal 288 Datensegmente zur Verfügung.

Für die Bewertung der Spätpotentialbefunde galten dabei folgende Normalwerte.

Parameter	Normalwerte
QRS-Dur (ms)	< 114
RMS ( $\mu\text{V}$ )	> 20
LAS (ms)	< 38

**Tabelle 2:** Normalwerte für Spätpotential-EKG

### 2.2.3.2 Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität stellt einen weiteren von anderen Risikofaktoren unabhängigen Parameter dar. Die Herzfrequenzvariabilität ist Ausdruck der sich ständig verändernden autonomen Innervation des Herzens. Sie kann über die Änderung der Zykluslänge, die sich im RR-Intervall erfassen läßt, berechnet werden. Zur Datenerfassung wurde auch hier der FD3™ Recorder der Firma Oxford eingesetzt. Durch die Auswertung der Daten ist somit eine differenzierte Beurteilung der sympathischen und vagalen kardialen Innervation möglich. Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität kann dabei Ausdruck einer gestörten autonomen Innervation des Herzens sein. Es besteht die Möglichkeit der Übertragungsstörung, wie sie bei Neuropathien, mechanischer Denervation oder nach Transplantation auftritt. Es kann aber auch eine Störung des Effektorgans (Herz) vorliegen, wie zum Beispiel bei einem Zustand nach Myokardinfarkt. Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität wird in der Literatur häufig mit einem erhöhten Risiko für anhaltende ventrikuläre Tachykardien und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes in Zusammenhang gebracht [13;29]. Für die Bewertung der Herzfrequenzvariabilität galten dabei folgende Normalwerte.

Kurzzeitparameter	Normalwerte
pNN 50 (%)	$\geq 10$
rmssd (ms)	$\geq 20$

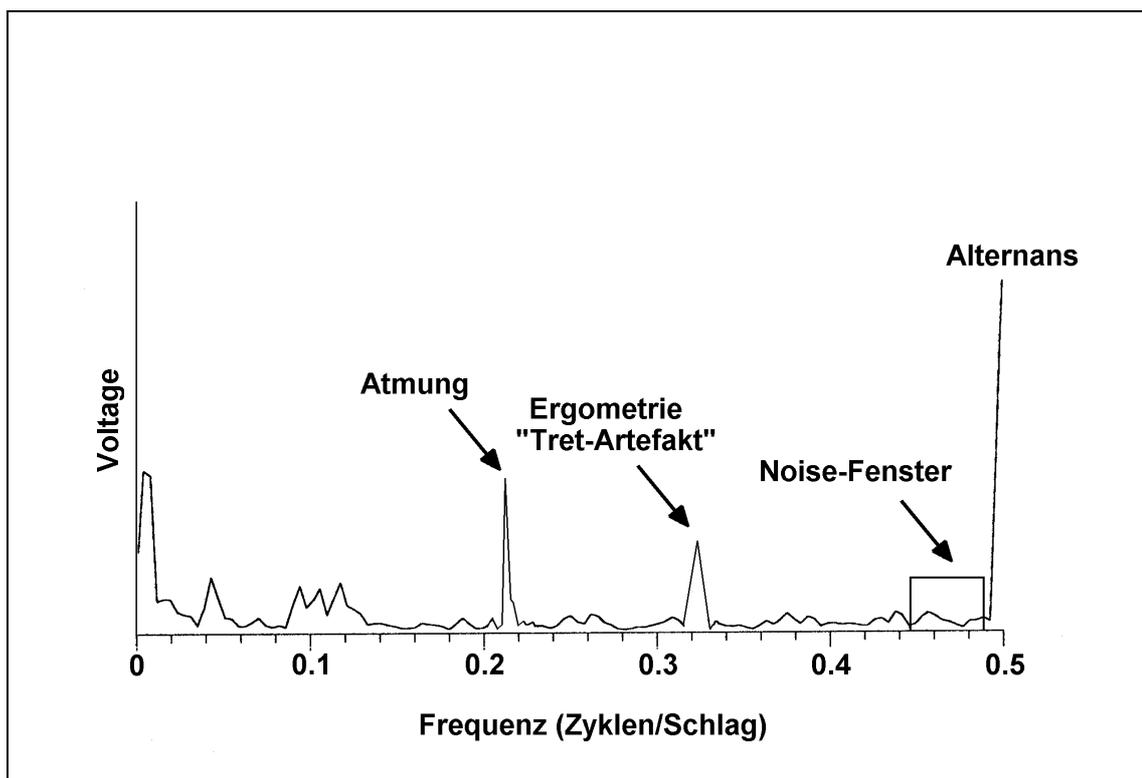
Langzeitparameter	Normalwert
SDNN (ms)	$\geq 70$

**Tabelle 3:** Normalwerte für Herzfrequenzvariabilität

## 2.3 T-Wellen-Alternationsmessung

### 2.3.1 Signalverarbeitung

Zum Zweck der T-Wellen Alternationsmessung ist es am günstigsten, die T-Wellen Alternation als periodische Oszillation zu beschreiben. Da die T-Wellen Alternation (Alternans) eine Oszillation mit einer Periodendauer von zwei Schlägen darstellt, ist die charakteristische Frequenz des Alternans der reziproke Wert seiner Periode oder anders ausgedrückt erscheint der Alternanspeak in einem durch Spektralanalyse erzeugten Powerspektrum an der Stelle 0.5 Zyklen/Schlag. Durch die mathematische Beschreibung des Alternans als periodische Oszillation, kann man nun spektralanalytische Methoden anwenden. Mit Hilfe dieser spektralanalytischen Verfahren ist eine Differenzierung von Alternationssignalen und Signalen anderer Periodizität möglich. Eine Differenzierung basierend auf einer Spektralanalyse ist in der nachstehenden Abbildung dargestellt.

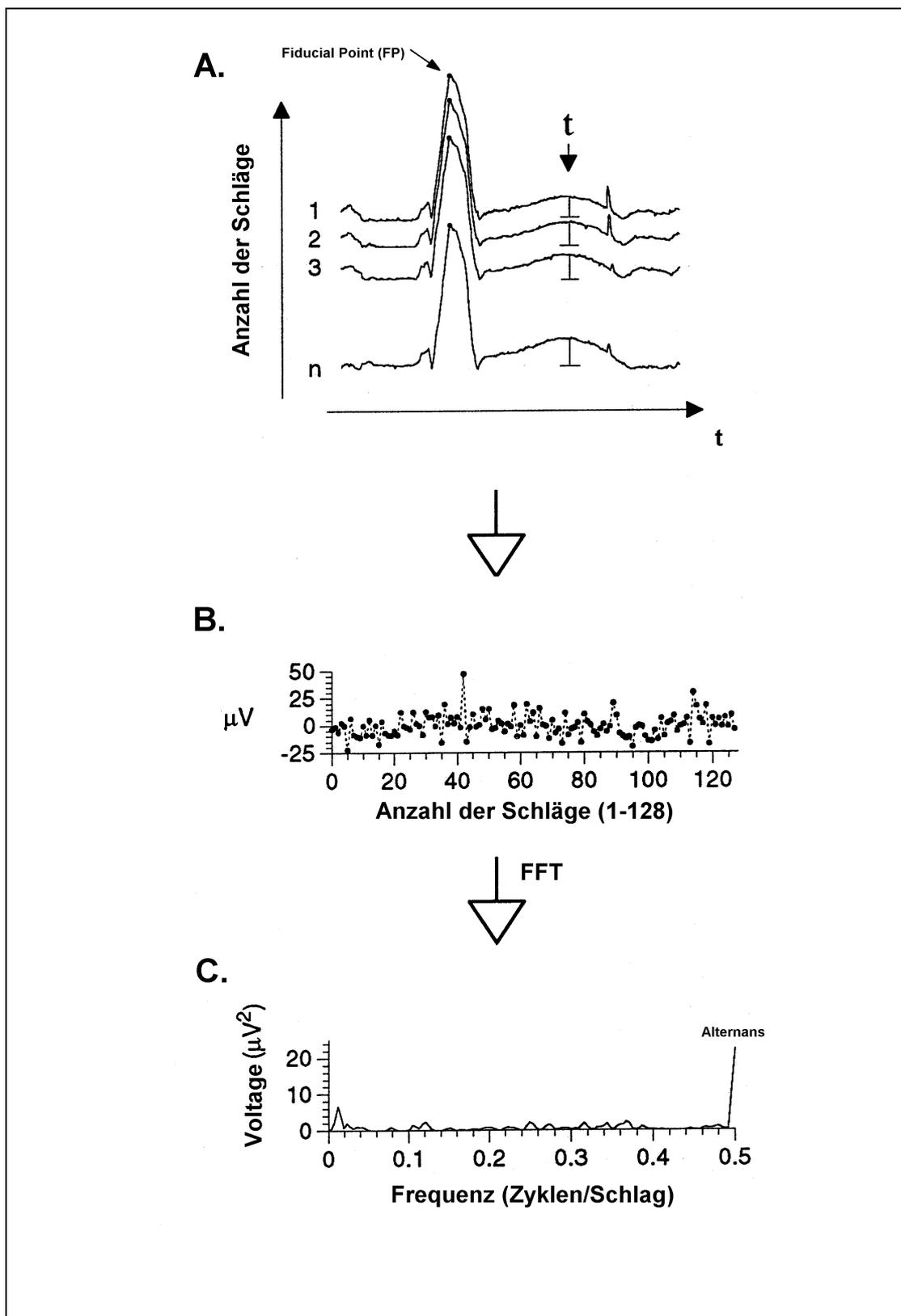


**Abbildung 3:** Differenzierung von Alternationssignalen und Signalen anderer Periodizität. Das dargestellte Spektrum zeigt die Möglichkeit zur Differenzierung von Signalen unterschiedlicher Periodizität / Frequenz mittels Spektralanalyse auf.

### 2.3.2 Spektralanalyse

Bei der Spektralanalyse werden zur Erstellung eines T-Wellen-Spektrums  $n = 128$  aufeinanderfolgende EKG-Komplexe analysiert. Diese Anzahl von Komplexen wurde ausgewählt, weil sie eine gute Kombination zwischen der Möglichkeit zur Noise-Reduktion und der Möglichkeit zur Detektion von Veränderungen der T-Wellen Alternation im zeitlichen Verlauf darstellt. Prinzipiell kann aber auch ein anderer Wert  $n$  für die Spektralanalyse gewählt werden. Bei Messungen mit sehr geringem Hintergrundrauschen ist es möglich, die zu analysierende Zahl  $n$  von EKG-Komplexen zu reduzieren, um somit eine bessere Auflösung des Verhaltens der T-Wellen Alternationen im zeitlichen Verlauf zu erhalten. Die Spektralanalyse läuft in mehreren Schritten ab. Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Spektralanalyse im Bereich der T-Welle ist es, alle 128 aufgezeichneten EKG-Komplexe so anzuordnen, daß man einen zeitlich identischen Korrespondenzpunkt (FP = Fiducial Point) in allen Komplexen erhält. Dieser Korrespondenzpunkt wird über einen Kreuzkorrelations-Algorithmus ermittelt und liegt jeweils im Bereich der R-Zacke der EKG-Komplexe. Dieses Verfahren wird als „ECG Alignment and Fiducial Point Estimation“ bezeichnet. Durch die Errechnung dieses Korrespondenzpunktes ist es nun möglich, die Amplitudenhöhe der 128 T-Wellen an einem Punkt  $t$  relativ zum festgelegten Korrespondenzpunkt zu bestimmen. Die Abbildung auf der gegenüberliegenden Seite zeigt den Algorithmus der Spektralanalyse für einen einzelnen Punkt  $t$ .

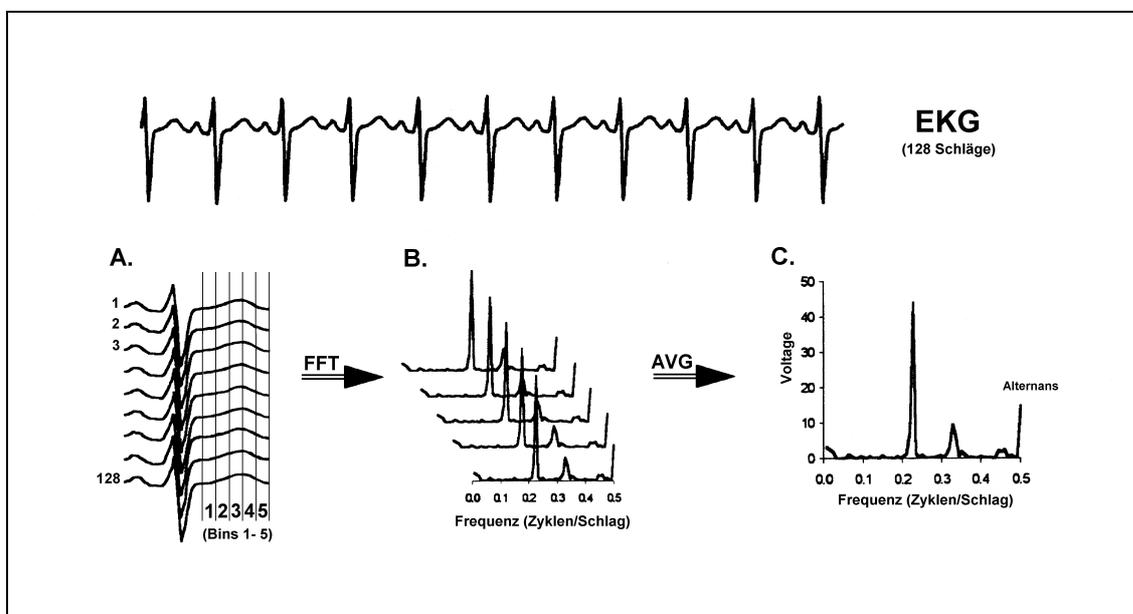
- A. Nach der Berechnung des Korrespondenzpunktes FP wird nun die Amplitudenhöhe jeder T-Welle an der Stelle  $t$  für alle 128 aufgezeichneten EKG-Komplexe bestimmt.
- B. Die Änderung der Amplitudenhöhe von einem Schlag zum nächsten kann nun in Form einer Auflistung der Amplitudenvoltagen dargestellt werden. Um eine genau Aussage über die Frequenz der aufgezeichneten Amplitudenveränderungen im EKG machen zu können, ist es nun notwendig, diese Rohdaten in einem weiteren Schritt mit Hilfe der Fast Fourier Transformation (FFT) zu analysieren. Die FFT konvertiert dabei die Informationen vom Zeitbereich in den Frequenzbereich.
- C. Das Spektrum ist aus den Rohdaten, die in B. dargestellt sind, mit Hilfe der FFT berechnet worden. Der Peak an der Stelle 0.5 Zyklen/Schlag zeigt an, daß es sich bei der aufgezeichneten Amplitudenveränderung der T-Welle um eine Änderung mit der Frequenz 0.5 Zyklen/Schlag handelt. Dies ist die charakteristische Frequenz der T-Wellen Alternation.



**Abbildung 4:** Algorithmus der Spektralanalyse für einen einzelnen Meßpunkt  $t$ .

Die hier dargestellte Abbildung zeigt beispielhaft die notwendigen Algorithmen auf, die für die Berechnung eines T-Wellen Alternationsspektrums an einem festgelegten Meßpunkt  $t$  durchgeführt werden müssen.

Der Meßbereich, in dem die T-Wellen Alternationen gemessen werden beginnt am J-Punkt und endet 60 msec nach dem Ende der T-Welle. Für eine Analyse der gesamten T-Welle sind also eine Vielzahl von einzelnen Spektralanalysen notwendig. Da das Verfahren der Spektralanalyse einen sehr hohen Rechenaufwand erfordert, ist es nicht möglich, für jeden einzelnen erfaßten Meßpunkt der T-Welle eine Spektralanalyse durchzuführen. Aus diesem Grund wird ein Verfahren angewendet, welches den erforderlichen Rechenaufwand begrenzt. Zu diesem Zweck wird die gesamte T-Welle in fünf zeitlich gleichlange Intervalle eingeteilt (Abb. 5A). Diese Intervalle werden als Bins bezeichnet. In den einzelnen Bins wird nun ein Mittelwert der Amplitudenvoltage der T-Welle in diesem Bereich für die Schläge 1 bis 128 ermittelt. Diese berechneten Mittelwerte werden dann für die Spektralanalyse eingesetzt. Man erhält somit fünf Einzelspektren aus der T-Wellenanalyse (Abb. 5B). Diese fünf Einzelspektren werden nun mit Hilfe eines Mittelungsalgorithmus (AVG) zu einem Gesamtspektrum zusammengesetzt (Abb. 5C). Durch die Aufteilung der T-Welle in fünf Meßbereiche ist es möglich, auch die Schwankungen der T-Welle zu erfassen, die nur einen kleinen Teilbereich betreffen. Das in dieser Studie verwendete Meßverfahren der Spektralanalyse ist somit sensibel für alle morphologischen Änderungen der T-Welle.



**Abbildung 5:** Algorithmus der T-Wellen Spektralanalyse für die gesamte T-Welle.

Die Abbildung zeigt den von der Software des CH2000™ Systems verwendeten Algorithmus für die Berechnung eines T-Wellen Alternationsspektrums in zwei Schritten. Der erste Schritt ist eine Fast Fourier Transformation (FFT) für die Erstellung der fünf Einzelspektren. Der zweite Schritt ist ein Mittelungsalgorithmus (AVG) zur Erstellung eines gemittelten Gesamtspektrums.

### 2.3.3 Meßwerte

Aus dem mittels Spektralanalyse erstellten Spektrum werden die folgenden Parameter vom CH 2000™ System automatisch berechnet:

#### Alternans Power ( $S_{alt}$ )

Der Wert Alternans Power ist die Messung des tatsächlichen physiologischen vorhandenen Alternanslevels. Die Berechnung erfolgt an der Stelle 0.5 des Power-Spektrums. Berechnet wird nur der Teil des Alternanspeaks, der oberhalb des Mean Noise Bereiches ( $S_{NB}$ ) liegt. Die Einheit des Wertes Alternans Power ist  $\mu V^2$ .

$$S_{alt} = (S_{0.5} - S_{NB})$$

#### Mean Noise ( $S_{NB}$ )

Der Wert Mean Noise ist eine Abschätzung des Noise-Levels für das gesamte Power Spektrum. Hierbei wird der Noise-Level stellvertretend für das gesamte Power Spektrum in einem Noise Fenster berechnet. Der Meßbereich liegt zwischen 0.44 und 0.49 Zyklen/Schlag.

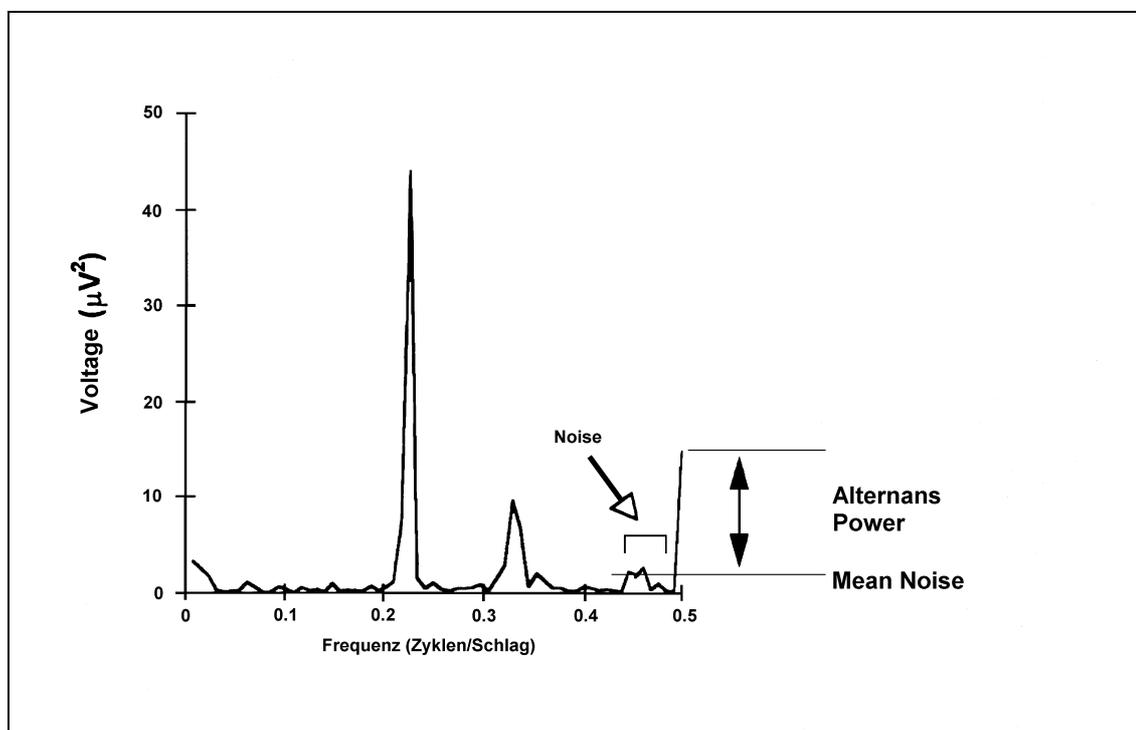
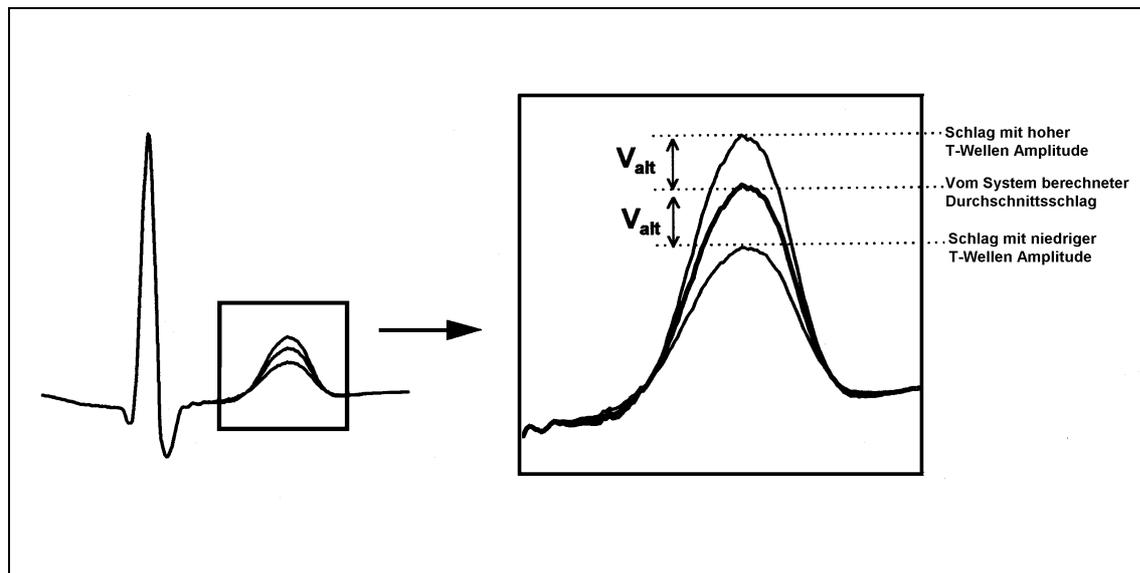


Abbildung 6: Berechnung der Parameter Alternans Power und Mean Noise.

### Alternans Voltage ( $V_{alt}$ )

Die Alternans Voltage errechnet sich aus der Quadratwurzel des Wertes Alternans Power ( $S_{alt}$ ). Der Wert Alternans Voltage entspricht der Voltagedifferenz zwischen dem vom System berechneten Durchschnittsschlag zu einem Schlag mit hoher oder mit niedriger T-Wellenamplitude.

$$V_{alt} = (S_{0.5} - S_{NB})^{1/2}$$



**Abbildung 7:** Die Alternans Voltage ( $V_{alt}$ )

In der hier dargestellten Abbildung entspricht der Wert  $V_{alt}$  einer Messung, bei der die Alternansvoltage im Bereich der T-Wellenspitze gemessen wurde. Bei einem theoretisch angenommenen Wert von null für den Noiselevel, entspricht der Wert  $V_{alt}$  der Differenz zwischen dem Schlag mit hoher/niedriger Amplitude und dem vom System berechneten Durchschnittsschlag. Das CH2000™ System berechnet die Alternans Voltage ( $V_{alt}$ ) aus dem durch Fast Fourier Transformation errechneten Power Spektrum.  $V_{alt}$  entspricht dabei der Quadratwurzel des gemessenen Wertes Alternans Power ( $S_{alt}$ ).

Die Ergebnisse mehrerer klinischer und tierexperimenteller Studien haben gezeigt, daß ein  $V_{alt}$ -Wert von  $\geq 1.9\mu V$  während der Belastung und ein  $V_{alt}$ -Wert von  $\geq 1.0\mu V$  in Ruhe, in Verbindung mit einem Ratio k-Wert  $> 3$  als signifikant anzusehen ist. Diese Werte für die Alternansvoltage in Verbindung mit dem Ratio k-Wert wurden auch in der hier vorliegenden Studie für die Auswertung der erhobenen Meßdaten zugrunde gelegt.

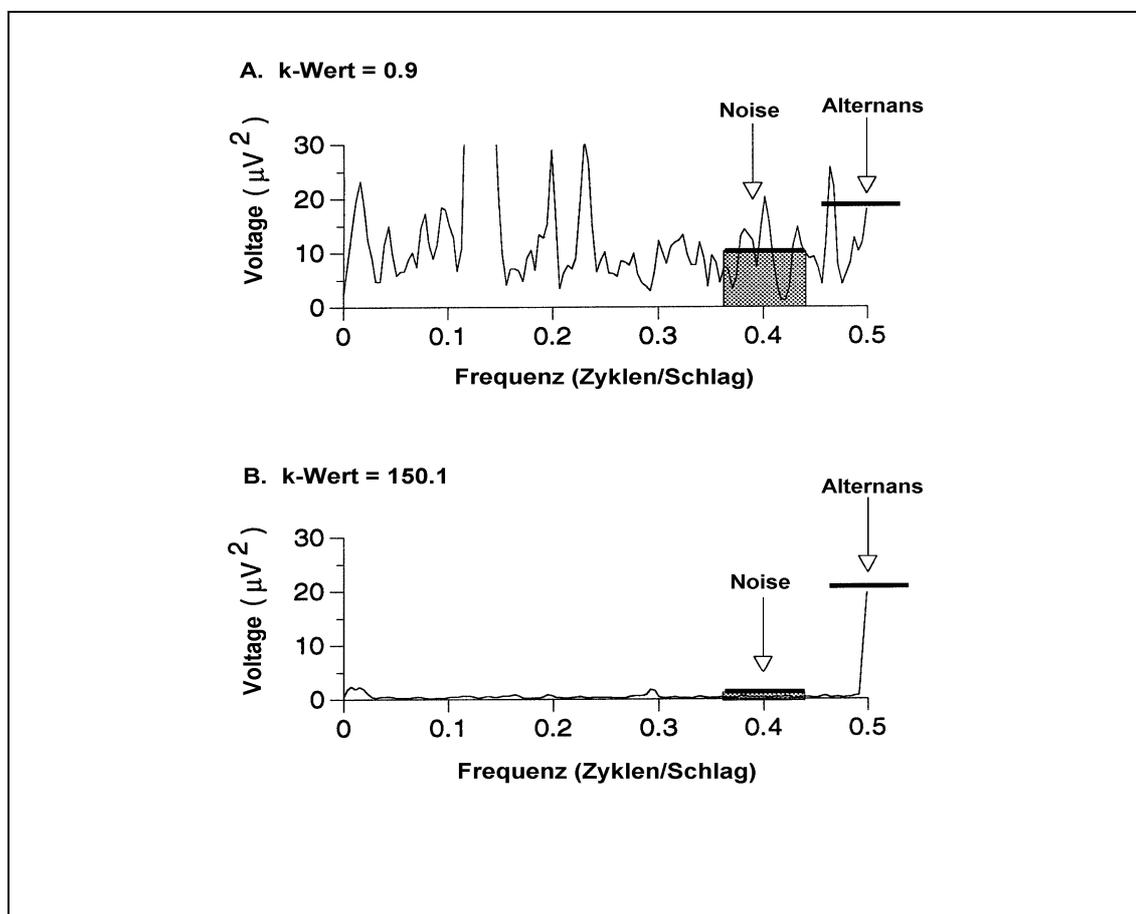
### Standardabweichung des Noise ( $S_{NB}$ )

Die Standardabweichung wird auch aus dem Bereich des definierten Noise Fensters berechnet. Sie dient zur Berechnung der statistischen Signifikanz der Meßwerte.

### Alternans Ratio (k)

Der Wert Ratio (k) ist ein Maß für die statistische Signifikanz der gemessenen T-Wellen Alternationen. Er wird aus den Parametern Alternans Power und Standardabweichung des Noise ( $\sigma_{NB}$ ) berechnet. Die gemessenen T-Wellen Alternationen werden als statistisch signifikant gewertet, wenn die Alternansamplitude im Power Spektrum im Bezug auf die Standardabweichung des Noise-Levels einen Wert von  $k \geq 3$  aufweist.

$$k = (S_{0.5} - S_{NB}) / (S_{NB})$$



**Abbildung 8:** Der k-Wert in Abhängigkeit von der Alternansamplitude und dem Noiselevel.

In der Abbildung wird die Bedeutung des Noiselevels für die Auswertbarkeit der T-Wellen Alternationsspektren dargestellt. Die Amplitude des Alternanspeaks an der Stelle 0.5 Zyklen/Schlag ist in den beiden Spektren nahezu identisch. Im Spektrum A. ist auf Grund der sehr hohen Noiselevel eine statistische Signifikanz der Alternansamplitude im Verhältnis zum Noiselevel nicht gegeben ( $k=0.9$ ). Im Spektrum B. ist die statistische Signifikanz der Alternansamplitude mit einem k-Wert von 150.1 sehr hoch.

### 2.3.4 Alternans Reports

Die Auswertung der T-Wellen Alternationsmessung erfolgt anhand der Alternans Reports (Trend Report / Spektrum Report). Im nachfolgenden Abschnitt werden die für die Analyse erforderlichen Parameter kurz erläutert.

#### **Trend Report**

**HR (BPM)** - Die Kurve zeigt den kontinuierlichen Verlauf der Herzfrequenz während der gesamten TWA-Messung. Die geglättete dicke schwarze Linie repräsentiert die jeweils durchschnittliche Herzfrequenz über ein Intervall von 128 Schlägen. Die dünne gezackte Linie repräsentiert die jeweils augenblickliche Herzfrequenz.

**% Bad** - Hier wird der prozentuale Anteil der aufgezeichneten Herzschläge angegeben, die mit einer Vorzeitigkeit von  $\geq 10\%$  einfallen, oder eine Korrelation zum vorab ermittelten Standardschlag von  $< 0.9$  aufweisen, bezogen auf ein Intervall von jeweils 128 Schlägen. Die Bereiche der Messung, in denen mehr als  $10\%$  dieser als *bad beats* bezeichneten Schläge auftreten, werden grau schraffiert und sollten nicht zur Bewertung der T-Wellen-Alternation herangezogen werden.

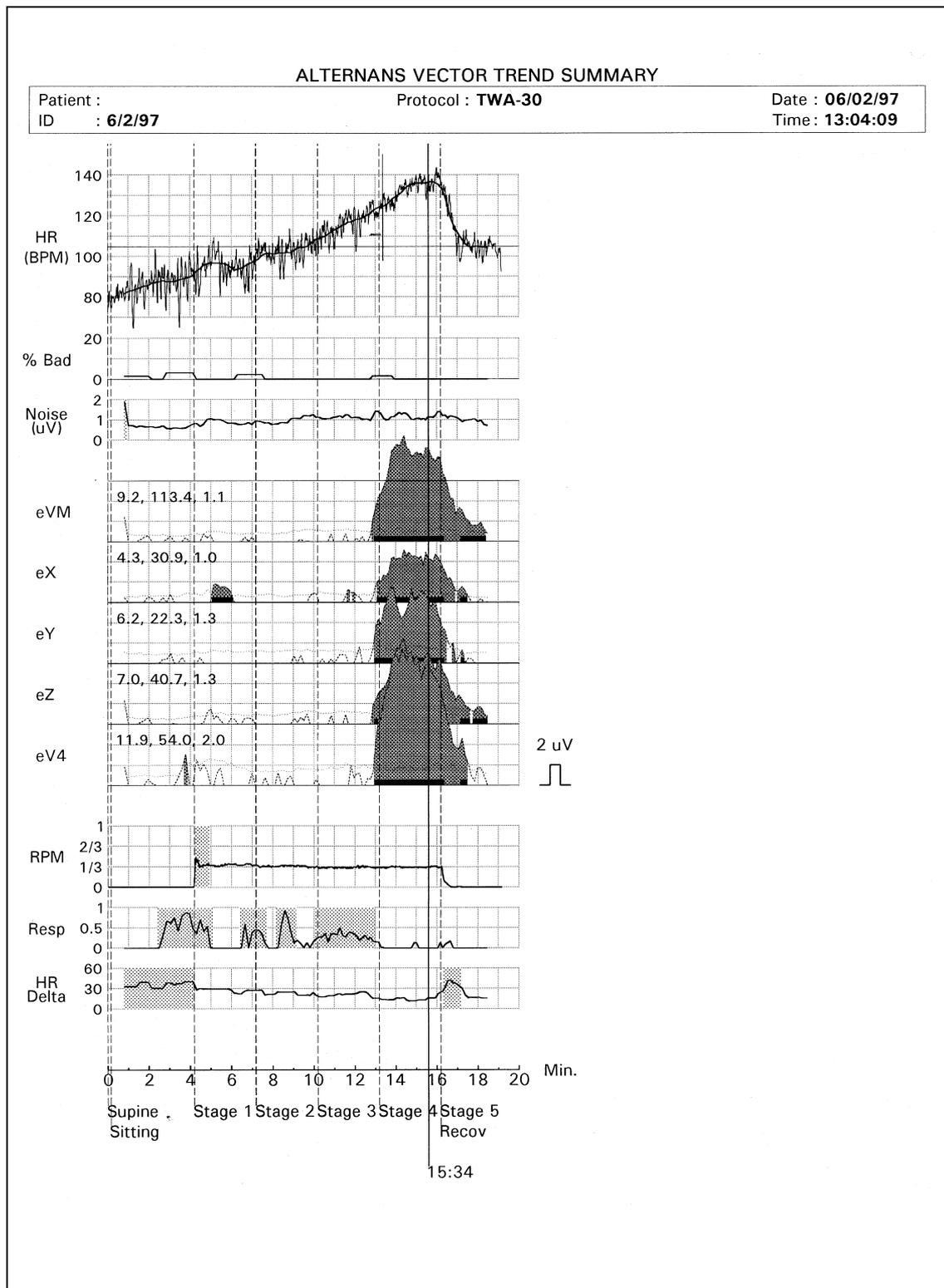
**Noise (mV)** - Hier wird der durchschnittliche Noise-Level angezeigt der in der Vektor Magnitude Ableitung (eVM) gemessen wurde. Noise-Level von  $> 1.8 \mu\text{V}$  werden dabei grau schraffiert. Hohe Noise-Level können T-Wellen Alternationen verschleiern.

**eVM,eX,eY,eZ,eV4** - Diese EKG-Ableitungen sind alle mit der Enhancement Methode erzeugt worden ( s. Kap. 2.3.6.3). Eine Kästchenhöhe repräsentiert dabei eine Alternansvoltage von  $2\mu\text{V}$ . Die Regionen, in denen die Alternansvoltage einen Signifikanzwert von  $\text{Ratio} \geq 3$  erreicht, sind dunkelgrau unterlegt. Die Regionen, die gleichzeitig keine Artefakte aufweisen, sind mit einem schwarzen Balken versehen.

**RPM** - Hier wird die Trittfrequenz während der Belastung angezeigt. Weicht die Trittfrequenz von den Werten  $1/3$  oder  $2/3$  ab, erscheint eine graue Schraffierung.

**Resp** - Hier wird die Detektion der Atmung angezeigt. Die Messung erfolgt an der Stelle  $0.25$  Zyklen/Schlag. T-Wellen Alternationen, die nur in Verbindung mit grau schraffierten Respirationsbereichen auftreten, sind häufig artefiziellen Ursprungs.

**HR Delta** - Die Messung der höchsten und niedrigsten Herzfrequenz in einem Intervall von 128 Schlägen. Bei einer Differenz von  $\geq 30$  Schlägen in einem Intervall, wird der Bereich grau schraffiert. Starke Schwankungen der Herzfrequenz können zu falsch-positiven T-Wellen Alternationsbefunden führen.

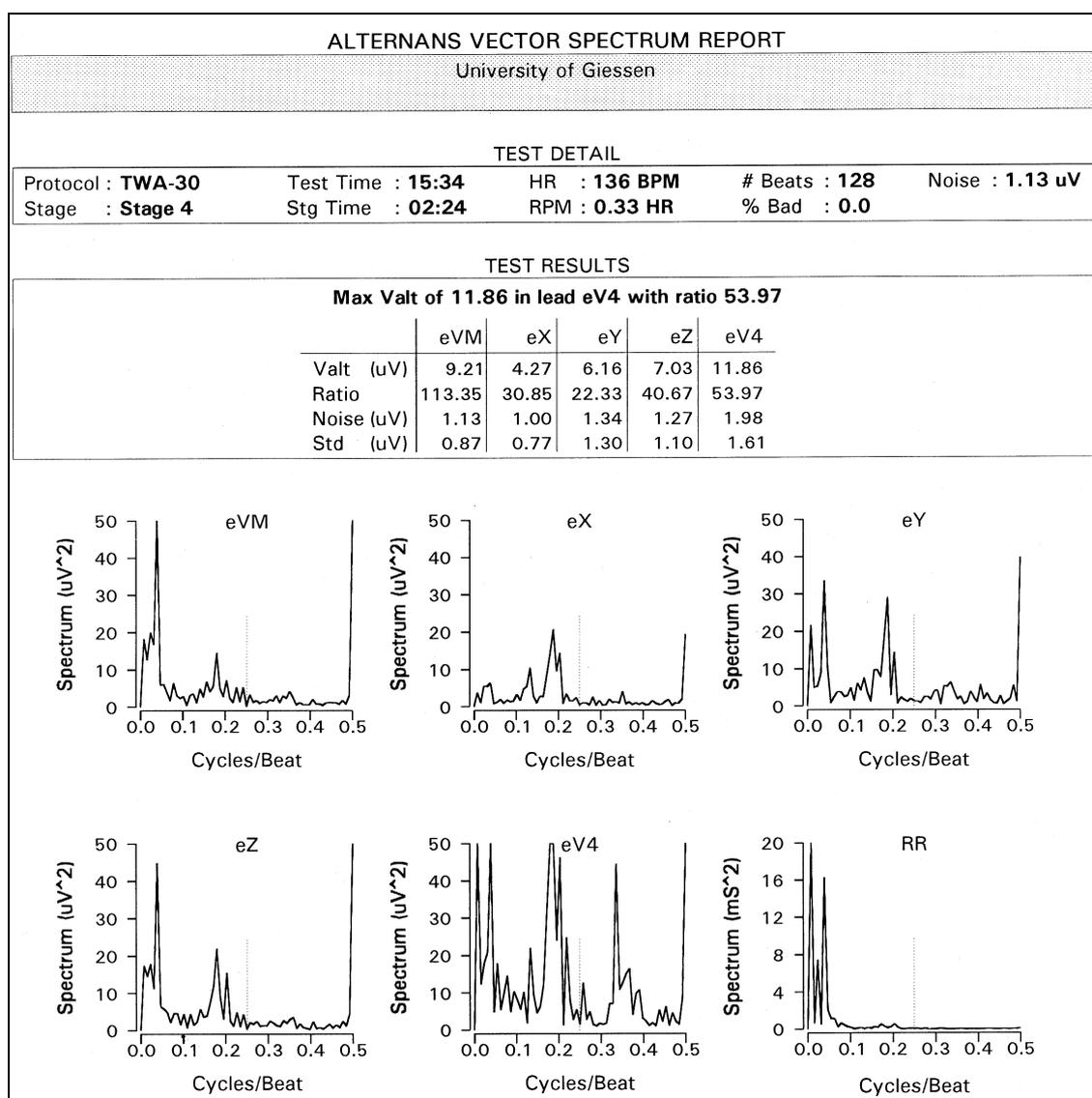


**Abbildung 9:** Alternans Vektor Trend Summary

Die Abbildung zeigt einen Trendreport der vektoriellen Ableitungen. Der Trendreport gibt eine graphische Zusammenfassung der T-Wellen Alternationsmessung. Das Vorhandensein von T-Wellen Alternationen kann mit dieser graphischen Darstellung überprüft werden. Zusätzlich kann der zeitliche Verlauf des Auftretens der T-Wellen Alternationen an Hand dieses Reports genau beurteilt werden.

## Spektrum Report

Der Alternans Spektrum Report zeigt die mit der Enhancement Methode erzeugten Ableitungen VM, X, Y, Z zu einem vorher ausgewählten Zeitpunkt. Der Zeitpunkt kann vom CH 2000™ System automatisch oder vom Anwender manuell gewählt werden. Für die Erstellung des Spektrums an dem gewählten Zeitpunkt, werden 64 Schläge vor und 64 Schläge nach dem Zeitpunkt verarbeitet. Die Werte für die Alternansvoltage, Alternans Ratio, Noise-Level und Standardabweichung werden in einer Tabelle angezeigt. Die dünne gepunktete Linie an der Stelle 0.25 Zyklen/Schlag soll nochmals an die Beachtung von respiratorischen Artefakten erinnern.



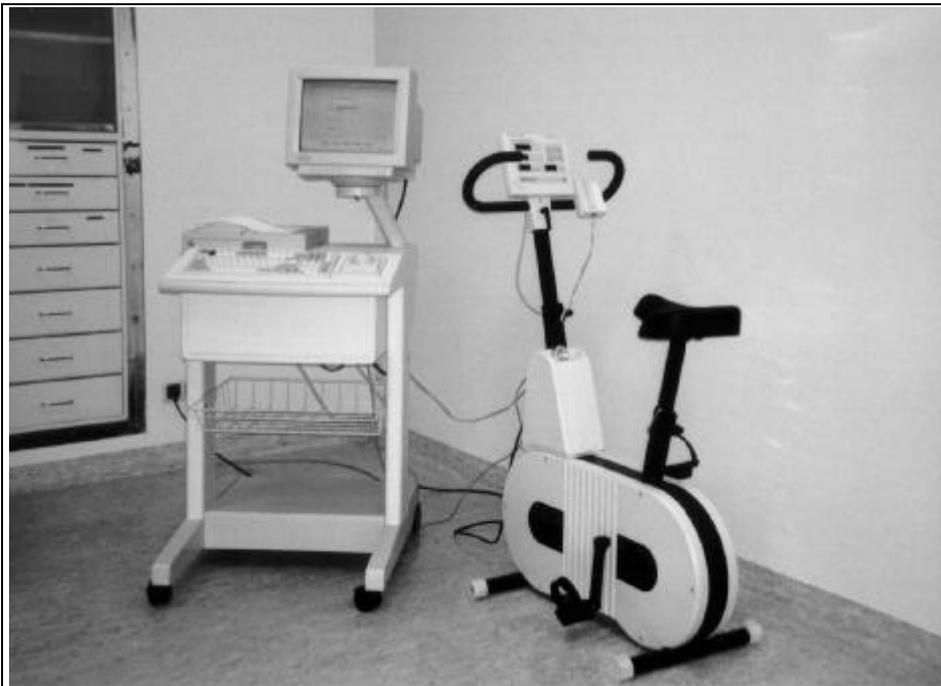
**Abbildung 10:** Alternans Vektor Spektrum Report

Die Abbildung zeigt einen Spektrenreport der vektoriellen Ableitungen. Mit Hilfe der Spektren ist es möglich zu überprüfen, ob es sich bei den aufgezeichneten Signalen, die im Trendreport dargestellt worden sind, tatsächlich um T-Wellen Alternationssignale handelt. Die Spektren können für jeden Zeitpunkt der T-Wellen Alternationsmessung erstellt werden.

### 2.3.5 Apparativ-technische Voraussetzungen

Für die T-Wellen Alternationsmessung wurde in der vorliegenden Untersuchung das seit 1995 kommerziell erhältliche Diagnosesystem CH 2000™ der Firma Cambridge Heart verwendet. Dieses System ist speziell für Messung und Auswertung von T-Wellen Alternationen konzipiert worden. Die Berechnung der T-Wellen Alternationen erfolgt dabei computergestützt mit dem im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Verfahren der Spectralanalyse. Das System CH 2000™ (Abb.11) der Firma Cambridge Heart ist ein computergestütztes Analysesystem, mit dem Belastungsergometrien und T-Wellen Alternationsmessungen durchgeführt werden können. Die Aufzeichnung der Meßdaten erfolgt dabei mit einem handelsüblichen IBM-compatiblen Personalcomputer, der mit einem Intel Pentium Prozessor ausgestattet ist. Für die EKG-Datenerfassung und die Steuerung des Ergometers ist eine zusätzliche Karte in den Rechner integriert worden. Mit Hilfe dieser speziell entwickelten Karte kann das gesamte CH 2000™ System über die Computertastatur und die integrierten Bilschirmelemente gesteuert werden. Die erfaßten Meßdaten werden dabei während der Messung auf einer 500 MB (Megabyte) großen Festplatte abgelegt. Die pro Messung anfallende Datenmenge liegt im Durchschnitt bei 30 bis 60 MB. Für die spätere Datenarchivierung steht ein magneto-optisches Laufwerk zur Verfügung, das mit ZCAV (Zone constant Angular Velocity) Technologie arbeitet und pro Wechselmedium eine Speicherkapazität von 230 MB aufweist. Ein weiterer wichtiger Bestandteil des CH 2000™ Analysesystems ist das Patientenmodul (Abb.12). Während der Messung werden die von den Elektroden erfaßten Signale in das Patientenmodul weitergeleitet, welches der Patient, an einem Gürtel befestigt, bei sich trägt. Im Patientenmodul werden die erfaßten Spannungskurven verstärkt und über einen Datenbus an den Computer weitergeleitet. Die Analog/Digitalwandlung erfolgt mit einer Wandlungsfrequenz von 1000Hz. Das Frequenzband der Verstärkereinheit beträgt dabei 0.05 bis 250Hz. Für die Optimierung der Signalqualität und die Eliminierung von Störgrößen stehen zusätzlich zum 50/60Hz Netzfilter der Verstärkereinheit noch zwei Softwarefilter zur Verfügung. Ein Artefaktfilter mit einer Filterfrequenz von 40Hz und ein Baselinefilter. Das abgeleitete Oberflächen-EKG kann während der Messung in Echtzeit auf dem Bildschirm betrachtet werden. Weiterhin verfügt das System über spezielle Zusatzfunktionen. Das System kann zum Beispiel die ST-Hebungen und Senkungen automatisch erfassen und dem Untersucher in einem zusätzlichen Fenster auf dem Bildschirm anzeigen. Der

Untersucher hat die Möglichkeit, für alle zu messenden Parameter obere und untere Sollwerte einzutragen, bei deren Über- oder Unterschreitung das System automatisch einen optischen Alarm auslöst. Nach Beendigung der Messung können mit der in das System integrierten Review-Funktion alle aufgezeichneten Meßdaten nochmals betrachtet werden. Für den EKG-Ausdruck steht ein Laserdrucker HP 4L™ der Firma Hewlett Packard zur Verfügung. Die Analyse der T-Wellen Alternation erfolgt nach Beendigung der EKG-Messung, da für die Spectralanalyse eine Rechenzeit von 5 bis 20 Minuten in Abhängigkeit von der Menge der aufgezeichneten Daten benötigt wird.



**Abbildung 11:** Das CH2000™ System mit angeschlossenerm Ergometer



**Abbildung 12:** Das Patientenmodul (PM1)

### **2.3.6 Methoden zur Reduzierung des Noise-Levels**

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die T-Wellen Alternation ein stark von der Herzfrequenz abhängiger Parameter. In den frühen Studien zum Thema T-Wellen Alternationsmessung wurde die erforderliche Steigerung der Herzfrequenz durch Vorhofstimulation mit Hilfe eines Herzkatheters (atrialess Pacing) erreicht. Um die T-Wellen Alternationsmessung als nicht-invasives Verfahren in der klinischen Routinediagnostik nutzen zu können, war es notwendig, nicht-invasive Möglichkeiten zur Steigerung der Herzfrequenz in das Meßverfahren zu integrieren. Die Steigerung der Herzfrequenz kann dabei mit verschiedenen Maßnahmen erreicht werden, wie zum Beispiel esophageales Pacing, die Verwendung eines Pharmakons (Katecholamine, Atropin) oder die körperliche Belastung. Von den zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Verfahren ist die Möglichkeit der körperlichen Belastung des Patienten gut für den Einsatz der T-Wellen Alternationsmessung als diagnostisches Routineverfahren geeignet [40]. Die Belastung wird dabei in Form einer Ergometrie durchgeführt. Die Hauptschwierigkeit bei der Verwendung der Belastungsergometrie zur Erhöhung der Herzfrequenz, im Vergleich zur Herzfrequenzsteigerung durch endokardiale Katheterstimulation, besteht in dem stark vermehrten Auftreten von Signalartefakten, die durch Muskelbewegungen während der Ergometrie zustande kommen (s. Abb. 14, S. 40). Um trotzdem eine ausreichende Signalqualität zu gewährleisten, ist es erforderlich, die standardisierte Belastungsergometrie zu modifizieren und weitere Verfahren zur Noise-Reduktion anzuwenden. Diese Verfahren werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

#### **2.3.6.1 Geleitete Ergometrie**

Die Grundidee der kontrollierten/geleiteten Ergometrie ist es, die durch Muskelkontraktionen bei der Ergometrie entstehenden Signalartefakte auf einen festgelegten Bereich des zu messenden Spektrums zu begrenzen. Den Probanden wird dabei in Abhängigkeit von der Herzfrequenz, eine Trittfrequenz vorgegeben. Das System stellt zu diesem Zweck einen kontinuierlichen visuellen und auditiven Feedback zur Verfügung, um die Trittfrequenz des Probanden auf 33% oder 67% ( $1/3$  oder  $2/3$ ) seiner Herzfrequenz konstant zu halten. Dies geschieht mittels eines am Ergometer angebrachten Metronoms. Die T-Wellen Alternationen werden bei der Anwendung der Spektralanalyse in einem Power-Spektrum an der Stelle 0.5 Zyklen/Schlag angezeigt.

Ziel der kontrollierten Ergometrie ist es nun, sämtliche Artefakte möglichst weit von diesem Frequenzbereich entfernt zu halten. Die Trittfrequenzen 33% und 67% der Herzfrequenz wurden ausgewählt, weil diese Frequenzen ( $1/3$  und  $2/3$ ) niemals eine Ober- oder Unterschwingung der Frequenz  $0.5$  Zyklen/Schlag bilden können, somit können keine Interferenzen mit dem Meßbereich der T-Wellen Alternation entstehen. In der hier vorliegenden Studie wurde die Trittfrequenz bei allen Probanden auf 33 % ( $1/3$ ) der Herzfrequenz festgelegt, um einen langsamen und gleichmäßigen Anstieg der Herzfrequenz während der Ergometrie zu gewährleisten. Um eine weitere Reduktion von Muskelartefakten zu erreichen, wurden die Probanden angehalten, während der Ergometrie ihre Arme neben dem Körper hängen zu lassen und die Griffe des Ergometers nur zu benutzen, wenn es unbedingt erforderlich ist. Durch diese zusätzliche Maßnahme konnte eine signifikante Reduktion von Muskelartefakten des Oberkörperbereiches erzielt werden. Die Auswirkung dieser Maßnahmen auf die Signalqualität der Spektralanalyse sind am Ende dieses Abschnitts in der Abbildung 14 dargestellt und erläutert.

### **2.3.6.2 Multipolare Elektroden und Signal Redundanz**

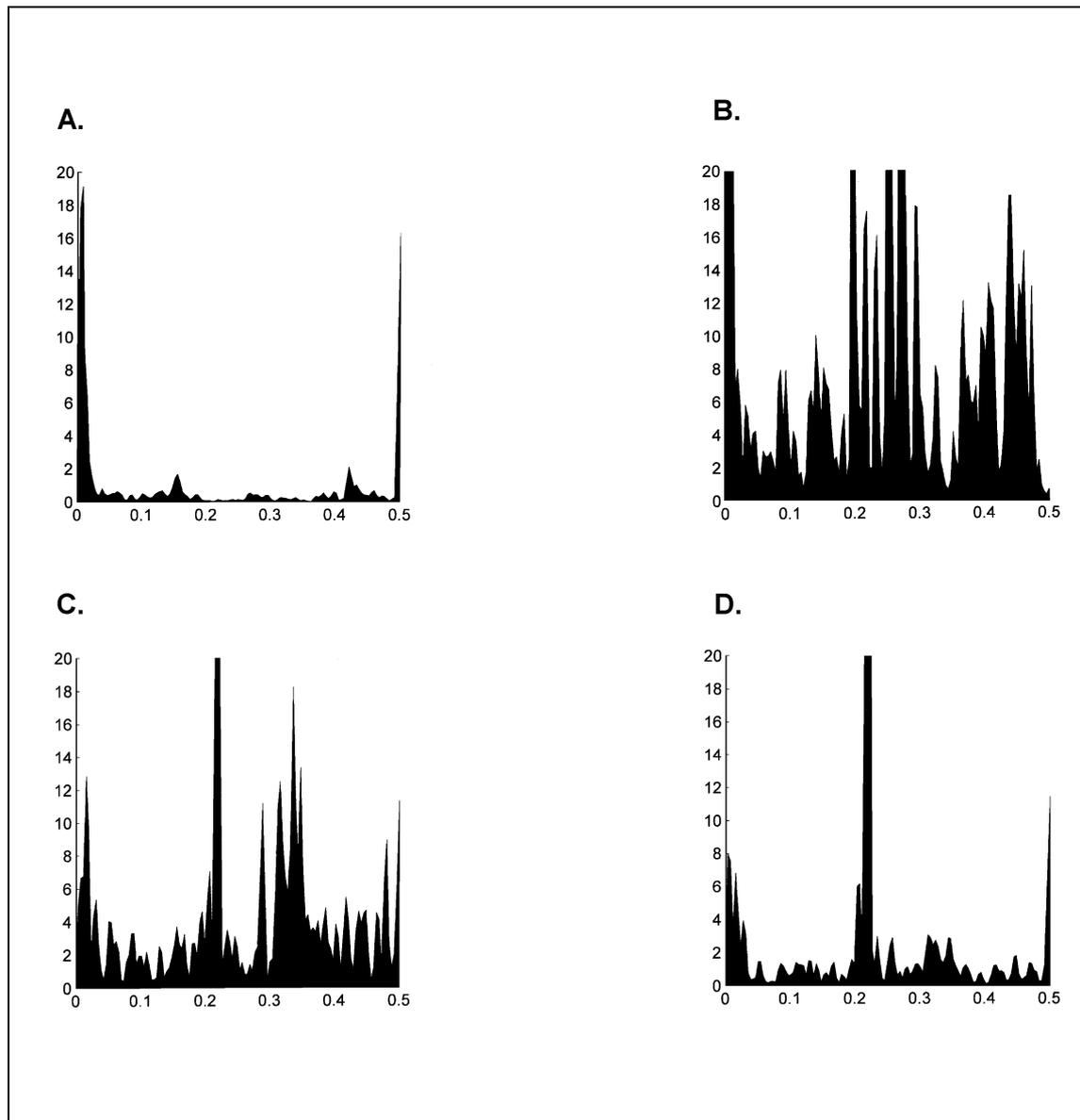
Eine weitere Reduzierung des Noise-Levels im Bereich der Alternationsfrequenz ist möglich, in dem man die Redundanz der Informationen in den abgeleiteten EKG-Signalen ausnutzt. Für die T-Wellen Alternationsmessung sind dabei die Ableitungen X, Y und Z nach Frank von besonderer Bedeutung [32]. Wenn man das Herz beziehungsweise die Potentialdifferenzen als elektrischen Dipol betrachtet, so erhält man eine Signalredundanz für die X-, Y- und Z-Ableitung bei der Aufzeichnung von mehr als drei unterschiedlichen EKG-Ableitungen. Da bei der T-Wellen-Alternationsmessung mit dem System CH 2000™ insgesamt vierzehn unterschiedliche Ableitungen aufgezeichnet werden, besteht die Möglichkeit die aufgezeichneten Signale in verschiedener Weise miteinander zu kombinieren, um die X-, Y- und Z- Ableitungen zu erhalten. Mit Hilfe speziell entwickelter Algorithmen ist das System in der Lage, die Verschaltung auszuwählen, die im Bereich des Noise-Fensters den geringsten Noise-Level aufweist. Um die Signalqualität im gesamten Frequenzbereich noch weiter zu verbessern, werden speziell für das CH 2000™ System entwickelte Multipolare Elektroden (Hi-Res™) eingesetzt.

Diese multipolaren Elektroden bestehen aus vier Segmenten. Einem kreisrunden Mittelsegment, das dem einer normalen Einfachelektrode entspricht und drei bogenförmigen Segmenten von jeweils 120 Grad, die das Mittelsegment umgeben.



**Abbildung 13:** Multipolare Silber-Silber Chlorid Elektroden (Hi-Res™)

Die Erkennung von Bewegungsartefakten mit Hilfe der multipolaren Elektroden erfolgt über einen Algorithmus, der die Elektrodenimpedanz (Widerstand zwischen Haut und Elektrode) jeder multipolaren Elektrode über das Mittelsegment kontinuierlich mißt. Die Messung der Impedanz wird ermöglicht, indem ein sehr kleines hochfrequentes Signal mit einer Frequenz von 28 Kiloherz (28 kHz) durch das Mittelsegment der multipolaren Elektroden geleitet wird. Dieses Hochfrequenzsignal liegt weit oberhalb des Frequenzbereiches, indem der EKG-Verstärker arbeitet, so daß durch dieses Hochfrequenzsignal die EKG-Signale nicht verändert werden. Kommt es nun zu Körperbewegungen, die eine Lageveränderung der Elektroden mit sich bringen, wird dies über die Veränderung der Impedanz registriert. Diese Änderung des Impedanzsignals wird genutzt, um über eine speziell für dieses Meßverfahren entwickelte Methode „Elektrode Enhancement Method“ die durch die Bewegung entstandenen Artefakte zu reduzieren.

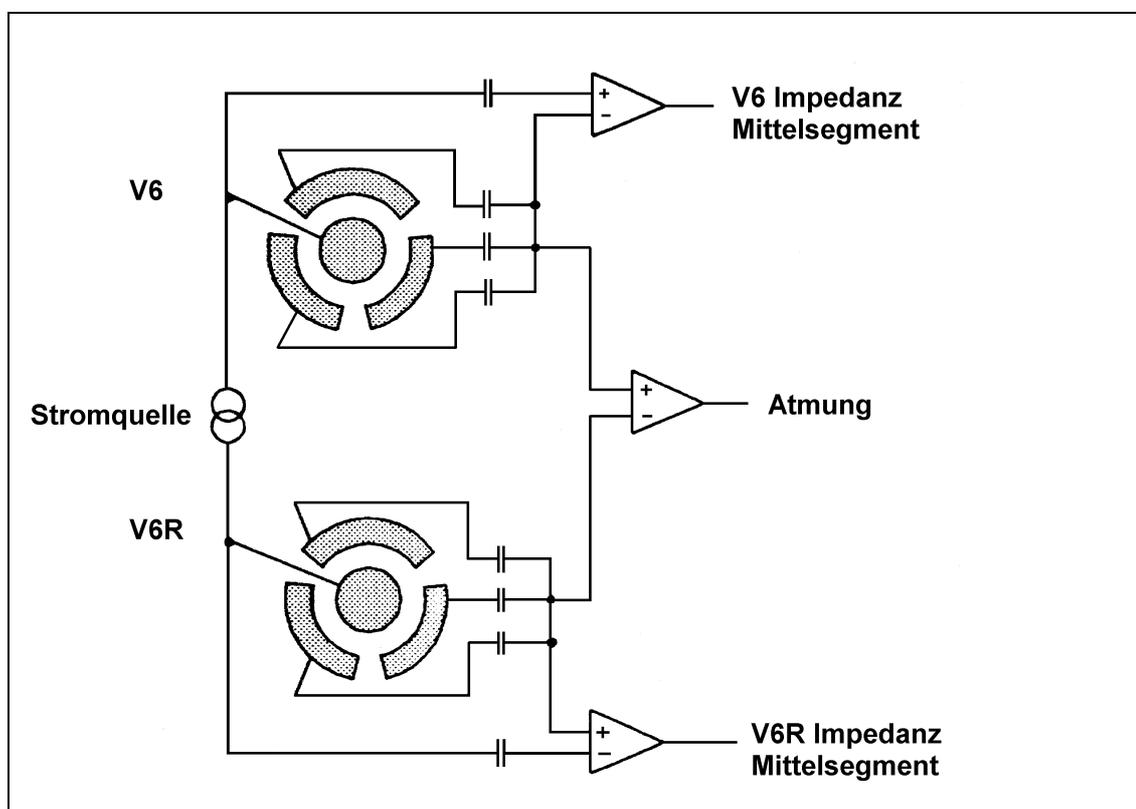


**Abbildung 14:** Auswirkung der Methoden zur Reduzierung des Noise-Level.

Die Abbildung zeigt die Auswirkung der Noise-Reduzierung an Hand der Signalqualität der Spektralanalyse. Die vier abgebildeten Spektren wurden alle bei dem gleichen Patienten, aber unter unterschiedlichen Meßbedingungen aufgezeichnet. Das **Spektrum A.** dient bei dem Vergleich als Referenzspektrum, da hierbei ein Elektrostimulationskatheter für die Erhöhung der Herzfrequenz verwendet wurde (atrial pacing). Bei diesem invasiven Verfahren der Herzfrequenzsteigerung findet man nur sehr niedrige Noise-Level, da die Untersuchung bei einem ruhig-liegenden Patienten vorgenommen wird. Die drei Spektren B. bis D. wurden bei der nicht-invasiven T-Wellen Alternationsmessung aufgezeichnet. Für die Erhöhung der Herzfrequenz wurde die Belastungsergometrie angewandt. **Spektrum B.** zeigt die Signalqualität bei einer nicht geleiteten Belastungsergometrie. **Spektrum C.** zeigt die Signalqualität bei einer geleiteten Ergometrie. Die Störsignale werden hierbei auf einen bestimmten Bereich des Spektrums begrenzt. **Spektrum D.** zeigt die Signalqualität bei der geleiteten Belastungsergometrie bei gleichzeitiger Verwendung von multipolaren Elektroden (Hi-Res™) und Anwendung des Enhancement-Algorithmus. [Rosenbaum et al.]

### 2.3.6.3 Enhancement Methode

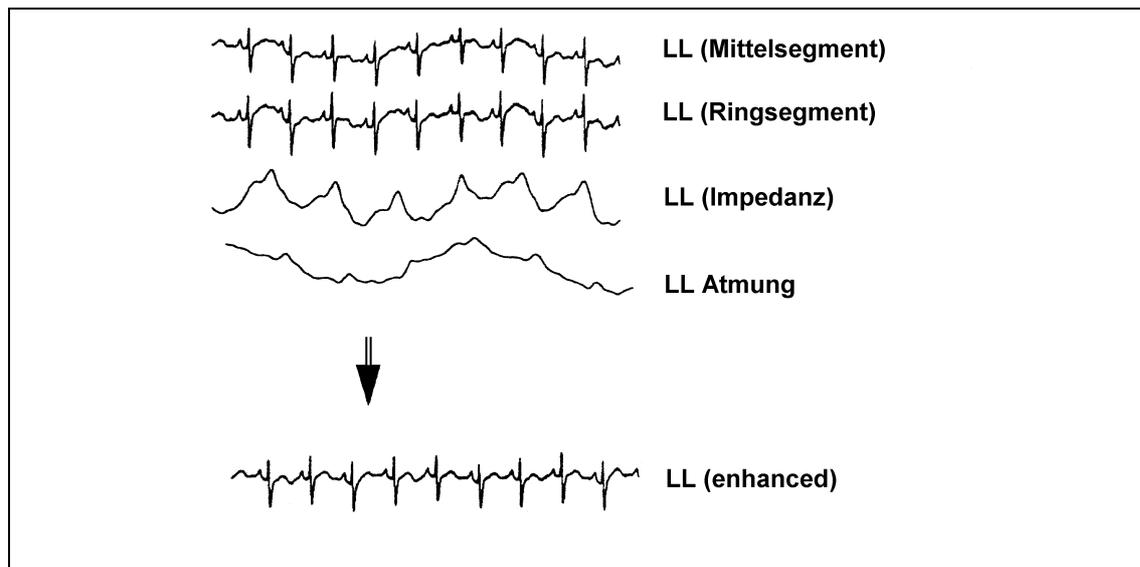
Grundlage der Enhancement Methode ist die Messung der Elektrodenimpedanz (Haut-zu-Elektrode Widerstand) und des transthorakalen Widerstandes. Die Elektrodenverschaltung für diese Messungen kann an zwei Hi-Res™ Elektroden veranschaulicht werden. Es wird dabei ein kleines hochfrequentes Signal in die Mittelsegmente der beiden Hi-Res Elektroden geleitet. Die einzelnen Ringsegmente sind dabei kapazitativ gekoppelt. Das Impedanzsignal des Mittelsegmentes (Haut zu Elektrode Widerstand) wird zwischen dem Mittelsegment und den Ringsegmenten einer Elektrode gemessen. Die transthorakale Impedanz zur Registrierung der Respiration wird zwischen den beiden Ringsegmenten gemessen.



**Abbildung 15:** Elektrodenverschaltung für transthorakale Impedanzmessung

Die Enhancement Methode nutzt nun die lineare Beziehung zwischen den aufgezeichneten EKG-Signalen der einzelnen Segmente und den gemessenen Impedanzsignalen, so wie dem transthorakal gemessenen Respirationssignalen. Das Verfahren des Elektrode Enhancement kombiniert nun die einzelnen Signale, um ein EKG-Signal mit einem geringeren Noise-Level zu erzeugen. Die Artefakte, die durch Respiration oder durch Bewegungen entstehen, werden dabei stark reduziert. Das vom

Computer neu generierte EKG-Signal ist somit ein zusammengesetztes Signal aus den Signalen der einzelnen Segmente einer Elektrode, bei gleichzeitiger Reduzierung von Artefakten. Die Morphologie des EKG-Signales bleibt dabei unverändert, mit einer Toleranz von einem Prozent im Vergleich zu dem Signal, daß nur vom Mittelsegment der Elektrode aufgezeichnet wurde. Die Ableitungen, die mit der Enhancement-Methode erzeugt worden sind, werden in den EKG-Ausdrucken mit einem „e“ gekennzeichnet.



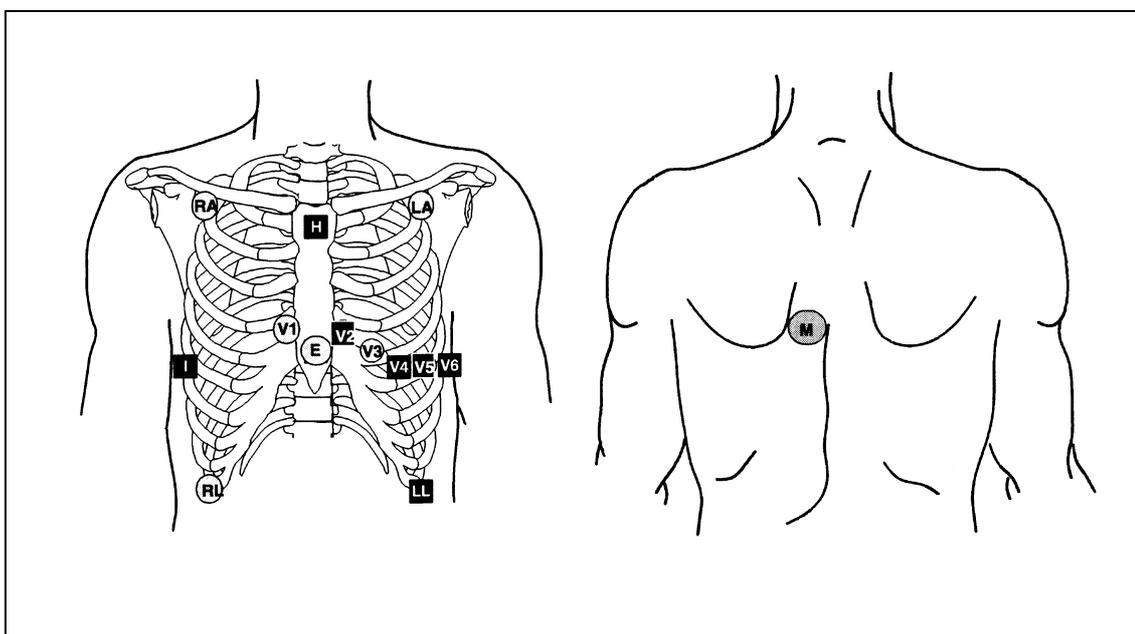
**Abbildung 16:** Die Enhancement Methode am Beispiel der Ableitung LL (left leg)

### 2.3.6.4 Hautpräparation und Elektrodenplatzierung

Da es sich bei den Signalen der T-Wellen Alternation um Signale im Mikrovoltbereich handelt, ist eine sorgfältige Elektrodenplatzierung von besonderer Bedeutung. Eine erhöhte Elektrodenimpedanz führt zum Verlust von Signalinformationen. Um den Widerstand zwischen der Haut und den Elektroden so weit wie möglich zu senken, wird ein Verfahren zur Reinigung und Vorbehandlung der Haut durchgeführt. Hierbei wird die Haut zuerst mit medizinischem Benzin von Fett und anderen Substanzen gereinigt. Danach wird die Haut mit einem speziell für diesen Zweck erhältlichen Hautpräparationsmaterial (One Step Skin-Prep™) der Firma Scotch 3M™ behandelt. Hierdurch ist es möglich, den Widerstand zwischen Haut und Elektrode um einen Faktor fünf oder höher zu reduzieren. Für die T-Wellen Alternationsmessung sollte eine Impedanz von 3 kΩ (Kiloohm) nicht überschritten werden. Die Kontrolle der Elektrodenimpedanz erfolgt mit einem zum CH 2000™ System gehörenden Impedanzmeter der Firma Cambridge Heart.

### 2.3.7 Ableitungen des Oberflächen-EKGs

Das Elektrokardiogramm erweist sich als eine stark abstrahierte zweidimensionale Darstellung der am Herzen dreidimensional ablaufenden vektoriellen, bioelektrischen Vorgänge. Um möglichst viele Details der Erregungsausbreitung und -rückbildung mit ausreichender Sicherheit und Genauigkeit erfassen zu können, ist eine große Anzahl von EKG-Ableitungen erforderlich. Für die T-Wellen Alternationsmessung werden zu diesem Zweck vierzehn Ableitungspunkte verwendet. Diese vierzehn Ableitungspunkte werden im CH 2000™ System zu sechzehn EKG-Ableitungen verschaltet.



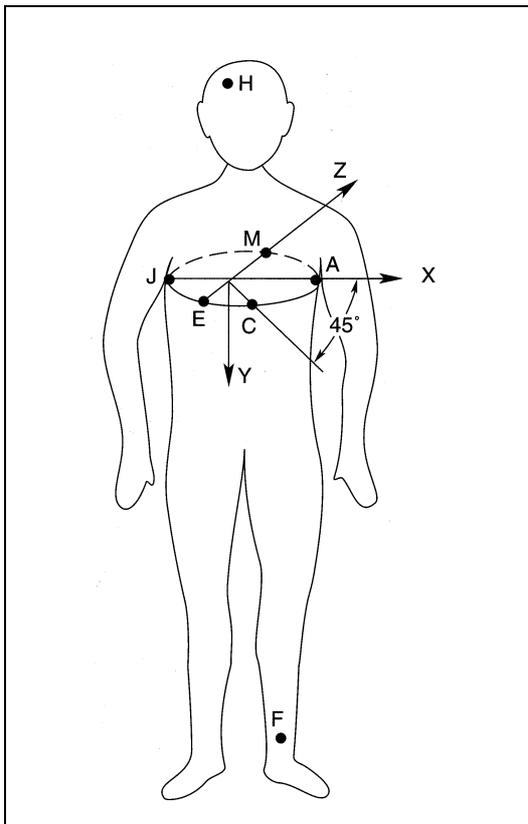
**Abbildung 17:** Positionierung der EKG-Elektroden für die T-Wellen Alternationsmessung

Ableitung	Farbe	Position auf dem Körper
I*	rot	fünfter Interkostalraum mittlere Axillarlinie rechts
E	blau/gelb	vordere Mittellinie auf der Sternumbasis
M	blau/schwarz	Auf dem Rücken, direkt gegenüber von V <sub>2</sub> *
H*	violett	oberer Bereich des Manubrium Sterni

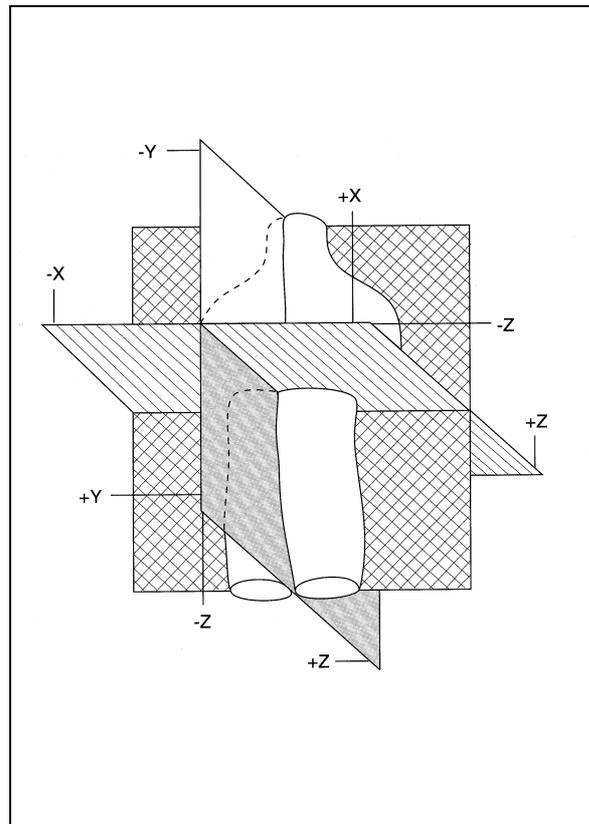
**Tabelle 4:** Position der Elektroden für die Ableitung in der X-, Y- und Z-Ebene (Ableitung nach Frank).

\* Bei den Ableitungspunkten, die mit einem quadratischen Symbol gekennzeichnet sind, müssen für die T-Wellen Alternationsmessung multipolare Elektroden (Hi-Res™) verwendet werden.

Aus der Verschaltung der vierzehn Ableitungspunkte werden die 12 Standardableitungen gebildet, sowie die Ableitungen X, Y und Z nach Frank und eine vektorielle Magnitudeableitung VM. Bei den 12 Standardableitungen handelt es sich um die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven, die unipolaren Ableitungen aVL, aVR und aVF nach Goldberger und die ebenfalls unipolaren Ableitungen V<sub>1</sub> bis V<sub>6</sub> nach Willson. Für Signalmittlungs- und Spektralanalyseverfahren haben die Ableitungen X, Y und Z nach Frank eine besondere Bedeutung [17]. Hierbei werden mit nur sieben Ableitungspunkten die bioelektrischen Vorgänge in drei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen (Horizontalebene, Frontalebene, Sagittalebene) komprimiert auf drei Ableitungen aufgezeichnet. Die zusätzlich vom System errechnete Vektor-Magnitude repräsentiert den größten räumlichen Vektor, der während der Kammerdepolarisation in Erscheinung tritt. Ihre Position im Raum wird durch die Parameter Elevation und Azimut gekennzeichnet und ihre Länge kann aus den drei Ableitungen nach Frank mit der Formel  $M = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$  berechnet werden.



**Abbildung 18:** Elektrodenschema für die Ableitung nach Frank [n. D.Mücke]



**Abbildung 19:** Darstellung der drei Ableitungsebenen und ihrer Sektoreneinteilung beim System nach Frank. [n. D. Mücke]

### 2.3.8 Durchführung der Messung

Bei jedem Probanden wurde nach der Hautpreparation und dem Aufkleben der Elektroden, mit Kontrolle der Elektrodenimpedanz eine Ruhemessung von vier Minuten Länge durchgeführt. Im Anschluß an die Ruhemessung erfolgt der Beginn der Belastungsergometrie, mit einer Anfangsbelastung von 30 Watt, die alle drei Minuten um jeweils 30 Watt gesteigert wurde. Bei gut trainierten Probanden wurden die Zeitintervalle in den unteren Belastungsbereichen verkürzt, um eine maximale Gesamtbelastungsdauer von 15 Minuten nicht zu überschreiten. Die Belastung wurde beendet, wenn der Proband 70% seiner maximalen Belastungsfähigkeit erreicht hatte. Als Parameter für die Belastungsfähigkeit wurde die Herzfrequenz (HF) verwendet. Die Berechnung der 70% Grenze erfolgte dabei nach folgender Formel.

$$HF_{\max(70\%)} = (220 - \text{Lebensalter}) \times 0.7$$

Nach Beendigung der Belastung wurde eine Messung der Erholungsphase von drei bis vier Minuten Dauer angeschlossen. Nach der Messung der Erholungsphase wurde die Untersuchung beendet. Die Auswertung der aufgezeichneten EKG-Daten und die Spektralanalyse zur Detektion der T-Wellen Alternationen wurde im Anschluß an die Messung mit dem integrierten Analyseprogramm Version 1.3 des CH 2000™ Systems durchgeführt.

## **2.4 Datenauswertung**

Die Bewertung der Meßergebnisse erfolgte mit den vom CH 2000™ System erstellten Trend- und Spektrum-Reports. Das Vorhandensein von T-Wellen Alternationen wurde an Hand der Trend-Reports analysiert. Um sicherzustellen, daß keine falsch positiven Befunde durch Respirationsartefakte oder durch Nichteinhaltung der Trittfrequenz zustande kommen, wurden zusätzlich die Spektrum-Reports für die Meßbereiche ausgedruckt, wo anhand der Trend-Reports keine eindeutige Befundung möglich war. Mit Hilfe der Spektren war es möglich, eine eindeutige Zuordnung zu treffen, ob es sich bei dem betrachteten Signal um ein respiratorisches Artefakt, oder um eine T-Wellen Alternation handelt. Einige Beispiele für einen vollständigen Ergebnisausdruck, wie er vom CH 2000™ System erstellt wird, findet sich in den Anhängen A bis C dieser Arbeit.

### **2.4.1 Klassifizierung der Meßdaten**

Die Klassifizierungskriterien für die Ergebnisse der T-Wellen Alternationsmessung werden von der Firma Cambridge Heart in enger Zusammenarbeit mit mehreren medizinischen Zentren erstellt [The Physician's Guide to T-Wave Alternans Processing in the CH 2000, Cambridge Heart, Bedford, MA]. Die Einteilung der Meßergebnisse erfolgt in vier Klassen, Strongly Positive (++), Weakly Positive (+), Negative (-) und Indeterminate. Die Zuordnung der Meßergebnisse zu den einzelnen Klassen erfolgt anhand von verschiedenen Auswertungskriterien und festgelegten Grenzwerten. Grundlagen für die Festlegung von Auswertungskriterien und die Bestimmung von Grenzwerten sind dabei mathematische Grundlagen aus dem Bereich der Statistik für die Bestimmung des Ratios (k), der ein Maß für die statistische Signifikanz des Meßwertes darstellt, Erkenntnisse über die Entstehung der T-Wellen Alternationen und die starke Herzfrequenzabhängigkeit dieses Parameters, die man anhand von komplexen Computermodellen simuliert hat, sowie die Ergebnisse aus mehreren klinischen Studien, bei denen T-Wellen Alternationsmessungen durchgeführt wurden.

**Schwach Positive (weakly positive)**

Anhaltender Alternans  $\geq 1$  min mit einer Amplitudenvoltage (Valt) von  $\geq 1.9\mu\text{V}$  bei Belastung, oder einer Amplitudenvoltage (Valt) von  $\geq 1.0\mu\text{V}$  in Ruhe, in einer der Ableitungen VM, X, Y, Z oder eV4. Der Wert für die statistische Signifikanz muß dabei  $\text{Ratio} \geq 3$  sein. Die Herzfrequenz, bei der die T-Wellen Alternationen während der Belastung einsetzen, muß  $< 70\%$  der maximalen Belastungsfähigkeit des Patienten sein.

**Stark positive (strongly positive)**

Hier muß zusätzlich zu den Kriterien für eine schwach positive Bewertung die T-Wellen Alternation oberhalb einer patientenspezifischen Herzfrequenz (abhängig von Alter, Geschlecht und Trainingszustand) permanent nachweisbar sein. Die Amplitude der T-Wellen Alternation sollte dabei mit der ansteigenden Herzfrequenz zunehmen.

**Negativ**

Eine T-Wellen Alternationsmessung ist als negativ zu klassifizieren, wenn die Kriterien für eine positive Klassifizierung nicht erfüllt werden, und die Messung einen Bereich von  $\geq 1$  min. Dauer aufweist, in dem die Herzfrequenz  $\geq 105$  bpm (Schläge/Minute) ist, die Noisewerte  $\leq 1.8\mu\text{V}$  sind und die Anzahl an nicht normgerechten Schlägen (bad beats) weniger als 10% beträgt.

**Nicht sicher klassifizierbar (indeterminate)**

Eine Messung ist als nicht sicher klassifizierbar einzustufen, wenn ein Test weder die Kriterien für eine positive, noch für eine negative Klassifizierung erfüllt.

## **2.5 Statistik (angewandte Verfahren)**

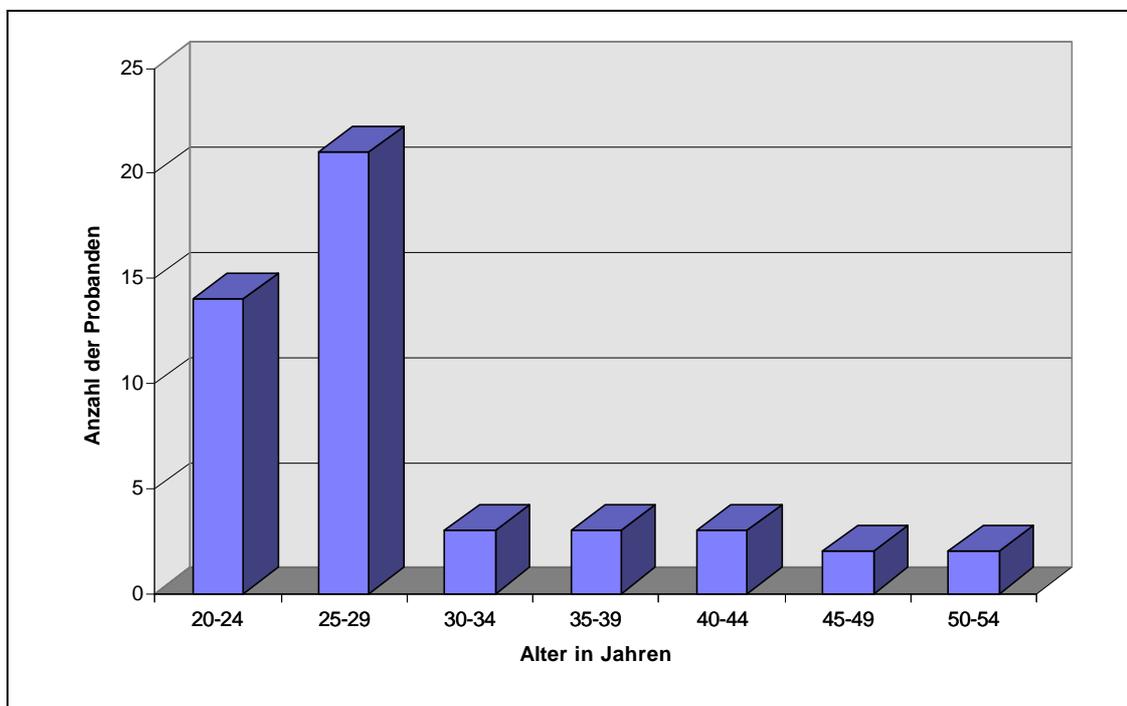
Die von den Probanden in der vorliegenden Studie erhobenen Meßdaten wurden in dem Datenbankprogramm Filemaker™ 2.1 Pro der Firma Claris Cooperation archiviert. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Statistikprogramm PCS™ der Firma Top Soft . Es wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Die graphische Darstellung der erhobenen Meßdaten erfolgte mit den Graphikfunktionen des Tabellenkalkulationsprogrammes Exel™ der Firma Microsoft.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der erhobenen Daten

#### 3.1.1 Probandencharakteristik

In die Studie eingeschlossen wurden alle Probanden, die keine strukturellen oder funktionellen Herzerkrankungen aufwiesen. Eine genau Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie findet sich im Kapitel 2.1 auf der Seite 21. Von den 48 untersuchten Probanden waren 19 (40%) weiblich und 29 (60%) männlich. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug  $30 \pm 8$  Jahre, mit einem Altersbereich von 21 bis 54 Jahren. Die obere Altersgrenze für den Einschluß in die Studie wurde bei 55 Jahren festgesetzt, um das Vorhandensein bisher nicht symptomatisch gewordener koronarer Herzerkrankungen (KHK) zu minimieren. Keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein, bei denen eine Wirkung auf das Herz, insbesondere auf die kardiale Repolarisationsphase und die sympathische Aktivität bekannt ist. Einzelheiten zur Altersstruktur innerhalb des Probandenkollektivs zeigt die nachstehende Abbildung.



**Abbildung 20:** Altersverteilung der Studienteilnehmer

Auf der Abszisse ist das Alter der Probanden, auf der Ordinate die absolute Anzahl der Probanden aufgetragen.

### 3.1.2 Echokardiographiedaten

Die echokardiographische Untersuchung wurde in der vorliegenden Studie durchgeführt, um bisher nicht symptomatisch gewordene funktionelle und strukturelle Herzerkrankungen der Studienteilnehmer auszuschließen. Die Untersuchung erfolgt dabei in Form einer echokardiographischen Standarduntersuchung (2D / Farbdoppler). Ein Proband wies eine Mitralinsuffizienz vom Grad eins (MI = I°) auf. Bei keinem der Probanden wurde ein Pericarderguss festgestellt. Die Herzwände waren bei keinem der Probanden verdickt. Transthorakal konnten keine Thromben bei den Probanden nachgewiesen werden. Alle Probanden wiesen eine global gute Pumpfunktion auf ohne regionale Kontaktionsstörungen. Nach dem Mitraleinflußprofil lagen bei keinem der Probanden Hinweise auf eine diastolische Compliancestörung vor. Die Aortenklappen waren bei allen Probanden unauffällig.

Für das Probandenkollektiv ergaben sich bei der Untersuchung folgende Mittelwerte und Standardabweichungen. Der durchschnittliche Wert der Ejektionsfraktion (EF) in Prozent betrug  $66 \pm 6$ . Für den linksventrikulären Durchmesser enddiastolisch (LVEDD) ergab sich ein Wert von  $50 \pm 4.5$ mm. Der linksventrikuläre Durchmesser endsystolisch (LVEDS) betrug  $32 \pm 4$ mm. Die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) betrug  $9 \pm 1$ mm.

Insgesamt lagen die echokardiographischen Befunde damit alle im Normalbereich. Eine Zusammenfassung der erhobenen Meßdaten der echokardiographischen Untersuchung findet sich in der nachstehenden Tabelle.

Parameter der Echokardiographie (Normalwerte in Klammern)	Meßwerte (Mittelwert/Standardabweichung)
Ejektionsfraktion (>50%)	$66 \pm 6$
Verkürzungsfraktion (>25%)	$36 \pm 5$
Linker Ventrikel enddiastolisch (40-55mm)	$50 \pm 4.5$
Linker Ventrikel endsystolisch (variabel)	$32 \pm 4$
Interventrikuläre Septumdicke (6-11mm)	$9 \pm 1$

**Tabelle 5:** Ergebnisse der Echokardiographie

### 3.1.3 T-Wellen Alternationsmessung

#### 3.1.3.1 Signalqualität und Noise-level

Der Noise-level gibt Auskunft über die Signalqualität während der Meßdatenerfassung. Für den Noise-level wurde in der hier vorliegenden Studie ein oberer Grenzwert von  $1.0\mu\text{V}$  während der Aufzeichnung des Ruhe-EKGs und  $1.9\mu\text{V}$  während der Belastungsergometrie festgelegt. Für das Probandenkollektiv ergaben sich dabei folgende Mittelwerte und Standardabweichungen. Bei der Ruhemessung vor Beginn der Belastungsergometrie betrug der durchschnittliche Pegel des Noise-level  $0.64 \pm 0.17\mu\text{V}$ . Bei der Durchführung der Belastungsergometrie betrug der Pegel des Noise-levels bei maximaler Belastung  $1.15 \pm 0.24\mu\text{V}$ . Die Höhe des Noise-levels lag bei allen durchgeführten Messungen unterhalb der festgelegten Grenzwerte. Für die Elektrodenimpedanz wurde ein oberer Grenzwert von  $3\text{ k}\Omega$  festgelegt, dieser wurde bei keiner der durchgeführten Messungen überschritten.

	Frauen	Männer	Gesamt
Ruhemessung	$0.65 \pm 0.21\mu\text{V}$ ( $0.3\mu\text{V} - 0.9\mu\text{V}$ )	$0.62 \pm 0.14\mu\text{V}$ ( $0.3\mu\text{V} - 0.9\mu\text{V}$ )	$0.64 \pm 0.17\mu\text{V}$ ( $0.3\mu\text{V} - 0.9\mu\text{V}$ )
Belastungsergometrie	$1.11 \pm 0.27\mu\text{V}$ ( $0.7\mu\text{V} - 1.6\mu\text{V}$ )	$1.18 \pm 0.23\mu\text{V}$ ( $0.7\mu\text{V} - 1.5\mu\text{V}$ )	$1.15 \pm 0.24\mu\text{V}$ ( $0.7\mu\text{V} - 1.6\mu\text{V}$ )

**Tabelle 6:** Noise-level der T-Wellen Alternationsmessung.

In der Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Parameter dargestellt, sowie in Klammern die Bandbreite des gemessenen Parameters.

### 3.1.3.2 Daten der Belastungsergometrie

Die Anfangsbelastung betrug für alle Probanden 30 Watt, die alle drei Minuten um jeweils 30 Watt gesteigert wurde. Bei gut trainierten Probanden wurden die Zeitintervalle in den unteren Belastungsstufen verkürzt, um eine maximale Belastungsdauer von 15 Minuten nicht zu überschreiten. Die Belastungsergometrie wurde beendet, wenn die Probanden siebzig Prozent ihrer maximalen Belastungsfähigkeit erreicht hatten. Dieser Endpunkt wurde für jeden Probanden individuell errechnet [  $(220 - \text{Lebensalter}) \times 0.7$  ]. Als Basisgröße diente dabei die Herzfrequenz. Die Herzfrequenzwerte für den Endpunkt der Belastungsergometrie lagen dabei in Abhängigkeit vom Alter der Probanden zwischen 118 und 140 Schlägen pro Minute. Für das gesamte Probandenkollektiv ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Belastungsdauer betrug  $9 \pm 4$  Minuten. Die dabei erreichte Belastung betrug  $118 \pm 36$  Watt. Die Herzfrequenz in Ruhe betrug  $80 \pm 12$  Schläge pro Minute, die Herzfrequenz am Endpunkt der Belastungsergometrie betrug  $133 \pm 5$  Schläge pro Minute. Bei keinem Probanden traten während oder nach der Belastung Herzrhythmusstörungen auf. Anzeichen einer Angina Pectoris oder Dyspnoe wurden nicht festgestellt. Eine Veränderung der ST-Strecke wurde bei keinem Probanden beobachtet. Das Belastungs-EKG konnte bei allen Probanden als unauffällig bewertet werden. Signifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der männlichen und weiblichen Probanden Probandengruppe hinsichtlich der maximalen Leistung ( $p < 0.001$ ) und der Belastungsdauer ( $p < 0.001$ ). Eine Gesamtdarstellung der Daten der Belastungsergometrie findet sich in der nachstehenden Tabelle .

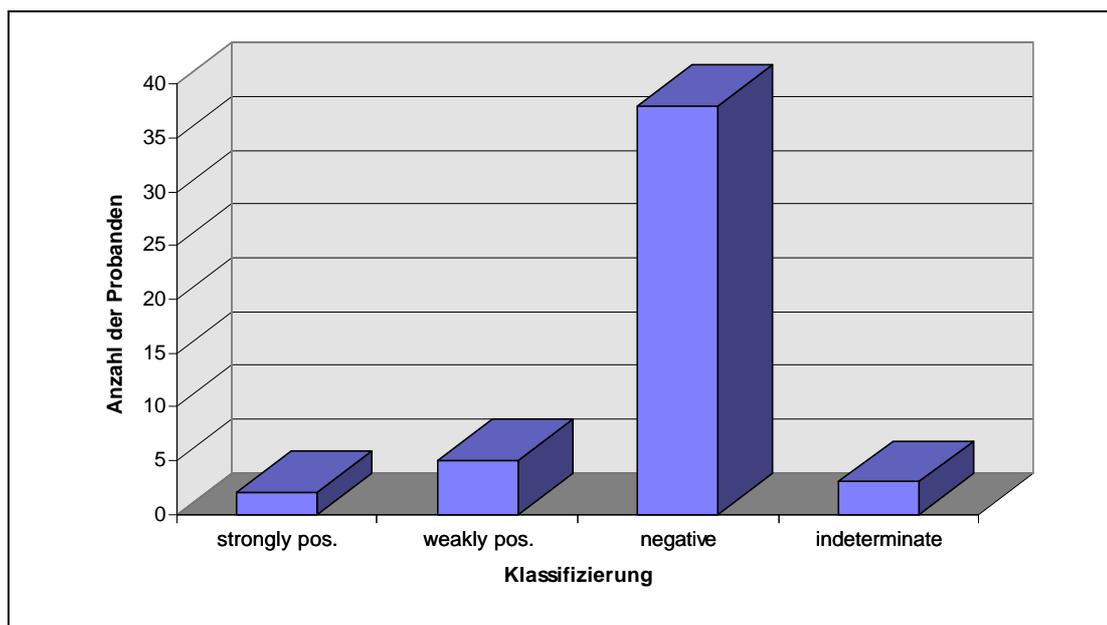
	Frauen	Männer	Gesamt
Herzfrequenz in Ruhe	$85 \pm 11$ (63 - 100)	$76 \pm 11$ (54 - 98)	$80 \pm 12$ (54 - 100)
Herzfrequenz bei Belastung	$131 \pm 7$ (118 - 138)	$134 \pm 4$ (125 - 140)	$133 \pm 5$ (118 - 140)
Maximale Leistung (Watt)	$88 \pm 21$ (60 - 120)	$139 \pm 30$ (90 - 180)	$119 \pm 37$ (60 - 180)
Belastungsdauer (min.)	$6.28 \pm 2.14$ (3.52 - 12.11)	$9.47 \pm 2.11$ (6.05 - 14.19)	$8.20 \pm 2.62$ (3.52 - 14.19)

**Tabelle 10:** Daten der Belastungsergometrie

In der Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Parameter dargestellt, sowie in Klammern die Bandbreite des gemessenen Parameters.

### 3.1.3.3 Daten der T-Wellen Alternationsmessung

Die Klassifizierung der Meßdaten der T-Wellen Alternationsmessung erfolgte in vier, Stufen, stark positiv (strongly positive), schwach positiv (weakly positive), negativ (negative) und nicht sicher auswertbar (indeterminate). Bei keinem der Probanden konnten in Ruhe T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden. Die Belastungsergometrie ergab folgende T-Wellen Alternationsbefunde. Zwei Probanden (4.2%) wiesen einen stark positiven TWA-Befund auf, fünf Probanden (10.4%) hatten einen schwach positiven TWA-Befund, bei achtunddreißig Probanden (79.2%) konnten keine pathologischen Alternationen der T-Welle nachgewiesen werden; sie wurden als TWA negativ klassifiziert. Bei drei Probanden (6.2%) war auf Grund der Meßdaten keine eindeutige Auswertung möglich, sie wurde als nicht sicher auswertbar „indeterminate“ klassifiziert. Eine graphische Übersicht über die Verteilung der Meßergebnisse in die vier Klassifizierungsstufen gibt die nachstehende Abbildung.



**Abbildung 21:** Ergebnis der Meßdatenklassifizierung

Auf der Abszisse sind die vier Klassifizierungsstufen aufgetragen, auf der Ordinate ist die absolute Anzahl der Probanden aufgetragen.

### 3.1.4 Daten der Langzeit-EKG Messung

Bei den beiden Probanden mit einem stark positiven (strongly positive) T-Wellen Alternationsbefund wurde eine zusätzliche Langzeit-EKG Messung durchgeführt. Die Bewertung erfolgte dabei an Hand der Kriterien für die Befundung von Langzeit-EKG Aufzeichnungen nach LOWN [56]. Weiterhin wurden die Daten der Langzeit-EKG

Messung verwendet, um das Vorhandensein von Spätpotentialen zu überprüfen. Die Herzfrequenzvariabilität wurde ebenfalls aus den Daten der Langzeit-EKG Messung ermittelt. Die Langzeit-EKG Messung erfolgte dabei jeweils über einen Zeitraum von 24 Stunden. Bei der Klassifizierung der ventrikulären Arrhythmien, wurde bei beiden Probanden ein LOWN I mit einer Häufigkeit von 2 VES/Stunde bei Proband 1 und 1VES/Stunde bei Proband 2 ermittelt. Ventrikuläre Spätpotentiale konnten bei keinem der beiden Probanden nachgewiesen werden. Bei beiden Probanden konnte jedoch eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität festgestellt werden. Hierbei zeigten die beiden gemessenen Kurzzeitparameter pNN50 und rMSSD pathologische Werte. Die gemessenen Werte für die Kurzzeitparameter betragen pNN50=0,4% und rMSSD=10ms für den Probanden 1. Für den Probanden 2 betragen die Werte pNN50=1,9% und rMSSD=16ms. Die Langzeitparameter lagen jeweils im Normbereich. Klinisch ergibt sich eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit pathologischen Werten der Kurzzeitparameter bei beiden untersuchten Probanden.

### 3.2 Spezifität der Meßdaten

Da in der hier vorliegenden Studie ein gesundes Probandenkollektiv untersucht wurde, ist statistisch nur die Bestimmung der Spezifität möglich. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein durchgeführter Test negativ ausfällt, wenn die Krankheit bei der getesteten Person nicht vorliegt. In der durchgeführten Studie ergeben sich folgende Werte für die Spezifität.

a) Unter der Voraussetzung, daß nur die Probanden als TWA positiv gewertet werden, die einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund aufweisen, ergibt sich eine

Spezifität von:  $P(T^- / K^-) \gg 46 / 48 = 0.958$  (96%)

( $T^-$  entspricht dabei der Anzahl der negativen Testergebnisse,  $K^-$  entspricht der Anzahl der Probanden, bei denen die Krankheit nicht vorliegt.)

b) Unter der Voraussetzung, daß sowohl die Probanden mit einem schwach positiven T-Wellen Alternationsbefund, als auch die Probanden mit einem stark positiven T-Wellen Alternationsbefund als TWA positiv gewertet werden, ergibt sich eine

Spezifität von:  $P(T^- / K^-) \gg 41 / 48 = 0.854$  (85%)

### 3.3 Kasuistik

Die Messung der T-Wellen Alternationen ergab bei zwei von achtundvierzig Probanden einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund. Die Anamnese und die Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten Untersuchungen bei diesen beiden Probanden wird nachfolgend in Form zweier Kasuistiken detailliert dargestellt.

#### Kasuistik 1

Es handelt sich um einen 24-jährigen männlichen Probanden. Die Körpergröße beträgt 1.93m, bei einem Körpergewicht von 85Kg. Anamnestisch bestanden keine kardialen Vorerkrankungen, keine Herzrhythmusstörungen, Palpitationen oder Synkopen. Die kardiale Auskultation ergab keine wahrnehmbaren Herzgeräusche, kein Systolikum oder Diastolikum, ein Herzspitzenstoß war nicht tastbar. Die Auskultation der Lunge war unauffällig. Die echokardiographische Untersuchung ergab einen normal großen linken Ventrikel (LVEDD: 50mm) mit global guter Pumpfunktion ohne regionale Kontraktionsstörungen. Linker Vorhof (39mm), rechter Vorhof und rechter Ventrikel waren normal weit. Die interventrikuläre Septumdicke betrug 7mm. Es fand sich ein Prolaps des vorderen Mitralsegels mit einer Mitralinsuffizienz vom Grad I. Der Klappenapparat war ansonsten echokardiographisch und farbdopplersonographisch unauffällig. Die Wände waren nicht verdickt. Es bestand kein Pericarderguss. Das Mitraleinflußprofil ergab keine Hinweise auf eine diastolische Compliancestörung. Die Ejektionfraktion war mit 51% als grenzwertig anzusehen. Der Wert des Fraktionalshortenings betrug 25.8.

Die Auswertung des Ruhe-EKGs ergab folgende Befunde. Die Herzfrequenz in Ruhe betrug 76 Schläge/Minute; es lag Sinusrhythmus vor. Die EKG-Lagetyppbestimmung ergab einen Steiltyp. Die PQ-Zeit betrug 0.16s. Der QRS-Komplex war nicht verbreitert. Die QT-Zeit betrug 0.35s. Für die cQT-Zeit ergab sich ein Wert von 0.39. Der Langzeit-EKG Befund ergab eine ventrikuläre Arrhythmie vom Typ LOWN I. Die maximale ventrikuläre Ektopie betrug 2VES/Stunde. Es gab keine relativen Pausen. Im Spätpotential-EKG waren keine pathologischen niedrigamplitudigen Signale am Ende des QRS-Komplexes nachweisbar. Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ergab eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit pathologischen Werten der beiden Kurzzeitparameter,  $pNN50=0,4\%$  und  $rmssd=10ms$ . Der Wert für den Langzeitparameter SDNN lag mit 183ms im Normbereich.

Die Auswertung der T-Wellen Alternationsmessung ergab einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund. Bei guter Signalqualität während der Untersuchung, konnten T-Wellen Alternationen in den vektoriellen Ableitungen X,Y,Z, der Vektormagnitude (VM) und den präkordialen Ableitungen V2 bis V6 nachgewiesen werden. T-Wellen Alternationen konnten während der Belastung ab einer Herzfrequenz von 115 Schlägen/Minute und einer Belastung von 90 Watt nachgewiesen werden. Die Voltage der T-Wellenamplitude stieg stetig bis zum Endpunkt der Belastung an. Die Höhe der maximalen Alternansvoltage lag bei  $8.5 \pm 2.9\mu\text{V}$  ( $4.2\mu\text{V} - 13.1\mu\text{V}$ ). Der Ratio k für die statistische Signifikanz erreichte einen Wert von  $41 \pm 28$  (11 - 114). Der durchschnittliche Wert des Noise-levels während der Belastung betrug  $1.1\mu\text{V}$ . Die Alternationen der T-Welle waren während der Belastung über einen Zeitraum von 3.5 Minuten nachweisbar. Die Alternationen waren in der Erholungsphase nach Beendigung der Belastung noch über einen Zeitraum von 2.5 Minuten nachweisbar.

## **Kasuistik 2**

Es handelt sich um einen 23-jährigen männlichen Probanden. Die Körpergröße beträgt 1.76m, bei einem Körpergewicht von 67Kg. Anamnestisch bestanden keine kardialen Vorerkrankungen, keine Herzrhythmusstörungen, Palpitationen oder Synkopen. Die kardiale Auskultation ergab keine wahrnehmbaren Herzgeräusche, kein Systolikum oder Diastolikum, ein Herzspitzenstoß war nicht tastbar. Die Auskultation der Lunge war unauffällig.

Die echokardiographische Untersuchung ergab einen normal großen linken Ventrikel mit global guter Pumpfunktion ohne regionale Kontraktionsstörungen. Linker Vorhof, rechter Vorhof und rechter Ventrikel waren normal weit. Die Größe des linken Ventrikels enddiastolisch (LVEDD) betrug 50mm, die interventrikuläre Septumdicke 7mm. Der Klappenapparat war echokardiographisch und farbdopplersonographisch unauffällig. Die Wände waren nicht verdickt. Es bestand kein Pericarderguss. Das Mitraleinflußprofil ergab keine Hinweise auf eine diastolische Compliancestörung. Die Ejektionfraktion betrug 64%. Der Wert des Fraktionalshortenings betrug 35.2.

Die Auswertung des Ruhe-EKGs ergab folgende Befunde. Die Herzfrequenz in Ruhe betrug 82 Schläge/Minute; es lag Sinusrhythmus vor. Die EKG-Lagetybestimmung ergab einen Indifferenztyp. Die PQ-Zeit betrug 0.18s. Der QRS-Komplex war nicht

verbreitert. Die QT-Zeit betrug 0.34s. Für die cQT-Zeit ergab sich ein Wert von 0.40. Der Langzeit-EKG Befund ergab eine ventrikuläre Arrhythmie vom Typ LOWN I. Die maximale ventrikuläre Ektopie betrug 1VES/Stunde. Die supraventrikuläre ektopische Aktivität bestand aus 12 isolierten SVEs, keine Pausen. Im Spätpotential-EKG waren keine pathologischen niedrigamplitudigen Signale am Ende des QRS-Komplexes nachweisbar. Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ergab eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit pathologischen Werten der beiden Kurzzeitparameter,  $pNN50=1,9\%$  und  $rmssd=16ms$ . Der Wert für den Langzeitparameter SDNN lag mit 236ms im Normbereich.

Die Auswertung der T-Wellen Alternationsmessung ergab einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund. Bei guter Signalqualität während der Untersuchung, konnten T-Wellen Alternationen in den vektoriellen Ableitungen X,Y, der Vektormagnitude (VM) und den präkordialen Ableitungen V3 bis V6 nachgewiesen werden. T-Wellen Alternationen konnten während der Belastung ab einer Herzfrequenz von 110 Schlägen/Minute und einer Belastung von 30 Watt nachgewiesen werden. Die Voltage der T-Wellenamplitude stieg bis zum Endpunkt der Belastung an. Die Höhe der maximalen Alternansvoltage lag bei  $3.9 \pm 0.9\mu V$  ( $3.1\mu V - 5.5\mu V$ ). Der Ratio k für die statistische Signifikanz erreichte einen Wert von  $10 \pm 4$  (4 - 15). Der durchschnittliche Wert des Noise-levels während der Belastung betrug  $1.3\mu V$ . Die Alternationen der T-Welle waren während der Belastung über einen Zeitraum von 9.5 Minuten nachweisbar. Die Alternationen waren in der Erholungsphase nach Beendigung der Belastung noch für 30 Sekunden nachweisbar.

### **3.4 Langzeitbeobachtung (Follow-up)**

Bei allen Probanden mit schwach positivem und stark positivem T-Wellen Alternationsbefund wurde eine Nachbeobachtung von 18 Monaten durchgeführt. In diesem Nachbeobachtungszeitraum traten bei keinem der Probanden kardiale Ereignisse wie Palpitationen, kardial bedingte Synkopen oder Arrhythmien auf.

## 4. Diskussion

Die frühzeitige Erkennung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten gefährlicher Herzrhythmusstörungen stellt eine wichtige Aufgabe der kardiologischen Diagnostik dar. Ein neues nicht-invasives Verfahren für die Risikostratifizierung von Herzrhythmusstörungen ist die T-Wellen Alternationsmessung. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß der elektrische T-Wellen Alternans einen Indikator für das Vorhandensein von arrhythmogenem Substrat und elektrischer Instabilität darstellt [15;85;95]. Die genauen Pathomechanismen, die auf zellulärer Ebene zum Entstehen der T-Wellen Alternationen führen, sind jedoch noch nicht endgültig geklärt. In mehreren unabhängig voneinander durchgeführten klinischen Studien, konnte jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von T-Wellen Alternationen und einem erhöhtem Arrhythmierisiko für die betroffenen Patienten nachgewiesen werden. Alle bisher durchgeführten Studien zur Beurteilung dieses Risikoparameters wurden an Patientenkollektiven mit verschiedenen kardialen Grunderkrankungen durchgeführt. Um die Spezifität des Parameters zu bestimmen ist es notwendig, eine Untersuchung an einer Gruppe herzgesunder Probanden durchzuführen. Die Häufigkeit, mit der T-Wellen Alternationen auch bei herzgesunden Menschen nachgewiesen werden können, hat eine entscheidende Bedeutung bei der klinischen Beurteilung der Alternationsbefunde. Hierbei gilt, je häufiger der Risikoparameter auch bei herzgesunden Menschen nachgewiesen werden kann, desto geringer ist seine klinische Bedeutung und die daraus folgende klinische Konsequenz im Hinblick auf das weitere Vorgehen bei der Behandlung des Patienten. Ziel der hier vorliegenden Studie war es zu überprüfen, mit welcher Häufigkeit auch bei herzgesunden Menschen T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden können.

### *Methodische Aspekte*

Um die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse zu gewährleisten, wurde bei allen achtundvierzig durchgeführten T-Wellen Alternationsmessungen das gleiche Meßprotokoll angewandt. Für die Durchführung der Messung und die anschließende Datenanalyse wurde das System CH2000™ der Firma Cambridge Heart Inc. mit der Software Version 1.3.0 eingesetzt. Die in diesem System eingesetzte Hardware und Software für die Erfassung und Verarbeitung der Meßdaten erfüllt die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie im Januar 1990 festgelegten Standards für

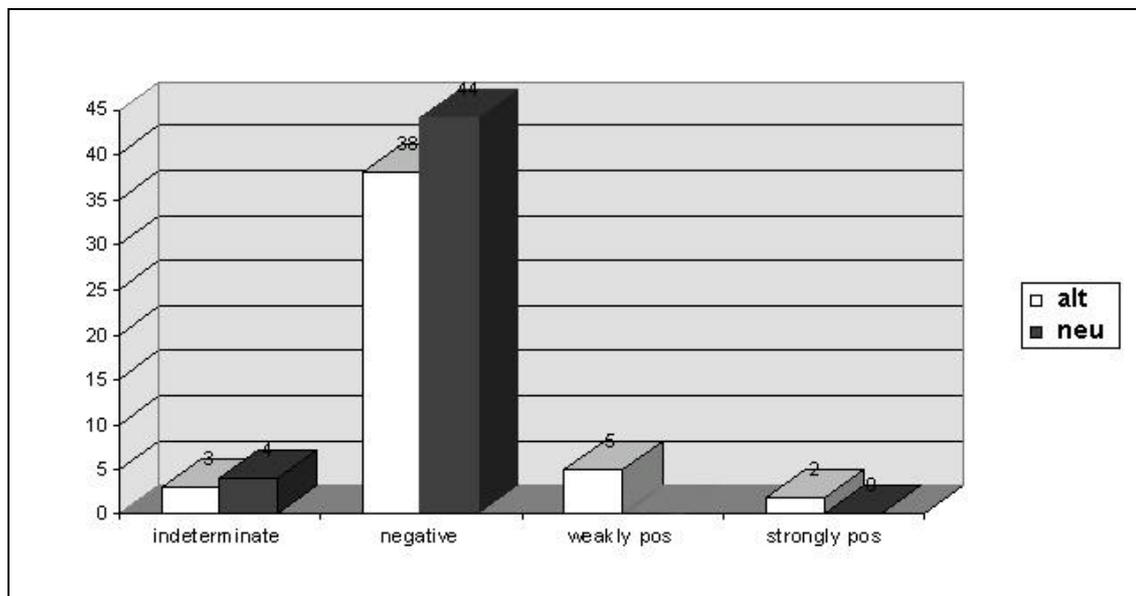
elektrokardiographische Datenanalyse mit Hilfe von hochauflösenden Elektrokardiogrammen oder Signalmittlungstechniken [17]. Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gültigen Klassifizierungskriterien. Diese werden jeweils von der Firma Cambridge Heart in Zusammenarbeit mit mehreren Medizinischen Zentren festgelegt. Die Festlegung der Grenzwerte und Richtlinien erfolgt dabei retrospektiv, basierend auf den Daten bisher durchgeführter klinischer Studien. Nach Abschluß der hier vorliegenden Studie, wurden im Oktober 1997 die Grenzwerte und Richtlinien für die Auswertung der Meßdaten modifiziert. Der Grund dafür war, daß zu diesem Zeitpunkt eine große Anzahl neuer Studienergebnisse und Follow-up-Daten ausgewertet worden waren. Rechnerisch ließ sich nach Angaben der Firma Cambridge Heart durch diese Modifizierung der bisher gültigen Klassifizierungskriterien eine Steigerung der Spezifität bei unveränderter Sensitivität erreichen. Die Änderungen umfaßten dabei im wesentlichen zwei Bereiche. Die Herzfrequenzobergrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen, die bisher altersabhängig errechnet wurde und bei siebzig Prozent der maximalen Belastungsfähigkeit des Patienten lag, wurde auf einen nicht altersabhängigen oberen Grenzwert von 110 Schlägen pro Minute festgesetzt. Die Bewertung schwach positiv (weakly positive) wurde aus der Liste der Klassifizierungen herausgenommen, da anhand der zur Verfügung stehenden Follow-up-Daten kein erhöhtes Arrhythmierisiko für diese Patientengruppe nachweisbar war. Eine prädiktive Bedeutung für das Auftreten lebensbedrohlicher Arrhythmien konnte somit für die Klassifizierung schwach positiv (weakly positive) nicht nachgewiesen werden. Die Grenzwerte für die Alternansvoltage, den Wert für die statistische Signifikanz (Ratio k) und den Noise-Level wurden unverändert beibehalten.

### ***Studienergebnisse***

Legt man die während der Studiendurchführung gültigen Klassifizierungskriterien zugrunde (Klassifizierungskriterien gültig bis 10/97), so ergibt sich folgendes Studienergebnis. Bei 2 der 48 untersuchten Probanden (4.2%) konnte ein stark positiver T-Wellen Alternationsbefund erhoben werden. Fünf Probanden (10.4%) wurden als schwach positiv klassifiziert; bei 38 Probanden (79.2%) konnten keine pathologischen Alternationen der T-Welle nachgewiesen werden. Bei 3 Probanden (6.2%) konnte auf Grund der Datenlage keine eindeutige Auswertung erfolgen; sie wurden als nicht sicher

klassifizierbar (indeterminate) eingestuft. Wendet man die modifizierten Klassifizierungskriterien auf die Meßdaten dieser Studie an, so ergeben sich folgende Veränderungen. Keiner der beiden zuvor als stark positive bewerteten Probanden wird nach den modifizierten Kriterien als T-Wellen Alternans positiv klassifiziert. Der Grund dafür liegt an der veränderten Herzfrequenzgrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen. Bei dem ersten Probanden der einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund aufwies, wurden Alternationen der T-Welle mit einer Alternationsvoltage von  $\geq 1.9\mu\text{V}$  ab einer Herzfrequenz von 118 Schlägen pro Minute detektiert. Die altersabhängige Obergrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen lag bei diesem Probanden bei 137 Schlägen pro Minute. Somit wurde dieser Proband nach der alten Klassifikation als stark positiv bewertet. Die modifizierten Klassifizierungskriterien legen jedoch eine feste Herzfrequenzobergrenze von 110 Schlägen pro Minute für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen fest. Da unterhalb der Herzfrequenzgrenze von 118 Schlägen pro Minute keine T-Wellen Alternationen nachweisbar waren, wurde dieser Test bei der Anwendung der modifizierten Kriterien als negativ klassifiziert. Beim zweiten stark positiven Probanden waren die Meßdaten erst oberhalb einer Herzfrequenz von 115 Schlägen pro Minute auswertbar. Die altersabhängige Obergrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen lag bei diesem Probanden bei 138 Schlägen pro Minute. Die T-Wellen Alternationen, die unterhalb der Herzfrequenz von 115 Schlägen pro Minute detektiert wurden, konnten nicht sicher ausgewertet werden. In diesem Bereich waren während der Belastungsergometrie starke Herzfrequenzschwankungen bei dem Probanden registriert worden. Die damit verbundenen Veränderungen in der Zykluslänge des R-R Intervalls, können zu einem falsch positiven T-Wellen Alternationsbefund führen [30]. Der Test wurde bei der Anwendung der modifizierten Klassifizierungskriterien als indeterminate bewertet. Das Kriterium schwach positiv wurde auf Grund der nicht nachweisbaren prädiktiven Bedeutung aufgehoben. Die Probanden, die nach den alten Klassifizierungskriterien als schwach positiv bewertet worden waren, werden nun zu den T-Wellen Alternans negativen Befunden gezählt. Die Anzahl der als negativ bewerteten Messungen steigt somit von 38 (79.2%) auf 44 (91.7%) an. Die Anzahl der nicht auswertbaren Testergebnisse steigt von 3 (6.2%) auf 4 (8.3%) an.

Die nachstehende Graphik verdeutlicht nochmals die Veränderung der Ergebnisse auf Grund der unterschiedlichen Klassifizierungskriterien.



**Abbildung 22:** Einfluß der Bewertungskriterien auf die Ergebnisse der T-Wellen Alternationsmessung. Die Ergebnisverteilung bei Anwendung der alten Klassifizierungskriterien gültig bis 10/97 (**alt**). Die Ergebnisverteilung bei Anwendung der modifizierten Klassifizierungskriterien (**neu**). Die Bewertung schwach positiv (weakly positiv) ist hier aufgehoben.

Betrachtet man die rechnerische Spezifität des Meßverfahrens, so ergeben sich folgende Änderungen. Die Spezifität bei Anwendung der ursprünglichen Kriterien betrug 96%. Die neue Ergebnisverteilung, bei Anwendung der modifizierten Klassifizierungskriterien, ergibt rechnerisch eine Spezifität von 100%. Inwieweit diese Zunahme der Spezifität ohne einen Verlust an Sensitivität einhergeht, konnte mathematisch in dieser Studie nicht überprüft werden. Bei der Betrachtung der beiden stark positiven Meßbefunde, die sehr hohe T-Wellen Alternansvoltagen und hohe statistische Signifikanzwerte (Ratio k) aufwiesen, muß jedoch in Betracht gezogen werden, daß diese Zunahme an Spezifität mit einer Abnahme der Sensitivität einhergeht. Ein wichtiger Diskussionspunkt ist in diesem Zusammenhang das Alter der untersuchten Probanden und die damit verbundene Frage nach der universellen Anwendbarkeit der Klassifizierungskriterien auf alle Altersgruppen. Die T-Wellen Alternationsmessung kann unter der Fragestellung eines erhöhten Risikos für das Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei sehr unterschiedlichen Patientenkollektiven eingesetzt werden. Hierzu gehören Patienten mit Kardiomyopathien, Patienten mit verschiedenen Formen der koronaren Herzkrankheit und Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt. Bei all diesen Patienten kann

aufgrund der Erkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und dem damit verbundenem plötzlichen Herztod bestehen. Sehr unterschiedlich gestaltet sich hingegen die Altersstruktur dieser Patientenkollektive. Während Erkrankungen wie die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) meist schon bei jüngeren Patienten beobachtet wird, sind Erkrankungen der Koronarien und der akute Myokardinfarkt sehr häufig Erkrankungen des mittleren und höheren Lebensalters. Betrachtet man nun wie in dieser Studie ein Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von  $30 \pm 8$  Jahren so ergibt sich rechnerisch an Hand der bis Oktober 1997 gültigen Klassifizierungskriterien eine altersabhängige Herzfrequenzobergrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen von  $133 \pm 6$  Schlägen pro Minute. Wendet man nun auf die Daten dieses jungen Patientenkollektives die neuen Klassifizierungskriterien mit einer festen Herzfrequenzgrenze von 110 Schlägen pro Minute an, so ergibt sich ein Bereich zwischen 110 und 133 Schlägen pro Minute, der nicht mehr mit in die Bewertung eingeht. Im Gegensatz dazu ergeben sich bei der Klassifizierung eines im Durchschnitt älteren Patientenkollektivs keine wesentlichen Unterschiede zwischen der neuen und der alten Klassifikation der T-Wellen Daten. Nimmt man beispielsweise ein durchschnittliches Alter von 60 Jahren an, so stimmt die bisher rechnerisch ermittelte altersabhängige Herzfrequenzgrenze gut mit der neu definierten altersunabhängigen Herzfrequenzgrenze überein. Es ist somit durchaus denkbar, daß für die Untersuchung von älteren Patienten diese modifizierten Klassifizierungskriterien tatsächlich eine Zunahme der Spezifität bei gleichbleibend guter Sensitivität erreichen. Bei der Risikostratifizierung von jungen Patienten und Sportlern, die naturgemäß ein wesentlich größeres Leistungsspektrum aufweisen, ist jedoch die Frage zu stellen, inwieweit mit der starren Festsetzung der Herzfrequenzobergrenze nicht auch ein Verlust an klinisch relevanten Informationen für die Bewertung des Arrhythmierisikos einhergeht. Inwieweit eine einheitliche Klassifizierung für alle Altersgruppen ausreichend ist, sollte daher in einer speziell für diese Fragestellung konzipierten Studie untersucht werden.

### ***Vergleich zu anderen Studien***

Nach Abschluß und Publikation der hier vorliegenden Studie, wurde auf dem Kongreß der American Heart Association 1997 (70<sup>th</sup> Scientific Sessions, Orlando, Florida) und auf dem Kongreß der American Heart Association 1998 (71<sup>st</sup> Scientific Session, Dallas, Texas) jeweils eine Untersuchung vorgestellt, bei der unter anderem auch die Inzidenz der T-Wellen Alternationen bei herzgesunden Probanden ermittelt wurde. Diese Daten sind jedoch bisher nicht in einem Fachjournal veröffentlicht worden, sondern liegen nur als Abstracts vor. Da aber bisher keine weiteren Daten zu der Fragestellung der Hintergrundinzidenz des Parameters T-Wellen Alternation publiziert worden sind, kann nur ein Vergleich mit den Daten dieser beiden Abstracts erfolgen.

Der Abstract von B. Caref [20] „Incidence of T-Wave Alternans in Normal Subjects, and Effect of Heart Rate on Onset“ beschreibt die Untersuchung einer Gruppe von 78 herzgesunden Probanden. Das Alter der Probanden lag zwischen 25 und 75 Jahren mit einem Mittelwert von  $45 \pm 21$  Jahren. Die Herzfrequenzgrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen wurde altersabhängig bei 70% der maximalen Belastungsfähigkeit des Probanden festgelegt. Bei 18 Probanden (23%) war eine Auswertung der Messung nicht möglich. Die Auswertung der übrigen 60 Messungen ergab bei einem Probanden (1.7%) einen stark positiven T-Wellen Alternationsbefund unterhalb der 70% Grenze. Zwei Probanden (3,4%) zeigten T-Wellen Alternationen erst bei höheren Herzfrequenzen und somit etwas oberhalb der 70% Grenze. Auffällig bei dieser Studie ist die hohe Anzahl an nicht auswertbaren Messungen, sowie die sehr hohe Altersobergrenze für die Studienteilnahme. Das hohe Lebensalter einiger Studienteilnehmer führt dabei zu zwei wichtigen Diskussionspunkten dieser Studie. Zum einen besteht eine erhebliche Wahrscheinlichkeit, daß in dieses Studienkollektiv auch Patienten mit bisher nicht symptomatisch gewordener koronarer Herzkrankheit eingeschlossen wurden, zum anderen unterschreitet die rechnerisch ermittelte altersabhängige Herzfrequenzobergrenze bei einem Alter von 70 Jahren die minimal geforderte Herzfrequenz von 105 Schlägen pro Minute. Eine den Klassifizierungskriterien entsprechende Auswertung ist bei den Studienteilnehmern, die älter als 70 Jahre sind, somit nicht durchführbar. Die Studie von B. Caref zeigt im Vergleich zu der hier durchgeführten Studie eine etwas geringere Hintergrundinzidenz für das Auftreten von T-Wellen Alternationen bei herzgesunden Probanden.

Eine weitere Untersuchung, bei der unter anderem auch die Inzidenz der T-Wellen Alternation bei gesunden Probanden ermittelt wurde, ist die 1998 auf dem Kongreß der American Heart Association vorgestellte Studie von G. Turitto [91] „Comparison of Heart Rate at Onset of T-Wave Alternans in Normals and Patients with Malignant Tachyarrhythmias“. Diese Untersuchung wurde durchgeführt, weil von mehreren Arbeitsgruppen berichtet wurde, daß aufgrund der altersabhängigen Herzfrequenzgrenze bei der Untersuchung relativ junger herzgesunder Probanden häufig positive T-Wellen Alternationsbefunde mit einem Einsetzen der T-Wellen Alternationen bei hohen Herzfrequenzen beobachtet wurden. Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, inwieweit eine altersunabhängige Herzfrequenzgrenze von 110 Schlägen/Minute das Auftreten von falsch positiven T-Wellen Alternationsbefunden speziell bei jungen Probanden minimiert. Zu diesem Zweck wurden zwei Gruppen gebildet, die eine übereinstimmende Altersstruktur aufwiesen (age-matched). Die erste Gruppe bestand aus 56 herzgesunden Probanden. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug  $63 \pm 6$  Jahre. Die zweite Gruppe bestand aus 27 Probanden mit einer kardialen Grunderkrankung (Ischämie  $n=21$ , dilatative Cardiomyopathie  $n=6$ ). Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug  $65 \pm 8$  Jahre. Alle Probanden dieser zweiten Gruppe hatten aufgrund ventrikulärer Tachykardien einen implantierbaren Defibrillator (ICD) erhalten. Die Ergebnisse zeigten, daß in der Gruppe der Herzgesunden bei 4 von 56 Probanden (7%) T-Wellen Alternationen nachweisbar waren. Bei einem dieser Probanden (1.8%) lag das Einsetzen der T-Wellen Alternationen unterhalb der Grenze von 110 Schlägen/Minute. Bei einem weiteren Probanden lag das Einsetzen der T-Wellen Alternationen mit 114 Schlägen/Minute nur knapp oberhalb der festgelegten Herzfrequenzgrenze. Zwei Probanden zeigten T-Wellen Alternationen, die bei einer Herzfrequenz von  $\geq 125$  Schläge/Minute einsetzten. In der Gruppe der Probanden mit kardialer Grunderkrankung, waren bei allen Probanden T-Wellen Alternationen nachweisbar. Bei 25 Probanden (93%) traten die T-Wellen Alternationen unterhalb der Herzfrequenzgrenze von 110 Schlägen/Minute auf. Nur 2 Probanden (7%) entwickelten T-Wellen Alternationen erst bei höheren Herzfrequenzen. Die Festlegung einer altersunabhängigen Herzfrequenzgrenze für das Einsetzen der T-Wellen Alternationen bei 110 Schlägen/Minute bewirkt eine Minimierung der falsch positiven T-Wellen Alternationsbefunde und somit eine Zunahme der Spezifität. Gleichzeitig zeigt diese Studie jedoch auch, daß es zu einem Verlust an Sensitivität kommt, da zwei der

Probanden mit einem erhöhten Arrhythmierisiko (klinisch dokumentierte VT) von dem System durch die neue Festlegung der Herzfrequenzgrenze nicht mehr als Risikopatienten identifiziert wurden. Vergleicht man die Ergebnisse der herzgesunden Probandengruppe mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, so zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit den Daten von G. Turitto. Im Unterschied zu den Daten von G. Turitto wurden bei der hier durchgeführten Studie höhere Werte der Alternansvoltage bei den zwei Probanden mit stark positivem T-Wellen Alternationsbefund gemessen. Inwieweit die Höhe der Alternansvoltage ein zusätzlicher prädiktiver Faktor ist, muß in weiteren Studien untersucht werden.

### ***Klinische Anwendbarkeit und Probleme der Methode***

In der hier vorliegenden Studie wurde die T-Wellen Alternationsmessung an einer Gruppe herzgesunder Probanden durchgeführt. Bei keinem der Teilnehmer lag eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Dementsprechend konnte die T-Wellen Alternationsmessung und die damit verbundene Belastungsergometrie bei allen Probanden ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden. Beim klinischen Einsatz dieses Systems, wird man jedoch sowohl jüngere Patienten mit guter körperlicher Leistungsfähigkeit als auch ältere Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit untersuchen. Die Frage, die sich nun in diesem Zusammenhang stellt ist, inwieweit dieses Meßverfahren auch bei einem solchen Patientenkollektiv erfolgreich eingesetzt werden kann. Ein limitierender Faktor dieser Methode ist die starke Herzfrequenzabhängigkeit. Für eine regelgerechte Auswertung muß von den Patienten eine Herzfrequenz von mindestens 105 Schlägen pro Minute erreicht werden. Um eine ausreichende Datenmenge für die Computeranalyse aufzuzeichnen, muß der Patient in der Lage sein, diese Herzfrequenz über einen Zeitraum von mehreren Minuten aufrecht zu erhalten. Mit Problemen muß somit bei Patienten gerechnet werden, die als pharmakologische Therapie die Einnahme eines Beta-Blockers verordnet bekommen haben. Die kardioprotektive Wirkung des Beta-Blockers beruht hauptsächlich auf einer Reduzierung und Beschränkung der Herzfrequenz. Ein Erreichen der erforderlichen Herzfrequenz von 105 Schlägen pro Minute wird in dieser Patientengruppe in Abhängigkeit von der Dosierung des Beta-Blockers und der körperlichen Leistungsfähigkeit nicht immer möglich sein. Ein weiterer Aspekt, der zu berücksichtigen ist, ist die Höhe des Noise-Levels

(Hintergrundrauschen / Signalartefakte). Da die Belastungsergometrie für die Patienten mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit eine wesentlich stärkere Beanspruchung darstellt, als dies bei dem in dieser Studie untersuchten gesunden Probandenkollektiv der Fall war, muß mit stärkeren Muskelartefakten aus dem Bereich der Oberkörpermuskulatur gerechnet werden. Die dadurch erhöhten Noise-Level können die Auswertung der Meßdaten erschweren. Zusammenfassend kann man sagen, daß die nicht-invasive T-Wellen Alternationsmessung bei allen Patienten anwendbar ist, die auch für eine standard Belastungsergometrie geeignet erscheinen. Eine Einschätzung der Belastungsfähigkeit des zu untersuchenden Patienten, unter Berücksichtigung der pharmakologischen Therapie, muß dabei jeweils individuell vom Untersucher vorgenommen werden.

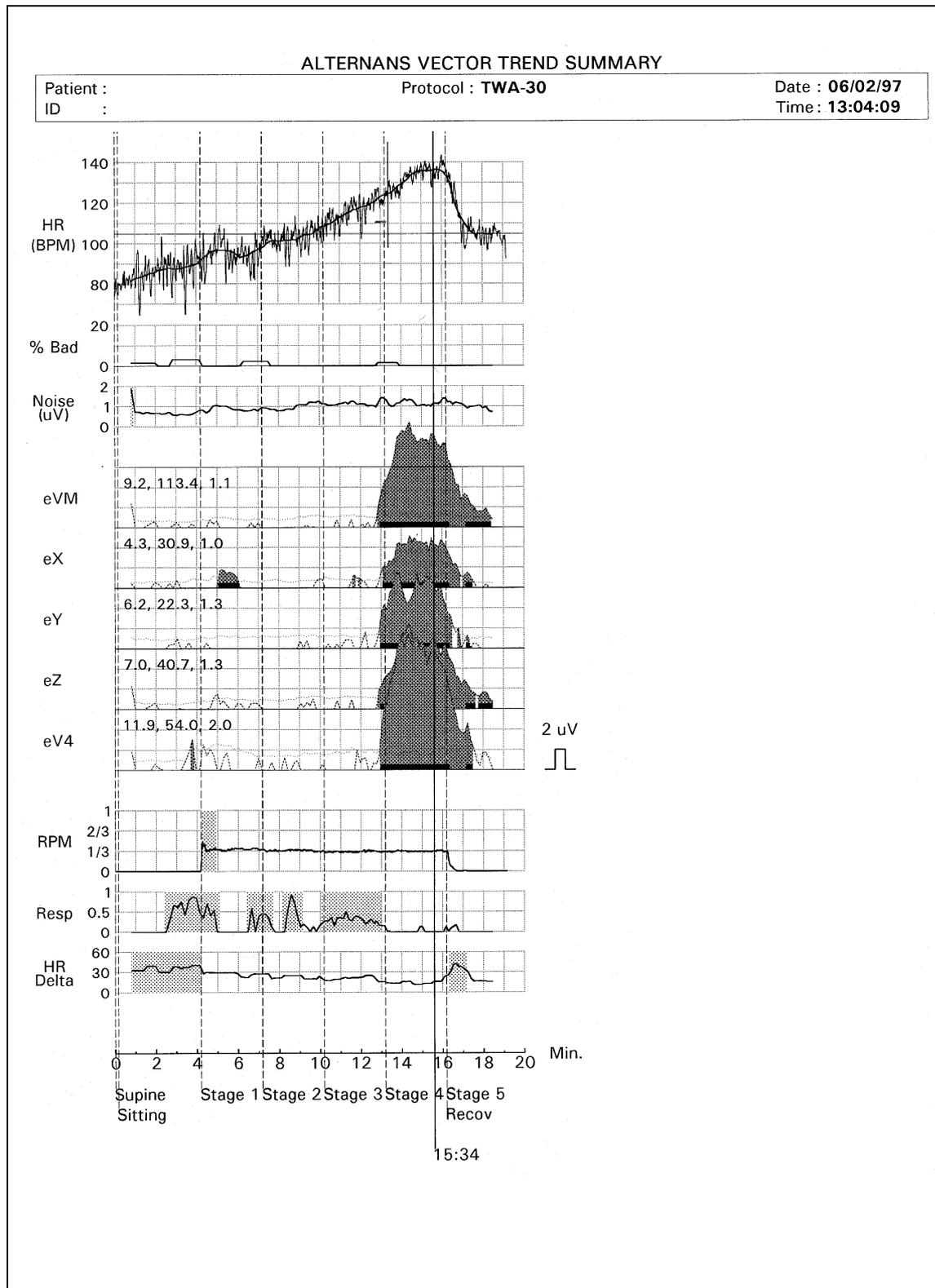
## **Ausblicke**

Die Erfahrungen, die ich während dieser Studie mit dem System CH2000™ der Firma Cambridge Heart gesammelt habe möchte ich abschließend wie folgt zusammenfassen. Eine Weiterentwicklung der Software mit Verbesserung der Algorithmen zur Erkennung von T-Wellen Alternationen und Differenzierung von Signalartefakten wird die klinische Nutzung des Meßverfahrens noch effizienter gestalten. Wünschenswert für die Routinediagnostik ist eine Standardisierung der Meßdatenauswertung und Interpretation. Um die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse zu verbessern, wäre es sinnvoll, die Klassifizierung der Messung noch weiter zu automatisieren und sie somit unabhängig vom Untersucher zu machen. Das Verfahren der T-Wellen Alternationsmessung sollte zur Risikostratifizierung von Patienten mit einem erhöhten Arrhythmierisiko angewandt werden. Die Frage, inwieweit dieses Meßverfahren tatsächliche zusätzliche Informationen zur Verfügung stellt, die mit den bereits klinisch eingesetzten nicht-invasiven Meßverfahren wie Spätpotentialanalyse, Analyse der Herzfrequenzvariabilität und Daten des Langzeit-EKGs nicht erfaßt werden, kann nur durch die Untersuchung großer Patientenkollektive beantwortet werden. Aus diesem Grund wurde im Januar 1998 eine Untersuchung an der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen gestartet, die zum Ziel hat, nicht-invasive Meßverfahren bei Postinfarktpatienten zur Risikostratifizierung einzusetzen und die Ergebnisse der einzelnen Meßverfahren zu analysieren und zu vergleichen. Diese prospektive Studie war zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht abgeschlossen.

## 5. Zusammenfassung

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen in den westlichen Industriestaaten an der Spitze der Todesursachenstatistiken. Der plötzliche Herztod tritt dabei als Erstmanifestation oder auch als Spätfolge einer zugrunde liegenden kardialen Erkrankung auf. In der Bundesrepublik Deutschland sterben jährlich mehr als 100.000 Menschen an plötzlichem Herzversagen. Ein neues nicht-invasives Meßverfahren zur Risikostratifizierung von ventrikulären Arrhythmien ist die T-Wellen Alternationsmessung. Die hier vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Inzidenz des Parameters T-Wellen Alternans in einer Population herzgesunder Probanden zu bestimmen und somit die Spezifität des Meßverfahrens zu ermitteln. Die Studie wurde an 48 herzgesunden Probanden in Form einer Belastungsergometrie durchgeführt. Als herzgesund eingestuft wurden alle Probanden mit unauffälliger klinischer Vorgeschichte, unauffälligem körperlichen Untersuchungsbefund, unauffälligem Belastungselektrokardiogramm und normalem Echokardiographie-befund. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug  $29,7 \pm 7,9$  Jahre. Die Altersobergrenze für die Aufnahme in diese Studie wurde bei 55 Jahren festgelegt, um das Vorhandensein bisher nicht symptomatisch gewordener koronarer Herzerkrankungen zu minimieren. Bei zwei der untersuchten Probanden konnten stark positive T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden. Bei fünf weiteren Probanden wurde ein schwach positiven TWA-Befund erhoben. Bei 38 Probanden konnten keine T-Wellen Alternationen nachgewiesen werden. Die Meßergebnisse von drei Probanden konnten aufgrund der Datenlage nicht sicher ausgewertet werden. Eine prädiktive Bedeutung in Bezug auf ein erhöhtes Arrhythmierisiko konnte bisher nur für stark positive T-Wellen Alternationsbefunde sicher nachgewiesen werden. Basierend auf den Daten dieser Studie ergibt sich eine Inzidenz der T-Wellen Alternation bei herzgesunden Probanden von 4,2% (2/48). Dies entspricht einer rechnerischen Spezifität von 96% für das Verfahren der T-Wellen Alternationsmessung.

## Anhang A: Beispiel für einen stark positiven TWA-Test



## ALTERNANS VECTOR SPECTRUM REPORT

University of Giessen

## PATIENT INFORMATION

Patient	:		Date	: 06/02/97
ID	:		Time	: 13:04:09
Height	:	Age : 24	Medications	:
Weight	:	Sex : m		:
Physician	:			:
Technician	:			:

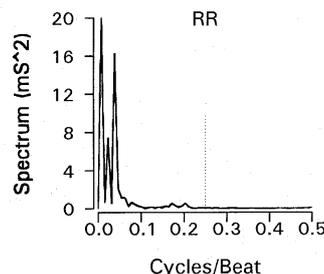
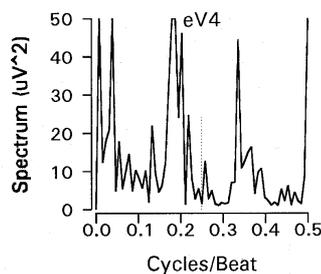
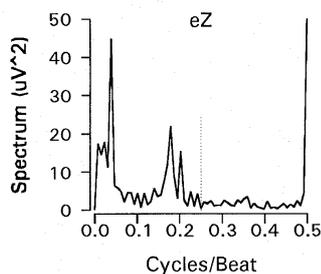
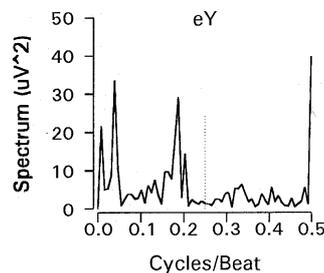
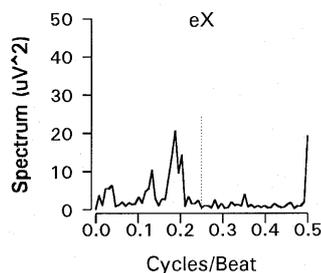
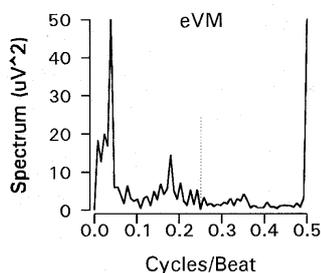
## TEST DETAIL

Protocol	: TWA-30	Test Time	: 15:34	HR	: 136 BPM	# Beats	: 128	Noise	: 1.13 $\mu$ V
Stage	: Stage 4	Stg Time	: 02:24	RPM	: 0.33 HR	% Bad	: 0.0		

## TEST RESULTS

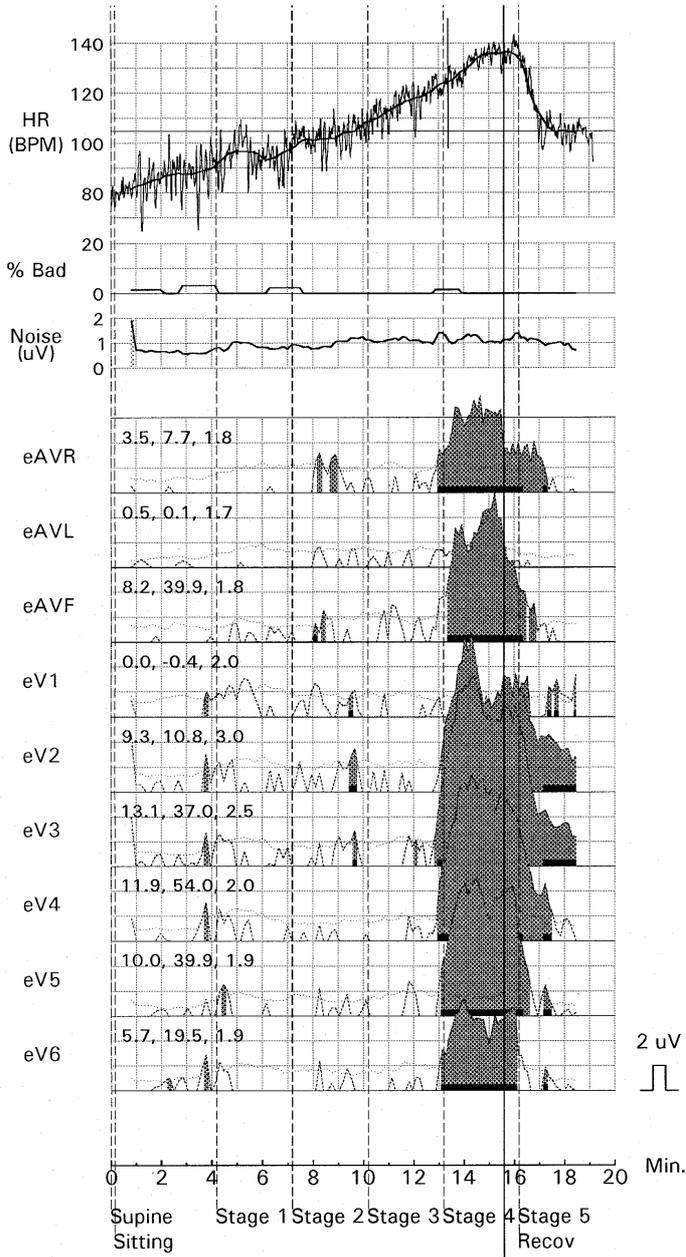
Max Valt of 11.86 in lead eV4 with ratio 53.97

	eVM	eX	eY	eZ	eV4
Valt ( $\mu$ V)	9.21	4.27	6.16	7.03	11.86
Ratio	113.35	30.85	22.33	40.67	53.97
Noise ( $\mu$ V)	1.13	1.00	1.34	1.27	1.98
Std ( $\mu$ V)	0.87	0.77	1.30	1.10	1.61



ALTERNANS 9 LEAD TREND SUMMARY

Patient : Protocol : TWA-30 Date : 06/02/97  
 ID : Time : 13:04:09



15:34

## ALTERNANS 9 LEAD SPECTRUM REPORT

University of Giessen

## PATIENT INFORMATION

Patient :			Date : <b>06/02/97</b>
ID :			Time : <b>13:04:09</b>
Height :	Age : <b>24</b>	Medications :	
Weight :	Sex : <b>m</b>		
Physician :			
Technician :			

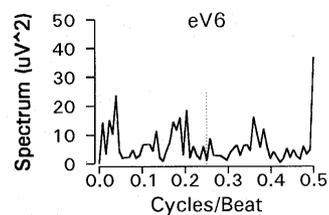
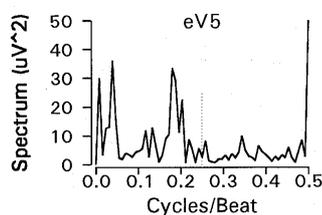
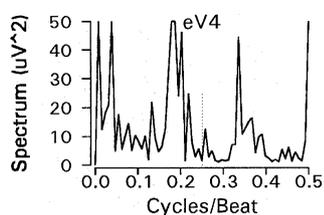
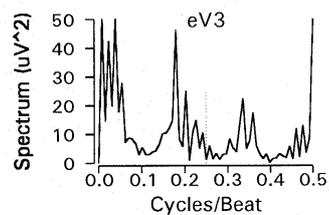
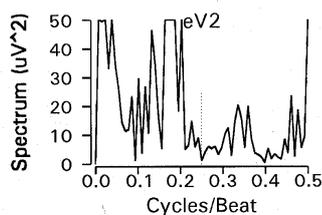
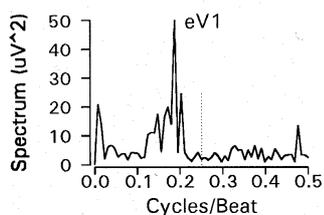
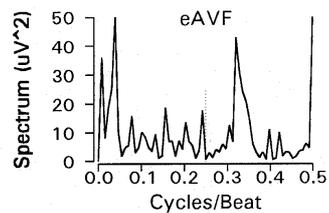
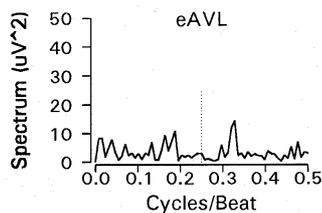
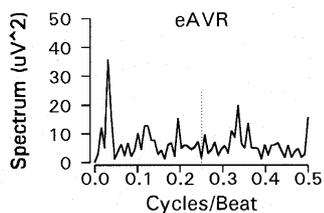
## TEST DETAIL

Protocol : <b>TWA-30</b>	Test Time : <b>15:34</b>	HR : <b>136 BPM</b>	# Beats : <b>128</b>	Noise : <b>1.13 <math>\mu</math>V</b>
Stage : <b>Stage 4</b>	Stg Time : <b>02:24</b>	RPM : <b>0.33 HR</b>	% Bad : <b>0.0</b>	

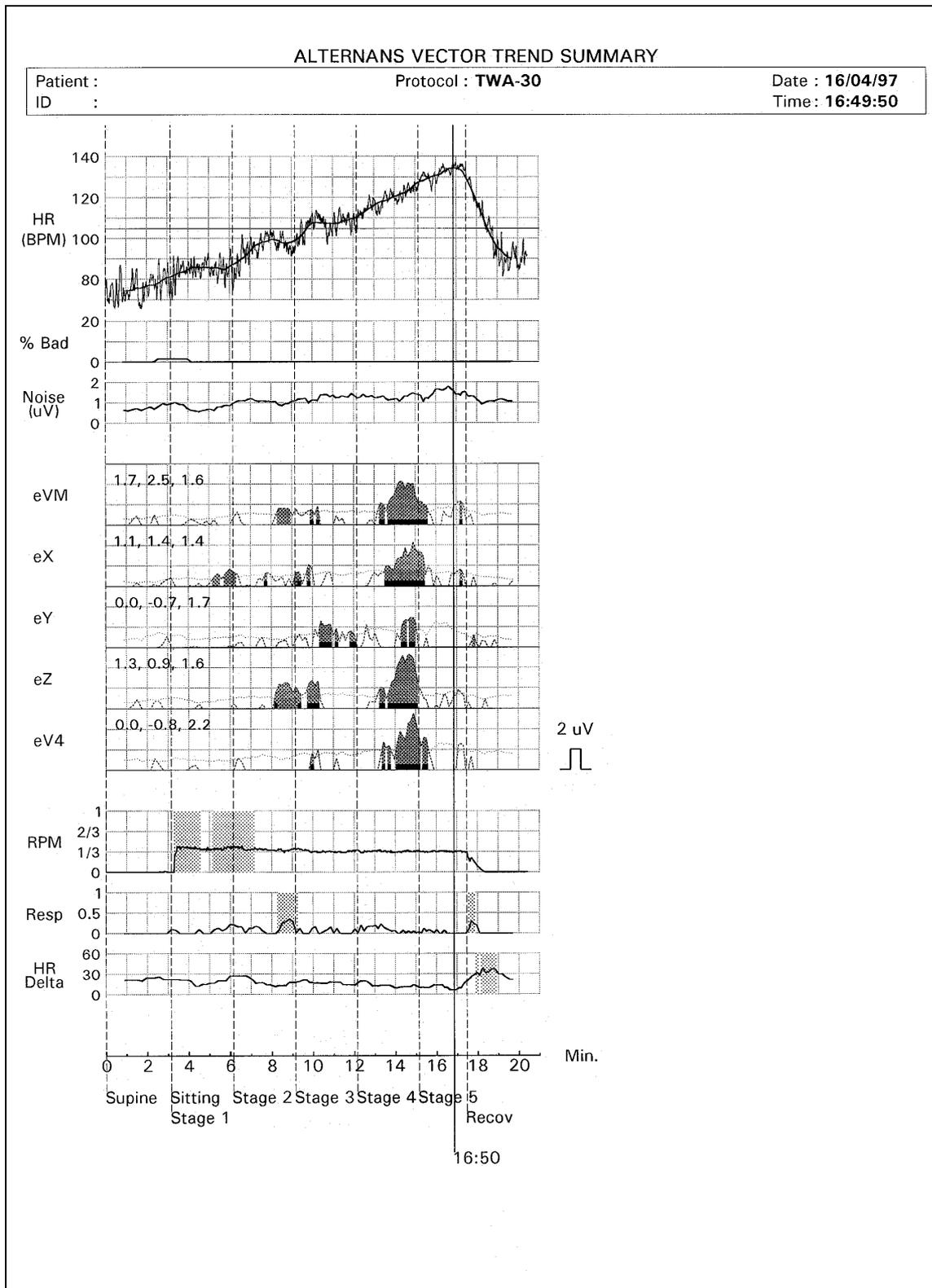
## TEST RESULTS

Max Valt of 13.13 in lead eV3 with ratio 36.97

	eAVR	eAVL	eAVF	eV1	eV2	eV3	eV4	eV5	eV6
Valt ( $\mu$ V)	3.52	0.52	8.17	0.00	9.28	13.13	11.86	9.96	5.74
Ratio	7.67	0.12	39.89	-0.42	10.80	36.97	53.97	39.87	19.53
Noise ( $\mu$ V)	1.82	1.66	1.82	2.01	3.05	2.46	1.98	1.94	1.92
Std ( $\mu$ V)	1.27	1.54	1.29	1.98	2.82	2.16	1.61	1.58	1.30



## Anhang B: Beispiel für einen schwach positiven TWA-Test



ALTERNANS VECTOR SPECTRUM REPORT

University of Giessen

PATIENT INFORMATION

Patient	:			Date	: 16/04/97
ID	:			Time	: 16:49:50
Height	:	Age	: 27	Medications	:
Weight	:	Sex	: m		:
Physician	:				:
Technician	:				:

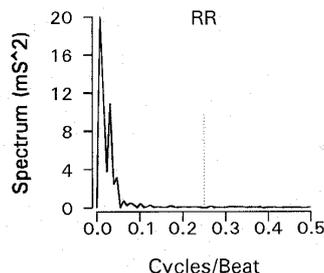
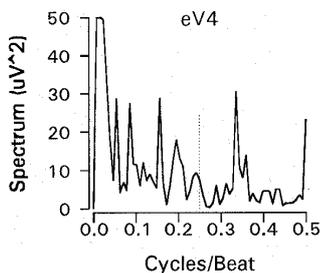
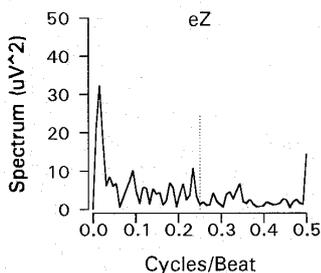
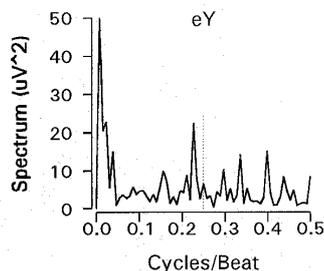
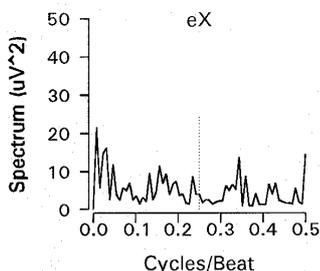
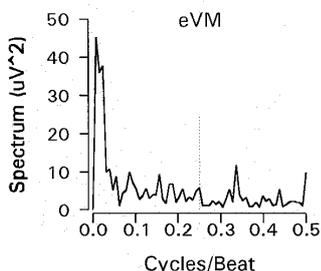
TEST DETAIL

Protocol	: TWA-30	Test Time	: 15:00	HR	: 126 BPM	# Beats	: 128	Noise	: 1.40 uV
Stage	: Stage 4	Stg Time	: 02:51	RPM	: 0.34 HR	% Bad	: 0.0		

TEST RESULTS

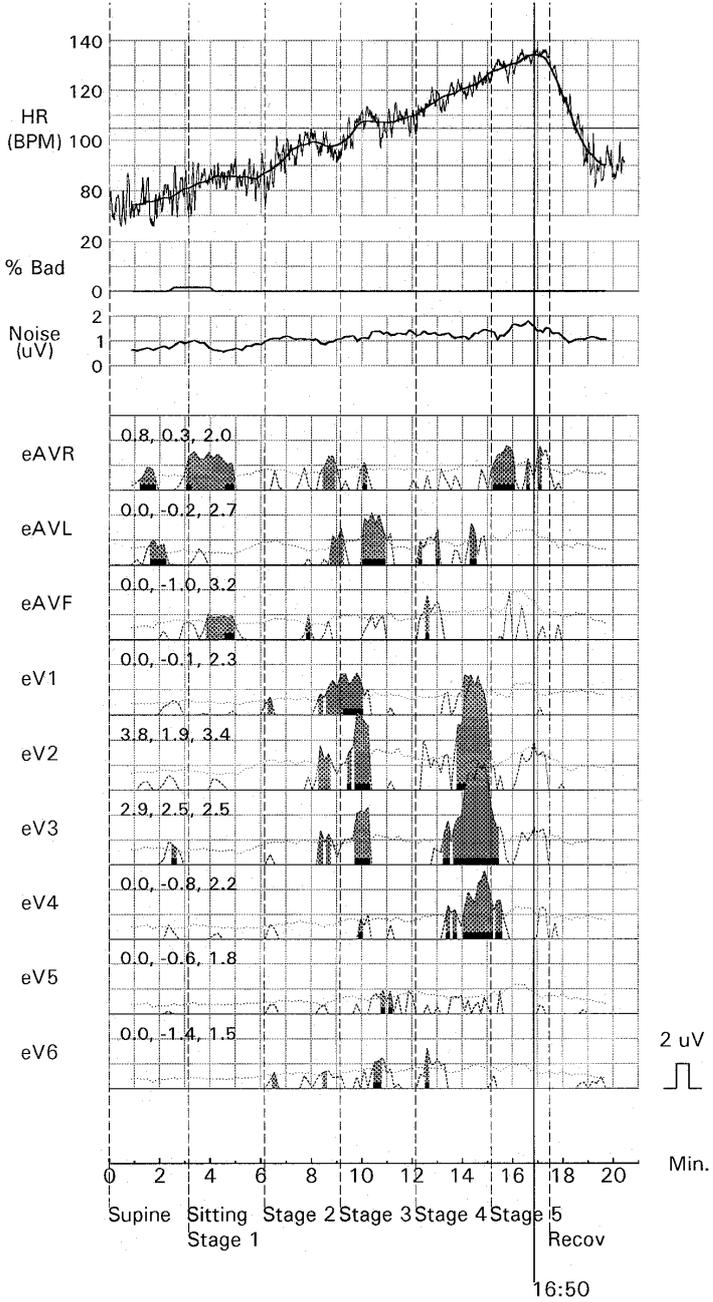
Max Valt of 4.57 in lead eV4 with ratio 15.22

	eVM	eX	eY	eZ	eV4
Valt (uV)	2.77	3.52	2.31	3.56	4.57
Ratio	5.31	8.80	2.00	16.74	15.22
Noise (uV)	1.40	1.47	1.74	1.34	1.50
Std (uV)	1.20	1.19	1.63	0.87	1.17



### ALTERNANS 9 LEAD TREND SUMMARY

Patient : \_\_\_\_\_ Protocol : **TWA-30** Date : **16/04/97**  
ID : \_\_\_\_\_ Time : **16:49:50**



## ALTERNANS 9 LEAD SPECTRUM REPORT

University of Giessen

## PATIENT INFORMATION

Patient :			Date : 16/04/97
ID :			Time : 16:49:50
Height :	Age : 27	Medications :	
Weight :	Sex : m		
Physician :			
Technician :			

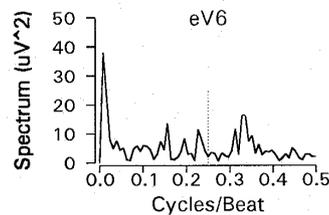
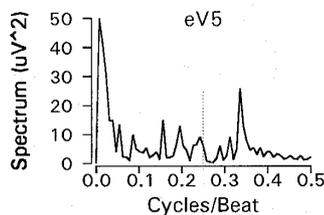
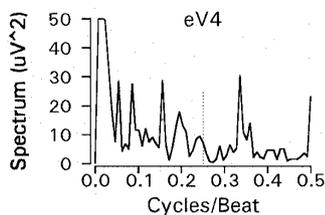
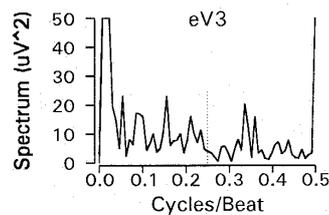
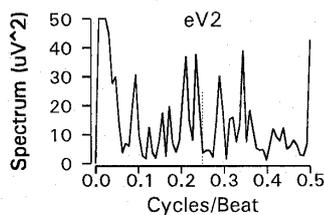
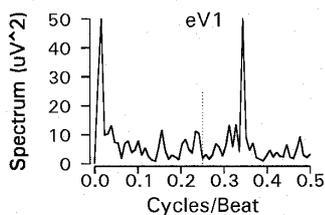
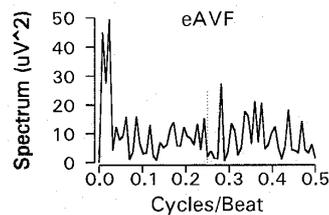
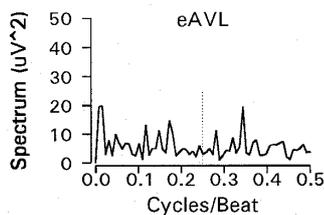
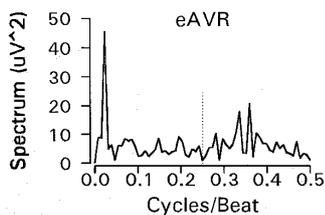
## TEST DETAIL

Protocol : TWA-30	Test Time : 15:00	HR : 126 BPM	# Beats : 128	Noise : 1.40 $\mu\text{V}$
Stage : Stage 4	Stg Time : 02:51	RPM : 0.34 HR	% Bad : 0.0	

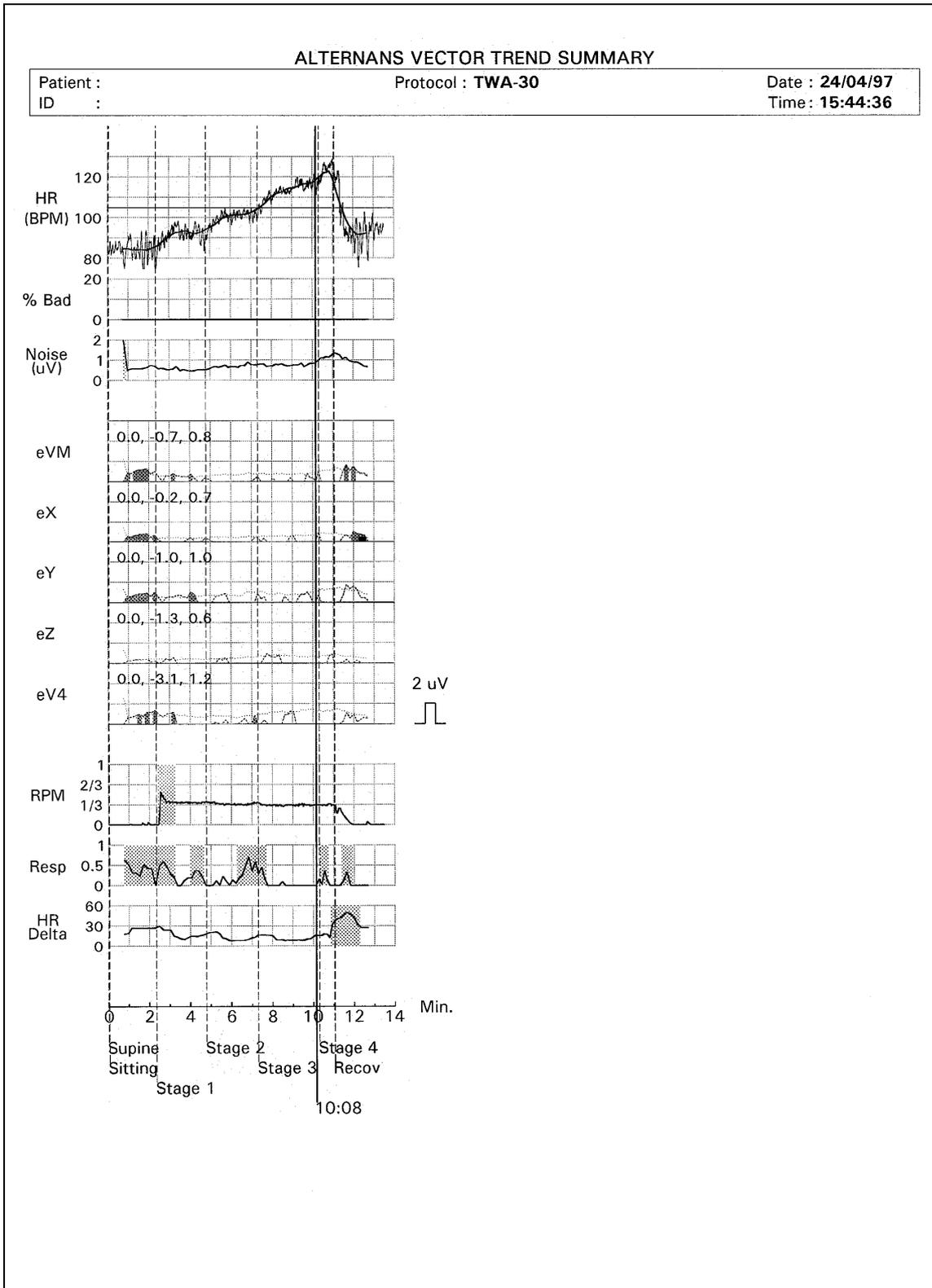
## TEST RESULTS

Max Valt of 6.92 in lead eV3 with ratio 22.13

	eAVR	eAVL	eAVF	eV1	eV2	eV3	eV4	eV5	eV6
Valt ( $\mu\text{V}$ )	0.00	0.00	0.00	0.00	6.03	6.92	4.57	0.60	0.00
Ratio	-1.38	-0.21	-0.98	-0.28	11.64	22.13	15.22	0.58	-0.37
Noise ( $\mu\text{V}$ )	1.95	2.06	2.68	1.99	2.48	1.80	1.50	1.30	1.59
Std ( $\mu\text{V}$ )	1.41	1.44	2.41	1.66	1.77	1.47	1.17	0.78	1.16



# Anhang C: Beispiel für einen negativen TWA-Test



ALTERNANS VECTOR SPECTRUM REPORT

University of Giessen

PATIENT INFORMATION

Patient	:			Date	: 04/24/97
ID	:			Time	: 15:44:36
Height	:	Age	: 41	Medications	:
Weight	:	Sex	: m		:
Physician	:				:
Technician	:				:

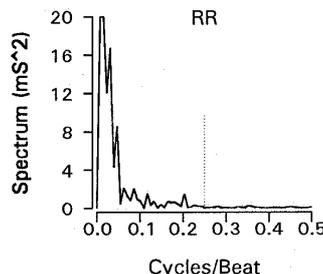
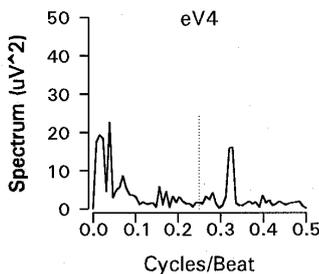
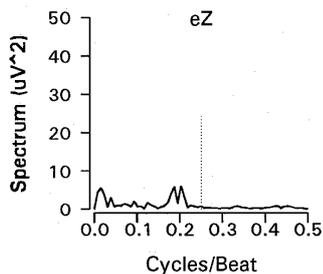
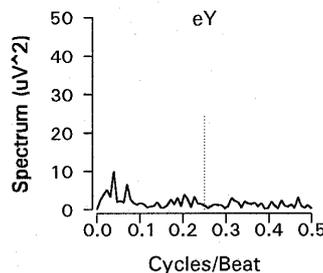
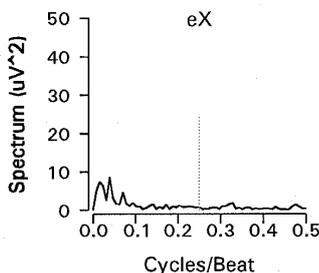
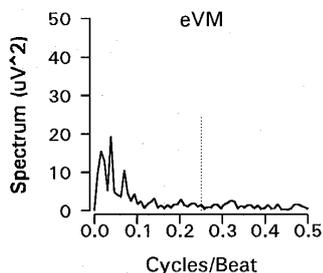
TEST DETAIL

Protocol	: TWA-30	Test Time	: 10:08	HR	: 118 BPM	# Beats	: 128	Noise	: 0.84 uV
Stage	: Stage 3	Stg Time	: 00:00	RPM	: 0.34 HR	% Bad	: 0.0		

TEST RESULTS

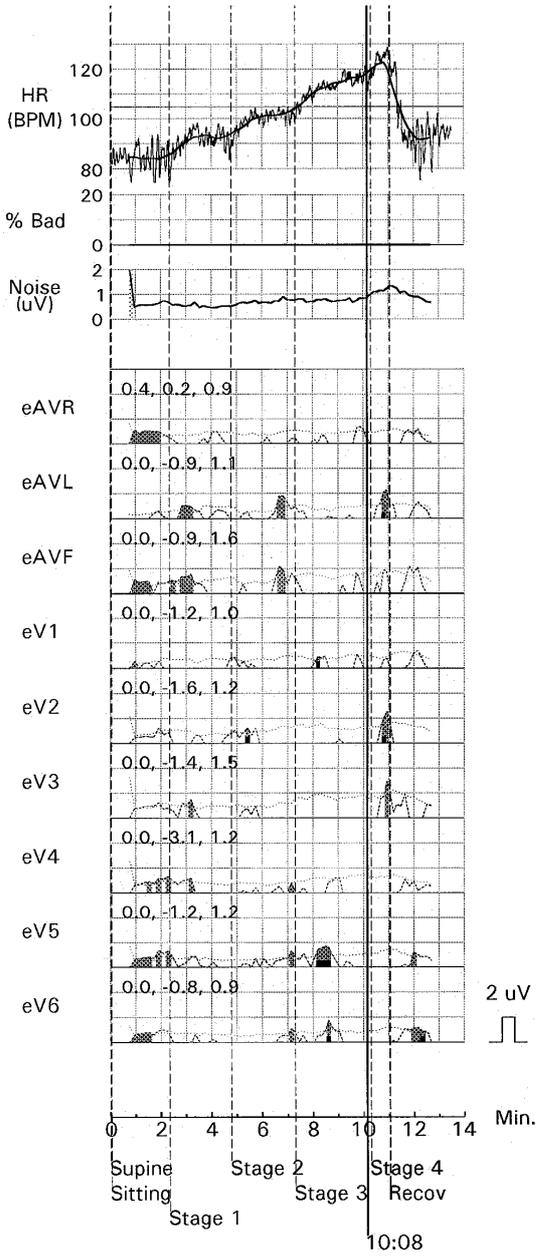
No lead has ratio > 3.0

	eVM	eX	eY	eZ	eV4
Valt (uV)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ratio	-0.67	-0.19	-0.96	-1.27	-3.12
Noise (uV)	0.84	0.69	1.02	0.58	1.21
Std (uV)	0.75	0.68	0.96	0.51	0.66



### ALTERNANS 9 LEAD TREND SUMMARY

Patient : Protocol : TWA-30 Date : 24/04/97  
ID : Time : 15:44:36



## ALTERNANS 9 LEAD SPECTRUM REPORT

University of Giessen

## PATIENT INFORMATION

Patient :			Date :	04/24/97
ID :			Time :	15:44:36
Height :		Age : 41	Medications :	
Weight :		Sex : m		
Physician :				
Technician :				

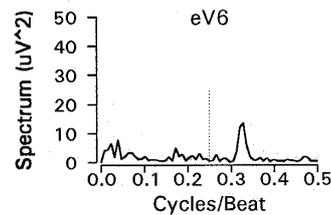
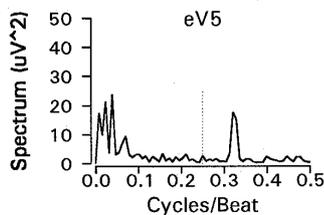
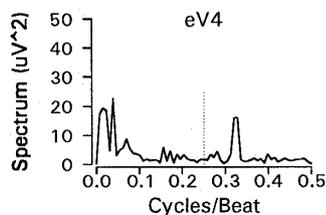
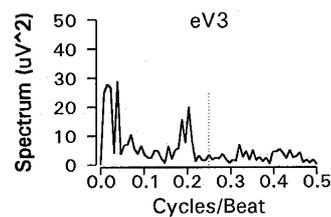
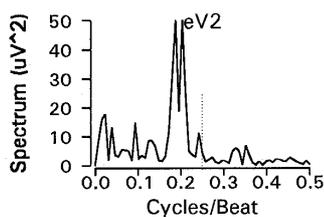
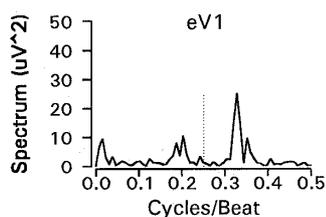
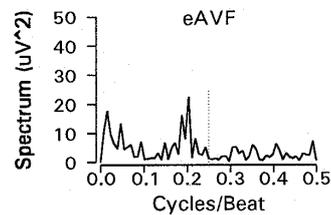
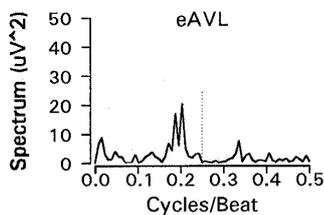
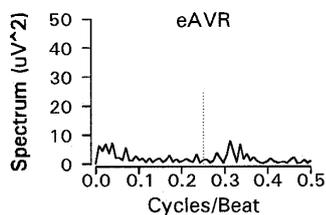
## TEST DETAIL

Protocol :	TWA-30	Test Time :	10:08	HR :	118 BPM	# Beats :	128	Noise :	0.84 $\mu\text{V}$
Stage :	Stage 3	Stg Time :	00:00	RPM :	0.34 HR	% Bad :	0.0		

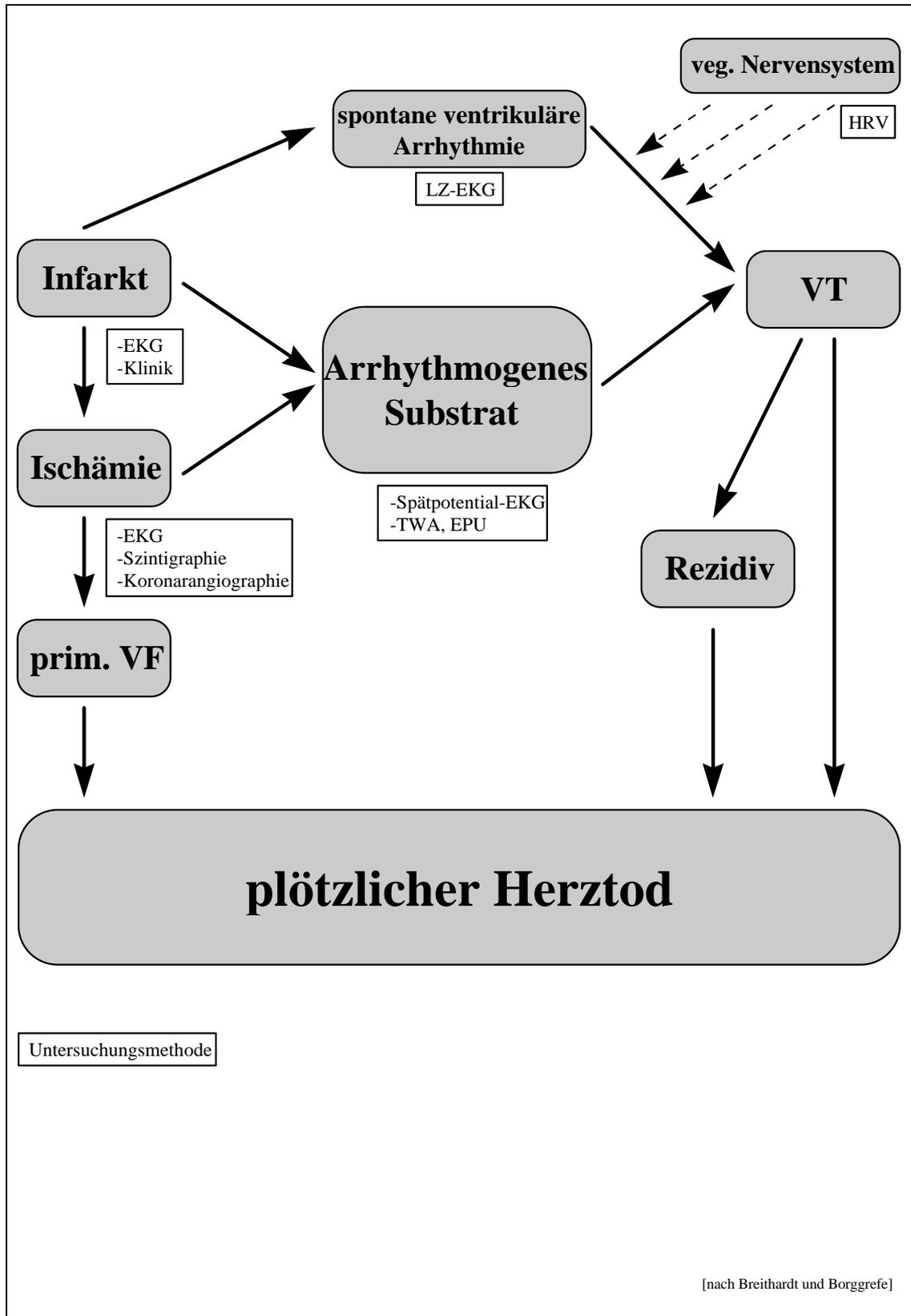
## TEST RESULTS

No lead has ratio &gt; 3.0

	eAVR	eAVL	eAVF	eV1	eV2	eV3	eV4	eV5	eV6
Valt ( $\mu\text{V}$ )	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ratio	0.16	-0.88	-0.95	-1.16	-1.62	-1.37	-3.12	-1.20	-0.80
Noise ( $\mu\text{V}$ )	0.90	1.10	1.60	0.98	1.20	1.54	1.21	1.15	0.87
Std ( $\mu\text{V}$ )	0.89	0.90	1.44	0.75	0.84	1.28	0.66	0.90	0.78



## Anhang D: Die Entstehungsmechanismen von ventrikulären Tachykardien und primärem Kammerflimmern.



## 7. Literaturverzeichnis

1. R. Adam, S. Akselrod, and R. J. Cohen. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis.  
*Computers in Cardiology*:307-310, 1981.
2. R. Adam, J. M. Smith, S. Akselrod, S. Nyberg, A. O. Powell, and R. J. Cohen. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation.  
*J.Electrocardiol.* 17 (3):209-218, 1984.
3. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Berger, and R. J. Cohen. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control.  
*Science* 213 (4504):220-222, 1981.
4. Albrecht, J. Arnold, S. Krishnamachari, and R. J. Cohen. Exercise recordings for the detection of T wave alternans. Promises and pitfalls.  
*J.Electrocardiol.* 29 Suppl:46-51:46-51, 1996.
5. A. Armoundas, D. S. Rosenbaum, J. N. Ruskin, H. Garan, and R. J. Cohen. Electrophysiologic Testing, Electrical Alternans and Signal Averaged Electrocardiography as Predictors of Arrhythmia-free Survival.  
*J.Am.Coll.Cardiol.*926-26, 1995. (Abstract)
6. Bardaji, F. Vidal, and C. Richart. T wave alternans associated with amiodarone.  
*J.Electrocardiol.* 26 (2):155-157, 1993.
7. S. Barr, A. Naas, M. Freeman, C. C. Lang, and A. D. Struthers. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure.  
*Lancet* 343 (8893):327-329, 1994.
8. de Luna Bayes, P. Coumel, and J. F. Leclercq. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases.  
*Am.Heart J* 117 (1):151-159, 1989.
9. de Luna AJ Bayes, Soldevila J. Guindo, and Prat X. Vinolas. Do silent myocardial ischemia and ventricular arrhythmias interact to result in sudden death?  
*Cardiol.Clin.* 10 (3):449-459, 1992.
10. P. Bethge. Linksvenrikuläre Funktion: Bedeutung für die Entstehung maligner Arrhythmien und den plötzlichen Herztod.  
*Internist-Berl.* 31 (Suppl.) (3):3-5, 1998.
11. T. Bigger, J. L. Fleiss, R. Kleiger, J. P. Miller, and L. M. Rolnitzky. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction.  
*Circulation* 69 (2):250-258, 1984.

12. Borggrefe, T. Fetsch, A. Martinez-Rubio, M. Makijarvi, and G. Breithardt. Prediction of arrhythmia risk based on signal-averaged ECG in postinfarction patients.  
*Pacing.Clin.Electrophysiol.* 20 (10 Pt 2):2566-2576, 1997.
13. Brachmann, M. Schweizer, T. Hilbel, and W. Kübler. Stellenwert neuer Verfahren zur Diagnoseverbesserung bei ventrikulären tachykarden Arrhythmien.  
*Internist* 34:417-422, 1993.
14. Breithardt, R. Becker, L. Seipel, R. R. Abendroth, and J. Ostermeyer. Non-invasive detection of late potentials in man--a new marker for ventricular tachycardia.  
*Eur.Heart J* 2 (1):1-11, 1981.
15. Breithardt, M. Borggrefe, A. Martinez-Rubio, and T. Budde. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias.  
*Eur.Heart J* 10 Suppl E:9-18:9-18, 1989.
16. Breithardt. How to avoid sudden cardiac death? Prognostic significance of ventricular late potentials.  
*Rev.Port.Cardiol.* 9 (11):885-888, 1990.
17. Breithardt, M. E. Cain, N. el-Sherif, N. C. Flowers, V. Hombach, M. Janse, M. B. Simson, and G. Steinbeck. Standards for analysis of ventricular late potentials using high- resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology.  
*Circulation* 83 (4):1481-1488, 1991.
18. Breithardt, M. Borggrefe, T. Fetsch, and T. Budde. New approaches to risk stratification after myocardial infarction.  
*J Cardiovasc.Pharmacol.* 17 Suppl 6:S82-6:S82-S86, 1991.
19. Buerschaper, B. D. Gonska, and K. P. Bethge. Prävalenz von Spätpotentialen im Hochverstärkungs-Elektrokardiogramm und von Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG bei Gesunden.  
*Z.Kardiol.* (80):516-522, 1991.
20. B. Caref, V. Stoyanovsky, R. J. Cohen, and N. el-Sherif. Incidence of T-wave alternans in normal subjects, and the effect of heart rate on onset.  
*Circulation* 96(Suppl.):I-582, 1997. (Abstract)
21. L. Chao, W. J. Chen, C. C. Wu, and Y. T. Lee. Torsade de pointes and T-wave alternans in a patient with brainstem hemorrhage.  
*Int.J.Cardiol.* 51 (2):199-201, 1995.
22. Chockalingam, A. Anantharamakrishnan, and C. Lakshmikanthan. A case of ST segment and T wave alternans.  
*J.Assoc.Physicians.India.* 31 (10):673-674, 1983.
23. Cinca, A. Sassine, P. Deceuninck, J. Roca, P. Gagne, H. Morena, and P. Puech. The dependence of T wave alternans on diastolic resting period duration.  
*Eur.J.Cardiol.* 7 (4):299-309, 1978.

- 
24. A. Clancy, J. M. Smith, and R. J. Cohen. A simple electrical-mechanical model of the heart applied to the study of electrical-mechanical alternans.  
*IEEE Trans.Biomed.Eng.* 38 (6):551-560, 1991.
  25. R. Denniss, D. A. Richards, D. V. Cody, P. A. Russell, A. A. Young, M. J. Cooper, D. L. Ross, and J. B. Uther. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction.  
*Circulation* 74 (4):731-745, 1986.
  26. R. Denniss, D. A. Richards, D. V. Cody, P. A. Russell, A. A. Young, D. L. Ross, and J. B. Uther. Correlation between signal-averaged electrocardiogram and programmed stimulation in patients with and without spontaneous ventricular tachyarrhythmias.  
*Am.J.Cardiol.* 59 (6):586-590, 1987.
  27. Drory, Y. Turetz, Y. Hiss, B. Lev, E. Z. Fisman, A. Pines, and M. R. Kramer. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age.  
*Am.J Cardiol.* 68 (13):1388-1392, 1991.
  28. A. Estes, G. Michaud, D. P. Zipes, N. el-Sherif, F. J. Venditti, D. S. Rosenbaum, P. Albrecht, P. J. Wang, and R. J. Cohen. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias.  
*Am.J.Cardiol.* 80 (10):1314-1318, 1997.
  29. G. Farrell, Y. Bashir, T. Cripps, M. Malik, J. Poloniecki, E. D. Bennett, D. E. Ward, and A. J. Camm. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram.  
*J Am.Coll.Cardiol.* 18 (3):687-697, 1991.
  30. Fisch, R. E. Edmands, and K. Greenspan. T wave alternans: an association with abrupt rate change.  
*Am.Heart J.* 81 (6):817-821, 1971.
  31. R. Gold, D. M. Bloomfield, K. P. Anderson, D. J. Wilber, N. el-Sherif, W. J. Groh, E. S. Kaufman, and R. J. Cohen. T Wave Alternans Predicts Arrhythmia Vulnerability in Patients Undergoing Electrophysiology Study.  
*Circulation* 98:I-647, 1998. (Abstract)
  32. A. Gomes, S. L. Winters, and J. IP. Signal Averaging of the Surface QRS Complex: Practical Applications.  
*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2:316-330, 1991.
  33. S. Green, M. P. Fuller, and R. L. Lux. Three-dimensional distribution of ST-T wave alternans during acute ischemia.  
*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 8 (12):1413-1419, 1997.
  34. A. Habbab and N. el-Sherif. TU alternans, long QTU, and torsade de pointes: clinical and experimental observations.  
*Pacing.Clin.Electrophysiol.* 15 (6):916-931, 1992.

35. W. Hamburger, L. N. Katz, and O. Saphir. Electrical alternans: a clinical study with a report of two necropsies.  
*JAMA* (106):902-905, 1936.
36. Hashimoto and M. Nakashima. Evidence for a link between mechanical and electrical alternans in acutely ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. *Acta Physiol.Scand.* 141 (1):63-70, 1991.
37. E. Hering. Experimentelle Studie an Säugetieren über das Elektrokardiogramm. *Zeitschrift f.exp.Pathologie u.Therapie* (7):363-378, 1909.
38. Herms, J. Siebels, M. Schneider, and K. H. Kuck. Prospective long-term ECG study of 100 patients surviving sudden cardiac death.  
*Z.Kardiol.* 81 (12):673-680, 1992.
39. Hirayama, H. Saitoh, H. Atarashi, and H. Hayakawa. Electrical and mechanical alternans in canine myocardium in vivo. Dependence on intracellular calcium cycling.  
*Circulation* 88 (6):2894-2902, 1993.
40. H. Hohnloser, T. Klingenheben, M. Zabel, Y. G. Li, P. Albrecht, and R. J. Cohen. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans.  
*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 8 (9):987-993, 1997.
41. Hort, W. Strunk, F. A. Eckner, and R. H. Kirschner. Pathologic-anatomic findings in sudden heart death.  
*Z.Kardiol.* 78 (10):619-632, 1989.
42. Houltz, B. Darpo, N. Edvardsson, P. Blomstrom, J. Brachmann, H. J. Crijns, S. M. Jensen, E. Svernhage, H. Vallin, and K. Swedberg. Electrocardiographic and clinical predictors of torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: a prospective study.  
*Pacing.Clin.Electrophysiol.* 21 (5):1044-1057, 1998.
43. H. Kalter and M. L. Schwartz. Electrical alternans.  
*N Y State J Med* (1):1164-1166, 1948.
44. B. Kannel and A. Schatzkin. Sudden death: lessons from subsets in population studies.  
*J Am.Coll.Cardiol.* 5 (6 Suppl):141B-149B, 1985.
45. T. Kaplan. Geometrical techniques for analyzing ECG dynamics.  
*J.Electrocardiol.* 24 Suppl:77-82:77-82, 1992.
46. Kappenberger and M. Fromer. Sudden cardiac death: possibilities of interventional therapy.  
*Z.Kardiol.* 81 (5):246-248, 1992.
47. G. Kavesh, S. R. Shorofsky, S. E. Sarang, and M. R. Gold. Effect of heart rate on T wave alternans.  
*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 9 (7):703-708, 1998.

- 
48. Klingenhoben, M. Zabel, J. Peetermans, R. J. Cohen, and S. H. Hohnloser. Assessment of T-wave alternans for prediction of recurrent ventricular tachycardia/fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 96(Suppl.):I-715, 1998. (Abstract)
  49. Kober, C. Torp-Pedersen, H. Elming, and H. Burchardt. Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Pacing.Clin.Electrophysiol.* 20 (10 Pt 2):2553-2559, 1997.
  50. Konta, K. Ikeda, M. Yamaki, K. Nakamura, K. Honma, I. Kubota, and S. Yasui. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. *Circulation* 82 (6):2185-2189, 1990.
  51. S. Kremers, J. M. Miller, and M. E. Josephson. Electrical alternans in wide complex tachycardias. *Am.J.Cardiol.* 56 (4):305-308, 1985.
  52. R. Laurita, A. Singal, J. M. Pastore, and D. S. Rosenbaum. Spatial Heterogeneity of Calcium Transients May Explain Action Potential Dispersion During T-wave Alternans. *Circulation* 98:I-187, 1998. (Abstract)
  53. Lewis. Notes upon alternation of the heart. *Q J Med* (4):141-144, 1910.
  54. Lowel, M. Lewis, U. Keil, W. Koenig, A. Hormann, H. D. Bolte, and J. Gostomzyk. The myocardial infarct status of a South German population: results of the Augsburg myocardial infarct register 1985. *Z.Kardiol.* 77 (8):481-489, 1988.
  55. Lowel, M. Lewis, U. Keil, A. Hormann, H. D. Bolte, S. Willich, and J. Gostomzyk. Temporal trends in myocardial infarct morbidity, mortality and 28-day fatalities and medical management. Results of the Augsburg Myocardial Infarct Register 1985 to 1992. *Z.Kardiol.* 84 (8):596-605, 1995.
  56. Lown, B. Wolf, M. Approaches of sudden death from coronary heart disease *Circulation* 54:130-142, 1971
  57. S. MacMurdy, S. R. Shorofsky, R. W. Peters, M. R. Olsovsky, and M. R. Gold. The Accuracy of T wave Alternans to Predict the Inducibility of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 98:I-648, 1998. (Abstract)
  58. J. Maron, W. C. Roberts, H. A. McAllister, D. R. Rosing, and S. E. Epstein. Sudden death in young athletes. *Circulation* 62 (2):218-229, 1980.

59. J. Maron, J. Shirani, L. C. Poliac, R. Mathenge, W. C. Roberts, and F. O. Mueller. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles.  
*JAMA* 276 (3):199-204, 1996.
60. Meinertz, T. Hofmann, and M. Zehender. Der plötzliche Herztod: Läßt sich die individuelle Gefährdung vorhersagen?  
*Z.gesamte Inn.Med.* 47:181-188, 1992.
61. Momiyama, J. Hartikainen, H. Nagayoshi, P. Albrecht, J. Kautzner, R. C. Saumarez, W. J. McKenna, and A. J. Camm. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy.  
*Jpn.Circ.J.* 61 (8):650-656, 1997.
62. A. Murda'h, W. J. McKenna, and A. J. Camm. Repolarization alternans: techniques, mechanisms, and cardiac vulnerability.  
*Pacing.Clin.Electrophysiol.* 20:2641-2657, 1997.
63. J. Myerburg, K. M. Kessler, and A. Castellanos. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment.  
*Ann.Intern.Med.* 119 (12):1187-1197, 1993.
64. Navarro-Lopez, J. Cinca, G. Sanz, A. Periz, J. Magrina, and A. Betriu. Isolated T wave alternans.  
*Am.Heart J.* 95 (3):369-374, 1978.
65. Navarro-Lopez, J. Cinca, G. Sanz, J. Magrina, and A. Betriu. Isolated T wave alternans elicited by hypocalcemia in dogs.  
*J.Electrocardiol.* 11 (2):103-108, 1978.
66. D. Nearing, A. H. Huang, and R. L. Verrier. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave.  
*Science* 252 (5004):437-440, 1991.
67. D. Nearing and R. L. Verrier. T-wave alternans magnitude but not ST-segment changes correlate with spontaneous ventricular tachycardia and fibrillation during coronary artery occlusion and reperfusion in canines.  
*Circulation* 88:627-627, 1993.
68. D. Nearing and R. L. Verrier. Personal computer system for tracking cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave.  
*J.Appl.Physiol.* 74 (5):2606-2612, 1993.
69. D. Nearing, S. N. Oesterle, and R. L. Verrier. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human.  
*Cardiovasc.Res.* 28 (9):1440-1449, 1994.
70. Ch. Perings, F. C. Schoebel, M. Hennersdorf, E. G. Vester, and B. E. Strauer. Plötzlicher Herztod junger Menschen.  
*Dtsch.med.Wschr.* 121:1169-1175, 1996.

- 
71. B. Platt, J. M. Vijgen, P. Albrecht, G. F. Van Hare, M. D. Carlson, and D. S. Rosenbaum. Occult T wave alternans in long QT syndrome. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 7 (2):144-148, 1996.
  72. Puletti, M. Curione, G. Righetti, and G. Jacobellis. Alternans of the ST segment and T wave in acute myocardial infarction. *J.Electrocardiol.* 13 (3):297-300, 1980.
  73. A. Raeder, D. S. Rosenbaum, R. Bhasin, and R. J. Cohen. Alternating morphology of the QRST complex preceding sudden death. *N.Engl.J.Med.* 326 (4):271-272, 1992.
  74. Reinhardt, M. Makijarvi, T. Fetsch, A. Martinez-Rubio, D. Bocker, M. Block, M. Borggrefe, and G. Breithardt. Reduced beat-to-beat changes of heart rate: an important risk factor after acute myocardial infarction. *Cardiology* 87 (2):104-111, 1996.
  75. S. Rosenbaum, D. T. Kaplan, A. Kanai, L. Jackson, H. Garan, R. J. Cohen, and G. Salama. Repolarization inhomogeneities in ventricular myocardium change dynamically with abrupt cycle length shortening. *Circulation* 84 (3):1333-1345, 1991.
  76. S. Rosenbaum, B. He, and R. J. Cohen. New Approaches for Evaluating Cardiac Electrical Activity: Repolarization Alternans and Body Surface Laplacian Imaging. In: *Zipes and Jalife Cardiac Electrophysiology (From Cell to Bedside)* 1994, p. 1187-1197.
  77. S. Rosenbaum, L. E. Jackson, J. M. Smith, H. Garan, J. N. Ruskin, and R. J. Cohen. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N.Engl.J.Med.* 330 (4):235-241, 1994.
  78. S. Rosenbaum, X. Fang, and J. A. Mackall. How to Detect ECG T-Wave Alternans in Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1027-40, 1995. (Abstract)
  79. S. Rosenbaum, P. Albrecht, and R. J. Cohen. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 7 (11):1095-1111, 1996.
  80. B. Rosenbaum and R. S. Acunzo. Pseudo 2:1 atrioventricular block and T wave alternans in the long QT syndromes. *J.Am.Coll.Cardiol.* 18 (5):1363-1366, 1991.
  81. J. Rozanski and M. Kleinfeld. Alternans of the ST segment of T wave. A sign of electrical instability in Prinzmetal's angina. *Pacing.Clin.Electrophysiol.* 5 (3):359-365, 1982.
  82. S. Rubenstein and S. L. Lipsius. Premature beats elicit a phase reversal of mechano-electrical alternans in cat ventricular myocytes. A possible mechanism for reentrant arrhythmias. *Circulation* 91 (1):201-214, 1995.

83. Saitoh, J. C. Bailey, and B. Surawicz. Action potential duration alternans in dog Purkinje and ventricular muscle fibers. Further evidence in support of two different mechanisms.  
*Circulation* 80 (5):1421-1431, 1989.
84. A. Salerno, M. Previtali, C. Panciroli, C. Klersy, M. Chimienti, Bonora M. Regazzi, E. Marangoni, C. Falcone, L. Guasti, and C. Campana. Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in man. The role and significance of R-ST-T alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment.  
*Eur.Heart J.* 7 Suppl A:63-75:63-75, 1986.
85. M. Smith, B. Blue, E. A. Clancy, C. R. Valeri, and R. J. Cohen. Subtle Alternating Electrocardiographic Morphology as an Indicator of Decreased Cardiac Electrical Stability.  
*Computers in Cardiology* (12):109-113, 1985.
86. M. Smith, E. A. Clancy, C. R. Valeri, J. N. Ruskin, and R. J. Cohen. Electrical alternans and cardiac electrical instability.  
*Circulation* 77 (1):110-121, 1988.
87. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Sterbefälle 1990 bis 1995 und Sterbefälle 1995 nach Altersgruppen.  
*StBA, FS 12, R4*, 1995.
88. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Europäische Union Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen.  
*Statistisches Jahrbuch 1996 für das Ausland*, 1996.
89. Statistisches Bundesamt Zweigstelle Berlin. Sterbefälle nach ausgewählten Ursachen im internationalen Vergleich.  
*StBA D-625, 97-4*, 1997.
90. Surawicz and C. Fisch. Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations.  
*J.Am.Coll.Cardiol.* 20 (2):483-499, 1992.
91. Turitto, E. B. Caref, R. Pedalino, G. el-Attar, M. Hela, A. Mohamed, V. Stoyanovsky, and N. el-Sherif. Comparison of Heart Rate at Onset of T-Wave Alternans in Normals and Patients with Malignant Tachyarrhythmias.  
*Circulation* 98:I-647, 1998. (Abstract)
92. Vergassola,R. Isolated T wave alternans.  
*Am.Heart J.* 97 (2):271-272, 1979.
93. L. Verrier and B. D. Nearing. Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation.  
*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 5 (5):445-461, 1994.
94. L. Verrier and B. D. Nearing. T Wave Alternans as a Harbinger of Ischemia-Induced Sudden Cardiac Death. In: *Zipes and Jalife Cardiac Electrophysiology (From Cell to Bedside)* 1994, p. 467-477.

- 
95. L. Verrier and P. H. Stone. Exercise stress testing for T wave alternans to expose latent electrical instability.  
*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 8 (9):994-997, 1997.
  96. von Haberl, P. Steinbigler, G. Jilge, R. Pulter, and G. Steinbeck. Spätpotentiale als Risikoparameter nach Herzinfarkt.  
*Fortschr.Med.* 109 (1):27-30, 1991.
  97. R. von Leitner. Prognostic significance of noninvasively detected ventricular late potentials.  
*Herz.* 9 (1):26-33, 1984.
  98. Zabel, O. Mauss, K. Lim, M. R. Franz, and S. H. Hohnloser. Microvolt and Macrovolt Alternans of Action Potentials and the T wave in an Isolated Rabbit Heart Model.  
*Circulation* 98:I-10, 1998. (Abstract)
  99. Zareba, A. J. Moss, S. le Cessie, and W. J. Hall. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome.  
*J.Am.Coll.Cardiol.* 23 (7):1541-1546, 1994.
  100. Zareba, F. Badilini, and A. J. Moss. Automatic detection of spatial and dynamic heterogeneity of repolarization.  
*J.Electrocardiol.* 27 Suppl:66-72:66-72, 1994.
  101. Zehender, T. Faber, and H. Just. Akute Myokardischämie, ventrikuläre Tachyarrhythmien und plötzlicher Herztod.  
*Dtsch.med.Wschr.* 119:1786-1791, 1994.

## 8. Lebenslauf

### Angaben zur Person:

**Name:** Stefan Weber  
**Geburtsort:** Hagen (NRW)  
**Geburtsdatum:** 17.07.1972  
**Familienstand:** ledig  
**Nationalität:** deutsch  
**Eltern:** Margrit Weber und Jürgen Weber

### Schulischer Werdegang:

**September 1979 bis Juli 1980** Liebfrauen-Grundschule Hagen  
**September 1980 bis Juli 1983** Albert-Schweitzer-Grundschule Schwerte  
**September 1983 bis April 1992** Friedrich-Bährens-Gymnasium Schwerte  
**17.06.1992** Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst:

**01.07.1992-30.09.1993** Zivildienst im ev. Krankenhaus Schwerte im Bereich Krankenpflege

### Universitärer-Werdegang:

**Sommersemester 1994** Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen  
**April 1996** Ärztliche Vorprüfung  
**April 1997** 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
**September 1999** 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
**Oktober 2000** 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr

Chirurgie, Innere Medizin und Anaesthesiologie

### Arzt im Praktikum:

seit 01.12.2000

## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Tillmanns, Leiter der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Bereitstellung des Themas.

Herrn PD Dr. B. Waldecker möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung, die Aufnahme in die Arbeitsgruppe für Elektrophysiologie und für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit in der Abteilung für Elektrophysiologie danken.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Ärztinnen und Ärzten der Medizinischen Klinik danken, die durch ihre Unterstützung und Teilnahme an der Studie zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Studienkolleginnen und Kollegen, sowie alle Freunde und Bekannte, die sich als weitere freiwillige Probanden für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.