

I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Störung der Repolarisation bei Herzinfarktpatienten  
mit belastungsinduzierten Perfusionsstörungen  
und sympathischem Innervationsdefekt des Myokards**

Monika Renate Seidl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors  
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. G. Schmidt  
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 22.07.2004 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

**Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Patienten</b>	3
<b>3. Methoden</b>	5
<b>Nuklearmedizinische Untersuchungen</b>	5
Methodik der SPECT-Untersuchungen	5
Durchführung der <sup>123</sup> Iod-MIBG-Szintigraphie	6
Durchführung der Ruhe- <sup>201</sup> Thallium/Streß- <sup>99m</sup> Technetium-MIBI-Perfusionsszintigraphie	7
Auswertung der SPECT-Bildsequenzen	9
Definition von Perfusionsdefektgröße und Thallium-MIBG-Mismatch	9
<b>Das Langzeit-EKG</b>	10
Aufzeichnung und Computerauswertung der Langzeit-EKGs	10
QT-Analyse im Pathfinder 700	10
<b>Frequenzkorrektur der QT-Intervalle</b>	14
<b>Statistische Auswertung</b>	19
<b>4. Ergebnisse</b>	20
<b>Schweregrad der Erkrankung und QT-Intervalldauer</b>	21
Anzahl der betroffenen Gefäße	21
Infarktgröße	22
<b>Belastungsinduzierter Perfusionsdefekt</b>	23
<b>TI-MIBG-Mismatch</b>	27
<b>5. Diskussion</b>	29
<b>QT-Dauer und belastungsinduzierter Perfusionsdefekt</b>	29
<b>QT-Dauer und TI-MIBG-Mismatch</b>	31
<b>QT-Dauer als Risikofaktor</b>	32
<b>6. Zusammenfassung</b>	34
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	36
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	42
<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	43
<b>10. Danksagung</b>	44
<b>11. Lebenslauf</b>	45

## 1. Einleitung

Das klinische Interesse am QT-Intervall wurde im Jahre 1957 geweckt, als Jervell, Lange-Nielsen (20) und einige Jahre später Romano et al. (36) sowie Ward (46) Familien beschrieben, deren Mitglieder gehäuft am plötzlichen Herztod verstarben und eine deutliche Verlängerung ihrer QT-Intervalle aufwiesen. Nachdem der Zusammenhang zwischen verlängertem QT-Intervall und dem Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien in der Patientengruppe des idiopathischen Syndroms des verlängerten QT-Intervalls (LQTS) klar geworden war, untersuchten zahlreiche Arbeitsgruppen, ob ein solcher Zusammenhang auch in anderen Patientenkollektiven zu finden sei. Besondere Aufmerksamkeit galt hierbei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Schwartz und Wolf (40) konnten 1978 erstmals zeigen, daß Postinfarktpatienten mit einem verlängerten frequenzkorrigierten QT-Intervall ein, um den Faktor 2,16 erhöhtes Risiko hatten am plötzlichen Herztod zu versterben. Durch weitere Studien wurde belegt, daß Inhomogenitäten der Erregungsausbreitung und der elektrischen Repolarisation der Ventrikel als Triggermechanismen für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien angesehen werden müssen (3, 2, 10, 21, 35, 33).

Bei einem Myokardinfarkt werden die elektrophysiologischen Abläufe gestört, da sowohl Herzmuskelgewebe als auch Nervengewebe geschädigt wird. Das Ausmaß der myokardialen als auch der nervalen Schädigung kann durch nuklearmedizinische Untersuchungen dargestellt werden. Mit Hilfe einer Ruhe-<sup>201</sup>Thallium- und einer Streß-<sup>99m</sup>Technetium-MIBI-Szintigraphie kann das Auftreten einer belastungsinduzierten Perfusionsstörung bestimmt werden. Die Schädigung der sympathischen Innervation zeigt sich in der <sup>123</sup>Iod-Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie (<sup>123</sup>Iod-MIBG), da dieses spezifisch von den präsynaptischen sympathischen Nervenenden aufgenommen wird. Eine fehlende Anreicherung weist auf die Schädigung der lokalen Innervation hin. Es stellte sich heraus, daß der Innervationsdefekt in der Regel größer als der Myokarddefekt ist. Diese Differenz zwischen sympathisch denerviertem Gebiet und nicht perfundierter myokardialer Narbe wird als Thallium-MIBG-Mismatch bezeichnet und ist ein Maß für die Größe des efferent sympathisch denervierten aber vitalen Myokards.

Sowohl durch eine myokardiale Perfusionsstörung, als auch durch sympathische Denervierung werden die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards verändert. Die vorliegende Studie sollte die Hypothese prüfen, ob dies zu meßbaren Veränderungen des QT-Intervalls im Langzeit-EKG führt.

Zu diesem Zweck untersuchten wir prospektiv an Patienten nach Myokardinfarkt, ob das Auftreten eines belastungsinduzierten Perfusionsdefektes oder das Vorhandensein eines sympathisch denervierten Myokardareals die Dauer des QT-Intervalls beeinflussen. Sie wurde in Zusammenarbeit der I. Medizinischen Klinik und der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

## 2. Patienten

Der vorliegenden Untersuchung liegen die Daten von 51 Patienten zugrunde, die zwischen September 1995 und Juli 1996 in eine Studie zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt aufgenommen wurden. Die Studie war prospektiv ausgerichtet und schloß Patienten mit einem Infarkt nicht älter als vier Wochen ein. In der Regel wurden in der zweiten Woche nach Infarkt die elektrokardiographischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 1 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten.

Im einzelnen handelte es sich um 13 Frauen und 38 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von  $58,7 \pm 10,9$  Jahren. Der jüngste Patient war 30 Jahre, der älteste 80 Jahre.

Diagnostiziert wurde bei 21 Patienten ein Hinterwandinfarkt, bei 21 Patienten ein Vorderwandinfarkt, 3 Patienten hatten einen Lateralinfarkt und 6 Patienten einen Posterolateralinfarkt erlitten. 8 Patienten hatten bereits früher einen Myokardinfarkt erlitten.

Im Rahmen der akuten Infarkttherapie erfolgte bei allen Patienten eine Intervention mittels Herzkatheter. 48 Patienten erhielten eine zusätzliche Versorgung mit Stents. Die angiographische Untersuchung zeigte bei 22 Patienten eine Ein-Gefäßerkrankung, bei 17 Patienten eine Zwei-Gefäßerkrankung und bei 12 Patienten waren alle drei Gefäße betroffen.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion betrug im Mittel  $56 \pm 13$  %.

Die medikamentöse Therapie umfaßte  $\beta$ -Blocker, Digitalis, Ca-Antagonisten, Diuretika und ACE-Hemmer. Ein Patient erhielt eine antiarrhythmische Medikation.

**Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten**

SD: Standardabweichung, Z.n.: Zustand nach

<b>N=51</b>	
Frauen	13
Männer	38
Alter (Jahre, mean $\pm$ SD)	58,7 $\pm$ 10,9
<b>Infarktbereich</b>	
Vorderwand	21
Hinterwand	21
Lateralwand	3
Posterolateralwand	6
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	
Ein-Gefäßerkrankung	22
Zwei-Gefäßerkrankung	17
Drei-Gefäßerkrankung	12
Z.n. Myokardinfarkt	8
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%, mean $\pm$ SD)	56 $\pm$ 13
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Nikotinabusus	28
Hypertonie	37
Hypercholesterinämie	36
positive Familienanamnese	11
Diabetes mellitus	4
Adipositas	7
<b>Medikation</b>	
$\beta$ -Blocker	47
Kalziumantagonisten	2
Digitalis	1
Nitrate	1
Diuretika	14
ACE-Hemmer	44

### 3. Methoden

#### Nuklearmedizinische Untersuchungen

##### Methodik der SPECT-Untersuchungen

Bei der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT-Untersuchung), einem nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren, handelt es sich um ein rechnergestütztes Schichtaufnahmeverfahren der Szintigraphie. Hierbei werden mit bestimmten Radionukliden markierte bioaktive Substanzen parenteral oder oral zugeführt. Diese reichern sich in unterschiedlichem Maße in den zu untersuchenden Gebieten an. Es kann nun über die beim Zerfall der Substanz entstehende, aus dem Körper austretende Strahlung die räumliche Verteilungsdichte der Stoffe festgestellt werden. Die von dem inkorporierten Radionuklid ausgehende Gammastrahlung wird mit Hilfe einer rotierenden Gammakamera gemessen und dient zur Berechnung von Schnittbildern. Durch den rotierenden Kamerakopf können Aufnahmen des Herzens aus vielen Winkeln über einen großen Bereich erfaßt werden. Die Schnittbilder, in verschiedenen Ebenen angeordnet, erlauben eine dreidimensionale Darstellung des Myokards.

In dieser Studie wurden SPECT-Untersuchungen mit drei unterschiedlichen Radionukliden durchgeführt, nämlich  $^{123}\text{I}$  markiertes Metaiodobenzylguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG),  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Methoxy-Isobutyl-Isonitril ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI).

$^{123}\text{I}$ -MIBG ist ein Derivat des Sympatholytikums Guanethidin und benutzt dieselben Aufnahme- und Speichermechanismen wie Noradrenalin (15). Es wird in die Vesikel der postganglionären präsynaptischen Nervenenden aufgenommen und auch wieder durch Exozytose freigesetzt. Pharmakologisch zeigt es nur geringe Wirkung, da seine Affinität zu den postsynaptischen adrenergen Rezeptoren gering ist (22, 44).

Klinisch wird es zur Diagnose von Phäochromozytomen und Neuroblastomen verwendet (27), aber auch zur Darstellung der adrenergen neuronalen Funktion von Organen, zum Beispiel des Herzens (14, 43).

$^{201}\text{Tl}$ -Chlorid, ein Kalium-Analogon, wurde zur Darstellung der myokardialen Perfusion entwickelt. Es setzte sich in der Routinediagnostik aufgrund günstigerer physikalischer Eigenschaften gegen die früher verwendeten Kalium-Isotope ( $^{43}\text{K}$ ) oder Kalium-Analoga wie  $^{81}\text{Rb}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  und  $^{137}\text{Cs}$  durch. Für die Aufnahme in die Zelle wird ein aktiver Anreicherungsmechanismus über das Na-K-ATPase System verantwortlich gemacht.  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid dient als Marker für vitales Myokard, da nur Zellen mit intakten Membranen den Tracer zurückhalten können (7, 16). Seine Aufnahme ins Gewebe ist proportional abhängig von dessen Durchblutung. Ein Defekt im szintigraphischen Bild spiegelt demnach eine Nekrosezone wider (5).

$^{201}\text{Tl}$ -Chlorid zerfällt durch Elektroneneinfang mit einer physikalischen Halbwertszeit von 73,1 Stunden zu Quecksilber  $^{201}\text{Hg}$ . Das Gammasktrum zeigt Energien von 135 und 167 keV. Zur Darstellung des Myokards werden die vom  $^{201}\text{Hg}$  emittierten Gamma-Strahlen benutzt, da deren prozentualer Anteil wesentlich höher liegt als der der höherenergetischen Strahlung.

Von Vorteil ist die kurze Wartezeit nach intravenöser Applikation bis zur Szintigraphie, die unter Ruhebedingungen nur 20 Minuten beträgt, da schon jetzt das Maximum des Verhältnisses von Myokardaktivität zu Untergrundaktivität erreicht ist.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI wurde als Ersatzradiopharmakon für  $^{201}\text{Tl}$  entwickelt. Die physikalische Beschaffenheit von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ist mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden und einer Gammaenergie von 140 KeV ideal für die Gammakamera.

Weitere Vorteile sind eine niedrigere Strahlenexposition trotz höherer applizierter Aktivität und somit eine bessere Impulsausbeute und Datenqualität.

Nach intravenöser Injektion von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI reichern sich, ähnlich wie beim  $^{201}\text{Tl}$ , innerhalb von 30 Minuten etwa 4-6 % der applizierten Aktivität im Myokard an.

### **Durchführung der $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie**

Die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie wurde in der zweiten Woche nach Myokardinfarkt in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt.

Vor Beginn der Untersuchung erhielten die Patienten 600 mg Perchlorat (Irenat®) oral, um den Iodtransport in die Schilddrüse zu blockieren. 30 Minuten später wurde den Patienten  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit einer Aktivität von etwa 185 MBq injiziert.

5 Stunden nach Gabe des Tracers wurde dessen Verteilung im Gewebe mittels SPECT-Untersuchung gemessen. Dazu benutzte man eine rotierbare Großfeld-Gammakamera (Siemens DIACAM) mit einem Mittelenergiekollimator, welche über der Brust des ruhenden Patienten in einem Bogen von RAO (rechts anterior oblique) nach LPO (links posterior oblique) bewegt wurde. Dabei registrierte sie 32 Einzelbilder mit einer Aufnahmezeit von jeweils 60 Sekunden und einer Auflösung von 64 x 64 Pixel.

**Tabelle 2: Technische Daten der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-SPECT-Szintigraphie**

Radionuklid	$^{123}\text{I}$ -MIBG
Dosis	185 MBq
Aufnahmebeginn	5 Stunden post injectionem
Aufnahmedauer	60 Sekunden pro Einzelbild
Auflösung der Einzelbilder	64 x 64 Pixel
Aufnahmewinkel	180° von RAO nach LPO

### **Durchführung der Ruhe- $^{201}\text{Tl}$ /Streß- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Perfusionsszintigraphie**

Vier Tage nach der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-SPECT-Untersuchung wurde die Perfusion des Herzmuskels in Ruhe und unter Belastung gemessen. Durch Einhaltung dieses Intervalls konnte die Traceraktivität soweit abklingen, so daß sie die nachfolgenden Untersuchungen nicht beeinflusste.

Zwanzig Minuten nach intravenöser Verabreichung von 75-110 MBq  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid (Dosisvariation in Abhängigkeit vom Körpergewicht) startete die Aufnahmesequenz analog der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-SPECT-Untersuchung, diesmal jedoch mit einem Niedrigenergie-Vielzweck-Kollimator.

Im Anschluß an diese Untersuchung wurde die Perfusion des Herzmuskels unter Belastung gemessen. Die Belastung der Patienten fand auf einem Laufbandergometer statt.

Bei Erreichen der submaximalen Belastungsgrenze wurde  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mit einer Aktivität von 1000 MBq intravenös appliziert. Nach der Injektion wurde die Belastung für 30-60 Sekunden fortgesetzt, um die injizierte Aktivität aus dem Blut zu eliminieren.

Nach einer Ruhezeit von 30 Minuten wurde mit den Aufnahmen analog der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-SPECT-Untersuchung, jedoch unter Verwendung eines Niedrigenergiekollimators mit hoher Auflösung begonnen.

Konnte die Laufbandergometrie aufgrund einer muskulären Insuffizienz oder des schlechten Allgemeinzustandes eines Patienten nicht durchgeführt werden, wurde dieser Patient pharmakologisch belastet. Hierzu wurde Dipyridamol in einer Dosis von 0,56 mg/kg Körpergewicht über 4 Minuten intravenös verabreicht. 5 Minuten nach der Dipyridamol-Infusion erhielten sie, analog den Patienten unter Ergometriebelastung, die Injektion des  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mit einer Aktivität von 1000 MBq. Die SPECT-Untersuchung wurde in der gleichen Weise durchgeführt.

Der Vasodilatator Dipyridamol wirkt überwiegend auf die Koronararterien. Wird Dipyridamol einem Gesunden verabreicht, steigt bei diesem der mittlere koronare Blutfluß um den Faktor 3-4, wobei der Sauerstoffverbrauch des Herzens nicht wesentlich gesteigert wird. Bei Patienten mit einer Koronarstenose kommt es jedoch zu einer regional unterschiedlichen Myokardperfusion. Durch diesen Ansatz versucht man eine der Belastung ähnliche Situation zu erzeugen. Denn unter Belastung kommt es im Rahmen der Koronarinsuffizienz zu einer verminderten Einlagerung der Aktivität in den ischämischen Myokardanteilen, die im Ruheszintigramm noch gut durchblutet erscheinen können. So werden Myokardbereiche mit einem belastungsinduzierten Perfusionsdefekt sichtbar.

**Tabelle 3: Technische Daten der Ruhe- $^{201}\text{Tl}$ /Stress- $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Perfusionsszintigraphie**

	Ruheaufnahmen	Belastungsaufnahmen
Radionuklid	$^{201}\text{Tl}$ -Chlorid	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI
Dosis	75-110 MBq	1000 MBq
Aufnahmebeginn	20 Minuten post injectionem	30 Minuten post injectionem
Aufnahmedauer	60 Sekunden pro Einzelbild	60 Sekunden pro Einzelbild
Auflösung der Einzelbilder	64 x 64 Pixel	64 x 64 Pixel
Aufnahmewinkel	180° von RAO nach LPO	180° von ROA nach LPO

## Auswertung der SPECT-Bildsequenzen

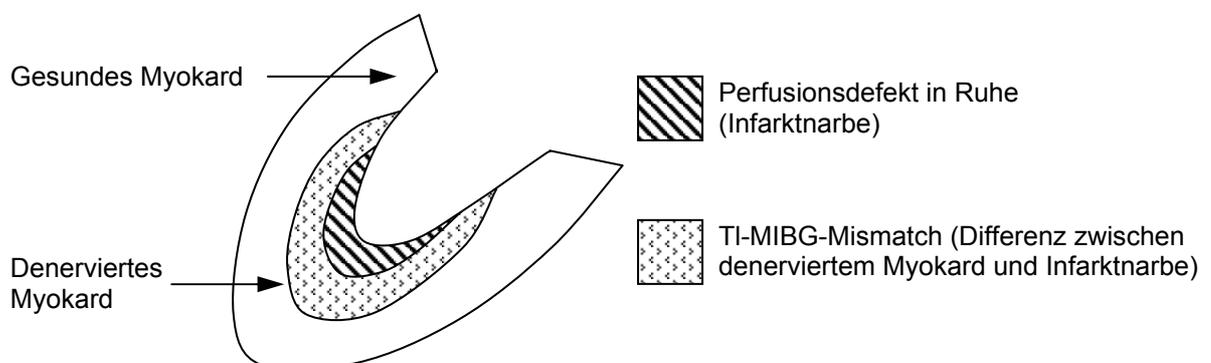
Die räumliche Verteilung des Tracers wird mit Hilfe einer volumetrischen Technik auf eine zweidimensionale "polar map" übertragen, die sich aus mehreren hundert Pixeln zusammensetzt (23). Die Aktivität eines Pixels wurde ins Verhältnis zur gemessenen Maximalaktivität gesetzt und als Prozentwert ausgedrückt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde folgende Farbcodierung verwendet: Helle Bereiche repräsentieren Orte mit hoher Anreicherung des Tracers, dunkle Bereiche weisen ein Anreicherungsdefizit auf.

### Definition von Perfusionsdefektgröße und Thallium-MIBG-Mismatch

Zur Definition von Innervations- bzw. Perfusionsdefekten wurde ein Schwellenwert von 50 % der myokardialen Maximalaktivität festgelegt. Die Anzahl der Pixel mit einer geringeren Aktivität bestimmt das Ausmaß des Defekts und wird als Prozentwert der Gesamtzahl der Pixel und damit des linksventrikulären Myokards angegeben. Sie erscheinen auf der "polar map" als dunkle Bereiche.

Um Defekte bestimmten Bereichen des linksventrikulären Myokards zuordnen zu können, wurde die "polar map" in fünf Segmente unterteilt. Diese entsprechen den apikalen, anterioren, lateralen, inferioren, und septalen Regionen.

Falls das sympathisch denervierte Gebiet größer als die myokardiale Narbe ist, spricht man von einem Thallium-MIBG-Mismatch, im Folgenden TI-MIBG-Mismatch. Es berechnet sich aus der Differenz von Innervations- und Perfusionsdefekt in Ruhe und ist ein Maß für die Größe des vitalen, aber sympathisch denervierten Myokards (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung von TI-MIBG-Mismatch, denerviertem Myokard und Infarkt Narbe im Myokardszintigramm**

## **Das Langzeit-EKG**

### **Aufzeichnung und Computerauswertung der Langzeit-EKGs**

Die EKG-Signale wurden mit Holter-Recordern der Firma SpaceLabs, Model 90205 oder mit dem Model Sherpa 3 der Firma Reynolds Medizinische Elektronik GmbH registriert.

Die computergestützte Auswertung erfolgte mit dem Pathfinder 700 System. Die auf dem Magnetband gespeicherten Analogsignale der elektrischen Herzaktionen wurden zunächst digitalisiert. Die Auswertung der Langzeit-EKGs erfolgte halbautomatisch. Das heißt, alle QRS-Komplexe wurden Schlag für Schlag visuell kontrolliert und falsch positive und falsch negative Ereignisse manuell korrigiert. Zu diesem Zweck konnten beide Kanäle in verschiedener zeitlicher Auflösung auf dem Bildschirm dargestellt werden.

### **QT-Analyse im Pathfinder 700**

Die Dauer der ventrikulären Depolarisation und Repolarisation des Herzens spiegelt sich im QT-Intervall des Oberflächen-Elektrokardiogramms wider. Eine Methode um Inhomogenitäten der Repolarisation zu entdecken, stellt die Messung des QT-Intervalls und daraus abgeleiteter Parameter im Langzeit-EKG dar.

Die QT-Analyse des Pathfinder 700, Software Version 4.52, der Firma Reynolds Medizinische Elektronik GmbH, beruht auf einer exakten Messung des QT-Intervalls jeder einzelnen Herzaktion.

Für jede Herzaktion wurden folgende Meßpunkte bestimmt:

- der Beginn der Q-Zacke
- die Spitze der T-Welle
- das Ende der T-Welle

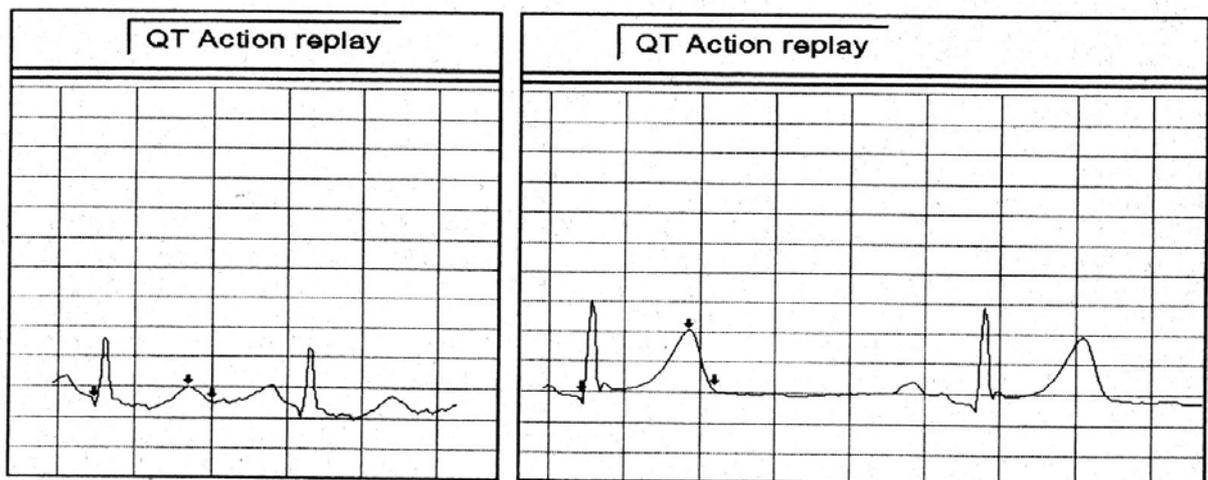
Aus diesen Meßpunkten ergaben sich folgende Intervalle:

- QT-Intervall: vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle
- QTA-Intervall: vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur Spitze der T-Welle
- QTd-Intervall: von der Spitze der T-Welle bis zu ihrem Ende

Dieses Programm erkennt den Beginn eines QRS-Komplexes durch eine Analyse des Slopes dieses Signals. Anschließend wird die Spitze der T-Welle festgelegt. Es darf nur eine Spitze in der T-Welle vorkommen. Eine Tangente angelegt an die maximale Steilheit der T-Welle ergibt an ihrem Kreuzungspunkt mit der isoelektrischen Grundlinie den Endpunkt des QT-Intervalls.

Das Pathfinder-Programm erlaubt dem Untersucher die Vermessung des QT-Intervalles jedes einzelnen Schlages zu überprüfen.

Im "QT Aktion Replay" Display, wie es die Abbildung 2 zeigt, kann sich der Untersucher jeden Abschnitt des Langzeit-EKGs anzeigen lassen, wobei die Kanäle 1 und 2 getrennt dargestellt werden. Bei Bedarf kann er eine Korrektur der Meßpunkte vornehmen, indem er die Pfeile an die gewünschte Stelle verschiebt. Jeder Pfeil ist unabhängig von den anderen einstellbar. Durch eine beliebig einstellbare Wiedergabegeschwindigkeit kann das "QT Aktion Replay" Display bei kontinuierlich regelbaren Geschwindigkeiten aber auch im Standbild betrachtet werden.



**Abbildung 2: "QT Aktion Replay" Display mit getrennter Darstellung der Kanäle 1 und 2**

Welche Schläge zur QT-Analyse durch das Pathfinder-Programm zugelassen werden beschreiben folgende Kriterien:

- Zugelassen werden alle Schläge die als "Normal" klassifiziert sind (Schläge die vom Untersucher durch den "Learn Shape" Befehl als "Normal" klassifiziert werden sind ausgenommen).
- Ausgeschlossen sind Schläge mit einem RR-Intervall  $< 66\%$  oder  $> 180\%$  der vorherrschenden RR-Intervalle. Die "vorherrschenden RR-Intervalle" werden unter Benutzung eines 8 Schläge Filters auf "Normal-Normal-Intervalle" berechnet, der nur "Normal" klassifizierte Schläge einschließt.
- Ausgeschlossen sind Schläge mit einem RR-Intervall  $> 2,5$  Sekunden.
- Ausgeschlossen sind Schläge bei einer Herzfrequenz  $< 30$  Schläge pro Minute. Unrealistisch langsam erscheinende Frequenzen bleiben somit unberücksichtigt, um die Möglichkeit auszuschließen QT-Messungen in Artefakten vorzunehmen.
- Ausgeschlossen sind Schläge bei einer Herzfrequenz  $> 160$  pro Minute, da es hier mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu Überlagerungen der P-Welle mit der vorausgegangenen T-Welle kommt.
- Die QT-Analyse wird nicht durchgeführt bei ventrikulären Extrasystolen oder Schlägen die inhibiert wurden (Artefakte). Der einer ventrikulären Extrasystole vorausgehende und unmittelbar folgende Schlag sind von der QT-Analyse ebenfalls ausgenommen, da dieses Ereignis die Repolarisation des Ventrikels auch bei dem vorhergehenden und nachfolgenden Schlag beeinflussen könnte.

Durch diese Kriterien konnten Fehlmessungen weitgehend vermieden werden und eine genaue Vermessung der QT-Intervalle erfolgen. Für die hier vorgestellten Berechnungen wurde dem Kanal mit der deutlichsten und höchsten T-Welle der Vorzug gegeben. Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen eine genaue Vermessung des QT-Intervalls im Langzeit-EKG aufgrund der T-Wellen Morphologie nicht möglich war.

Folgende Parameter wurden aus diesen Messungen berechnet:

- **mean RR** = mittleres RR-Intervall über 24 h in ms
- **mean QT** = mittleres QT-Intervall über 24 h in ms
- **mean QTA** = mittleres QTA-Intervall (Intervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur Spitze der T-Welle) über 24 h in ms

- **mean dQT** = mittleres dQT-Intervall (Intervall von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle) über 24 h in ms

Da das QT-Intervall in hohem Maße von der Herzfrequenz abhängig ist, erfolgte eine Frequenzkorrektur nach der Fridericia-Formel:

$QT_c = QT / \sqrt[3]{RR}$  , wobei QT das unkorrigierte QT-Intervall und RR das korrespondierende RR-Intervall jeweils in ms angeben.

Die Frequenzkorrektur wurde für alle oben aufgeführten Parameter des QT-Intervalls vorgenommen.

## Frequenzkorrektur der QT-Intervalle

Die Dauer des QT-Intervalls wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Schon früh in der Geschichte der Elektrokardiographie erkannte man den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und der QT-Intervall Länge. Eine Beschleunigung der Herzfrequenz verkürzt die QT-Zeit, während eine langsame Frequenz lange QT-Zeiten bedeutet.

Im Jahr 1920 wurde erstmals der Versuch unternommen, diesen Zusammenhang zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz in einer mathematischen Formel auszudrücken. Zwei Formeln, die beide 1920 veröffentlicht wurden, waren der Startschuß zu einer kontroversen Diskussion, die bis heute anhält (6, 11). Entgegen vieler Forderungen nach einem einheitlichen Konzept, das die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien ermöglichen sollte, ist eine Einigung noch nicht gelungen. Trotz zahlreicher kritischer Stimmen sind die Formeln von Bazett und Fridericia aus dem Jahr 1920 die, die international am häufigsten benutzt werden.

Bazett entdeckte durch Messungen an 39 gesunden Probanden, daß das QT-Intervall im Zusammenhang steht mit der Wurzel der RR-Intervalle:  $QT = k \sqrt{RR}$ , wobei QT das QT-Intervall in Sekunden und RR den Abstand zweier Herzaktionen in Sekunden angibt (6). k ist eine Konstante für die Bazett die Werte  $k = 0,37$  bei Männern und  $k = 0,40$  bei Frauen vorgibt. Heute wird die Bazett Formel im allgemeinen als  $k = QT/\sqrt{RR}$  angegeben. Ein relatives QT-Intervall kann durch die Festlegung eines Wertes für die Konstante k erreicht werden. Dieser Wert entspricht dem QT-Intervall bei einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute und wird als frequenzkorrigiertes QT-Intervall ( $QT_c$ ) bezeichnet.

Fridericia stand vor dem Problem, viele abweichende Angaben über die Dauer des QT-Intervalls bei unterschiedlichen Herzleiden in der Literatur zu finden. Damit eine wissenschaftliche Beurteilung dieser Angaben möglich wurde, stellte er eine Formel auf, die Veränderungen in der Dauer des QT-Intervalls normaler, herzgesunder Menschen beschreibt (11, 12). Es wurden von ihm 50 völlig gesunde Personen untersucht, 28 männliche und 22 weibliche im Alter von 2 bis 81 Jahren. Fridericia fand folgende Beziehung:  $s = 8,22 \sqrt[3]{p}$ , wobei s die QT-Zeit und p das RR-Intervall, beide in 1/100 Sekundenangaben. Das heißt beim normalen ruhenden Menschen ist die QT-Zeit im Elektrokardiogramm gemessen der Kubikwurzel des RR-Intervalls proportional. Nach einer Untersuchung der QT-Intervalle bei unterschiedlichen

Herzleiden stellte Fridericia die Schlußfolgerung auf, daß eine Abweichung zwischen beobachteter und aus der Normalengleichung berechneter QT-Dauer von mehr als 0,045 Sekunden als pathologisch betrachtet werden müsse.

In der Folgezeit wurden weitere Modelle zur Darstellung der QT-RR-Beziehung entwickelt.

Da sich viele biologische Prozesse sehr gut durch eine logarithmische Funktion darstellen lassen, faßte Ashman 1942 die QT-RR-Beziehung in solch eine logarithmische Formel (4).

Andere Arbeitsgruppen fanden im Tierexperiment neue Wege, um eine Frequenzkorrektur vorzunehmen (38, 47).

Daß die bisher benutzten Formeln an kleinen Populationen entwickelt worden waren, nahmen Untersucher zum Anlaß, große Populationen zu studieren (42, 37). Im Rahmen der "Framingham Heart Study" wurde 1992 durch lineare Regressionsmodelle an einem Kollektiv von 5018 Menschen eine neue Formel entwickelt (37).

**Tabelle 4: Frequenzkorrektur-Formeln des QT-Intervalls, ihre Autoren und Studienpopulationen**

<b>Autoren</b>	<b>Größe und Art der Studienpopulation</b>	<b>Formel</b>
<b>Bazett (6) (1920)</b>	Männer: 20, Frauen: 19 Gesunde Probanden	$QT = k \sqrt{RR}$ Männer: $k = 0,368$ Frauen: $k = 0,399$
<b>Fridericia (11, 12) (1920)</b>	Männer: 28, Frauen: 22 Alter: 2-81 Gesunde Probanden	$QT = k \sqrt[3]{RR}$ $k = 8,22$
<b>Adams (1) (1936)</b>	Männer: 50, Frauen: 54 Alter: 20-48 Gesunde Probanden	Männer: $QT = 0,1536 RR + 0,2462$ Frauen: $QT = 0,1259 RR + 0,2789$
<b>Ashman (4) (1942)</b>	Männer: 432, Frauen: 425 Kinder: 226 Probanden ohne KHK	$QT = k_1 \log (10 (RR + k_2) )$ $k_2 = 0,07$ Männer > 45 Jahre: $k_1 = 0,380$ Frauen > 45 Jahre: $k_1 = 0,390$
<b>Ljung (26) (1949)</b>	Alter: 17-54 Geschlecht: keine Angaben Probanden mit Serumkalzium < 7,5 mg %	$QT = 0,2 RR + 0,18 \pm 0,04$

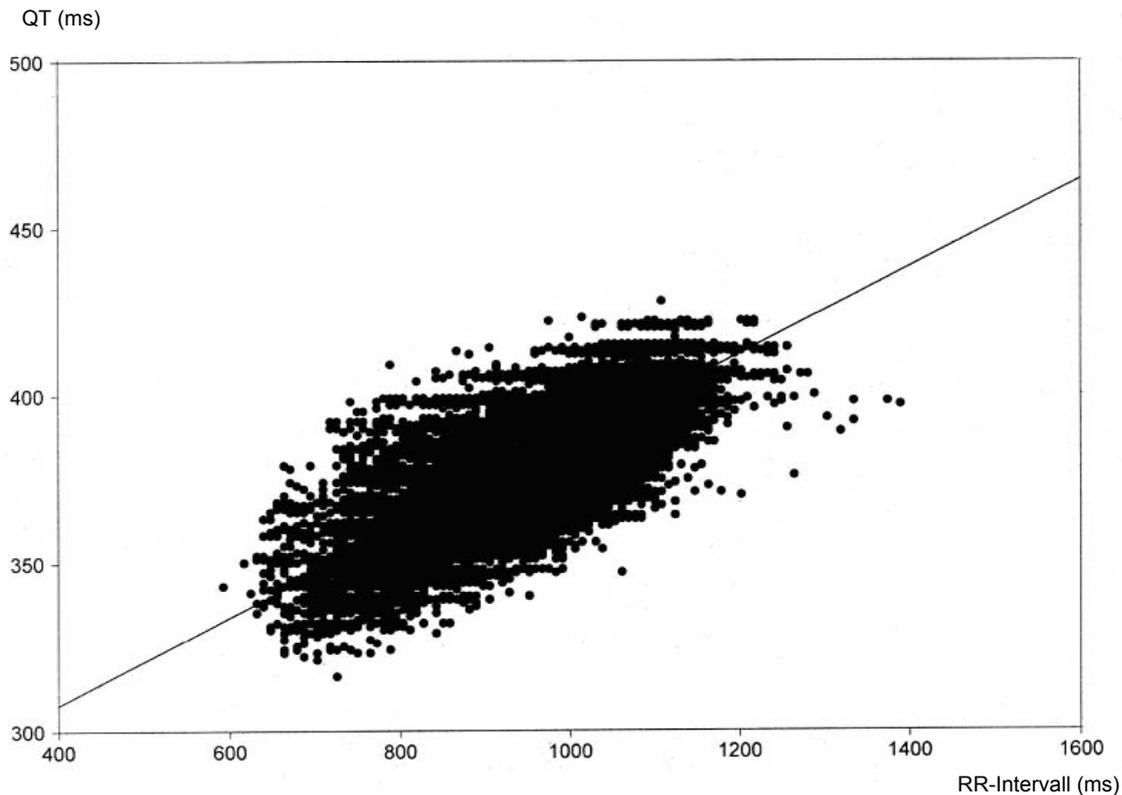
Autoren	Größe und Art der Studienpopulation	Formel
<b>Simonson et al. (42) (1962)</b>	Männer: 649, Frauen: 311 Alter: 20-59 Gesunde Probanden	$\log QT = -0,4185 + 0,320 \log RR + 0,000354 \text{ Alter}$ $QT = 0,2423 + 0,140 RR + 0,0003 \text{ Alter}$
<b>Sarma et al. (38) (1983)</b>	8 Anästhesierte Hunde 5 Hunde bei Bewußtsein beiderlei Geschlechts	$QT = A - B \text{ Exp} (-k RR)$ A, B und k sind Parameter die durch nonlineare Regressionsanalysen berechnet wurden
<b>Van de Water et al. (47) (1989)</b>	10 anästhesierte Hunde beiderlei Geschlechts	$QT_c = QT - 0,087 (RR - 1000)$
<b>Sagie et al. (37) "Framingham heart study" (1992)</b>	Männer: 2239, Frauen: 2779 Alter: 28-62 Personen ohne KHK, ohne Einnahme von Antidepressiva, Antiarrhythmika	$QT_c = QT + 0,154 (1 - RR)$

Dieser Überblick zeigt wie schwierig es ist, eine Frequenzkorrektur der QT-Intervalle vorzunehmen. Obwohl die Herzfrequenz den größten Einfluß besitzt kann nur etwa 50% der Variabilität der QT-Zeit mit der Änderung der Herzfrequenz erklärt werden (37). Andere Faktoren wie das autonome Nervensystem, der Elektrolythaushalt, Medikamente und Vorerkrankungen spielen ebenfalls eine Rolle.

Zudem sind die bisher genannten Korrekturformeln fast ausschließlich durch die Auswertung von Messungen aus dem Ruhe-EKG entstanden. Eine gängige Korrekturformel für QT-Intervallmessungen aus dem Langzeit-EKG ist bisher nicht etabliert.

Um für das Patientengut dieser Studie die bestmögliche Korrekturformel zu finden wurde ein Programm entwickelt, das die Darstellung der QT-RR-Intervall Beziehung jedes einzelnen Patienten mit unterschiedlichen Korrekturformeln erlaubte.

In der Abbildung 3 sind die QT-Zeiten und korrespondierenden RR-Intervalle dargestellt, die in der Langzeit-EKG Aufzeichnung eines Studienpatienten gemessen wurden.

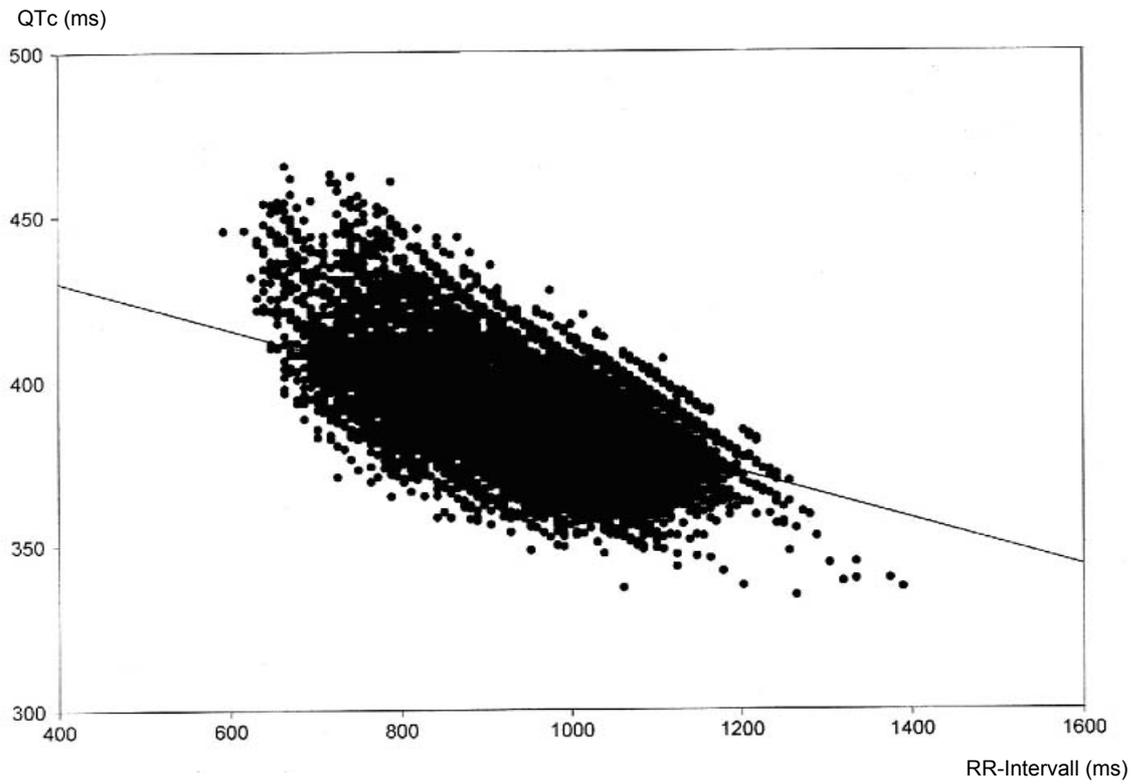


**Abbildung 3: QT-Zeiten und korrespondierende RR-Intervalle eines Studienpatienten**

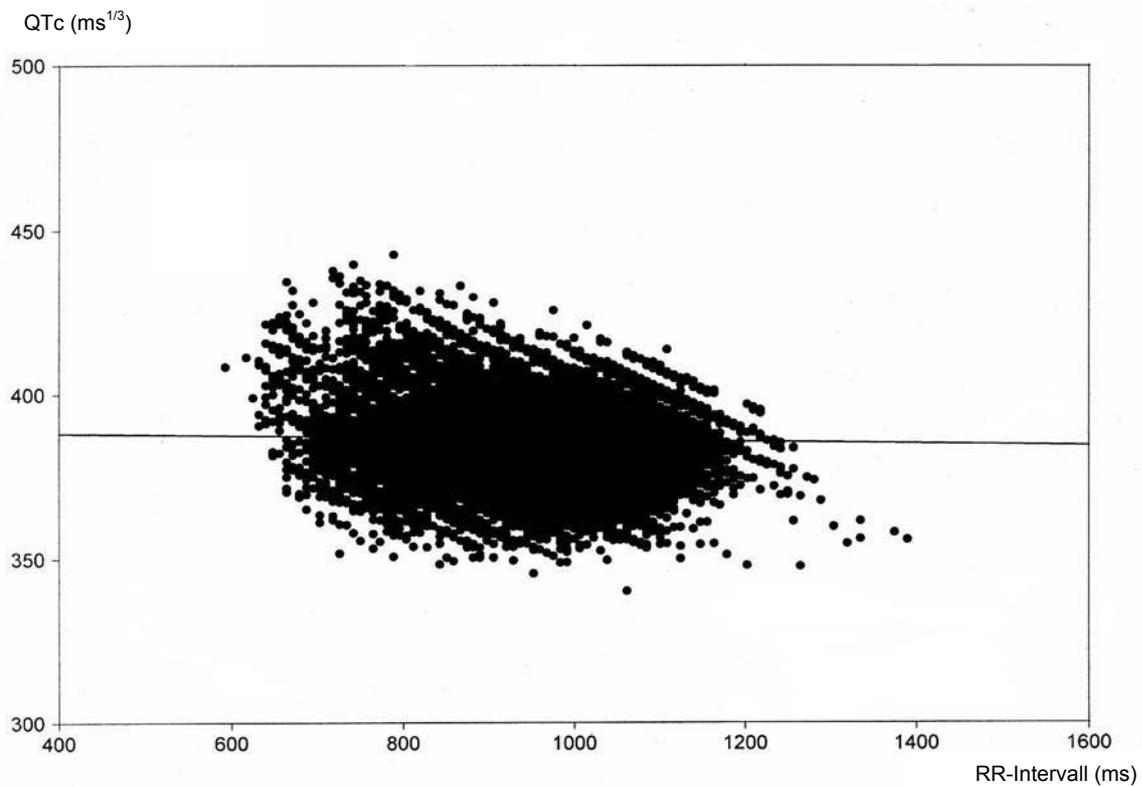
Bei einer Frequenzkorrektur mit der Bazett Formel konnten wir, in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (30, 31, 34, 37), eine Überkorrektur bei schnellen und eine Unterkorrektur bei langsamen Herzfrequenzen feststellen. Dies ist in Abbildung 4 am Abfall der Regressionsgeraden zu erkennen. Bei einer optimalen Frequenz-korrektur wäre eine horizontale Regressionsgerade zu erwarten.

Mit Hilfe der Fridericia Formel gelang die Frequenzkorrektur am besten, wie in Abbildung 5 deutlich wird.

Da sich in unserem Vergleich die Fridericia Formel den anderen Korrekturformeln überlegen zeigte, verwendeten wir diese für die nachfolgenden Berechnungen.



**Abbildung 4: QT-RR-Intervall Beziehung nach Frequenzkorrektur mit der Bazett Formel**



**Abbildung 5: QT-RR-Intervall Beziehung nach Frequenzkorrektur mit der Fridericia Formel**

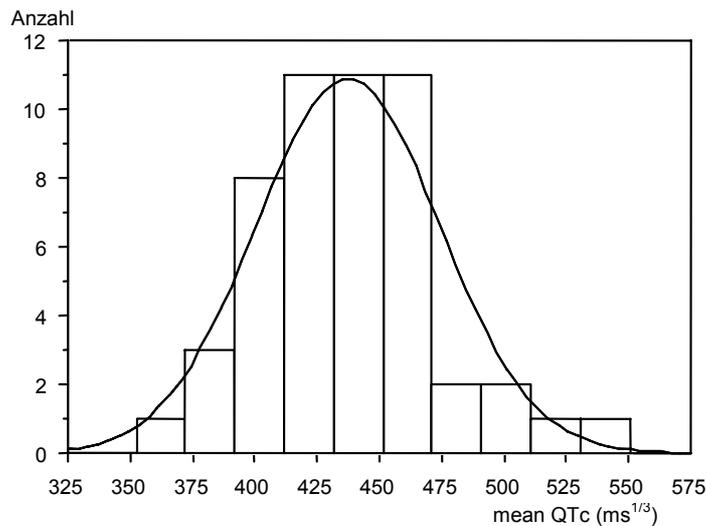
## **Statistische Auswertung**

Die deskriptiven Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Für Korrelationen wurde der Fishers z-Test angewandt. Unterschiede bei quantitativen Merkmalen zwischen Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test geprüft. Für alle Tests wurden p-Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm StatView for Windows Version 4.53 der Firma Abacus Concepts.

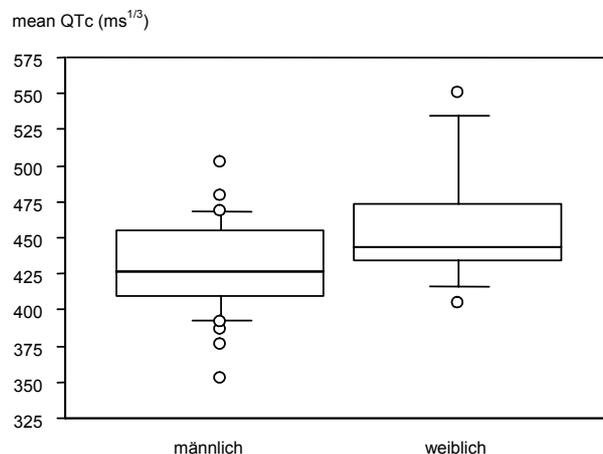
## 4. Ergebnisse

Die Verteilung der frequenzkorrigierten QT-Dauer im Gesamtkollektiv wird in Abbildung 6 dargestellt. Der Mittelwert betrug  $437 \pm 36,9 \text{ ms}^{1/3}$ , das Minimum  $352 \text{ ms}^{1/3}$  und das Maximum  $550 \text{ ms}^{1/3}$ .



**Abbildung 6: Verteilung von mean QTc im Gesamtkollektiv**

Der bekannte geschlechtsspezifische Unterschied der QT-Intervall Dauer fand sich auch in unserer Studie. Die QTc-Intervalle waren bei den Frauen mit durchschnittlich  $458 \pm 42,3 \text{ ms}^{1/3}$  signifikant länger ( $p = 0,032$ ) als bei den Männern. In der Gruppe der Männer wurde ein mean QTc von  $430 \pm 32,5 \text{ ms}^{1/3}$  gemessen (Abbildung 7).



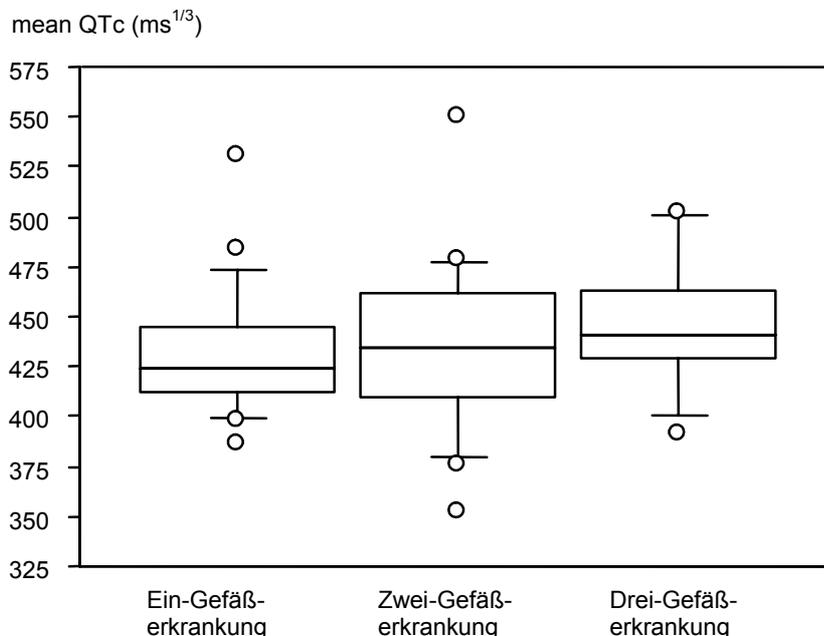
**Abbildung 7: Mittlere QTc-Intervalldauer bei Männern und Frauen**

## Schweregrad der Erkrankung und QT-Intervalldauer

### Anzahl der betroffenen Gefäße

Der Grad der kardialen Gefäßerkrankung wurde durch die Anzahl der betroffenen Koronargefäße bestimmt, bei denen angiographisch ein Stenosegrad größer 50 % gemessen wurde.

In der Patientengruppe mit einer Ein-Gefäßerkrankung fanden sich mit einem mittleren QTc-Intervall von  $433 \pm 32,2 \text{ ms}^{1/3}$  die kürzeren QT-Zeiten. Patienten bei denen zwei Gefäße betroffen waren, hatten im Vergleich zur ersten Gruppe längere QT-Intervalle (mean QTc =  $437 \pm 45,2 \text{ ms}^{1/3}$ ). Die längsten QT-Zeiten wurden bei Patienten mit einer Drei-Gefäßerkrankung gemessen (mean QTc =  $446 \pm 33,5 \text{ ms}^{1/3}$ ). Diese stetige Zunahme der Dauer des mittleren QTc-Intervalls von der Patientengruppe mit einer Ein-Gefäßerkrankung, über die einer Zwei-Gefäßerkrankung, bis zu der Gruppe bei der eine Drei-Gefäßerkrankung vorlag, ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Differenzen der mean QTc-Intervalle dieser drei Gruppen erreichten jedoch kein statistisch signifikantes Niveau.

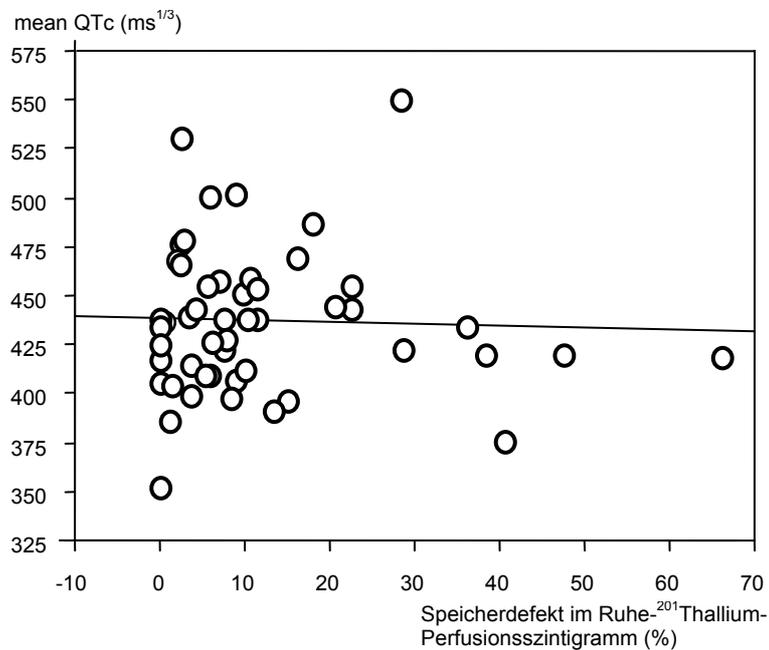


**Abbildung 8: Anstieg der mittleren QTc-Intervalldauer in Abhängigkeit des Grades der Gefäßerkrankung**

## Infarktgröße

Patienten die einen transmuralen Infarkt erlitten hatten, unterschieden sich hinsichtlich ihrer mean QTc-Intervalle nicht von Patienten mit nichttransmuralem Infarkt.

Auch die Größe der Infarktnarbe, durch den Speicherdefekt im Ruhe- $^{201}\text{Thallium}$ -Perfusionsszintigramm dargestellt, zeigte keinen meßbaren Einfluß auf das mittlere QTc-Intervall (Abbildung 9).

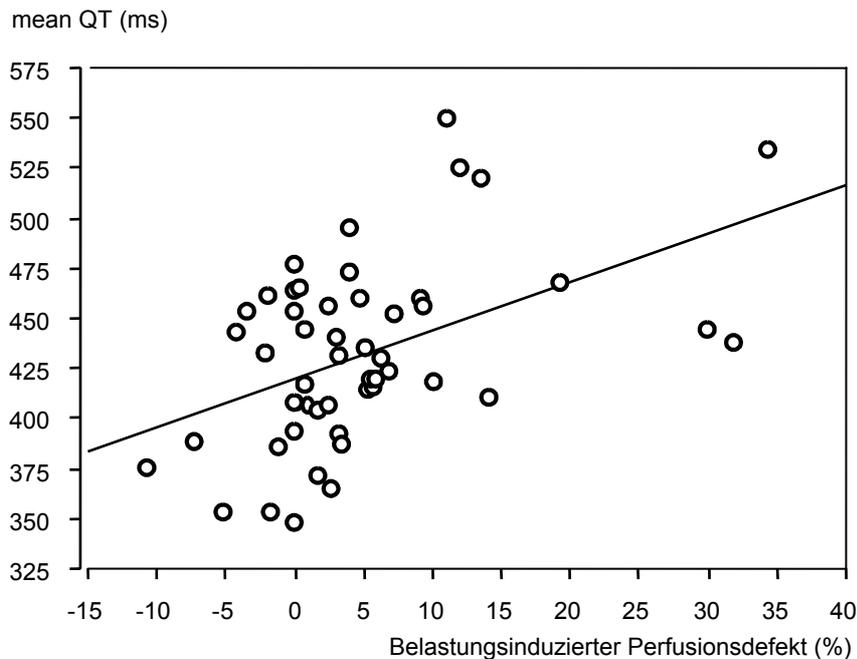


**Abbildung 9: Korrelation von mean QTc und Größe der Infarktnarbe**

Die Größe der Infarktnarbe zeigt keinen Einfluß auf die Dauer des mean QTc-Intervalls.

## Belastungsinduzierter Perfusionsdefekt

Das Ausmaß des belastungsinduzierten Perfusionsdefektes, errechnet aus der Differenz der Streß-<sup>99m</sup>Technetium-MIBI- und der Ruhe-<sup>201</sup>Thallium-Perfusions-szintigraphiedefekte, zeigte einen klaren, mit  $p = 0,0004$  statistisch hoch signifikanten Zusammenhang mit der Dauer des mittleren QT-Intervalls. In Abbildung 10 ist die Korrelation von belastungsinduziertem Perfusionsdefekt und Dauer der mittleren QT-Intervalle dargestellt. Es liegt eine positive Korrelation mit einem Koeffizienten von  $r = 0,471$  vor. Demnach ist die Dauer der Depolarisation und Repolarisation des Herzens länger, je größer das Ausmaß der belastungsinduzierten Perfusionsstörung ist.



**Abbildung 10: Korrelation von mean QT und belastungsinduziertem Perfusionsdefekt**

Mit zunehmender belastungsinduzierter Perfusionsstörung nimmt die Dauer des mittleren QT-Intervalls mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,471$  zu ( $p = 0,0004$ ).

Dieser Zusammenhang gilt auch für einzelne Abschnitte des QT-Intervalls, nämlich QTA und dQT.

Je größer das Ausmaß der Minderperfusion unter Belastung war, desto länger dauerten sowohl das mittlere QTA-Intervall ( $p = 0,0021$ ) als auch das mittlere dQT-Intervall ( $p = 0,0070$ ).

Nach Ausschluß des Einflusses der Herzfrequenz durch die Korrekturformel nach Fridericia, bleibt der signifikante Zusammenhang für mean QTc ( $p = 0,0035$ ) und mean QTAc ( $p = 0,0116$ ) bestehen, ist jedoch bei mean dQTc mit einem p-Wert von 0,0616 nicht mehr hinreichend signifikant.

Die Defektgröße der belastungsinduzierten Perfusionsstörung wurde mit dem Mann-Whitney-Test bei 4% dichotomisiert, da bei diesem Wert die Unterschiede der mean QTc-Intervalle am größten waren. Patienten mit einer belastungsinduzierten Perfusionsstörung von größer 4 % der Gesamtpixelzahl bildeten die Gruppe A. Die Patienten mit einem Substanzdefekt bis 4 % der Gesamtpixelzahl hingegen die Gruppe B. Ein Substanzdefekt bis 4% der Gesamtpixelzahl wurde als normal bewertet.

Somit ergab sich eine Gruppe mit (Gruppe A) und eine Gruppe ohne (Gruppe B) belastungsinduzierten Perfusionsdefekt. Gruppe A bestand aus 22 Patienten mit 7 Frauen und 15 Männern, Gruppe B aus 29 Patienten mit 6 Frauen und 23 Männern. Der mittlere belastungsinduzierte Perfusionsdefekt betrug in Gruppe A  $11,7 \pm 9,2$  % und in Gruppe B  $0,3 \pm 3,3$  %.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich des Alters, Geschlechtes, ihrer medikamentösen Therapie oder der Risikofaktoren Hypertonus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Adipositas. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Parameter des QT-Intervalls in den Patientengruppen A und B.

**Tabelle 5: Parameter des QT-Intervalls in den Patientengruppen A und B**

<b>Parameter des QT-Intervalls</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
mean QT	$456 \pm 42,5 \text{ ms}^{1/3}$	$412 \pm 37,8 \text{ ms}^{1/3}$
mean QTA	$361 \pm 35,2 \text{ ms}^{1/3}$	$324 \pm 32,1 \text{ ms}^{1/3}$
mean dQT	$95 \pm 14,4 \text{ ms}^{1/3}$	$87 \pm 15,0 \text{ ms}^{1/3}$
mean QTc	$456 \pm 35,0 \text{ ms}^{1/3}$	$423 \pm 32,1 \text{ ms}^{1/3}$
mean QTAc	$361 \pm 31,1 \text{ ms}^{1/3}$	$333 \pm 25,4 \text{ ms}^{1/3}$
mean dQTc	$95 \pm 12,4 \text{ ms}^{1/3}$	$90 \pm 16,1 \text{ ms}^{1/3}$

Wir stellten uns die Frage, ob dieser Unterschied der QT-Intervalldauer zwischen den Patientengruppen A und B nur bei bestimmten Herzfrequenzen auftrat oder ob diese Beobachtung auf das ganze Frequenzspektrum der Patienten zutrifft.

Hierzu wurden die RR-Intervalle in Frequenzklassen unterteilt. Jede Klasse umfaßte ein RR-Intervall von 100 ms und bestand aus mindestens 100 Schlägen.

Das Spektrum der RR-Intervalle reichte von 488 ms bis zu 1667 ms. Somit ergaben sich 12 Frequenzklassen von 400-1600 ms.

Wie viele Patienten in jeweils einer Frequenzklasse lagen und welcher Patientengruppe sie angehörten, läßt sich aus der Tabelle 6 ersehen.

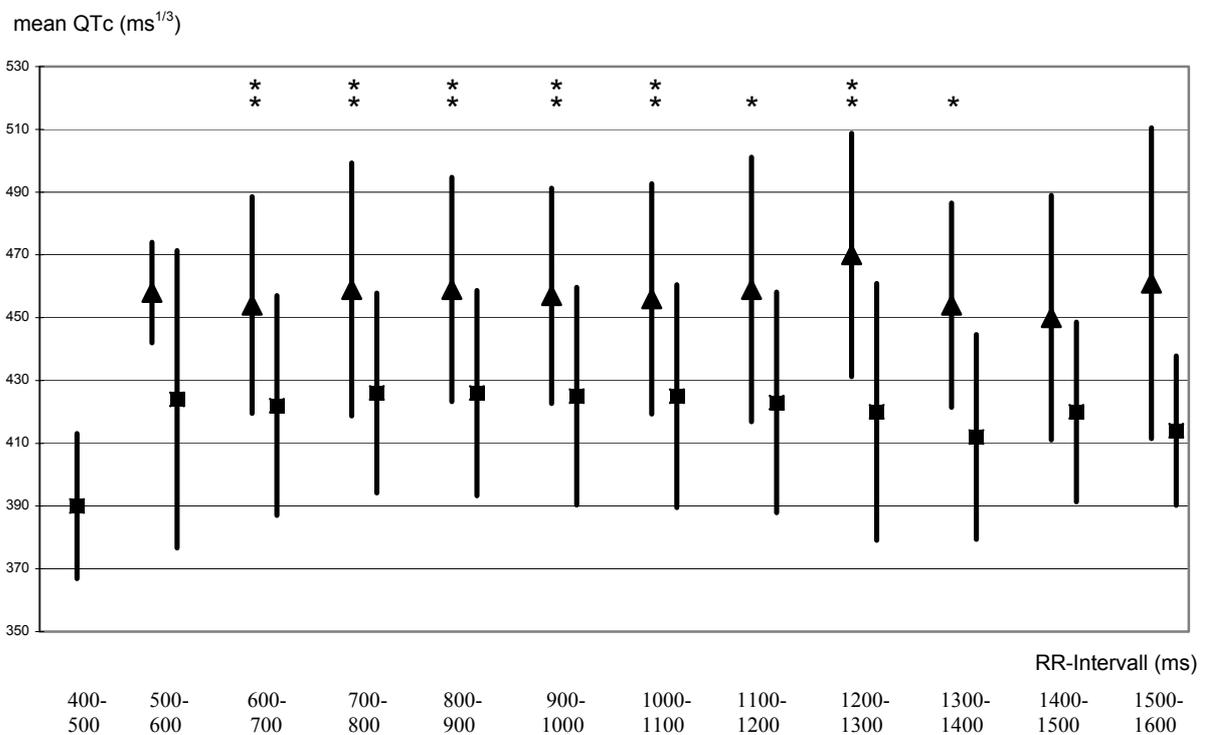
**Tabelle 6: Übersicht über die Anzahl der Patienten in den einzelnen Frequenzklassen, ihre Zugehörigkeit zu Gruppe A oder B und die Verteilung der mittleren frequenz-korrigierten QT-Intervalle**

RR-Intervall in ms	Zahl der Patienten	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe A mean QTc in ms <sup>1/3</sup>	Gruppe B mean QTc in ms <sup>1/3</sup>
400-500	2		2		390 ± 23,1
500-600	11	4	7	458 ± 16,0	424 ± 47,4
600-700	31	12	19	454 ± 34,5	422 ± 35,0
700-800	43	17	26	459 ± 40,3	426 ± 31,8
800-900	50	22	28	459 ± 35,7	426 ± 32,7
900-1000	49	22	27	457 ± 34,3	425 ± 34,7
1000-1100	48	22	26	456 ± 36,7	425 ± 35,5
1100-1200	40	19	21	459 ± 42,1	423 ± 35,1
1200-1300	32	14	18	470 ± 38,8	420 ± 40,9
1300-1400	19	9	10	454 ± 32,5	412 ± 32,6
1400-1500	14	7	7	450 ± 38,9	420 ± 28,6
1500-1600	6	3	3	461 ± 49,5	414 ± 23,8

Signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppe A und B hinsichtlich ihrer mean QTc-Intervalle fanden sich in den Frequenzklassen 600-700 ms, 700-800 ms, 800-900 ms, 900-1000 ms, 1000-1100 ms, 1100-1200 ms, 1200-1300 ms und 1300-1400

ms (Abbildung 11). Dieses RR-Intervallspektrum entspricht einem Herzfrequenzintervall von 43-100 Schlägen pro Minute. Somit wurden bei Patienten mit belastungsinduzierter Perfusionsstörung (Gruppe A) im Vergleich zur Patientengruppe B über nahezu das gesamte Herzfrequenzspektrum signifikant längere frequenzkorrigierte mean QTc-Intervalle gemessen.

Zu beachten ist, daß die Klasse mit der schnellsten Herzfrequenz, also dem kürzesten RR-Intervall, aus nur 2 Patienten besteht. Diese gehörten beide der Gruppe ohne belastungsinduzierten Perfusionsdefekt an. Insgesamt erreichten nur 13 Patienten Herzfrequenzen über 100 Schläge pro Minute.



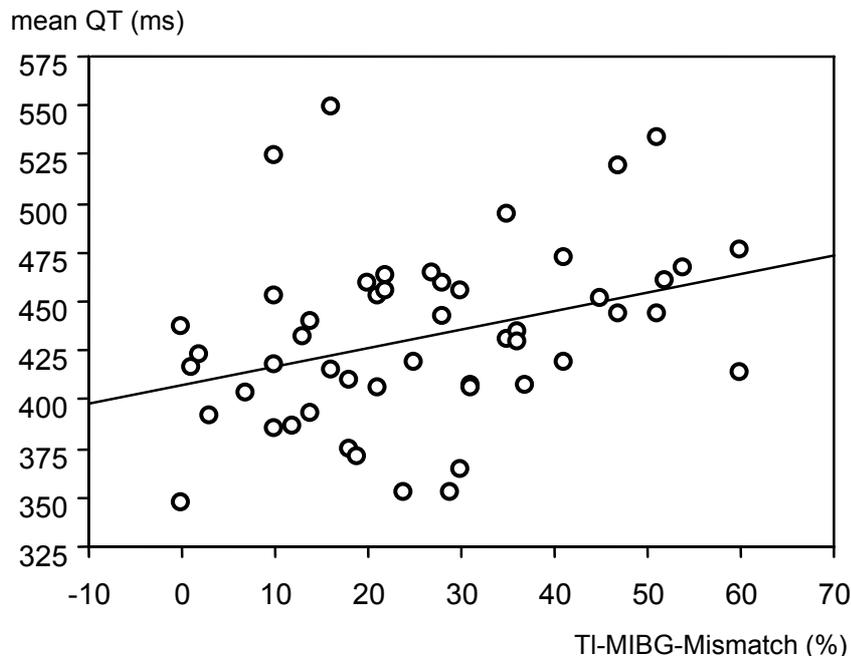
**Abbildung 11: Mittlere QTc-Intervalle der Gruppen A (Dreieck) und B (Viereck) in den einzelnen Frequenzklassen von 400-1600 ms**

\*p < 0,05, \* p < 0,01  
\*  
\*

## TI-MIBG-Mismatch

Das TI-MIBG-Mismatch beschreibt die Differenz zwischen dem sympathischen Innervations- und dem Perfusionsdefekt. Es ist ein Maß für sympathisch denerviertes, jedoch normal perfundiertes also vitales Myokard.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Größe des sympathisch denervierten Areals und der QT-Zeit. In Abbildung 12 ist die statistisch signifikante Korrelation ( $p = 0,0161$ ) von TI-MIBG-Mismatch und Dauer der mittleren QT-Intervalle dargestellt. Es liegt eine positive Korrelation mit einem Koeffizienten von  $r = 0,337$  vor. Demnach dauert die Depolarisation und Repolarisation des Herzens länger, je größer das Ausmaß des TI-MIBG-Mismatch ist.



**Abbildung 12: Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und der mittlern QT-Dauer**

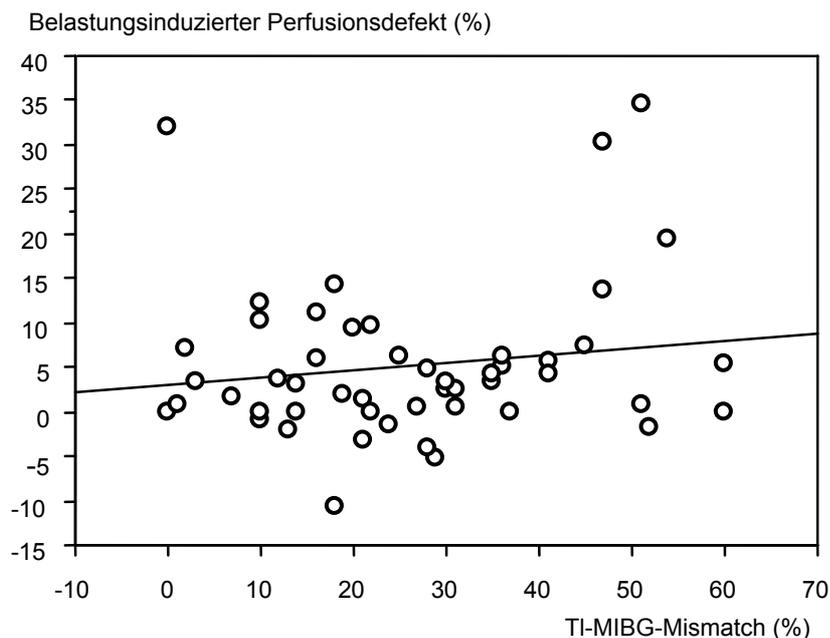
Mit zunehmendem TI-MIBG-Mismatch nimmt die Dauer der mean QTc-Intervalle mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,337$  zu ( $p = 0,0161$ ).

Patienten mit größeren Innervationsdefekten hatten zudem signifikant längere mean QTA-Intervalle ( $p = 0,0267$ ). Dieser Zusammenhang gilt auch für die frequenz-korrigierten mean QTc- ( $p = 0,0076$ ) und mean QTAc-Intervalle ( $p = 0,0146$ ). Für mean dQT und mean dQTc war die positive Korrelation nicht hinreichend signifikant.

Diese Studie konnte nachweisen, daß sowohl der belastungsinduzierte Perfusionsdefekt als auch das TI-MIBG-Mismatch einen signifikanten Einfluß auf die Dauer der QT-Intervalle haben.

Es bleibt noch zu klären, ob es zwischen diesen beiden Einflußgrößen einen Zusammenhang gibt.

Wie in Abbildung 13 dargestellt, besteht keine signifikante Korrelation ( $p = 0,2741$ ) zwischen belastungsinduziertem Perfusionsdefekt und TI-MIBG-Mismatch. Es konnte ausgeschlossen werden, daß Patienten mit dem größeren belastungs-induzierten Perfusionsdefekt auch in größerem Maße von einer sympathischen De-nervation des linken Ventrikels betroffen sind. Auch in den Gruppen A und B war das TI-MIBG-Mismatch gleich verteilt.



**Abbildung 13: Korrelation zwischen belastungsinduziertem Perfusionsdefekt und TI-MIBG-Mismatch**

Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen belastungsinduziertem Perfusionsdefekt und dem sympathischen Denervationsdefekt des linken Ventrikels.

## 5. Diskussion

Bei einem Herzinfarkt werden durch die auftretende Ischämie sowohl Herzmuskelzellen als auch Nervenfasern des autonomen sympathischen Nervensystems geschädigt. Das sympathische Nervensystem beeinflusst unter anderem die Geschwindigkeit der Erregungsbildung, der Erregungsausbreitung und der Erregungsrückbildung. Durch die Denervierung nach einem Herzinfarkt wird die gleichmäßige Erregungsausbreitung und -rückbildung gestört. Ebenso führt das Auftreten einer Perfusionsstörung zu einer Inhomogenität der elektrischen Erregungsabläufe. Eine Methode um Inhomogenitäten des Erregungsablaufes festzustellen ist die Messung des QT-Intervalls.

Wir erwarteten, daß zum einen ein belastungsinduzierter Perfusionsdefekt und zum anderen ein sympathischer Denervationsdefekt zu Veränderungen der elektrischen Erregungsabläufe des Myokards führt, wodurch es zu meßbaren Veränderungen des QT-Intervalls kommt.

Hierzu wurden die Langzeit-EKG Aufzeichnungen von 51 Patienten im subakuten Stadium des Herzinfarkts analysiert und das QT-Intervall vermessen. Daraus erfolgte die Berechnung der mittleren RR-, QT-, QTA- (Intervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur Spitze der T-Welle) und dQT- (Intervall von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle) Intervalle. Die Frequenzkorrektur wurde mit der Fridericia-Formel durchgeführt.

### **QT-Dauer und belastungsinduzierter Perfusionsdefekt**

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des belastungsinduzierten Perfusionsdefektes und der Dauer des QT-Intervalls zeigen. Bei Patienten mit größerer belastungsinduzierter Perfusionsstörung wurden signifikant längere mittlere QT-Intervalle gemessen. Demnach ist die Dauer der Depolarisation und Repolarisation des Herzens länger, je größer das Ausmaß der belastungsinduzierten Perfusionsstörung ist. Diese positive Korrelation ließ sich für mean QT und die Teilbereiche mean QTA und mean dQT nachweisen. Auch nach Frequenzkorrektur durch die Fridericia-Formel bestätigte sich der Zusammenhang für

mean QTc und mean QTAc. Der terminale Bereich des frequenzkorrigierten QT-Intervalls, mean dQTc, zeigte eine grenzwertige Signifikanz.

Der belastungsinduzierte Perfusionsdefekt war unter körperlicher Belastung und somit bei schnellen Herzfrequenzen gemessen worden. Wir überprüften, ob sich der Einfluß der belastungsinduzierten Minderperfusion auf das QT-Intervall in allen Herzfrequenzbereichen nachweisen läßt. Hierzu wurde eine Dichotomisierung in eine Gruppe mit (Gruppe A) und eine Gruppe ohne (Gruppe B) belastungsinduzierte Perfusionsstörung durchgeführt. Patienten mit belastungsinduzierter Perfusionsstörung (Gruppe A) hatten nahezu über das gesamte Herzfrequenzspektrum (RR-Intervallbereich von 600-1400 ms, entspricht dem Herzfrequenzbereich von 43-100 Schlägen pro Minute) die längeren QT-Zeiten. Kritisch angemerkt werden muß, daß nur 13 Patienten im Langzeit-EKG Herzfrequenzen von mehr als 100 Schlägen pro Minute und nur 2 über 120 Schläge pro Minute erreichten.

Die Messung der QT-Intervalle bei maximalen Herzfrequenzen, da man hier den stärksten Einfluß einer belastungsinduzierten Perfusionsstörung erwarten würde, scheint daher nicht notwendig zu sein. Der Einfluß eines unter Belastung ischämischen Myokardareales auf die Repolarisationsphase, bestand auch in normofrequenten Phasen ohne starke körperliche Belastung.

Untersuchungen von Macieira-Coelho et al. (28) über QTc-Intervallverlängerungen bei Patienten mit belastungsinduzierten Perfusionsstörungen unterstützen unsere Ergebnisse. Sie studierten 51 Postinfarktpatienten, die drei Monate nach dem Infarkt ein Belastungs-EKG, eine Koronarangiographie und ein Stress-<sup>201</sup>Thalliumszintigramm durchliefen. Bei allen Patienten mit reversiblen Thalliumdefekten, also mit belastungsinduziertem Perfusionsdefekt, wurden nach der Belastung längere QTc-Zeiten im Vergleich zum Ruhe-EKG gemessen. Die Patienten ohne belastungsinduzierten Perfusionsdefekt zeigten eine QTc Verkürzung am Ende der Belastung. Ähnliches konnte die Arbeitsgruppe um Lax (24) zeigen, die Veränderungen der Repolarisation in Ruhe und unter Belastung bei Koronarkranken und Gesunden untersuchte. Gesunde antworteten auf die körperliche Belastung mit einer biphasischen QTc Veränderung, die aus einer QTc Verlängerung in der Frühphase und einer anschließenden kontinuierlichen QTc Verkürzung bis zur maximalen Belastung bestand. Die Koronarkranken hatten eine veränderte QTc Antwort mit einer QTc-Intervallverlängerung unter maximaler Belastung.

Tierexperimentelle Studien zeigen, daß das Zusammenspiel unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen für die QT-Intervall Verlängerung während einer kardialen Perfusionsstörung verantwortlich ist. Bei Hunden war der 20 minütige Verschuß der linken Koronararterie und die anschließende Reperfusion assoziiert mit dem Auftreten einer räumlichen Heterogenität der extrazellulären Kaliumanhäufung und einer Verlangsamung der elektrischen Leitfähigkeit im ischämischen Myokard (18). Auch eine intrazelluläre Kalziumanreicherung mit resultierender extrazellulärer Hypokalzämie verlängert die QT-Intervalldauer, denn reversibel und irreversibel geschädigte myokardiale Zellen nehmen vermehrt Kalzium auf. Betroffene endotheliale Zellen schwellen zudem an, wodurch durch Kompression die Ischämie noch verstärkt wird. Im Milieu der resultierenden extrazellulären Hypokalzämie entstehen in den geschädigten, aber noch erregbaren Zellen, verlängerte Aktionspotentiale (9). Zudem verlängert die im Rahmen einer myokardialen Ischämie auftretende lokale Hypothermie das QT-Intervall (39).

### **QT-Dauer und TI-MIBG-Mismatch**

Sympathisch denervierte Gebiete des linken Ventrikels wurden in einer <sup>123</sup>Iod-MIBG-Szintigraphie aufgezeigt. Die Differenz zwischen sympathisch denerviertem Gebiet und nicht perfundierter myokardialer Narbe wurde als TI-MIBG-Mismatch bezeichnet und beschreibt die Größe des vitalen, jedoch sympathisch denervierten Myokards.

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des TI-MIBG-Mismatch und der Dauer des QT-Intervalls nachweisen. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen TI-MIBG-Mismatch und den Parametern des QT-Intervalls vor und nach Frequenzkorrektur. Patienten mit größerem TI-MIBG-Mismatch hatten signifikant längere mittlere QT-, QTA-, QTc- und QTAc-Intervalle als Patienten mit kleineren Innervationsdefekten. Das heißt, die Dauer der Depolarisation und Repolarisation des Herzens ist um so länger, je größer das sympathisch denervierte Myokardareal ist.

Durch die simultane Anwendung der <sup>123</sup>Iod-MIBG- und der <sup>201</sup>Thallium-Szintigraphie wurde eine nichtinvasive Methode entwickelt, um vitales aber sympathisch denerviertes Myokard darzustellen (41).

Es ist bekannt, daß bei einem Großteil der Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, die sympathische neuronale Schädigung über die thalliumszintigraphisch nachweisbare myokardiale Narbenbildung hinausgeht (17, 13, 25, 41, 45). Dies bedeutet eine Funktionsstörung des Sympathikus nicht nur im Bereich der Myokardnarbe, sondern auch in der Periinfarktzone. Als Ursache wird angenommen, daß Nervengewebe empfindlicher als das Myokard auf Sauerstoffmangel reagiert. Im Tierexperiment trat nach einer Ischämie von wenigen Minuten eine irreversible Schädigung der präsynaptischen Nervenendigungen auf, wohingegen die Myozyten keinen dauerhaften Schaden nahmen (48). Hinzu kommt, daß durch die Schädigung von Nervenfasern die das Infarktgebiet durchziehen auch weiter apikal gelegene, nicht infarzierte Areale denerviert werden (8,14).

Newman et al. (32) untersuchten im Tierexperiment die Auswirkungen dieses sympathischen Innervationsdefektes auf die epikardiale monophasische Aktionspotentialdauer bei 50% (ADP50) und 90% (ADP90) Repolarisation. Dies geschah unter Stimulation des linken Ganglion stellatum bei Hunden im chronischen Postinfarktstadium. Die Stimulation bewirkte eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer nur in normal innervierten Regionen und ein Anwachsen in denervierten Regionen. Durch die autonome Denervierung kam es zu einer Verlangsamung der elektrischen Erregungsrückbildung.

### **QT-Dauer als Risikofaktor**

Die klinische Bedeutung der QT-Intervall Messung bei Herzinfarktpatienten, liegt in ihrem Wert als prognostischer Faktor für das Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien oder dem plötzlichen Herztod (3, 2, 10, 21, 35, 33, 40).

Den Grundstein für diese Untersuchungen legten zwei Publikationen aus dem Jahre 1978 (3, 40). Schwartz et al. (40) untersuchten 55 Postinfarktpatienten und 55 gesunde Kontrollpersonen bei denen über 7 Jahre hinweg alle 2 Monate ein Ruhe-EKG abgeleitet worden war. 28 Patienten und eine Kontrollperson verstarben am plötzlichen Herztod. 57% der am plötzlichen Herztod verstorbenen Infarktpatienten wiesen frequenzkorrigierte QTc Werte von mehr als 440 ms auf. Von den Kontrollpersonen dagegen nur eine. Somit ergab sich für Postinfarktpatienten mit verlängerten QTc-Intervallen ein, um den Faktor 2,16 erhöhtes Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben. Ahnve et al. (3) verglichen 54 Patienten in der Frühphase

nach Myokardinfarkt von denen die Hälfte Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien entwickelt hatten. Bei den Patienten mit malignen ventrikulären Arrhythmien fanden sich im Ruhe-EKG signifikant längere QTc-Intervalle als bei den Patienten ohne Rhythmusstörungen ( $460 \pm 8$  ms vs.  $420 \pm 10$  ms).

Erst durch die großen Fortschritte der Computertechnologie war es in den letzten Jahren möglich geworden, die Repolarisationsphase des Herzens auch in 24 Stunden Langzeit-EKG Aufnahmen zu untersuchen.

1992 analysierten Marti et al. (29) Langzeit-EKG Aufzeichnungen von 8 Gesunden und 29 Postinfarktpatienten, von denen 13 innerhalb eines Jahres anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern entwickelt hatten. Das Auftreten von QTc-Intervallen größer 500 ms identifizierte Postinfarktpatienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte 1997 eine spanische Arbeitsgruppe, bei der sich Postinfarktpatienten mit malignen Rhythmusstörungen durch maximale QTc-Zeiten größer 500 ms und verlängerte mittlere QTc Werte auszeichneten (19).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Bestimmung der Dauer des frequenzkorrigierten QT-Intervalls einen nützlichen Parameter zur Risikoabschätzung bei Postinfarktpatienten darstellt. Wir konnten erstmals zeigen, daß eine belastungsinduzierte Perfusionsstörung und das TI-MIBG-Mismatch, bei Patienten nach Herzinfarkt, zu meßbaren Verlängerungen der QT-Zeiten im Langzeit-EKG führt. Möglicherweise sind auch der belastungsinduzierte Perfusionsdefekt und das TI-MIBG-Mismatch Parameter, die Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von malignen Arrhythmien identifizieren können. Unsere Arbeit hat nicht genug statistische Power, um diese Fragen zu beantworten. Hierfür sind weitere klinische Studien notwendig.

## 6. Zusammenfassung

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Industrienationen. Die Patienten versterben unerwartet aus einer scheinbar stabilen gesundheitlichen Situation heraus. Die frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten kann mit Hilfe einer Risikostratifizierung erfolgen. Ein wichtiges Instrument hierfür liefert die Beobachtung der Repolarisationsphase des Herzens im Langzeit-EKG. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, daß sowohl durch Perfusionsdefekte als auch durch sympathische Denervation die elektrischen Erregungsabläufe gestört werden. Welche Veränderungen der Repolarisationsphase, gemessen im Langzeit-EKG, hierdurch verursacht werden bleibt unklar. Unsere Studie hat deshalb prospektiv, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im subakuten Postinfarktstadium untersucht, welchen Einfluß ein belastungsinduzierter Perfusionsdefekt und die Schädigung der autonomen sympathischen Innervation des linken Ventrikels auf das QT-Intervall ausüben.

Insgesamt wurden 51 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten hatten, in diese Studie eingeschlossen.

Im Langzeit-EKG wurden über 24 Stunden die QT-Intervalle vermessen und die mittleren RR-, QT-, QTA- und dQT-Intervalle berechnet. Die Frequenzkorrektur wurde mit der Fridericia-Formel vorgenommen. Innerhalb von 14 Tagen nach Reperfusionstherapie wurden szintigraphische Untersuchungen durchgeführt. Mit Hilfe einer Ruhe-<sup>201</sup>Thallium- und Streß-<sup>99m</sup>Technetium-MIBI-Perfusionsszintigraphie konnte das Vorliegen und das Ausmaß eines belastungsinduzierten Perfusionsdefektes bestimmt werden. Sympathisch denervierte Gebiete des linken Ventrikels wurden in einer <sup>123</sup>Iod-MIBG-Szintigraphie aufgezeigt. Die Differenz zwischen sympathisch denerviertem Gebiet und nicht perfundierter myokardialer Narbe wurde als TI-MIBG-Mismatch bezeichnet und beschreibt die Größe des vitalen, jedoch sympathisch denervierten Myokards. Die Größe des belastungsinduzierten Perfusionsdefektes und das TI-MIBG-Mismatch wurden mit den QT-Parametern, errechnet aus dem Langzeit-EKG, verglichen.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des belastungsinduzierten Perfusionsdefektes und der Dauer des QT-Intervalls.

Diese positive Korrelation ließ sich für die mittlere QT-, QTA-, QTd, QTc- und QTAc-Intervalldauer nachweisen. Für den terminalen Bereich des frequenzkorrigierten QT-Intervalls, mean dQT, fand sich eine grenzwertige Signifikanz.

Anhand eines Schwellenwertes des belastungsinduzierten Perfusionsdefektes, ab dem eine signifikante Verlängerung der QT-Intervalle nachweisbar war, teilten wir das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit (Gruppe A, 22 Patienten) und eine Gruppe ohne (Gruppe B, 29 Patienten) belastungsinduzierte Perfusionsstörung ein. Somit hatten Patienten mit belastungsinduzierter Perfusionsstörung (Gruppe A) längere QT-Zeiten als Patienten ohne belastungsinduzierten Perfusionsdefekt (Gruppe B).

Dieser Unterschied konnte nahezu über das gesamte Herzfrequenzspektrum, das die Patienten während der Langzeit-EKG Aufzeichnung erreichten, nachgewiesen werden.

Auch für das TI-MIBG-Mismatch, als Maß für sympathisch denerviertes, jedoch normal perfundiertes Myokard, ließ sich eine positive Korrelation mit der QT-Intervalldauer nachweisen. Patienten mit größerem TI-MIBG-Mismatch hatten signifikant längere mittlere QT-, QTA-, QTc- und QTAc-Intervalle als Patienten mit kleineren Innervationsdefekten.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen TI-MIBG-Mismatch und der Größe der belastungsinduzierten Perfusionsstörung konnte ausgeschlossen werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Adams, W.  
The normal duration of the electrocardiographic ventricular complex.  
J Clin Invest, 15 (1936) 335-342
- 2 Ahnve, S., Gilpin, E., Madsen, E.B., Froelicher, V., Henning, H., Ross, J.  
Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: A multicenter study of 865 patients.  
Am Heart J, 108 (1984) 395-400
- 3 Ahnve, S., Lundmann, T., Shoaleh-var, M.  
The relationship between QT interval and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction.  
Acta Med Scand, 204 (1978) 17-19
- 4 Ashman, R.  
The normal duration of the Q-T interval.  
Am Heart J, 23 (1942) 522-553
- 5 Bailey, I.K., Griffith, L.S., Rouleau, J., Strauss, W., Pitt, B.  
Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiographic in coronary artery disease.  
Circulation, 55 (1977) 79-87
- 6 Bazett, H.C.  
An analysis of the time-relations of electrocardiograms.  
Heart, 7 (1920) 353-370
- 7 Bonow, R.O., Dilsizian, V., Cuocolo, A., Bacharach, S.L.  
Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F- fluorodeoxyglucose.  
Circulation, 83 (1991) 26-37
- 8 Dae, M.W., Herre, J.M., O'Connell, J.W., Botvinick, E.H., Newman, D., Munoz, L.  
Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction.  
J-Am-Coll-Cardiol, 17 (1991) 1416-1423
- 9 Doroghazi, R.M., Childers, R.  
Time-related changes in the Q-T interval in acute myocardial infarction: Possible Relation to local hypocalcemia.  
Am J Cardiol, 41 (1978) 684-688
- 10 Fioretti, P., Tijssen, J.G.P., Azar, A.J., Lazzeroni, E., Brower, R.W., Katen, H.J.,

- Lubsen, J., Hugenholtz, P.G.  
Prognostic value of predischARGE 12 lead electrocardiogram after myocardial infarction compared with other routine clinical variables.  
Br Heart J, 57 (1987) 306-312
- 11 Fridericia, L.S.  
Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken.  
Acta Med Scand, 53 (1920) 469-486
- 12 Fridericia, L.S.  
Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken.  
Acta Med Scand, 54 (1921) 17-50
- 13 Mc Ghie, A.I., Corbett, J.R., Akers, M.S., Kahn, J.K., Willerson, J.T.  
Detection of regional depletion of myocardial catecholamine stores following acute myocardial infarction using I-123 Metaiodobenzylguanidine.  
J Nuclear Medicine, 30 (1989) 810-811
- 14 Mc Ghie, A.I., Corbett, J.R., Akers, M.S., Kulkarni, P., Sills, M.N., Kremers, M., Buja, L.M., Durant-Reville, M., Parkey, R.W., Willerson, J.T.  
Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta- iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction.  
Am J Cardiol, 67 (1991) 236-242
- 15 Glowniak, J.V., Kilty, J.E., Amara, S.G., Hoffman, B.J., Turner, F.E.  
Evaluation of metaiodobenzylguanidin uptake by norepinephrine, dopamine and serotonin transporters.  
J Nucl Med, 34 (1993) 1140-1146
- 16 Gould, K.L.  
Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it?  
Circulation, 83 (1991) 333-335
- 17 Grötz, J., Franitza, P., Mödder, G., Hossmann, V.  
Darstellung des myokardialen adrenergen Nervensystems mit der <sup>123</sup>Jod-metabenzyl-guanidin-Szintigraphie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.  
Herz/Kreisl, 20 (1988) 287-291
- 18 Hariman, R.J., Louie, E.K., Krahmer, R.L., Bremner, S.M., Euler, D., Hwang, M.H., Ferguson, J.L., Loeb, H.S.  
Regional changes in blood flow, extracellular potassium and conduction during myocardial ischemia and reperfusion.  
J Am Coll Cardiol, 21 (1993) 798-808
- 19 Homs, E., Marti, V., Guindo, J., Laguna, P., Vinolas, X., Caminal, P., Elosua, R.,

- Bayes de Luna, A.  
Automatic measurement of corrected QT interval in holter recordings: Comparison of its dynamic behaviour in patients after myocardial infarction with and without life-threatening arrhythmias.  
Am Heart J, 134 (1997) 181-187
- 20 Jervell, A., Lange-Nielsen, F.  
Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death.  
Am Heart J, 54 (1957) 59-68
- 21 Juul-Möller, S.  
Corrected QT-interval during one year follow-up after an acute myocardial infarction.  
Eur Heart J, 7 (1986) 299-303
- 22 Kline, R.C., Swanson, D.P., Wieland, D.M., Thrall, J.H., Gross, M.D., Pitt, B., Beierwaltes, W.H.  
Myocardial imaging in man with I-123 metiodobenzylguanidine.  
J Nucl Med, 22 (1981) 129-132
- 23 Laubenbacher, C., Rothley, J., Sitomer, J., Beanlands, R., Sawada, S., Sutor, R., Muller, D., Schwaiger, M.  
An automated analysis program for the evaluation of cardiac PET studies: initial results in the detection and localization of coronary artery disease using nitrogen-13-ammonia.  
J Nucl Med, 34 (1993) 968-978
- 24 Lax, K.G., Okin, P.M., Kligfield, P.  
Electrocardiographic repolarization measurements at rest and during exercise in normal subjects and patients with coronary artery disease.  
Am Heart J, 128 (1994) 271-280
- 25 Lekakis, J., Antoniou, A., Vassilopoulos, N., Tsinikas, D., Palaistides, C., Kostamis, P., Mouloupoulos, S.  
I-123 Metaiodobenzylguanidine - Thallium-201 Mismatch following myocardial infarction.  
Clin Cardiol, 17 (1994) 21-25
- 26 Ljung, O.  
A simple formula for clinical interpretation of the QT interval.  
Acta Med Scand, 134 (1949) 79-86
- 27 Lynn, M.D., Shapiro, B., Sisson, J.C., Swanson, D.P., Mangner, T.J., Wieland, D.M., Meyers, L.J., Glowniak, J.V., Beierwalters, W.H.  
Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-(123I)iodobenzylguanidine: concise communication.  
J Nucl Med, 25 (1984) 436-440
- 28 Macieira-Coelho, E., Garcia-Alves, M., de Lacerda, A.P., Dionisio, I., da Costa,

- B.B., Carvalho, M., Cantinho, G., de Padua, F.  
Postexercise changes of the QTc interval in patients with recent myocardial infarction.  
J Electrocardiol, 26 (1993) 125-129
- 29 Marti, V., Guindo, J., Homs, E., Vinolas, X., Bayes de Luna, A.  
Peaks of QTc lengthening measured in holter recordings as a marker of life-threatening arrhythmias in postmyocardial infarction patients.  
Am Heart J, 124 (1992) 234-235
- 30 Milne, J.R., Ward, D.E., Spurrell, R.A.J., Camm, A.J.  
The ventricular paced QT interval - the effects of rate and exercise.  
PACE, 5 (1982) 352-358
- 31 Molnar, J., Weiss, J., Zhang, F., Rosenthal, J.E.  
Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour holter recordings.  
Am J Cardiol, 78 (1996) 920-926
- 32 Newman, D., Munoz, L., Chin, M., Franz, M., Herre, J., Scheineman, M.M., Botvinick, E., Dae, M.  
Effects of canine myocardial infarction on sympathetic efferent neuronal function: Scintigraphic and electrophysiologic correlates.  
Am Heart J, 126 (1993) 1106-1112
- 33 Puddu, P.E., Bourassa, M.G.  
Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease.  
J Electrocardiol, 19 (1986) 203-211
- 34 Puddu, P.E., Jouve, R., Mariotti, S., Giampaoli, S., Lanti, M., Reale, A., Menotti, A.  
Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: Emphasis on the cubic root Fridericia's equation.  
J Electrocardiol, 21 (1988) 219-229
- 35 Puddu, P.E., Jouve, R., Torresani, J., Jouve', A.  
QT interval and primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction.  
Am Heart J, 101 (1981) 118-119
- 36 Romano, C., Gemme, G., Pongiglione, R.  
Aritmie cardiache rare dell' eta` pediatrica.  
Clin Pediatr, 45 (1963) 656-683
- 37 Sagie, A., Larson, M.G., Goldberg, R.J., Bengtson, J.R., Levy, D.  
An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study).  
Am J Cardiol, 70 (1992) 797-801
- 38 Sarma, J.S.M., Bilitch, M., Melinte, S.G.

- Ventricular refractory periods in relation to rate and test-site VT intervals in anesthetized and conscious dogs: A canine model for conscious state measurements.  
PACE, 6 (1983) 735-745
- 39 v. Savigny, L., Hohnloser, S., Antoni, H.  
Effects of changes in frequency on guinea pig ventricular action potential duration and on QT interval under different experimental conditions.  
Basic Res Cardiol, 76 (1981) 276-288
- 40 Schwartz, P.J., Wolf, S.  
QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction.  
Circulation, 57 (1978) 1074-1077
- 41 Shimonagata, T., Ishida, Y., Hayashida, K., Takamiya, M., Uehara, T., Nishimura, T.  
Scintigraphic assessment of silent myocardial ischaemia after early infarction using myocardial SPET imaging  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{123}\text{I}$ -MIBG.  
Nuclear Medicine Communications, 16 (1995) 893-900
- 42 Simonson, E., Cady, L.D., Woodbury, M.  
The normal Q-T interval.  
Am Heart J, 63 (1962) 747-753
- 43 Sisson, J.C., Johnson, J., Bolgos, G., Lynch, J.J., Uprichard, A., Driscoll, E., Wieland, D.M., Lucchesi, B.  
Portrayal of adrenergic denervation in the presence of myocardial infarction: a feasibility study.  
Am J Physiol Imaging, 5 (1990) 151-166
- 44 Sisson, J.C., Shapiro, B., Meyers, L., Mallette, S., Mangner, T.J., Wieland, D.M., Glowniak, J.V., Sherman, P., Beierwaltes, W.H.,  
Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man.  
J Nucl Med, 28 (1987) 1625-1636
- 45 Stanton, M.S., Tuli, M.M., Radtke, N.L., Heger, J.J., Miles, W.M., Mock, B.H., Brut, R.W., Wellman, H.N., Zipes, D.P.  
Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-Metaiodobenzylguanidine.  
J Am Coll Cardiol, 14 (1989) 1519-1526
- 46 Ward, O.C.  
New familial cardiac syndrome in children.  
J Irish Med Assoc, 54 (1964) 103-107
- 47 Van de Water, A., Verheyen, J., Xhonneux, R., Reneman, R.S.

An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate.  
J Pharmacological Methods, 22 (1989) 207-217

- 48 Zipes, D.P.  
Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart.  
Circulation 82 (1990) 1095-1105

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung von TI-MIBG-Mismatch, denerviertem Myokard und Infarkt Narbe im Myokardszintigramm.....	9
Abbildung 2: „QT Aktion Replay“ Display mit getrennter Darstellung der Kanäle 1 und 2.....	11
Abbildung 3: QT-Zeiten und korrespondierende RR-Intervalle eines Studien-Patienten.....	17
Abbildung 4: QT-RR-Intervall Beziehung nach Frequenzkorrektur mit der Bazett Formel.....	18
Abbildung 5: QT-RR-Intervall Beziehung nach Frequenzkorrektur mit der Fridericia Formel.....	18
Abbildung 6: Verteilung von mean QTc im Gesamtkollektiv.....	20
Abbildung 7: Mittlere QTc-Intervalldauer bei Männern und Frauen.....	20
Abbildung 8: Anstieg der mittleren QTc-Intervalldauer in Abhängigkeit des Grades der Gefäßerkrankung.....	21
Abbildung 9: Korrelation von mean QTc und Größe der Infarkt Narbe.....	22
Abbildung 10: Korrelation von mean QT und belastungsinduziertem Perfusionsdefekt.....	23
Abbildung 11: Mittlere QTc-Intervalle der Gruppen A (Dreieck) und B (Viereck) in den einzelnen Frequenzklassen von 400-1600 ms.....	26
Abbildung 12: Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und der mittleren QT-Dauer.....	27
Abbildung 13: Korrelation zwischen belastungsinduziertem Perfusionsdefekt und TI-MIBG-Mismatch.....	28

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	4
Tabelle 2:	Technische Daten der $^{123}\text{I}$ -MIBG-SPECT-Szintigraphie.....	7
Tabelle 3:	Technische Daten der Ruhe- $^{201}\text{Tl}$ /Streß- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Perfusionsszintigraphie.....	8
Tabelle 4:	Frequenzkorrektur-Formeln des QT-Intervalls, ihre Autoren und Studienpopulationen.....	15
Tabelle 5:	Parameter des QT-Intervalls in den Patientengruppen A und B.....	24
Tabelle 6:	Übersicht über die Anzahl der Patienten in den einzelnen Frequenzklassen, ihre Zugehörigkeit zu Gruppe A oder B und die Verteilung der mittleren frequenzkorrigierten QT-Intervalle.....	25

## 10. Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Georg Schmidt danken, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir ein ausgezeichneter Betreuer war.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Petra Barthel, für ihre große Geduld und ihr Engagement. Sie stand mir vom Eintritt in die Arbeitsgruppe, über die Auswertung der Ergebnisse, bis hin zur Korrektur meiner Arbeit immer hilfsbereit zur Seite.

Herrn Raphael Schneider möchte ich sehr herzlich für seine Hilfe bei der Datenauswertung und allen Computerproblemen danken.

Ein Dankeschön auch an die „NIRVIP-Arbeitsgruppe“ für das angenehme Arbeitsklima und die freundliche Atmosphäre.

Letztlich möchte ich mich bei allen Mithelfern bedanken, insbesondere bei meinem Freund Marcus Creutzenberg, der mit Verständnis, Motivation und Beistand wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Monika Renate Seidl  
Geburtstag: 13. Januar 1975  
Geburtsort: Passau  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

1981 - 1985 Grundschule Germannsdorf  
1985 - 1994 Gymnasium Untergriesbach  
1994 Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulausbildung:

1994 - 1996 Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg  
08 / 1996 Ärztliche Vorprüfung  
1996 - 2001 Studium der Humanmedizin, Technische Universität München  
08 / 1997 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
04 / 2000 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
05 / 2001 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Berufliche Tätigkeit:

08 / 2001 - 02 / 2003 Ärztin im Praktikum, Klinik und Poliklinik für Neurologie im Bezirksklinikum, Klinikum der Universität Regensburg  
04 / 2003 - 06 / 2003 Assistenzärztin, Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Klinikum Weiden  
07 / 2003 - heute Assistenzärztin, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität Regensburg