

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Die Breite des stimulierten QRS-Komplexes bei Patienten mit
koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichem Herztod

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Frauke Metzger
2013

Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. Joachim Windolf

Referent: Herr Prof. Dr. med. Markus Hennersdorf

Korreferent: Herr Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	7
1.1 DEFINITION DES PLÖTZLICHEN HERZTODES	7
1.2 EPIDEMIOLOGIE VON KORONARER HERZKRANKHEIT UND PLÖTZLICHEM HERZTOD	7
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DES PLÖTZLICHEN HERZTODES	10
1.3.1 ENTWICKLUNG VON ATHEROSKLEROSE ZU ARRHYTHMIEN UND PLÖTZLICHEM HERZTOD	12
ABB.1 KASKADE FÜR SCD BEI KHK ANGEPASST NACH MYERBURG ET AL. (79).....	13
1.3.2 ÄNDERUNGEN IM IONENHAUSHALT UND DES pH-WERTES MIT EINFLUSS AUF DEN PLÖTZLICHEN HERZTOD	14
1.3.3 EINFLUSS VON FIBROSIERUNGEN	14
ABB. 2 MODIFIZIERT NACH MYERBURG ET AL. (108).....	15
1.3.4 STRUKTUR, FUNKTION UND ELEKTROGENESE VON VENTRIKULÄREN TACHYKARDIEN UND VENTRIKULÄREM FLIMMERN ALS TRIGGER FÜR DEN PLÖTZLICHEN HERZTOD.....	16
ABB. 3 MODELL ZU SCD; STRUKTUR, FUNKTION UND ELEKTROGENESE VON VT/VF NACH (99).....	17
1.4 RISIKOPRÄDIKTOREN UND PRÄVENTIONSMAßNAHMEN	18
1.4.1 DIE EJEKTIONSFRAKTION ALS RISIKOPRÄDIKTOR	19
1.4.2 PRIMÄRPRÄVENTION.....	20
1.4.3 MAGNETIC FIELD IMAGING.....	22
1.4.4 WICHTIGKEIT FRÜHZEITIGER REANIMATION (IMPLANTIERBARER CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR/AUTOMATISCHER EXTERNER DEFIBRILLATOR) UND ÜBERLEBENSRATE BEI PLÖTZLICHEM HERZTOD ALS SEKUNDÄRPRÄVENTIONSMAßNAHME.....	22
1.4.5 BEKANNTE RISIKOPRÄDIKTOREN BEI ISCHÄMISCH HERZKRANKEN	24
1.4.6 BEDEUTUNG DER INDUZIERBARKEIT IN DER ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG ALS RISIKOPRÄDIKTOR	25
1.5 ZIELSETZUNG DER STUDIE	26
2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODIK	27
2.1 PATIENTEN.....	27
2.1.1. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	28
2.2 ALLGEMEINE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	28
2.3 SPEZIELLE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	29
2.3.1 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG.....	29
2.3.2 DIE BREITE DES STIMULIERTEN QRS-KOMPLEXES.....	30
ABB.4 BEISPIEL AUS ELEKTROPHYSIOLOGISCHER UNTERSUCHUNG MIT VORZEITIGER STIMULATION	31
2.3.3 VENTRIKULÄRE VULNERABILITÄT	31

2.3.4 VENTRIKULOATRIALE LEITUNG.....	32
2.4 STATISTISCHE ANALYSEN.....	32
2.4.1 ANGEWANDTE STATISTISCHE VERFAHREN.....	32
3. ERGEBNISSE.....	33
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	33
TAB. 1 DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION	34
3.2 DIE STIMULIERTE QRS-KOMPLEX-BREITE	36
ABB. 5 STIMULIERTE QRS KOMPLEXE BEI 430MS UND 500MS.....	37
3.3 DIE EFFEKTIVEN REFRAKTÄRZEITEN	38
3.4 DIE RUHE-HERZFREQUENZ.....	38
ABB. 6 RUHE HERZFREQUENZ DER VF- UND KONTROLLGRUPPE	38
3.5 VENTRIKULÄRE VULNERABILITÄT	39
3.6 VENTRIKULO-ATRIALE LEITUNG.....	39
3.7 DIE LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION.....	40
4. DISKUSSION	40
4.1 EINFLUSS DES VEGETATIVEN NERVENSYSTEMS	43
4.2 MECHANISMEN DER VERBREITERUNG DES STIMULIERTEN QRS-KOMPLEXES	46
4.2.1 EINFLUSS VON INTERSTITIELLER FIBROSIERUNG	47
4.3 EINFLUSSNAHME AKUTER ISCHÄMISCHER EREIGNISSE UND TEMPORÄRER VERÄNDERUNGEN.....	48
4.4 EINFLUSS DER AUSLÖSBARKEIT IN DER ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	49
5. SCHLUSSFOLGERUNG	52
6. LIMITATIONEN DER STUDIE	55
7. ABSTRACT	56
8. LITERATURVERZEICHNIS	57
9. DANKSAGUNG	69
10. LEBENS LAUF	70
11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AED	Automatische externe Defibrillatoren
AV-Block	Artrioventrikulärer Block
BRS	Baroreflexsensitivität
Ca	Calzium
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
D	Delay
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERP	Effektive Refraktärperiode
ERZ	Effektive Refraktärzeit
HCM	Hypertrophe Cardiomyopathie
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LQTS	Long QT-Syndrom
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
MFI	Magnetic Field Imaging
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
mm	Millimeter
NYHA	New York Heart Association
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PEFA	Paced electrogram fractionation analysis
ROC	receiver-operating-characteristics
S	Stimuli
SA-Block	Sinuatraler Block
SCD	Sudden Cardiac Death
Tab	Tabelle
TWA	T-Wellen-Alternans
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VA	Ventrikuloatriale Leitung
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VF	Ventrikuläres Flimmern
vs.	versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
z.B.	zum Beispiel

Die Breite des stimulierten QRS-Komplexes bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichen Herztod

1. Einleitung

1.1 Definition des plötzlichen Herztodes

Der plötzliche Herztod beschreibt den unerwarteten, innerhalb einer Stunde eintretenden Tod, basierend auf kardialen Ursachen, bei anscheinend Gesunden oder Patienten in einem stabilen Krankheitszustand (4, 2). Es können Asystolien, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien als auch nichtarrhythmische Ereignisse zu Grunde liegen. In Deutschland sterben jährlich mehr als 100.000 Menschen auf die soeben definierte Weise, d.h. mehr als 10 Personen pro Stunde (43).

1.2 Epidemiologie von koronarer Herzkrankheit und plötzlichem Herztod

Dass der plötzliche Herztod bis heute ein großes, noch immer ungelöstes Problem aus klinischer und öffentlicher Sicht darstellt, ist allseits bekannt. In den letzten Jahren gab es auf diesem Gebiet viele Untersuchungen zu primärer und sekundärer Prävention. Die größten Fortschritte sind in dem Bereich der sekundären Prävention, also bei Patienten, die schon ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, gemacht worden. Wie wesentlich aber die primäre Prävention ist, da die meisten Todesfälle schon bei dem ersten kardiovaskulären Ereignis auftreten, soll ein Beispiel deutlich machen. Bei eintretendem

Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses sind nur 25-30% der Patienten überhaupt für eine Lebensrettung zugänglich (96). Dazu berichteten Robert J et al über zwei wichtige Faktoren im Hinblick auf die primäre Prävention. Zum einen die Größe der Gruppen, was die Fähigkeit meint, potentielle Opfer in Populationssubgruppen unterschiedlicher Größe zu identifizieren. Durch Aufdeckung von Hochrisikopatienten in bis jetzt vernachlässigten Subgruppen, um eine große Zahl plötzlicher Todesfälle zu verhindern. Zum anderen die Zeitabhängigkeit des Risikos, was das Risiko für plötzlichen Herztod (SCD) als eine nichtlineare Funktion der Zeit nach einem kardiovaskulären Event ausdrücken soll (97). Dazu wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach überlebtem Herzstillstand für die nächsten Monate beobachtet. Die Analysen von Furukawa et al ergaben, dass das größte Mortalitätsrisiko in den ersten 6-18 Monaten nach dem ersten Ereignis bestand. Ab 24 Monaten nach dem ersten Event sei es vergleichbar mit einem ähnlichen Patientenkollektiv ohne stattgehabtes kardiovaskuläres Event (hier Herzstillstand). Eine niedrige Ejektionsfraktion ($\leq 30\%$) war der stärkste Risikoprädiktor in den ersten 6 Monaten nach dem ersten Event. Anschließend galt eine persistierende Auslösbarkeit von Kammertachykardien und Kammerflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung, trotz Medikamentengabe und chirurgischem Eingriff, als der stärkste Prädiktor (98).

Nahezu 65% der Fälle von plötzlichem Herztod treten bei Patienten mit zugrunde liegender akuter oder chronisch ischämischer Herzerkrankung auf. Circa 35% der Patienten leiden unter anderen Herzerkrankungen, wie linksventrikulärer Hypertrophie, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Myokarditis und angeborenen Herzfehlern (58-60). In Anbetracht der Tatsache, dass bei über 60% der plötzlichen Herztode eine koronare Herzkrankheit ursächlich ist, zeigt die

Epidemiologie des plötzlichen Herztodes starke Parallelen zu der Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit. Bei 15% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die einen plötzlichen Herztod erleiden, ist dieses Ereignis die erste Manifestation der zugrunde liegenden Erkrankung (62). Unter den Patienten, die nach plötzlichem Herztod reanimiert wurden, weisen 50% in der Angiographie eine Okklusion der Koronarien auf, was auf die große Bedeutung myokardialer Ischämien hinweist (64). Die Wichtigkeit des Zusammenhanges von plötzlichem Herztod und koronarer Herzkrankheit sollen die angegebenen Prozentzahlen deutlich machen, denn plötzlicher Herztod kommt nur in geringer Prozentzahl (5-10%) bei Patienten ohne definierbare strukturelle Herzerkrankung vor, das heißt bei Patienten ohne myokardiale Ischämie oder kardiale Abnormalitäten. Die Todesfälle dieses Patientenkontexts sind typischerweise auf idiopathisches Kammerflimmern, das Brugada-Syndrom, das long QT-Syndrom, ein angeborenes short QT-Syndrom, eine vorzeitige Erregung oder eine familiäre Häufung plötzlicher Todesfälle zurückzuführen (65,66,67). Schließlich ist bei 15-34% der Opfer plötzlichen Herztodes keine primär kardiale Ursache zu verzeichnen und der Tod ist auf Gründe wie Traumata, Blutungen, Intoxikationen, intrakranielle Blutungen und pulmonale Embolien zurückzuführen (68,69). Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes steigt bei Männern und Frauen, Weißen und Nicht-Weißen mit dem Alter, weil die Prävalenz ischämischer Herzerkrankungen mit dem Alter ansteigt. Ferner tritt der plötzliche Herztod bei Männern häufiger auf als bei Frauen, was ebenfalls die geschlechtlichen Unterschiede beim Auftreten der koronaren Herzkrankheit widerspiegelt (7) und einen wichtigen Risikofaktor darstellt. Das Risiko für das Auftreten von plötzlichem Herztod steigt 6-10-fach bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung und 2-4-fach bei der Präsenz einer koronaren Herzkrankung (58-60). In 70-80% der Fälle des plötzlichen Herztodes gibt es

keine Frühsymptomatik oder auf das Ereignis hinweisende Faktoren, wobei bei Vorliegen von Symptomen diese eher unspezifisch sind, wie z.B. Palpitationen, Kurzatmigkeit und Schwäche. (61-63).

1.3 Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes

Betrachtet man die pathophysiologischen Studien zum Thema plötzlicher Herztod so sind dabei zu 75-80% maligne Kammertachykardien (ventrikuläre Tachykardien/ventrikuläres Flimmern), zu 10-15% bradykarde Herzrhythmusstörungen und zu 5-10% nicht rhythmogene Ereignisse, wie beispielsweise eine Ventrikelruptur ursächlich. Lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien entstehen auf dem Boden morphologischer und elektrophysiologischer Grundlagen. Als Mechanismen sind gesteigerte und abnorme Automatie, getriggerte Aktivität und kreisende Erregungen („Reentry-Mechanismen“) bekannt. Bei der gesteigerten und abnormen Automatie handelt es sich um eine Erregungsbildungsstörung, die durch Verlust eines stabilen Ruhemembranpotenzials mit Veränderung transmembranärer Ionenströme entsteht. Es kommt zu einer Abnahme des Ruhemembranpotenzials auf Werte um -50mV und einer konsekutiven Inaktivierung des schnellen Natriumeinwärtsstromes. Die Depolarisation wird stattdessen durch den „slow calcium channel“ getragen. Abnorme Automatiezentren können in jedem beliebigen Myokardareal entstehen. Im Gegensatz zu der abnormen Automatie besteht bei der getriggerten Aktivität keine Möglichkeit der spontanen Arrhythmieentwicklung, sondern die getriggerte Aktivität ist immer von der vorausgehenden Erregung abhängig. Als eigentlicher Auslöser der Erregungen wirken depolarisierende Nachpotenziale, die im Anschluss an ein Aktionspotenzial

entstehen („afterdepolarizations“). Diese können bereits in der Repolarisationsphase eines Aktionspotenzials auftreten („early afterdepolarizations“) oder einem Aktionspotenzial folgen („late afterdepolarizations“). Frühe Nachdepolarisationen entstehen v.a. aufgrund einer abnormen Verlängerung der Aktionspotenzialdauer, z.B. durch Medikamente oder durch Hypokaliämie. Fassbare Zeichen einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer ist eine Verlängerung der QT-Zeit. Späte Nachdepolarisationen schließen sich an ein Aktionspotenzial an und können, bedingt durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration, zu ektopter Aktivität führen, etwa bei Überdosierung von Herzglykosiden. Die kreisende Erregung („Reentry“) ist sicher der häufigste Mechanismus tachykarder Rhythmusstörungen. Voraussetzung für einen Reentry-Mechanismus ist eine Leitungsverzögerung mit unidirektionaler Leitung und Wiedereintritt eines Impulses in das Gewebe. Für das Zustandekommen einer Tachykardie müssen beide Voraussetzungen, Verkürzung der Erregungswelle und inhomogene Erregbarkeit, erfüllt sein (106). Nach pathologischen Erkenntnissen kann man den durch eine koronare Herzkrankheit bedingten plötzlichen Herztod in vier Kategorien einteilen: akute und chronische Läsionen der Koronarien und akute und chronische Läsionen des Myokards (97). Chronische atherosklerotische Läsionen der Koronarien wurden bei den meisten Fällen der Opfer des plötzlichen Herztodes beobachtet. Eine Studie an 169 Herzen von Sudden Cardiac Death-Opfern identifizierte Läsionen, die $\geq 75\%$ ige Stenosen in drei bis vier Koronarien verursachten und 61% der vom plötzlichen Herztod betroffenen Herzen ausmachten. Bei koronaren 2-Gefäßerkrankungen waren weitere 15% der Herzen betroffen. Nur 24% der betroffenen Herzen hatten koronare 1-Gefäßerkrankungen oder eine Stenose von 75% (100). Die Untersuchungen fanden keinen

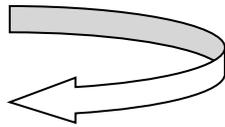
Risikounterschied für plötzlichen Herztod zwischen den betroffenen Koronarien und proximaler bzw. distaler Lokalisation der Stenose heraus. Um die Wichtigkeit des Zusammenhanges des plötzlichen Herztodes und der koronaren Herzkrankheit stärker zu beleuchten, möchte ich ein weiteres Studienergebnis nennen. Hierin bestand bei 77% der autopsierten Sudden Cardiac Death-Opfern eine koronare 1-Gefässerkrankung mit $\geq 90\%$ iger Stenose, wohingegen der plötzliche Herztod nur bei 8% der Opfer auf andere Gründe zurückzuführen war (101).

1.3.1 Entwicklung von Atherosklerose zu Arrhythmien und plötzlichem Herztod

Pathophysiologisch steht eine ischämische Genese mit Ruptur einer atherosklerotischen Plaque und konsekutiver Gefäßthrombosierung im Vordergrund. Diese Entwicklung von konventionellen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit zu Arrhythmien und plötzlichem Herztod, lässt sich in einem Diagramm mit vier Stufen steigenden Risikos darstellen (Abb.1). Dabei stellt die erste Stufe die Atherosklerose als das Resultat konventioneller koronarer Risikofaktoren und Grundlage für die koronare Herzerkrankung dar. Darauf folgt eine stille Phase mit Veränderungen in der Plaqueanatomie, verursacht unter anderem durch eventuelle inflammatorische Prozesse. Kommt es dann zu einer Ruptur des atherosklerotischen Plaques, wird die thrombotische Kaskade mit konsekutiver Gefäßokklusion angestoßen. Hieraus resultieren akute Änderungen in der myokardialen Elektrophysiologie, als Trigger für maligne Arrhythmien und plötzlichen Herztod (79).

Abb.1 Kaskade für SCD bei KHK angepasst nach Myerburg et al. (79)

Atherosklerose

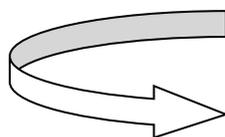
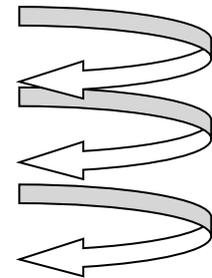


Konventionelle koronare Risikofaktoren, Plaqueformation,

Änderungen in der Plaqueanatomie, Inflammation,

Plaqueruptur, thrombotische Kaskade,

Selektive Prädisposition, Elektrophysiologie



Maligne Arrhythmien

Dabei ist der plötzliche Herztod häufig die erste Manifestation der koronaren Herzkrankheit. Untersuchungen in der Framingham-Herz-Studie betonten, dass Ischämien als Trigger für den plötzlichen Herztod eine entscheidende Rolle spielen. Diese Studie zeigte ferner, dass die jährliche Inzidenz von Sudden Cardiac Death bei Männern und Frauen mit der klinischen Manifestationsrate der koronaren Herzkrankheit korreliert. Dabei liegt die höchste Sudden Cardiac Death-Rate bei Patienten mit einem Herzinfarkt, die mittlere Sudden Cardiac Death-Rate bei Patienten mit Angina Pectoris ohne stattgehabten Myokardinfarkt und die niedrigste Sudden Cardiac Death-Rate bei Patienten ohne KHK (72). Ungünstige Änderungen in der Elektrophysiologie sollen der primäre Grund dafür sein, dass Ischämien wichtige Trigger für den plötzlichen Herztod sind.

1.3.2 Änderungen im Ionenhaushalt und des pH-Wertes mit Einfluss auf den plötzlichen Herztod

Imbalancen im Ionenhaushalt, wie zum Beispiel eine extrazelluläre Erhöhung des Kaliums, assoziiert mit einer Ischämie, prädisponieren für die Entstehung eines Reentrymechanismus mit elektrischer Instabilität. Dieser kann konsekutiv zu malignen Tachyarrhythmien und plötzlichem Herztod führen. Die genannten Ungleichgewichte können zwischen normalem und ischämischem Herzgewebe auftreten oder in einem ischämischen Bezirk in dem Übergang von Epikardium zu Endokardium (73,74,75). Im ischämischen Gewebe entstehen eine Hyperkaliämie und Azidose. Diese Disparitäten im pH-Wert und im Kaliumhaushalt zwischen normalem und ischämischem Myokard führen zu einer Heterogenität im Aktionspotential, was die Entstehung einer Arrhythmie begünstigt. Ebenso gilt dies für Differenzen des pH-Wertes und des Kaliumhaushaltes zwischen Epikardium und Endokardium in ischämischen Zonen. Disparitäten sind dort durch unterschiedliche Ischämiegrade innerhalb einer Zone bedingt, die konsekutiv zu Änderungen in der Elektrophysiologie mit eventuellem Auftreten von Arrhythmien führen (70).

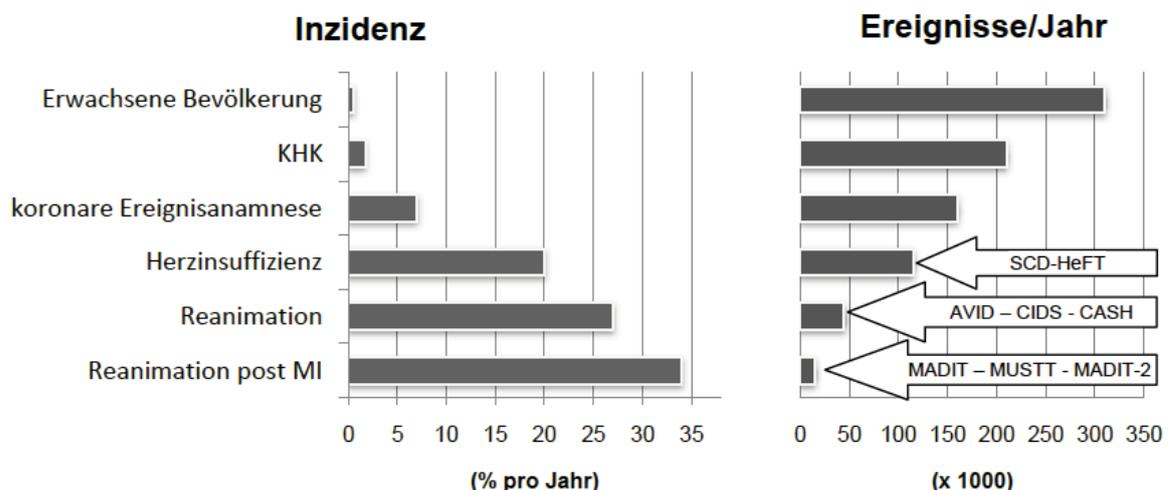
1.3.3 Einfluss von Fibrosierungen

Das morphologische Substrat maligner Herzrhythmusstörungen bei ischämisch Herzkranken sind vor allem die Randzonen infarzierten Myokards, in denen intakte Herzmuskelzellen und nekrotisches Gewebe direkt aneinander grenzen. Hier kommt es zur Bildung von fibrotischen Fasern (Septen) parallel zur longitudinalen Achse der Myozyten (46). Studien zeigen, dass es an diesen Stellen fibrotischen Myokards zu starker Änderung der Leitungswege um die nichtleitenden

Myokardanteile herum kommt und damit zu komplizierten Mustern der Aktivierung (46,47,48,49). Fibrosierungen führen möglicherweise zu funktionellen Reentrymechanismen als Folge lokaler Leitungsverzögerungen sowie konsekutiv zu verbreiterten Elektrokardiogrammen unter vorzeitiger Stimulation (47,48,50).

Bei den verschiedenen Kardiomyopathien sind myozytäre Veränderungen, abnorme Zell-Zell-Kontakte und fibrotische Umbauvorgänge bei der Ätiopathogenese maligner Kammertachykardien von Bedeutung (1,12). Ferner spielen funktionelle Reentry-Mechanismen infolge regionaler Leitungsverzögerungen, die zu polymorphen ventrikulären Tachykardien führen können, eine wichtige Rolle (13). Die relative Häufigkeit plötzlicher Todesfälle korreliert eng mit der Schwere einer vorhandenen strukturellen Herzerkrankung. Absolut gesehen macht dieses Kollektiv strukturell schwer Herzkranke mit hoher relativer Inzidenz des plötzlichen Herztodes allerdings nur einen geringen Teil der Normalbevölkerung aus, in der absolut gesehen die meisten plötzlichen Todesfälle auftreten (Abb. 2).

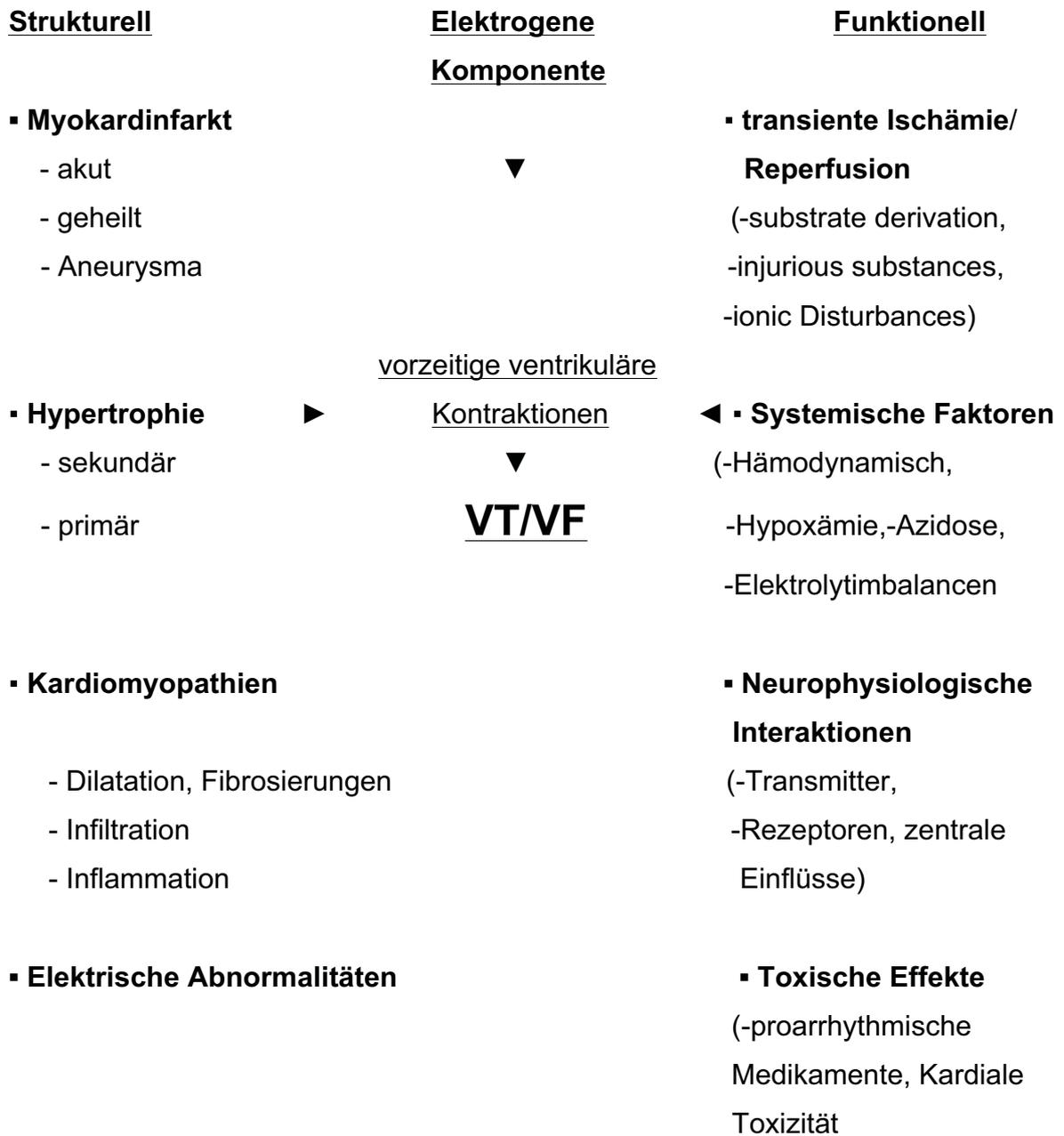
Abb. 2 modifiziert nach Myerburg et al. (108)



1.3.4 Struktur, Funktion und Elektrogenese von ventrikulären Tachykardien und ventrikulärem Flimmern als Trigger für den plötzlichen Herztod

Die vier Kategorien struktureller Abnormalitäten (Abb.3) sind ätiologisch am häufigsten bei plötzlichem Herztod vertreten und interagieren mit einer oder mehreren der funktionellen Störungen, die vorübergehende Instabilitäten erzeugen. Diese Interaktionen können chronische Arrhythmien, wie zum Beispiel vorzeitige Ventrikelerregungen, die pathophysiologisch harmlos sind, in potentiell maligne anhaltende ventrikuläre Tachykardien/ventrikuläres Flimmern umwandeln (99).

Abb. 3 Modell zu SCD; Struktur, Funktion und Elektrogenese von VT/VF nach (99)



1.4 Risikoprädiktoren und Präventionsmaßnahmen

Aus den in Absatz 1.2 geschilderten Zusammenhängen ergibt sich die Schwierigkeit und die große klinische sowie sozioökonomische Bedeutung der möglichst frühzeitigen Erkennung von Risikopatienten im Sinne einer Primärprävention. Wichtig sind somit gute und möglichst verlässliche Prädiktoren zur Identifikation und folglich Behandlung gefährdeter Personen, um so die Gesamtmortalität des plötzlichen Herztodes zu senken (7). Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes verdoppelt sich mit jeder Dekade ab dem 45. Lebensjahr, mit häufigerem Auftreten bei jüngeren Männern als bei Frauen. Das Risiko des Erleidens eines plötzlichen Herztodes scheint nach aktueller Studienlage bei Stenosierung der Koronarien erhöht zu sein, sogar bei koronarer 1-Gefäßerkrankungen und asymptomatischen Patienten (87). Um den Patienten zu identifizieren, der hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes gefährdet ist, sind zahlreiche morphologische, elektrophysiologische und klinische Parameter als Risikomarker des plötzlichen Herztodes untersucht worden. Jeder einzelne Risikoparameter ist in vielen Studien prospektiv beurteilt worden, teils als einzelner Parameter, teils als eine Kombination mehrerer Risikomarker. Bei >50% der Männer und Frauen ist der plötzliche Herztod die Erstmanifestation einer Herzerkrankung. Das bedeutet, dass das Risiko der Mehrzahl der Menschen, die von einem plötzlichen Herztod betroffen sein werden, nicht vorhersehbar ist. Alle elektrophysiologischen Parameter (verminderte Barorezeptorsensitivität, Induzierbarkeit von VT/VF, erhöhte Ruheherzfrequenz, T-Wellen-Alternans, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, QT-Dispersion, Spätpotenziale, reduzierte „heart rate turbulence“, Verbreiterung des QRS-Komplexes (LSB), komplexe VES im LZ-EKG, nicht anhaltende VT's) haben eine niedrige positive

Vorhersehbarkeit des plötzlichen Herztodes, aber eine hohe Negative. Sie identifizieren so ein Patientenkollektiv mit niedrigem Risiko für einen plötzlichen Herztod. In der Allgemeinbevölkerung wurden Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus und plötzlichem Herztod nachgewiesen. Der Zusammenhang zwischen Cholesterinsenkung und Reduktion des plötzlichen Herztodes konnte nicht ausreichend dokumentiert werden, was ebenso für den Nikotinabusus gilt. Auch für den Diabetes mellitus wurde auf ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod hingewiesen, allerdings bleibt auch hier unklar, ob der Diabetes mellitus eigenständig oder die assoziierte koronare Herzkrankheit zu den tödlichen Arrhythmien führt (106).

1.4.1 Die Ejektionsfraktion als Risikoprädiktor

Als wichtigster klinischer und morphologischer Risikomarker, neben in der Vergangenheit vielen beschriebenen Anderen (dilatiertes linkes Ventrikel, myokardiale Ischämie, linksventrikuläre Asynchronie, NYHA II-IV), ist der Schweregrad der Herzinsuffizienz nachgewiesen worden. Eine erniedrigte Ejektionsfraktion <40% ist als Goldstandard für die Abgrenzung zwischen erhöhtem und eher erniedrigtem Risiko für plötzlichen Herztod herausgearbeitet worden (106). Das männliche Geschlecht und eine linksventrikuläre Dysfunktion scheinen jedoch unabhängig mit Sudden Cardiac Death assoziiert zu sein (89). In früheren Studien wurden ebenfalls komplexe ventrikuläre Ektopien als unabhängige Risikoprädiktoren für Sudden Cardiac Death aufgedeckt (90,91). Mehrere kürzlich publizierte Studien haben eine Assoziation von komplexen ventrikulären Ektopien und linksventrikulärer Dysfunktion bei Patienten mit

späterem plötzlichem Herztod gezeigt. Zwei Studien, die Multicenter Postinfarction Research Group und die MILIS-Studie zeigten, dass eine Kombination aus linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion $<40\%$) und komplexen ventrikulären Ektopien mit einer signifikant erhöhten Inzidenzrate für Sudden Cardiac Death einhergingen. Die Kombination einer linksventrikulären Dysfunktion (Ejektionsfraktion $> 40\%$) und das Vorhandensein komplexer ventrikulärer Ektopien war nicht mit einer erhöhten Mortalitäts- und Sudden Cardiac Death-Rate vergesellschaftet (92,93,94).

1.4.2 Primärprävention

Lange Zeit war die medikamentös-antiarrhythmische Therapie der Goldstandard zur Prävention des plötzlichen Herztodes. Nach Erscheinen der CAST-Studie ist allerdings deutlich geworden, dass Klasse I-Antiarrhythmika bei Patienten mit singulären ventrikulären Extrasystolen durch proarrhythmische Effekte zum arrhythmogenen Tod führen können. Auch das Sotalol als Klasse-III-Antiarrhythmikum konnte den plötzlichen Herztod nicht signifikant senken. In großen Studien wie der EMIAT, CAMIAT oder der STAT-CHF konnte auch das Amiodaron weder die Gesamtmortalität noch die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes signifikant senken. In der letzten großen Studie zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes durch Amiodaron, der SCD-HeFT-Studie, ist aufgezeigt worden, dass Amiodaron dem implantierbaren Defibrillator bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Ejektionsfraktion $<35\%$ signifikant unterlegen ist. In der Vergangenheit sind bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit große prospektive Studien wie die MUSTT-Studie oder die MADIT-I- und II-Studie durchgeführt

worden, die wesentlich zum heutigen Stellenwert der Primärprävention beigetragen haben. Es ist nachgewiesen worden, dass durch den implantierbaren Defibrillator nicht nur die Gesamtmortalität, sondern auch die Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes reduziert werden kann. Auch in anderen randomisierten Studien wie der CARE-HF-Studie oder der COMPANION-Studie, konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch Kombination von Resynchronisations- und Defibrillatortherapie nachgewiesen werden (106). Als therapeutisches Mittel steht aktuell zur Verhinderung maligner Arrhythmien als Ursache des plötzlichen Herztodes der implantierbare Defibrillator zur Verfügung. Durch diesen kann, wie in großen Studien gezeigt, in Risikogruppen eine signifikante Reduktion der Mortalität erreicht werden. Die Risikogruppen werden aktuell durch die Ergebnisse der genannten Studien im Wesentlichen durch die Ejektionsfraktion identifiziert. Diese ist als alleiniges Kriterium allerdings weder sonderlich spezifisch und sensitiv. Es zeigte sich zum Beispiel in der SCD-HeFT-Studie nur bei circa 20% der Patienten, die prophylaktisch einen Defibrillator implantiert bekamen, im Beobachtungszeitraum von 45 Monaten eine adäquate ICD-Therapie. Bei 10% kam es zu einer inadäquaten Therapie. Es gilt somit eine diagnostische Methode zu finden, mit der die Patienten im Voraus identifiziert werden können, die für ein rhythmogenes Ereignis, das zum plötzlichen Herztod führen kann, hochgradig gefährdet sind. Dadurch würde vielen Patienten eine nicht notwendige ICD-Implantation erspart. Der größte absolute Teil der Patienten, die am plötzlichen Herztod sterben, wird über die bisherigen Kriterien gar nicht identifiziert. Ein geeigneter Parameter zur Risikobewertung des plötzlichen Herztodes sollte folglich auch die Personen erkennen können, die nach den bisherigen Kriterien nicht mit einem ICD versorgt werden, aber dennoch ein deutlich erhöhtes Risiko

für den plötzlichen Herztod haben. Genau das wollten wir in unserem Patientenkollektiv mit der Methode des stimulierten QRS-Komplexes als möglichen Prädiktor evaluieren.

1.4.3 Magnetic Field Imaging

Seit 2 Jahren steht mit dem Magnetic Field Imaging (MFI) eine klinisch anwendbare Methode zur Verfügung, die gegebenenfalls helfen kann, die in 1.4.2 genannte Problematik zu lösen. Dieses beinhaltet zu verhindern, dass tausende Menschen jährlich infolge von Arrhythmien trotz erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und konsekutiver Nichtversorgung mittels ICD versterben. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer primärpräventiven ICD-Indikation eine deutlich größere Variationsbreite der QRS-Fragmentation, als bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung bzw. herzgesunden Patienten vorliegt. Patienten mit ventrikulären Arrhythmien wiesen eine gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte QRS-Fragmentation auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass mit Hilfe der QRS-Fragmentation zusätzlich zur linksventrikulären Ejektionsfraktion Patienten identifiziert werden können, die von ventrikulären Arrhythmien bedroht sind. Die Daten müssen an größeren Kollektiven mit längerer Nachbeobachtungsphase verifiziert werden (107).

1.4.4 Wichtigkeit frühzeitiger Reanimation (Implantierbarer Cardioverter Defibrillator/Automatischer externer Defibrillator) und Überlebensrate bei plötzlichem Herztod als Sekundärpräventionsmaßnahme

Viele Faktoren beeinflussen das Ergebnis der kardiopulmonalen Reanimation bei Herzstillstand. Zum einen spielt die Dauer des Kammerflimmerns eine wesentliche

Rolle, denn je länger das ventrikuläre Flimmern besteht, desto stärker sind die Endorganschäden durch das Fehlen der regelrechten Perfusion. Hierzu zeigte eine Studie eine 12%-ige Verschlechterung des Überlebens, pro Minute Verspätung der Reanimation (76). Die Implantation eines Cardioverter Defibrillators (ICD) ist das Mittel der Wahl zur Sekundärprävention nach überlebtem Herzstillstand (3). Da eine Arrhythmie einfacher zu Beginn des Kammerflimmerns zu beenden ist, als im weiteren Verlauf, ist es wichtig so frühzeitig wie möglich zu defibrillieren. Genau das macht die Nützlichkeit von implantierbaren Cardioverter Defibrillatoren deutlich, ebenso die möglichst universelle Verfügbarkeit automatischer externer Defibrillatoren (AED's) in der Öffentlichkeit. Weiterhin stehen pharmakologische antiarrhythmische Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe zur Verfügung. Es sollte allerdings das proarrhythmische Potential verschiedener Medikamente beachtet werden, insbesondere solcher mit Verlängerung des QT-Intervalls, die an sich dadurch einen Sudden Cardiac Death bedingen können (71). Ob eine ICD-Implantation oder eine antiarrhythmische Therapie, am häufigsten mit Amiodaron, nützlicher zur Sekundärprävention von malignen Tachyarrhythmien ist, wurde in der „Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators“-Studie (AVID) untersucht. Innerhalb eines Follow-up von 2 Jahren wurde in der Medikamentengruppe eine Mortalitätsrate von 25% und in der ICD-Gruppe eine von 18% gezeigt (77). Das Ergebnis repräsentiert eine relative Risikoreduktion von 27% und eine absolute Risikoreduktion von 7% über 2 Jahre durch die ICD-Therapie (70). Das Problem an vielen Studien, wie z.B. auch der ersten und zweiten Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Studie (MADIT-1, MADIT-2) und der Multicenter Unsustained Tachycardia Studie (MUSTT), die die Vorteile einer ICD-Therapie bei Postinfarktpatienten mit einer erniedrigten Ejektionsfraktion untersuchten, ist, dass die Probanden eine Hochrisiko-Gruppe

bezüglich des plötzlichen Herztodes darstellen und in der Population nur eine kleine Subgruppe repräsentieren (78). Das macht deutlich, dass eine größere Anzahl, für die Gesamtbevölkerung repräsentative prognostische Indikatoren, gebraucht werden. Gerade wenn man bedenkt, dass in fast 30 % der Fälle ischämisch Herzkranker der plötzliche Herztod die Krankheit als erstes klinisches Event aufdeckt. Bei weiteren 30% der Patienten mit bereits bekannter ischämischer Herzerkrankung tritt der plötzliche Herztod ohne deutliche Risikoprädiktoren auf (79).

1.4.5 Bekannte Risikoprädiktoren bei ischämisch Herzkranken

Bei mehr als 65% der Patienten, die einen Herzstillstand überleben, findet sich eine koronare Herzkrankheit. In dieser epidemiologisch bedeutsamen Gruppe der koronar Herzkranken sind bereits eine Vielzahl von Risikomarkern, die eine gesteigerte Gefährdung durch den plötzlichen Herztod anzeigen, bekannt. Wichtig sind in diesem Zusammenhang z.B. die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und die Baroreflexsensitivität (BRS) (8), die Spätpotentialanalyse (9,10) und der T-Wellen-Alternans (TWA) (2). Klinisch etabliert hat sich jedoch bisher lediglich die Bestimmung der ventrikulären Vulnerabilität im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung, und das auch nur in einem hoch selektiven Kollektiv (11).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die elektrophysiologische Grundlage für Kammerflimmern zum Teil durch vorzeitige Stimulation aufgedeckt werden kann (14, 15). In diesem Zusammenhang wurde bei verschiedenen nicht-ischämischen Herzkrankheiten, wie der hypertrophen Kardiomyopathie, der dilatativen Kardiomyopathie sowie bei Patienten mit angeborenen arrhythmogenen

Erkrankungen, eine Korrelation zwischen einer verzögerten Erregungsausbreitung nach ventrikulärer Stimulation und dem Risiko für Kammerflimmern aufgezeigt (16). Es wurde in einer Studie bei nicht-ischämisch Herzkranken durch Stimulationen nachgewiesen, dass die verzögerte Erregungsausbreitung im EKG unter vorzeitiger Stimulation von Interaktionen zwischen fibrosiertem Myokard, Aktionspotential-Abnormalitäten und Dispersionen der Aktionspotential-Dauer abhängig ist (17). Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass bei ischämisch Herzkranken das veränderte Myokard (Aneinandergrenzen von infarziertem und gesundem Gewebe) ebenfalls zu solchen Leitungsabnormalitäten führt und unter vorzeitiger Stimulation in der elektrophysiologischen Untersuchung eine verzögerte Erregungsausbreitung im Elektrokardiogramm aufzeigt. Vor kurzem wurde darüber hinaus anhand der Breite der stimulierten QRS-Komplexe im Oberflächen-Elektrokardiogramm ein Risikokollektiv nicht-ischämisch Herzkranker identifiziert, was unsere Annahme weiter stärkte.

1.4.6 Bedeutung der Induzierbarkeit in der elektrophysiologischen Untersuchung als Risikoprädiktor

Patienten mit koronarer Herzerkrankung und rezidivierenden nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien wurden als ein potentiell Risikokollektiv für den plötzlichen Herztod evaluiert. Sind bei diesen Patienten in der elektrophysiologischen Untersuchung anhaltende ventrikuläre Tachykardien induzierbar, besteht ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod (95). Die elektrophysiologische Untersuchung als eine Methode näher zu determinieren, welcher Patient eventuell nach einem akuten Myokardinfarkt Arrhythmien oder Sudden Cardiac Death erleiden wird, ist sehr kontrovers diskutiert. Obwohl die Induktion uniformer ventrikulärer Tachykardien mit einem höheren Risiko für

spontane Arrhythmien und plötzlichen Herztod assoziiert ist, wurde dieses Ergebnis von anderen Studien widerlegt (82-85). Die Bedeutung der elektrophysiologischen Untersuchung bei Patienten nach kardialem Arrest zu evaluieren, welche Patienten eine verstärkte Neigung zu einem erneuten arrhythmogenen Ereignis haben werden, wurde intensiv untersucht. Demnach sind die Arrhythmien, die in der elektrophysiologischen Untersuchung induziert werden konnten, oft sehr schnell und wenig tolerabel. Es ist zu differenzieren, ob die ausgelösten Arrhythmien durch Medikamente nicht induzierbar werden, in diesem Fall haben die betroffenen Patienten eine gute Prognose. Tritt diese Situation jedoch nicht ein und die Patienten haben unter laufender antiarrhythmischer Therapie persistierende, induzierbare Arrhythmien oder sind von Grund auf nicht induzierbar, ist die Prognose schlechter. In dem Fall sind ein implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD) und eine aggressive medikamentöse Therapie mit Beta-Blocker und ACE-Hemmer Mittel der Wahl, um maligne Tacharrhythmien mit möglichem plötzlichen Herztod zu vermeiden (86).

1.5 Zielsetzung der Studie

Die hohe Prävalenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und die damit assoziierte Mortalität sowie das mangelnde Vorhandensein zuverlässiger Risikomarker zur Identifikation Gefährdeter, geben diesem Krankheitskomplex besondere wissenschaftliche Relevanz. Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie beruhte darauf zu untersuchen, inwieweit die Analyse der elektrophysiologisch stimulierten QRS-Komplexe aus dem Oberflächen-EKG geeignet ist, auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Gefährdete zu identifizieren. Unsere Hypothese war, dass die elektrophysiologisch

stimulierten QRS-Komplexe von Patienten mit koronarer Makroangiopathie und überlebtem Herzstillstand länger andauern würden als in einem Kontrollkollektiv ohne bisher aufgetretene relevante Kammertachykardien.

2. Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Patienten

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst Untersuchungen zu der Breite des elektrophysiologisch stimulierten QRS-Komplexes bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichem Herztod. Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie, in der in dem Zeitraum zwischen September 2005 und Juli 2006 nach Akteneinsicht Untersuchungsergebnisse von 34 Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit litten, zur Auswertung kamen. Zur Auswertung kamen Daten von in der Vergangenheit klinisch indizierten und durchgeführten Untersuchungen aufgrund der Grunderkrankungen der Patienten. Die Indikation zu der Aufnahme in das Kollektiv der vorliegenden Studie war gegeben sobald sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien überprüft worden waren.

Es wurden die Daten und Untersuchungsergebnisse von vierzehn Patienten, die rückblickend nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation aufgrund von Kammerflimmern stationär behandelt worden sind, als VF-Gruppe in die Studie eingeschlossen, da Kammerflimmern die häufigste arrhythmogene Ursache für das Auftreten des plötzlichen Herztodes ist. Das Kontrollkollektiv setzte sich aus Daten von 20 Patienten, bei denen keine relevanten Kammertachykardien

dokumentiert worden sind, zusammen. Alle Patienten zeigten einen Sinusrhythmus mit normal breitem QRS-Komplex im Elektrokardiogramm.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Untersuchungsergebnisse von Patienten eingeschlossen, die unter einer koronaren Herzkrankheit litten. Für die Aufnahme in die VF-Gruppe mussten relevante Kammertachykardien zu verzeichnen sein. Für den Einschluss in das Kontrollkollektiv durften keine relevanten arrhythmischen Ereignisse stattgefunden haben. Des Weiteren musste bei allen Patienten ein Sinusrhythmus mit normal breitem QRS-Komplex im Ruheelektrokardiogramm vorliegen. Schenkelblöcke waren demnach ein Ausschlusskriterium. Zudem kam eine notwendige vergleichbare Medikation des Patientenkollektivs. Eine Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse 1-3 durfte bei Aufnahme und elektrophysiologischer Untersuchung nicht bestehen. Weiterhin wurde die Einnahme von Beta-Blockern und Kalziumkanalblockern rückblickend 3 Tage vor der elektrophysiologischen Untersuchung beendet. Ein Vorhandensein von „elektrischen Erkrankungen“ wie das QT-Syndrom oder das Brugada-Syndrom gehörte zu den Ausschlusskriterien. Beide Krankheiten wurden zuvor im klinischen Alltag routinemäßig mittels Analysen der Elektrokardiogramme und das Letztere zusätzlich durch eine Natrium-Kanal-Blockade diagnostiziert.

2.2 Allgemeine Untersuchungsverfahren

Nach Aufnahme des Patienten als Studienteilnehmer erfolgte durch Akteneinsicht und Auswertung dieser die gründliche Dokumentation der Medikation sowie Häufigkeit und Dauer stattgefundenener kardialer Ereignisse. Mögliche

Begleiterkrankungen, der nikotinerge Status und eine familiäre Vorbelastung wurden ebenfalls festgehalten. Auskunft über die kardiale Situation der Patienten gaben zuvor durchgeführte Routineuntersuchungen im klinischen Alltag. Bei allen Patienten wurde in der Vergangenheit eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktion wurde darin lävokardiographisch bestimmt. Das Schlagvolumen wurde mit Hilfe des Fick'schen Prinzips berechnet. Bei allen Patienten wurden umfassende echokardiographische Untersuchungen durchgeführt, um die linksventrikuläre Größe und die linksventrikuläre Wanddicke festzustellen.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt gab es keine ethischen Einschränkungen.

2.3 Spezielle Untersuchungsverfahren

2.3.1 Elektrophysiologische Untersuchung

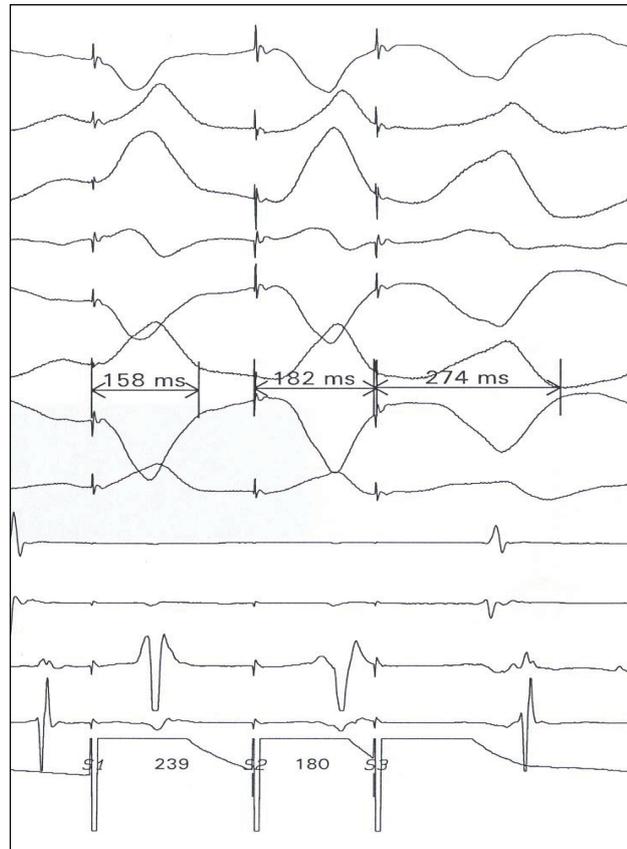
In standardisierter Weise wurde in der Vergangenheit aufgrund gegebener Indikation bei jedem Patienten eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Bis zu zwei vorzeitige Stimuli (S2 und S3) wurden hierbei im rechtsventrikulären Apex und Ausflusstrakt abgegeben. Dabei wurden zunächst bei Sinusrhythmus und darauffolgend bei Basiszykluslängen von 500, 430, 370 und 330ms (S1) vorzeitige Stimuli abgegeben (S2, S3) mit einem Ankopplungsintervall, welches jeweils 10ms über der zuvor ermittelten Refraktärzeit von S2 oder S3 lag. Endpunkt der Untersuchung war die Induktion einer anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmie, das heißt entweder von defibrillationspflichtigem Kammerflimmern oder Kammerflattern oder eine über 30

Sekunden andauernde ventrikuläre Tachykardie bzw. das Erreichen des Endes des Stimulationsprotokolles bei 330S3 (12). Zur definitiven Auswertung kamen nur die Messungen bei Basiszykluslängen von 500 und 430 ms.

2.3.2 Die Breite des stimulierten QRS-Komplexes

Die stimulierten QRS-Breiten sind retrospektiv verblindet von einem Untersucher ausgemessen worden. Analysiert wurden dabei die QRS-Komplexe S1-S2-S3 in Ableitung V1 10ms oberhalb der ventrikulären Refraktärzeit, weil die längsten Aktionspotentiale kurz oberhalb der ERP beschrieben worden sind (17). Der QRS-offset wurde als der Zeitpunkt festgelegt, an dem der aufsteigende Schenkel der S-Zacke wieder das Spannungsniveau zum Stimulationszeitpunkt erreicht hatte (Abb.4). Analysiert wurden ferner die Zeitverzögerungen (D1-D2-D3) vom Stimulus bis zur Kammerdepolarisation (Delay). Alle Analysen erfolgten bei einem Vorschub von 100mm/s. Zur Auswertung kamen darüber hinaus die effektiven Refraktärzeiten (ERP) und das Vorhandensein ventrikuloatrialer Leitungen, welche dann zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Abb.4 Beispiel aus elektrophysiologischer Untersuchung mit vorzeitiger Stimulation



2.3.3 Ventrikuläre Vulnerabilität

Zur weiteren Analyse zogen wir die ventrikuläre Vulnerabilität der Patienten hinzu. Während der elektrophysiologischen Untersuchung wurden, wie unter 2.3.1 beschrieben, zunächst bei Sinusrhythmus sowie bei Basiszykluslängen von 500, 430, 370 und 330ms (S1) vorzeitige Stimuli abgegeben (S2, S3, bzw. S4), mit einem Ankopplungsintervall, welches jeweils 10ms unmittelbar oberhalb der effektiven Refraktärzeit von S2 oder S3 lag. Konnten hierbei anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien, ein Kammerflimmern, ein Kammerflattern oder eine länger als 30 Sekunden andauernde ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden, wurden die Patienten als induzierbar bewertet. Endpunkt der Stimulation

war das Auslösen einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie oder das Erreichen des Endes des Stimulationsprotokolls S3 330ms (12).

2.3.4 Ventrikuloatriale Leitung

Darüber hinaus kam aus den durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen der Probanden das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer ventrikuloatrialen Leitung zur Auswertung. Hierbei betrachteten wir während der Abgabe der vorzeitigen Stimuli eine darauffolgende Erregung im Atrium und somit retrograden Leitung.

2.4 Statistische Analysen

2.4.1 Angewandte statistische Verfahren

Alle Variablen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Normalverteilte Parameter beider Gruppen wurden mit dem Student's t-Test für unabhängige Stichproben verglichen (zweiseitig). Für nicht normal verteilte Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Testverfahren und für qualitative dichotome Daten der Vierfeldertest (Chi²-Test) angewendet. Für die genannten Tests wurde das statistische Signifikanzniveau auf 0,05 festgesetzt (p= 0,05). Für die Hauptvariable (S3-Komplex) wurde mittels ROC-Analyse („receiver-operating-characteristics“) ein Grenzwertvorschlag gemacht. Als Maß für die Zuverlässigkeit des Parameters wurde die Fläche unter der dabei entstehenden Kurve (AUC) berechnet. Die Datenanalyse erfolgte mittels SPSS 12.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv, das die Daten und Untersuchungsergebnisse für die Auswertung dieser retrospektiven Analyse lieferte, vorgestellt.

In dem Zeitraum von September 2005 bis Juli 2006 wurden Daten von 34 Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung litten, in die vorliegende Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen.

Die klinischen Charakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Unter den 34 Patienten war in der VF-Gruppe ein prozentuales Verhältnis von Männern zu Frauen von 78,6/21,4% und in der Kontrollgruppe von 80/20% zu verzeichnen ($p=1,0$). Betrachtet man das Durchschnittsalter, sind die Patienten der VF-Gruppe nicht signifikant jünger als die der Kontrollgruppe (VF: $61\pm 18,4$ vs. Kontrolle: $71\pm 10,1$, $p=0,09$). Nach Auswertung der dokumentierten Risikofaktoren zeigen die Patienten der VF-Gruppe keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Der Body-Maß-Index (kg/m^2) differierte nicht signifikant zwischen den Gruppen (VF: $25,06\pm 3,2$ vs. Kontrolle: $26,33\pm 3,8$, $p=0,624$). Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (VF: $52,4\pm 5,6$ vs. Kontrolle: $53,46\pm 5,6$, $p=0,725$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ergab keinen signifikanten Unterschied (VF: $51\pm 0,19$ vs. Kontrolle: $53\pm 0,13$, $p=0,146$). Das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen waren signifikant unterschiedlich (VF: $62,8\pm 16,9$ vs. Kontrolle $97,83\pm 38,2$, $p=0,016$ und VF: $4,4\pm 0,9$ vs. Kontrolle: $5,95\pm 1,9$, $p=0,03$). An dokumentierten Nebendiagnosen weisen in der VF-Gruppe 3 Patienten und in der

Kontrollgruppe 7 Patienten eine Hyperurikämie auf. In beiden Gruppen sind folgende weitere Nebendiagnosen zu verzeichnen: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertonie, obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), chronische Polyarthrit, Niereninsuffizienz, chronische Bronchitis, Hepatitis B, V.a. chronische Myokarditis sowie Cannabis-, Benzodiazepin- und Alkoholabusus. Weitere Nebendiagnosen sind in der Kontrollgruppe die pAVK und cAVK, subdurales Hämatom, Niereninsuffizienz und das Restless-Legs-Syndrom. Wir dokumentierten in der Vergangenheit aufgetretene Herzrhythmusstörungen. Alle Patienten litten unter einer koronaren Herzkrankheit. Die VF-Gruppe setzte sich aus 14 Patienten mit Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation bei Kammerflimmern zusammen und das Kontrollkollektiv entsprechend aus 20 Probanden ohne bisher relevante Kammertachykardien. Hierunter dokumentierten wir folgende Herzrhythmusstörungen: ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen, nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, AV-Block I°, Vorhofflimmern sowie SA-Blockierungen.

Tab. 1 Demographische Daten der Studienpopulation

Variable	VF (n=14)	Kontrolle (n=20)	p
Alter in Jahren	61±18,4	71±10,1	0,09
Männer/Frauen (%)	78,6/21,4	80/20	1,0
Body mass index (kg/m ²)	25,06±3,2	26,33±3,8	0,624
Herzfrequenz (Schläge/min)	75±12	63±9	0,006
QRS-Dauer im SR (ms)	76±13	77±16	0.65

<u>Klinischer Status (%)</u>			
Positive Familienanamnese	41,6	66,6	0,264
Arterielle Hypertension	57,14	85	0,116
Diabetes Mellitus	21,4	15	0,672
Hyperlipidämie	71,4	90	0,202
Nikotinabusus	41,6	10	0,073
<u>Hämodynamische Daten</u>			
Linksventrikulärer			
enddiast. Durchmesser (mm)	52,4±5,6	53,46±5,2	0,725
EF (%)	51 ±0,19	53±0,13	0,146
Herzzeitvolumen (ml/min)	4,4±0,9	5,95±1,9	0,03
Schlagvolumen (ml)	62,8±16,9	97,83±38,2	0,016
<u>Medikation bei Einschluss, n (%)</u>			
ACE-Hemmer	64,3	60	
Beta-Blocker	78,57	52,63	
Ca-Blocker	7,14	25	
<u>Antiarrhythmika</u>			
Amiodaron	21,4	5	
Sotalol	7,14	-	
Propafenon	-	10	
Digitalis	14,3	20	
Nitrate	28,6	15	
<u>QRS-Breite stimuliert</u>			
S3 500ms	212±42	228±44	0,3
S3 430ms	215±32	220±32	0,62
<u>Auslösbarkeit</u>	6/14 (42,86%)	7/19 (36,84%)	1,0
<u>Stimulierte QRS-Breite der</u>			
-in der EPU nicht auslösbaren			
S3 500ms	193,25±26,81	218,17±42,34	
S3 430ms	199,5±42,46	216,17±30,80	
-in der EPU auslösbaren			
S3 500ms	206,67±45,56	268,86±21,88	0,013
S3 430ms	215,33±21,31	237,43±28,32	0,177

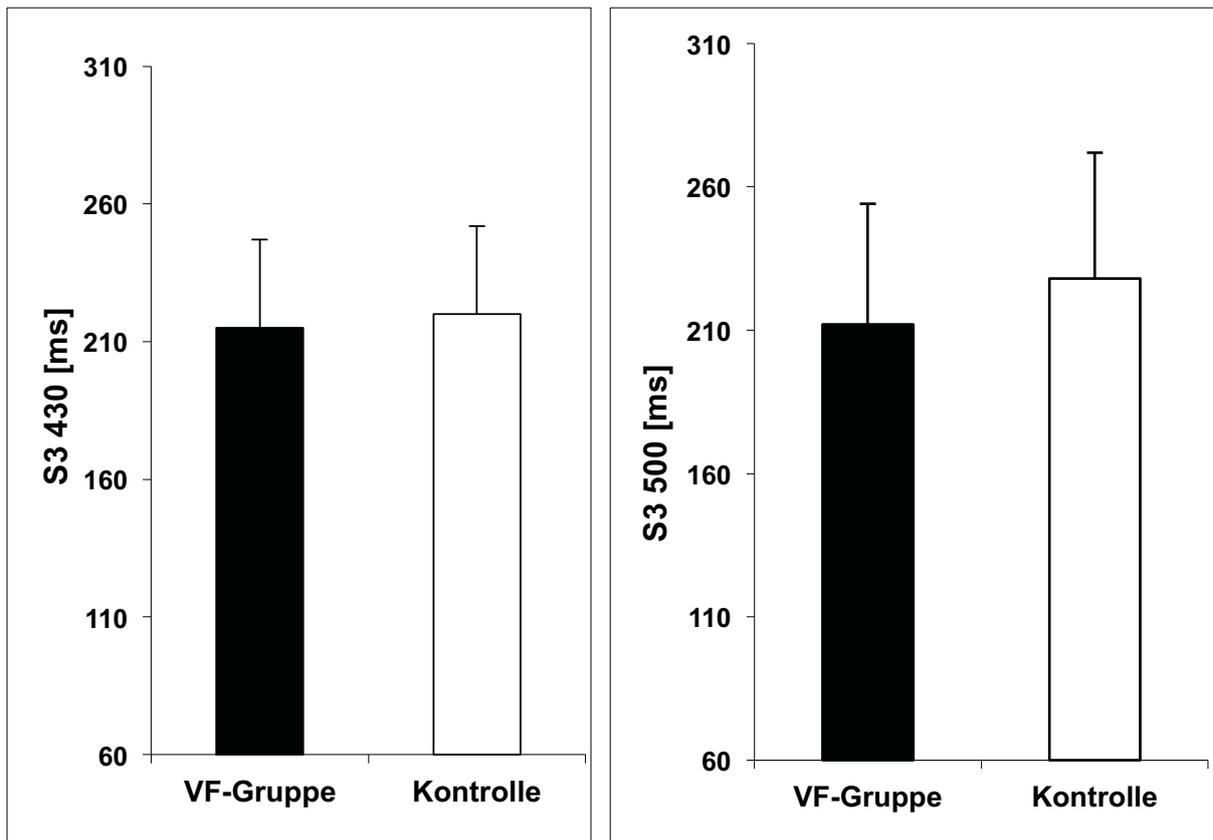
<u>(VF) S3QRS 500ms EPU auslösbar vs. EPU nicht auslösbar</u>			0,536
<u>(Kontrolle) S3QRS 500ms EPU auslösbar vs. EPU nicht auslösbar</u>			0,013
<u>(VF) S3QRS 430ms EPU auslösbar vs. EPU nicht auslösbar</u>			0,453
<u>(Kontrolle) S3QRS 430ms EPU auslösbar vs. EPU nicht auslösbar</u>			0,176
ERZ 500ms 1	243,57±24,7	244,95±14,9	0,593
ERZ 500ms 2	188,5±35,9	189,25±25,4	0,573
ERZ 430ms 1	232,86±23	232,5±14,4	0,521
ERZ 430ms 2	184,93±35,9	178,45±26,8	0,534
VA-Leitung (430 ms)	8/13 - (61,5%) 5/13 + (38,5%)	11/17 – (64,7%) 6/17 + (35,3%)	1,0
VA-Leitung (500 ms)	7/13 – (53,8%) 6/13 + (46,2%)	12/18 – (66,6%) 6/18 + (33,3%)	0,71
ICD-Träger	9/14 (64,29%)	4/18 (22,2%)	0,024

3.2 Die stimulierte QRS-Komplex-Breite

Beide Gruppen hatten einen vergleichbaren QRS-Komplex im Sinusrhythmus (VF: 76±13 vs. Kontrolle:77±16ms, p=0,65).

Entgegen unserer Hypothese unterscheiden sich die stimulierten QRS-Komplexe bei Basiszykluslängen von 500 und 430ms unmittelbar oberhalb der effektiven Refraktärzeiten nicht signifikant zwischen den untersuchten Gruppen (500ms: 212±42 [VF] vs. 228±44ms [Kontrolle], p=0,3; 430ms: 215±32 [VF] vs. 220±32ms [Kontrolle], p=0,62; (Abb.5)

Abb. 5 stimulierte QRS Komplexe bei 430ms und 500ms



Vergleicht man nur die stimulierten QRS-Komplexe der in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbaren Patienten miteinander, sieht man bei S3 500ms signifikant breitere QRS-Komplexe in der Kontrollgruppe im Vergleich zu unserer VF-Gruppe, $206,67 \pm 45,56$ [VF] vs. $268,86 \pm 21,88$ [Kontrolle], $p=0,013$. Des Weiteren zeigen sich die QRS-Komplexe der in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbaren Patienten bei S3 500ms signifikant breiter als die der nicht auslösbaren der Kontrollgruppe, $268,86 \pm 21,88$ [Kontrolle] vs. $218,17 \pm 42,34$ [Kontrolle], $p=0,013$.

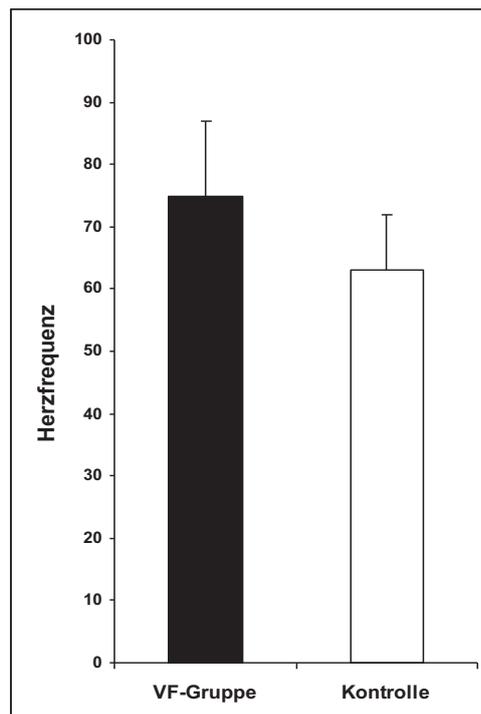
3.3 Die effektiven Refraktärzeiten

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der effektiven Refraktärzeiten zwischen den Gruppen. Für die effektiven Refraktärzeiten ergaben sich folgende Mittelwerte bei ERZ1, 500ms: $243,57 \pm 24,7$ [VF] vs. $244,95 \pm 14,9$ [Kontrolle], $p=0,593$, ERZ2, 500ms: $188,5 \pm 35,9$ [VF] vs. $189,25 \pm 25,4$ [Kontrolle], $p=0,573$, ERZ1, 430ms: $232,86 \pm 23$ [VF] vs. $232,5 \pm 14,4$ [Kontrolle], $p=0,529$ und ERZ2, 430ms: $184,93 \pm 35,9$ [VF] vs. $178,45 \pm 2,8$ [Kontrolle], $p=0,534$.

3.4 Die Ruhe-Herzfrequenz

Von vielen retrospektiv untersuchten Parametern unterschied sich die Ruhe-Herzfrequenz signifikant zwischen der VF-Gruppe ($75 \pm 12/\text{min}$) und der Kontrollgruppe ($63 \pm 9/\text{min}$; $p=0,006$); (Abb.6)

Abb. 6 Ruhe Herzfrequenz der VF- und Kontrollgruppe



3.5 Ventrikuläre Vulnerabilität

Von unseren 34 in die retrospektive Studie eingeschlossenen Patienten waren in der VF-Gruppe 6 von 14 Patienten (42,86%) und in der Kontrollgruppe 7 von 19 Patienten (36,84%) während der elektrophysiologischen Untersuchung unter Stimulation induzierbar ($p=1,0$). Bei einer Person der Kontrollgruppe war keine Auswertung diesbezüglich möglich.

3.6 Ventrikulo-Atriale Leitung

In der VF-Gruppe bestand bei einer Basiszykluslänge von 500ms bei 7 von 13 Patienten (53,8%) [VF] vs. 12 von 18 Patienten (66,6%) [Kontrolle] keine retrograde Leitung, wohingegen 6 von 13 Patienten (46,2%) [VF] vs. 6 von 18 Patienten (33,3%) [Kontrolle] eine ventrikulo-atriale Leitung aufwiesen ($p=0,71$). Bei einer Basiszykluslänge von 430ms wiesen 8 von 13 Patienten (61,5%) [VF] vs. 11 von 17 Patienten (64,7%) [Kontrolle] keine retrograde Leitung auf. 5 von 13 Patienten (38,5%) [VF] vs. 6 von 17 Patienten (35,3%) [Kontrolle] zeigten eine ventrikulo-atriale Leitung ($p=1,0$). In der VF-Gruppe konnte eine Messung nicht verwertet werden. In der Kontrollgruppe konnten bei einer Basiszykluslänge von 500ms 2 Messungen sowie bei einer Basiszykluslänge von 430ms 3 Messungen nicht verwertet werden.

3.7 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der VF-Gruppe sowie der Kontrollgruppe waren die linksventrikulären Ejektionsfraktionen durchschnittlich nicht <40% und zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, [VF-Gruppe]: $51 \pm 0,19$ vs. [Kontrolle]: $53 \pm 0,13$, $p=0,146$.

4. Diskussion

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern (4). In der Mehrzahl der Fälle ist er Folge einer koronaren Herzkrankheit, am zweithäufigsten liegen ihm nicht-ischämische Herzerkrankungen (Kardiomyopathien) zugrunde (23).

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Breite der stimulierten QRS-Komplexe als neuer Indikator einer möglichen arrhythmogenen Gefährdung bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit und überlebtem plötzlichem Herztod, anknüpfend an Erkenntnisse früherer Studien, analysiert. Saumarez et al (14) berichteten, dass das elektrophysiologische Substrat für ventrikuläre Arrhythmien mittels vorzeitiger Stimulation mit immer kürzer werdenden Intervallen bis zum Erreichen der effektiven Refraktärperiode aufgedeckt werden kann. In dieser Studie ist nachgewiesen worden, dass sich bei Patienten mit Kammerflimmern und hypertropher Kardiomyopathie unter vorzeitiger Stimulation mit immer kürzer werdenden Intervallen eine progrediente Verspätung der Depolarisation zeigt. Wohingegen die Kontrollgruppe, die Patienten ohne relevante strukturelle

Herzerkrankungen umfasste, bis zum Erreichen der Refraktärperiode konstante und reguläre Depolarisationen aufwies (14). Somit stellten wir die Hypothese auf, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichen Herztod, unserer VF-Gruppe, zu einem ähnlichen Ergebnis, in Bezug auf die Breite der stimulierten QRS-Komplexe, kommen müsse. Es konnte nach Datenauswertung gezeigt werden, dass in unserem Studienkollektiv bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichen Herztod keine signifikante Verbreiterung der stimulierten QRS-Komplexe zu verzeichnen ist. Die stimulierte QRS-Komplexdauer war wider Erwarten in unserer Kontrollgruppe gering breiter als in unserer VF-Gruppe, wenngleich nicht signifikant (500ms: 212 ± 42 [VF] vs. 228 ± 44 ms [Kontrolle], $p=0,3$; 430ms: 215 ± 32 [VF] vs. 220 ± 32 ms [Kontrolle], $p=0,62$). Gründe dafür könnten Unterschiede in der Vormedikation der Probanden sein. So ist in Tabelle 1 ersichtlich, dass 10% der Patienten mit Propafenon und 20% mit Digitalis vorbehandelt sind, was durch Auswirkungen auf die Erregungsausbreitung sowie proarrhythmische Wirkungen eine Limitation sein könnte. Ebenfalls sind nur 42,86% der Probanden in der VF-Gruppe und 36,84% der Probanden in der Kontrollgruppe in der elektrophysiologischen Untersuchung induzierbar. Auch hier zeigt sich nur ein geringer Unterschied zwischen den Gruppen, wobei wir eine signifikantere Auslösbarkeit der Patienten der VF-Gruppe erwartet hätten. Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, warum doch so viele der Patienten der Kontrollgruppe induzierbar sind und nicht mehr Patienten der VF-Gruppe. Ein Grund könnte die Vormedikation der Kontrollgruppe mit Propafenon sein, was bei bekannter koronarer Herzerkrankung kontraindiziert ist und im Sinne seines proarrhythmischen Potenzials dazu beigetragen haben könnte, dass doch einige der Patienten der Kontrollgruppe induzierbar sind. Weitere Gründe dafür und in dem Sinne Limitationen der Studie könnten sein, dass die beiden

untersuchten Gruppen sich zwar in den großen Punkten unterscheiden, dass es sich um eine Gruppe von Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und stattgehabtem plötzlichen Herztod handelt und eine Kontrollgruppe mit ischämischer Herzkrankheit und bisher nicht stattgehabten höhergradigen Herzrhythmusstörungen. Allerdings unterscheiden sich die Gruppen in vielen anderen durchaus wichtigen Punkten und Parametern nicht sehr voneinander, die das Ergebnis nachteilig beeinflusst haben könnten, wie in Tabelle 1 ersichtlich. Die systolische LV-Funktion als wichtiger Risikoparameter für den plötzlichen Herztod ist z.B. in der Kontrollgruppe im Durchschnitt nur 2% höher.

Ein Unterschied zwischen den Gruppen sind z.B. die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und die positive Familienanamnese), die in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt sind als in der VF-Gruppe. Zwar gibt es keine signifikanten Unterschiede, aber vielleicht haben diese trotzdem Anteil an der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse. Denn wie in 1.4 beschrieben, gibt es Studien zu vermuteten Zusammenhängen zwischen diesen Risikofaktoren und dem plötzlichen Herztod.

21,4% der Patienten der VF-Gruppe sind mit Amiodaron vorbehandelt. Dieses Medikament kann Einfluss auf die geringere Auslösbarkeit der Patienten in der elektrophysiologischen Untersuchung als erhofft gehabt haben, bei doch bekannter langer Halbwertszeit. Denn mit ICD versorgte Patienten und zusätzlicher Medikation mit Amiodaron haben signifikant weniger Schockabgaben (109). Genauso sind in der VF-Gruppe prozentual mehr Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie mit Beta-Blockern und ACE-Hemmern. Beide Substanzgruppen sind für Ihre Wirkung bekannt die Sterberate durch plötzlichen Herztod bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit deutlich zu reduzieren. Trotz dokumentierten Absetzens der Beta-Blocker 3 Tage vor der

elektrophysiologischen Untersuchung könnten länger bestehende Effekte der Medikation die Induzierbarkeit beeinflusst haben.

Darüber hinaus ließ sich kein signifikanter Unterschied der effektiven Refraktärzeiten und der ventrikuloatrialen Leitungskapazität zwischen den untersuchten Kollektiven nachweisen. Was sich von den untersuchten Parametern signifikant zwischen der VF-Gruppe und der Kontrollgruppe unterschied, war die erhöhte Ruheherzfrequenz in der erstgenannten Gruppe.

4.1 Einfluss des vegetativen Nervensystems

Unser Ergebnis bestätigt die Ergebnisse prospektiver Studien, die eine autonome Dysregulation mit erhöhtem Sympathikotonus als wichtigen Trigger für ventrikuläre Tachyarrhythmien nachweisen konnten. In vielen Studien ist in der Vergangenheit gezeigt worden, dass bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine hohe Herzfrequenz das kardiovaskuläre Risiko steigert. Eine niedrige Ruheherzfrequenz um ca. 60/min reduziert das Ischämierisiko (102) und konsekutiv das dadurch bedingte erhöhte Risiko für Arrhythmien und folglich plötzlichen Herztod. Wie kürzlich in der SHIFT-Studie nachgewiesen, haben Patienten mit einer höheren Ruheherzfrequenz eine signifikant höhere Rate an Krankenhauseinweisungen und Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, was bei geringerer Ruheherzfrequenz <70/min signifikant reduziert werden konnte. Ebenfalls zeigte sich ein deutlicher Trend bezüglich einer geringeren Gesamtmortalität in der Gruppe behandelt mit Ivabradin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz ist mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbunden. Die Ergebnisse der SHIFT-Studie untermauern den prognostischen Nutzen einer Reduktion der

Ruheherzfrequenz. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz ist über das gesamte kardiovaskuläre Kontinuum hinweg als ein eigenständiger Risikofaktor zu betrachten. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz verschlechtert bei Patienten mit arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz deren Prognose (103). Dass die Senkung einer zu hohen Herzfrequenz tatsächlich klinischen Nutzen für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos hat, zeigen darüber hinaus ebenfalls die Daten der BEAUTIFUL-Studie von 10.917 KHK-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF<40%). Im Placeboarm waren höhere Herzfrequenzen (>70/min) mit mehr tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkten (+46%) sowie Revaskularisationen (+38%) assoziiert (104). Die Patienten profitieren trotz einer bereits optimalen medikamentösen Standardtherapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse von einer Reduktion der Herzfrequenz. Eine Ruheherzfrequenz im Zielbereich führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte um 36 % ($p=0,001$) sowie einer koronaren Revaskularisation um 30% ($p=0,016$) (105). Die Herzfrequenz sollte nach den internationalen wie nationalen Leitlinien bei Patienten mit KHK, also auch unseren Patienten im Studienkollektiv, auf 55-60/min eingestellt werden, um das dadurch deutlich erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu minimieren. Einleuchtend ist, dass dies jedoch im klinischen Alltag eine große Herausforderung und Schwierigkeit darstellt und nur bei einer Minorität der Patienten erreicht werden kann. Trotzdem sollte forciert versucht werden dies im klinischen Alltag bei einer größeren Patientenzahl zu verwirklichen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang der modulierende, präventive Einfluss von körperlicher Aktivität auf die eventuelle Minimierung arrhythmogener Ereignisse. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass moderater

und regelmäßiger Sport bei Hunden ischämisch induziertes Kammerflimmern sowie die Mortalität durch eine Steigerung der vagalen Aktivität senken kann (24). Hieraus lässt sich folgern, dass regelmäßiger, moderater Sport als Präventionsmaßnahme die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch eine Beeinflussung des autonomen Nervensystems reduzieren kann. Weiterhin ist bekannt, dass der Sympathikotonus tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Dass es morgens gehäuft zu Fällen von plötzlichem Herztod, Herzinfarkten und Schlaganfällen kommt, wird von vielen Autoren, unter anderem auch auf den zu dieser Zeit gesteigerten Sympathikotonus, als Antwort auf ein venöses Pooling zurückgeführt. Dieses steigert die Blutviskosität und Plättchenaggregation (25). Dies wiederum stützt die Hypothese, dass körperliche Aktivität wiederum im Zusammenhang mit einem gesteigerten Sympathikotonus ebenfalls ein Trigger des plötzlichen Herzstillstandes sein kann (26). Abnormalitäten des autonomen Nervensystems werden bei Infarktpatienten unter anderem auf die Interruption autonomer afferenter und efferenter Nervenfasern im Bereich der Infarkttnarbe zurückgeführt. Diese Areale zeigen eine Supersensitivität gegenüber Katecholaminen mit ungleichmäßig verteilter Verkürzung der Refraktärperioden. Die Folge ist eine elektrische Heterogenität, die zur Entwicklung von malignen Herzrhythmusstörungen führen kann. Dem Parasympathikus werden im Gegensatz zum Sympathikus protektive Effekte zugeschrieben. Unklar ist, ob die präventive Wirkung der vagalen Stimulation durch den direkten opportunistischen Effekt des Parasympathikus gegenüber dem Sympathikus auf das myokardiale Gewebe bedingt ist oder durch eine geringe Verlängerung der Refraktärperiode (24).

4.2 Mechanismen der Verbreiterung des stimulierten QRS-Komplexes

Ventrikuläre Tachykardien werden von funktionellen Reentrymechanismen infolge regionaler Leitungsverzögerungen initiiert und aufrechterhalten (13). Diese regionalen Leitungsverzögerungen kommen bei ischämisch Herzkranken durch direkt aneinander grenzendes intaktes und infarziertes Myokard, verbunden mit Abnormalitäten des Aktionspotentials, zustande. Die Schwierigkeit betroffene Probanden mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod zu identifizieren, führte in früheren Studien zur Anwendung von „Paced electrogram fractionation analysis“ (PEFA) (14,15,44). PEFA nutzt die Erkenntnis, dass ein normal ausgebreitetes Aktionspotential eine einzelne biphasische Erregung auslöst. Wohingegen eine abnormale, diskontinuierliche Ausbreitung des Aktionspotenzials, als Antwort auf einen vorzeitigen Stimulus, multiple, verspätete Depolarisationen in dem aufgezeichneten EKG zum Ausdruck bringt (44). Schon in früheren Studien wurde diesbezüglich gezeigt, dass Kontrollgruppen nahezu einheitliche Kurvenformen trotz Reduktion der S1-S2-Intervalle zeigten. Entgegen VF-Gruppen, in denen bei Verkürzung der S1-S2-Intervalle verbreiterte EKG-Abschnitte zu verzeichnen waren (14,15,44). Eine Studie an nicht-ischämisch Herzkranken mit 285 Patienten zeigte mittels „PEFA“ bei 79 Patienten mit aufgetretenen ventrikulären Tachykardien unter vorzeitiger Stimulation verbreiterte EKG-Abschnitte entgegen der Kontrollgruppe. Wenn unter vorzeitiger Stimulation Verbreiterungen im EKG vorhanden sind, besteht eine Assoziation mit, sowie die Gefährdung für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit HCM, DCM, idiopathischer VF und das LQTS (45). Diese Studien stärkten unsere Vermutung und Hypothese zu untersuchen, inwieweit man diese Ergebnisse auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichen Herztod übertragen kann. Der

spezielle Blick richtete sich auf die Breite des QRS-Komplexes unter vorzeitiger Stimulation.

4.2.1 Einfluss von interstitieller Fibrosierung

Fibrotisches Gewebe bildet im infarzierten oder durch eine Kardiomyopathie veränderten ventrikulären Myokard die Grundlage für Leitungsabnormalitäten wie Leitungsblöcken und Reentrymechanismen. Diese können folglich über eine Änderung in der Elektrophysiologie zu Instabilitäten mit konsekutiv lebensgefährlichen malignen Herzrhythmusstörungen führen. Areale mit verstärkter Fibrosierung, wie auch Narbengewebe, welches vor allem bei ischämisch Herzkranken zu finden ist, ist oft in die Entwicklung unidirektionaler Leitungsblöcke verwickelt und führt zu Reentrymechanismen (23). Diese können dann wiederum zu malignen ventrikulären Tachykardien und plötzlichem Herztod führen.

Eine Studie von Kawara et al (8) zeigte auf, dass es bei ischämisch Herzkranken unter vorzeitiger Stimulation zur verzögerten Erregungsausbreitung, besonders in Arealen mit langen kompakten Fibrosesträngen kommt. Im Gegensatz ist in Arealen mit kurzen Fibrosesträngen und solchen Arealen mit hoher Fibrosedichte nur eine unwesentlich verzögerte Erregungsausbreitung unter vorzeitiger Stimulation im EKG zu finden. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Architektur der Fibrosierungen bei der Untersuchung der verzögerten Erregungsausbreitung unter vorzeitiger Stimulation mit abnehmender Länge der Stimulationsintervalle eine wichtige Rolle spielt. In Arealen mit diffuser Fibrosierung waren die Stränge zu kurz, um Diskontinuitäten der Leitung zu

verursachen, so dass es zu keiner signifikanten Erregungsverzögerung im EKG unter Stimulation kommen konnte (8). Diese wichtigen Unterschiede in der Architektur der Fibrosierungen, um Diskontinuitäten der Leitung und konsekutiv signifikante Erregungsverzögerungen im EKG unter Stimulation erzeugen zu können, könnten ein limitierender Faktor in unserer Studie gewesen sein. Eine Erklärung für die ausgemessenen doch tendenziell breiteren QRS-Komplexe der Kontrollgruppe im Gegensatz zu der VF-Gruppe nach Stimulation, könnten mögliche Unterschiede in der Architektur von Fibrosierungen zwischen den Gruppen sein. Der mögliche Einfluss der Architektur der Fibrosierungen wäre sicherlich als limitierender Faktor für die von uns vorgeschlagene Untersuchungsmethode zu sehen sowie als schwer zu erkennender und beeinflussender Parameter. Wichtig ist es in diesem Zusammenhang, Methoden zu finden, die auf einen großen Teil der Normalbevölkerung übertragbar und insbesondere im klinischen Alltag anwendbar sind.

4.3 Einflussnahme akuter ischämischer Ereignisse und temporärer Veränderungen

Abrupte Veränderungen des regionalen Blutflusses durch Veränderungen der Struktur und/oder Funktion der Koronararterien, wie z.B. Spasmen, Thromben, Dissektionen, Plaquerupturen und andere vasoaktive Ereignisse, können eine akute Ischämie provozieren oder verursachen, auf deren Grundlage es dann zu arrhythmogenen Ereignissen mit letztlich plötzlichem Herztod kommen kann (30, 31). Im Falle einer akuten Ischämie scheint eine verspätete Aktivierung durch eine verspätete Wiedererregbarkeit und ein reduziertes Membranpotential gekennzeichnet zu sein (51,52). In dem Zusammenhang temporärer Veränderungen im Myokard ist als ein wichtiger Faktor ein erhöhter

Sympathikotonus, wie in unserer VF-Gruppe erkennbar, zu nennen, der wie auch Störungen im Elektrolythaushalt oder eine Hochdruckkrise die myokardiale Erregungsausbreitung verändern und/oder stören und so maligne Herzrhythmusstörungen triggern kann.

Weitere Indikatoren zu identifizieren, die eine mögliche Gefährdung für arrhythmogene Ereignisse mit der Gefahr des plötzlichen Herztodes von Patienten anzeigen, unterstützt das Untersuchungsergebnis, dass weniger als 50% der Patienten, die ein Kammerflimmern überlebten, infarkttypische laborchemische Veränderungen und weniger als 25% Infarktzeichen im EKG zeigten. In Autopsien wurden bei 15% bis 64% der Opfer des plötzlichen Herztodes koronare Thromben, verursacht durch eine koronare Herzkrankheit, gefunden sowie unzählige Herzen mit Plauefissuren, Blutungen und Thrombosen (29). Da weniger als 25% der Patienten Infarktzeichen im EKG zeigten, haben sich inflammatorische Marker als günstigere Prädiktoren für einen akuten Myokardinfarkt und den damit verbundenen möglichen konsekutiven plötzlichen Herztod herausgestellt. Zum einen zeigen sie atherosklerotische Prozesse unabhängig von der Plauestabilität, zum anderen Plaueinstabilitäten an. Plaueinstabilitäten zeigten sich bei 2/3 der Patienten, die plötzlich verstarben (80).

4.4 Einfluss der Auslösbarkeit in der elektrophysiologischen Untersuchung

Ergebnisse einer Studie von Buxton AE et al (11) zeigten, dass die Auslösbarkeit anhaltender ventrikulärer Tacharrhythmien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, einer Ejektionsfraktion von $\leq 40\%$ und spontaner, nicht-anhaltender ventrikulärer Tacharrhythmien, Patienten mit erhöhtem Risiko für den

plötzlichen Herztod identifiziert, im Gegensatz zu Patienten ohne auslösbare Tachyarrhythmien. Man kann daraus nicht schließen, dass die nicht induzierbaren Patienten kein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, die Induzierbarkeit ist lediglich ein spezifischer Prädiktor für den Herztod, zurückzuführen auf Arrhythmien. Arrhythmien als Todesursache sind in der induzierbaren Gruppe häufiger als in der nicht-induzierbaren (11). Diese Ergebnisse gelten allerdings für ein hochselektives Kollektiv. Frühere Analysen der Studienpopulation der oben genannten Untersuchung identifizierten einige prognostische Faktoren, die die Patienten mit induzierbarer anhaltender Tachykardie von denen ohne Induzierbarkeit differenzieren. So wurde gezeigt, dass anhaltende Tachykardien unter anderem häufiger bei Männern, Weißen, Patienten mit kürzlich stattgehabter Angina Pectoris (sechs Wochen vor Studieneinschluss) und linksventrikulärer Dysfunktion ausgelöst wurden. Insgesamt stieg die Rate der Auslösbarkeit mit der Anzahl erkrankter Koronararterien (81). Da es sich bei unserer Studienpopulation nach Akteneinsicht und retrospektiver Auswertung insgesamt um Patienten mit koronarer Herzkrankheit sowie einer größeren Anzahl von Männern in der VF-Gruppe mit Reanimation nach Kammerflimmern und in der Kontrollgruppe um Patienten ohne relevante Kammertachykardien handelt, hatten wir die Annahme in dieser Population der ischämisch Herzkranken eine Vielzahl induzierbarer Patienten vorzufinden. Das Ergebnis fiel mit 42,86% auslösbarer Patienten in der VF-Gruppe und 36,84% induzierbarer Patienten in der Kontrollgruppe nicht signifikant aus ($p=1,0$), was sich nachteilig auf das Ergebnis ausgewirkt haben könnte. Allerdings muss man sagen, dass in unserem Patientenkollektiv die linksventrikuläre Ejektionsfraktion durchschnittlich nicht unter 40% lag und zwischen den Gruppen auch nicht signifikant unterschiedlich, sondern fast gleich

war, was sicherlich eine Limitation darstellt und die geringer als erwartete Auslösbarkeit der Patienten in der VF-Gruppe miterklären könnte.

Vergleicht man in Tabelle 1 die S3QRS-Breiten der in der EPU auslösbaren Probanden mit denen der nicht auslösbaren der VF-Gruppe, besteht kein signifikanter Unterschied bei S3430ms und S3500ms. In der Kontrollgruppe zeigen sich die stimulierten QRS-Komplexe der auslösbaren Patienten bei 500ms gegenüber den nicht auslösbaren Probanden signifikant breiter. Betrachtet man die S3QRS-Breiten der auslösbaren Patienten der VF-Gruppe und der Kontrollgruppe bei 500ms, fällt auf, dass die der Kontrollgruppe signifikant breiter sind als die der VF-Gruppe.

Dieses Ergebnis könnte deren erhöhtes arrhythmogenes Risiko widerspiegeln, auch wenn es noch nicht zu höhergradigen Herzrhythmusstörungen unter diesen Probanden bis zu dem Erfassungsdatum kam. Wir hätten diesbezüglich ein signifikantes Ergebnis in unserer VF-Gruppe erwartet. Deren S3QRS-Breiten bei 500ms zeigen sich nicht signifikant breiter, aber tendenziell breiter unter den auslösbaren Probanden, im Vergleich zu den nicht auslösbaren Patienten. Limitierend muss man einfach auf die sehr geringen Patientenzahlen hinweisen, die das Ergebnis nachteilig beeinflusst haben könnten. Interessant ist festzuhalten, dass die induzierbaren Patienten in beiden Gruppen einen breiteren QRS-Komplex gegenüber den nicht auslösbaren aufweisen und das bei 430 und 500ms. Das Ergebnis könnte eventuell die bisherigen Studienergebnisse, dass in der elektrophysiologischen Untersuchung induzierbare Patienten mit ischämischer Herzkrankheit ein erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien haben, stützen.

5. Schlussfolgerung

Jährlich sterben circa 100000 Menschen in Deutschland an plötzlichem Herztod. Darunter weisen circa 65% eine koronare Herzkrankheit auf. Die Identifizierung einer Hochrisikogruppe in dem Kollektiv der koronar Herzkranken ist ein aktuell großes und lange nicht gelöstes Problem. Da sehr viele Opfer in der Zeit vor dem Ereignis als Gefährdete nicht erkannt werden, braucht es zuverlässige Prädiktoren, um die Ereignisrate und Mortalität durch den plötzlichen Herztod senken zu können. Interessant wäre beispielsweise die Messung verschiedener Risikomarker in einem Untersuchungsgang sowie die Anwendbarkeit dieser in der klinischen Praxis in einer großen Population, sodass eine breite Masse der Normalbevölkerung erfasst werden kann und nicht nur ein kleiner, hochselektiver Teil dieser. Es sind Methoden gefordert, die im klinischen Alltag schnell und einfach durchzuführen sind, zuverlässig, wiederholbar und ohne viele Nebenwirkungen.

Die von uns vermutete Analyse der stimulierten QRS-Komplexe bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit scheint nicht als Prädiktor geeignet zu sein, ein mögliches Risiko-Kollektiv zu identifizieren. Daraus ergibt sich ein Widerspruch zu den Analysen bei Patienten mit primärem Kammerflimmern. Ursächlich sind möglicherweise die verschiedenen Mechanismen der Arrhythmieentstehung. Eine Interaktion aus anatomisch/funktionalen und vorübergehenden Faktoren bei den unterschiedlichen Kardiopathien. Während bei Patienten mit primärem Kammerflimmern unter anderem Ionenkanalerkrankungen das pathologisch-anatomische Substrat für maligne Arrhythmien bilden, sind es bei der koronaren Herzkrankheit überwiegend narbige Veränderungen, deren Zusammenspiel potentielle arrhythmogene Mechanismen modulieren kann, die letztendlich zum

plötzlichen Herztod führen können. Gerade Unterschiede in der Architektur dieser narbigen Veränderungen könnten dafür verantwortlich sein, dass es zu Differenzen in der Leitungsverzögerung unter Stimulation im Elektrokardiogramm bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kommt. Dieses könnte unter anderem bei unseren Patienten dazu geführt haben, dass es in der VF-Gruppe wider Erwarten nicht zu einer signifikanten Leitungsverzögerung unter Stimulation kam. Entgegen unserer Hypothese unterschieden sich die stimulierten QRS-Komplexe bei Basiszykluslängen von 500 und 430ms nicht signifikant zwischen den untersuchten Gruppen (500ms: 212 ± 42 [VF] vs. 228 ± 44 ms [Kontrolle], $p=0.3$; 430ms: 215 ± 32 [VF] vs. 220 ± 32 ms [Kontrolle], $p=0.62$), in der Kontrollgruppe waren die QRS-Komplexe wider Erwarten sogar tendenziell etwas breiter. Mutmaßlich ist dieser Unterschied auch unter anderem durch die eventuell unterschiedliche Architektur der narbigen Veränderungen der Patienten bedingt. Vielleicht haben in der Kontrollgruppe Patienten mit kompakten, langen Fibrosesträngen des Myokards überwogen, die, wie Kawara et al (8) nachgewiesen haben, eher zu einer Leitungsverzögerung führen als Areale mit kurzen Fibrosesträngen und solchen Arealen mit hoher Fibrosedichte. Hierbei könnte es sich um eine Erklärung im Sinne einer Limitation der Studie für die Differenz der Leitungsverzögerungen zwischen den Kollektiven und des nicht signifikanten Ergebnisses handeln.

Die stimulierten QRS-Komplexe der in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbaren Patienten waren nach retrospektiver Analyse bei S3500ms in der Kontrollgruppe signifikant breiter im Vergleich zu unserer VF-Gruppe, $206,67 \pm 45,56$ [VF] vs. $268,86 \pm 21,88$ [Kontrolle], $p=0,013$. Des Weiteren zeigen sich die QRS-Komplexe der in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbaren Patienten bei S3500ms signifikant breiter als die der nicht

auslösbarer der Kontrollgruppe, $268,86 \pm 21,88$ [Kontrolle] vs. $218,17 \pm 42,34$ [Kontrolle], $p=0,013$. Wir hätten diesbezüglich ein signifikanteres Ergebnis in unserer VF-Gruppe erwartet, als Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien. Dieses Ergebnis kann durch die geringen Patientenzahlen bedingt sein. Es kann ebenfalls, wie unter Absatz 4 beschrieben, durch die unterschiedliche Vormedikation der Patientengruppen zu diesem Ergebnis gekommen sein. Allerdings weisen die induzierbaren Patienten in beiden Gruppen unter Stimulation einen breiteren QRS-Komplex gegenüber den nicht auslösbarer Patienten auf und das bei 430 und 500ms. Dieses Ergebnis könnte die bisherigen Studienergebnisse, dass in der elektrophysiologischen Untersuchung induzierbare Patienten mit ischämischer Herzkrankheit ein erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien haben, stützen.

Die signifikant höhere Ruheherzfrequenz in unserer VF-Gruppe bestätigt die Ergebnisse prospektiver Studien, die eine autonome Dysregulation mit erhöhtem Sympathikotonus als wichtigen Trigger für ventrikuläre Tachyarrhythmien nachweisen konnten. Die aktuelle Studienlage beschreibt bei einem Patientenkollektiv ähnlich unserer VF-Gruppe durch den erhöhten Sympathikotonus und damit erhöhten Ruheherzfrequenz ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko Ischämien zu erleiden. Daraus ergibt sich möglicherweise wiederum durch die dadurch entstehenden narbigen Veränderungen ein erhöhtes Risiko für das Entstehen von Arrhythmien, die letztlich wiederum zum plötzlichen Herztod führen können. Diese Ergebnisse erfordern im klinischen Alltag eine striktere Einstellung der Ruheherzfrequenz auf Werte zwischen 55-60/min laut aktueller nationaler und internationaler Leitlinien, um das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten so gering wie möglich zu halten.

6. Limitationen der Studie

Verschiedene Limitationen der vorliegenden Studie sind zu erwähnen.

Die Breite des stimulierten QRS-Komplexes ist unter anderem vom Ort der Ventrikelstimulation und der Anordnung der Oberflächenelektroden abhängig. Möglicherweise hätte eine differente Elektrodenpositionierung zu einem anderen Ergebnis geführt. Besonders wichtig ist daher die Sorgfalt der Platzierung des Stimulationskatheters im rechtsventrikulären Apex und die Anlage der Ableitelektroden des Oberflächen-Elektrokardiogramms bei Untersuchungen im klinischen Alltag, damit bei retrospektiver Analyse Limitationen dadurch bedingt auszuschließen sind.

Eine weitere Limitation der Studie liegt in der Schwierigkeit bei einigen Patienten das genaue Ende des stimulierten QRS-Komplexes zu bestimmen.

Weiter ist festzuhalten, dass die Probandenanzahl niedrig ist, so dass ein Fehler Typ 2 eine Erklärung für ein verzerrtes Ergebnis sein kann.

Wichtig ist zudem, dass die vorliegenden Daten im Rahmen einer retrospektiven Analyse gewonnen wurden und demnach zu Verzerrungen und Fehlern neigen könnten.

Diese aufgeführten Limitationen sowie die schon in der Diskussion genannten machen deutlich, dass es weitere Studien mit einer weitaus größeren Probandenzahl erfordert. Wie schon unter Absatz 4.4 erwähnt, sollte die Methode bei einer größeren Patientenzahl, ähnlich unserer VF-Gruppe, die in der elektrophysiologischen Untersuchung nahezu zu 100% induzierbar sind und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $<40\%$ aufweisen, untersucht werden. Die bestehende Medikation sollte einen längeren Zeitraum vorher abgesetzt werden.

7. Abstract

Die Breite des stimulierten QRS Komplexes bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichen Herztod

Frauke Metzger

Einleitung: Mehrere klinische und experimentelle Studien konnten zeigen, dass bei verschiedenen nicht-ischämischen Herzerkrankungen ein verlängertes rechtsventrikuläres Elektrogramm bei vorzeitiger Stimulation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kammerflimmern assoziiert ist. Darüber hinaus wurde kürzlich bei Patienten ohne relevante strukturelle Herzerkrankung nach überlebtem plötzlichen Herztod eine Verbreiterung der stimulierten QRS-Komplexe nachgewiesen. Inwieweit die Analyse der stimulierten QRS-Komplexe aus dem Oberflächen EKG geeignet ist, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Risikokollektiv zu identifizieren, wurde bisher nicht untersucht. Unsere Hypothese war, dass die stimulierten QRS-Komplexe von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und überlebtem plötzlichen Herztod signifikant länger andauern würden als in einem Kontrollkollektiv.

Methodik: In die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurden nach Akteneinsicht 34 Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit litten, eingeschlossen. Bei 14 Patienten bestand ein Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation bei Kammerflimmern (VF-Gruppe). Das Kontrollkollektiv setzte sich aus 20 Patienten, bei denen bisher keine relevanten Kammertachykardien dokumentiert wurden, zusammen. Bei allen Patienten erfolgte in der Vergangenheit im klinischen Alltag eine aufgrund der Grunderkrankung indizierte elektrophysiologische Untersuchung mit Ventrikelstimulation. Wir analysierten die stimulierten QRS-Breiten S1, S2 und S3 unmittelbar oberhalb der ventrikulären Refraktärzeiten.

Ergebnis: Beide Gruppen hatten einen vergleichbaren QRS-Komplex im Sinusrhythmus (VF: 76 ± 13 vs. Kontrolle: 77 ± 16 ms, $p=0.65$). Entgegen unserer Hypothese unterschieden sich die stimulierten QRS-Komplexe bei Basiszykluslängen von 500 und 430ms nicht zwischen den untersuchten Gruppen (500ms: 212 ± 42 [VF] vs. 228 ± 44 ms [Kontrolle], $p=0.3$; 430ms: 215 ± 32 [VF] vs. 220 ± 32 ms [Kontrolle], $p=0.62$). Vergleicht man nur die stimulierten QRS-Komplexe der in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbaren Patienten miteinander, sieht man bei S3500ms signifikant breitere QRS-Komplexe in der Kontrollgruppe im Vergleich zu unserer VF-Gruppe, $206,67 \pm 45,56$ [VF] vs. $268,86 \pm 21,88$ [Kontrolle], $p=0,013$. Des Weiteren zeigen sich die QRS-Komplexe der in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbaren Patienten bei S3500ms signifikant breiter als die der nicht auslösbaren der Kontrollgruppe, $268,86 \pm 21,88$ [Kontrolle] vs. $218,17 \pm 42,34$ [Kontrolle], $p=0,013$.

Ferner zeigte sich kein Unterschied der effektiven Refraktärzeiten und der ventrikuloatrialen Leitungskapazität.

Von vielen untersuchten Parametern unterschied sich die Ruhe-Herzfrequenz signifikant zwischen der VF-Gruppe (75 ± 12 /min) und der Kontrollgruppe (63 ± 9 /min; $p=0,006$).

Conclusio: Die Analyse der stimulierten QRS-Komplexe bei ischämisch Herzkranken scheint nicht geeignet zu sein, ein Risiko-Kollektiv zu identifizieren. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Analysen bei Patienten mit primärem Kammerflimmern. Ursächlich sind möglicherweise die verschiedenen Mechanismen der Arrhythmieentstehung bei den unterschiedlichen Kardiopathien. Während bei Patienten mit primärem Kammerflimmern unter anderem Ionenkanalerkrankungen das pathologisch-anatomische Substrat für maligne Arrhythmien bilden, sind es bei den koronar Herzkranken überwiegend narbige Veränderungen. Die signifikant höhere Ruheherzfrequenz in unserer VF-Gruppe bestätigt die Ergebnisse prospektiver Studien, die eine autonome Dysregulation mit erhöhtem Sympathikotonus als wichtigen Trigger für ventrikuläre Tachyarrhythmien nachweisen konnten.

8. Literaturverzeichnis

- 1) Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias: NEngl J Med 2001; 345: 1473-1482
- 2) Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E (ed), Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pa: WB Saunders. 1997: 742-779
- 3) AVID Investigators. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. NEngl J Med 1997; 337:1576-1583
- 4) Engelstein ED, Zipes DP. Sudden cardiac death. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. The Heart, Arteries and Veins. New York, NY: Mc Graw-Hill; 1998: 1081-1112
- 5) De Vreede Swagemakers JJM, Gorgels APM, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJAP, Houben LGE, Wellens HJJ. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990`s: a population-based study in the Maastricht area an incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1400-1505
- 6) Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. Circulation 1998; 97: 596-601
- 7) Douglas P Zipes, MD, Krannert Institute of Cardiology, 1111W10th St. Indianapolis, IN 46202-4800. Sudden Cardiac Death. Circulation 1998; 98: 2334-2351

- 8) Kawara T et al., Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis. *Circulation* 2001; 104: 3069-3075
- 9) Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N et al. 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* 1991; 83: 1481-1488
- 10) Breithardt G and Borggrefe M. Recent advances in the identification of patients at the risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987; 75: 1091-1096
- 11) Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-1947
- 12) Tracy CM, Akhtar M, DiMarco JP, Packer DL, Weitz HH. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation and cardioversion. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on clinical competence. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1725-1736
- 13) S. Reith and H.G. Klues. Therapie und Risikostratifizierung der hypertrophen Kardiomyopathie. Ein aktueller Überblick. *Z. Kardiologie* 2003; 92: 283-293
- 14) Saumarez RC, Slade AK, Grace AA, Sadoul N, Camm AJ, McKenna WJ. The significance of paced electrogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Circulation* 1995; 91: 2762-2768

- 15) Saumarez RC, Heald S, Gill J, Slade AK, de Belder M, Walczak F, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Primary ventricular fibrillation is associated with increased paced right ventricular electrogram fractionation. *Circulation* 1995; 92:2565-2571
- 16) Saumarez RC, Sadoul N, Haver RN, Ruzyllo W, Grace AA. Sudden death in noncoronary heart disease is associated with delayed paced ventricular activation. *Circulation* 2003; 107: 2595-2600
- 17) Turner I, L-C Huang C, Saumarez RC. Numerical stimulation of paced electrogram fractionation: Relating clinical observations to changes in fibrosis and action potential duration. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 151-161
- 18) Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220-225
- 23) Wu TJ et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 187-196
- 24) Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1994: 365-395
- 25) Muller JE, Kaufmann PG, Luepker RV, Weisfeldt ML, Deedwania PC, Willerson JT, for the Mechanisms Precipitating Acute Cardiac Events Participants. Mechanisms precipitating acute cardiac events: Review and recommendations of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;96: 3232-3239
- 26) Peckova M, Fahrenbach CE, Cobb LA, Hallstrom AP,. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation* 1998; 98: 31-39

- 29) Roberts Wc, Kragel AH, Bertz D, Roberts LS. Coronary arteries in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction and sudden cardiac death, *Am Heart J* 1994; 127: 1588-1593
- 30) Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206
- 31) Fuster V, Poon M, Willerson JT. Learning from the transgenic mouse: endothelium adhesive molecules and neointimal formation. *Circulation* 1998; 97: 16-18
- 32) Hull SS, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-2519
- 33) Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-357
- 34) Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation* 1989; 79: 756-765
- 35) Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-1147
- 36) Mc Donagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-833
- 37) Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long and short term risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992; 85: 111-118
- 38) Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749-56

- 39) Sexton PT, Walsh J, Jamrozik K, Parsons R. Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men. *Aust NZJ Med* 1997; 27: 45-50
- 40) Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99:1978-1983
- 41) Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97: 155-160
- 42) Grimm Wolfram, Maisch Bernhard. Sudden Cardiac Death in Dilated Cardiomyopathy- Therapeutic Options. *Herz* 27; 2002; Nr. 8: 750-759
- 43) E.G. Vester, B.E. Strauer. Was ist gesichert in der Therapie tachykarder HRST. *Der Internist* Dezember 1997, Volume 38; Number 12: 1204-1219
- 44) Saumarez RC, Camm AJ, Panagos A, Gill JS, Stewart JT, de Belder MA, Simpson LA, McKenna WJ; Ventricular fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy is associated with increased fractionation of paced right ventricular electrograms. *Circulation* 1992; 86: 467-474
- 45) Saumarez RC , Chojnowska L, Derksen R, Pytkowski M, Sterlinski M, Huang CL-H, Sadoul N, Hauer RWN, Ruzyllo W, Grace A: Sudden death in noncoronary heart disease is associated with delayed paced ventricular activation. *Circulation* 2003; 107: 2595-2600
- 46) De Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT; de Jonge N, Lahpor JR: Fractionated electrograms in dilated cardiomyopathy: Origin and relation to abnormal conduction. *Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1071-1078
- 47) Spach MS, Miller WT, Miller-Jones E, Warren RB, Barr RC: Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impuls conduction in anisotropic canine cardiac muscle. *Circ Res* 1979; 45: 188-204
- 48) Stevenson WG, Weiss JN, Wiener I, Rivitz SM, Nademanee K, Klitzner T, Yeatman L, Josephson M, Wohlgeleerter D: Fractionated endocardial

electrograms are associated with slow conduction in humans: Evidence from pace-mapping. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 369-376

49) Vecchia LL, Ometto B, Bedogni F, Finocchi G, Mosele GM, Bozzola L, Bevilacqua P, Vincenzi M: Ventricular late potentials, interstitial fibrosis and right ventricular function in patients with ventricular tachycardia and normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1998; 81: 790-792

50) Lesh MD, Pring M, Spear JF: Cellular uncoupling can unmask dispersion of action potentials duration in ventricular myocardium. *Circ Res* 1989; 65: 1426-1440

51) Shaw RM, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 256-272

52) Gettes LS, Cascio WE. Effect of acute ischemia on cardiac electrophysiology. In: Fozzard HA, Jennings RB, Haber E, et al. eds. *The Heart and Cardiovascular System*. New York: Raven Press; 1992: 2021-2054

58) Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, Siscovick DS: Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1455-1460

59) Doyle JT, Kannel WB, Mc Namara PM, Quickenton P, Gordon T: Factors related to suddenness of death from coronary disease: Combined Albany-Framingham studies. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1073-1078

60) Kannel WB, Mc Gee DL: Epidemiology of sudden death: Insights from the Framingham Study. *Cardiovasc Clin* 1985; 15: 93-105

61) Siscovick DS: Challenges in Cardiac arrest research: Data collection to assess outcomes. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 92-98

- 62) Kannel WB, Doyle JT, Mc Namara PM, Quickenton P, Gordon T: Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51: 606-613
- 63) Kuller LH: Prodromata of sudden death and myocardial infarction. *Adv. Cardiol* 1978; 25: 61-72
- 64) Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P: Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 336: 1629-1633
- 65) Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng ZJ, Mensah G, Mc Anulty J: Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1268-1275
- 66) Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997; 95: 265-272
- 67) Wever EF, Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1137-1144
- 68) Kuisma M, Alaspaa A: Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome. *Eur Heart J* 1997; 18: 1122-1128
- 69) Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fishman EZ, Pines A, Kramer MR: Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1388-1392

- 70) Podrid PJ, Myerburg RJ: Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death. *Clin Cardiology* 2005 Nov., 28 (11 Suppl.1): 13-11 Review
- 71) Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Graboys TB: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1982; 65: 886-894
- 72) Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J: Sudden coronary death in woman, *Am Heart J* 1998; 136: 205-212
- 73) Podrid PJ, Fogel RI: Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs and the important role of underlying ischemia. *Am J Cardiol* 1992; 70: 100-102
- 74) Kagiya Y, Hill JL, Gettes LS: Interaction of acidosis and increased extracellular potassium on action potential characteristics and conduction in guinea pig ventricular muscle, *Circ Res* 1982; 51: 614-623
- 75) Watanabe J, Johnson TA, Buchanan J, Engle CL, Gettes LS: Effect of graded coronary flow reduction in ionic, electrical and mechanical index of ischemia in the pig. *Circulation* 1987; 76: 1127-1134
- 76) Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, Murray JA, Hearne T: Temporal trends in sudden cardiac arrest: A 25-year emergency medical services perspective. *Circulation* 2003; 107: 2780-2785
- 77) Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, Lancaster S, Schron E: Relative effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator and the antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-1095
- 78) Myerburg RJ, Spooner PM: Opportunities for sudden death prevention: Directions for new clinical and basic research. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 177-185

- 79) Myerburg RJ: Sudden cardiac death: Exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 709-723
- 80) Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In *Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Eds. Braunwald E, Zipes DP; Libby P), pp. 890-932. Philadelphia, PA.: Elsevier Saunders, 2001
- 81) Buxton AE, Hafley GE, Lehmann MH, et al. Prediction of sustained ventricular tachycardia inducible by programmed stimulation in patients with coronary artery disease: utility of clinical variables. *Circulation* 1999; 99: 1843-1850
- 82) Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Ross DL, Uther JB: Correlation between signal-averaged electrocardiogram and programmed stimulation in patients with and without spontaneous ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1987; 59: 586-590
- 83) Kadish AH, Rosenthal ME, Vassallo JA, Cassidy DM, Buxton AE, Marchlinsky FE, Miller JM, Josephson ME: Sinus mapping in patients with cardiac arrest and coronary disease: Results and correlation with outcome. *Pace* 1989; 12: 301-310
- 84) Waspe LE, Seinfeld D, Ferrick A, Kim SG, Matos JA, Fisher JD: Prediction of sudden death and spontaneous ventricular tachycardia in survivors of complicated myocardial infarction: Value of the response to programmed stimulation using a maximum of three ventricular extrastimuli. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1292-1301
- 85) Skale BT, Miles WM, Heger JJ, Zipes DP, Prystowsky EN: Survivors of cardiac arrest: Prevention of recurrence by drug therapy as predicted by electrophysiologic testing or electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1986; 57: 113-119
- 86) Hurwitz JL, Josephson ME: Sudden cardiac death in patients with chronic coronary Heart Disease. *Circulation* 1992; 85 (suppl.I): I-43-I-49

- 87) Tresch DD, Wetherbee JN, Siegel R, Troup PJ, Keelan MH, Olinger GN, Brooks HL: Long term follow-up of survivors of prehospital sudden cardiac death treated with coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1985; 110: 1139-1145
- 89) Vaitkus PT, Kindwall KE, Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME: Influence of gender on inducibility of ventricular arrhythmias in survivors of cardiac arrest with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 537-539
- 90) Rapaport E: Sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1988; 62: 31-61
- 91) Rapaport E, Remedios P: The high risk patient after recovery from myocardial infarction: Recognition and management. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 391-400
- 92) Adhar GC, Larson LW, Bardy GH, Greene HL: Sustained ventricular arrhythmias: Differences between survivors of cardiac arrest and patients with recurrent sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 159-165
- 93) Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM, the Multicenter Postinfarction Group: The relationship between ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the two years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258
- 94) Mukharji J, Rude R, Poole K, MILIS Study Group et al.: Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: Two year follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 31-36
- 95) Buxton AE, Marchlinsky FE, Flores BT, Miller JM, Josephson ME: Nonsustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: Role of electrophysiology study. *Circulation* 1987; 75: 1178-1185
- 96) Cobb LA, Hallstrom AP: Community-based cardiopulmonary resuscitation: What have we learned? *Ann NY Acad Sci* 1982; 382: 330-341

- 97) Robert J. Myerburg MD, Kenneth M, Kessler MD, Castellanos MD: Sudden cardiac death: Structure, Function and Time-Dependence of Risk. *Circulation* 1992; 85 (suppl.I): I-2-I-10
- 98) Furukawa T, Rozanski JJ, Nogami A, Moroe K, Gosselin AJ, Lister JW: Time-dependent risk of and predictors for cardiac arrest recurrence in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with chronic coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80: 599-608
- 99) Myerburg RJ, Kessler KM, Basselt AL, Castellanos A: A biological approach to sudden cardiac death: Structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1512-1516
- 100) Perper JA, Kuller LH, Cooper M: Arteriosclerosis of coronary arteries in sudden, unexpected deaths. *Circulation* 1975; 52 (suppl. III): III-27-III-33
- 101) Kuller L, Cooper M, Perper J: Epidemiology of sudden death. *Arch Intern Med* 1972; 129: 714-719
- 102) Redaktion: Dr. Petra Stawinski: Symptomatische Besserung und Kardioprotektion durch Ivabradin. Exclusive heart rate reduction in the management of CAD patients with angina, Wissen aktuell SM KR 1383 in: *Der Internist* Juni 2010, Volume 51; Number 6
- 103) Fox K et al. 2007 *J Am Coll Cardiol* 50: 823-830
- 104) Fox K et al. 2008 *Lancet* 372: 807-816
- 105) Fox K et al. 2008 *Lancet* 372: 817-821
- 106) H.-J. Trappe: Plötzlicher Herztod. *Kardiologe* 2007; 1:261-271
- 107) Tönnis T, Kuck KH, Limitations and possibilities of non invasive risk stratification for sudden cardiac death. *Herz* 2009; 34:506-16
- 108) Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 (Suppl I):I-2-I-10.

109) Stix G, Mayer C, Wolzt M, Schmidinger H. Management ventrikulärer Tachyarrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. J Kardiol 2001; 8: 234-242

9. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. P.O. Schüller sowie meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M.G. Hennersdorf, die mich fachlich außerordentlich unterstützt haben.

Weiterhin möchte ich meinem Freund Herrn J. Stock für seine ständige Motivation und Hilfe danken.

Auch meinen Eltern und meinem Bruder gilt besonderer Dank für Ihr ständiges ermutigendes Interesse um das Gelingen der Arbeit.

10. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name Frauke Metzger
Wohnort Hansestadt Lübeck
Geburtsort und -tag Celle, am 02.10.1983
Familienstand ledig
Nationalität deutsch
Konfession evangelisch
Vater Reiner Metzger
Mutter Barbara Metzger

Schulbildung

08/1990-07/1994 Grundschule Westercelle
08/1994-07/1996 Orientierungsstufe Westercelle
08/1996-07/2000 erweiterter Realschulabschluss,
Realschule Westercelle
08/2000-06/2003 Allgemeine Hochschulreife,
Gymnasium Ernestinum in Celle

Berufsausbildung

10/03-09/07 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Semester 1-8
10/07-11/09
Fortsetzung und Finalisierung des
Studiums der Humanmedizin an der
Universität zu Lübeck

Famulaturen

02/06-03/08

Innere Medizin, Klinik für Kardiologie, Angiologie und
Pneumologie Universitätsklinikum Düsseldorf

Anästhesie, Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg

Abteilung für Rehabilitative und Physikalische

Medizin, Klinikum Meran, Italien

Innere Medizin, Kardiologie, Klinik Dr. Guth,

Timmendorfer Strand

Innere Medizin, Rheumatologie, Klinik Valens,

Schweiz

Praktisches Jahr

08/08-07/09

Chirurgie, Kantonspital Liestal, Schweiz

Innere Medizin, Schön Klinik Neustadt in Holstein

Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum

Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Assistenzarztzeit

03/10-09/11 Assistenzärztin in der Klinik für Innere

Medizin, Chefarzt Herr Prof. Bätge,

Schön Klinik Neustadt in Holstein

09/11-1/12 Assistenzärztin in der Klinik für

Kardiologie, Chefarzt Herr Prof. Park,

Asklepios Klinik Hamburg Harburg

Seit 1/12 Assistenzärztin in der Klinik für Innere

Medizin, Chefarzt Herr Prof. Ludwig,

Segeberger Kliniken in Bad Segeberg

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.