

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Risikoermittlung bei Patienten
nach Erstimplantation eines implantierbaren
Cardioverter-Defibrillators
mit Hilfe von elektrokardiographischen Verfahren**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Pascal Muñoz Expósito
aus
Witzenhausen
Göttingen 2014

Dekan:

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

I. Berichterstatter:

Prof. Dr. Markus Zabel

II. Berichterstatter:

Prof. Dr. Reinhard Hilgers

III. Berichterstatter:

Prof. Dr. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung:

16.09.2015

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methoden	4
2.1 Studiendesign	4
2.1.1 Einschlusskriterien.....	4
2.1.2 Endpunkte.....	4
2.1.3 Nachbeobachtungszeit	4
2.2 Elektrokardiographische Untersuchungen	5
2.2.1 Materialien und Geräte	5
2.2.2 12-Kanal-Oberflächen-EKG	6
2.2.3 Signalmittlungs-EKG	8
2.2.4 Approximate-Body-Surface-Potential-Mapping.....	12
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	22
3.1.2 Kardiale Grunderkrankung	22
3.1.3 Kardiovaskuläre Medikation.....	23
3.2 Nachbeobachtungszeit.....	23
3.3 Untersuchungsergebnisse	25
3.3.1 Ventrikuläre Spätpotentiale	25
3.3.2 Gefilterte QRS-Dauer	26
3.3.3 QRS-Dauer	27
3.3.4 QRST-Winkel	28
3.3.5 T-Achse	29
3.3.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	30
3.3.7 Approximate-Body-Surface-Potential-Mapping.....	31

3.3.8 A-BSPM-Parameter aus dem 12-Kanal-EKG	37
3.4 Statistik.....	37
4 Diskussion.....	38
4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	38
4.2 Das Signalmittlungs-EKG als nicht-invasiver Risikoparameter.....	41
4.3 Die QRS-Dauer im 12-Kanal-EKG als nicht-invasiver Risikoparameter	44
4.4 QRST-Winkel und T-Achse als nicht-invasiver Risikoparameter	47
4.5 Approximate Body Surface Potential Mapping als nicht-invasiver Risikoparameter	49
4.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Risikoparameter im untersuchten Kollektiv	54
4.7 Zusammenhang zwischen appropriaten ICD-Schocks und dem plötzlichen Herztod	56
5 Zusammenfassung	58
6 Literaturverzeichnis.....	59

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Standard 12-Kanal-Oberflächen-EKG.	7
Abb. 2: Signalgemitteltes EKG ohne und mit Spätpotentialen	9
Abb. 3: Konfiguration der Brustwandelektroden für das Signalmittlungs-EKG.....	11
Abb. 4: A-BSPMs eines gesunden Probanden.....	15
Abb. 5: A-BSPM eines Patienten mit akutem Koronar-Syndrom.....	15
Abb. 6: A-BSPM Butterfly-Plots.....	16
Abb. 7: A-BSPM Isointegral-Plot.....	17
Abb. 8: Elektrodenkonfiguration des A-BSPM.	20
Abb. 9: Flussdiagramm zur Illustration des Studienablaufs.....	24
Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve - Signalmittlungs-EKG - Endpunkt appr. Schock.....	25
Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve - Signalmittlungs-EKG - Endpunkt Gesamtmortalität.	25
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve - gefilterte QRS-Dauer - Endpunkt appr. Schock.....	26
Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve - gefilterte QRS-Dauer - Endpunkt Gesamtmortalität.	26
Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve - QRS-Dauer - Endpunkt appr. Schock.....	27
Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve - QRS-Dauer - Endpunkt Gesamtmortalität	27
Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve - QRST-Winkel - Endpunkt appr. Schock	28
Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve - QRST-Winkel - Endpunkt Gesamtmortalität.....	28
Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve - T-Achse - Endpunkt appr. Schock.....	29
Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve - T-Achse - Endpunkt Gesamtmortalität	29
Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve - linksventrikuläre Ejektionsfraktion - Endpunkt appr. Schock.	30
Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve - linksventrikuläre Ejektionsfraktion - Endpunkt Gesamtmortalität.....	30
Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve - absolute Anzahl positiver T-Wellen > 1mV (npTa1) Endpunkt appr. Schock.	32
Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve - absolute Anzahl positiver T-Wellen > 1mV (npTa1) Endpunkt Gesamtmortalität.....	32
Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve - absolute Anzahl positiver T-Wellen > 2mV (npTa2) Endpunkt appr. Schock.	33
Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve - absolute Anzahl positiver T-Wellen > 2mV (npTa2)	

Endpunkt Gesamtmortalität.....	33
Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve - Summe der positiven QRS-Integrale (spQRSint)	
Endpunkt appr. Schock	34
Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve - Summe der positiven QRS-Integrale (spQRSint)	
Endpunkt Gesamtmortalität.....	34
Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve - absolute Anzahl negativer T-Wellen < -1mV (nnTa1)	
Endpunkt appr. Schock.....	35
Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve - absolute Anzahl negativer T-Wellen < -1mV (nnTa1)	
Endpunkt Gesamtmortalität.....	35
Abb. 30: Kaplan-Meier-Kurve - Absolute Anzahl der ST-Hebungen (nSTea)	
Endpunkt appr. Schock	36
Abb. 31: Kaplan-Meier-Kurve - Absolute Anzahl der ST-Hebungen (nSTea)	
Endpunkt Gesamtmortalität.....	36
Tab. 1: Auflistung der verwendeten A-BSPM Parameter.....	14

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A-BSPM	approximate-body-surface-potential-mapping
appr.	appropriat
AUC	area under the curve
EKG	Elektrokardiogramm
fQRS	gefilterter QRS-Komplex
LAS	long amplitude signals; Signale mit langer Amplitude in den letzten 40 ms des signalgemittelten QRS-Komplexes
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RMS	root mean square; Frequenz der Signale in den letzten 40 ms des signalgemittelten QRS-Komplexes
ROC	receiver operating characteristic
VF	ventrikuläre Fibrillation
VT	ventrikuläre Tachykardie

1 Einleitung

Als Folge des medizinischen Fortschritts ist die Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten stetig gesunken (Roger et al. 2012). Dennoch bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen weiterhin die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Zudem gibt es einen Erkrankungskomplex, der allem Fortschritt zum Trotz, für einen Großteil der kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich ist: Der plötzliche Herztod (Myerburg et al. 1997). Mit einer geschätzten Häufigkeit von ca. 80.000 pro Jahr in Deutschland ist der plötzliche Herztod nicht nur individuell, sondern auch gesundheitsökonomisch relevant (Andresen 2007). Der plötzliche Herztod ist nach *The international Classification of Disease, Tenth Revision* definiert als Ereignis, das aufgrund einer beliebigen Herzerkrankung außerhalb eines Krankenhauses oder einer anderen medizinischen Einrichtung innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn plötzlich und unerwartet zum Tode führt (Hinkle und Thaler 1982; Goldberger et al. 2008). Der plötzliche Herztod kann dabei durch maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen, Asystolie oder nicht-arrhythmische Ursachen bedingt sein (Pratt et al. 1996). Erstgenannte Ursache wird für ca. die Hälfte der plötzlichen Herztode verantwortlich gemacht (Myerburg 2002; Rosamond et al. 2008). Bei Auftreten einer malignen Rhythmusstörung kann das Leben des Patienten nur durch eine sofortige Defibrillation, z.B. durch einen Notarzt, gerettet werden. Dies hat zur Folge, dass nur wenige Patienten ein solches Ereignis überleben. Mit der Entwicklung und der ersten Implantation eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) im Jahre 1980 durch Mirowski et al. konnte diesen Hochrisikopatienten erstmals eine effiziente Akuttherapie angeboten werden. Nur der ICD ist durch seine durchgehende Verfügbarkeit in der Lage, maligne Arrhythmien sofort zu terminieren und den Patienten vor dem plötzlichen Herztod zu schützen. In den vergangenen 30 Jahren wurde der ICD kontinuierlich weiterentwickelt, so dass eine höhere Effektivität bei geringeren Nebenwirkungen erreicht werden konnte. Aus dieser ausgereiften Therapieform resultiert somit ein großes Maß an Sicherheit und neuer Lebensqualität für den individuellen Patienten.

Doch wie erkennt man einen Patienten mit erhöhtem Risiko für tödliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen? Das wissenschaftliche Thema der Risikostratifizierung beschäftigt seit Jahrzehnten Arbeitsgruppen in aller Welt. Trotz einer Vielzahl von Studien, die invasive und nicht-invasive Methoden zur Identifizierung von Hochrisikopatienten evaluiert haben, ist eine sichere Risikoermittlung nicht uneingeschränkt möglich. Eine besondere Schwierigkeit besteht darin, dass Patienten mit anzunehmendem erhöhtem Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen, bedingt durch ihre Grunderkrankung ein konkurrierendes Risiko für nicht-arrhythmische kardiale Todesursachen haben. Ein optimaler Risikoparameter für den Arrhythmie-bedingten plötzlichen Herztod sollte also nicht nur in der Lage sein, das Arrhythmierisiko anzuzeigen, sondern gleichzeitig keinen Risikofaktor für die Gesamtmortalität oder den nicht-Arrhythmie-bedingten plötzlichen Herztod darstellen. Als wichtigster Risikoparameter zur Primärprävention des plötzlichen Herztods wird seit längerem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von den Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren verwendet (Zipes et al. 2006; Epstein et al. 2008; Dickstein et al. 2010). Auch in frühen Studien konnte man eine $LVEF \leq 40\%$ bereits mit einem hohen Mortalitätsrisiko in Zusammenhang bringen (Sanz et al. 1982; Bigger et al. 1984; The Multicenter Postinfarction Research Group 1983). Betrachtet man jedoch die Studienlage, so wird man feststellen, dass die LVEF mit einer mittleren Sensitivität von 59% und einer mittleren Spezifität von 78% sowie einem mittleren positiv prädiktiven Wert von 16% (PPV) alles andere als optimal ist, um Hochrisikopatienten für ventrikuläre Rhythmusstörungen sicher zu identifizieren (Bailey et al. 2001).

Eine optimierte Risikostratifizierung kann eine bessere Indikationsstellung zur ICD-Therapie ermöglichen und würde den individuellen Benefit und auch die Kosteneffizienz dieser Therapieform verbessern. Mit dem Ziel der Optimierung der Risikostratifizierung durch nicht-invasive elektrophysiologische Marker wurde die im Folgenden dargestellte klinisch-prospektive Beobachtungsstudie konzipiert und durchgeführt. Drei verschiedene nicht-invasive elektrokardiographische Methoden wurden an einem Patientenkollektiv bei Erstimplantation eines ICD angewendet: Ein

12-Kanal-Oberflächen-EKG zur Analyse von QRS-Dauer, T-Achse und QRST-Winkel, ein Signalmittlungs-EKG zur Ermittlung von ventrikulären Spätpotentialen und ein *approximate-body-surface-potential-mapping* (A-BSPM). Alle durchgeführten Untersuchungen zeichnen sich durch eine leichte Durchführbarkeit, eine breite Verfügbarkeit sowie fehlende Risiken aufgrund nicht-invasiver Techniken aus. Die gewonnenen Daten wurden zur Erstellung eines Risikoprofils verwendet und mit appropriaten ICD-Schocks und der Mortalität der Patienten in der Nachbeobachtungszeit korreliert. Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit dieser Untersuchungen als Risikostratifizierungsmarker zu überprüfen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden klinischen Studie handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Alle erhobenen Daten wurden in eine verschlüsselte Microsoft-Excel 2007-Datenbank eingepflegt und auf einem einzelnen Computer in einem abgeschlossenen Raum im Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, gespeichert. Zudem wurden alle EKG-Papierausdrucke in diesem Raum aufbewahrt.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden konsekutive Patienten bei Neu-Implantation eines ICD. Eine schriftliche Patienteninformation wurde vor Studieneinschluss ausgehändigt und das Einverständnis zur Datenerhebung eingeholt. Die Indikation zur ICD-Implantation wurde nach den aktuellen Behandlungs-Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren klinisch und unabhängig von dieser Studie gestellt und hatte keinen Einfluss auf die Studienteilnahme.

2.1.2 Endpunkte

Die erste appropriate ICD-Therapie mittels Schock als Surrogat für maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie die Gesamtmortalität wurden als gleichwertige Endpunkte definiert.

2.1.3 Nachbeobachtungszeit

Die regelmäßige Nachbeobachtung der Patienten auf die genannten Endpunkte erfolgte im Rahmen der klinischen routinemäßigen ICD-Kontrollen, die, je nach Indikation, viertel- bis maximal halbjährlich erfolgten. Da nicht alle ambulanten ICD-Kontrollen im Uniklinikum Göttingen durchgeführt wurden, wurden betreuende

Hausärzte und Kardiologen zusätzlich telefonisch kontaktiert, um Befunde aus der Nachbeobachtungszeit zu dokumentieren. Um eine möglichst lückenlose Erfassung aller Ereignisse zu gewährleisten, wurde vor Beendigung der Nachbeobachtung im Frühjahr 2012 ein Fragebogen an die Studienpatienten verschickt. Hierdurch konnten zusätzliche ICD-Schocks und Todesfälle ermittelt werden. Für diese Art der Datenerhebung wurde vorab ein Ethikvotum mit der Nummer: 30/10/11 eingeholt (Ethikkommission der Med. Fakultät Göttingen). War ein Patient verzogen oder konnte der Verbleib eines Patienten weder über die ICD-Ambulanz noch über die niedergelassenen Ärzte festgestellt werden, wurde in letzter Instanz eine Auskunft beim zuständigen Einwohnermeldeamt erbeten. Bei 98% aller Patienten konnte auf diese Weise eine abschließende Nachbeobachtung im April 2012 erfolgen.

2.2 Elektrokardiographische Untersuchungen

Alle Patienten wurden vor der Durchführung der Untersuchung ausführlich über die Studie und deren Ablauf informiert und aufgeklärt. Nachdem sie ihr Einverständnis erklärt hatten, wurden die EKG-Untersuchungen auf der kardiologischen Station direkt am Patientenbett oder auf einer Untersuchungsliège durchgeführt. Alle Patienten hatten ihre verordnete Medikation eingenommen und waren nicht nüchtern.

2.2.1 Materialien und Geräte

Alle Untersuchungen wurden mit einem EKG-Gerät der Fa. General Electric vom Typ MAC5000 durchgeführt. Zur Ableitung der EKGs wurden jeweils Standard-Silberelektroden vom Typ Silver Mactrode® Plus Ag/AgCl verwendet. Alle EKGs wurden digital aufgezeichnet und auf Standard 3,5“-Disketten gespeichert. Zusätzlich wurde ein Ausdruck auf Standard-EKG-Papier mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s archiviert.

2.2.2 12-Kanal-Oberflächen-EKG

Es erfolgte die Aufzeichnung eines Standard 12-Kanal-Oberflächen-EKGs zur Bestimmung der QRS-Breite, des QRST-Winkels und der T-Achse. Die QRS-Breite stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des kardialen Reizleitungssystems dar. Sie ist definiert als Abstand zwischen dem Beginn und dem Ende des QRS-Komplexes und wird in Millisekunden angegeben. Strukturelle Herzschäden im Bereich des Hisbündels oder der Tawara-Schenkel führen zur Deviation der Reizleitung im Sinne eines Schenkelblocks und lassen sich anhand der QRS-Breite adäquat beurteilen. Eine QRS-Breite ≥ 120 ms ist als kompletter Schenkelblock definiert und stellt ein potentiell Surrogat für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen dar. Dieser Grenzwert wurde bei der Auswertung der EKG-Daten als Cut-Off für einen pathologisch verbreiterten QRS-Komplex gewählt.

Der planare QRST-Winkel leitet sich vom räumlichen QRST-Winkel ab und beschreibt den Winkel zwischen den Richtungen der ventrikulären Depolarisation und Repolarisation. Die T-Achse beschreibt die Richtung der ventrikulären Repolarisation. Leider bieten die aktuellen Standard-EKG-Geräte keine Möglichkeit, den räumlichen QRST-Winkel zu berechnen, wodurch auch der geringe Bekanntheitsgrad der Untersuchung in der klinischen Praxis zu erklären ist. Deswegen wurde in einigen Studien der planare QRST-Winkel und die planare T-Achse als Alternativ-Methode zur Risikoermittlung evaluiert. Der Parameter lässt sich leicht mit einem Standard 12-Kanal-EKG-Gerät bestimmen und ist meist schon auf dem Standard-EKG-Ausdruck enthalten. Leider gehen jedoch die räumlichen Informationen durch die Projektion des QRST-Winkels in die Frontalebene verloren. Trotz dieses Informationsverlusts gibt es hinreichend Daten, welche die Wertigkeit des QRST-Winkels als Risikomarker für die arrhythmiebedingte Mortalität und somit auch für den plötzlichen Herztod belegen. (Zhang et al. 2007; Borleffs et al. 2009; Aro et al. 2012; Lown et al. 2012) Aus dem 12-Kanal-EKG können die QRS-Achse sowie die T-Achse direkt entnommen werden. Der QRST-Winkel wird daraufhin manuell als QRS-Achse - T-Achse berechnet. Grenzwerte für eine pathologische Veränderung des QRST-Winkels und für eine pathologisch veränderte T-Achse

wurden in Anlehnung an die Publikation von Aro et al. (2012) definiert. Als pathologische Grenzwerte wurden für den QRST-Winkel ein Winkel von $\geq 100^\circ$ und für die T-Achse ein Vektor von $\leq -10^\circ$ oder $\geq 100^\circ$ festgelegt.

Zur Aufzeichnung eines Standard-12-Kanal-Oberflächen-EKGs wurden die Brustwandelektroden nach Wilson, wie in Abbildung 1 gezeigt, angebracht. Die Extremitäten-Ableitungen erfolgten nach Einthoven und Goldberger. Lokalisationen, die mit Elektroden versehen wurden, wurden rasiert, um ein störungsfreies Signal zu gewährleisten. Eine Entfettung der Haut war in der Regel nicht notwendig. Die erste Elektrode (V_1) wurde im 4. Intercostalraum (ICR) rechts parasternal positioniert, die zweite (V_2) im 4. Intercostalraum links parasternal. Die 3. Elektrode (V_3) wurde zwischen V_2 und V_4 platziert und die 4. Elektrode (V_4) im 5. ICR in Höhe der linken Medioclavicularlinie. Die 5. (V_5) und 6. (V_6) Brustwandelektrode wurde auch im 5. ICR angebracht, wobei V_5 in der vorderen und V_6 in der mittleren Axillarlinie platziert wurde.

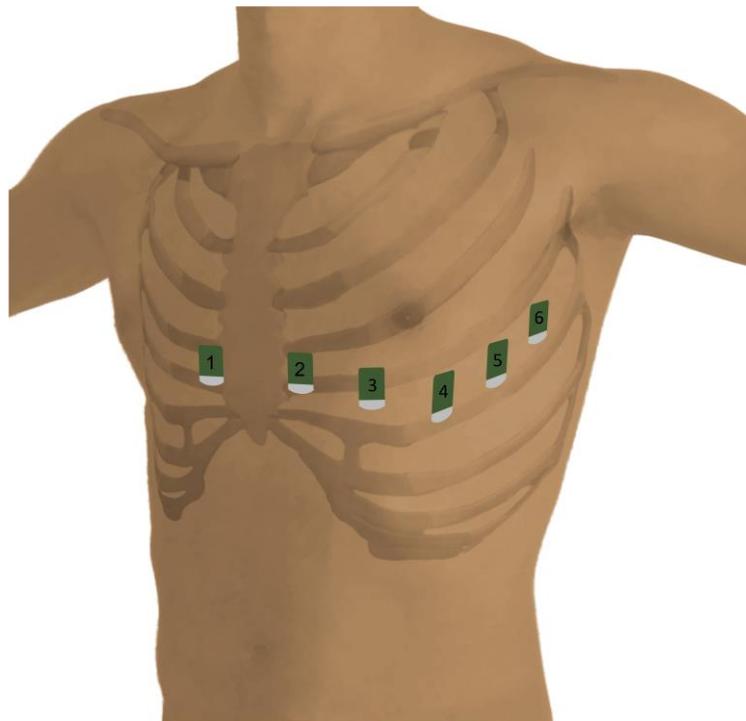


Abb. 1: EKG-Elektrodenpositionen V_1 bis V_6 für die Brustwandableitungen des Standard-12-Kanal-Oberflächen-EKGs.

2.2.3 Signalmittlungs-EKG

Das Signalmittlungs-EKG ist eine elektrokardiographische Mittelungs-Methode um Potentiale im Niedervoltagebereich zu detektieren, die typischerweise am Ende des QRS-Komplexes auftreten. Derartige Potentiale werden als Spätpotentiale bezeichnet und entstehen z.B. durch Fragmentierung und Dispersion aufgrund von pathologisch verändertem Myokardgewebe. Wird das Standard-12-Kanal-EKG durch drei weitere orthogonale Ableitungen nach Frank ergänzt, ist das GE MAC 5000 Ruhe-EKG-Analysesystem in der Lage ein signalgemitteltes EKG über 250 Herzschläge zu berechnen. Die automatische Analyse-Software berechnet bei Beendigung der Aufzeichnung folgende Parameter: fQRS, RMS40 und LAS40. Die fQRS-Zeit beschreibt die Dauer des gefilterten, hochaufgelösten QRS-Komplexes (Einheit [ms]). Sie stellt das Hauptkriterium pathologischer Befunde im Signalmittlungs-EKG dar. (Gold et al. 2000; Gomes et al. 2001) Ein fQRS > 114 ms wird übereinstimmend als pathologisch gewertet. RMS40 (*root mean square*) steht für die mittlere Amplitude der terminalen 40 ms des QRS-Komplexes (Einheit [μV]). Ein RMS40 < 20 μV wird als pathologisch gewertet. LAS40 steht für Dauer des terminalen, niederamplitudigen Signales < 40 μV (long amplitude signals) (Einheit [ms]). Ein LAS40 > 38 ms wird als pathologisch gewertet. Ein Spätpotential im Signalmittlungs-EKG wurde in Anlehnung an die Konsensusartikel in der vorliegenden Studie als positiv angenommen, wenn zwei der drei Parameter pathologische Werte aufwiesen. (Breithardt et al. 1991; Cain et al. 1996) Für die Aufzeichnung wurde ein Analysefilter von 45 – 250 Hz angewendet.

Abbildung 2a illustriert ein Signalmittlungs-EKG ohne vorhandene Spätpotentiale. Die gemittelte QRS-Breite ist mit 99 ms normal breit. Die grau schraffierte Fläche repräsentiert die letzten 40 ms der QRS-Dauer. Lang amplitudige Signale (LAS) treten erst in den letzten 21 ms auf und sind somit als normal zu bezeichnen. Der eingezeichnete Pfeil zeigt auf die maximale Amplitude von Signalen, die in den letzten 40 ms auftreten und repräsentiert den Parameter RMS. Dieser beträgt über 20 μV und wird somit in diesem Beispiel auch als normal gewertet.

Das zweite Beispiel in Abbildung 2b veranschaulicht ein pathologisches Signalmittlungs-EKG mit nachweisbaren Spätpotentialen. Um das Vorliegen eines Spätpotentials als bewiesen anzusehen, müssen zwei der drei Kriterien pathologische Werte aufweisen. In diesem Fall sind alle Parameter von pathologischem Ausmaß, wodurch das Vorliegen von Spätpotentialen noch weiter verdeutlicht wird.

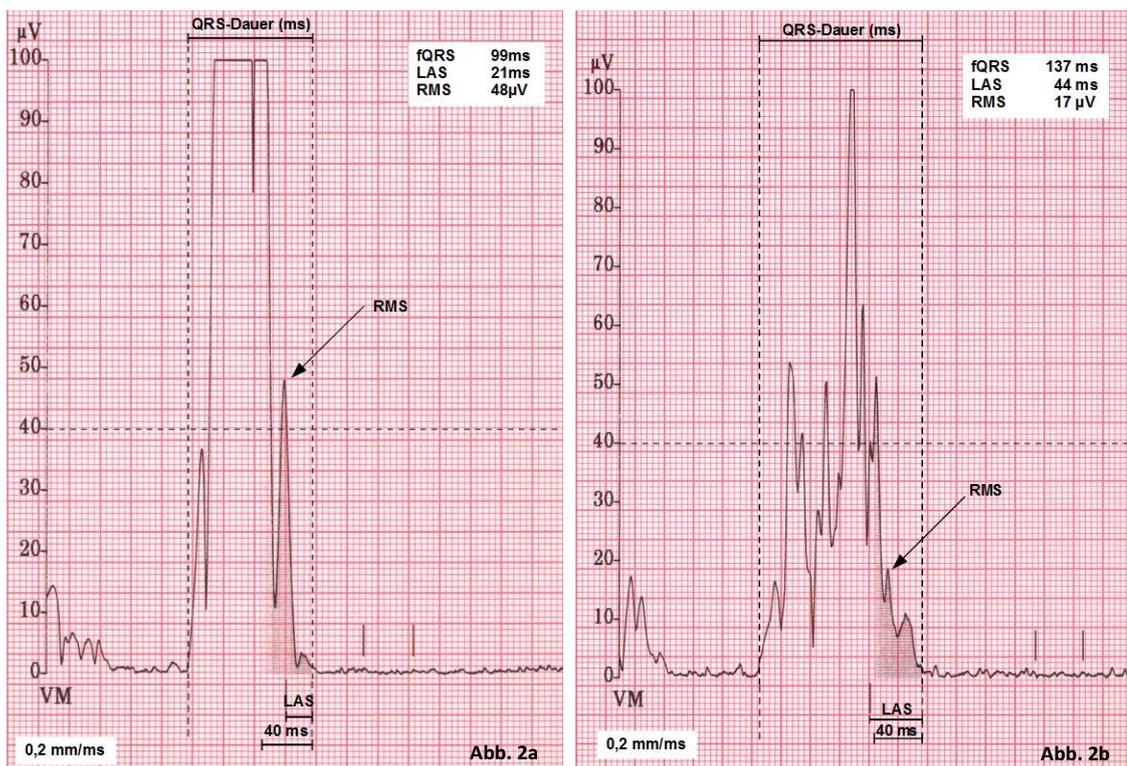


Abb. 2: a) Signalmitteltes EKG über 250 Schläge ohne Spätpotentialien. Es zeigt sich ein schmaler fQRS, ein kurzes LAS-Intervall und eine RMS mit hoher Amplitude entsprechend einem normalen unfraktionierten QRS-Komplex. **b) Signalmitteltes EKG über 250 Schläge mit pathologischen Spätpotentialien.** Es ist eindeutig zu erkennen, dass der gemittelte QRS-Komplex mit 137 ms zu lang ist, was das Hauptkriterium für ein pathologisches Signalmittlungs-EKG darstellt. Die LAS beginnen schon vor der grau schraffierten Fläche und sind somit weitaus länger als die geforderten 38 ms. Der RMS ist auch hier wieder mit einem Pfeil gekennzeichnet. Es wird deutlich, dass hier niedrig-amplitudige Signale von weniger als 20 µV vorhanden sind. *fQRS: gefilterte QRS-Dauer, LAS: long amplitude signals; Dauer der niedrig-amplitudigen Signale in den letzten 40 ms des QRS-Komplexes, RMS: root mean square; Frequenz der niedrig-amplitudigen Signale in den letzten 40 ms des QRS-Komplexes.*

Für die Durchführung des Signalmittlungs-EKGs wurde zuerst die Elektroden für ein Standard 12-Kanal-EKG mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger und den Brustwandelektroden nach Wilson (siehe Abb. 3) am Patienten angebracht. Dieses wurde um vier weitere Elektroden (E, H, I und M), basierend auf dem Ableitungssystem nach Frank, ergänzt. Die Elektrode E wurde mediosternal unterhalb des Xiphoids aufgeklebt. Elektrode H wurde im 1. ICR links parasternal, Elektrode I im 5. ICR auf der rechten mittleren Axillarlinie und als letztes Elektrode M paravertebral gegenüber von Elektrode E (Abb. 4) befestigt. Alle beschriebenen Elektroden wurden mit MACTRODE Clips an das EKG-Gerät angeschlossen.

Der Patient wurde nun gebeten sich zu entspannen, um ein möglichst störungsfreies EKG-Signal zu erhalten. Sobald optimale EKG Bedingungen gewährleistet waren, wurde mit dem ersten Schritt der Messung begonnen. Hierbei analysierte die EKG-Software das Elektrokardiogramm und speicherte das charakteristische QRS-Muster. Diese QRS-Vorlage diente im folgenden Schritt als Grundlage für die sich anschließende Aufzeichnung. Gegebenenfalls wurde dieser Schritt mehrfach wiederholt um optimale Messbedingungen zu gewährleisten.

Nach erfolgreicher Analyse der als Vergleichsvorlage dienenden QRS-Komplexe wurde die eigentliche Signalmittlung gestartet. Das EKG-Gerät zeichnete daraufhin ca. 250 konsekutive QRS-Komplexe auf. QRS-Komplexe, die nicht dem gespeicherten Vorlagemuster entsprachen, gingen nicht in die Spätpotentialanalyse mit ein. Auf diese Weise wurde verhindert, dass Extrasystolen oder Artefakte die Messergebnisse verfälschen. Die QRS-Komplexe wurden anschließend automatisch von der Gerätesoftware gemittelt, ausgemessen und auf 3,5" Diskette gespeichert. Zusätzlich generierte das Gerät einen Ausdruck auf Standard-EKG-Papier.

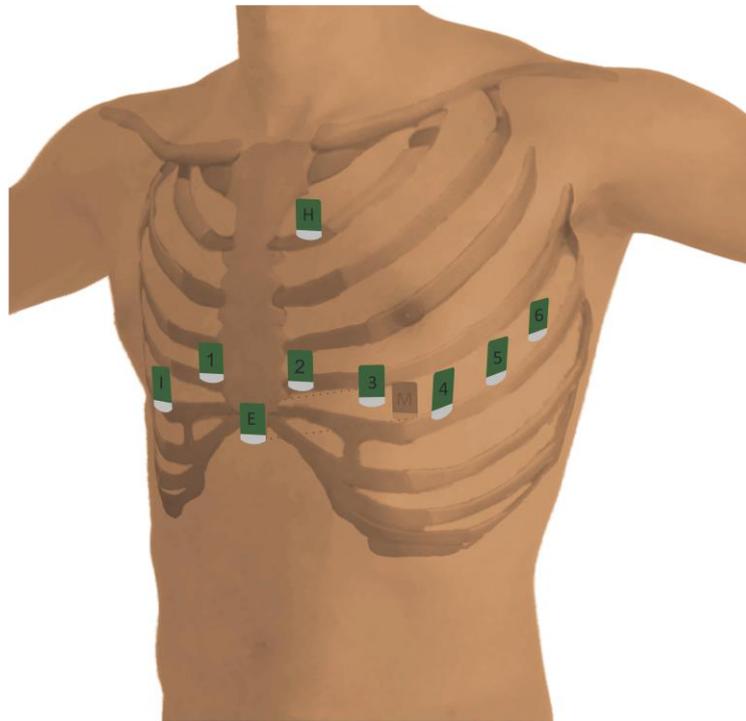


Abb. 3: Konfiguration der Brustwandelektroden für das Signalmittlungs-EKG.

Die Elektroden V_1 bis V_6 entsprechen den Brustwandableitungen des 12-Kanal-EKGs. Über die Elektroden E, H, I und M erfolgen die drei orthogonalen Ableitungen X, Y und Z nach Frank.

2.2.4 Approximate-Body-Surface-Potential-Mapping

Das *approximate-body-surface-potential-mapping* (A-BSPM) ist eine Methode zur Kartierung der vom Herzen auf die Körperoberfläche projizierten elektrischen Potentiale. Die Aufzeichnung eines A-BSPM kann mit Hilfe eines Standard-EKG-Geräts durchgeführt werden. Mittels konsekutiver Ableitungen ist es möglich, die Informationen eines BSPM sequentiell zu generieren. Die Anzahl der Ableitungspunkte kann dabei variiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Set-Up mit 66 Ableitungspunkten gewählt. Diese Methode wurde 2005 von Koch, Richter, Kürsten und Zabel beschrieben (Koch et al. 2005).

Bei einem BSPM werden mittels einer Vielzahl von Elektroden, die auf dem kompletten Brustkorb verteilt werden, elektrokardiographische Signale simultan aufgezeichnet. Auf diese Weise erhält man eine Karte, welche die räumliche und zeitliche Verteilung der elektrischen Potentiale auf der Körperoberfläche wiedergibt. Eine Vielzahl von früheren Studien konnte den Informationsgewinn des BSPM gegenüber dem Standard 12-Kanal-EKG nachweisen (Hubley-Kozey et al. 1995; Taccardi et al. 1998; Zipes und Jalife 2000).

Das A-BSPM wurde entwickelt, um diesen Informationsgewinn einer Potentialkartierung im Sinne eines BSPM der klinischen Routinediagnostik zugänglich zu machen. Zum Aufzeichnen eines A-BSPM wird lediglich ein einfaches 12-Kanal-EKG-Gerät mit der Möglichkeit zur digitalen Speicherung benötigt. Nach einem festgelegten Schema wurden zu den sechs präkordialen Elektroden nach Wilson weitere 60 Elektroden (insgesamt 66) auf den Brustkorb aufgebracht (siehe Abb. 8). Parallel zu den Brustwandableitungen wurden die sechs Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger aufgezeichnet. Bei jeder der elf folgenden Ableitungen änderte sich die Position der präkordialen Elektroden. Die Elektroden an den Extremitäten blieben stets unverändert.

Der wesentliche Unterschied zwischen einem BSPM und einem A-BSPM besteht darin, dass die Signale über der Brustwand beim BSPM simultan und beim A-BSPM

sequentiell aufgezeichnet werden. Koch et al. (2005) haben eine computergestützte Methode entwickelt, mit der die digital gespeicherten A-BSPMs anhand der Extremitätenableitungen synchronisiert und ausgewertet werden können. Hierfür werden die bei jeder Messung unverändert aufgezeichneten Extremitätenableitungen genutzt. Dabei werden zu definierten Zeitpunkten alle QRST Integrale aus einem Messpunkt überlagert, gemittelt und von Störsignalen bereinigt um für jede der 66 Elektrodenpositionen einen charakteristischen Herzschlag zu generieren. Alle hiermit gewonnenen „charakteristischen“ Herzschläge werden anschließend Null-Linien-adjustiert. Dieser Prozess ist notwendig, um eine Verzerrung und somit Fehlinterpretation der A-BSPMs zu vermeiden. Dieses Vorgehen ist nur unter der Voraussetzung möglich, dass die Signalqualität und die Variabilität des Herzschlagmusters von der ersten bis zur letzten Messung nahezu unverändert bleiben. Als Überprüfungskriterium kann dabei der R-R-Abstand oder die QT-Zeit dienen. Sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Ableitungen zu groß, sollte die Messung verworfen werden.

Auf die oben beschriebene Weise ist es möglich, eine Potentialverteilungskarte zu erstellen, die der räumlichen Verteilung der Potentiale, gemessen im BSPM, mit guter Annäherung entspricht (Korrelationskoeffizient $> 0,95$) (Koch et al. 2005). Die meisten in der Literatur als klinisch relevant beschriebenen Charakteristika des BSPM stammen aus Einzelschlag-Analysen oder signalgemittelten Daten. Auch hier geht die zeitliche Komponente verloren. Aus diesem Grund gibt es keine besonders signifikanten Unterschiede zwischen den aus A-BSPM und BSPM gewonnenen Daten. Eine Bewertung der Herzschlagvariabilität kann mit dem A-BSPM nicht erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurden die berechneten klinischen Parameter basierend auf den prozessierten QRST-Integralen ausgewertet. Von 31 Parametern, die sich aus dem A-BSPM generieren lassen, wurden mittels *receiver operating characteristics* (ROC)-Analysen die *areas under the curve* (AUC) berechnet. Es wurden anhand dieser Werte fünf Parameter mit der größten AUC und somit dem größten Potential für die weitere Analyse ausgewählt (siehe Tab. 1).

#	Parameter Name	Parameter Beschreibung
1	npTa1	Anzahl der pos. T-Wellen > 1 mV (absolut)
2	npTa2	Anzahl der pos. T-Wellen > 2 mV (absolut)
3	spQRSint	Summe der pos. QRST Integrale (mV*msec)
4	nnTa1	Anzahl der neg. T-Wellen < -1 mV (absolut)
5	nSTea	Anzahl der ST Elevationen > 0.3 mV (absolut)

Tab. 1: Auflistung der verwendeten A-BSPM-Parameter, die sich anhand ihrer AUC für die weitere Analyse qualifiziert haben.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten elektrophysiologischen Parameter leiten sich von denen des BSPM ab. Diese sind in den 60er Jahren erstmals beschrieben worden (Taccardi 1963; Zipes und Jalife 1995). Es gibt keine validierten Normwerte für diese Parameter, aber frühe Beobachtungsstudien, bei denen BSPMs von Herzkranken mit BSPMs von gesunden Probanden verglichen wurden, lassen Rückschlüsse darauf zu, welche Potentialverteilung eines BSPM als normales oder pathologisches Korrelat zu werten ist (Taccardi 1963; Kornreich et al. 1993). Da in der vorliegenden Studie numerische und keine graphischen Parameter des A-BSPM untersucht werden, erfolgte eine Dichotomisierung und schließlich der statistische Vergleich der Werte über und unter dem Median.

Neben der statistischen Auswertung der numerischen A-BSPM-Parameter können die aufgezeichneten EKG-Signale auf verschiedene Arten graphisch dargestellt werden. Nachdem man durch die oben beschriebene Methode für jeden Messpunkt auf der Körperoberfläche einen charakteristischen Herzschlag generiert hat, lassen sich diese zu einem QRST-Plot nebeneinander anordnen (siehe Abb. 4 und 5). Die QRST-Integrale 0-5 entsprechen den Standard-Brustwandableitungen V_1 - V_6 nach Wilson. Anhand der QRST-Plots lässt sich also ein Überblick über die morphologischen Unterschiede der QRST-Integrale über der Brustwand gewinnen. Überlagert man alle QRST-Integrale des QRST-Plots, erhält man einen sogenannten Butterfly-Plot (siehe Abb. 6). Dieser ermöglicht es, das Amplitudenspektrum der über der Brustwand gemessenen Potentiale graphisch darzustellen und zu beurteilen.

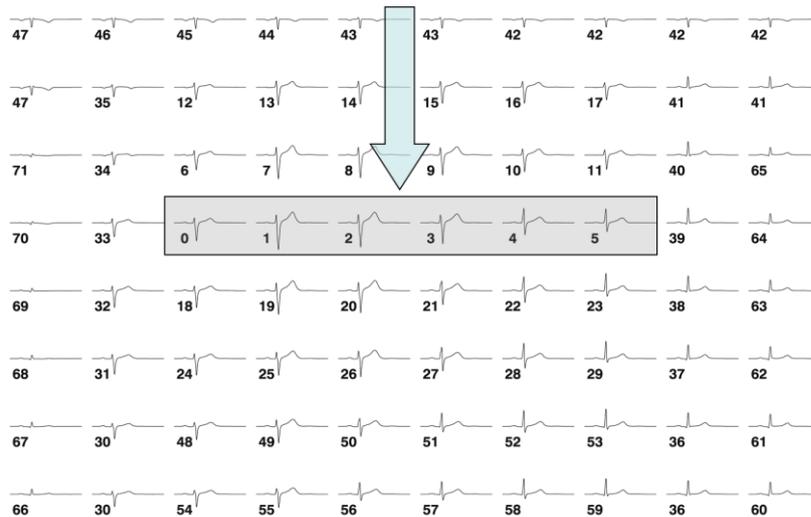


Abb. 4: A-BSPMs eines gesunden Probanden.

Der markierte Bereich zeigt die Standard-12-Kanal-EKG-Ableitungen. Von diesen ausgehend werden die anderen Elektroden nach dem beschriebenen Schema aufgebracht. Im gezeigten Beispiel wurden 72 Elektroden verwendet.

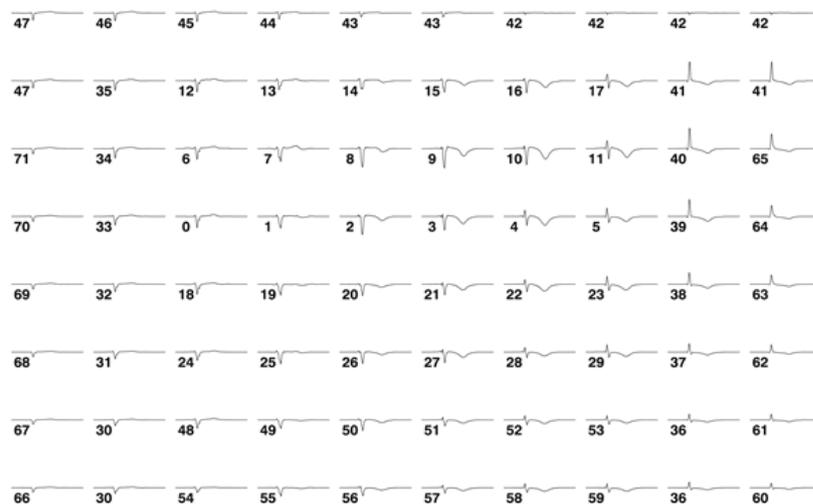
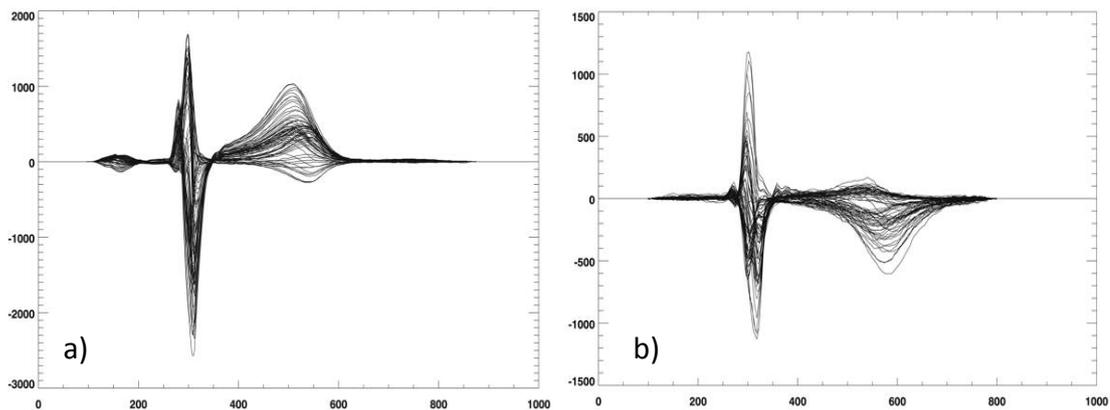


Abb. 5: A-BSPM eines Patienten mit akutem Koronar-Syndrom.

Zu sehen sind T-Negativierungen über dem kompletten Torso links des Sternums. Lediglich rechts des Sternums zeigen sich noch positive, aber abgeflachte T-Wellen. Im gezeigten Beispiel wurden 72 Elektroden verwendet.

**Abb. 6: A-BSPM Butterfly-Plots**

Durch Überlagerung aller aufgezeichneten QRST-Komplexe erhält man einen sogenannten Butterfly-Plot, der das Amplitudenspektrum über dem Torso graphisch darstellt. Deutlich wird, dass die RR-Abstände sowie die QT-Intervalle für die Aufzeichnungsdauer möglichst gleich sein müssen, um eine Verzerrung zu vermeiden. a) gesunder Patient; b) Patient mit akutem Koronar-Syndrom und Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA).

Eine weitere Möglichkeit der graphischen Darstellung ist die Generierung von sogenannten *false-color-scaled-maps*. Die Verteilung der über der Brustwand gemessenen elektrischen Potentiale wird dabei farbcodiert dargestellt. Rot repräsentiert ein maximal positives Potential, während weniger positive Potentiale gelb und grün eingefärbt werden. Ein maximal negatives Potential wird tief blau dargestellt, die Abstufungen zu weniger negativen Werten werden durch hellere Blautöne markiert. In Abbildung 7 ist ein solcher Color-Plot als Isointegral-Plot eines QRS-Komplexes und eine STT-Strecke eines gesunden Patienten (A) und eines Patienten mit akutem Koronar-Syndrom und Stenose des RIVA (B) dargestellt. Es wird deutlich, dass die Integrale bei dem gesunden Patienten in der Summe positiv sind. Im Gegensatz dazu ist die Summe der Potentiale bei dem Patienten mit akutem Koronar-Syndrom und RIVA-Stenose überwiegend negativ. Auf diese Weise lassen sich aus A-BSPMs Rückschlüsse auf pathologische Prozesse im Bereich des Herzmuskels schließen.

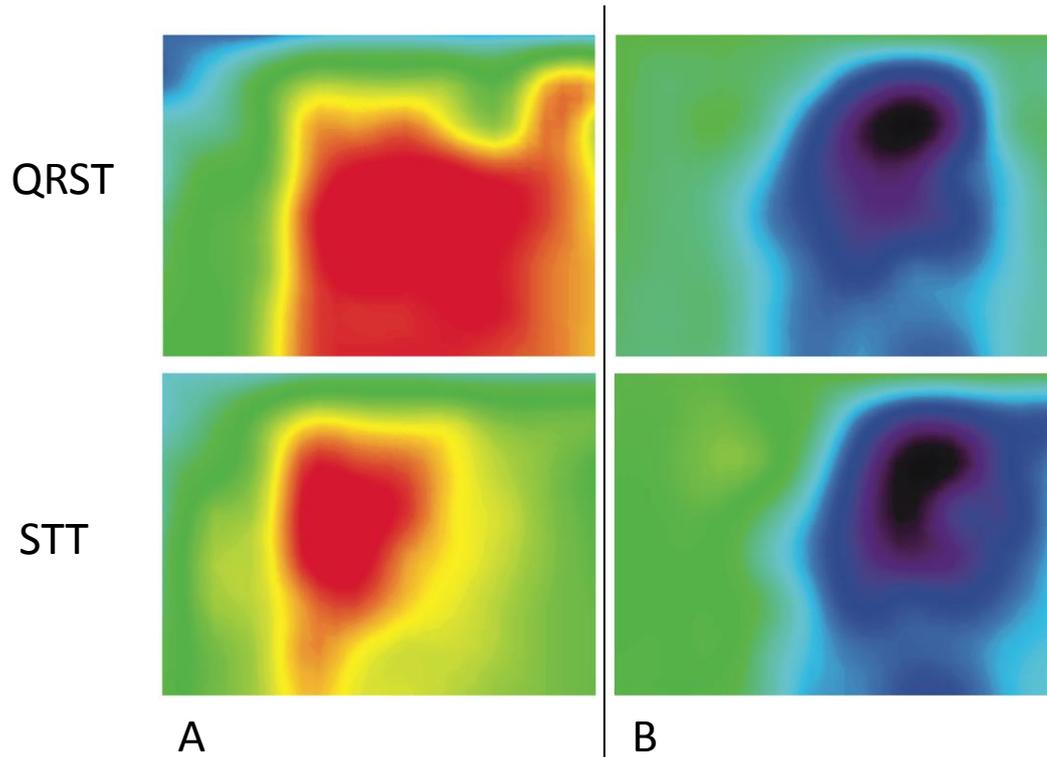


Abb. 7: A-BSPM Isointegral-Plot

A) Isointegral-Plot eines gesunden Patienten mit überwiegend positiver Potentialverteilung.; B) Isointegral-Plot eines Patienten mit akutem Koronarsyndrom und RIVA-Stenose sowie überwiegend negativer Potentialverteilung.

Praktische Durchführung des A-BSPM:

Für die erste Aufzeichnung wurde die erste Elektrode, im folgenden V_1 genannt, im 4. Intercostalraum (ICR) rechts parasternal angebracht. Die zweite Elektrode, folgend als V_2 bezeichnet, wurde im 4. Intercostalraum links parasternal positioniert. Die 3. Elektrode, folgend V_3 genannt, wurde zwischen V_2 und V_4 platziert, wobei die 4. Elektrode, folgend V_4 genannt, im 5. ICR in Höhe der linken Medioclavicularlinie aufgebracht wurde. V_5 und V_6 , die 5. und 6. Brustwandelektrode, wurden auch im 5. ICR angebracht, wobei V_5 in der vorderen und V_6 in der mittleren Axillarlinie platziert wurden. Die Anordnung der Elektroden der zweiten Messung entsprach der der ersten Messung, jedoch um einen ICR nach cranial verschoben. Zur dritten Messung wurden die Elektroden um einen weiteren ICR nach cranial versetzt. Bei der 4. Messung wurden die Elektroden V_1 und V_2 im 5. ICR rechts und links parasternal platziert. V_3 sollte sich zwischen V_2 und V_4 befinden, wobei V_4 im 6. ICR auf der linken Medioclavicularlinie lag. V_5 und V_6 wurden im 6. ICR angebracht, V_5 auf der vorderen linken und V_6 auf der mittleren linken Axillarlinie. Die Anordnung der Elektroden der 5. Messung glich der der 4. Messung, jedoch um einen ICR nach caudal verschoben. Bei der 6. Messung wurden die Elektroden auf der rechten Medioclavicularlinie angeordnet, beginnend mit V_1 im 6. ICR, V_2 im 5. ICR, V_3 im 4. ICR, V_4 im 3. ICR, V_5 im 2. ICR und V_6 im 1. ICR. Die Elektroden der 7. Messung wurden beginnend mit V_1 von links nach rechts unterhalb beider Claviculae aufgesetzt: V_1 am Vorderrand des M. deltoideus, V_2 in der Medioclavicularlinie, V_3 links parasternal, V_4 rechts parasternal, V_5 auf der rechten Medioclavicularlinie und V_6 am Vorderrand des rechten M. deltoideus. Für die 8. Messung wurden die Elektroden analog zur 5. Messung angelegt, lediglich um einen ICR-Abstand nach caudal verschoben. Die 9. Messung wurde wiederum analog zur 8. angelegt, jedoch um einen weiteren ICR-Abstand nach caudal verschoben. Bei der 10. Messung wurden die Elektroden auf der linken hinteren Axillarlinie angeordnet, wobei V_1 etwa auf Höhe des Bauchnabels und V_6 etwa auf Höhe des Angulus inferior der Skapula angebracht wurde. In der 11. und letzten Messung wurden die Elektroden auf der rechten hinteren Axillarlinie analog zur 10. Messung positioniert.

Sobald alle Silberelektroden aufgeklebt waren, wurde das Standard 12-Kanal-EKG mit Hilfe von MACTRODE Clips angelegt. Nachdem sich das EKG an die Herzfrequenz des Patienten angepasst hatte und das Signal störungsfrei war, wurde die Messung gestartet. Die Aufzeichnung des EKGs dauerte 10 Sekunden, gefolgt von der digitalen Speicherung. Um möglichst kleine Pausen zwischen den sequenziellen Aufzeichnungen zu gewährleisten, wurden die Brustwandclips schon während des digitalen Speicherungsprozesses laut Schema umgesetzt. Die Extremitätenableitungen blieben während der gesamten Messung unverändert. In ungefähr 10 Minuten wurden so 66 Brustwandableitungen à 11 Segmenten à 6 Ableitungen generiert. Die Positionierung der Elektroden wird in Abb. 8 graphisch dargestellt.

Die aufgezeichneten A-BSPMs wurden zur weiteren Analyse mittels der Software Cardiosoft Version 6.0 in das .xml-Format umgewandelt. Die computergestützte Auswertung erfolgte vollautomatisiert in der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) Berlin, Abteilung 8 Biosignale (Prof. Dr. Hans Koch), mit der dort in Zusammenarbeit mit dem Schwerpunkt klinische Elektrophysiologie konzipierten Analyse-Software. Es wurden lediglich pseudonymisierte EKG-Daten ohne jegliche klinische Informationen weitergegeben.

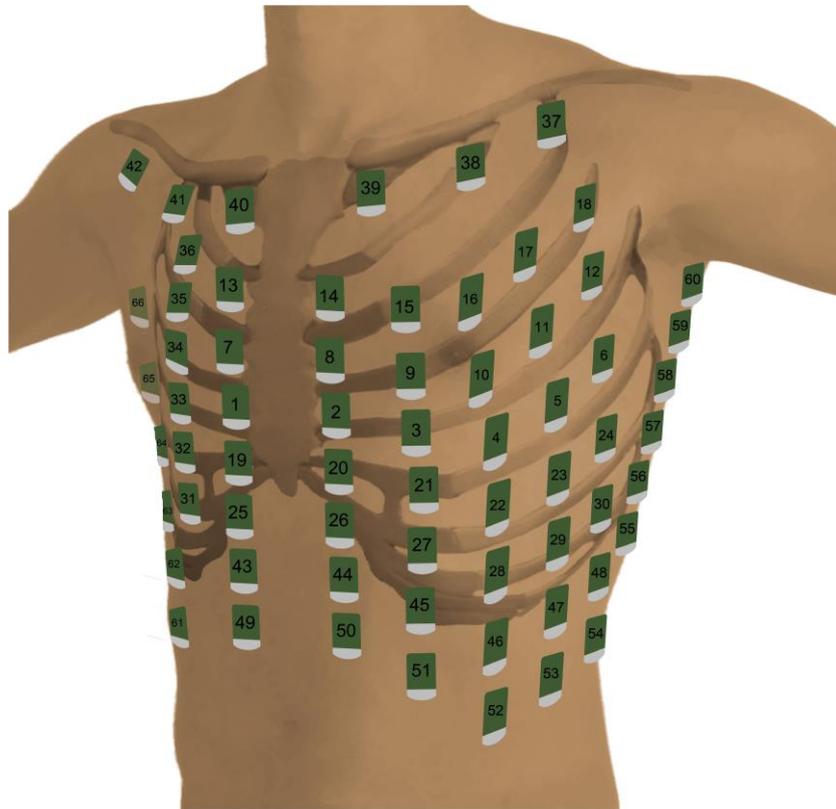


Abb. 8: Elektrodenkonfiguration des A-BSPM.

Die Elektroden V_1 bis V_6 sind äquivalent zu der Positionierung der Brustwandelektroden beim 12-Kanal-EKG und stellen den Ausgangspunkt des A-BSPM dar. Die folgenden 11 Ableitungen wurden nach einem festgelegten Schema umgesetzt und konsekutiv aufgezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen Juni 2008 und Juli 2009 wurden 140 konsekutive Patienten rekrutiert, die zur Implantation eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) vorgesehen waren. Die Indikationsstellung erfolgte dabei klinisch ohne jegliche Beeinflussung durch die Studie und unabhängig von der Studienteilnahme. Die Indikation zur ICD-Implantation war bei 94/140 (67%) primärprophylaktisch und bei 46/140 (33%) sekundärprophylaktisch. Je nach Indikation und Grunderkrankung bekamen die Patienten ein 1-Kammer (39%, 54/140), 2-Kammer (36 %, 50/140) oder 3-Kammer ICD System (26 %, 36/140). Von den 140 Patienten erhielten alle 140 ein 12-Kanal-EKG zur Analyse von QRS-Breite, QRST-Winkel und T-Achse, 134 bekamen ein hochfrequentes Signalmittlungs-EKG zur Messung von ventrikulären Spätpotentialen und 103 erhielten ein *approximate-body-surface-potential-mapping* (A-BSPM) zur Generierung einer Potentialverteilungskartierung. Bei n=6 Patienten konnte aufgrund von unplausiblen oder technisch nicht verwertbaren Daten kein Signalmittlungs-EKG ausgewertet werden. Aufgrund von Vorhofflimmern, technisch nicht verwertbarer Messungen oder logistischen Schwierigkeiten konnte bei n=37 Patienten kein A-BSPM aufgezeichnet werden (siehe Abb. 9). Die im Folgenden aufgeführten klinischen Daten zur Charakterisierung des Patientenkollektivs konnten nicht immer für alle 140 Patienten lückenlos erfasst werden. Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten, bei denen die Daten für das beschriebene Merkmal erfasst werden konnten. Neben den prozentualen Angaben sind zusätzlich die absoluten Zahlen für das Kollektiv aufgeführt.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 109/140 (78 %) männlich und 31/140 (22 %) weiblich. Die Patienten waren im Schnitt 65 ± 13 Jahre alt, davon war der älteste 89 und der jüngste 19 Jahre alt.

3.1.2 Kardiale Grunderkrankung

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten hatten kardiale Vorerkrankungen oder schwere lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Davon hatten 61/139 (44 %) einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und 88/132 (67 %) eine koronare Herzkrankheit (KHK). Als kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen bei 105/140 (75%) Patienten ein arterieller Hypertonus vor, bei 45/140 (32%) ein Diabetes Mellitus Typ 2 und 51/139 (37%) hatten eine positive Raucheranamnese. Weitere Risikofaktoren wurden nicht erfasst. Die Einteilung nach zugrundeliegender Herzerkrankung stellte sich wie folgt dar: 73/139 (53%) Patienten hatten eine KHK mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, bei 34/139 (24%) lag eine dilatative Kardiomyopathie vor, bei 1/139 (<1%) eine hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie und bei 3/139 (2%) eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC). Die verbleibenden 28/139 Patienten (20%) konnten keiner dieser Klassifikationen zugeordnet werden (symptomatische maligne Rhythmusstörung, rezidivierende Synkopen mit V.a. arrhythmogener Genese, überlebter plötzlicher Herztod, Long-QT Syndrom, idiopathische Kardiomyopathie). Eine echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ lag bei 112/139 (81%) Patienten vor. Die mittlere LVEF betrug $31 \pm 12\%$. Des Weiteren hatten 72/140 (51%) einen Schenkelblock im Sinne einer QRS-Verbreiterung ≥ 120 ms im 12-Kanal-EKG.

3.1.3 Kardiovaskuläre Medikation

Alle angewendeten Untersuchungsmethoden wurden unter unveränderter kardiovaskulärer Medikation aufgezeichnet. Zum Untersuchungszeitpunkt hatten die Patienten ihre gewohnte Medikation eingenommen. Dazu zählten blutdrucksenkende Medikamente wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten (135/140, 96%), Antiarrhythmika wie Amiodaron und Sotalol (31/140, 22%), außerdem diuretisch wirkende Medikamente wie Schleifendiuretika, Thiazid-Diuretika und Aldosteron-Antagonisten (111/140, 79%), zudem Digitalis-Glykoside (33/140, 24%).

3.2 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 31 ± 11 Monate. Es konnten während der Beobachtungszeit 27 Todesfälle (14%) und 13 erste Defibrillator-Schocks (9%) als Endpunkte beobachtet werden.

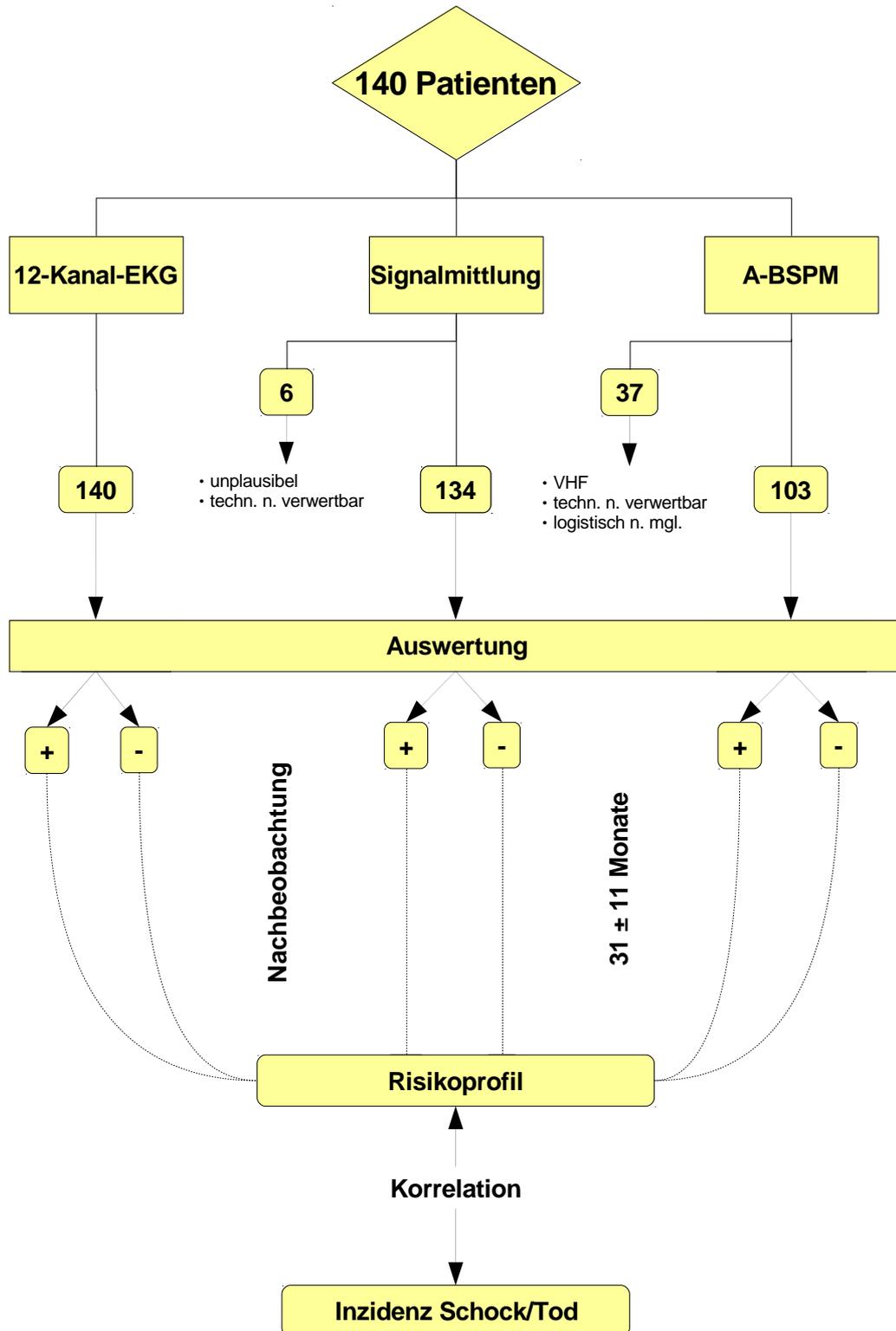


Abb. 9: Flussdiagramm zur Illustration des Studienablaufs.

140 Patienten, die an der UMG einen Schrittmacher implantiert bekamen, nahmen an der Studie teil. Drei nicht-invasive elektrokardiographische Verfahren wurden durchgeführt. In Anbetracht der oben aufgeführten Gründe wurden bei einigen Patienten Teile der Untersuchungen nicht durchgeführt oder mussten später verworfen werden. Anhand der untersuchten Parameter wurde ein Risikoprofil für jeden Patienten erstellt und im Verlauf mit der Inzidenz von Defibrillator-Schocks und Tod korreliert.

3.3 Untersuchungsergebnisse

3.3.1 Ventrikuläre Spätpotentiale

Im Signalmittlungs-EKG konnten bei 79/134 (59%) Patienten ventrikuläre Spätpotentiale nachgewiesen werden. Diese gemessenen Spätpotentiale konnten jedoch weder appropriate Schocks (Chi-Quadrat: 0,040, $p=0,842$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,795$), noch den Endpunkt Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 0,224, $p=0,636$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,449$) adäquat vorhersagen. Die Abbildungen 10 und 11 zeigen Kaplan-Meier Überlebenskurven für die Endpunkte appropriater Schock und Gesamtmortalität.

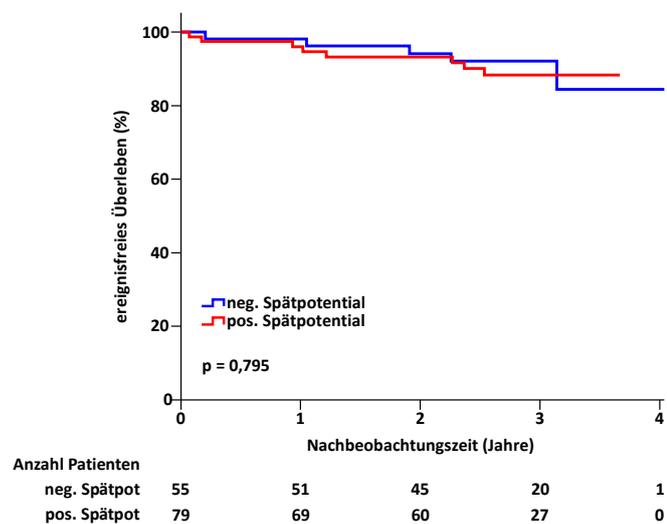


Abb. 10: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen negatives Spätpotential vs. positives Spätpotential mittels log-rank-Test miteinander verglichen. Ein Zusammenhang kann nicht hergestellt werden ($p=0,795$).

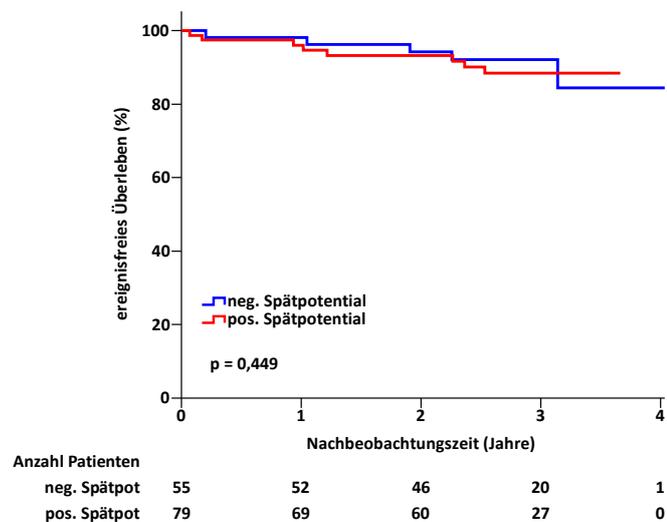


Abb. 11: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen negatives Spätpotential vs. positives Spätpotential mittels log-rank-Test miteinander verglichen. Es besteht keine Korrelation ($p=0,449$).

3.3.2 Gefilterte QRS-Dauer

Der gefilterte QRS-Komplex (fQRS) erwies sich als der am besten prädiktive Parameter des Signalmittlungs-EKGs. Werte > 114 ms wurden prädefiniert als pathologisch gewertet und konnten bei 111/134 (83%) gemessen werden. Auch der fQRS konnte appropriate Schocks nicht vorhersagen (Chi-Quadrat: 0,353, $p=0,552$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,582$), es ergab sich eine signifikante Assoziation für den Endpunkt Gesamtmortalität im Chi-Quadrat-Test (Chi-Quadrat= 4,309, $p=0,038$). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Endpunkt Gesamtmortalität war im Trend signifikant (log rank: $p=0,067$).

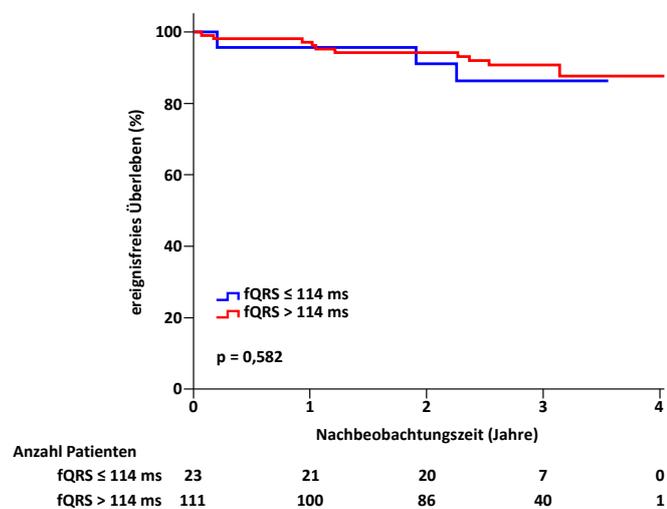


Abb. 12: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen fQRS ≤ 114 ms vs. fQRS > 114 ms mittels log rank-Test miteinander verglichen. Es findet sich kein Unterschied ($p=0,582$).

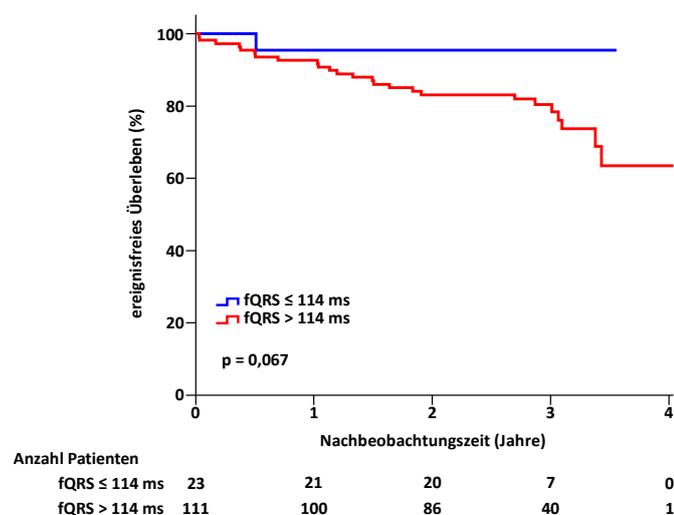


Abb. 13: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen fQRS ≤ 114 ms vs. fQRS > 114 ms mittels log rank-Test miteinander verglichen. Es besteht der Trend zu einem signifikanten Unterschied ($p=0,067$).

3.3.3 QRS-Dauer

Eine QRS-Dauer ≥ 120 ms im Sinne eines kompletten Schenkelblocks im 12-Kanal-EKG konnte bei 72/140 (51%) Patienten gemessen werden. Bei der untersuchten Population war eine verlängerte QRS-Dauer nicht mit appropriaten Schocks (Chi-Quadrat: 0,160, $p=0,690$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,721$), oder der Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 1,782, $p=0,182$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,326$) assoziiert.

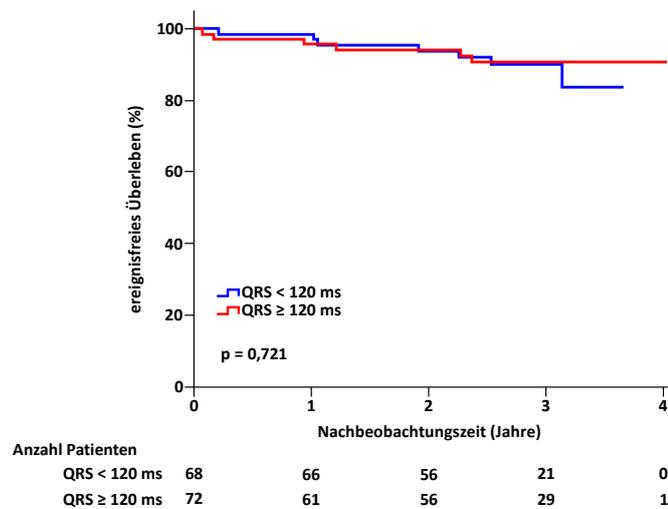


Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen QRS < 120 ms vs. QRS ≥ 120 ms mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Eine Korrelation kann nicht hergestellt werden ($p=0,721$).

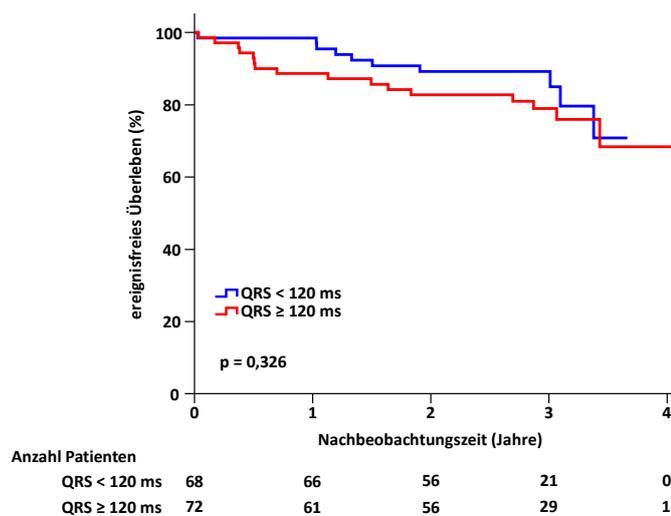


Abb. 15: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen QRS < 120 ms vs. QRS ≥ 120 ms mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Es ergibt sich kein Zusammenhang ($p=0,449$).

3.3.4 QRST-Winkel

Der QRST-Winkel, gemessen im 12-Kanal-EKG, wurde prädefiniert bei Werten $\geq 100^\circ$ als pathologisch gewertet. 19/140 (14%) wiesen einen vergrößerten QRST-Winkel auf. Dieser Parameter konnte appropriate Schocks nicht vorhersagen (Chi-Quadrat: 0,422, $p=0,516$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,691$), jedoch korrelierte er signifikant mit der Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 7,354 $p=0,007$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,001$).

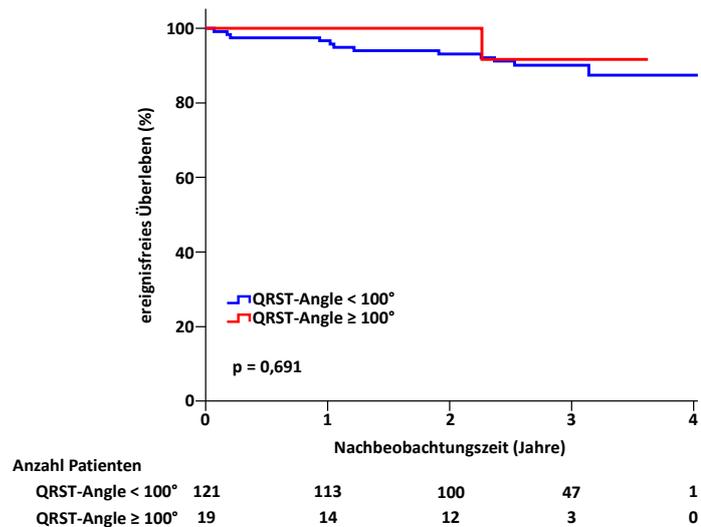


Abb. 16: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock. Es werden die Gruppen QRST-Angle < 100° vs. QRST-Angle $\geq 100^\circ$ mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Eine Assoziation besteht nicht ($p=0,691$).

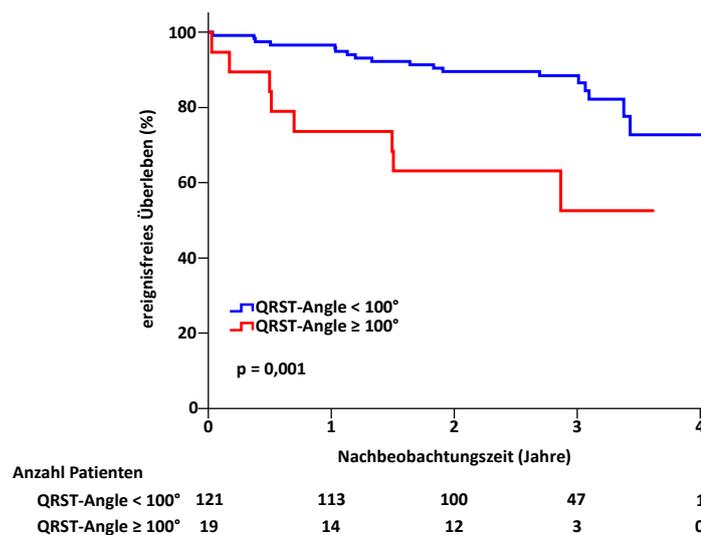


Abb. 17: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität. Es werden die Gruppen QRST-Angle < 100° vs. QRST-Angle $\geq 100^\circ$ mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,001$).

3.3.5 T-Achse

Ein weiterer Parameter aus dem 12-Kanal-EKG, die elektrische Achse der T-Welle, war im Laufe der Zeit den Endpunkt Gesamtmortalität signifikant vorherzusagen (Chi-Quadrat: 7,439, $p=0,006$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,007$). Werte $\leq -10^\circ$ oder $\geq 100^\circ$ wurden dabei als pathologisch gewertet und konnten bei 76/140 (54%) Patienten nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen einer pathologisch veränderten T-Achse und dem Auftreten von appropriaten Schocks. (Chi-Quadrat: 1,446, $p=0,229$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,323$).

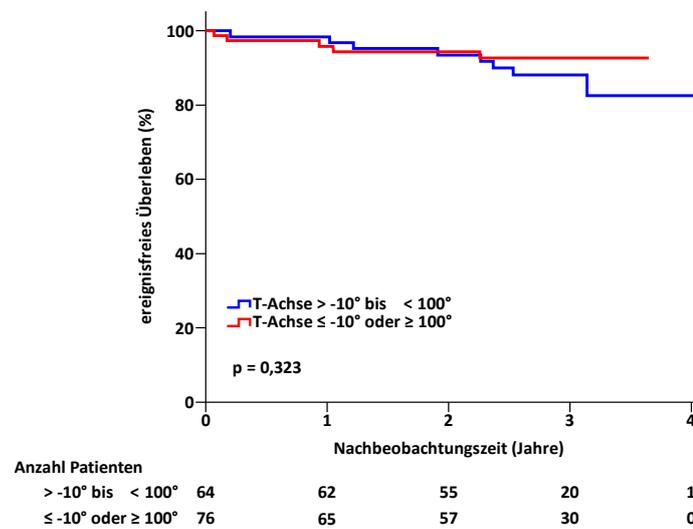


Abb. 18: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen T-Achse $> -10^\circ$ bis $< 100^\circ$ vs. T-Achse $\leq -10^\circ$ oder $\geq 100^\circ$ mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Es findet sich kein Unterschied ($p=0,323$).

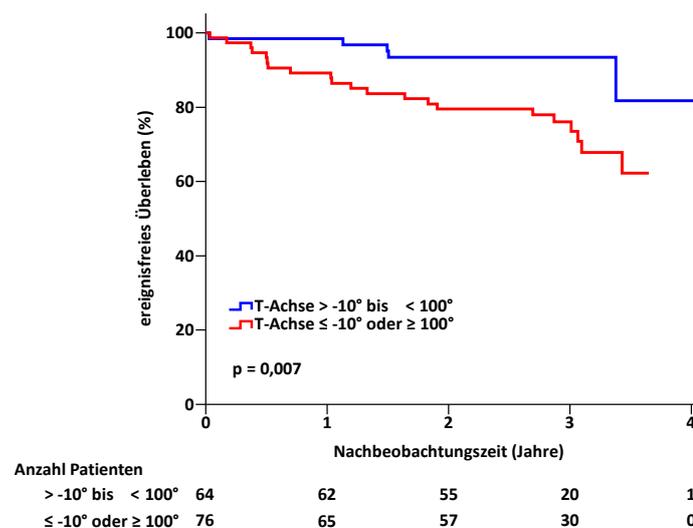


Abb. 19: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen T-Achse $> -10^\circ$ bis $< 100^\circ$ vs. T-Achse $\leq -10^\circ$ oder $\geq 100^\circ$ mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Es besteht eine signifikante Assoziation ($p=0,007$).

3.3.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ konnte bei 112/139 (81%) Patienten festgestellt werden. Der Parameter korrelierte bei der untersuchten Population mit der Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 5,291, $p = 0,21$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,037$). Es konnte jedoch kein Zusammenhang mit dem Auftreten appropriater Schocks nachgewiesen werden (Chi-Quadrat: 0,122, $p = 0,727$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,832$).

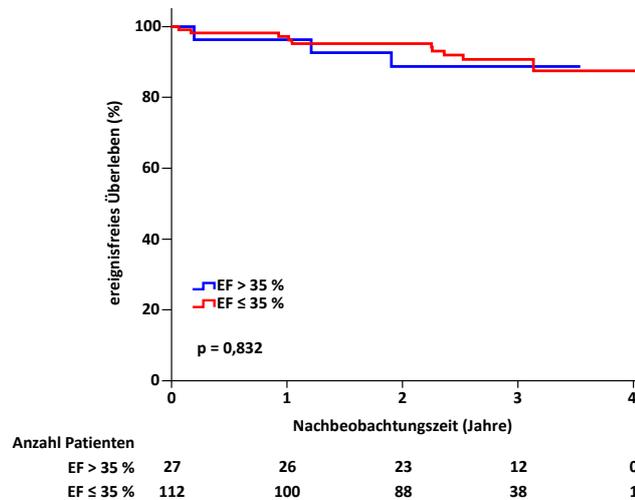


Abb. 20: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen Ejektionsfraktion $> 35\%$ vs. Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Ein Zusammenhang besteht nicht ($p = 0,832$).

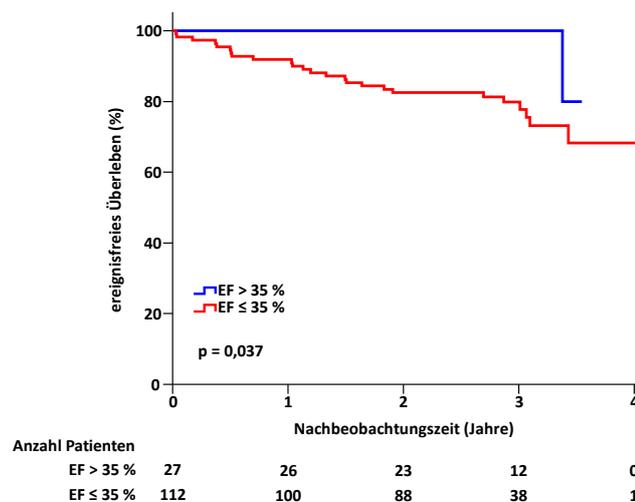


Abb. 21: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen Ejektionsfraktion $> 35\%$ vs. Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Es besteht eine signifikante Assoziation ($p = 0,037$).

3.3.7 Approximate Body Surface Potential Mapping

Insgesamt wurden 5 Parameter aus dem A-BSPM näher untersucht, die in der ROC-Analyse die größte AUC aufwiesen. Alle Parameter wurden dichotomisiert und die Gruppen über und unter dem Median miteinander verglichen. Die betrachteten Parameter repräsentieren jeweils unterschiedliche Komponenten der elektrischen De- bzw. Repolarisation.

1. Absolute Anzahl positiver T-Wellen > 1 mV (npTa1)

Die absolute Anzahl positiver T-Wellen > 1 mV (npTa1) korrelierten im Vergleich der Gruppen über und unter dem Median ($\tilde{X} = 25$) mit dem primären Endpunkt appropriater Schock (Chi-Quadrat: 4,837, $p = 0,028$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,032$). Für den Endpunkt Gesamtmortalität konnte kein Zusammenhang hergestellt werden (Chi-Quadrat: 0,102, $p = 0,749$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,505$).

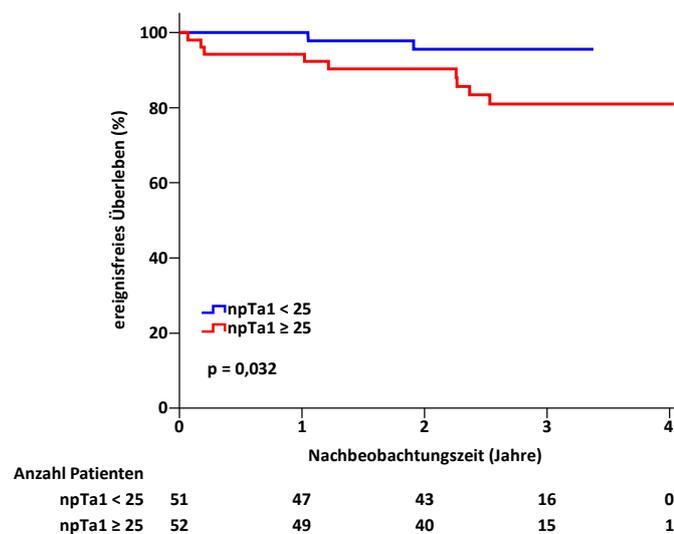


Abb. 22: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (npTa1 < 25 vs. npTa1 ≥ 25). Es findet sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,032$).

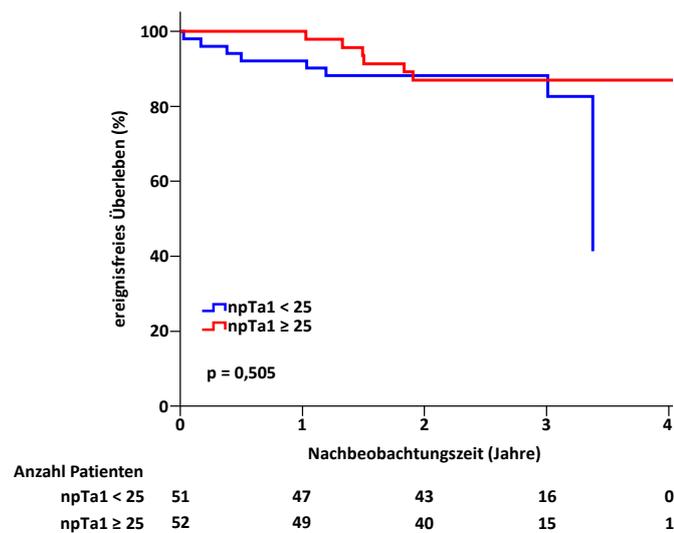


Abb. 23: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (npTa1 < 25 vs. npTa1 ≥ 25). Es findet sich kein Unterschied ($p = 0,505$).

2. Absolute Anzahl positiver T-Wellen > 2 mV (npTa2)

Bei der Betrachtung der absoluten Anzahl positiver T-Wellen > 2 mV (npTa2) konnte ebenso wie bei npTa1 ein Zusammenhang zwischen den dichotomisierten Gruppen (Median: $\tilde{X} = 10$) und dem Auftreten appropriater Schocks gefunden werden (Chi-Quadrat: 4,265, $p = 0,039$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,046$). Eine Korrelation mit dem Endpunkt Gesamtmortalität konnte nicht gefunden werden (Chi-Quadrat: 0,234, $p = 0,629$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,41$).

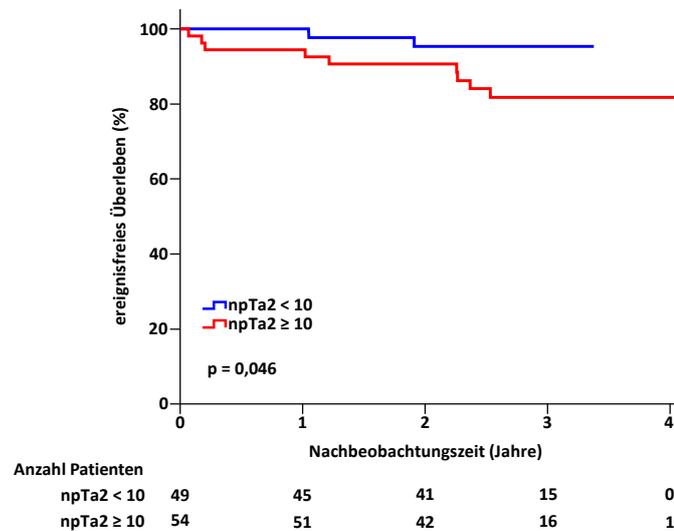


Abb. 24: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (npTa1 < 10 vs. npTa1 ≥ 10). Es findet sich eine signifikante Assoziation ($p = 0,046$).

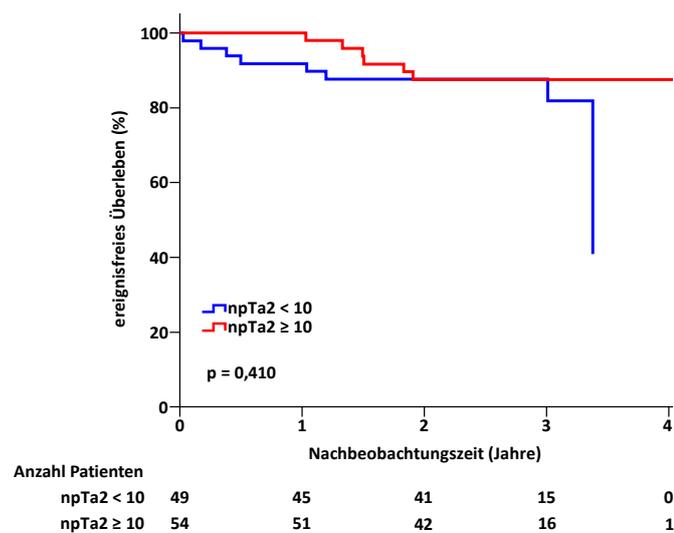


Abb. 25: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (npTa1 < 10 vs. npTa1 ≥ 10). Es kann kein Unterschied gefunden werden ($p = 0,410$).

3. Summe der positiven QRS-Integrale (spQRSint)

Eine spQRSint kleiner als der Median ($\tilde{X} = 102,22 \text{ mV} \cdot \text{ms}$) korrelierte signifikant mit der Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 3,985, $p = 0,046$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,025$). Für das Auftreten appropriater Schocks konnte keine Korrelation hergestellt werden (Chi-Quadrat: 0,852, $p = 0,356$; Kaplan-Meier log rank: $p = 0,427$).

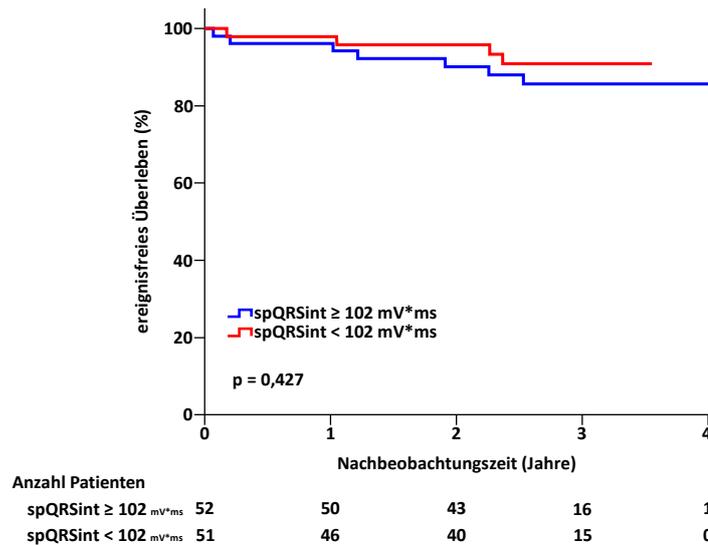


Abb. 26: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (spQRSint $\geq 102 \text{ mV} \cdot \text{ms}$ vs. spQRSint $< 102 \text{ mV} \cdot \text{ms}$). Es findet sich kein Unterschied ($p = 0,427$).

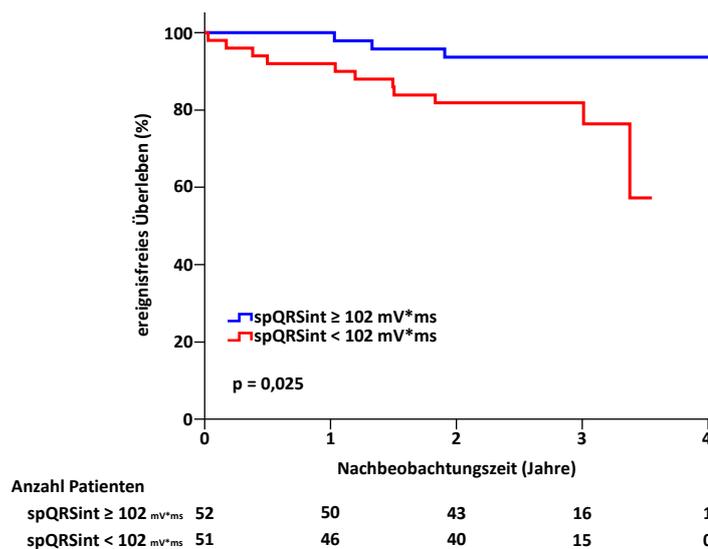


Abb. 27: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (spQRSint $\geq 102 \text{ mV} \cdot \text{ms}$ vs. spQRSint $< 102 \text{ mV} \cdot \text{ms}$). Es findet sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,025$).

4. Absolute Anzahl negativer T-Wellen < -1mV (nnTa1)

Für die absolute Anzahl negativer T-Wellen < -1 mV (nnTa1) konnte weder für den Endpunkt appropriater Schock (Chi-Quadrat: 0,519, $p=0,471$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,557$) noch die Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 2,840, $p=0,092$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,164$) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden dichotomisierten Gruppen (Median $\tilde{X}=10$) festgestellt werden.

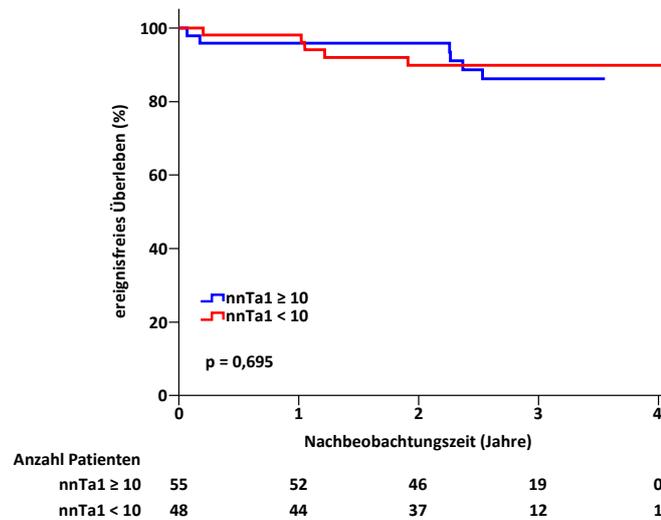


Abb. 28: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (nnTa1 ≥ 10 vs. nnTa1 < 10). Es besteht keine Assoziation ($p=0,695$).

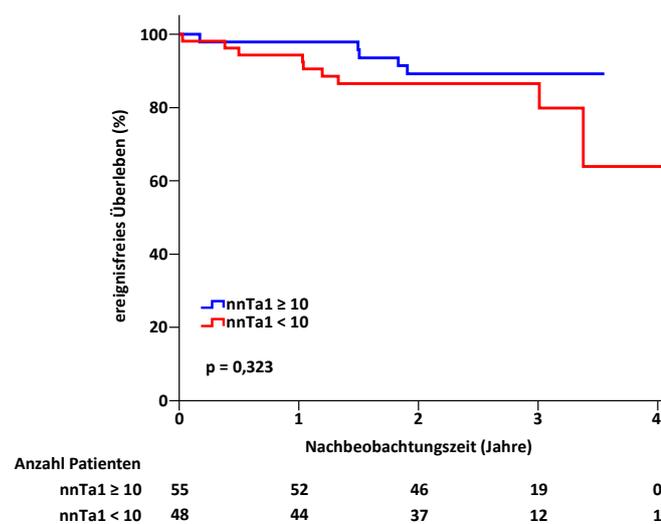


Abb. 29: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (nnTa1 ≥ 10 vs. nnTa1 < 10). Es findet sich kein Unterschied ($p=0,323$).

5. Absolute Anzahl der Ableitungen mit ST-Hebungen > 0,3 mV (nSTea)

Der Parameter nSTea zeigte im Vergleich der Gruppen über und unter dem Median ($\tilde{X}= 21$) keine Korrelation mit dem Auftreten appropriater Schocks (Chi-Quadrat: 0,240, $p= 0,624$; Kaplan-Meier log rank: $p= 0,662$) oder der Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 1,427, $p= 0,232$; Kaplan-Meier log rank: $p= 0,147$).

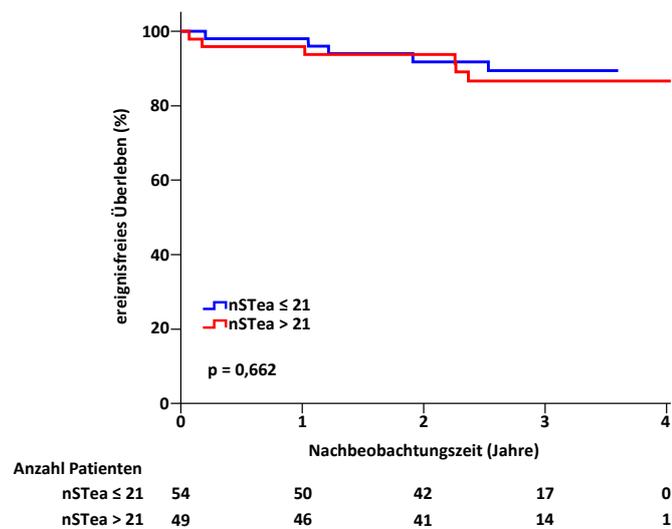


Abb. 30: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt appr. Schock.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (nSTea ≤ 21 vs. nSTea > 21). Es kann kein Unterschied gefunden werden ($p = 0,662$).

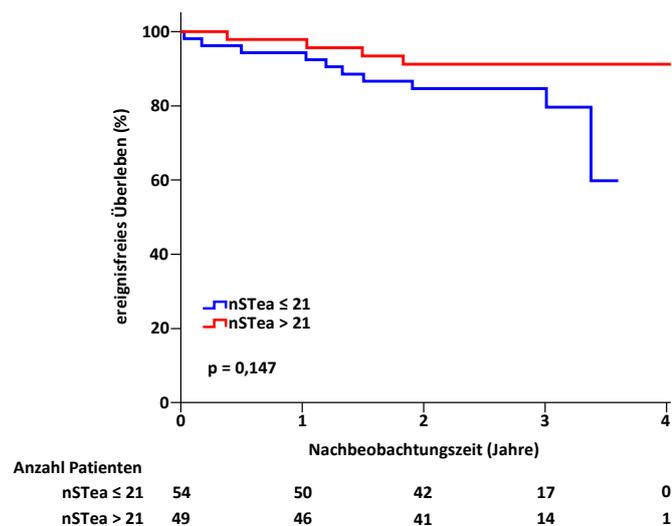


Abb. 31: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Es werden die Gruppen über und unter dem Median mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen (nSTea ≤ 21 vs. nSTea > 21). Es besteht kein Zusammenhang ($p = 0,147$).

3.3.8 A-BSPM-Parameter aus dem 12-Kanal-EKG

Um zu untersuchen, ob das A-BSPM einen Informationsgewinn gegenüber dem 12-Kanal-EKG liefert, wurden alle oben genannten A-BSPM Parameter zum Vergleich auch auf das 12-Kanal-EKG angewendet. Keiner der A-BSPM Parameter war hier in der Lage, appropriate Schocks oder den Endpunkt Gesamtmortalität vorherzusagen.

3.4 Statistik

Für die durchgeführten statistischen Tests wurde ein 95 % Konfidenzintervall zu Grunde gelegt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Um einen Zusammenhang zwischen Testergebnissen und den prädefinierten Endpunkten zu überprüfen, wurde zunächst der Chi-Quadrat-Test angewendet. Zum Vergleich der Testergebnisse im zeitlichen Verlauf wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Der statistische Vergleich erfolgte hier mit dem log-rank-Test. Für die Parameter ohne validierte Normwerte wurde die Gesamtpopulation am Median eines Testwerts dichotomisiert.

4 Diskussion

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Durch die Implantation eines Defibrillators nach aktuellen Leitlinien wurde die Selektion eines Patientenkollektivs mit eher hohem Risiko erwartet. In der Zusammensetzung des Studienkollektivs unterscheidet sich die vorliegende Arbeit von anderen aktuellen und älteren Studien zur Bewertung des Risikos für den plötzlichen Herztod. Mit einem Anteil von 67% war der größte Teil der ICD-Indikationen primärprophylaktisch, 33% der Patienten bekamen einen ICD zur Sekundärprävention. Die meisten Patienten hatten eine ischämische Kardiomyopathie als Grunderkrankung (53%). Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie machten 25% des Kollektivs aus. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug $31 \pm 12\%$ und mehr als 85% der Patienten hatten eine chronische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II oder III.

Alle groß angelegten Studien zur Primärprävention des plötzlichen Herztods schlossen entweder Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) (Moss et al. 1996; Bigger 1997; Buxton et al. 1999; Moss et al. 2002; Hohnloser et al. 2004) oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie (Non-ICM) (Kadish et al. 2004) ein. Nur eine Studie inkludierte ICM und Non-ICM Patienten zu gleichen Teilen (Bardy et al. 2005). Bei diesen Studien war die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) niedriger (im Mittel ca. 27%) als im vorliegenden Kollektiv, was durch das Einschlusskriterium von einer LVEF $\leq 35\%$ oder $\leq 30\%$ zu erklären ist. Nur MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) schloss Patienten mit einer etwas höheren LVEF ($\leq 40\%$) ein.

Die drei großen Studien zur Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztods, CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study), AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) und CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg), untersuchten, ob die ICD-Implantation oder die pharmakologische Therapie (hauptsächlich mit Amiodaron) von malignen Herzrhythmusstörungen einen Überlebensvorteil zeigten (The AVID Investigators 1997; Connolly et al. 2000; Kuck et al. 2000). Mit Ausnahme von AVID war bei diesen Studien die mittlere LVEF leicht (CIDS, mittlere EF 34%) bis deutlich (CASH, mittlere EF 46%) höher als im vorliegenden Studienkollektiv.

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie unterscheidet sich des Weiteren von den vorherigen Studien in der medizinischen Behandlung kardiovaskulärer Ereignisse per se, sowie deren Prävention. Das gilt insbesondere auch für die Studien, welche die wesentlichen Eckpfeiler der Evidenz der aktuellen Leitlinien darstellen.

So ist die Zahl der ST-Elevations-Infarkte in der vergangenen Dekade stetig gesunken oder zumindest stabil geblieben. Stattdessen zeigen sich in der klinischen Routine etwas häufiger Non-ST-Elevations-Infarkte (McManus et al. 2011), also myokardiale Ischämien in einem früheren Stadium mit geringerem Ausmaß an myokardialer Nekrose. Neben der besseren medikamentösen Behandlung könnte dies vor allem aufgrund der früheren Detektion dieser kardiovaskulären Ereignisse durch die flächendeckende Einführung von Biomarkern wie der hochsensitiven Troponin-Bestimmung zu erklären sein. Zudem ist durch die breite Verfügbarkeit von Herzkatheterlaboren in der westlichen Welt eine sofortige interventionelle Abklärung und Therapie möglich. Somit verringert sich auch der Anteil an vulnerabilem Gewebe, welches nach unserem Verständnis ein Faktor für die Entstehung von malignen Herzrhythmusstörungen ist. Auch die medikamentöse Folgetherapie sowie Rehabilitationsmaßnahmen haben sich verbessert, was sich in einem insgesamt besseren Endergebnis niederschlägt (McManus et al. 2011).

Als Konsequenz war im Kollektiv der vorliegenden Studie eine geringere Gesamtmortalität und eine geringere Schockinzidenz im Vergleich zu den vorhergehenden Studien zu erwarten. Mit einer Gesamtmortalität von 8%/Jahr und einer Schockinzidenz von 3,6%/Jahr liegen die Ereignisse während der Beobachtungszeit, besonders was die Schockinzidenz betrifft, unter denen die bei früheren Studien beobachtet wurden. Die Populationen von MADIT II und SCD-Heft wiesen Schockinzidenzen von 8,4%/Jahr bzw. 5,1%/Jahr auf (Moss et al. 2002; Bardy et al. 2005; Daubert et al. 2008).

Noch weiter zurückliegende Studien wie MADIT und CABG-Patch konnten sogar Schockinzidenzen bis zu 30%/Jahr dokumentieren (Moss et al. 1996; Bigger 1997). Betrachtet man allerdings kontemporäre Studien wie MADIT-RIT (Moss et al. 2012) mit 4% appropriaten Schocks und die vorliegende Studie, so wird deutlich, dass sich das Risiko für lebensgefährliche VTs bei Hochrisikopatienten, die nach den heutigen medizinischen

Standards behandelt werden, im niedrigen einstelligen Bereich bewegt. Die besonders niedrige Schockinzidenz bei der MADIT-RIT-Studie im Vergleich zu älteren Studien liegt wahrscheinlich zusätzlich in der zurückhaltenderen Programmierung der Schock-Grenze als auch an den besseren Differenzierungsmöglichkeiten zwischen appropriaten und inappropriaten Schocks, was technisch erst mit Beginn des 21. Jahrhunderts möglich wurde.

4.2 Das Signalmittlungs-EKG als nicht-invasiver Risikoparameter

Die in der vorliegenden Studie gemessenen Spätpotentialen konnten bei dem untersuchten Kollektiv mit implantiertem Defibrillator die Endpunkte appropriate ICD-Schocks (Kaplan-Meier log rank: $p=0,795$) und Gesamtmortalität (Kaplan-Meier log rank: $p=0,449$) nicht vorhersagen. Erwähnenswert ist dabei die hohe Inzidenz von Spätpotentialen (59%) im vorliegenden Kollektiv. In anderen Studien lag die Inzidenz von Spätpotentialen im Mittel bei 27% (6-44%) (Bailey et al. 2001). Dies könnte dadurch begründet sein, dass in der vorliegenden Untersuchung im Gegensatz zu den meisten anderen Studien ein Schenkelblock im Sinne einer QRS-Verbreiterung von ≥ 120 ms nicht zum Ausschluss aus der Untersuchung geführt hat (Okin et al. 1995; Gatzoulis et al. 1995; Manolis et al. 1997; Savard et al. 1997). Ein verbreiteter QRS-Komplex lag bei dem untersuchten Kollektiv bei 50% der Patienten vor. Einige Autoren nehmen an, dass ein Rechts- oder Linksschenkelblock das Auftreten von Spätpotentialen verschleiern kann (Goldberger et al. 2008). Bei den vorliegenden Ergebnissen scheint ein Schenkelblock aber eher im Zusammenhang mit dem Auftreten von Spätpotentialen zu stehen. Dies spiegelt sich auch in der pathologisch verlängerten fQRS-Dauer wider, für die in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden konnte (Chi-Quadrat= 4,309; $p=0,038$), auch wenn diese Assoziation über die Zeit lediglich im Trend bestehen blieb (Kaplan-Meier log rank: $p=0,067$). Ein verbreiteter QRS-Komplex scheint also zumindest in dem untersuchten Kollektiv das Auftreten von Spätpotentialen zu begünstigen. Es ist weiterhin zu beachten, dass nicht bei allen Studien, die zum Signalmittlungs-EKG durchgeführt wurden, die gleichen Grenzwerte für das Vorhandensein pathologischer Spätpotentialen festgelegt wurden.

Auch in der Literatur wurde der fQRS als der robusteste Marker des Signalmittlungs-EKGs beschrieben (el-Sherif et al. 1995; Savard et al. 1997). Die Parameter RMS und LAS hingegen korrelierten mit keinem der Endpunkte. Die Ergebnisse der meisten Studien lassen sich wohl nicht mehr unbedingt auf die heutige klinische Praxis übertragen, da sie vor der Zeit von Revaskularisierungsverfahren und moderner medikamentöser Therapie durchgeführt wurden (Bauer et al. 2005). So konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenz von Spätpotentialen nach revaskularisierenden Maßnahmen abnimmt (Steinberg

et al. 1994; Denes et al. 1994; Karam et al. 1996). Trotzdem schien die prognostische Wertigkeit zur Vorhersage von malignen Rhythmusstörungen beim Auftreten von Spätpotentialen weiterhin bestehen zu bleiben (Denes et al. 1994). In der Metaanalyse von Bailey et al. (2001) wurden unter anderem auch 22 Studien zum Signalmittlungs-EKG im Zeitraum von 1986 - 2000 untersucht. Die kumulative Sensitivität und Spezifität zur Prädiktion von arrhythmischen Ereignissen über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten wurden mit 62,4 % (95% KI: 56,4% - 67,9%) und 77,4% (95% KI; 73,6% - 80,8%) angegeben. Patienten mit einem positiven Signalmittlungs-EKG hatten nach dieser Auswertung ein 2-Jahres-Risiko von 19,3% für eine maligne Herzrhythmusstörung. Bei Vorliegen eines negativen Signalmittlungs-EKGs lag das 2-Jahres-Risiko für maligne Arrhythmien bei nur 4,1%. Betrachtet man nun die einzelnen Studien, die die Messung von Spätpotentialen mittels SAECG als Risikomarker untersucht haben, erhält man ambivalente Ergebnisse. In einer Studie aus der thrombolytischen Ära mit 301 Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt überlebt hatten, war das Signalmittlungs-EKG in der Lage, arrhythmische Ereignisse in der multivariaten Analyse vorherzusagen (McClements und Adgey 1993). Auch bei der MUSTT-Studie war eine gefilterte QRS-Dauer >114 ms ein signifikanter Marker für den primären Endpunkt arrhythmischer Tod oder Herzversagen und die kardiale Mortalität (Gomes et al. 2001). Ebenso konnte an einem Kollektiv von 700 Patienten nach akutem Myokardinfarkt gezeigt werden, dass Spätpotentialen in der Lage sind, signifikant das Risiko für den plötzlichen Herztod vorherzusagen, jedoch mit niedriger Sensitivität von 32%, aber hoher Spezifität von 92% (Huikuri et al. 2003b). Die Assoziation von Spätpotentialen mit dem nicht-arrhythmischen Tod war allerdings noch größer. In einer weiteren Studie von Huikuri et al. (2009), der CARISMA-Studie war, eine gefilterte QRS-Dauer im SAECG ≥ 120 ms prädiktiv für Kammerflimmern oder symptomatische ventrikuläre Tachykardien (HR 2,9, P= 0,041). Der positiv prädiktive Wert wurde mit 20%, der negativ prädiktive Wert mit 95% angegeben.

Bauer et al. (2005) hingegen konnten eine solche Assoziation in einem Kollektiv von 968 Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht nachweisen. Auch in einer Studie mit 313 Patienten, die eine elektrophysiologische Untersuchung bekommen hatten, gab es keinen Zusammenhang zwischen einem pathologischen SAECG und den Endpunkten Arrhythmie

oder Tod in der Multivariaten Analyse (Gold et al. 2000). Des Weiteren konnten Spätpotentialen an einem Kollektiv von 1041 Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt und gut erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion ($\geq 40\%$) in der multivariaten Analyse nicht mit einem vermehrten Auftreten von arrhythmischen Ereignissen in Zusammenhang gebracht werden (Ikeda et al. 2006). Ebenso war in der REFINE-Studie eine gefilterte QRS-Dauer ≥ 114 ms nicht in der Lage, arrhythmische Ereignisse vorauszusagen (Exner et al. 2007).

Insgesamt war bei fast allen Studien zum Signalmittlungs-EKG der positiv prädiktive Wert niedrig ($< 40\%$), der negativ prädiktive Wert jedoch hoch ($> 90\%$), so dass der allgemeine Konsens herrscht, dass sich das Signalmittlungs-EKG aktuell eher zum Ausschluss eines bestehenden Risikos für arrhythmische Ereignisse als für dessen Vorhersage eignen könnte. Diese Ergebnisse sind unter anderem auch durch die niedrige Inzidenz von arrhythmisch bedingtem plötzlichem Herztod in den untersuchten Patientenpopulationen begründet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse zur Messung von Spätpotentialen insgesamt im Einklang mit der erwähnten Literatur stehen. Allerdings gibt es deutliche Unterschiede, was die Inzidenz von Spätpotentialen betrifft. Als eine denkbare Ursache muss der große Anteil an verbreiterten QRS-Komplexen in der untersuchten Population angenommen werden. Die Hohe Inzidenz von Spätpotentialen in der untersuchten Population in Kombination mit der beobachteten niedrigen Schockinzidenz hat zur Konsequenz, dass der positiv prädiktive Wert zu niedrig ist, um eine sinnvolle Risikostratifizierung begründen zu können. Ein Nutzen von Spätpotentialen zur Risikoermittlung hinsichtlich des plötzlichen Herztods wird also von den vorliegenden Daten nicht unterstützt.

4.3 Die QRS-Dauer im 12-Kanal-EKG als nicht-invasiver Risikoparameter

Bis zur Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine QRS-Verlängerung (Nichol et al. 2004). Dies steht im Einklang mit der Auffassung, dass QRS-Verlängerungen häufiger bei Patienten mit fortgeschrittener Herzerkrankung auftreten. Der pathophysiologische Zusammenhang von fortgeschrittener KHK, niedriger EF und einer verlängerten QRS-Dauer ist gut untersucht (Al-Khatib et al. 2007; Kusmirek und Gold 2007). Eine QRS-Verlängerung könnte lediglich ein Zeichen dafür sein, dass die kardiale Grunderkrankung sich in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Jedoch könnte sie auch direkt mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang stehen, weil durch die dysynchrone Myokardaktivierung die Pumpfunktion des Herzens verschlechtert wird. Weiterhin wird angenommen, dass eine verlangsamte Leitung und die damit einhergehende Dispersion bei der Repolarisation direkt in Zusammenhang mit ventrikulären Arrhythmien stehen könnte (Vassallo et al. 1986; Akar et al. 2004).

Die im 12-Kanal-EKG gemessene QRS-Dauer ≥ 120 ms war im hier untersuchten Kollektiv kein Prädiktor für die Gesamtmortalität (Chi-Quadrat: 0,160, $p=0,690$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,721$) oder das Auftreten von appropriaten ICD-Schocks (Chi-Quadrat: 1,782, $p=0,182$; Kaplan-Meier log rank: $p=0,326$). Eine solche QRS-Verbreiterung lag bei 51% der Patienten vor, was für einen hohen Anteil von Patienten mit fortgeschrittener Herzkrankheit spricht. Es ist epidemiologisch problematisch, einen Risikofaktor mit derart häufigem Vorkommen in der untersuchten Population mit einer sehr niedrigen Inzidenz der betrachteten Endpunkte zu korrelieren. Eine höhere Fallzahl und eine verlängerte Beobachtungszeit wären hier sicherlich geeignete Größen, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu verbessern.

Im Rahmen des *Coronary Artery Surgery Study Registry* stellte man fest, dass Patienten mit Schenkelblock sich in einem fortgeschrittenen Stadium der KHK befanden, im Mittel eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion besaßen und eine höhere 2-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Schenkelblock und normaler QRS-Dauer aufwiesen. Zusätzlich war bei dieser Studie ein Schenkelblock ein unabhängiger Prädiktor

für den plötzlichen Herztod (Freedman et al. 1987). Das „Italian Network on Congestive Heart Failure“ untersuchte ebenso den Stellenwert von Schenkelblöcken im 12-Kanal-EKG. Bei diesen Patienten ergab sich eine höhere Prävalenz von fortgeschrittener Herzinsuffizienz und ein 35% höheres Risiko für den plötzlichen Herztod innerhalb von einem Jahr als bei Patienten ohne Schenkelblock (Baldasseroni et al. 2002). Eine weitere Studie analysierte retrospektiv 669 Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese. Eine QRS-Dauer ≥ 120 ms war ein unabhängiger Marker für die Gesamtmortalität und den plötzlichen Herztod (Iuliano et al. 2002). Auch eine Substudie von MUSTT ergab, dass Patienten mit einer QRS-Verlängerung oder Linksschenkelblock (nicht Rechtsschenkelblock), unabhängig von anderen Risikomarkern wie LVEF oder elektrophysiologischer Untersuchung (EPU), ein um 50% erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität und Herzversagen hatten (Zimetbaum et al. 2004). Eine Subgruppenanalyse der MADIT-II-Daten konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Ein Benefit von der ICD-Implantation konnte in der Gruppe mit verlängerter QRS-Breite nicht gezeigt werden (Greenberg et al. 2004). In drei weiteren Studien konnte zwar ein Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Herztod und der QRS-Dauer gezeigt werden, aber eine QRS-Verlängerung war noch in weit größerem Maße mit der nicht-arrhythmischen Mortalität assoziiert, so dass man annehmen muss, dass sich dieser Parameter nicht als Risikomarker für den plötzlichen Herztod als Entscheidungskriterium zur ICD-Implantation eignet (Zimetbaum et al. 2004; Kusmirek und Gold 2007; Al-Khatib et al. 2007). Abschließend ist noch die Bedeutung einer QRS-Verlängerung bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie zu erwähnen. Die meisten Kohortenstudien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen QRS-Breite und plötzlichem Herztod feststellen (Hofmann et al. 1988; Grimm et al. 2003). Auch bei einer großen ICD-Studie, die nur Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie einschloss (DEFINITE), war die QRS-Breite nicht mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (Kadish et al. 2004).

Ein Zusammenhang von QRS-Breite und Gesamtmortalität, wie er in der Literatur beschrieben wird, kann durch die bei der vorliegenden Untersuchung erhobenen Daten nicht bestätigt werden. Auch eine Assoziation einer verzögerten Reizleitung mit

appropriaten ICD-Schocks als Surrogat für maligne Arrhythmien wurde nicht bestätigt. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte zum einen die Zusammensetzung des Patientenkollektivs bezüglich der Grundcharakteristika sein, zum anderen aber auch, dass etwa die Hälfte aller untersuchten Patienten eine QRS-Breite von mehr als 120 ms aufwiesen. Die große Anzahl an verlängerten QRS-Komplexen in Zusammenschau mit der niedrigen Inzidenz von appropriaten ICD-Schocks beziehungsweise der relativ niedrigen Mortalität könnte die fehlende Vorhersagekraft des Parameters als Risikomarker begründen.

4.4 QRST-Winkel und T-Achse als nicht-invasiver Risikoparameter

Trotz der relativ breiten Verfügbarkeit gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem planaren QRST-Winkel und der T-Achse beschäftigt haben. Der planare QRST-Winkel repräsentiert den Winkel zwischen der Richtung der ventrikulären Depolarisation und Repolarisation. Die T-Achse repräsentiert die Richtung der Repolarisation (Aro et al. 2012). Es wird angenommen, dass ein verbreiteter QRST-Winkel ein Korrelat für strukturelle oder pathophysiologische Veränderung der elektrischen Leitung in Teilen des Myokards darstellt (Zhang et al. 2007; Aro et al. 2012).

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine signifikante Assoziation zwischen einem pathologischen QRST-Winkels ($\geq 100^\circ$) und der Gesamtmortalität hergestellt werden (Chi-Quadrat: 7,354 $p= 0,007$; Kaplan-Meier log rank: $p= 0,001$). Konsistent mit der Beobachtung von Aro et al. (2012) ist dieser Zusammenhang wahrscheinlich in erster Linie durch das Vorliegen einer pathologischen T-Achse zu erklären. Die T-Achse war in der vorliegenden Arbeit auch als eigenständiger Marker ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität. Bei einem Patientenkollektiv mit akutem Koronarsyndrom konnten Lown et al. (2012) eine um 44,7% erhöhte Mortalität in der Gruppe mit einem QRST-Winkel $> 104^\circ$ nachweisen. Borleffs et al. (2009) konnten an einem Kollektiv mit implantiertem Cardioverter Defibrillator zeigen, dass Patienten mit einem QRST-Winkel $> 90^\circ$ ein 2,5fach höheres Risiko für appropriate ICD Therapien und 3,1fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Der von Borleffs et al. beschriebene Zusammenhang zwischen einem verbreiterten QRST-Winkel und dem Auftreten von appropriate ICD-Schocks konnte anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden (Chi-Quadrat: 0,422, $p= 0,516$; Kaplan-Meier log rank: $p= 0,691$). Somit ergab sich in der vorliegenden Untersuchung auch keine Assoziation von pathologischem QRST-Winkel und ventrikulären Arrhythmien, wie er von Aro et al. (2012) beschrieben wird. Eine direkte Vergleichbarkeit der genannten Studien ist jedoch nur bedingt möglich, da zum einen die Grenzwerte, die einen pathologischen QRST-Winkel definieren, variieren ($> 90^\circ$ vs. $\geq 100^\circ$ vs. $> 104^\circ$) und zum anderen in manchen Studien sowohl antitachykardes Pacing als auch ICD-Schocks als appropriate Ereignis angesehen wurden. In der vorliegenden Untersuchung wurden nur appropriate ICD-Schocks bewertet. Die Ergebnisse der MADIT-

RIT-Studie lassen annehmen, dass die meisten durch ATPs behandelten VTs selbst-limitierend gewesen wären und somit kein Korrelat für den plötzlichen Herztod darstellen (Moss et al. 2012).

Eine Schwierigkeit bezüglich der Aussagekraft der vorliegenden Studie ergibt sich durch das relativ kleine Kollektiv und die damit einhergehende niedrige Schockinzidenz, wie sie allerdings auch in anderen aktuellen Studien beschrieben wird. Möglicherweise könnte eine längere Nachbeobachtungszeit dazu beitragen, statistisch belastbare Ergebnisse zu erzielen.

4.5 Approximate-Body-Surface-Potential-Mapping als nicht-invasiver Risikoparameter

Neben den klassischen, bereits an verschiedenen Kollektiven erprobten elektrophysiologischen Parametern, wurde in der vorliegenden Arbeit ein neuer innovativer Risikomarker untersucht. Das A-BSPM leitet sich vom klassischen BSPM ab, ermöglicht aber die Generierung einer Oberflächenpotentialkartierung mit Hilfe eines Standard 12-Kanal-EKG-Systems. In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf fünf Parameter gelegt, die sich in der Auswertung von *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven als beste Parameter qualifiziert haben. Zwei dieser hervorgehobenen A-BSPM-Parameter waren als einzige von allen untersuchten Risikomarkern in dieser Studie signifikant assoziiert mit dem Auftreten von appropriate Defibrillator Schocks als Surrogatparameter für maligne ventrikuläre Arrhythmien. Die absolute Anzahl positiver T-Wellen $> 1\text{mV}$ (npTa1) konnte sowohl im Chi-Quadrat-Test ($P= 0,028$) als auch in der Kaplan-Meier-Kurve (log rank $P= 0,032$) signifikant mit dem Auftreten von appropriate Schocks in Zusammenhang gebracht werden. Auch die absolute Anzahl positiver T-Wellen $> 2\text{mV}$ (npTa2) war sowohl im Chi-Quadrat-Test ($P= 0,039$) als auch beim Kaplan-Meier-Schätzer (log rank $P= 0,046$) signifikant mit appropriate Schocks assoziiert. Bei der absoluten Anzahl positiver T-Wellen $> 3\text{mV}$ (npTa3) war dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisbar.

Das Auftreten von positiven T-Wellen im Bereich von $1,1 - 2,9\text{mV}$, gemessen an multiplen Punkten auf der Körperoberfläche, geht also im untersuchten Kollektiv mit einer höheren Inzidenz von arrhythmischen Ereignissen einher, für die der ICD-Schock ein Surrogatparameter darstellt. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Parameter npTa1 und npTa2 nicht prädiktiv für die Gesamtmortalität waren. Dieser erstmals beschriebene Zusammenhang könnte demnach ein nützliches Instrument darstellen, um Hochrisiko-Patientengruppen hinsichtlich des arrhythmogenen Risikos zu selektieren. Diese Gruppe sollte dann in höherem Maße von einer ICD-Implantation profitieren als der Rest des Hochrisikokollektivs. Diese theoretische Annahme muss jedoch in weiteren Studien belegt werden um klinische Relevanz zu erlangen.

Die Anzahl der positiven T-Wellen über der Körperoberfläche repräsentiert die Erregungsrückbildung des Herzens in ihrer Projektion auf die Körperoberfläche. Die Repolarisation läuft dabei jedoch nicht in der gleichen Reihenfolge wie die Depolarisation ab. Myokardareale, die zuletzt aktiviert wurden, haben eine kürzere Refraktärzeit als das zuerst depolarisierte Gewebe, so dass die Repolarisation in umgekehrter Reihenfolge abläuft und der T-Wellen-Vektor in die gleiche Richtung wie der QRS-Vektor zeigt (Abildskov et al. 1976). Geläufig ist in der klinischen Routine bisweilen die Erregungsrückbildung im 12-Kanal-EKG. Betrachtet man aber die Potentialkartierung im A-BSPM, so wird deutlich, dass wir im 12-Kanal-EKG nur einen kleinen Ausschnitt der elektrophysiologischen Abläufe des Herzens darstellen können. Des Weiteren ist bekannt, dass eine positive T-Welle, gemessen in einer Ableitung, mit einer Abflachung der T-Welle bis hin zur T-Negativierung in einer anderen einhergeht, wenn diese auf einer Position platziert ist, die einen gegenläufigen Vektor der Erregungsrückbildung abbildet. Die meisten dieser Ableitungen werden durch die Standard-Brustwandelektroden des 12-Kanal-EKGs nicht erfasst. Des Weiteren wird eine positive T-Welle im 12-Kanal-EKG meist als normal gewertet, eine T-Wellen-Abflachung oder eine T-Negativierung hingegen als pathologisch. Bei der Analyse des A-BSPM wird die Potentialverteilung auf der durch Elektroden abgedeckten Körperoberfläche in ihrer Gesamtheit beurteilt. Die Auswertung der gemessenen Werte npTa1 und npTa2 erfolgte nach Dichotomisierung und Vergleich der Werte über und unter dem Median. Hierbei zeigte sich deutlich, dass das Auftreten von überdurchschnittlich vielen T-Wellen anscheinend Ausdruck eines pathologischen Korrelats ist, welches in der hier untersuchten Population signifikant mit dem Auftreten von Defibrillatorschocks als Surrogatparameter für maligne Herzrhythmusstörungen einherging. Möglicherweise hatten die Patienten mit besonders vielen positiven T-Wellen eine vergrößerte Herzmasse im Sinne einer Hypertrophie, so dass T-Wellen, die z.B. auf der rechten Körperhälfte normalerweise als abgeflacht zur Darstellung kommen, im Rahmen der Hypertrophie-bedingten Drehung der elektrischen Herzachse und der vermehrten Muskelmasse auf Amplituden von $>1 \mu\text{V}$ oder $>2 \mu\text{V}$ angestiegen sind. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht näher untersucht. Des Weiteren könnte das vermehrte Auftreten von T-Wellen über der Körperoberfläche auch eine heterogen ablaufende Repolarisation darstellen. Im BSPM veränderte T-Wellen

konnten bereits von Burgess (1979) mit einer inhomogenen Repolarisation des Myokards in Verbindung gebracht werden, wodurch eine erhöhte Vulnerabilität für maligne Rhythmusstörungen angenommen wurde. Bei gesunden Patienten läuft die Repolarisation gemessen über der Körperoberfläche in der Regel in der Gesamtheit dipolar ab. Frühe Untersuchungen mit BSPMs haben gezeigt, dass eine multipolare, also heterogene Repolarisation häufig bei Patienten mit malignen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte auftritt (Gardner et al. 1986). Untersuchungen der T-Welle in BSPMs ergaben außerdem, dass Störungen des normalen epi- zu endocardialen Gradienten bei der Repolarisation häufig in Bereichen von Abnormitäten des myokardialen Gewebes wie z.B. Narbengewebe auftreten und diese elektrisch auf der Körperoberfläche gemessenen Veränderungen eng in Zusammenhang mit den entsprechenden lokalen Regionen des Herzens stehen (Abildskov et al. 1976). Vorhandene myokardiale Alterationen wiederum können Trigger für ektope elektrische Potentiale sein, die maligne Herzrhythmusstörungen auslösen können.

Ein dritter der fünf untersuchten Parameter war von prognostischer Bedeutung. Die Summe der positiven QRS-Integrale (spQRSint) war ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität, sowohl im Chi-Quadrat-Test ($P=0,046$) als auch im Kaplan-Meier-Schätzer (log rank $P=0,025$). Positive QRS-Integrale finden sich bei einem gesunden Patienten vor allem über der linken oberen Brustwand (etwa oberhalb V4 der Standard Brustwandableitungen). Weiter distal kommt es schließlich zu einem R-S-Umschlag und die QRS-Integrale sind in der Summe negativ, weil der Vektor der Erregungsausbreitung ab hier von den Elektroden weg läuft. Im Rahmen von kardialen Umbauprozessen nach Myokardinfarkt oder Hypertrophie des myokardialen Gewebes kann es zu einer Potentialverteilung kommen, die in ihrer Gesamtheit über der Körperoberfläche nicht mehr im Gleichgewicht ist und nunmehr in der Summe von positiven QRS-Integralen repräsentiert wird. Dieses Ungleichgewicht geht im 12-Kanal-EKG verloren, kann aber mit Hilfe des A-BSPM aufgezeichnet und ausgewertet werden.

Welche Pathologie bei den Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind oder appropriate Schocks erhalten haben, letztendlich für die Veränderung der Potentialverteilung über der Körperoberfläche verantwortlich sind und inwiefern daraus

das in dieser Studie gezeigte erhöhte Risiko für appropriate Schocks oder eine erhöhte Mortalität resultiert, war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung und kann aktuell nur hypothetisch formuliert werden. Klar ist jedoch, dass die komplexen elektrophysiologischen Vorgänge des Herzens, insbesondere bei Patienten mit myokardialen Alterationen, vom 12-Kanal-EKG nur rudimentär erfasst werden kann und somit wertvolle Informationen verloren gehen.

Um diese Annahme zu untermauern, wurden die A-BSPM-Parameter aus den vorliegenden 12-Kanal-EKGs extrahiert. Da die A-BSPM-Untersuchung die Ableitungen des Standard 12-Kanal-Standard-EKGs enthalten, war es möglich, die fünf untersuchten Parameter, bezogen auf diese Ableitungen, zu ermitteln. Keiner der Parameter war assoziiert mit der Gesamtmortalität oder appropriate ICD-Schocks. Dies belegt die bereits für das BSPM beschriebene Überlegenheit des A-BSPM gegenüber der Standard-EKG-Methode, da auch das A-BSPM einen wesentlichen Informationsgewinn durch die zusätzlichen Ableitungen erfährt und somit die Detektion von Pathologien ermöglicht, die auf einem Standard 12-Kanal-EKG nicht abgebildet werden (Abildskov et al. 1976; Hubley-Kozey et al. 1995; Zipes und Jalife 1995; Taccardi et al. 1998; Zipes und Jalife 2000).

Die absolute Anzahl negativer T-Wellen ($nnTa1$) und die Anzahl der ST-Strecken Hebungen ($nSTea$) konnten weder mit der Inzidenz von appropriate Schocks noch mit der Gesamtmortalität assoziiert werden. Allerdings ist zu erwähnen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität am Ende der Beobachtungszeit voneinander entfernen, so dass es durchaus denkbar ist, dass auf lange Sicht ein Zusammenhang der Parameter mit der Gesamtmortalität besteht, dieser aber aufgrund der eingeschränkten Beobachtungszeit nicht abgebildet werden kann. Eine Veränderung der ST-Strecke sowie ein vermehrtes Auftreten von T-Negativierungen stellt in der Regel ein Korrelat für eine fortgeschrittene Herzerkrankung dar. Somit wäre es eine annehmbare Schlussfolgerung, dass Patienten mit vermehrtem Auftreten von T-Negativierungen und ST-Strecken Hebungen im A-BSPM durchaus ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, dieses aber durch moderne Behandlungsmethoden erst auf lange Sicht relevant wird. Dies stellt, wie bereits erwähnt, ein bekanntes Problem der Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod in der heutigen Zeit dar. Der stetige Fortschritt bei der Behandlung kardiovaskulärer

Erkrankungen geht mit einer Verminderung der Sterblichkeit und einer Verringerung des Auftretens von malignen Arrhythmien einher, was sich wiederum in einer extrem niedrigen Anzahl an Endpunkten in prospektiven Studien zur Risikostratifikation niederschlägt. Um dennoch klinisch valide Aussagen treffen zu können, sollten möglichst lange Beobachtungszeiträume und möglichst große Studienkollektive angestrebt werden.

Abschließend lässt ich sagen, dass das A-BSPM eine breit verfügbare und innovative Methode der elektrophysiologischen, nicht-invasiven Risikostratifikation darstellt und dass die hier gefundenen Zusammenhänge großes, bisher ungenutztes Potential, vor allem für die Vorhersage von appropriaten ICD-Schocks, bergen.

4.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Risikoparameter im untersuchten Kollektiv

Die Untersuchung der linksventrikulären Auswurfleistung als Prädiktor für den plötzlichen Herztod war kein primäres Ziel der vorliegenden Arbeit. Da jedoch nach dem heutigen Kenntnisstand die LVEF der entscheidende prognostische Marker für die primärprophylaktische ICD-Implantation ist, der sich mit einigen Einschränkungen zur Einschätzung des Risikos für den plötzlichen Herztod und die Gesamtmortalität etabliert hat, wurde er zum Vergleich mit den elektrophysiologischen Risikoparametern ausgewertet.

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die prognostische Wertigkeit der LVEF zur Prädiktion der Gesamtmortalität (Kaplan-Meier log rank: $P=0,037$). Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen appropriaten ICD-Schocks und einer reduzierten LVEF hergestellt werden (Kaplan-Meier log rank: $P=0,832$). Zum einen bestätigt dies die Annahme, dass eine verringerte LVEF eher ein prognostischer Marker für die nicht-arrhythmische Mortalität ist als für den plötzlichen Herztod. Zum anderen kann die Effektivität der ICD-Therapie, wie sie in MADIT II und SCD-HeFT gezeigt wurde, bei Patienten mit niedriger LVEF hier nicht bestätigt werden.

Schon in Studien, die Anfang der 80er Jahre durchgeführt wurden, stellte man fest, dass eine LVEF von $\leq 40\%$ mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht (Sanz et al. 1982; Bigger et al. 1984; The Multicenter Postinfarction Research Group 1983). Die prognostische Bedeutung der LVEF als Risikomarker für den plötzlichen Herztod und die Gesamtmortalität ist trotz neuer Akuttherapien des Myokardinfarkts bis heute bestehen geblieben (McClements und Adgey 1993; Huikuri et al. 2003b). In der MADIT-II-Studie, auf der ein Großteil der aktuellen Leitlinien basiert, wurden Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und eingeschränkter LVEF von $\leq 30\%$ zu ICD-Therapie oder konventioneller medikamentöser Therapie randomisiert. In der ICD-Gruppe konnte die Gesamtmortalität signifikant um 31% gesenkt werden (Moss et al. 2002). Auch in der größten ICD-Studie mit 2.521 Patienten (SCD-HeFT) konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität um 23 % durch die ICD-Therapie gegenüber der Therapie mit

Amiodaron erreicht werden (Bardy et al. 2005). Eingeschlossen wurden hier Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und NYHA-Klasse II und III. Als Grunderkrankung konnte eine ischämische- oder nicht-ischämische Kardiomyopathie vorliegen. Beide Gruppen profitierten gleichermaßen von der ICD-Therapie. Trotz ausgiebiger Evaluation der LVEF als Risikomarker konnte jedoch bisher in keiner Studie ein direkter Zusammenhang zum plötzlichen Herztod hergestellt werden. Mit sinkender LVEF steigt das Risiko für den plötzlichen Herztod und die Gesamtmortalität proportional an. Das relative Risiko für die Gesamtmortalität übersteigt jedoch das Risiko für den plötzlichen Herztod (Buxton 2009). Dieses Problem für die Risikostratifikation wird dadurch noch deutlicher, dass die zahlenmäßig größte Anzahl der Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden, eine LVEF $> 30\%$ haben (Gorgels et al. 2003). Es ist ein epidemiologisches Paradoxon mit der die Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod generell konfrontiert wird (Myerburg et al. 1998).

Die Aussagekraft der hier erhobenen Ergebnisse ist mit epidemiologischen Studien nicht zu vergleichen. Zum einen wurde hier mit 140 Patienten ein relativ kleines Kollektiv untersucht, zum anderen wird die Bewertung der LVEF als Risikomarker für maligne Arrhythmien durch die niedrige Schock-Inzidenz erschwert. Ein Problem, mit dem auch andere kontemporäre Studien konfrontiert sind. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie jedoch die Meinung von Buxton et al. (2009) und Goldberger et al. (2008), dass eine Risikostratifikation mit der LVEF als Risikomarker allein nicht zielführend sein kann. Durch den niedrigen positiv prädiktiven Wert kann ein solches Vorgehen zudem auf Dauer nicht kosteneffizient sein. Um einen Einfluss auf die Reduktion des Mortalitätsrisikos durch den plötzlichen Herztod, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, ausüben zu können, müsste die LVEF durch Risikomarker ergänzt werden, die in der Lage sind, zwischen arrhythmischem und nicht-arrhythmischem Risiko zu unterscheiden.

4.7 Zusammenhang zwischen appropriaten ICD-Schocks und dem plötzlichen Herztod

Es ist gängige wissenschaftliche Praxis, dass im Rahmen der Risikostratifizierung appropriate ICD-Schocks als Surrogat für den plötzlichen Herztod angenommen werden (Grimm et al. 1993; Ellenbogen et al. 2006). Des Weiteren wird angenommen, dass ca. 50% der plötzlichen Herztod-Fälle arrhythmischen Ursprungs sind, worauf auch erstere Annahme beruht (Pouleur et al. 2010). Allerdings verbleiben weitere 50% der plötzlichen Herztod-Fälle mit nicht-arrhythmischer Genese, welche somit auch nicht durch die Implantation eines ICD therapierbar sind. Ellenbogen et al. (2006) haben bei einer Analyse der DEFINITE-Datenbank festgestellt, dass zumindest bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie die Schockinzidenz nicht gleich der Inzidenz des plötzlichen Herztodes ist, sondern diese um das Doppelte übersteigt. Dies ist dadurch zu erklären, dass der ICD auch Rhythmusstörungen mit einem Schock therapiert, die bei diesen Patienten selbstlimitierend gewesen wären. Auch bei der PainFREE II-Studie wurde festgestellt, dass mindestens ein Drittel der monomorphen, ventrikulären Arrhythmien spontan sistierten, bevor sie therapiert werden mussten (Wathen et al. 2004). Interessant sind auch die Ergebnisse der CARISMA-Studie (Huikuri et al. 2003a), bei der Patienten kurz nach Myokardinfarkt einen Eventrecorder implantiert bekamen. Es wurden 20 anhaltende ventrikuläre Tachykardien bei 9 Patienten aufgezeichnet. Lediglich ein Patient starb im Rahmen dieses Ereignisses. Fünf Patienten hatten nie Symptome, obwohl die VTs auch tagsüber auftraten. Je nach ICD-Programmierung hätten diese Ereignisse bei Patienten mit ICD zu Schock-Therapien geführt. Die bisher vorherrschende Vorstellung, dass ICD-Therapien gleichzusetzen sind mit jeweils verhindertem plötzlichem Herztod, ist durch diese Ergebnisse in Frage gestellt. Eine weitere aktuelle Studie lieferte diesbezüglich interessante Ergebnisse. Die MADIT-RIT-Studie randomisierte 1500 Patienten in drei Studienarme mit unterschiedlicher ICD-Programmierung, im Wesentlichen konventionelle ICD-Therapien bei Herzfrequenzen $\geq 170/\text{min}$ vs. ICD-Therapien bei Herzfrequenzen $\geq 200/\text{min}$ mit unterschiedlicher Detektionszeit. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patientengruppe mit ICD-Therapien bei Herzfrequenzen $\geq 200/\text{min}$ nachgewiesen werden (Moss et al. 2012). Zudem verringerte sich die Anzahl an

inappropriaten Therapien. Somit ergibt sich zusätzlich die Frage, ob eine ICD-Therapie von nicht anhaltenden bzw. nicht tödlichen Rhythmusstörungen sogar schädigende Effekte mit sich bringt (Poole et al. 2008; van Rees et al. 2011).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung von nicht-invasiven Risikomarkern zur Prädiktion des plötzlichen Herztods konnten zum Teil die Ergebnisse vorangehender Studien bestätigt werden. Es wurden aber auch abweichende Erkenntnisse gewonnen. Die LVEF erwies sich als Prädiktor für die Gesamtmortalität, nicht aber für den Arrhythmie-bedingten Tod, was die Anwendbarkeit dieses zurzeit dominierenden Markers für die Risikostratifikation erneut in Frage stellte. Das hier erstmals klinisch untersuchte A-BSPM lieferte mehrere Parameter, die mit dem Auftreten von appropriaten ICD-Schocks assoziiert waren, ohne dabei ein Prädiktor für die Mortalität zu sein. Dieser Risikomarker könnte somit für die Selektion von Patienten hinsichtlich des Risikos für den plötzlichen Herztod, besonders in Kombination mit anderen Risikomarkern wie der LVEF, von großem Nutzen sein. Sollte sich die Wertigkeit dieses Verfahrens in weiteren Untersuchungen bestätigen, wäre zu erwarten, dass Patienten mit pathologischem A-BSPM ein höheres Risiko für Arrhythmien aufweisen und somit in höherem Maße von der ICD-Therapie profitieren. Als Marker für die Gesamtmortalität erwies sich der QRST-Winkel als signifikanter Risikoprädiktor. Zudem ergab sich für diese elektrokardiographische Untersuchung ein deutlich höheres Signifikanzniveau als für die klinisch etablierte LVEF. Das Auftreten von appropriaten ICD-Schocks konnte mit Hilfe des QRST-Winkels jedoch nicht vorhergesagt werden. Einer Risikostratifikation anhand der QRS-Dauer aus dem 12-Kanal-EKG sowie der Detektion von Spätpotentialen mittels Signalmittlungs-EKG konnte anhand des hier untersuchten Kollektivs keine Bedeutung zugesprochen werden. Für beide Untersuchungen ergab sich für keinen der untersuchten Endpunkte eine Assoziation. Allerdings deutete sich bei einem verbreitertem fQRS eine Tendenz zu erhöhter Mortalität an, auch wenn die statistische Signifikanz nicht erreicht werden konnte. Auffällig war bei der vorliegenden Studie, dass für den Beobachtungszeitraum nur eine geringe Inzidenz für die untersuchten Endpunkte gefunden werden konnte. Insbesondere traten nur wenige appropriate ICD-Schocks auf. Nichtsdestotrotz ließen sich signifikante Prädiktoren für beide untersuchten Endpunkte identifizieren. Um allgemein anwendbare Erkenntnisse gewinnen zu können, sollten die hier untersuchten Risikoparameter an größeren Kollektiven untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

Abildskov JA, Burgess MJ, Lux RL, Wyatt R, Vincent GM (1976): The expression of normal ventricular repolarization in the body surface distribution of T potentials. *Circulation* 54, 901–906

Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, Kass DA, Tomaselli GF (2004): Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 95, 717–725

Al-Khatib SM, Sanders GD, Bigger JT, Buxton AE, Califf RM, Carlson M, Curtis A, Curtis J, Fain E, Gersh BJ et al. (2007): Preventing tomorrow's sudden cardiac death today. *Am Heart J* 153, 941–950

Andresen D (2007): Epidemiologie des plötzlichen Herztodes: Wer ist gefährdet? *Intensivmed* 44, 188–193

Aro AL, Huikuri HV, Tikkanen JT, Junttila MJ, Rissanen HA, Reunanen A, Anttonen O (2012): QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace* 14, 872–876

Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M (2001): Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 38, 1902–1911

Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G et al. (2002): Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 143, 398–405

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G et al. (2005): Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352, 225–237

Bauer A, Guzik P, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Watanabe MA, Schmidt G (2005): Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J* 26, 755–761

Bigger JT (1997): Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 337, 1569–1575

Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM (1984): The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69, 250–258

Borleffs CJW, Scherptong RWC, Man S, van Welsenes GH, Bax JJ, van Erven L, Swenne CA, Schalij MJ (2009): Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2, 548–554

Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G (1991): Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 83, 1481–1488

Burgess MJ (1979): Relation of ventricular repolarization to electrocardiographic T wave-form and arrhythmia vulnerability. *Am J Physiol* 236, H391-402

Buxton AE (2009): Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 6, 836–847

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G (1999): A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 341, 1882–1890

Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF, Mason JW, Scheinman MM, Waldo AL (1996): ACC Consensus Document on Signal-Averaged Electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 27, 238–249

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B (2000): Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101, 1297–1302

Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ et al. (2008): Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 1357–1365

Denes P, el-Sherif N, Katz R, Capone R, Carlson M, Mitchell LB, Ledingham R (1994): Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST substudy). *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) SAECG Substudy Investigators. Am J Med* 74, 216–220

Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ et al. (2010): 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 31, 2677–2687

Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, Shalaby A, Schaechter A, Subacius H, Kadish A (2006): Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 113, 776–782

el-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell LB, Carlson M, Reynolds-Haertle R (1995): Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 25, 908–914

Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA3, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL et al. (2008): ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm* 5, e1-62

Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, Noullett C, van Schaik A, Mitchell RT, Shibata MA et al. (2007): Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 50, 2275–2284

Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, Saporito M, Fisher LD (1987): Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 10, 73–80

Gardner MJ, Montague TJ, Armstrong CS, Horacek BM, Smith ER (1986): Vulnerability to ventricular arrhythmia: assessment by mapping of body surface potential. *Circulation* 73, 684–692

Gatzoulis KA, Carlson MD, Biblo LA, Rizos I, Gialafos J, Toutouzas P, Waldo AL (1995): Time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with a conduction defect or a bundle branch block. *Eur Heart J* 16, 1912–1919

Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Estes NA3, Kaufman ES, Greenberg ML, Rosenbaum DS (2000): A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 36, 2247–2253

Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D et al. (2008): American Heart Association/American

College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 118, 1497–1518

Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE (2001): Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 104, 436–441

Gorgels APM, Gijssbers C, Vreede-Swagemakers J de, Lousberg A, Wellens HJJ (2003): Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 24, 1204–1209

Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML (2004): Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 43, 1459–1465

Grimm W, Flores BT, Marchlinski FE (1993): Shock occurrence and survival in 241 patients with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* 87, 1880–1888

Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B (2003): Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 108, 2883–2891

Hinkle LE, Thaler HT (1982): Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*, 457–464

Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H (1988): Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 116, 1455–1463

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ (2004): Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 351, 2481–2488

Hubley-Kozey CL, Mitchell LB, Gardner MJ, Warren JW, Penney CJ, Smith ER, Horáček BM (1995): Spatial features in body-surface potential maps can identify patients with a history of sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 92, 1825–1838

Huikuri HV, Mahaux V, Bloch-Thomsen P (2003a): Cardiac arrhythmias and risk stratification after myocardial infarction: results of the CARISMA pilot study. *PACE* 26, 416–419

Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH, Juhani Airaksinen KE, Myerburg RJ (2003b): Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 42, 652–658

Huikuri HV, Raatikainen MP, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Hoest N, Boersma LV, Platou ES et al. (2009): Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 30, 689–698

Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Kasamaki Y, Yoshida A, Kato T (2006): Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Sudden Cardiac Death in Patients With Preserved Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 48, 2268–2274

Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN (2002): QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 143, 1085–1091

Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A et al. (2004): Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 350, 2151–2158

Karam C, Golmard J, Steg PG (1996): Decreased prevalence of late potentials with mechanical versus thrombolysis-induced reperfusion in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 27, 1343–1348

Koch H, Richter A, Kursten R, Zabel M (2005): Composition of approximated body-surface-potential-maps by utilizing a common 12-lead-ECG device. *IEEE Trans Biomed Eng* 52, 463–470

Kornreich F, Montague TJ, Rautaharju PM (1993): Body surface potential mapping of ST segment changes in acute myocardial infarction. Implications for ECG enrollment criteria for thrombolytic therapy. *Circulation* 87, 773–782

Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R (2000): Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102, 748–754

Kusmirek SL, Gold MR (2007): Sudden cardiac death: the role of risk stratification. *Am Heart J* 153, 25–33

Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, West RM, Hall CA, Morrell C, Jackson BM, Sapsford RJ, Kilcullen N, Pepper CB et al. (2012): Association of Frontal QRS-T Angle–Age Risk Score on Admission Electrocardiogram With Mortality in Patients Admitted With an Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 109, 307–313

Manolis AS, Chiladakis JA, Malakos JS, Vassilikos V, Maounis T, Cokkinos DV (1997): Abnormal signal-averaged electrocardiograms in patients with incomplete right bundle-branch block. *Clin Cardiol* 20, 17–22

McClements BM, Adgey AA (1993): Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 21, 1419–1427

McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ (2011): Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 124, 40–47

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D et al. (1996): Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335, 1933–1940

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002): Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346, 877–883

Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NM, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT et al. (2012): Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N Engl J Med* 367, 2275–2283

Myerburg RJ (2002): Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13, 709–723

Myerburg RJ, Interian A, JR., Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A (1997): Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Med* 80, 10F-19F

Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, JR., Castellanos A (1998): Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation* 97, 1514–1521

Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JFP (2004): Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 141, 343–351

Okin PM, Stein KM, Lippman N, Lerman BB, Kligfield P (1995): Performance of the signal-averaged electrocardiogram: relation to baseline QRS duration. *Am Heart J* 129, 932–940

Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T et al. (2008): Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 1009–1017

Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, Belenkov YN, Mareev V, Velazquez EJ, Rouleau JL et al. (2010): Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 122, 597–602

Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA (1996): Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 93, 519–524

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS et al. (2012): Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125, e2-e220

Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B et al. (2008): Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117, e25-146

Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, Pare JC, Navarro-Lopez F (1982): Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 306, 1065–1070

Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, Poitras N, Morel P, Davies RF, Stewart DJ, Talajic M, Gardner M, Dupuis R et al. (1997): Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 96, 202–213

Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, Dorian P, Naylor CD, Theroux P, Topol EJ, Armstrong PW (1994): Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Circulation* 90, 746–752

Taccardi B (1963): Distribution of Heart Potentials on the Thoracic Surface of Normal Human Subjects. *Circ Res* 12, 341–352

Taccardi B, Punske BB, Lux RL, MacLeod RS, Ershler PR, Dustman TJ, Vyhmeister Y (1998): Useful lessons from body surface mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9, 773–786

The AVID Investigators (1997): A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 337, 1576–1583

The Multicenter Postinfarction Research Group (1983): Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309, 331–336

van Rees J, Borleffs CJW, de Bie, Mihály K., Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ (2011): Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks Incidence, Predictors, and Impact on Mortality. *J Am Coll Cardiol* 57, 556–562

Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME (1986): Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 7, 1228–1233

Wathen MS, Degroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, Canby RC, Khalighi K, Machado C, Rubenstein DS et al. (2004): Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 110, 2591–2596

Zhang Z, Prineas RJ, Case D, Soliman EZ, Rautaharju PM (2007): Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol* 100, 844–849

Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, Fisher JD, Hafley GE, Lee KL, O'Toole MF, Page RL, Reynolds M, Josephson ME (2004): Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 110, 766–769

Zipes DP, Jalife J: *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*, 2. ed; Saunders, Philadelphia 1995

Zipes DP, Jalife J: Cardiac electrophysiology: From cell to bedside, 3rd ed; Saunders, Philadelphia 2000

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114, e385-484