

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

# **Nicht-invasive Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit angeborenem Herzfehler**

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

vorgelegt von

**Sabine Bettina Roth**

aus

Rothenburg ob der Tauber

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. Kroemer

Referent: Prof. Dr. Markus Zabel

Ko-Referent: PD Dr. Ulrich Michael Steinmetz

Drittreferent: Prof. Dr. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Nicht-invasive Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit angeborenem Herzfehler“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

# Inhaltsverzeichnis

## **Abkürzungsverzeichnis.....VI**

## **1. Einleitung.....9**

- 1.1. Angeborene Herzfehler .....9
- 1.2. Der plötzliche Herztod .....9
- 1.3. Der plötzliche Herztod bei Patienten mit angeborenem Herzfehler.....10
  - 1.3.1. Hypertrophe Kardiomyopathie ..... 11
  - 1.3.2. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie..... 12
  - 1.3.3. Long QT-Syndrom ..... 12
  - 1.3.4. Fallotsche Tetralogie ..... 13
  - 1.3.5. Transposition der großen Arterien (TGA)..... 14
  - 1.3.6. Das „univentrikuläre“ Herz..... 15
- 1.4. Therapie mit einem internen Cardioverter Defibrillator (ICD) .....17
- 1.5. Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod .....18
- 1.6. Zielsetzung und Fragestellung .....19

## **2. Material und Methoden.....20**

- 2.1. Pädiatrisch-kardiologische Patientenkohorte.....20
- 2.2. Kontrollkohorten .....22
- 2.3. Hochverstärktes Signalmittlungs-Elektrokardiogramm .....22
- 2.4. T-Wellen-Alternans-Messung .....26
  - 2.4.1. Apparative und technische Voraussetzungen..... 26
  - 2.4.2. Vorbereitung der Patienten ..... 26
  - 2.4.3. Durchführung der Fahrradergometrie ..... 28
  - 2.4.4. Die Spektralanalyse ..... 28
  - 2.4.5. Auswertung und Klassifizierung eines T-Wellen-Alternans-Tests..... 29
- 2.5. Das 24-Stunden-Langzeit-Elektrokardiogramm .....31
  - 2.5.1. Berechnung der Herzfrequenzvariabilität (HRV)..... 32
  - 2.5.2. Berechnung der Herzfrequenz-turbulenz (HRT)..... 33
- 2.6. Nachbeobachtungszeit.....36
- 2.7. Statistische Auswertung der Daten.....37

## **3. Ergebnisse.....38**

- 3.1. Patientenkohorten .....38
- 3.2. Ergebnisse der SAECG-Messungen .....40
- 3.3. Ergebnisse der T-Wellen-Alternans-Messungen .....43
- 3.4. Ergebnisse der 24-Stunden-Langzeit-EKG-Messungen .....47
  - 3.4.1. Allgemeine Daten ..... 47
  - 3.4.2. Ergebnisse zur Herzfrequenzvariabilität ..... 47
    - 3.4.2.1. SDNN ..... 47
    - 3.4.2.2. RMSSD ..... 49

3.4.3.	Ergebnisse zur Herzfrequenz-Turbulenz (HRT) .....	50
3.4.3.1.	Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS).....	51
3.4.3.2.	HRT-Kategorien .....	54
3.4.3.3.	Acceleration Capacity, Deceleration Capacity und Deceleration Capacity- Kategorien.....	55
3.4.4.	Ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden .....	58
3.5.	Nachbeobachtungszeit.....	59
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>60</b>
4.1.	Überprüfung der Hypothesen.....	60
4.2.	Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien.....	62
4.2.1.	Interpretation der SAECG-Ergebnisse .....	62
4.2.2.	Interpretation der TWA-Ergebnisse .....	63
4.2.3.	Interpretation der Ergebnisse der ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden .....	64
4.2.4.	Interpretation der HRV-Ergebnisse .....	66
4.2.5.	Interpretation der HRT-Ergebnisse .....	66
4.2.6.	Interpretation der Ergebnisse von Deceleration Capacity und Acceleration Capacity....	68
4.3.	Stellung der nicht-invasiven Risikomarker in der aktuellen Risikostratifikation des SCD bei Patienten mit angeborenem Herzfehler.....	69
4.4.	ICD als Primär- und Sekundärprophylaxe des SCD bei Patienten mit angeborenem Herzfehler.....	72
4.5.	Limitationen der vorliegenden Studie .....	74
4.6.	Ausblick und Schlussfolgerungen.....	74
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AC	<i>acceleration capacity</i>
ARVD	arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
bpm	<i>beats per minute</i>
DC	<i>deceleration capacity</i>
DILV	<i>double inlet left ventricle</i>
DORV	<i>double outlet right ventricle</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
fQRS	gefilterte QRS-Breite
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HRT	Herzfrequenzturbulenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ICD	implantierbarer kardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
KHK	koronare Herzkrankheit
LAS	<i>low amplitude signal</i> (niedrig-amplitudiges Signal)
LCSD	linksseitige kardiothorakale sympathische Denervation
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MBIG	Metaiodbenzylguanidin
min	Minute
ms	Millisekunde

mV	Millivolt
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie - Computertomographie
RHB	Rechtsherzbelastung
RMS	<i>root mean square</i> (quadratisches Mittel)
RMSSD	<i>root mean square standard deviation</i> (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen)
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SAECG	<i>signal-averaged electrocardiogram</i> (hochverstärktes Elektrokardiogramm)
SCD	<i>sudden cardiac death</i> (plötzlicher Herztod)
SD	<i>standard deviation</i>
SDNN	<i>standard deviation normal to normal</i> (Standardabweichung aller NN-Intervalle)
STUD	Studenten
TGA	Transposition der großen Arterien
TO	<i>turbulence onset</i>
TS	<i>turbulence slope</i>
TWA	T-Wellen-Alternans
VES	ventrikuläre Extrasystolen
VF	Kammerflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
μV	Mikrovolt

**Die Ergebnisse dieser Studie wurden im April 2014 auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Kardiologie auf einem Poster veröffentlicht<sup>1</sup>.**

**J. Seegers, S. Roth, T. Kriebel, L. Lüthje, H. Schneider, D. Vollmann, T. Paul, M. Zabel:**

**Noninvasive Risk Stratifiers for Sudden Cardiac Death in Paediatric Cardiology with Long-Term Follow Up**

---

<sup>1</sup> vgl. Anhang S.98

# **1. Einleitung**

## **1.1. Angeborene Herzfehler**

Angeborene Herzfehler stellen die häufigsten angeborenen Fehlbildungen beim Menschen dar. Aktuell liegt die Prävalenz der angeborenen Herzfehler in Deutschland bei 1,08% (Schwedler und Lindinger 2011). Die Bandbreite der Anomalien ist sehr groß, und es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Fehlbildungen. Der klinische Verlauf hängt von der Art der Fehlbildung ab. Das Spektrum reicht von spontaner Besserung bis hin zu einer lebenslangen medizinischen Betreuung mit diversen Interventionen, Operationen und einer erheblich eingeschränkten Lebenserwartung. In den letzten Jahrzehnten wurde die Lebenserwartung und die Lebensqualität dieser Patienten durch zunehmende therapeutische Optionen deutlich verbessert. Heute geht man davon aus, dass bis zu 90% der Patienten mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter erreichen können (Schwedler und Lindinger 2011).

Gerade die Patienten, die mit Hilfe einer Operation das Erwachsenenalter erreichen, müssen oft mit zahlreichen Folgen und Spätkomplikationen rechnen. Vor allem Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod sind gefürchtete Spätfolgen von Operationen bei komplexen Herzfehlern (Walsh und Cecchin 2007).

## **1.2. Der plötzliche Herztod**

Der plötzliche Herztod ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Laut Statistischen Bundesamtes sterben allein in Deutschland jährlich rund 150.000 Menschen an einem plötzlichen Herztod. Darunter versteht man einen natürlichen Tod auf Grund einer kardialen Genese, der unerwartet bei anscheinend Gesunden oder Patienten mit stabilen Krankheitsverhältnissen auftritt. Nach strenger Definition tritt der Tod bereits eine Stunde nach Einsetzen der ersten Symptome ein (Zipes und Wellens 1998). In den meisten Fällen sind ventrikuläre Tachykardien die Ursache von Kammerflimmern und eines daraus resultierenden plötzlichen Herztodes. In seltenen Fällen sind Bradyarrhythmien für den plötzlichen

Herztod verantwortlich (Pratt und Greenway 1996). Die Risikofaktoren hierfür sind vielfältig und unterscheiden sich in den verschiedenen Altersgruppen. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter 35 Jahren sind hauptsächlich genetisch bedingte Erkrankungen wie die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD) oder primäre Ionenkanalerkrankungen, wie z.B. das Long-QT-Syndrom, für den plötzlichen Herztod verantwortlich. Mit zunehmendem Alter spielt die KHK eine weitaus größere Rolle und gilt als Hauptrisikofaktor für den plötzlichen Herztod. Bei bis zu 80% der erwachsenen SCD-Patienten findet sich gleichzeitig eine KHK, die maßgeblich für die Entstehung des plötzlichen Herztodes verantwortlich ist (Zipes und Wellens 1998). Altersunabhängige Risikofaktoren für den SCD können Erkrankungen der Herzklappen, Infektionen des Myokards, die Einnahme von Medikamenten oder Elektrolytstörungen sein (Zipes et al. 1998).

### **1.3. Der plötzliche Herztod bei Patienten mit angeborenem Herzfehler**

Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem angeborenem Herzfehler ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes aufweisen (Gillette und Garson 1992). Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit angeborenem Herzfehler wird mit 0,3-2,5 % pro Jahr angegeben (Gillette und Garson 1992).

Vor allem die Patienten, deren angeborener Herzfehler mit einer rechtsventrikulären Funktionsstörung einhergeht, sind vom plötzlichen Herztod betroffen. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem die Transposition der großen Arterien mit nachfolgender Vorhofumkehr-Operation nach Mustard oder Senning (Schwartzmann und Salehian 2009) und die Fallotsche Tetralogie mit nachfolgender Korrekturoperation (Gatzoulis und Balaji 2000). Des Weiteren haben Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herzen und einer daraus resultierenden modifizierten Fontan-Operation ein deutlich erhöhtes Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden (Shen und Holmes 1990, Mair und Hagler 1991).

Neben Patienten mit angeborenen Fehlbildungen des Herzens, die während der embryonalen Entwicklung entstehen können, sind auch Patienten vom plötzlichen Herztod betroffen, die an einem kardialen Gendefekt leiden, der im Laufe des Lebens zu einer Kardiomyopathie führt oder rein elektrische Erkrankungen des Herzens verursachen kann.

Zu dieser Gruppe gehören vor allem Patienten mit einer Kardiomyopathie, wie z.B. die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (Thiene und Nava 1988) oder die hypertrophe Kardiomyopathie (Kaski und Tomé Esteban 2007). Außerdem zählen auch die Patienten aus der großen Gruppe der Long- bzw. Short-QT-Syndrome zur Risikogruppe des plötzlichen Herztodes (Goel und Berger 2004).

Die Patientengruppe aus der kinder-kardiologischen Ambulanz war in dieser Studie sehr heterogen zusammengesetzt mit den unterschiedlichsten angeborenen Herzfehlern. Im Folgenden werden die angeborenen Herzfehler, die bei dieser Studie eine Rolle spielen, kurz beschrieben.

### **1.3.1. Hypertrophe Kardiomyopathie**

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) gehört zu den primären Herzmuskelerkrankungen mit einer Prävalenz von 1 : 500. Maron hat diese Erkrankung in den vergangenen zwanzig Jahren umfassend erforscht und detailliert beschrieben (Maron und Gardin 1995, Maron und Towbin 2006, Maron und Maron 2013). Charakteristisch für die HCM ist ein hypertrophierter, nicht-dilatierter Ventrikel, der in der Regel ohne Anhalt für eine systemische oder kardiale Vorerkrankung entsteht (Maron und Towbin 2006).

Die klinischen Symptome sind in ihrer Ausprägung sehr unterschiedlich und reichen von vollständiger Symptombefreiheit über Symptome wie allgemeine Müdigkeit, Dyspnoe, Schwäche oder Angina pectoris – Anfälle bis hin zu ventrikulären Tachykardien, die in Kammerflimmern bzw. dem plötzlichen Herztod enden können. Typischerweise tritt der plötzliche Herztod bei asymptomatischen Patienten oder bei Patienten mit geringen Symptomen auf und ist somit häufig die Erstmanifestation einer hypertrophen Kardiomyopathie (Maron und Maron 2013).

### **1.3.2. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie**

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie umfasst eine seltene, vererbte Herzmuskelerkrankung, die durch den Umbau des vorwiegend rechtsventrikulären Myokards in Fett- bzw. Bindegewebe gekennzeichnet ist (Corrado und Basso 2000). Die Prävalenz liegt bei 1 : 5000 und folgt in den meisten Fällen einem autosomal-dominanten Erbgang (Maron und Towbin 2006). Klinisch äußert sich die ARVC durch ventrikuläre Tachyarrhythmien und regionale oder globale Wandbewegungsstörungen des rechten Ventrikels. Viele Patienten sind zunächst asymptomatisch und fallen erst mit ventrikulären Tachyarrhythmien, die zu Kammerflimmern bzw. zum plötzlichen Herztod führen können, auf (Corrado und Basso 2000). Der plötzliche Herztod stellt oft die Erstmanifestation einer ARVC bei asymptomatischen jungen Patienten dar und tritt gehäuft bei körperlicher Belastung auf (Corrado und Thiene 1990). Aktuell ist keine kurative Therapie dieser Erkrankung bekannt und somit liegt das Hauptaugenmerk der Therapie auf der Verhinderung eines plötzlichen Herztodes. Dazu stehen als Therapieoption Betablocker, Klasse I- und III-Antiarrhythmika sowie ICDs und die Katheterablation zur Verfügung (Corrado und Basso 2000).

### **1.3.3. Long QT-Syndrom**

Von den Gendefekten, die eine strukturelle Veränderung des Myokards hervorrufen, sind die Gendefekte abzugrenzen, welche Proteine der Ionenkanäle verändern, die an der Zellmembran der Myokardzelle unter anderem den Austausch von Kalium- und Natriumionen regulieren. Dazu gehören z.B. das Long QT-Syndrom, das Short QT-Syndrom oder das Brugada-Syndrom (Maron und Towbin 2006). In der vorliegenden Studie ist allerdings nur das Long QT-Syndrom von Bedeutung.

Die verschiedenen Unterformen des Long-QT-Syndroms werden sowohl autosomal-rezessiv als auch autosomal-dominant vererbt (Maron und Towbin 2006).

Alle Long-QT-Syndrome kennzeichnet ein enorm verlängertes QTc-Intervall, wobei ein QTc-Intervall > 480 ms bereits als verlängert gilt (Priori und Blomström-Lundqvist 2015). Arrhythmien treten allerdings deutlich häufiger bei Patienten mit sehr

ausgeprägter QT-Verlängerung auf (Schwartz 1997). Patienten mit Long-QT-Syndrom sind überwiegend asymptomatisch.

Typisch für das Long QT-Syndrom sind Torsade de pointes-Tachykardien, die zu Synkopen und zum plötzlichen Herztod führen können. (Schwartz 1997). Diese Ereignisse treten charakteristischerweise in speziellen Situationen, wie z. B. emotionalem Stress oder körperlicher Anstrengung, auf (Schwartz 1997).

Die Therapieoptionen sind auch hier beschränkt. Schwartz und Periti haben bereits 1975 gezeigt, dass Patienten mit Long-QT-Syndrom von einer Therapie mit Betablockern profitieren (Schwartz und Periti 1975). Bei Patienten, die trotz Betablocker-Therapie weiterhin Tachyarrhythmien erleiden, stellt der ICD die einzige effektive Therapie zur Verhinderung eines plötzlichen Herztodes dar (Goel und Berger 2004).

#### **1.3.4. Fallotsche Tetralogie**

Die Fallotsche Tetralogie stellt mit 2,7 pro 10.000 Lebendgeburten den häufigsten komplexen angeborenen Herzfehler in Deutschland dar (Schwedler und Lindinger 2011). Zur klassischen Definition gehören die vier folgenden Fehlbildungen:

- eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durch eine sub- bzw. valvuläre Pulmonalstenose
- eine Hypertrophie des rechten Ventrikels
- ein großer Ventrikelseptumdefekt
- eine diesen Defekt „überreitende“ Aorta (Dextroposition der Aorta) (Weil und Bertram 2013).

Die Fallotsche Tetralogie entsteht hauptsächlich durch eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 22. Sie ist häufig auch mit der Trisomie 21 oder dem DiGeorge-Syndrom assoziiert (Bailliard und Anderson 2009).

Entscheidend für die Pathophysiologie ist die Schwere der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT). Ab einem bestimmten Grad der Obstruktion des RVOT fließt ein Teil des venösen Blutes nicht mehr durch den Lungenkreislauf. Es gelangt über den Ventrikelseptumdefekt in den Systemkreislauf

und führt über einen Rechts-Links-Shunt zu einer zentralen Zyanose. Ziel der Therapie ist die anatomische Korrektur der einzelnen Fehlbildungen des Herzens und somit die Beseitigung der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Weil und Bertram 2013).

Eine gefürchtete Spätkomplikation einer Fallotschen Tetralogie im Erwachsenenalter sind Tachyarrhythmien mit der Gefahr eines plötzlichen Herztodes. Khairy und Abulhosn haben 2010 gezeigt, dass 43% der Patienten einer Studienpopulation ein Rhythmusereignis verzeichneten (Khairy und Aboulhosn 2010). Zu den Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod der Patienten mit Fallotscher Tetralogie zählen vor allem eine QRS-Dauer  $> 180$  ms, eine signifikante Pulmonalstenose, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien in einem Langzeit-EKG, induzierbare ventrikuläre Tachykardien in einer elektrophysiologischen Untersuchung, länger beibehaltene palliative Anastomosen oder ein späterer Zeitpunkt der Korrektur-Operation (Baumgartner und Bonhoeffer 2010).

### **1.3.5. Transposition der großen Arterien (TGA)**

Die Transposition der großen Arterien stellt mit 2,3 pro 10.000 Lebendgeburten den zweithäufigsten komplexen angeborenen Herzfehler dar (Schwedler und Lindinger 2011). Die TGA tritt spontan auf und ist weder mit Syndromen noch mit Chromosomenanomalien assoziiert (Baumgartner und Bonhoeffer 2010).

Bei der kompletten Transposition der großen Arterien stehen die Vorhöfe in normaler Beziehung zu den Ventrikeln. Die Aorta entspringt aus dem morphologisch rechten, die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel. Folglich wird das nicht oxygenierte systemvenöse Blut in die Aorta gepumpt und umgekehrt das oxygenierte pulmonalvenöse Blut vom linken Ventrikel erneut in die Pulmonalarterie (Martins und Castela 2009, Rickers und Horke 2013).

Grundsätzlich ist das Therapieziel immer die anatomische Korrektur der Fehlbildung, so dass das pulmonalvenöse Blut in den Körperkreislauf gelangt und das pulmonalarterielle Blut in die Lunge. Hierfür hat sich zunächst die Vorhofumkehroperation nach Mustard bzw. Senning durchgesetzt, wobei durch

Anschluss des linken Vorhofes an den rechten Ventrikel dieser dann zum Systemventrikel wird (Senning 1959, Mustard und Keith 1964). Auch wenn durch die Vorhofumkehroperation nach Mustard mittelfristig sehr gute Ergebnisse erzielt werden, muss langfristig mit einigen wichtigen Komplikationen gerechnet werden. Die häufigsten Komplikationen umfassen Herzrhythmusstörungen und letztendlich den plötzlichen Herztod. Sinus-Knoten-Dysfunktionen sind häufig als Folge einer Verletzung des Sinusknotens oder einer unterbrochenen Blutversorgung des Sinusknotens während der Operation zu beobachten. Außerdem entstehen zusätzlich häufig Baffle-Stenosen. Unter „Baffle“ versteht man einen speziellen Kanal, der während der Mustard-OP aus körpereigenem Gewebe geformt wird, um das venöse Blut direkt auf die kontralaterale AV-Klappe bzw. den kontralateralen Ventrikel umzulenken (Warnes 2006).

1976 wurde mit der arteriellen Switch-Operation von Jatene et al. eine neuere Operationstechnik beschrieben, die seitdem auch die Therapie der Wahl darstellt und bereits im ersten Lebensmonat durchgeführt wird. Sie ist allerdings nur möglich wenn es die Anatomie zulässt und der linke Ventrikel den Systemkreislauf adäquat versorgen kann (Warnes 2006). Spätkomplikationen können sich hierbei durch eine Verdrehung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und der Pulmonalarterien, sowie durch eine Dilatation der Neoaorten-Wurzel manifestieren. Außerdem treten Koronarstenosen auf, die einen plötzlichen Herztod oder Myokardinfarkt verursachen können.

### **1.3.6. Das „univentrikuläre“ Herz**

Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herzen repräsentieren eine sehr heterogene Gruppe von Fehlbildungen am Herzen (Kaulitz und Hofbeck 2005). Nach Schwedler et al. 2011 repräsentieren 1% - 2,8% der Patienten mit angeborenen Herzfehlern diese Gruppe der komplexen Fehlbildungen (Schwedler und Lindinger 2011). Da diese Patientengruppe nur einen sehr geringen Anteil in der vorliegenden Studie ausmacht, seien sie hier nur kurz erwähnt.

- *double outlet right ventricle (DORV)*: Hierbei entspringen die Aorta und die Pulmonalarterie aus dem rechten Ventrikel. Ein zusätzlicher Ventrikelseptum-

defekt stellt somit die einzige und auch lebensnotwendige Verbindung zum linken Ventrikel dar (Wilkinson und Anderson 2005).

- *double inlet left ventricle (DILV)*: Hierbei kommunizieren zwei AV-Klappen mit einem dominanten, meist dem linken, Ventrikel
- Pulmonalatresie mit oder ohne Ventrikelseptumdefekt

Die Gemeinsamkeit besteht darin, dass nur ein Ventrikel über einen funktionierenden Einfluss- und Ausflusstrakt verfügt, so dass die Trennung von System- und Lungenkreislauf nicht möglich ist. Somit kommt es auf Vorhof- oder Ventrikelebene zu einer Vermischung von systemvenösem und pulmonalvenösem Blut. Die Differenzierung des univentrikulären Herzens orientiert sich an der Morphologie des dominanten Ventrikels (Hager und Ovroutski 2013).

Die Einführung der Fontan-Operation 1968 war ein Meilenstein in der chirurgischen Behandlung dieser Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen, die sich nicht für eine biventrikuläre Korrektur eignen. Ziel dieser Operation ist, den Abfluss des Blutes aus der Vena Cava in die Pulmonalarterien zu gewährleisten. Hierfür wird zunächst das proximale Ende der rechten Pulmonalarterie mit dem rechten Vorhof verbunden. Somit kann nach Verschluss des Vorhofseptumdefekts das Blut der unteren Vena Cava in die linke Pulmonalarterie abfließen. In einem weiteren Schritt wird zwischen dem distalen Ende der rechten Pulmonalarterie und dem rechten lateralen Teil der oberen Vena Cava eine totale cavo-pulmonale Anastomose angelegt (Fontan und Baudet 1971). Auf Grund der Vielfalt der komplexen Herzfehlbildungen wurden zahlreiche Modifikationen der Fontan-Operation eingeführt, die hier allerdings nicht weiter erwähnt werden. Bei der operativen Korrektur sind die Abnahme der zentralen Zyanose und eine Volumenentlastung des Systemventrikels zum Ziel gesetzt (Kaulitz und Hofbeck 2005).

Doch auch bei diesen Patienten steigt im Langzeit-Verlauf zunehmend die Inzidenz von Arrhythmien und somit das Risiko für einen plötzlichen Herztod (Kaulitz und Hofbeck 2005). Des Weiteren sind das Eiweißverlust-Syndrom, thrombembolische Ereignisse, eine progressive Zyanose und eine zunehmende Belastungsintoleranz Zeichen einer zunehmenden Verschlechterung der Fontan-Zirkulation.

#### **1.4. Therapie mit einem internen Cardioverter Defibrillator (ICD)**

Die wirksamste Prophylaxe des plötzlichen Herztodes besteht in der Therapie mit einem ICD. Sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprophylaxe wurde in diversen Studien wie AVIDS-, CIDS-, CASH- und SCD-HeFT-Studie vor allem bei Hochrisiko-Patienten mit ischämischer oder auch dilativer Kardiomyopathie gezeigt, dass die ICD-Therapie einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie, wie z. B. mit Amiodaron, bietet. (Connolly und Gent 2000a, Connolly und Hallstrom 2000b, Moss und Zareba 2002, Bardy und Lee 2005, Zipes und Camm 2006). Der ICD registriert maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen sicher und kann diese gezielt durch Überstimulation oder Hochvolt-Elektroschockgabe (Kardioversion bzw. Defibrillation) beenden. Die Indikation wird im Bereich der Sekundärprophylaxe auf Grund eines überlebten Herz-Kreislauf-Stillstand durch eine schnelle ventrikuläre Rhythmusstörung oder nach Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen erstellt. Bei pädiatrisch-kardiologischen Patienten lassen sich keine aussagekräftigen Studien zur sekundärprophylaktischen Indikationsstellung zur Implantation eines ICDs finden.

Ferner wird eine primärprophylaktische Indikation bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder bei Vorliegen diverser Kardiomyopathien mit Risikokonstellation (z. B. Brugada-EKG und Synkopen) gesehen.

Im Rahmen der Studien, auf denen die Leitlinien basieren, wurde allerdings nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten mit angeborenem Herzfehler eingeschlossen, weshalb diese Studien in Bezug auf diese spezielle Patientenpopulation nicht aussagekräftig sind. Dennoch sind einige Risikofaktoren für diese Patientengruppe identifiziert worden, die eine primärprophylaktische ICD-Implantation rechtfertigen. Diese beinhalten vor allem ungeklärte Synkopen, Häufung von SCD im familiären Umfeld und eine Häufung von ventrikulären Tachykardien im Langzeit-Elektrokardiogramm (Corrado und Leoni 2003, Groh und Silka 1996, Maron und McKenna 2003, Wichter und Paul 2004, Zareba und Moss 2003). Dies gilt aktuell nur für Patienten mit genetisch bedingten kardialen Erkrankungen. Bei Patienten mit angeborenen anatomischen Fehlbildungen des Herzens werden ICDs aktuell nur zur Sekundärprävention implantiert. Auch hier fehlen bis heute aussagekräftige Studien,

obwohl auch diese Patienten an einem deutlich erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod leiden.

### **1.5. Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod**

Mit Hilfe von nicht-invasiven Risikomarkern wurde das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden bereits an erwachsenen Patienten mit ischämischer bzw. nicht-ischämischer Herzerkrankung untersucht (Goldberger und Cain 2008).

Zu diesen Markern zählen vor allem das signalgemittelte Hochverstärkungs-Elektrokardiogramm (SAECG) zur Ermittlung von möglichen Spätpotentialen (Berbari und Lazzara 1988) sowie die T-Wellen-Alternans-Messung (Bloomfield und Hohnloser 2002), mit der Inhomogenitäten bei der ventrikulären Repolarisation untersucht werden können. Außerdem gehören die Langzeit-Herzfrequenzvariabilität (HRV) und die Herzfrequenz-turbulenz (HRT) als Marker des autonomen Tonus (Bauer und Barthel 2009) sowie die ventrikuläre Ektopie im Langzeit-EKG (Bigger und Fleiss 1984) zu den etablierten nicht-invasiven Risikomarkern für den plötzlichen Herztod.

Daten zur Risikostratifizierung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern existieren kaum. Dennoch zeigen einige Studien, dass z.B. die T-Wellen-Alternans-Messung eine hohe negative Vorhersagekraft für ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern aufweist (Alexander und Cecchin 2006). Eine weitere Studie besagt, dass man mit Hilfe von Spätpotentialen vor allem Hochrisiko-Patienten für ventrikuläre Tachykardien nach einer Operation eines angeborenen Herzfehlers identifizieren kann (Janoussek und Paul 1995).

Bereits 1993 haben Silka und Kron gezeigt, dass gerade bei pädiatrisch-kardiologischen Patienten, die einen SCD erlitten und in Folge dessen einen ICD erhalten haben, ähnliche Risikomarker anwendbar sind, die auch für erwachsene kardiologische Patienten etabliert sind (Silka und Kron 1993).

## **1.6. Zielsetzung und Fragestellung**

Das Vorhandensein von Spätpotentialen, T-Wellen-Alternans oder eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität sind bei erwachsenen Patienten mit ischämischer oder dilativer Kardiomyopathie in zahlreichen Studien untersucht worden. Eine simultane Untersuchung dieser Verfahren wurde bei Patienten mit angeborenem Herzfehler bisher nicht durchgeführt.

Somit wurde die vorliegende Studie mit dem Ziel durchgeführt, zu überprüfen, ob die Risikomarker auch bei Patienten mit angeborenem Herzfehler die gleichen aussagekräftigen Ergebnisse erzielen wie bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten.

Hierfür wurden

- die Resultate der Patienten mit angeborenem Herzfehler mit den Ergebnissen von herzgesunden Probanden verglichen
- die Resultate der Patienten mit angeborenem Herzfehler mit den Ergebnissen von Hochrisiko-Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie verglichen
- die Resultate der Patienten mit angeborenen Herzfehler untereinander verglichen
- die Resultate der verschiedenen Risikomarker untereinander verglichen, um die folgenden Hypothesen überprüfen zu können:
- Für die untersuchten Krankheitsbilder der Patienten mit angeborenem Herzfehler wird erwartet, dass die nicht-invasiven Methoden zur Risikostratifikation auf ein erhöhtes Risiko, Herzrhythmusstörungen zu erleiden, im Vergleich zu der herzgesunden Kontrollgruppe hinweisen.
- Im Vergleich zu der Hochrisiko-Kontrollgruppe mit ischämischer Kardiomyopathie wird erwartet, dass die nicht-invasiven Risikomarker auf ein geringeres Risiko für die Patienten mit angeborenem Herzfehler hinweisen.

Außerdem wurde bei unserem Patientenkollektiv der Verlauf von ca. 4 Jahren verfolgt, um zu beobachten, ob arrhythmogene Ereignisse stattgefunden haben oder nicht. Auch diese Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Pädiatrisch-kardiologische Patientenkohorte**

Bei der vorliegenden monozentrischen Studie wurden kinder-kardiologische Patienten untersucht, die wegen ihrer Grunderkrankung ein Risiko für Herzrhythmusstörungen haben. Vor der Rekrutierung der Patienten wurden vier Gruppen definiert. Dazu wurde zunächst unterschieden, ob eine zu einer Rechtsherzbelastung führende Grunderkrankung vorliegt oder nicht. Abschließend wurden diese Patienten noch einmal in Patienten, bei denen bereits ein ICD implantiert wurde, und in solche ohne ICD unterteilt.

Im Rahmen der Studie wurde zunächst ein Großteil der vorhandenen Patientenakten der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen gesichtet, wobei insgesamt 41 Patienten mit den folgenden Einschlusskriterien identifiziert werden konnten.

Einschlusskriterien:

- Alter mindestens 10 Jahre
- Z.n. ICD-Implantation
- Z.n. TGA und Mustard/Senning- oder arterieller Switch-Operation
- Z.n. Fallotscher Tetralogie und Korrektur-Operation
- Sinusrhythmus
- Ausreichende körperliche Belastbarkeit
- Z.n. funktionell univentrikulärem Herzen und Korrekturoperation

Die genaue Erkrankungsverteilung ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen:

<b>Pädiatrisch-kardiologische Patienten ohne Belastung des rechten Ventrikels</b>	<b>N=</b>
TGA/arterielle Switch-Operation	1
Fallotsche Tetralogie	
Fallotsche Tetralogie ohne ICD	3
Fallotsche Tetralogie mit ICD bei überlebtem SCD/VT/VF	2
<i>double outlet right ventricle</i>	1
<i>double inlet left ventricle</i>	2
Hypoplastischer rechter Ventrikel	1
Erkrankungen der Herzklappen mit ICD bei überlebtem SCD/VT/VF	3
Long-QT-Syndrom mit ICD zur Primärprophylaxe	1
ARCV (Plakophyllin 2) mit ICD zur Primärprophylaxe	5
HOCM (Betamyosin-Heavy-Chain-Mutation) mit ICD zur Primärprophylaxe	3
<b>Pädiatrisch-kardiologische Patienten mit Belastung des rechten Ventrikels</b>	
TGA/Mustard-Operation	
TGA/Mustard-Operation ohne ICD	12
TGA/Mustard-Operation mit ICD auf Grund induzierbaren VTs	5
TGA/Senning-Operation ohne ICD	1
Rechter System-Ventrikel mit ICD	1

Tabelle 1: Patientenkohorten und Erkrankungsverteilung

Alle Patienten stellten sich regelmäßig in der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen zur Kontrolluntersuchung vor. Während dieser Termine wurden die zusätzlichen EKG-Untersuchungen, die ein Signalmittlungs-EKG, einen T-Wellen-Alternans-Test mittels Fahrradergometrie und die Auswertung einiger spezieller Parameter eines 24-Stunden-Langzeit-EKGs umfassten, durchgeführt. Den Patienten wurde ca. zehn Tage vor ihrem Ambulanztermin eine Patienteninformation, welche im Anhang dieser Arbeit hinterlegt ist, zugeschickt. Am Tag ihres Termins wurden die Patienten noch einmal persönlich über die zusätzlichen EKG-Untersuchungen aufgeklärt. Alle Patienten gaben ihr mündliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine nicht-invasive Beobachtungsstudie mit seit langem zugelassenen EKG-Verfahren handelt und jeder teilnehmende Patient ausdrücklich in die Teilnahme eingewilligt hat, war kein Votum der Ethikkommission notwendig.

## **2.2. Kontrollkohorten**

Zusätzlich wurden noch zwei Kontrollgruppen definiert. Zum einen wurden 16 herzgesunden Medizinstudenten untersucht. Zum anderen wurden die Daten von 33 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und primärprophylaktischer ICD-Implantation aufgrund einer hochgradig eingeschränkten LV-Funktion verwendet, welche im Rahmen einer anderen Studie der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen erhoben wurden.

## **2.3. Hochverstärktes Signalmittlungs-Elektrokardiogramm**

Die hochverstärkten Signalmittlungs-Elektrokardiogramme der vorliegenden Arbeit wurden mit einem GE MAC Marquette 5000-Gerät aufgezeichnet. Es handelt sich dabei um einen automatischen computergestützten Elektrokardiographen, bei dem eine simultane Abnahme von bis zu 14 Ableitungen mit programmierbaren Ableitungskonfigurationen möglich ist.

Um ein Signalmittlungs-EKG zu erhalten, wurden zu den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger und den Brustwandableitungen nach Wilson für ein Standard 12-Kanal-EKG, zusätzlich vier weitere Elektroden basierend auf dem Ableitungssystem nach Frank, am Patienten angebracht.

Die EKG-Aufnahmen erfolgten alle in einem extra dafür eingerichteten Raum. Die Patienten wurden gebeten ruhig und entspannt auf der Untersuchungsliege zu liegen, die Augen zu schließen und während der Untersuchung möglichst nicht zu sprechen. Hierdurch sollte ein Störpegel (Standardabweichung) von  $< 1.0 \mu\text{V}$  nicht überschritten werden.

Die Signalerfassung fand mit einem Analysefilter von 40 – 250 Hertz statt. Die abgeleiteten Signale wurden um den Faktor 1000 verstärkt. Anschließend wurden die analogen Signale durch einen Analog-Digital-Converter in digitale Signale umgewandelt, welche dann weiter verarbeitet wurden (Cain und Andersons 1996).

Gemessen wurde die gefilterte QRS-Breite (fQRS) sowie die Dauer niedrig-amplitudiger Signale (LAS). Hierbei handelt es sich um Signale mit einer Amplitude von weniger als  $40 \mu\text{V}$  am Ende des QRS-Komplex. Außerdem wurde das quadratische Mittel der Amplitude in den letzten 40 ms des QRS-Komplexes gemessen (RMS-Spannung). Die Referenzwerte der drei Parameter wurden dabei aus übereinstimmender Literatur (Kuchar und Thorburn 1987) wie folgt entnommen:

- fQRS  $> 114\text{ms}$
- RMS-Spannung  $< 20 \mu\text{V}$
- LAS  $> 38 \text{ms}$

wurden jeweils als pathologisch definiert.

Ein positives Spätpotential liegt vor, wenn mindestens zwei der drei Parameter fQRS, LAS und RMS-Spannung einen pathologischen Wert aufweisen.

Die automatische Auswertung der Rohdaten erfolgte mit Hilfe der Zeitbereichsanalyse nach Simpson (*time-domain*) und wurde von einem darin erfahrenen Arzt manuell überprüft.

Abb. 1.a) und 1.b) zeigen EKG-Beispiele mit einem negativen und einem positiven Spätpotential-Befund.

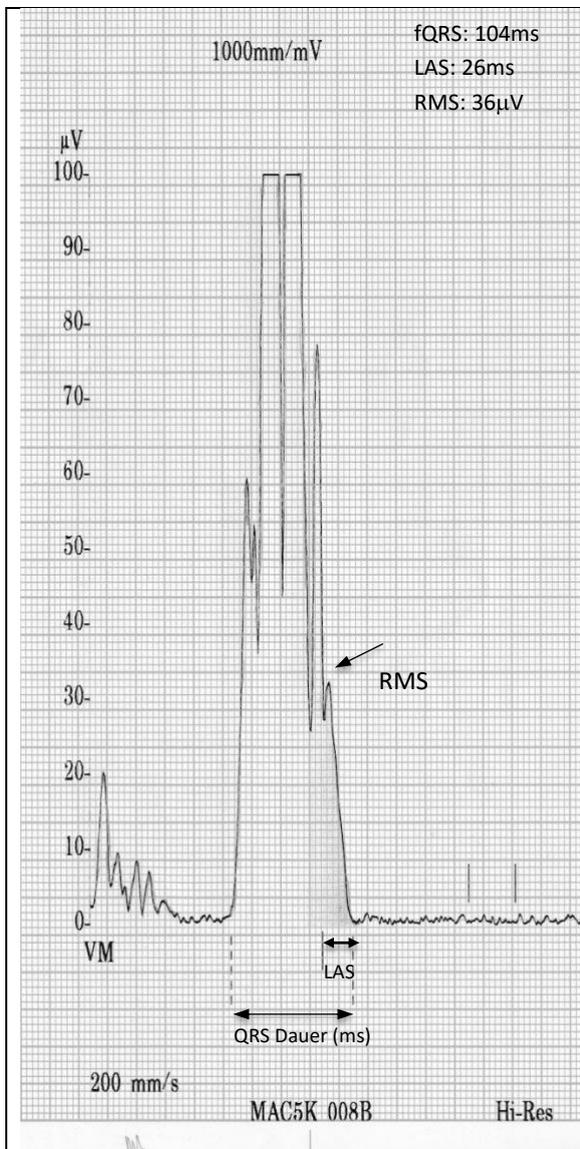


Abb. 1.a) Signalgemitteltes EKG ohne Spätpotential aus den gesammelten Daten

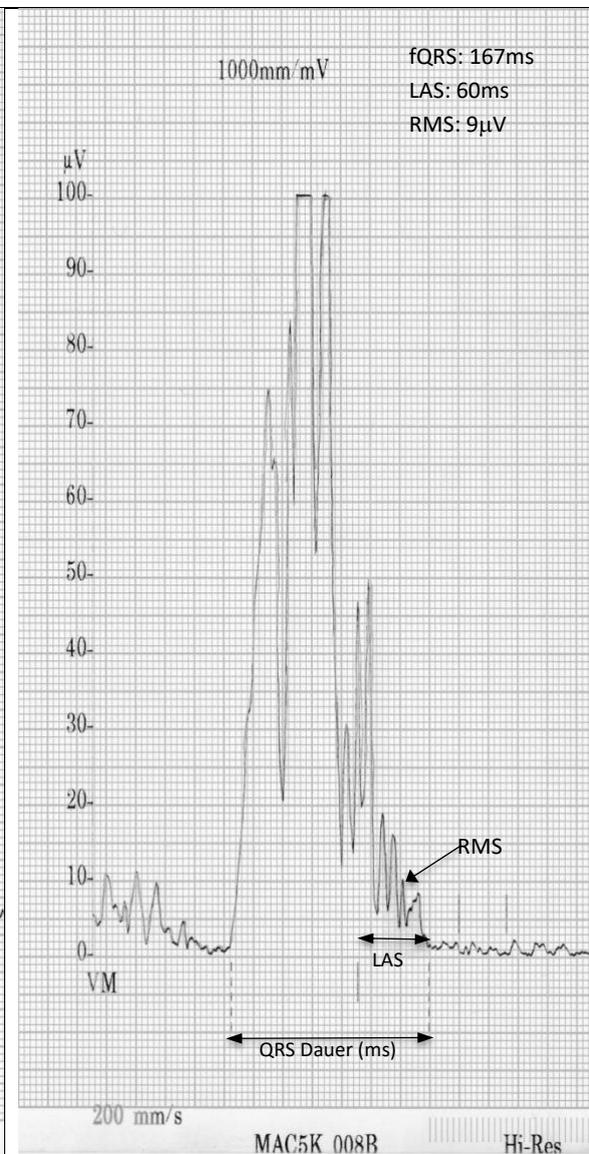


Abb. 1.b) Signalgemitteltes EKG mit positiven Spätpotential-Befund aus den gesammelten Daten

Auf Abbildung 1.a) ist ein signalgemitteltes EKG ohne Spätpotentiale zu sehen. Es zeigt einen schmalen fQRS-Komplex mit einer Dauer von 104 ms. Ebenso lässt sich ein schmales LAS-Intervall mit 26 ms erkennen. Entsprechend einem normalen QRS-Komplex präsentiert sich die RMS mit einer ausreichend hohen Amplitude von 36  $\mu$ V.

Abbildung 1.b) zeigt ein signalgemitteltes EKG mit positiven Spätpotential-Befund. Eine Dauer von 167 ms weist auf einen deutlich verbreiterten fQRS-Komplex hin. Mit 60 ms besteht ein deutlich zu langes LAS-Intervall. Außerdem betont die niedrige RMS-Amplitude von 9  $\mu$ V einen pathologischen QRS-Komplex.

## **2.4. T-Wellen-Alternans-Messung**

### **2.4.1. Apparative und technische Voraussetzungen**

Für diese Untersuchung wurde das kommerziell verfügbare computergestützte TWA-Auswertesystem CH 2000™ der Firma Cambridge Heart (Cambridge Heart Inc., Bedford, MA, USA) verwendet, welches speziell für die Messung und Auswertung von T-Wellen-Alternationen entwickelt wurde. Bei der computergestützten Ermittlung von T-Wellen-Alternationen kam die sog. Spektralanalyse zum Einsatz, welche nachfolgend beschrieben wird.

Die Daten der Messung wurden von einem handelsüblichen Personal Computer (PC) aufgezeichnet und auf einer Festplatte gespeichert. Im PC wurden die analogen Daten mit einer Wandlungsfrequenz von 1000 Hertz in digitale Daten umgewandelt. Um eine optimale Qualität der Signaldaten zu erhalten, sind diverse Filter in das TWA-Auswertesystem CH 2000™ integriert. Mit Hilfe einer speziellen Software wurden die TWA-Daten direkt nach Beendigung der EKG-Aufzeichnung analysiert. Der Ausdruck der von der Software errechneten Ergebnisse erfolgte direkt über einen handelsüblichen Drucker.

### **2.4.2. Vorbereitung der Patienten**

Zur EKG-Aufzeichnung wurden zusätzlich zu den zwölf Standardableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson die orthogonalen Ableitungen X, Y und Z nach Frank auf dem Oberkörper des Patienten platziert.

Für eine möglichst artefaktfreie EKG-Aufzeichnung wurden für die orthogonalen Ableitungen nach Frank (X, Y, Z) sowie für die thorakalen Ableitungen V2, V4, V5 und V6 spezielle Multisegment-Elektroden (Hi-Res™, Cambridge Heart, Inc.) benutzt. An den verbleibenden Punkten der 12-Kanal-Standard-EKG-Ableitung wurden handelsübliche Silber-Silberchlorid-Elektroden verwendet.

Um einen Hautwiderstand von weniger als 3 k $\Omega$  zu erreichen, wurde die Haut der Patienten sorgfältig für die Elektrodenpositionierung präpariert. Zum einen wurde

störende Körperbehaarung entfernt und zum anderen die Stellen, an denen die Elektroden angebracht werden sollten, mit speziell für diesen Zweck vorhandenem Hautschmirgelpapier (3M One Step Skin Prep™) unblutig abgerieben. Mit Hilfe des in das Cambridge Heart 2000™ integrierten Impedanzmessgerätes konnte dies zu jedem Zeitpunkt der Messung überprüft werden.

Zur Aufnahme des Elektrokardiogramms unter Belastung wurden die folgenden Elektrodenpositionen gewählt:

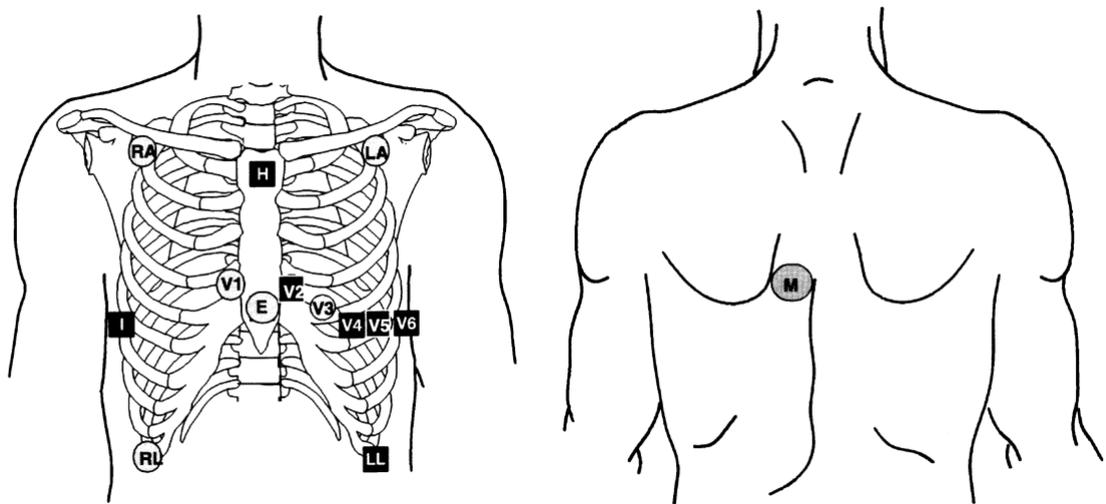


Abb. 2: Elektrodenpositionen für die TWA-Messung<sup>2</sup>

Bei den schwarzen, rechteckig gekennzeichneten Elektrodenpositionen handelt es sich um spezielle Multisegment-Elektroden (Hi-Res™, Cambridge Heart Inc.)

---

<sup>2</sup> Mit freundlicher Genehmigung von Cambridge Heart Inc.

### **2.4.3. Durchführung der Fahrradergometrie**

Die Fahrradergometrie erfolgte nach dem von Bloomfield et al. vorgeschlagenen Protokoll (Bloomfield und Hohnloser 2002). Zunächst wurde abermals ein EKG in sitzender, ruhender Position aufgezeichnet. Daraufhin wurde die Fahrradergometrie mit einer Belastung von 50 Watt gestartet und dann alle zwei Minuten um 25 Watt gesteigert, um in Stufe I eine Herzfrequenz von 100-109/min zu erreichen. Diese Herzfrequenz wurde für drei Minuten gehalten, bevor die Belastung weiter gesteigert wurde. In Stufe II wurde eine Herzfrequenz von 110-119/min erreicht und über zwei Minuten gehalten. Studien von Rosenbaum und Albrecht 1996 und Hohnloser und Klingenhöfen 1997 haben gezeigt, dass sich in diesen Frequenzbereichen T-Wellen-Alternationen am besten darstellen lassen. Danach schloss sich die Erholungsphase an, in welcher der Patient weitere fünf Minuten auf dem Fahrradergometer saß, ohne sich weiter zu belasten (Bloomfield und Hohnloser 2002).

Es wurde eine Belastung der Probanden mit einer festen Trittfrequenz angestrebt. Zusätzlich wurden die Probanden während der EKG-Aufzeichnung gebeten, die Trittfrequenz entweder bei 70% oder bei 35% ( $\frac{2}{3}$  oder  $\frac{1}{3}$ ) der Herzfrequenz konstant zu halten, um Störsignale zu vermeiden.

### **2.4.4. Die Spektralanalyse**

Mikrovolt-Alternans kann nur durch spezielle Signalverarbeitungsmethoden sichtbar gemacht werden.

Ein elektrischer Alternans ist als Veränderung der Amplituden zwischen jeder Herzaktion definiert. Um T-Wellen-Alternationen zu messen, ist es am einfachsten, den Alternans als eine Oszillation der Amplitude der T-Welle von zwei Herzschlägen zu betrachten. Da Alternans somit eine Oszillation einer Amplitude mit einer Periode von zwei Schlägen darstellt, tritt Alternans typischerweise bei einer Frequenz von 0,5 Zyklen/Schlag auf (Rosenbaum und Albrecht 1996).

Um nun Alternans-typische EKG-Veränderungen von Nicht-Alternans-typischen EKG-Veränderungen zu unterscheiden kann die von Smith und Clancy eingeführte Spektralanalyse-Technik angewendet werden (Smith und Clancy 1988).

Die Spektralanalyse ist in mehrere Schritte unterteilt. Typischerweise werden zunächst 128 aufeinanderfolgende Herzaktionen so angeordnet, dass für jede Herzaktion ein zeitlich identischer Korrespondenzpunkt besteht. So kann die Amplitudenhöhe der 128 T-Wellen zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  relativ zum Korrespondenzpunkt errechnet werden. Im nächsten Schritt werden die ermittelten Daten unter Verwendung der Fast-Fourier-Transformations-Methode von einem Zeitbereich in einen Frequenzbereich umgewandelt. Somit erhält man nun das „Power Spektrum“, auf dem die Zyklen/Schlag gegen die Amplitude der Schwingungen aufgetragen werden kann.

#### **2.4.5. Auswertung und Klassifizierung eines T-Wellen-Alternans-Tests**

Direkt im Anschluss an die Untersuchung erfolgte ein automatischer Ausdruck mit einer Interpretation der Ergebnisse durch das TWA-Auswertesystem CH2000. Zusätzlich wurden die Ergebnisse von einem erfahrenen ärztlichen Untersucher überprüft und nach den von Bloomfield et al. erstellten Regeln interpretiert und bewertet.

Abbildung 3.a) zeigt einen typischen positiven TWA-Befund. Die oberste Zeile (HF) repräsentiert die Herzfrequenz während der körperlichen Belastung. In den EKG-Ableitungen VM, X, Y, Z weisen die grau schraffierten Bereiche auf einen Alternans Ratio  $> 3$  hin. Die schwarzen Balken unter diesen Bereichen sagen aus, dass diese Alternans-Aufzeichnungen artefaktfrei stattgefunden haben. Somit liegt hier ein eindeutig positiver T-Wellen-Alternans-Befund vor. Im Vergleich dazu ist auf Abbildung 3.b) ein typisch negativer T-Wellen-Alternans-Befund zu sehen. In den EKG-Ableitungen VM, X, Y, Z, analog zu Abb. 3.a), ist zu keinem Zeitpunkt der Aufzeichnung ein Alternans Ratio  $> 3$  aufgetreten.

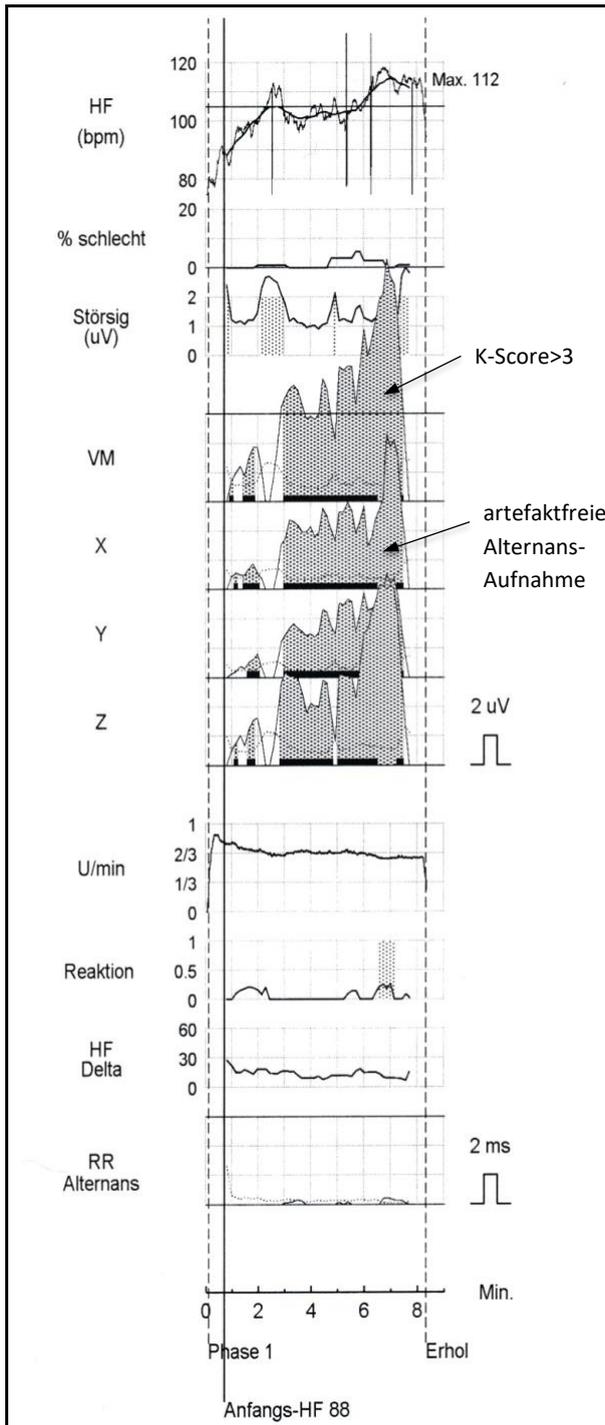


Abb. 3.a) Beispiel eines positiven TWA-Tests aus den erhobenen Daten

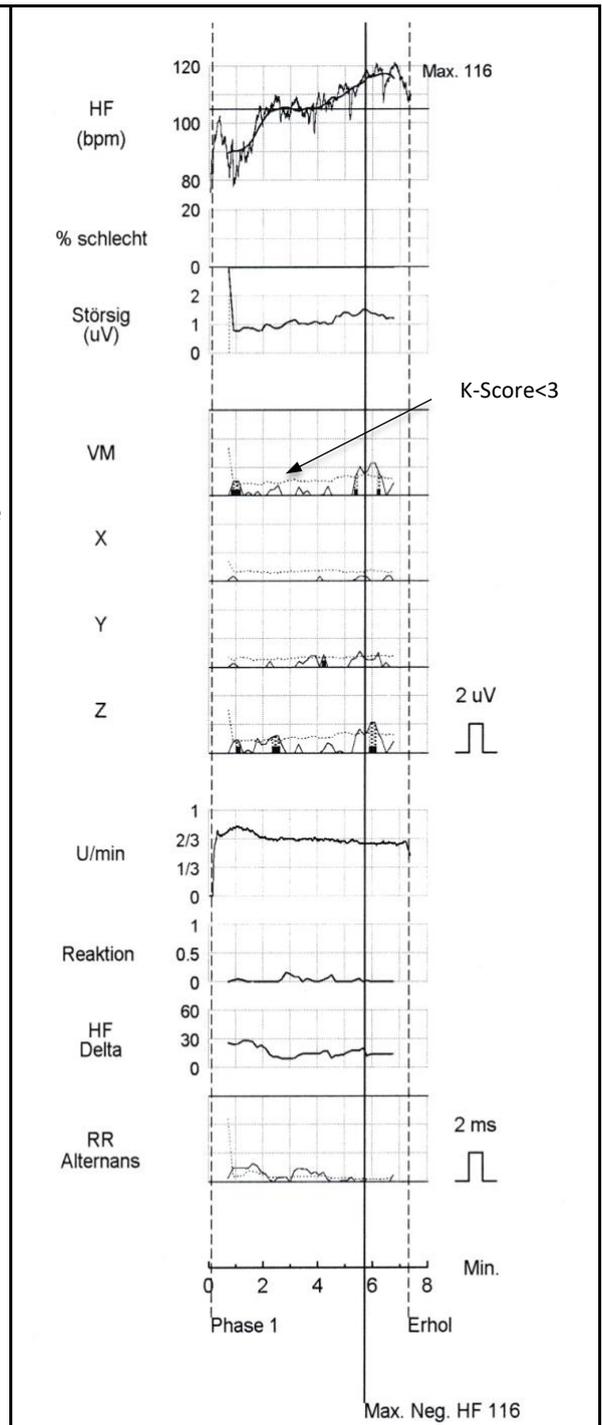


Abb. 3.b) Beispiel eines negativen TWA-Tests aus den erhobenen Daten

Die Auswertung der einzelnen TWA-Tests erfolgte nach den von Bloomfield und Hohnloser 2002 aufgestellten Regeln zur Interpretation und Klassifizierung der TWA-Tests in ein positives, negatives oder unbestimmtes Testergebnis.

Als positiv wurde ein Testergebnis bewertet, bei dem Alternans oberhalb von 1,9  $\mu\text{V}$  (und niedrigen Störsignalen in mindestens einer Vektorableitung (VM, X, Y, Z) oder zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen (V1 – V6) oberhalb von einer bestimmten Herzfrequenz (*Onset*-Frequenz) lückenlos auftrat. Darüber hinaus musste dieser Alternans über mindestens eine Minute und mit einer Periode artefaktfreier Daten vorhanden sein und bereits bei einer Herzfrequenz (*Onset*-Frequenz) von weniger als 110/min beginnen.

Als negativ war die TWA-Messung zu bewerten, wenn die Kriterien für einen positiven Test nicht erfüllt wurden und die maximale negative Herzfrequenz (= höchste Herzfrequenz ohne signifikant vorhandenen Alternans)  $\geq 105/\text{min}$  betrug.

Als unbestimmbar wurde die TWA-Messung eingestuft, wenn weder die Kriterien für einen positiven Test noch für einen negativen Test erfüllt waren. Die häufigsten Ursachen für ein unbestimmtes Ergebnis waren meist ein nicht adäquater Anstieg der Herzfrequenz oder ein zu hoher Anteil an vorhandenen Extrasystolen während der Belastung.

## **2.5. Das 24-Stunden-Langzeit-Elektrokardiogramm**

Im Anschluss an die T-Wellen-Alternans-Messung wurden die Patienten noch mit einem Langzeit-EKG-Messgerät der Firma *DelMar Reynolds Medical Lifecard CF™* versorgt. Die Langzeit-EKG-Aufzeichnungen wurden jeweils für mindestens 20 Stunden durchgeführt. Die Auswertung der ermittelten Langzeit-EKG-Daten erfolgte zunächst mit der *Reynolds Medical Pathfinder 600 Ambulatory ECG Analysis System™ Software* und wurde von einem erfahrenen Arzt bestätigt. Mit diesem Programm wurden die tatsächliche Aufzeichnungszeit, der Herzrhythmus, die minimale und maximale Herzfrequenz sowie die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen und Anzahl von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien innerhalb von 24 Stunden ermittelt beziehungsweise bei abweichender Aufzeichnungsdauer auf 24 Stunden normiert.

Anschließend wurde eine Datei generiert, in der für jede Herzaktion der Typ (Normalaktion oder VES) und der Abstand zur nächsten Herzaktion aufgelistet wurde. Diese Datei wird als „RR-File“ bezeichnet und wurde für die nachfolgenden Analysen (HRV, HRT und DC) benötigt.

### **2.5.1. Berechnung der Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

Die HRV misst Änderungen der vom Sinusknoten vorgegebenen Herzfrequenz. Um die Herzfrequenzvariabilität (HRV) der aufgezeichneten EKG-Daten zu analysieren, wurden die erstellten *RR-Files* mit dem *DelMar Reynolds HRV Tools™ Software* Programm weiter bearbeitet.

Die Herzfrequenzvariabilität lässt sich zum einen mit frequenzbezogenen Parametern berechnen, mit deren Hilfe die vegetativen Veränderungen der Herzfrequenz besser verstanden werden können (Malik und Bigger 1996). Zum anderen sind die zeitbezogenen Parameter durch moderne Computeranalyssysteme leicht zu ermitteln. Dadurch lassen sich die geringsten Veränderungen der Herzfrequenz in Bezug auf den Tag-Nacht-Rhythmus, die Atmung oder auf mögliche Medikamentengaben feststellen (Malik und Bigger 1996).

Die wichtigsten und aussagekräftigsten zeitbezogenen Parameter sind die SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle) und die RMSSD (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen). Diese beschreiben die Schwankungsbreite verschiedener aufeinanderfolgender NN-Intervalle (Abstand zweier Herzschläge, *normal-to-normal*) (Kleiger und Miller 1987, Malik und Bigger 1996).

Zur Beurteilung der HRV wurden in der vorliegenden Arbeit die beiden zeitbezogenen Parameter SDNN und RMSSD berücksichtigt.

Nach aktuellen Studien wurden dabei die folgenden Parameter als pathologisch angenommen:

Eine SDNN < 50 ms gilt als ungünstig, wohingegen eine SDNN > 100ms als günstig angenommen wird (Kleiger und Miller 1987).

Eine RMSSD  $< 20$  ms wird als ungünstig angesehen (Yi und Hnatkova 2000).

### **2.5.2. Berechnung der Herzfrequenz-turbulenz (HRT)**

Die Herzfrequenz-turbulenz misst Anpassungen der vom Sinusknoten vorgegebenen Herzfrequenz bei den ersten Schlägen nach einer ventrikulären Extrasystole. Ursächlich sind Einflüsse des autonomen Nervensystems, da dieses die durch die ventrikuläre Extrasystole kurzfristig geänderte Hämodynamik registriert.

Aus dem *RR-File* wurde mit Hilfe des Software-Programms *libRaschCalc*, einer *open source* HRT Software von G. Schmidt aus München, zwei Parameter berechnet: Zum einen wird die relative Änderung der Herzfrequenz (genauer gesagt die Änderung der Zykluslänge von Schlag zu Schlag) und damit der Sinusknotenfrequenz im Vergleich zur Frequenz vor der Extrasystole gemessen (*turbulence onset, TO*). Zum anderen wird gemessen, wie schnell sich die Sinusknotenfrequenz nach der initialen Änderung (*onset*) wieder ändert, d.h. in der Regel normalisiert (Anstiegssteilheit der Zykluslängenänderung während der nachfolgenden Herzaktionen (*turbulence slope, TS*) (Bauer und Malik 2006).

Außerdem wurden mit der *deceleration capacity (DC)* und der *acceleration capacity (AC)* zwei weitere HRT-Parameter berechnet. Mit Hilfe der *deceleration capacity* können die verzögerungsbezogenen Modulationen des Herzschlags quantifiziert werden. Analog dazu können mit Hilfe der *acceleration capacity* die beschleunigungsbezogenen Modulationen des Herzschlages quantifiziert werden (Bauer und Malik 2006).

Dabei wurden die folgenden aus entsprechender Literatur entnommenen Werte als günstig bzw. ungünstig angenommen. Ein  $TO < 0\%$  sowie ein  $TS > 2,5$  ms/RR-Intervall wird als günstig angesehen. Außerdem wurden die HRT-Werte in die folgenden drei Kategorien zur weiteren Risikostratifikation unterteilt:

- HRT-Kategorie 0:  $TO < 0\%$  UND  $TS > 2,5$  ms/RR-Intervall entspricht einem niedrigen Risiko
- HRT-Kategorie 1:  $TO > 0\%$  ODER  $TS < 2,5$  ms/RR-Intervall entspricht einem mittleren Risiko
- HRT-Kategorie 2:  $TO > 0\%$  UND  $TS < 2,5$  ms/RR-Intervall entspricht einem hohen Risiko

(Schmidt und Malik 1999, Bauer und Malik 2008).

Mit demselben Programm war es möglich die *deceleration capacity (DC)* und die *acceleration capacity (AC)* als weitere Parameter der HRT zu berechnen.

So wird auch die *deceleration capacity* in drei unterschiedliche Kategorien unterteilt:

- DC-Kategorie 0:  $DC > 4,6$  ms entspricht einem niedrigen Risiko
- DC-Kategorie 1:  $DC = 2,6 - < 4,5$  ms entspricht einem mittleren Risiko
- DC-Kategorie 2:  $DC < 2,5$  ms entspricht einem hohen Risiko

Für die *acceleration capacity* werden negative Werte als normal angesehen (Bauer und Malik 2006).

Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen exemplarisch jeweils einen Ausdruck der Herzfrequenz-Turbulenz-Analyse aus der 24-Stunden-Langzeit-EKG-Auswertung der gesammelten Daten für diese Studie mit niedrigem Risiko und einen Ausdruck eines Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen.

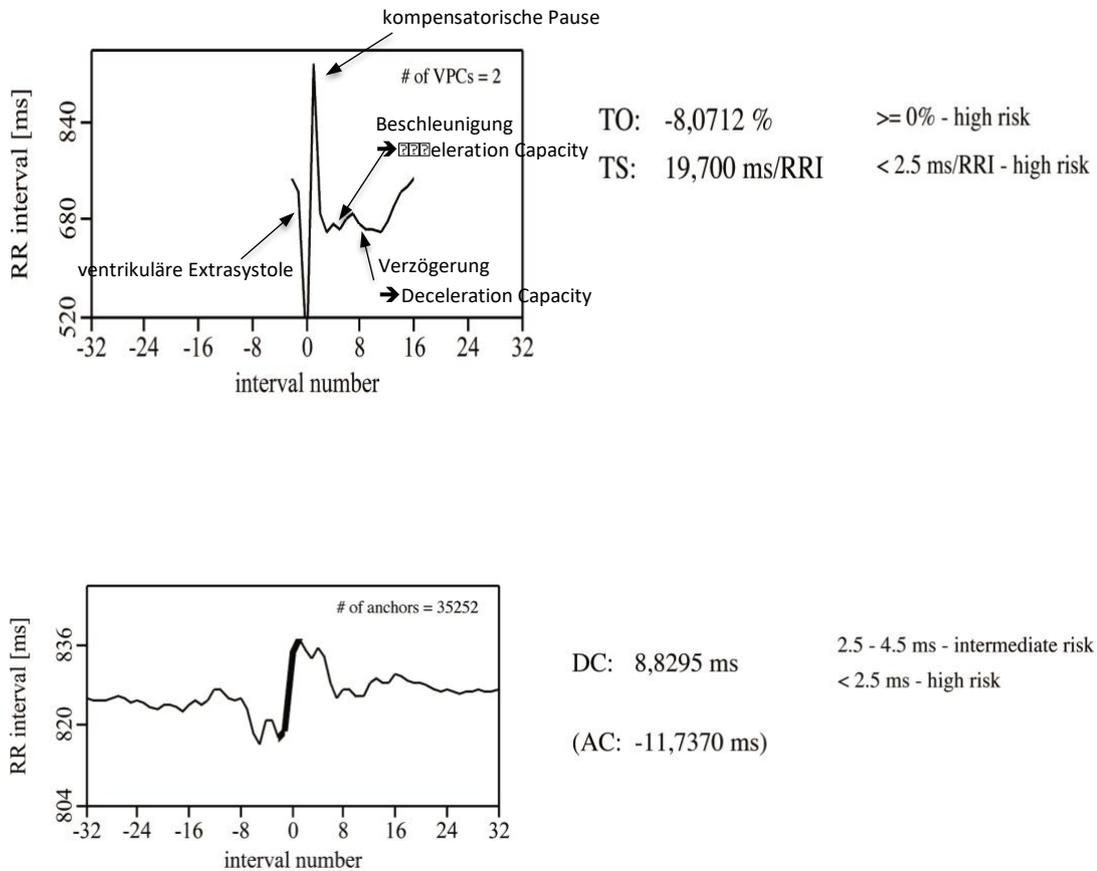
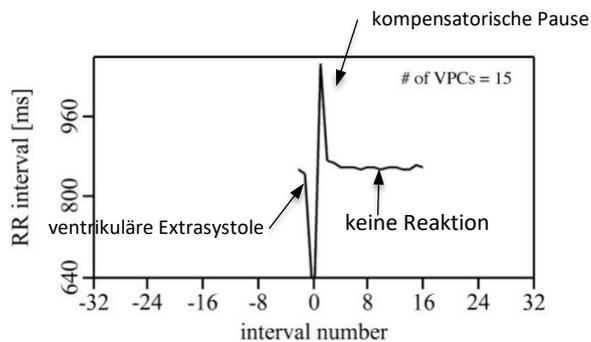
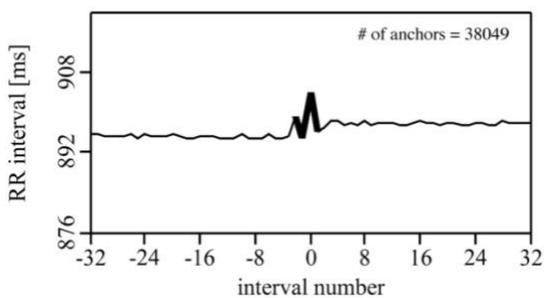


Abb. 4: HRT- Ausdruck eines gesunden Kontroll-Probanden

In der oberen Zeile von Abb. 4 ist die Reaktion des Sinusknotens auf eine ventrikuläre Extrasystole bei einem herzgesunden Probanden zu sehen. Deutlich ist die initiale Beschleunigung des Herzschlags mit der darauffolgenden Abnahme der Herzfrequenz zu erkennen.



TO: 2,2110 %       $\geq 0\%$  - high risk  
 TS: 1,053 ms/RRI       $< 2.5$  ms/RRI - high risk



DC: 1,5708 ms      2.5 - 4.5 ms - intermediate ris  
                                   $< 2.5$  ms - high risk  
 (AC: -3,0666 ms)

Abb. 5: HRT- Ausdruck eines Probanden mit hohem Risiko für Herzrhythmusstörungen

Im Vergleich zu Abbildung 4 ist hier in der oberen Zeile die pathologische Reaktion des Sinusknotens eines Patienten mit angeborenem Herzfehler zu sehen. Es fällt auf, dass hier keine Beschleunigung bzw. Abnahme der Herzfrequenz stattfindet.

## 2.6. Nachbeobachtungszeit

Die von uns definierte Nachbeobachtungszeit endete im Sommer 2013 und betrug somit im Durchschnitt 3,6 Jahre. Im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, in der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen, wurde bei allen rekrutierten Patienten untersucht, ob sich primäre Endpunkte ereignet hatten. Als primäre Endpunkte wurden der plötzliche Herztod, eine adäquate Auslösung des ICDs zur Terminierung von Herzrhythmusstörungen und eine erfolgreiche Reanimation definiert.

## **2.7. Statistische Auswertung der Daten**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 21. Die ermittelten Daten wurden mit einfaktorieller ANOVA, Tukey post-hoc Analysen und dem Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Dabei wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant und ein p-Wert  $< 0,01$  als hoch signifikant festgelegt.

Die graphische Darstellung der kategorialen Variablen erfolgte durch Balkendiagramme. Die Graphiken der stetigen Variablen entstanden durch Boxplots. Die Graphiken wurden mit dem Programm *Microsoft Excel 2010* und *Sigmaplot Version 13* erstellt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Patientenkohorten**

In die vorliegende monozentrische Studie wurden insgesamt 41 Patienten aus der pädiatrisch-kardiologischen Ambulanz, 33 Patienten aus der kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen und 16 herzgesunde Medizinstudenten eingeschlossen.

Die Gruppe der 41 pädiatrisch-kardiologischen Patienten setzt sich aus einem relativ heterogenen Bild an Erkrankungen zusammen. Außer den angeborenen Herzfehlern bzw. den Ionenkanalerkrankungen am Herzen lagen in dieser Gruppe keine weiteren Vorerkrankungen vor.

Die pädiatrisch-kardiologischen Patienten waren folgendermaßen auf die zuvor definierten Gruppen verteilt:

1. Patienten **ohne** Rechtsherzbelastung und **ohne** ICD-Therapie (n=7), nachfolgend mit **RHB-/ICD-** bezeichnet.
2. Patienten **ohne** Rechtsherzbelastung, aber **mit** ICD-Therapie (n=14), nachfolgend mit **RHB-/ICD+** bezeichnet.
3. Patienten **mit** Rechtsherzbelastung, aber **ohne** ICD-Therapie (n=13), nachfolgend mit **RHB+/ICD-** bezeichnet.
4. Patienten **mit** Rechtsherzbelastung und **mit** ICD-Therapie (n=7), nachfolgend mit **RHB+/ICD+** bezeichnet.

Die erste Kontrollgruppe bestand aus 33 Patienten mit primärprophylaktisch implantiertem ICD auf Grund einer ischämischen Kardiomyopathie mit eingeschränkter LV-Funktion, d. h. LVEF < 35% nach einem Myokardinfarkt.

Innerhalb der zweiten Kontrollgruppe mit 16 herzgesunden Medizinstudenten bestanden keinerlei Vorerkrankungen oder körperliche Einschränkungen.

Die Baseline-Charakteristika der einzelnen Gruppen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	STUD (n=16)	RHB-/ICD- (n=7)	RHB-/ICD+ (n=14)	RHB+/ICD- (n=13)	RHB+/ICD+ (n=7)	ICM (n=33)
Alter – Mittel ± SD	26±2	28±9	27±13	31±8	35±7	65±12
Männlich – no. (%)	6 (38%)	1 (14%)	8 (57%)	12 (92%)	7 (100%)	28 (88%)
EF Systemventrikel – Mittel ± SD	n/a	50±10	55±10	39±10	36±5	27±7
Medikation						
ACE-Hemmer AT1-Blocker	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	2 (18%)	5 (71%)	31 (94%)
Betablocker	0 (0%)	0 (0%)	6 (55%)	2 (18%)	6 (86%)	32 (97%)
Spirolacton	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	3 (43%)	19 (58%)
Klasse-I- Antiarrhythmika (Natriumkanal- blocker)	0 (0%)	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Klasse-III- Antiarrhythmika (Kaliumkanal- blocker)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika

### **3.2. Ergebnisse der SAECG-Messungen**

Bei allen 16 herzgesunden Probanden konnte ein verwertbares Signalmittlungs-EKG geschrieben werden, ein Spätpotential wurde bei keinem nachgewiesen.

In der Gruppe der 41 kinder-kardiologischen Patienten konnten insgesamt 38 (93%) valide Signalmittlungs-EKGs aufgezeichnet werden. Bei drei Patienten bestanden zum Zeitpunkt der Untersuchung komplexe technische Probleme der Software zur Weiterverarbeitung der aufgezeichneten Signale, so dass diese drei Signalmittlungs-EKGs nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Aufzeichnungen wurden in den vier zuvor definierten Gruppen einzeln betrachtet. Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse.

In der Gruppe RHB-/ICD- konnten insgesamt 7 (100%) valide Signalmittlungs-EKGs aufgezeichnet werden. Davon zeigten vier EKGs (57%) einen positiven Spätpotential-Befund und drei EKGs (43%) einen negativen Spätpotential-Befund.

In der Gruppe RHB-/ICD+ konnten bei 12 von 14 (85,7%) Patienten valide Daten gesammelt werden. Hier fand sich in vier EKGs (33,3%) ein positiver und in acht EKGs (66,7%) ein negativer Spätpotential-Befund.

In der Patientengruppe RHB+/ICD- war es möglich bei 12 von 13 Patienten (92,3%) ein valides Signalmittlungs-EKG zu generieren. Hier zeigte sich bei drei Patienten (25%) ein positiver und bei neun Patienten (75%) ein negativer Spätpotential-Befund.

In der Patientengruppe RHB+/ICD+ wurde von allen sieben Patienten ein valides Signalmittlungs-EKG aufgezeichnet. In dieser Gruppe wurde bei allen sieben Patienten (100%) ein negativer Spätpotential-Befund ermittelt.

Bei der Kontrollgruppe der 33 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie konnte von allen Patienten (100%) ein valides Signalmittlungs-EKG aufgezeichnet werden. Hier hatten 20 Patienten (60,6%) einen positiven und 13 (39,4%) einen negativen Spätpotential-Befund.

In Abbildung 6 ist die Verteilung der signalgemittelten EKGs mit positiven und negativen Spätpotential-Befunden in den einzelnen Erkrankungsgruppen als Balkendiagramm veranschaulicht. Hierbei fällt auf, dass in der herzgesunden Kontrollgruppe erwartungsgemäß nur negative Spätpotentialbefunde aufgetreten sind und in der ICM-Kontrollgruppe deutlich mehr positive Spätpotentialbefunde als negative. Des Weiteren fällt auf, dass in der kinder-kardiologischen Patientenkohorte mit Zunahme der Erkrankungsschwere die Anzahl der positiven Spätpotentiale abnimmt und in der Gruppe RHB+/ICD+, welche ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung von HRST im Vergleich zu den anderen Erkrankungsgruppen der kinder-kardiologischen Patientenkohorte hat, gar keine positiven Spätpotentiale aufgetreten sind.

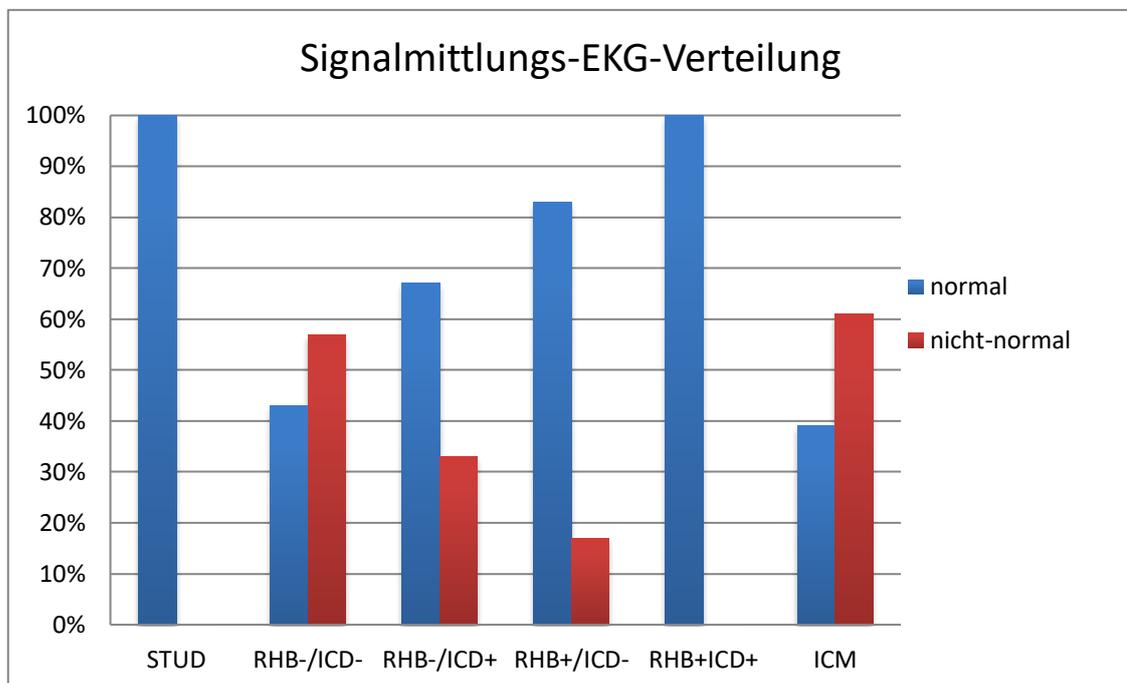


Abb. 6: Verteilung der positiven und negativen Spätpotential-Befunde in den Erkrankungsgruppen

Abb. 7 zeigt exemplarisch die Verteilung der positiven und negativen Befunde für die fQRS-Dauer. Dies ist einer der drei Parameter, der für die Ermittlung von Spät-potentialen in einem Signalmittlungs-EKG dargestellt werden kann.

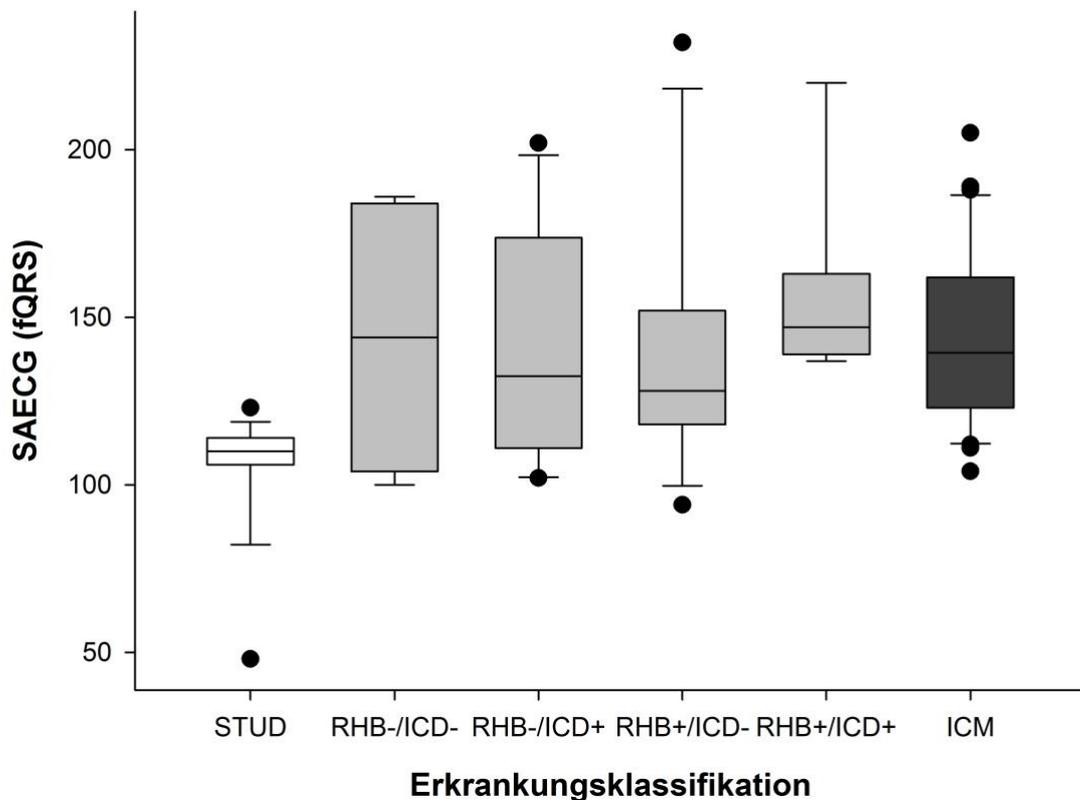


Abb. 7: Verteilung der fQRS-Dauer in den einzelnen Erkrankungsgruppen

In Abb. 7 ist zu erkennen, dass die Ergebnisse der Patientenkohorte RHB-/ICD+ und RHB-/ICD- einen signifikanten Unterschied ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) im Vergleich zu den Ergebnissen der herzgesunden Studentenkohorte aufweisen. Ebenso ist zu erkennen, dass die Ergebnisse der RHB+/ICD+ Gruppe und der ICM-Kontrollkohorte mit einem  $p$ -Wert  $< 0,01$  einen hochsignifikanten Unterschied im Vergleich zu der herzgesunden Kontrollgruppe aufzeigen.

### **3.3. Ergebnisse der T-Wellen-Alternans-Messungen**

Von den insgesamt 90 in die Studie eingeschlossenen Probanden konnte bei 78 (87%) ein T-Wellen-Alternans-Test durchgeführt werden. Bei allen 78 Studienteilnehmern konnten verwertbare Daten gesammelt werden. Gründe für nicht durchgeführte T-Wellen-Alternans-Tests waren eine erheblich eingeschränkte Belastbarkeit der Patienten, eine fehlende Zustimmung des Patienten oder der Wunsch der behandelnden Kinderkardiologen kein Belastungs-EKG durchzuführen. Aus diesem Grund wurden letztendlich 29 (71%) von unseren 41 pädiatrisch-kardiologischen Patienten in Hinblick auf T-Wellen-Alternationen unter Belastung untersucht.

Abbildung 8 zeigt, dass in Bezug auf das Gesamtkollektiv 47 (60%) negative TWA-Tests ermittelt wurden, sieben (9%) TWA-Tests wurden als unbestimmt und 24 (31%) TWA-Tests wurden als positiv gewertet.

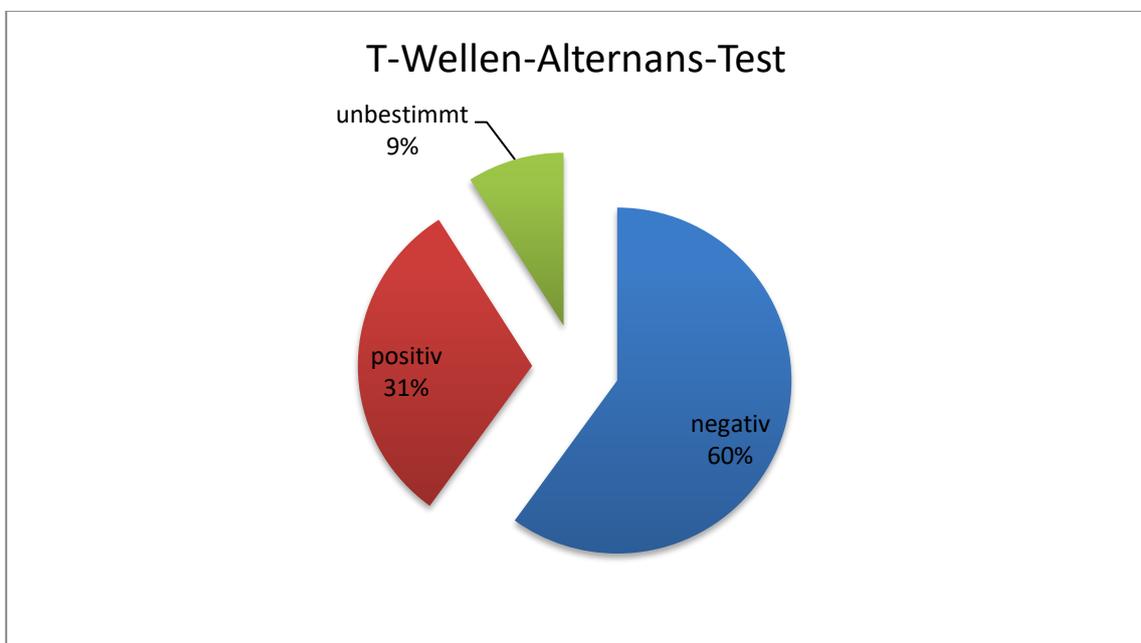


Abb. 8: TWA-Ergebnis-Verteilung im Gesamtkollektiv

Die Ergebnisse in den einzelnen Erkrankungsgruppen stellen sich wie folgt in Abb. 9 dar:

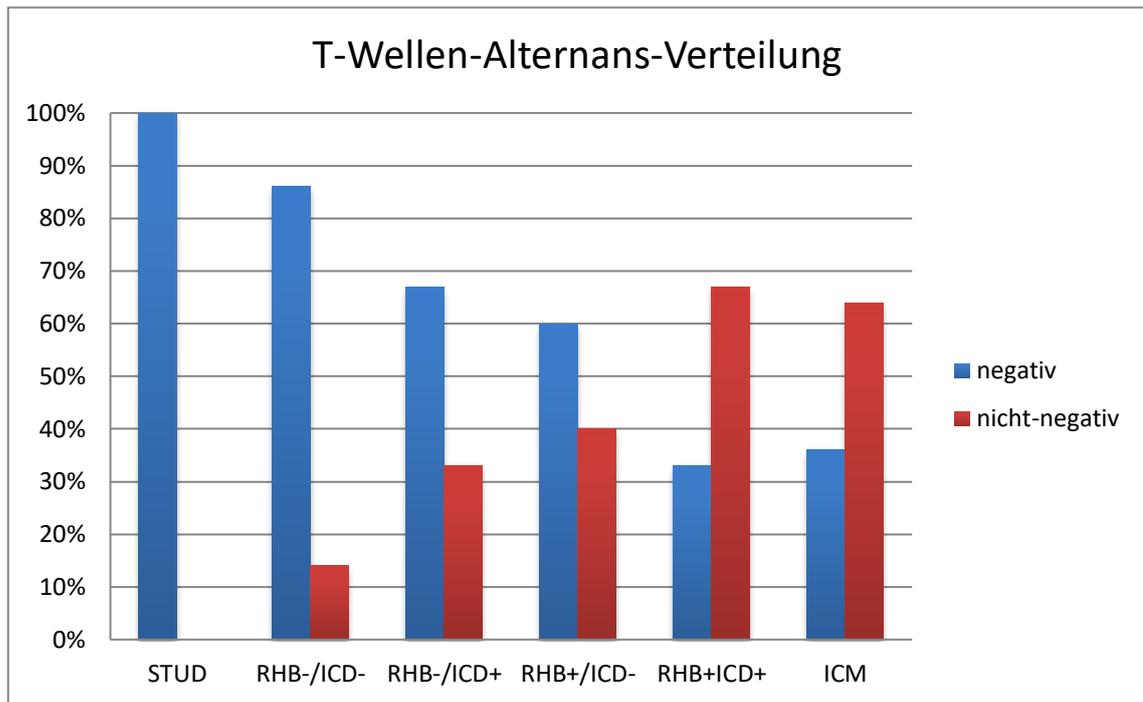


Abb. 9: TWA-Verteilung in den einzelnen Erkrankungsgruppen

Alle 16 herzgesunden Probanden (100%) hatten nach den von Bloomfield et al. 2002 erstellten T-Wellen-Alternans Befundungs-Regeln einen negativen T-Wellen-Alternans-Test.

In der Gruppe RHB-/ICD- konnten alle sieben Patienten einem fahrradergonomischen T-Wellen-Alternans-Test unterzogen werden. Davon wiesen sechs Patienten (86%) einen negativen T-Wellen-Alternans-Test auf. Ein Patient (14%) zeigte einen unbestimmbaren TWA-Test. Gründe hierfür waren zu ausgeprägte Störsignale (Noise) bzw. zu viele Extrasystolen (>10%) während der Aufzeichnung.

In der Gruppe RHB-/ICD+ konnte von neun der 14 Patienten (64%) ein TWA-Test erstellt werden. Hierbei hatten sechs Patienten (67%) einen negativen, zwei Patienten (22%) einen positiven und ein Patient (11%) einen unbestimmbaren TWA-Test. Auch hier war ein zu großer Störpegel bzw. zu viele Extrasystolen während der Untersuchung der Grund für das unbestimmte Ergebnis.

In dieser Gruppe wurden acht TWA-Tests (89%) mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Ein TWA-Test (11%) wurde mit Hilfe einer biventrikulären Stimulation über ein passendes ICD-Abfrage-Gerät generiert.

In der Gruppe RHB+/ICD- konnte bei zehn von 13 Patienten (77%) ein TWA-Test durchgeführt werden. Sechs Patienten (60%) zeigten einen negativen und vier Patienten (40%) einen positiven TWA-Test. Hier erfolgten neun TWA-Tests (90%) mittels einer Fahrradergometrie. Ein TWA-Test (10%) konnte mit Hilfe einer atrialen Stimulation des Schrittmachers des Patienten über ein passendes Schrittmacher-Abfrage-Gerät durchgeführt werden. Der betreffende Patient wurde auf Grund einer Sinusknoten-Dysfunktion mit einem Herzschrittmacher versorgt. Deshalb konnte die Herzfrequenz-Steigerung über den Schrittmacher aktiviert werden.

In der Gruppe RHB+/ICD+ konnten drei von den sieben Patienten (43%) einem TWA-Test unterzogen werden. Von diesen wies einer einen negativen (33%) und zwei Patienten einen positiven (67%) TWA-Test auf. Hier wurden zwei TWA-Tests (67%) mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Ein TWA-Test (33%) konnte über eine biventrikuläre Stimulation des Schrittmachers durchgeführt werden.

In der Kontroll-Gruppe der ICM-Patienten war bei allen 33 Patienten das Ergebnis eines TWA-Tests verfügbar: Bei zwölf Patienten (36%) fand sich ein negatives und bei 16 Patienten (48%) ein positives Ergebnis, die übrigen fünf Tests (15%) zeigten ein unbestimmbares Resultat. Gründe dafür waren hauptsächlich vorzeitige Erschöpfung der Patienten und zu viele Störsignale während der Aufzeichnung.

In dieser Gruppe wurden 24 TWA-Tests (73%) mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Sechs Patienten (18%) wurden atrial und drei Patienten (9%) biventrikulär über ihren ICD stimuliert.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der maximalen negativen Herzfrequenz während der TWA-Messung in den einzelnen Erkrankungsgruppen:

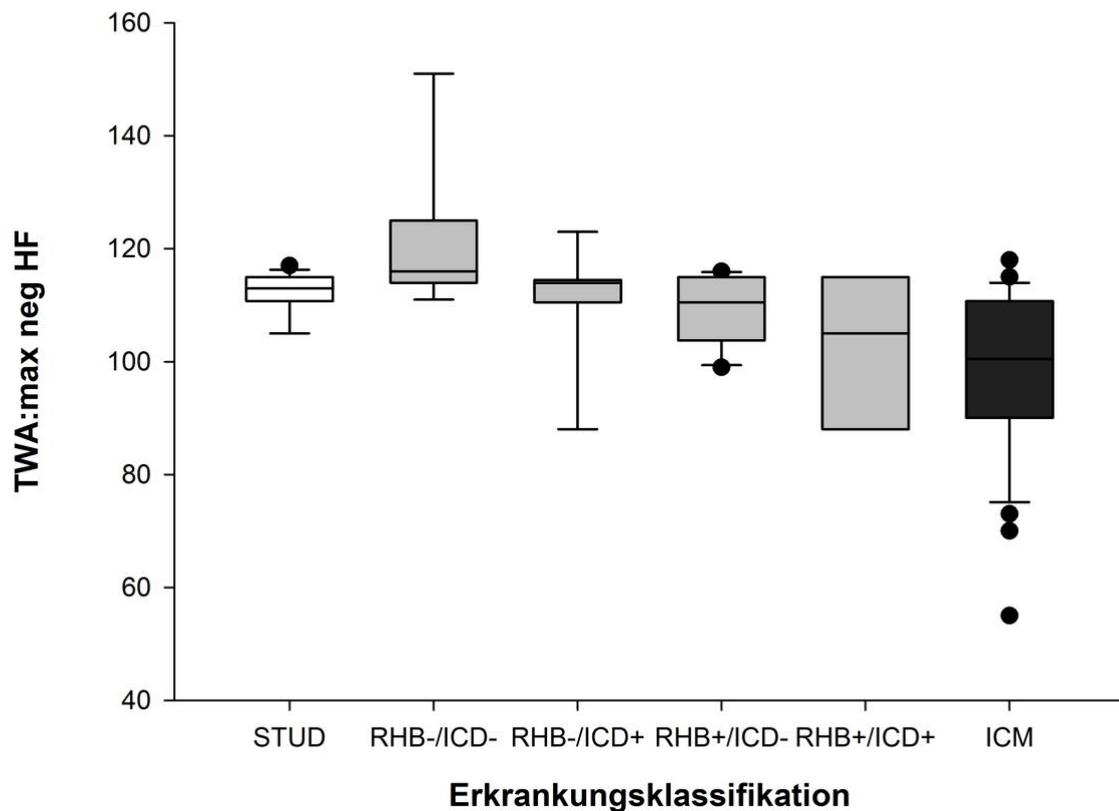


Abb. 10: Verteilung der maximal negativen Herzfrequenz während der TWA-Messung

Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse der herzgesunden Kontrollgruppe und der RHB-/ICD-Gruppe mit einem p-Wert < 0,01. Dies ist ein hochsignifikanter Unterschied im Vergleich zu der ICM-Gruppe. Auch die Ergebnisse der RHB-/ICD+ Gruppe zeigen mit einem p-Wert < 0,05 eine eindeutige Signifikanz im Vergleich zu der ICM-Kontrollkohorte.

### **3.4. Ergebnisse der 24-Stunden-Langzeit-EKG-Messungen**

#### **3.4.1. Allgemeine Daten**

Von insgesamt 90 Studienteilnehmern konnte bei 84 Probanden (93%) ein 24-Stunden-EKG aufgezeichnet werden. Sechs Patienten lehnten aus beruflichen oder privaten Gründen die Durchführung ab.

Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer betrug im Gesamtkollektiv 22,12 ( $\pm 0,84$ ) Stunden.

#### **3.4.2. Ergebnisse zur Herzfrequenzvariabilität**

##### **3.4.2.1. SDNN**

Die absoluten SDNN-Werte lagen im Gesamtkollektiv zwischen 34 ms und 369 ms.

Wie bereits oben beschrieben wurden Werte  $> 100$  ms als normal, Werte  $< 100$  ms als pathologisch und Werte  $< 50$  ms als hochpathologisch gewertet. Die SDNN-Ergebnisse der sechs untersuchten Patientengruppen stellten sich wie folgt dar.

Die SDNN aller 16 Probanden der herzgesunden Kontrollgruppe lagen über 100 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe betrug 159 ms.

Bei sechs Probanden aus der RHB-/ICD- Gruppe (86%) ergab sich eine SDNN von über 100 ms. Bei einem Probanden blieb diese unter 100 ms. Als Mittelwert erhielt man bei dieser Gruppe 159 ms.

Bei elf Probanden aus der RHB-/ICD+ Gruppe (79%) stellte sich die SDNN mit über 100 ms im Normalbereich dar, bei zwei Probanden blieb sie unter 100 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe berechnete sich zu 138 ms.

Bei sieben Probanden aus der RHB+/ICD- Gruppe (54%) lag die SDNN über 100 ms. Die SDNN eines Probanden lag unter 100 ms und der Mittelwert in dieser Gruppe betrug 137 ms.

Bei fünf Probanden der RHB+/ICD+ Gruppe (71%) lag die SDNN über 100 ms. Die SDNN eines Probanden lag unter 100 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe betrug 140 ms.

Bei zehn Probanden der ICM-Kontrollgruppe lag die SDNN über 100 ms. Bei insgesamt 23 Probanden blieb die SDNN unter 100ms, bei vier dieser Probanden sogar unter 50 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe wurde mit 89 ms bestimmt.

In Abbildung 11 sind die Mittelwerte der SDNN in den einzelnen Erkrankungsgruppen aufgetragen: Auch wenn ein hoher Anteil der SDNN-Werte im pädiatrisch-kardiologischen Kollektiv mehr als 100 ms betrug, ist doch ein Trend erkennbar, dass die mittlere SDNN von links nach rechts abnimmt.

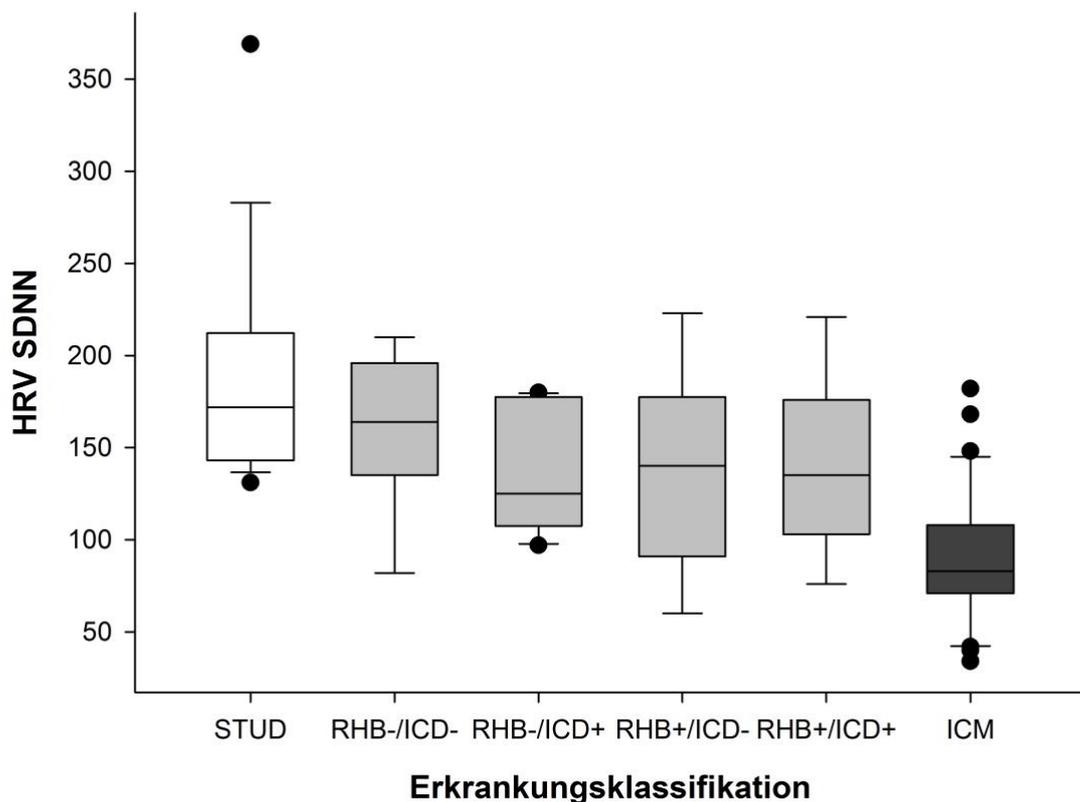


Abb. 11: Ergebnisse der SDNN-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen

Abbildung 11 zeigt, dass sich die Ergebnisse der SDNN-Messung der herzgesunden Kontrollgruppe und der RHB-/ICD- Gruppe mit einem p-Wert  $< 0,01$  hochsignifikant unterscheiden im Vergleich zur ICM-Kontrollgruppe. Die SDNN-Messungs-Ergebnisse

der RHB-/ICD+ Gruppe unterscheiden sich mit einem p-Wert  $< 0,05$  jeweils signifikant im Vergleich zur herzgesunden und zur ICM- Kontrollgruppe.

#### **3.4.2.2. RMSSD**

Die absolute RMSSD lag im Gesamtkollektiv zwischen 78 ms als Maximum und 4 ms als Minimum. Hier wurde eine RMSSD unter 20 ms, wie bereits weiter oben beschrieben als ungünstig gewertet. Die Ergebnisse der sechs unterschiedlichen untersuchten Patientengruppen stellten sich wie folgt dar.

Von den 16 Probanden der herzgesunden Kontrollgruppe konnte bei allen (100%) eine RMSSD über 20 ms ermittelt werden, der Mittelwert lag bei 42 ms.

Bei sechs Probanden der RHB-/ICD- Gruppe (86%) lag die RMSSD über 20 ms. Bei einem Probanden (14%) blieb die RMSSD unter 20 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe betrug 36 ms.

Bei neun Probanden (69%) aus der RHB-/ICD+ Gruppe erhielt man eine RMSSD über 20ms. Bei vier Probanden (31%) lag die RMSSD unter 20 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe errechnete sich zu 37 ms.

Neun Probanden (75%) der RHB+/ICD- Gruppe erreichten eine RMSSD über 20ms, drei Probanden (25%) unter 20 ms. Der Mittelwert dieser Gruppe wurde zu 25 ms bestimmt.

Bei vier Probanden (67%) aus der RHB+/ICD+ Gruppe wiesen eine RMSSD über 20 ms. Bei zwei Probanden (33%) aus dieser Gruppe lag die RMSSD unter 20 ms. Hier befand sich der Mittelwert bei 24 ms.

Bei 17 Probanden (52%) aus der ICM-Kontrollgruppe übertraf die RMSSD einen Wert von 20 ms. Bei 16 Probanden (48%) unterschritt die RMSSD die Grenze von 20 ms. Der Mittelwert wurde mit 21 ms berechnet.

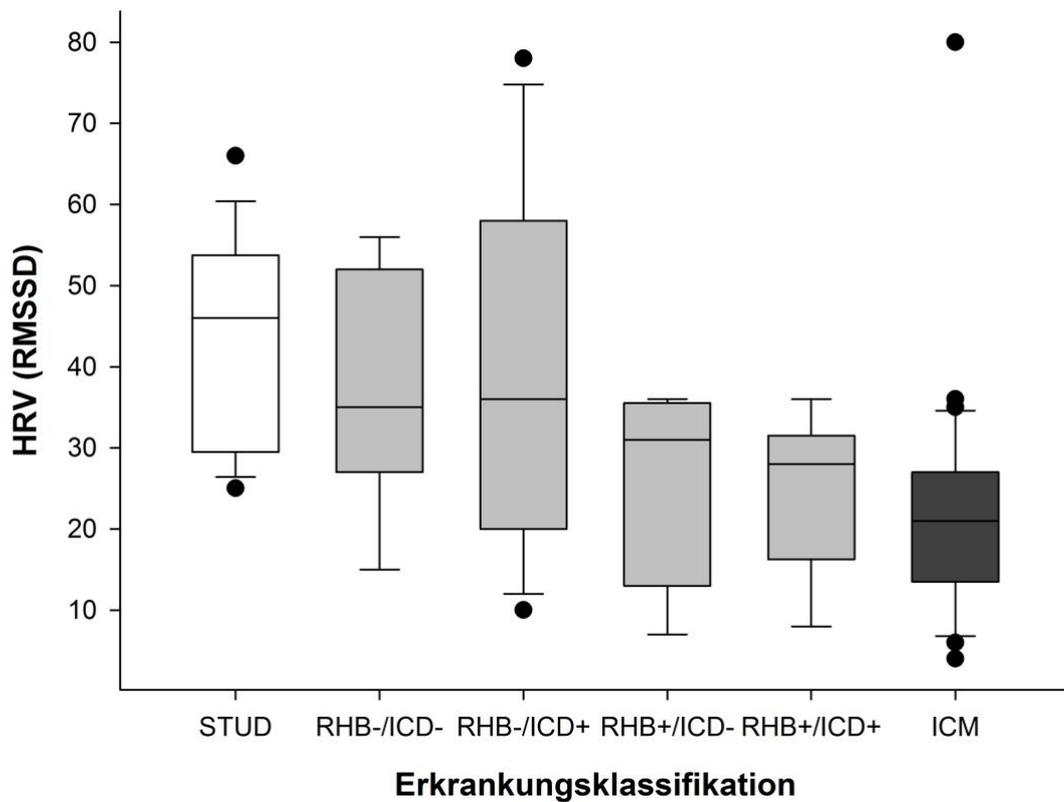


Abb. 12: Ergebnisse der RMSSD-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen

In Abbildung 12 ist zu erkennen, dass die RMSSD-Werte mit zunehmender Erkrankungsschwere wie zuvor angenommen kleiner werden.

### 3.4.3. Ergebnisse zur Herzfrequenz-Turbulenz (HRT)

Zum Verständnis sei zunächst nochmals erwähnt, dass die HRT nicht aus jedem Langzeit-EKG berechnet werden kann. Dies ist methodenbedingt, da eine ausreichende Zahl an ventrikulären Extrasystolen während des Aufzeichnungszeitraumes auftreten muss. Dies war bei 64 von 84 (76%) Probanden der Fall.

#### **3.4.3.1. Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS)**

In der herzgesunden Kontrollgruppe konnten von 16 Langzeit-EKGs bei sechs (37,5%) Probanden die beiden Parameter berechnet werden. Der Mittelwert für *turbulence onset* lag in dieser Gruppe bei -4,9. Für *turbulence slope* ergab sich in dieser Gruppe ein Mittelwert von 5,5.

In der RHB-/ICD- Gruppe konnten fünf von sieben (71,4%) Langzeit-EKGs in Bezug auf *turbulence onset* und *turbulence slope* ausgewertet werden. Hier ergab sich für *turbulence onset* ein Mittelwert von -2,7. Der Mittelwert für *turbulence slope* lag hier bei 7,8.

Bei der RHB-/ICD+ Gruppe konnten bei acht von 13 (61,5%) aufgezeichneten Langzeit-EKGs *turbulence onset* und *turbulence slope* berechnet werden. Der Mittelwert für *turbulence onset* betrug in dieser Gruppe -2,2. Der Mittelwert für *turbulence slope* ist hier mit 11,2 berechnet worden.

In der RHB+/ICD- Gruppe konnte bei allen neun (100%) aufgezeichneten Langzeit-EKGs *turbulence onset* und *turbulence slope* berechnet werden. Der *turbulence onset*-Mittelwert betrug hier -0,7 und der *turbulence slope*-Mittelwert 8,8.

Bei der RHB+/ICD+ Gruppe konnten von sieben aufgezeichneten Langzeit-EKGs sechs (85,7%) im Hinblick auf *turbulence onset* und *turbulence slope* ausgewertet werden. Als Mittelwerte haben sich hier für *turbulence onset* -1,5 und für *turbulence slope* 5,6 ergeben.

In der ICM-Kontrollgruppe konnte bei 31 von 33 (93,9%) Langzeit-EKGs *turbulence onset* und *turbulence slope* berechnet werden. Die Mittelwerte in dieser Gruppe waren wie folgt: *turbulence onset* -0,01 und *turbulence slope* 3,01.

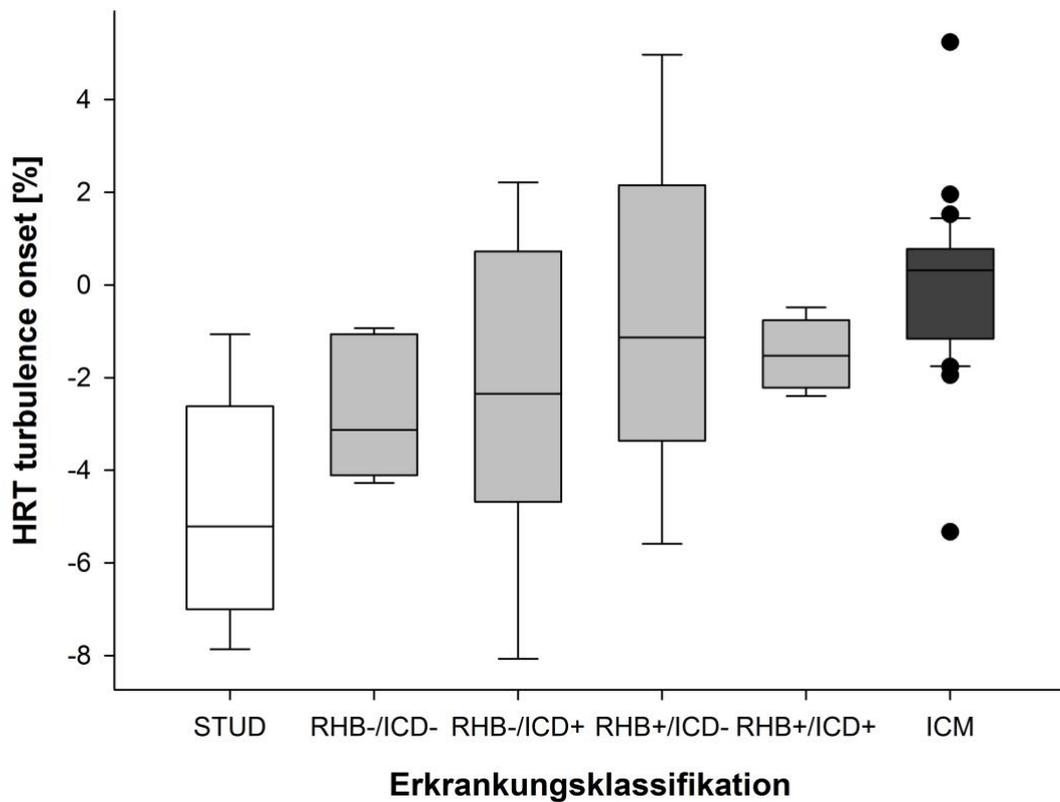


Abb. 13: Ergebnisse der HRT *turbulence onset*-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen

In Abbildung 13 sind die ermittelten Daten zur *turbulence onset* als Boxplot bildlich dargestellt. Auch hier ist zu sehen, dass sich die Ergebnisse der herzgesunden Kontrollgruppe mit einem p-Wert  $< 0,01$  erwartungsgemäß hochsignifikant unterscheiden im Vergleich zur ICM-Kontrollgruppe. Ebenfalls ist zu erkennen, dass sich die Ergebnisse der RHB+/ICD- Gruppe mit einem p-Wert  $< 0,05$  signifikant im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe unterscheiden.

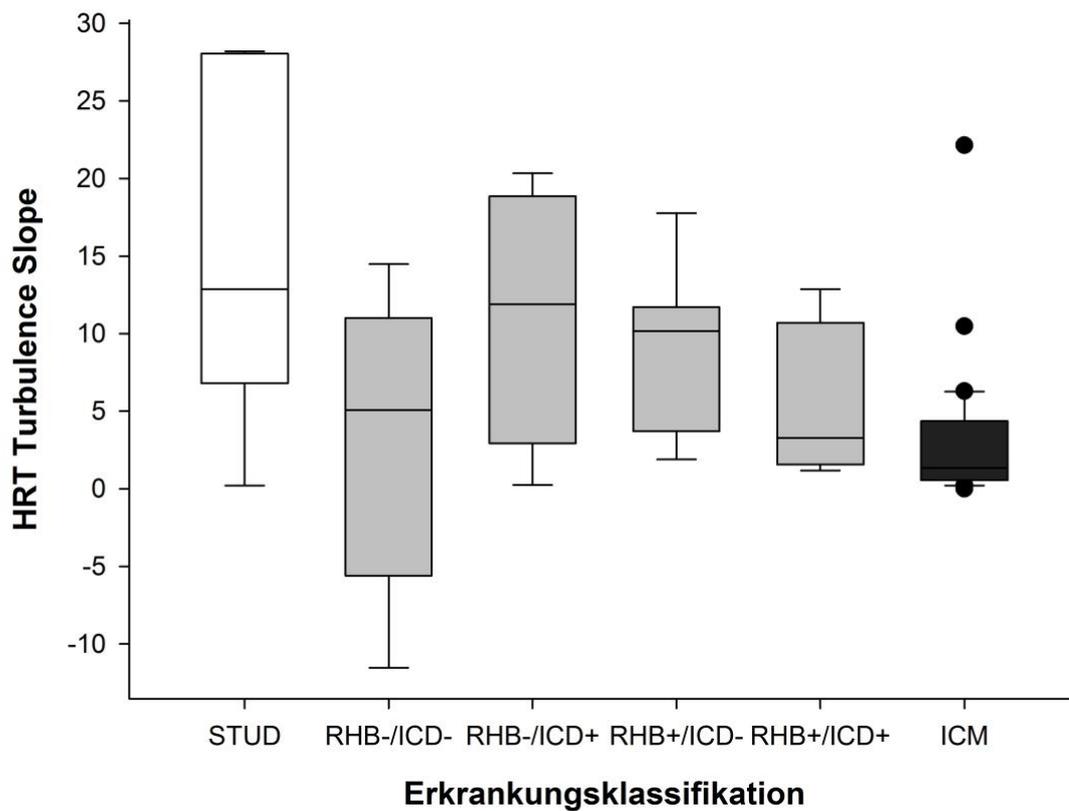


Abb. 14: Ergebnisse der HRT *turbulence slope*-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen

Abbildung 14 zeigt ein Boxplot-Diagramm zur Veranschaulichung der Ergebnisse der HRT *turbulence slope*. Abgesehen von einem Ausreißer in der RHB-/ICD- Gruppe nimmt TS mit zunehmender erwarteter Krankheitsschwere im Trend ab. Auch hier wird bei der herzgesunden Kontrollgruppe und bei der Gruppe RHB+/ICD- ein Signifikanzniveau gegenüber der ICM-Kontrollgruppe erreicht.

### 3.4.3.2. HRT-Kategorien

Die HRT-Kategorien werden wie folgt eingeteilt:

- HRT-Kategorie 0: Beide Parameter mit Messwerten im günstigen Bereich, also  $TO < 0\%$  **UND**  $TS > 2,5$  ms/RR-Intervall, einem niedrigen Risiko entsprechend.
- HRT-Kategorie 1: Ein Parameter mit Messwerten im günstigen Bereich, also  $TO > 0\%$  **ODER**  $TS < 2,5$  ms/RR-Intervall, einem mittleren Risiko entsprechend.
- HRT-Kategorie 2: Kein Parameter mit Messwerten im günstigen Bereich, also  $TO > 0\%$  **UND**  $TS < 2,5$  ms/RR-Intervall, einem hohen Risiko entsprechend (Schmidt und Malik 1999, Bauer und Malik 2008).

Zur Beurteilung des Arrhythmie-Risikos anhand des Langzeit-EKGs haben sich für die sechs unterschiedlichen Patientenkohorten die folgenden Werte ergeben, welche in Abbildung 15 graphisch zusammengefasst sind.

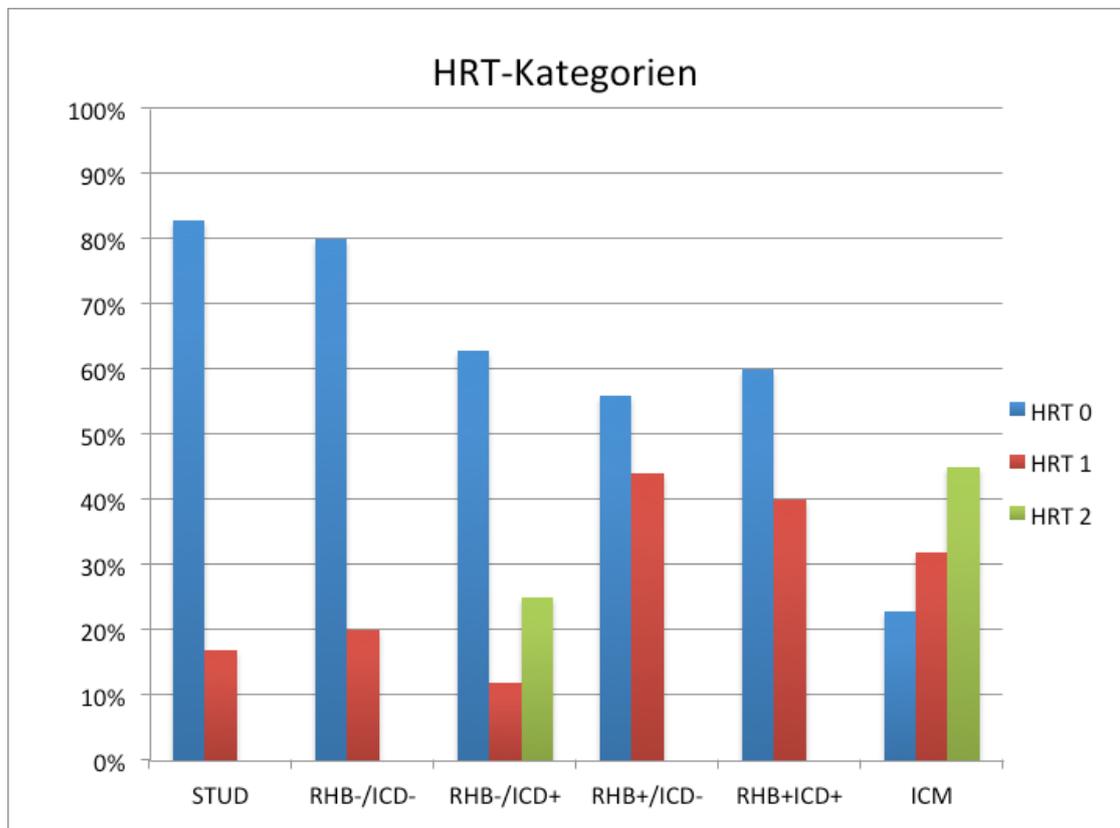


Abb. 15: Verteilung der HRT-Kategorien in den einzelnen Erkrankungsgruppen

Innerhalb der herzgesunden Studentengruppe erfüllten die Parameter der HRT bei einem Probanden (17%) die Bedingungen der HRT Kategorie 1 und bei den übrigen fünf (83%) die der HRT Kategorie 0.

Vier Probanden (80%) der RHB-/ICD- Gruppe erfüllten ebenfalls die Kriterien für die HRT Kategorie 0, ein Proband (20%) die der HRT Kategorie 1.

In der RHB-/ICD+ Gruppe erfüllten fünf Probanden (62,5%) die Kriterien der HRT Kategorie 0, ein Proband (12,5%) die der HRT Kategorie 1 und zwei Probanden (25%) die der HRT Kategorie 2.

Bei der RHB+/ICD- erfülltem fünf Probanden (55,5%) die Parameter der HRT Kategorie 0 und vier Probanden (44,5%) die der HRT Kategorie 1.

Drei Probanden (60%) der RHB+/ICD+ Gruppe erfüllten die Parameter der HRT Kategorie 0, zwei Probanden (40%) die der HRT Kategorie 1.

Innerhalb der ICM-Kontrollgruppe erfüllten sieben Probanden (22,6%) die Kriterien der HRT Kategorie 0, zehn Probanden (32,3%) die der HRT Kategorie 1 und 14 Probanden (45,1%) erfüllten die Kriterien für die HRT Kategorie 2.

#### **3.4.3.3. Acceleration Capacity, Deceleration Capacity und Deceleration Capacity-Kategorien**

Als weiterer Parameter wurde die Fähigkeit des Sinusknotens den Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole zu beschleunigen bzw. zu bremsen, *acceleration* und *deceleration capacity* genannt, berechnet, was bei allen 84 Langzeit-EKGs möglich war. Die *deceleration capacity* wurde anschließend kategorial betrachtet und in drei definierte *deceleration capacity (DC)*-Kategorien unterteilt, um das Arrhythmierisiko entsprechend abschätzen zu können.

Für alle 84 Langzeit-EKGs ergaben die Berechnungen *acceleration capacity* durchwegs negative Werte, was laut der entsprechenden Literatur als normal angesehen wird (Bauer und Malik 2006).

Die einzelnen Ergebnisse für die *deceleration capacity* und entsprechend der *deceleration capacity*-Kategorien stellten sich in den sechs unterschiedlichen Patientenkohorten wie folgt dar.

Abbildung 16 zeigt die kategoriale Betrachtung der *deceleration capacity* Kategorien in den verschiedenen Erkrankungsgruppen.

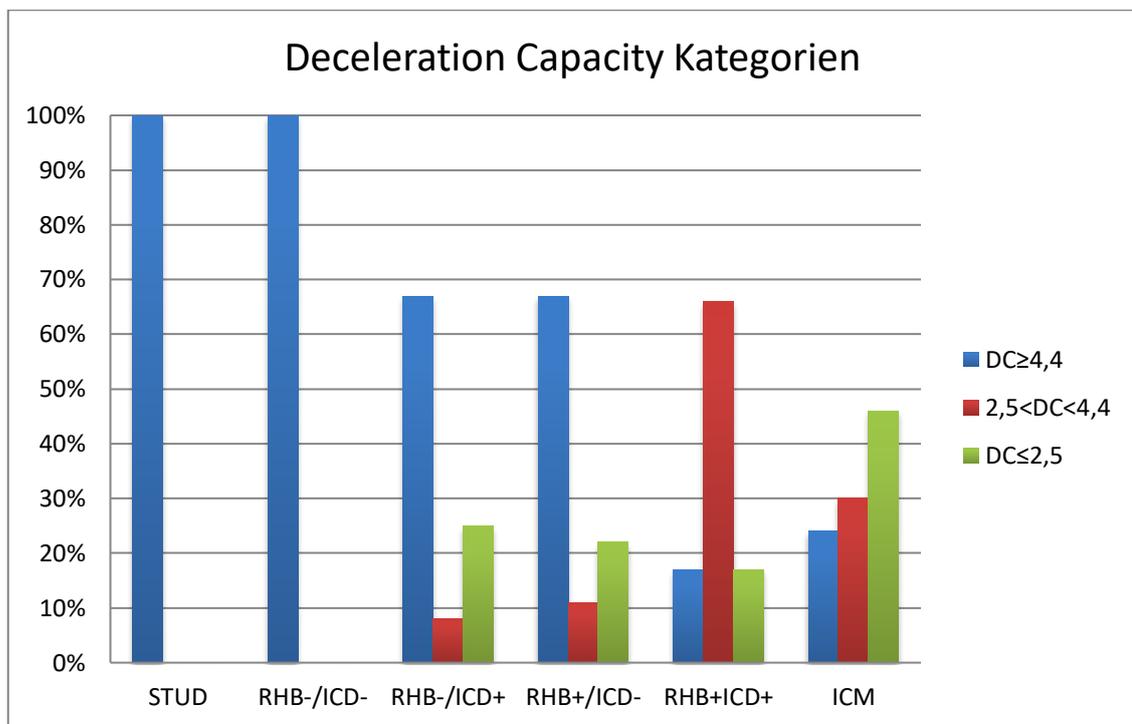


Abb. 16: Verteilung der *deceleration capacity*-Kategorien in den einzelnen Erkrankungsgruppen

Alle sechzehn herzgesunden Studenten (100%) konnten der DC-Kategorie 0 zugeteilt werden.

Auch die sieben Probanden (100%) der RHB-/ICD- Gruppe erfüllten die Kriterien für die DC-Kategorie 0.

Acht Probanden (66,7%) der RHB-/ICD+ Gruppe konnten in die DC-Kategorie 0 eingeteilt werden. Ein Proband (8,3%) erfüllte die Kriterien für die DC-Kategorie 1. Drei Probanden (25%) dieser Gruppe wurden der DC-Kategorie 2 zugeteilt.

Bei der RHB+/ICD- Gruppe konnten sechs Probanden (66,7%) zur DC-Kategorie 0 gerechnet werden. Ein Proband (11,1%) wurde der DC-Kategorie 1 und zwei Probanden (22,2%) der DC-Kategorie 2 zugeteilt.

Ein Proband (16,7%) der RHB+/ICD+ Gruppe konnte der DC-Kategorie 0 zugeteilt werden. Vier Probanden (66,7%) erfüllten die Kriterien für die DC-Kategorie 1 und ein Proband (16,7%) für die DC-Kategorie 2.

Innerhalb der ICM-Kontrollgruppe konnten acht Probanden (24,2%) der DC-Kategorie 0 zugeteilt werden. Zehn Probanden (30,3%) erfüllten die Kriterien für die DC-Kategorie 1 und 15 Probanden (45,5%) mussten in die DC-Kategorie 2 eingeteilt werden.

### 3.4.4. Ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden

In Abbildung 17 ist die Verteilung der ventrikulären Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden in den einzelnen definierten Erkrankungsgruppen graphisch dargestellt. Hierbei ist die Zunahme der ventrikulären Extrasystolen mit der Zunahme der Erkrankungsschwere erkennbar.

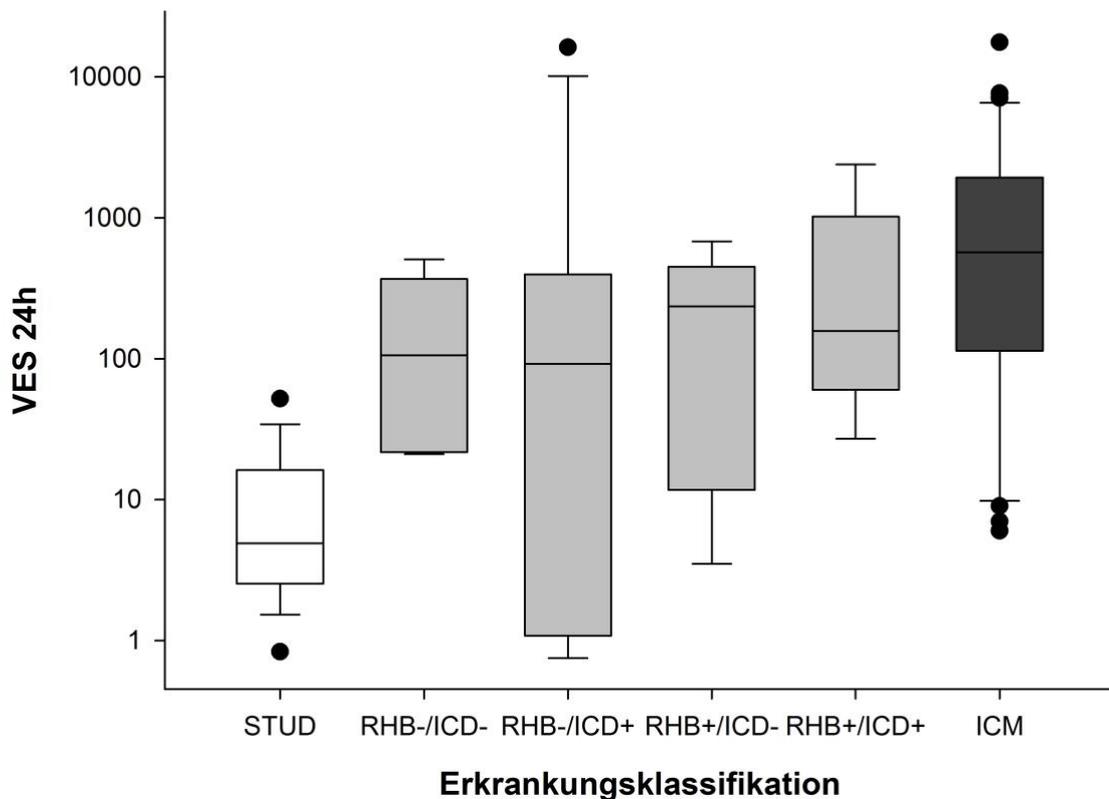


Abb. 17: Verteilung der VES/24h in den einzelnen Erkrankungsgruppen

Die Zahl der VES normiert auf 24 Stunden unterschied sich in den Gruppen wie folgt: Bei den gesunden Probanden trat eine geringe Anzahl an VES auf. Die Probanden aus der kinder-kardiologischen Ambulanz zeigten eine ähnliche Häufung der VES-Anzahl ganz unabhängig von den vorher definierten Subgruppen. Allerdings ist ein deutlicher Trend erkennbar, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung innerhalb der pädiatrisch-kardiologischen Patientenkohorte die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden zunimmt. In der Gruppe der ICM-Patienten traten

die meisten VES innerhalb von 24 Stunden, im Vergleich zu den anderen untersuchten Patientengruppen, auf. Die Ergebnisse der pädiatrisch-kardiologischen Probanden lagen zwischen denen der gesunden Probanden und denen der Kontrollpatienten mit ischämischer Kardiomyopathie.

### **3.5. Nachbeobachtungszeit**

Während des Nachbeobachtungszeitraumes von im Mittel 3,6 Jahren verstarben in der ICM-Kontroll-Gruppe acht Patienten (24,2%). Bei zwei weiteren Patienten dieser Gruppe (6,1%) wurde die Abgabe von adäquaten ICD-Schocks festgestellt. Im gleichen Zeitraum wurde ein Patient (2,4%) des heterogenen Patientenkollektivs der pädiatrisch-kardiologischen Ambulanz erfolgreich reanimiert. Grund der Reanimation war in diesem Fall eine tachykarde Herzrhythmusstörung. Dieser Patient war zuvor in der RHB+/ICD- Gruppe eingeteilt. Todesfälle oder adäquate ICD-Schocks sind im pädiatrisch-kardiologischen Patientenkollektiv nicht aufgetreten. In der herzgesunden Kontrollgruppe sind während des Beobachtungszeitraumes keinerlei Endpunkte oder anderweitige Komplikationen aufgetreten.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Überprüfung der Hypothesen**

Der plötzliche Herztod ist eine gefürchtete Komplikation sowohl bei Patienten mit ischämischer oder dilativer Kardiomyopathie als auch bei Patienten mit angeborenem Herzfehler. Nach wie vor besteht die Herausforderung der kardiologischen Forschung darin, die Patienten mit einem erhöhten Risiko möglichst einfach und zuverlässig zu identifizieren, um sie dann entsprechend therapieren zu können.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die für ischämische Kardiomyopathie bereits etablierten nicht-invasiven Risikoparameter auch bei Patienten mit angeborenem Herzfehler pathologische Befunde ergeben. Zumindest für einen Teil der Parameter konnte dabei auch gezeigt werden, dass sich die Werte von bestimmten Subgruppen des pädiatrisch-kardiologischen Kollektivs und der gesunden Kontrollgruppe signifikant unterscheiden. Auch ist ein Trend erkennbar, dass diese Parameter bei Patienten mit angeborenem Herzfehler, für die ein höheres Risiko erwartet wird, nahezu durchgehend pathologischer ausfallen als bei denen, für die ein niedrigeres Risiko erwartet wird. Außerdem ist das Risiko geringer ausgeprägt als das von Erwachsenen mit ischämischer Kardiomyopathie und eingeschränkter LV-Funktion. Auch zu dieser Kontrollgruppe bestanden Unterschiede, für die zumindest teilweise Signifikanzniveau erreicht wurde.

Dabei stimmt die Ergebnisverteilung der Risikomarker mit den Unterschieden in der Ereignisrate (ICD-Schock, Reanimation, Tod) während der Nachbeobachtungszeit überein, die nämlich in der Kontrollgruppe der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie deutlich höher ausfiel. Allerdings fällt auch auf, dass im Kollektiv der Patienten mit angeborenem Herzfehler in über drei Jahren überhaupt nur ein einziges Ereignis aufgetreten ist, was so nicht erwartet war.

Mit dem Ziel, die Anwendbarkeit der nicht-invasiven Risikostratifikation im klinischen Alltag zu beschreiben, wurden bei dieser Arbeit die folgenden beiden Annahmen überprüft.

Mit der ersten Hypothese wurde erwartet, dass die nicht-invasiven Methoden zur Risikostratifikation bei den untersuchten Krankheitsbildern der Patienten mit angeborenen Herzfehlern auf ein erhöhtes Risiko hinweisen, Herzrhythmusstörungen zu erleiden im Vergleich zu der herzgesunden Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die zuvor angenommenen Hypothesen für die einzelnen Patientengruppen und nicht-invasive Risikomarker verifiziert werden konnten. Es konnte klar gezeigt werden, dass in der herzgesunden Kontrollgruppe durchweg nicht-pathologische Risikomarker beobachtet wurden, analog kam es in der Langzeitbeobachtung zu keinem klinischen Ereignis.

Des Weiteren geht aus der vorliegenden Studie hervor, dass die Risikomarker mit zunehmendem Risiko für Herzrhythmusstörungen durch die Grunderkrankung meistens auch zunehmend pathologischer ausfallen. Das wurde durchweg für die SAECG-Aufzeichnungen beobachtet.

Für den TWA konnte dies zwar nicht so eindrücklich mit signifikanten Unterschieden gezeigt werden. Es ist aber im Trend dennoch zu erkennen, dass die Probanden mit zunehmendem Erkrankungsrisiko auch häufiger einen positiven TWA-Test aufgewiesen haben als die Probanden der herzgesunden Kontrollgruppe.

Auch die aus den Langzeit-EKG-Aufzeichnungen berechneten Risikomarker zeigen, dass die Probanden mit zunehmender Erkrankungsschwere ein zunehmendes Risiko für Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu den herzgesunden Probanden entwickeln können.

Im Rahmen der zweiten Hypothese wurde erwartet, dass im Vergleich zur Hochrisiko-Kontrollgruppe die nicht-invasiven Risikomarker auf ein geringeres Risiko für Herzrhythmusstörungen für die untersuchten Patienten mit angeborenen Herzfehlern hinweisen. Die erhobenen Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass die nicht-invasiven Risikomarker bei der herzgesunden Kontrollgruppe ein deutlich geringeres Risiko für Herzrhythmusstörungen aufweisen und bei der Hochrisiko-Kontrollgruppe auf ein deutlich erhöhtes Risiko hinweisen. Dies lässt sich auch anhand aller in dieser Studie erhobenen EKG-Aufzeichnungen erkennen.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes von im Mittel 3,6 Jahren ergaben sich für die definierten Gruppen die folgenden Endpunkte.

Innerhalb der ICM-Kontrollgruppe verstarben acht Patienten, zwei Patienten dieser Gruppe erhielten adäquate ICD-Schocks. Aus dem gesamten heterogenen Patientenkollektiv der kinder-kardiologischen Ambulanz wurde während des Nachbeobachtungszeitraumes ein Patient auf Grund von tachykarden Herzrhythmusstörungen erfolgreich reanimiert. Weitere Endpunkte sind weder im pädiatrisch-kardiologischen Patientenkollektiv noch in der herzgesunden Kontrollgruppe aufgetreten.

## **4.2. Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien**

Die Studie hat gezeigt, dass etablierte nicht-invasive Risikomarker pathologische Ergebnisse bei Patienten mit angeborenem Herzfehler aufweisen.

Daher könnten diese Risikomarker hilfreich sein, um das Risiko eines SCD bei Patienten mit angeborenem Herzfehler abzuschätzen.

Die Anzahl an Studien zur nicht-invasiven Risikostratifikation bei Patienten mit angeborenem Herzfehler ist limitiert. Im Gegensatz dazu existieren zahlreiche Studien in Bezug auf nicht-invasive Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod bei Erwachsenen.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie mit den bisherigen Erkenntnissen der klinischen Forschung verglichen werden.

### **4.2.1. Interpretation der SAECG-Ergebnisse**

Bereits 1995 untersuchten Janousek und Paul insgesamt 113 Patienten, deren angeborener Herzfehler durch eine Ventrikulotomie korrigiert wurde. Damals waren die einzigen signifikanten Prädiktoren für einen SCD eine komplexe Herzkorrektur, eine niedrige RMS im SAECG und nsVTs im postoperativen 24-Stunden-Langzeit-EKG (Janousek und Paul 1995). Die im Rahmen unserer Studie erhobenen Daten zeigen ähnliche Tendenzen. Auch wenn nicht all unsere Ergebnisse signifikante Unterschiede

zeigen, so sind auch bei unseren Probanden mit zunehmender Erkrankungsschwere und Belastung des rechten Ventrikels zunehmende positive Spätpotentiale zu finden, was die Ergebnisse von Janousek und Paul aus dem Jahr 1995 bestätigt.

Ikeda und Sakurada haben 2001 die Rolle von Spätpotentialen und T-Wellen-Alternans zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes bei 44 Patienten mit Brugada-Syndrom evaluiert und mit den Ergebnissen von 30 herzgesunden Probanden verglichen. Spätpotentiale wurden bei den Patienten mit Brugada-Syndrom signifikant häufiger nachgewiesen als bei den herzgesunden Probanden. Ein Zusammenhang zwischen Spätpotentialen und dem plötzlichen Herztod wurden allerdings nicht gefunden (Ikeda und Sakurada 2001).

Bei Patienten mit ARVC konnte auch gezeigt werden, dass Spätpotentiale einen Indikator für die Schwere der Erkrankung darstellen, aber keinen Hinweis auf das Risiko des plötzlichen Herztodes bei den untersuchten Patienten geben können (Nava und Folino 2000). Auch in unserer Patientenkohorte nimmt die Inzidenz der positiven Spätpotentiale mit zunehmender Erkrankungsschwere zu. Gleichsam konnte auch in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Spätpotentialen und dem plötzlichen Herztod gezeigt werden.

#### **4.2.2. Interpretation der TWA-Ergebnisse**

In zahlreichen Studien wurde ein positiver TWA-Test mit einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod evaluiert. So ist der TWA-Test eine empfohlene Methode zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes (Goldberger und Cain 2008). Dennoch fehlen weiterhin aussagekräftige Ergebnisse, die einen klaren Zusammenhang zwischen plötzlichem Herztod und positivem T-Wellen-Alternans-Test aufzeigen.

Cheung und Weintraub haben im Jahr 2002 bei insgesamt 47 Patienten, die sich bei einer Fallotschen Tetralogie einer Korrektur-Operation am Herzen unterzogen haben, TWA-Tests durchgeführt. Von 31 auswertbaren Tests, zeigten sieben Patienten (22,6%) ein positives Ergebnis. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Patienten nach einer Korrekturoperation eines angeborenen Herzfehlers häufiger einen positiven TWA-Test aufweisen als herzgesunde Probanden, aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen

einem positiven TWA-Test und dem plötzlichen Herztod konnte nicht erkannt werden (Cheung und Weintraub 2002). Bei unserer Studie kamen wir auf ein ähnliches Ergebnis. Von 29 auswertbaren TWA-Tests wiesen acht Patienten (27,6%) einen positiven Wert auf. Auch hier waren deutlich mehr positive TWA-Tests mit zunehmender Erkrankungsschwere zu verzeichnen. Dennoch konnten auch wir keinen direkten Zusammenhang zwischen einem positiven TWA-Test und dem plötzlichen Herztod verifizieren.

Bereits vor zehn Jahren haben Alexander und Cecchin T-Wellen-Alternans an einer 304 Patienten umfassenden Studienpopulation mit den unterschiedlichsten angeborenen Herzfehlern untersucht. Auch die Arbeitsgruppe um Alexander kam zu dem Schluss, dass bei Hochrisiko-Patienten bezüglich eines plötzlichen Herztodes deutlich häufiger ein positiver TWA auftritt, aber die Abwesenheit von TWA das Risiko für einen plötzlichen Herztod nicht komplett ausschließen kann (Alexander und Cecchin 2006).

In einer aktuelleren Studie wurde T-Wellen-Alternans bei 102 erwachsenen Patienten mit einem univentrikulären Herzen oder dem rechten Ventrikel als Systemventrikel untersucht und die Ergebnisse mit denen von 45 herzgesunden Probanden verglichen (Cieplucha und Trojnarski 2013). Man kam zu dem Ergebnis, dass positive TWA-Tests signifikant häufiger bei den Patienten mit den untersuchten Herzfehlern zu finden sind, als bei den herzgesunden Probanden. Auffallend bei dieser Studie war, dass die Inzidenz an positiven TWA-Tests deutlich höher bei Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten war, was zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten beigetragen hat (Cieplucha und Trojnarska 2013).

#### **4.2.3. Interpretation der Ergebnisse der ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden**

Zu ventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-Langzeit-EKG bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und einem damit verbundenem Risiko Herzrhythmusstörungen zu entwickeln, existieren kaum aussagekräftige Studien.

Im Gegensatz dazu existieren zahlreiche Studien, die im Rahmen der Erwachsenen-kardiologie einen Zusammenhang zwischen ventrikulären Extrasystolen und dem

plötzlichen Herztod herstellen (Bigger und Fleiss 1984, Maggioni und Zuanetti 1993 GISSI-2).

Vergleichbare Studien zum Auftreten von VES bei Patienten mit angeborenem Herzfehler sind deutlich seltener zu finden. In einer Studie aus dem Jahr 2012 haben Rodriguez und Moodie das Auftreten von Arrhythmien, wie z. B. supraventrikuläre Tachykardien oder AV-Block 1 bei Patienten mit angeborenem Herzfehler, anhand von 12-Kanal-EKGs und 24-Stunden-Langzeit-EKGs untersucht. Hierbei wurden in einer retrospektiven Analyse die verschiedenen EKGs von insgesamt 140 Patienten mit den unterschiedlichsten angeborenen Herzfehlern untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass ein Drittel der Patienten supraventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Tachykardien und höhergradige AV-Blöcke im Langzeit-EKG aufwiesen, wovon allerdings 80% der Patienten asymptomatisch blieben (Rodriguez und Moodie 2012).

In unserer Studie nahmen die VES mit der Erkrankungsschwere im kinder-kardiologischen Patientenkollektiv zu. Es blieben jedoch alle Patienten asymptomatisch.

Dies führt zu einer der wenigen Studien, die 2013 von Koyak und de Groot durchgeführt wurden. In dieser Studie wurden die ICD-Daten von 36 Patienten mit Fallotscher Tetralogie und primärprophylaktischer ICD-Versorgung retrospektiv analysiert mit dem Anspruch adäquate ICD-Schocks mit diversen Risikomarkern zu korrelieren. Nach 5,5 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigt die Studie, dass nur die Patienten mit symptomatischen nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien adäquate Schocks durch ihren ICD erhalten haben (Koyak und de Groot 2013). Bei unseren Patienten, die mit einem ICD versorgt worden sind, gab es während der 3,6 Jahren Nachbeobachtungszeit keine adäquaten Schocks. Des Weiteren waren keine Aufzeichnungen von symptomatischen oder gar asymptomatischen ventrikulären Tachykardien in unserer pädiatrisch-kardiologischen Patientenkohorte zu finden.

#### **4.2.4. Interpretation der HRV-Ergebnisse**

Vergleichbare Studien zum Zusammenhang zwischen HRV und Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit angeborenem Herzfehler sind nur vereinzelt vorhanden.

In einer Studie aus dem Jahr 2006 wurde die HRV von 60 Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Darunter befanden sich auch 27 Patienten mit einem univentrikulären Herzen; bei diesen wurde eine im Vergleich zu Patienten mit zwei Ventrikeln eine deutlich verminderte HRV festgestellt (Kaltman und Hanna 2006).

Obwohl in der Studie von Kaltman und Hanna primär die frequenzbezogenen Parameter der HRV berücksichtigt wurden und im Gegensatz dazu in unserer Studie nur die zeitbezogenen HRV-Parameter, so können wir dennoch vergleichbare Ergebnisse aufweisen. Auch in unserer Patientenkohorte nimmt die HRV mit zunehmender Erkrankungsschwere ab.

Der Zusammenhang zwischen der HRV und arrhythmischen Ereignissen, wie z.B. ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern, wurde 2012 von Battipaglia und Scalone untersucht. Von 30 Patienten waren 15 (50%) mit einem primärprophylaktischen ICD versorgt. Von allen Patienten wurde ein 24-Stunden-Langzeit-EKG aufgezeichnet. Fünf dieser Patienten (16,7%) erlitten während der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit primär arrhythmische Ereignisse im Rahmen von ventrikulären Tachykardien bzw. Kammerflimmern. Bei diesen Patienten waren alle HRV-Parameter signifikant erniedrigt im Vergleich zu den anderen Patienten. Nach Battipaglia können HRV-Analysen hilfreich sein, um bei ARVC-Patienten diejenigen mit einem erhöhten SCD-Risiko zu identifizieren (Battipaglia und Scalone 2012). Dennoch fehlen nach wie vor große Studien mit deutlich größeren Patientenkohorten, die diese Ergebnisse unterstützen könnten.

#### **4.2.5. Interpretation der HRT-Ergebnisse**

In einigen Studien konnte bereits bei Patienten aus der Erwachsenenkardiologie gezeigt werden, dass die HRT möglicherweise einen noch besseren Parameter zur

Identifikation von Patienten mit einem erhöhten SCD-Risiko darstellt als die HRV (Barthel und Schneider 2003, Lombardi und Tundo 2007, Cebula und Sredniawa 2012). Die HRT als nicht-invasiver Risikomarker wurde bei Patienten mit angeborenem Herzfehler bisher kaum untersucht. Eine Studie, die bei der Literaturrecherche identifiziert wurde, berichtet von 19 Patienten mit einer operativ korrigierten Fallotschen Tetralogie. Die dort gesammelten Ergebnisse wurden mit denen von 20 herzgesunden Probanden verglichen. Die Arbeitsgruppe um Davos und Moutafi fand heraus, dass TS und TO bei Patienten mit korrigierter Fallotscher Tetralogie signifikant unterschiedlich sind im Vergleich zu den herzgesunden Patienten. Zusätzlich entdeckten sie, dass die Veränderung des TO mit einer verringerten LVEF bzw. RVEF und einer Verringerung der frequenzbezogenen HRV-Parameter korreliert (Davos und Moutafi 2009). Unsere gesammelten Daten sind durchaus mit denen von Davos und Moutafi vergleichbar. Auch in unserer Studienpopulation zeigte ein Teil der Patienten signifikant unterschiedliche TO-Werte im Vergleich zu unserer herzgesunden Kontrollgruppe. Im direkten Vergleich mit unserer ICM-Kontrollgruppe zeigten vor allem unsere herzgesunde Kontrollgruppe und die pädiatrisch-kardiologische Kohorte mit geringerer Erkrankungsschwere deutlich signifikant unterschiedliche Werte. Dies würde die 2009 gefundenen Ergebnisse von Davos und Moutafi untermauern. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2006 berichtet von insgesamt 43 Patienten mit angeborenem Herzfehler in einem ähnlich willkürlichen gewählten Patientenkollektiv wie in der vorliegenden Studie. Die Arbeitsgruppe von Frau Lammers ermittelte die Parameter der HRT und der HRV anhand von 24-Stunden-Langzeit-EKGs als unabhängige prognostische Parameter des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit angeborenem Herzfehler (Lammers und Kaemmerer 2006). Dies konnte mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Mit zunehmender Erkrankungsschwere wurden auch unsere Studienpatienten in höhere HRT-Kategorien eingeordnet. Es erfolgte die Zuordnung einer Kategorie mit pathologischer Reaktion auf eine ventrikuläre Extrasystole. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der weiter oben genannten Studien mit Patienten aus der Erwachsenen-Kardiologie (Barthel und Schneider 2003, Lombardi und Tundo 2007, Cebula und Sredniawa 2012). Auch wenn die genannten Studien primär mit Postinfarkt-Patienten durchgeführt wurden, so zeigt unsere Studie mit Patienten mit angeborenem

Herzfehler vergleichbare Tendenzen und stützt somit die Annahme, dass die HRT eine prognostische Rolle spielt in der Identifikation von Patienten mit einem erhöhten SCD-Risiko unabhängig von der kardialen Genese.

#### **4.2.6. Interpretation der Ergebnisse von Deceleration Capacity und Acceleration Capacity**

Vergleichbare Studien zur Risikoabschätzung des plötzlichen Herztodes mit Hilfe von *deceleration* und *acceleration capacity* sind vor allem mit der speziellen Patientenkohorte mit angeborenen Herzfehlern kaum zu finden. Bereits 2006 wurden von Lammers und Kaemmerer die HRT und HRV als prognostische Parameter für den plötzlichen Herztod an einem vergleichbaren Patientenkollektiv wie der vorliegenden Studie untersucht. Die Studie aus dem Jahr 2006 von Bauer und Malik sei hier an dieser Stelle ebenfalls erwähnt. Es handelte sich um eine große prospektive multizentrische Studie mit insgesamt 2711 eingeschlossenen Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten. Bei allen Patienten wurde die *deceleration capacity* anhand eines 24-Stunden-Langzeit-EKG direkt nach dem akuten Ereignis beurteilt. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten zeigte sich, dass eine verminderte *deceleration capacity* mit einer erhöhten Mortalität bei Postinfarkt-Patienten einhergeht und in dieser Studie sogar eine größere Signifikanz aufwies als die Kombination von SDNN und einer reduzierten EF (Bauer und Malik 2006). Obwohl unsere Studie nicht vergleichbar ist, so lässt sich bei unseren Patienten ein Trend erkennen, der zeigt, dass mit zunehmender Erkrankungsschwere auch mehr Patienten eine verminderte *deceleration capacity* aufweisen.

Unsere Ergebnisse bezüglich positiver Spätpotentiale und positiver TWA-Test-Ergebnisse im Zusammenhang mit der Schwere der kardialen Erkrankung decken sich mit den in der Literatur gefundenen Ergebnissen (Janousek und Paul 1995, Ikeda und Sakurada 2001, Nava und Folino 2000; Cheung und Weintraub 2002, Alexander und Cecchin 2006, Cieplucha und Trojnarski 2013). Von daher erscheint die *deceleration capacity* nach den Ergebnissen in der vorliegenden Studie geeignet, um

Hochrisikopatienten für den plötzlichen Herztod in einem pädiatrisch kardiologischen Patientenkollektiv zu identifizieren.

#### **4.3. Stellung der nicht-invasiven Risikomarker in der aktuellen Risikostratifikation des SCD bei Patienten mit angeborenem Herzfehler**

Bei Patienten mit angeborenem Herzfehler können die Ursachen für Arrhythmien und den plötzlichen Herztod sehr unterschiedlich sein.

Gerade 2014 erschien ein State-of-the-Art-Paper von Khairy und Van Hare worin zahlreiche Studien und Empfehlungen für die Risikostratifikation von Patienten mit angeborenem Herzfehler beschrieben sind (Khairy und Van Hare 2014). So sind die Empfehlungen für die nicht-invasive Risikostratifikation bei symptomatischen Patienten mit angeborenem Herzfehler klar beschrieben. An erster Stelle werden eindeutig ein 12-Kanal-EKG und ein 24-Stunden-Langzeit-EKG zur differenzierten Arrhythmie-Diagnostik empfohlen (Crawford und Bernstein 1999, Czosek und Anderson 2013, Rodriguez und Moodie 2012). Als nächstes wird bereits die Implantation von Loop-Recordern empfohlen (Mondésert und Dubin 2014). Belastungs-EKGs spielen demnach zur Risikostratifikation nur eine untergeordnete Rolle und dienen bei symptomatischen Patienten zur genauen Differenzierung der Arrhythmien (Zipes und Camm 2006).

Für asymptomatische Patienten mit angeborenem Herzfehler wird eine regelmäßige Kontrolle in einem spezialisierten Zentrum für Patienten mit angeborenem Herzfehler empfohlen (Baumgartner und Bonhoeffer 2010). Bei asymptomatischen Patienten mit einem komplexen Herzfehler, wie zum Beispiel einer Transposition der großen Arterien, wird ein 12-Kanal-EKG alle zwölf Monate empfohlen (Khairy und Poirier 2007). Regelmäßige 24-Stunden-Langzeit-EKGs können bei asymptomatischen Patienten mit komplexen Herzfehlern über 35 Jahre sinnvoll sein (Czosek und Anderson 2013, Rodriguez und Moodie 2012).

Nach wie vor besteht die Herausforderung darin, Hochrisiko-Patienten für den plötzlichen Herztod richtig zu identifizieren (Walsh 2014). Die am besten untersuchte

Gruppe sind die Patienten mit Fallotscher Tetralogie, da dies einer der häufigsten angeborenen Herzfehler ist.

Das größte Risiko, Herzrhythmusstörungen bzw. einen plötzlichen Herztod zu erleiden, haben Patienten mit einer Transposition der großen Arterien, Patienten mit einem rechten Systemventrikel und Patienten, die an einem „univentrikulären“ Herzen leiden (Gallego und Gonzales 2012).

Als aktuell anerkannte nicht-invasive Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit einer korrigierten Fallotschen Tetralogie sind eine deutliche rechtsventrikuläre Vergrößerung (Daliento und Rizzoli 1999), eine QRS-Verlängerung im EKG (Gatzoulis und Till 1995) sowie nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien im 24-Stunden-Langzeit-EKG (Czosek und Anderson 2013, Koyak und Harris 2012) zu nennen. Trotz zahlreicher Studien zu diesem Thema ist der positiv prädiktive Wert dieser Risikomarker nach wie vor als äußerst gering einzuschätzen.

Auch wenn invasive Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel eine elektrophysiologische Untersuchung, in der vorliegenden Studie keine Rolle spielen, so konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass induzierbare ventrikuläre Tachykardien im Rahmen einer EPU mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit einer korrigierten Fallotschen Tetralogie einhergehen (Alexander und Walsh 1999, Khairy und Landzberg 2004).

Für das SCD-Risiko bei Patienten mit einer Transposition der großen Arterien, die mit einer Vorhofumkehr-Operation nach Mustard oder Senning versorgt wurden, gibt es noch weniger aussagekräftige Daten in Bezug auf nicht-invasive Risikomarker. Kammeraad und van Deurzen haben herausgefunden, dass Arrhythmien und Vorhoftachykardien das SCD-Risiko für diese Patientengruppe erhöhen, es aber dazu weder einen Marker im EKG noch im 24-Stunden-Langzeit-EKG gibt, um die Gruppe mit dem erhöhten Risiko von der Gruppe mit dem niedrigeren Risiko zu unterscheiden (Kammeraad und van Deurzen 2004). Eine weitere Studie von Schwerzmann und Salehian hat eine QRS-Dauer von über 140 ms als möglichen Risikomarker für einen plötzlichen Herztod in dieser Patientenpopulation ermittelt. Dennoch fehlen hierfür weiterhin größere Studien, um diese Daten zu verifizieren (Schwerzmann und Salehian

2009). Da die Mustard- bzw. Senning-Patientenpopulationen immer weiter schrumpfen, scheint es immer unwahrscheinlicher, dass es aussagekräftige Studien zum SCD-Risiko dieser Patientenpopulation in Zukunft geben wird (Walsh 2014).

Auch für Patienten mit einem univentrikulärem Herzen, die mit einer Fontan-Operation versorgt wurden, gibt es nur sehr wenige Daten, die das SCD-Risiko vernünftig darstellen. Es gibt jedoch Hinweise, dass Vorhoftachykardien und Synkopen in dieser Patientenpopulation nur sehr schlecht toleriert werden und mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen (Ghai und Harris 2001).

Bei den angeborenen Herzfehlern, die mit einer Veränderung des Myokards oder der Ionenkanäle einhergehen, ist es teilweise noch schwieriger eine vernünftige Risikostratifikation zu etablieren, da Tachyarrhythmien und der plötzliche Herztod meist die Erstmanifestation dieser Erkrankungen darstellen. Deshalb ist es umso wichtiger nach der Diagnosestellung Herzrhythmusstörungen präventiv entgegenzuwirken. Als wenige Therapieoptionen stehen hier zum einen Betablocker bzw. Klasse I- und II- Antiarrhythmika oder letztendlich eine ICD-Implantation zur Verfügung (Schwartz und Periti 1975, Corrado und Basso 2000, Maron und Maron 2013).

Die in dieser Arbeit angewandten nicht-invasiven Risikostratifikationsmethoden bestätigen die Ergebnisse bereits vorangegangener Studien. Die in unserer Studie gefundenen Ergebnisse zu HRT und *deceleration capacity* in Bezug auf das pädiatrisch kardiologische Patientenkollektiv korrelieren mit den Ergebnissen vorangegangener Studien aus der Erwachsenenkardiologie und auch mit der Studie von Lammers und Kaemmerer aus dem Jahr 2006. Die HRT und *deceleration capacity* gelten als durchaus vielversprechende Parameter zur nicht-invasiven Risikoabschätzung des plötzlichen Herztodes in der Erwachsenenkardiologie (Barthel und Schneider 2003, Lombardi und Tundo 2007, Cebula und Sredniawa 2012, Bauer und Malik 2006). Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, bedarf es weitere Studien zu HRT und *deceleration capacity* mit pädiatrisch kardiologischen Patientenkohorten.

#### **4.4. ICD als Primär- und Sekundärprophylaxe des SCD bei Patienten mit angeborenem Herzfehler**

Der ICD gilt nach wie vor als die effektivste Therapie zur Behandlung von lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien.

Bis heute existieren noch keine Leitlinien zur ICD-Therapie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler. Jedoch decken sich die Empfehlungen zur ICD-Implantation bei diesem großen heterogenen Patientenkollektiv zum großen Teil mit denen der etablierten Leitlinie zur ICD-Therapie bei Erwachsenen (Silka und Kron 1993, Walsh 2014).

Weiterhin stellt sich jedoch die Frage nach klaren Indikationskriterien für eine primärprophylaktische Implantation eines ICD.

Für Patienten mit einem angeborenen Herzfehler fehlen weiterhin solch große Studien. Es wurden jedoch vor kurzem Studien veröffentlicht, welche die Effektivität, den Nutzen und die Unterschiede von primärprophylaktisch bzw. sekundärprophylaktisch implantierten ICDs bei Patienten mit angeborenem Herzfehler untersucht haben. Allen voran ist hier die große Studie von Von Bergen und Atkins aus dem Jahr 2011 zu nennen, in der die Effektivität von ICDs bei jungen Patienten mit Herzerkrankungen eruiert wurde. Das wohl wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass die Patienten mit einem sekundärprophylaktischen ICD deutlich häufiger einen adäquaten ICD-Schock während der Nachbeobachtungszeit zur Beendigung von Tachyarrhythmien erhalten haben als die Patienten mit einem primärprophylaktischen ICD (Von Bergen und Atkins 2011). Dieses Ergebnis konnte ein Jahr später in einer weiteren Studie untermauert werden. Koyak und seine Arbeitsgruppe untersuchten insgesamt 136 Patienten mit angeborenem Herzfehler, die alle einen ICD erhielten. Bei 68 Patienten wurde ein primärprophylaktischer ICD und bei den anderen 68 Patienten ein sekundärprophylaktischer ICD implantiert. Obwohl in dieser Kohorte sowohl primärprophylaktische als auch sekundärprophylaktische ICD-Patienten zahlreiche angemessene ICD-Schocks erhalten haben, so wird auch in dieser Studie deutlich, dass Patienten mit einem sekundärprophylaktischem ICD deutlich häufiger von einem ICD

profitieren als die Patienten mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD (Koyak und Harris 2012).

Olde Nordkamp und Wilde verglichen 2013 an einem ähnlichen Patientenkollektiv die Ergebnisse zwischen primärprophylaktisch und sekundärprophylaktisch implantierten ICDs bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Das wohl interessanteste und auch wichtigste Ergebnis dieser Studie ist die Erkenntnis, dass die Patienten mit einem Brugada-Syndrom oder Long QT-Syndrom und einem primärprophylaktischen ICD, während der Nachbeobachtungszeit keine appropriate ICD-Schocks erhalten haben. Viel mehr waren diese Patienten durch die Folgen der ICD-Implantation beeinträchtigt (Olde Nordkamp und Wilde 2013). Auch in unserem Patientenkollektiv erhielt kein Patient mit einem primärprophylaktisch implantierten ICD einen appropriate Schock. Im Vergleich dazu konnte bei den Patienten mit einer ARVC oder HCM die sowohl primärprophylaktisch als auch sekundärprophylaktisch mit einem ICD versorgt wurden, deutlich häufiger ein adäquater Schock zur Beendigung von tachykarden Herzrhythmusstörungen registriert werden (Olde Nordkamp und Wilde 2013).

Als Fazit all dieser Studien ist zu sehen, dass zum einen die Patienten mit einem sekundärprophylaktischen ICD deutlich mehr und häufiger von einem ICD profitieren als diejenigen, die primärprophylaktisch mit einem ICD versorgt wurden. Des Weiteren wird deutlich, dass die Implantationskriterien eines ICDs für eine Primärprävention eines plötzlichen Herztodes vor allem für Patienten mit angeborenem Herzfehler überprüft und verbessert werden müssen.

Außerdem ist anzumerken, dass eine ICD-Implantation auch immer mit Komplikationen, wie z.B. Infektionen, Fehlfunktionen, Dislokationen, und Folgeoperationen verbunden sein können, die die Mortalität und Morbidität erhöhen. Aus einer aktuellen Studie geht hervor, dass die Batterie eines ICDs alle 5-6 Jahre gewechselt werden muss und in der Regel nach ca. 15 Jahren eine ICD-Sonden Revision mit einem deutlichen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko notwendig wird (Seegers und Expósito 2015). Vor allem bei Patienten mit einer deutlich veränderten Anatomie des Herzen durch Korrektur-Operationen eines angeborenen Herzfehlers kann eine ICD-Implantation erschwert sein (Walsh 2008).

Ein neueres Verfahren stellt heute der subkutane ICD dar, bei dem viele dieser Komplikationen erst gar nicht auftreten, da für diesen ICD keine kardialen Sonden

benötigt werden. Vor allem junge Patienten und solche mit einem angeborenen Herzfehler scheinen ein geeignetes Patientenkollektiv für einen subkutanen ICD zu sein (Akerström und Arias 2013).

Deshalb ist es umso wichtiger weitere große Studien mit diesem besonderen Patientenkollektiv in die Wege zu leiten, um die bisher vielversprechenden Ergebnisse im Rahmen der nicht-invasiven Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod weiter zu verifizieren und um die Implantationskriterien für einen ICD weiter zu verfeinern und zu optimieren.

#### **4.5. Limitationen der vorliegenden Studie**

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten in die kinder-kardiologische Kohorte ist mit  $n=41$  begrenzt. Auch nach Screening aller vorhandenen Patientenakten der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen konnten zum Zeitpunkt der Studie nur 41 Patienten mit passenden Einschlusskriterien identifiziert werden.

Des Weiteren ist die geringe Anzahl an verwertbaren Daten als kritisch zu betrachten. Da die Teilnahme an der Studie auf komplett freiwilliger Basis bestand, war es uns nicht möglich bei jedem Patienten einen vollständigen Datensatz mit allen vorgestellten Methoden zu erheben.

Die Subgruppen der kinder-kardiologischen Kohorte wurden in der vorliegenden Studie etwas willkürlich, aber nach vorab bestmöglicher Differenzierung eines eventuellen plötzlichen Herztod-Risikos gewählt. Bis heute ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Ergebnisse die für Patienten mit Fallotscher Tetralogie auch auf Patienten mit Transposition der großen Arterien übertragbar sind.

#### **4.6. Ausblick und Schlussfolgerungen**

Allen Studien im Rahmen der nicht-invasiven Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes ist gemeinsam, dass die nicht-invasiven Risikomarker ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod anzeigen, aber bisher noch nicht Eingang in die Routine des

SCD-Screenings gefunden haben. Die Implantationskriterien für einen sekundärprophylaktischen ICD sind klar festgesetzt und bieten den Patienten einen klaren Überlebensvorteil. Diese Kriterien sind auch für Patienten mit angeborenem Herzfehler anwendbar.

Die Entscheidung allerdings einen ICD primärprophylaktisch zu implantieren beruht nach wie vor auf der Grundlage einer reduzierten LVEF, induzierbaren VTs in einer EPU und nach persönlichen Entscheidungskriterien des behandelnden Kardiologen.

Gerade weil die Möglichkeiten weitere große Studien durchzuführen aus diversen Gründen limitiert sind, ist es wichtig weitere und auch neuere nicht-invasive Risikostratifikationsmethoden für den plötzlichen Herztod zu evaluieren (Goldberger und Basu 2014). Vor allem in der Gruppe der Patienten mit angeborenem Herzfehler sind solch große Studien schwierig zu organisieren. Meist sind nur monozentrische Studien möglich und die Patientenkohorten sind oft sehr gering. Einen weiteren interessanten Aspekt stellt die Tatsache dar, dass Khairy und Harris herausfanden, dass die Implantationskriterien, die für Patienten mit einer Fallotschen Tetralogie gelten, vermutlich gar nicht auf andere angeborenen Herzfehlbildungen, wie z.B. eine Transposition der großen Arterien, übertragbar sind (Khairy und Harris 2008a, Khairy und Harris 2008b). Gerade deshalb ist es umso wichtiger genauere und präzisere Risikostratifikationsmethoden zu evaluieren, um jede Patientengruppe gezielt überprüfen und behandeln zu können.

Nach dem heutigen Verständnis der Pathophysiologie für das Entstehen des plötzlichen Herztodes sind der autonome Tonus, die kardiale Repolarisation und mögliche Narbenbildung auf dem Myokard geeignete Marker, um Hochrisiko-Patienten von Patienten mit einem geringeren Risiko zu unterscheiden. Deshalb werden aktuell vor allem auch bildgebende Verfahren wie z.B. eine MIBG-Szintigraphie oder ein PET-CT angewendet, die Narben auf dem Myokard hervorheben oder die kardiale Repolarisation verdeutlichen können (Goldberger und Basu 2014).

Außerdem wird heute auch großer Aufwand betrieben, um die genetische Disposition, die Signalübermittlung auf molekularer Ebene und mögliche familiäre Ursachen des plötzlichen Herztodes zu analysieren. Mit EUgeneHeart und EUTrigTreat gab es in den letzten Jahren bereits zwei große europäische Projekte, die vor allem den

Zusammenhang von genetischer Disposition, Signalübermittlung, Umwelteinflüssen und dem plötzlichen Herztod untersucht haben (Seegers und Vos 2012).

Abschließend lässt sich sagen, dass in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche vielversprechende Studien im Rahmen der nicht-invasiven Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes veröffentlicht wurden. Trotz guter und aussichtsreicher Ergebnisse gibt es noch immer keinen einheitlich anerkannten Algorithmus zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes (Myerburg und Junttila 2012). Nach wie vor gilt eine stark reduzierte Ejektionsfraktion als der einzig zuverlässige Parameter um einen primärprophylaktischen ICD zu implantieren.

Gerade weil immer mehr Patienten mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter erreichen und dann auch zunehmend mit Herzrhythmusstörungen und dem plötzlichen Herztod zu kämpfen haben, ist es umso wichtiger, weitere Studien und Möglichkeiten auf diesem Gebiet zu etablieren, um speziell diesen Patienten eine noch zielgerichtetere Therapie zukommen zu lassen.

Da bei unserem Patientenkollektiv während der 3,6 Jahre Nachbeobachtungszeit nur ein einziges Ereignis bei einem unserer Patienten auftrat, noch dazu einem Patienten der zu diesem Zeitpunkt nicht mit einem ICD versorgt war, bleibt die Frage nach der Indikationsstellung zur ICD-Implantation in einer pädiatrisch-kardiologischem Patientenkohorte weiterhin offen.

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten Ergebnisse bereits vorangegangener Studien zur nicht-invasiven Risikostratifizierung bei Patienten mit angeborenem Herzfehler bestätigt werden. Für die Planung von weiteren größeren multizentrischen Studien könnten die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse in Bezug auf die HRT und *deceleration capacity* einen interessanten Beitrag dazu leisten, die nicht-invasive Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit angeborenem Herzfehler zu verfeinern und zu verbessern.

## 5. Zusammenfassung

Kardiale Arrhythmien und der plötzliche Herztod gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Auch bei bestimmten Patienten mit angeborenem Herzfehler wird ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei vier unterschiedlichen pädiatrisch-kardiologischen Patientenkohorten aus der Kinderherzambulanz der Universitätsmedizin Göttingen und zwei verschiedenen Kontrollkohorten mit Hilfe von drei unterschiedlichen EKG-Methoden (signalgemitteltes EKG, T-Wellen-Alternans-Test sowie HRV und HRT anhand eines 24-Stunden-Langzeit-EKGs) untersucht, ob die in der Erwachsenenkardiologie etablierten nicht-invasiven Risikomarker auch für ein pädiatrisch-kardiologisches Patientenkollektiv anwendbar sind.

Den vier unterschiedlichen pädiatrisch-kardiologischen Patientengruppen mit insgesamt 41 Patienten wurden eine Kontrollgruppe mit 16 herzgesunden Medizinstudenten und eine Kontrollgruppe, welche 33 Patienten umfasste, mit ischämischer Kardiomyopathie und primärprophylaktischer ICD-Implantation gegenübergestellt.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt, dass die angewendeten nicht-invasiven Risikomarker im pädiatrisch-kardiologischen Patientenkollektiv die zuvor erwarteten Werte aufweisen, nämlich dass Patienten aus dem pädiatrisch-kardiologischem Patientenkollektiv mit zunehmender Schwere der Erkrankung auch häufiger pathologische Werte aufweisen.

Des Weiteren lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie erkennen, dass dies auch für die Risikomarker HRT und *deceleration capacity* in diesem speziellen pädiatrisch-kardiologischen Patientenkollektiv gilt. Dies wurde bisher noch nicht in solch einem Patientenkollektiv untersucht.

Außerdem lassen die Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass die Patienten aus der pädiatrisch-kardiologischen Patientenkohorte mit zunehmender Erkrankungsschwere auch ein zunehmendes Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen haben. Dies konnte allerdings im Rahmen der Nachbeobachtungszeit in keiner Weise verifiziert werden.

Interessanterweise zeigt sich während der gesamten Nachbeobachtungszeit, dass die Patienten in der pädiatrisch-kardiologischen Patientenkohorte, welche primär- bzw. sekundärprophylaktisch mit einem ICD versorgt waren, keine adäquaten ICD-Schocks erhielten. In dieser Zeit wurden auch keine Herzrhythmusstörungen in dieser Gruppe registriert. Dies lässt die Frage nach der Überprüfung der korrekten Indikation zur ICD-Implantation in dieser speziellen Patientenkohorte, offen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die angewendeten etablierten nicht-invasiven EKG-Methoden zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes in der pädiatrisch-kardiologischen Patientenkohorte pathologische Ergebnisse aufweisen, diese aber während der Nachbeobachtungszeit nicht mit Endpunkten assoziiert waren.

Für die Verifizierung der hier gefundenen Ergebnisse bedarf es weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Beobachtungszeit.

## 6. Literaturverzeichnis

**Akerström F**, Arias M, Pachón M, Puchol A, Jiménez-López J (2013): Subcutaneous implantable defibrillator: State-of-the-art. *World J Cardiol* 5, 347-354

**Alexander ME**, Walsh EP, Saul JP, Epstein MR, Triedman JK (1999): Value of programmed ventricular stimulation in patients with congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10, 1033-1044

**Alexander ME**, Cecchin F, Huang KP, Berul CI (2006): Microvolt t-wave alternans with exercise in pediatrics and congenital heart disease: limitations and predictive value. *Pacing Clin Electrophysiol* 29, 733-741

**Bailliard F**, Anderson RH (2009): Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 13, 1-10

**Bardy G**, Lee K, Mark D, Poole J, Packer D, 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

**Barthel P**, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G (2003): Risk stratification after acute myocardial by heart rate turbulence. *Circulation* 108, 1221-1226

**Battipaglia I**, Scalone G, Macchione A, Pinnacchio G, Laurito M, Milo M, Pelargonio G, Bencardino G, Bellocchi F, Pieroni M, Lanza GA, Crea F (2012): Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ J* 76, 618-623

**Bauer A**, Malik M, Barthel P, Schneider R, Watanabe MA, Camm AJ, Schömig A, Schmidt G (2006): Turbulence dynamics: an independent predictor of late mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 107, 42-47

**Bauer A**, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, et al. (2008): Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *J Am Coll Cardiol* 52, 1353-1365

**Bauer A**, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A, Stich R, Kiviniemi A, Hnatkova K, Huikuri H, et al. (2009): Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Hear J* 13, 502-512

**Baumgartner H**, Bonhoeffer P, De Groot N, de Haan F, Deanfield J, Galie N, Gatzoulis M, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, et al. (2010): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J* 31, 2915-2957

**Berberi E**, Lazzara R (1988): An introduction to high-resolution ECG recordings of cardiac late potentials. *Arch Intern Med* 148, 1859-1863

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

**Bloomfield D**, Hohnloser S, Cohen R (2002): Interpretation and classification of microvolt T wave Alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13, 502-512

**Cain M**, Andersons J, Arnsdorf M, Mason J, Scheinman A, Waldo A (1996): Signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 27, 238–249

**Cebula S**, Sredniawa B, Kowalczyk J, Musialik-Lydka A, Wozniak A, Sedkowska A, Swiatkowski A, Kalarus Z (2012): The significance of heart rate turbulence in predicting major cardiovascular events in patients after myocardial infarction treated invasively. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 17, 230-240

**Cheung M**, Weintraub R, Cohen R, Karl T, Wilkinson J, Davis A (2002): T wave alternans threshold late after repair of tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13, 657-661

**Cieplucha A**, Trojnarowska O, Bartczak A, Kramer L, Grajek S (2013): Microvolt T wave alternans in adults with congenital heart diseases characterized by right ventricle pathology or single ventricle physiology: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord* 13, 26, doi: 10.1186/1471-2261-13-26

**Connolly S**, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon R, Mitchell L, Green M, Klein G, O'Brien B (2000a): Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101, 1297-1302

**Connolly S**, Hallstrom A, Cappato R, Schron E, Kuck K, Zipes D, Greene H, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts R (2000b): Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 24, 2071-2078

**Corrado D**, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N (1990): Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 89, 588-596

**Corrado D**, Basso C, Thiene G (2000): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 83, 588-595

**Corrado D**, Leoni L, Link M, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno J, Igdbashian D, Raviele A, Disertori M, et al. (2003): Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 108, 3084-3091

**Crawford M**, Bernstein S, Deedwania P, DiMarco J, Ferrick K, Garson A Jr, Green L, Greene H, Silka M, Stone P, et al. (1999): ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 34, 912-948

**Czosek R**, Anderson J, Khoury P, Knilans T, Spar D, Marino B (2013): Utility of ambulatory monitoring in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 111, 723-730

**Daliento L**, Rizzoli G, Menti L, Baratella M, Turrini P, Nava A, Dalla Volta S (1999): Accuracy of electrocardiographic and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart* 81, 650-655

**Davos C**, Moutafi A, Alexandridi A, Petropoulou E, Varela E, Chamakou A, Francis D, Kilner P, Piepoli M, Gatzoulis M (2009): Heart rate turbulence in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 135, 308-314

**Fontan F**, Baudet E (1971): Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 3, 240-248

**Gallego P**, Gonzalez , Sanchez-Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez-Rubin C, Lopez-Sendon J, Oliver JM (2012): Incidence and predictors of sudden cardiac arrest in adults with congenital heart defects repaired before adult life. *Am J Cardiol* 110, 109-117

**Gatzoulis M**, Till J, Somerville J, Redington A (1995): Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 92, 231-237

**Gatzoulis M**, Balaji S, Webber S, Siu S, Hokanson J, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller J, Gillette P, Webb G, Redington A (2000): Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 356, 975-981

**Ghai A**, Harris L, Harrison D, Webb G, Siu S (2001): Outcomes of late atrial tachyarrhythmias in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 37, 585-592

**Gillette P**, Garson A Jr (1992): Sudden cardiac death in the pediatric population. *Circulation* 85 (1 Suppl) I64-I69

**Goel A**, Berger S, Pelech A, Dhala A (2004): Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 25, 370-378

**Goldberger J**, Cain M, Hohnloser S, Kadish A, Knight B, Lauer M, Maron B, Page R, Passman R, Siscovick D, Siscovick D, Stevenson W, Zipes D (2008): Scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation* 118, 1497-1518

**Goldberger J**, Basu A, Boineau R, Buxton A, Cain M, Canty J, Chen P, Chugh S, Costantini O, Exner D, et al. (2014): Risk stratification for sudden cardiac death: a plan for the future. *Circulation* 129, 516-526

**Groh W**, Silka M, Oliver R, Halperin B, McAnulty J, Kron J (1996): Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 78, 703-706

**Hager A**, Ovroutski S, Cesnjevar R (2013): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie. Univentrikuläres Herz. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-039l\\_S2k\\_Univentrikuläres\\_Herz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikuläres_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf)

**Hohnloser S**, Klingenhöben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen R (1997): T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9, 987-993

**Ikeda T**, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, et al. (2001): Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 37, 1628-1634

**Janousek J**, Paul T, Bartáková H (1995): Role of late potentials in identifying patients at risk for ventricular tachycardia after surgical correction of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 75, 146-150

**Kaltman J**, Hanna B, Gallagher P, Gaynor J, Godinez R, Tanel R, Shah M, Vetter V, Rhodes L (2006): Heart rate variability following neonatal heart surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 29, 471-478

**Kammeraad J**, van Deurzen C, Sreeram N, Bink-Boelkens M, Ottenkamp J, Helbing W, Lam J, Sobotka-Plojhar M, Daniels O, Balaji S (2004): Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 44, 1095-1102

**Kaski J**, Tomé Esteban M, Lowe M, Sporton S, Rees P, Deanfield J, McKenna W, Elliott P (2007): Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 93, 372-374

**Kaulitz R**, Hofbeck M (2005): Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child* 90, 757-762

**Khairy P**, Landzberg M, Gatzoulis M, Lucron H, Lambert J, Marçon F, Alexander M, Walsh E (2004): Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 109, 1994-2000

**Khairy P**, Poirier N, Mercier LA (2007): Univentricular heart. *Circulation* 115, 800-812

**Khairy P**, Harris L, Landzberg M, Fernandes S, Barlow A, Mercier L, Viswanathan S, Chetaille P, Gordon E, Dore A, Cecchin F (2008a): Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 250-257

**Khairy P**, Harris L, Landzberg M, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis M, Fernandes S, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll I, Cecchin F (2008b): Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 117, 363-370

**Khairy P**, Aboulhosn J, Gurvitz M, Opotowsky A, Mongeon F, Kay J, Valente A, Earing M, Lui G, Gersony D, et al. (2010): Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 122, 868-875

**Khairy P**, Van Hare G, Balaji S, Berul C, Cecchin F, Cohen M, Daniels C, Deal B, Dearani J, Groot N, et al.(2014): PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Rhythm* 11, e102-165

**Kleiger R**, Miller J, Bigger J, Moss A (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59, 256-262

**Koyak Z**, Harris L, de Groot J, Silversides C, Oechslin E, Bouma B, Budts W, Zwinderman A, Van Gelder I, Mulder B (2012): Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 126, 1944-1954

**Koyak Z**, de Groot J, Bouma B, Van Gelder I, Budts W, Zwinderman A, Mulder B (2013): Symptomatic but not asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia is associated with appropriate implantable cardioverter therapy in tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 167, 1532-1535

**Kuchar D**, Thorburn C, Sammel N (1987): Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 9, 531-538

**Lammers A**, Kaemmerer H, Hollweck R, Schneider R, Barthel P, Braun S, Wacker A, Brodherr-Heberlein S, Hauser M, Eicken A, et al. (2006): Impaired cardiac autonomic nervous activity predicts sudden cardiac death in patients with operated and unoperated congenital cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132, 647-655

**Lombardi F**, Tundo F, Abukwaik A, Tarricone D (2007): Heart rate turbulence and variability in patients with ventricular arrhythmias. *Heart Int* 51, 1-7

**Maggioni A**, Zuanetti G, Franzosi M, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G (1993): Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 87, 312-322

**Mair D**, Hagler D, Julsrud P, Puga F, Schaff H, Danielson G (1991): Early and late results of the modified Fontan procedure for double-inlet left ventricle: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 18, 1727-1732

**Malik M**, Bigger T, Camm J, Kleiger R, Malliani A, Moss A, Schwartz P (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 17, 354-381

**Maron B**, Gardin J, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, Bild D (1995): Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 92, 785-789

**Maron B**, McKenna W, Danielson G, Kappenberger L, Kuhn H, Seidman C, Shah P, Spencer W, Spirito P, Ten Cate F, Wigle E (2003): Clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 42, 1687-1713

**Maron B**, Towbin J, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss A, Seidman C, Young J (2006): Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 113, 1807-1816

**Maron B**, Maron M (2013): Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 381, 242-255

**Martins P**, Castela E (2008): Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis* 3, 1-10

**Mondésert B**, Dubin A, Khairy P (2014): Diagnostic tools for arrhythmia detection in adults with congenital heart disease and heart failure. *Heart Fail Clin* 10, 57-67

**Moss A**, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber D, Cannom D, Daubert J, Higgins S, Brown M, Andrews ML (2002): Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346, 877-883

**Mustard W**, Keith J, Trusler G, Fowler R, Kidd L (1964): The surgical management of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48, 953-958

**Myerburg R**, Junttila M (2012): Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 125, 1043-1052

**Nava A**, Folino A, Baucé B, Turrini P, Buja G, Daliento L, Thiene G (2000): Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 21, 58-65

**Olde Nordkamp L**, Wilde A, Tijssen J, Knops R, van Dessel P, de Groot J (2013): The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and

outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6, 91-100

**Pratt C**, Greenway P, Schoenfeld M, Hibben M, Reiffel J (1996): Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 93, 519-524

**Priori S**, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott P, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, et al. (2015): ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 36, 2793-2867

**Rickers C**, Horke A, Paul T (2013): D-Transposition der großen Arterien. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-016l\\_S2k\\_D\\_Transposition\\_GA\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-016l_S2k_D_Transposition_GA_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf)

**Rodriguez F**, Moodie D, Neeland M, Adams G, Snyder C (2012): Identifying arrhythmias in adults with congenital heart disease by 24-h ambulatory electrocardiography. *Pediatr Cardiol* 33, 591-595

**Rosenbaum D**, Albrecht P, Cohen R (1996): Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7, 1095-1111

**Schmidt G**, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger J, Schömig A (1999): Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 353, 1390-1396

**Schwartz P** (1997): The long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 22, 297-351

**Schwartz P**, Periti M, Malliani A (1975): The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 89, 378-390

**Schwedler G**, Lindinger A, Lange P, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H (2011): Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 100, 1111-1117

**Schwerzmann M**, Salehian O, Harris L, Siu SC, Williams WG, Webb GD, Colman JM, Redington A, Silversides CK (2009): Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 30, 1873-1879

**Seegers J**, Vos M, Flevari P, Willems R, Sohns C, Vollmann D, Lüthje L, Kremastinos D, Floré V, Meine M, et al. (2012): Rationale, objectives, and design of the EUTrigTreat clinical study: a prospective observational study for arrhythmia risk stratification and assessment of interrelationships among repolarization markers and genotype. *Europace* 14, 416-422

**Seegers J**, Expósito P, Lüthje L, Fischer T, Lueken M, Wenk H, Sossalla S, Hasenfuss G, Zabel M (2015): Longevity of implantable cardioverter-defibrillators in a single-center population. *J Interv Card Electrophysiol* 44, 179-186

**Senning A** (1959): Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 45, 966-980

**Shen W**, Holmes D, Porter C, McGoon D, Ilstrup D (1990): Sudden death after repair of double-outlet right ventricle. *Circulation* 81, 128-136

**Silka M**, Kron J, Dunnigan A, Dick M (1993): Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. *Circulation* 87, 800-807

**Smith J**, Clancy E, Valeri C, Ruskin J, Cohen R (1988): Electrical Alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 77, 110-121

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

**Thiene G**, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N (1988): Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 318, 129-133

**Von Bergen N**, Atkins D, Dick M, Bradley D, Etheridge S, Saarel E, Fischbach P, Balaji S, Sreeram N, Evans W, Law I (2011): Multicenter study of the effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in children and young adults with heart disease. *Pediatr Cardiol* 32, 399-405

**Walsh E**, Cecchin F (2007): Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 115, 534-545

**Walsh E** (2008): Practical aspects of implantable defibrillator therapy in patients with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 31, Suppl 1 38-40

**Walsh E** (2014): Sudden death in adult congenital heart disease: risk stratification in 2014. *Heart Rhythm* 11, 1735-1742

**Warnes C** (2006): Transposition of the great arteries. *Circulation* 114, 2699-2709

**Weil J**, Bertram H, Sachweh J (2013): S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallotsche Tetralogie im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-015l\\_S2k\\_Fallotsche\\_Tetralogie\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-015l_S2k_Fallotsche_Tetralogie_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf)

**Wichter T**, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan T, Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, et al. (2004): Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 109, 1503-1508

**Wilkinson J**, Anderson R (2005): Double outlet right ventricle. *Orphanet J Rare Dis* 1-5

**Yi G**, Hnatkova K, Mahon N, Keeling P, Reardon M, Camm A, Malik M (2000): Predictive value of wavelet decomposition of the signal-averaged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 21, 1015-1022

**Zareba W**, Moss A, Daubert J, Hall W, Robinson J, Andrews M (2003): Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 337-341

**Zipes DP**, Wellens H (1998): Sudden cardiac death. *Circulation* 98, 2334-2351

**Zipes D**, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss A, Myerburg R, et al. (2006): Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 48, 247-346

## **7. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.a) Signalgemitteltes EKG ohne Spätpotential aus den gesammelten Daten .....	24
Abb. 1.b) Signalgemitteltes EKG mit positiven Spätpotential-Befund aus den gesammelten Daten .....	24
Abb. 2: Elektrodenpositionen für die TWA-Messung .....	27
Abb. 3.a) Beispiel eines positiven TWA-Tests.....	30
Abb. 3.b) Beispiel eines negativen TWA-Tests .....	30
Abb. 4: HRT- Ausdruck eines gesunden Kontroll-Probanden .....	35
Abb. 5: HRT- Ausdruck eines Probanden mit hohem Risiko für Herzrhythmusstörungen .....	36
Abb. 6: Verteilung der positiven und negativen Spätpotential-Befunde in den Erkrankungsgruppen.....	41
Abb. 7: Verteilung der fQRS-Dauer in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	42
Abb. 8: TWA-Ergebnis-Verteilung im Gesamtkollektiv .....	43
Abb. 9: TWA-Verteilung in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	44
Abb. 10: Verteilung der maximal negativen Herzfrequenz während der TWA-Messung.....	46
Abb. 11: Ergebnisse der SDNN-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	48
Abb. 12: Ergebnisse der RMSSD-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen ..	50
Abb. 13: Ergebnisse der HRT Turbulence onset-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	52
Abb. 14: Ergebnisse der HRT Turbulence Slope-Auswertung in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	53
Abb. 15: Verteilung der HRT Kategorien in den einzelnen Erkrankungsgruppen .....	54
Abb. 16: Verteilung der Deceleration Capacity Kategorien in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	56
Abb. 17: Verteilung der VES/24h in den einzelnen Erkrankungsgruppen.....	58

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Patientenkohorten und Erkrankungsverteilung .....	21
Tabelle 2:	Baseline-Charakteristika .....	39

## **9. Anhang**

9.1. Patientenbrief .....	94
9.2. Elterninformation .....	96
9.3. Poster .....	98
9.4. Danksagung .....	99
9.5. Lebenslauf .....	100



Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen  
Zentrum Innere Medizin, Kardiologie und Pneumologie  
Zentrum Kinderheilkunde III – Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

Zentrum Innere Medizin  
Kardiologie und Pneumologie  
Direktor: Professor Dr. med. G. Hasenfuß

Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abteilung Kinderheilkunde III  
Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin  
Direktor: Professor Dr. med. T. Paul

**Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin**  
Professor Dr. med. T. Paul  
Dr. med. Th. Kriebel  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
0551 / 39-22550 **Telefon**  
0551 / 39-12903 **Fax**  
PEDKARD@med.uni-goettingen.de **E-Mail**  
[www.kinderherzlinik.de](http://www.kinderherzlinik.de) **Internet**

**Klinische Elektrophysiologie**  
Professor Dr. med. M. Zabel  
Dr. med. J. Seegers  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
0551 / 39-10265 **Telefon**  
0551 / 39-19127 **Fax**  
markus.zabel@med.uni-goettingen.de **E-Mail**

## **PATIENTENINFORMATION ÜBER EKG-VERFAHREN IM RAHMEN DER UMFASSENDEN VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT EINER ANGEBORENEN HERZERKRANKUNG IM HERZZENTRUM GÖTTINGEN**

Liebe Patientin/Lieber Patient,

bei Ihnen ist eine angeborene Herzerkrankung bekannt. In diesem Zusammenhang besteht bei Ihnen über die nächsten Jahre eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Herzrhythmusstörungen von der Herzkammer (sogenannte „ventrikuläre Arrhythmien“) als bei Herzgesunden.

Eine genauere Einschätzung dieses vorhandenen, aber nicht besonders hohen Risikos für Herzrhythmusstörungen ist mit verschiedenen **völlig ungefährlichen EKG-Verfahren** heute möglich, auch wenn diese für die **Routineversorgung** momentan noch nicht vollständig etabliert sind. Die Kinderherzlinik und das Herzzentrum der Universität Göttingen betreuen sehr viele dieser Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen. Daher sind wir in Ihrem eigenen gesundheitlichen Interesse, aber auch im wissenschaftlichen Interesse für alle zukünftigen Patienten, daran interessiert, die erwähnten EKG-Verfahren bei Ihnen durchzuführen. Aus den dann möglicherweise auftretenden Rhythmusstörungen könnten dann für Sie oder zukünftige Patienten Rückschlüsse für eine verbesserte Behandlung gezogen werden.

Wie bereits oben erwähnt handelt es sich hierbei um **völlig ungefährliche EKG-Verfahren**, die lediglich mehr Zeit im Rahmen Ihres Ambulanztermins in Anspruch nehmen werden. Folgende Verfahren werden verwendet:

1. ein normales **Ruhe-EKG** (ca. 5 Minuten)
2. ein sogenanntes **Signalmittlungs-EKG** (hierbei wird das normale EKG über 5 Minuten mit dem Computer aufbereitet, um den Informationsgehalt des Signals zu verbessern),
3. ein **T-Wellen-Alternans-Test** (hier wird während einer leichten körperlichen Belastung bis zu einem Puls von 110 pro Minute mit dem Ergometerfahrrad das EKG-Signal mathematisch analysiert, Gesamtdauer: ca. 30 Minuten),
4. und verschiedene Spezialauswertungsverfahren in dem Ihnen bereits bekannten **24-Stunden-Langzeit-EKG** (zum Beispiel Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenzvariabilität, Zeitaufwand für An- und Ablegen: 10 Minuten).

Somit beträgt der zusätzliche Zeitaufwand für diese EKG-Untersuchungen ca. 45 min. Da Sie erwartet werden, müssen Sie nicht mit einer zusätzlichen Wartezeit rechnen. Die Befunde werden in einem speziellen, zusätzlichen Arztbrief des Herzzentrums zusammengefasst und Ihrem betreuenden Kardiologen zur Verfügung gestellt.

**Mit den beschriebenen einfachen Untersuchungen lässt sich Ihr Risiko für Herzrhythmusstörungen in „eher niedrig“, „mittel“ oder „eher hoch“ einteilen.**

Wir hoffen, dass wir nun die Hintergründe für die zusätzlich eingeplanten EKGs während Ihres Ambulanz-Termins (Team: Prof. Zabel, Prof. Paul, Dr. Kriebel, Dr. Seegers, Fr. Roth) in diesem Falblatt gut für Sie erklärt haben, und gehen zunächst davon aus, daß Sie die Durchführung auch für sinnvoll halten. Bei etwaigen Fragen sind wir jederzeit zur Erläuterung, vor allem während der Untersuchungen, für Sie ansprechbar.

Sollten Sie mit der Durchführung der oben beschriebenen speziellen EKG-Verfahren nicht einverstanden sein, wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns dies vor Ihrem Ambulanztermin mitteilen könnten.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Kardiologie-Team

<b>AICD-Ambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8890	<b>Pneumologische Ambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8872	<b>Schrittmacherambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8890	<b>Herzkatheterlabor</b> Tel.: 0551 / 39 - 8892	<b>Kinderkardiologische Station 2014</b> Tel.: 0551 / 39 - 2567
<b>Kardiologische Ambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8593	<b>Privatambulanz</b> Telefon: +49 551 / 39 - 6351	<b>Kinderherzkatheterlabor</b> Tel.: 0551 / 39 - 2564	<b>Station 1025, v. Frerichs</b> Tel.: 0551 / 39 - 9625	<b>Ambulanz für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler</b> Tel.: 0551 / 39 - 2551

2/2



Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen  
Zentrum Innere Medizin, Kardiologie und Pneumologie  
Zentrum Kinderheilkunde III – Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

Zentrum Innere Medizin  
Kardiologie und Pneumologie  
Direktor: Professor Dr. med. G. Hasenfuß

Zentrum und Jugendmedizin  
Abteilung Kinderheilkunde III  
Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin  
Direktor: Professor Dr. med. T. Paul

**Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin**  
Professor Dr. med. T. Paul  
Dr. med. Th. Kriebel  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
0551 / 39-2564 **Telefon**  
0551 / 39-12903 **Fax**  
PEDKARD@med.uni-goettingen.de **E-Mail**  
[www.kinderherzlinik.de](http://www.kinderherzlinik.de) **Internet**

**Klinische Elektrophysiologie**  
Professor Dr. med. M. Zabel  
Dr. med. J. Seegers  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
0551 / 39-10265 **Telefon**  
0551 / 39-19127 **Fax**  
markus.zabel@med.uni-goettingen.de **E-Mail**

## **PATIENTENINFORMATION ÜBER EKG-VERFAHREN IM RAHMEN DER UMFASSENDE VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT EINER ANGEBORENE HERZERKRANKUNG IM HERZZENTRUM GÖTTINGEN**

Liebe Eltern,

bei Ihrem Kind ist eine angeborene Herzerkrankung bekannt. In diesem Zusammenhang besteht bei Ihrer Tochter/ihrem Sohn über die nächsten Jahre eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Herzrhythmusstörungen von der Herzkammer (sogenannte „ventrikuläre Arrhythmien“) als bei Herzgesunden.

Eine genauere Einschätzung dieses vorhandenen, aber nicht besonders hohen Risikos für Herzrhythmusstörungen ist mit verschiedenen **völlig ungefährlichen EKG-Verfahren** heute möglich, auch wenn diese für die **Routineversorgung** momentan noch nicht vollständig etabliert sind. Die Kinderherzlinik und das Herzzentrum der Universität Göttingen betreuen sehr viele dieser Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen. Daher sind wir in Ihrem eigenen gesundheitlichen Interesse, aber auch im wissenschaftlichen Interesse für alle zukünftigen Patienten, daran interessiert, die erwähnten EKG-Verfahren bei Ihrem Kind durchzuführen. Aus den dann möglicherweise auftretenden Rhythmusstörungen könnten dann für Ihre Tochter/Ihrem Sohn oder zukünftige Patienten Rückschlüsse für eine verbesserte Behandlung gezogen werden.

Wie bereits oben erwähnt handelt es sich hierbei um **völlig ungefährliche EKG-Verfahren**, die lediglich mehr Zeit im Rahmen Ihres Ambulanztermins in Anspruch nehmen werden. Folgende Verfahren werden verwendet:

1. ein normales **Ruhe-EKG** (ca. 5 Minuten)
2. ein sogenanntes **Signalmittlungs-EKG** (hierbei wird das normale EKG über 5 Minuten mit dem Computer aufbereitet, um den Informationsgehalt des Signals zu verbessern),
3. ein **T-Wellen-Alternans-Test** (hier wird während einer leichten körperlichen Belastung bis zu einem Puls von 110 pro Minute mit dem Ergometerfahrrad das EKG-Signal mathematisch analysiert, Gesamtdauer: ca. 30 Minuten),
4. und verschiedene Spezialauswertungsverfahren in dem Ihnen bereits bekannten **24-Stunden-Langzeit-EKG** (zum Beispiel Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenzvariabilität, Zeitaufwand für An- und Ablegen: 10 Minuten).

Somit beträgt der zusätzliche Zeitaufwand für diese EKG-Untersuchungen ca. 45 min. Da Sie erwartet werden, müssen Sie nicht mit einer zusätzlichen Wartezeit rechnen. Die Befunde werden in einem speziellen, zusätzlichen Arztbrief des Herzzentrums zusammengefasst und Ihrem betreuenden Kardiologen zur Verfügung gestellt.

**Mit den beschriebenen einfachen Untersuchungen lässt sich das Risiko ihres Kindes für Herzrhythmusstörungen in „eher niedrig“, „mittel“ oder „eher hoch“ einteilen.**

Wir hoffen, dass wir nun die Hintergründe für die zusätzlich eingeplanten EKGs während Ihres Ambulanz-Termins (Team: Prof. Zabel, Prof. Paul, Dr. Kriebel, Dr. Seegers, Fr. Roth) in diesem Fallblatt gut für Sie erklärt haben, und gehen zunächst davon aus, daß Sie die Durchführung auch für sinnvoll halten. Bei etwaigen Fragen sind wir jederzeit zur Erläuterung, vor allem während der Untersuchungen, für Sie ansprechbar.

Sollten Sie mit der Durchführung der oben beschriebenen speziellen EKG-Verfahren nicht einverstanden sein, wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns dies vor Ihrem Ambulanztermin mitteilen könnten.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Kardiologie-Team

<b>AICD-Ambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8890	<b>Pneumologische Ambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8872	<b>Schrittmacherambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8890	<b>Herzkatheterlabor</b> Tel.: 0551 / 39 - 8892	<b>Kinderkardiologische Station 2014</b> Tel.: 0551 / 39 - 2567
<b>Kardiologische Ambulanz</b> Tel.: +49 551 / 39 - 8593	<b>Privatambulanz</b> Telefon: +49 551 / 39 - 6351	<b>Kinderherzkatheterlabor</b> Tel.: 0551 / 39 - 2564	<b>Station 1025, v. Frerichs</b> Tel.: 0551 / 39 - 9625	<b>Ambulanz für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler</b> Tel.: 0551 / 39 - 2551

2/2

# Noninvasive Risk Stratifiers for Sudden Cardiac Death in Pediatric Cardiology with Long-Term Follow Up



J. Seegers<sup>1</sup>, S. Roth<sup>1</sup>, T. Kriebel<sup>2</sup>, L. Lühje<sup>1</sup>, H. Schneider<sup>2</sup>, D. Vollmann<sup>1</sup>, T. Paul<sup>2</sup>, M. Zabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Herzzentrum, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

<sup>2</sup> Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

## ► Background

- Assessment of the risk of sudden cardiac death by noninvasive markers is well established for post myocardial infarction (MI) patients and various cardiomyopathies
- It has not been investigated in pediatric cardiology.

## ► Methods

- 41 pediatric cardiology patients with a perceived risk for malignant arrhythmias (see Table 1 for details)
- Control: 16 healthy students, 33 post MI patients
- Assessment of
  - Late potentials (filtered QRS, fQRS),
  - T-wave alternans (TWA, max. neg. HR),
  - heart rate variability (HRV: SDNN=standard deviation of RR intervals),
  - heart rate turbulence (HRT, TO=turbulence onset, TS=turbulence slope), and
  - deceleration capacity (DC)
- Prospective follow up (FU) for death, resuscitation, and ICD shocks

## ► Tables

Table 1: Disease classification

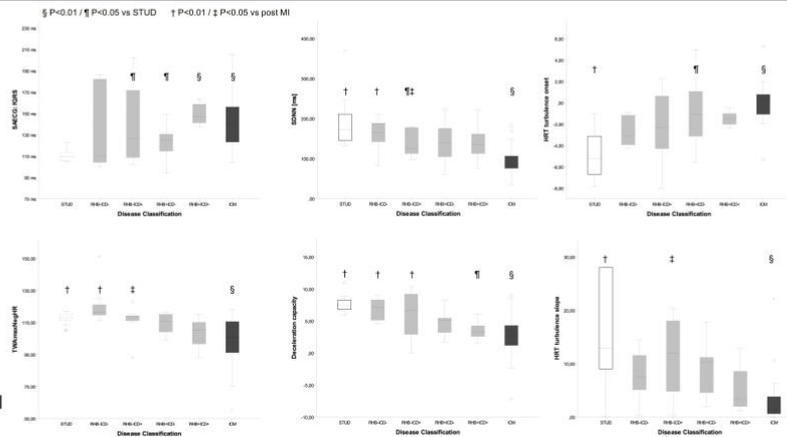
without right ventricular load (n=21)	with right ventricular load (n=20)
<b>without ICD (RHB-ICD-, n=7)</b>	<b>without ICD (RHB+ICD-, n=13)</b>
Double inlet left ventricle (n=2)	Transposition of the Great Arteries/Mustard (n=12)
Fallot Tetralogy (n=3)	Transposition of the Great Arteries/Senning (n=1)
Transposition of the Great Arteries/Arterial Switch (n=1)	
Hypoplastic right ventricle (n=1)	
<b>with ICD (RHB-ICD+, n=14)</b>	<b>with ICD (RHB+ICD+, n=7)</b>
ARCV (Plakophyllin 2, n=5)	Double outlet right ventricle (n=1)
HCOM (Betamysin-HC, n=3)	Transposition of the Great Arteries/Mustard (n=5)
Long-QT-Syndrome (n=1)	Right System Ventricle (n=1)
Valvular Disease with survived SCD (n=3)	
Fallot-Tetralogy with survived SCD (n=2)	

Table 2: Baseline characteristics

	STUD	RHB-ICD-	RHB-ICD+	RHB+ICD-	RHB+ICD+	ICM
Age	26±2	28±9	27±13	31±8	35±7	65±12
Male sex	6 (38%)	1 (14%)	8 (57%)	12 (92%)	7 (100%)	29 (88%)
LV ejection fraction	n/a	50±10	55±10	39±10	36±5	27±7
ACE-inhibitors / AT1 blockers	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	2 (18%)	5 (71%)	31 (94%)
Betablocker	0 (0%)	0 (0%)	6 (55%)	2 (18%)	6 (86%)	32 (97%)
Spirinolactone	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	3 (43%)	19 (58%)
Class I AAD	0 (0%)	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Class III AAD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)

## ► Results

- STUD had normal values
- Pediatric cardiology patients exhibited pathological findings, and more pronounced so in RHB+.
- During 3.6 years (mean FU), n=1 resuscitation in RHB+ICD- group and n=8 death/n=2 ICD shock in the post-MI control group.



## ► Conclusion

- Established non-invasive risk markers showed pathological findings in pediatric cardiology patients, but differences were not associated with endpoints during long term follow up.

## ► Conflict of interest

None.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Zabel für die freundliche Überlassung des spannenden Promotionsthemas und die fortwährende Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. Th. Paul und dem gesamten Team der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen für die freundliche Unterstützung bedanken und die Möglichkeit, die Patienten dort in diese Studie mit einzuschließen zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. J. Seegers. Ohne sein großes Engagement, seine Geduld, seine konstruktive Kritik und wertvollen Ratschläge auch über diese Studie hinaus, wäre ein erfolgreiches Abschließen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich dem gesamten Team der ICD- und EKG-Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen für all die freundliche und tatkräftige Unterstützung beim Erstellen der EKG-Daten danken.

Abschließend möchte ich allen Probanden meinen Dank aussprechen, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne deren breitwillige Mitarbeit wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

## Lebenslauf:

Am 24. November 1982 wurde ich als Tochter von Johannes Roth und Marianne Roth, geb. Welker in Rothenburg ob der Tauber geboren.

Nach dem Besuch der Hermann-Delp-Volksschule Bad Windsheim von 1987-1993, wechselte ich 1993 auf das Georg-Wilhelm-Steller-Gymnasium Bad Windsheim, wo ich 2002 mein Abitur ablegte.

Vor meinem Studium verbrachte ich einige Monate in der Schweiz.

Zum Sommersemester 2004 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen, welches ich im April 2011 erfolgreich abschloss.

Von Mai 2011 bis Mai 2014 arbeitete ich als Assistenzärztin am Zentrum für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen.

Seit September 2014 arbeite ich als Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Klinikums Ludwigshafen am Rhein.

Mit der Anfertigung meiner Dissertation begann ich im Herbst 2008 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. M. Zabel.