

Eva Annemarie Blüm, geb. vom Brocke
Dr. med.

Risikostratifizierung von Patienten mit malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen mittels Principal-Component-Analyse der T-Welle

Geboren am 31.10.1973 in Mainz
Reifeprüfung am 19.05.1992 in Philippsburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1999
Physikum am 29.8.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 17.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. J. Brachmann

Diese Arbeit untersucht die Principal-Component-Analyse der T-Welle hinsichtlich ihrer Eignung zur Risikostratifizierung bezüglich der Gefährdung durch maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen im Vergleich zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität, der QTc-Intervalldauer und der QT-Dispersion.

Wir haben zwei Studiengruppen untersucht. In der einen Studiengruppe befanden sich 48 Patienten, die an verschiedenen Grundkrankheiten litten, eine koronare Herzkrankheit war jedoch bei allen durch Koronarangiographie ausgeschlossen worden. Allen Patienten war nach überlebtem plötzlichem Herztod aufgrund von Kammerflimmern oder wegen anderen lebensbedrohlichen tachykarden Herzrhythmusstörungen ein ICD implantiert worden. In der Kontrollgruppe befanden sich 23 gesunde Studienteilnehmer. Zunächst wurde von allen Teilnehmern beider Studiengruppen ein 24-Stunden-EKG mit zwölf Standardableitungen aufgezeichnet, das hinsichtlich der korrekten Klassifizierung der Einzelschläge in Normalschläge, Extrasystolen und Artefakte manuell überprüft wurde. Zwölf Monate nach der EKG-Registrierung wurde untersucht, wieviele Episoden maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen sich bei den einzelnen Teilnehmern der Patientengruppe in diesem Zeitraum ereignet hatten. Die Patientengruppe konnte in zwei Untergruppen unterteilt werden; in der einen Untergruppe befanden sich Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum keine malignen Herzrhythmusstörungen erlitten hatten, in der anderen Untergruppe befanden sich die Patienten, bei denen sich maligne Rhythmusstörungen ereignet hatten. Anschließend wurde - durch computergestützte Analyse - von jedem 24-Stunden-EKG über die Aufnahmezeit gemittelt acht Eigenvektoren errechnet; zur weiteren Analyse wurde das prozentuale Verhältnis des zweiten zum ersten Eigenvektor untersucht. Außerdem wurde über 24 Stunden gemittelt für jeden Studienteilnehmer durch computergestützte Berechnung die Parameter %RR>50, rms-SD und SDNN berechnet; danach wurde manuell von jedem Langzeit-EKG stündlich die QT-Dispersion aus zwölf Standardableitungen gemessen, ebenso wurde die QTc-Intervalldauer jedes Langzeit-EKGs stündlich manuell gemessen; maschinelle Vermessungstechniken sind hier noch nicht standardisiert. Anhand von ROC-Kurven wurde

für jeden untersuchten Parameter, außer der QTc-Intervallmessung, ein individueller Grenzwert bestimmt. Lagen die erhobenen Einzelwerte der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse unterhalb dieses jeweiligen Grenzwertes, wurden sie als pathologisch klassifiziert, bei der Principal-Component-Analyse und der QT-Dispensionsmessung galten Einzelwerte, die oberhalb des jeweils ermittelten Grenzwertes lagen, als pathologisch. Hinsichtlich der QTc-Intervalldauer wurde eine Überschreitung von 440 ms, ein weltweit anerkannter Grenzwert, als pathologisch eingestuft.

Für jeden Parameter wurde Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert, die Gefährdung durch maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen vorherzusagen, berechnet. Die Principal-Component-Analyse ergab hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert nahezu allen anderen Parametern gegenüber überlegene Werte, die Gefährdung durch maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen vorherzusagen. Es konnte eine Sensitivität von 58,3%, eine Spezifität von 100%, ein positiv prädiktiver Wert von 100% und ein negativ prädiktiver Wert von 53,49% errechnet werden. Insbesondere in der Gegenüberstellung der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe ergab sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,00001$). Zwischen beiden Patientenuntergruppen ließ sich zwar wiederum kein signifikanter Unterschied feststellen; allerdings konnten aber beide Patientenuntergruppen statistisch hochsignifikant von der Kontrollgruppe unterschieden werden ($p < 0,0001$).

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilitätsparameter ergab wenig zufriedenstellende Ergebnisse. Die größte Sensitivität zur Unterscheidung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe besaß die rms-SD mit 60,4%, die größte Spezifität lag bei der SDNN mit 86,9%. Die kleinste Sensitivität zeigte die SDNN mit 37,5%, die kleinste Spezifität die rms-SD mit 56,5%. Hinsichtlich des positiv prädiktiven Wertes war die SDNN mit 85,7% am geeignetsten, hinsichtlich des negativ prädiktiven Wertes die %RR>50 mit 41,6% am geeignetsten, das Auftreten maligner ventrikulären Rhythmusstörungen vorherzusagen. Die niedrigsten Werte wiesen hier die rms-SD bezüglich des positiv prädiktiven Wertes (74,3%) bzw. die SDNN bezüglich des negativ prädiktiven Wertes (40%) auf. Zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe ließ sich für keinen der drei Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen; auch die Untersuchung beider Patientenuntergruppen gegenüber der Kontrollgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der drei Herzfrequenzvariabilitätsparameter.

Die Analyse der QT-Dispersion ergab hinsichtlich der Sensitivität mit 60,4%, der Spezifität mit 86,9%, des positiv prädiktiven Wertes mit 90,6% und des negativ prädiktiven Wertes mit 51,2% der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse gleichwertige bis überlegene Werte. Es zeigte sich auch im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Patientengruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,001$), ebenso bei Gegenüberstellung der beiden Patientenuntergruppen mit der Kontrollgruppe ($p = 0,01$). Die beiden Patientenuntergruppen jedoch unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Auch bei der Analyse der QTc-Intervalldauer ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich der

Gesamtpatientengruppe und der Kontrollgruppe ($p = 0,05$) sowie beim Vergleich der Patientenuntergruppe der Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum Episoden maligner Rhythmusstörungen erlitten hatten, und der Kontrollgruppe ($p = 0,05$). Allerdings unterschieden sich auch hier die beiden Patientenuntergruppen nicht signifikant voneinander. Die Sensitivität lag hier bei 37,9%, die Spezifität bei 82,6%, der positiv prädiktive Wert bei 81,8% und der negativ prädiktive Wert bei 38,7%, womit die erhobenen Werte vergleichsweise ähnlich mangelhaft wie die der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse waren.

Somit kann festgestellt werden, daß sich in der vorliegenden Arbeit die Analyse der drei Parameter der Herzfrequenzvariabilität %RR>50, rms-SD und SDNN als nicht geeignet erwiesen haben, zwischen Kontrollpersonen und Patienten, die durch das Auftreten maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen gefährdet sind, zu unterscheiden. Die QT-Dispersionsanalyse und die QTc-Intervalldauerermessung scheinen aufgrund der erhobenen Ergebnisse hierzu eher geeignet. Allerdings bestehen hier noch beträchtliche methodische Schwierigkeiten besonders hinsichtlich der genauen Festlegung des Endes der T-Welle, weswegen die Verwendung insbesondere der QT-Dispersionsanalyse zur Risikostratifizierung in mehreren unabhängigen Studien in Frage gestellt wird. Die besten Ergebnisse zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Patienten, die gefährdet sind, maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen zu erleiden, können in der vorliegenden Arbeit durch die Principal-Component-Analyse erbracht werden. Diese Methode ist - insbesondere im Gegensatz zur QT-Dispersionsanalyse - untersucherunabhängig, schnell auszuführen, für den Patienten nicht belastend, da konventionelle EKG-Aufzeichnungen verwendet werden, und zudem kostengünstig. Die Principal-Component-Analyse ist daher zur Risikostratifizierung hinsichtlich maligner ventrikulärer Herzrhythmusstörungen sehr gut geeignet.