

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer



des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Aussagekraft von EKG-Untersuchungen der
Angehörigen von Patienten mit einer dilatativen
Kardiomyopathie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Sebastian Martin
aus Marburg

Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 17.10.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer
Referent: Prof. Dr. Bernhard Maisch
1. Korreferent: PD Dr. Nikolas Mirow

parentibus et uxori

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Dilatative Kardiomyopathie	1
1.2	Therapie	3
1.3	DCM familiärer Genese	5
2	Patienten und Methoden	8
2.1	Studienpopulation	8
2.2	Methoden	9
2.2.1	QT - Intervall und QT - Dispersion	10
2.2.2	QTc - Dispersion	12
2.2.3	QRS - Intervall und QRS - Dispersion	13
2.2.4	QRSc - Dispersion	13
2.2.5	Transthorakale Echokardiographie	14
2.2.6	Statistische Auswertung	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Vergleich mit den Indexpatienten	16
3.1.1	ST - Strecke	17
3.1.2	AV-Block	17
3.1.3	Linksschenkelblock	18
3.1.4	Rechtsschenkelblock	19
3.2	Korrelationsanalyse	19
3.3	Analyse der EKG-Parameter	20
3.3.1	Vergleich „ohne Kriterien“ / „krank“	24
3.3.2	Vergleich „Borderline“ / „krank“	25
3.3.3	Vergleich „ohne Kriterien“ / „Borderline“	25
3.3.4	Vergleich „ohne Kriterien“ / „mit Kriterien“	25
3.3.5	Vergleich „gesund“ / „krank“	26
3.3.6	Zusammenfassung der EKG Ergebnisse	27
4	Diskussion	35
4.1	Untersuchungen bei Angehörigen	35
4.2	QT	36
4.3	QRS	37
4.3.1	Bedeutung hinsichtlich linksventrikulärer Größe	38
4.3.2	Bedeutung hinsichtlich kardialer Funktion	38

4.3.3	Bedeutung für die Prognose	41
4.4	Atrioventrikulärer Block Grad I	44
4.5	Stärken und Limitationen	45
5	Zusammenfassung	46
6	Summary	48
7	Anhang	49
8	Abkürzungsverzeichnis	57
9	Literaturverzeichnis	59
10	Verzeichnis der akademischen Lehrer	72
	Danksagung	73

1 Einleitung und Fragestellung

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) als strukturelle Herzerkrankung ist charakterisiert durch eine Vergrößerung der linken Herzkammer in Verbindung mit beeinträchtigter systolischer Pumpfunktion des linken oder beider Ventrikel [111] bei gleichzeitig normaler linksventrikulärer Herzwandstärke [84]. Die damit einhergehende hohe Letalität bei gleichzeitig ebenfalls hoher Prävalenz und Morbidität verleihen der DCM erhebliche medizinische Relevanz. Die dilatative Kardiomyopathie stellt eine gemeinsame Endstrecke verschiedener Ursachen dar [125] und ist eine der häufigsten Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz [84].

Für den klinisch tätigen Arzt besteht unter anderem das Problem, erkrankte Patienten möglichst früh zu erkennen, um ihnen eine geeignete Therapie zukommen zu lassen. Auf Grund der in vielen Fällen familiären Genese tritt dabei auch die Schwierigkeit zu Tage, betroffene Angehörige mit inapparentem Befund möglichst früh zu identifizieren. Ziel der Promotionsarbeit war es, EKG-Kriterien hinsichtlich ihrer Tauglichkeit zur Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie bei den Angehörigen von DCM-Patienten zu prüfen.

1.1 Dilatative Kardiomyopathie

Der Begriff Kardiomyopathie geht auf Brigden [16] zurück, der damit myokardiale Erkrankungen ohne koronare Ursache charakterisierte.

Die erste Klassifikation der Kardiomyopathien aus dem Jahr 1980 [134] stammt von der World Health Organization (WHO) und der International Society of Cardiology (ISFC). Sie wurde 1995 [111] durch die Taskforce der ISFC / WHO überarbeitet und erweitert. Diese ersten Klassifikationen basierten auf dem klinischen Phänotyp der Herzmuskelerkrankung, der mittels Echokardiographie, Herzkatheteruntersuchung und Endomyokardbiopsie erhoben wurde. Die Kardiomyopathien wurden so in hypertrophische, restriktive, dilatative sowie arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien eingeteilt. Von den idiopathischen - d.h. ätiologisch unbekannt - Formen wurden spezifische Kardiomyopathien unterschieden, die durch kardiale oder systemische Ursachen ätiopa-

thogenetisch definiert waren. Hierzu gehören die ischämische, die valvuläre, die hypertensive und die inflammatorische Kardiomyopathie. Letztere konnten rheumatoider [19], bakterieller oder viraler Genese sein [56]. Zu den toxischen Formen wurde die alkoholische [91] oder die durch Pharmaka [18] wie Antrazycline und Schwermetalle induzierte Form gezählt.

Mit Fortschritten in der genetischen Diagnostik wurde 2006 von der American Heart Association (AHA) eine neue Einteilung erarbeitet [84], welche die Genetik stärker berücksichtigt. Als primäre Kardiomyopathien bezeichnete die AHA die Formen, die sich ausschließlich oder ganz überwiegend auf den Herzmuskel beschränken, sekundäre Kardiomyopathien zeigen eine Herzmuskelbeteiligung bei systemischen, endokrinen, metabolischen oder neuromuskulären Krankheiten. Die primären Kardiomyopathien werden weiter unterschieden, ob sie genetischen, nicht-genetischen oder erworbenen Ursprungs sind. Die Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie kann sowohl durch genetische Ursachen - zum Beispiel autosomal dominante Mutationen - bedingt sein, als auch auf entzündlichen, autoimmunen und viralen Ursachen oder toxischen Schädigungen beruhen oder als gemischte Form firmieren.

Nach dieser neueren Klassifikation fällt die Herzinsuffizienz in Folge anderer kardiovaskulärer Krankheiten, sowohl ischämisch, valvulär oder hypertensiv bedingt, nicht mehr unter den Begriff der Kardiomyopathie.

Die AHA / ACC Klassifikation hat sich in Europa in der klinischen Praxis bislang nicht durchgesetzt [104].

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat einen anderen Weg gewählt und die hämodynamisch geprägte Klassifikation von 1995 lediglich erweitert und damit eine auf den klinischen Alltag zugeschnittene Einteilung der Kardiomyopathien herausgegeben [39]. Ausgehend von der WHO / WHF - Klassifikation des Jahres 1995 wurde zunächst anhand des Phänotyps in hypertrophische, dilatative, restriktive, arrhythmogene und nicht klassifizierte Formen eingeteilt. Erst nach der hämodynamischen Einteilung erfolgte die Charakterisierung in familiäre beziehungsweise genetische und nicht-familiäre, nicht-genetische Formen [39].

Das klinische Bild der DCM ist charakterisiert durch die Symptome der Linksherz- oder bereits einer globalen Herzinsuffizienz [111], die sich als Leistungsabfall, Belastungs- oder Ruhedyspnoe und periphere Ödeme äußert. Erstsymptome können auch Rhythmusstörungen sein, die mit Palpitationen einhergehen. Ein Drittel der Patienten klagt über Müdigkeit und 20 bis 35 % der Patienten stellen sich mit Brustschmerz - vorwiegend bei

Belastung - vor. Weitere häufige Symptome sind durch Herzrhythmusstörungen bedingte Synkopen. Die DCM ist darüber hinaus assoziiert mit einem hohen Risiko für den plötzlichen Herztod, vorwiegend bei tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen, seltener auch durch Bradyarrhythmien [71, 127]. Des Weiteren stellen progredientes Herzversagen und thrombembolische Komplikationen häufige Todesursachen dar:

Die dilatative Kardiomyopathie ist der dritthäufigste Grund für Herzversagen [84] und der häufigste Grund für eine Herztransplantation [83, 36, 128, 131]. Die Fünfjahresmortalität ist mit 35-50% [69, 78] nach wie vor sehr hoch.

Die Erkrankung manifestiert sich zumeist in der dritten oder vierten Lebensdekade - zum Teil aber auch bei jungen Kindern. Überwiegend sind Männer betroffen. Die jährliche Inzidenz in Europa liegt bei etwa 7:100.000 [110], die Prävalenz ist regional verschieden sowie altersabhängig [88] und liegt ungefähr bei 40:100.000 [27], wobei die Angaben vermutlich zu niedrig sind, da viele DCM-Patienten nur geringe oder keine Symptome zeigen [37].

Die Diagnose wird entsprechend den Kriterien der WHO und der ISFC, den Leitlinien des National Heart, Lung and Blood Institute [83] und den Kriterien von Mestroni, Maisch, McKenna et al. [94] gestellt. Dabei werden echokardiographische Kriterien herangezogen, Arrhythmien und eine familiäre Häufung erfragt. Mittels Linksherzkatheruntersuchung sollte eine koronare, eine hypertensive oder eine valvuläre Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Im Fall einer vermuteten inflammatorischen Genese empfiehlt sich zur weiteren Ursachenabklärung die Endomyokardbiopsie mit Erregernachweis mittels PCR oder in situ Hybridisierung [79]. Erstgradige Verwandte von Patienten mit familiärer DCM sollten alle zwei bis drei Jahre einem Screening unterzogen werden, welches neben der körperlichen auch eine elektrokardiographische sowie eine echokardiographische Untersuchung umfassen sollte [125]. Die DCM wird sporadisch genannt, wenn sie bei nur einem Familienmitglied auftritt und familiär, wenn sie bei mindestens zwei blutsverwandten Familienmitgliedern auftritt [94, 111].

1.2 Therapie

Die Therapie der dilatativen Kardiomyopathie orientiert sich an der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz [128]. Die Leitlinien verfolgen mehrere Ziele: die Verlangsamung des Fortschreitens der Herzinsuffizienz, die Verbesserung der klinischen Sympto-

matik, die Kontrolle der lebensbedrohlichen Arrhythmien und die Senkung von Hospitalisationsrate und Mortalität.

Sofern eine behandelbare Grunderkrankung Ursache der DCM ist, können kausale Therapieoptionen bestehen, welche auch primär zur Beseitigung der DCM ausgeschöpft werden sollten. In Betracht kommen etwa die Alkoholkarenz bei äthanoltoxisch bedingter Kardiomyopathie, das Beseitigen von endokrinen Über- oder Unterfunktionen sowie eine antivirale und antiinflammatorische Therapie im Falle eines myokardialen Erregernachweises bei Myokarditis. Eine kausale Therapie der familiären dilatativen Kardiomyopathie ist zum heutigen Zeitpunkt nicht möglich, da genetische Behandlungsmethoden bislang nicht verfügbar sind. Allgemeine Therapiemaßnahmen beinhalten beispielsweise die Patientenaufklärung, Salz- und Wasserrestriktionen, Alkoholkarenz, Einstellung eines eventuellen Bluthochdruckes sowie die moderate körperliche Betätigung [26, 108], wobei unter anderem das Körpergewicht kontrolliert und gegebenenfalls normalisiert werden sollte.

Die medikamentöse symptomatische Therapie der DCM zielt auf die leitlinienkonforme Behandlung der Herzinsuffizienz [60, 92]. ACE-Inhibitoren oder bei deren Unverträglichkeit AT1-Rezeptorantagonisten finden bei Patienten aller NYHA-Klassen Anwendung [60]. Ihre Effektivität, das heißt die Senkung von Mortalität und Hospitalisation sowie die Progressionshemmung der Herzinsuffizienz wurde in Studien wie CONSENSUS [132], SOLVD [123, 124], SAVE [107] sowie für die AT1-Inhibitoren in ELITE-II [109] und Val-HeFT [28] bestätigt. Ferner kommen stadienabhängig auch β -Rezeptorinhibitoren, Aldosteronagonisten, Diuretika und Herzglykoside zum Einsatz [60]. Liegt chronisches oder paroxysmales Vorhofflimmern vor, so ist zusätzlich eine Antikoagulation indiziert [60]. Bei Sinusrhythmus besteht diesbezüglich noch keine gesicherte Datenlage [128], im klinischen Alltag muss bislang individuell entschieden werden [60].

Im Fall einer schweren Herzinsuffizienz ist eine apparategestützte Therapie notwendig. So profitieren Patienten im NYHA-Stadium III-IV und breitem QRS-Komplex zusätzlich zur medikamentösen Therapie von einer biventrikulären Stimulation, die die QRS-Breite verringert [38]. Bei medikamentös nicht beherrschbaren Kammertachykardien ist die Implantation eines Defibrillators indiziert [60]. Im noch nicht transplantationspflichtigen Stadium der Herzinsuffizienz steht beispielsweise die Implantation eines Assist-Devices [60] als operatives Verfahren zur Verfügung. Als ultima ratio bleibt bei therapieresistenter und terminaler Herzinsuffizienz nur die Herztransplantation oder die Implantation eines Kunstherzens [128, 60]. Dabei stellt die DCM die häufigste Ursache für eine Herztransplantation dar [128].

1.3 DCM familiärer Genese

Eine familiäre Genese der DCM wurde erstmalig 1981 beschrieben. Zunächst wurde sie nur bei 2% aller Patienten vermutet [29]. Diese Einschätzung änderte sich 1992, als bei genaueren Familienuntersuchungen der Anteil der familiären Formen auf 20% stieg [96]. Ende der neunziger Jahre schätzte man den Prozentsatz auf bis zu 35% [67, 52, 5] und aktuell gehen einige Studien, allerdings nicht unwidersprochen, von einem Prozentsatz von bis zu 50% aus [20].

Der mit rund 90% der Fälle vorherrschende Erbgang folgt dem Mendel'schen autosomal dominanten Muster, aber auch autosomal rezessive sowie an das X-Chromosom gebundene gonosomal rezessive und mitochondriale Vererbungsmuster sind bekannt.

Insgesamt ist die Genetik sehr heterogen mit über 30 bekannten Gen-Loci [88, 129], an denen eine Mutation zur DCM führt. Diese Gene kodieren z.B. Lamin A/C, Troponin T, Titin, Desmin, Phospholamban, die schwere Myosinkette oder das Myosinbindungsprotein C [17, 40, 41, 65, 76, 75, 97, 102, 103, 122, 130]. Daneben muss wahrscheinlich auch ein multifaktorielles Geschehen angenommen werden [119, 87]. Weiterhin sind die meisten bisher gefundenen Mutationen „privater“ Natur und kommen fast ausschließlich in den betroffenen Familien vor [128].

Nicht jeder von einer solchen Mutation betroffene Mensch erkrankt auch tatsächlich an einer DCM. Man nennt den Prozentsatz der Erkrankten die Penetranz und spricht bei der DCM folglich von inkompletter Penetranz. Ferner ist die Penetranz der DCM auch altersabhängig, so entwickeln viele Mutationsträger erst in der fünften oder sechsten Lebensdekade das Bild der DCM [93].

Einfache genetische Tests fehlen bislang in der Praxis. Geht man davon aus, dass im Laufe der Zeit solche Tests entstehen könnten, so treffen diese keine Aussage bezüglich des Krankheitsverlaufes. Im Rahmen der inkompletten und altersabhängigen Penetranz kann auch ein genetischer Test keine definitiven Aussagen darüber machen, ob ein Mutationsträger bereits erkrankt ist, sondern er kann nur die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Erkrankung bestimmen.

Im klinischen Alltag ist es heute auf Grund dieser Vielfalt und der noch unzureichenden Kenntnisse der Genetik der DCM äußerst schwierig bis unmöglich, eine genetische Beurteilung von Angehörigen der an DCM erkrankten Patienten vorzunehmen. Erschwerend kommt hinzu, dass auch der Phänotyp bei identischem Genotyp variieren kann [95].

Darum steht in der Praxis zunächst die klinische Diagnose (und ggf. Therapie) im Vordergrund, die sich folglich an nicht-genetischen Faktoren orientieren muss. Erst sekundär ergibt sich die Gelegenheit zur ätiologisch - genetischen Untersuchung [104].

Aktuell stehen hier zur Diagnose von an DCM erkrankten „Indexpatienten“ echokardiographische und elektrokardiographische Kriterien im Vordergrund. Erste Studien an Angehörigen von an DCM erkrankten Patienten ergaben eine überdurchschnittlich große Zahl an kleineren kardialen Auffälligkeiten [95, 96], darunter eine links-ventrikuläre Vergrößerung und eine reduzierte Kontraktion des Herzens. Seit 1998 kennt man diese echographische Auffälligkeiten als Kriterien eines Frühstadiums der DCM bei asymptomatischen Angehörigen, die auch anscheinend gesunde Angehörige im Sinne eines frühen oder milden Stadiums der DCM zeigen [5, 77]. Diese Verwandten haben teilweise auch abnormale histologische Befunde im Sinne von Inflammation, herzspezifische Autoantikörper [21], erhöhte zirkulierende Zytokine und herzspezifische Isoenzyme der Kreatinkinase [85].

Für diese Angehörigen besteht die Gefahr, dass ihre Krankheit fortschreitet und sich in einer Nachuntersuchung das Vollbild der DCM zeigt.[5]

Auch elektrokardiographische Parameter sind bei der DCM verändert. So gelten Arrhythmien unklarer Ursache vor dem 50. Lebensjahr sowie ungeklärte Überleitungsstörungen wie zweit- oder drittgradige AV-Blockierungen, komplette Linksschenkelblöcke und Sinusknotendefekte bereits seit 1999 als Minorkriterien für die Diagnosestellung [94]. Bei echographisch gesicherter linksventrikulärer Dilatation genügt bereits eines dieser Minorkriterien (darunter auch eine geringgradige linksventrikuläre Dilatation sowie eine geringgradig reduzierte Auswurfraction) zur Diagnosestellung, daneben sind auch drei isolierte Minorkriterien ausreichend. In rund 25% der Fälle sind die Minorkriterien ausschlaggebend für die richtige Diagnose [82].

In neueren Studien fand man bei erkrankten DCM-Indexpatienten weitere EKG-Auffälligkeiten: eine verlängerte P-Wellen-Dauer und erhöhte P-Wellen-Dispersion [116], eine erhöhte QT-Dispersion [50] und eine verlängerte QRS-Zeit [62], sowie im Langzeit-EKG eine erhöhte Variabilität des QT-Intervalls von Schlag zu Schlag [9].

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen wurden EKG-Besonderheiten wie eine verlängerte QRS-Breite [5] auch bei einigen Angehörigen der DCM-Patienten festgestellt. Eine Verlängerung der QRS-Dauer korreliert bei Patienten mit DCM mit einer Vergrößerung des linken Ventrikels [64, 62] und kann auch der Abgrenzung von einer hypertrophischen Kardiomyopathie dienen [66]. Bereits Silverman et al. [121] konnten bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie eine deutliche Prognoseverschlechterung

rung bei pathologisch verlängerter QRS-Dauer beobachten. Auch Amiya et al. [2] konnten eine verlängerte QRS-Dauer als Risikofaktor bei DCM-Patienten identifizieren.

Möglicherweise sind so entsprechend den echographischen Frühsymptomen bei Angehörigen auch elektrographische Auffälligkeiten als Zeichen einer noch präklinischen Erkrankung vorhanden.

Dabei ist die Frage, ob auch bei Angehörigen EKG-Parameter eine frühe und klinisch noch asymptomatische DCM-Erkrankung aufzeigen können, bislang noch kaum untersucht.

Mit Blick auf die klinische Problematik und den Mangel an genetischen oder anderweitigen einfachen Tests für Angehörige ist es deshalb Ziel dieser Untersuchungen zu prüfen, inwieweit die elektrokardiografischen Parameter tauglich sind, betroffene Angehörige frühzeitig zu identifizieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die 117 Probanden dieser Studie wurden in einem mehrstufigen Verfahren ausgewählt. Ausgangspunkt zur Ermittlung der Probanden dieser Studie waren alle Patienten, welche ab Oktober 2001 im Marburger Universitätsklinikum an einer prospektiven europäischen Langzeitstudie zur Genetik der familiären Form der DCM, der “Eurogene Heart Study”, teilgenommen hatten. Wenn die Diagnose der “dilatativen Kardiomyopathie” entsprechend den Kriterien von Mestroni et al. [94] verifiziert werden konnte, wurde der Patient in die Gruppe der Indexpatienten eingeteilt. Im Rahmen der Diagnosestellung wurden Stammbäume aller Indexpatienten erstellt. Allen lebenden Verwandten dieser Ausgangsgruppe wurde eine umfassende Untersuchung auf DCM angeboten. Der Grad der Verwandtschaft spielte dabei ebensowenig eine Rolle wie der Gesundheitszustand der Angehörigen. Diejenigen Verwandten der Indexpatienten, welche dem Angebot des DCM-Screenings nachkamen, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium der vorliegenden Untersuchung war hiernach ein Verwandtschaftsverhältnis zu einem der an DCM erkrankten Teilnehmer der Eurogene-Studie.

Die eingeschlossenen Familienmitglieder wurden vor dem Einschluss eingehend klinisch untersucht. Nach einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung mit Blutdruckmessung zählten zum Untersuchungsprotokoll die Aufzeichnung eines Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogrammes, ein 24 Stunden-Langzeit-EKG-Monitoring sowie ein körperlicher Belastungstest (Gehtest) zur Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Labordiagnostisch wurden Serumelektrolytwerte und -kreatininspiegel untersucht. Darüber hinaus wurde auch von allen potentiellen Probanden das Herz echokardiographisch zweidimensional, mit farbkodierter Duplexsonographie und mittels M-Mode von stets dem gleichen, erfahrenen Untersucher vermessen. Ausschlusskriterien wurden entsprechend den Leitlinien zur Diagnostik der familiären DCM festgelegt: koronare Herzkrankungen oder Koronarstenosen mit einer Lumenverengung ab 50%, arterielle Hypertonie (wiederholte Messungen von Blutdruckwerten $> 160/100$ bzw. Endorganschä-

digung), persistierende schnelle supraventrikuläre Arrhythmien, systemische Erkrankungen, Perikarderkrankungen, angeborene Herzfehler sowie Cor pulmonale. Auch ein chronischer, exzessiver Alkoholabusus (definiert als Konsum von mehr als 80g Alkohol pro Tag für Männer, resp. die Hälfte hiervon für Frauen über mindestens 5 Jahre) in der Anamnese führte zum Studienausschluss. Alkoholiker haben eine erhöhte Dispersion von QTc und JTc [30] und sind gefährdet, an alkoholinduzierter Kardiomyopathie zu erkranken [70]. Bei keinem Patienten bestand eine aktive Myokarditis oder andere spezifische Herzmuskelerkrankung, eine koronare Herzerkrankung (als Stenose von mindestens 50% des Lumens eines beliebigen Herzkranzgefäßes), eine bedeutsame systemische Begleiterkrankung oder ein Hinweis auf Malignität.

Die schließlich an der Studie teilnehmenden 117 Probanden stammten aus 40 Familien. Dabei kamen aus zwei Familien je 10 Probanden, die anderen Familien waren kleiner. Aus zwölf Familien stammte nur je ein Proband. Der Altersdurchschnitt lag bei 42,8 Jahren, die Altersspanne reichte von 14 bis 77 Jahren, das Geschlechterverhältnis betrug 50 männliche zu 67 weiblichen Probanden. Drei der Probanden trugen einen implantierten ICD. Von den Probanden wiesen 56 weder Major- noch Minorkriterien einer dilatativen Kardiomyopathie nach Mestroni [94] auf. Weitere 38 Probanden zeigten einzelne Kriterien, ohne jedoch die Klassifikationserfordernisse der DCM zu erfüllen und werden im Folgenden als Borderline bezeichnet. Hierunter fielen 22 Probanden mit einer Dilatation von 112% bis 117% des erwarteten linksventrikulären Durchmessers sowie 7 Probanden mit einer Dilatation größer 117% ohne weitere Minorkriterien. Zwei Probanden zeigten ausschließlich 2 Minorkriterien, 7 Probanden zeigten nur ein Minorkriterium. Ferner zeigten 23 Studienteilnehmer alle erforderlichen Kriterien einer DCM. Von diesen 23 Probanden zeigten dabei 18 die zwei Majorkriterien (linksventrikuläre Dilatation und reduzierte Pumpfunktion) und weitere 5 zeigten eine linksventrikuläre Dilatation im Sinne eines Majorkriteriums sowie ein Minorkriterium. Kein Proband zeigte ein Majorkriterium und zwei Minorkriterien oder drei Minorkriterien. Die klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

2.2 Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurden Veränderungen des EKG-Bildes als noninvasive Marker des Gesundheitszustandes der Angehörigen von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Die nachfolgenden EKG-Parameter wurden bei sämtlichen Probanden von stets dem gleichen Untersucher begutachtet und manuell vermessen. Der Arzt, der

Anzahl Patienten	117
davon männlich	50 (42,74 %)
davon weiblich	67 (57,26 %)
Altersdurchschnitt (in Jahren)	42,75 +/- 15,68
Altersspanne (in Jahren)	77 - 14
LVEDD Durchschnitt (normal., in %)	111,61 +/- 12,09
LVEDD Streubreite (normal., in %)	89,41 - 159,78
EF Durchschnitt (normal., in %)	54,32 +/- 10,8
EF Streubreite (normal., in %)	20 - 82
FS Durchschnitt (normal., in %)	30,5 +/- 7,34
FS Streubreite (normal., in %)	6 - 49
NYHA I	86 (73,5%)
NYHA II	24 (20,51%)
NYHA III	5 (4,27%)
NYHA IV	2 (1,71%)

Tabelle 2.1: Patientencharakteristika

die Messungen durchführte, war über den klinischen Zustand der Probanden nicht informiert. Es wurden alle Ableitungen eines konventionellen, mit einem Papiervorschub von 50mm/sec geschriebenen 12-Kanal EKGs ausgewertet, soweit dies möglich war. Ableitungen oder Schläge, welche nicht eindeutig ausgemessen werden konnten, wurden in die weiteren Berechnungen nicht mit einbezogen. Den zeitlichen Zusammenhang von den im Folgenden untersuchten Parametern der elektrischen Herzaktion einerseits und der mechanischen Herzaktion andererseits zeigt das in Abbildung 2.1 dargestellte Wiggers-Diagramm.

2.2.1 QT - Intervall und QT - Dispersion

Das QT-Intervall wurde in allen Ableitungen vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle vermessen. Das Ende der T-Welle wurde als Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie der jeweiligen Ableitung, soweit eindeutig abgrenzbar, definiert. Im Falle einer vorhandenen U-Welle wurde das Ende der T-Welle definiert als Schnittpunkt der Tangente der absteigenden T-Wellenflanke mit der isoelektrischen Linie. Für das weitere Verfahren wurde der am besten messbare Herzschlag herangezogen. Das QT-Intervall wurde hierbei als Mittelwert der einzelnen Ableitungen dieses Schlages angegeben.

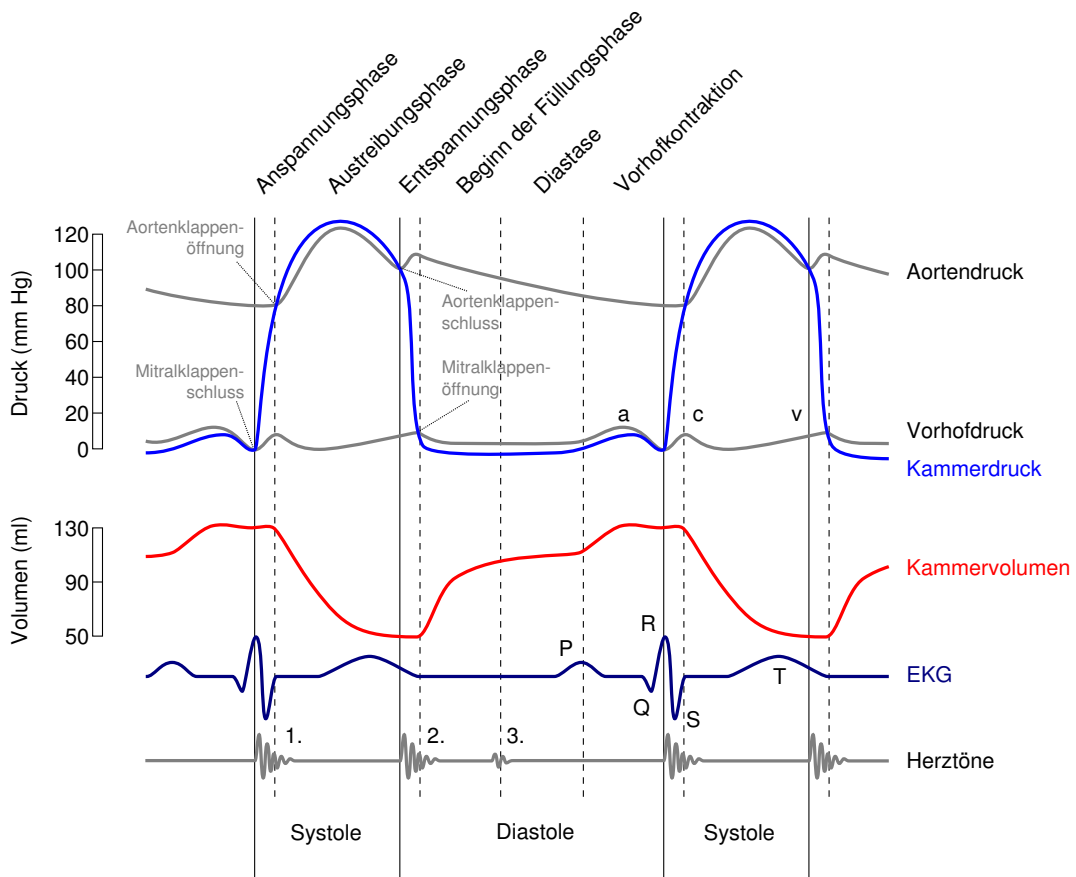


Abbildung 2.1: Wiggers-Diagramm

Seit langem ist bekannt, dass die Länge des QT-Intervalles (definiert als das Intervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zu dem Ende der T-Welle) zwischen den einzelnen Ableitungen eines 12-Kanal EKG variiert [73]. Seit den 1960er Jahren hat man versucht, an Hand des EKGs Störungen der ventrikulären Repolarisation zu charakterisieren [61]. Es entstand die Vermutung, das EKG Signal der einzelnen Ableitungen sei von elektrischen Signalen jeweils unterschiedlicher myokardialer Regionen bestimmt und folglich Unterschiede im QT-Intervall zwischen den Ableitungen eine nahezu unmittelbare Abbildung von Heterogenität der myokardialen Repolarisation [34]. Die QT-Dispersion, definiert als die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall eines Herzschlages über alle Ableitungen des Oberflächen-EKGs [34, 57], quantifiziert die Streubreite der QT-Intervall-Länge. Damit ist die QT-Dispersion eine Kenngröße der Repolarisationsheterogenität. Sowohl eine inhomogene Repolarisation des Myokards als auch eine lokal verzögerte Aktivierung können sich elektrophysiologisch als QT-Intervalldifferenz zwischen einzelnen Ableitungen darstellen [44]. Seither wurden in zahlreichen Studien der Zusammenhang von QT-Intervall und QT-Dispersion zu kardialen Erkrankungen untersucht. Unter anderem konnte aber auch die QT-Dispersion als Risikofaktor mit Arrhythmien in Verbindung gebracht werden [48]. Bei Patienten mit DCM konnte eine erhöhte QT-Dispersion festgestellt werden [50]. Es konnte ferner eine Korrelation von QT-Dispersion bei DCM-Patienten mit der linksventrikulären Auswurfraction gezeigt werden [54]. Untersuchungen zur QT-Dispersion bei Angehörigen von DCM-Patienten liegen bislang nicht vor.

2.2.2 QTc - Dispersion

Definitionsgemäß ist die Länge des QT-Intervalls und damit auch dessen Dispersion von der Herzfrequenz abhängig. Daher wurde auch die QTc-Dispersion als frequenzkorrigierter Wert analysiert. Für die frequenzkorrigierte Berechnung von QTc wird dabei die Formel von Bazett verwendet, nach welcher die QT-Dispersion durch die Quadratwurzel des RR-Intervalls geteilt wird, um die QTc-Dispersion zu erhalten. Nach Leuchtenberger [74] ist die QTc-Dispersion bei DCM-Patienten erhöht. Bezüglich der Angehörigen bestehen keine gesicherten Daten.

$$QTc = \frac{QT(\text{Mittelwert})}{\sqrt{RR - \text{Intervall}}} \quad (2.1)$$

$$QTc - \text{Dispersion} = \frac{QT_{max} - QT_{min}}{\sqrt{RR - \text{Intervall}}} \quad (2.2)$$

Dabei wird das RR-Intervall bestimmt durch Messung in der deutlichsten Ableitung beginnend mit der R-Zacke des vermessenen QT-Intervalls und endend mit der dritten folgenden R-Zacke sowie anschließender Division durch den Divisor drei. Die Berechnung der QTc-Dispersion wurde mittels des Programmes LibreOffice Calc automatisch durchgeführt.

2.2.3 QRS - Intervall und QRS - Dispersion

Die Dauer des QRS-Komplexes als elektrokardiographische Abbildung der Kammerdepolarisation erlaubt die Messung von inter- oder intraventrikulären Störungen der Erregungsleitung. Bei Verwandten von DCM-Patienten konnten Baig et al. [5] eine Korrelation zwischen verlängertem QRS-Intervall im signalgemittelten EKG und linksventrikulärer Erweiterung zeigen und vermutete, dass sich hierin eine präsymptomatische Vorstufe der DCM zeigen könnte. Weitere Untersuchungsergebnisse von Angehörigen liegen derzeit nicht vor.

Die Dauer des QRS-Komplexes wurde vom Beginn der Q- bis zum Ende der S-Zacke vermessen. Ein partieller oder kompletter Schenkelblock führte dabei nicht zum Ausschluss. Ebenfalls wurde die Dispersion als Differenz aus längstem QRS und kürzestem QRS aus den unterschiedlichen Ableitungen eines einzelnen Herzschlages als QRS-Dispersion berechnet.

2.2.4 QRSc - Dispersion

Wie das QT-Intervall wird auch die Länge des QRS-Komplexes von der Herzfrequenz beeinflusst, und so wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls die mittels Bazetts Formel frequenzkorrigierten Werte für QRSc-Dauer und -Dispersion untersucht. Die Berechnung erfolgte analog zum Vorgehen bezüglich der QTc-Dispersion, d.h. es wurde die QRS-Dispersion durch die Quadratwurzel des RR-Intervalls geteilt, um die QRSc-Dispersion zu erhalten. Das RR-Intervall wurde erneut in der deutlichsten Ableitung bestimmt durch Messung beginnend mit der R-Zacke des vermessenen QRS-Intervalls und endend mit der dritten folgenden R-Zacke sowie anschließender Division durch den Divisor drei. Die Berechnung erfolgte automatisiert durch das Programm LibreOffice Calc.

$$QRSc = \frac{QRS(\text{Mittelwert})}{\sqrt{RR - \text{Intervall}}} \quad (2.3)$$

$$QRSc - Dispersion = \frac{QRSmax - QRSmin}{\sqrt{RR - Intervall}} \quad (2.4)$$

2.2.5 Transthorakale Echokardiographie

Alle Probanden wurden von einem erfahrenen Untersucher echokardiographisch untersucht. Dabei wurden mittels TTE entsprechend den Richtlinien der American Society of Echocardiography [114] die folgenden Herzcharakteristika bestimmt:

1. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) normalisiert bezüglich Alter und Körperoberfläche nach der Formel von Henry [55]

2. Die linksventrikuläre Auswurffraktion (EF) im 4-Kammer-Blick

Volumina wurden mittels Scheibchensummutation nach Simpson wie folgt ermittelt:

$$\text{linksventrikuläres Volumen} = \frac{\pi}{4} \times h \times \sum_{i=1}^n d_i^2 \quad (2.5)$$

wobei n die Anzahl der Scheibchen, d den Durchmesser der Scheibchen und h die Scheibchenhöhe bezeichnet.

$$EF = 100 \times \frac{\text{Enddiast. lv. Volumen} - \text{Endsyst. lv. Volumen}}{\text{Enddiast. lv. Volumen}} \quad (2.6)$$

3. Die Verkürzungsfraction (FS)

$$FS = 100 \times \frac{\text{Enddiast. lv. Diameter} - \text{Endsyst. lv. Diameter}}{\text{Enddiast. lv. Diameter}} \quad (2.7)$$

2.2.6 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurde zunächst die Korrelation der ermittelten EKG-Parameter zu den im Echokardiogramm gemessenen kardialen Kenngrößen an Hand des Spearman Korrelationstests untersucht. Da die echokardiographische Untersuchung eine hohe Aussagekraft bezüglich des klinischen Schweregrads besitzt, erlaubt eine solche Korrelationsanalyse eine erste Einschätzung der EKG-Parameter. Gefundene Korrelationen wurden weiter mittels Pearson Korrelationstest auf einen linearen Zusammenhang überprüft.

Ferner wurde untersucht, ob sich Gruppen von Probanden, welche anhand ihres klinischen Status eingeteilt wurden, hinsichtlich der genannten EKG-Parameter unterscheiden. Alle ermittelten Werte werden im Folgenden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Um die Unterschiede auf Signifikanz hin zu überprüfen, wurden die Ergebnisse mittels des nach Lilliefors modifizierten Kolmogorov–Smirnov-Tests und Shapiro–Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Soweit beide Tests eine Normalverteilung der Ergebnisse bestätigten, wurden diese unter Anwendung des Student-T-Tests für unverbundene Stichproben auf Signifikanz überprüft. Soweit keine Normalverteilung vorlag, wurden die Ergebnisse statt dessen mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz hin untersucht.

Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0.05$) betrachtet.

3 Ergebnisse

Ein Proband zeigte in der EKG-Aufzeichnung Vorhofflimmern, alle anderen Probanden befanden sich zur Zeit der EKG-Aufzeichnung im Sinusrhythmus.

3.1 Vergleich mit den Indexpatienten

Zunächst wurden die EKG-Aufzeichnungen, welche Auffälligkeiten etwa in Gestalt einer Veränderung der ST-Strecke oder Überleitungsverzögerung zeigten, mit den EKG-Aufzeichnungen der jeweiligen Indexpatienten und weiteren Angehörigen aus der gleichen Familie verglichen. So wurde untersucht, ob innerhalb einer Familie bestimmte EKG-Auffälligkeiten bestehen. Eine diesbezügliche Übersicht bietet die Tabelle 3.1.

Anzahl Angehörige mit	gesamt	ohne Kriterien	gesund	Borderline	mit Kriterien	krank
VHF	1	0	1	1	1	0
LSB	2	0	0	0	2	2
LAHB	7	2	5	3	5	2
LPHB	1	1	1	0	0	0
iRSB	6	2	4	2	4	2
RSB	3	2	2	0	1	1
AVB I°	5	1	1	0	4	4
LSB beim Indexpatienten	30	18	26	8	12	4
LAHB beim Indexpatienten	26	7	19	12	19	7
LPHB beim Indexpatienten	0	0	0	0	0	0
ST-Elevation	11	3	6	3	8	5
ST-Elevation beim Indexpatienten	2	2	2	0	0	0
ST-Senkung	4	2	3	1	2	1
ST-Senkung beim Indexpatienten	12	5	9	4	7	3

Tabelle 3.1: EKG - Auffälligkeiten bei Angehörigen und Indexpatienten

3.1.1 ST - Strecke

Einer der Indexpatienten zeigte eine ST - Elevation, beide eingeschlossenen Angehörigen jedoch nicht. Eine ST - Elevation zeigten auch 11 der eingeschlossenen Angehörigen, ohne dass die jeweiligen Indexpatienten betroffen waren. Es gab hierbei keine familiäre Häufung, die ST - Elevation lag auch etwa gleich häufig bei erkrankten und gesunden Angehörigen vor. Eine Perikarditis oder ein asthenischer Körperbau konnte in keinem der Fälle als Ursache bestimmt werden.

Vier der untersuchten Angehörigen zeigten eine Senkung der ST - Strecke im EKG. Zwei dieser Angehörigen waren gesund, einer war als Borderline klassifiziert und einer an DCM erkrankt. Von diesen vier hatte in einem Fall auch der Indexpatient eine Senkung der ST-Strecke, jedoch in einer anderen Ableitung. In den anderen drei Fällen hatte der Indexpatient keine ST - Senkung. Die anderen Angehörigen aus diesen Familien zeigten keine ST - Veränderungen.

Bei Betrachtung der Indexpatienten waren vier mit ST - Senkung auffällig, von den hierzu eingeschlossenen insgesamt 13 Angehörigen zeigte nur einer eine ST - Senkung. Drei weitere Angehörige aus der gleichen Familie zeigten keine ST-Senkung.

Bei gemeinsamer Betrachtung von Indexpatienten und Angehörigen als Gruppe von 157 Personen („ohne Kriterien“ n=56, „Borderline“ n=38, „krank“ n=63) waren fünf der Personen mit ST - Senkung an DCM erkrankt, eine Person als Borderline zu klassifizieren und zwei weitere zeigten keinerlei DCM - Kriterien.

Es scheint keine familiäre Häufung von ST - Streckenveränderungen zu geben. Die Tatsache, dass unter den erkrankten Patienten etwa doppelt so viele Fälle von ST - Streckenveränderungen aufgetreten sind wie bei den gesunden Probanden, legt nahe, dass eine Veränderung der ST - Strecke möglicherweise stadienabhängig mit zunehmender Krankheitsschwere auftritt. Durch eine Verlaufsbeobachtung von Familien mit ST - Streckenveränderung könnte man hier Aussagen darüber treffen, ob innerhalb einer Familie mehrere Patienten im Krankheitsverlauf gleiche ST - Streckenveränderungen zeigen.

3.1.2 AV-Block

Ein AV-Block ersten Grades fand sich bei fünf der eingeschlossenen Angehörigen, vier davon waren an DCM erkrankt. Die Indexpatienten aus diesen Familien waren nicht betroffen. Drei dieser fünf Fälle stammten aus einer Familie mit 10 eingeschlossenen Angehörigen. In einem anderen Fall war nur ein Proband aus einer siebenköpfigen Fa-

milie betroffen. Aus der Gruppe der Indexpatienten zeigten 8 Personen einen AV-Block, alle eingeschlossenen Angehörigen waren diesbezüglich unauffällig. Höhergradige AV-Blockierungen traten bei den untersuchten Personen nicht auf.

In nur einer der 40 untersuchten Familien traten damit vermehrt AV-Blockierungen auf. Bei gemeinsamer Betrachtung von Indexpatienten und Angehörigen waren 12 von 13 der Personen mit AV-Block an DCM erkrankt. Der AV-Block kann damit als Indiz für eine DCM herangezogen werden und falls ein Angehöriger einen AV-Block zeigt, ist jedenfalls eine weitergehende Abklärung empfehlenswert.

3.1.3 Linksschenkelblock

Zwei Probanden aus zwei verschiedenen Familien zeigten einen kompletten Linksschenkelblock. In einem Fall war der Indexpatient nicht betroffen, im zweiten Fall zeigte der Indexpatient einen linksanterioren Hemiblock. Die übrigen eingeschlossenen Angehörigen aus diesen Familien zeigten weder einen vollständigen noch einen partiellen Linksschenkelblock. Sieben Probanden wiesen einen linksanterioren und ein Proband einen linksposterioren Hemiblock auf. In einem Fall war der linksanteriore Hemiblock auch bei dem Indexpatienten der Familie festzustellen, die Indexpatienten der anderen Familien sowie die übrigen Angehörigen waren unauffällig.

Insgesamt war bei 24 Studienteilnehmern der Indexpatient mit inkomplettem Linksschenkelblock betroffen, zwei dieser Teilnehmer waren wie oben genannt ebenfalls betroffen. Weitere 30 Probanden waren Angehörige eines Indexpatienten mit Linksschenkelblock, keiner dieser 30 Angehörigen war selbst betroffen.

Damit waren in nur zwei der 40 Familien bei mehreren untersuchten Personen innerhalb derselben Familie ein gleichartiges oder ähnliches Linksschenkelblockbild zu sehen. In diesen beiden Familien waren jeweils zwei Personen betroffen und die übrigen nicht. In den anderen Familien war das Schenkelblockgeschehen nur bei einem Familienmitglied zu beobachten. Dies spricht nicht für eine ausgeprägte familiäre Häufung der Linksschenkelblockbilder.

Von den 40 Indexpatienten zeigten 10 einen linksanterioren Hemiblock, 11 zeigten einen kompletten Linksschenkelblock. Die jeweiligen Angehörigen waren zu annähernd gleichen Prozentsätzen über die Gruppen „ohne Kriterien“, „krank“ und „Borderline“ verteilt wie die übrigen untersuchten Angehörigen. Ein Linksschenkelblockbild beim Indexpatienten ist somit in der untersuchten Stichprobe ohne Aussagekraft für die Klassifikation der Angehörigen.

3.1.4 Rechtsschenkelblock

Einen vollständigen Rechtsschenkelblock hatten drei der untersuchten Angehörigen, weitere vier hatten einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Die Indexpatienten aus diesen Familien sowie weitere eingeschlossene Familienangehörige waren nicht betroffen. In der Gruppe der Indexpatienten war ein inkompletter und ein kompletter Rechtsschenkelblock vertreten. Alle eingeschlossenen Angehörigen waren diesbezüglich unauffällig. Der Rechtsschenkelblock scheint damit nicht familiär gehäuft aufzutreten und nicht mit dem Stadium der DCM zu korrelieren.

3.2 Korrelationsanalyse

Um einen ersten Überblick über die Aussagekraft der untersuchten EKG-Parameter zu erhalten, wurden diese auf eine Korrelation mit den echokardiographisch gemessenen Werten des linksventrikulären enddiastolischen Diameters, der Verkürzungsfraction und der Ejektionsfraction untersucht. Dabei wurde auf Grund seiner geringen statistischen Voraussetzungen der Rangkorrelationstest nach Spearman angewandt, welcher insbesondere keine Normalverteilung der Stichprobe fordert und keinen linearen Zusammenhang voraussetzt. Die Korrelationsanalyse nach Spearman bestimmt für das Verhältnis zwischen zwei Prüfgrößen einen Rangkorrelationskoeffizienten r , welcher zwischen -1 und $+1$ liegt. Ein Wert von $+1$ beschreibt dabei einen größtmöglichen positiven Zusammenhang, ein Wert von -1 beschreibt entsprechend einen maximal negativen Zusammenhang. Ein Rangkorrelationskoeffizient von Null bedeutet, dass zwischen den Prüfgrößen kein Zusammenhang besteht. Keine Aussage trifft der Spearman - Test allerdings hinsichtlich der Art der Korrelation, etwa ob diese linear, quadratisch oder exponentiell ist. Es wurde jeder EKG-Parameter auf eine Korrelation mit einem der drei genannten Echokardiographie - Parameter untersucht.

Die Analyse ergab einen positiven Zusammenhang mit $r=0,395$ (Signifikanzniveau $p < 0,01$) zwischen dem echokardiographisch ermittelten linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD, normalisiert bezüglich Alter und Körperoberfläche nach Henry [55]) und der QT-Dauer. Ein positiver Zusammenhang mit $r=0,376$ (Signifikanzniveau $p < 0,01$) bestand auch zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und der QRS-Dauer. Ferner wurde eine negative Korrelation zwischen der Verkürzungsfraction (FS) zur frequenzkorrigierten QRS Dispersion (QRScD) mit einem Rangkorrelationskoeffizient von $r=-0,186$ (Signifikanzniveau $p < 0,05$) festgestellt.

Diese drei gefundenen Zusammenhänge wurden weiter auf die Frage nach einer möglichen linearen Korrelation analysiert. Dazu diente der Pearson - Korrelationstest, der ebenfalls einen Korrelationskoeffizienten r berechnet. Hierbei steht $r = -1$ für einen maximal negativen linearen Zusammenhang, $r = +1$ für einen maximal positiven linearen Zusammenhang und $r = 0$ bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang besteht. Der Pearson - Test geht davon aus, dass im Sachzusammenhang eine lineare Abhängigkeit sinnvoll erscheint. Die Linearität wurde grafisch anhand von standardisierten Residuen, dargestellt in Streudiagrammen, untersucht. Dabei wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS die Residuen als Differenz der Messwerte von einer angenommenen, standardisierten Regressionsgerade berechnet. Da die Residuen zufällig um die waagerechte Gerade $y=0$ streuen, ist eine lineare Beziehung anzunehmen. Die Diagramme der Residuenstreuung befinden sich im Anhang als Grafiken 7.6 bis 7.8.

Weitere Voraussetzung für den Pearson - Test ist die Normalverteilung der untersuchten Parameter. In der untersuchten Stichprobe konnte diese nicht anhand des Kolmogorov – Smirnov-Tests und des Shapiro – Wilk - Tests für alle Parameter auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ nachgewiesen werden. Dennoch zeigen die Häufigkeitsverteilungen näherungsweise eine Normalverteilung an (Grafiken 7.1 bis 7.5 im Anhang). Dies kann durch Ausreißerwerte bei gleichzeitig relativ kleinem Stichprobenumfang verursacht sein. Unter diesem Vorbehalt sind die Ergebnisse des Pearson - Tests sowie die ermittelten Regressionsgeraden zu sehen.

Der Pearson - Test ermittelte für den linearen Zusammenhang zwischen linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und der QT-Dauer einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,394$. Der Test ergab zwischen linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und der QRS-Dauer einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,428$. In beiden Fällen liegt die Signifikanz auf dem Niveau von $p < 0,01$. Für die lineare Korrelation der Verkürzungsfraktion (FS) zur QRSc-Dispersion wurde der Wert $r = -0,209$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 5\%$ ermittelt. Diese Ergebnisse sind zusammen mit den Regressionsgeraden in den Abbildungen 3.1 bis 3.3 dargestellt.

3.3 Analyse der EKG-Parameter

Zur Untersuchung der EKG-Parameter wurden die Probanden in Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte entsprechend den Kriterien von Mestroni [94]. Probanden, welche die Diagnose DCM aufwiesen, wurden als „krank“ eingeteilt, Probanden ohne jedes Kriterium als „ohne Kriterien“. Probanden, welche nur einige Kriterien zeigten, ohne das

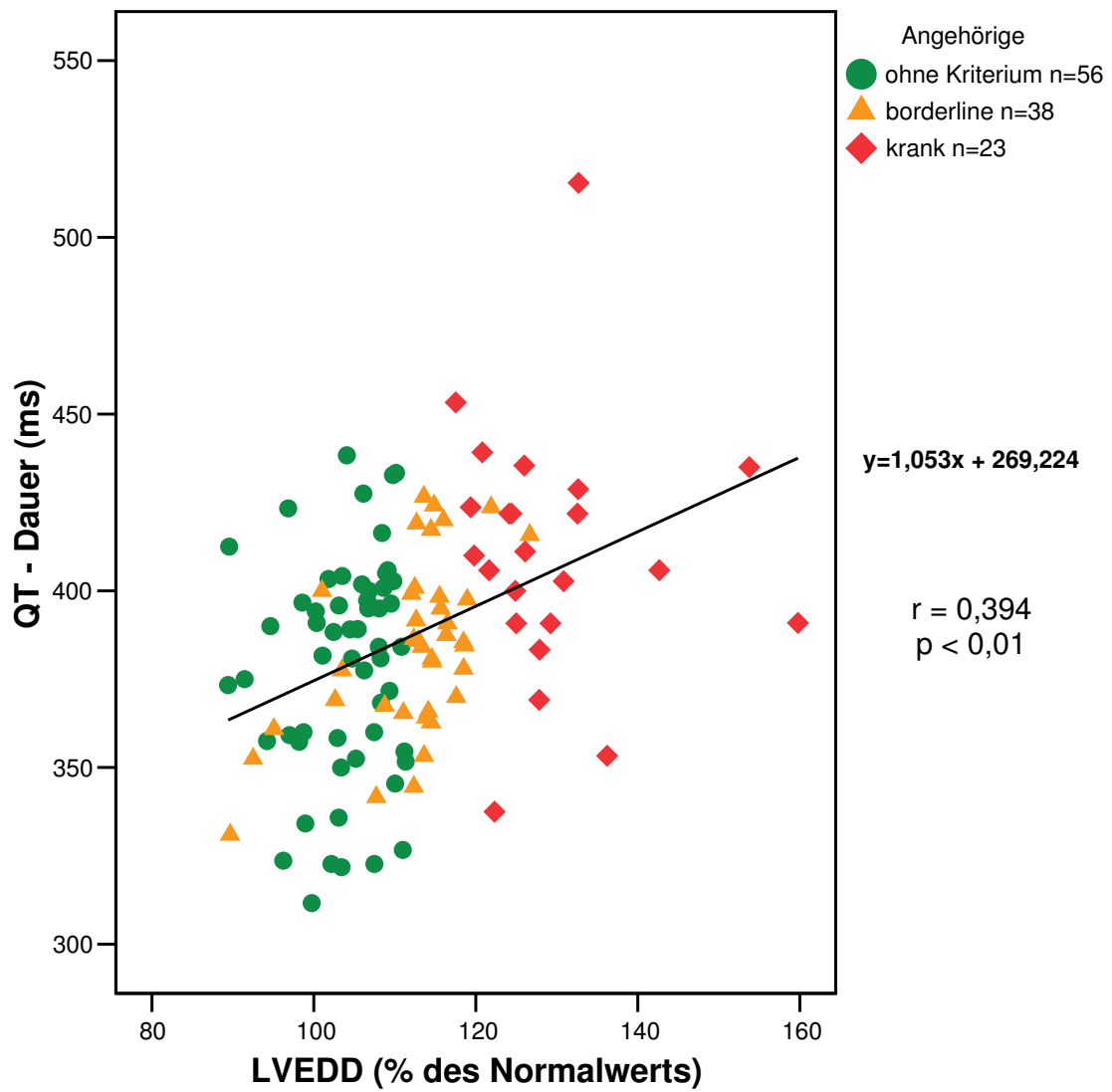


Abbildung 3.1: Korrelation QT-Dauer zu LVEDD

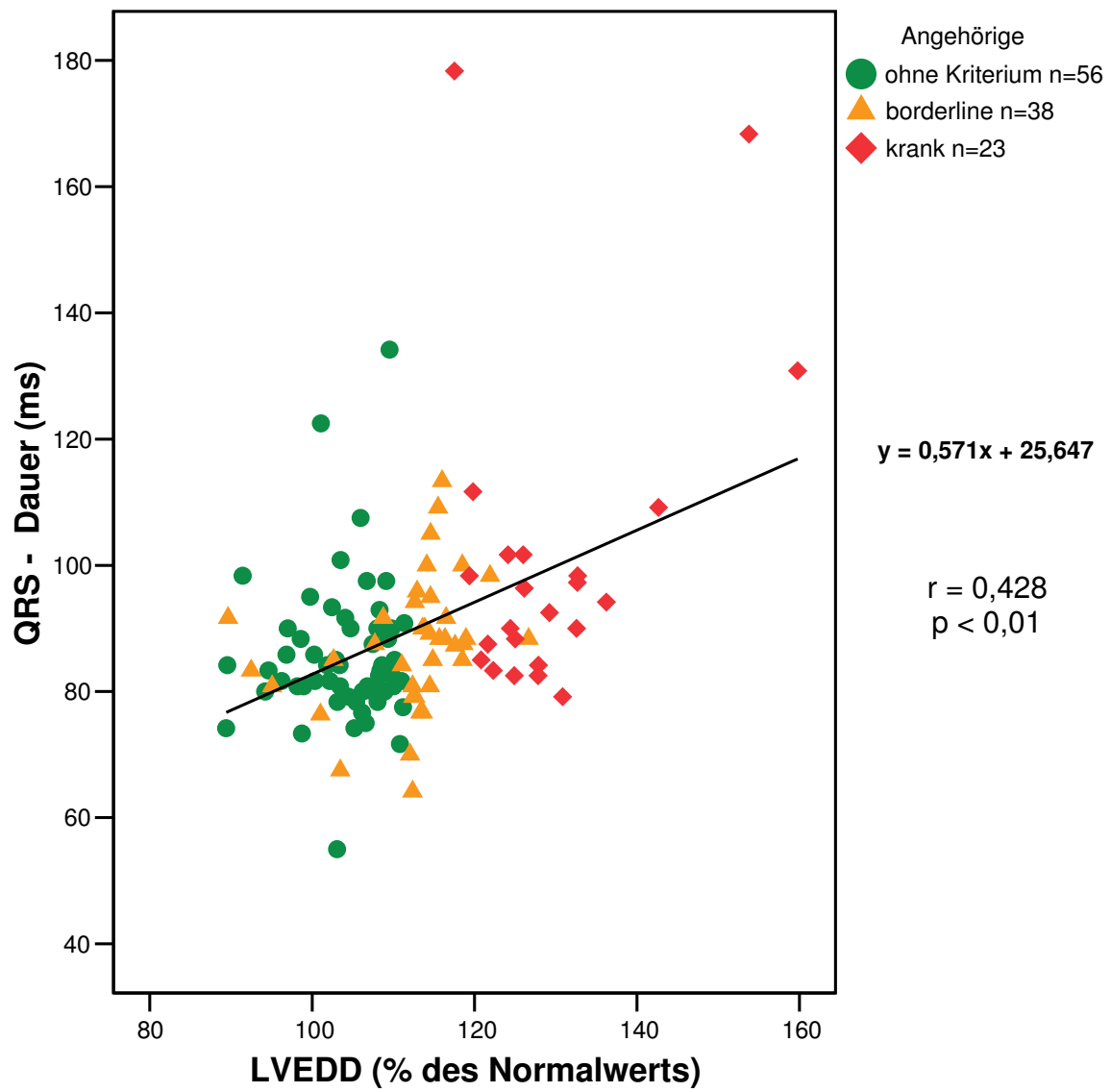


Abbildung 3.2: Korrelation QRS-Dauer zu LVEDD

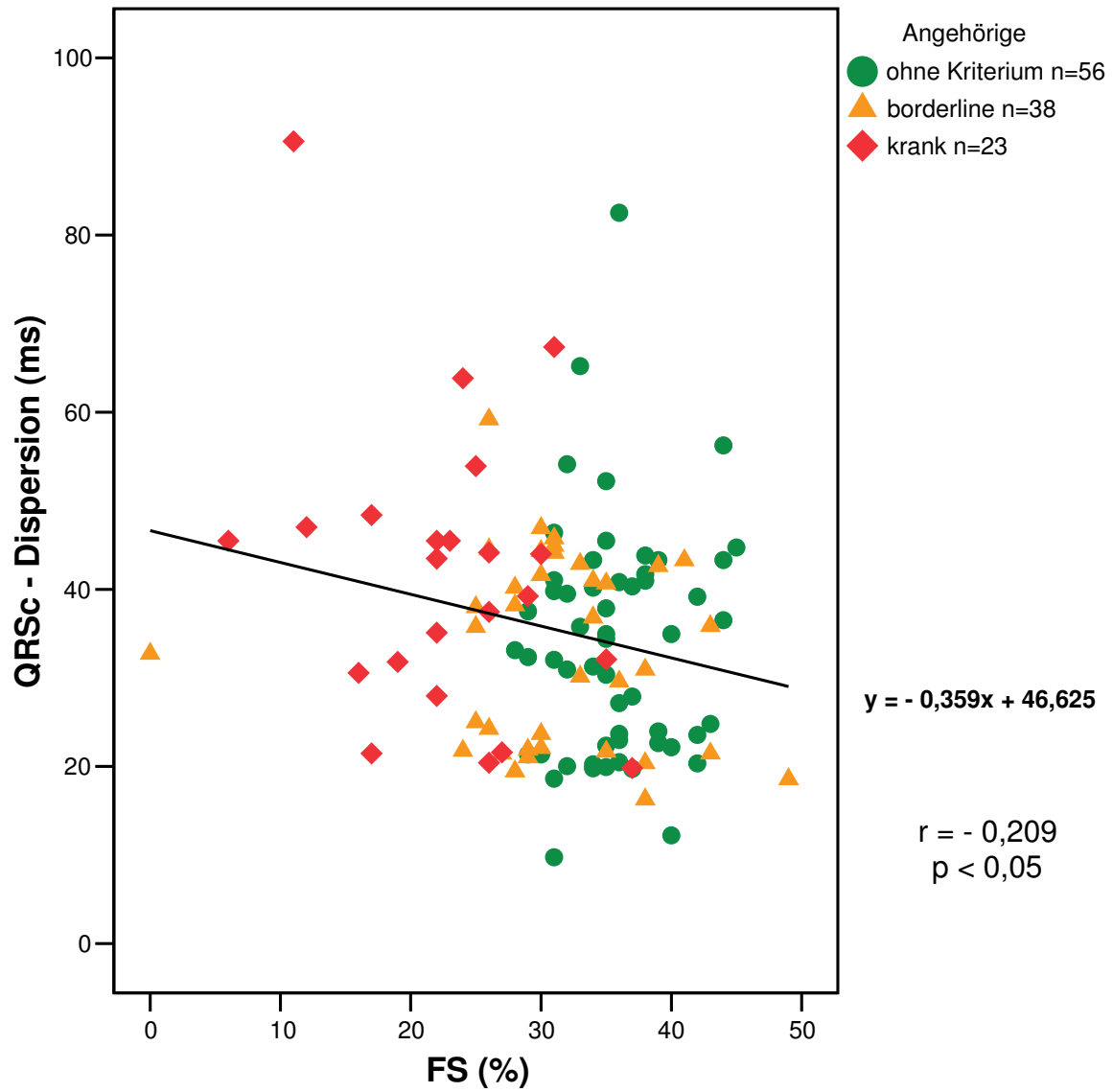


Abbildung 3.3: Korrelation QRSc-Dispersion zur Verkürzungsfraction (FS)

Vollbild der DCM zu erreichen, wurden im Folgenden als „*Borderline*“ bezeichnet. Zusätzlich wurden die Metagruppen „*gesund*“, bestehend aus den Probanden ohne Kriterien und den Borderlinern sowie „*mit Kriterien*“, bestehend aus Borderlinern und kranken Probanden zusammengestellt. Von den insgesamt 117 eingeschlossenen Probanden zeigten 56 keine Kriterien einer DCM, 38 Probanden wurden als „*Borderline*“ eingestuft und 23 Studienteilnehmer waren an einer DCM erkrankt. Im Folgenden werden die Subgruppen hinsichtlich ihrer im EKG gemessenen Werte verglichen.

3.3.1 Vergleich „*ohne Kriterien*“ / „*krank*“

Die Gruppe der kranken Angehörigen zeigte im Vergleich mit der Gruppe „*ohne Kriterien*“ signifikante Veränderungen des QT-Intervalls. Das durchschnittliche QT-Intervall war im Vergleich länger, durchschnittlich $410,8 \pm 35,8$ ms in der Gruppe der Erkrankten im Vergleich zu $378,7 \pm 31,3$ ms in der Gruppe „*ohne Kriterien*“. Der Student-T-Test ergab $p < 0,0001$. Auch die Streubreite der QT-Intervall-Länge war zu größeren Werten hin verschoben. Die Länge des minimalen QT-Intervalls betrug in der Gruppe „*ohne Kriterien*“ 311,67 ms, das Maximum 438,33 ms. In der Gruppe der kranken Probanden dauerte das minimale QT-Intervall 337,5 ms, das Maximum lag bei 515,45 ms.

QT-Dispersion und QTc-Dispersion waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

Die beiden Gruppen unterschieden sich zudem in ähnlicher Weise bezüglich des QRS-Intervalls. In der Gruppe „*ohne Kriterien*“ war das Intervall tendenziell kürzer, der Mittelwert lag bei $85,69 \pm 11,74$ ms, bei den erkrankten Probanden bei $101,5 \pm 25,54$ ms. Dem U-Test nach bestand ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0001. Gleichfalls war die Streubreite der Länge des QRS-Intervalls bei den Erkrankten zu längeren Werten verschoben, sie reichte hier von minimal 79,17 ms bis zu maximal 178,33 ms, bei den Probanden ohne Kriterien von minimalen 55 ms bis maximal 134,17 ms.

Ferner waren QRS-Dispersion und QRSc-Dispersion in der Gruppe der Studienteilnehmer ohne pathologische Kriterien signifikant niedriger. Die mit dem U-Test ermittelten p-Werte betragen 0,0183 respektive 0,0170. Die mittlere QRS-Dispersion betrug in der Gruppe „*ohne Kriterien*“ $31,16 \pm 12,54$ ms und in der Gruppe der Erkrankten $38,26 \pm 14,35$ ms. Die mittlere frequenzkorrigierte QRSc-Dispersion betrug in der letztgenannten Gruppe $41,6 \pm 16,69$ ms sowie in der Gruppe „*ohne Kriterien*“ $33,78 \pm 13,31$ ms.

3.3.2 Vergleich „*Borderline*“ / „*krank*“

Vergleicht man die Gruppe der Borderline - Probanden mit der Gruppe der erkrankten Studienteilnehmer, so ähneln die Resultate dem vorausgegangenen Gruppenvergleich. Das durchschnittliche QT-Intervall der „*Borderline*“ Gruppe war $384,18 \pm 24,38$ ms lang im Vergleich zu $410,77 \pm 35,8$ ms bei den Erkrankten. Der mittels t-Test ermittelte p-Wert war 0,0016. Die Streubreite der QT-Intervall-Länge betrug 331 ms bis 426,67 ms, dem gegenüber die bereits vorgenannten Werte aus der Gruppe der Erkrankten von minimal 337,5 ms bis maximal 415,45 ms. QT-Dispersion und QTc-Dispersion waren wiederum nicht signifikant zwischen den Gruppen verschieden.

Das QRS-Intervall war ebenfalls signifikant verlängert. Die Gruppe der Borderline - Probanden zeigte eine mittlere Intervalllänge von $87,51 \pm 10,45$ ms im Vergleich zu $101,35 \pm 25,54$ ms in der Gruppe der Erkrankten. Der U-Test ermittelte einen p-Wert von 0,0073. Die Streubreite des QRS-Intervalls in der „*Borderline*“ - Gruppe reichte von 64,17 ms bis zu 113,33 ms.

Ebenfalls war die QRS-Dispersion signifikant unterschiedlich im Vergleich der beiden genannten Gruppen. Die mittlere QRS-Dispersion war mit $30,79 \pm 9,41$ ms in der „*Borderline*“ -Gruppe kürzer als bei den erkrankten Probanden. Diese hatten einen Durchschnittswert von $38,26 \pm 14,25$ ms. Anhand des U-Tests wurde ein p-Wert von 0,0294 bestimmt. Dabei war insbesondere die maximale QRS-Dispersion von 50 ms in der „*Borderline*“ - Gruppe niedriger als die maximale Dispersion von 80 ms in der Gruppe mit den erkrankten Probanden. Auch anhand der QRSc-Dispersion ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Diese lag im Mittel bei den Borderlinern bei $33,51 \pm 10,78$ ms im Vergleich zu $41,6 \pm 16,69$ ms der Erkrankten. Der p-Wert von 0,0281 wurde mittels U-Test errechnet.

3.3.3 Vergleich „*ohne Kriterien*“ / „*Borderline*“

Im Vergleich der Gruppe von Probanden ohne Kriterien mit der Gruppe der Borderline-Probanden konnte für keinen der genannten Parameter ein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

3.3.4 Vergleich „*ohne Kriterien*“ / „*mit Kriterien*“

Fasst man die Borderline-Probanden mit den erkrankten Probanden in eine neue Gruppe zusammen, so enthält diese neue Gruppe alle Probanden, welche DCM-Kriterien nach

Mestroni zeigen. Diese Gruppe von Probanden mit Kriterien wurde mit den kriterienlosen Probanden verglichen.

Bezüglich der mittleren QT-Intervalllänge konnte zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Diese betrug in der kriterienlosen Gruppe $378,73 \pm 31,31$ ms, in der Gruppe „mit Kriterien“ $394,21 \pm 31,71$ ms. Der diesbezügliche p-Wert wurde durch den U-Test als 0,0122 bestimmt. Die Streubreite reichte im Falle der Gruppe „ohne Kriterien“ von 311,68 ms bis 438,33 ms, in der Gruppe „mit Kriterien“ von 331 ms bis 515,45 ms. QT-Dispersion sowie QTc-Dispersion zeigten sich zwischen den Gruppen nicht signifikant abweichend.

Bezüglich des QRS-Intervalls ergab sich im Vergleich dieser beiden Gruppen ein ähnliches Bild. Die mittleren Längen der QRS-Intervalle wichen im Gruppenvergleich signifikant voneinander ab, der p-Wert wurde mit Hilfe des U-Tests ermittelt und betrug 0,0017. Dabei war die mittlere QRS-Intervalldauer in der Gruppe „ohne Kriterien“ mit $85,69 \pm 11,74$ ms kürzer als in der Gruppe „mit Kriterien“, dort betrug sie $92,73 \pm 18,77$ ms. Die Streubreiten lagen von 55 ms bis 134,17 ms in der kriterienlosen Gruppe sowie zwischen 64,17 ms und 178,33 ms in der Gruppe derjenigen Probanden, welche DCM-Kriterien aufweisen. Die Dispersionen von QRS sowie QRSc zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

3.3.5 Vergleich „gesund“ / „krank“

Darüber hinaus lassen sich die Gruppen auch in einer zweiten Kombination zusammenfassen. Es werden nun die Probanden ohne Kriterien zusammen mit den Borderline-Probanden zur Gruppe der gesunden Probanden zusammengefasst. Diese Gruppe wird im Folgenden mit der Erkrankten-Gruppe verglichen.

Die mittlere QT-Intervalldauer der gesunden Probanden betrug $380,93 \pm 28,7$ ms, signifikant kürzer als in der Gruppe der kranken Studienteilnehmer, dort war sie $410,77 \pm 35,8$ ms. Der diesbezügliche p-Wert von $< 0,001$ wurde mittels t-Test errechnet. Die Streubreite der QT-Intervalldauer reichte bei den gesunden Probanden von 311,67 ms bis 438,33 ms. Bezüglich der Dispersionen von QT und QTc konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Bei Betrachtung der durchschnittlichen QRS-Intervalldauer fiel ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf. Sie betrug in der Gruppe der gesunden Probanden $86,43 \pm 11,21$ ms, im Vergleich dazu betrug sie bei erkrankten Probanden im Mittel $101,35 \pm 25,54$ ms. Unter Anwendung des U-Tests wurde der p-Wert von 0,0002 ermittelt. Signifikante Unterschiede bestanden auch bezüglich der QRS- und der

QRSc-Dispersion. In der Gruppe der gesunden Probanden betrug die QRS-Dispersion im Mittel $31,01 \pm 11,33$ ms, signifikant kürzer als die $38,26 \pm 14,35$ ms in der Gruppe der Erkrankten ($p = 0,0139$). Die frequenzkorrigierte QRSc-Dispersion maß bei den nicht erkrankten Probanden im Mittel $33,78 \pm 13,31$ ms, im Vergleich dazu bei den erkrankten Probanden im Durchschnitt $41,5 \pm 16,69$ ms ($p=0,0129$). Die beiden letztgenannten p-Werte wurden anhand des U-Tests bestimmt.

3.3.6 Zusammenfassung der EKG Ergebnisse

Grundsätzlich ist festzustellen, dass bezüglich der QT - Dauer, der Dauer des QRS - Komplexes sowie der QRSc - und QRS - Dispersion ein Trend besteht: Sie sind im Mittel jeweils am kürzesten in der Gruppe „ohne Kriterien“, etwas länger bei den Borderline-Probanden und am längsten in der Gruppe der erkrankten Probanden.

Dieser Trend lässt sich ebenfalls anhand von Boxplots darstellen. Auf den folgenden Boxplots in den Abbildungen 3.4 bis 3.9 sind Ausreißerwerte nicht eingezeichnet.

QT-Dispersion und QTc-Dispersion zeigen diesen Trend nicht in signifikanter Ausprägung. Die frequenzkorrigierten Werte weichen auf der Ergebnis-Seite nicht von den ursprünglichen, nicht korrigierten Werten ab. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

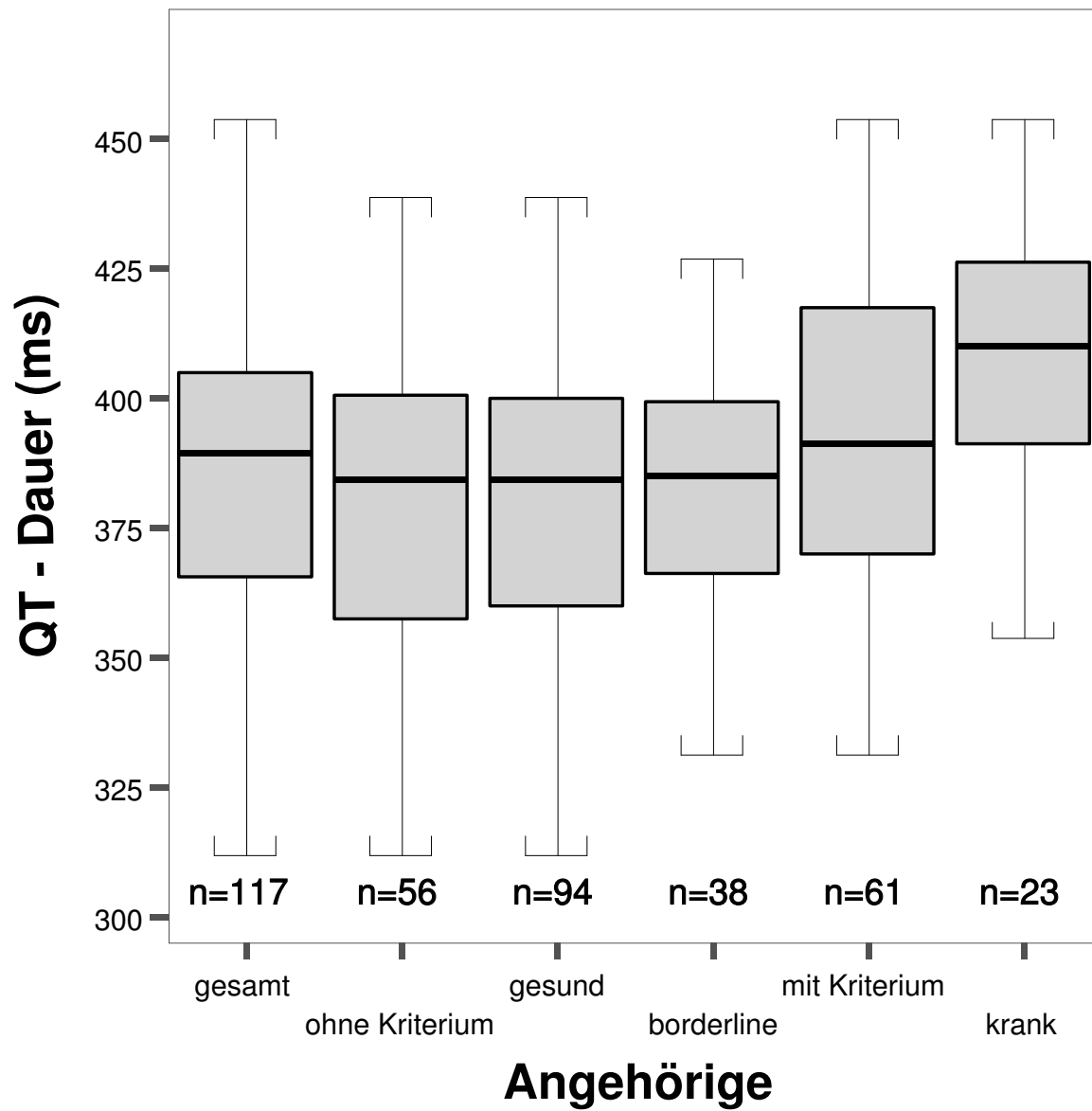


Abbildung 3.4: QT - Dauer

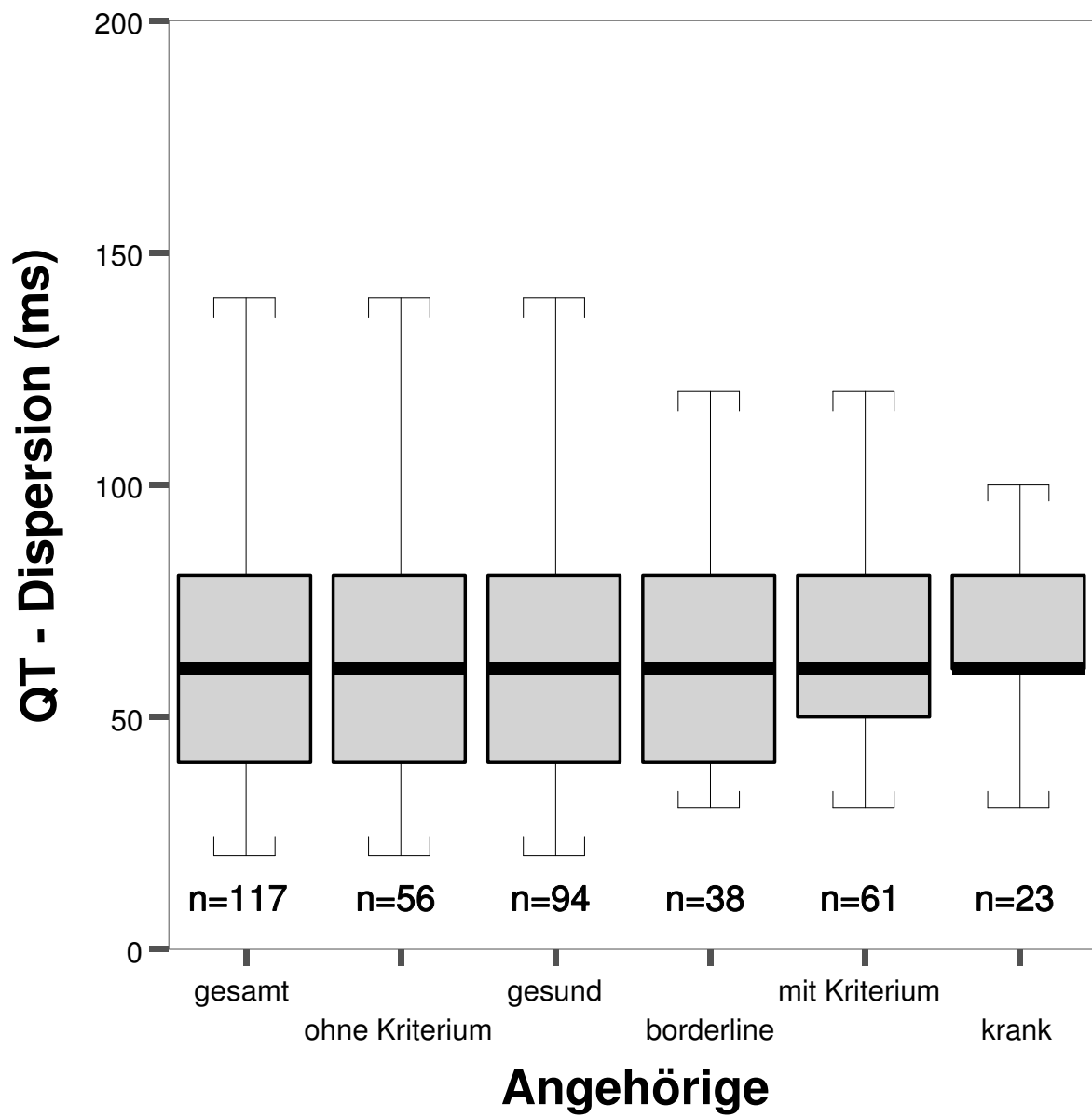


Abbildung 3.5: QT - Dispersion

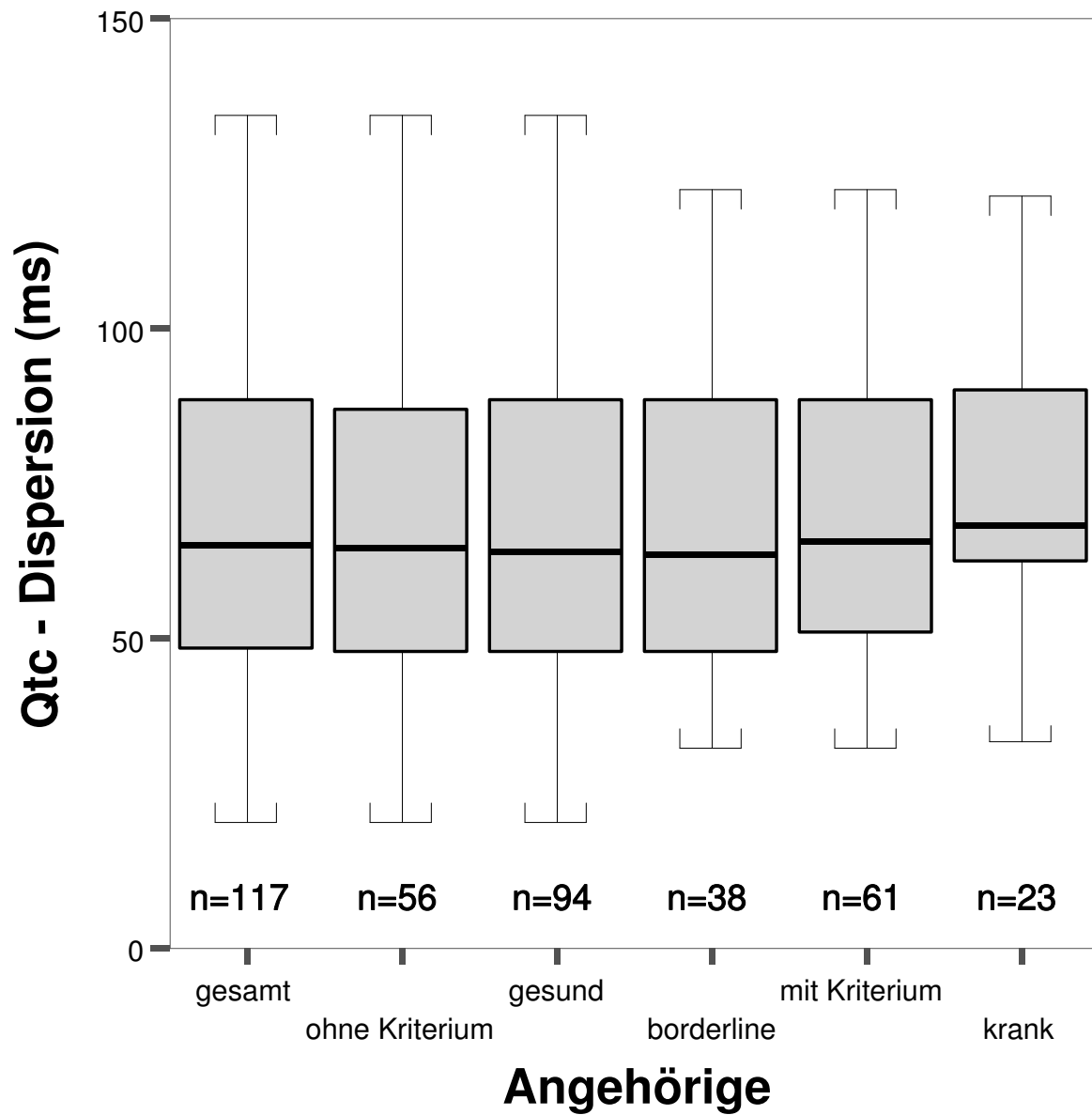


Abbildung 3.6: QTc - Dispersion

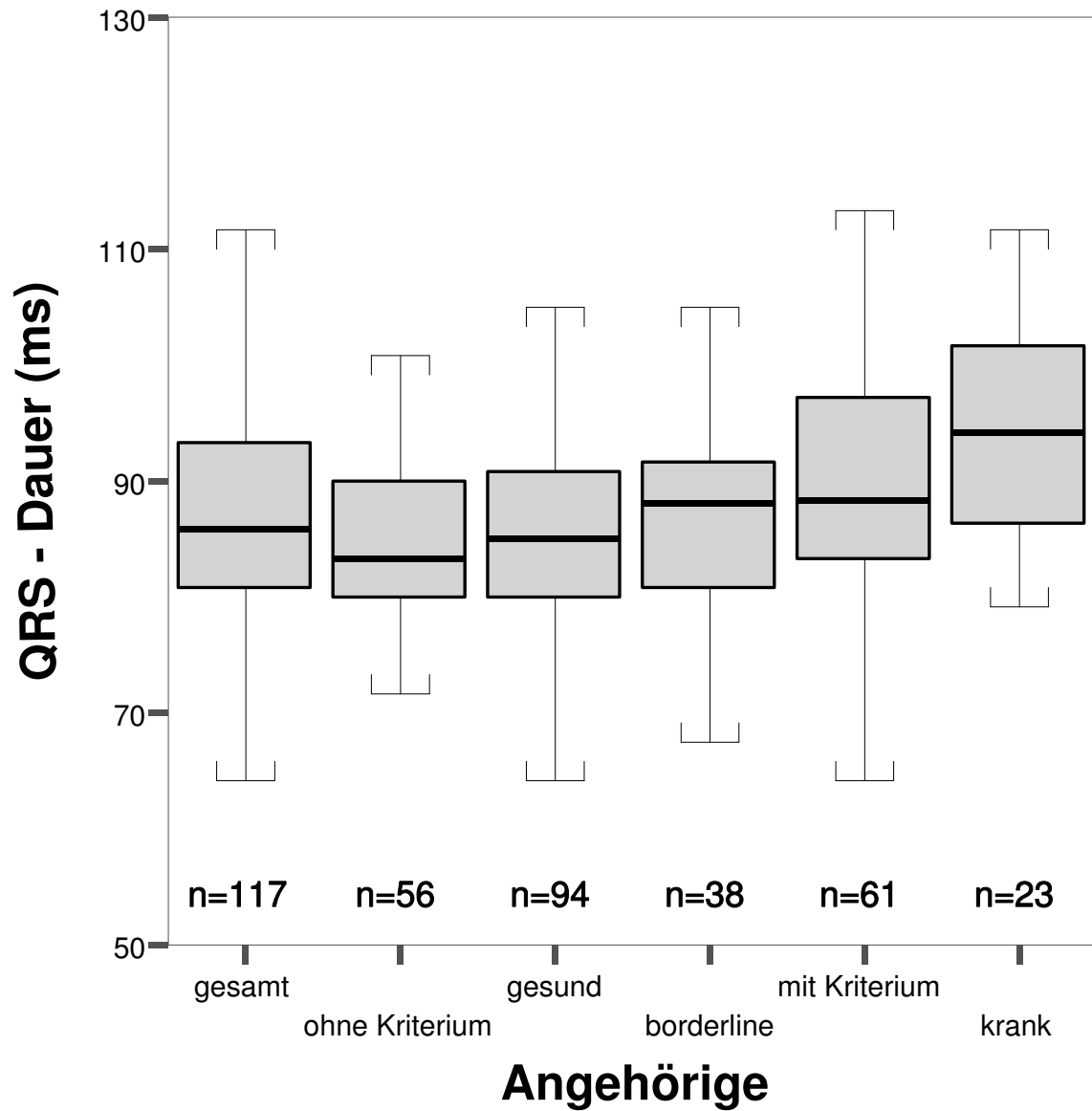


Abbildung 3.7: QRS - Dauer

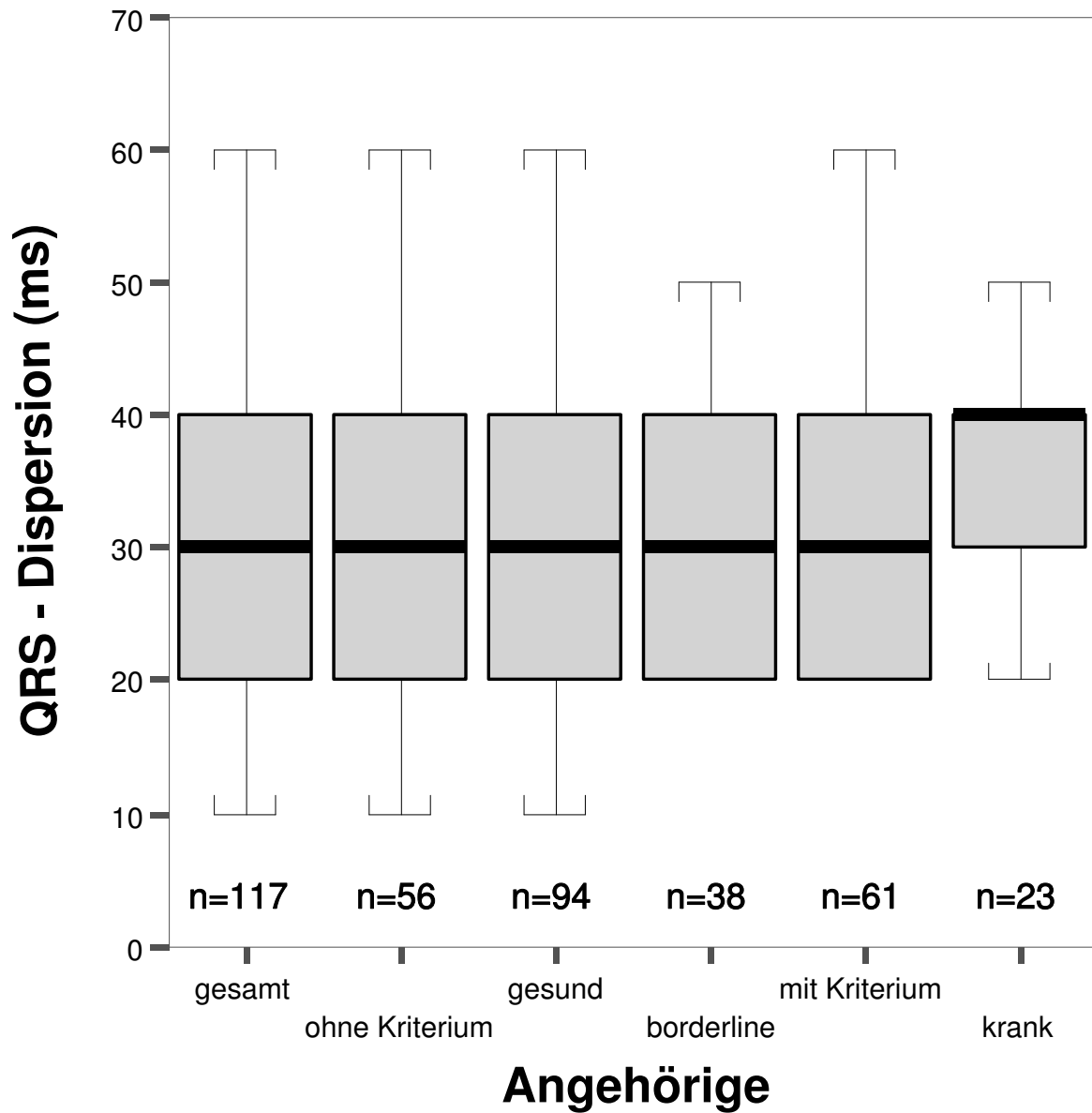


Abbildung 3.8: QRS - Dispersion

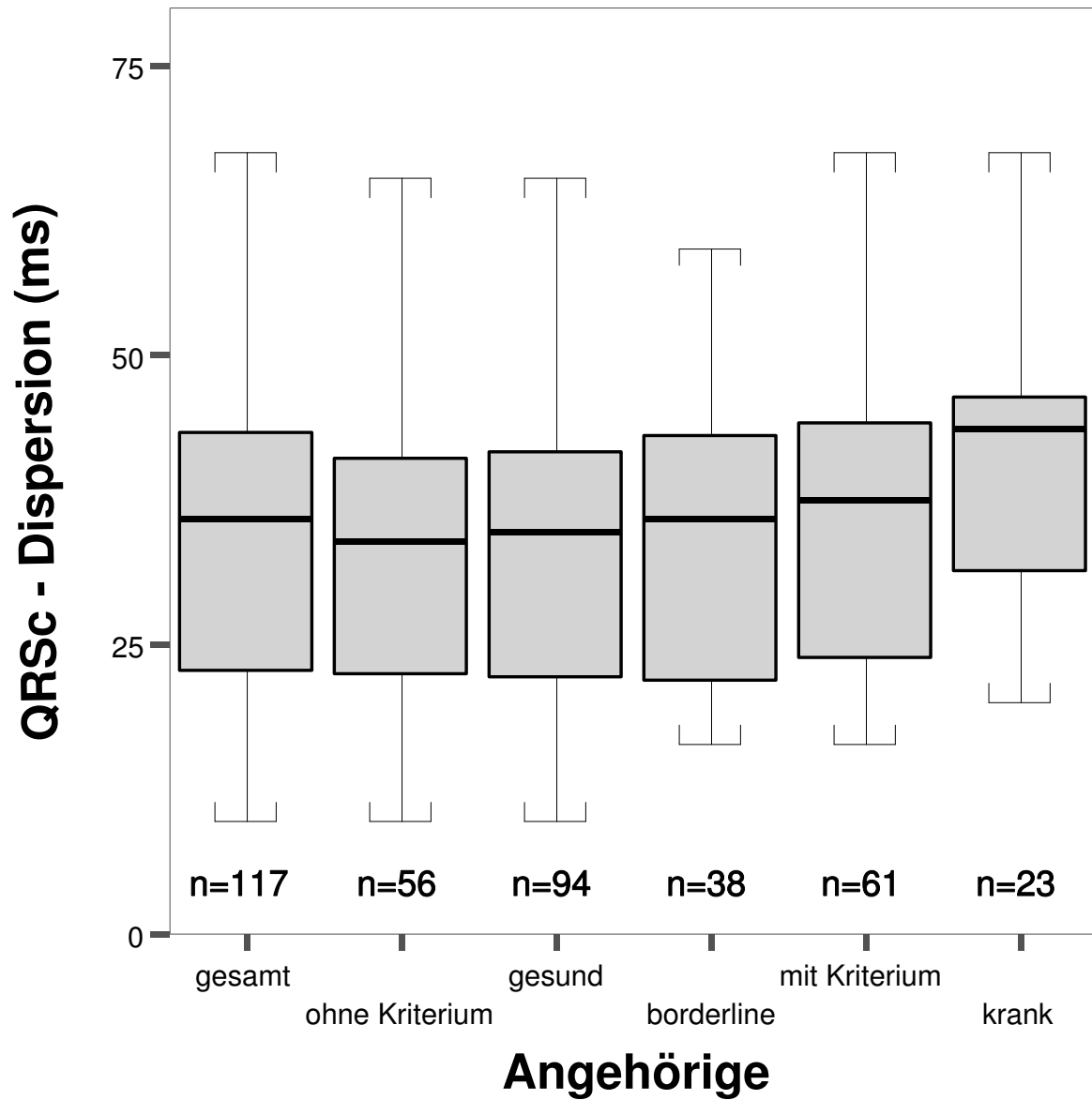


Abbildung 3.9: QRSc - Dispersion

	gesamt	ohne Kriterien	gesund	Borderline	mit Kriterien	krank
Anzahl Patienten	117	56	94	38	61	23
davon männlich	50 (42,74 %)	18 (32,14 %)	37 (39,36 %)	19 (50 %)	32 (52,46 %)	13 (56,52 %)
davon weiblich	67 (57,26 %)	38 (67,86 %)	57 (60,64 %)	19 (50 %)	29 (47,54 %)	10 (43,48 %)
Altersdurchschnitt (in Jahren) \pm SD	42,75 \pm 15,68	37,68 \pm 14,48	40,44 \pm 15,68	44,5 \pm 14,74	47,41 \pm 15,4	52,22 \pm 15,56
Altersspanne (in Jahren)	77 - 14	69 - 14	77 - 14	77 - 14	77 - 14	71 - 23
LVEDD Durchschnitt (normal., in %) \pm SD	111,61 \pm 12,09	103,91 \pm 5,61	107,24 \pm 12,09	112,15 \pm 7,59	118,68 \pm 12,14	129,48 \pm 10,47
LVEDD Streubreite (normal., in %)	89,41 - 159,78	89,41 - 111,34	89,41 - 126,66	89,65 - 126,66	89,65 - 159,78	117,53 - 159,78
EF Durchschnitt (normal., in %) \pm SD	54,32 \pm 10,8	61,91 \pm 7,59	58,74 \pm 8,09	55,71 \pm 7,95	50,02 \pm 10,77	40,61 \pm 7,84
EF Streubreite (normal., in %)	20 - 82	45 - 82	20 - 82	39 - 77	20 - 77	20 - 57
FS Durchschnitt (normal., in %) \pm SD	30,5 \pm 7,34	36,35 \pm 4,31	34,28 \pm 5,27	32,14 \pm 5,88	28,57 \pm 7,93	22,83 \pm 7,48
FS Streubreite (normal., in %)	6 - 49	28 - 45	6 - 49	24 - 49	6 - 49	6 - 37
NYHA I	87 (74,36%)	48 (85,71 %)	78 (82,98 %)	30 (78,95 %)	39 (63,93 %)	9 (39,13 %)
NYHA II	24 (20,51%)	8 (14,29 %)	16 (17,02 %)	8 (21,05 %)	16 (26,23 %)	8 (34,78 %)
NYHA III	5 (4,27%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (8,2 %)	5 (21,74 %)
NYHA IV	1 (0,85%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,64 %)	1 (4,35 %)
QRS Durchschnitt (ms) \pm SD	89,36 \pm 16,12	85,69 \pm 11,74	86,43 \pm 11,21	87,51 \pm 10,45	92,73 \pm 18,77	101,35 \pm 25,54
QRS Streubreite (ms)	55 - 178,33	55 - 134,17	64,17 - 134,17	64,17 - 113,33	64,17 - 178,33	79,17 - 178,33
QRSD Durchschnitt (ms) \pm SD	32,44 \pm 12,26	31,16 \pm 12,54	31,01 \pm 11,33	30,79 \pm 9,41	33,61 \pm 11,98	38,26 \pm 14,35
QRSD Streubreite (ms)	10 - 80	10 - 80	10 - 80	20 - 50	20 - 80	20 - 80
QRScD Durchschnitt (ms) \pm SD	35,23 \pm 13,56	33,78 \pm 13,31	33,67 \pm 12,29	33,51 \pm 10,78	36,56 \pm 13,77	41,6 \pm 16,69
QRScD Streubreite (ms) \pm SD	9,76 - 90,58	9,76 - 82,51	16,29 - 82,51	16,29 - 59,2	16,29 - 90,58	19,84 - 90,58
QT Durchschnitt (ms) \pm SD	386,8 \pm 32,33	378,73 \pm 31,31	380,93 \pm 28,7	384,18 \pm 24,38	394,21 \pm 31,71	410,77 \pm 35,8
QT Streubreite (ms)	311,67 - 515,45	311,67 - 438,33	311,67 - 438,33	331 - 426,67	331 - 515,45	337,5 - 515,45
QTD Durchschnitt (ms) \pm SD	75,9 \pm 53,36	73,21 \pm 53,19	75,64 \pm 56,37	79,21 \pm 61,31	78,36 \pm 53,83	76,96 \pm 39,71
QTD Streubreite (ms)	20 - 320	20 - 290	30 - 320	30 - 320	30 - 320	30 - 180
QTcD Durchschnitt (ms) \pm SD	81,43 \pm 55,27	78,65 \pm 55,32	81,14 \pm 58,34	84,8 \pm 63,11	83,98 \pm 55,55	82,62 \pm 41,42
QTcD Streubreite (ms) \pm SD	20,03 - 315,82	20,03 - 302,9	32,16 - 315,82	32,16 - 315,82	32,16 - 315,82	33 - 179,64

Tabelle 3.2: Ergebnisse im Überblick

4 Diskussion

Die hier vorgelegte Studie ist die erste, welche gezielt charakteristische EKG - Veränderungen bei Angehörigen von DCM - Patienten auswertet.

4.1 Untersuchungen bei Angehörigen

Jedoch wurden bereits verschiedene Studien an asymptomatischen Angehörigen von DCM-Familien durchgeführt und dabei teilweise auch EKG-Parameter mit erhoben. So haben Baig et al. [5] echokardiographische Untersuchungen an 225 asymptomatischen Angehörigen von DCM-Patienten durchgeführt und in diesem Zusammenhang auch signalgemittelte EKGs aufgezeichnet und ausgewertet. Dabei zeigte sich bei 7 Probanden (3%) eine DCM. Dieser Prozentsatz weicht deutlich von dem der vorliegenden Studie ab, welche eine Rate von knapp 20% erkrankten Probanden aufweist. Dieser Unterschied lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass in der vorliegenden Untersuchung nicht nur asymptomatische Angehörige eingeschlossen wurden, sondern für den Einschluss keine Einschränkungen hinsichtlich des Krankheitszustandes gemacht wurden. Ferner wird dieser Unterschied auch durch eine seitens Baig et al. restriktivere, nur die linksventrikuläre Größe und Pumpfunktion berücksichtigende Kriterienauswahl für die Diagnosestellung der DCM erklärt. Eine linksventrikuläre Vergrößerung $\geq 112\%$ des erwarteten Wertes nach der Henry-Formel zeigten in Baigs Studie 45 Probanden (20%). Diese Subgruppe war zudem auffällig im signalgemittelten EKG mit einer im Vergleich zu den anderen Angehörigen signifikant verlängerten QRS-Zeit [5].

Auch Fatkin et al. [42] konnten in einer Studie an 457 asymptomatischen Verwandten aus 128 DCM-Familien milde kardiale Funktionseinschränkungen als Zeichen einer präklinischen Manifestation der DCM belegen. Von den untersuchten Probanden zeigten 110 (24%) eine linksventrikuläre Vergrößerung $\geq 112\%$ des erwarteten Wertes nach der Henry-Formel. Über einen Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren entwickelten davon 10% das Vollbild der DCM.

Es sind bislang keine Studien veröffentlicht, welche Gemeinsamkeiten von Indexpati-

enten und Angehörigen hinsichtlich elektrokardiographischen Auffälligkeiten wie etwa Schenkelblöcken bei dilatativer Kardiomyopathie untersuchen.

4.2 QT

Mehrere Studien zeigen eine erhöhte QT-Dispersion bei DCM-Patienten.

So konnten Grimm et al. nachweisen [50], dass die QT-Dispersion sowie die frequenz-korrigierte QTc-Dispersion bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie signifikant erhöht ist. Hierzu wurden 107 Patienten mit DCM einer Kontrollgruppe von 100 gesunden Probanden gegenüber gestellt. In dieser Studie wurde eine große Überlappung von QT-Dispersionswerten von Probanden mit und ohne arrhythmischen Ereignissen in der Nachuntersuchung ermittelt und daher die Eignung der QT-Dispersion zur Arrhythmie - Prädiktion als eher gering eingeschätzt. Auch in unserer Studie überschneiden sich die Wertebereiche der QT-Dispersion zwischen den Gruppen erheblich, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten daher nicht festgestellt werden.

In einer neueren Studie verglichen Bao et al. [7] fünfundfünfzig DCM-Patienten mit einer Kontrollgruppe von 27 gesunden Probanden und fanden in der DCM-Gruppe eine signifikant höhere QT-Dispersion.

Auch Huh et al. [62] fanden bei einer Untersuchung an 33 Kindern mit idiopathischer DCM eine im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte QT-Dispersion, ohne dass diese jedoch mit der Prognose korrelierte.

Der Studienlage nach scheint kein Zusammenhang von QT-Dispersion und Prognose bei Patienten mit einer DCM zu bestehen. Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Huh et al. [62] kommen Fauchier et al. [43], welche in einer Studie an 162 Probanden mit nichtischämischer DCM über eine Follow-up Periode von 53 ± 41 Monaten keinen Zusammenhang zwischen QT-Dispersion einerseits und einer kardialen Prognose oder einem Schenkelblock andererseits fanden.

Fei et al. [44] untersuchten einen Zusammenhang von QT-Dispersion und Überleben sowie ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG. Von 135 eingeschlossenen Probanden wurden 75 wegen zu niedriger Amplitude der T-Welle, Vorhofflimmern und insbesondere Schenkelblock ausgeschlossen. Im Beobachtungszeitraum von 34 ± 23 Monaten konnte diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die

QT-Dispersion korrelierte in dieser Studie zudem nicht mit Alter, linksventrikulären Dimensionen oder der Ejektionsfraktion.

Auch Grimm et al. [49] konnten in einer späteren Studie an Hand von 343 Probanden mit idiopathischer DCM für die QT-Dispersion keinen prädiktiven Wert hinsichtlich arhythmischer Ereignisse erkennen.

In einer Studie an 81 DCM-Patienten fanden Guo et al. [54] eine Korrelation zwischen QT-Dispersion und linksventrikulärer Ejektionsfraktion sowie linksventrikulärem enddiastolischem Diameter. Diese Abweichung von der vorliegenden Studie, welche eine solche Korrelation nicht beobachtete, könnte zum einen an der beschriebenen hohen Variabilität der QT-Dispersion zwischen verschiedenen untersuchenden Ärzten liegen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass sich die Patientengruppen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung unterscheiden. Während die vorliegende Arbeit gesunde und kranke Angehörige von Indexpatienten in verschiedenen klinischen Stadien untersuchte, bestanden die Probanden bei Guo et al. ausschließlich aus DCM-Patienten mit vorzeitiger Ventrikelkontraktion. Dieser Umstand könnte als Anzeichen für eine stadienabhängige Korrelation der QT-Dispersion mit der kardialen Funktion gedeutet werden, was auch eine Erklärung für die uneinheitliche Studienlage hinsichtlich der QT-Dispersion sein mag. Dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

Malik et al. konnten zeigen [80], dass auf Grund der variierenden Morphologie der T-Welle eine exakte Messung des QT-Intervalls oft mit erheblichen Ungenauigkeiten verbunden ist, sich zudem aber auch die QT-Dispersionswerte von gesunden und kranken Probanden oft überlappen. Dies mag Abweichungen der hier genannten Studien untereinander sowie die geringe Aussagekraft der QT-Dispersion für die Prognose erklären.

Etwaige Unterschiede zwischen der QT- und der frequenzkorrigierten QTc-Dispersion wurden von Zabel et al. [135] analysiert. Hierzu wurden 193 EKG Aufzeichnungen von 24 Probanden verglichen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der QT-Dispersion gemessen werden. Diesbezüglich besteht Übereinstimmung mit den Daten dieser Studie.

4.3 QRS

In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben hinsichtlich der Bedeutung des QRS-Intervalls bei Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie. Bei Indexpatienten, wel-

che bereits definitionsgemäß die Diagnose einer DCM zeigen, liegen mannigfaltige Studien vor.

4.3.1 Bedeutung hinsichtlich linksventrikulärer Größe

Jurcut et al. [64] verglichen bei 58 Patienten mit DCM die linksventrikuläre Größe mit der Länge des QRS-Intervalls. Die 25 Probanden mit einem $QRS \leq 120$ ms hatten hierbei signifikant kleinere linksventrikuläre Dimensionen im Vergleich zu den 33 Probanden mit einem QRS-Intervall länger als 120 ms. Auch Huh et al. [62] fanden in einer Untersuchung von 33 Kindern mit idiopathischer DCM eine Korrelation von QRS-Dauer und linksventrikulärer Größe. Insoweit besteht Übereinstimmung mit der in dieser Arbeit gefundenen Korrelation von QRS-Dauer und linksventrikulärer Größe.

4.3.2 Bedeutung hinsichtlich kardialer Funktion

In der Literatur wird vielfach ein negativer Zusammenhang von verlängerter QRS-Dauer und Ejektionsfraktion beschrieben. So konnten etwa im Rahmen der CONQUEST-Studie Shenkman und Coauthoren [120] anhand EKG- und Echokardiographiebefunden von 3471 Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz eine lineare Korrelation von verlängertem QRS-Intervall und reduzierter Ejektionsfraktion feststellen. Anhand der Korrelation der mittels Radionuklid-Angiographie gemessenen Ejektionsfraktion von 226 Probanden mit der QRS-Dauer im 12-Kanal-EKG konnten Murkofsky et al. [98] eine QRS-Dauer > 100 ms als hochspezifischen, aber nur durchschnittlich sensitiven Marker für eine erniedrigte Ejektionsfraktion ermitteln. Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf 120ms erhöhte die Spezifität auf nahezu 100%, aber erniedrigte die Sensivität auf nur noch 14%. Dabei waren Probanden mit Schenkelblock aus der Studie ausgeschlossen und die Patienten nicht spezifisch an einer DCM erkrankt. Diese Korrelation von erniedrigter Ejektionsfraktion und verlängertem QRS-Intervall konnte in der vorliegenden Studie als Trend beobachtet werden, vor dem Hintergrund der kleineren Stichprobengröße wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

In mehreren Studien wurde der Zusammenhang von QRS-Dauer mit einem asynchronen Pumpverhalten der Ventrikel untereinander sowie im Verhältnis zu den Vorhöfen analysiert.

So konnte McDonald [90] 1973 erstmals echokardiographisch eine abnormale Bewegung des interventrikulären Septums bei Linksschenkelblock zeigen.

Bei einem Vergleich der QRS-Dauer mit mehreren echokardiographischen Desynchronisationsparametern konnten Cozma et al. [31] bei 51 Patienten mit idiopathischer DCM keinen Zusammenhang beobachten. Die untersuchten Desynchronisationsparameter waren die effektive Kontraktionszeit (Intervall zwischen QRS-Beginn und Schluss der Aortenklappe), die interventrikuläre Verzögerung (Zeit zwischen Beginn des aortalen und pulmonalen Flusses) und Verzögerungen der Wandkontraktion.

Andere Studien beschreiben Korrelationen von verlängerter QRS-Dauer und Asynchronität. Bleeker et al. [11] konnten in einer Studie an 90 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz einen Zusammenhang von verlängerter QRS-Zeit und Störungen der Kontraktion zeigen. Eine QRS-Zeit von $\geq 120\text{ms}$ verbunden mit einer Ejektionsfraktion $< 35\%$ zeigte in 60% bis 70% der Probanden mittels Dopplersonographie sichtbare ventrikuläre Dyssynchronie. Diese war definiert als elektromechanische Verzögerung $> 60\text{ms}$ zwischen Septum und Seitenwand in der Dopplersonographie [11].

Anzouan-Kacou und Kollegen [3] untersuchten 40 afrikanische DCM-Patienten der NYHA-Klassen III-IV mit vergrößertem enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser und reduzierter Ejektionsfraktion ($< 35\%$). Es wurden Asynchronitäten zwischen Vorhof und Ventrikel, zwischen rechtem und linkem Ventrikel sowie innerhalb des linken Ventrikels untersucht. Die Asynchronität wurde mittels Dopplersonographie gemessen. Sie war hinsichtlich einer atrio-ventrikulären Asynchronität als linksventrikuläre Füllungszeit $> 40\%$ des gesamten R-R-Intervalls definiert. Die interventrikuläre Asynchronität wurde als Zeitdifferenz von aortalem und pulmonalem Blutfluss (ab Beginn des QRS-Komplexes) von $> 40\text{ms}$ definiert. Für die intraventrikuläre Asynchronität wurde die Zeit ab Beginn des QRS-Komplexes bis zum Bewegungsgeschwindigkeitsmaximum an vier verschiedenen Positionen der Kammerwand gemessen, wobei eine regionale Zeitdifferenz $> 40\text{ms}$ als Asynchronität definiert wurde. Dabei korrelierte die atrio-ventrikuläre Asynchronität weder mit der QRS-Breite noch dem Auftreten eines AV-Blocks ersten Grades. Die intraventrikuläre Asynchronität hatte die höchste Prävalenz mit 70% der Probanden, trat aber unabhängig von der QRS-Breite in allen Subgruppen gleich häufig auf. Die Schwere der interventrikulären Asynchronität korrelierte mit einer verlängerten QRS-Breite.

Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob eine im Rahmen eines Schenkelblocks auftretende asynchrone Aktivierung des Myokards und damit einhergehendes kardiales Remodeling als Ursache der Herzinsuffizienz genügt oder ob eine noch nicht voll manifestierte Kardiomyopathie als Ursache sowohl des Schenkelblocks wie auch der linksventrikulären Funktionseinschränkungen anzunehmen ist [13].

Auf Curtius et al. [33] geht der Vorschlag zurück, mittels Schrittmacherstimulation den Schenkelblock zu normalisieren. Dies gelang 1994 -unabhängig voneinander- zuerst Bakker und Cazeau und Kollegen [24]. Im Rahmen einer solchen kardialen Resynchronisationstherapie sind mittels biventrikulärer Stimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz teilweise rasche Verbesserungen der Hämodynamik beobachtet worden [72]. Sowohl hinsichtlich der isometrischen systolischen Kontraktion als auch für die funktionelle Mitralsuffizienz konnten signifikante Verbesserungen durch die kardiale Resynchronisationstherapie gezeigt werden [100, 14]. Bei Patienten mit einer DCM und Linksschenkelblock konnte durch Stimulation eine verbesserte Pumpleistung bei vermindertem kardialen Sauerstoffverbrauch [99] sowie eine Verbesserung des Glukosemetabolismus [101] festgestellt werden. Auch der echokardiographische Befund zeigte sich durch kardiale Resynchronisationstherapie positiv beeinflusst: Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III) konnte im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser signifikant verkleinert und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant gesteigert werden [46].

Im Rahmen der CARE-HF Studie [25] wurde der Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie auf Morbidität und Mortalität untersucht. Dabei wurden 813 Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV sowie interventrikulärer Asynchronität über eine mittlere Verlaufszeit von zweieinhalb Jahren beobachtet. Alle Probanden erhielten die bestmögliche medikamentöse Therapie, die Hälfte der Patienten zusätzlich eine kardiale Resynchronisationstherapie mittels Schrittmacher. Diese zeigte eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit um signifikante 36%. Auch die durch kardiale Ereignisse bedingten Klinikeinweisungen gingen um ungefähr diesen Prozentsatz zurück.

Nicht alle Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren von der kardialen Resynchronisationstherapie. Auch Verschlechterungen des klinischen Status wurden beschrieben [1]. So scheinen die Patienten, die einen schmalen QRS-Komplex (<130 ms) aufweisen, von einer Resynchronisationstherapie nicht zu profitieren [113].

Bei den Patienten, deren Herzinsuffizienz auf einer dilatativen Kardiomyopathie beruht und sich im EKG ein Linksschenkelblock zeigte, wurden demgegenüber häufig sogar

komplette Remissionen beobachtet [45]. Eine Normalisierung der Ejektionsfraktion auf $\geq 50\%$ und eine Verbesserung des NYHA Stadiums zeigte sich nur bei nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie [22]. Unter den Patienten mit nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie liegt der Anteil an Remissionen ersten Studien zufolge bei ungefähr 20% [10, 23]. Dies legt nahe, dass der Linksschenkelblock per se in einem Teil der Fälle ein kausaler Faktor der dilatativen Kardiomyopathie ist [45, 22].

Welche Patienten mit Linksschenkelblock klinisch, symptomatisch und hämodynamisch von einer Resynchronisationstherapie profitieren, ist bislang nicht bekannt [10]. Ferner ist unklar, ob die durch Linksschenkelblock bedingte dilatative Herzinsuffizienz ebenfalls zu den familiären Formen einer DCM zählt. In der vorliegenden Studie konnte keine familiäre Häufung eines kompletten Linksschenkelblocks festgestellt werden. Es gab einmal den Fall, dass innerhalb einer Familie zwei Probanden einen linksanterioren Hemiblock zeigten sowie in einer Familie einen kompletten Linksschenkelblock und einen linksanterioren Hemiblock. In Anbetracht einer möglicherweise stadienabhängigen Penetranz des Blockbildes sowie der kleinen Teilnehmerzahl lassen sich hieraus noch keine Schlüsse ziehen.

4.3.3 Bedeutung für die Prognose

Die Bedeutung eines verbreiterten QRS-Komplexes für die Prognose des betroffenen Patienten wird in der Literatur unterschiedlich bewertet.

In mehreren Studien konnte ein prognostischer negativer Zusammenhang gezeigt werden. So wurden bereits 1995 von Silverman et al. [121] Patienten mit nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie und verlängerter QRS-Dauer untersucht. Es wurden 112 Teilnehmer mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II bis IV über durchschnittlich 18,8 Monate im Verlauf beobachtet. Bei 37 Probanden zeigte sich im 12-Kanal EKG eine auf $\geq 120\text{ms}$ verlängerte QRS-Zeit. Diese Subgruppe zeigte bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Grünig et al. [53] konnten in einer Verlaufsstudie über $3,9 \pm 3,5$ Jahre an 281 überwiegend männlichen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einen Linksschenkelblock als Risikofaktor (Relatives Risiko 1,53) für die Endpunkte Tod beziehungsweise Herztransplantation aufzeigen. Weitere Risikofaktoren waren eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$ sowie ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck von $\geq 15\text{mm Hg}$ und ein Alter ≥ 54 Jahren.

In einer über 5 Jahre laufenden prospektiven Studie konnten Amiya et al. [2] anhand von 78 Probanden aller NYHA-Klassen mit nichtischämischer DCM die QRS-Intervalldauer als starken Risikofaktor für einen Herztod oder die Hospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz identifizieren. Probanden mit einem QRS-Intervall ≤ 120 ms hatten eine signifikant längere ereignisfreie Überlebenszeit.

In einer Studie an 403 Patienten, welche sich mit akuter Herzinsuffizienz in der EFICA Studie in Behandlung begaben, war ein Linksschenkelblock zum einen mit einer stark erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert, dass der betreffende Patient an einer DCM erkrankt war (26% gegenüber 10% bei Patienten ohne Linksschenkelblock). Zum anderen war der Linksschenkelblock auch ein Risikofaktor im Rahmen der Einjahresmortalität [63].

Bei einer Untersuchung von Sha et al. [117] an 128 Patienten mit idiopathischer DCM und linksventrikulärer Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ wurde bei einer Nachuntersuchung nach 14 ± 5 Monaten der Effekt eines verlängerten oder gesplitterten QRS-Komplexes untersucht. Die Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit einem gesplitterten QRS-Komplex ≤ 120 ms, eine Gruppe mit einem QRS > 120 ms sowie die Gruppe mit einem normalen QRS. In der Gruppe der Patienten mit einem QRS > 120 ms zeigten sich signifikant häufiger ventrikuläre Tachyarrhythmien oder Todesfälle (25% im Vergleich zu 3,4% in der Gruppe mit normalem QRS).

In einer post-hoc Analyse von 2962 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) im Rahmen der multizentrischen EVEREST - Studie untersuchten Wang und Kollegen [133] die prognostische Aussagekraft eines verlängerten QRS-Intervalles (≥ 120 ms). Diese Patienten waren allerdings nicht ausschließlich an einer DCM erkrankt. Ein verbreiteter QRS-Komplex fand sich bei 45% aller Patienten, die Prävalenz war damit etwa doppelt so hoch wie in anderen Studien [126, 6, 118]. Es zeigte sich ein verlängertes QRS - Intervall als Prädiktor für eine hohe Morbidität und Mortalität, unabhängig von der QRS-Morphologie. Damit weicht diese Studie von früheren Untersuchungen ab, welche Differenzen bei verschiedenen Schenkelblockbildern fanden [89, 8].

Es bleibt weiter unklar, ob die Mortalität unmittelbar mit einer verlängerten QRS-Zeit respektive Schenkelblock zusammenhängt [133, 6, 118, 68] oder durch eine kardiale Komorbidität bestimmt wird [47, 126]. Die Unterschiede dürften durch unterschiedliche Patientengruppen begründet sein. So haben Koga et al. [68] ausschließlich DCM-Patienten untersucht, während sowohl Wang et al. [133] als auch Tabrizi et al. [126] alle Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz eingeschlossen hatten.

Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse von Wang und Tabrizi [133, 126] könnten auch in den regional unterschiedlich gewählten Probandengruppen liegen. Wang et al. griffen auf die EVEREST-Studie zurück, die Teilnehmer etwa gleich verteilt aus Nord- und Südamerika sowie Europa und Russland untersuchte, während Tabrizi et al. nur schwedische Patienten untersuchten. Ferner nahm Tabrizi eine gegenüber Wang weitergehende Analyse und statistische Berücksichtigung von Kovariablen vor, welche zusätzlich insbesondere die Anamnese und Komorbidität verstärkt einbezieht. Die vorliegende Studie konnte mangels Verlaufsbeobachtung keine Aussage zur Mortalität treffen.

In anderen Studien konnte kein Zusammenhang von verlängerter QRS-Dauer und Prognose festgestellt werden.

Brembilla-Perrot et al. [15] untersuchten 310 überwiegend männliche Patienten mit idiopathischer DCM hinsichtlich der klinischen Bedeutung eines Schenkelblocks bei nur geringgradiger Herzinsuffizienz. Die Patienten wiesen alle eine linksventrikuläre Auswurfraction von $< 40\%$ auf und waren in der NYHA-Klasse I oder II. Von den untersuchten Patienten zeigten 76 (25%) einen Links-, 21 (7%) einen Rechtsschenkelblock. Dabei ergab sich weder bei Links- noch bei Rechtsschenkelblock eine prognostische Signifikanz hinsichtlich ventrikulärer Tachykardien, Vorhofflimmern oder plötzlichem Tod. Bei der Nachuntersuchung über $4,8 \pm 3,7$ Jahre zeigten die Patienten mit Schenkelblock vermehrt Synkopen. Ferner wiesen sie einen Trend zu kardial bedingten Todesfällen sowie häufigeren Herztransplantationen auf.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch bereits die älteren Studien von Mancini et al. [81], Romeo et al. [112] und Hofmann et al. [58].

Martins et al. [86] untersuchten über fünf Jahre Fälle einer dilatativen Kardiomyopathie bei 36 Patienten. Zwölf der Patienten (33%) zeigten einen Linksschenkelblock im EKG. Es konnte kein signifikanter Einfluss auf die Fünfjahresmortalität festgestellt werden. Dies mag auch durch die kleine Fallzahl bedingt sein. Die Fünfjahresmortalität betrug 32%.

Die Untersuchung von Brembilla-Perrot et al. [15] unterscheidet sich von den Studien, welche einen Zusammenhang von verlängerter QRS-Dauer und Prognose beobachteten, insbesondere hinsichtlich der untersuchten Patienten. Die hier untersuchte Gruppe zeigte keine oder nur milde Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen I und II. Auch die genannten älteren Studien haben einen recht hohen Prozentsatz an Probanden mit nur leichter Herzinsuffizienz. Es ist daher möglich, dass die Bedeutung eines verlängerten QRS-Intervalls für die Prognose stadienabhängig ist. In der vorliegenden Untersuchung war

eine Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III oder IV nur bei an DCM erkrankten Patienten zu beobachten. Diese Subgruppe zeigte auch die im Mittel längsten QRS-Intervalle. Mangels Verlaufsbeobachtung kann die vorliegende Studie keine weitergehende Aussage zur Prognose treffen.

Hinsichtlich der Angehörigen liegen bislang keine Daten vor, wie eine verlängerte QRS-Zeit zu bewerten sei. So könnte etwa im Falle einer verlängerten QRS-Zeit im Follow-up eine schlechtere Prognose zu erwarten sein. Insoweit diese Studie eine Korrelation von QRS-Zeit und linksventrikulärer Größe beobachtet hat und die linksventrikuläre Größe bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose einhergeht, liegt dieser Schluss zumindest nahe.

4.4 Atrioventrikulärer Block Grad I

Es gibt bislang nur wenige Studien bezüglich der prognostischen Bedeutung einer atrioventrikulären Überleitungsverzögerung bei dilatativer Kardiomyopathie. Dilatative Kardiomyopathien, welche aus einer Mutation des Lamin A/C - Gens herrühren, scheinen sich vermehrt mit atrioventrikulärem Block zu manifestieren.

In einer genetischen Untersuchung von 15 DCM-Patienten mit AV-Block, wobei in sieben Fällen eine familiäre DCM vorlag, fanden Arbustini et al. [4] in 33% der Probanden eine Mutation des Lamin A/C - Gens. Die Mutationen waren von Proband zu Proband verschieden.

Pasotti et al. [105] untersuchten die Prognose von 164 Familienmitgliedern von 27 Indexpatienten mit einer Lamin A/C - Genmutation. Davon zeigten 94 die Mutation, 34 hatten zwar den Genotyp, waren aber gesund und 60 Patienten waren erkrankt, 58 an einer DCM. Von diesen 58 Patienten zeigten 40 einen AV-Block. In einer Verlaufsbeobachtung über im Mittel 57 Monate war der AV-Block kein Prädiktor für kardiale Ereignisse wie Transplantation, Arrhythmie oder plötzlichen Herztod.

Dem gegenüber konnten Schoeller et al. [115] in einer Verlaufsstudie an 94 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie einen erst- oder zweitgradigen atrioventrikulären Block als unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtsterblichkeit (relatives Risiko 3,1) sowie den plötzlichen Herztod (relatives Risiko 4,6) identifizieren.

In unserer Untersuchung fand sich bei drei Fällen ein erstgradiger atrioventrikulärer Block in einer Familie, der auf eine Lamin A/C - Mutation zurückgehen könnte. Genetische Untersuchungen wurden in dieser Studie nicht durchgeführt.

4.5 Stärken und Limitationen

Die Aussagen dieser Untersuchung könnten durch teilweise zu kleine Gruppengrößen eingeschränkt sein.

Eine weitergehende Untersuchung von Subgruppen mit unterschiedlicher Medikation scheidet aus diesem Grund aus. Studien zur medikamentösen Beeinflussung der QT-Dispersion sind widersprüchlich. Eine Vergrößerung der QT-Dispersion durch Chinidin wurde von Hohnloser et al. gefunden [59]. Bei der Einnahme von Sotalol war die QT-Dispersion bei ischämischen Herzerkrankungen entweder unbeeinflusst [32] oder verringert [35]. Für Amiodarone wurde gezeigt, dass es die QT-Dispersion entweder verringert [32] oder nicht verändert [51]. Bonnar et al. [12] zeigten, dass Betablocker die QT-Dispersion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verringern. In einer Vergleichsstudie [106] an Hand von 34 DCM-Patienten und 47 Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz wurde die Wirkung von Bisoprolol untersucht. Hierbei war die Verringerung der QT-Dispersion bei DCM-Patienten weniger stark ausgeprägt als bei den Ischämiepatienten.

Wegen zu kleinen Gruppengrößen konnte keine weitere Unterteilung nach Schenkelblock oder nach einzelnen Mestroni-Kriterien vorgenommen werden.

Weitere Einschränkungen ergeben sich bezüglich der QT-Dispersion aus der Schwierigkeit, sie zu messen. Mit einer automatischen Analyse hätte sich möglicherweise ein besseres Ergebnis erzielen lassen.

Angesichts des explorativen Charakters der Studie wurde zudem auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus im Hinblick auf die mehrfach durchgeführten statischen Prüfungen verzichtet. Es besteht daher eine Restwahrscheinlichkeit, dass einzelne Ergebnisse lediglich durch Zufall bestimmt wurden.

Vorteile haben die verwendeten Methoden in der klinischen Praxis. Das EKG ist eine günstige und eine weit verbreitete diagnostische Methode. Sie ist im Vergleich zur Echokardiographie einfacher durchzuführen und liefert im Gegensatz zur genetischen Laboruntersuchung unmittelbare Ergebnisse.

Durch das sorgfältige Screening von Angehörigen lassen sich mitbetroffene Familienmitglieder frühzeitig erkennen, die so rechtzeitig einer Behandlung zugeführt werden können.

5 Zusammenfassung

Bei 117 Angehörigen von 40 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurden EKG-Parameter hinsichtlich der Frage analysiert, inwieweit sich an Hand der Parameter erkrankte oder asymptotische Angehörige von gesunden Angehörigen unterscheiden lassen.

Die Studienpopulation der Angehörigen wurde nach den Mestroni-Kriterien in die Gruppen „erkrankt“, „Borderline“ sowie „ohne Kriterien“ eingeteilt. Zusätzlich wurden die Metagruppen der „Gesunden“ (Borderliner und Probanden ohne Kriterien) und der Angehörigen „mit Kriterien“ (Borderliner und Erkrankte) untersucht.

Es wurden die QRS- und QT-Intervalle in allen Ableitungen eines 12-Kanal-EKGs gemessen und die Streuungen der Intervalle durch Berechnung der Dispersionen quantifiziert. Die Parameter wurden auf zeitliche Veränderungen zwischen den Gruppen analysiert. Ebenso wurde ihre Korrelation zum echokardiographischen Befund und klinischen Bild untersucht.

Es bestand eine positive Korrelation zwischen echokardiographisch ermitteltem enddiastolischen linksventrikulären Diameter (LVEDD) und der Länge der genannten Intervalle im EKG. Eine negative Korrelation der Verkürzungsfraction (FS) zur QRS-Dispersion ließ sich gleichfalls zeigen.

Des Weiteren unterschied sich die Länge der QT-Zeit signifikant zwischen den Gruppen. Lediglich zwischen den Probanden ohne Kriterien und der Gruppe der Borderline-Probanden war kein Unterschied nachzuweisen. Je schlechter der klinische Zustand einer Gruppe war, desto länger war das durchschnittliche QT-Intervall.

Die Studie zeigte bezüglich der QRS-Dauer und dem QT-Intervall identische Ergebnisse: Bis auf den direkten Vergleich der Gruppen „ohne Kriterien“ und „Borderline“ wiesen die Gruppen signifikant längere QRS-Intervalle auf, je schlechter deren klinischer Status war.

Weder die QT-Dispersion noch die frequenzkorrigierte QTc-Dispersion zeigte einen aussagekräftigen Unterschied zwischen den Gruppen. Dies legt die Schlussfolgerung nahe,

dass zur Klassifikation von DCM-Angehörigen die QTc-Dispersion von untergeordneter Bedeutung ist und bezüglich ihrer Aussagekraft hinter den einfachen Intervalllängen rangiert.

Die QRS- und die frequenzkorrigierte QRSc-Dispersion sind in der Gruppe der erkrankten Angehörigen signifikant höher als in den anderen Gruppen. Damit ist die QRS-Dispersion aussagekräftiger als die QT-Dispersion. Die Wertebereiche von QRS- und QRSc-Dispersion der verschiedenen Gruppen überlappen zu einem großen Teil. Bedauerlicherweise sind für die Unterscheidung, in welche Gruppe ein Angehöriger fällt, in der Praxis nur extreme Werte der QRS- beziehungsweise QRSc-Dispersion aussagekräftig.

Damit liefern in der vorliegenden Studie die Dispersionswerte im Vergleich zu den reinen Intervalllängen keine bessere Aussagekraft.

Perspektivisch könnte in weiteren Untersuchungen mit größeren Stichproben versucht werden, im Hinblick auf eine Gruppenunterscheidung Schwellenwerte der hier untersuchten Parameter zu etablieren. Auch eine weitere Unterscheidung der Gruppen etwa nach Geschlecht, was hier angesichts des Stichprobenumfangs nicht möglich war, ist dann denkbar.

6 Summary

In this investigation ECG parameters of 117 relatives of 40 index patients suffering from dilated cardiomyopathy (DCM) were examined. Subjects of this analysis were QT and QRS intervals as well as their dispersion with the aim to identify markers of inapparent disease in the relatives. QT and QRS intervals were measured in as many leads as possible from a standard 12 lead ECG and correlated with echocardiographic results. Furthermore the subjects were classified according to the Mestroni criteria into the three groups of subjects labelled as “ill”, “borderline” and “without criteria”. Besides, the groups of “ill” and “borderline” were investigated as the metagroup of “with criteria” as was the group “healthy”, consisting of the borderline subjects and those without disease criteria.

A statistically significant mildly positive correlation between the echocardiographically diagnosed enddiastolic left ventricular dimension and the duration of QT- and QRS-intervals could be observed. There was a negative correlation between fractional shortening and QRS dispersion.

The duration of QT- and QRS-intervals was significantly different between the groups, except of no significant differences between the groups “without criteria” and “borderline”. When the durations of QT and QRS were longer, the clinical status of the group was more severe. Neither QT-dispersion nor frequency-adjusted QT-dispersion was able to show significant differences between the three groups. QRS- and frequency-adjusted QRS-dispersion exhibited significant differences only between the ill subjects and the other groups. Thus one can conclude that there are ECG parameters that are affected by DCM, but QT- and QRS-dispersion show no advantage in clinical practice compared to simple intervals.

The different groups overlap to a large degree. This implies that only very extreme values are meaningful and helpful in clinical practice. In future studies one should establish threshold levels for these parameters with larger samples or further differentiate the groups, e.g. for gender, which was not possible in this study because the sample size was too small.

7 Anhang

Grafiken zu den statistischen Voraussetzungen der Pearson-Tests

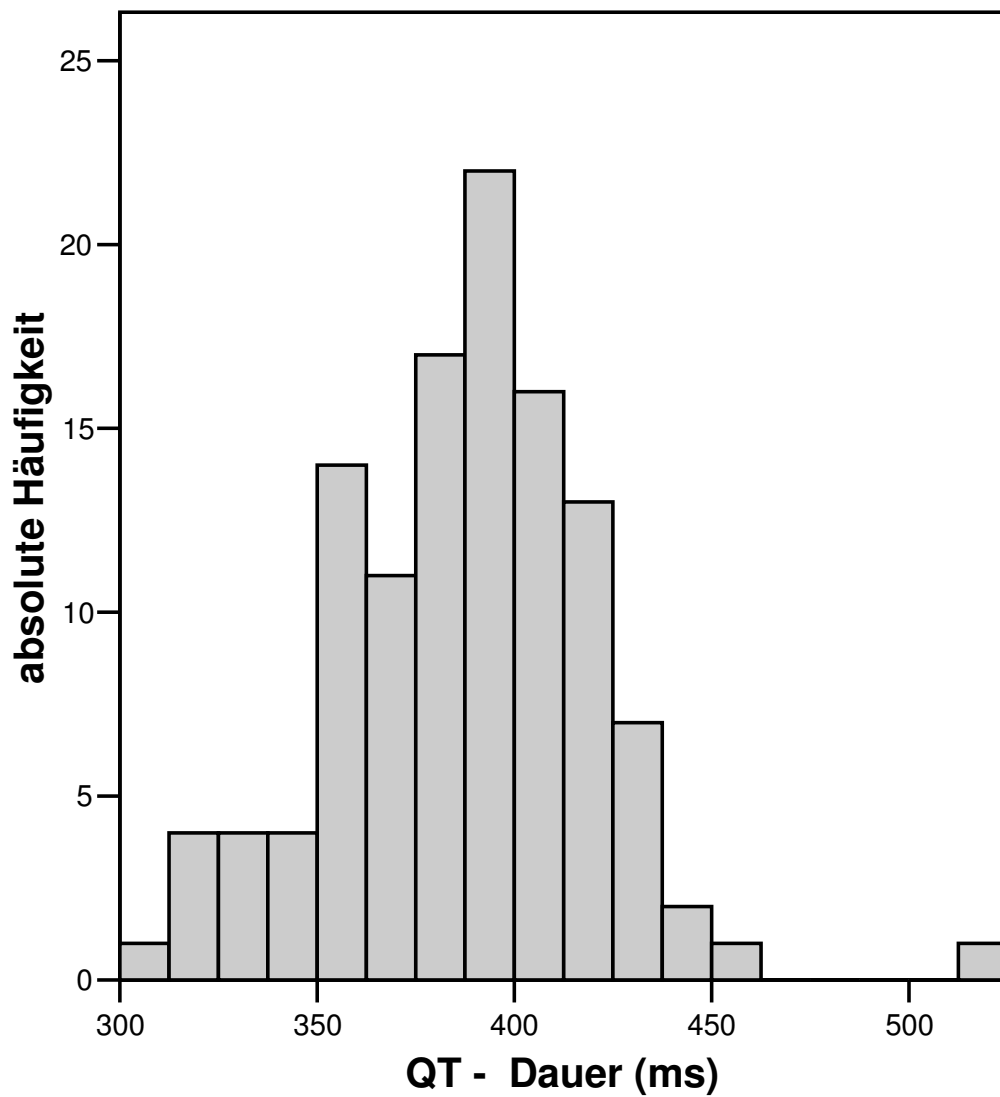


Abbildung 7.1: Histogramm QT-Dauer

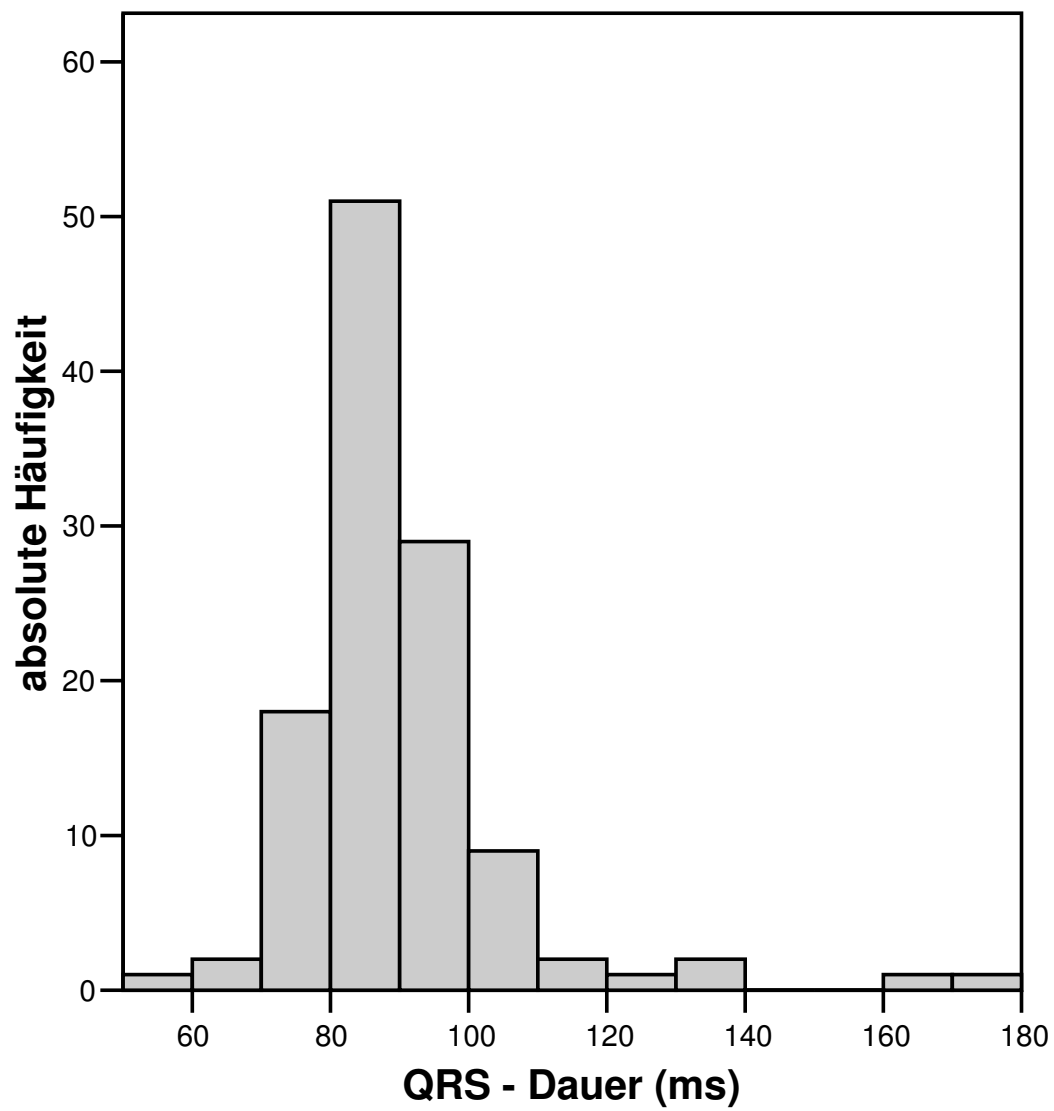


Abbildung 7.2: Histogramm QRS-Dauer

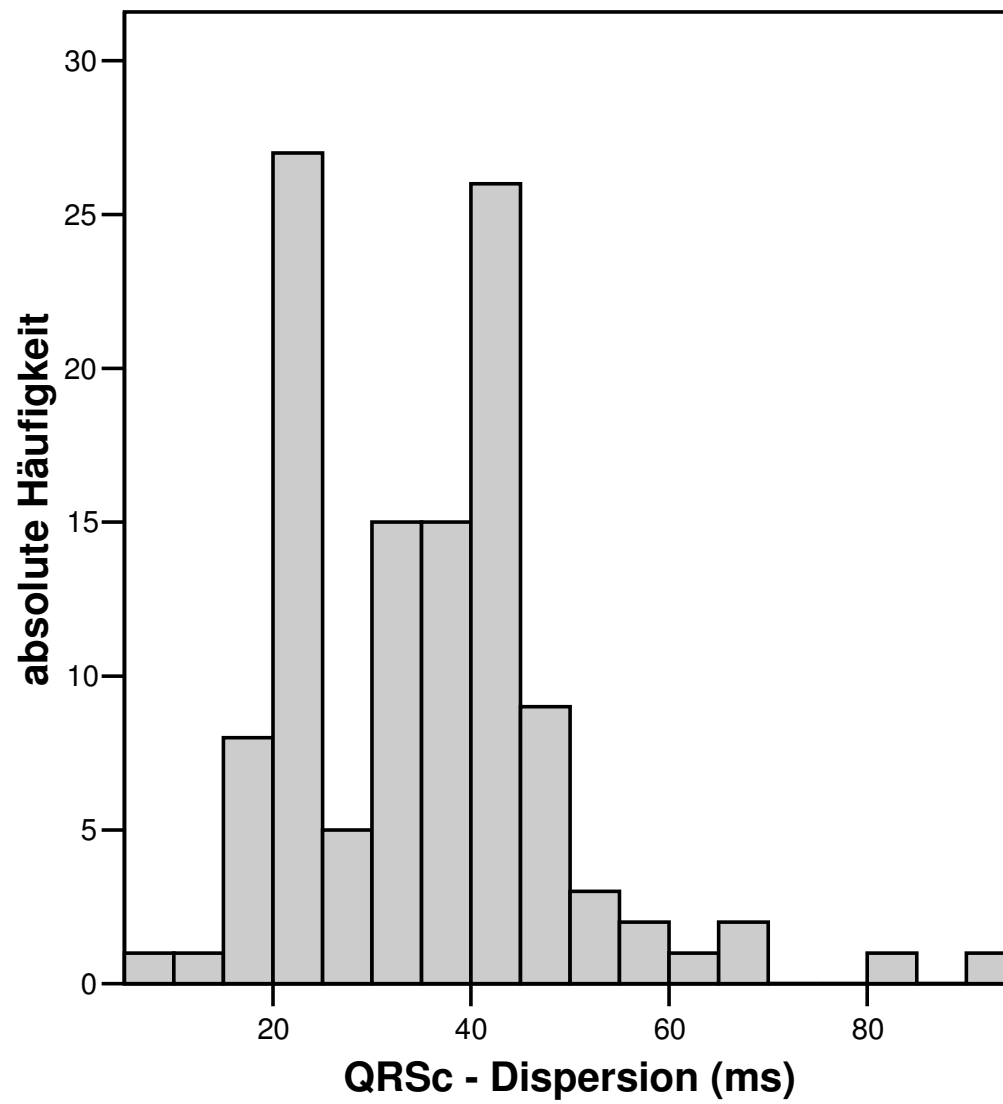


Abbildung 7.3: Histogramm QRSc-Dispersion

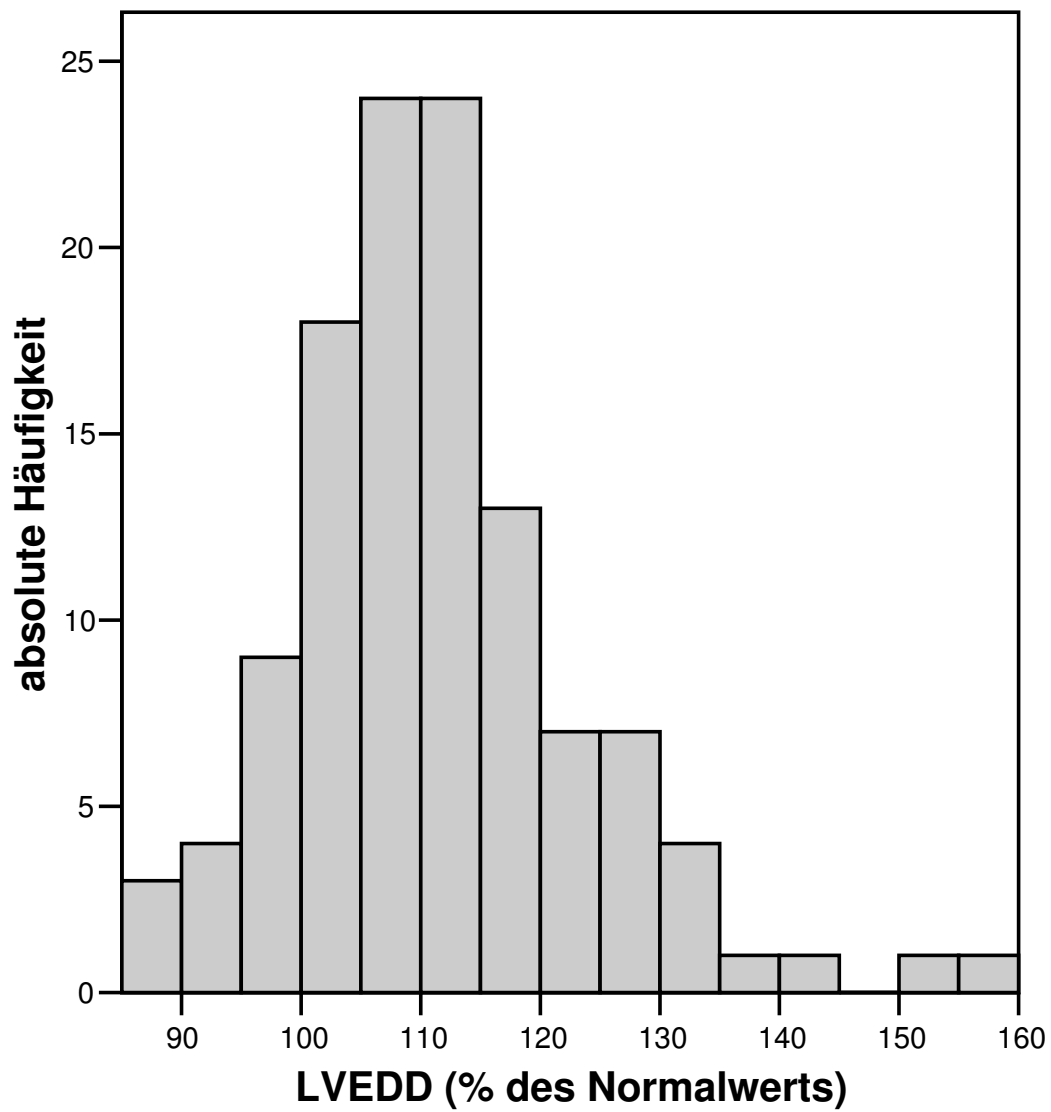


Abbildung 7.4: Histogramm Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)

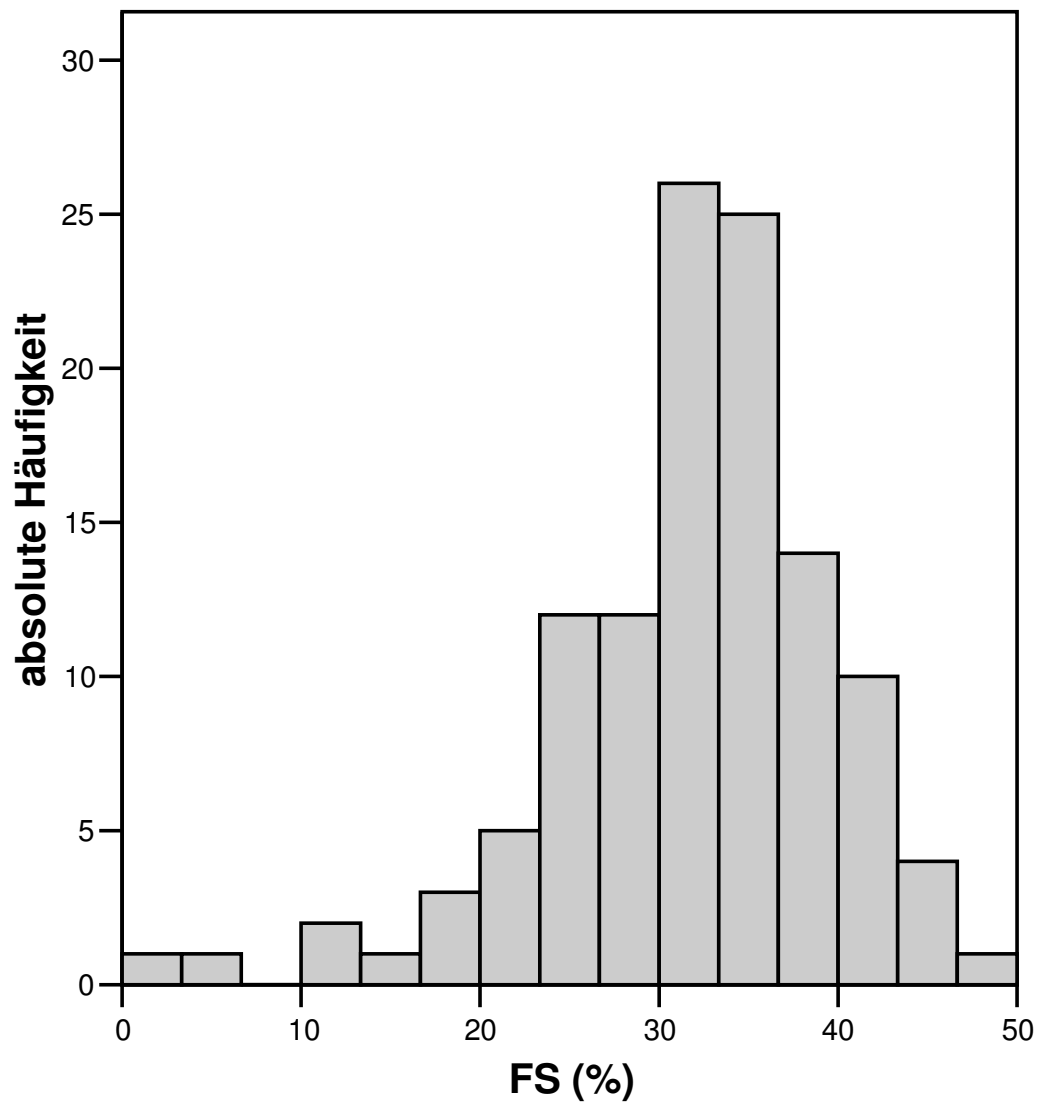


Abbildung 7.5: Histogramm Verkürzungsfraction (FS)

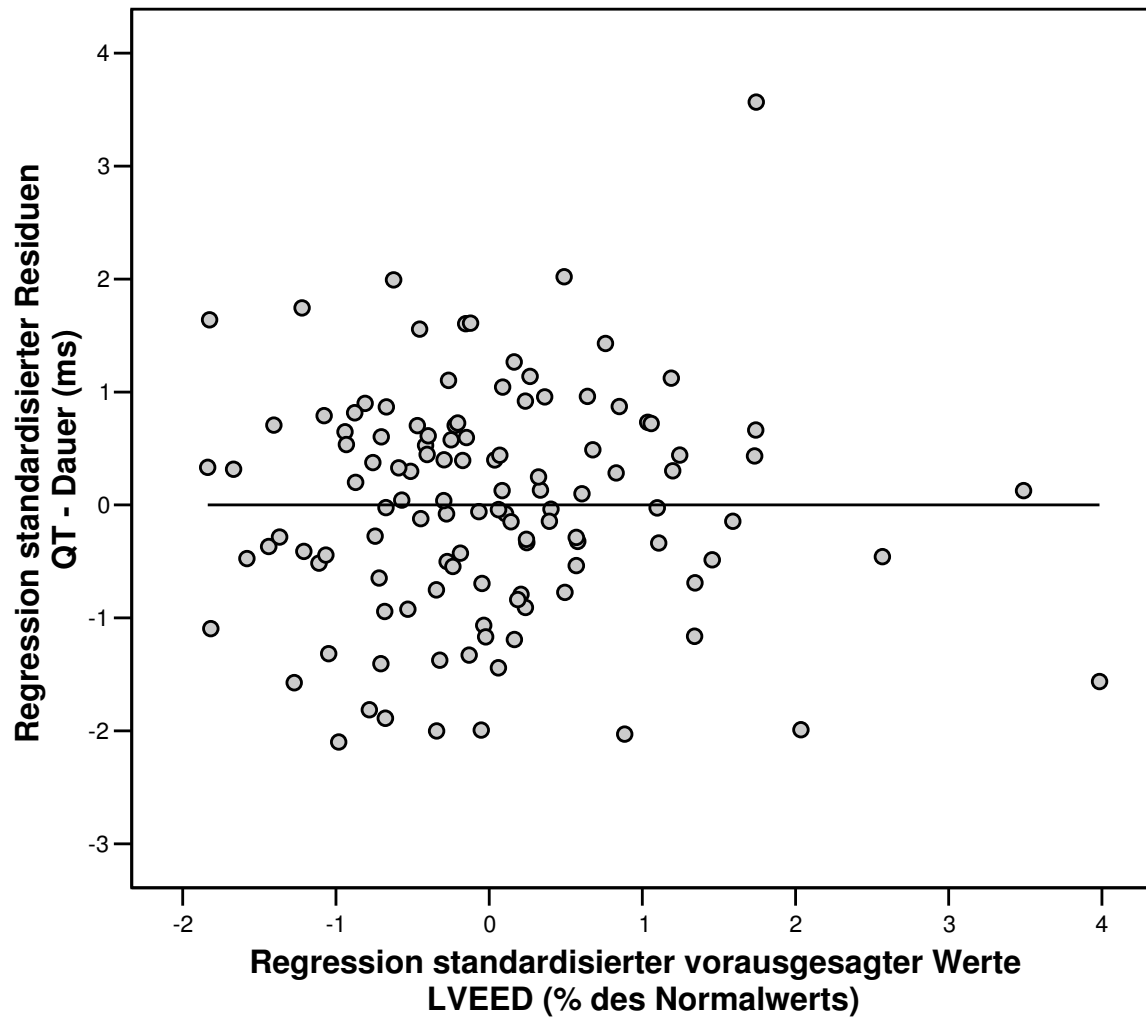


Abbildung 7.6: Residuen QT - Dauer, Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)

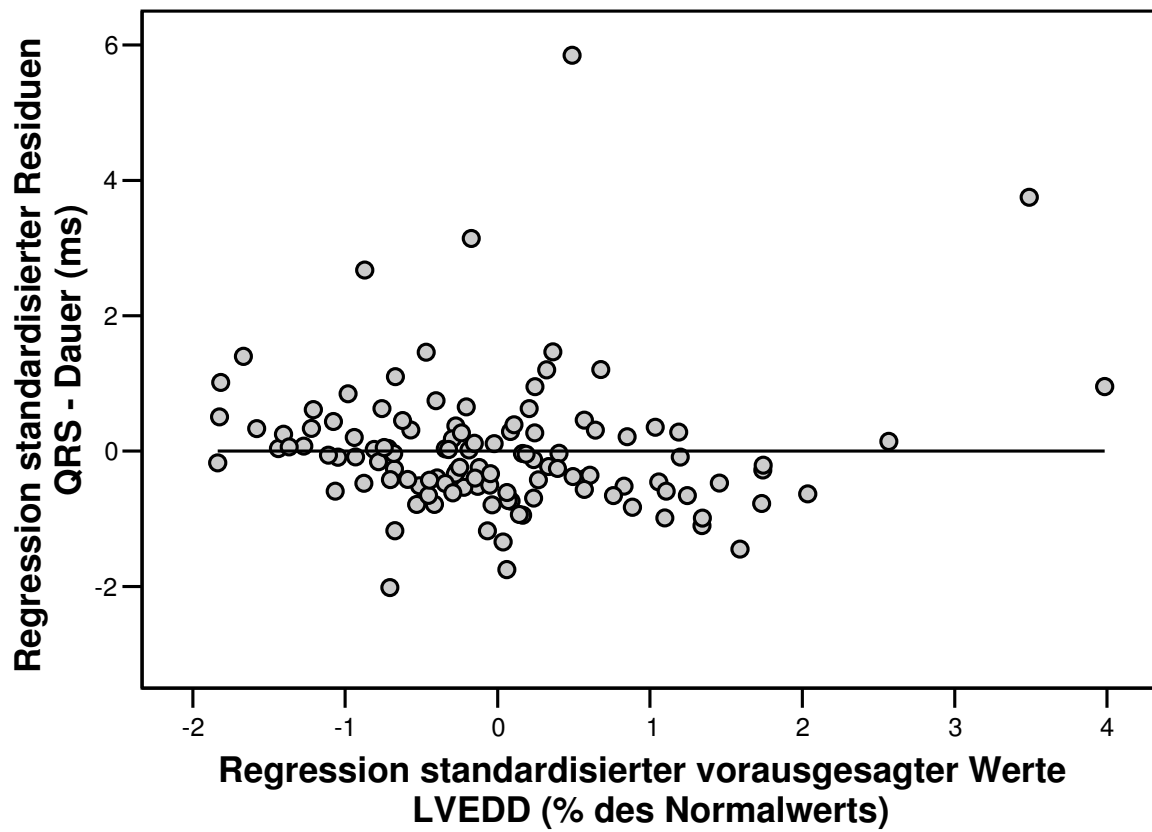


Abbildung 7.7: Residuen QRS - Dauer, Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)

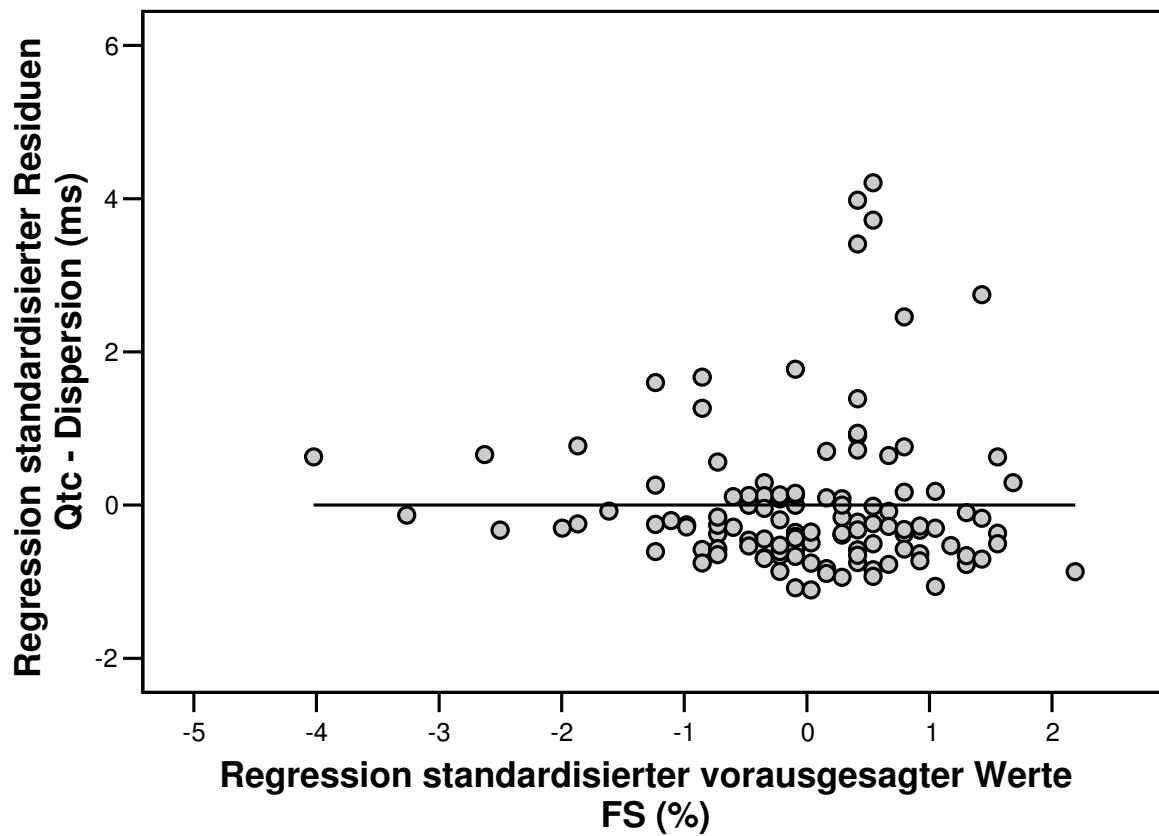


Abbildung 7.8: Residuen QRSc - Dispersion, Verkürzungsfraction (FS)

8 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
AHA	American Heart Association, Amerikanische Herzgesellschaft
AT1	Angiotensin-1-Antagonisten
AT2	Angiotensin-2-Antagonisten
AVB	atrioventrikulärer Block
DCM	Dilated cardiomyopathy, Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FS	Fractional shortening, Verkürzungsfraction
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
iRSB	inkompletter Rechtsschenkelblock
ISFC	International Society and Federation of Cardiology, Internationale Kardiologiegesellschaft
LAHB	linksanteriorer Hemiblock
LPHB	linksposteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
M-Mode	Motion-Mode
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standarddeviation, Standardabweichung
SF	Shortening fraction, Verkürzungsfraction
TEE	Transthorakale Echokardiographie
UKG	Echokardiogramm

VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

9 Literaturverzeichnis

- [1] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;**346**:1845–1853.
- [2] Amiya E, Tanabe K, Ikari Y, et al. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006;**70**:57–62.
- [3] Anzouan-Kacou JB, Ncho-Mottoh MP, Konin C, et al. Prevalence of cardiac dyssynchrony and correlation with atrio-ventricular block and QRS width in dilated cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Cardiovasc J Afr* 2012;**23**:385–388.
- [4] Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:981–990.
- [5] Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, et al. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:195–201.
- [6] Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;**143**:398–405.
- [7] Bao MW, Tan TT, Yu SB, et al. Predictive value of QT interval dynamicity for sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2010;**38**:1093–1097.
- [8] Barsheshet A, Leor J, Goldbourt U, et al. Effect of bundle branch block patterns on mortality in hospitalized patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1303–1308.

- [9] Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**96**:1557–1565.
- [10] Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace* 2005;**7**:604–610.
- [11] Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:544–549.
- [12] Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, et al. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999;**81**:297–302.
- [13] Breithardt G, Breithardt OA. Left bundle branch block, an old-new entity. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;**5**:107–116.
- [14] Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:765–770.
- [15] Brembilla-Perrot B, Alla F, Suty-Selton C, et al. Nonischemic dilated cardiomyopathy: results of noninvasive and invasive evaluation in 310 patients and clinical significance of bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:1383–1390.
- [16] Brigden W. Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957;**273**:1243–1249.
- [17] Brodsky GL, Muntoni F, Miodic S, et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000;**101**:473–476.
- [18] Buja LM, Ferrans VJ, Roberts WC. Drug-induced cardiomyopathies. *Adv Cardiol* 1974;**13**:330–348.
- [19] Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976;**53**:483–490.

-
- [20] Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:969–81.
- [21] Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994;**344**:773–777.
- [22] Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, et al. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm* 2008;**5**:193–197.
- [23] Castellant P, Fatemi M, Orhan E, et al. Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution. *Europace* 2009;**11**:350–355.
- [24] Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;**17**:1974–1979.
- [25] Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;**27**:1928–1932.
- [26] Coats AJ. Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;**19 Suppl O**:O29–O34.
- [27] Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;**80**:564–572.
- [28] Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667–1675.
- [29] Coplan NL, Fuster V. Natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Implications for future therapy. *Herz* 1985;**10**:298–304.
- [30] Corović N, Duraković Z, Misigoj-Duraković M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;**30**:150–154.
- [31] Cozma D, Lighezan D, Petrescu L, et al. Absence of correlation between QRS duration and echographic parameters of ventricular desynchronization. Can we still trust the electrocardiographic criteria? *Rom J Intern Med* 2004;**42**:503–511.

- [32] Cui G, Sen L, Sager P, et al. Effects of amiodarone, sotalol, and sotalol on QT dispersion. *Am J Cardiol* 1994;**74**:896–900.
- [33] Curtius JM, Knüppel S, Meschig R, et al. Course of left-ventricular contraction in left bundle-branch block and its hemodynamic effects. *Z Kardiol* 1986;**75**:138–146.
- [34] Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;**63**:342–344.
- [35] Day CP, McComb JM, Matthews J, et al. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;**12**:423–427.
- [36] Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;**331**:1564–1575.
- [37] Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;**141**:439–446.
- [38] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:1143–1153.
- [39] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270–276.
- [40] Fadic R, Sunada Y, Waclawik AJ, et al. Brief report: deficiency of a dystrophin-associated glycoprotein (adhalin) in a patient with muscular dystrophy and cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;**334**:362–366.
- [41] Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1715–1724.
- [42] Fatkin D, Yeoh T, Hayward CS, et al. Evaluation of left ventricular enlargement as a marker of early disease in familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:342–348.

-
- [43] Fauchier L, Douglas J, Babuty D, et al. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:277–282.
- [44] Fei L, Goldman JH, Prasad K, et al. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996;**17**:258–263.
- [45] Fujii B, Takami M. Normalization of left ventricular function following cardiac resynchronization therapy: left bundle branch block as a potential etiology of dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2008;**72**:1030–1033.
- [46] Funck RC, Koelsch S, Waldhans S, et al. Marked improvement in left ventricular function and significant reverse left ventricular remodeling within 3 months of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;**28 Suppl 1**:S5–S7.
- [47] Gavazzi A, Maria RD, Porcu M, et al. Dilated cardiomyopathy: a new natural history? The experience of the Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC). *G Ital Cardiol* 1995;**25**:1109–1125.
- [48] Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, et al. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1995;**76**:1192–1194.
- [49] Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;**108**:2883–2891.
- [50] Grimm W, Steder U, Menz V, et al. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;**78**:458–461.
- [51] Grimm W, Steder U, Menz V, et al. Effect of amiodarone on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events. *Clin Cardiol* 1997;**20**:107–110.
- [52] Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:186–94.
- [53] Grünig E, Benz A, Mereles D, et al. Prognostic value of serial cardiac assessment and familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:55–62.

- [54] peng Guo H, zhu Tang Q, Deng W, et al. Relationship among heart rate turbulence, QT dispersion and heart function in patients with dilated cardiomyopathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;**90**:3255–3258.
- [55] Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980;**62**:1054–1061.
- [56] Herzum M, Maisch B. Humoral and cellular immune response in human myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Pathol Immunopathol Res* 1988;**7**:240–250.
- [57] Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;**71**:508–510.
- [58] Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988;**116**:1455–1463.
- [59] Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:852–858.
- [60] Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Guidelines for therapy of chronic heart failure. *Z Kardiol* 2005;**94**:488–509.
- [61] Horan LG, Flowers NC, Brody DA. Principal factor waveforms of the thoracic QRS complex. *Circ Res* 1964;**15**:131–145.
- [62] Huh J, Noh CI, Yun YS. The usefulness of surface electrocardiogram as a prognostic predictor in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Korean Med Sci* 2004;**19**:652–655.
- [63] Huvelle E, Fay R, Alla F, et al. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:156–163.
- [64] Jurcut R, Pop I, Calin C, et al. Utility of QRS width and echocardiography parameters in an integrative algorithm for selecting heart failure patients with cardiac dyssynchrony. *Eur J Intern Med* 2009;**20**:213–220.
- [65] Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;**343**:1688–1696.

- [66] Kamiyama N, Nezu S, Sawayama T, et al. Electrocardiographic features differentiating dilated cardiomyopathy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 1997;**30**:301–306.
- [67] Keeling PJ, Gang Y, Smith G, et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995;**73**:417–21.
- [68] Koga Y, Wada T, Toshima H, et al. Prognostic significance of electrocardiographic findings in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 1993;**8**:37–41.
- [69] Komajda M, Jais JP, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;**11**:824–831.
- [70] Laonigro I, Correale M, Biase MD, et al. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:453–462.
- [71] Larsen L, Markham J, Haffajee CI. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;**16**:1051–1059.
- [72] Leclercq C, Cazeau S, Breton HL, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1825–1831.
- [73] Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;**6**:378–388.
- [74] Leuchtenberger K. Veränderungen der ventrikulären Repolarisation im EKG bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (2002).
- [75] Li D, Czernuszewicz GZ, Gonzalez O, et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;**104**:2188–2193.
- [76] Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;**100**:461–464.
- [77] Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, et al. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005;**143**:108–115.

- [78] Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, et al. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin* 2012;**8**:53–78.
- [79] Maisch B, Ristić AD, Hufnagel G, et al. Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure. *Herz* 2002;**27**:113–134.
- [80] Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:1749–1766.
- [81] Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993;**87**:1083–1092.
- [82] Mangin L, Charron P, Tesson F, et al. Familial dilated cardiomyopathy: clinical features in French families. *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:353–61.
- [83] Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992;**69**:1458–1466.
- [84] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;**113**:1807–1816.
- [85] Marriott JB, Goldman JH, Keeling PJ, et al. Abnormal cytokine profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and their asymptomatic relatives. *Heart* 1996;**75**:287–290.
- [86] Martins E, Cardoso JS, Campelo M, et al. Survival of patients with familial dilated cardiomyopathy on optimal heart failure therapy. *Rev Port Cardiol* 2009;**28**:263–268.
- [87] Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003;**60**:5–10.
- [88] McCartan C, Mason R, Jayasinghe SR, et al. Cardiomyopathy classification: ongoing debate in the genomics era. *Biochem Res Int* 2012;**2012**:796926.

- [89] McCullough PA, Hassan SA, Pallekonda V, et al. Bundle branch block patterns, age, renal dysfunction, and heart failure mortality. *Int J Cardiol* 2005;**102**:303–308.
- [90] McDonald IG. Echocardiographic demonstration of abnormal motion of the interventricular septum in left bundle branch block. *Circulation* 1973;**48**:272–280.
- [91] McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, et al. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J* 1998;**135**:833–837.
- [92] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
- [93] Mestroni L, Krajinovic M, Severini GM, et al. Familial dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;**72**:S35–S41.
- [94] Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;**20**:93–102.
- [95] Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:181–190.
- [96] Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:77–82.
- [97] Muntoni F, Cau M, Ganau A, et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993;**329**:921–925.
- [98] Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, et al. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:476–482.

- [99] Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;**102**:3053–3059.
- [100] Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000;**101**:2703–2709.
- [101] Neri G, Zanco P, Zanon F, et al. Effect of biventricular pacing on metabolism and perfusion in patients affected by dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: evaluation by positron emission tomography. *Europace* 2003;**5**:111–115.
- [102] Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998;**280**:750–752.
- [103] Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, et al. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**95**:2434–2440.
- [104] Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, et al. Classification, genetic predisposition and risk factors for the development of cardiomyopathies. *Internist (Berl)* 2008;**49**:441–447.
- [105] Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1250–1260.
- [106] Peng DQ, Zhao SP, Chen Y, et al. Effect of bisoprolol on QT dispersion in patients with congestive heart failure—the etiology-dependent response. *Int J Cardiol* 2001;**77**:141–8; discussion 148–9.
- [107] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.
- [108] Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;**328**:189.
- [109] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;**355**:1582–1587.

- [110] Rakar S, Sinagra G, Lenarda AD, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J* 1997;**18**:117–123.
- [111] Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;**93**:841–842.
- [112] Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, et al. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;**63**:138–140.
- [113] Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013;.
- [114] Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991;**84**:I280–I287.
- [115] Schoeller R, Andresen D, Büttner P, et al. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;**71**:720–726.
- [116] Senen K, Turhan H, Erbay AR, et al. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**:567–569.
- [117] Sha J, Zhang S, Tang M, et al. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;**16**:270–275.
- [118] Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;**70**:171–178.
- [119] Shaw T, Elliott P, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease. *Lancet* 2002;**360**:654–655.
- [120] Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;**122**:528–534.

- [121] Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;**75**:460–464.
- [122] Siu BL, Niimura H, Osborne JA, et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. *Circulation* 1999;**99**:1022–1026.
- [123] SOLVD-Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.
- [124] SOLVD-Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors. *N Engl J Med* 1992;**327**:685–691.
- [125] Startari U, Taylor MRG, Sinagra G, et al. Dilated cardiomyopathy: etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. *Ital Heart J Suppl* 2002;**3**:378–385.
- [126] Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, et al. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 2007;**28**:2449–2455.
- [127] Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;**124**:1035–1045.
- [128] Taylor MRG, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006;**1**:27.
- [129] Thierfelder L. Genetic screening of cardiomyopathies. *Z Kardiol* 2000;**89**:638–640.
- [130] Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998;**10**:131–139.
- [131] Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;**296**:1867–1876.
- [132] Trial-Study-Group C. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;**316**:1429–1435.

- [133] Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 2008;**299**:2656–2666.
- [134] WHO/ISFC-Taskforce. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;**44**:672–673.
- [135] Zabel M, Franz MR, Klingenhöben T, et al. Rate-dependence of QT dispersion and the QT interval: comparison of atrial pacing and exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:1654–1658.

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Universitätsprofessoren und Dozenten:

Alter, Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Bäcker, Becker, Bette, Boudriot, Cetin, Christiansen, Dominguez, Eberhart, Eilers, Feuser, Gerdes, Golenhofen, Gotzen, Grau, Griss, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hassan, Herrmann-Lingen, Hertl, Huber, Jungclas, Kann, Kill, Klose, Köhler, Koolmann, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Oertel, Radsak, Reichel, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Rothmund, Schäfer, Schlosser, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Schu, Seitz, Vogelmeier, Weiler, Werner, Westermann, Wündisch, Wulf, Zemlin.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernhard Maisch für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung anzufertigen sowie seine gute Betreuung dieser Arbeit und konstruktive Kritik. Ebenfalls gilt mein Dank Frau Oberärztin Dr. Anette Richter für die Anregung des Themas und Begleitung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Frau Astrid Fleischhaker für zahlreiche Nachhilfestunden in Statistik.