

Aus der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

**Wie kann das QT-Intervall bei ventrikulärer
Schrittmacherstimulation bestimmt werden? QT-Intervallbestimmung
mit neuer Formel**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von

Alhasan Almasri,

geboren am 14.07.1989 in Homs, Syrien

*Diese Promotionsarbeit ist allen Opfern gewidmet, insbesondere den im
Gesundheitswesen Tätigen, die während der schwierigen Jahre in
meinem Heimatland Syrien ihr Leben verloren haben*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Physikalische Einheiten	VIII
Fachgesellschaften	VIII
1 Zusammenfassung	1
1. 1 Zusammenfassung	1
1. 2 Abstract	4
2 Einleitung	6
2. 1 Grundlegende Prinzipien des Elektrokardiogramms (EKG)	6
2. 1. 1 Einführung	6
2. 1. 2 EKG-Messungsprinzip	6
2. 1. 3 Physiologie des Erregungsleitsystems	7
2. 1. 3. 1 Atriale Aktivierung	8
2. 1. 3. 2 Aktivierung von atrioventrikulärem Knoten und His-Bündel	9
2. 1. 3. 3 Ventrikuläre Aktivierung	9
2. 1. 3. 4 Repolarisierung	10
2. 1. 4 Komplexe und Intervalle	11
2. 1. 4. 1 P-Welle	11
2. 1. 4. 2 PR-Intervall	13
2. 1. 4. 3 QRS-Komplex	13
2. 1. 4. 4 ST-Segment	14
2. 1. 4. 5 T-Welle	15
2. 1. 4. 6 QT-Intervakll.	16
2. 1. 4. 7 U-Welle	17
2. 1. 5 Messung des QT-Intervalls	17
2. 1. 6 Einschränkung bei der QT-Messung	20
2. 1. 7 Normale QT-Zeit	22
2. 2 LangenQT-Syndrom	23
2. 2. 1 Erworbenes (Acquired) LQTS	23
2. 2. 1. 1 Risikofaktoren für aLQTS	24
2. 2. 1. 2 Medikamente, die das QT-Intervall verlängern	25
2. 2. 2 Kongenitales (congenital) LQTS	27
2.2. 2. 1 Genetische Grundlagen	27

2.2.2.2 <i>Klinische Präsentation</i>	28
2. 2. 2. 3 <i>Behandlung und Management</i>	28
2. 3 <i>Kurzes QT-Syndrom (short QT Syndrome, SQTS)</i>	30
2. 4 <i>Grundlegende Prinzipien des Herzschrittmachers (SM)</i>	31
2. 4. 1 <i>Geschichte des Herzschrittmachers (SM)</i>	31
2. 4. 2 <i>Epidemiologie</i>	32
2. 4. 3 <i>Bestandteile des Schrittmachersystems</i>	32
2. 4. 4 <i>Schrittmachertypen</i>	34
2. 4. 5. <i>Formen der Schrittmacherstimulation</i>	34
2. 4. 6 <i>Indikation für Schrittmachertherapie</i>	36
2. 4. 6. 1 <i>Herzschrittmacher für Bradykardie</i>	36
2. 4. 6. 2 <i>Kardiale Resynchronisationstherapie (endo- und/oder epikardial)</i>	39
2. 4. 6. 3 <i>Stimulation des Leitungssystems (Conduction system pacing; CSP)</i>	40
2. 4. 7 <i>Modi der kardialen Stimulation</i>	40
3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	42
4 Methoden	44
4. 1 <i>Stichprobe</i>	44
4. 2 <i>Stichprobengröße</i>	45
4. 3 <i>EKG-Messungen</i>	45
4. 4 <i>Statistische Analyse:</i>	47
5 Ergebnisse	48
5. 1 <i>Baseline-Charakteristika</i>	48
5. 2 <i>Die Formel</i>	51
5. 3 <i>Evaluation der Formel in der Validierungspopulation</i>	51
6 Diskussion	58
<i>Limitationen</i>	63
Schlussfolgerung	64
Literaturverzeichnis	65
Publikationen	73
Danksagung	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gitternetzlinien und Standardisierung des EKG	7
Abbildung 2 Aktionspotentiale unterschiedlicher kardialer Regionen. His-Elektrogramm und Oberflächen Ableitungen	8
Abbildung 3 Bildung großer Deflektionen auf dem EKG	10
Abbildung 4 Komponenten des EKG	12
Abbildung 5 QTc-Messung - Schritt für Schritt	20
Abbildung 6 Schrittmacherkomponente modifiziert nach © Medtronic	33
Abbildung 7 Micra-Schrittmacher © Medtronic	33
Abbildung 8 Röntgenthorax und EKG bei Patienten mit liegendem Ein-Kammer Schrittmacher	35
Abbildung 9 Röntgenthorax und EKG bei Patienten mit liegendem Zwei-Kammer-Schrittmacher	35
Abbildung 10 Röntgenthorax und EKG bei Patienten mit liegendem Drei-Kammer-Schrittmacher	35
Abbildung 11 EKG mit Beispiel für RA-Stimulation	41
Abbildung 12 Beispiel mit 3 EKGs für denselben Patienten wie oben beschrieben (Eigenrhythmus, AP und VP)	46
Abbildung 13 QRS, JT und QT-Messungen in A- und VP sowie deren Delta in der Derivate-Kohorte	50
Abbildung 14 QRS/QT %	51
Abbildung 15 MAD Plots	52
Abbildung 16 QRS, JT und QT-Messungen in nonpaced und VP 80/min (Validationsgruppe)	53
Abbildung 17 Scatter plots zeigen die Beziehung zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Non-paced-Werten mit der Punktwolke und der Regressionsgeraden	55
Abbildung 18 Forest Plot veranschaulicht die Korrelationskoeffizienten in Form eines Forest	56
Abbildung 19 Bland-Altman Plots zeigen wie sich die Abweichungen über die Spanne der	57
Abbildung 20 Density Plot: Zeigt die Abweichung (Vorhergesagt – Gemessen) auf der x-Achse für die beiden Methoden. MAD= Mean Absolute Deviation und MSD= Mean Squared Deviation	61
Abbildung 21 Scatter Plot: Auf der x-Achse liegen die empirischen QTnon-paced-Werte und auf der y-Achse die Abweichung (Vorhergesagt – Gemessen)	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Normalwerte des QTc-Intervalls (29,30).....	23
Tabelle 2 Beispiele von QT-verlängernden Medikamenten.....	26
Tabelle 3 Unterschiedliche Erscheinungsformen (sog. Phänotypen) der drei häufigsten genetischen Ursprungsformen (sog. Genotypen) des Long-QT- Syndroms	30
Tabelle 4 Herzschrittmacher-Kodierung	41
Tabelle 5 Baseline Charakteristika	49
Tabelle 6 QRS, JT und QT-Messunegn in A- und VP in der Derivate-Kohorte.....	50
Tabelle 7 QRS, JT und QT-Messunegn in nonpaced und VP 80/min (Validatiosgruppe)	53
Tabelle 8 EKG-Messungen	54
Tabelle 9 „r [95% CI], p (n)“ enthält die Pearson correlation coefficients (r) sowie deren 95%-Konfidenzintervalle und das dazugehörige p-Niveau (bei Werten unter 0.0001 steht $p < 0.0001$)	55
Tabelle 10 mean und 1,96sd enthält die durchschnittliche Abweichung zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Non-paced-Werten sowie mean +/- 1,96*sd in Klammern. Werte in ms	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AAD	Antiarrhythmische Medikamente
AV	Antrioventrikulär
AP	Atrialer Stimulation
AVB	Atrioventrikulärer Block
BAA	Bradyarrhythmien
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
aLQTS	Erworbenes Lang-QT-Syndrom
ESC	European Society of Cardiology
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
HRS	Herat Rhythm Society
HR	Herzfrequenz
HF	Herzinsuffizienz
SM	Herzschriftmacher
HBP	His-Bündel-Stimulation
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
CIED	Kardial implantierbares elektronisches System
CRT	Kardiale Resynchronisations-Therapie
CSP	Conduction system pacing
QTc BZT	Korrigierte QT-Zeit nach Bazett
SQTS	Kurzes QT-Syndrom
LQTS	Langes QT-Syndrom
LV	Linker Ventrikel
LBBB	Linksschenkelblock
LBAP	Linksschenkelstimulation
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Median Absolute Difference
MSD	Mean squared Deviation
NYHA	New York Heart Association
PM	Pacemaker
SCD	Plötzlicher Herztod
RV	Rechter Ventrikel
RA	Rechter Vorhof
RVP	Rechtsventrikuläre Stimulation
BPM	Schläge pro Minute
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
SND	Sinusknoten-Dysfunktion

SR	Sinusrhythmus
SD	Standardabweichung
CSP	Stimulation des Leitungssystems
TdP	Torsade de pointes
VP	Ventrikuläre Stimulation
VHF	Vorhofflimmern

Physikalische Einheiten

ms Millisekunde

mV Millivolt

mm Millimeter

Fachgesellschaften

DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

ESC European Society of Cardiology

EACVI European Association of Cardiovascular Imaging

EHRA European Heart Rhythm Association (EHRA)

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Messung des QT-Intervalls ist wichtig, um das Risiko ventrikulärer Herzrhythmusstörungen und des plötzlichen Herztods (SCD) zu beurteilen. Das QT-Intervall wird vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen und sollte um die Herzfrequenz korrigiert werden, um einen Vergleich mit Referenzwerten zu ermöglichen. Die Messung des QT-Intervalls bei Vorhandensein einer rechtsventrikulären Stimulation (VP) stellt eine klinische Herausforderung dar, da die veränderte ventrikuläre Aktivierung und somit auch der Repolarisations zu einem verlängerten QT-Intervall führt. Nur wenige Studien haben bisher die optimale Methode zur Messung des QT-Intervalls oder des korrigierten QT-Intervalls (QTc) bei Vorliegen einer VP untersucht. Es gibt jedoch immer noch keine allgemein akzeptierte Formel oder spezifische Empfehlung für die Schätzung des QT-Intervalls bei VP, was durch die Variabilität der QRS-Dauer aufgrund unterschiedlicher Depolarisation sowie Erregungsausbreitung und der geringen Anzahl von Patienten, die in die bisherigen Studien einbezogen wurden, noch erschwert wird. Ziel dieser Studie ist es daher, das QT-Intervall bei Patienten vor und nach einer VP zu vergleichen, um eine neue Formel für die Bewertung des QT-Intervalls bei Patienten mit VP zu entwickeln und sie mit früheren Ansätzen zu vergleichen.

Methoden: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden sämtliche Patienten aufgenommen, die sich in unserer Schrittmacherambulanz mit einem Ein- oder Zweikammergerät vorstellen.

Kriterien für die Teilnahme:

- Klinisch stabile Patienten: Dies bezieht sich auf Teilnehmer, die keine akuten kardialen Beschwerden aufweisen und hämodynamisch stabil sind.
- Patienten mit erhaltener atrioventrikulärer (AV) Überleitung und Herzschrittmacher: Dies umfasst Zweikammer Geräte. Diese Geräte wurden aus klinischen Indikationen implantiert. Hauptsächlich zur Behandlung von Sinusknotendysfunktion oder intermittierendem AV-Block bei Schrittmacherimplantationen oder zur primären bzw. sekundären Prävention des plötzlichen Herztodes bei ICDs.
- Schmäler nativer QRS mit einer Dauer von weniger als 120 ms.
- Herzfrequenz >35 bpm und <155 bpm.

EKG-Messung: Wir haben die elektrokardiographischen Intervalle QRS, JT und QT bei 100 Teilnehmern mit Herzschrittmachern und erhaltener AV und interventrikulärer Reizleitung gemessen. Wir führten gekoppelte Messungen im AAI- (intrinsische AV-Überleitung) und DDD- (VP) Stimulationsmodus bei gleichen Herzfrequenzen zu Beginn (80 oder 90 bpm) durch. Die AAI-Stimulation bzw. intrinsische AV-Überleitung führt bei erhaltener interventrikulärer Reizleitung zu einem QRS-Komplex sowie synchronem ventrikulärem Kontraktilitätsmuster, sodass das QT-Intervall nicht von der QRS-Verbreitung beeinflusst werden kann. Der QRS und die QT-Zeit/JT-Zeit (QT/JT) wurden während der AP und der anschließenden VP gemessen. Das QTc sollte dann für jedes EKG mit Hilfe der Bazett-Formel berechnet werden. Die QRS-Dauer wird als das Intervall zwischen der ersten QRS-Auslenkung und dem J-Punkt bestimmt. Die Verlängerung des QT-Intervalls und der QRS-Dauer, während der VP im Vergleich zur

AP (ΔQT [QTventricular-paced minus QTatrial-paced] und ΔQRS [QRSventricular-paced minus QRSatrial-paced]) wird bestimmt.

Wir führen eine lineare Regression mit QTpaced als Prädiktor und QTnon paced als das Ergebnis.

Ergebnisse: Die Studienpopulation in der Derivate-Kohorte bestand aus 100 Patienten (Durchschnittsalter $73 \pm 11,4$ Jahre, 63 % männlich). Die Validationskohorte bestand aus 487 Patienten (Durchschnittsalter $71 \pm 12,9$ Jahre, 72 % männlich). Nach Durchführung lineare Regression mit QTpaced als Prädiktor und QTnon paced als das Ergebnis in der Derivate-Kohorte wurde daraus die folgende Formel abgeleitet:

$$\mathbf{QTnon-paced = 139.23 + 0.55 \times QTPaced}$$

Als Nächstes haben wir diese neue Formel in einer Validierungskohorte (n: 487 Patienten) getestet. Hier lässt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,5$ berechnen, der auf eine durchschnittliche Abweichung hinweist. Dieser Korrelationskoeffizient war statistisch signifikant mit $p < 0,0001$. Dies zeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen QTventricular paced und QTnon-paced in dieser Population besteht.

Schlussfolgerung: Wir haben eine neue Formel entwickelt, mit der sich das QT-Intervall bei Patienten ohne Stimulation anhand des QT-Intervalls nach VP vorhersagt.

1.2 Abstract

Background: QT interval measurements are clinically important to assess the risk of malignant arrhythmias and sudden cardiac death (SCD). The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T-wave and should be corrected for heart rate to enable comparison with reference values. QT interval measurement in the presence of right ventricular pacing (VP) represents a clinical challenge due to altered ventricular activation resulting in a prolonged QT-interval. Few studies have previously evaluated the optimal methodology to measure the QT or corrected QT (QTc) in the presence of VP. However, there is still no universally accepted formula or specific recommendation for estimation of the QT interval in VP, which is further compounded by variability of the QRS duration due to different pathways of depolarization and small number of patients included in the previous studies. Therefore, the aim of this study is to compare the QT interval in patients before and after VP in order to develop a new formula for QT interval assessment in patients with VP and to compare it to previous approaches.

Methods: All patients presenting to our pacemaker clinic with single- or dual chamber device will be included in this prospective observational study. Eligibility criteria were as follows:

- Clinically stable patients.
- Patients with preserved atrioventricular (AV) conduction and cardiac rhythm devices [single or dual chamber pacemakers and implantable cardioverter defibrillators (ICD)] implanted for approved clinical indications (predominantly sinus node dysfunction for pacemaker and primary SCD prevention for ICD).
- Narrow native QRS with a duration of less than 120ms
- Ventricular rate >35 bpm and <155 bpm.

ECG measurement: Three 12-lead ECGs were recorded for each patient in the Derivation cohort (n=100 patients), including one in their intrinsic rate, one in atrial pacing (AP) and one during right ventricular pacing (VP). ECGs 2 and 3 were recorded at the same heart rate (80/90 bpm) to secure an intrinsic AV conduction, and thus a narrow QRS complex. The QRS and QT time/JT time (QT/JT) were measured during AP and subsequent VP. The QTc was then calculated for each ECG using Bazett's formula. The QRS duration will be determined as the interval between the initial QRS deflection and the J point. Prolongation of the QT interval and QRS duration during RVP compared to AP (ΔQT [QTventricular-paced minus QTatrial-paced] and ΔQRS [QRSventricular-paced minus QRSatrial-paced]) will be determined.

Results: The study population in the derivative cohort included 100 patients (mean age 73 ± 11.4 years, 63 % male). The validation cohort included 487 patients (mean age 71 ± 12.9 years, 72 % male). After performing linear regression with QTpaced as the predictor and QTnon paced as the outcome in the derivative cohort, the following formula was derived:

$$QT_{\text{non-paced}} = 139.23 + 0.55 \times QT_{\text{Paced}}$$

Next, we tested this new formula in a validation cohort (n: 487 patients). Here, a correlation coefficient of $r = 0.5$ could be calculated, indicating an average deviation. This correlation coefficient was statistically significant with $p \leq 0.0001$, indicating that there is a significant correlation between QTventricular paced and QTnon-paced in this population.

Conclusion: We have established a new formula that predicts the QT interval in patients without pacing based on the QT interval after RV pacing.

2 Einleitung

2. 1 Grundlegende Prinzipien des Elektrokardiogramms (EKG)

2. 1. 1 Einführung

Das EKG ist der wichtigste Test zur Interpretation des Herzrhythmus, von Anomalien des Erregungsleitungssystems und der Erkennung einer Myokardischämie (1–5). Das EKG zur Überwachung einer medikamentösen Behandlung (speziell der antiarrhythmischen Therapie) eingesetzt werden (6).

2. 1. 2 EKG-Messungsprinzip

Das Wort Elektrokardiogramm (EKG) stammt aus dem Deutschen. Im Jahr 1902 erfand der niederländische Arzt Einthoven das EKG, und sein enormer Beitrag über einen Zeitraum von etwa zehn Jahren führte zur vollständigen Anerkennung des klinischen Potenzials der Technik (7).

Das EKG ist ein Diagramm der Spannung auf der vertikalen Achse gegen die Zeit auf der horizontalen Achse. Die Elektroden sind an ein Galvanometer angeschlossen, das eine Potentialdifferenz aufzeichnet. Die Nadel (oder der Stift) des EKG wird je nach gemessener Spannung um eine bestimmte Strecke ausgeklegt. Die EKG-Kurven werden auf Millimeterpapier aufgezeichnet (Abbildung 1). Vertikal misst das EKG-Diagramm die Höhe (Amplitude) einer bestimmten Welle.

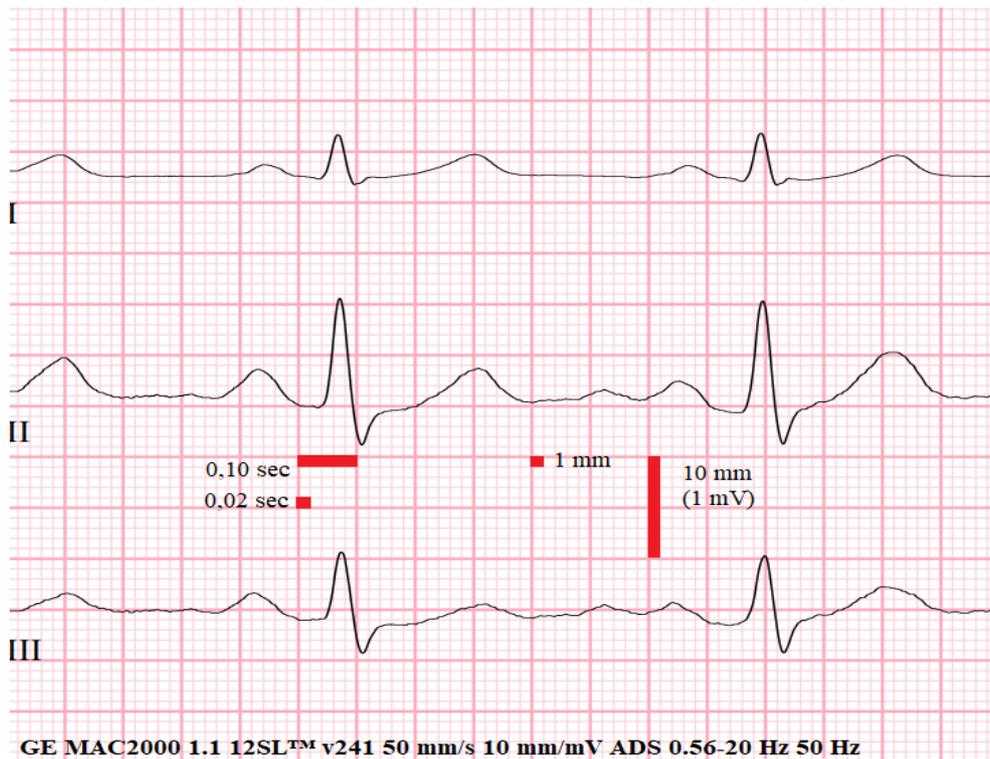


Abbildung 1 Gitternetzlinien und Standardisierung des EKG

Das Elektrokardiogramm wird auf Papier aufgezeichnet, das große Kästchen (dicke Linien) von 0,5 cm Seitenlänge aufweist. Auf der horizontalen Achse ist jedes große Feld, das bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s 0,1 Sekunden entspricht, in fünf kleinere Felder unterteilt, von denen jedes 0,02 Sekunden entspricht. Auf der vertikalen Achse hat das große Feld ebenfalls fünf Unterteilungen mit einer Höhe von jeweils 1 mm (10 mm entsprechen 1 mV bei Standardkalibrierung).

2. 1. 3 Physiologie des Erregungsleitsystems

Das Reizleitungssystem des Herzens dient der Erzeugung und Ausbreitung elektrischer Impulse. Es ermöglicht die Auslösung von Impulsen im rechten Vorhof, eine verlangsamte Reizleitung im atrioventrikulären (AV) Knoten und eine schnelle Ausbreitung durch das His-Purkinje-System, um eine synchrone Kontraktion in den Ventrikeln zu ermöglichen (8). Es treten Redundanzschichten auf, sodass es bei Beschädigung eines Teils des Reizleitungssystems möglicherweise andere Bereiche gibt, die den Funktionsverlust ausgleichen können. Herzmuskel verfügen über die inhärente Eigenschaft der spontanen Depolarisation, die den Herzimpuls erzeugt. Zellen innerhalb des Sinusknotens weisen die schnellste spontane Depolarisationsrate auf und daher ist der Sinusknoten die Hauptschrittmacherregion des Herzens. Der AV-Knoten hat die

zweitschnellste spontane Depolarisationsrate, was ihm ermöglicht, einen Ersatzrhythmus zu erzeugen, wenn der Sinusknoten erkrankt ist.

2. 1. 3. 1 Atriale Aktivierung

Der Sinusknoten (der proximalste Teil des Reizleitungssystems) weist die größte Automatik auf und fungiert unter normalen Umständen als dominanter Schrittmacher, der den Herzschlag auslöst. Diese Struktur erzeugt ein langsames Aktionspotential, vermittelt durch Kalziumströme, dass den Knoten verlässt und das Vorhofmyokard aktiviert. Das Aktionspotential des Vorhofmyokards weist einen schnellen Anstieg auf, der durch Natriumionen (Abbildung 2) vermittelt wird, die zur schnellen Übertragung des Signals beitragen (9).

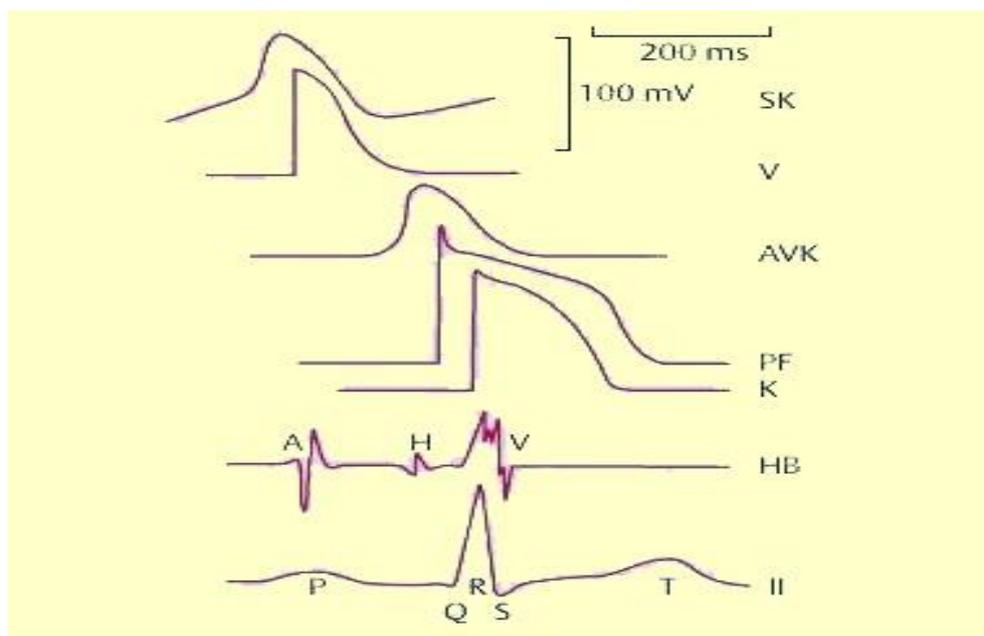


Abbildung 2 Aktionspotentiale unterschiedlicher kardialer Regionen. His-Elektrogramm und Oberflächen Ableitungen

A: Vorhoffpotenzial; AVK: AV-Knoten; H: His-Zacke; HB: His-Bündel; K: Kammer; PF: Purkinje Faser; V: Ventrikel. Modifiziert nach C. Ukena et al, *Klinische Pathophysiologie, 18 Herz und Koronarkreislauf*, G. Thieme Verlag.

In den Vorhöfen gibt es mehrere Vorzugsbahnen, um elektrische Signale schneller zu verbreiten (10). Im rechten Vorhof sind dies die Crista terminalis und die Musculus pectinatum. Das Bachman-Bündel beginnt vor der oberen Hohlvene und kreuzt das obere

interatriale Septum, um die Leitung vom rechten zum linken Vorhof zu erleichtern. Ein oberes Lungenbündel und ein septo-atriales Bündel beschleunigen die Leitung im linken Vorhof.

2. 1. 3. 2 Aktivierung von atrioventrikulärem Knoten und His-Bündel

Nach der Vorhofaktivierung erreicht der Impuls den AV-Knoten. Diese Struktur erzeugt ein langsames, durch Kalzium vermitteltes Aktionspotential (Abbildung 2). Dadurch kommt es zu einer Verzögerung der Impulsübertragung durch diese Struktur. Sobald das Aktionspotential den AV-Knoten durchquert, aktiviert es den proximalen Teil des His-Bündels, ein spezialisiertes leitendes Gewebe, das ein schnelles Aktionspotential erzeugt. Daher erfolgt die Impulsleitung durch diese Struktur schnell. Dieser Zeitraum vom Ende der P-Welle bis zum Beginn des QRS, in dem sowohl der AV-Knoten als auch das His-Bündel aktiviert werden, wird als PR-Segment bezeichnet (Abbildung 3). Da der AV-Knoten und das His-Bündel klein sind, zeigt sich aufgrund ihrer Leitung keine elektrische Aktivität im Oberflächen-EKG. Die während des PR-Intervalls auftretende elektrische Aktivität kann jedoch mithilfe intrakardialer Elektroden während elektrophysiologischer Tests gemessen werden. Anomalien der Erregungsleitung im AV-Knoten und im His-Bündel manifestieren sich im Oberflächen-EKG als AV-Block ersten, zweiten oder dritten Grades.

2. 1. 3. 3 Ventrikuläre Aktivierung

Nach der Impulsübertragung durch das His-Bündel wird der Impuls zum rechten und linken Bündelzweig geleitet; Dabei handelt es sich um Erweiterungen des His-Bündels, die ein schnelles Aktionspotential erzeugen (Abbildung 2). Das linke Bündel teilt sich in linke vordere und hintere Faszikel. Manchmal liegt ein linker Septumfaszikel vor. Der Impuls wandert durch die Bündel, Faszikel und das Purkinje-Fasernetzwerk, erzeugt ein schnelles Aktionspotential und führt zu einer schnellen Aktivierung und Depolarisation

des Myokards des rechten und linken Ventrikels. Der Impuls gelangt zuerst von einem septalen Teil des linken Bündels in das ventrikuläre Myokard. Somit ist das linke intraventrikuläre Septum der erste Teil des Ventrikels, der depolarisiert wird, was zu folgendem EKG-Erscheinungsbild des QRS führt (Abbildung 3).

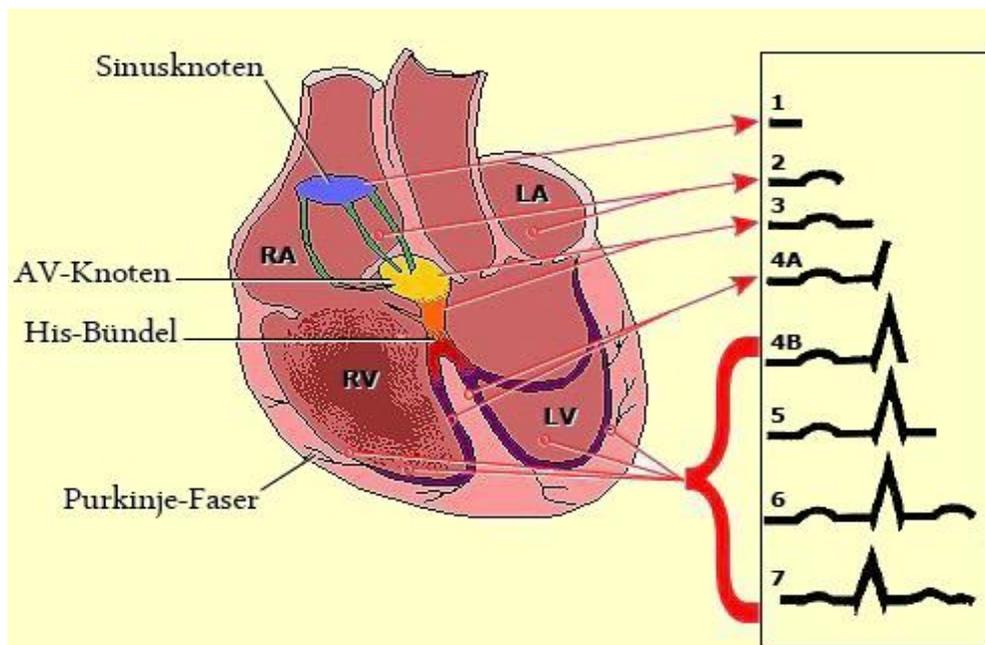


Abbildung 3 Bildung größer Deflektionen auf dem EKG

1. SA-Knoten Entladung keine Deflektion
2. Aktivierung des rechten und linken Vorhofs: P-Welle
3. Aktivierung des AV-Knotens und des His-Bündels: Keine Deflektion
- 4A. Septale Aktivierung: Beginn des QRS-Komplexes, erste septale Q-Welle
- 4B. Aktivierung der freien Wand des linken Ventrikels: Einsetzen des QRS-Komplexes
5. Vollständige ventrikuläre Aktivierung: Keine Deflektion
6. Ventrikuläre Repolarisation: His-Purkinje-T-Welle
7. Späte ventrikuläre Repolarisation: His-Purkinje-U-Welle

Modifiziert von © 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.

2. 1. 3. 4 Repolarisierung

Nachdem das gesamte Myokard des linken und rechten Ventrikels die Depolarisation abgeschlossen hat, gibt es unmittelbar vor der letzten Phase der Repolarisation oder

Erholung einen Zeitraum, in dem auf dem Oberflächen-EKG keine sichtbare elektrische Aktivität zu erkennen ist, die isoelektrische ST-Segmentphase. Während dieses Zeitraums, der der Phase 2 des Aktionspotenzials entspricht, befinden sich die ventrikulären Myozyten auf etwa dem gleichen Potenzial, so dass kein Stromfluss auftritt. Danach durchläuft das ventrikuläre Myokard die letzte Phase der Repolarisation und erzeugt eine T-Welle auf dem Oberflächen-EKG (Abbildung 3). Da die Repolarisationswelle vom Epikard zum Endokard verläuft und die elektrische Ladung der Depolarisation entgegengesetzt ist, ist sie im EKG in der Regel positiv. Die letzte Wellenform, die manchmal zu sehen ist und in der Regel am deutlichsten in den mittleren präkordialen Ableitungen auftritt, ist die U-Welle, deren Ursprung ungewiss ist, die aber die Repolarisation des His-Purkinje-Systems oder der M-Zellen im Mittelmyokard darstellen kann.

2. 1. 4 Komplexe und Intervalle

Das normale EKG besteht aus mehreren unterschiedlichen Wellenformen, die elektrische Ereignisse während jedes Herzzyklus in verschiedenen Teilen des Herzens darstellen (Abbildung 2). EKG-Wellen werden alphabetisch beschriftet, beginnend mit der P-Welle, gefolgt vom QRS-Komplex und dem ST-T-U-Komplex (ST-Segment, T-Welle und U-Welle). Der J-Punkt ist die Verbindung zwischen dem Ende des QRS und dem Anfang des ST-Segments.

2. 1. 4. 1 P-Welle

Die P-Welle repräsentiert die atriale Depolarisation. Die normale Sinus-P-Welle zeigt eine Depolarisation vom rechten zum linken Vorhof und ist eine anfängliche Ablenkung mit geringer Amplitude vor dem QRS-Komplex, der in den meisten Ableitungen positiv

ist. Die Dauer beträgt im Allgemeinen $<0,12$ Sekunden (sechs kleine Kästchen) und die Amplitude $<0,25$ mV (2,5 kleine Kästchen).

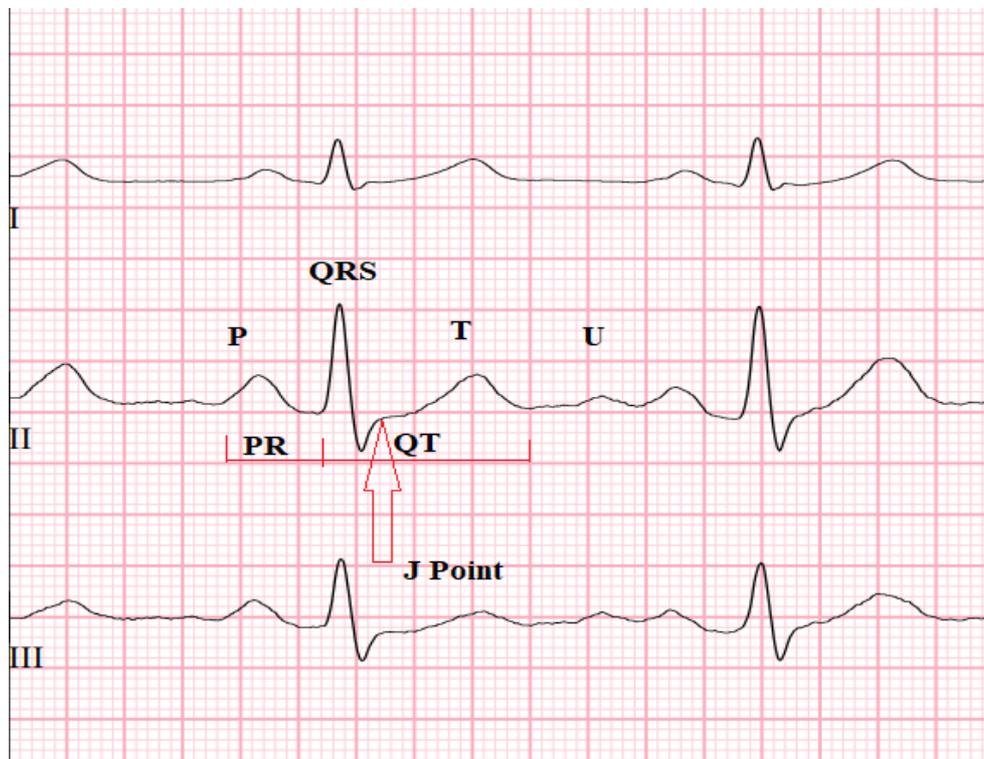


Abbildung 4 Komponenten des EKG

Die EKG-Wellen sind alphabetisch beschriftet, beginnend mit der P-Welle, gefolgt vom QRS-Komplex und dem ST-T-Komplex (ST-Segment und T-Welle). Der J-Punkt ist der Übergang zwischen dem Ende des QRS und dem Beginn des ST-Segments. Das PR-Intervall wird zwischen dem Beginn der P-Welle und dem ersten Teil des QRS-Komplexes gemessen. Das QT-Intervall besteht aus dem QRS-Komplex, der nur einen kurzen Teil des Intervalls darstellt, und dem ST-Segment und der T-Welle, die von längerer Dauer sind.

Da die Depolarisation des rechten Vorhofs derjenigen des linken Vorhofs vorausgeht (da sich der Sinusknoten im oberen rechten Vorhof befindet), ist die P-Welle in den Extremitätenableitungen häufig eingekerbt und in Ableitung V1 normalerweise zweiphasig. Die anfängliche positive Auslenkung in V1 ist auf eine nach anterior gerichtete rechtsatriale Depolarisation zurückzuführen, während die zweite negative Auslenkung eine nach posterior gerichtete linksatriale Depolarisation darstellt.

Die atriale Repolarisationssequenz (atriale ST- und T-Wellenphasen) erfolgt unmittelbar vor, gleichzeitig und unmittelbar nach der Depolarisation des ventrikulären Myokards.

Die atriale „T-Welle“ selbst wird normalerweise vom QRS-Komplex verdeckt und im Routine-EKG nicht beobachtet.

2. 1. 4. 2 PR-Intervall

Das PR-Intervall umfasst sowohl die P-Welle als auch das PR-Segment. Sie wird vom Beginn der P-Welle bis zum ersten Teil des QRS-Komplexes (bei dem es sich um eine Q-Welle oder eine R-Welle handeln kann) gemessen. Sie umfasst die Zeit für die Vorhofdepolarisation (die P-Welle) und die Leitung durch den AV-Knoten und das His-Purkinje-System (die das PR-Segment bilden). Die Länge des PR-Intervalls ändert sich mit der Herzfrequenz, beträgt jedoch normalerweise 0,12 bis 0,20 Sekunden. Das PR-Intervall ist bei schnelleren Herzfrequenzen aufgrund der sympathisch vermittelten Verstärkung der atrioventrikulären (AV)-Knoten-Überleitung kürzer; Sie ist länger, wenn die Frequenz infolge einer langsameren AV-Knoten-Überleitung aufgrund eines Entzugs des sympathischen Tonus oder einer Zunahme des Vagus-Inputs verlangsamt wird.

2. 1. 4. 3. QRS-Komplex

Der QRS-Komplex repräsentiert die Zeit für die ventrikuläre Depolarisation. Wenn die anfängliche Auslenkung negativ ist, spricht man von einer Q-Welle. Kleine Q-Wellen treten häufig in den Ableitungen I, aVL und V4–V6 als Folge der anfänglichen septalen Depolarisation auf und gelten als normal. Die erste positive Auslenkung des QRS-Komplexes wird R-Zacke genannt. Es stellt eine Depolarisation des linksventrikulären Myokards dar. Die Depolarisation des rechten Ventrikels ist verdeckt, da die Myokardmasse des linken Ventrikels viel größer ist als die des rechten Ventrikels. Die kleine R-Zacke in Ableitung V1 stellt die anfängliche septale Depolarisation dar. Die negative Auslenkung nach der R-Welle ist die S-Welle, die eine terminale Depolarisation der hohen Seitenwand darstellt. Wenn es eine zweite positive Auslenkung gibt, wird sie

als R' bezeichnet. Ein vollständig negativer QRS-Komplex wird als QS-Welle bezeichnet. Die gesamte QRS-Dauer beträgt normalerweise 0,06 bis 0,10 Sekunden (6 bis 10 kleine Kästchen) und wird nicht von der Herzfrequenz beeinflusst. Da die Masse des linken Ventrikels viel größer ist als die des rechten, spiegelt das normale EKG hauptsächlich die linksventrikuläre Depolarisation wider (Abbildung 3). Der Impuls breitet sich vom Septum zur Seitenwand von rechts nach links und von oben nach unten aus und erzeugt dadurch das folgende EKG-Erscheinungsbild:

- Eine hohe aufrechte R-Welle in den Extremitätenableitungen I, II, aVF und den präkordialen Ableitungen. Die Größe der R-Welle sollte über die präkordialen Ableitungen V1–V6 hinweg zunehmen. Die maximale Amplitude werden in V3 bis V6 erreicht, da sich der Impuls in Richtung dieser Ableitungen bewegt. Dies wird als R-Wellen-Progression über das Präkordium bezeichnet.
- Eine tiefe negative Auslenkung oder S-Welle in den Ableitungen, die zum Septum und zur rechten Seite des Herzens führen (aVR, V1 und V2), da sich der Impuls von diesen Ableitungen wegbewegt.

Der letzte Teil des linken Ventrikels, der depolarisiert wird, ist die obere laterale Region. Daher kann sich der letzte Teil des QRS im Oberflächen-EKG als kleine terminale S-Welle in den Ableitungen I, II, aVF und V4 bis V6 sowie als kleines r' in den Ableitungen aVR und gelegentlich V1 und V2 widerspiegeln.

2. 1. 4. 4 ST-Segment

Das ST-Segment tritt auf, nachdem die ventrikuläre Depolarisation beendet ist und bevor die Repolarisation begonnen hat. Der Schnittpunkt des Endes des QRS-Komplexes und des Anfangsteils des ST-Segments wird als J-Punkt (Abbildung 4) bezeichnet.

Das ST-Segment ist normalerweise isoelektrisch (d. h. Nullpotential, wie durch das T-P-Segment gekennzeichnet) mit einer leichten Konkavität nach oben. Abhängig von den damit verbundenen Krankheitszuständen (z. B. Ischämie, akuter Myokardinfarkt oder Perikarditis) kann es jedoch auch andere Konfigurationen haben. In diesen Situationen kann das ST-Segment abgeflacht, abgesenkt (unterhalb der isoelektrischen Linie) mit einer ansteigenden, horizontalen oder abfallenden Morphologie oder in konkaver oder konvexer Richtung (über der isoelektrischen Linie) angehoben sein.

2. 1. 4. 5 T-Welle

Die T-Welle stellt die Periode der ventrikulären Repolarisation dar. Da die Repolarisationsrate langsamer ist als die Depolarisationsrate, ist die T-Welle breit, weist einen langsamen Aufwärtshub und einen schnelleren Abfall zur isoelektrischen Linie nach ihrem Höhepunkt auf. Somit ist die T-Welle asymmetrisch und die Amplitude ist variabel. Darüber hinaus verläuft die T-Welle normalerweise gleichmäßig nach oben und unten. Bei Unregelmäßigkeiten auf der T-Welle (Beule, Kerbe, Welligkeit usw.) sollte eine überlagerte P-Welle in Betracht gezogen werden. Da die Depolarisation an der Endokardoberfläche beginnt und sich auf das Epikard ausbreitet, während die Repolarisation an der Epikardoberfläche beginnt und sich auf das Endokard ausbreitet, ist die Richtung der ventrikulären Depolarisation der der ventrikulären Repolarisation entgegengesetzt. Daher weist der T-Wellenvektor im EKG normalerweise die gleiche Richtung auf wie die Hauptauslenkung des QRS. Anders ausgedrückt: Die QRS- und T-Wellen-Achsen stimmen im Allgemeinen überein. Verschiedene Krankheitszustände können zu einer T-Wellen-Diskordanz führen.

2. 1. 4. 6 QT-Intervall

Das QT-Intervall besteht aus dem QRS-Komplex, dem ST-Segment und der T-Welle. Somit ist das QT-Intervall in erster Linie ein Maß für die ventrikuläre Repolarisation. Das JT-Intervall, das den QRS-Komplex nicht umfasst, ist ein genaueres Maß für die ventrikuläre Repolarisation, da es die ventrikuläre Depolarisation nicht umfasst. In der Wissenschaft wird jedoch das QT-Intervall verwendet. Wenn die Dauer des QRS-Komplexes verlängert wird, führt dies zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, spiegelt jedoch keine Änderung der ventrikulären Repolarisation wider. Daher muss ein erweitertes QRS in Betracht gezogen werden, wenn ein verlängertes QT-Intervall beurteilt werden soll.

Das QT- (oder JT-) Intervall hängt von der Herzfrequenz ab; Bei schnellerer Herzfrequenz ist sie kürzer und bei langsamerer Herzfrequenz länger. Daher wurde ein herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc) klassisch auf der Grundlage der weit verbreiteten Formel von Bazett berechnet:

$QTc = QT\text{-Intervall} / \text{Quadratwurzel des RR-Intervalls (beide gemessen in Sekunden)}$

Obwohl dieser Ansatz einfach ist, ist er bei extremen Herzfrequenzen ungenau und führt zu einer Überkorrektur bei hohen Frequenzen und einer Unterkorrektur bei niedrigen Herzfrequenzen (11). Eine andere Methode (Fridericia) korrigiert das QT-Intervall durch die Kubikwurzel des RR-Intervalls (11,12). Es wurden auch lineare (z. B. Hodges- und Framingham-Algorithmen) sowie logarithmische Regressionsformeln vorgeschlagen, um die Auswirkung der Herzfrequenz auf das QT-Intervall vorherzusagen („korrigieren“) (13,14). Aufgrund der erheblichen Variabilität der QT-RR-Beziehung zwischen einzelnen Personen wurde jedoch keine einheitliche Formel für die QT-Korrektur basierend auf der Herzfrequenz allgemein angepasst (15,16).

Der QT-Rechner ermöglicht den Vergleich der Ergebnisse der QT-Korrektur mit der Quadratwurzelformel von Bazett und denen von Fridericia, Framingham und Hodges (unter Verwendung der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute [bpm] oder basierend auf RR-Intervallen in Millisekunden).

2. 1. 4. 7 U-Welle

In einigen Ableitungen kann eine U-Welle zu sehen sein, insbesondere in den präkordialen Ableitungen V2 bis V4. Die genaue Ursache dieser Welle ist ungewiss, obwohl Daten darauf hindeuten, dass sie auf eine späte Repolarisation der mittleren Myokard-M-Zellen zurückzuführen sein könnte, aufgrund einer längeren Aktionspotentialdauer im Vergleich zum Endokard oder Epikard, insbesondere bei langsamen Herzfrequenzen (17). Die Amplitude der U-Welle beträgt typischerweise weniger als 0,2 mV und unterscheidet sich deutlich von der T-Welle. Unter bestimmten Umständen wie Hypokaliämie und Bradykardie ist es deutlicher. Die U-Welle kann mit der T-Welle verschmelzen, wenn das QT-Intervall verlängert wird (eine QT-U-Welle), oder sie kann sehr deutlich werden, wenn das QT- oder JT-Intervall verkürzt wird.

2. 1. 5 Messung des QT-Intervalls

Da die automatische Messung des QT-Intervalls universell und einfach zu handhaben ist, stellt sich die Frage, wann stattdessen eine manuelle Messung durchgeführt werden sollte. Computerisierte Messungen des absoluten QT-Intervalls und des Frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) können ungenau sein, insbesondere bei Grundlinienartefakten, einem schnellen oder unregelmäßigen Rhythmus, einem verbreiterten QRS oder einer abnormalen ST-T-Wellenkonfiguration.

Ein systematisches Vorgehen bei der Intervallmessung bzw. Interpretation des EKGs ist unbedingt erforderlich, damit keine Anomalien übersehen werden. Deshalb gaben die

American Heart Association, Electrocardiography and Arrhythmias Committee Council on Clinical Cardiology, die American College of Cardiology Foundation und die Heart Rhythm Society Empfehlungen für die Standardisierung und Interpretation des EKGs, einschließlich des ST-Segments, der T- und U-Wellen und des QT-Intervalls (18).

Das QT-Intervall erstreckt sich vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Wie weiter unten in diesem Abschnitt über die Messung des QT-Intervalls erläutert, wird das QT-Intervall eigentlich nicht bis zum Ende der T-Welle gemessen, sondern bis zum Tangentenschnittpunkt der T-Welle mit der Grundlinie. Zu den Problemen bei der Messung des QT-Intervalls gehören die Identifizierung des Beginns des QRS (z. B. bei Präexzitation) und des Endes der T-Welle, die Auswahl der besten Ableitung für die Messung des QT-Intervalls und die Korrektur von Unterschieden bei der Herzfrequenz, der QRS-Dauer, dem Geschlecht und der Tageszeit. Heutige EKG-Geräte zeichnen mit automatischer Digitaltechnik alle Ableitungen gleichzeitig auf. Der Beginn des QRS und das Ende der T-Welle erscheinen in verschiedenen EKG-Ableitungen unterschiedlich. Daher sind die automatisch gemessenen QT-Intervalle oft länger als das in einer einzelnen Ableitung gemessene QT-Intervall. Die häufigste Formel zur Anpassung des QT-Intervalls an die Herzfrequenz ist die Bazett-Formel, die jedoch bei erhöhter R-R-Variabilität, wie sie bei Sinusarrhythmie und Vorhofflimmern (VHF) auftritt, ungenau sein kann.

In dieser Situation ist es wichtig, ein repräsentatives R-R-Intervall und nicht das längste QT-Intervall und das kürzeste R-R-Intervall zu verwenden, da dies zu einer Überschätzung der QTc führt.

Trotz der Bedeutung des Grades der QT-Verlängerung gibt es bei der manuellen Bewertung des QT-Intervalls erhebliche Unterschiede zwischen den Lesern. Eine genaue

manuelle Methode ist die Verwendung der maximalen Steigung oder der Tangenten-Technik, um das Ende der T-Welle zu definieren (19,20). Diese Messung des QT-Intervalls beginnt mit dem Beginn des QRS-Komplexes und endet am Ende der T-Welle, wo sich die Tangente des Abhangs der T-Welle mit der Grundlinie schneidet (Abbildung 5). U-Wellen sollten nicht in die Messung des QT-Intervalls einbezogen werden, da sich dadurch das QT-Intervall fälschlicherweise verlängert. Der erste Schritt bei der manuellen Messung des QTc beinhaltet die Identifizierung der EKG-Ableitung mit dem längsten absoluten QT-Intervall, in der Regel Ableitung V5 oder Ableitung II; beide Ableitungen spiegeln die linksventrikuläre Aktivierung gut wider und weisen in der Regel größere T-Wellen auf, die leichter zu messen sind. Der Mittelwert von 3 aufeinanderfolgenden absoluten QT-Intervallen und der Mittelwert der vorangegangenen R-R-Intervalle (beide in Millisekunden) werden in die Bazett-Formel ($QTc = QT/RR^{1/2}$) eingesetzt, um das QTc zu berechnen (21). Die Genauigkeit der Bazett-Formel ist bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 100 Schlägen pro Minute (bpm) am höchsten. Zu den Einschränkungen der Bazett-Formel gehört die Unterkorrektur der QTc bei Herzfrequenzen > 100 bpm und die Überkorrektur bei Herzfrequenzen < 60 bpm. Die Fridericia-Formel ($QTc = QT/RR^{1/3}$) hat ähnliche Einschränkungen bei niedrigeren Herzfrequenzen und eine höhere Genauigkeit bei schnelleren Herzfrequenzen, dennoch bleibt die Bazett-Formel die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Formel. Es gibt kostenlose Online-Tools zur Berechnung des QTc, wie der Amboss QTc-Rechner (<https://www.amboss.com/de/wissen/rechner-und-scores-fur-den-klinischen-alltag>).

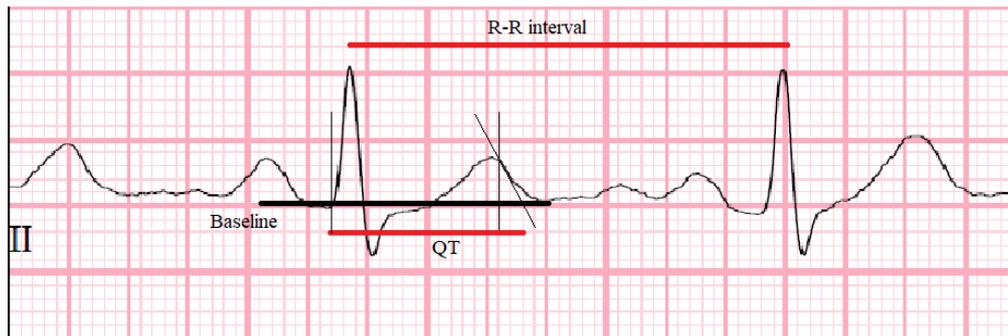


Abbildung 5 QTc-Messung - Schritt für Schritt

1. Bestimmen Sie die Basislinie
2. Zeichnen Sie senkrechte Linien, die die TP-Linie bei der Q-Welle und dem Scheitelpunkt der T-Welle schneiden
3. Zeichnen Sie eine Tangente an die maximale Steigung der T-Welle, die die TP-Linie und den Scheitelpunkt der T-Welle schneidet → QT
4. Setzen Sie QT und das R-R-Intervall in die Bazett-Formel ein → QTc

2. 1. 6 Einschränkungen der QT-Messung

- Vorhofflimmern (VHF):

Das VHF geht mit einer erhöhten Herzfrequenz (HR) und Schwankungen in der Länge des QT- und RR-Intervalls von Schlag zu Schlag einher, was die Korrektur des QT-Intervalls erschwert. Außerdem gibt es Hinweise, dass Vorhofflimmern allein das QT-Intervall unabhängig voneinander verlängern kann (22). Darüber hinaus sollte eine Frequenzkorrektur des QT-Intervalls nicht versucht werden, wenn die Variabilität des RR-Intervalls groß ist, wie es häufig bei Vorhofflimmern der Fall ist (18). Daher ist eine zuverlässige Messung der korrigierten QT (QTc) bei Vorhofflimmern erforderlich. In einer Arbeit von Tooley et al (23) (Retrospektive Studie) wurden Patienten untersucht, bei denen von Januar 2014 bis Oktober 2016 im Stanford Hospital and Clinic, ein 12-Kanal-EKG für klinische Standardindikationen aufgezeichnet wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die innerhalb von 24 Stunden ein EKG bei Vorhofflimmern und ein nachfolgendes EKG bei SR hatten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es wie bei dem SR auch bei VHF keine perfekte Formel für die Korrektur der QT für die HR gibt. Kliniker sollten sich der inhärenten Verzerrungen bewusst sein, wenn sie die Korrekturformel auswählen, die sie für die HR-Korrektur verwenden, insbesondere bei höheren HR-Werten. Bei Vorhofflimmern ist die Mittelung des QT-Intervalls über mindestens 5 aufeinanderfolgende Schläge die Methode, die zu den geringsten Schwankungen des QTc führt. Schließlich ist das VHF selbst nicht unabhängig mit einer QT-Verlängerung verbunden (23).

- Schenkelblock:

Das QT-Intervall ist bei einem Schenkelblock verbreitert. Das längere QT-Intervall spiegelt keine Abnormalität der ventrikulären Repolarisation wider, da der Anstieg auf eine Abnormalität der Depolarisation zurückzuführen ist. Es gibt nicht viele Beschreibungen zur Messung des QT-Intervalls im Rahmen einer QRS-Verbreiterung. Eine Studie zeigte, dass das QT-Intervall aufgrund eines Linksschenkelblocks um 48,5 Prozent der Breite des QRS zunahm, und schlug eine grobe Formel von $QT_{\text{modifiziert}} = QT_{\text{gemessen}} - 0,5 \times QRS_{\text{gemessen}}$ zur Berechnung des QT-Intervalls vor (24).

- Rechtsventrikuläre Stimulation (RVP):

Eine genaue Beurteilung des QT-Intervalls während der RVP ist für die Behandlung von Patienten mit Herzschrittmachern, insbesondere solchen mit dem Risiko einer QT-Verlängerung, von entscheidender Bedeutung. Das Verständnis der Unterschiede bei den QT-Intervallmessungen zwischen stimulierten und nicht stimulierten Rhythmen kann zu einer besseren klinischen Entscheidungsfindung und Risikostratifizierung beitragen (25).

Die ventrikuläre Stimulation (VP) kann sich auf die Genauigkeit der QT-Intervallmessung auswirken, da sie die QT unter anderem durch eine Verlängerung der

QRS-Dauer erhöht. Studien haben gezeigt, dass das QT-Intervall während der RVP im Vergleich zur intrinsischen Reizleitung im Allgemeinen länger ist (26). Zur Anpassung des QT-Intervalls an Herzfrequenzänderungen werden verschiedene Korrekturmethode eingesetzt. Die Framingham- und Nomogramm-Methoden haben sich bei RVP als zuverlässig erwiesen (25). Die häufig verwendete Praxis, während der RVP 50 ms vom korrigierten QT (QTc) zu subtrahieren, wurde in einem Bereich von ± 16 ms bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 66 Schlägen pro Minute validiert (27). Diese Anpassung unterschätzt jedoch möglicherweise die QTc-Diskrepanz bei schnelleren HR (27). Sriwattanakomen et al. (28) hat ein Algorithmus entwickelt, zur Vorhersage des QT-Intervalls während der intrinsischen atrioventrikulären Überleitung aus einem während der ventrikulären Stimulation erhaltenen Elektrokardiogramm, welche sich akkurat zeigte.

2. 1. 7 Normale QT-Zeit

Die Normalwerte für das QTc-Intervall weisen wichtige geschlechts- und altersabhängige Unterschiede auf, die bei der Diskussion über QTc-Verlängerungen berücksichtigt werden sollten. Der Normalbereich für QTc ist bei Jungen und Mädchen von der Geburt bis zum Beginn der Pubertät ähnlich, während Frauen nach der Pubertät längere QTc-Werte haben als Männer, was auf hormonelle Veränderungen zurückzuführen ist. Ethnischer und rassischer Hintergrund sind jedoch nicht mit einer Veränderung des QT-Intervalls verbunden. Normale, grenzwertige und verlängerte QTc-Intervalle für beide Geschlechter sind in Tabelle 1 zusammengefasst (29). Es gibt keine einheitliche Vereinbarung über die normalen, grenzwertigen und anormalen Grenzen für den QTc-Wert. Es besteht jedoch ein Konsens darüber, dass nach der Pubertät ein QTc von 450 ms oder länger bei Männern bzw. 460 ms oder länger bei Frauen als grenzwertig verlängert angesehen werden sollte, wenn keine größeren Einschränkungen für eine genaue QTc-

Messung vorliegen. Das 99th. Perzentil für Männer liegt bei einem QTc von 470 ms und für Frauen bei 480 ms. QTc-Werte, die diese Werte erreichen oder überschreiten, sollten als verlängert angesehen werden (30).

	Weiblich (Pubertät bis 65 Jahre)	Männlich (Pubertät bis 65 Jahre)
Normal ms	< 460	< 450
Grenzwertig ms	460-479	450-469
Verlängert ms	≥ 480	≥ 470

Tabelle 1 Normalwerte des QTc-Intervalls (29,30)

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass eine QTc-Verlängerung allein kein ausreichender Beweis für die Diagnose eines LQTS ist. Eine QTc \geq 500 ms ist mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien verbunden. Achten Sie auf eine QT-Verlängerung im Zusammenhang mit ungeklärten Synkopen, Krampfanfällen und reanimiertem Herzstillstand oder einer Familienanamnese mit ungeklärtem Tod.

2. 2 Langes QT-Syndrom (LQTS)

Definition: Das LQTS ist durch ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) gekennzeichnet, das zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen wie Torsades de pointes (TdP) führen und das Risiko eines plötzlichen Herztodes (SCD) erhöhen kann (31,32). LQTS ist eine der Hauptursachen für autopsieneutrale plötzliche Todesfälle bei jungen Menschen (33). LQTS kann angeboren oder erworben sein (34).

2. 2. 1 Erworbenes (Acquired) LQTS

aLQTS ist das Ergebnis einer erworbenen Veränderung der kardialen Ionenkanäle, die die Dauer des Aktionspotenzials verlängern. Die meisten aLQTS-Fälle entstehen durch QT-verlängernde Medikamente (35), die die Kaliumkanäle IKr blockieren, und/oder

Elektrolytanomalien (36). Daher werden fast alle neuen Arzneimittel einer gründlichen Bewertung ihrer Neigung zur QT-Verlängerung unterzogen, häufig im Vergleich zu einer Positivkontrolle wie einer Einzeldosis Moxifloxacin, einem Antibiotikum, das die Kaliumkanäle IKr blockiert (37). Ein erhöhtes Risiko für eine TdP besteht, wenn der QTc-Wert 500 ms überschreitet oder wenn ein Arzneimittel den QTc-Wert um mehr als 60-70 ms erhöht, insbesondere, wenn sich dieser Anstieg rasch entwickelt (38). QT-Verlängerung und TdP können auch durch einen Anstieg des späten Natriumstroms (INaL) entstehen, was für die Arzneimittelentwicklung von Bedeutung ist und auch die offensichtlichen Unterschiede im TdP-Risiko bei den verschiedenen Wirkstoffen erklären könnte (39). Viele Antidepressiva und Antipsychotika verlängern das kardiale Aktionspotenzial, indem sie mehrere kardiale Ionenkanäle blockieren, was Anlass zur Sorge über eine QT-Verlängerung und das Risiko einer TdP gibt (40). Andere Ursachen für erworbenes LQTS sind Elektrolytanomalien, Essstörungen, koronare Herzkrankheiten und Bradyarrhythmien. Das weibliche Geschlecht ist ein bekannter Risikofaktor für Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit aLQTS (41).

2. 2. 1. 1 Risikofaktoren für aLQTS

Die meisten Patienten mit medikamenteninduzierter TdP weisen einen oder mehrere Risikofaktoren auf, wobei das Risiko bei mehreren Risikofaktoren höher ist als bei einem Risikofaktor (42). In einer Untersuchung von 249 veröffentlichten Fällen von Patienten mit TdP im Zusammenhang mit nicht kardialen Medikamenten wiesen 97 % mindestens einen und 71 % mindestens zwei Risikofaktoren auf (43). Zu denen gehörten:

- Weibliches Geschlecht - 71 Prozent
- Vorgeschichte einer Herzerkrankung - 41 Prozent
- Gleichzeitige Einnahme eines anderen QT-verlängernden Medikaments - 39 %

2. 2. 1. 2 Medikamente, die das QT-Intervall verlängern

Zu den Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und Torsades de pointes (TdP) verursachen können, gehören verschreibungspflichtige Medikamente (entweder vorschriftsmäßig eingenommen oder missbräuchlich verwendet) sowie rezeptfreie Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel (einschließlich pflanzlicher Arzneimittel). Zu den gängigen Medikamenten gehören Antidepressiva/Antipsychotika, Antibiotika und Antiarrhythmika. Denken Sie an die "Anti"-Antibiotika (Makrolide und Fluorchinolone), Antimykotika, Antiarrhythmika, Antipsychotika/Antidepressiva, Antiemetika, Analgetika (einschließlich Methadon und Triptane) und sonstige Medikamente (einschließlich Chloroquin). In einer Mitteilung der American Heart Association aus dem Jahr 2020 werden Medikamente, die mit TdP in Verbindung gebracht werden, ausführlich beschrieben (44). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (z. B. wenn ein Diuretikum mit Sotalol kombiniert wird, ist auf das Potenzial für Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zu achten). In den meisten Fällen von aLQTS normalisiert sich das QT-Intervall nach Absetzen des/der schädigenden Wirkstoffe(s) und/oder der Korrektur anderer eitragender Faktoren. Wenn sich das QT-Intervall nicht normalisiert, sollte eine zugrundeliegende genetische Ursache in Betracht gezogen werden.

Medikamentenklasse	Medikamentenname	Medikamentenklasse	Medikamentenname
Antibiotika	Erythromycin	Antipsychotika/ Antidepressiva	Haloperidol
	Clarithromycin		Olanzapine
	Azithromycin	Quetiapine	
	Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Risperidone	
	Ciprofloxacin	Fluoxetine	
	Moxifloxacin	Citalopram	
Antimykotika	Fluconazole		Trazodone
Antiarrhythmika (Klassen I und III)	Flecainide		Venlafaxine
	Propafenone		Desvenlafaxine
	Mexiletine		Lithium
	Quinidine		Ziprasidone
	Amiodarone		Amisulpride
	Sotalol		
Antiemetika	Domperidone		
	Metoclopramide		
	Ondansetron		
	Palonosetron		
Analgetika	Methadone		
	Triptans		
Sonstiges	Chloroquine		
	Hydroxychloroquine		
	Loperamide (high-dose)		

Tabelle 2 Beispiele von QT-verlängernden Medikamenten
Eine vollständige Liste finden Sie unter www.crediblemeds.org

2. 2. 2 Kongenitales (congenital) LQTS

Bislang wurden pathogene Varianten in mindestens 17 LQTS-Suszeptibilitätsgenen identifiziert (34). Allerdings machen pathogene Varianten in den drei kanonischen Genen KCNQ1, KCNH2 und SCN5A mindestens 75 bis 80 Prozent aller LQTS aus, während krankheitsverursachende Varianten in den kleineren LQTS-Suszeptibilitätsgenen nur weitere 5 Prozent ausmachen. Weniger als 15 bis 20 Prozent der Patienten, bei denen eine solide klinische Diagnose von LQTS gestellt wird, haben einen negativen, aktuellen LQTS-Genetest.

2. 2. 2. 1 Genetische Grundlagen

LQTS Typ 1 (LQT1): LQT1 macht bis zu 45 Prozent der Fälle von LQTS aus (45). Das LQT1-Gen (KVLQT1 oder KCNQ1) kodiert für einen Teil des langsam deaktivierenden, verzögert gleichrichtenden Kaliumkanals IKs (46). Der Nettoeffekt ist ein verringerter Kaliumstrom nach außen. Daher bleiben die Kanäle länger als üblich offen, was zu einer Verzögerung der ventrikulären Repolarisation und einer QT-Verlängerung führt.

LQTS Typ 2 (LQT2): macht 25 bis 40 Prozent der Fälle von kongenitalem LQTS aus (45). Das LQT2-Gen (HERG oder KCNH2) kodiert für einen Teil des schnell aktivierenden, schnell deaktivierenden, verzögert gleichrichtenden Kaliumkanals IKr (47,48). Mutationen in diesem Gen führen zu einem schnellen Verschluss der Kaliumkanäle. Sie führen auch zu einer verzögerten ventrikulären Repolarisation und QT-Verlängerung.

LQTS Typ 3 (LQT3): macht 5 bis 10 Prozent der Fälle aus (45). Bei LQT3, das durch Mutationen des SCN5A-Gens für den Natriumkanal verursacht wird, führt eine Funktionsgewinn-Mutation zu einem persistierenden Natriumeinwärtsstrom in der

Plateauphase, der zu einer verlängerten Repolarisation beiträgt (49). Kardiale Ereignisse sind bei der kongenitalen LQT3 seltener als bei der LQT1 und LQT2, haben aber eine höhere Mortalität (20 % Mortalität bei kardialen Ereignissen in Familien mit LQT3-Mutationen; 4 % in Familien mit einer LQT1- oder LQT2-Mutation) (49).

2. 2. 2. 2 Klinische Präsentation

Eine Vorgeschichte von kardialen Ereignissen ist die typischste klinische Präsentation bei Patienten mit Long-QT-Syndrom (LQTS). LQTS wird in der Regel nach einem kardialen Ereignis (z. B. einer Synkope oder einem Herzstillstand) diagnostiziert.

Bewegung, Schwimmen oder Emotionen können die Ereignisse auslösen, aber sie können auch während des Nachtschlafs auftreten.

Die auslösenden Ereignisse sind je nach Genotyp etwas unterschiedlich. Bei Patienten mit LQT1 kommt es in der Regel zu kardialen Ereignissen, die durch Bewegung oder Schwimmen ausgelöst werden. Es wird angenommen, dass ein plötzlicher Kontakt des Gesichts mit kaltem Wasser einen vagotonischen Reflex auslöst. Bei Patienten mit LQT2 können Herzrhythmusstörungen nach einem emotionalen Ereignis, nach körperlicher Anstrengung oder nach der Einwirkung akustischer Reize (z. B. Türklingeln, Telefonklingeln) auftreten. Bei Patienten mit LQT3 treten die Ereignisse in der Regel während des Nachtschlafs auf.

2. 2. 2. 3 Behandlung und Management

Unabhängig von Genotyp, Alter und früherem symptomatischen/asymptomatischen Status sollten alle Patienten mit kongenitalem LQTS über einfache QT-Präventionsmaßnahmen informiert werden und diese nach Möglichkeit umsetzen. Dazu gehören die Vermeidung von Medikamenten mit QT-verlängerndem Potenzial, der Ersatz

von Elektrolyten bei Erbrechen und Durchfallerkrankungen, da sowohl Hypokaliämie als auch Hypomagnesiämie QT-verschärfend wirken können, und die Senkung von Fieber.

Wie die Leitlinien der Heart Rhythm Society (HRS) von 2015 empfehlen auch die Leitlinien der American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) von 2017 weiterhin eine universelle Betablocker-Therapie für alle Patienten mit kongenitalem LQTS, unabhängig davon, ob sie asymptomatisch oder symptomatisch sind, sofern keine Kontraindikation vorliegt (50). Propranolol und Nadolol sind die am häufigsten verwendeten Betablocker, obwohl auch Atenolol und Metoprolol bei Patienten mit LQTS verschrieben werden. Möglicherweise ist die Betablockertherapie bei LQT3 nicht so wirksam wie bei LQT1 oder LQT2, aber es liegen nicht genügend Daten vor, um eine abschließende Bewertung vorzunehmen (51). Beim Auftreten von kardialen Durchbrüchen während der Betablockertherapie oder bei Betablockerunverträglichkeit ist eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie auf der Grundlage des eingeschätzten Krankheitsrisikos und der potenziellen Komorbiditäten der verschiedenen in Frage kommenden Behandlungen angebracht, wobei die Patienten und ihre Familien in die gemeinsame Entscheidungsfindung einbezogen werden. Zu den empfohlenen Optionen für eine Intensivierung der Behandlung können eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen gehören:

- Andere Medikamente (wie z. B. Mexiletin)
- Linksherzige sympathische Denervierung (LCSD)
- Einsetzen eines SM, um eine absichtliche Vorhofstimulation zu ermöglichen
- Einsetzen eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD)

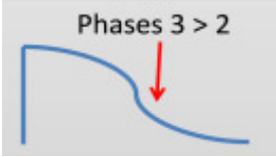
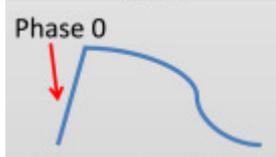
Genotypen	LQT1	LQT2	LQT3
Anteil an allen Formen von LQTS	45 %	40 %	10 %
Häufigkeit von Genmutationen	35 %	30 %	10 %
Betroffenes Gen	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
Wirkung auf das Aktionspotential der Myozyten			
Trigger (Auslöser) für kardiale Ereignisse	körperliche Belastung und Sympathikustonus insbesondere Tauchen, Schwimmen	Erschrecken, laute Geräusche und Emotion	niedriger Puls, Tiefschlaf
Wirksamkeit von Betablockern	+++	++	+

Tabelle 3 Unterschiedliche Erscheinungsformen (sog. Phänotypen) der drei häufigsten genetischen Ursprungsformen (sog. Genotypen) des Long-QT-Syndroms, modifiziert nach Schwartz et al. (52)

2. 3 Kurzes QT-Syndrom (short QT Syndrome, SQTS)

SQTS ist eine seltene kardiale Kanalopathie, die durch ein anormal kurzes QT-Intervall und ein erhöhtes Risiko für Vorhof- und Herzkammerflimmern gekennzeichnet ist. Es wurde mit Funktionsgewinn-Mutationen in KCNH2, KCNQ1 und Funktionsverlust in SLC4A in Verbindung gebracht (53,54). In einer amerikanischen Kohorte von 46.129 gesunden Freiwilligen (53 Prozent Frauen) lag bei 2 Prozent ein QTc-Intervall ≤ 360 ms vor (55). Die Obergrenze des normalen QT-Intervalls ist inzwischen recht gut definiert, aber die Untergrenze des normalen QT-Intervalls und der Wert, unterhalb dessen es als arrhythmogen betrachtet werden könnte, sind weiterhin unklar (56,57). Die ESC

Leitlinien schlug zwei QTc-Grenzwerte für die Diagnose vor: A QTc ≤ 320 ms allein, oder B ein QTc ≤ 360 ms in Kombination mit einer Familienanamnese von SQTS, abgebrochenem Herztod in Abwesenheit einer Herzerkrankung oder einer pathogenen Mutation (58). SQTS ist durch eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet. In der größten verfügbaren Fallserie von SQTS (59). war der Herzstillstand das häufigste Symptom (34 %) und die häufigste erste klinische Präsentation (28 %). Obwohl das SQTS in der Regel bei Erwachsenen auftritt (mittleres Alter 30 Jahre), reicht das Erscheinungsalter von einigen Monaten bis zum sechsten Lebensjahrzehnt. Im Gegensatz zum LQTS gab es keine spezifischen Auslöser für die Episoden, die in Ruhe, bei Bewegung oder nach lauten Geräuschen auftraten.

Während ein ICD zur Sekundärprävention eingesetzt wird (60), ist die Primärprävention nach wie vor umstritten und basiert auf früheren Symptomen und dem QTc-Intervall (54,60,61). Quinidin ist derzeit das am besten unterstützte AAD, sollte aber auf eine übermäßige QT-Verlängerung überwacht werden, während Isoprenalin bei elektrischem Sturm in Betracht gezogen werden kann (62,63). Medikamente, die das QT-Intervall verkürzen (z. B. Nicorandil), sollten vermieden werden (64).

2. 4 Grundlegende Prinzipien des Herzschrittmachers (SM)

2. 4. 1 Geschichte des Herzschrittmachers (SM)

1951 entwickelte Paul Zoll in Harvard ein externes Herzschrittmachersystem, das ein EKG mit einem Impulsgenerator kombinierte (65), der an einem Elektrodenpaar auf der Brust des Patienten angebracht war. Im Jahr 1958 begann das Jahr der Einführung der permanenten Schrittmachertherapie in die klinische Praxis. Åke Senning vom Karolinska Universitätskrankenhaus in Schweden implantierte ein von Rune Elmqvist entwickeltes Gerät mit epikardialen Drähten, die mit einem wiederaufladbaren Generator in der

Bauchdecke verbunden waren - das erste Gerät, das die Bezeichnung permanenter SM wirklich verdiente (66).

2. 4. 2 Epidemiologie

Die Prävalenz und Inzidenz von Herzschrittmacherimplantationen sind in vielen Ländern nicht bekannt, doch wurden mehrere Schätzungen veröffentlicht, die auf der Analyse großer Beobachtungsstudien und Datenbanken basieren. Die gemeldeten Raten von Herzschrittmacherimplantationen in den einzelnen europäischen Ländern sind sehr unterschiedlich und reichen von <25 Herzschrittmacherimplantationen pro Million Einwohner in Aserbaidshan, Bosnien und Herzegowina und Kirgisistan bis zu >1000 Implantationen pro Million Einwohner in Frankreich, Italien und Schweden (67). In Deutschland wurden ca. 941 Schrittmacherimplantationen per Million Einwohner durchgeführt (67). Die geschätzte Zahl der Patienten, bei denen weltweit ein Herzschrittmacher implantiert wird, ist stetig gestiegen, bis zu einer jährlichen Implantationsrate von ~1 Million Herzschrittmacher (68). Die zunehmende Zahl von Patienten mit einem Herzschrittmacher bzw. CIED (Cardiac Implantable Electronic Devices) macht es erforderlich, dass alle Mediziner über ein grundlegendes Verständnis der Funktionsweise dieser Geräte, der Belege für ihren Einsatz und ihres möglichen Beitrags zum klinischen Gesamtbild verfügen.

2. 4. 3 Bestandteile des Schrittmachersystems

Herzschrittmacher bestehen in der Regel aus zwei Komponenten (Abbildung 6):

- einem Impulsgenerator, der den elektrischen Impuls für die Herzmuskelstimulation liefert
- einer oder mehreren Elektroden, die den Impuls vom an den Herzmuskel abgeben.

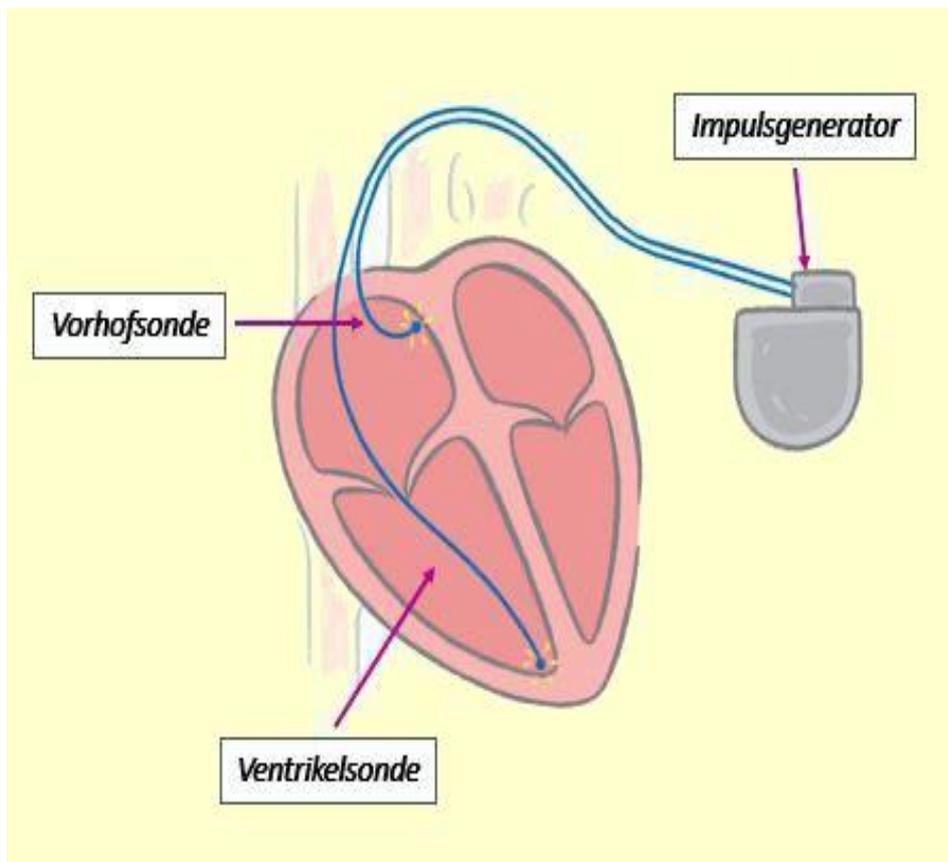


Abbildung 6 Schrittmacherkomponente modifiziert nach © Medtronic

Inzwischen gibt es auch einen " kabellosen " Herzschrittmacher (Abbildung 7)



Abbildung 7 Micra-Schrittmacher © Medtronic

2. 4. 4 Schrittmachertypen

Es gibt drei Haupttypen von permanenten SM, die nach der Anzahl der beteiligten Kammern und ihrem grundlegenden Funktionsmechanismus unterschieden werden:

Ein-Kammer-Schrittmacher: Bei diesem Typ wird nur eine Schrittmacherelektrode in einer Herzkammer, entweder im Vorhof oder in der Herzkammer, platziert.

Zweikammer-Schrittmacher: Hier werden die Elektroden in zwei Kammern des Herzens platziert. Eine Elektrode ist für den Vorhof und eine für die Ventrikel bestimmt. Dieser Typ ähnelt eher der natürlichen Schrittmachertätigkeit des Herzens, indem er das Herz bei der Koordinierung der Funktion zwischen Vorhöfen und Ventrikeln unterstützt.

Biventrikulärer Herzschrittmacher: Dieser Schrittmacher hat drei Elektroden. Eine im Vorhof und zwei in den beiden Ventrikeln. Seine Implantation ist komplizierter.

2. 4. 5 Formen der Schrittmacherstimulation

a- Endokardiale bzw. transvenöse Stimulation: Die überwiegende Mehrheit der heutigen Herzschrittmachersysteme verwendet transvenöse Elektroden für die Weiterleitung der Stimulationsimpulse vom Impulsgeber zum Myokard. Transvenöse Elektroden sind jedoch mit einer nicht geringen Rate an Langzeitkomplikationen verbunden, wie z. B. Infektionen und fehlender venöser Zugang zum Herzen. Unter dieser Gruppe gehört die kabellose Stimulation durch den kabellosen Schrittmacher, der direkt in dem rechten Ventrikel implantiert wird (69,70). Neuere Versionen des Herzschrittmachers können jedoch die mechanische Aktivität im rechten Vorhof erfassen und verfolgen und die rechte Herzkammer stimulieren. Eine der neueren Versionen ist in der Lage, sowohl den rechten Vorhof als auch die rechte Herzkammer zu stimulieren (71).

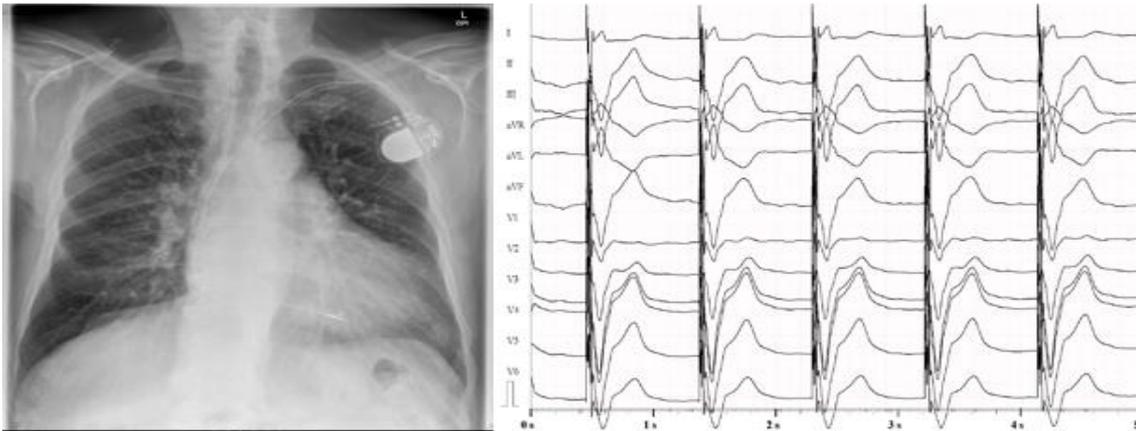


Abbildung 8 Röntgenthorax und EKG bei Patienten mit liegendem Ein-Kammer-Schrittmacher
 Es handelt sich um einer VVI-SM, mit einer liegenden Sonde in dem RV, auf dem EKG
 sehen wir durchgehende RVP.

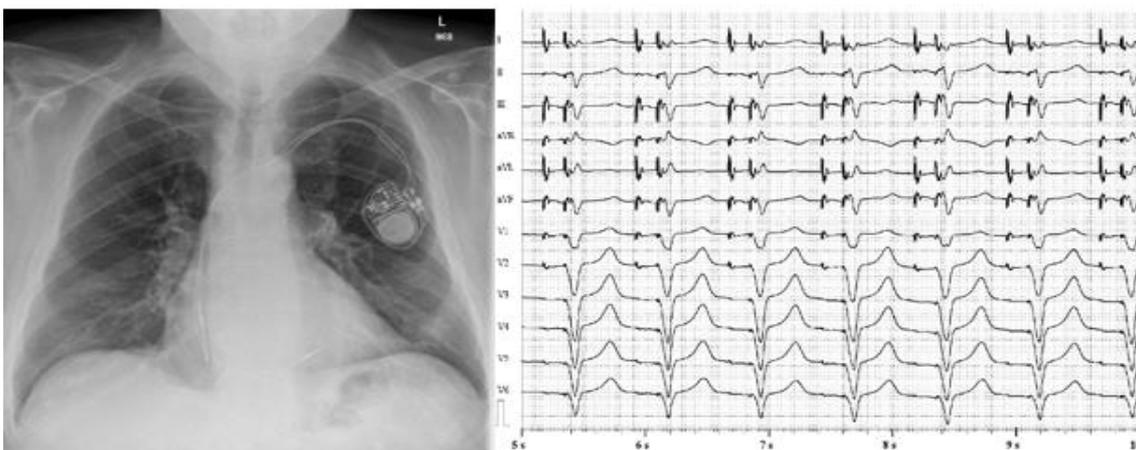


Abbildung 9 Röntgenthorax und EKG bei Patienten mit liegendem Zwei-Kammer-Schrittmacher
 Es handelt sich um einen DDD-SM, mit liegenden Zweisonden in RA sowie RV, auf dem EKG
 sehen wir durchgehende duale Stimulation (RA und RV-Stimulation)

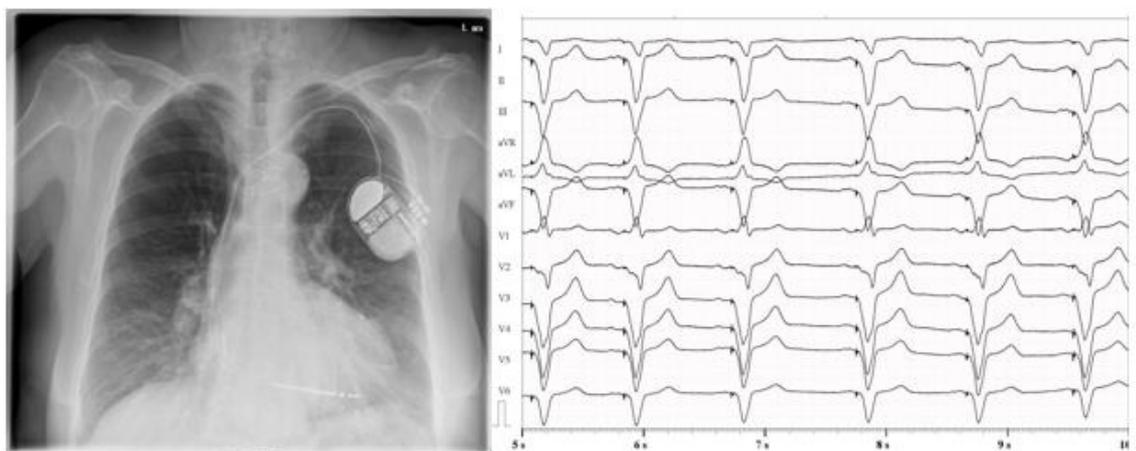


Abbildung 10 Röntgenthorax und EKG bei Patienten mit liegendem Drei-Kammer-Schrittmacher
 Es handelt sich um ein CRTD-System, mit liegenden Dreisonden (RA, RV, sowie LV)

b- Epikardiale Stimulation: Einige klinische Szenarien erfordern die Implantation eines epikardialen Herzschrittmachersystems. Dazu gehören Patienten mit angeborenen Anomalien und fehlendem venösen Zugang zum Herzen oder wiederkehrende Geräteinfektionen, verschlossene Venen und - heute am häufigsten - in Verbindung mit einer offenen Herzoperation.

2. 4. 6 Indikationen für Schrittmachertherapie

2. 4. 6. 1 Herzschrittmacher für Bradykardie

Zu den Indikationen für SM-Implantation gehören das Sick-Sinus-Syndrom (SSS), Bradyarrhythmia absoluta, AV-Block zweiten Grades Typ Mobitz und hochgradige AV-Blockierung (72,73). In zahlreichen randomisierten klinischen Studien wurden die Outcomes verschiedener Stimulationsverfahren zur Behandlung des Sinusknotensyndroms und des fortgeschrittenen Herzblocks verglichen (74–76). Die einzelnen Indikationen für SM-Therapie mit Therapieempfehlung sind nach letzter Empfehlung der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC 2021 Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy) (73). wie folgendes gelistet:

Sinusknoten-Dysfunktion

Klasse I Indikationen:

- Die Schrittmachertherapie ist bei SND indiziert, wenn die Symptome eindeutig auf Bradykardie zurückgeführt werden können.
- Die Schrittmachertherapie ist bei symptomatischen Patienten mit der Bradykardie-Tachykardie-Form der SND indiziert, um Bradyarrhythmien zu korrigieren und eine pharmakologische Behandlung zu ermöglichen.

Klasse II Indikationen:

- Bei Patienten mit Synkopen kann eine Schrittmachertherapie in Betracht gezogen werden, um rezidivierende Synkopen zu reduzieren, wenn asymptotische Pausen von mehr als 6 Sekunden aufgrund von Sinusarrest dokumentiert sind.
- Eine Schrittmachertherapie kann bei SND in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome wahrscheinlich auf Bradyarrhythmien zurückzuführen sind, wenn die Beweise nicht schlüssig sind.

Erworbener atrioventrikulärer Block:Klasse I Indikationen:

- Die Schrittmachertherapie ist bei Patienten mit SR mit dauerhaftem oder paroxysmale AVB dritten oder zweiten Grades Typ II, infranodalem AVB 2:1 oder hochgradigem AVB, unabhängig von den Symptomen, indiziert.
- Schrittmachertherapie ist indiziert unabhängig von den Symptomen bei Patienten mit Vorhoffarrhythmie (hauptsächlich Vorhofflimmern) und permanenter oder paroxysmaler AVB dritten oder hohen Grades.

Klasse II Indikationen:

- Eine Schrittmachertherapie sollte bei Patienten mit einer AVB zweiten Grades vom Typ I in Betracht gezogen werden, die Symptome verursacht oder bei der EPU auf intra- oder infra-His-Ebene lokalisiert ist.
- Eine permanente Schrittmacherimplantation sollte bei Patienten mit anhaltenden Symptomen in Betracht gezogen werden, die denen eines Schrittmachersyndroms ähnlich sind und eindeutig auf eine AVB ersten Grades zurückzuführen sind (PR >0,3 s)

Reizleitungsstörungen ohne atrioventrikulären Block:

Klasse I Indikationen:

- Bei Patienten mit ungeklärter Synkope und bifaszikulärem Block ist ein Herzschrittmacher indiziert bei Vorhandensein einer Basis-HV von ≥ 70 ms, eines intra- oder infra-hisianischen Blocks zweiten oder dritten Grades während einer inkrementellen Schrittmachertherapie oder einer abnormalen Reaktion auf eine pharmakologische Therapie.
- Die Schrittmachertherapie ist bei Patienten mit alternierendem Schenkelblock mit oder ohne Symptome indiziert.

Indikationen der Klasse II:

Eine Schrittmachertherapie kann bei ausgewählten Patienten mit ungeklärter Synkope und bifaszikulärem Block in Betracht gezogen werden ohne EPU (ältere, gebrechliche Patienten, Hochrisikopatienten und/oder Patienten mit wiederkehrenden Synkopen).

Schrittmachertherapie bei Reflexsynkopen:Klasse I Indikation:

Die Zweikammer-Schrittmachertherapie ist indiziert zur Verringerung wiederkehrender Synkopen bei Patienten im Alter von >40 Jahren mit schwerer, unvorhersehbarer, rezidivierender Synkope, die Folgendes aufweist

- spontan dokumentierte symptomatische asystolische Pause(n) >3 s oder asymptomatische Pause(n) >6 s aufgrund von Sinusarrest oder AVB; oder
- kardioinhibitorisches Karotissinussyndrom; oder
- asystolische Synkope während des Kipp-Tests

Klasse II Indikation:

Eine Zweikammer-Schrittmachertherapie kann in Erwägung gezogen werden, um Synkope-Rezidive bei Patienten zu reduzieren, die mit den klinischen Symptomen einer Adenosin-empfindlichen Synkope.

2. 4. 6. 2 Kardiale Resynchronisationstherapie (endo- und/oder epikardial)

Bei der kardialen Dyssynchronie handelt es sich um einen Zeitunterschied zwischen der elektrischen und mechanischen Aktivierung der Herzkammern, der zu einer Beeinträchtigung der kardialen Effizienz führen kann. Die CRT ist eine etablierte Behandlung für ausgewählte Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HF) mit reduzierter Ejektionsfraktion und Schenkelblock (77,78). Die Indikationen für die biventrikuläre Stimulation der Klassen I und IIa werden wie folgt eingeteilt: eine LVEF von 35 % oder weniger, ein Linksschenkelblock, eine QRS-Dauer von 150 ms oder länger und New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder ambulante Klasse IV trotz optimaler medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz; eine LVEF von 35 % oder weniger, ein Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer von 130 ms oder länger und NYHA-Klasse II, III oder ambulante Klasse IV trotz optimaler medikamentöser Therapie der HF; und eine LVEF von 35 % oder weniger, kein Linksschenkelblock, eine QRS-Dauer von 150 ms oder länger und NYHA-Klasse II, III oder ambulante Klasse IV trotz optimaler medizinischer Therapie der HF (79). Die meisten Implantationen der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) werden über einen transvenösen Zugang mit Platzierung einer rechtsatrialen (RA), rechtsventrikulären (RV) und linksventrikulären (LV) Elektrode durchgeführt. Eine wichtige Empfehlung für die physiologische Stimulation des Herzens bezieht sich auf Patienten mit einer Indikation zur permanenten Stimulation und einer LVEF von 36 bis 50 %, bei denen eine erhebliche RVP (20 bis 40 %) zu erwarten ist. Bei diesen Patienten ist eine physiologische Stimulation des Herzens sinnvoll, um das Risiko einer durch die Stimulation induzierten Kardiomyopathie zu verringern (78).

2. 4. 6. 3 Stimulation des Leitungssystems (Conduction system pacing; CSP)

Bei der His-Bündel-Stimulation (His bundle pacing) und Linksschenkelstimulation (Left bundle Area pacing, LBAP) wird versucht, die ventrikuläre Synchronität zu verbessern (80) sowie die interventrikuläre Erregungsverzögerung teilweise zu vermeiden (81). Derzeit wird die CSP vorwiegend bei Bradykardie-Indikationen eingesetzt. Bei HF-Patienten mit LBBB behalten sich die meisten Operateure die CSP für biventrikuläre Implantatversager vor. Die Linksschenkelblockstimulation hat angeblich praktische Vorteile gegenüber der HBP und wird daher von vielen Operateuren bevorzugt (82). In der Praxis gibt es nach wie vor Einschränkungen, und es fehlen derzeit große randomisierte klinische Studien.

2. 4. 7 Modi der kardialen Stimulation

1974 schlugen die ACC und die AHA ein dreistelliges Kodierungssystem für die Kategorisierung der Grundfunktionen von Herzschrittmachern vor. Die Nordamerikanische Gesellschaft für Herzschrittmacher und Elektrophysiologie (NASPE) und die Britische Gruppe für Herzschrittmacher und Elektrophysiologie (BPEG) haben diese Codes weiter ausgebaut, und das Codesystem wurde 2002 aktualisiert. Gegenwärtig wird die Funktion von Herzschrittmachern durch die folgenden Positionscodes beschrieben, die sind und für alle Marken von Herzschrittmachern verwendet werden (Tabelle 4). Diese Positionscodes werden zur Beschreibung der Schrittmachermodi wie folgt verwendet:

AAI-Modus: Der SM stimuliert und nimmt den Vorhof wahr, und die Wahrnehmung eines Ereignisses verhindert, dass der Schrittmacher stimuliert. (Abbildung 11)

VVI-Modus: Der SM stimuliert und nimmt das RV wahr, und ein wahrgenommenes Ereignis im Ventrikel hindert den Schrittmacher daran, zu stimulieren oder ein Signal abzugeben. (Abbildung 8)

DDD-Modus: Der SM stimuliert sowohl die Vorhöfe als auch die Ventrikel; er kann beide Kammern wahrnehmen, und die Reaktion kann sowohl auslösend als auch hemmend sein. (Abbildung 9)



Abbildung 11 EKG mit Beispiel für RA-Stimulation

Position 1	Position 2	Position 3	Position 4	Position 5
Stimulationsort	Ort der Wahrnehmung	Betriebsart	Frequenzadaption	Multifokale Stimulation
0 = keiner	0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine
A = Atrium	A = Atrium	I = inhibiert	R = adaptiv	A = Atrium
V = Ventrikel	V = Ventrikel	T = getriggert		V = Ventrikel
D = Dual (A+V)	D = Dual (A+V)	D = Dual (A+V)		D = Dual (A+V)

Tabelle 4 Herzschrittmacher-Kodierung

3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die präzise Messung des QT-Intervalls bei Patienten mit ventrikulären Schrittmachern ist aufgrund mehrerer Faktoren komplex (21,24–26,28,83). Die VP führt zu einer Verbreiterung der QRS-Dauer, wodurch das QT-Intervall eine verlängerte Depolarisationszeit umfasst. Zusätzlich verändert die ventrikuläre Stimulation die räumlich-zeitlichen Leitungsbahnen der Depolarisation, was wiederum die Repolarisation beeinflusst und potenziell zu einer fehlerhaft verlängerten QT-Intervall-Messung führt.

Trotz dieser Einschränkungen wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um das QT-Intervall bei ventrikulärer Stimulation zu bewerten. Diese Methoden umfassen im Wesentlichen:

- Subtraktion eines festen Werts vom QT-Intervall (21,25,26).
- Abzug eines Anteils der QRS-Dauer, um den Beitrag der durch die Stimulation induzierten QRS-Verlängerung zu berücksichtigen (24,83)
- Modifikation der QT-Intervall-Messung mithilfe spezifischer Anpassungen (28).

Jeder Ansatz versucht, den Einfluss der RVP auf die QT-Messung zu minimieren, jedoch bleibt dies eine Herausforderung in der klinischen Praxis.

Die Existenz mehrerer unterschiedlicher Formeln zeigt, dass keine allgemein anerkannte Formel existiert und dass jede dieser Formeln in unabhängigen Datensätzen, die von der ursprünglich untersuchten Population getrennt sind, bewertet werden muss.

Die Ziele dieser Studie waren:

Das QT-Intervall bei Patienten mit ihrem natürlichen Rhythmus, die nicht von einem Herzschrittmacher abhängig sind, mittels Vorhofstimulation zu vergleichen und die QT-

Zeit unter RVP bei denselben Patienten bei der gleichen Herzfrequenz wie bei der Vorhofstimulation zu messen.

Zu untersuchen, ob neuere QT-Korrekturformeln die Genauigkeit der Schätzung des QTc-Intervalls in stimulierten Komplexen verbessern können, indem unsere Formel in einer großen Kohorte von Patienten mit Herzschrittmacher-Stimulation validiert wird.

4 Methoden

4.1 Stichprobe

Es wurden Personen untersucht, die zwischen dem 1. Oktober 2021 und dem 31. Januar 2022 unsere Abteilung für Herzschrittmacher am Universitätsklinikum des Saarlandes aufgesucht hatten. Die Studie wurde von der Ethikkommission unter der Nummer 327/21 genehmigt. Nach Berechnung der ausreichenden Stichprobengröße, wie unten erklärt, haben wir in der Derivationskohorte 100 Patienten eingeschlossen. Die Validierungskohorte bestand aus 487 Patienten.

Einschlusskriterien:

- 1- Klinisch stabile Patienten: Dies bezieht sich auf Teilnehmer, die keine akuten kardialen Beschwerden aufweisen und hämodynamisch stabil sind.
- 2- Patienten mit erhaltener AV-Überleitung und Herzschrittmacher: Dies umfasst Zweikammer Geräte. Diese Geräte wurden aus zugelassenen klinischen Gründen implantiert, hauptsächlich zur Behandlung von Sinusknotendysfunktion oder intermittierendem AV-Block bei Herzschrittmachern oder zur primären bzw. sekundären Prävention des plötzlichen Herztodes bei ICDs.
- 3- Schmäler nativer QRS mit einer Dauer von weniger als 120 ms: Ein schmaler QRS-Komplex im EKG deutet auf eine normale Erregungsleitung im Herzen hin.
- 4- Herzfrequenz >35 bpm und <155 bpm: Die veröffentlichte Herzfrequenz-Korrekturformel ist am besten für Herzfrequenzen zwischen 35 und 155 bpm geeignet.

Ausschlusskriterien:

1- QRS-Dauer von >120 ms: Eine verlängerte QRS-Dauer kann auf eine gestörte Erregungsleitung hinweisen.

2- Ventrikuläre Schrittmacherabhängigkeit

3- Signifikante ST-T-Wellenveränderungen: Diese könnten auf zugrundeliegende Herzprobleme hinweisen und werden ebenfalls ausgeschlossen.

4. 2 Stichprobengröße

Ausgehend von einem konservativen Effekt von $r=0,40$ ergibt die Berechnung des Stichprobenumfangs für $\alpha=0,05$ (zweiseitig) und $\beta=0,10$ eine erforderliche Anzahl von 62 Patienten. Unsere Daten umfassen jedoch 100 Patienten in den Trainingsdaten und 487 Patienten in den Testdaten. Damit übersteigen beide Stichproben den berechneten Mindestumfang deutlich.

4. 3 EKG-Messungen

12-Kanal- EKGs wurden mit dem SmartScript PC-EKG-System (Dr. Gerhard Schmidt GmbH) digital aufgezeichnet und vorab von einem ablesenden Kardiologen bestätigt. Die EKGs wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s und digitaler Vergrößerung betrachtet. Zur Messung der Zeiten im EKG (QRS, JT, QT usw.) wurden digitale Kaliber verwendet, und anschließend wurden Kaliber im SmartScript PC-EKG-System verwendet, um die Zeiten zu beurteilen.

Für jeden Patienten in der Derivate-Kohorte wurden drei 12- Kanal-EKGs aufgezeichnet, davon eines bei der Patientengrundfrequenz, eines mit Vorhofstimulation und ein

weiteres mit ventrikulärer Stimulation bei gleicher Herzfrequenz der Vorhofstimulation (80 oder 90 bpm). Das maximale QT-Intervall in jeder der 12 Ableitungen wurde als unkorrigiertes QT-Intervall für jeden Patienten ermittelt. Der QTc-Wert wurde für jedes EKG mit der Bazett-Formel berechnet.

Der Hintergrund der Vorhofstimulation ist die Sicherung einer intrinsischen AV-Leitung, und somit schmaler QRS-Komplex, sodass das QT-Intervall nicht von der QRS-Verbreitung beeinflusst werden kann. Hiernach haben wir das QT-Intervall in der gleichen Herzfrequenz während der ventrikulären Stimulation gemessen. Dadurch gelang uns ein direkter Vergleich zwischen den zwei QT-Intervallen einmal mit intrinsischer AV-Leitung und mit ventrikulärer Stimulation.

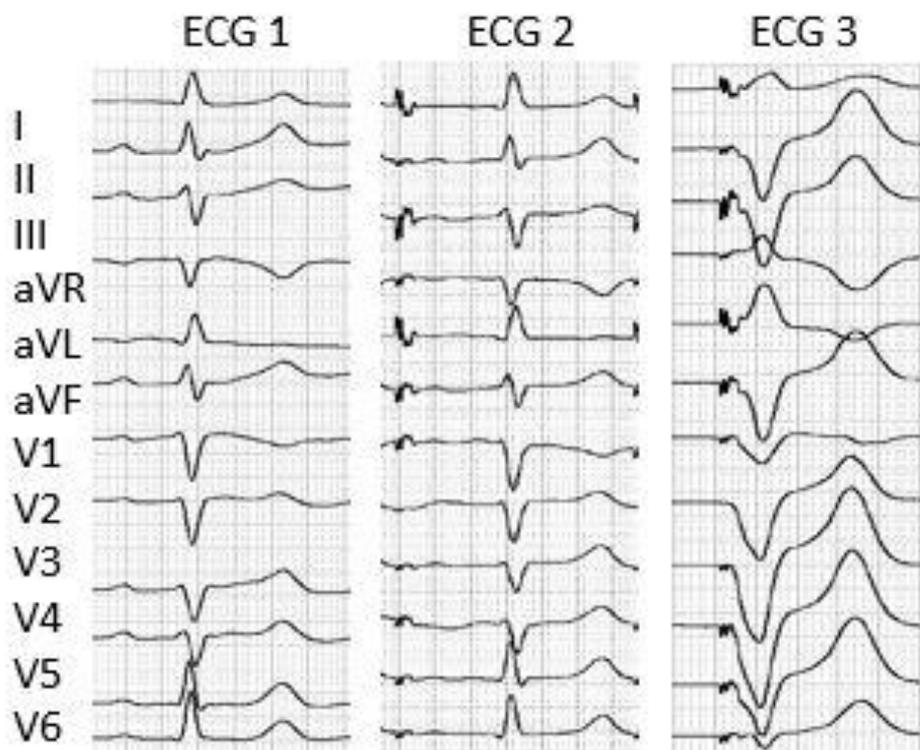


Abbildung 12 Beispiel mit 3 EKGs für denselben Patienten wie oben beschrieben (Eigenrhythmus, AP und VP)

Außerdem erfolgte eine systematische Analyse in jedem EKG für die folgenden Zeiten (QRS, QT, und QTc BZT). In der Validierungskohorte wurden für jeden Patienten primär zwei EKG aufgezeichnet, davon eines bei der Patientengrundfrequenz, und ein weiteres

mit RVP bei Herzfrequenz von 80bpm (n: 214, 44%) oder 100/min (n: 273, 46%). Alle EKGs wurden von 2 verschiedenen zertifizierten Kardiologen analysiert.

4. 4 Statistische Analyse:

Beschreibende Statistiken werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Daten wurden in eine elektronische Datenbank (Microsoft Excel, SPSS, R) eingegeben. Ein Signifikanzniveau von 5 % ($p < 0,05$) wurde gewählt, um statistisch signifikante Unterschiede zu identifizieren. Eine lineare Regression (OLS 1) wurde durchgeführt, wobei QTpaced als Prädiktor und QTnon-paced als Outcome verwendet wurde. Die Modellkoeffizienten b_0 und b_1 dieser Regressionsanalyse wurden jeweils als Achsenabschnitt und Steigung genutzt, um unsere Formel abzuleiten. Die Formel hat somit die Form $y = b_0 + x * b_1$, wobei x die Prädiktor-Werte QTpaced und y die vorhergesagten Outcome-Werte QTnon-paced darstellen. Zur Datenanalyse wurde eine Korrelationsanalyse eingesetzt.

5 Ergebnisse

5.1 Baseline-Charakteristika

Die Studienpopulation in der Derivationskohorte bestand aus 100 Patienten (Durchschnittsalter $73 \pm 11,4$ Jahre (SD), 63 % männlich). Der Hauptteil der Studienpopulation waren Schrittmacherträger (n: 84, 84%) allerdings waren (n: 16, 16%) ICD-Träger. Die Indikation für die SM-Versorgung war führend die Sinusknotenerkrankung (n: 59, 59%) gefolgt von AV-Knotenerkrankung (n: 20, 20%).

Die Patienten wurden mit ICD führend bei sekundärprophylaktischer Indikation (n: 11, 11%) und (n: 6, 6%) primärprophylaktischer Indikation.

Die Validationskohorte bestand aus 487 Patienten (Durchschnittsalter $71 \pm 12,9$ Jahre (SD), 72 % männlich). Ebenfalls ist der Hauptteil der Studienpopulation Schrittmacherträger (n: 302, 62%), ansonsten waren (n: 185, 38%) Patienten mit ICD versorgt. In dieser Population war die Sinusknotenerkrankung auch die führende Indikation für SM-Versorgung (n:193, 40%), gefolgt von gefolgt von AV-Knotenerkrankung (n: 104, 21%), sekundärprophylaktischer (n: 76, 16%) sowie primärphylaktischer ICD-Indikation (n: 114, 23%). In beiden Gruppen wurden vermehrt septal implantierte RV-Elektroden festgestellt (72 % in der Derivate-Kohorte und 54 % in der Validierungsgruppe). In unserem Zentrum werden üblicherweise die RV-Sonden bei SM-Implantation septal und bei ICD-Implantation apikal gelegt. Der Stimulationsanteil war in den beiden Gruppen ähnlich bzw. um 9% (Tabelle 5).

Characteristics of the Patients at Baseline	Derivative Group n: 100	Validation Group n: 487
Clinical		
Age (year)	73,78 ± 11,4	71,29 ± 12,9
Gender M: male, F: female no. (%)	M: 63 (63), F: 37 (37)	M: 349 (72), F 138 (28)
Height m	1,71 ± 0,1	1,72 ± 0,09
Weight kg	79,69 ± 16,2	80,8 ± 18,1
BMI, Kg/m ²	27,2 ± 4,9	27,17 ± 5
LVEF %	53,54 ± 8,0	50,65 ± 11,4
ICM — no. (%)	13 (13)	108 (22)
Coronary artery disease — no. (%)	34 (34)	187 (38)
Hypertension — no. (%)	73 (73)	346 (71)
Diabetes — no. (%)	25 (25)	112 (23)
History of atrial fibrillation or flutter — no. (%)	56 (56)	204 (42)
Related to device		
Device 1: VVI-PM, 2: DDD-PM, 3: VVI -ICD, 4: DDD-ICD — no. (%)	1: 1 (1), 2: 83 (83), 3: 3 (3), 4: 13 (13)	1: 23 (5), 2: 279 (57), 3: 156 (32), 4: 29 (6)
Indication 1: SSS, 2: AV-Block, 3: primary prevention, 4: secondary prevention — no. (%)	1: 59 (59), 2: 20 (20), 3: 6 (6), 4: 11 (11)	1: 193 (40), 2: 104 (21), 3: 76 (16), 4: 114 (23)
RV lead position 1: apical, 2: septal — no. (%)	apical 26 (26), septal 72 (72)	apical 225 (46), septal 260 (54)
RV pacing %	8,9 ± 17,1	9,13 ± 19,8
Medication		
B-Blocker — no. (%)	74 (74)	379 (78)
calcium channel blocker — no. (%)	24 (24)	116 (24)
Amiodaron — no. (%)	4 (4)	34 (7)
Sotalol— no. (%)	0 (0)	0
Class I Antiarrhythmic — no. (%)	2 (2)	4 (1)
Other drugs cause QT prolongation — no. (%)	11 (11)	69 (14,2)

Tabelle 5 Baseline Charakteristika

Der Mittelwert \pm SD der EKG-Messwerte bei atrialer Stimulation (AP) zeigte in der Derivate-Kohorte folgende Werte: QRS-Zeit $98,2 \pm 10,3$ ms, JT-Zeit $276,9 \pm 25,9$ ms und QT-Zeit $375,0 \pm 27,1$ ms. Bei VP ergaben sich folgende Werte: QRS-Zeit $152,41 \pm 19,2$ ms, JT-Zeit $275,9 \pm 26,5$ ms und QT-Zeit $427,85 \pm 30,8$ ms (siehe Tabelle 5 und Abbildung 13). Der Unterschied im Mittelwert der QT-Zeit zwischen AP und VP beträgt Δ QT 52,7 ms. Bezüglich der QRS-Zeit ergibt sich eine Δ QRS von 54,2 ms. Im Gegensatz dazu war der Unterschied in der JT-Zeit (Δ JT) zwischen den beiden Gruppen mit -1 ms sehr gering.

	AP	VP	delta	delta %
QRS ms	98,2	152,4	54,2	64,44%
JT ms	276,9	275,9	-1	100,36%
QT ms	375,1	427,8	52,7	87,68%

Tabelle 6 QRS, JT und QT-Messunegn in A- und VP in der Derivate-Kohorte

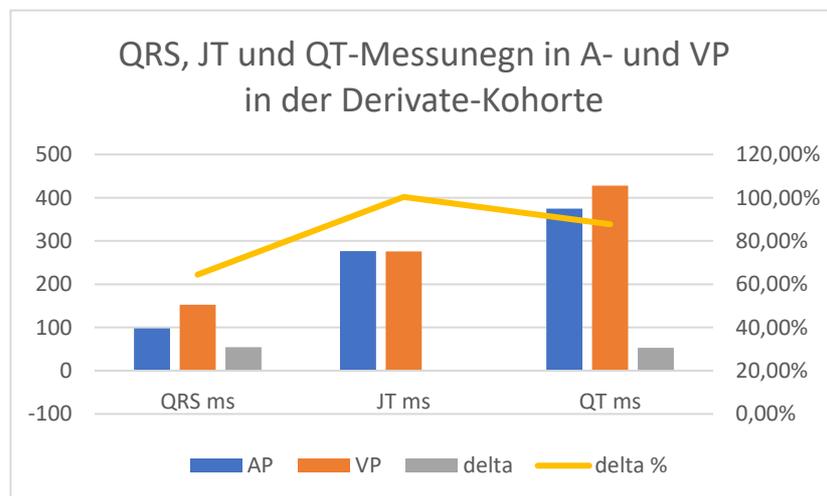


Abbildung 13 QRS, JT und QT-Messunegn in A- und VP sowie deren Delta in der Derivate-Kohorte

Außerdem beträgt der Anteil der QRS-Zeit an der QT-Zeit (QRS/QT %) bei atrialer Stimulation (AP) 26,18 %. Dieser Anteil steigt bei ventrikulärer Stimulation (VP) an und beträgt 35,62 % (Abbildung 14).

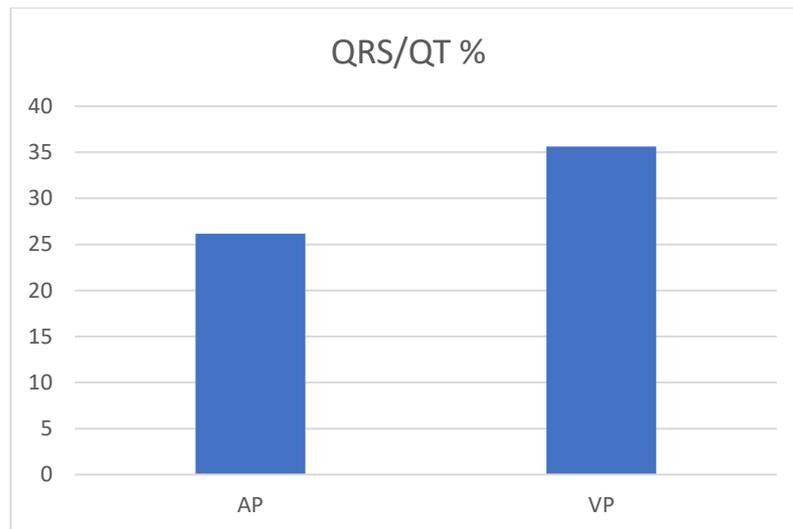


Abbildung 14 QRS/QT %

Somit ist die QT-Verlängerung bei VP hauptsächlich auf die QRS-Verbreiterung zurückzuführen.

5. 2 Die Formel

Um eine neue Formel zu entwickeln, führten wir in der Derivationskohorte eine lineare Regression durch, wobei die ventrikulär stimulierte QT-Zeit (QTventricular paced) als Prädiktor und die nicht stimulierte QT-Zeit (QTnon-paced) als Ergebnisvariable verwendet wurden. Die daraus abgeleitete Formel lautet:

$$\mathbf{QT_{non-paced} = 139.23 + 0.55 \times QT_{paced}}$$

Der Prädiktor QTpaced ist hochsignifikant mit einem p-Wert von < 0.001 . Ein wesentlicher Vorteil dieser Formel ist, dass sie unabhängig von der Herzfrequenz anwendbar ist, da alle Messungen bei gleicher HR durchgeführt wurden. Die Formelwerte können bei Bedarf gerundet werden, wobei die Schätzung im Durchschnitt nur um 0.23 ms zu niedrig ausfällt – ein Unterschied, der als vernachlässigbar angesehen werden kann.

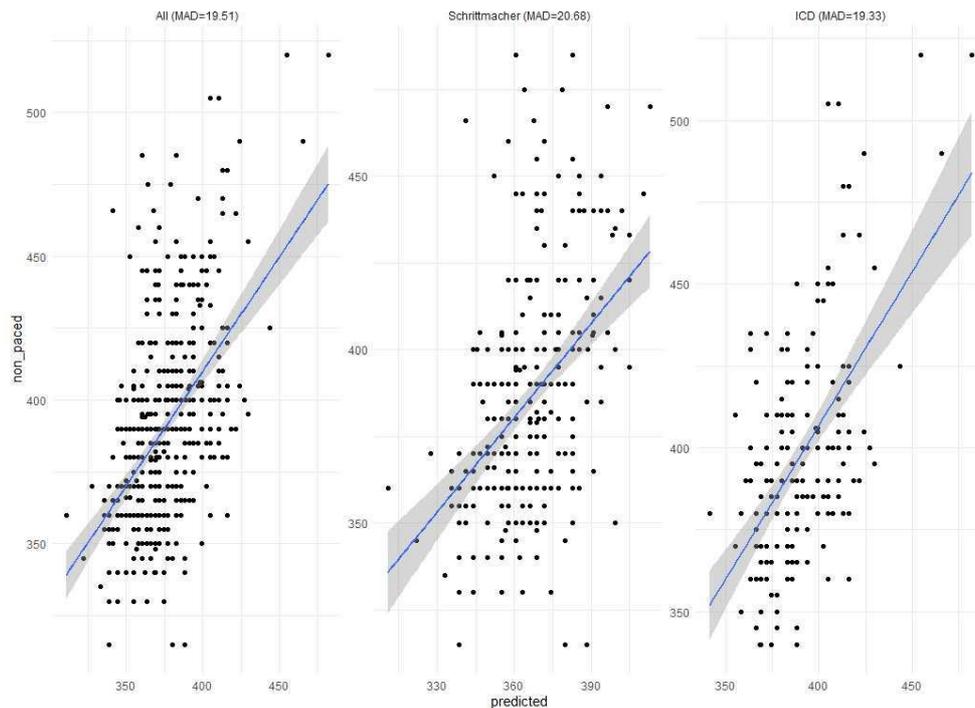


Abbildung 15 MAD Plots

MAD-Kennwert über Plots steht für Mittlere absolute Abweichung vom Median (Median Absolute Deviation), also um wie viel ms sich die Vorhersage im Mittel verschätzt. Bei den Plots sind auf der x-Achse die vorhergesagten Werte und auf der y-Achse die Abweichungen der vorhergesagten Werte von tatsächlichen Werten (= Residuen). Oben steht neben des Devices in Klammern die Vorhersagegüte, angegeben mit Mean Absolute Deviation (= je kleiner der Wert, desto genauer die Vorhersage)

5. 3 Evaluation der Formel in der Validierungspopulation

Die entwickelte Formel wurde an einer Validierungspopulation von 487 Personen getestet. Diese Population hatte ein Durchschnittsalter von $71 \pm 12,9$ Jahren (SD), wobei 72 % der Patienten männlich waren. Diese Population wurde anhand der Stimulationsfrequenz in 2 Gruppen unterteilt (214 Patienten mit VP 80 bpm und 273 Patienten bei VP 100 bpm). Die EKG-Messungen für die Derivations- und Validierungspopulation sind in Tabelle 8 gelistet.

In der Validierungspopulation (VP 80bpm) lässt sich auch die QT-Verlängerung bei der VP auf die QRS-Verbreiterung zurückführen (Tabelle 7, Abbildung 16)

	AP	VP	delta	delta %
QRS ms	96,77	148,61	51,84	65,12%
JT ms	293,45	289,16	-4,29	101,48%
QT ms	389,93	437,56	47,63	89,11%

Tabelle 7 QRS, JT und QT-Messunegn in nonpaced und VP 80/min (Validatiosgruppe)

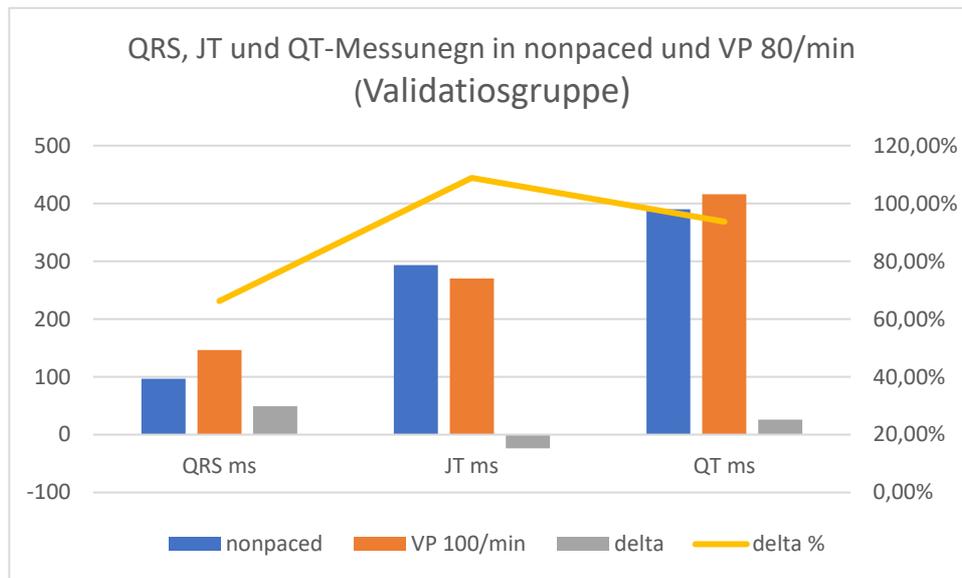


Abbildung 16 QRS, JT und QT-Messunegn in nonpaced und VP 80/min (Validatiosgruppe)

Die Validierungspopulation wurde in Subgruppen aufgeteilt, darunter All/All, Männer/Frauen, septale/apikale RV-Sonden und Kategorien nach Gerätetyp (ICD/PM). In der Gesamtpopulation (All/All) wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,5$ berechnet, der auf eine durchschnittliche Abweichung hinweist. Dieser Korrelationskoeffizient war statistisch hochsignifikant mit $p \leq 0,0001$. Dies zeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen QTventricular-paced und QTnon-paced in dieser Population besteht (Tabelle 9).

Related to ECG Derivative Group		Related to ECG Validation Group	
HR non-paced /min	67,94 ± 8,4	HR non-paced /min	67,3 ± 10,4
HR AP; VP 1: 80bpm 2: 90 bpm — no. (%)	1: 55 (55), 02: 45 (45)	QRS non-paced (ms)	96,77 ± 12,2
QRS non v-paced (ms)	98,35 ± 9,9	VP by HR 1- 80 bpm, 2: 100 bpm — no. (%)	1: 214 (44), 2: 273 (56)
QRS atrial-paced (ms)	98,21 ± 10,3	QRS paced (ms) 80/min	148,61 ± 21,5
QRS ventriculer-paced (ms)	152,41 ± 19,2	QRS paced (ms) 100/min	146,14 ± 20,4
Δ QRS paced (ms) AP	- 0,21 ± 5,3	Δ QRS ms 80/min	52,1 v 21,6
Δ QRS paced (ms) VP	53,95 ± 19,8	Δ QRS ms 100/min	49,16 ± 20,3
QT non-paced (ms)	381,5 ± 38,45	QT non-paced ms	389,93 ± 34,3
QTc non-paced (ms) (Bazett formula)	404,7 ± 35,9	QTc non-paced ms (Bazett formula)	411,29 ± 29,4
QT atrial-paced (ms)	375,05 ± 27,1	QT paced ms 80/min	437,56 ± 41,1
QTc atrial-paced (ms)	444,75 ± 33,5	QT paced ms 100/min	416,1 ± 35
QT ventriculer-paced (ms)	427,85 ± 30,8	QTc paced ms (Bazett formula) 80/min	505,5 ± 47,8
QTc ventriculer-paced (ms)	507,31 ± 39,6	QTc paced ms (Bazett formula) 100/min	536,84 ± 44,9
Δ QT AP (ms)	- 8,9 ± 18,6	Δ QT ms 80/min	45,9 ± 37,6
Δ QTc AP (ms)	36,2 ± 28,2	Δ QT ms 100/min	27,53 ± 34,2
Δ QT VP (ms)	42,45 ± 28,9	Δ QTc ms 80/min	94,1 ± 50,2
Δ QTc VP (ms)	99,98 ± 37,8	Δ QTc ms 100/min	125,65 ± 45,6
JT non-paced (ms)	285,35 ± 31,3	jT non-paced ms	293,45 ± 34,7
JT paced AP (ms)	276,95 ± 25,9	jT paced ms 80/min	289,16 ± 29,6
JT paced VP (ms)	275,91 ± 26,5	jT paced ms 100/min	269,81 ± 25,9
Δ JT AP 80 (ms)	- 8,83 ± 19,7	Δ jT ms 80 /min	- 6,25 ± 32,3
Δ JT VP 80-90 (ms)	- 8,63 ± 27	Δ jT ms 100 /min	-22,11 ± 30,2

Tabelle 8 EKG-Messungen

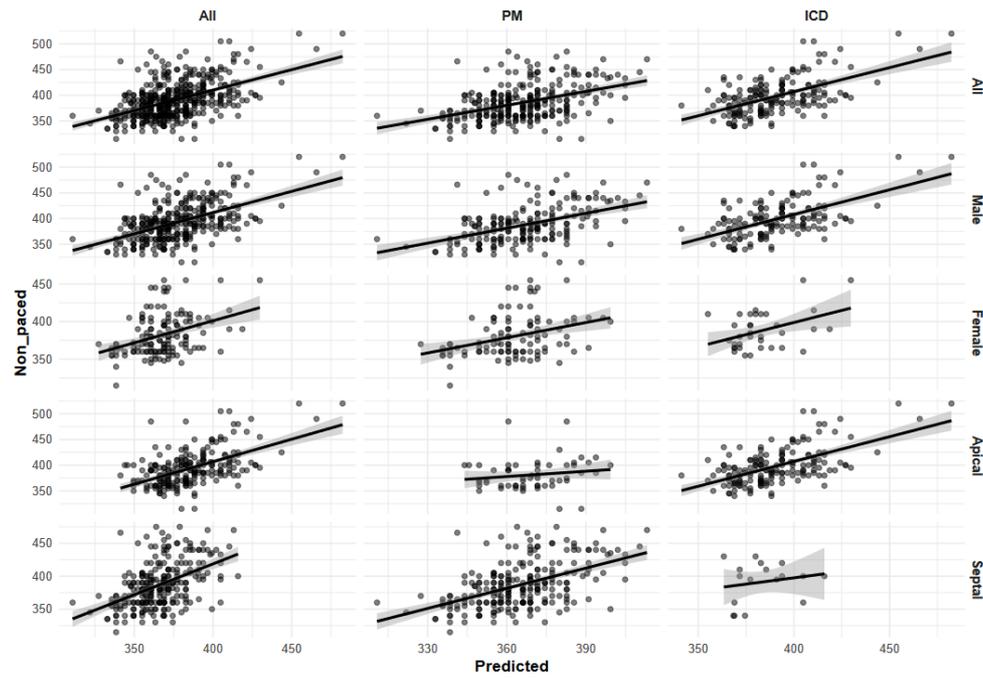


Abbildung 17 Scatter plots zeigen die Beziehung zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Non-paced-Werten mit der Punktwolke und der Regressionsgeraden

In allen Subgruppen lag der Korrelationskoeffizient $r > 0,5$, mit Ausnahme von zwei nicht signifikanten Korrelationen. Diese Ausnahmen können auf die kleinere Stichprobengröße zurückgeführt werden: Apical PM ($n = 57$) und Septal ICD ($n = 17$). In beiden Fällen liegt die Stichprobengröße unter der berechneten Mindestgröße von $n = 62$, die für aussagekräftige Ergebnisse gemäß der Definition von Cohen erforderlich ist (84)

	All	PM	ICD
All	$r=0.50$, [95% CI: 0.43, 0.57], $p<0.0001$ ($n=487$)	$r=0.45$, [95% CI: 0.35, 0.53], $p<0.0001$ ($n=302$)	$r=0.56$, [95% CI: 0.46, 0.66], $p<0.0001$ ($n=185$)
Male	$r=0.52$, [95% CI: 0.44, 0.59], $p<0.0001$ ($n=349$)	$r=0.47$, [95% CI: 0.35, 0.57], $p<0.0001$ ($n=199$)	$r=0.57$, [95% CI: 0.45, 0.67], $p<0.0001$ ($n=150$)
Female	$r=0.37$, [95% CI: 0.22, 0.51], $p<0.0001$ ($n=138$)	$r=0.35$, [95% CI: 0.16, 0.51], $p=0.0003$ ($n=103$)	$r=0.42$, [95% CI: 0.10, 0.66], $p=0.0127$ ($n=35$)
Apical	$r=0.55$, [95% CI: 0.45, 0.63], $p<0.0001$ ($n=225$)	$r=0.16$, [95% CI: -0.11, 0.40], $p=0.2464$ ($n=57$)	$r=0.59$, [95% CI: 0.48, 0.68], $p<0.0001$ ($n=168$)
Septal	$r=0.48$, [95% CI: 0.38, 0.57], $p<0.0001$ ($n=262$)	$r=0.51$, [95% CI: 0.41, 0.59], $p<0.0001$ ($n=245$)	$r=0.19$, [95% CI: -0.32, 0.61], $p=0.4747$ ($n=17$)

Tabelle 9 „r [95% CI], p (n)“ enthält die Pearson correlation coefficients (r) sowie deren 95%-Konfidenzintervalle und das dazugehörige p-Niveau (bei Werten unter 0.0001 steht $p<0.0001$)

Die r-Werte sind in dem Forest Plot (Abbildung 18), je nach Subgruppen aufgeschlüsselt. Hier sehen wir, wie gerade erklärt der r-Wert bei der Gesamtpopulation von 0,5 (mit Rot markiert).

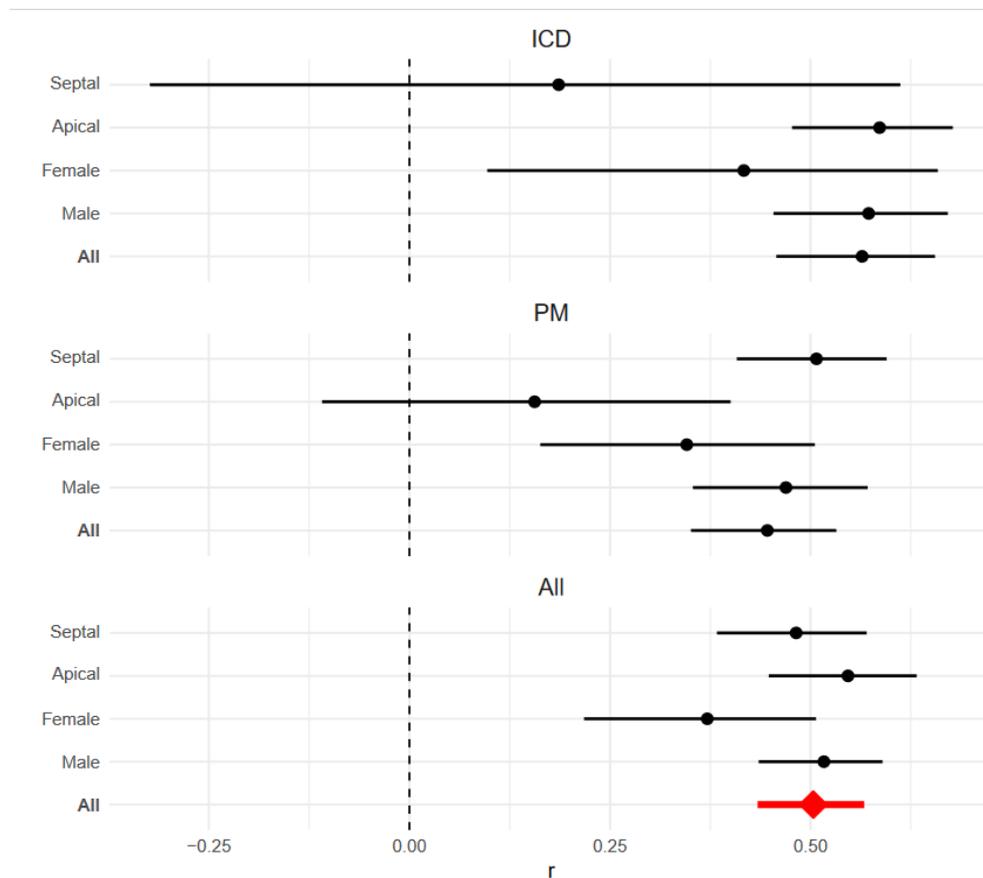


Abbildung 18 Forest Plot veranschaulicht die Korrelationskoeffizienten in Form eines Forest Plots. Hierbei stellt der Punkt r dar und die Balken die 95% Konfidenzintervalle.

Die durchschnittliche Abweichung zwischen vorhergesagte und tatsächliche QT-Zeit konnte in Bland-Altman Plots (Abbildung 16) gezeigt werden. Die durchgezogene Linie liegt bei der durchschnittlichen Abweichung und die gestrichelten Linien bei $\text{mean} \pm 1,96 \cdot \text{sd}$. Diese wird in der (Tabelle 10) erklärt. Die durchschnittliche Abweichung zwischen den vorhergesagten und tatsächlichen Werten in der Gesamtpopulation beträgt -15,21 ms, was einer durchschnittlichen Überschätzung von etwa 15 ms entspricht. Dieser Effekt ist jedoch in den Subgruppen weniger ausgeprägt, insbesondere bei Frauen, während er bei der septalen Sondenposition stärker hervorsteht.

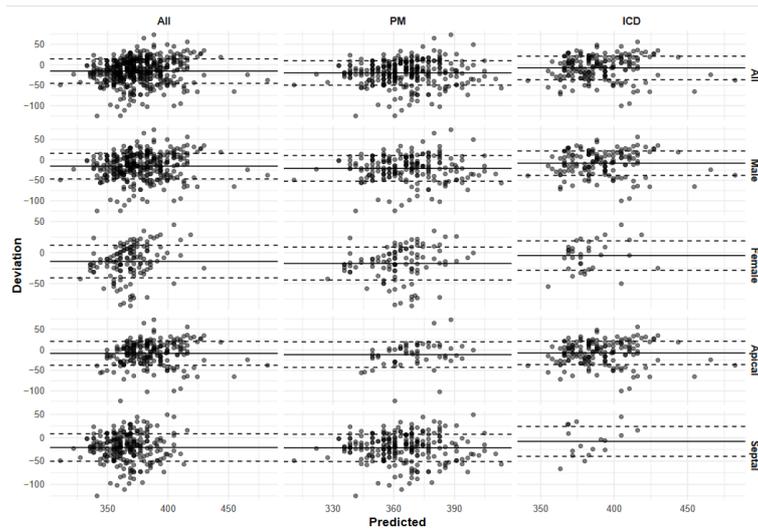


Abbildung 19 Bland-Altman Plots zeigen wie sich die Abweichungen über die Spanne der vorhergesagten Non-paced-Werte verteilen

	All	PM	ICD
All	-15.21 [-73.88, 43.46]	-19.88 [-78.3, 38.54]	-7.6 [-63.7, 48.5]
Male	-15.52 [-76.81, 45.77]	-21 [-82.51, 40.51]	-8.25 [-66.44, 49.94]
Female	-14.43 [-66.07, 37.21]	-17.7 [-69.67, 34.27]	-4.8 [-51.21, 41.61]
Apical	-8.61 [-65.6, 48.38]	-11.68 [-72.73, 49.37]	-7.57 [-63.15, 48.01]
Septal	-20.88 [-78.8, 37.04]	-21.79 [-79.07, 35.49]	-7.83 [-70.61, 54.95]

Tabelle 10 mean und $1,96sd$ enthält die durchschnittliche Abweichung zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Non-paced-Werten sowie $mean \pm 1,96*sd$ in Klammern. Werte in ms

6 Diskussion

Da das QT-Intervall sowohl die Zeit für die ventrikuläre Depolarisation als auch die Repolarisation umfasst (85), kann die Beurteilung der ventrikulären Repolarisation allein durch die Messung des QT-Intervalls bei Vorliegen eines breiten QRS-Komplexes unzuverlässig sein. Wir haben daher eine neue Formel entwickelt, die es ermöglicht, das QT-Intervall bei Patienten ohne Stimulation anhand des QT-Intervalls unter RVP vorherzusagen. Diese wurde in einer großen Patientenkohorte validiert und zeigte eine hohe Korrelation und Genauigkeit.

Die Verbreiterung des QRS-Komplexes - im Rahmen eines kompletten Linksschenkelblocks bzw. wie prinzipiell bei RVP führt zu QT-Intervall-Verlängerung ohne signifikante Veränderung der Repolarisationsdauer (86). Daher empfehlen die AHA / ACC / HRS für die standardisierte EKG-Interpretation bei Vorliegen einer intraventrikulären Leitungsverzögerung die Verwendung der JT-Zeit zur Beurteilung der Repolarisation (87). Im Gegensatz zum QT-Intervall ist das JT-Intervall, das nur die Repolarisationszeit misst, bei RVP nicht verlängert (24,88). Diese haben wir auch in unseren Data beobachtet (Tabelle 8). Jedoch soll das JT-Intervall auch nach Herzfrequenz korrigiert werden. Das korrigierte JTc-Intervall kann ähnlich wie das QTc-Intervall mit der Formel von Bazett berechnet werden. Tsai et al. (89) wiesen eine ausgezeichnete Korrelation mit dem berechneten JTc mit einem vereinfachten, abgeleiteten JTc-Wert nach, der durch Subtraktion des QRS-Intervalls vom QTc ($JTc = QTc - QRS$) ermittelt wurde. Allerdings ist die JT- bzw. JTc-Zeit eine indirekte Messung, basiert auf QT- bzw. QTc-Zeit. Somit ist QT-Bestimmung essenziell, unabhängig von der gewählten Methode zur Bestimmung der ventrikulären Repolarisation und muss für jegliche Methoden beurteilt werden.

Die Bestimmung des QT-Intervalls während der RVP ist entscheidend für das Verständnis der potenziellen Arrhythmierisiken und das Management der durch die Stimulation verursachten Veränderungen der Erregungsleitung. Das QT-Intervall kann durch die RVP verlängert werden und wird insbesondere durch den Stimulationsort erheblich beeinflusst, z. B. bei septaler oder apikaler Stimulation, wo die ventrikuläre Erregungsausbreitung unterschiedlich beeinflusst wird (86). In unserer Studie, die die RV-Sondenlage untersuchte, zeigte sich in einem erweiterten Modell, das die Position der RV-Sonde als Kovariate einbezog, kein signifikanter Einfluss.

Für die Korrektur der Herzfrequenz wurden mehrere Formeln vorgeschlagen, wobei es keinen allgemein akzeptierten Standard gibt (12,13,86,90–92). Die Formel von Bazetts wird am häufigsten von Klinikern und EKG-Computern zur Korrektur der Herzfrequenz verwendet (93,94). Die Daten sind uneinheitlich, aber mehrere Studien haben die Unterlegenheit der Bazett-Methode nachgewiesen (95–98). Mit der zusätzlichen Variable RVP wird die Herzfrequenz-Korrektur immer komplizierter. Deshalb haben wir eine einfache Formel und vor allem unabhängig von HR und validiert zur Prädikation der QT-Zeit während der VP. Wichtig ist, dass unsere Formel einfach und unabhängig von Herzfrequenz ist und kann als optimale Methode zur Schätzung des QT-Intervalls bei Patienten mit VP vorgeschlagen, da sie eine relativ starke Korrelation mit dem QT ohne rechtsventrikuläre Stimulation aufweist.

In einer Reihe von Studien wurde versucht, die durch die Stimulation verursachte Verlängerung der QRS-Dauer zu korrigieren, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen. Bogossian et al. verglichen die intrinsische Erregungsleitung mit der RVP zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Untersuchung und stellten fest, dass die Stimulation die QT um 48,5 % der stimulierten QRS-Breite verlängerte, und schlugen eine Formel zur Schätzung einer modifizierten QT vor: $QT_m = QT_{paced} - 48,5 \% *$

QRSpaced (24). Die „Bogossian“-Formel erwies sich als eine zuverlässige Methode zur Schätzung des QT-Intervalls bei Patienten mit Herzinsuffizienz und RVP (83). Die Untersucher stellten jedoch fest, dass mit dieser Formel eine Überschätzung des QT-Intervalls um durchschnittlich 25 ms zu erwarten ist (83). In unserer Studie betrug die durchschnittliche Abweichung zwischen den vorhergesagten und tatsächlichen Werten in der Gesamtpopulation basierend auf unserer Formel 15,21 ms. Die geringste Überschätzung wurde in der Subgruppe ICD-Female mit -7,57 ms festgestellt, während die höchste Überschätzung in der Subgruppe Septal mit -21,79 ms lag. Anschließend führten wir eine Analyse durch, in der wir unsere Formel mit der „Bogossian“-Formel auf derselben Validierungskohorte verglichen. Der Density-Plot (Abbildung 20) zeigt die Abweichungen (Vorhergesagt – Gemessen) auf der x-Achse für beide Methoden. Zur Bewertung der Vorhersagegüte nutzten wir den Mean Absolute Deviation (MAD, „um wie viel weicht die Vorhersage im Durchschnitt ab?“) und den Mean Squared Deviation (MSD, ein Maß, das starke Abweichungen durch Quadrieren überproportional gewichtet). Für unsere Formel ergaben sich folgende Werte: MAD = 26,2 und MSD = 1170,5. Für die „Bogossian“-Formel lagen die Werte bei MAD = 39,9 und MSD = 2331,6. Damit schneidet unsere Formel in beiden Kriterien deutlich besser ab (Abbildung 20). Die Ergebnisse zeigen, dass beide Methoden im niedrigen und hohen Bereich die QTnon-paced-Werte überschätzen. Insgesamt liegen jedoch die Datenpunkte unserer Formel näher an der Null, was bedeutet, dass unsere Methode genauer die tatsächlichen Werte abbildet.

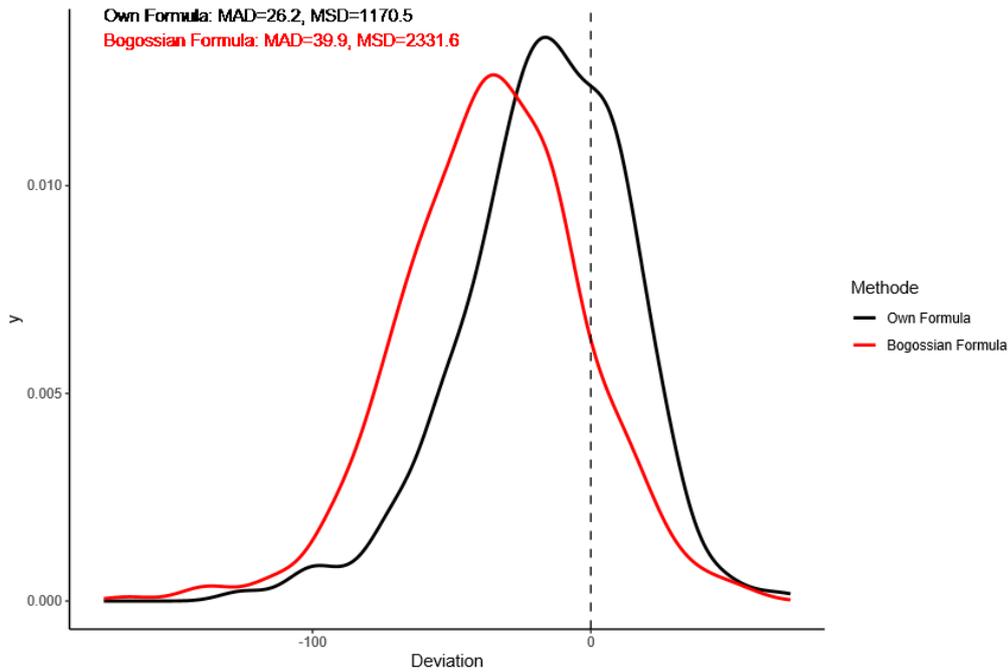


Abbildung 20 Density Plot: Zeigt die Abweichung (Vorhergesagt – Gemessen) auf der x-Achse für die beiden Methoden. MAD= Mean Absolute Deviation und MSD= Mean Squared Deviation

Im Scatter Plot (Abbildung 21) liegen auf der x-Achse die empirischen QTnon-paced-Werte und auf der y-Achse die Abweichung (Vorhergesagt – Gemessen).

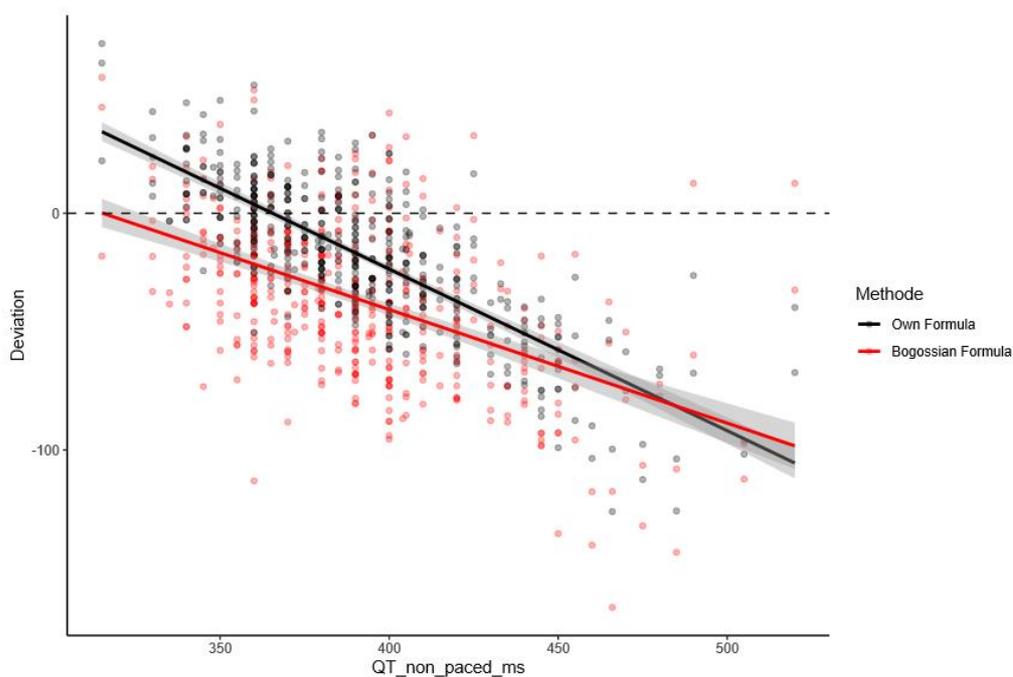


Abbildung 21 Scatter Plot: Auf der x-Achse liegen die empirischen QTnon-paced-Werte und auf der y-Achse die Abweichung (Vorhergesagt – Gemessen)

Wang et al. (99) haben ebenfalls eine Formel entwickelt: $QT_m = QT_{paced} - (0,86 * QRSpaced - 71)$. Diese Formel wurde aber nur bei 22 Patienten getestet (99). Chiladakis et al. (25) untersuchten das Ausmaß der QRS-Verlängerung mit VP bei unterschiedlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit normalem und verlängertem QT- Baseline-Wert mit intrinsischer Konduktion. Sie stellten fest, dass die Stimulation das QT-Intervall bei Patienten mit normaler Ausgangs-QT um durchschnittlich 43 ms und bei Patienten mit verlängerter QT um 37 ms verlängerte, und dass diese Verlängerung bei allen Stimulationsfrequenzen ohne Interaktion gleich war. Es ist jedoch unklar, inwieweit dies durch die QRS-Dauer bedingt war. Aufgrund dieser Stabilität der QRS-Verlängerung bei Stimulation über verschiedene Herzfrequenzen hinweg empfahlen die Autoren, das intrinsische QRS-Intervall durch Subtraktion von 43 ms bei Patienten mit normaler Ausgangs-QT und 37 ms bei Patienten mit verlängerter QT zu berechnen.

Wir stellten außerdem fest, dass sich während der atriale Schrittmacherstimulation ähnlich wie bei der intrinsischen Überleitung die QT- und JT-Intervalle mit steigender Herzfrequenz verkürzen, angenommen in der Validationsgruppe bei einer baseline Herzfrequenz ($67,9 \pm 8,4$ /min) im Vergleich zu den Messungen bei atrialer Stimulation bei HF von (80/min) wurde eine ΔQT von $-8,9 \pm 18,6$ sowie ΔJT von $-8,8 \pm 19,7$ ms beobachtet. Im Vergleich zur intrinsischen Reizleitung verlängerte die Ventrikuläre Stimulation jedoch das QT-Intervall, verringerte aber das JT-Intervall (ΔQT_p $42 \pm 28,9$ ms, ΔJT $-8,6 \pm 27$ ms).

Die Spline-Methode zur QT-Korrektur wurde entwickelt, indem ein geschlechtsangepasstes Spline-Regressionsmodell der QT-Intervalle aus einer großen US-Datenbank angepasst wurde. Die splinekorrigierte QT wurde dann durch Berechnung der Differenz zwischen der gemessenen QT und dem vorhergesagten Wert aus dem Regressionsspline bei der beobachteten Herzfrequenz und dem Geschlecht bestimmt, der

dann zu dem vorhergesagten Wert eines Mannes mit einer HF von 60 bpm als Ausgangswert addiert wurde. Im Test eliminierte die Spline-Methode den Einfluss der Herzfrequenz auf das QT-Intervall und war den 6 anderen Formeln, mit denen sie verglichen wurde, überlegen (100).

Limitationen

Es gibt Limitationen der Studie, die diskutiert werden müssen. Diese Formel wurde nicht bei CRT-Stimulation untersucht. Die neue Formel überschätzt das wahre QT-Intervall und kann als Sicherheitsmarge für die Risikoabschätzung bei der Therapie mit QT-verlängernden Medikamenten angesehen werden, andererseits birgt sie aber auch das Risiko eines ungerechtfertigten Abbruchs der medikamentösen Behandlung. In Anbetracht der eher geringen mittleren Abweichung von -15,21ms sollte dieser Aspekt jedoch nicht zu einem sofortigen Absetzen des Medikaments führen, insbesondere wenn keine Dynamik in der QT-Dauer beobachtet wird. Dennoch muss die systematische Überschätzung bei der Anwendung der neuen Formel beachtet werden.

Schlussfolgerung

Die Identifizierung einer QT-Verlängerung bei Patienten mit VP kann eine Herausforderung darstellen. Der Ansatz muss das arrhythmogene Risiko von Medikamenten, Risikofaktoren und der Stimulationstrategie berücksichtigen. Wir haben eine neue Formel entwickelt, mit der sich das QT-Intervall bei Patienten ohne Stimulation anhand des QT-Intervalls nach RV-Stimulation vorhersagt. Die Formel ist einfach zu anwenden und kann anhand nur QT-Intervall Bestimmung appliziert werden. Die Genauigkeit der Korrelation ist gut (p für den Prädiktor paced ist $< p 0,001$ mit einem r-Wert von 0,5).

Literaturverzeichnis

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
2. Elias P, Poterucha TJ, Rajaram V, Moller LM, Rodriguez V, Bhave S, et al. Deep Learning Electrocardiographic Analysis for Detection of Left-Sided Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Aug;80(6):613–26.
3. Bernardini A, Crotti L, Olivotto I, Cecchi F. Diagnostic and prognostic electrocardiographic features in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements*. 2023 Apr 26;25(Supplement_C):C173–8.
4. Lange RA, Hillis LD. Acute Pericarditis. *New England Journal of Medicine*. 2004 Nov 18;351(21):2195–202.
5. Hassing GJ, van der Wall HEC, van Westen GJP, Kemme MJB, Adiyaman A, Elvan A, et al. Blood pressure-related electrocardiographic findings in healthy young individuals. *Blood Press*. 2020 Mar 3;29(2):113–22.
6. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Europace*. 2018 May 1;20(5):731–732an.
7. Bergmann VJF. *Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1960.
8. Padala SK, Cabrera J, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2021 Jan 12;44(1):15–25.
9. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1998 Jul 1;275(1):H301–21.
10. Zhao J, Butters TD, Zhang H, Pullan AJ, LeGrice IJ, Sands GB, et al. An Image-Based Model of Atrial Muscular Architecture. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Apr;5(2):361–70.
11. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 1993 Aug;72(6):B17–22.
12. FRIDERICIA LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand*. 1920 Jan 12;53(1):469–86.

13. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992 Sep;70(7):797–801.
14. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol.* 1993 Aug;72(6):B23–5.
15. Malik M. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart.* 2002 Mar 1;87(3):220–8.
16. Manion C V, Whitsett TL, Wilson MF. Applicability of correcting the QT interval for heart rate. *Am Heart J.* 1980 May;99(5):678.
17. Hopenfeld B, Ashikaga H. Origin of the Electrocardiographic U Wave: Effects of M Cells and Dynamic Gap Junction Coupling. *Ann Biomed Eng.* 2010 Mar 3;38(3):1060–70.
18. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar;53(11):982–91.
19. Postema PG, De Jong JSSG, Van der Bilt IAC, Wilde AAM. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm.* 2008 Jul;5(7):1015–8.
20. Martin Green AKWA. *Electrocardiography of Inherited Arrhythmias and Cardiomyopathies: From Basic Science to Clinical Practice.* Springer International Publishing, 2020;
21. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014 May 31;10(3):287–94.
22. Pai GR, Rawles JM. The QT interval in atrial fibrillation. *Heart.* 1989 Jun 1;61(6):510–3.
23. Tooley J, Ouyang D, Hadley D, Turakhia M, Wang P, Ashley E, et al. Comparison of QT Interval Measurement Methods and Correction Formulas in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019 Jun;123(11):1822–7.
24. Bogossian H, Frommeyer G, Ninios I, Hasan F, Nguyen QS, Karosiene Z, et al. New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2273–7.
25. Chiladakis JA, Kalogeropoulos A, Zagkli F, Koutsogiannis N, Chouchoulis K, Alexopoulos D. Facilitating assessment of QT interval duration during ventricular pacing. *EP Europace.* 2013 Jun;15(6):907–14.
26. Chakravarty S, Kluger J, Chhabra L, Ramu B, Coleman C. Corrected QT in Ventricular Paced Rhythms: What Is the Validation for Commonly Practiced Assumptions? *Cardiology.* 2015;130(4):207–10.

27. Chakravarty S, Kluger J, Chhabra L, Ramu B, Coleman C. Corrected QT in Ventricular Paced Rhythms: What Is the Validation for Commonly Practiced Assumptions? *Cardiology*. 2015;130(4):207–10.
28. Sriwattanakomen R, Mukamal KJ, Shvilkin A. A novel algorithm to predict the QT interval during intrinsic atrioventricular conduction from an electrocardiogram obtained during ventricular pacing. *Heart Rhythm*. 2016 Oct;13(10):2076–82.
29. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2181–4.
30. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, el Kadi S, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation*. 2018 Nov 20;138(21):2345–58.
31. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013 Oct 2;34(40):3109–16.
32. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA*. 2003 Apr 23;289(16).
33. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem Long QT Syndrome Genetic Testing for Sudden Unexplained Death in the Young. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan;49(2):240–6.
34. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AAM. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul;62(3):169–80.
35. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *New England Journal of Medicine*. 2004 Mar 4;350(10):1013–22.
36. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019 May 2;8(2):122–30.
37. Bloomfield D, Kost J, Ghosh K, Hreniuk D, Hickey L, Guitierrez M, et al. The Effect of Moxifloxacin on QTc and Implications for the Design of Thorough QT Studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Oct 26;84(4):475–80.
38. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009 May;6(5):711–5.
39. Yang T, Chun YW, Stroud DM, Mosley JD, Knollmann BC, Hong C, et al. Screening for Acute I_{Kr} Block Is Insufficient to Detect Torsades de Pointes Liability. *Circulation*. 2014 Jul 15;130(3):224–34.
40. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):199.

41. Drici MD, Clément N. Is Gender a Risk Factor for Adverse Drug Reactions? *Drug Saf.* 2001;24(8):575–85.
42. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar;55(9):934–47.
43. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de Pointes Due to Noncardiac Drugs. *Medicine.* 2003 Jul;82(4):282–90.
44. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Oct 13;142(15).
45. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2011 Aug;8(8):1308–39.
46. Wei H, Wu J, Liu Z. Studying KCNQ1 Mutation and Drug Response in Type 1 Long QT Syndrome Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. In 2018. p. 7–28.
47. Duncan G, Firth K, George V, Hoang MD, Staniforth A, Smith G, et al. Drug-Mediated Shortening of Action Potentials in LQTS2 Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cells Dev.* 2017 Dec;26(23):1695–705.
48. Gong Q, Zhou Z. Nonsense-Mediated mRNA Decay of hERG Mutations in Long QT Syndrome. In 2018. p. 37–49.
49. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello Raimundo R, da Costa de Rezende Barbosa MP, Esposito Sorpreso IC, de Abreu LC. The congenital long QT syndrome Type 3: An update. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2018 Jan;18(1):25–35.
50. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation.* 2018 Sep 25;138(13).
51. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, Lee KN, Shim J, Ahn HS, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Oct 23;12(10):e0185680.
52. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome. *Circulation.* 2001 Jan 2;103(1):89–95.
53. Thorsen K, Dam VS, Kjaer-Sorensen K, Pedersen LN, Skeberdis VA, Jurevičius J, et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome. *Nat Commun.* 2017 Nov 22;8(1):1696.

54. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, et al. Novel Insight Into the Natural History of Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr;63(13):1300–8.
55. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*. 2007 May;40(3):228-234.e8.
56. Cross B, Homoud M, Link M, Foote C, Garlitski AC, Weinstock J, et al. The short QT syndrome. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2011 Jun 14;31(1):25–31.
57. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb;57(7):802–12.
58. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997–4126.
59. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggreffe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006 Sep 4;27(20):2440–7.
60. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Tülümen E, Rudic B, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome: Clinical Profile and Outcome. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;7(23).
61. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug;58(6):587–95.
62. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Kostopoulou A, Marino M, Monteforte N, et al. Hydroquinidine Prevents Life-Threatening Arrhythmic Events in Patients With Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec;70(24):3010–5.
63. El-Battrawy I, Besler J, Li X, Lan H, Zhao Z, Liebe V, et al. Impact of Antiarrhythmic Drugs on the Outcome of Short QT Syndrome. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 2;10.
64. Malik M. Drug-Induced QT/QTc Interval Shortening: Lessons from Drug-Induced QT/QTc Prolongation. *Drug Saf*. 2016 Jul 11;39(7):647–59.
65. Zoll PM. Resuscitation of the Heart in Ventricular Standstill by External Electric Stimulation. *New England Journal of Medicine*. 1952 Nov 13;247(20):768–71.
66. C. N. Smyth. *Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics*. Paris; 1959.

67. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39(7):508–79.
68. MOND HG, PROCLEMER A. The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009—A World Society of Arrhythmia’s Project. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011 Aug 27;34(8):1013–27.
69. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, et al. Permanent Leadless Cardiac Pacing. *Circulation*. 2014 Apr 8;129(14):1466–71.
70. Knops RE, Tjong FVY, Neuzil P, Sperzel J, Miller MA, Petru J, et al. Chronic Performance of a Leadless Cardiac Pacemaker. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr;65(15):1497–504.
71. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Chan JYS, Ritter P, Johansen JB, et al. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Jan;6(1):94–106.
72. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug;74(7):932–87.
73. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427–520.
74. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):357–62.
75. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-Chamber versus Dual-Chamber Pacing for High-Grade Atrioventricular Block. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jul 14;353(2):145–55.
76. Nielsen JC, Thomsen PEB, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011 Mar 2;32(6):686–96.
77. Jarcho JA. Resynchronizing Ventricular Contraction in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005 Apr 14;352(15):1594–7.
78. Chung MK, Patton KK, Lau CP, Dal Forno ARJ, Al-Khatib SM, Arora V, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023 Sep;20(9):e17–91.
79. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan;61(3):e6–75.

80. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, Sharma PS, Tung R, Huang W, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm*. 2018 Mar;15(3):460–8.
81. Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019 Dec;16(12):1791–6.
82. Keene D, Anselme F, Burri H, Pérez ÓC, Čurila K, Derndorfer M, et al. Conduction system pacing, a European survey: insights from clinical practice. *Europace*. 2023 May 19;25(5).
83. FROMMEYER G, BOGOSSIAN H, PECHLIVANIDOU E, CONZEN P, GEMEIN C, WEIPERT K, et al. Applicability of a Novel Formula (*Bogossian formula*) for Evaluation of the QT-Interval in Heart Failure and Left Bundle Branch Block Due to Right Ventricular Pacing. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017 Apr 3;40(4):409–16.
84. Gignac GE, Szodorai ET. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Pers Individ Dif*. 2016 Nov;102:74–8.
85. Kautzner J. QT Interval Measurements. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(3):273–7.
86. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol*. 2004 Apr;93(8):1017–21.
87. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*. 2009 Mar 17;119(10).
88. Tabatabaei P, Keikhavani A, Haghjoo M, Fazelifar A, Emkanjoo Z, Zeighami M, et al. Assessment of QT and JT Intervals in Patients With Left Bundle Branch Block. *Res Cardiovasc Med*. 2016 May;5(2):e31528.
89. Tsai SF, Houmsse M, Dakhil B, Augostini R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, et al. QTc compared to JTc for monitoring drug-induced repolarization changes in the setting of ventricular pacing. *Heart Rhythm*. 2014 Mar;11(3):485–91.
90. Karjalainen J, Viitasalo M, Mänttari M, Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun;23(7):1547–53.
91. Nouraei H, Bennett M, Rabkin S. Value of the New Spline QTc Formula in Adjusting for Pacing-Induced Changes in Heart Rate. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:1–8.

92. BAZETT HC. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1997 Apr 27;2(2):177–94.
93. CHILADAKIS J, KALOGEROPOULOS A, ARVANITIS P, KOUTSOGIANNIS N, ZAGLI F, ALEXOPOULOS D. Preferred QT Correction Formula for the Assessment of Drug-Induced QT Interval Prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Aug 3;21(8):905–13.
94. Kawataki M, Kashima T, Toda H, Tanaka H. Relation between QT interval and heart rate. Applications and limitations of Bazett's formula. *J Electrocardiol*. 1984 Jan;17(4):371–5.
95. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 13;5(6).
96. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*. 2004 Oct;37:81–90.
97. Strohmer B, Schernthanere C, Paulweber B, Pichler M. Gender-specific comparison of five QT correction formulae in middle-aged participants in an atherosclerosis prevention program. *Med Sci Monit*. 2007 Apr;13(4):CR165-71.
98. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RKR. Comparison of Formulas for Calculation of the Corrected QT Interval in Infants and Young Children. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):960-964.e2.
99. WANG B, ZHANG L, CONG P, CHU H, LIU Y, LIU J, et al. A New Formula for Estimating the True QT Interval in Left Bundle Branch Block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Jun 18;28(6):684–9.
100. Rabkin SW, Szefer E, Thompson DJS. A New QT Interval Correction Formulae to Adjust for Increases in Heart Rate. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Jul;3(7):756–66.

Publikationen

Das Skript befindet sich derzeit in der Entwurfsphase.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Amr Abdin für seine unermüdliche Unterstützung bedanken. Ohne ihn wäre das Projekt nicht möglich gewesen. Er war stets für mich da, hat mich motiviert und mir immer zur Seite gestanden, auch wenn es mal schlechtere Momente gab. Ich habe es nie als gegeben hingenommen. Vielen Dank Amr.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Prof. Böhm, nicht nur für die Unterstützung bei der Promotion, sondern auch für die tägliche Betreuung als Mitarbeiter unter seiner Leitung.

Danke an alle Freunde und Mitstreiter, die mich auch in schwierigen Zeiten getragen und immer wieder aufgemuntert haben.

Dankbar bin ich meinen Eltern, Geschwistern und Schwiegereltern, die mich während meiner gesamten Studiums- und Ausbildungszeit trotz der Entfernung von mehreren tausend Kilometern vorbehaltlos unterstützt und es mir ermöglicht haben, meine Ziele zu verfolgen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner wunderbaren Frau Aseel und meiner kleinen Tochter Muna. Eure unermüdliche Unterstützung, Geduld und Liebe haben mir die Kraft gegeben, diese Doktorarbeit fertigzustellen. Aseel, Deine ständige Ermutigung und Dein Verständnis haben mir geholfen, auch in den schwierigsten Zeiten weiterzumachen. Du warst mein Anker und ohne Dich wäre dieser Erfolg nicht möglich gewesen.

Tag der Promotion: 15.Mai 2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: PD Dr. Amr Abdin

Prof. Dr. Prof. Dr. Gloria Färber