

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

# Automatische vs. Manuelle QTc-Zeit Messung bei Patienten mit Genetisch Gesichertem Long-QT-Syndrom

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Benjamin Neumann  
aus Eggenfelden

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

PD. Dr. med. Moritz Sinner, M.P.H. (Harvard)

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Ellen Hoffmann

PD Dr. Matthias Angstwurm

Prof. Dr. Nikolaus Haas

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2018

## Zusammenfassung

### ***Automatische vs. Manuelle QTc-Zeit Messung bei Patienten mit Genetisch Gesichertem Long-QT-Syndrom***

**Einleitung:** Das Long-QT-Syndrom (LQTS) ist eine genetische Herzerkrankung, die mit einer erhöhten Inzidenz lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen und der Gefahr eines plötzlichen Herztodes assoziiert ist. Goldstandard zur Bestimmung der QTc-Zeit ist die manuelle Messung durch die Tangenten-Methode. Automatische Messungen durch EKG-Geräte sind häufig falsch und können zu Fehldiagnosen führen. Ziel dieser Untersuchung ist die Evaluierung der Übereinstimmung von manueller und automatischer QTc-Zeit-Messung bei Patienten mit genetisch gesichertem LQTS und die Identifizierung eines sinnvollen QTc-Cut-Off-Wertes für das Screening nach LQTS

**Methoden:** Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten der LQTS-Spezialambulanzen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München und des Academic Medical Center – AMC eingeschlossen. Von allen Patienten der vier Studiengruppen (LQTS1, LQTS2, LQTS3, kein LQTS) wurde ein Index-EKG bei noch therapienaiven Patienten geschrieben und durch einen erfahrenen Untersucher mittels Tangenten-Methode und durch den automatischen Algorithmus des EKG-Gerätes vermessen.

Es erfolgte mittels Bland-Altman-Plots eine Übereinstimmungsanalyse beider Messmethoden, eine gruppenspezifische Auswertung sowie eine Subgruppenanalyse nach Hersteller und Herzfrequenz. Statistisch befinden sich 95% der Wertepaardifferenzen zweier Messmethoden innerhalb der Limits of Agreement (LoA) der Bland-Altman-Plots. LoA  $\geq \pm 15$ ms wurden als nicht hinreichend übereinstimmend bewertet.

Um einen Bereich potentieller Fehldiagnosen durch Messfehler zu identifizieren, wurden die LoA und der QTc Grenzwert für ein LQTS von 480ms addiert. Die tatsächliche Rate an Fehldiagnosen für ein LQTS durch die automatische Messung, wurde anhand der Reklassifikationen ermittelt. Sofern die genetische Diagnose (LQTS ja/nein) mit der Diagnose anhand der manuell gemessenen QTc-Zeit identisch war (LQTS: QTc > 480ms) und die automatische Messung eine gegenteilige Diagnose ergeben hätte, wurde dies als Reklassifikation definiert. Zur Identifizierung eines QTc-Cut-Off Wertes mit hoher

Sensitivität und Spezifität für ein genetisches LQTS wurden unterschiedliche QTc-Schwellenwerte analysiert.

**Ergebnisse:** Die Übereinstimmung zwischen manuell gemessener QTc-Zeit und automatisch berechneter QTc-Zeit war in der Gruppe der LQTS-Patienten (n=320) deutlich schlechter als in der Gruppe der Kontrollpatienten (n=360) (LoA: LQTS -59ms bis +60,9ms; Kontrollen -35,4ms bis +48,1ms), wobei die schlechteste Übereinstimmung bei Patienten mit LQTS 2 feststellbar war. Im Subkollektiv der mit GE-Geräten aufgezeichneten EKGs lagen die LoA bei LQTS Patienten (n=274) bei -61,1ms und +60,6ms sowie bei -35,3ms bis +48,4ms im Kontrollkollektiv (n=354). EKGs von GE ab dem Jahr 2003 erbrachten LoA im Kollektiv der LQTS-Patienten von -57,9ms bis 60,4ms und bei Kontrollpatienten von -28,4ms bis 45,9ms. In der herzfrequenzabhängigen Subanalyse zeigten sich die größten Differenzen beider Messmethoden bei normofrequenten EKGs der LQTS Patienten mit LoA von -68,3ms bis 60,3ms.

Durch die manuelle QTc-Zeit-Messung wären mit einem Cut-Off bei 480ms 23,8% (N=76; 23,8% von 320) der Patienten korrekt als LQTS-Patienten, hinsichtlich ihrer genetischen Diagnose, identifiziert worden. Die automatische Messung hätte 34,2% (n=26) dieser korrekten Resultate falsch negativ gewertet, es hätte somit eine Reklassifikation stattgefunden. Bei manueller Messung ergab sich bei einem QTc-Cut-Off von 430ms eine Sensitivität von 74,1% mit einer Spezifität von 81,1%, bei 460ms und 480ms stieg die Spezifität auf 95% bzw. 98,6%, die Sensitivität fiel jedoch auf 40,3% bzw. 23,3%.

**Diskussion:** Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 680 EKGs von Patienten mit und ohne genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom untersucht. Dabei konnten zwei wesentliche Fragestellungen beantwortet werden. Zum einen konnte die methodische Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer QTc-Zeit-Messung überprüft und ein Bezug zu aktuellen Guidelines hergestellt werden. Zum anderen konnten, unabhängig von der Messmethode, QTc-Cut-Off-Werte mit optimalen Screening-Eigenschaften für LQTS-Patienten identifiziert werden.

Die Übereinstimmung beider Messmethoden war bei an LQTS erkrankten Patienten relevant schlechter als bei Gesunden, die klinisch noch tolerablen Schwankungsgrenzen der Differenzen von  $\pm 15$ ms wurden in beiden Gruppen deutlich überschritten. Da jedoch

Kontrollpatienten eine bessere Übereinstimmung zeigten, ist die wahrscheinlichste Ursache für die große Schwankungsbreite im Kollektiv der LQTS Patienten die zugrundeliegende Erkrankung der Patienten und damit die entsprechenden morphologischen EKG-Veränderungen.

Eine Hersteller- und Frequenz-abhängige Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass sich die Güte der Übereinstimmung beider Messmethoden nur geringfügig verbesserte, wenn EKGs des Geräteherstellers GE-Healthcare ausschließlich nach dem Jahr 2003 und damit nach der Einführung des aktualisierten *12 SL* QT-Auswertalgorithmus beurteilt wurden. Ein Herstellervergleich war aufgrund der geringen Gruppengröße anderer Hersteller nur eingeschränkt möglich. Die frequenzabhängige Subgruppenanalyse ergab, dass insbesondere bei normofrequenten und tachykarden EKGs von Long-QT-Patienten eine größere Differenz zwischen manueller und automatischer Messung besteht.

Zudem ergab sich aufgrund der festgestellten Messdifferenzen zwischen manueller und automatischer Methode ein Bereich zwischen 401ms und 528ms, in dem die Resultate der automatischen QTc-Messung im klinischen Alltag nochmals durch eine manuelle Kontrollmessung überprüft werden sollten, um falsch positive und falsch negative LQTS-Diagnosen zu verhindern. Von potentiellen Reklassifikationen aufgrund einer zu kurzen automatischen QTc-Messung sind insbesondere Patienten mit genetisch verifiziertem LQTS und einer automatisch errechneten QTc-Zeit knapp unter der Diagnoseschwelle von 480ms betroffen. Das Risiko für falsch positive Resultate bei Kontrollpatienten ist hingegen sehr gering. Hinsichtlich der Möglichkeit zum Screening nach Patienten mit LQTS ergab sich die sinnvollste Kombination aus Sensitivität (74,1%) und Spezifität (81,1%) bei einem Cut-Off der manuell gemessenen QTc-Zeit von 430ms.

Die Identifizierung der entsprechenden Risikogruppen für methodische Fehldiagnosen (automatisch berechnete QTc-Zeit zwischen 401ms und 528ms) stellt im klinischen Alltag ein nützliches Werkzeug dar, um möglichst viele falsch positive oder falsch negative Resultate zu verhindern. Eine entsprechende Beachtung könnte dazu beitragen mehr Patienten mit genetischem Long-QT-Syndrom als solche zu identifizieren und sie in der Folge durch eine adäquate medikamentöse Therapie vor lebensbedrohlichen Komplikationen zu schützen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Long-QT-Syndrom	2
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Elektrophysiologie des Herzens	2
1.1.3	Genetik des Long-QT-Syndroms	4
1.1.4	EKG-Morphologie bei LQTS 1,2 und 3	7
1.1.5	Klinische Präsentation und Komplikationen des Long-QT-Syndroms	7
1.1.6	Differentialdiagnosen	10
1.1.7	Therapie	12
1.1.8	Diagnostik	14
1.1.9	Nomenklatur und Zeiten im Ruhe-EKG	18
1.2	Probleme bei der Diagnostik: Das Ende der T-Welle	23
1.3	Hypothesen	26
1.4	Ziele	26
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>27</b>
2.1	Allgemeines Studiendesign	27
2.1.1	Rekrutierung	28
2.1.2	Gruppen	29
2.1.3	Subgruppenanalyse	29
2.1.4	Klinische Daten	30
2.1.5	EKGs	30
2.2	Materialien	30
2.2.1	Software „ImageJ“	30
2.3	Prozeduren	31
2.3.1	Tangenten-Methode	32
2.3.2	Automatische Messung	33
2.4	Statistische Auswertung	34
2.4.1	Relativer Messfehler	34
2.4.2	Bland-Altman-Plot	35
2.4.3	Grenzwertanalyse der Wertepaar-differenzen beider QTc-Mess-Methoden	37
2.4.4	Analyse der Ausreißer	37
2.4.5	Notwendigkeit einer manuellen Kontrolle der automatischen QTc-Messung	38

2.4.6	Screening nach LQTS anhand der QTc-Zeit.....	38
2.4.7	Reklassifizierung aufgrund einer automatischen Fehlmessung .....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1	Beschreibung der Kohorte .....	42
3.2	EKG Geräte – Hersteller, Modelle und Aufzeichnungszeitraum.....	43
3.3	Vergleich der Messmethoden.....	45
3.3.1	Gesamtkohorte - QTc-Messmethodenvergleich.....	45
3.3.2	LQTS - QTc-Messmethodenvergleich.....	47
3.3.3	Subgruppe LQTS 1 – QTc-Messmethodenvergleich.....	48
3.3.4	Subgruppe LQTS 2 - QTc-Messmethodenvergleich .....	49
3.3.5	Subgruppe LQTS 3 - QTc-Messmethodenvergleich .....	50
3.3.6	Kontrollkohorte - QTc-Messmethodenvergleich .....	51
3.3.7	Gerätehersteller und Aufzeichnungszeitraum – QTc-Messmethodenvergleich .....	53
3.3.8	Frequenzabhängiger QTc-Messmethodenvergleich.....	55
3.3.9	Inter-Subgruppenanalyse der QTc-Messmethoden .....	57
3.3.10	Grenzwertanalyse der Wertepaar Differenzen beider QTc-Messmethoden.....	59
3.3.11	Weitere EKG Parameter - Vergleich automatische Messung vs. Tangenten- Methode im Gesamtkollektiv .....	60
3.3.12	Ausreißer - automatische Messung zu kurz.....	62
3.3.13	Ausreißer - automatische Messung zu lang.....	66
3.3.14	Notwendigkeit einer manuellen Kontrolle der automatischen QTc-Messung ....	72
3.3.15	Screening nach LQTS anhand der manuell gemessenen QTc-Zeit.....	75
3.3.16	Screening nach LQTS anhand der automatisch gemessenen QTc-Zeit.....	76
3.3.17	Reklassifizierung aufgrund einer automatischen Fehlmessung .....	77
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>101</b>
8.1	Standard Operating Procedures .....	101
8.1.1	Clinical data management .....	101
8.1.2	Measurements.....	106
8.1.3	Zusätzliche Subgruppenanalysen – QTc-Messmethoden-Vergleich.....	113
8.1.4	Eidesstattliche Versicherung.....	114

## Glossar und Abkürzungen

ACA	Aborted cardiac arrest - Überlebter plötzlicher Herztod
AUC	Area under the curve
Auto	Automatische QTc-Messung durch das EKG-Gerät
CPVT	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia - Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	Implantable cardioverter defibrillator - Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
JLNS	Jervell und Lange Nielsen Syndrom
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCSD	Left cardiac sympathetic denervation - Linkskardiale sympathische Denervation
LoA	Limits of agreement
LQTS	Long-QT-Syndrom
Man	Manuelle QTc-Messung mittels Tangenten-Methode
ms	Millisekunden
ns	Nicht signifikant
OHCA	Out of hospital cardiac arrest - Präklinischer Herzstillstand
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit nach BAZETT
RR	Relatives Risiko
RWS	Romano-Ward-Syndrom
SCD	Sudden cardiac death - Plötzlicher Herztod
SOP	Standard operating procedure - Protokoll zur standardisierten Vorgehensweise
SQTS	Short-QT-Syndrom
U-Test	Mann-Whitney-U-Test
VF	Ventricular fibrillation - Kammerflimmern
VT	Ventricular tachycardia - Ventrikuläre Tachykardie



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ionenströme einer Herzmuskelzelle (schematisch).....	4
Abbildung 2 T-Wellen Morphologie bei LQTS (21).....	7
Abbildung 3 ESC-Diagnosekriterien für ein LQTS (4).....	16
Abbildung 4 Das EKG und seine Abschnitte (41).....	21
Abbildung 5 Studiendesign.....	27
Abbildung 6 Messpunkte .....	31
Abbildung 7 Tangenten-Methode.....	32
Abbildung 8 Beispiel eines Bland-Altman-Plots .....	36
Abbildung 9 Beispiel einer ROC-Kurve .....	39
Abbildung 10 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im Gesamtkollektiv .....	46
Abbildung 11 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS-Kollektiv .....	47
Abbildung 12 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS 1-Kollektiv .....	48
Abbildung 13 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS 2-Kollektiv .....	49
Abbildung 14 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS 3-Kollektiv .....	50
Abbildung 15 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im Kontrollkollektiv.....	51
Abbildung 16 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs im LQTS-Kollektiv .....	53
Abbildung 17 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs im Kontrollkollektiv.....	53
Abbildung 18 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei AMEDTEC EKGs im LQTS-Kollektiv .....	54
Abbildung 19 Frequenzabhängiger QTc-Messmethodenvergleich – Bland-Altman-Plots.....	55
Abbildung 20 Inter-Subgruppenanalyse der QTc-Messmethoden .....	57
Abbildung 21 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen der Herzfrequenz .....	60
Abbildung 22 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen des PQ-Intervalls.....	61
Abbildung 23 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen des QRS-Komplexes im Gesamtkollektiv ..	61
Abbildung 24 Beispiel 1-12 Kanal EKG .....	63
Abbildung 25 Beispiel 1-Details.....	63
Abbildung 26 Beispiel 2-12 Kanal EKG .....	65
Abbildung 27 Beispiel 2-Details.....	65
Abbildung 28 Beispiel 3-12 Kanal EKG .....	67
Abbildung 29 Beispiel 3-Details.....	67
Abbildung 30 Beispiel 4-12 Kanal EKG .....	69
Abbildung 31 Beispiel 4-Details.....	69
Abbildung 32 Beispiel 5-12 Kanal EKG .....	71
Abbildung 33 Beispiel 5-Details.....	71

Abbildung 34 Methodische Messfehler – QTc-Kontrollbereich.....	74
Abbildung 35 ROC-Kurve – Manuelle QTc-Zeit als Klassifikator .....	75
Abbildung 36 ROC-Kurve – Automatische QTc-Zeit als Klassifikator .....	76
Abbildung 37 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs .....	113
Abbildung 38 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs .....	113

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Genetik des Long QT Syndroms.....	5
Tabelle 2 QTc Grenzwerte bei Korrektur nach Bazett (37) .....	15
Tabelle 3 Risikostratifizierung bei Verdacht auf Long-QT-Syndrom nach Schwartz et al.(38).....	17
Tabelle 4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
Tabelle 5 Klinische Charakteristiken .....	42
Tabelle 6 EKG Gerätehersteller .....	43
Tabelle 7 Frequenzabhängige Limits of Agreement.....	56
Tabelle 8 Grenzwertanalyse der absoluten Messfehler zwischen manueller und automatischer QTc-Messung .....	59
Tabelle 9 Beispiel 1- Methodendifferenz an einem LQTS 2 EKG.....	62
Tabelle 10 Beispiel 2 - Methodendifferenz an einem LQTS 2 EKG.....	64
Tabelle 11 Beispiel 3 - Methodendifferenz an einem LQTS 1 EKG.....	66
Tabelle 12 Beispiel 4 - Methodendifferenz an einem Kontroll-EKG.....	68
Tabelle 13 Beispiel 5- Methodendifferenz an einem Kontroll-EKG .....	70
Tabelle 14 Sensitivität und Spezifität der manuellen QTc-Zeit .....	76
Tabelle 15 Sensitivität und Spezifität der automatischen QTc-Zeit .....	77
Tabelle 16 Reklassifizierungen durch die automatische Messung bei manuell LQTS positiv klassifizierten EKGs .....	78
Tabelle 17 Reklassifizierungen durch die automatische Messung bei manuell LQTS negativ klassifizierten EKGs .....	79

## 1 Einleitung

Das Long-QT-Syndrom ist eine seltene Ionenkanalerkrankung des Herzens, die typischerweise mit einer verlängerten QTc-Zeit einhergeht und mit dem Auftreten lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen assoziiert ist.(1) Bei Patienten ohne therapeutische Intervention zeigte sich eine Letalitätsrate von 21% innerhalb eines Jahres nach erstmaliger Synkope (nach 3 Jahren: 26%, nach 15 Jahren: 53%).(2) Eine suffiziente Therapie reduziert die Mortalität auf etwa 1% im 15 Jahres Follow-Up. (3)

Entsprechend der ESC-Guidelines kann die Diagnose eines LQTS anhand der gemessenen QTc-Zeit im Ruhe-EKG gestellt werden ( $QTc\text{-Zeit} \geq 480\text{ms}$ ). (4) Die korrekte Definition des Endes der T-Welle und damit die exakte Bestimmung der QTc-Zeit, ist wesentliche Grundlage für eine korrekte Diagnose. Allerdings bleibt die Auswertung eines Ruhe EKGs und insbesondere die richtige Bestimmung des Endes der T-Welle häufig anspruchsvoll und fehlerhaft.(5) Die Tangenten-Methode als Technik zur Bestimmung des Endes der T-Welle ist klinisch etablierter Goldstandard und kann die Fehlerhäufigkeit reduzieren.(6)

Heutige EKG-Geräte bieten die Möglichkeit zur automatische Berechnung verschiedener EKG-Parameter inklusive der QTc-Zeit. Inwieweit die Resultate der manuellen Messung eines EKGs durch die Tangenten-Methode mit denen der automatischen Auswertung durch das EKG-Gerät im Kollektiv der Long-QT-Patienten übereinstimmen, ist unzureichend untersucht. Eine falsch gemessene QTc-Zeit kann direkten Einfluss auf die Diagnosestellung eines Long-QT-Syndrom nehmen und kann damit einerseits die therapeutische Intervention und andererseits das individuelle Risiko der Patienten für maligne Herzrhythmusstörungen durch Ausbleiben einer Therapie beeinflussen.

Neben der Konkordanz beider Messmethoden ist eine wesentliche Frage, inwieweit die QTc-Zeit geeignet ist, Patienten mit genetischem LQTS in einer Allgemeinpopulation zu identifizieren. Die Zweckmäßigkeit der QTc-Zeit als Screening-Parameter für ein LQTS, kann anhand der erreichten Sensitivität und Spezifität bei optimalem Cut-Off beurteilt werden. Ziel dieser Arbeit ist daher, zum einen die QTc-Messmethode mit optimalen Screening Eigenschaften für ein genetisches LQTS zu identifizieren und zum anderen die Konkordanz der manuellen und automatischen QTc-Zeit Messung zu bewerten. Falsch negative Resultate und damit Patienten mit LQTS ohne Diagnose könnten mit Hilfe dieser Kenntnis reduziert und die Gefahr für maligne Herzrhythmusstörungen minimiert werden.

## 1.1 Long-QT-Syndrom

Das Long-QT-Syndrom ist eine seltene Ionenkanalerkrankung des Herzens, die mit dem Auftreten lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen assoziiert ist und zum plötzlichen Herztod führen kann.(1) Typischerweise zeigt sich im EKG betroffener Patienten eine verlängerte frequenzkorrigierte QT Zeit (QTc-Zeit) von über 440ms.(1) Eine verlängerte QTc-Zeit repräsentiert eine prolongierte kardiale Repolarisation, die mit einer erhöhten Vulnerabilität für Arrhythmien einhergeht. Typisch sind insbesondere unter körperlicher Belastung oder seelischen Stresssituationen auftretende polymorphe Kammerarrhythmien vom Torsade de Pointes-Typ, ggf. mit Synkopen oder einem Herzkreislaufstillstand in weiterer Folge.(1)

Man differenziert das kongenitale Long-QT-Syndrom vom erworbenen Long-QT-Syndrom. Bei der kongenitalen Form unterscheidet man nach dem Erstbeschreiber und dem Vererbungsgang das Romano-Ward-Syndrom (RWS; autosomal dominant) mit 15 bekannten Subtypen und das Jervell und Lange Nielsen Syndrom (JLNS; autosomal rezessiv) mit zwei weiteren bekannten Subtypen (7-10) (Kapitel 1.1.3). Beim erworbenen Long-QT-Syndrom verlängern typischerweise Medikamente die QT-Zeit durch die Hemmung transmembranöser Kaliumströme. QT-Zeit verlängernde Medikamente sind z.B. Antiarrhythmika der Klasse I und III sowie viele Psychopharmaka und Antibiotika.(1) Eine aktuelle Liste findet sich unter [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org).(11)

### 1.1.1 Epidemiologie

Für Patienten mit den LQTS-Typen 1-15 (RWS) wird eine Prävalenz von 1:2000 unter allen Lebendgeburten beschrieben. (12) Mit etwa 75% aller LQTS-Patienten repräsentieren die genetischen Subtypen LQTS 1, LQTS 2 und LQTS 3 den Großteil aller Patienten (Kapitel 1.1.3).(13, 14). Der LQTS 1-Typ ist mit einem Vorkommen von 40-55% am häufigsten vertreten, LQTS 2 zeigt eine Häufigkeit von 30-45% und LQTS 3 tritt mit 5-10% deutlich seltener auf. (10)

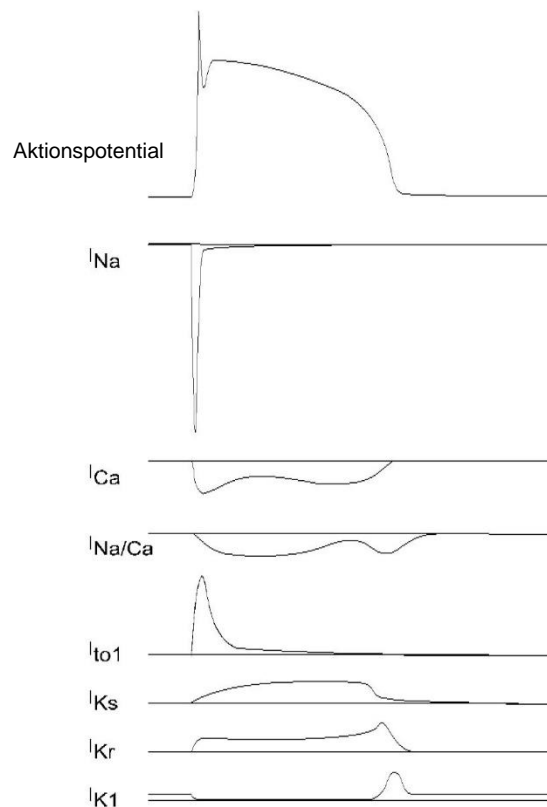
### 1.1.2 Elektrophysiologie des Herzens

Die elektrische Erregung einer Herzmuskelzelle gliedert sich in Ruhepotential, Aktionspotential und Refraktärphase.(15) Während des Ruhepotentials besteht ein negativer Ladungsunterschied intrazellulär vs. extrazellulär von -90mV. Membranständige,

intrazelluläre Anionen (nicht diffundibel) sorgen für eine negative intrazelluläre Ladung. Entlang des elektrischen Gradienten strömen diffundible  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  Ionen. Dieser Strom wird durch die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase, mittels aktiven Transports dreier  $\text{Na}^+$ -Ionen nach außen sowie zweier  $\text{K}^+$ -Ionen nach innen ausgeglichen.(15)

Das Aktionspotential gliedert sich in fünf verschiedene Phasen: Depolarisation (Phase 0), geringe frühe Repolarisation (Phase 1), positives Plateau-Potential (Phase 2), Repolarisation (Phase 3) und Ruhepotential (Phase 4) (Abbildung 1 – Aktionspotential). Während der Depolarisation kommt es innerhalb von 1-2ms zur Ladungsumkehr mit einem kurzfristigen Spitzenpotential von +30 mV. Der rasche Aufstrich wird durch die sprunghaft erhöhte Leitfähigkeit des spannungsgesteuerten  $\text{I}_{\text{Na}}$ -Kanals für  $\text{Na}^+$ -Ionen ausgelöst (Abbildung 1 -  $\text{I}_{\text{Na}}$ ). (16)  $\text{Na}^+$ -Ionen strömen schnell von extrazellulär in die Herzmuskelzelle hinein und sorgen dort für eine positive Ladung. Im Anschluss fällt die Spannung erneut zügig auf etwa 0mV (frühe Repolarisation) und bleibt für einige Zeit auf diesem Level (Plateau-Potential). Die frühe Repolarisation, die sich nach dem schnellen Aufstrich als kleine negative Kerbe zeigt (Abbildung 1 -Aktionspotential), wird durch die kurzfristig kalziumabhängige erhöhte Leitfähigkeit für  $\text{K}^+$ -Ionen von intra- nach extrazellulär erklärt (Abbildung 1 -  $\text{I}_{\text{to1}}$ ). Das anschließende Plateau ist durch ein sensibles Zusammenspiel dreier Komponenten gekennzeichnet. Primär erfolgt der spannungsgesteuerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom ( $\text{I}_{\text{Ca}}$ ) in das Zytosol (depolarisierende Wirkung). Über die *delayed rectifier* Kaliumkanäle ( $\text{I}_{\text{Kr}}$  und  $\text{I}_{\text{Ks}}$ ) beginnt der Kalium Ausstrom. Ebenso wird durch die Depolarisation der primäre  $\text{I}_{\text{K1}}$ -Kanal gehemmt und somit der repolarisierende  $\text{K}^+$ -Ausstrom über diesen Kanal verringert. Mit Beginn der Repolarisation nimmt die  $\text{Ca}^{2+}$ -Leitfähigkeit ab ( $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom verringert sich) und gleichzeitig die  $\text{K}^+$ -Leitfähigkeit über die verstärkte Aktivierung der  $\text{I}_{\text{K}}$ -Kanäle ( $\text{I}_{\text{Kr}}$ ,  $\text{I}_{\text{Ks}}$  und  $\text{I}_{\text{K1}}$ ) zu (vermehrter  $\text{K}^+$ -Ausstrom). Der ursprüngliche Zustand wird wieder erreicht. Die  $\text{I}_{\text{K}}$ -Kanäle sind nach dem Aktionspotential weiterhin aktiv. Folgen nun erneute Aktionspotentiale (z.B. bei höherer Herzfrequenz) wirkt sich der noch aktive Zustand der  $\text{I}_{\text{K}}$ -Kanäle verkürzend auf die nachfolgenden Aktionspotentiale aus.(15)

**Abbildung 1** Ionenströme einer Herzmuskelzelle (schematisch)



Schematische Darstellung des Aktionspotentials: Depolarisierende Einwärtsströme (Depolarisation:  $I_{Na}$ -Kanal; Plateauphase:  $I_{Ca}$ -Kanal) sind negativ dargestellt, repolarisierende Kaliumkanäle sind positiv dargestellt (Kerbe in der frühen Repolarisation:  $I_{to1}$ -Kanal; späte Repolarisation:  $I_{Ks}$ -Kanal und  $I_{Kr}$ -Kanal;  $I_{K1}$ -Kanal: Ruhemembranpotential)  
(16) Reprint der Grafik durch den Autor genehmigt.

### 1.1.3 Genetik des Long-QT-Syndroms

Bei der autosomal dominanten Variante des LQTS (RWS) sind derzeit 15 genetische Subtypen bekannt. In 75% der Fälle findet sich ein LQTS 1, LQTS 2 oder LQTS 3.(14) Die Typen LQTS 4-15 sowie die autosomal rezessiven Varianten (JLNS 1,2) sind deutlich seltener (Tabelle 1).(10) Die drei am häufigsten betroffenen Gene *KCNQ1*, *KCNH2* und *SCN5A* kodieren für Ionen-Kanäle, die eine Funktion im Rahmen des Aktionspotentials der Herzmuskelzellen ausüben (Kapitel 1.1.2).

**Tabelle 1** Genetik des Long QT Syndroms  
 Tabellendaten von Mizusawa et al. übernommen (10)

LQTS Typ	Gen	Protein	Kanal/Strömung	Häufigkeit %
<b>Romano-Ward-Syndrom</b>				
LQTS 1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	↓ I <sub>Ks</sub>	40-55
LQTS 2	<i>KCNH2</i>	Kv11.1	↓ I <sub>Kr</sub>	30-45
LQTS 3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5	↑ I <sub>Na</sub>	5-10
LQTS 4	<i>ANKB</i>	Ankyrin	↓ Koordination des Ncx, Na/K ATPase	Selten
LQTS 5	<i>KCNE1</i>	MinK	↓ I <sub>Ks</sub>	Selten
LQTS 6	<i>KCNE2</i>	MiRP1	↓ I <sub>Kr</sub>	Selten
LQTS 7	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	↓ I <sub>K1</sub>	Selten
LQTS 8	<i>CACNA1C</i>	Cav1.2	↑ I <sub>Ca</sub>	Selten
LQTS 9	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	↑ I <sub>Na</sub>	Selten
LQTS 10	<i>SCN4B</i>	Sodium channel β4-subunit	↑ I <sub>Na</sub>	Sehr selten
LQTS 11	<i>AKAP9</i>	Yotiao	↓ I <sub>Ks</sub>	Sehr selten
LQTS 12	<i>SNTA1</i>	Syntrophin-α1	↑ I <sub>Na</sub>	Sehr selten
LQTS 13	<i>KCNJ5</i>	Kir3.4	↓ I <sub>K-Ach</sub>	Sehr selten
LQTS 14	<i>CALM1</i>	Calmodulin 1	Dysfunktion im Ca <sup>2+</sup> signaling	Selten
LQTS 15	<i>CALM2</i>	Calmodulin 2		Selten
<b>Jervell Lange Nielsen</b>				
JLNS 1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	↓ I <sub>Ks</sub>	Selten
JLNS 2	<i>KCNE1</i>	MinK	↓ I <sub>Ks</sub>	Selten

*KCNQ1* kodiert für die α-Subeinheit (KVLQT1, K<sub>v</sub>7.1) des I<sub>Ks</sub> Kalium-Kanals. Dieser ist verantwortlich für die QT-Adaptierung bei Steigerung der Herzfrequenz und wird unter physiologischen Bedingungen sympathisch aktiviert. Durch den Verlust dieser Funktion wird das QT-Intervall bei tachykarder Herzfrequenz nicht angemessen verkürzt.(17)

Das Gen *KCNH2* kodiert für die α-Subeinheit (HERG, K<sub>v</sub>11.1) des I<sub>Kr</sub> Kalium-Kanals. Mutationen im *KCNH2* Gen führen zur Reduktion der Ionen-Transportfähigkeit des I<sub>Kr</sub> Kalium-Kanals. Ursächlich hierfür ist unter anderem der fehlerhafte intrazelluläre



Proteintransport vom Endoplasmatischen Retikulum (ER) zur Zellmembran der Herzmuskelzellen.(18)

Das *SCN5A*-Gen kodiert für eine  $\alpha$ -Subeinheit ( $Na_v1.5$ ) des  $I_{Na}$  Natrium-Kanals. Aufgabe des Natrium-Kanals ist der Natrium-Ionen-Transport während der Depolarisation in die Zelle. Mutationen im *SCN5A* Gen resultieren in einem verlängerten Natrium Einstrom in das Zellinnere während der Plateauphase des kardialen Aktionspotentials. Das feine Verhältnis zwischen Ionen-Ein- und Ausstrom während der Plateauphase verlagert sich in Richtung Einwärts-Strom des positiv geladenen Natriums (depolarisierende Wirkung); das QT-Intervall verlängert sich.(19)

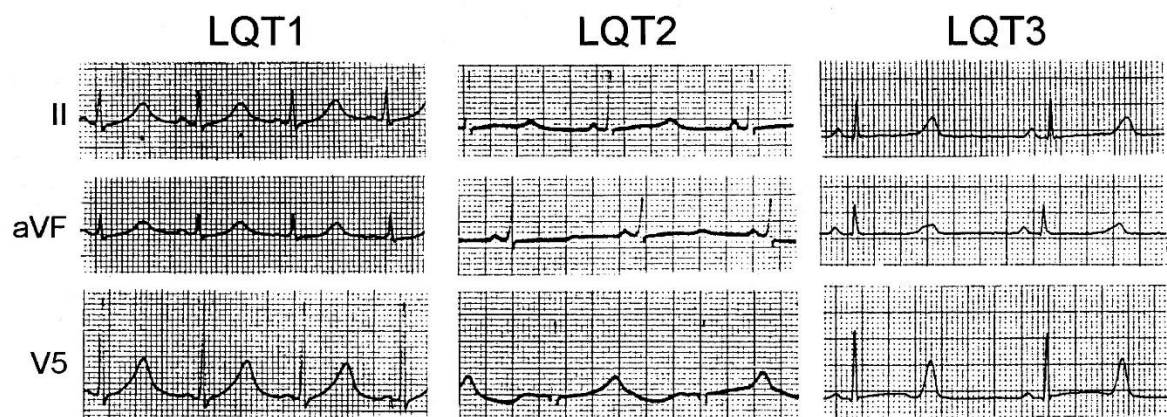
Mit dem Long-QT-Syndrom werden zudem das Auftreten lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen, angeborener Taubheit und der plötzliche Kindstod assoziiert.(12) Im Jahr 1957 wurde erstmals von Jervell und Lange Nielsen das parallele Auftreten von angeborener Taubheit, häufigen Synkopen und einer verlängerter QT-Zeit im EKG beschrieben. Vier der sechs Kinder einer norwegischen Familie waren von Geburt an taub und litten unter rezidivierenden Synkopen unterschiedlicher Schwere und Dauer, an denen drei Kinder in weiterer Folge verstarben. Alle Kinder waren, außer einer verlängerten QT-Zeit im EKG, herzgesund.(9)

Der Symptomkomplex wurde später als das autosomal rezessiv vererbte Jervell und Lange-Nielsen Syndrom (JLNS) beschrieben. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen in den Genen *KCNQ1* (JLNS 1) oder *KCNE1* (JLNS 2) (Tabelle 1).(10) Hierbei gehen beide Mutationen mit einer Reduktion der Funktion des Kaliumkanals  $I_{KS}$  einher. Die spannungsabhängige Aktivierungsschwelle der  $I_{KS}$ -Kanäle wird verschoben und die Geschwindigkeit der Deaktivierung gleichzeitig erhöht.(20) Das MinK-Protein wird zudem auch im Innenohr exprimiert und führt bei MinK-Knockout-Mäusen zu Gangstörungen und Arrhythmie-Neigung, was die vermutete Assoziation eines defekten MinK Proteins mit dem JLNS weiter unterstützt.(20)

### 1.1.4 EKG-Morphologie bei LQTS 1,2 und 3

Elektrokardiografisch zeigen sich typische morphologische Veränderungen, die je nach LQTS Typ variieren können (Abbildung 2).(21) Die T-Welle ist bei Patienten mit LQTS 1 oft breiter konfiguriert. Typisch bei Patienten mit LQTS 2 ist eine eher kleine T-Welle, die teilweise einen gekerbten Verlauf zeigt. Bei Patienten mit LQTS 3 beginnt die T-Welle nach dem QRS-Komplex erst mit deutlicher Verzögerung. Alle Veränderungen können auch bei Patienten ohne LQTS auf auftreten, sind hier jedoch deutlich seltener.(20, 21) Somit ist ein typisch verändertes EKG kein eindeutiges Diagnosekriterium, kann aber richtungsweisend in der Diagnosefindung sein.

Abbildung 2 T-Wellen Morphologie bei LQTS (21)



### 1.1.5 Klinische Präsentation und Komplikationen des Long-QT-Syndroms

Die klinische Präsentation der Patienten mit LQTS variiert aufgrund unterschiedlicher genetischer Penetranz. Die Symptomatik der verschiedenen LQTS-Typen unterscheidet sich zum Teil deutlich. Patienten mit LQTS 1 sind oft bereits sehr früh von Symptomen betroffen (54% waren im Alter von 10 Jahren bereits symptomatisch). Rund 50% der LQTS 2 Patienten waren im Gegensatz dazu im Alter von 16 Jahren noch asymptomatisch.(22) Ein sehr hohes Risiko ( $\geq 50\%$ ) für ein kardiales Ereignis vor dem 40. Lebensjahr und vor Beginn einer Therapie besteht bei LQTS 1- und LQTS 2-Patienten mit einer QTc  $\geq 500$ ms sowie bei männlichen Patienten mit LQTS 3 und einer QTc  $\geq 500$ ms.(23)

Das gemeinsame Auftreten von mehreren Mutationen erhöht das Risiko für kardiale Ereignisse. Träger von zwei Mutationen in den bekannten LQTS Genen haben im Verhältnis zu Patienten mit einer Mutation sowohl ein längeres QT-Intervall ( $527 \pm 54$  versus

489±44ms; P<0.001), als auch ein 3,5-fach erhöhtes Risiko einen Herzstillstand zu erleiden.(24)

Die Inzidenz für ein kardiologisches Erstereignis vor dem 40. Lebensjahr aufgrund des Long QT-Syndroms ohne medikamentöse Therapie variiert je nach zugrundeliegender genetischer LQTS Variante. Patienten mit Mutationen am LQTS 1 Lokus (*KCNQ1*) zeigen mit 30% ein deutlich geringeres Risiko als Patienten mit Mutationen am LQTS 2 Lokus (*KCNH2*) (46%) sowie am LQTS 3 Lokus (*SCN5A*) (42%).(23) Die eindeutige diagnostische Zuordnung anhand der klinischen Präsentation ist daher nur bedingt möglich. Aufgrund der individuellen Risiken der einzelnen LQTS-Typen, ist eine solche Zuordnung durchaus für therapeutische Entscheidungen relevant, weshalb weiterführende Diagnostik sinnvoll ist (Kapitel 1.1.8).

### ***Letalität***

Unbehandelte symptomatische Patienten mit LQTS haben ein deutlich erhöhtes Sterberisiko. Ein Jahr nach erstmaliger Synkope lag die Letalität bei Patienten ohne Betablocker-Therapie bei 21%. Bei Patienten mit Betablocker-Therapie und/oder linkskardialer sympathischer Denervation ergab sich hingegen eine Letalität von etwa 1%. Nach 3 Jahren zeigten sich Letalitätsraten von 26% vs. 6%, nach 15 Jahren von 53% vs. 9%.(2)

### ***ACA und SCD***

Das Risiko für einen plötzlichen (überlebten) Herztod lässt sich anhand dreier Kategorien abschätzen. Patienten nach bereits erfolgter Herzlungen-Wiederbelebung oder spontaner Torsade de pointes Tachykardie bilden hierbei die **Höchstrisikogruppe** und haben ein Risiko von 14% innerhalb von 5 Jahren erneut einen ACA oder SCD zu erleiden.(25) Patienten mit vorangegangener Synkope oder/und einer QTc nach Bazett von >500ms sind Teil einer **Hochrisikogruppe** mit einem 5-Jahres-Risiko für einen ACA oder SCD von 3%. Der Großteil der LQTS Patienten befindet sich in der **Niedrigrisikogruppe** 0,5% einen ACA oder SCD innerhalb der nächsten 5 Jahre.(25)

### ***Torsade-de-pointes-Tachykardie***

Torsade-de-pointes-Tachykardien bei Patienten mit kongenitalem LQTS, folgen häufig einer typischen Entstehungssequenz. In den meisten Fällen folgt auf eine früh einfallende Extrasystole eine postextrasystolische Pause. In selteneren Fällen kann eine Sinusarrhythmie oder ein Sinus Arrest der Grund für die Pause sein.(26) Der folgende Normalschlag weist bradykardiebedingt eine verlängerte Repolarisation auf. Fällt in diese Repolarisation eine erneute Extrasystole, oder kommt es zu einer früher Nachdepolarisation, entsteht hierdurch eine *Short-Long-Sequenz*, die für die im Anschluss folgende Torsade-de-pointes-Tachykardie verantwortlich sein könnte.(26) Die Torsade-de-pointes-Tachykardie ähnelt dabei einer ventrikulären Tachykardie mit einer wechselnden Amplitudengröße, die sich positiv und negativ um die isoelektrische Linie windet. Sie wird daher auch als Spitzenumkehrtachykardie bezeichnet. Die meisten Torsaden terminieren spontan, bei Degeneration in Kammerflimmern stellen sie jedoch eine lebensbedrohliche Situation dar und müssen entsprechend behandelt werden.(26)

### ***Synkopen***

Synkopen wurden bei 36% aller Patienten mit LQTS unter 40 Jahren festgestellt.(27) Ursächlich können dafür unerkannte Arrhythmien wie z.B. selbstlimitierende Torsaden sein. Je nach LQTS Typ prädisponieren verschiedene Triggerfaktoren zu Synkopen, deren Kenntnis zur individuellen Prävention hilfreich ist.

### ***Triggerfaktoren***

Bei den verschiedenen LQTS-Typen finden sich unterschiedliche, jedoch individuell typische Funktionsstörungen im kardialen Aktionspotential. Es ergeben sich deshalb verschiedene Risikosituationen, in denen eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung ausgelöst werden kann.(22) Herzmuskelzellen der LQTS 1 Patienten können unter sympathischer Aktivierung und Frequenzsteigerung das QT-Intervall aufgrund der eingeschränkten Funktion des  $I_{Ks}$ -Kanals nicht entsprechend verkürzen. Diese Patienten reagieren deutlich sensibler auf körperliche Anstrengung als Trigger für kardiale Events. Anstrengung als Trigger: LQTS 1 - 62%, LQTS 2 - 13%, LQTS 3 - 13%. Zudem waren Patienten die durch Schwimmen kardiale Events erlitten zu 99% an LQTS 1 erkrankt. Dagegen ist emotionaler Stress insbesondere bei Patienten mit LQTS 2 Auslöser für kardiale Events; emotionaler Stress als Trigger: LQTS 1 - 26%, LQTS 2-43%, LQTS 3 - 19%. Rund 80% der Patienten, bei

denen Events nach auditiven Reizen, wie dem Läuten des Weckers oder Schüssen auftraten, litten an LQTS 2. Hiervon traten wiederum 64% während des Schlafes auf. LQTS 2 Patienten reagieren somit sehr sensibel auf auditive Reize, welche unerwartet aus der Ruhe heraus auftreten. Auch bei LQTS 3 Patienten treten Events häufiger während des Schlafes, jedoch ohne akustische Reize auf (Schlaf als Trigger: LQTS 1 - 3%, LQTS 2 - 29%, LQTS 3 - 39%). Eine individuelle Meidung der entsprechenden Risikofaktoren wird den Patienten angeraten und kann die Eventrate reduzieren.(4, 22)

### **1.1.6 Differentialdiagnosen**

Neben dem LQTS existieren weitere genetische Arrhythmie-Syndrome, die mit ähnlicher klinischer Präsentation in Erscheinung treten können.

#### ***Brugada Syndrom***

Patienten mit Brugada-Syndrom sind ähnlich wie Patienten mit LQTS einem erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod ausgesetzt.(28) Ursächlich für das Brugada-Syndrom sind oft Mutationen in den Genen *SCN5A* oder *GPD1L*. In beiden Fällen wird der Strom des kardialen Natriumkanals  $I_{Na}$  verringert. Auftretende ventrikuläre Tachykardien können in Kammerflimmern degenerieren und so zum plötzlichen Herztod führen.(28) Typisch beim Brugada-Syndrom sind Veränderungen im EKG. Eine bogenförmige ST-Streckenerhöhung bei gleichzeitiger T-Negativierung in den Ableitungen V1-V3 wird als Typ-1-EKG bezeichnet, welches diagnostisch relevant ist. Ein Typ-1-EKG tritt entweder spontan auf oder kann durch Antiarrhythmika der Klasse 1C, z.B. Ajmalin provoziert werden.(28)

#### ***Short-QT-Syndrom (SQTS)***

Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist auch bei Patienten mit Short-QT-Syndrom erhöht. Diese Patienten erleiden in 41% der Fälle einen Herzstillstand vor dem 40. Lebensjahr. Mitverantwortlich für diese hohe Rate ist möglicherweise die relativ seltene Diagnosestellung.(4, 29) In den ESC Guidelines von 2015 wird eine  $QTc \leq 340ms$  als diagnostischer Schwellenwert für ein Short-QT-Syndrom beschrieben (Klasse 1, Evidenzgrad C). Bei einer  $QTc \leq 360ms$  sollte mindestens ein zusätzliches Kriterium wie gesicherter genetischer Befund, SQTS in der Familie, SCD eines Familienangehörigen <40 Jahre, überlebte VT oder VF ohne gleichzeitige Herzerkrankung vorliegen, um die Diagnose SQTS zu stellen (Klasse 2a, Evidenzgrad C). Mutationen an verschiedenen, für Kaliumkanäle

kodierenden Genen (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C* und *CACNB2b*), werden als ursächlich für das SQTS angesehen, konnten jedoch lediglich bei 11% der Patienten gefunden werden.(4, 29)

#### ***Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)***

Patienten mit katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie erleiden typischerweise unter Belastung oder in emotionalen Stresssituationen ventrikuläre Tachykardie-Episoden mit polymorphem oder bidirektionalem Erscheinungsbild.(4) Diagnostisch für eine CPVT sind bei strukturell normalem Herz sowie normalem Ruhe EKG das belastungsinduzierte Auftreten von typischen Tachykardie-Episoden sowie eine gesicherte Mutation in den Genen *RyR2* oder *CASQ2*. Da Patienten mit CPVT in der Regel ein normales Ruhe EKG zeigen, empfiehlt sich zur Diagnosefindung an erster Stelle ein Belastungs-EKG.(4) Eine intravenöse Epinephrin-Infusion als Alternative zum Belastungs-EKG kann aufgrund der sehr geringen Sensitivität allerdings nicht empfohlen werden.(30)

### **1.1.7 Therapie**

Die Therapie des Long-QT-Syndroms lässt sich in drei Teilbereiche gliedern. Neben verschiedenen Lebensstilveränderungen/Vorsichtsmaßnahmen werden je nach phänotypischer und genotypischer Erscheinung eine medikamentöse Therapie und/oder die Implantation eines ICDs empfohlen.(4)

#### ***Lebensstilveränderungen/Vorsichtsmaßnahmen***

Bei LQTS werden Lebensstilveränderungen und Vorsichtsmaßnahmen allen Patienten empfohlen (Klasse 1, Evidenzgrad B).(4) Die QT-Zeit verlängernde Medikamente sollten vermieden werden (Klasse 1, Evidenzgrad B). Hierzu zählen verschiedene, teilweise häufig verschriebene Medikamente wie Psychopharmaka oder Antibiotika. Eine aktuelle Liste der betreffenden Medikamente findet sich unter <https://www.crediblemeds.org/>.

Ebenso sollten Elektrolytverschiebungen, insbesondere: Hypokaliämie, Hypokalziämie und Hypomagnesiämie, vermieden werden (Klasse 1, Evidenzgrad B). Im Rahmen von Durchfallerkrankungen, Erbrechen oder sonstigen metabolisch einflussnehmenden Erkrankungen können solche Elektrolytverschiebungen sehr leicht entstehen und müssen reguliert werden. Fieber sollte frühzeitig gesenkt werden.

Abhängig vom genetischen Typ des LQTS sollten Triggerfaktoren vermieden werden (Kapitel 1.1.5) (Klasse 1, Evidenzgrad B). So sollten Patienten mit LQTS 1 nicht schwimmen gehen, Patienten mit LQTS 2 sollten plötzliche, laute Geräusche (z.B. Wecker) vermeiden. Alle LQTS-Patienten sollten zudem auf Extremsport, extremen Ausdauersport oder kompetitiven Wettkampfsport verzichten. (4, 22)

#### ***Betablocker***

Die Autoren der ESC Guidelines von 2015 empfehlen eine Therapie mit Betablockern bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem LQTS (Klasse 1, Evidenzgrad B). Der therapeutische Einsatz von Betablockern bei asymptomatischen Patienten mit normalem QTc-Intervall und genetisch gesicherter LQTS Diagnose kann in Betracht gezogen werden (Klasse 2a, Evidenzgrad B).(4)

Die Wirkung unterschiedlicher Betablocker (Propranolol, Metoprolol und Nadolol) unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Effektivität bei LQTS 1 und LQTS 2 Patienten.(31) Eine retrospektive Studie mit 382 Patienten zeigte die bessere Wirksamkeit von Propranolol und Nadolol bei symptomatischen Patienten mit LQTS 1 und LQTS 2, im Gegensatz zu

Metoprolol. Patienten unter Therapie mit Propanolol und Nadolol hatten im Follow-Up signifikant niedrigere kardiale Eventraten als Patienten unter Metoprolol-Therapie ( $p=0.02$ ). Propanolol verringerte zudem die QTc deutlicher als Metoprolol und Nadolol (Propanolol vs. Metoprolol  $p=0.04$ ; Propanolol vs. Nadolol  $p=0.04$ ). Bei symptomatischen Patienten mit LQTS 1 und LQTS 2 wird daher von einer Therapie mit Metoprolol abgeraten.(31)

Betablocker sind nicht in der Lage das Risiko für kardiale Events gänzlich aufzuheben. Insbesondere für LQTS-Patienten, die bereits vor Beginn der Therapie symptomatisch waren, besteht auch nach Initiierung der Betablocker-Therapie weiterhin ein wenngleich reduziertes Risiko für Synkopen, ACA und Tod aufgrund des LQTS.(32) Bei Patienten mit LQTS 2 und LQTS 3 wurde trotz Betablocker-Therapie eine höhere Eventrate für kardiale Ereignisse als bei LQTS 1 Patienten festgestellt (Odds Ratio 2,15). Um Patienten mit weiterhin erhöhtem Risiko zu identifizieren und ggf. mit einem ICD versorgen zu können, ist deshalb die genetische Typisierung des LQTS nützlich.(33)

### ***ICD Versorgung***

Eine Entscheidung zur ICD-Versorgung muss individuell und in Abhängigkeit des jeweiligen Risikoprofils getroffen werden. In den ESC-Guidelines 2015 wird die Implantation eines ICDs sowie die gleichzeitige Therapie mit Betablockern bei Patienten mit vorausgegangenem ACA als Sekundärprophylaxe empfohlen (Klasse 1, Evidenzgrad B). Zudem sollte eine ICD Implantation bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die unter adäquater Betablocker-Therapie eine Synkope oder ventrikuläre Tachykardie erlitten haben (Klasse 2a, Evidenzgrad B). Asymptomatische Träger einer Mutation in den Genen *KCNH2* oder *SCN5A* mit einer QTc>500ms und Betablocker-Therapie können für eine ICD Implantation in Erwägung gezogen werden (Klasse 2b, Evidenzgrad C).(4)

Andere Untersuchungen zeigen, dass verschiedene Faktoren prädiktiv für eine adäquate Schockabgabe nach Implantation eines ICDs waren.(34) Bei 70% der Patienten mit allen Risikofaktoren (Alter bei Implantation des ICDs <20Jahre, QTc>500ms, ACA, kardiale Events trotz Therapie) kam es im Laufe von sieben Jahren zu adäquaten Schockabgaben. War keiner der Risikofaktoren gegeben, kam es bei keinem der Patienten zu einer adäquaten Schockabgabe innerhalb von sieben Jahren. Es ergeben sich damit Hochrisikogruppen und Patienten mit niedrigerem Risiko, die in unterschiedlicher Weise von der Versorgung mit



einem ICD profitieren können. Insbesondere scheint bei Patienten mit ACA, Synkopen trotz Betablocker-Therapie, bei Patienten mit mindestens zwei Mutationen und weiterhin bestehenden Synkopen trotz Betablocker-Therapie und bei asymptomatische Patienten mit einer  $QTc > 550\text{ms}$ , die ICD Versorgung aufgrund des hohen kardialen Eventrisikos nützlich zu sein.(34)

### ***Linkskardiale sympathische Denervation***

Eine linkskardiale sympathische Denervation (LCSD–left cardiac sympathetic denervation) sollte unter bestimmten Voraussetzungen bei symptomatischen LQTS-Patienten in Erwägung gezogen werden (Klasse 2a, Evidenzgrad C). Hierzu zählt eine nicht tolerierte, ineffektive oder kontraindizierte Betablocker-Therapie. Ebenso sollte eine LCSD für Patienten in Erwägung gezogen werden, die keine ICD Therapie wünschen oder bei denen diese kontraindiziert ist. Patienten mit implantiertem ICD sowie multiplen Schockereignissen trotz Betablocker-Therapie könnten ebenso von einer LCSD profitieren.(4, 35)

### **1.1.8 Diagnostik**

Aufgrund der variablen klinischen Präsentation der LQTS-Patienten unterscheidet sich teilweise das diagnostische Vorgehen. Wegweisend für die Diagnostik eines LQTS ist häufig das Standard 12-Kanal EKG, wobei hierbei insbesondere die frequenzkorrigierte QT-Zeit von Bedeutung ist. Ein 12 Kanal-EKG in Ruhe als primäre Diagnostik bei Verdacht auf ventrikuläre Arrhythmien wird von der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) als Klasse I Empfehlung mit Evidenzgrad A angegeben.(36) Das QT-Intervall sollte in mindestens drei bis fünf Herzschlägen gemessen und dann gemittelt werden.(25) Start des QT-Intervalls ist der Beginn des QRS-Komplexes. Gemessen wird jeweils in Ableitung II, V5 und V6, wobei das längste gemessene QT-Intervall verwendet werden sollte. Das QT-Intervall muss zur Beurteilung für die zum Zeitpunkt der Messung vorliegenden Herzfrequenz korrigiert werden. Trotz der mathematisch begründeten Über- oder Unterkorrektur bei Herzfrequenzen  $< 60$  oder  $> 100/\text{min}$ , hat sich die Methode nach Bazett klinisch etabliert. Sie erfolgt nach der Formel:  $QTc = QT \text{ Zeit [ms]} / \sqrt{VRR\text{-Abstand[sek]}}$ .(25)

Die normale  $QTc$ -Zeit bei gesunden Probanden variiert abhängig von Alter und Geschlecht. Eine einfache Einteilung in drei Kategorien empfiehlt sich, um die Diagnose einer

verlängerten QT-Zeit stellen zu können (Tabelle 2). Die Grenzwerte wurden dabei an gesunden Probanden in digitalisierten EKGs ermittelt.(25, 37)

Rating	1–15 Jahre	Erwachsen männl.	Erwachsen weibl.
<b>Normal</b>	<440ms	<430ms	<450ms
<b>Grenzwertig</b>	440-460ms	430-450ms	450-470ms
<b>Verlängert</b>	>460ms	>450ms	>470ms

**Tabelle 2** QTc Grenzwerte bei Korrektur nach Bazett (37)

Neben dem EKG spielt auch die Bewertung der klinischen Symptomatik eine entscheidende Rolle. In klaren Fällen kann dann zügig eine Diagnose gestellt werden. Wird nach dem Auftreten einer Synkope eine verlängerte QTc-Zeit gemessen und sind erworbene QTc-Zeit verlängernde Umstände, wie die Einnahme QTc-Zeit verlängernder Medikamente, Myokardischämie, Kardiomyopathie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, autonome Einflüsse oder Hypothermie ausgeschlossen, so kann die Diagnose eines Long-QT-Syndroms klinisch gestellt werden.(25)

Wichtigste Richtlinie hinsichtlich der diagnostischen Kriterien für ein LQTS stellen jedoch die ESC-Guidelines von 2015 dar (Abbildung 3).(4) Eine  $QTc \geq 480ms$  gilt in Abwesenheit sekundärer Ursachen für eine QTc-Zeit-Verlängerung als alleine ausreichend zur Diagnose eines LQTS. Zudem sollte erwogen werden, die Diagnose LQTS zu stellen, wenn eine  $QTc \geq 460ms$  und gleichzeitig ein ungeklärtes synkopales Event in der Anamnese des Patienten vorliegt.(4) Auch kann eine Risikostratifizierung nach einem Scoring System erfolgen (Tabelle 3).(25, 38) Die ESC Guidelines von 2015 empfehlen hierbei den Grenzwert von >3 Punkten für die klinische Diagnose eines LQTS.(4)

**Abbildung 3** ESC-Diagnosekriterien für ein LQTS (4)  
Abbildung aus der Publikation übernommen

<b>Diagnosis of Long QT Syndrome (in the absence of secondary causes for QT prolongation)</b>			
<b>Recommendations</b>	<b>Class<sup>a</sup></b>	<b>Level<sup>b</sup></b>	<b>Ref.<sup>c</sup></b>
LQTS is diagnosed with either – QTc $\geq$ 480 ms in repeated 12-lead ECGs or – LQTS risk score $>$ 3. <sup>431</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>	This panel of experts
LQTS is diagnosed in the presence of a confirmed pathogenic LQTS mutation, irrespective of the QT duration.	<b>I</b>	<b>C</b>	This panel of experts
ECG diagnosis of LQTS should be considered in the presence of a QTc $\geq$ 460 ms in repeated 12-lead ECGs in patients with an unexplained syncopal episode in the absence of secondary causes for QT prolongation.	<b>Ila</b>	<b>C</b>	This panel of experts

### **Weitere Diagnostik**

Weitere klinische Diagnostik kann den Verdacht auf ein Long-QT-Syndrom erhärten. Die Langzeit-EKG-Untersuchung wird von der DGK empfohlen (Klasse 1, Evidenzgrad A). Sie dient der Diagnostik von sporadisch auftretenden EKG-Veränderungen wie T-Wellen-Alternanz, Endstreckenveränderungen, QTc-Zeit-Verlängerung.<sup>(36)</sup> Bei schwerwiegender Symptomatik (z.B. Synkopen) und fehlendem klinischen Korrelat kann die Implantation eines Event-Recorders notwendig werden (Klasse 1, Evidenzgrad B). Zur Evaluation eventuell belastungsabhängiger EKG-Veränderungen empfiehlt sich ein Belastungs-EKG (Klasse 1, Evidenzgrad B).<sup>(36, 39)</sup> Dreiviertel der phänotypisch betroffenen LQTS Patienten können durch ein genetisches Screening diagnostiziert werden.<sup>(25, 40)</sup> Bei phänotypisch betroffenen Patienten mit negativem genetischen Screening widerlegt dies die Diagnose jedoch nicht.<sup>(25, 40)</sup> Die Auswahl der entsprechenden diagnostischen Maßnahmen muss individuell an das Patientenprofil angepasst werden.

**Tabelle 3** Risikostratifizierung bei Verdacht auf Long-QT-Syndrom nach Schwartz et al.(38)

	Punkte
<b>Auffälligkeiten im EKG<sub>1</sub></b>	
QTc >480[ms]	3
QTc 460-470 [ms]	2
QTc 450[ms]	1
Torsades de pointes	2
T-Wellen-Alternans	1
Gekerbte T-Wellen	1
Bradykardie (altersabhängig) <sub>2</sub>	0,5
<b>Klinische Erscheinung</b>	
Synkope unter Belastung	2
Synkope ohne Belastung	1
Angeborene Schwerhörigkeit	0,5
<b>Familienanamnese</b>	
LQTS in der Familie	1
Unerklärter plötzlicher Herztod bei Familienangehörigen (<30 Jahre)	0,5

**Scoring:**

≤1 Punkt            geringe Wahrscheinlichkeit für LQTS  
 2-3 Punkte        mittlere Wahrscheinlichkeit für LQTS  
 ≥4 Punkte         hohe Wahrscheinlichkeit für LQTS

<sub>1</sub> QTc                nach Bazett korrigiert und das EKG geschrieben ohne QT-Zeit beeinflussende Medikation oder Umstände

<sub>2</sub> Ruhefrequenz    < 2. Perzentile des Alters

### **1.1.9 Nomenklatur und Zeiten im Ruhe-EKG**

Die korrekte Vermessung der unterschiedlichen EKG Abschnitte ist Voraussetzung für eine aussagekräftige Beurteilung. Unterschieden werden dabei P-Welle, PQ-Strecke, PR-Intervall, QRS-Komplex und J-Point, ST-Strecke, sowie T-Welle, U-Welle und das QT-Intervall (Abbildung 4).(41)

#### ***P-Welle***

Der Beginn der Herzaktion wird durch die Aktivität des Sinusknotens und der folgenden Erregung der Herzvorhöfe eingeleitet. Der rechtsatrialen Erregung folgt nach etwa 30ms die linksatriale Erregung. Im EKG entsteht als Fusionsvektor die P-Welle aus Erregung des rechten und linken Vorhofs, wobei der aufsteigende Teil eher dem rechten und der absteigende Teil der Erregung des linken Vorhofs entspricht. Der Fusionsvektor hat eine Lageachse von 50-80° und sollte damit in Ableitung I positiv sein, in aVR hingegen negativ. In den Ableitungen II, III, aVF und aVL kann die die P-Welle biphasisch konfiguriert sein. In der Regel ist die P-Welle jedoch in II, III, aVF positiv.(42) Beim gesunden Herz betragen die Amplitude der P-Welle <0,2mV und die Dauer <0,11Sek.(43) In den Brustwandableitungen V1-V6 ist die P-Welle positiv konfiguriert. Eine Ausnahme stellt Ableitung V1 dar, in welcher dem ersten positiven Anteil der P-Welle auch ein kleinerer negativer Ausschlag folgen kann.(42)

Sollte die P-Welle von den Normwerten oder der Normkonfiguration abweichen kann dies unterschiedliche Ursachen haben. Eine ektope atriale Erregung führt zu einer anders konfigurierten P-Welle im EKG (z.B. biphasisch), da die Erregungsausbreitung nun nicht mehr vom Sinusknoten ausgeht. Liegt der Erregungsursprung nahe dem AV-Knoten oder His-Bündel kann die P-Welle negativ konfiguriert sein, da die Erregungsausbreitung nun entgegen der normalen Erregung läuft. Ischämisches, hypertrophes oder dilatiertes Vorhofmyokard zeigt sich als vergrößerte Amplitude oder verlängerte Dauer der P-Welle sowie einer abweichenden Konfiguration.(42, 44)

#### ***PQ-Strecke/PQ-Intervall***

Die PQ-Strecke beginnt mit dem Ende der P-Welle, also dem Erreichen der isoelektrischen Linie. Sie endet mit dem Beginn des QRS-Komplexes, der dem ersten negativen (Q-Zacke) oder auch positiven Ausschlag (R-Zacke bei fehlender Q-Zacke) nach der P-Welle entspricht. Das PQ-Intervall hingegen besteht zusätzlich aus der P-Welle und endet gleich wie die PQ-

Strecke.(43) Das PQ Intervall dauert beim Gesunden 0,12-0,20Sek. und repräsentiert die Erregung der Vorhöfe sowie die Überleitungszeit vom Vorhof auf die Herzkammern.(44) Überleitungsstörungen wie z.B. AV-Blockierung zeigen sich unter anderem durch eine Verlängerung des PQ-Intervalls.(42)

### ***QRS-Komplex und J-Point***

Der QRS-Komplex ist Ausdruck der Erregung der beiden Herzkammern. Er beginnt mit der Q-Zacke und endet am J-Point. Er dauert beim Gesunden 0,06-0,10 Sekunden.(44) Der QRS-Komplex beginnt im EKG mit dem ersten negativen Ausschlag nach der P-Welle (Q-Zacke) oder, wenn eine Q-Zacke fehlt, mit dem ersten positiven Ausschlag nach der P-Welle und damit der R-Zacke. Die Q-Zacke sollte schmal konfiguriert sein (Dauer<0,04Sek., Amplitude <¼ von R) und endet mit Erreichen der isoelektrischen Linie (Abbildung 4). Die Q-Zacke ist immer negativ und in den Ableitungen V1-V3 nicht zu finden.(43) Die R-Zacke beginnt mit dem Ende der Q-Zacke, also mit dem ersten positiven Ausschlag nach der Q-Zacke. Existiert keine Q-Zacke, dann beginnt R mit dem ersten positiven Ausschlag nach der P-Welle.(43) R endet wieder nach Erreichen der isoelektrischen Linie, womit gleichzeitig die S-Zacke beginnt. Die R-Zacke ist definitionsgemäß positiv und nimmt in den Brustwandableitungen von V2 bis V5 stetig zu (R-Progression).(44) In den Ableitungen V2 bis V5 verliert die S-Zacke kontinuierlich an Größe, sodass die R-Zacke in der positiven Ausdehnung ab einer bestimmten Ableitung größer wird als die S-Zacke in ihrer negativen Ausdehnung, meist zwischen V2 und V3 oder zwischen V3 und V4.(44) Die S-Zacke endet mit Erreichen des J-Points. Eine eindeutige Definition des J-Points existiert in der Literatur nicht.(45) Carley et al. definieren den J-Point als „den Punkt der ersten Beugung der aufstrebenden S-Zacke“, (46) was jedoch nicht umsetzbar ist. Häufig existiert keine S-Zacke und somit kein aufstrebendes S. Bei detaillierter Betrachtung eines EKGs erkennt man zudem, dass eine Änderung der Steigung des aufstrebenden S' häufig schon sehr früh sichtbar ist, somit ist wohl eher die prominenteste Richtungsänderung im aufstrebenden S gemeint.

### ***ST-Strecke***

Im Idealfall ist der Beginn der T-Welle, also der erste positive Ausschlag nach dem J-Point, klar zu erkennen (Abbildung 4).(43) In diesem Fall reicht die ST-Strecke vom J-Point bis zum Beginn der T-Welle. Die ST-Strecke repräsentiert einen Zustand der vollständigen Erregung des Kammermyokards weshalb sie in der Regel isoelektrisch verläuft.(47)

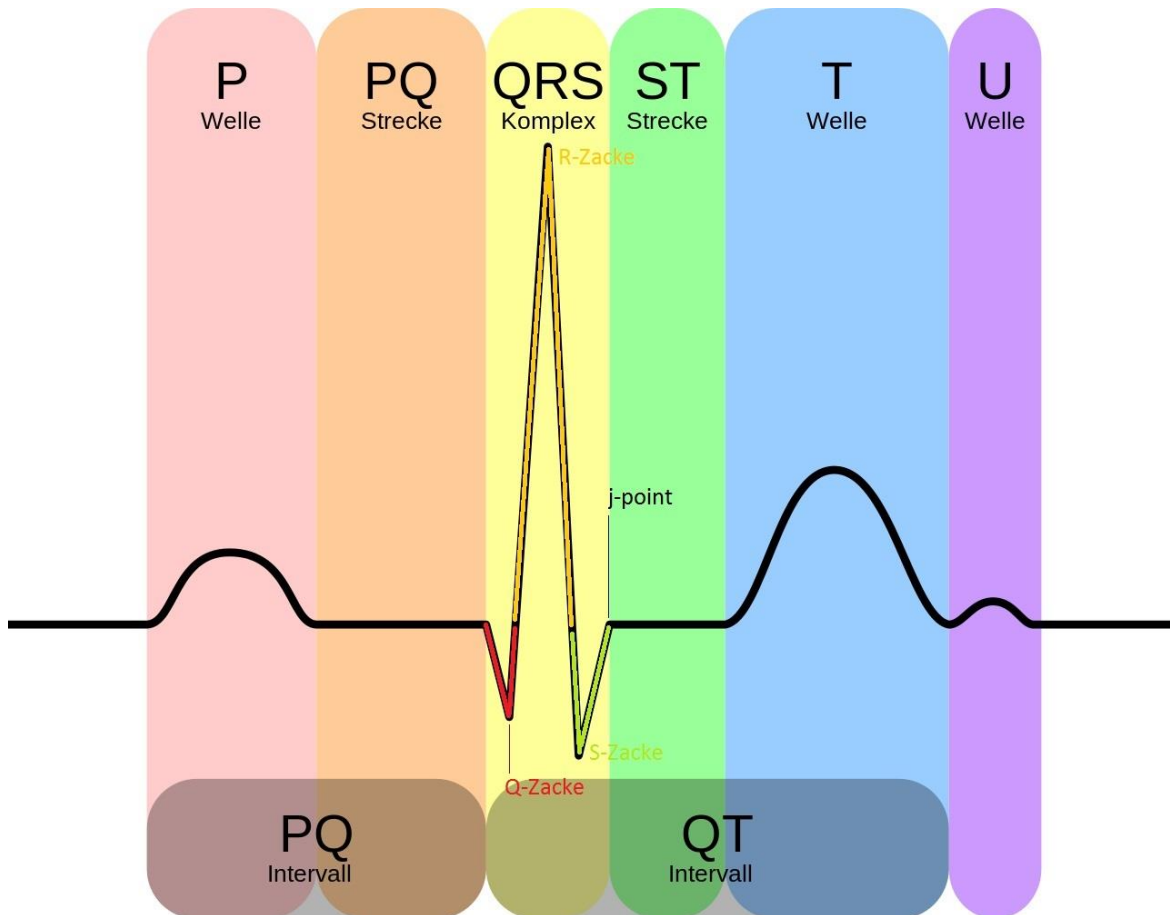
In der Realität ist der Beginn der ST-Strecke häufig nicht klar erkennbar. Ebenso wenig herrscht Einigkeit darüber, an welchem Punkt genau die Messung zur Bestimmung einer eventuellen ST-Strecken-Hebung/Senkung durchgeführt werden soll.(46) Einige wenige Studien definieren die Methodik zur Messung der ST-Strecke klar, widersprechen sich allerdings in ihren Werten. Es wird empfohlen eine persistierende Erhöhung um  $>0,2\text{mV}$  als ST-Streckenhebung zu beschreiben. Persistierend wird hierbei von Koren et al. als 80ms nach dem J-Point definiert, von Verstraete et al. als 60ms nach dem J-Point.(46, 48, 49) Die aktuellen ESC-Guidelines empfehlen bei Männern in zwei benachbarten Ableitungen eine Erhöhung um  $0,25\text{mV}$  (Alter  $<40$  Jahre) bzw.  $0,2\text{mV}$  (Alter  $>40$  Jahre) und bei Frauen um  $0,15\text{mV}$  (in V2-V3). Eine konkrete Definition, an welcher exakten Stelle im EKG die ST-Streckenhebung gemessen werden soll, wird jedoch nicht getroffen.(50)

### ***T-Welle***

Die T-Welle ist im gesunden und idealen EKG in den meisten Extremitäten-Ableitungen die positive (in Ableitung I immer positiv und oft positiv in aVL, II, aVF und III), auf die ST-Strecke folgende, halbkreisförmige Welle mit langsamen Anstieg und zügigerem Abstieg (42). In den Brustwand-Ableitungen kann ein negatives T in der Ableitung V1 physiologisch sein. In V2-V6 sollte die T-Welle jedoch in der Regel positiv konfiguriert sein. Eine negative T-Welle bei gleichzeitig überwiegend negativem QRS-Komplex (konkordant) muss jedoch nicht zwangsläufig ein pathologisches EKG darstellen.(44) Veränderungen der T-Welle bei normalem QRS-Komplex können mannigfaltiger Genese sein und werden daher als unspezifische EKG-Veränderungen gewertet, müssen aber immer im Kontext der individuellen Erkrankung und klinischen Präsentation des Patienten beurteilt werden.(42) Das Ende der T-Welle ist häufig sehr schwer zu bestimmen (Kapitel 1.2). Im Schema-EKG (Abbildung 4) endet die T-Welle mit Erreichen der isoelektrischen Linie. Um das Ende zuverlässig bestimmen zu können, existieren verschiedene Methoden (Goldstandard Tangenten-Methode) (Kapitel 2.3.1). Fehlinterpretationen können schwerwiegende

Konsequenzen hinsichtlich der Risikostratifizierung insbesondere der Patienten mit kongenitalem LQTS nach sich ziehen (Kapitel 1.1.5).

**Abbildung 4** Das EKG und seine Abschnitte (41)



### **U-Welle**

Die U-Welle folgt auf die T-Welle und ist eine kleine, flache und positive Welle als Zeichen von Nachschwankungen bei der Erregungsrückbildung im Kammermyokard.(43)

### **QT-Intervall**

Das QT-Intervall kann auf unterschiedliche Weise bestimmt werden. Die Länge des QT-Intervalls ist davon abhängig, wie das Ende der T-Welle definiert wird. Das QT-Intervall beginnt im idealen EKG mit der Q-Zacke und endet mit dem Ende der T-Welle.(43) Je nach verwendeter Methode (Tangente-Methode, automatische Messung) zur Bestimmung des Endes der T-Welle unterscheidet sich die Dauer des QT-Intervalls. Es repräsentiert die elektrische Kammerstole und damit die Erregung und Repolarisation. Das QT-Intervall ist frequenzabhängig, weshalb die Normwerte an die aktuelle Herzfrequenz angepasst



werden müssen (QTc). Hierzu hat sich die Bazett-Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls klinisch etabliert.

$$QTc = QT \text{ [ms]} / \sqrt{RR\text{-Abstand [sek]}}$$

Eine klinische Beurteilung sollte auf Basis der frequenzkorrigierten Werte erfolgen (Kapitel 1.1.8, Tabelle 2).

## 1.2 Probleme bei der Diagnostik: Das Ende der T-Welle

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die automatisch berechneten Werte des QT-Intervalls durch EKG-Geräte insbesondere bei Patienten mit Long-QT-Syndrom häufig falsch sind. (51, 52) Zur Identifikation von Hochrisiko-LQTS-Patienten ist die korrekte QTc-Zeit ein wichtiges Einteilungskriterium. Patienten mit verlängerter QTc-Zeit müssen häufiger mit schwerwiegenden Komplikationen rechnen (Kapitel 1.1.5). Präventiv ergeben sich nach aktuellem wissenschaftlichem Stand diverse therapeutische Möglichkeiten. (Kapitel 1.1.7). Voraussetzung für die erfolgreiche Prävention ist jedoch die sichere Diagnose eines Long-QT-Syndroms. Häufig verlassen sich Mediziner hierbei auf die automatische Auswertung durch das EKG-Gerät. Die Konkordanz der automatisch gemessenen QTc-Zeit mit der manuellen Messung ist jedoch bislang nicht ausreichend untersucht, um ohne manuelle Kontrolle klinische Konsequenzen ziehen zu können.

### ***Manuelle Messung***

Die Morphologie der T-Welle als elektrophysiologisches Korrelat der Repolarisation im EKG variiert insbesondere bei Patienten mit genetischem Long-QT-Syndrom deutlich (Kapitel 1.1.3). Ein grundlegendes Problem bei der Identifikation von Patienten mit verlängertem QT-Intervall ist die Ungenauigkeit und Variabilität in der Messung des QT-Intervalls.

Unter Verwendung einer manuellen Messmethode zeigten Murray et al. sowohl eine Abhängigkeit der gemessenen QT-Zeit von unterschiedlichen Schreibgeschwindigkeiten des EKGs und der Amplitudenhöhe der T-Welle, als auch eine untersucherabhängige Variabilität mit einer maximalen mittleren Differenz von 20,2ms (53). Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von Kautzner et al., die eine durchaus gute Intra- und Interobservervariabilität nachwiesen. Der relative Messfehler für das QT-Intervall lag bei Differenzen von <6% Intraobservervariabilität und <4% Interobservervariabilität (54) bzw. einem interobserver-relativen Messfehler bei der Bestimmung des QT- und des QU-Intervalls von 3% bis 6% (55). Savelieva et al. erreichten mit relativen Messfehlern um 5% ähnliche Ergebnisse in der Intrasubjekt-Variabilität der manuellen Messung des QT-Intervalls (52).

In einer Untersuchung von Tran et al. wurden verschiedene manuelle Methoden zur Messung des QT-Intervalls evaluiert. Hierbei lieferte die Messmethode mit einem Lineal die besten Ergebnisse. Bei wiederholten Messungen der gleichen EKGs

(Intraobservervariabilität) lagen 82% der Differenzen unterhalb eines 10ms Cut-Offs. Rund 99% der Differenzen waren kleiner als 20ms. Das Ende der T-Welle wurde dabei durch die Extrapolation der absteigenden T-Welle und deren Schnittstelle mit der isoelektrischen T-P-Linie bestimmt. Die Interobservervariabilität war mit 52% bei einem Cut-Off von 10ms und 85% bei 20ms in Relation zur Intraobservervariabilität deutlich schlechter.(56)

Durch gezieltes Erlernen einer manuellen Messmethode kann die Qualität der Messergebnisse beeinflusst werden. Eine Studie von Postema et al. zeigte, dass unerfahrene Untersucher (Studierende) nach Erlernen der Tangenten-Methode (Kapitel 2.3.1) bessere Ergebnisse erzielten als erfahrene Kardiologen und Nicht-Kardiologen. Den Kardiologen und Nicht-Kardiologen wurde die Messmethode freigestellt. Die Studenten konnten dabei in 71% der Fälle vier EKGs (zwei LQTS und zwei Kontrollen) korrekt klassifizieren, 771 Kardiologen und Nicht-Kardiologen erreichten lediglich in <25% der Fälle eine korrekte Klassifikation für die gesamten vier EKGs. Die Subgruppen der LQTS-Experten und Arrhythmie-Experten erzielten jedoch bessere Ergebnisse als die Studierenden.(5, 6) Zu beachten ist dabei, dass die Gruppen der Kardiologen, Nicht-Kardiologen, LQTS-Experten und Arrhythmie-Experten kein Teaching erhalten haben, sondern lediglich die EKGs zur Auswertung erhielten. Durch Vermittlung der Tangenten-Methode an Kardiologen und Nicht-Kardiologen könnte somit eine deutliche Verbesserung der Diagnosequalität hinsichtlich einer verlängerten QTc-Zeit erreicht werden.(6)

Es ist festzustellen, dass die manuelle Messung damit einerseits von intrinsischen Faktoren (z.B. Höhe der T-Welle) und andererseits von extrinsischen Faktoren (Tangenten-Methode, Lineal-Methode und Schreibgeschwindigkeit des EKGs) abhängig ist. Die Tangenten-Methode ist zur Messung des Endes der T-Welle als klinischer Goldstandard etabliert. Durch Erlernen der Tangenten-Methode können auch unerfahrene Untersucher gute Ergebnisse erzielen. In der hier vorliegenden Studie wurde nach ausführlichem Training die Tangenten-Methode als Referenz bei dem nachfolgend beschriebenen Methodenvergleich verwendet.

### ***Automatische Messung***

Es existieren Untersuchungen, die die Qualität der automatischen QTc-Zeit-Messung in Abhängigkeit des verwendeten Algorithmus vergleichen. Zudem wurde bereits die

Konkordanz zwischen manueller und automatischer QTc-Zeit-Messung im Kollektiv von Gesunden, bei Patienten mit HCM oder LQTS 1 untersucht.

Zur automatischen Auswertung der EKGs verwenden die Hersteller unterschiedliche Algorithmen, welche zudem gelegentlich angepasst werden. Seit 2003 wird auf den Geräten des Herstellers General Electric (GE) ein neuer Algorithmus zur Bestimmung der QT-Zeit eingesetzt.(57) Der neue Algorithmus lieferte bei der Auswertung von 45 060 EKGs präzisere Ergebnisse mit geringeren Fehlmessungen als der zuvor verwendete.(51)

Studien, die die manuelle und automatische Messung an gesunden Probanden verglichen, erbrachten unter Verwendung der manuellen Messmethode geringgradig präzisere Ergebnisse.(58) Savelieva et al. verglichen die manuelle QTc-Zeit-Messung mit der automatischen Auswertung im Kollektiv Gesunder und bei Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie (HCM). Die manuell gemessene QTc-Zeit unterschied sich deutlich von der automatisch gemessenen, sowohl bei Gesunden als auch bei Studienteilnehmern mit HCM (Bland Altman Plot, *Limits of Agreement*: Für Gesunde in Ableitung V2 mit  $r^2=0,25$ : oberes Limit +48ms, unteres Limit -80ms; für Patienten mit HCM in III mit  $r^2=0,67$ : oberes Limit +45ms, unteres Limit -55ms; Werte aus Grafik abgelesen).Eine weitere Untersuchung zeigte, dass bei Patienten mit LQTS 1 und deren Angehörigen, bei manuell nachweisbarer  $QTc>460ms$ , in der Hälfte der Fälle das EKG durch den automatischen Algorithmus als normal klassifiziert und damit die falsche Diagnose gestellt wurde.(59)

Patienten mit Long-QT-Syndrom haben häufig T-Wellen Veränderungen, die die korrekte Bestimmung der QTc-Zeit erschweren. Bisherige Studien befassen sich mit der Präzision des automatischen Algorithmus zur Bestimmung des Endes der T-Welle im EKG gesunder Probanden oder bei Patienten mit LQTS 1 bzw. HCM. Eine Untersuchung, die die manuelle und automatische Messung der QTc-Zeit im Gesamtkollektiv der LQTS-Patienten systematisch vergleicht, existiert nicht. Zudem muss die Sensitivität und Spezifität der automatisch und manuell gemessenen QTc-Zeit für das Long-QT-Syndrom noch untersucht werden. Die Evaluation der verschiedenen Messmethoden bei Patienten, deren therapeutische Intervention von der Dauer der QTc-Zeit abhängig ist (Kapitel 1.1.7) und die zudem einen Großteil aller LQTS-Patienten repräsentieren (Kumulative Prävalenz von LQTS 1, LQTS 2, LQTS 3 ca. 75% (Kapitel 1.1.1)), ist Ziel der vorliegenden Studie.

### **1.3 Hypothesen**

1. Die automatisch berechnete QTc-Zeit unterscheidet sich signifikant von den manuell bestimmten QTc-Zeiten.
2. Die manuell gemessenen QTc-Zeiten liefern präzisere Ergebnisse als die automatisch berechneten QTc-Zeiten.
3. Die Unterschiede sind bei LQTS Patienten deutlicher als bei Patienten ohne LQTS.

### **1.4 Ziele**

Ziel dieser Studie ist es,

1. die automatisch und manuell berechnete QTc-Zeit hinsichtlich Sensitivität und Spezifität für das LQTS zu evaluieren,
2. die automatisch berechnete QTc-Zeit mit der klinisch etablierten manuellen Messmethode (Tangenten-Methode) zu vergleichen,
3. die Methode mit den konsistentesten Ergebnissen hinsichtlich der Identifikation von Patienten mit Long-QT-Syndrom zu bestimmen,
4. herstellerepezifische und frequenzabhängige Unterschiede bei der automatischen berechneten QTc-Zeit zu erkennen.

## 2 Material und Methoden

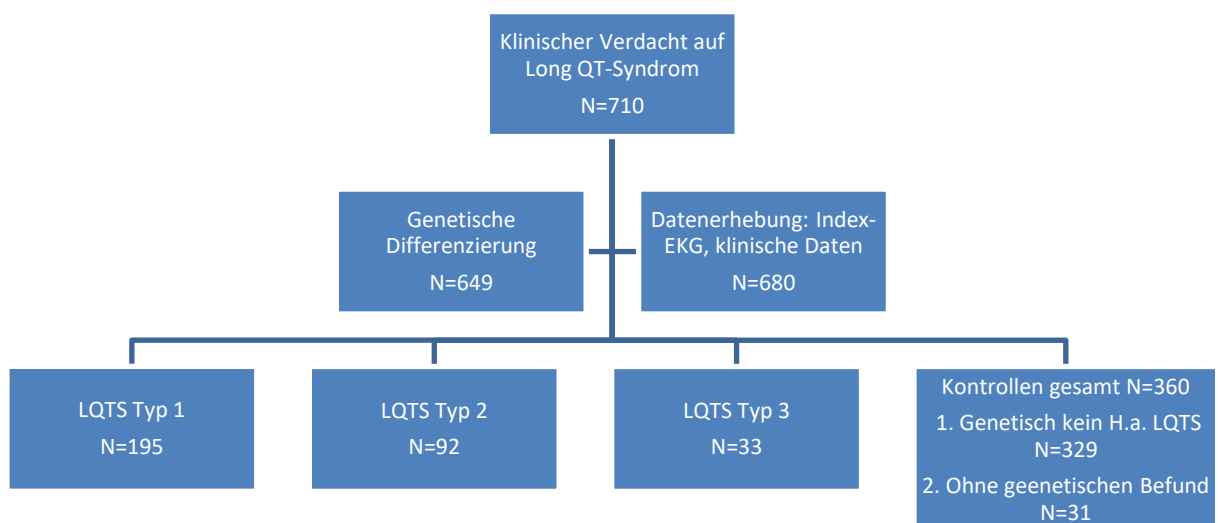
Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, durchgeführt in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München, in Kooperation mit dem *Academic Medical Center – AMC* in Amsterdam. Die Auswertung der retrospektiv erhobenen Patientendaten erfolgte strikt pseudonymisiert und unter strenger Einhaltung der Regeln der *Good Clinical Practice*.

### 2.1 Allgemeines Studiendesign

Im Rahmen der klinischen Versorgung werden Patienten mit Verdacht auf Long-QT-Syndrom in den jeweiligen Spezialambulanzen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München oder des *Academic Medical Center – AMC* in Amsterdam vorstellig. Der klinische Verdacht auf ein LQTS wird in der Regel genetisch verifiziert, sodass bei der Mehrzahl der Patienten die entsprechende genetische Mutation bekannt ist. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wird von den Patienten ein Index-EKG (ohne Betablocker) geschrieben und die klinischen Daten zu den Patienten erhoben.

Aus dem Pool der in den Ambulanzen registrierten Patienten wurden diejenigen ausgewählt, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie entsprachen (Kapitel 2.1.1). Die Patienten wurden vier verschiedenen Gruppen zugeteilt (Abbildung 5). Bei allen Patienten der Gruppen LQTS 1, 2, 3 lag eine genetische Differenzierung vor.

Abbildung 5 Studiendesign



Patienten der Kontrollgruppe bestanden zum größten Teil aus Angehörigen der LQTS-Patienten, bei denen ein LQTS durch einen negativen genetischen Test im Rahmen des Familienscreenings ausgeschlossen wurde (N=329). Weitere N=31 Patienten, bei denen kein Verdacht auf ein LQTS bestand, wurden ohne genetische Differenzierung in die Kontrollgruppe aufgenommen. Im Anschluss erfolgte die Auswertung der jeweiligen Index-EKGs. Hierzu wurden die EKGs durch die beschriebene Tangenten-Methode manuell vermessen (Kapitel 2.3.1). Zusätzlich erfolgte eine automatisierte Vermessung der EKGs durch die Analysealgorithmen der EKG-Geräte (Kapitel 2.3.2). Im Anschluss erfolgte der systematische Vergleich beider Messmethoden.

### 2.1.1 Rekrutierung

Nach Sichtung der Akten der Spezialambulanzen für Long-QT Patienten in München und Amsterdam wurden diejenigen Patienten ausgewählt, die den Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Tabelle 4) entsprachen. Die jeweilig verfügbaren Index-EKGs wurden im Anschluss zur Vermessung digitalisiert und im .png Format gespeichert. Patienten deren digitalisiertes EKG den Qualitätskriterien nicht entsprach (Tabelle 4) von der Studie ausgeschlossen.

**Tabelle 4** Ein- und Ausschlusskriterien

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetisch verifiziertes LQTS Typ 1, LQTS Typ 2, LQTS Typ 3</li> <li>• Patienten ohne genetischen Hinweis auf LQTS oder ohne klinischen Verdacht auf LQTS</li> <li>• Verfügbarkeit einer automatischen Messung in gedruckter Form auf dem EKG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Index-EGK abgeleitet unter Medikation mit Betablocker</li> <li>• Schenkelblock</li> <li>• Vorhofflimmern und Vorhofflattern</li> <li>• Schrittmacher-EKG</li> <li>• Schlechte digitale EKG Qualität (keine Angaben zur Ableitung, keine Normierungs-Gitter im EKG, geringe Auflösung, schwerwiegende Schräglage der Baseline)</li> </ul>

### **2.1.2 Gruppen**

Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand des genetisch verifizierten LQTS-Befundes (Tabelle 5). Insgesamt entstanden hierbei vier Gruppen. Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation im Gen *KCNQ1* wurden der Gruppe LQTS 1 zugewiesen, Patienten mit einer Mutation im Gen *KCNH2* der LQTS 2 Gruppe, Patienten mit einer Mutation im Gen *SCN5A* der LQTS 3 Gruppe und Patienten mit negativem genetischen Befund sowie Patienten ohne genetische Befundung und unauffälliger Klinik wurden der Kontrollgruppe zugewiesen.

### **2.1.3 Subgruppenanalyse**

Zur Klärung subgruppenbezogener Fragestellungen wurden in der vorliegenden Untersuchung für die Analyse Subgruppen gebildet.

#### ***Subgruppe – Gerätehersteller und Datum des EKGs***

Innerhalb dieser Subgruppe wurde das Gesamtkollektiv neben der Einteilung in LQTS 1,2,3, und Kontrollpatienten zusätzlich gegliedert nach dem Hersteller/Typ des EKG-Gerätes des jeweiligen ausgewerteten EKGs. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten EKG-Geräte-Hersteller und EKG-Versionen findet sich in Kapitel 3.2 Tabelle 6. Die Auswertung der Wertepaarunterschiede zwischen manueller und automatischer QTc-Zeit Messung erfolgte dann als Bland-Altman-Plot im Subkollektiv des Herstellers *GE-Healthcare* und *AMEDTEC* (Kapitel 3.3.6). Zusätzlich wurde für das Subkollektiv der *GE*-Geräte eine weitere Einteilung nach dem Datum des entsprechenden EKGs mit dem Cut-Off 1.1.2003 vorgenommen. Es entstanden damit zwei weitere Subgruppen des GE-Kollektives. Grund für diese Einteilung nach Datum war, dass *GE-Healthcare* seit 2003 einen neuen Algorithmus zur Auswertung der QT-Zeit verwendet (Kapitel 2.3.2).

#### ***Subgruppe – Herzfrequenz***

Auf Basis der Herzfrequenz im ausgewerteten EKG wurden drei weitere Subgruppen gebildet. Patienten mit einer Herzfrequenz <60bpm waren Teil der bradykarden Subgruppe, Patienten mit einer Herzfrequenz von 60-100bpm wurden der normofrequenten Subgruppe zugeteilt und Patienten mit Herzfrequenzen >100bpm der tachykarden Subgruppe. Grundlage zur Berechnung der Herzfrequenz waren die manuell



gemessenen RR-Abstände dreier konsekutiver Schläge im EKG. Eine detaillierte Auswertung der frequenzabhängigen Subgruppen findet sich in Kapitel 3.3.8.

#### **2.1.4 Klinische Daten**

Die Datenerhebung erfolgte bei allen Patienten retrospektiv und folgte dem standardisierten Prozess einer *Standard Operating Procedure* (SOP) (Kapitel 8.1.1). Die entsprechenden Daten konnte durch Sichtung der Patientenakten und der im klinischen Informationssystemen verfügbaren Daten gesammelt werden. Es wurden allgemeine klinischen Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Mutation etc. pseudonymisiert in Excel-Tabellen verarbeitet und gespeichert.

#### **2.1.5 EKGs**

In der vorliegenden Studie wurden die Index-EKGs der eingeschlossenen Patienten untersucht. Häufig werden Patienten aufgrund der klinischen Erstmanifestation (Synkopen, Schwindel etc.) ihres LQTS auffällig und werden im Rahmen dieser Auffälligkeiten kardiologisch untersucht. Die hierbei geschriebenen EKGs wurden digitalisiert und im Anschluss ausgewertet. Zudem wird bei vielen Patienten in routinemäßigen Untersuchungen (Sporttauglichkeitsuntersuchung, Familienscreening LQTS, Einstellungsuntersuchungen etc.) ein EKG mit verlängerter QTc-Zeit geschrieben. Diese Index-EKGs sind dann Indikation zur weiteren kardiologischen Abklärung. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden diese EKGs ohne Medikation geschrieben und kamen damit zur Analyse in Frage. Von jedem Patienten wurde ein EKG vermessen.

## **2.2 Materialien**

### **2.2.1 Software „ImageJ“**

ImageJ ist eine Software zur Vermessung und Analyse von Bildern und findet Einsatz in verschiedenen medizinischen Bereichen. Es handelt sich um eine Java-basierte Open-Source Software, die frei zugänglich ist und durch Plug-Ins erweitert werden kann (<http://imagej.net/Welcome>).

## 2.3 Prozeduren

Die Vermessung der EKGs mittels ImageJ erfolgte in der vorliegenden Studie im Kontext eines standardisierten Prozesses (SOP: Kapitel 8.1.2). Dabei wird nach Einlesen eines EKGs in ImageJ im Format .png die Software im ersten Schritt kalibriert. Im Anschluss folgt die eigentliche Vermessung des EKGs. Hierbei werden insgesamt 21 Messpunkte gesetzt (Abbildung 6). In der Regel werden drei konsekutive Komplexe vermessen. Gibt es keine Möglichkeit, drei aufeinanderfolgende Komplexe zu messen, so wird dies in den Ergebnissen vermerkt. Aus den Messergebnissen wird die jeweilige QTc-Zeit von Schlag zu Schlag berechnet ( $QTc [ms] = QT [ms] / \sqrt{\text{vorangegangener RR-Abstand [s]}}$ ). Zur Bestimmung des Endes der T-Welle wird für die manuelle Messung die Tangenten-Methode verwendet (Kapitel 2.3.1). Die Messergebnisse werden dann in Excel-Tabellen übertragen und in weiterer Folge mit SPSS ausgewertet.

**Abbildung 6** Messpunkte



Die manuellen Messungen wurden nach ausführlicher Schulung und unter Achtung der SOP (Kapitel 8.1.2), durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt.

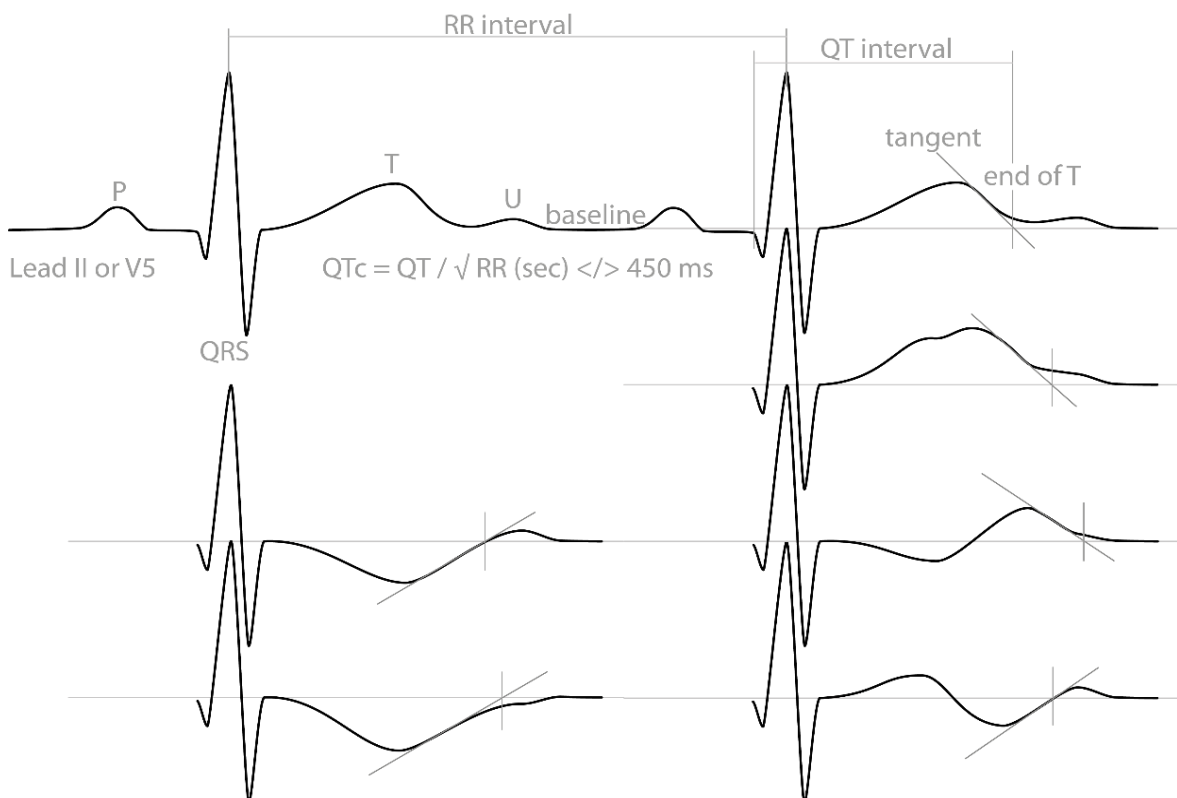
Als automatische Messergebnisse wurden die jeweils auf die vermessenen EKGs gedruckten Werte verwendet. Hierbei wurde nicht nur die QTc-Zeit, sondern jeweils die verfügbaren Auswertungen für das entsprechende EKG inkl. Messwerte zur Dauer der P-Welle, PQ-Zeit, QRS-Dauer, Herzfrequenz sowie des QT-Intervalls und der QTc-Zeit erfasst. Zudem wurden Informationen zu Herstellern und den entsprechenden EKG-Modellen bzw. Versionen vermerkt.

### 2.3.1 Tangenten-Methode

Die Tangenten-Methode ist eine klinisch etablierte Methode zur Bestimmung des Endes der T-Welle, deren Erlernbarkeit und Effektivität bereits beschrieben wurde (Kapitel 1.2). Grundprinzip der Tangenten-Methode ist das Anlegen einer Tangente an der steilsten Stelle der absteigenden T-Welle. Diese Tangente wird mit der EKG-Grundlinie geschnitten. Der Schnittpunkt entspricht dem Ende der T-Welle. Die Grundlinie entspricht dabei der Verbindungslinie der beiden umgebenden PQ-Strecken. Bei T-Negativierungen wird die Tangente an der steilsten Stelle der aufsteigenden T-Welle angelegt und wiederum mit der Grundlinie geschnitten. (6, 60)

Bei Patienten mit LQTS kommt es häufig zu Veränderungen der T-Wellen-Morphologie. Sollte die T-Welle eine zweigipfelige Gestalt haben, so ist die Tangente an der steilsten Stelle des höheren Gipfels anzulegen. Eine detaillierte Beschreibung zur Anwendung der Tangenten-Methode bei komplex strukturierten T-Wellen gibt Abbildung 7.

Abbildung 7 Tangenten-Methode



### **2.3.2 Automatische Messung**

Als EKG Geräte kamen bei den Patienten dieser Studie verschiedene Hersteller zum Einsatz. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde das Ruhe EKG durch ein Gerät von *GE Healthcare* abgeleitet. *GE*-Geräte verwenden den *12 SL Algorithmus* zur automatischen Auswertung der abgeleiteten EKGs. Hierbei wird das QT-Intervall anhand eines Fusionskomplexes bestimmt. Das Gerät legt dabei die simultanen Schläge aus allen Ableitungen übereinander und misst von der ersten Detektion einer Depolarisation in allen Ableitungen, bis zur letzten Detektion einer Repolarisation in allen Ableitungen. Die QTc-Zeit wird im Anschluss nach Bazett korrigiert.(57) Seit 2003 verwenden *GE* Geräte eine neue Version zur Bestimmung des QT-Intervalls (61). In der vorliegenden Studie werden aus diesem Grund die entsprechenden Zeitpunkte der EKG-Aufzeichnungen angegeben und die Messdifferenzen als Subgruppenanalyse herstellerspezifisch sowie unter Angabe der entsprechenden Aufzeichnungszeiträume ausgewertet.

Die Ergebnisse der automatischen Analyse wurden in der Regel direkt auf das abgeleitete EKG gedruckt und konnten somit ausgewertet werden. Exakt die gleichen EKGs wurden im Anschluss mit Hilfe der Tangenten-Methode in digitalisierter Form vermessen.

## 2.4 Statistische Auswertung

Sämtliche Daten wurden in Excel-Tabellen pseudonymisiert erfasst und dokumentiert. Nach Abschluss der Datenerfassung wurden die Analysen mit *IBM SPSS Statistics 23* durchgeführt. Die Bland-Altman-Plots wurden mit MedCalc Version 16.4.3 erstellt.

### **Signifikanzniveau**

Ein p-Wert von 0,05 oder kleiner wurde als signifikant definiert. Signifikante Ergebnisse mit einem p-Wert von 0,01 oder weniger wurden als hoch signifikant beschrieben.

### **Nominale Daten**

Nominale Daten wurden in der vorliegenden Studie als Kreuztabellen dargestellt (Tabelle 5 und Tabelle 6) und als absolute und relative Häufigkeit beschrieben. Zur gruppenübergreifenden Auswertung wurde ein *Chi-Quadrat-Test nach Pearson* durchgeführt.

### **Metrische Daten**

Metrische Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Neben der deskriptiven Analyse fand ein Test auf Normalverteilung der Daten innerhalb der jeweiligen Subgruppe statt. Eine Normalverteilung lag in diesem Datensatz bei metrischen Daten nicht vor. Im Rahmen der gruppenübergreifenden Varianzanalyse wurde daher der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

#### **2.4.1 Relativer Messfehler**

Ein häufig verwendeter Messwert zum Vergleich zweier Messmethoden ist neben dem Bland-Altman-Plot die Berechnung des relativen Messfehlers der jeweils durch unterschiedliche Messmethoden gemessenen Wertepaare. In der vorliegenden Studie erfolgte dabei die Berechnung wie folgt:

$$\left| \frac{\text{Absoluter Messfehler eines Wertepaars}}{\text{Mittelwert des Wertepaars}} \right| = \left| \frac{A - B}{\left(\frac{A + B}{2}\right)} \right| = \% \text{ der Abweichung}$$

A und B entsprechen dabei einem Wertepaar, also z.B. der Messung eines EKGs durch zwei unterschiedliche Methoden oder Untersucher.

### 2.4.2 Bland-Altman-Plot

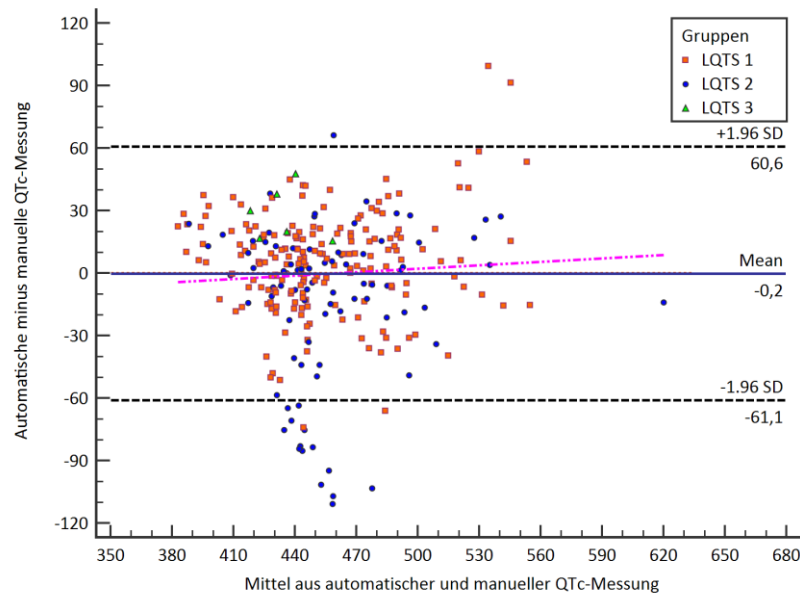
Die Auswahl der statistischen Methode zur Interpretation der Interobservariabilität und Intraobservariabilität neuer Messmethoden bei kontinuierlichen Daten ist äußerst wichtig. Der Vergleich der Daten anhand der Korrelation, durch Analyse der Mittelwerte (t-Test), eine Regressionsanalyse oder durch den Intraklassenkoeffizienten ist nur beschränkt geeignet und kann im Gegenteil zu paradoxen Ergebnissen führen.(62) Eine Änderung der Skalierung der gemessenen Werte, also z.B. Millisekunden in Sekunden, würde die Korrelation beider Methoden nicht verändern, sehr wohl aber das Level an Übereinstimmung und somit die klinische Relevanz (63). Wichtig ist eine genaue Beurteilung der Streuung der Differenzen der einzelnen Messpaare.

Insbesondere bei Bewertung zweier Messmethoden ist deshalb die Bland-Altman-Methode sehr hilfreich, mit der es möglich ist, die Frage zu beantworten, inwieweit sich die zwei Messmethoden unterscheiden. Die Festlegung der Grenzwerte kann dabei nur unter Beachtung der klinischen Konsequenzen erfolgen und muss bereits vor der Analyse auch als klinisch zu klärende Frage beantwortet werden.(63, 64)

Bei der vorliegenden Studie wurden Messdifferenzen der QTc-Zeit zwischen Tangenten-Methode und automatischer Messung von mehr als  $\pm 15\text{ms}$  als nicht mehr akzeptabel definiert. Es ist anzunehmen, dass Messfehler, die diesen Wert überschreiten, durchaus die klinische Intervention relevant beeinflussen könnten. Zusätzlich wurde eine Subanalyse durchgeführt und der jeweilige Prozentsatz der erfolgreich vermessenen EKGs mit Differenzen von  $<5\text{ms}$ ,  $<10\text{ms}$  und  $<15\text{ms}$  ermittelt.

Beim Bland-Altman-Plot werden die Differenzen (y-Achse) der einzelnen Wertepaare der verwendeten Methoden (automatische Messung minus Tangenten-Methode) gegen den Mittelwert (x-Achse) der beiden Methoden (Mittelwert aus Tangenten-Methode und automatischer Messung) in einem Streudiagramm paarweise aufgetragen (Abbildung 8). Da der wahre Wert nicht bekannt ist, wird der Mittelwert beider Methoden als die

**Abbildung 8** Beispiel eines Bland-Altman-Plots



bestmögliche Schätzung des wahren Wertes verwendet.(62, 64) Zudem würde ein Plot der Differenzen gegen die Standardmethode eine Abhängigkeit zeigen auch wenn keine tatsächliche Assoziation zwischen Differenz und steigender Höhe des Messwertes (Wert der x-Achse, also der QTc-Zeit) besteht (65). Die *Limits of Agreement (LoA)* werden definiert als  $\pm 1,96 \times$  Standardabweichung plus dem Mittelwert der Differenzen der beiden Methoden. Sofern die Messwertdifferenzen normalverteilt sind, würde man erwarten, dass 95% der Messwertdifferenzen innerhalb dieser Limits liegen. Überschreiten nun die *Limits of Agreement* die zuvor definierten klinisch relevanten Grenzwerte, kann die neue Methode nicht als hinreichend übereinstimmend zur etablierten Methode angesehen werden.(63) In der vorliegenden Studie sind die *LoA* als horizontale, schwarz gestrichelte Linie dargestellt und mit dem Ausdruck *1.96 SD* und ihrem tatsächlichen Wert gekennzeichnet.

Darüber hinaus bietet der Bland-Altman-Plot die Möglichkeit, die Wertepaar-differenzen im Streudiagramm visuell zu analysieren. Eine etwaige systematische Zunahme der

Differenzen (y-Achse) mit steigendem Mittelwert (x-Achse) könnte auf diese Art erkannt werden. Zudem erkennt man anhand der rosa dargestellten Regressionsgeraden eine systematische Verschiebung der Differenzen.

Im Falle von nicht normalverteilten Daten empfehlen Bland und Altman eine logarithmische Transformation der Differenzen und die erneute Auswertung durch einen Plot. Sollte diese logarithmische Transformation keine Normalverteilung bewirken, empfehlen Bland und Altman die herkömmliche Auswertung. Hierbei werden die erwarteten *Limits of Agreement* bei nicht normal verteilten Daten eher zu groß als zu klein ausgegeben.<sup>(63)</sup> Die Bland-Altman-Methode ist damit ein gebräuchliches Werkzeug zur visuellen Darstellung kontinuierlicher Daten beim Vergleich der Ergebnisse zweier Untersucher oder der Bewertung der Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Messmethoden.

Neben der Analyse der QTc-Zeit im Bland-Altman Plot wurden zusätzlich die Messwertdifferenzen des PQ-Intervalls, des QRS-Komplexes und der Herzfrequenz analysiert. Dabei wurden die Wertepaardifferenzen von manueller und automatischer Messung der jeweiligen Parameter als Bland-Altman-Plots aufgetragen. Die *Limits of Agreement* wurden äquivalent zur oben beschriebenen Methode definiert.

### **2.4.3 Grenzwertanalyse der Wertepaardifferenzen beider QTc-Mess-Methoden**

Der absolute Messwertfehler zwischen der manuellen und automatischen Messmethode beschreibt die tatsächliche Differenz der beiden Messwerte zueinander. Dabei wird der unbekannte wahre Wert außer Acht gelassen. Im Rahmen der Grenzwertanalyse wurde errechnet, zu welchem Prozentsatz der absolute Messfehler unterhalb eines Grenzwertes von 5ms, 10ms, 15ms, 20ms und 30ms liegt. Prozentwerte wurden dabei auf die jeweiligen Subgruppen bezogen. Z.B. war in der Gruppe der LQTS 1 Patienten (N=195) bei 95 Messungen ein absoluter Messfehler  $\leq 15\text{ms}$  nachweisbar, was 48,7% der LQTS 1 Gruppe entspricht.

### **2.4.4 Analyse der Ausreißer**

EKGs bei denen die Differenz zwischen automatischer und manueller QTc-Zeit-Messung besonders deutlich war, wurden ergänzend analysiert, um potentielle Ursachen zu identifizieren. Hierzu wurden die EKGs mit den deutlichsten positiven oder negativen



Abweichungen der automatischen von der manuellen QTc-Zeit-Messung ausgewählt. Neben der QTc-Zeit wurden die Unterschiede der weiteren gemessenen Parameter (PR, QRS, HR, QT) zwischen automatischer und manueller Messung verglichen; zudem fand eine differenzierte visuelle Analyse und Interpretation der EKGs statt.

#### **2.4.5 Notwendigkeit einer manuellen Kontrolle der automatischen QTc-Messung**

Um einen Kontrollbereich zu identifizieren, in dem durch automatische Fehlmessung fehlerhafte LQTS-Diagnosen gestellt werden könnten, wurden die QTc-Grenzwerte der ESC-Guidelines mit den Unterschieden zwischen manueller und automatischer Messung in Verbindung gebracht. Laut der ESC-Guidelines aus dem Jahr 2015 kann die Diagnose Long-QT-Syndrom gestellt werden, wenn eine QTc-Zeit von  $\geq 480\text{ms}$  in wiederholten 12-Kanal-EKGs in Abwesenheit sekundärer Ursachen für eine QTc-Zeit-Verlängerung (z.B. entsprechende Medikamenteneinnahme, Hypokaliämien, etc.) gemessen wurde (Klasse I, Evidenzgrad C). Zudem kann die Diagnose eines Long-QT-Syndroms ab einer QTc-Zeit  $\geq 460\text{ms}$  gestellt werden, sofern anamnestisch eine ungeklärte Synkope vorliegt (Klasse IIa, Evidenzgrad C).<sup>(4)</sup> Um einen Bereich zu identifizieren in dem die zu kurze automatische Messung falsch negative Resultate ergeben würde, wurde das untere *LoA* der Übereinstimmungsanalyse des LQTS Kollektivs (Abbildung 11) vom unteren diagnostischen Schwellenwerte  $460\text{ms}$  subtrahiert. Äquivalent wurde, um einen Bereich zu identifizieren in dem durch eine zu lange automatische Messung falsch positive Resultate entstanden wären, das obere *LoA* der Übereinstimmungsanalyse des Kontroll-Kollektivs (Abbildung 15) zum oberen diagnostischen Schwellenwert der ESC-Guidelines von  $480\text{ms}$  hinzuaddiert.

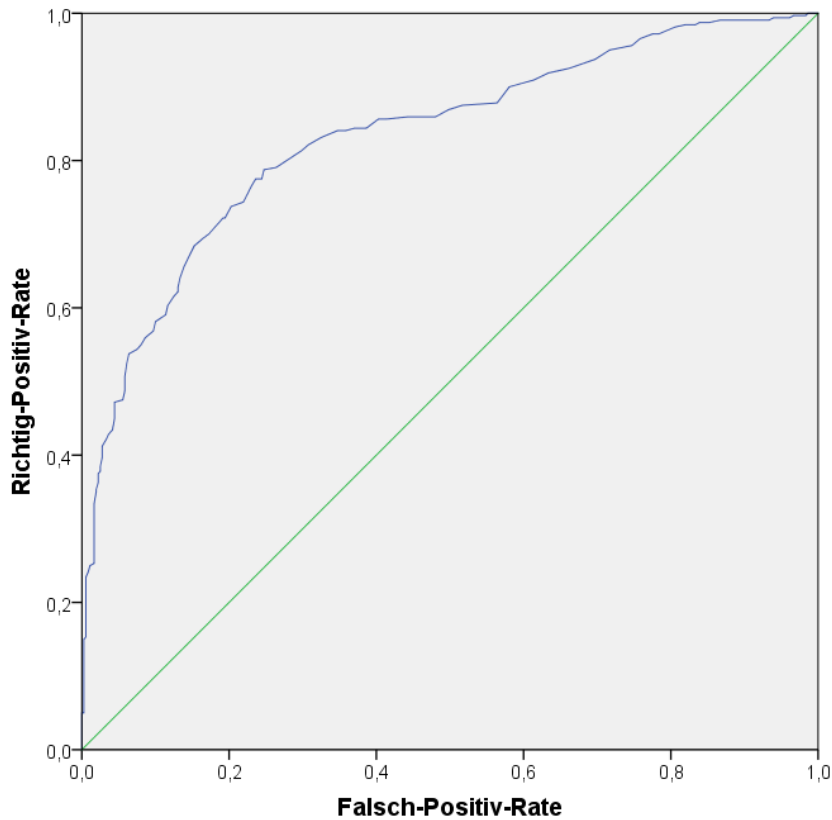
#### **2.4.6 Screening nach LQTS anhand der QTc-Zeit**

Es wurde eine ROC-Kurve sowie die Sensitivität und Spezifität der automatisch und manuell gemessenen QTc-Zeit berechnet.

**Die Receiver Operating Characteristic (ROC)** – Kurve stellt die Effektivität eines Parameters als Klassifikator (z.B. QTc-Zeit) in Abhängigkeit seiner Fehlerwahrscheinlichkeit dar und ist eine Methode zur Bewertung von Analysestrategien. In der Ordinate wird dabei die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) aufgetragen. In der Abszisse ist die Falsch-Positiv-Rate dargestellt. Als Resultat ergibt sich in der Regel eine gekrümmte Kurve. Die neutrale

Mittellinie (grün) entspricht einer Trefferquote, die mit dem Zufallsprinzip zu erreichen wäre. Je deutlicher sich die Kurve in Richtung Richtig-Positiv-Rate bewegt, desto besser sind die Sensitivität und Spezifität des getesteten Parameters. Ein nahezu optimaler Parameter zeigt zu Beginn einen nahezu senkrechten Anstieg und weicht erst nach Erreichen einer

**Abbildung 9** Beispiel einer ROC-Kurve



hohen Richtig-positiven-Rate in Richtung Falsch-positiv ab.

Die AUC (area under the curve) beschreibt den Bereich unterhalb der in blau dargestellten Linie. Hohe Werte entsprechen dabei einer besseren Trennschärfe des Klassifikators (z.B. QTc Zeit) und können folgendermaßen interpretiert werden: (66)

Exzellente = 0,90-1,0

Gut = 0,80-0,90

Mittelmäßig = 0,70-0,80

Schlecht = 0,60-0,70

Ungenügend = 0,50-0,60

Eine ROC-Kurve wurde in dieser Studie für die automatische und manuell gemessene QTc-Zeit erstellt. Grundlage für die Diagnose eines LQTS war der genetische Nachweis einer typischen LQTS-Mutation. Mit der manuell oder automatisch gemessenen QTc-Zeit wird ein Teil der Patienten richtig positiv und ein weiterer Teil falsch positiv erkannt. Mit zunehmenden QTc-Cut-Off-Werten steigt die richtig- und falsch-positiv Rate. Die Sensitivität und Spezifität der manuell und automatisch gemessenen QTc-Zeit für ein genetisch verifiziertes LQTS wurde mit den Cut-Off Werten 430ms, 460ms und 480ms berechnet.

Definitionsgemäß gibt die Sensitivität den Anteil der korrekt positiven Fälle (anhand der QTc Cut-Off-Werte) in Relation zur Gesamtheit der tatsächlich positiven (genetische Diagnose) Fälle wieder.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\textit{richtig positiv}}{\textit{richtig positiv} + \textit{falsch negativ}}$$

Sie beschreibt folglich den Anteil der richtig als krank erkannten Patienten unter allen in Wirklichkeit Kranken.

Die „richtig negative Rate“ wird durch die Spezifität angegeben und beschreibt den Anteil der korrekt als negativ erkannten Fälle (anhand der QTc-Cut Off Werte) in Relation zur Gesamtheit der tatsächlich negativen (genetischen Diagnose) Fälle.

$$\text{Spezifität} = \frac{\textit{richtig negativ}}{\textit{richtig negativ} + \textit{falsch positiv}}$$

Die Spezifität beschreibt somit den Anteil der als gesund erkannten Patienten unter den tatsächlich Gesunden.

#### **2.4.7 Reklassifizierung aufgrund einer automatischen Fehlmessung**

Die Diagnose LQTS kann anhand der QTc-Zeit gestellt werden. Der QTc-Schwellenwert hierzu beträgt laut ESC-Guidelines 480ms. Die manuelle und automatische QTc-Zeit Messung liefert beim gleichen EKG häufig unterschiedliche Ergebnisse; es gibt dementsprechend Fälle, in denen die Diagnose LQTS anhand der QTc-Zeit bei der manuellen und automatischen Messung identisch sind und Fälle in denen sich die Diagnose unterscheidet und somit eine Reklassifizierung stattfindet. Um die Reklassifizierungen in den Kontext der genetischen Diagnose zu setzen, fand eine Gruppeneinteilung

entsprechend der genetischen Diagnose statt. Dabei wurde nach folgendem Schema vorgegangen.

***Reklassifizierung durch die automatische Messung bei manuell LQTS positiv klassifizierten EKGs:***

1. Einteilung nach der genetischen Gruppen LQTS1, LQTS 2, LQTS3 und kein LQTS (Kontrollen)
2. Identifikation aller Patienten mit einer QTc >480ms in der **manuellen** Messung
3. Identifikation der Patienten mit einer **manuellen** QTc>480ms und zudem QTc<480ms in der **automatischen** Messung

***Reklassifizierung durch die automatische Messung bei manuell LQTS negativ klassifizierten EKGs:***

1. Einteilung nach der genetischen Gruppen LQTS1, LQTS 2, LQTS3 und kein LQTS (Kontrollen)
2. Identifikation aller Patienten mit einer QTc <480ms in der **manuellen** Messung
3. Identifikation der Patienten mit einer **manuellen** QTc<480ms und zudem QTc>480ms in der **automatischen** Messung

### 3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt differenziert nach Gruppen. Die Zuteilung zu den entsprechenden Gruppen (LQTS 1, LQTS 2, LQTS 3 und Kontrollen) wurde anhand eines genetisch verifizierten LQTS Befundes getroffen (Kapitel 2.1.2).

#### 3.1 Beschreibung der Kohorte

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten im Zeitraum von 2015-2016 680 Patienten eingeschlossen werden (Tabelle 5). Davon hatten 320 Patienten einen genetisch verifizierten LQTS-Befund. 360 Patienten konnten der Kontrollgruppe zugeteilt werden. Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, die den gegebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Kapitel 2.1.1; Tabelle 4) entsprachen. Weibliche Patientinnen waren insbesondere in den Gruppen LQTS 1 und LQTS 3 häufiger vertreten, die Verteilung insgesamt jedoch homogen ( $p=0,107$ ; Tabelle 5). Die manuell gemessene QTc-Zeit war bei Patienten mit LQTS deutlich länger als bei Patienten ohne LQTS ( $453\pm 39$  vs.  $406\pm 29$ ;  $p<0,001$ ). Ebenso war die automatisch gemessene QTc-Zeit bei LQTS Patienten in Relation zu Kontrollpatienten verlängert ( $454\pm 39$  vs.  $413\pm 21$ ;  $p<0,001$ ). Die Güte der Übereinstimmung zwischen automatischer und manueller Messmethode der QTc-Zeit kann dadurch jedoch noch nicht beurteilt werden und wird separat erörtert (Kapitel 3.3).

**Tabelle 5** Klinische Charakteristiken

	<i>Gesamt</i> <i>N=680</i>	<i>LQTS 1</i> <i>n=195</i>	<i>LQTS 2</i> <i>n=92</i>	<i>LQTS 3</i> <i>n=33</i>	<i>Kontrollen</i> <i>N=360</i>	
<i>Geschlecht – weiblich</i> <i>[Anzahl]</i>	381 (56,0%)	121 (62,1%)	52 (56,5%)	21 (63,6%)	187 (51,9%)	0,107 <sup>†</sup>
<i>Alter bei untersuchtem EKG</i> <i>[Jahre] (missing n=19)</i>	$33,4 \pm 20,6$	$28,5 \pm 21,3$	$30,3 \pm 18,5$	$25,5 \pm 17,5$	$37,6 \pm 20,1$	$<0,001^{\#}$
<i>QTc manuell [ms]</i>	$428 \pm 41$	$453 \pm 37$	$464 \pm 39$	$424 \pm 35$	$406 \pm 29$	$<0,001^{\#}$
<i>QTc automatisch [ms]</i>	$432 \pm 37$	$458 \pm 39$	$450 \pm 42$	$440 \pm 33$	$413 \pm 21$	$<0,001^{\#}$

<sup>†</sup> Chi-Quadrat nach Pearson bei unabhängigen und nominal skalierten Stichproben

<sup>#</sup> Kruskal-Wallis Test bei unabhängigen und nicht normalverteilten Stichproben

### 3.2 EKG Geräte – Hersteller, Modelle und Aufzeichnungszeitraum

Die ausgewerteten Index EKGs wurden im Rahmen der routinemäßigen Vorstellung der LQTS Patienten in den Spezialambulanzen bzw. bei den zuweisenden Ärzten geschrieben. Dabei kamen unterschiedliche EKG-Geräte zum Einsatz (Tabelle 6).

**Tabelle 6** EKG Gerätehersteller

<i>Modell</i>	<i>Zeitraumen der EKG Aufzeichnung</i>	<i>LQTS 1 n=195</i>	<i>LQTS 2 n=92</i>	<i>LQTS 3 n=33</i>	<i>Kontrollen N=360</i>
<b><i>GE Healthcare</i></b>	<b>18.12.1977- 29.10.2014</b>	<b>184 (94,4%)</b>	<b>84 (91,3%)</b>	<b>6 (18,2%)</b>	<b>354 (98,3%)</b>
<i>GE MAC5k 006A 12SL v233</i>		104 (53,3%)	56 (60,9%)	0 (0%)	208 (57,8%)
<i>GE MAC55 12SL v239</i>		44 (22,6%)	20 (21,7%)	0 (0%)	59 (16,4%)
<i>12 SL GRI</i>		28 (14,4%)	4 (4,3%)	0 (0%)	80 (22,2%)
<i>Weitere GE Geräte</i>		8 (4,1%)	4 (4,3%)	6 (18,2%)	7 (1,9%)
<b><i>AMEDTEC</i></b>	<b>04.12.2007- 20.07.2011</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>15 (45,4%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<i>AMEDTEC v3.32</i>		0 (0%)	0 (0%)	11 (33,3%)	0 (0%)
<i>AMEDTEC ECG Pro v.2.17</i>		0 (0%)	0 (0%)	4 (12,1%)	0 (0%)
<b><i>Unbekanntes Modell/Weitere Hersteller</i></b>		<b>11 (5,6%)</b>	<b>8 (8,7%)</b>	<b>12 (36,4%)</b>	<b>6 (1,7%)</b>

Die große Mehrheit (n=628) aller ausgewerteten EKGs wurde mit Geräten der Firma *GE Healthcare* aufgezeichnet. Hierbei war bei allen verwendeten *GE*-Geräten der *12 SL Algorithmus* (Kapitel 2.3.2) zur automatischen Auswertung der EKGs Grundlage für die Messergebnisse. Zudem verwendet *GE* seit 2003 einen neuen Algorithmus zur Bestimmung des QT-Intervalls. In der vorliegenden Untersuchung war das Aufzeichnungsdatum bei 469 EKGs nach dem 01.01.2003 (16.01.2003 – 29.10.2014) und gleichzeitig das EKG-Gerät von *GE-Healthcare*. Ein Hersteller- bzw. Datumsbezogener Vergleich der Messmethoden findet sich in Kapitel 3.3.7.

### 3.3 Vergleich der Messmethoden

Die Messergebnisse der automatischen Messmethode und der Tangenten-Methode wurden mit der Bland-Altman-Methode analysiert. Vor der Analyse wurden Abweichungen zwischen der klinisch etablierten Tangenten-Methode und der automatischen Messung von  $\pm 15\text{ms}$  als noch akzeptable Werte definiert. Differenzen  $>15\text{ms}$  würden in vielen Fällen die klinischen Entscheidungen relevant beeinflussen. Bei solchen Abweichungen müsste dann die Übereinstimmung beider Methoden als nicht ausreichend beschrieben werden (Kapitel 2.4.2).

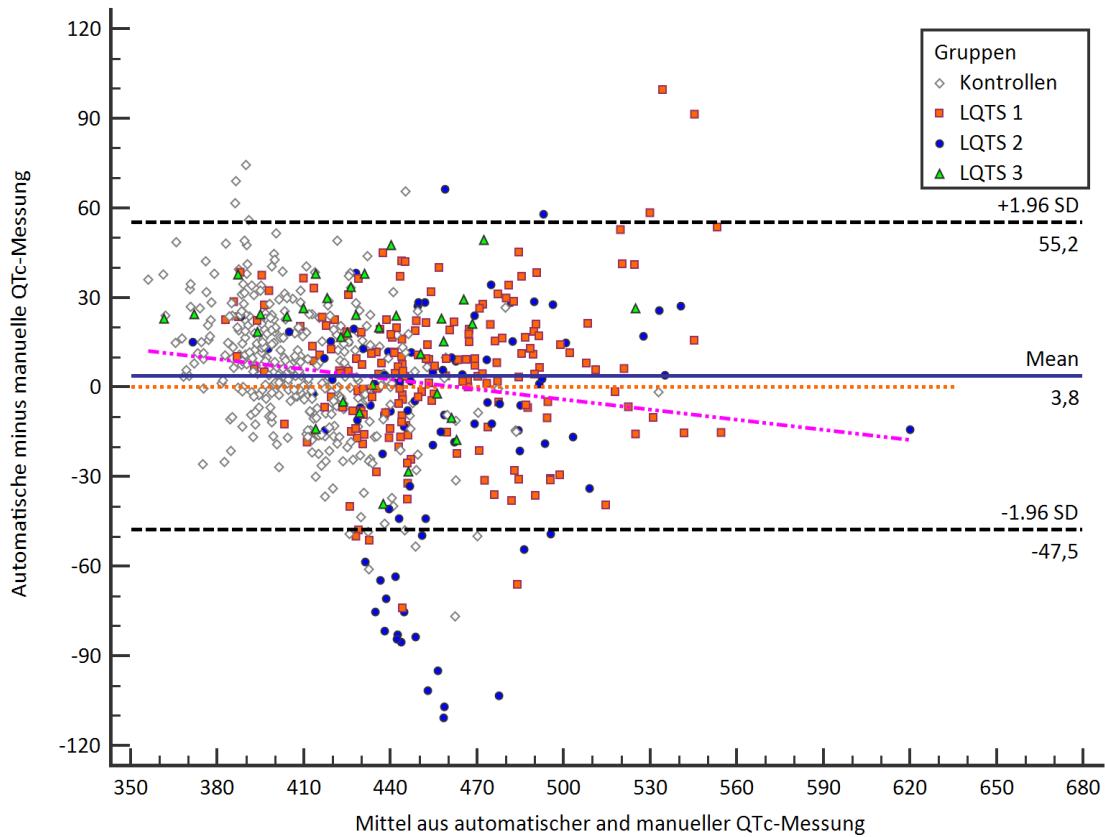
In einem Bland-Altman-Plot werden die Differenzen der jeweiligen Wertepaare gegen das Messergebnis der Tangenten-Methode als Punktediagramm aufgetragen. Die Differenz ist der Messunterschied beider Methoden an ein und demselben EKG, wobei das Ergebnis der Tangenten-Methode von dem Ergebnis der automatischen Messung subtrahiert wird. Eine positive Differenz bedeutet somit, dass durch die automatische Messung eine längere QTc-Zeit ermittelt wurde. Aus der Standardabweichung und dem Mittelwert der Differenzen errechnen sich die *Limits of Agreement*. Zu erwarten ist, dass 95% der gemessenen Wertepaardifferenzen innerhalb dieser Limits liegen.

#### 3.3.1 Gesamtkohorte - QTc-Messmethodenvergleich

Im Gesamtkollektiv unterschieden sich die durch die Tangenten-Methode und automatisch ermittelten QTc-Zeiten. Basierend auf den EKGs aller Patienten ergab sich ein Mittelwert der Differenz von  $3,8\text{ms}$  (SD  $26,2$ ). Dies bedeutet, dass durch die automatische Methode Ergebnisse erzielt wurden, die im Mittel  $3,8\text{ms}$  länger waren als mit der manuellen Messung durch die Tangenten-Methode. Der Mittelwert ist jedoch nicht geeignet, die beiden Messverfahren miteinander zu vergleichen. (Kapitel 2.4.2) (Abbildung 10).



Abbildung 10 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im Gesamtkollektiv



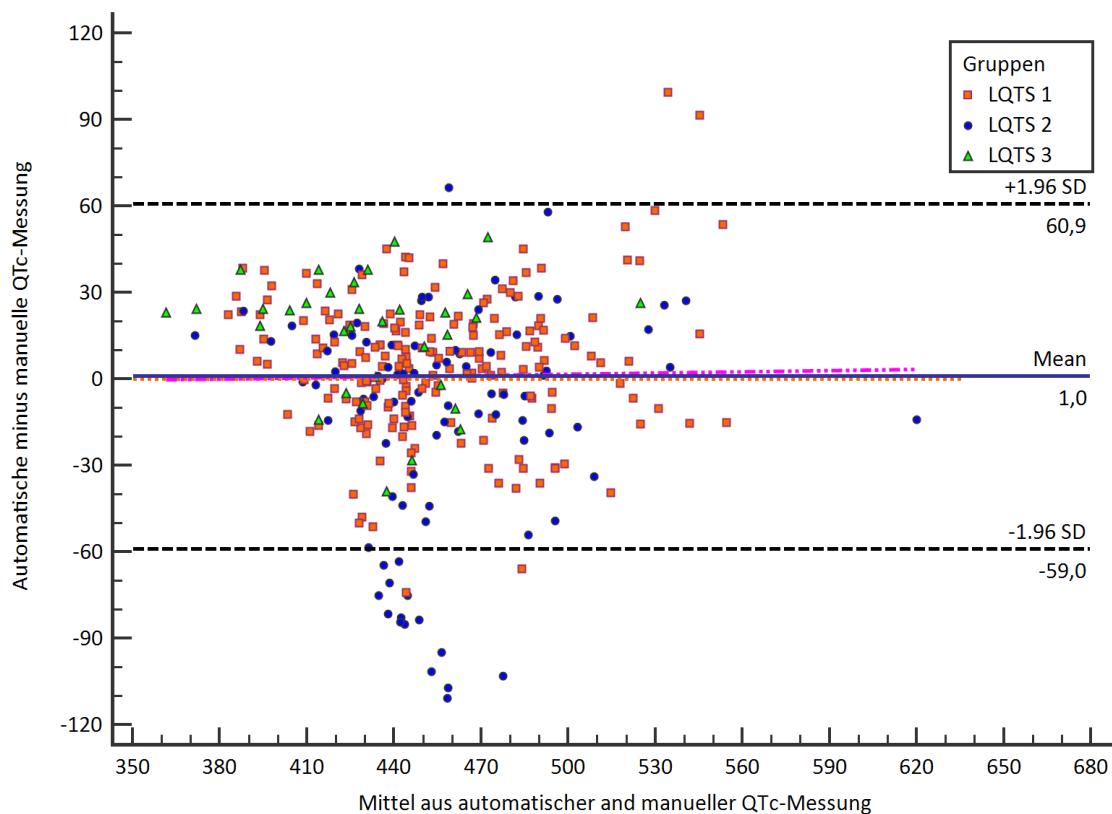
Die *Limits of Agreement* liegen bei  $-47,5\text{ms}$  und  $+55,2\text{ms}$  (mittlerer relativer Messfehler=4,5%) und überschreiten damit die zuvor definierten klinisch relevanten Grenzwerte von  $\pm 15\text{ms}$  um ein Vielfaches.

Mit Zunahme der QTc-Zeit (x-Achse), ist im Bland-Altman-Plot ebenso eine Zunahme der Differenzen zu erkennen. Ab einem Wert von etwa  $430\text{ms}$  liegen die Punkte im Streudiagramm weiter vom Mittelwert entfernt. Die Regressionsgerade (rosa) illustriert eine vermehrt zu kurze Messung durch die automatische Methode bei zunehmenden QTc-Zeiten. Insbesondere Messungen bei LQTS 2 Patienten erbrachten bei einem Wert um  $450\text{ms}$  deutlich negative Differenzen von unter  $50\text{ms}$ . Die EKGs mit längeren QTc-Zeiten unterscheiden sich somit deutlicher in der Messdifferenz der beiden Methoden.

### 3.3.2 LQTS - QTc-Messmethodenvergleich

In der kombinierten Fallgruppe (n=320) der LQTS 1, LQTS 2 und LQTS 3 Patienten unterschieden sich durch Anwendung der Tangenten-Methode die gemessenen QTc-Zeiten von denen der automatischen Messung (Abbildung 11). Zwar lag der Mittelwert der Differenz mit +1,0ms (SD 30,6) nahe bei 0ms, jedoch ist eindeutig zu erkennen, dass die Verteilung der einzelnen Wertepaardifferenzen im Bland-Altman-Plot sehr deutlich im positiven als auch negativen Bereich liegt.

Abbildung 11 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS-Kollektiv

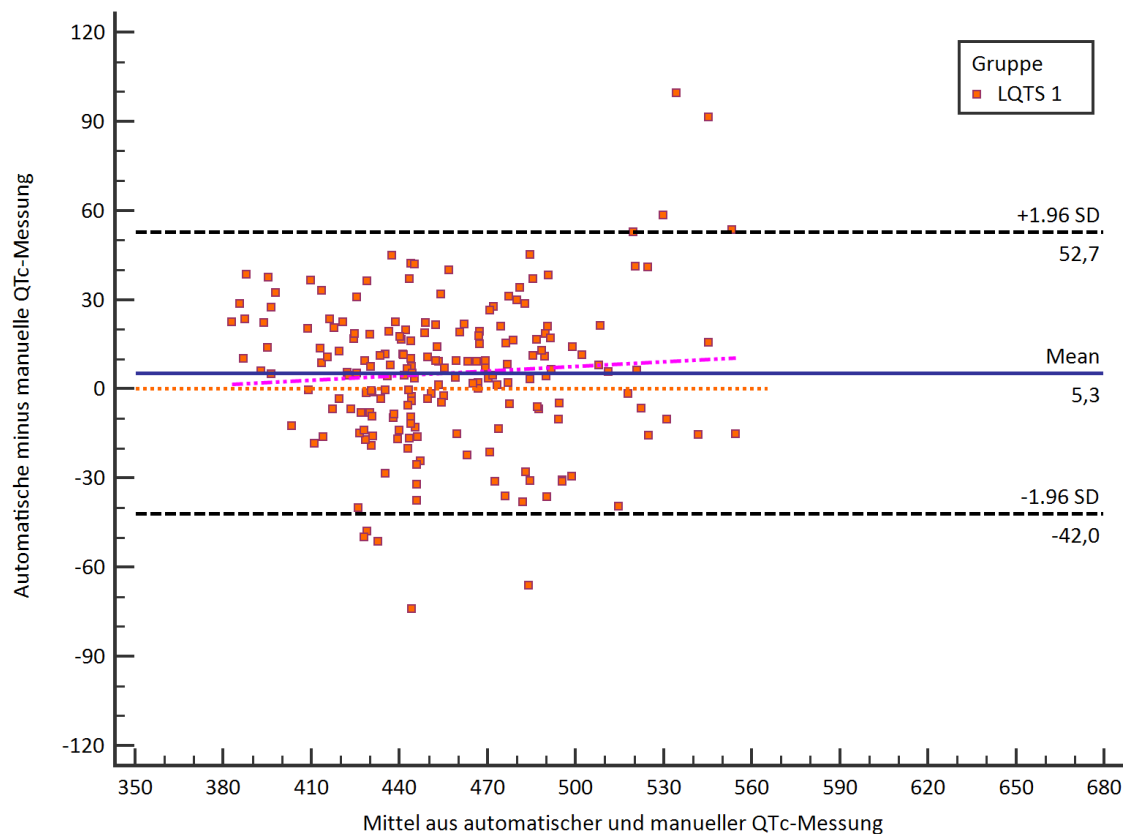


Die *Limits of Agreement* sind in dieser Patientengruppe bei -59,0ms und 60,9ms (mittlerer relativer Messfehler=4,9%). Trotz einer sehr geringen mittleren Abweichung von +1,0ms fallen die Wertepaardifferenzen hier höher aus als in der gesamten Patientenpopulation einschließlich der Kontrollpatienten (*LoA* -47,5ms und +55,2ms). Die Regressionsgerade zeigt einen nahezu horizontalen Verlauf. Ein systematischer Trend in positiver oder negativer Richtung liegt damit nicht vor, jedoch eine deutliche Schwankung der einzelnen Wertepaardifferenzen in homogener Weise um den Nullwert.

### 3.3.3 Subgruppe LQTS 1 – QTc-Messmethodenvergleich

In der Gruppe der LQTS 1 Patienten (n=195) unterschieden sich durch Anwendung der Tangenten-Methode ebenfalls die gemessenen QTc-Zeiten von denen der automatischen Messung. Der Mittelwert der Differenz lag bei 5,3ms (SD 24,2) und war damit größer als bei den gruppenübergreifenden Analysen. Der entsprechende Bland-Altman-Plot für die Übereinstimmungsanalyse verdeutlicht die Streuung der einzelnen Wertepaardifferenzen (Abbildung 12).

Abbildung 12 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS 1-Kollektiv



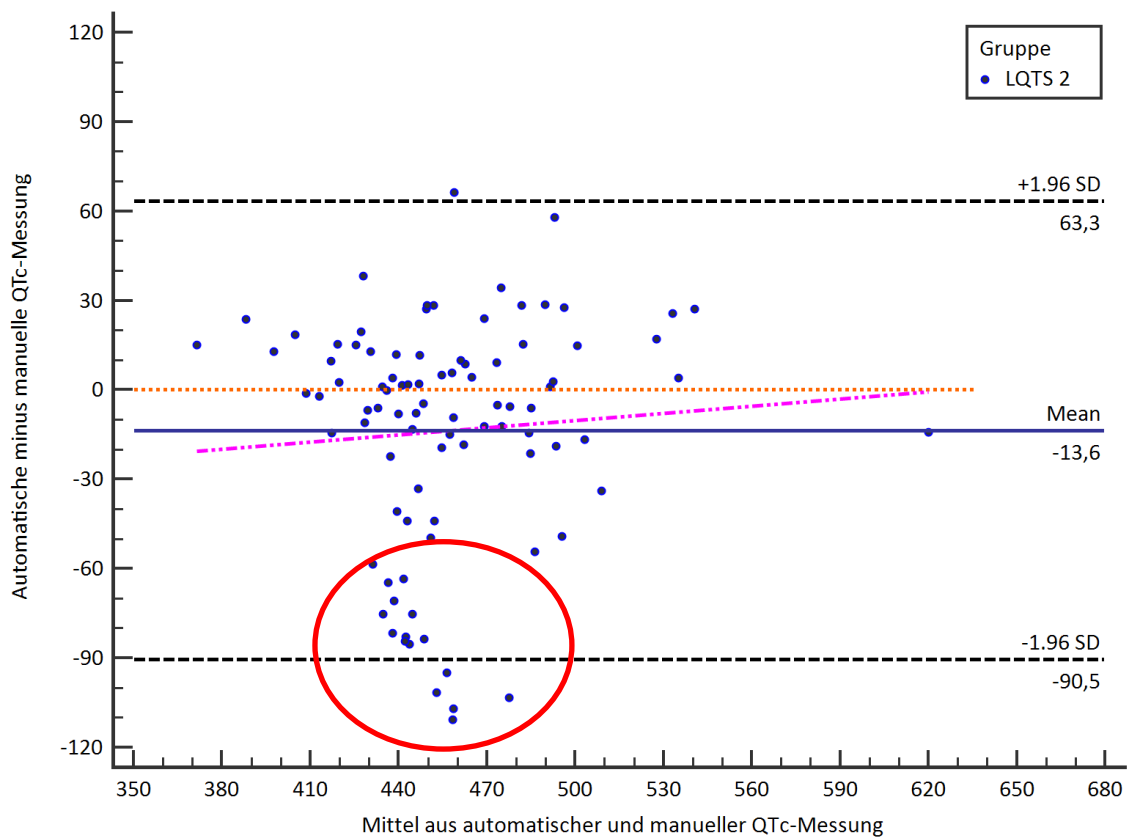
Die *Limits of Agreement* liegen in dieser Patientengruppe bei -42,0ms und +52,7ms (mittlerer relativer Messfehler = 4,1%). Demnach sind die Wertepaardifferenzen hier geringer als in der Gruppe aller LQTS Patienten. Man erkennt in der graphischen Darstellung (Abbildung 12) eine nahezu homogene Verteilung der Differenzen mit einer gering ansteigenden Regressionsgeraden. Die divergenten, zu kurzen Messungen durch die automatische Auswertung (negative Differenzen) sind damit in der Gruppe LQTS 1 geringer als bei der gruppenübergreifenden Analyse (Abbildung 10, Abbildung 11). Trotz der

homogeneren Verteilung liegen die Wertepaar­differenzen im Bereich <430ms näher am Mittelwert und nehmen mit steigendem QTc-Intervall an Streuung zu. Mit länger werdendem QTc-Intervall nimmt demnach die Messgenauigkeit der automatischen Messung ab.

### 3.3.4 Subgruppe LQTS 2 - QTc-Messmethodenvergleich

In der Gruppe der LQTS 2 Patienten (n=92) unterschieden sich durch Anwendung der Tangenten-Methode ebenfalls die gemessenen QTc-Zeiten von denen der automatischen Messung. Der Mittelwert der Differenz lag bei -13,6ms (SD 39,2) und war damit in Relation zur Gruppe der LQTS 1 Patienten und den gruppenübergreifenden Analysen deutlich negativer.

Abbildung 13 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS 2-Kollektiv



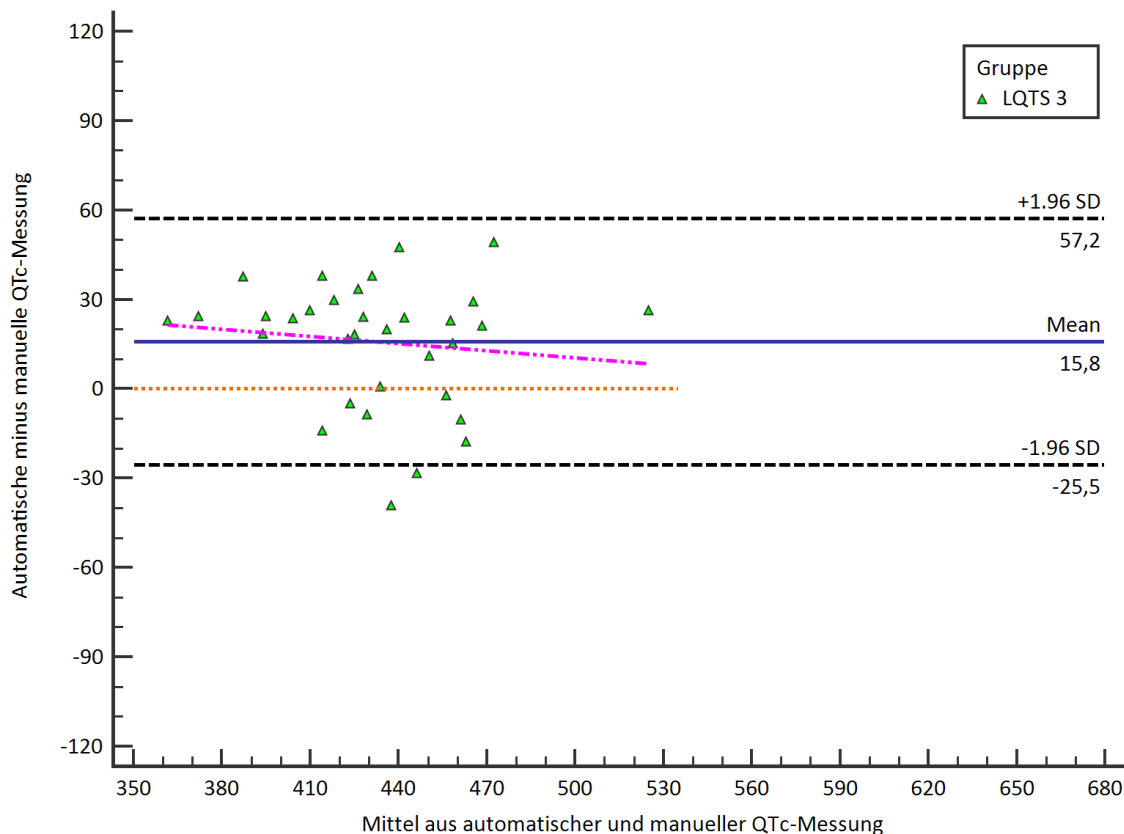
Im Bland-Altman-Plot erkennt man zum einen die weit auseinanderliegenden *LoA* von -90,5ms bis 63,3ms (mittlerer relativer Messfehler = 6,4%) und gleichzeitig einige Wertepaar­differenzen (roter Kreis) im Bereich um 450ms bei denen die automatische

Messung deutlich zu kurz ( $\approx 100\text{ms}$ ) ausgefallen ist. Diese Wertepaargruppe ist Ursache für den deutlich negativen Mittelwert. Die Messdifferenzen in der Gruppe der LQTS 2 Patienten sind damit von allen Subanalysen am größten.

### 3.3.5 Subgruppe LQTS 3 - QTc-Messmethodenvergleich

Im Subkollektiv der LQTS 3 Patienten ( $n=33$ ) waren durch Anwendung der Tangenten-Methode ebenso Messwertdifferenzen zu der automatischen Messung feststellbar. Im Gegensatz zur Gruppe der LQTS 2 Patienten, war der Mittelwert mit  $15,8\text{ms}$  (SD  $21,1$ ) deutlich im positiven Bereich und die automatische Messung damit im Mittel zu lang. Die *Limits of Agreement* zeigten jedoch eine kleinere Spannweite (*LoA* von  $-25,5\text{ms}$  bis  $57,2\text{ms}$ ; mittlerer Messfehler von  $5,4\%$ ) als in der Gruppe der LQTS 1 oder LQTS 2 Patienten. Damit war die Breite der Schwankung zwischen manueller und automatischer Messung der QTc-Zeit kleiner als in anderen Gruppen, der mittlere Fehler und damit die Lage der *LoA* aber gleichzeitig deutlich im positiven Bereich.

Abbildung 14 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im LQTS 3-Kollektiv



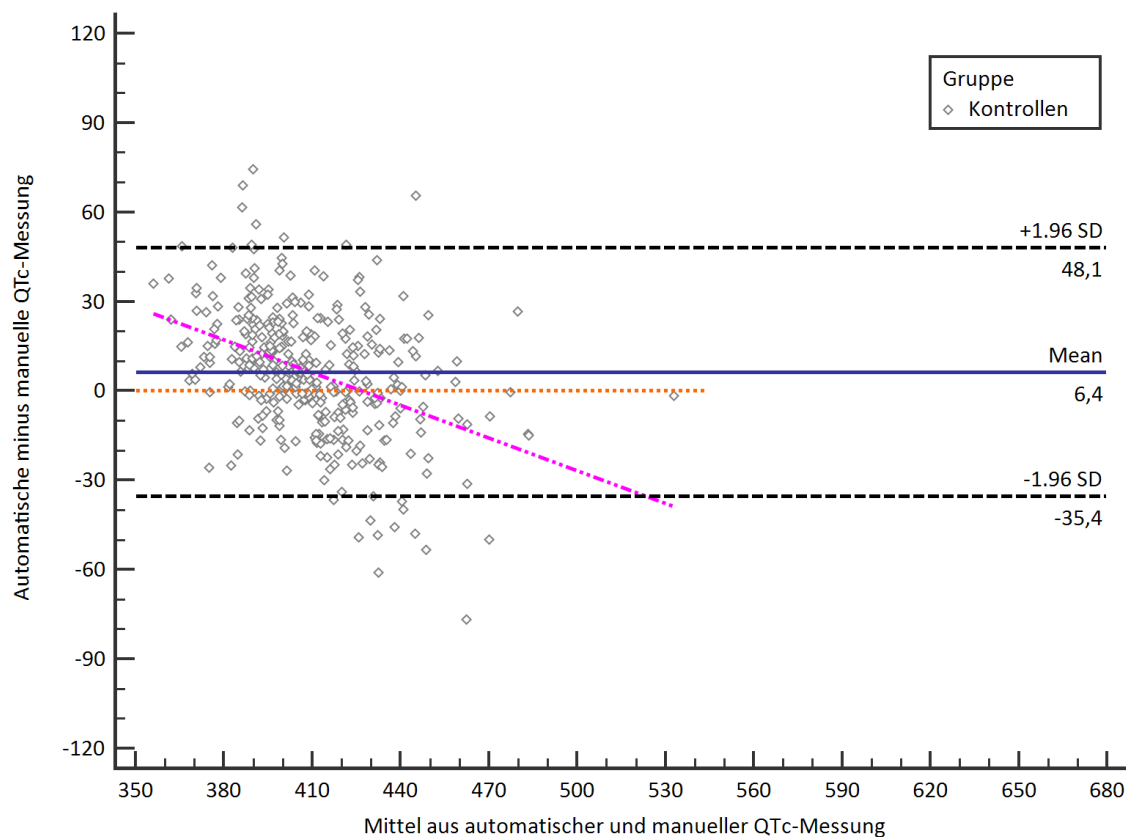
Im Bereich <420ms wurden mit der automatischen Messung ausschließlich zu lange Werte ermittelt (Abbildung 14). Ab 420ms schwanken die Differenzen wieder zwischen positiven und negativen Werten und verteilen sich dann homogen innerhalb der *Limits of Agreement*.

Die geringe Gruppengröße der LQTS 3 Patienten (n=33) limitierte die statistische Aussagekraft dieser Subanalyse jedoch.

### 3.3.6 Kontrollkohorte - QTc-Messmethodenvergleich

Im Kontrollkollektiv der Patienten ohne Long-QT-Syndrom (n=360) waren Messwertdifferenzen in geringerer Ausprägung nachweisbar. Der Mittelwert lag bei 6,4ms (SD 21,3). Die automatische Messung war somit im Mittel 6,4ms zu lang.

Abbildung 15 Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen im Kontrollkollektiv



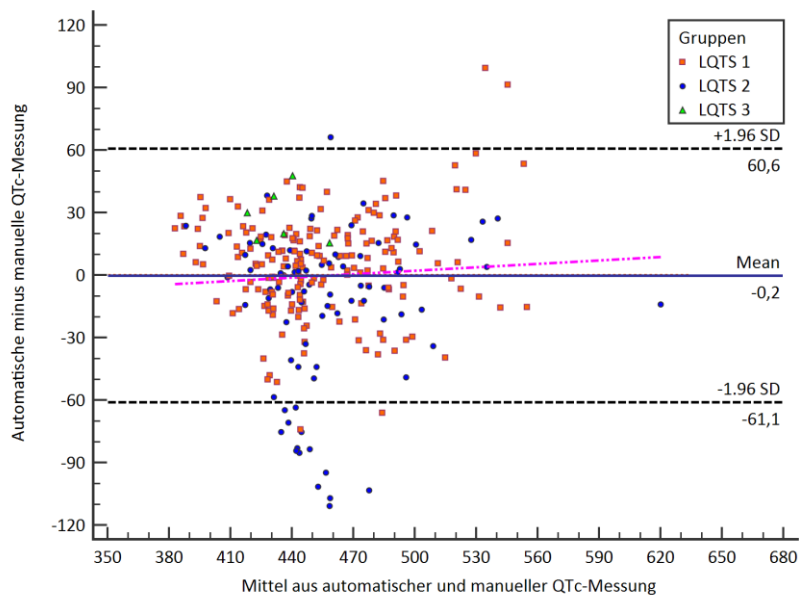
Die *Limits of Agreements* waren mit -35,4ms und 48,1ms (mittlerer relativer Messfehler = 4,2%) damit in der Spannweite deutlich kleiner als bei Messungen in der Gruppe der Patienten mit LQTS 1 und LQTS 2. Die Regressionsgerade zeigt einen negativen Trend bei

zunehmender mittlerer QTc-Zeit. Demnach wurden, im Gegensatz zu den Fallgruppen, in der Kontrollgruppe die Messergebnisse durch die automatische Methode mit zunehmender QTc-Zeit vermehrt zu kurz berechnet.

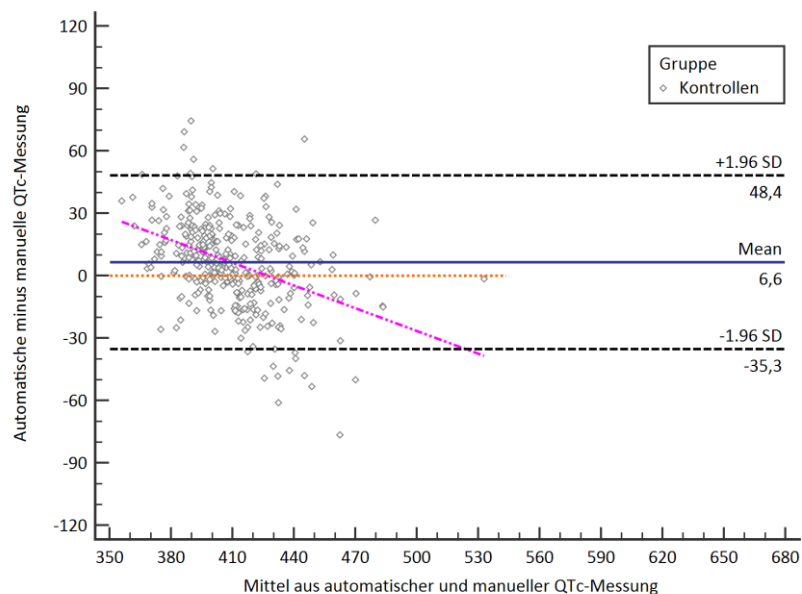
### 3.3.7 Gerätehersteller und Aufzeichnungszeitraum – QTc-Messmethodenvergleich

Die verwendeten EKGs wurden in der Mehrheit durch Geräte von *GE-Healthcare* (n=628) und eine Minderheit durch die Geräte von *AMEDTEC* (n=15) aufgezeichnet (Kapitel 3.2). Im Subkollektiv der mit *GE*-Geräten aufgezeichneten EKGs ergaben sich im Bland-Altman-Plot *Limits of Agreement* von -61,1ms und +60,6ms bei LQTS Patienten (n=274) (Abbildung 16) sowie -35,3ms bis +48,4ms bei Patienten ohne LQTS (n=354) (Abbildung 17).

**Abbildung 16** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs im LQTS-Kollektiv



**Abbildung 17** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs im Kontrollkollektiv

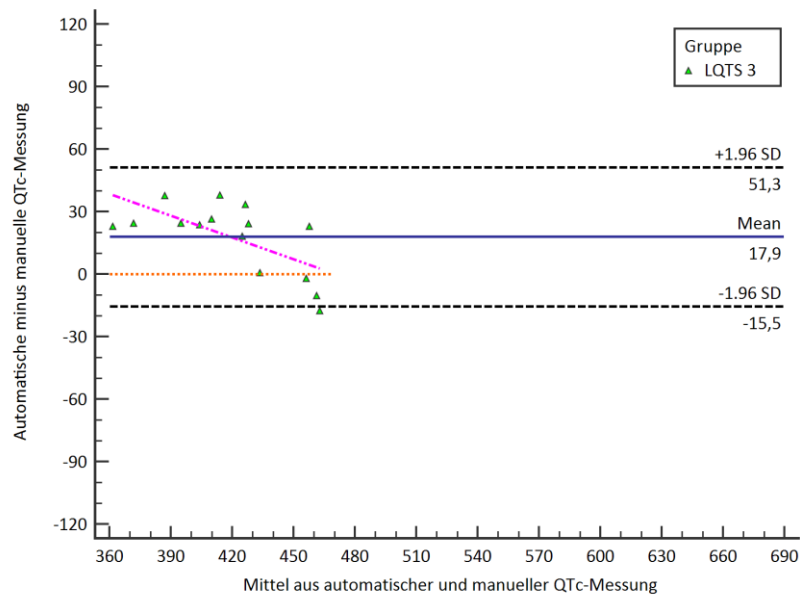




Die bereits in Kapitel 3.3.4 erwähnten, deutlich zu kurzen QTc-Messungen (Abbildung 16 zwischen 430ms und 480ms) durch die automatische Methode in der Gruppe der LQTS 2 Patienten, sind in dieser Subgruppenanalyse weiterhin erkennbar. Die entsprechenden automatischen Messungen wurden also durch ein GE-Gerät erstellt. Zudem zeigt die Regressionsgerade (rosa) einen deutlich negativen Trend hin zu einer verkürzten automatischen Messung bei steigendem QTc-Intervall in der Gruppe der Kontrollpatienten. Eine weitere Subgruppen-Analyse aller EKGs des Hersteller GE ab dem Jahr 2003 erbrachte eine geringfügige Verbesserung der Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden (LoA LQTS 1, 2, 3: -57,9ms bis 60,4ms; LoA Kontrollen: -28,4ms bis 45,9ms) und ist im Anhang als Bland-Altman-Plot dargestellt (Abbildung 37 und Abbildung 38).

Im Subkollektiv der durch AMEDTEC-Geräte aufgezeichneten EKGs (n=15) ergaben sich *Limits of Agreement* von -15,5ms bis +51,3ms bei Patienten mit LQTS 3 (Abbildung 18). Es wurden keine EKGs an Kontrollpatienten mit Geräten von AMEDTEC aufgezeichnet. Im Gegensatz zu den EKGs des Herstellers GE war die automatische Messung durch AMEDTEC-Geräte im Mittel deutlich zu lang (Mittelwert +17,9ms). Die kleine Gruppengröße limitiert jedoch die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse.

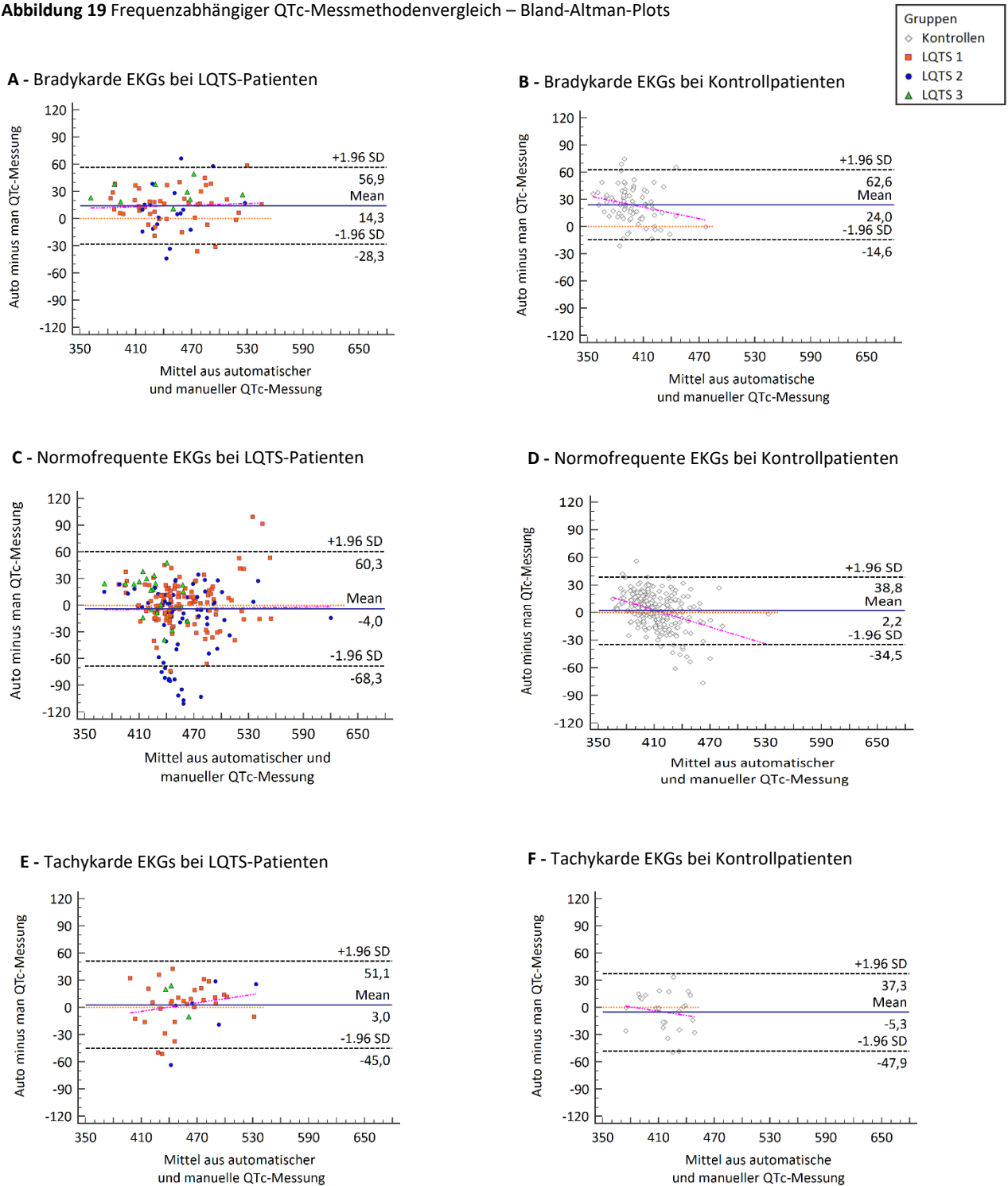
**Abbildung 18** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei AMEDTEC EKGs im LQTS-Kollektiv



### 3.3.8 Frequenzabhängiger QTc-Messmethodenvergleich

Zur frequenzabhängigen Auswertung der manuellen und automatischen Messmethode wurden die EKGs anhand der Herzfrequenz in bradykarde EKGs (HF<60bpm), normofrequente EKGs (HF 60-100bpm) und tachykarde EKGs (HF>100) eingeteilt (Abbildung 19).

Abbildung 19 Frequenzabhängiger QTc-Messmethodenvergleich – Bland-Altman-Plots



**Frequenz im EKG****Limits of Agreement**

	Mittelwert [ms]	Unteres [ms]	Oberes [ms]	Gruppengröße
<b>Bradykarde EKGs</b>				
LQTS Patienten	14,3	-28,2	56,9	n=72
Kontrollpatienten	24	-14,6	62,6	n=78
<b>Normofrequente EKGs</b>				
LQTS Patienten	-4	-68,3	60,3	n=209
Kontrollpatienten	2,2	-34,5	38,8	n=257
<b>Tachykarde EKGs</b>				
LQTS Patienten	3	-45	51,1	n=39
Kontrollpatienten	-5,3	-47,9	37,3	n=25

Tabelle 7 Frequenzabhängige *Limits of Agreement*

Es ergeben sich im frequenzabhängigen Gruppenvergleich unterschiedliche *Limits of Agreement* (Tabelle 7). Auffällig ist ein deutlich positiver Mittelwert in der Messwertabweichung der Gruppe der bradykarden EKGs. Hierbei war der Mittelwert sowohl bei LQTS (Abbildung 19, Panel A) als auch bei Kontrollpatienten (Abbildung 19, Panel B) deutlich höher als in den Gruppen der normofrequenten und tachykarden EKGs (Abbildung 19, Panel C-F). In der Subgruppe der Kontrollpatienten mit bradykarden EKGs zeigte sich der höchste Mittelwert. Die automatische Messung war somit in diesem Subkollektiv im Mittel am stärksten verlängert. Bei normofrequenten und tachykarden EKGs war der Mittelwert sowohl bei Kontroll- als auch bei LQTS-Patienten nahe dem Nullwert.

Vergleicht man die *Limits of Agreement* der Kontrollpatienten aus den unterschiedlichen Frequenzgruppen lassen sich ähnliche Werte feststellen. Trotz des erhöhten Mittelwertes in der Gruppe der bradykarden EKGs ist die Streuung der Wertepaar-Differenzen und damit die Breite der *LoA* in allen drei Gruppen (Abbildung 19, Panel B, D und F) sehr ähnlich. Im Gegensatz dazu sind die *LoA* bei LQTS-Patienten in allen drei Frequenzgruppen (Abbildung 19, Panel A, C, E) breiter als bei den Kontrollpatienten. Die größten Differenzen zwischen automatischer und manueller QTc-Messung wiesen dabei die normofrequenten EKGs der LQTS Patienten auf.

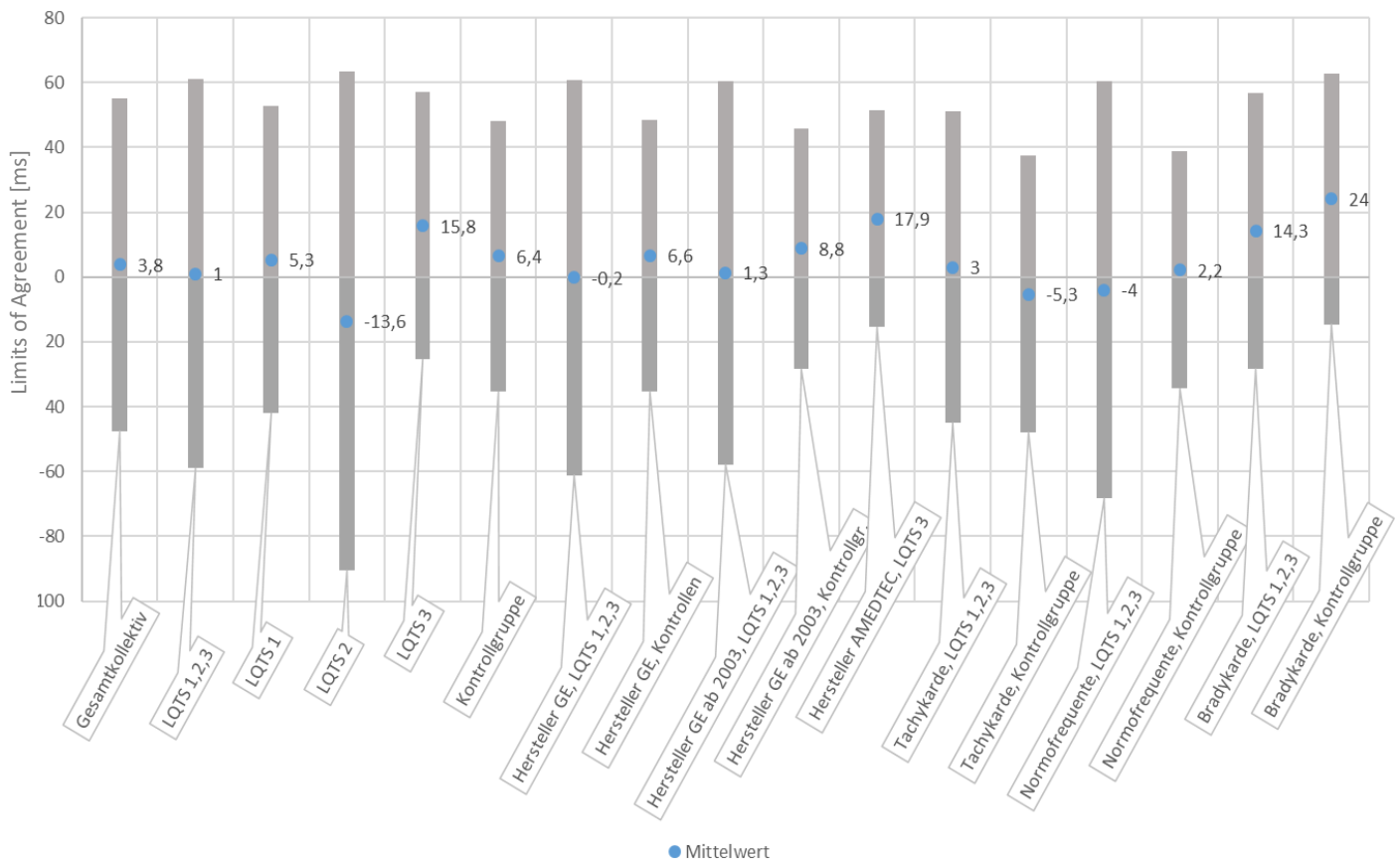
Die Regressionsgerade zeigt bei bradykarden und normofrequenten EKGs einen Trend hin zur verkürzten automatischen Messung mit steigender QTc-Zeit (Abbildung 19, Panel B und

D). In den übrigen Subgruppen verläuft die Regressionsgerade in nahezu horizontaler Richtung und weist damit nicht auf einen systematischen Trend hin.

### 3.3.9 Inter-Subgruppenanalyse der QTc-Messmethoden

Die Übereinstimmung der QTc-Zeit unter Verwendung der automatischen und manuellen Messmethoden unterschieden sich wesentlich zwischen den verschiedenen Subgruppen (Abbildung 20). Die größte Spannweite hinsichtlich der *Limits of Agreement* war in der Gruppe der LQTS 2 Patienten feststellbar. Auch der Mittelwert der Wertepaar-differenzen war in dieser Gruppe mit -13,6ms deutlich negativ und die automatische Messung damit vermehrt zu kurz. Die Gruppe der LQTS 3 Patienten zeigte *LoA*, die deutlich enger beieinanderlagen, im Mittel war ein positiver Wert festzustellen. Die automatische Messung war damit vermehrt zu lang. Jedoch ist zu beachten, dass diese Gruppe mit n=33 Patienten deutlich kleiner war als die übrigen Fall- bzw. Kontrollgruppen.

Abbildung 20 Inter-Subgruppenanalyse der QTc-Messmethoden



Die herstellerspezifische Auswertung ergab, dass keine wesentlichen Unterschiede auffällig werden, wenn man das Kollektiv auf die von *GE-Healthcare* geschriebenen EKGs beschränkt. Die LQTS 1,2,3 Gruppe zeigte folglich ähnliche *LoA* wie die Gruppe Hersteller GE- LQTS 1,2,3. Gleiches gilt für den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe aller Hersteller mit der Kontrollgruppe der auf GE-beschränkten EKGs. Auch eine zusätzliche Beschränkung auf die EKGs von GE ab dem Jahr 2003 ändert die *LoA* in Relation zu allen EKGs von GE nicht wesentlich: die Spannweite der *LoA* wurde nur geringfügig schmaler. Eine detaillierte Auswertung zu den jeweiligen Subgruppen findet sich in den entsprechenden Kapiteln 3.3.1 bis Kapitel 3.3.8.

### 3.3.10 Grenzwertanalyse der Wertepaardifferenzen beider QTc-Messmethoden

Der absolute Messwertfehler zwischen der manuellen und automatischen Messmethode beschreibt die tatsächliche Differenz der beiden Messwerte zueinander. Dabei wird der unbekannte wahre Wert außer Acht gelassen. Tabelle 8 gibt den absoluten Messfehler zwischen beiden Methoden in Abhängigkeit der verschiedenen Gruppen wieder. Auffällig war dabei, dass die Anzahl der erfolgreich unter dem Abweichungsgrenzwert von 5, 10 oder 15ms liegenden Messungen bei LQTS-EKGs geringer war als bei Patienten ohne LQTS. Folglich war die Differenz beider Methoden bei Patienten mit LQTS größer und die Messung ungenauer. Insbesondere bei LQTS 3 EKGs waren lediglich 21,2% der Messdifferenzen unterhalb des Grenzwertes von 15ms. Sowohl bei LQTS 1 als auch bei LQTS 2 EKGs lagen knapp die Hälfte der vermessenen EKGs mit der Messwertdifferenz zwischen manueller und automatischer Messmethode unterhalb des Grenzwertes von  $\pm 15$ ms. Bei EKGs der Kontrollpatienten waren die Abweichungen zwischen beiden Messmethoden weniger stark und damit mehr als die Hälfte (52,8%) der Fälle unterhalb der Schwelle von 15ms. Selbst bei einem erhöhten Grenzwert von  $\pm 30$ ms lagen je nach Gruppe lediglich nur ca. 80% der Fälle innerhalb der Limits.

**Tabelle 8** Grenzwertanalyse der absoluten Messfehler zwischen manueller und automatischer QTc-Messung

<b>Absoluter Messfehler</b>	<i>LQTS 1</i> <i>n=195</i>	<i>LQTS 2</i> <i>n=92</i>	<i>LQTS 3</i> <i>n=33</i>	<i>Kontrollen</i> <i>n=360</i>
<b>Manuell vs. Auto</b>	<i>n [%]</i>	<i>n [%]</i>	<i>n [%]</i>	<i>n [%]</i>
$\leq \pm 5ms$	32 (16,4%)	15 (16,3%)	3 (9,1%)	79 (21,9%)
$\leq \pm 10ms$	68 (34,9%)	27 (29,3%)	4 (12,1%)	135 (37,5%)
<b><math>\leq \pm 15ms</math></b>	<b>95</b> <b>(48,7%)</b>	<b>41</b> <b>(44,6%)</b>	<b>7</b> <b>(21,2%)</b>	<b>190</b> <b>(52,8%)</b>
$\leq \pm 20ms$	127 (65,1%)	52 (56,5%)	13 (39,4%)	238 (66,1%)
$\leq \pm 30ms$	154 (79,0%)	64 (69,6%)	26 (78,8%)	304 (84,4%)

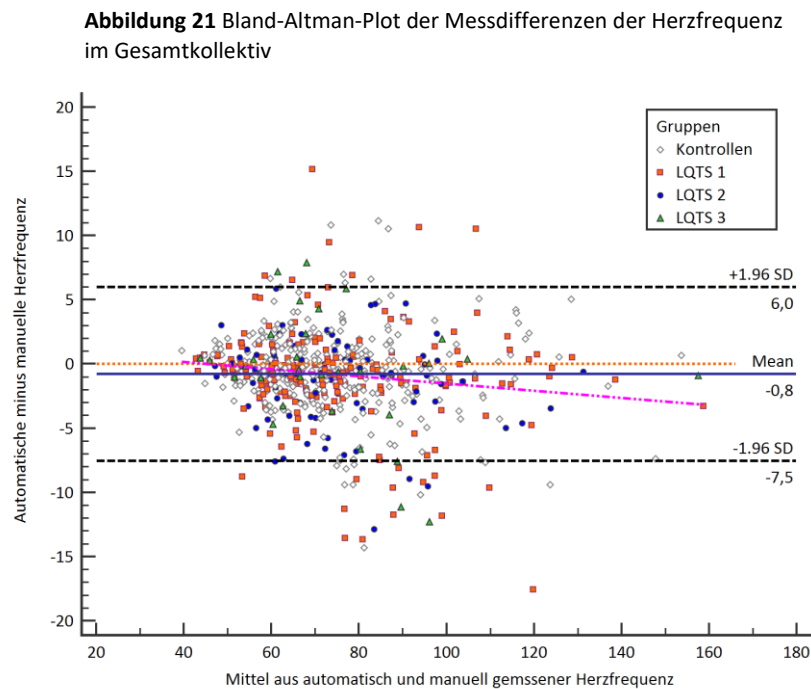
**Prozente** - Ergeben sich aus der Anzahl der Fälle innerhalb der jeweiligen Gruppe.

**Beispiel** - Bei einem Grenzwert von  $\leq 15$ ms ist bei 95 Messungen die Differenz zwischen manuell und automatisch gemessener QTc-Zeit kleiner/gleich 15ms. Diese 95 Fälle entsprechen 48,7% der LQTS 1 Gruppe mit insgesamt 195 Patienten.

### 3.3.11 Weitere EKG Parameter - Vergleich automatische Messung vs.

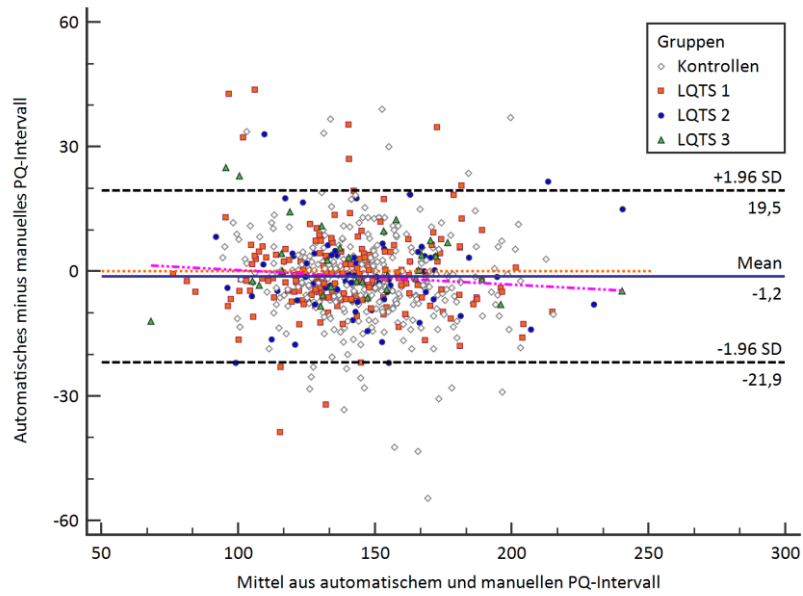
#### Tangenten-Methode im Gesamtkollektiv

Die Messwertdifferenzen der manuellen Messung und der automatischen Messung waren bei den Parametern PQ-Intervall, QRS-Komplex und Herzfrequenz deutlich geringer, die Güte der Übereinstimmung beider Methoden damit besser als bei der QTc-Zeit.

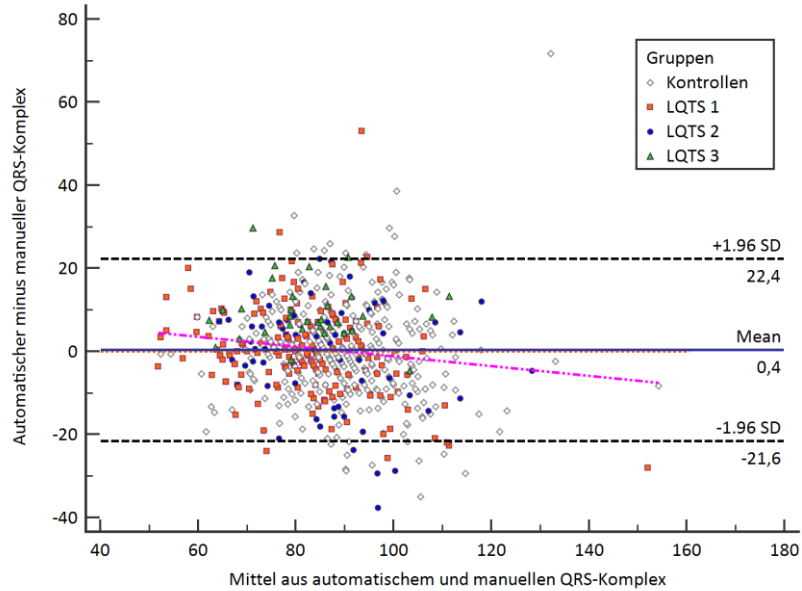


Die Breite der *Limits of Agreement* unterschieden sich jedoch zwischen den unterschiedlichen EKG-Parametern. Die Übereinstimmung beider Messmethoden war insbesondere beim Vermessen der Herzfrequenz sehr gut. Der Bland-Altman-Plot zeigt dabei zudem eine zunehmende Streuung der Wertepaar-differenzen bei steigender mittlerer Herzfrequenz (Abbildung 21). Im Gegensatz dazu ist bei den vermessenen Parametern PQ-Intervall und QRS-Komplex kein deutlicher Trend hin zur Zunahme der Streuung der Wertepaar-differenzen mit steigendem mittlerem Wert feststellbar. Jedoch sind die *Limits of Agreement* beim Parameter PQ-Intervall (Abbildung 22) und QRS-Komplex (Abbildung 23) mit etwa  $\pm 20$ ms größer als bei der Herzfrequenz.

**Abbildung 22** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen des PQ-Intervalls im Gesamtkollektiv



**Abbildung 23** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen des QRS-Komplexes im Gesamtkollektiv





### 3.3.12 Ausreißer - automatische Messung zu kurz

#### **Beispiel 1 - LQTS 2 EKG mit einer Differenz von 83ms - ID EKG 584734**

Das Beispiel 1 zeigt eine automatische Messung, die deutlich zu kurz ausgefallen ist (Tabelle 9). Das Ruhe-EKG wurde mit einem GE Gerät Typ Marquette 12 SL v 233, 8.0.1 geschrieben. In der manuellen Messung wurden insgesamt drei Komplexe aus Ableitung II vermessen (Abbildung 24, Abbildung 25). Die QTc-Zeit wurde dabei anhand der jeweils vorangegangenen RR Abstände nach Bazett errechnet und am Ende der Mittelwert der drei gemessenen QTc-Zeiten als Vergleichswert zur automatischen Messung verwendet. Die Differenz der QTc-Zeit zwischen automatischer Messung und manueller Messung mit der Tangenten-Methode beträgt 83ms. Die automatische Messung erbrachte das verkürzte Ergebnis. Die zusätzlich vermessenen Zeiten und Intervalle im EKG (PR, QRS, Herzfrequenz) lieferten nahezu identische Ergebnisse in der manuellen als auch automatischen Messung (Tabelle 9). Dies spricht dafür, dass lediglich beim Vermessen der T-Welle die Differenzen entstanden sind.

	PR	QRS	HR	QT	QTc
<b>Manuell [ms]</b>	149	84	72	441	484
<b>Auto [ms]</b>	146	86	68	378	401
<b>Differenz [ms]</b>	3	2	-4	-63	-83

**Tabelle 9** Beispiel 1- Methodendifferenz an einem LQTS 2 EKG

Die Ursache für das deutlich kürzere Ergebnis der automatischen Messung lässt sich nicht klar erkennen. Auffällig sind jedoch eine gewisse Variabilität in der Höhe der isoelektrischen Linie (V5) und eine zweigipfelige T-Welle in V3. Möglicherweise wurde durch die automatische Messung der erste Gipfel als Ende der T-Welle definiert. Dies könnte zur Kalkulation einer verkürzten QTc-Zeit beigetragen haben. Die manuelle Methode zeigt ein sehr eindeutiges Bild hinsichtlich der Definition des Endes der T-Welle. Eine um 83ms kürzere Messung ließe sich an den gemessenen Komplexen nicht nachvollziehen (Abbildung 25).

Abbildung 24 Beispiel 1-12 Kanal EKG

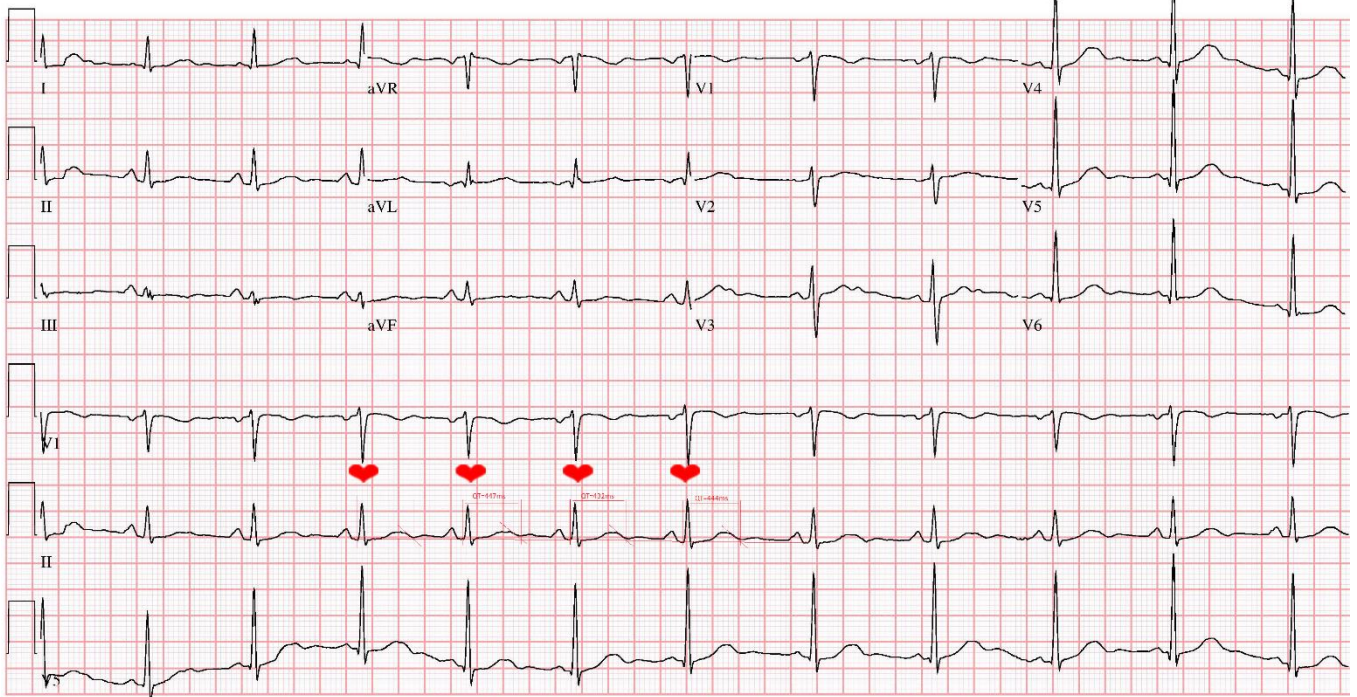
09-MRT-2010 13:43:06

Vent. frequentie	68	SL/M
PR-interval	146	ms
QRS-duur	86	ms
QT/QTc	378/401	ms
P-R-T-assen	83 24	34

Technicus:  
Test ind:

Verwezen door:

Bevestigd door: NON SUPERVISED



25mm/s 10mm/mV 40Hz 8.0.1 12SL 233 CID: 5

SID: 195174422 EID:1763 EDT: 11:36 11-MRT-2010 OPDRACHT:

Abbildung 25 Beispiel 1-Details



### **Beispiel 2 - LQTS 2 EKG-mit einer Differenz von 111ms – ID EKG 1535531**

Das Beispiel 2 zeigt erneut eine deutlich zu kurz ausgefallene automatische Messung (Tabelle 10). Das Ruhe-EKG wurde mit einem GE-Gerät Typ Marquette 12 SL v 233 8.0.1 geschrieben. In der manuellen Messung wurden insgesamt drei Komplexe aus Ableitung II vermessen (Abbildung 26, Abbildung 27). Die Differenz der QTc-Zeit zwischen automatischer Messung und manueller Messung mit der Tangenten-Methode beträgt 111ms. Die automatische Messung erbrachte das verkürzte Ergebnis. Auch in diesem EKG waren die restlichen gemessenen Zeiten von automatischer und manueller Methode nahezu identisch (Tabelle 10).

	<b>PR</b>	<b>QRS</b>	<b>HR</b>	<b>QT</b>	<b>QTc</b>
<b>Manuell [ms]</b>	152	68	71	471	514
<b>Auto [ms]</b>	148	74	65	388	403
<b>Differenz [ms]</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>-6</b>	<b>-83</b>	<b>-111</b>

**Tabelle 10** Beispiel 2 - Methodendifferenz an einem LQTS 2 EKG

Die T-Wellen unterscheiden sich in den verschiedenen Ableitungen merklich voneinander. In V1 ist die T-Welle biphasisch konfiguriert und in V2 und V3 deutlich höher als in der Ableitung II. Zudem ist im absteigenden Teil der T-Welle in V2 und V3 ein deutlicher Knick zu erkennen (Abbildung 26). Das absteigende T befindet sich auf Höhe des Knickes, jedoch noch nicht in einer Höhe mit der isoelektrischen Linie. Wird nun der Knick als Ende der T-Welle definiert, so erhält man eine zu kurze QTc-Zeit. Durch Anlegen einer Tangente am absteigenden T und dem Schneiden der Tangente mit der isoelektrischen Linie (wie bei der manuellen Messung) ist das gemessene QT-Intervall länger. Möglicherweise hat dies zu einem verkürzten Ergebnis der automatischen Messmethode beigetragen.

Abbildung 26 Beispiel 2-12 Kanal EKG

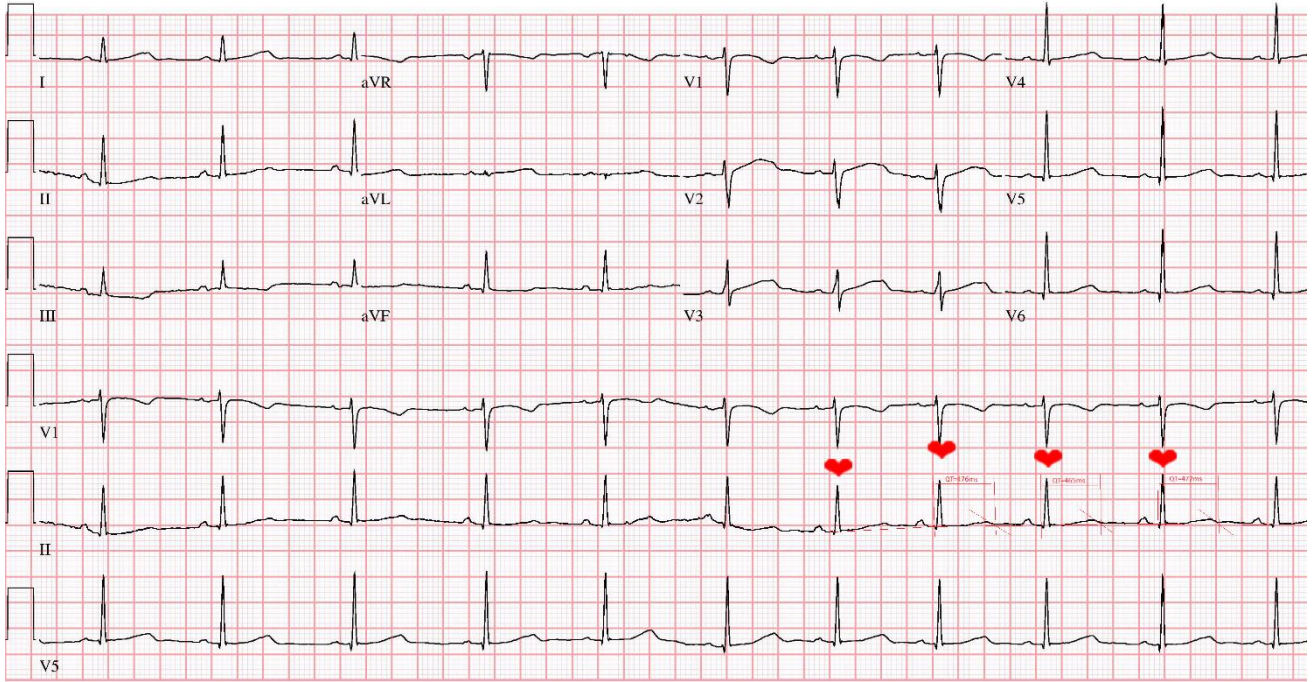
19-MEI-2009 12:05:29

Vent. frequentie	65	SL/M
PR-interval	148	ms
QRS-duur	74	ms
QT/QTc	388/403	ms
P-R-T-assen	51 62	6

Technicus:  
Test ind:

Verwezen door:

Bevestigd door: NON SUPERVISED



25mm/s 10mm/mV 40Hz 8.0.1 12SL 233 CID: 6

EID:1632 EDT: 09:09 20-MEI-2009 OPDRACHT:

Abbildung 27 Beispiel 2-Details



### 3.3.13 Ausreißer - automatische Messung zu lang

#### **Beispiel 3 - LQTS 1 EKG mit einer Differenz von 99ms – ID EKG 1756144**

Das Beispiel 3 zeigt eine automatische Messung, die deutlich zu lang ausgefallen ist (Tabelle 11). Das Ruhe-EKG wurde mit einem GE-Gerät Typ Marquette 12 SL v 239 8.0.1 geschrieben. In der manuellen Messung wurden insgesamt drei Komplexe aus Ableitung II vermessen (Abbildung 28). Die Differenz der QTc-Zeit zwischen automatischer Messung und manueller Messung mit der Tangenten-Methode beträgt 99ms. Die automatische Messung erbrachte das deutlich längere Ergebnis. Auch in diesem EKG waren die Resultate der restlichen gemessenen EKG-Parameter zwischen automatischer und manueller Methode nahezu identisch (Tabelle 10).

	PR	QRS	HR	QT	QTc
<b>Manuell [ms]</b>	156	74	61	479	485
<b>Auto [ms]</b>	150	80	68	550	584
<b>Differenz [ms]</b>	-6	6	7	71	99

**Tabelle 11** Beispiel 3 - Methodendifferenz an einem LQTS 1 EKG

Die T-Wellen Morphologie unterscheidet sich in den unterschiedlichen Ableitungen. Insbesondere in Ableitung II nähert sich das absteigende T nur sehr langsam der isoelektrischen Linie an (Abbildung 29). Definiert man das Ende der T-Welle als den Punkt an dem die T-Welle wieder die isoelektrische Linie erreicht, wäre die gemessene QT-Zeit deutlich länger. Möglicherweise hat das sich nur sehr langsam der isoelektrischen Linie annähernde T zu dem deutlich längeren Ergebnis durch die automatische Messung beigetragen.

Abbildung 28 Beispiel 3-12 Kanal EKG

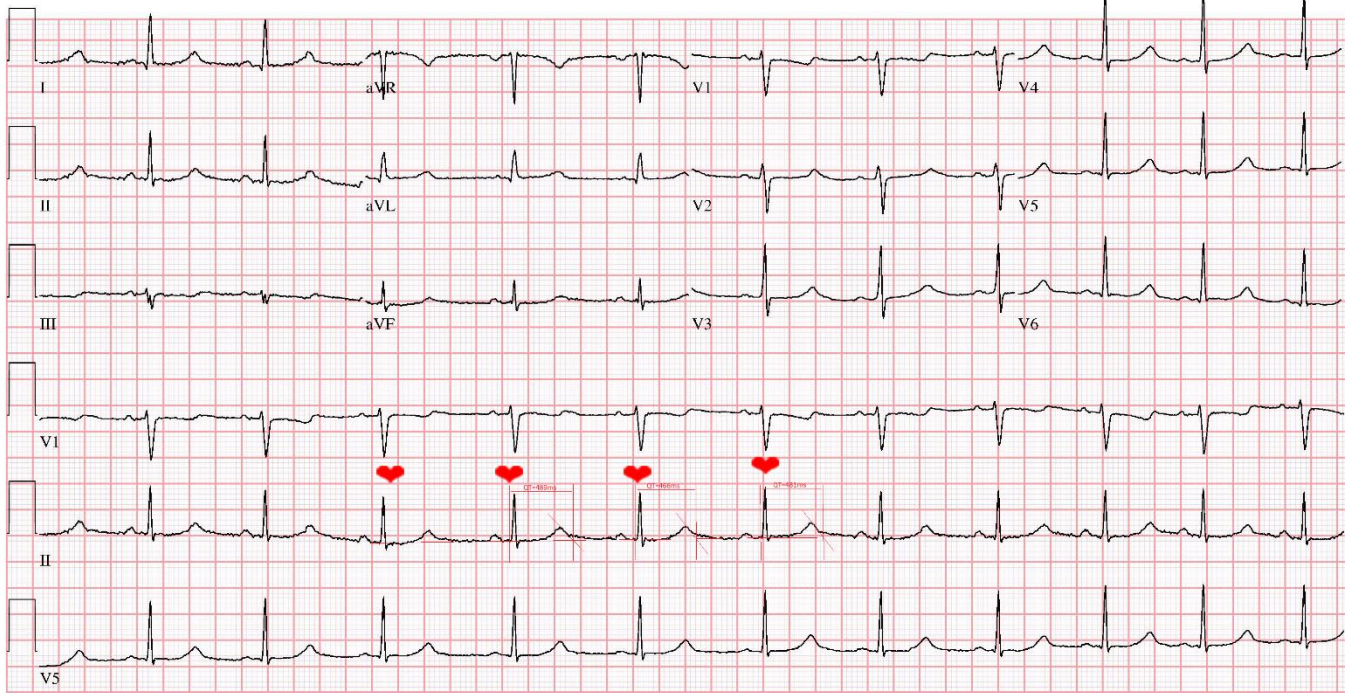
04-DEC-2012 15:19:01

Vent. frequentie	68	SL/M
PR-interval	150	ms
QRS-duur	80	ms
QT/QTc	550/584	ms
P-R-T-assen	49 21	25

Technicus:  
Test ind:

Verwezen door:

Bevestigd door: NON SUPERVISED



25mm/s 10mm/mV 40Hz 8.0.1 12SL 239 CID: 1

SID: 228035508 EID:1632 EDT: 12:08 21-DEC-2012 OPDRACHT:

Abbildung 29 Beispiel 3-Details



#### **Beispiel 4 – Kontroll-EKG mit einer Differenz von 75ms – ID EKG 4188526**

Das Beispiel 4 zeigt eine automatische Messung, die ebenfalls deutlich zu lang ausgefallen ist (Tabelle 12). Das Ruhe-EKG wurde mit einem GE Gerät Typ Marquette 12 SL v 233 8.0.1 geschrieben. In der manuellen Messung wurden insgesamt drei Komplexe aus Ableitung II vermessen (Abbildung 30, Abbildung 31). Die Differenz der QTc-Zeit zwischen automatischer Messung und manueller Messung mit der Tangenten-Methode beträgt 75ms. Die automatische Messung erbrachte hierbei das deutlich längere Ergebnis. Auch in diesem EKG waren die restlichen gemessenen Zeiten von automatischer und manueller Methode nahezu identisch (Tabelle 12).

	<b>PR</b>	<b>QRS</b>	<b>HR</b>	<b>QT</b>	<b>QTc</b>
<b>Manuell [ms]</b>	178	106	39	437	352
<b>Auto [ms]</b>	174	96	40	524	427
<b>Differenz [ms]</b>	-4	-10	1	87	75

**Tabelle 12** Beispiel 4 - Methodendifferenz an einem Kontroll-EKG

Die T-Wellen sind in diesem Beispiel recht einheitlich konfiguriert und bieten wenig Spielraum für erklärable Unterschiede in der Messung der QTc-Zeit. Im manuell vermessenen Abschnitt ist das Ende der T-Welle mit der Tangenten-Methode sehr eindeutig zu bestimmen. Eine um 75ms längere Messung ist hier unwahrscheinlich. In den Ableitung II, III, avF und V5 erkennt man ein langsam auslaufendes T, welches einer sehr kleine U-Welle entspricht. Möglicherweise ermittelt die automatische Messung hier fälschlicherweise zu lange Werte der QT-Zeit.

Abbildung 30 Beispiel 4-12 Kanal EKG

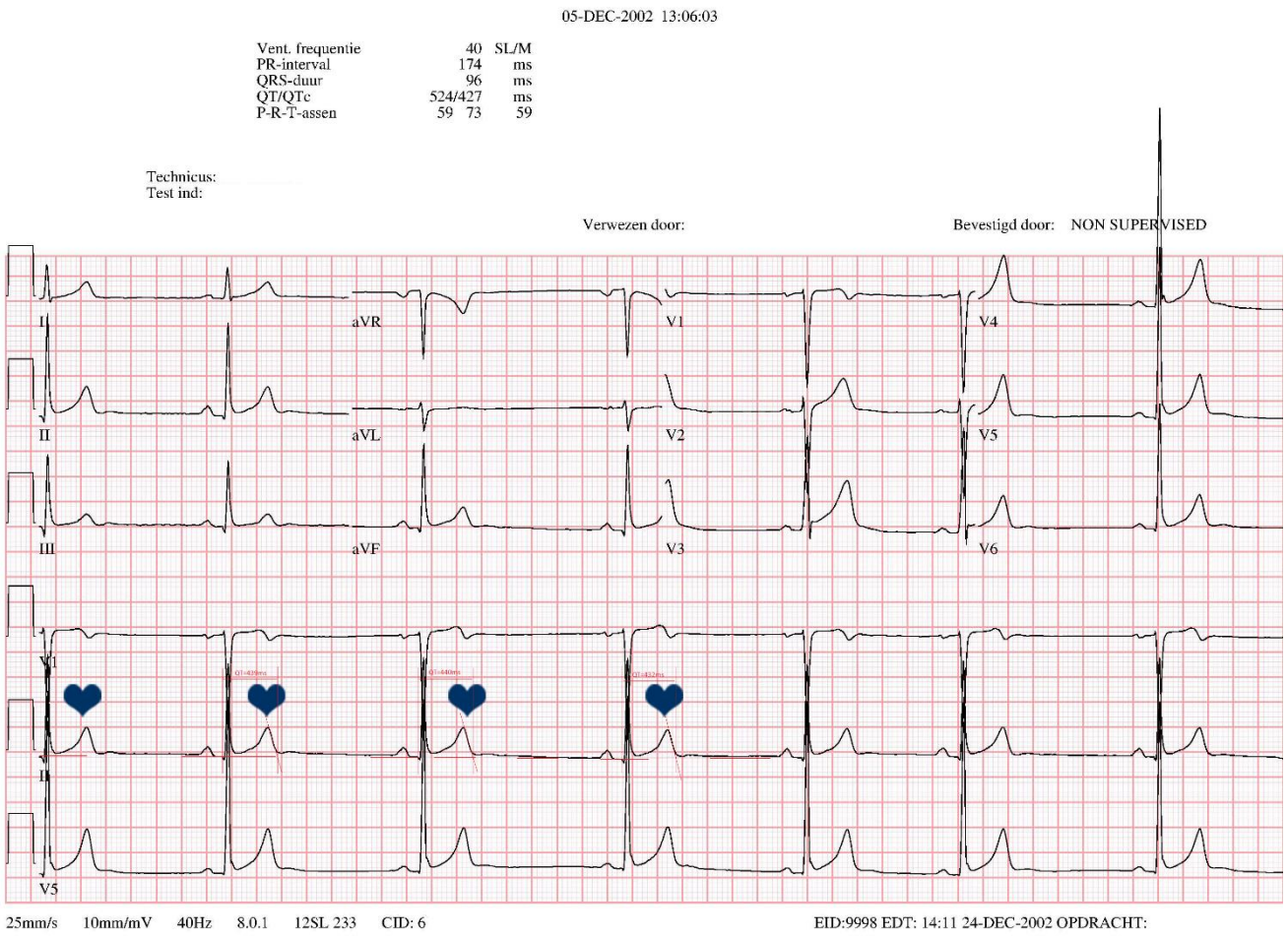


Abbildung 31 Beispiel 4-Details





### **Beispiel 5 - Kontroll-EKG mit einer Differenz von 66ms – ID EKG 2126232**

Das Beispiel 5 zeigt eine deutlich zu lange automatische Messung (Tabelle 13). Das Ruhe-EKG wurde mit einem GE Gerät Typ Marquette 12 SL GRI CID 20 8.0.1 geschrieben. In der manuellen Messung wurden insgesamt drei Komplexe aus Ableitung II vermessen (Abbildung 32, Abbildung 33). Die Differenz der QTc-Zeit zwischen automatischer- und manueller Messung mit der Tangenten-Methode beträgt 66ms. Die automatische Messung erbrachte das längere Ergebnis. In diesem EKG waren die restlichen gemessenen Zeiten von automatischer und manueller Methode ebenfalls teilweise unterschiedlich (Tabelle 13). Der QRS-Komplex wurde in der automatischen Messung um 17ms verlängert gemessen. Die Herzfrequenz entsprach sich in automatischer und manueller Messung.

	<b>PR</b>	<b>QRS</b>	<b>HR</b>	<b>QT</b>	<b>QTc</b>
<b>Manuell [ms]</b>	220	89	50	453	412
<b>Auto [ms]</b>	210	106	49	496	478
<b>Differenz [ms]</b>	<b>-10</b>	<b>17</b>	<b>-1</b>	<b>43</b>	<b>66</b>

**Tabelle 13** Beispiel 5- Methodendifferenz an einem Kontroll-EKG

Das Beispiel EKG Nr.5 unterscheidet sich von den bisherigen Beispielen durch die zusätzlich vorhandene Diskrepanz zwischen manueller und automatischer Messung am QRS-Komplex. Da die QTc-Zeit und auch der QRS-Komplex in der automatischen Messung zu lange waren, deutet dies darauf hin, dass auch der Beginn der QT-Zeit, also das Q selbst, nicht korrekt bestimmt wurde. Auffällig sind hier zudem Flimmerartefakte mit kleiner Amplitude und hoher Frequenz. Unter Verwendung der Tangenten-Methode ergibt sich jedoch ein eindeutig bestimmbares Ende der T-Welle (Abbildung 33). Möglicherweise waren die Artefakte jedoch Ursache für eine fehlerhafte Definition der Q-Zacke und damit des Beginns des QRS-Komplexes und des QT-Intervalls. Dies könnte zu der fälschlicherweise zu langen Messung der QT-Zeit in der automatische Methode beigetragen haben.

Abbildung 32 Beispiel 5-12 Kanal EKG

13-SEP-2001 13:57:00

Vent. frequentie	49	SL/M	SINUS BRADYCARDIA
PR-interval	210	ms	BORDERLINE FIRST DEGREE A-V BLOCK
QRS-duur	106	ms	LONG QTc : ? HYPOCALCEMIA OR T-U FUSION
QT/QTc	496/478	ms	BORDERLINE ABNORMAL
P-R-T-assen	19 -31	26	

Technicus:  
Test ind:

Verzonden door:  
en:

Onbevestigd

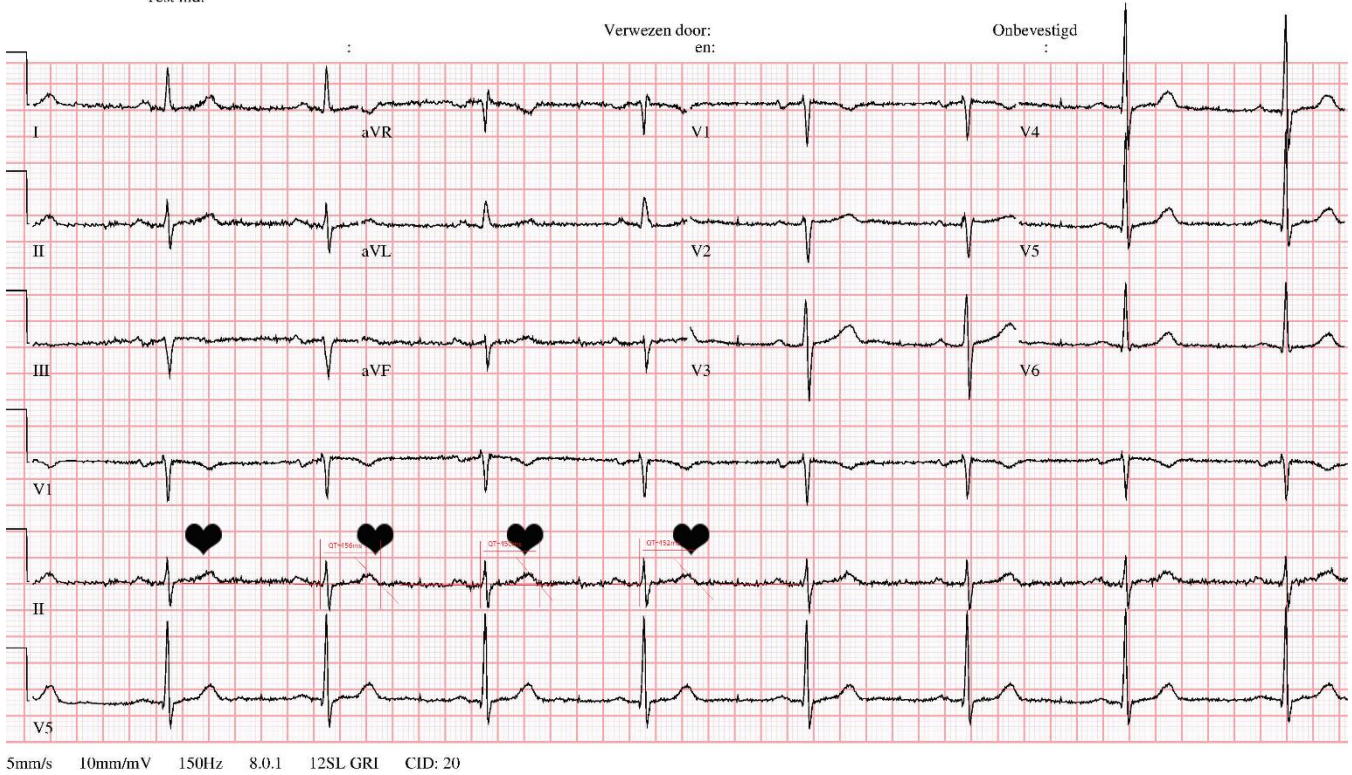
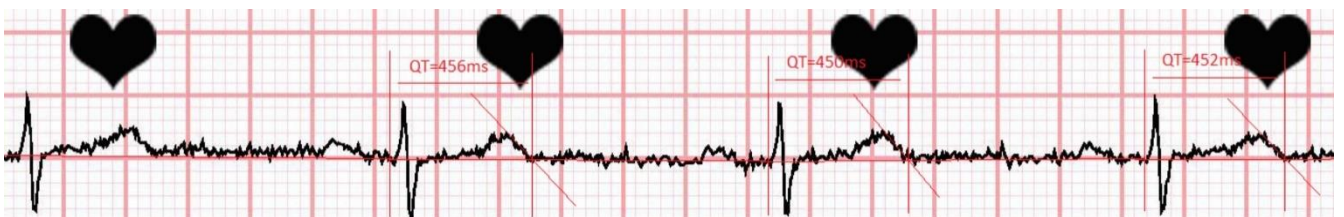


Abbildung 33 Beispiel 5-Details



### 3.3.14 Notwendigkeit einer manuellen Kontrolle der automatischen QTc-

#### Messung

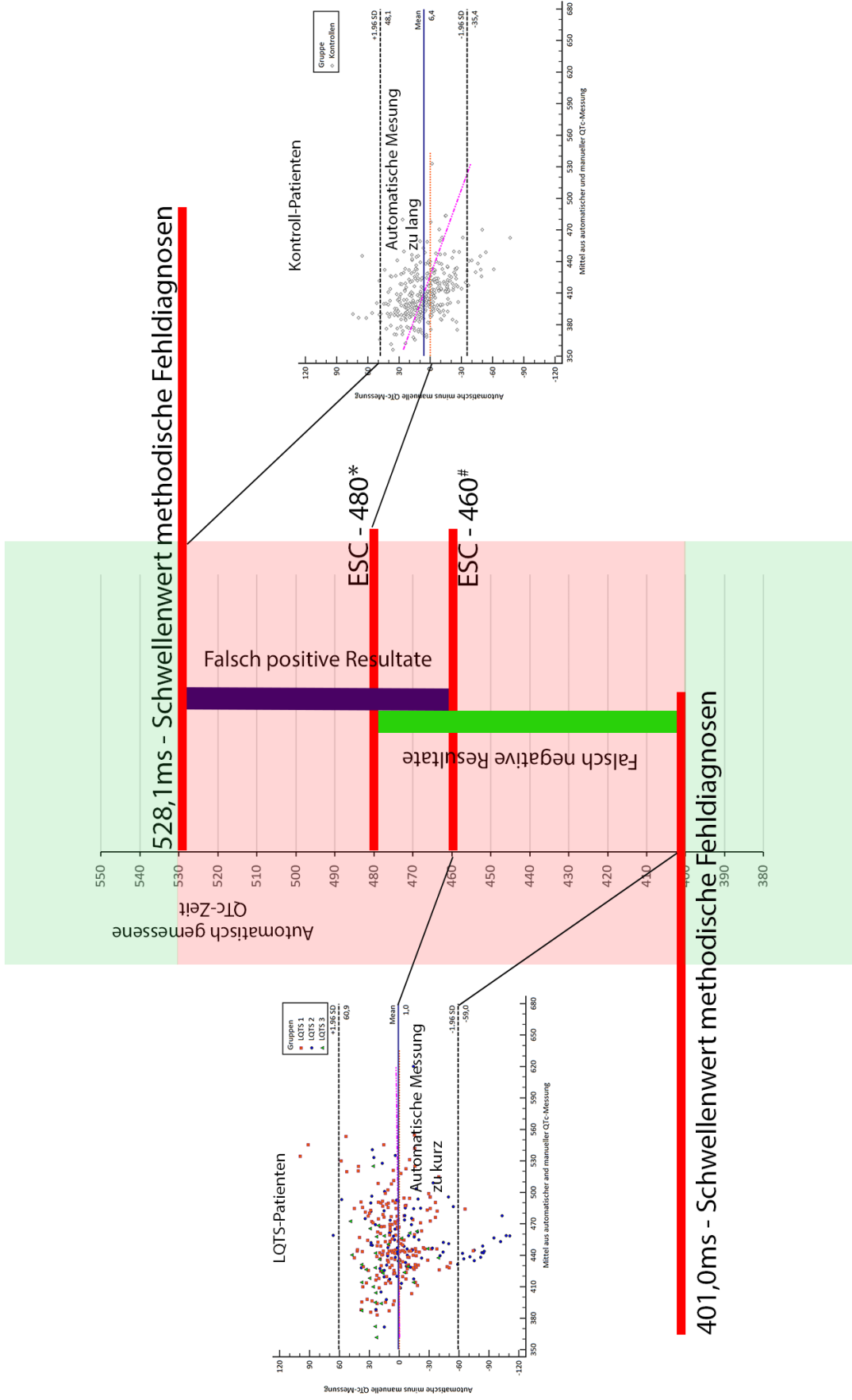
Eine häufige Fragestellung im klinischen Alltag ist, ob und inwieweit es möglich ist, die automatisch berechnete QTc-Zeit eines Ruhe-EKGs ohne weitere manuelle Überprüfung als hinreichend korrekt akzeptieren zu können. Abbildung 34 bringt die ermittelten *Limits of Agreement* zwischen manueller und automatischer Messmethode bei LQTS- und Kontrollpatienten in den klinischen Kontext der ESC- Diagnosekriterien für ein Long-QT-Syndrom. Laut der ESC-Guidelines aus dem Jahr 2015 kann die Diagnose Long-QT-Syndrom gestellt werden, wenn eine QTc-Zeit von  $\geq 480\text{ms}$  in wiederholten 12-Kanal-EKGs in Abwesenheit sekundärer Ursachen für eine QTc-Zeit-Verlängerung (z.B. entsprechende Medikamenteneinnahme, Hypokaliämien, etc.) gemessen wurde (Klasse I, Evidenzgrad C). Zudem kann die Diagnose eines Long-QT-Syndroms auch bereits ab einer QTc-Zeit  $\geq 460\text{ms}$  gestellt werden, sofern anamnestisch eine ungeklärte Synkope vorliegt (Klasse IIa, Evidenzgrad C). Patienten die im *Long-QT Risk-Score* (Tabelle 3) eine Punktzahl  $>3$  erreichen, erhalten ebenfalls die Diagnose Long-QT-Syndrom (Klasse I, Evidenzgrad C).<sup>(4)</sup> Die entsprechenden diagnostischen Schwellenwerte von 480ms bzw. 460ms sind in Abbildung 34 dargestellt.

Aufgrund der in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Messunterschiede ergeben sich Differenzen zwischen manueller und automatisch berechneter QTc-Zeit, die sich in 95% der Fälle innerhalb bestimmter *Limits of Agreement* bewegen. Zur Berechnung der *LoA* und damit der Übereinstimmungsgüte zwischen automatischer und manueller Messung der QTc-Zeit bei LQTS Patienten wird als Grundlage der Übereinstimmungsanalyse ein Kollektiv bestehend aus LQTS Patienten benötigt (links im Bild: Bland-Altman-Plot LQTS-Patienten). Die maximal zu kurz gemessenen Werte von bis zu 59ms (unteres *LoA* bei LQTS Patienten, ursprünglich aus Abbildung 11) können nun von der ESC-Diagnoseschwelle (460ms) für ein LQTS subtrahiert werden. Es resultiert ein Bereich zwischen 401ms und 460ms, in dem aufgrund der automatischen Fehlmessung potentiell falsch negative Resultate generiert werden könnten.

Um falsch positive Resultate im klinischen Alltag zu verhindern, muss äquivalent ein oberer Schwellenwert festgelegt werden (Abbildung 34). Als Grundlage zur Berechnung der entsprechenden *Limits of Agreement* benötigt man das Kollektiv der Kontrollpatienten (Bland-Altman-Plot rechts in Abbildung 34). In der vorliegenden Studie lag das obere *LoA*

in diesem Subkollektiv bei +48,1ms. Im Bereich zwischen 0 und +48ms war das ermittelte QTc-Messergebnis durch die automatische Messung zu lang. Es ergibt sich demnach ein Bereich zwischen 480ms und 528,1ms (bzw. bereits ab 460ms sofern der Patient zusätzlich eine ungeklärte Synkope in der Anamnese aufweist), in dem aufgrund der automatischen fehlerhaft zu langen Messung der QTc-Zeit, Patienten als falsch positiv für ein Long-QT-Syndrom klassifiziert werden könnten.

Abbildung 34 Methodische Messfehler – QTc-Kontrollbereich



**Bland-Altman-Plot links:** Dargestellt ist der Bland-Altman-Plot der Wertepaar differenzen zwischen automatischer und manueller Messung der QTc-Zeit im Subkollektives der kumulierten Fallgruppe bestehend aus LQTS 1, 2 und 3 Patienten.

**Bland-Altman-Plot rechts:** Dargestellt ist der Bland-Altman-Plot der Wertepaar differenzen zwischen automatischer und manueller Messung der QTc-Zeit im Kollektiv der Kontrollpatienten

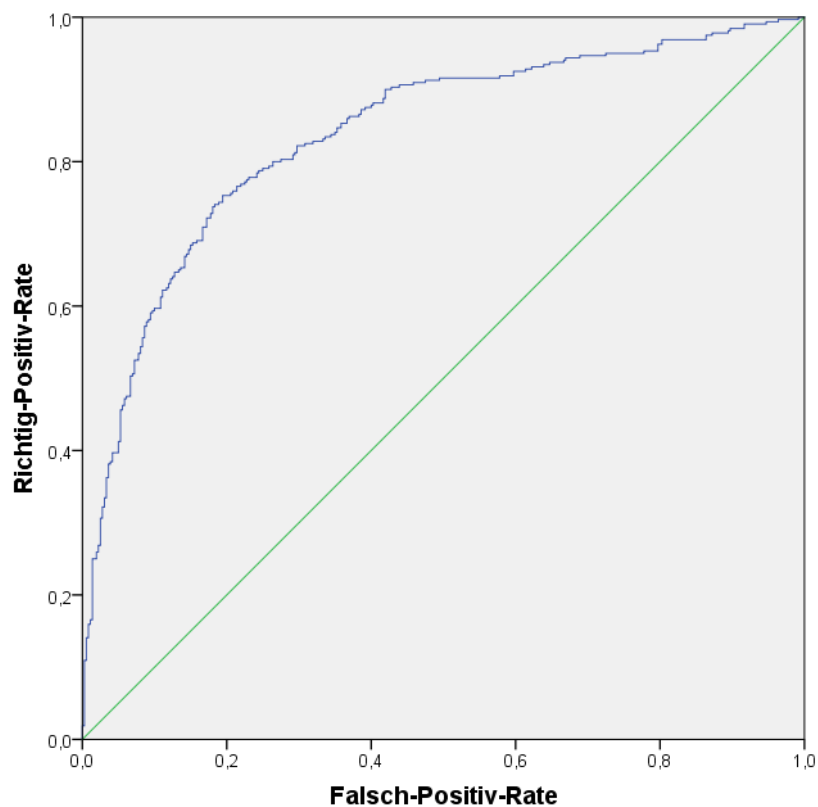
**ESC - 480\*:** Die Diagnose eines LQTS kann ab einer QTc>480ms in wiederholten EKGs und in Abwesenheit sekundär die QTc-Zeit verlängern Umstände gestellt werden

**ESC - 460#:** Die Diagnose eines LQTS kann ebenso ab einer QTc>460ms und einer unklaren Synkope in der Anamnese gestellt werden.

### 3.3.15 Screening nach LQTS anhand der manuell gemessenen QTc-Zeit

Die manuell gemessene QTc-Zeit erbrachte ein gutes Ergebnis hinsichtlich der Klassifizierung der Patienten in LQTS und Nicht-LQTS-Patienten. In der entsprechenden Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) mit der manuell gemessenen QTc-Zeit als Klassifikator erreichte die QTc-Zeit eine *Area Under the Curve* von 0,837 (Abbildung 35).

Abbildung 35 ROC-Kurve – Manuelle QTc-Zeit als Klassifikator



Bei unterschiedlichen Cut-Off Werten der manuell gemessenen QTc-Zeit unterschieden sich Sensitivität und Spezifität deutlich voneinander (Tabelle 14). Mit der ESC-Diagnoseschwelle von 480ms als Cut-Off konnte eine sehr hohe Spezifität zur LQTS Diagnose erreicht werden, jedoch war die Sensitivität nur sehr gering. Es hatten demnach nur 23,8% der Patienten mit einem LQTS eine QTc-Zeit von mehr als 480ms.

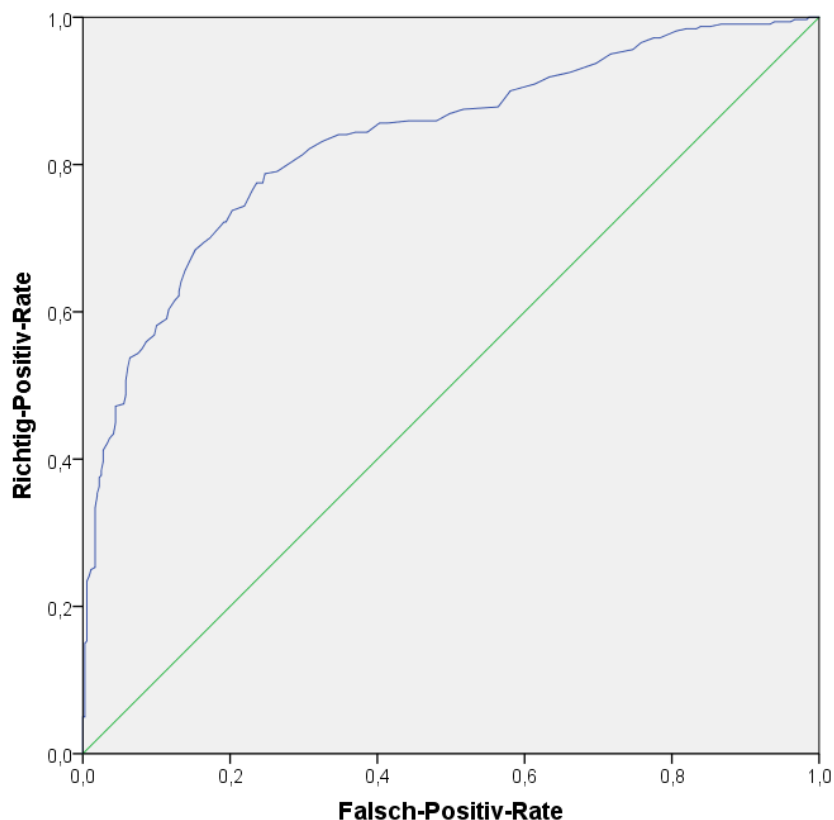
**Tabelle 14** Sensitivität und Spezifität der manuellen QTc-Zeit

Cut-Off QTc-Zeit [ms]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
430	74,1	81,1
460	40,3	95,0
480	23,8	98,6

### 3.3.16 Screening nach LQTS anhand der automatisch gemessenen QTc-Zeit

Auch die automatisch berechnete QTc-Zeit erbrachte gute Ergebnisse hinsichtlich der Diagnose eines Long-QT-Syndroms. Die entsprechende ROC-Analyse (Abbildung 36) ergab eine *AUC* von 0,833, die der *AUC* von 0,837 mit der manuellen QTc-Zeit als Klassifikator sehr nahekommt.

**Abbildung 36** ROC-Kurve – Automatische QTc-Zeit als Klassifikator



Die Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Cut-Off Werten der automatisch berechneten QTc-Zeit (Tabelle 15), zeigten sehr ähnliche Ergebnisse wie die der manuellen

Messung. Die Sensitivität der automatischen Messung zur Diagnose eines Long-QT-Syndroms war bei allen drei Cut-Off Werten etwas geringer als bei der manuellen Messung. Im Gegenzug war die Spezifität bei 460ms und 480ms geringfügig höher bzw. bei 430ms etwas niedriger als bei der manuellen Messung.

**Tabelle 15** Sensitivität und Spezifität der automatischen QTc-Zeit

Cut-Off QTc-Zeit [ms]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<b>430</b>	72,2	80,8
<b>460</b>	39,7	97,2
<b>480</b>	23,1	99,4

### **3.3.17 Reklassifizierung aufgrund einer automatischen Fehlmessung**

Zur Beurteilung, inwieweit die automatische Messung im vorliegenden Kollektiv tatsächlich Einfluss auf die Diagnose genommen hätte, eignet sich eine Analyse der potentiellen Reklassifikationen durch die automatische QTc-Zeit Messung. Wäre die Diagnose bei genetisch verifizierten Long-QT-Patienten auch anhand eines manuell positiv (QTc>480ms) gewerteten EKGs gestellt worden, so wäre ein Subset dieser Patienten aufgrund einer automatisch zu kurzen Messung nicht als Long-QT-Patienten erkannt worden (Tabelle 16). Spalte 2 der Tabelle 16 veranschaulicht, dass aufgrund der relativ hohen diagnostischen Schwelle von 480ms entsprechend wenig Patienten durch die manuelle Messung als positiv klassifiziert worden wären (23,8% aller LQTS Patienten). Im Subset dieser korrekt klassifizierten Patienten wären nun durch die zu kurze automatische Messung 26 Patienten und damit 34,2% durch die automatische Messung als falsch negativ erkannt worden. Insgesamt 5 der Kontrollpatienten ohne genetisch verifiziertes Long-QT-Syndrom erhielten in der manuellen Messung eine QTc-Zeit von  $\geq 480$ ms und wären damit hinsichtlich ihrer genetischen Diagnose anhand der QTc-Zeit falsch klassifiziert worden. Vier dieser fünf Fälle hätten aufgrund der automatischen QTc-Messung eine QTc<480ms erhalten und wären damit negativ klassifiziert worden. Möchte man untersuchen inwieweit Reklassifizierungen durch die automatische Messung stattfinden, gilt in diesem Fall die manuelle Messung als Referenz (und nicht die genetische Untersuchung). Bezogen auf die manuelle QTc-Messung



wären damit diese vier Fälle falsch negative Resultate. Im Hinblick auf die genetische Diagnose wären es korrekte Ergebnisse.

**Tabelle 16** Reklassifizierungen durch die automatische Messung bei manuell LQTS positiv klassifizierten EKGs

	<b>Manuell mit QTc&gt;480ms als LQTS positiv klassifiziert [Anzahl]</b>	<b>Reklassifizierung durch automatische Messung (QTc&lt;480ms) [Anzahl]</b>
<b>LQTS 1,2,3 (n=320)</b>	76 (23,8% von 320)	<b>26 (34,2% von 76)</b>
<b>LQTS 1 (n=195)</b>	46 (23,6% von 195)	<b>10 (21,7% von 46)</b>
<b>LQTS 2 (n=92)</b>	29 (31,5% von 92)	<b>16 (55,2% von 29)</b>
<b>LQTS 3 (n=33)</b>	1 (3% von 33)	<b>0 (0% von 1)</b>
<b>Kontrollen (n=360)</b>	5 (1,4% von 360)	<b>4 (80% von 5)</b>

Entsprechend der positiven Klassifikationen ergeben sich durch die manuelle QTc-Zeit Messung und eine Diagnoseschwelle von 480ms für ein Long-QT-Syndrom, auch die negativen Klassifikationen und deren Reklassifikationen durch die automatische QTc-Messung (Tabelle 17). Nahezu alle Patienten ohne genetisch verifiziertes LQTS wurden durch die manuelle QTc-Messung auch als negativ für ein LQTS gewertet (355 Patienten und damit 98,6% aller Kontrollpatienten). Von diesen korrekt als negativ gewerteten Patienten wäre lediglich eine Person durch die automatische Messung als falsch positiv eingestuft worden.

Innerhalb aller genetisch positiv verifizierten LQTS Patienten wären 76,3% durch die manuelle Messung als negativ klassifiziert worden. Innerhalb dieser Subgruppe hätten 24 Patienten anhand der automatischen QTc-Messung eine positive Diagnose (LQTS positiv) erhalten. Dies entspräche bezogen auf die manuelle QTc-Messung einem falsch positiven Resultat, bezogen auf die genetische Diagnose einem korrekten Resultat.

**Tabelle 17** Reklassifizierungen durch die automatische Messung bei manuell LQTS negativ klassifizierten EKGs

	<b>Manuell mit QTc&lt;480ms als LQTS negativ klassifiziert [Anzahl]</b>	<b>Reklassifizierung durch automatische Messung (QTc&lt;480ms) [Anzahl]</b>
<b>LQTS 1,2,3 (n=320)</b>	244 (76,3% von 320)	<b>24 (9,8% von 244)</b>
<b>LQTS 1 (n=195)</b>	149 (76,4% von 195)	<b>15 (10% von 149)</b>
<b>LQTS 2 (n=92)</b>	63 (68,5% von 92)	<b>7 (11,1% von 63)</b>
<b>LQTS 3 (n=33)</b>	32 (97% von 33)	<b>2 (6,3% von 32)</b>
<b>Kontrollen (n=360)</b>	355 (98,6% von 360)	<b>1 (0,3% von 355)</b>

## 4 Diskussion

Es existiert bislang keine Untersuchung, die die automatische Bestimmung der QTc-Zeit mit der manuellen Bestimmung der QTc-Zeit bei Patienten mit Long-QT-Syndrom systematisch miteinander vergleicht. Es bleibt deshalb im klinischen Alltag häufig unklar, inwieweit die automatisch ermittelte QTc-Zeit korrekt ist und ab welchen Werten eine erneute Überprüfung der QTc-Zeit notwendig wird. Eine falsch gemessene QTc-Zeit kann direkten Einfluss auf die Diagnosestellung eines Long-QT-Syndroms haben und könnte damit einerseits die therapeutische Intervention und andererseits das individuelle Risiko der Patienten für maligne Herzrhythmusstörungen durch Ausbleiben einer Therapie beeinflussen. Eine verlässliche Aussage hinsichtlich der Übereinstimmung der manuellen und automatischen Messmethode bei Patienten mit Long-QT-Syndrom ist daher von hoher klinischer Bedeutung.

Die vorliegende Studie untersuchte an insgesamt 680 Patienten die Vergleichbarkeit einer manuellen Vermessung des EKGs (Tangentenmethode) mit einer automatischen Vermessung. Hier zeigte sich eindeutig eine schlechtere Übereinstimmung beider Methoden bei Patientengruppen mit genetisch gesichertem LQTS (LoA: LQTS -59ms bis +60,9ms; Kontrollen -35,4ms bis +48,1ms). Die schlechteste Übereinstimmung war bei Patienten mit LQTS 2 feststellbar. Zudem zeigte sich eine Abhängigkeit der Messgenauigkeit von der Herzfrequenz im untersuchten EKG. Aufgrund der in den untersuchten Patientengruppen ermittelten Messungenauigkeit wurde ein Bereich zwischen 401ms und 528,1ms identifiziert, in dem das Ergebnis der automatischen QTc-Zeit-Messung potentiell zu falsch negativen und falsch positiven LQTS-Diagnosen führen kann. Durch eine manuelle QTc-Zeit-Messung wären mit einem Cut-Off von 480ms 76 Patienten (23,8% von 320) korrekt und gemäß ihrer genetischen Diagnose als LQTS-Patienten identifiziert worden. Die automatische, fehlerbehaftete Messung hätte 34,2% (n=26) dieser korrekten Resultate falsch negativ gewertet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung könnten dazu beitragen, auf die Gefahr der häufig falsch gemessenen automatischen QTc-Zeit aufmerksam zu machen, um so das Risiko für Komplikationen im Verlauf eines nicht therapierten LQTS zu verringern.

### ***Klinische Daten***

Patienten mit Long-QT-Syndrom haben in der Mehrzahl der Fälle ein verlängertes QT-Intervall und damit einhergehend eine verlängerte QTc-Zeit. Typischerweise zeigt das EKG der LQTS-Patienten eine QTc-Zeit von  $>440\text{ms}$ . Damit assoziiert ist eine Verlängerung der kardialen Repolarisation. Dies verlängert die vulnerable Phase der kardialen Erregung und erhöht das Risiko für das Auftreten polymorpher Kammerarrhythmien vom Torsade de Pointes-Typ und damit das Risiko von Synkopen, einem Herzkreislaufstillstand, Palpitationen oder ähnlichen Symptomen.(1)

In der vorliegenden Untersuchung konnte, unabhängig von der Messmethode, bei Patienten mit genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom eine verlängerte QTc-Zeit nachgewiesen werden (Tabelle 5). Insbesondere Patienten mit LQTS 2 zeigten dabei in der manuellen Messung die höchsten QTc-Werte (manuelle Messung:  $464\text{ms}\pm 39$ ; automatische Messung:  $450\text{ms}\pm 42$ ). Patienten ohne LQTS hatten dementsprechend deutlich kürzer QTc-Zeiten (manuelle Messung:  $406\text{ms}\pm 29$ ; automatische Messung:  $413\text{ms}\pm 21$ ). Die relativ geringen Unterschiede zwischen den Mittelwerten der manuellen und der automatischen Messung lässt auf den ersten Blick eine gute Übereinstimmung der beiden Messmethoden vermuten. Allerdings gibt der Mittelwert keine ausreichende Auskunft über die Streuung der einzelnen Wertepaarunterschiede und damit der tatsächlichen Übereinstimmung zwischen beiden Methoden. Eine detaillierte Auswertung der einzelnen Wertepaarunterschiede muss deshalb im Bland-Altman-Plot erfolgen.

### ***Methodenvergleich***

Die manuelle Messmethode als klinischer Goldstandard und die automatische Messmethode wurden bereits in verschiedenen Patientenkollektiven miteinander verglichen. Savelieva et al. untersuchten unter anderem die Inter- und Intraobservervariabilität der manuellen Messmethode sowie der automatischen Messung in einem Patientenkollektiv gesunder Probanden und Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie.(52) Unter Verwendung entweder der manuellen oder der automatischen Messmethode war die Reproduzierbarkeit der Dauer des gemessenen QT-Intervalls deutlich besser als die Reproduzierbarkeit der QT-Streuung in den verschiedenen Ableitungen, wobei die QT-Streuung als Differenz der maximal und minimalen gemessenen QT-Zeit in den Brustwandableitungen definiert war. Im Methodenvergleich unterschieden

sich jedoch die automatische und manuelle Messung zur Bestimmung der QT-Zeit deutlich voneinander. Obwohl also die Reproduzierbarkeit zur Messung des QT-Intervalls methodenintern als annehmbar gegeben war, unterschieden sich offensichtlich die erzielten Ergebnisse zwischen beiden Methoden (*Limits of Agreement* für Gesunde in Ableitung V2: -80ms bis +48ms; für Patienten mit HCM in III: -55ms bis +45ms; Werte aus Grafik abgelesen). Die manuelle und automatische Messmethoden erbrachten damit bei Patienten mit HCM besser vergleichbare Ergebnisse, als bei gesunden Probanden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass der automatische Algorithmus die Methodik der manuellen Messung nicht simuliert und somit beide Methoden in einer unterschiedlichen Weise durch die Morphologie des absteigenden Teils der T-Welle beeinflusst werden. Da bei HCM Patienten generell eine längere QT-Zeit auffällig war, könnte das potentiell falsch gemessene Ende der T-Welle in dieser Patientengruppe weniger ins Gewicht fallen und damit eine bessere Vergleichbarkeit der Methoden ermöglichen.(52)

GE verwendet zur automatischen Analyse der geschriebenen EKGs den *12 SL Algorithmus*, der sich je nach verwendeter Version in der Ergebnisqualität unterscheidet. Eine Untersuchung bei Hnatkova et al. an zwei Subgruppen gesunder Probanden ohne QT-Zeit verlängernde Medikamente zeigte zwischen automatischer und manueller Messung, bei älteren Versionen des *12 SL Algorithmus*, Messfehler von  $+0,51 \pm 12,41$ ms (Set A) und  $-0,17 \pm 14,89$ ms (Set B). Die neue Version des *12 SL Algorithmus* lieferte bei beiden Sets signifikant genauere Ergebnisse mit  $+3,95 \pm 5,50$ ms (Set A, alt vs. neu  $p < 0,000001$ ) und  $+2,41 \pm 9,47$ ms (Set B, alt vs. neu  $p < 0,000001$ ). Mit dem neuen Algorithmus lagen 99,3% (Set A) und 94% (Set B) der Messungen innerhalb eines Messfehlerlimits von  $\leq 15$ ms.(51) Die Messfehler zwischen neuem bzw. altem Algorithmus und manueller Messung an EKGs gesunder Studienteilnehmer waren damit bei Hnatkova et al. präziser als im gesunden Patientenkollektiv von Savelieva et al.(52).

In der vorliegenden Studie unterschieden sich automatische und manuelle Messung deutlicher als von Hnatkova et al. (51) und entsprachen damit insgesamt eher den Resultaten von Savelieva et al. (52). Ein Vergleich der Messmethoden der gesamten Patientenpopulation (LQTS 1, LQTS 2, LQTS 3 und Kontrollpatienten) ergab *Limits of Agreement* von -47,5ms bis +55,2ms. Die zuvor als klinisch noch akzeptabel definierten Schwankungsgrenzen von  $\pm 15$ ms wurden somit um ein Vielfaches übertroffen.

Im Bland-Altman-Plot des Gesamtkollektives (Abbildung 10) zeigte die Verteilung der einzelnen Wertepaardifferenzen zwischen automatischer und manueller QTc-Messung zwei wesentliche Auffälligkeiten. Zum einen waren geringere Wertepaardifferenzen bei kleineren Werten der x-Achse und damit kleineren QTc-Mittelwerten feststellbar. Hauptsächlich stammten diese Werte von Kontrollpatienten ohne LQTS. Mit zunehmenden QTc-Mittelwerten stieg gleichzeitig die Streuung der Wertepaardifferenzen. Die Unterschiede zwischen manueller und automatischer Messung wachsen also mit zunehmender QTc-Zeit. Zum anderen hatten Patienten mit LQTS im Mittel eine längere QTc-Zeit als Kontrollpatienten (manuell gemessen:  $453 \pm 39$  vs.  $406 \pm 29$ ) (Kapitel 3.3). Dies zeigt sich auch in Abbildung 10. Es ist festzustellen, dass Patienten mit LQTS insgesamt weiter rechts, im Bereich der höheren QTc-Mittelwerte zu finden sind und gleichzeitig vermehrt größere Differenzen auffällig waren. Eine mögliche Ursache für die zunehmenden Messfehler zwischen automatischer und manueller Messung, scheint damit die zugrundeliegende Erkrankung des Long-QT-Syndroms zu sein.

Wie bereits vermutet zeigte sich in einer Subgruppenanalyse (LQTS 1, LQTS 2, LQTS 3 vs. Kontrollen) die unterschiedliche Qualität der Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Messung. Die Messdifferenzen zwischen beiden Methoden waren in der kumulativen Fallgruppe der LQTS 1,2,3 Patienten deutlicher als bei EKGs von Patienten ohne LQTS (LQTS *LoA*: -59ms bis +60,9ms; Kontrollen *LoA* -35,4ms bis +48,1ms) (Kapitel 3.3.2 und Kapitel 3.3.6). Der deutlichste Unterschied zwischen manueller und automatischer Messung war in der Patientengruppe mit genetisch verifiziertem LQTS 2 feststellbar (LQTS 2 *LoA*: -90,5ms bis +63,3ms) (Abbildung 20).

Der bereits im Bland-Altman-Plot des Gesamtkollektivs festgestellte Trend hin zu größeren Messwertdifferenzen bei zunehmender QTc-Zeit, zeigte sich auch in den Subgruppenanalysen. Insbesondere in der Gruppe der LQTS 1 Patienten nahmen die Differenzen ab einer QTc-Zeit von ca. 430ms an Streuung zu. Ähnliches war in der Gruppe der LQTS 2 Patienten zu beobachten. Auch hier nahm die Streuung der Differenz ab einer mittleren QTc-Zeit von 430ms zu, wobei insbesondere bei einem Wert um 450ms vermehrt deutlich zu kurze Messungen durch die automatische Methode erzielt wurden. Dies bedeutet, dass die methodische Übereinstimmung der QTc-Zeit-Messung nicht nur bei LQTS vs. Kontrollpatienten mit steigender QTc-Zeit schlechter wird, sondern vielmehr, dass auch innerhalb der LQTS Subgruppen die Güte der Übereinstimmung zwischen manueller

und automatischer Methode mit steigender QTc-Zeit abnimmt. Patienten mit LQTS und gleichzeitig einer kürzeren QTc-Zeit sind damit weniger von Messfehlern betroffen. Nichtsdestotrotz ist insgesamt die Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Methode bei Patienten ohne LQTS besser.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte die Variabilität der T-Wellen-Morphologie bei Patienten mit LQTS sein. Die Morphologie der T-Welle unterscheidet sich einerseits zwischen Patienten mit LQTS und Gesunden. Andererseits unterscheidet sich die T-Wellen-Morphologie auch zwischen den einzelnen Typen des Long QT Syndroms (20, 21). Patienten mit LQTS 2 zeigen als elektrophysiologisches Korrelat ihrer Erkrankung häufig ein sehr kleines und spitzes „T“ im EKG (20). Die Höhe der T-Welle kann den relativen Messfehler der QT-Zeit beeinflussen (53). Es ist also möglich, dass die sehr deutlichen Messfehler in der Gruppe der LQTS 2 Patienten durch deren krankheitsspezifische T-Wellenmorphologie beeinflusst wurden und insbesondere Patienten mit sehr langem QTc-Intervall durch schwer interpretierbare T-Wellen und damit fehlerhaften Messungen der QTc-Zeit auffällig wurden.

Ein Vergleich der absoluten Messfehler zwischen manueller und automatischer Messmethode zeigt, dass die Mehrheit der Patienten nicht innerhalb einer klinisch noch tolerablen Schwankungsbreite von  $\pm 15$ ms liegen (Tabelle 8). Bei EKGs der Patientengruppe LQTS 1 und LQTS 2 lagen 48,7% bzw. 44,6% unterhalb des Grenzwertes von  $\pm 15$ ms. Im Gegensatz dazu waren lediglich 21,2% der gemessenen Wertepaar-Differenzen bei LQTS 3 Patienten unterhalb des Grenzwertes von  $\pm 15$ ms. Im Bland-Altman-Plot des QTc-Messmethodenvergleichs bei LQTS 3-Patienten (Abbildung 14) war in Relation zu anderen LQTS Gruppen (Abbildung 20) eine geringere Spannweite der *Limits of Agreement* feststellbar. Man könnte somit zunächst vermuten, dass auch in der Grenzwertanalyse vermehrt Patienten der LQTS 3 Gruppe unterhalb der Limits von  $\pm 15$ ms liegen, was offensichtlich nicht der Fall ist. Ursache dafür ist, dass bei der Grenzwertanalyse untersucht wird, wie viele Wertepaar-Differenzen beider Messmethoden innerhalb des Bereichs von  $\pm 15$ ms um den Nullwert liegen. Die relativ engen *LoA* in der LQTS 3 Gruppe zeigen jedoch einen deutlich positiven Mittelwert der Differenzen von +15,8ms. Die Mehrzahl der Messdifferenzen liegt somit im deutlich positiven Bereich, die automatische Messung war folglich zu lange. In dem Bereich  $\pm 15$ ms um den Nullwert liegen demnach deutlich weniger

Wertepaarndifferenzen, was den erwähnten sehr kleinen Wert von 21,2% erklärt. Deutlich aussagekräftiger sind jedoch die *Limits of Agreement* da sich innerhalb dieser Grenzen 95% der Wertepaarndifferenzen befinden. Die Grenzwertanalyse betrachtet lediglich den kleinen Ausschnitt von  $\pm 15\text{ms}$  um Null ohne Beachtung der Gesamtverteilung der Wertepaarndifferenzen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung waren bei Hnatkova et al. 77,3% - 99,3% der Messdifferenzen zwischen automatischer und manueller Messung innerhalb eines Grenzwertes von  $\pm 15\text{ms}$ . Verwendet wurden dabei unterschiedliche Versionen des *12 SL Algorithmus* zur Auswertung des QT-Intervalls von GE-Geräten.(51).

Auch bei Salieva et al. unterschieden sich die Messdifferenzen je nach Patientenpopulation, jedoch in gegensätzlicher Weise zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die Untersuchung von Salieva et al. zeigte bei gesunden Patienten größere Messdifferenzen, als bei Patienten mit QT-Zeit verlängernder Erkrankung (HCM). Die Hypothese, dass diese bessere Vergleichbarkeit auf die generell verlängerte QT-Zeit bei Patienten mit HCM und der daraus resultierenden weniger starken Gewichtung des Messfehlers zurückzuführen ist, kann mit den Ergebnissen der vorliegenden Studien nicht bestätigt werden. Ganz im Gegenteil lassen die vorliegenden Ergebnisse eine konträre Schlussfolgerung zu. Insbesondere bei Patienten mit LQTS waren die relativen Messfehler deutlicher ausgeprägt als bei gesunden Probanden, was eine klare Assoziation der Messungenauigkeit mit dem Vorhandensein eines genetisch verifizierten LQTS vermuten lässt.

### **Hersteller**

Die große Mehrheit der ausgewerteten EKGs wurde in der vorliegenden Studie durch Geräte des Herstellers *GE-Healthcare* geschrieben (Tabelle 6). Es ist damit zu erwarten, dass sich die *Limits of Agreement* in der Subgruppe des Geräteherstellers GE nur wenig von denen des Gesamtkollektives unterscheiden (Abbildung 20). Trotzdem zeigt die Regressionsgerade in dem Kollektiv der LQTS Patienten bei GE-Geräten (Abbildung 16) einen vermehrt positiven Trend bei steigender QTc-Zeit. In der LQTS-Gruppe ohne weitere Differenzierung nach Gerätehersteller (Abbildung 11) war ein solcher Trend nicht feststellbar. Möglicherweise ist dieser Unterschied bedingt durch das Wegfallen der im Mittel vermehrt positiven Messwertdifferenzen (Mittelwert  $+17,9\text{ms}$ ) des Herstellers



*AMEDTEC* (Abbildung 18), die potentiell ein Gegengewicht zu den teilweise deutlich zu kurzen automatischen Messungen bei LQTS 2 Patienten (Abbildung 13) darstellen.

Eine Subanalyse der durch *GE*-Geräte geschriebenen EKGs ab dem Jahr 2003 erbrachte eine geringfügige Verbesserung der Übereinstimmungsgrenzen (Abbildung 20). Grund dieser Subanalyse war die Annahme, dass *GE-Healthcare* seit dem Jahr 2003 einen neuen Algorithmus zur Auswertung der QTc-Zeit verwendet und die Resultate entsprechend positiv beeinflusst werden könnten. Die automatische Auswertung der QTc-Zeit durch modernere *GE*-Geräte wurde dementsprechend, wenn auch nur geringfügig, verbessert. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch nach dem Jahr 2003 weiter ein alter Algorithmus zur Auswertung der QTc-Zeit durch die entsprechenden EKG-Geräte verwendet wurde, da zwar das Gerätemodell, jedoch nicht die tatsächliche Version des jeweiligen *12 SL* Algorithmus nachvollziehbar war.

Die durch *AMEDTEC* aufgezeichneten EKGs ergaben in der automatischen Messung im Mittel deutlich zu lange Ergebnisse (Abbildung 18). Die Spannweite der *Limits of Agreement* war gleichzeitig jedoch deutlich enger als in der Gruppe des Herstellers *GE*. Die Messung war damit systematisch zu lang und zeigte gleichzeitig trotzdem eine geringere Streuung der Messwertdifferenzen als beim Hersteller *GE*.

Das EKG-Gerät des Herstellers *AMEDTEC* kam allerdings nur bei Patienten mit LQTS 3 und zudem deutlich seltener zum Einsatz. Die Ursache für die Differenzen könnte demnach zum einen an den unterschiedlichen Algorithmen zur Bestimmung der QTc-Zeit der Hersteller *GE* und *AMEDTEC* liegen, andererseits wäre ebenso denkbar, dass die T-Wellen-Morphologie der LQTS 3 Patienten die ermittelte QTc-Zeit beeinflusst haben und zu längeren automatischen Ergebnissen in der *AMEDTEC* Gruppe geführt haben. Die *AMEDTEC*-Gruppe umfasste nur 15 ausgewertete automatische Messungen. Die kleine Gruppengröße ist ebenso eine mögliche Ursache für die Unterschiede zwischen den Herstellern *GE* und *AMEDTEC* und stellt somit eine Limitation der Vergleichbarkeit dar.

### ***Frequenzabhängiger Methodenvergleich zwischen automatischer und manueller Messung***

Die Interobservervariabilität, und damit der relative Messfehler zwischen den Untersuchern, ist neben der Höhe der T-Welle auch von der Schreibgeschwindigkeit des vermessenen EKGs abhängig. Zur Simulation unterschiedlicher Schreibgeschwindigkeiten wurden von Murray et al. die gleichen EKGs horizontal gestaucht bzw. gezerzt und erneut vermessen. Die größten Messdifferenzen traten dabei mit einer simulierten reduzierten Schreibgeschwindigkeit von 25 mm/s auf.(53) Es wäre also möglich, dass EKGs mit hoher Frequenz und damit schnell aufeinanderfolgender QRS-Komplexe bzw. T-Wellen, was potentiell vergleichbar mit einer reduzierten Schreibgeschwindigkeit wäre, äquivalent dazu die größeren relativen Messfehler zwischen den Methoden erzeugen.

In der vorliegenden Studie bestätigte sich diese Hypothese nur teilweise. Eine Subgruppenanalyse zur Evaluation der relativen Messfehler zwischen automatischer und manueller Messmethode in Abhängigkeit der aufgezeichneten Herzfrequenz und der zugrundeliegenden genetischen Erkrankung zeigte frequenzabhängige Unterschiede in der Übereinstimmungsgüte (Kapitel 3.3.8). Die größten methodischen Messwertdifferenzen waren jedoch nicht wie zu erwarten bei tachykarden EKGs, sondern vielmehr bei normofrequenten EKGs von Patienten mit genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom zu finden (*LoA* LQTS tachykard: -45ms bis 51,1ms; *LoA* LQTS normofrequent: -68,3ms bis 60,3ms). Allerdings waren in der Gruppe der tachykarden EKGs (n=39) deutlich weniger Patienten als in der Gruppe der normofrequenten EKGs (n=209). Es ist also möglich, dass die Streuung der Wertepaar-differenzen mit steigender Gruppengröße auch bei den tachykarden EKGs noch zunimmt.

Sehr deutlich war ein Messmethodenunterschied, unabhängig von der gemessenen Frequenz im EKG, zwischen LQTS und Kontrollpatienten feststellbar. Kontrollpatienten der beiden Frequenzgruppen ohne LQTS hatten im Gegensatz zu den verschiedenen Frequenzgruppen mit LQTS immer eine verminderte Streuung der Wertepaar-differenzen und damit engere *Limits of Agreement*.

Bradykarde EKGs der Kontrollpatienten und der Patienten mit LQTS zeigten einen deutlich erhöhten Mittelwert der Differenzen und somit eine im Mittel verlängerte automatische Messung. Gleichwohl waren die *LoA* in diesen Subgruppen nicht breiter als bei normofrequenten und tachykarden EKGs. Die Breite der Streuung war somit nicht größer,

sondern es war lediglich die Summe der einzelnen Wertepaardifferenzen in den positiven Bereich verschoben (Abbildung 19, Panel A). Diese Verschiebung des Mittelwertes war sowohl bei Kontroll- also auch bei LQTS-Patienten auffällig. Aus diesem Grund ist die langsame Frequenz im EKG und weniger das LQTS, eine mögliche Ursache für die zu langen Messungen der automatischen Methode.

Normofrequente und tachykarde EKGs zeigten größere Schwankungen (Abbildung 20) zwischen manueller und automatischer Messmethode (Abbildung 19, Panel C und E) als bradykarde EKGs (Abbildung 19, Panel A). In anderen Untersuchungen wurden durch höhere Schreibgeschwindigkeiten Ergebnisse mit besserer Übereinstimmung erzielt. (53) Es wäre deshalb möglich, dass in der vorliegenden Studie der zunehmende Messfehler mit steigender Frequenz, durch eine Steigerung der Schreibgeschwindigkeit verringert werden könnten.

#### ***Methodenvergleich zur Messung von PQ-Intervall, QRS-Komplex und Herzfrequenz***

Die QTc-Zeit wird aus drei unterschiedlichen Parametern errechnet. Es muss ein Startpunkt im EKG definiert werden (Beginn der Q-Zacke), es muss das Ende der T-Welle bestimmt werden, und zudem muss das gemessene QT-Intervall durch den vorangegangenen RR-Abstand frequenzkorrigiert werden. Mögliche Ursachen für Wertedifferenzen zwischen der automatischen und manuellen QTc-Zeit Messung können demnach neben dem Ende der T-Welle auch eine fehlerhaft gemessene Herzfrequenz (bzw. RR-Intervall) oder ein falsch bestimmter Beginn der Q-Zacke sein. Eine gute Übereinstimmung der Herzfrequenz, des PQ-Intervalls, sowie des QRS-Komplexes bei gleichzeitiger Differenz der QTc-Zeit spricht gegen diese Parameter als Ursache der QTc-Zeitdifferenzen.

In der vorliegenden Studie stimmten die Herzfrequenz, die Dauer des PQ-Intervalls und die Dauer des QRS-Komplexes methodenübergreifend deutlich besser als die QTc-Zeit überein (Kapitel 3.3.11). Die gemessenen Werte der Herzfrequenz waren zwischen automatischer und manueller Messung kaum unterschiedlich. Grund für die gute Übereinstimmung wird vermutlich die im Gegensatz zu anderen EKG Parametern sehr gut abgrenzbare R-Zacke sein, anhand derer sich die Herzfrequenz errechnet. Die größten Messfehler zwischen manueller und automatischer Messmethode waren bei der Dauer des QRS-Komplexes zu finden (*LoA*: -21,6ms bis 22,4ms). Aktuell ist in der Literatur noch keine eindeutige Richtlinie zur Bestimmung des Endes des QRS-Komplexes, also dem J-Point, verfügbar. In vielen

Fällen ist der J-Point nicht eindeutig zu erkennen (45, 46). Dies kann eine mögliche Ursache für die Schwankungen zwischen manueller und automatischer Methode sein. Da das QT-Intervall zudem unabhängig vom J-Point bestimmt wird, nimmt ein fehlerhaft ermittelter J-Point allerdings keinen Einfluss auf das gemessene QTc-Intervall.

Aufgrund der damit relativ guten Übereinstimmung zwischen der manuellen und automatischen Messung hinsichtlich des PQ-Intervalls, des QRS-Komplexes und der Herzfrequenz, scheint somit die Ursache der deutlicheren Methodendifferenzen bei der Messung des QTc-Intervalls das Ende der T-Welle zu sein.

### ***Methodische Messfehler – QTc-Kontrollbereich***

Ziel ist es, im klinischen Alltag nahezu alle Patienten mit LQTS anhand ihres EKGs identifizieren zu können, sofern sie denn eine verlängerte QTc-Zeit aufweisen. In den ESC-Guidelines werden zwei wesentliche Cut-Off Werte zur Diagnose eines Long-QT-Syndroms genannt. Ab 480ms sollte die Diagnose LQTS in Abwesenheit sekundär die QTc-Zeit verlängernder Umstände gestellt werden. Ab 460ms kann die Diagnose bei gleichzeitiger ungeklärter Synkope in der Anamnese gestellt werden (Kapitel 3.3.14).(4) Überträgt man nun die Schwankungsbreite der methodischen Fehlmessungen der vorliegenden Studie auf die ESC-Diagnoseschwellen, so ergibt sich ein Bereich zwischen 401ms und 528ms in dem potentiell aufgrund der automatischen Fehlmessung falsch positive oder falsch negative Resultate auftreten können (Abbildung 34, Kapitel 3.3.14).

Folgendes Beispiel hilft bei dem Verständnis der Problemstellung. Ein Patient mit einer QTc-Zeit von 430ms, berechnet durch die automatische Messung, würde ohne eine weitere manuelle QTc-Kontrolle als LQTS negativ klassifiziert werden, da er unterhalb der ESC Diagnoseschwelle von 460ms (mit synkopalem Event in der Anamnese) bzw. 480ms (als alleiniges Kriterium) liegt. Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass die QTc-Zeit durch die automatische Messmethode um bis zu 59ms zu kurz ausfallen kann. Damit ist es möglich, dass dieser Patient nach Addition der Fehlerspanne auf den automatisch gemessenen Wert, eine tatsächliche QTc von 489ms hat. Damit läge er oberhalb der Diagnoseschwelle eines LQTS von 480ms und wäre demnach ein Patient mit LQTS. Aufgrund des zu kurz gemessenen automatischen Ergebnisses wäre möglicherweise eine falsch negative Diagnose gestellt worden.

Die Grundlage zur Berechnung der unterschiedlichen Schwankungsbreiten, die in weiterer Folge auf die ESC-Schwellenwerte übertragen werden, bilden die ursprünglichen Bland-Altman-Plots des kumulierten LQTS-Kollektives (Abbildung 11) sowie des Kontrollkollektives (Abbildung 15). 95% der Wertepaardifferenzen des jeweils ausgewerteten Subkollektives befinden sich innerhalb der *Limits of Agreement* eines Bland-Altman-Plots. Mit dem Ziel, 95% der LQTS Patienten korrekt klassifizieren zu können und keine falsch negativen Diagnosen zu generieren, benötigt man folglich bei der Berechnung der *LoA* als Grundlage ein Kollektiv aus LQTS Patienten. Ein Kollektiv aus Patienten mit und ohne LQTS hätte engere *LoA* und entspräche damit nicht der typischen EKG-Charakteristik des Risikokollektives von LQTS-Patienten. Als Grundlage zur Berechnung der *Limits of Agreement* für falsch positive Resultate benötigt man dementsprechend das Kollektiv der Kontrollpatienten (Abbildung 15).

Um Fehldiagnosen aufgrund eines methodischen Messfehlers zu verhindern, müssen entsprechende manuelle Kontrollmessungen angeraten werden. Erfolgt die Diagnosestellung des LQTS auf Grundlage der QTc-Zeit von 460ms und dem gleichzeitigen Vorhandensein einer unklaren Synkope in der Anamnese, so muss der Wert von 460ms als Diagnoseschwelle für die Berechnung des Kontrollbereiches herangezogen werden. Es ergibt sich demnach ein Schwellenwert von 401ms, berechnet aus Diagnoseschwelle 460ms minus des unteren *Limit of Agreement* von 59ms im Subkollektiv der LQTS Patienten. Ab diesem Wert von 401ms muss daher empfohlen werden, das automatische Messergebnis durch eine manuelle Messung mittels Tangenten-Methode zu kontrollieren, um falsch negative Resultate zu verhindern. Unterhalb des Schwellenwertes von 401ms muss die automatische Messung nicht erneut kontrolliert werden, da trotz einer durch die automatische Methode möglicherweise zu kurz gemessenen QTc-Zeit Patienten weiterhin als negativ klassifiziert werden würden.

Um falsch positive Resultate zu verhindern, muss äquivalent ein oberer Schwellenwert für Kontrollmessungen festgelegt werden (Abbildung 34). Die Grundlage zur Berechnung der *Limits of Agreement* bildet das Kollektiv der Kontrollpatienten (Abbildung 15). Es ergibt sich ein oberer Schwellenwert von 528ms. Damit muss bei einem automatisch ermittelten QTc-Wert von  $\leq 528$ ms ebenso eine erneute manuelle Kontrollmessung des QT-Intervalls vorgenommen werden, um falsch positive Resultate zu verhindern.

Es empfiehlt sich daher die QTc-Zeit von Patienten erneut manuell durch die Tangenten-Methode zu kontrollieren, sofern durch die automatische Messung eine QTc-Zeit zwischen 401ms und 528ms ermittelt wurde. Messergebnisse der automatischen QTc-Zeit-Bestimmung mit Werten von >528ms oder <401ms, sind trotz der potentiell fehlerbehafteten automatischen Messung, in 95% der Fälle nicht davon betroffen, ein falsch positives oder falsch negatives Resultat zu generieren. Die Messung in diesem Bereich wird jedoch nicht genauer, sondern ist lediglich so weit von den diagnostischen Grenzwerten eines Long-QT-Syndroms entfernt, dass eine fehlerbehaftete Messung keine Auswirkung auf die Diagnose hat.

Als Grundlage der Übereinstimmungsanalyse zwischen manueller und automatischer QTc-Zeit-Messung wurden in der vorliegenden Studie in großer Mehrheit EKGs verwendet, die mit *GE-Healthcare* Geräte geschrieben wurden. Die Güte der Übereinstimmung und damit auch die exakten *Limits of Agreement* beziehen sich daher größtenteils auf den automatischen *Auswertalgorithmus 12.SL* von *GE-Healthcare*. Somit ist die Extrapolation der Ergebnisse auf Messungen anderer Herstellern eingeschränkt. Basierend auf den präsentierten Ergebnissen der herstellereinspezifischen Subgruppenanalysen muss aber davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse vergleichbar wären.

### **Screening nach LQTS**

Neben der Übereinstimmungsanalyse der beiden Messmethoden stellt sich die Frage, inwieweit ein Screening mittels manuell oder automatisch gemessener QTc-Zeit nach Patienten mit genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom möglich ist. In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen hinsichtlich der Möglichkeit eines Screenings nach LQTS-Patienten mithilfe eines EKGs. Die gemessene QTc-Zeit als alleiniges Diagnosekriterium bei dem Screening nach einem genetisch verifiziertes Long-QT-Syndrom erbrachte je nach verwendeter Methode bzw. Erfahrung des Untersuchers unterschiedliche Ergebnisse. Diamant et al. zeigten, dass mittels der manuell durch einen Long-QT-Experten gemessene QTc-Zeit bei unterschiedlichen Cut-Off Werten eine Sensitivität von maximal 86% und Spezifität von 87% erreicht werden konnte, um Patienten mit genetisch verifiziertem LQTS 1 bzw. LQTS 2 im Gesamtkollektiv zu identifizieren (67). Eine deutlich geringere Sensitivität konnte in der Untersuchung von Hofman et al. erreicht werden. Mit einem QTc-Cut-Off Wert von 430ms wurde innerhalb dieser Studienpopulation die beste Sensitivität von 72%

bei einer Spezifität von 86% erreicht.(68) Verschiedene weitere Untersuchungen zeigten, dass auch die automatische Diagnostik für ein LQTS anhand des EKGs eines Patienten mit genetisch verifiziertem LQTS nur wenig sensitiv ist (Sensitivität 50% bzw. 60%) (59, 67).

In der vorliegenden Studie wurde durch die manuelle Messung und mit einem Cut-Off der QTc-Zeit von 430ms unter Verwendung der Tangenten-Methode zur Bestimmung des Endes der T-Welle eine Sensitivität von 74,1% bei einer Spezifität von 81,1% erreicht. Es konnten damit 74,1% der genetisch verifizierten LQTS-Patienten durch die manuelle Messung der QTc-Zeit erkannt werden. Die guten klassifikatorischen Eigenschaften der QTc-Zeit zeigten sich zudem in der *Receiver Operating Characteristic* anhand einer *Area under the Curve* von 0,837. Diese Ergebnisse kommen den Resultaten von Hofman et al. sehr nahe (68).

Bei einem diagnostischem Schwellenwert von 480ms wie er von den ESC Guidelines (4) empfohlen wird, wurde lediglich eine Sensitivität von 23,8%, jedoch eine Spezifität von 98,6% erreicht. Aufgrund der sehr hohen Spezifität wäre damit auch in unserem Kollektiv die Diagnose eines LQTS ausschließlich anhand einer QTc-Zeit von  $\geq 480$ ms zu rechtfertigen gewesen, da kaum falsch positive Resultate generiert wurden. Dennoch wird ein Großteil der Patienten mit genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom bei einem Schwellenwert von 480ms übersehen und kann anhand der QTc-Zeit nicht korrekt als LQTS klassifiziert werden. Eine ergänzende Diagnostik ist deshalb bei Patienten, bei denen die Diagnose nicht eindeutig anhand der QTc-Zeit gestellt werden kann, empfehlenswert.

Ziel sollte sein, im klinischen Alltag möglichst viele LQTS Patienten zu erkennen. Wie bereits von Hofman et al. (68) beschrieben empfiehlt sich daher, um eine möglichst hohe Sensitivität bei noch akzeptabler Spezifität zu erreichen, ein Schwellenwert der QTc-Zeit von 430ms. Patienten mit entsprechend längerer QTc-Zeit im EKG sollten dann eine adäquate Risikostratifizierung durch weiterführende Diagnostik erhalten. Hierzu zählen die ausführliche Familienanamnese, Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Echokardiografie und ggf. eine genetische Verifizierung des Verdacht-Befundes eines Long-QT-Syndroms.

Unterschiedliche Messmethoden beeinflussten die Sensitivität und Spezifität in der vorliegenden Studie nicht wesentlich (Kapitel 3.3.16). Die manuelle Messung war hinsichtlich der Sensitivität bei allen drei QTc-Cut-Off Werten der automatischen Messung marginal überlegen. Inwieweit die manuelle Klassifikation aber tatsächlich durch die

automatische Messung anders ausgefallen wären, lässt sich anhand der Reklassifikation beurteilen.

### ***Reklassifizierung aufgrund einer automatischen Fehlmessung***

Aufgrund der fehlerbehafteten automatischen Messung der QTc-Zeit besteht die Gefahr, dass Patienten falsch positiv oder falsch negativ hinsichtlich eines Long-QT-Syndroms klassifiziert werden (Kapitel 3.3.14). Innerhalb des bereits definierten Gefahrenbereichs (Abbildung 34) zwischen 401ms und 528,1ms kann es aufgrund der Schwankungsbreite der Differenzen zwischen manueller und automatischer Messung gehäuft zu Fehldiagnosen kommen. Mit dem Schwellenwert  $QTc \geq 480ms$  konnten in der vorliegenden Studie 23,8% (76 von 320) der Patienten richtig (hinsichtlich der genetischen Diagnose) als Long-QT-Patienten klassifiziert werden. Von diesen richtig klassifizierten Patienten, hätten aufgrund einer automatisch zu kurzen Messung insgesamt 26 (34,2% von 76) Patienten eine falsch negative Diagnose erhalten. Gleichwohl der recht ähnlichen Sensitivität und Spezifität der manuellen und automatischen Messung wäre somit trotzdem ein wesentlicher Teil der Patienten durch die automatische Messung falsch bewertet worden. Von allen Kontrollpatienten (n=360) erreichten in der vorliegenden Untersuchung 355 (98,6% von 360) in der manuellen QTc-Messung einen Wert von weniger als 480ms. Lediglich eine Person (0,3% von 355) wäre durch die automatische Messung als falsch positiv gewertet worden. Es kann somit eine differenzierte Darstellung hinsichtlich des Risikos für falsch positive bzw. falsch negative Resultate erfolgen.

Das Risiko für ein falsch negatives oder falsch positives Resultat durch Anwendung der automatischen QTc-Messung unterscheidet sich deutlich voneinander. Falsch negative Resultate waren mit 34,2% deutlich häufiger als falsch positive Resultate mit 0,3%. Ursache dafür ist, dass deutlich mehr Patienten mit genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom eine QTc-Zeit knapp um den Wert von 480ms aufweisen. Damit genügt eine geringe Schwankung bzw. Fehlmessung der automatischen Methode, um eine falsche Diagnose zu generieren. Im Gegensatz dazu ist es sehr unwahrscheinlich, dass Patienten ohne genetisches Long QT Syndrom eine korrekt gemessene QTc-Zeit aufweisen, mit der sie sich sehr nahe an der diagnostischen Schwelle eines Long-QT-Syndroms befänden. Es besteht deshalb vor allem die Gefahr für falsch negative Resultate und weniger Gefahr für falsch positive Resultate. Dementsprechend sollten die durch die automatische Messung



ermittelten QTc-Zeiten im Gefahrenbereich zwischen 401ms und 480ms (Abbildung 33) und insbesondere nahe der 480ms unbedingt manuell überprüft werden, um falsch negative Diagnosen zu verhindern.

### **Fazit**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 680 EKGs von Patienten mit und ohne genetisch verifiziertem Long-QT-Syndrom untersucht. Dabei konnten zwei wesentliche Fragestellungen beantwortet werden. Zum einen konnte die methodische Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer QTc-Zeit-Messung überprüft und ein Bezug zu aktuellen Guidelines hergestellt werden. Zum anderen konnten, unabhängig von der Messmethode, QTc-Cut-Off-Werte mit optimalen Screening-Eigenschaften für LQTS-Patienten identifiziert werden.

Die Übereinstimmung zwischen manuell gemessener QTc-Zeit und automatisch berechneter QTc-Zeit war in der Gruppe der LQTS-Patienten deutlich schlechter als in der Gruppe der Kontrollpatienten (LQTS *LoA*: -59ms bis +60,9ms; Kontrollen *LoA* -35,4ms bis +48,1ms), wobei die schlechteste Übereinstimmung bei Patienten mit LQTS 2 feststellbar war. Die klinisch noch tolerablen Schwankungsgrenzen der Differenzen von  $\pm 15$ ms wurden dabei deutlich überschritten. Da Kontrollpatienten eine bessere Übereinstimmung zeigten, ist die wahrscheinlichste Ursache für die große Schwankungsbreite im Kollektiv der LQTS Patienten die zugrundeliegende Erkrankung der Patienten und damit die entsprechenden morphologischen EKG-Veränderungen. Eine Hersteller- und Frequenz-abhängige Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass sich die Güte der Übereinstimmung beider Messmethoden nur geringfügig verbesserte, wenn EKGs des Geräteherstellers GE-Helathcare ausschließlich nach dem Jahr 2003 und damit nach der Einführung des aktualisierten *12 SL* QT-Auswertealgorithmus beurteilt wurden. Ein Herstellervergleich war aufgrund der geringen Gruppengröße anderer Hersteller nur eingeschränkt möglich. Die frequenzabhängige Subgruppenanalyse ergab, dass insbesondere bei normofrequenten und tachykarden EKGs von Long-QT-Patienten eine größere Differenz zwischen manueller und automatischer Messung besteht. Zudem ergab sich aufgrund der festgestellten Messdifferenzen zwischen manueller und automatischer Methode ein Bereich zwischen 401ms und 528ms, in dem die Resultate der automatischen QTc-Messung im klinischen Alltag nochmals durch eine manuelle Kontrollmessung überprüft werden sollten, um falsch

positive und falsch negative LQTS-Diagnosen zu verhindern. Von potentiellen Reklassifikationen aufgrund einer zu kurzen automatischen QTc-Messung sind insbesondere Patienten mit genetisch verifiziertem LQTS und einer automatisch errechneten QTc-Zeit knapp unter der Diagnoseschwelle von 480ms betroffen. Das Risiko für falsch positive Resultate bei Kontrollpatienten ist hingegen sehr gering. Hinsichtlich der Möglichkeit zum Screening nach Patienten mit LQTS ergab sich die beste Kombination aus Sensitivität (74,1%) und Spezifität (81,1%) bei einem Cut-Off der manuell berechneten QTc-Zeit von 430ms.

Die Identifizierung der entsprechenden Risikogruppen für methodische Fehldiagnosen (automatisch berechnete QTc-Zeit zwischen 401ms und 528ms) stellt im klinischen Alltag ein nützliches Werkzeug dar, um möglichst viele falsch positive oder falsch negative Resultate zu verhindern. Eine entsprechende Beachtung könnte dazu beitragen mehr Patienten mit genetischem Long-QT-Syndrom als solche zu identifizieren und sie in der Folge durch eine adäquate medikamentöse Therapie vor lebensbedrohlichen Komplikationen zu schützen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2012: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis: Herold; 2012.
2. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J.* 1985;109(2):399-411.
3. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):868-77.
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.
5. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm.* 2005;2(6):569-74.
6. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm.* 2008;5(7):1015-8.
7. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare Cardiac Arrhythmias of the Pediatric Age. II. Syncopal Attacks due to Paroxysmal Ventricular Fibrillation. (Presentation of 1st Case in Italian Pediatric Literature). *La Clinica pediatrica.* 1963;45:656-83.
8. Ward OC. A New Familial Cardiac Syndrome in Children. *J Ir Med Assoc.* 1964;54:103-6.
9. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54(1):59-68.
10. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J.* 2014;78(12):2827-33.
11. CredibleMeds. QTDrugs Lists 2015 [updated 15.6.2016. Available from: <https://www.crediblemeds.org/>.
12. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120(18):1761-7.
13. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. *Current problems in cardiology.* 2008;33(11):629-94.
14. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2014;10(1):29-33.
15. Hick C, Hick A. Intensivkurs Physiologie: Urban & Fischer; 2006.
16. Zwermann L. Kardiale "Delayed Rectifier" Kaliumkanäle. 2005.
17. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Jr., Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):169-80.

18. Anderson CL, Delisle BP, Anson BD, Kilby JA, Will ML, Tester DJ, et al. Most LQT2 mutations reduce Kv11.1 (hERG) current by a class 2 (trafficking-deficient) mechanism. *Circulation*. 2006;113(3):365-73.
19. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL, Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature*. 1995;376(6542):683-5.
20. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):1-12.
21. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*. 1995;92(10):2929-34.
22. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95.
23. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866-74.
24. Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC. Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109(15):1834-41.
25. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2291-300.
26. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999;354(9190):1625-33.
27. Baskar S, Aziz PF. Genotype-phenotype correlation in long QT syndrome. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;2015(2):26.
28. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*: Springer-Verlag; 2011.
29. 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;63(13):1300-8.
30. Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(2):194-9.
31. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2092-9.
32. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101(6):616-23.
33. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *Jama*. 2004;292(11):1341-4.
34. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation*. 2010;122(13):1272-82.

35. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109(15):1826-33.
36. Tebbenjohanns J, Willems S, Antz M, Pfeiffer D, Seidl K-H, Lewalter T. Kommentar zu den „ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary “. *Der Kardiologe*. 2008;2(5):363-88.
37. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is “normal”. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(3):333-6.
38. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2):782-4.
39. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):823-9.
40. Ackerman MJ. Genetic testing for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome: fact or fiction? *Current opinion in cardiology*. 2005;20(3):175-81.
41. Helvete Hv. Das normale EKG und seine Anteile wikipedia2014 ["EKG Complex de" by Derivative: Hazmat2Original: Hank van Helvete - This file was derived from:EKG Complex en.svg. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EKG\\_Complex\\_fr.svg#/media/File:EKG\\_Complex\\_fr.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EKG_Complex_fr.svg#/media/File:EKG_Complex_fr.svg). (02.02.2017)
42. Gertsch M. *Das EKG: auf einen Blick und im Detail*: Springer-Verlag; 2007.
43. So C-S. *Praktische EKG-Deutung*: Georg Thieme Verlag; 2013.
44. Trappe H-J, Schuster H-P. *EKG-Kurs für Isabel*: Georg Thieme Verlag; 2013.
45. Brownfield J, Herbert M. EKG Criteria for Fibrinolysis: What's Up with the J Point? *West J Emerg Med*. 2008;9(1):40-2.
46. Carley SD, Gamon R, Driscoll PA, Brown G, Wallman P. What's the point of ST elevation? *Emerg Med J*. 2002;19(2):126-8.
47. Horacek T. *Der EKG-Trainer: Ein didaktisch geführter Selbstlernkurs mit 200 Beispiel-EKGs*: Georg Thieme Verlag; 2013.
48. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, Appelbaum D, Welber S, Rozenman Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1384-9.
49. Verstraete M, Bernard R, Bory M, Brower RW, Collen D, de Bono DP, et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Lancet*. 1985;1(8433):842-7.
50. Task Force on the management of STsegmentESoC, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
51. Hnatkova K, Gang Y, Batchvarov VN, Malik M. Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(11):1277-84.

52. Savelieva I, Yi G, Guo X-h, Hnatkova K, Malik M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *The American journal of cardiology*. 1998;81(4):471-7.
53. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell R. Errors in manual measurement of QT intervals. *British heart journal*. 1994;71(4):386-90.
54. Kautzner J, Yi G, Camm A, Malik M. Short-and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1994;17(5):928-37.
55. Kautzner J, Gang Y, Kishore R, Copie X, Janota T, Nagayoshi H, et al. Interobserver reproducibility of QT interval measurement and QT dispersion in patients after acute myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1996;1(4):363-74.
56. Tran HT, Fan C, Tu WQ, Kertland H, Li L, Kluger J, et al. QT measurement: a comparison of three simple methods. *Annals of noninvasive electrocardiology*. 1998;3(3):228-31.
57. Company GE. Marquette 12SL ECG Analysis Program, Revision B, 2056246-002. 2015.
58. Darpo B, Agin M, Kazierad DJ, Layton G, Muirhead G, Gray P, et al. Man versus machine: is there an optimal method for QT measurements in thorough QT studies? *J Clin Pharmacol*. 2006;46(6):598-612.
59. Miller MD, Porter C, Ackerman MJ. Diagnostic accuracy of screening electrocardiograms in long QT syndrome I. *Pediatrics*. 2001;108(1):8-12.
60. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):378-88.
61. Healthcare G. Marquette 12 SL Algorithm: GE Healthcare; 2016 [Available from: [http://www3.gehealthcare.co.uk/en-gb/products/categories/diagnostic\\_cardiology/analysis\\_programs/marquette\\_12\\_sl#](http://www3.gehealthcare.co.uk/en-gb/products/categories/diagnostic_cardiology/analysis_programs/marquette_12_sl#.)].(02.02.2017)
62. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:e69-e73.
63. Martin Bland J, Altman D. Originally published as Volume 1, Issue 8476 STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet*. 1986;327(8476):307-10.
64. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia medica*. 2015;25(2):141-51.
65. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *The Lancet*. 1995;346(8982):1085-7.
66. Tape TG. Interpretin Diagnostic Tests 2017 [Available from: <http://gim.unmc.edu/dxtests/roc3.htm>].(02.02.2017)
67. Diamant U-B, Winbo A, Stattin E-L, Rydberg A, Kesek M, Jensen SM. Two automatic QT algorithms compared with manual measurement in identification of long QT syndrome. *Journal of electrocardiology*. 2010;43(1):25-30.
68. Hofman N, Wilde AA, Kaab S, van Langen IM, Tanck MW, Mannens MM, et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J*. 2007;28(5):575-80.

## 6 Danksagung

Diese Doktorarbeit ist im Kontext einer Multicenter-Studie entstanden. Ziel der Multicenter-Studie ist die Bewertung verschiedener manueller QTc-Messmethoden in einem Kollektiv von Patienten mit Long-QT-Syndrom. Im Rahmen dieser Doktorarbeit gilt besondere Aufmerksamkeit dem QTc-Messmethodenvergleich von automatischer und manueller QTc-Zeit-Messung.

Durch die enge Kooperation mit den wissenschaftlichen Kollegen Suzanne Vink MD und Pieter Postema MD PhD des *Academic Medical Centers* in Amsterdam und der Betreuung durch PD Dr. med. Moritz Sinner und Prof. Dr. med. Stefan Kääb wurde eine internationale und effiziente Zusammenarbeit möglich. Durch diese Arbeit konnte ein wichtiger Beitrag zur Aufarbeitung klinischer Fragestellungen hinsichtlich der Bewertung verschiedener QTc-Messmethoden im Spezialkollektiv der Long-QT-Patienten geleistet werden.

Mein besonderer Dank richtet sich an PD Dr. med. Moritz Sinner, unter dessen Betreuung eine konkrete Ausarbeitung verschiedener Fragestellungen und eine entsprechende Planung der Untersuchung erst möglich wurden. Die hohe fachliche Expertise und stets offene, herzliche sowie zielorientierte Umgangsweise trugen zu dem Erfolg dieses Projektes entscheidend bei.

Zudem möchte ich Prof. Dr. med. Stefan Kääb als Leiter der Arbeitsgruppe Rhythmologie und Prof. Dr. med. Steffen Massberg als Direktor der Medizinischen Klinik I für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Mitarbeit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I Klinik danken.

## 8 Anhang

### 8.1 Standard Operating Procedures

#### 8.1.1 Clinical data management

##### STANDARD OPERATING PROCEDURE

*Clinical data management study: Tangent versus the Threshold method in measuring the QT interval in LQTS*

A.S. Vink

##### GENERAL CLINICAL DATA

Pt.No	<b>Patient code</b> Code should be identical to code on corresponding ECG												
Fam.No	<b>Family number</b> To identify patients from the same family												
DOB	<b>Date of Birth</b> (dd.mm.yyyy)												
Sex	<b>Gender</b> 1=Male, 2=Female												
LQTS	<b>Type of LQTS</b> 1=LQT1, 2=LQT2, 3=LQT3												
Index	<b>Index or Proband</b> -1=Missing, 1=Index, 2=Family												
RelationPRO	<b>Relation to proband</b> Please describe in words. I.e. if the proband is the father of a male patient please note: "Son"												
Gene	<b>DNA test result</b> <table><tr><td>-1=Missing</td><td>No data is available</td></tr><tr><td>0=No testing</td><td>The patient is not tested</td></tr><tr><td>1=KCNQ1</td><td>The patient is tested and a mutation is found in KCNQ1</td></tr><tr><td>2=KCNH2</td><td>The patient is tested and a mutation is found in KCNH2</td></tr><tr><td>3= Negative</td><td>The patient is tested but no mutation is found</td></tr><tr><td>4= SCN5A</td><td>The patient is tested and a mutation is found in SCN5A</td></tr></table>	-1=Missing	No data is available	0=No testing	The patient is not tested	1=KCNQ1	The patient is tested and a mutation is found in KCNQ1	2=KCNH2	The patient is tested and a mutation is found in KCNH2	3= Negative	The patient is tested but no mutation is found	4= SCN5A	The patient is tested and a mutation is found in SCN5A
-1=Missing	No data is available												
0=No testing	The patient is not tested												
1=KCNQ1	The patient is tested and a mutation is found in KCNQ1												
2=KCNH2	The patient is tested and a mutation is found in KCNH2												
3= Negative	The patient is tested but no mutation is found												
4= SCN5A	The patient is tested and a mutation is found in SCN5A												
Mutation	<b>Protein</b> Please describe p. XXX												
Amino acid	<b>DNA Change</b> Please describe c. XXX												



**CLINICAL DATA BEFORE DIAGNOSIS WAS MADE**

Presentation	<p><b>Reason for DNA testing</b></p> <p>-1=Missing: No data is available</p> <p><b>Family:</b></p> <p>0=Family screening LQTS Proband with LQTS in family</p> <p><b>Proband:</b></p> <p>1=Family screening SCD Tested because of SCD in family</p> <p>2=Syncope Analysis because of syncope</p> <p>3=Near-Drowning Analysis because of near drowning (no resuscitation)</p> <p>4=OHCA/SCA Arrest Analysis because of Out Of Hospital Cardiac Arrest or Sudden Cardiac Arrest(SCA)/ Aborted Cardiac Arrest (ACA)</p> <p>5=Palpitations Analysis because of palpitations</p> <p>6=Chest pain Analysis because of chest pain</p> <p>7=Near-syncope Analysis because of near syncope</p> <p>8=Murmur Analysis because of murmur</p> <p>9=Dyspnea Analysis because of dyspnea</p> <p>10=Dizziness Analysis because of dizziness</p> <p>11=Screening Analysis because of deviating ECG with screening for i.e. operation, work, sports etc.</p> <p>12=Medication induced Analysis because of prolonged QT interval as part of QT prolonging medication</p> <p>If Other → please note "other" in text</p>
Pxage	<p><b>Age of presentation</b></p> <p>In whole years. When no data is available please note Missing</p> <p>-1=Missing</p>
Famhistory	<p><b>Family history</b></p> <p>-1=Missing No data is available</p> <p>0=Negative No syncope, OHCA/SCA/ACA or SCD in family</p> <p>1=Positive but not malign Syncope in the family</p> <p>2=Malign OHCA/SCA/ACA or SCD in family</p>
Fam_history	<p><b>Comments on family history</b></p> <p>Please describe in words</p>
Symptomes	<p><b>Presence of symptoms before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Were there symptoms before DNA testing?</p> <p>-1=Missing, 1=No, 2=Yes</p> <p>When "2" → please specify later. If a proband presented with symptoms (see presentation) this should also be specified in the symptoms part</p>

AgeEvent	<p><b>Age of first event</b></p> <p>Please describe the age of the first event in whole years. When the patient had no events please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing</p>
Syncope	<p><b>Presence of syncope before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Every syncope in history. When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Near drowning	<p><b>Presence of near drowning before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Near drowning without resuscitation. When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
OHCA	<p><b>Presence of OHCA/SCA/ACA before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Resuscitation needed. When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Near syncope	<p><b>Presence of near syncope before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Near syncope not due to orthostatic hypotension (so not after standing up to quickly). When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Palpitations	<p><b>Presence of palpitations before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Chest pain	<p><b>Presence of chest pain before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Dyspnea	<p><b>Presence of dyspnea before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Dyspnea possible due to cardiac pathology. When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Dizziness	<p><b>Presence of dizziness before presentation (and time diagnosis)</b></p> <p>Dizziness not due to orthostatic hypotension (so not after standing up to quickly). When a patient had no symptoms before diagnosis, please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Comments	<p><b>Comments on symptoms</b></p> <p>Please describe in words the situation (triggers and prodromes) in which the symptoms are presented.</p>

**CLINICAL DATA AFTER DIAGNOSIS WAS MADE (Follow-up)**

Events	<p><b>Presence of symptoms after presentation (and time diagnosis), so during follow up (FU)</b></p> <p>Were there symptoms after DNA testing? When there was no FU please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p> <p>When “2” → please specify later.</p>
AgeEvent	<p><b>Age of first event during follow up</b></p> <p>Please describe the age of the first event during follow up in whole years. When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing</p>
Syncope	<p><b>Presence of syncope during follow-up</b></p> <p>Every syncope. When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Near drowning	<p><b>Presence of near drwoning during follow-up</b></p> <p>Near drowning without resuscitation. When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
OHCA	<p><b>Presence of OHCA/SCA/ACA during follow-up</b></p> <p>Resuscitation needed. When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Near syncope	<p><b>Presence of near syncope during follow-up</b></p> <p>Near syncope not due to orthostatic hypotension (so not after standing up to quickly). When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Palpitations	<p><b>Presence of palpitations during follow-up</b></p> <p>When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Chest pain	<p><b>Presence of chest pain during follow-up</b></p> <p>When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Dyspnea	<p><b>Presence of dyspnea during follow-up</b></p> <p>Dyspnea possible due to cardiac pathology. When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing</p> <p>-2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes</p>
Dizziness	<p><b>Presence of dizziness during follow-up</b></p>

	Dizziness not due to orthostatic hypotension (so not after standing up to quickly). When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing -2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes
Arrhythmias	<b>Presence of documented arrhythmias during follow-up</b> Documented ventricular tachyarrhythmias of ventricular fibrillation (on monitor or ICD/PM, with appropriate therapy) without the need of resuscitation. When the patient had no events, or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing -2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes
Comments	<b>Comments on symptoms during follow-up</b> Please describe in words the situation (triggers and prodromes) in which the symptoms are presented.
Device implanted	<b>Device implanted</b> When no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing -2=NA, -1=Missing, 1=No, 2=Yes
Device	<b>Device</b> Please specify the device. When the patient had no device please note Not Applicable (NA). When no data is available please note Missing -2=NA, -1=Missing, 0=No, 1=ICD, 2=PM
Date implanted	<b>Date implantation</b> (dd.mm.yyyy)
Age implanted	<b>Age at implantation</b> Please describe the age in whole years at implantation. When the patient had no device or no FU data is available please note NA. When no data is available please note Missing -2=NA, -1=Missing
Comments	<b>Comments on device</b> Please give device description in words
FU duration	<b>Follow up duration</b> In years with two decimals. When there was no FU please note "0". When no data is available please note Missing -1=Missing

#### QUESTIONS?

Mail: [a.s.vink@amc.uva.nl](mailto:a.s.vink@amc.uva.nl)  
Phone: 0031 20 556 619 20  
Cellphone: 0031 6120 234 43

## 8.1.2 Measurements

### STANDARD OPERATING PROCEDURE

Measurements: Tangent versus the Threshold method in measuring the QT interval in LQTS

A.S. Vink

#### PROCEDURE

##### START

- Open Image J (see Figure 1)

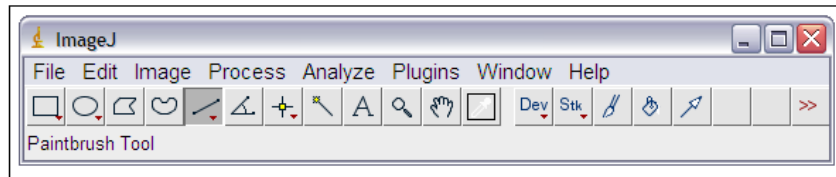


Figure 1 Opening screen Image J

- Choose *File* -> *Open* and select the file you wish to open (jpg.)
- Choose *Analyze* -> *Measure*. Then select *Results* -> *Set Measurements* (see Figure 2)

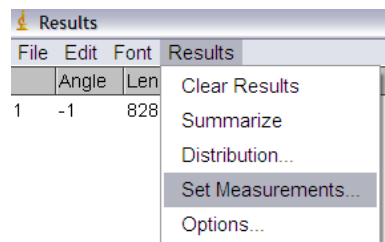


Figure 2 Preparations

- Make sure that none of the boxes are ticked.  
*Redirect to:* should be "None" and *decimal places* should be "0" (see Figure 3)

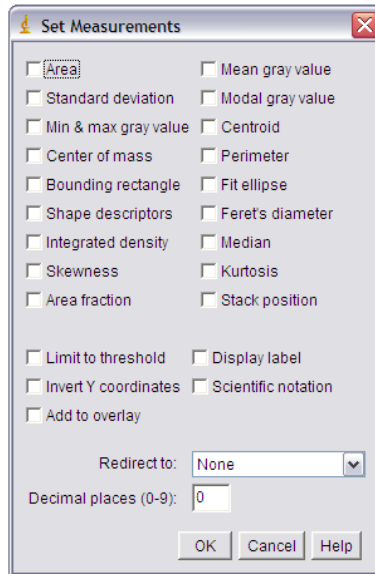


Figure 3 Preparations



- Push *OK* and close the *Result* pup-up. Do not save the measurements.
- Enlarge the ECG by pushing  $\pm$ . You can use the scrolling tool  on the action bar to get the proper view at the complex you want to measure
- Push *Straight*  in the action bar and select a point in the grid of the ECG. Best is to take a point of two intersecting bold lines. Press the left mouse button AND Shift at the same time and select 5 big squares (5x200ms). (PM: The Shift button makes it possible to draw a line without a slope)



Figure 4 Selection of 5 big squares

- Got to *Analyze* -> *Set scale*. Make sure that *Known Distance* = 1000 (**This is only when you selected 5 big squares**). You can choose another scale (i.e. when the grid does not cover the whole

ECG) by selecting less squares (not less than 1 big square). Then *Known Distance* should be the number of ms you have selected in the ECG.

**BE AWARE!** Look if it is correct to choose this scale by checking the scales on the ECG itself.

If you want to change the colour of the *Straight* line (standard yellow) go to *Edit -> Options -> Colors* and change *Selection* in one of the other colours.

## MEASUREMENTS

- Start the measurements in the first marked complex.



**Figure 5** The marked complexes for the measurements of three QT intervals with preceded RR intervals

- Start at the R of the first complex. Press the left mouse button AND Shift at the same time and choose the following points by pressing m (releasing Shift):
  - Start P wave
  - End P wave
  - Start QRS complex
  - R max
  - Start S
  - End S
  - T max
  - End T

Then go on with start P of the next complex and perform these measurements for all the marked complexes. In the end you will have measured three complexes (see Figure 4)



**Figure 6** Measurements



**ATTENTION!** Determining the end of the T wave depends on the chosen method: the tangent method or the threshold method (see Figure 7)

- See the *Results* pop-up. Check whether there are 25 measurements, and if the *Angel* is 0 in all measurements.

**STORE**

- Select all measurements by pushing **Ctrl + A**. Copy and paste the measurements in the Excel *ECG measurements for QT interval* sheet on the pink square (see Figure 7)

Calculations per complex			Means			
PL	Complex 2	P wave duration 2	0	PL	PL P wave duration	0
		PQ duration 2	0		PL PQ duration	0
		S duration 2	0		PL S duration	0
		QRS duration 2	0		PL QRS duration	0
		RR 1-2	0		PL PPR	0
		QT peak 2	0		PL QT peak	0
		QT offset 2	0		PL QT offset	0
		QTc Bazett 1-2	#DEEL/0!	QTc Frid	#DEEL/0!	#DEEL/0!
	Complex 3	P wave duration 3	0		PL QTc Bazett	#DEEL/0!
		PQ duration 3	0		PL QTc Bazett	#DEEL/0!
		S duration 3	0		PL Heart rate	#DEEL/0!
		QRS duration 3	0			
		RR 2-3	0			
		QT peak 3	0			
		QT offset 3	0			
		QTc Bazett 2-3	#DEEL/0!	QTc Frid	#DEEL/0!	#DEEL/0!
	Complex 4	P wave duration 4	0			
		PQ duration 4	0			
		S duration 4	0			
		QRS duration 4	0			
		RR 3-4	0			
		QT peak 4	0			
		QT offset 4	0			
		QTc Bazett 3-4	#DEEL/0!	QTc Frid	#DEEL/0!	#DEEL/0!

Figure 7 Excel sheet

**ONLY 2 OR 3 COMPLEXES MARKED?**

**3 complexes: 17 measurements**

- Please change D42 into 2.
- The Excel sheet does not calculate **RR**, **QTc Bazett** and **HR**. Please calculate these by hand averaging the calculations per complex of complex 2 and 3.

$$RR = (I21+I29)/2$$

$$QTc Bazett = (I24+I32)/2$$

$$HR = 60/(average RR/1000)$$

Enter these measurements at the right place in the blue row.

**2 complexes: 9 measurements**

- Please change D42 into 1.
- Enter the measurements from complex 2 at the right place in the blue row.

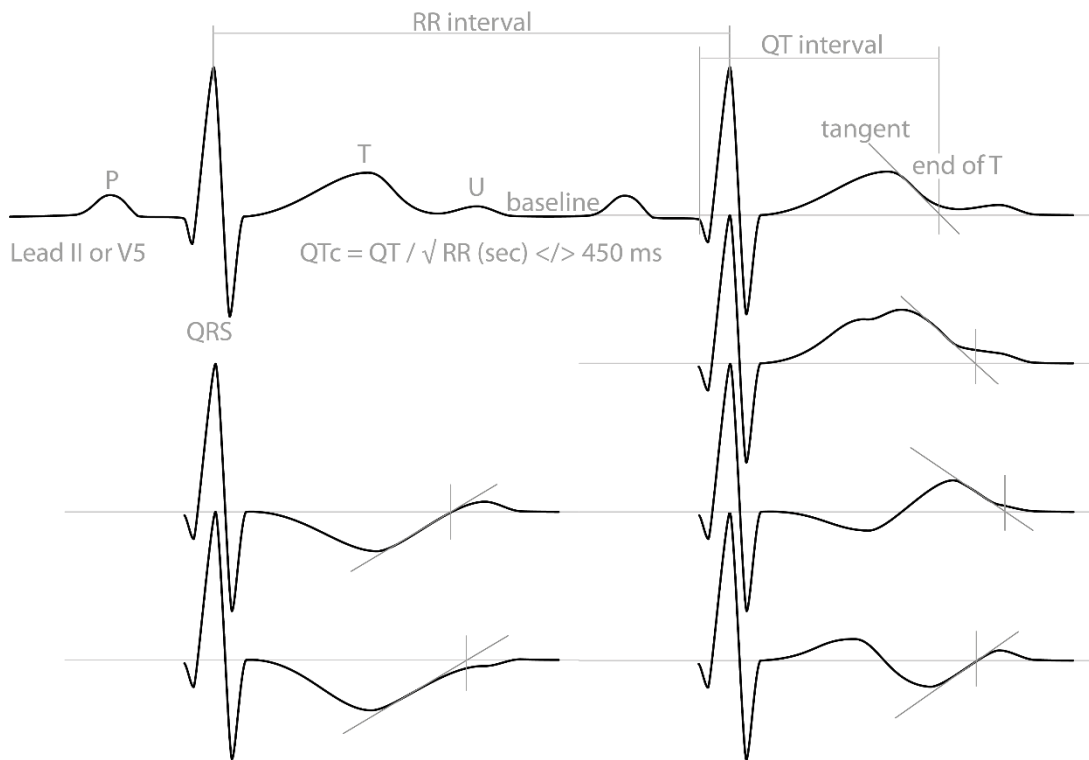
- Save the Excel *ECG measurements for QT interval* sheet as: [*name original file*] [*initial reader*] [*method*]  
i.e.: 7119870 SV Tangent.exe  
7119870 SV Threshold.exe
- Copy [the blue row](#) in the Excel *ECG measurements for QT interval* sheet en paste the measurements in the Excel *Measurements* sheet (depending on the chosen method) at the proper Pt. No. Note the date of analysis.

When a specific interval or an ECG is excluded (as described on the ECG itself) please enter -3 (=ERROR) at the proper place in the [the blue row](#)

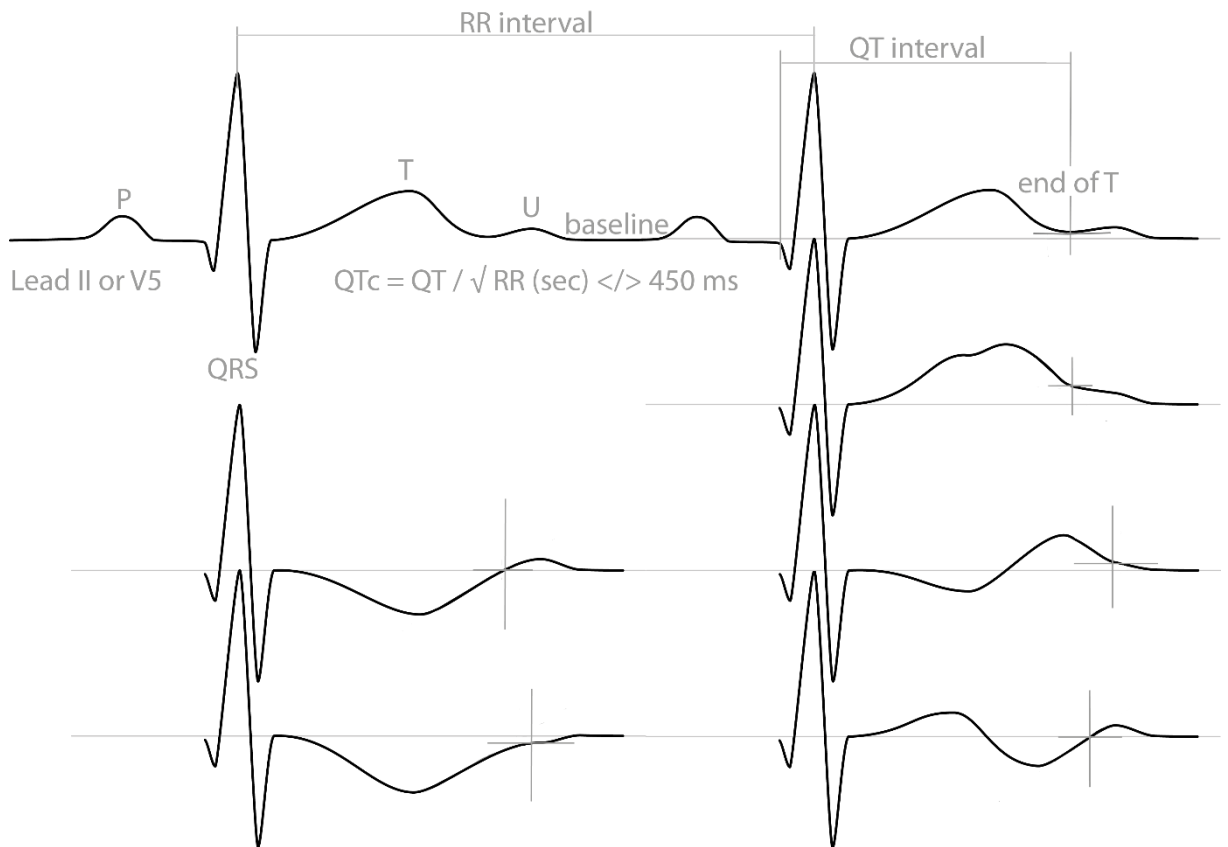
**ATTENTION!**

**Do not measure each ECG in the same section with both the Tangent and the Threshold method. Please perform only one method a day.**

**Tangent method**

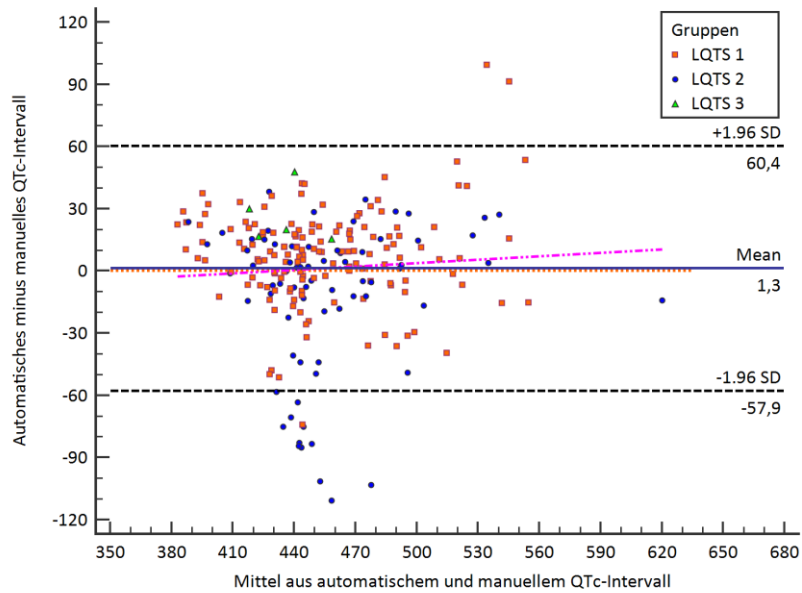


**Threshold method**

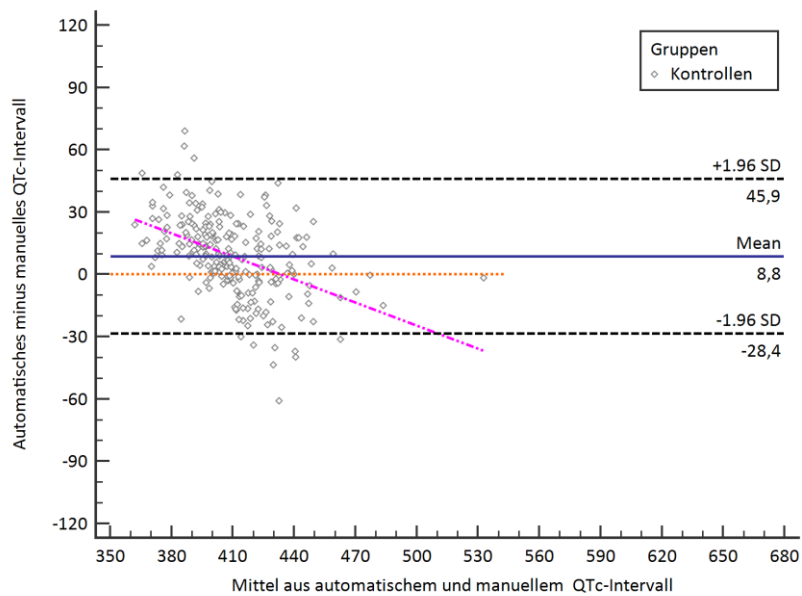


### 8.1.3 Zusätzliche Subgruppenanalysen – QTc-Messmethoden-Vergleich

**Abbildung 37** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs ab dem Jahr 2003 im LQTS-Kollektiv



**Abbildung 38** Bland-Altman-Plot der Messdifferenzen bei GE EKGs ab dem Jahr 2003 im Kontroll-Kollektiv



## 8.1.4 Eidesstattliche Versicherung

### Eidesstattliche Versicherung

**Neumann, Benjamin**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Automatische vs. Manuelle QTc-Zeit Messung bei Patienten mit Genetisch  
Gesichertem Long-QT-Syndrom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, 02.08.2017**

---

Ort, Datum

**Benjamin Neumann**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand