

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: Prof. Dr. med. Lars Maier
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DAS PHÄNOMEN DER „FRÜHEN REPOLARISATION“ IN EINER
ADIPÖSEN STUDIENPOPULATION VOR UND NACH EINEM
PROFESSIONELLEN PROGRAMM ZUR GEWICHTSREDUKTION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Rebekka Epp

2018

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: Prof. Dr. med. Lars Maier
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DAS PHÄNOMEN DER „FRÜHEN REPOLARISATION“ IN EINER
ADIPÖSEN STUDIENPOPULATION VOR UND NACH EINEM
PROFESSIONELLEN PROGRAMM ZUR GEWICHTSREDUKTION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Rebekka Epp

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Marcus Fischer

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Loew

Tag der mündlichen Prüfung: 08. November 2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Grundlagen der Erregungsaus- und rückbildung.....	6
1.2. Repolarisationsveränderungen.....	8
1.3. Early Repolarization im Lauf der Zeit	10
1.4. Mögliche Risiko-Indikatoren.....	13
1.5. Repolarisation und Adipositas	14
1.5.1. Repolarisation und BMI.....	14
1.5.2. Repolarisation und Metabolisches Syndrom	15
1.5.3. Repolarisation und Diabetes	16
1.6. Fragestellung.....	16
2. Methoden und Materialien.....	18
2.1. Studienpopulation	18
2.2. Optifast 52 – ein standardisiertes Programm zur Gewichtsreduktion	19
2.3. EKG-Auswertung	20
2.3.1. Definition und Auswertung der Early Repolarization.....	20
2.3.2. Andere Parameter der Repolarisation: QT-Zeit, QTc und QT-Dispersion.....	22
2.3.3. Andere EKG-Parameter.....	23
2.4. Phänotypisierung	23
2.4.1. Fragebögen	24
2.4.2. Anthropometrische Evaluation und klinische Untersuchung.....	25
2.4.3. Laborchemische Analyse	26
2.4.4. Echokardiografie.....	27
2.4.5. Weitere Diagnostik.....	28
2.5. Statistische Analyse	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1. Charakterisierung des Studienkollektivs	31
3.1.1. Baseline-Untersuchung.....	31
3.1.2. Ergebnisse der Phänotypisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion nach einem Jahr	33
3.1.3. Metabolische Veränderungen.....	34
3.2. ER-Phänotyp im Studienkollektiv bei der Baseline-Untersuchung	35

3.2.1.	ER-Phänotyp bei den schlanken Kontrollen	36
3.2.2.	ER-Phänotyp bei den adipösen Probanden	37
3.3.	ER und Repolarisation bei adipösen Probanden.....	40
3.4.	ER und Ergebnisse der Echokardiographie	41
3.4.1.	ER und Kriterien der linksventrikulären Hypertrophie	41
3.4.2.	ER und Parameter der systolischen Funktion.....	42
3.4.3.	ER und Parameter der kardialen Geometrie	43
3.4.4.	ER und Parameter der diastolischen Funktion.....	44
3.4.5.	ER und Apepsdicke	49
3.5.	Veränderungen im Phänotyp bei der ER-Gruppe.....	50
3.6.	Überblick von Prävalenz und Inzidenz der ER im Verlauf.....	52
4.	Diskussion.....	52
4.1.	Prävalenz der ER.....	53
4.2.	ER im Zusammenhang mit Faktoren des metabolisches Syndroms.....	54
4.3.	ER im Zusammenhang mit elektro- und echokardiographischen Parametern	55
4.3.1.	ER und die Herzfrequenz	55
4.3.2.	ER und Repolarisation	56
4.3.3.	ER und Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie.....	56
4.3.4.	ER und kardiale Geometrie	58
4.3.5.	ER und systolische Funktion.....	58
4.3.5.	ER und diastolische Funktion	58
4.4.	ER als mögliches benignes Zeichen.....	59
5.	Limitationen und Ausblick.....	60
6.	Zusammenfassung	61
7.	Literaturverzeichnis	63
7.	Anhang.....	67
7.1.	Abbildungsnachweis.....	67
7.2.	Danksagung	
7.3.	Curriculum Vitae.....	

Abkürzungsverzeichnis

A	Maximale Geschwindigkeit der spätdiastolischen Einstroms-A-Welle, mit gepulstem Doppler gemessen
Adeps	Adepsdicke
BMI	Körper-Masse-Index (Body-Mass-Index)
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DT	Dezelerationszeit
E	Maximale Geschwindigkeit der frühdiastolischen Einstroms-E-Welle, mit gepulstem Doppler gemessen
E'	Maximale Geschwindigkeit der frühdiastolischen Einstroms-E-Welle, mit Gewebedoppler gemessen
E/ E'	Füllungsindex
Echo	Echokardiografie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Early Repolarization
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High Density Lipoprotein)
IVF	Intermittierendes Kammerflimmern (Intermittent Ventricular Fibrillation)
IVS	Intraventrikuläre Septumdicke
LA	Fläche linker Vorhof
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (Low Density Lipoprotein)
LVEDD	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVM	Linksventrikuläre Masse
PW	Hinterwanddicke (posterior wall)
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
WC	Tailenumfang (Waist Circumference)
W/H	Waist-Hip-Ratio
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Als Grant et al. 1951 als erste den Begriff der „Early Repolarization“ [ER] prägten, war nicht abzusehen, dass auch weit über 60 Jahre nach ihrer Veröffentlichung noch unterschiedliche Meinungen zu diesem Thema in der Forschungsgemeinschaft vorherrschen würden. Während damals von einer unbedeutenden, gutartigen EKG-Veränderung ausgegangen wurde (1), gab und gibt es bis heute immer wieder Stimmen, die die ER als Risikomarker für kardiovaskuläre Mortalität oder den plötzlichen Herztod vermuteten (2,3).

1.1. Grundlagen der Erregungsaus- und rückbildung

Das EKG stellt den Ablauf der Herzerregung dar. Jeder Ausschlag im EKG entspricht einem Spannungsunterschied, zum Beispiel der QRS-Komplex zwischen schon depolarisierten positiven und noch „ruhenden“ Myokardzellen im Ventrikel. Entsprechend stellt die isoelektrische Linie den gleichen Erregungszustand aller Zellen dar.

Im EKG nicht darstellbar bleibt die Erregungsbildung, also die Sinusknotentätigkeit. Erst die Erregungsausbreitung über die Vorhöfe wird als P-Welle im Oberflächen-EKG sichtbar. Die Überleitung von den Vorhöfen auf die Ventrikel wird als isoelektrische PQ-Strecke dargestellt, dann folgt die Erregung des Kammermyokards, sichtbar als größter Ausschlag, dem QRS-Komplex.

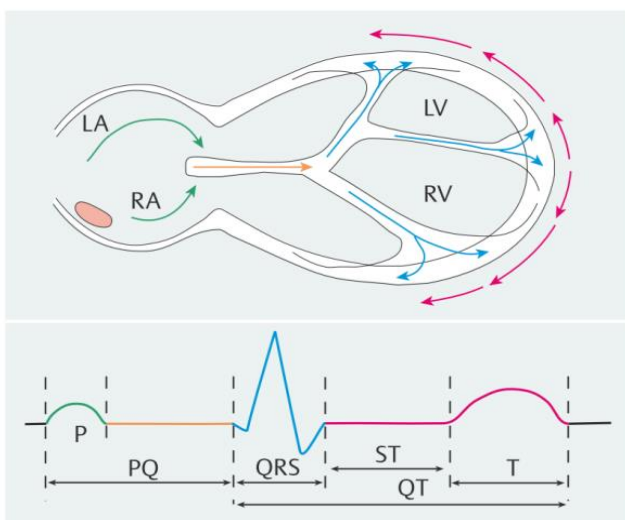


Abbildung 1: Die Herzerregung in den EKG-Zacken

Im EKG sehr gut zu beurteilen ist die anschließende intraventrikuläre Erregungsrückbildung, auch Repolarisation genannt.

Die ST-Strecke und die T-Welle, gemeinsam als „Kammerendteil“ bezeichnet, spiegeln zusammen diese Rückbildung der Kammererregung wieder, sie sind Korrelat der hier diskutierten Repolarisation. Diese beginnt im Epikard der lateralen Ventrikelwand und verläuft gegensätzlich zur Depolarisationsrichtung. Auch hier spiegelt die T-Welle den Unterschied zwischen schon repolarisierten, wieder negativ gewordenen und noch depolarisierten, positiv geladenen Myokardzellen wieder.

Die EKG-Zacken können auch auf die zelluläre Ebene, also das Aktionspotential der einzelnen Kammermyokardzelle bezogen werden. In der Phase 0 sehen wir hier die Depolarisation der Myokardzelle. Durch einen raschen Einstrom von Natrium-Ionen aus dem Extrazellularraum erreicht die Zelle ausgehend von ihrem Ruhepotential von -90 mV positive Werte. Im EKG sehen wir diese sich über die Myokardzellen ausbreitende Depolarisation als QRS-Komplex. In der Phase 2 erreicht das Potential einen stabilen Zustand auf ca. 0 mV, im EKG wird dies durch die ST-Strecke auf der isoelektrischen Linie wiedergespiegelt. Dabei leitet zuerst die erhöhte Offenwahrscheinlichkeit auswärts-gerichteter Kalium-Kanäle die frühe Repolarisationsphase ein, erkennbar an einem kurzen Abfallen der Potentialkurve nach dem „peak“ der Depolarisation. Im Folgenden öffnen sich jedoch auch einwärts gerichtete Kalziumkanäle und sorgen für einen Ladungsausgleich zwischen Ionen-Ein- und Ausstrom.

Schließlich nähert sich das Potential der Zelle in Phase 3 wieder dem eigentlichen Ausgangswert. Die Permeabilität für Kalium steigt, während die Permeabilität für Kalzium fällt, es überwiegt also immer mehr der Auswärtsstrom positiver Ionen. Hierbei ist ein spezifischer Kaliumkanal von Bedeutung, der IKr (Rapidly Activating delayed rectifier potassium current). Dieser ist hauptverantwortlich für das Ende der Plateauphase und die endgültige Einleitung der Repolarisation. Als Korrelat dieser Phase im EKG sprechen wir von der T-Welle. In der anschließenden Phase 4 werden die für das Ruhemembranpotential wichtigen Ionen-Konzentrationen wiederhergestellt, vor allem werden Natrium-Ionen aus der Zelle heraus und Kalium-Ionen in die Myokardzelle hineinbefördert. (4)

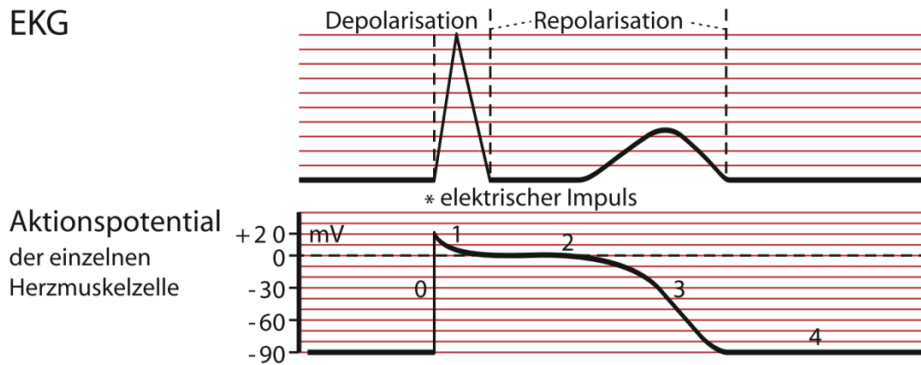


Abbildung 2: Das EKG in Abhängigkeit vom Aktionspotential der einzelnen Myokardzelle

1.2. Repolarisationsveränderungen

Im EKG werden alle Veränderungen der Endstrecke, also der T-Welle oder der ST-Strecke, als Störungen der Erregungsrückbildung bezeichnet. Im Gegensatz zu Veränderungen am QRS-Komplex sind diese Veränderungen aber oft unspezifisch. Vom Infarkt, über die hypertrophe Kardiomyopathie bis zur Trichterbrust oder einer Hyperventilation können sowohl schwerwiegende als auch harmlose Differentialdiagnosen ursächlich sein.

Wenn ST-Hebungen bzw. ST-Senkungen in den gegenüberliegenden Ableitungen spiegelbildlich abgebildet werden, entsprechen sie am ehesten einer linksventrikulären Überlastung oder Hypertrophie, einer Ischämie oder auch einem akuten Myokardinfarkt. Aber auch eine Perikarditis oder Digitalisglykoside können eine Veränderung der ST-Strecke verursachen. (4)

Dagegen ist eine ST-Hebung von nur 1mm isoliert in den Brustwandableitungen V_2 oder V_3 eine häufige Variante, die nur eine Ungleichzeitigkeit der repolarisierenden Zellen des Ventrikels widerspiegelt. In diesem Zusammenhang wurde das Bild der „frühen Repolarisation“ vor allem in den anterioren und inferioren Ableitungen lange als Normvariante des EKGs betrachtet, die vor allem bei jungen, gesunden Männern vorkommt und keinerlei Krankheitswert hat. Das Abgehen der ST-Linie direkt aus dem absteigenden Ast der R-Zacke bedingt die sogenannte J-Punkt-Erhöhung. Der J-Punkt ist der „Junction-Point“, also die Verbindung zwischen QRS-Komplex und der ST-Linie und befindet sich in diesem Fall deutlich über der isoelektrischen Linie.

Aus einem anderen Blickwinkel betrachten Antzelevitch et al. dieses EKG-Phänomen. Sie fassten die frühe Repolarisation gemeinsam mit dem wesentlich bekannteren Brugada-Syndrom unter dem Begriff „J-waves-syndromes“ zusammen. Sie unterstreichen vor allem die Gemeinsamkeiten der beiden Syndrome. Neben dem ähnlichen Erscheinungsbildes im EKG mit einer akzentuierten J-Welle, werden auch das vergleichbare klinische Bild und Risikofaktoren betont. (5) Das Brugada-Syndrom ist als eine J-Punkt-Elevation in größerem Ausmaß vor allem in den Ableitungen V1 bis V3 bekannt und oft von Rechtsschenkelblock-ähnlichen QRS-Deformierungen begleitet (6). Ihm liegt bei ca. einem Fünftel der Betroffenen eine genetisch bedingte Ionenkanalerkrankung zu Grunde und es kann zu einem plötzlichen Herztod schon in jungen Jahren führen. Bei dokumentierten schweren Rhythmusstörungen wird Patienten ein interner Defibrillator eingebaut.

Als gemeinsame Ursache für die J-Punkt-Elevation beschreiben Antzelevitch et al. eine Einbuchtung im epikardialen Aktionspotential, die durch den transienten Auswärtsstrom I_{to} vermittelt wird. Da diese Einbuchtung nicht im endokardialen Aktionspotential zu finden ist, ergibt sich ein transmuraler Gradient, der dann im Oberflächen-EKG als J-Welle wiedergespiegelt wird. So lässt sich die besondere Morphologie des Brugada-Syndroms erklären, da es gerade im rechten Ventrikel ein sehr prominenten I_{to} -Auswärtsstrom gibt.

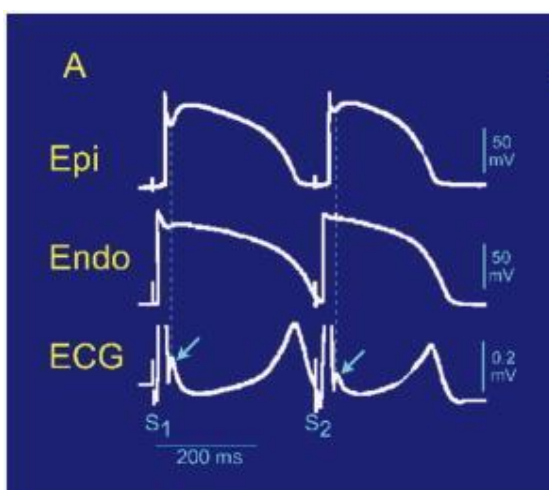


Abbildung 3: Die J-Welle im Oberflächen-EKG unter Einfluss des epikardialen Aktionspotentials

1.3. Early Repolarization im Lauf der Zeit

Im Jahr 2008 rückte eine Veröffentlichung von Haissaguerre et al. das Phänomen der Frühen Repolarisation in den Fokus. Nach Analyse der Daten von 206 erfolgreich wiederbelebten Patienten nach Herzstillstand bei idiopathischem Kammerflimmern wurde bei fast einem Drittel der untersuchten EKGs das Vorkommen einer ER festgestellt. Diese war als Elevation der QRS- ST- Verbindung, also dem J-Punkt, in mindestens zwei Ableitungen zum Zeitpunkt der nach Kammerflimmern indizierten Implantation eines Defibrillators definiert. Entscheidend war eine Erhöhung über 0,1 mV in den inferioren (II, III, aVF) und den lateralen Ableitungen (I, aVL, V4-V6). In der Vergleichsgruppe mit 402 Kontrollpersonen waren es 5% der Untersuchten, die diesen Kriterien entsprachen. Im Verlauf zeigte sich auch im weiteren Defibrillator-Monitoring bei den ER-positiven Patienten häufigeres Vorkommen von wiederkehrendem Kammerflimmern. (3) Mit dieser klaren Assoziation von ER und IVF war die Frage, ob ER ein sinnvoller Screening-Marker für den plötzlichen Herztod sein könnte, aufgeworfen.

Ein Jahr später kamen die Zahlen aus einer größeren Studie hinzu, bei der die EKGs von über 10.000 erwachsenen Probanden ausgewertet wurden. Bei den 3,5% der Untersuchten, die ein ER-Pattern in den inferioren Ableitungen zeigten, konnte ein um 1.28 höheres Risiko für einen kardial-bedingten Tod festgestellt werden. Bei den 0,3% der Probanden, bei denen sogar eine J-Punkt-Elevation über 0,2 mV feststellbar war, lag das Risiko eines kardial bedingten Todes um 2.98 höher und das Risiko einer Arrhythmie um 2.92 höher. Damit zeigte sich die ER als stärkerer Prädiktor für den primären Endpunkt als andere elektrophysiologische Risikomarker, wie die verlängerte QT-Zeit oder die Zeichen der Linksherzhypertrophie. (2)

Im Mai 2011 veröffentlichten Tikkanen et al. die Ergebnisse aus den EKG-Analysen dreier unterschiedlicher Studienpopulationen, die vor allem auf zwei Formen der ER stratifiziert wurden. Bei der ersten, der aufsteigenden ST-Hebung nach J-Punkt-Elevation, wurde kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko festgestellt. Diese war definiert als eine Erhöhung des ST-Segments über 0,1 mV innerhalb 100ms nach dem J-Punkt oder eine insgesamt um 0,1 mV erhöhte ST-Strecke. Die Betroffenen bei dieser Unterform waren eher jünger und sportlicher. Bei der zweiten, der horizontalen bis absteigenden ST-Streckenerhöhung – definiert als Erhöhung des

ST-Segments um weniger als 0,1 mV innerhalb 100ms nach dem J-Punkt - gab es dagegen vor allem bei Vorliegen in den inferioren Ableitungen ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod. (7)

Ebenfalls im Juni 2011 erschien eine Studie von Haruto et al. aus Japan, die auf den Daten aus den regelmäßigen Untersuchungen von 5976 Überlebenden von Hiroshima beruht. Dabei wurde bei einem außergewöhnlich hohen Anteil von 23,9% in einer der vielen Follow-up-Untersuchungen zumindest einmalig eine ER festgestellt. Im Verlauf ergab sich ein höheres Risiko für einen unerwarteten Tod vor allem bei den Probanden, die eine ER sowohl in den inferioren als auch den lateralen Ableitungen zeigten. (8)

Im Oktober 2011 veröffentlichten Uberoi et al. die Ergebnisse der Auswertung von EKGs aus einem Gesamtspektrum von 29.281 Patienten, die sich von 1987 bis 1999 in ambulanter Behandlung an einem Versorgungszentrum speziell für Veteranen in Kalifornien befanden. Dieses Kollektiv war zu über 87% männlich und im Mittel 55 Jahre alt. Es wurde bei 2,3% eine ST-Hebung in den inferioren oder den lateralen Ableitungen gefunden, die mit einem Trend zu einer geringeren Mortalität assoziiert war. Auch wurde in einem Teilkollektiv von 4041 Patienten, deren EKGs gesondert ausgewertet wurden, bei 14 % der Probanden eine ER gefunden. Dabei ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei der kardiovaskulären Mortalität. (9)

Im Jahr 2016 veröffentlichten Siebermair et al. ihre Daten aus einem 20-Jahres-Follow-up von Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern (IVF), die Haissaguerres Ergebnisse von 2008 unterstützen. In der Langzeit-Analyse der 35 IVF-Patienten erwies sich ein ER-Pattern als verlässlichster Prädiktor für das Auftreten einer neuen Arrhythmie. (10)

2016 publizierten Cheng et al. eine systematische Übersichtsarbeit, in der insgesamt 16 Studien von 1966 bis 2015 zusammengefasst wurden, die ein relatives Risiko für die Assoziation von ER und plötzlichem Herztod, allgemein kardial bedingtem Tod beziehungsweise Tod auf Grund jeglicher Ursache berichtet hatten. Insgesamt wurden 334 524 Probanden eingeschlossen. Dabei ergab sich vor allem ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes (RR 2.18;

95% CI 1.29 -3.68; P=0.003), aber auch für einen allgemein kardial bedingten Tod (RR 1.48; 95% CI 1.06-2.07; P=0.02) und Tod aufgrund jeglicher Ursache (RR 1.21; 95% CI 1.02 – 1.42; P=0.03). Auf 100.000 Personenjahre gerechnet ergab sich ein absoluter Risikozuwachs von 139.6 (95% CI 130.3 – 149.3) zusätzlichen plötzlichen Herztod-Ereignissen. Es wurde auch ein höheres Risiko bei einer J-Punkt-Elevation in inferioren Ableitungen, bei Notching und bei horizontalem oder deszendierem ST-Segment festgestellt. (11)

Schon aus diesem kurzen Überblick der größeren, vor allem retrospektiv geführten Studien zur Early Repolarization geht hervor, wie uneinheitlich die Ergebnisse sind. Allein bei der Prävalenz in einer normalen kardiovaskulär unbelasteten Bevölkerungsgruppe variieren die Zahlen von unter 5% bis zu einem Anteil von 13% (9,12).

Einigkeit herrscht zwar weitgehend bei der Altersverteilung, die in fast allen Studien die ER eher als ein Phänomen der jüngeren Bevölkerung sieht, mit einer maximalen Prävalenz und Inzidenz um die zweite Lebensdekade (8,13). Dagegen gibt es über die Geschlechterverteilung unterschiedliche Angaben. In einer der größten bisher untersuchten Kohorten (n=10864) waren von den 630 untersuchten EKGs mit einer ER in den inferioren oder den lateralen Ableitungen 64% männlich (2).

Eine interessante Beobachtung machten Sager et al. bei ihrer Studie zur prä- und postpubertären Prävalenz der ER. Während in der Altersgruppe von 8 bis 12 Jahren ein höherer weiblicher Anteil mit ER feststellbar war (18% weiblich gegenüber 16 % in der männlichen Gruppe), drehte sich das Bild in der postadoleszenten Gruppe von 21 bis 25 Jahren. Hier stieg der Anteil der ER-positiven Probanden in der männlichen Gruppe auf 25%, unter den weiblichen Studienteilnehmern waren es nur noch 9% (14). Eine Erklärung für diese Entwicklung könnte der Einfluss steigender Testosteronspiegel sein, die auch eine wieder sinkende Prävalenz im höheren Alter erklären könnten (13).

Zwar lässt sich ein Trend erkennen, der die Early Repolarization als besonderen Indikator für Rhythmusstörungen oder einen plötzlichen Herztod sieht, aber die Frage ob die ER deshalb auch einen prädiktiven Wert hat, bleibt umstritten und eine präventive gesonderte Beobachtung von ER-Patienten wurde nie umgesetzt.

Auch wird die These wiederholt betrachtet, dass die ER speziell bei jungen, sportlichen Personen auftritt und bei diesen kein kardiovaskuläres Risiko anzeigt, sondern Ausdruck einer physiologischen, gesunden Herzaktion bei einer athletischen Körperkonstitution ist (7,15).

Es bleibt vor allem die Herausforderung, diejenigen ER-Patienten herauszufiltern, die tatsächlich ein erhöhtes Risiko haben könnten, um eventuell eine gezielte und effektive Beobachtung zu ermöglichen.

1.4. Mögliche Risiko-Indikatoren

Da die Einflussgrößen auf das Syndrom der Frühen Repolarisation derzeit noch unklar sind, sollte die Risikostratifizierung von Patienten mit einer ER Gegenstand der Forschung sein. Naheliegend ist vor allem die familiäre Belastung. Unerklärte Synkopen und plötzlicher Herztod im nahen Umfeld und auch eine familiäre Häufung von ER könnten als Risikofaktoren gelten. Hier ist auch zu erwähnen, dass die genetische Komponente im Auftreten von ER schon mehrfach in Zwillings- und Familienstudien bewiesen werden konnte. (16,17)

Insgesamt kommen viele Studien zum Schluss, dass neben der Höhe der J-Punkt-Elevation auch die genaue Morphologie der ST-Streckenerhöhung sowie Anzahl und Richtung der betroffenen Ableitungen auf jeden Fall analysiert werden sollte (7,8).

Wie oben erwähnt haben Tikkanen et al. auch die jeweilige Form der ST-Streckenerhöhung als zusätzlichen Marker für ein erhöhtes kardiales Risiko untersucht. Dabei erwies sich in erste Linie die horizontal-deszendierende Form nach einer J-Punkt-Elevation als relevant. (7)

Ebenfalls von Tikkanen kamen Hinweise auf eine stärkere Assoziation der ER mit kardial-bedingtem Tod, wenn sie vor allem in den inferioren Ableitungen auftaucht (2). Weiterhin könnten sicherlich auch männliches Geschlecht und höheres Alter als selektive Risikomarker diskutiert werden. Auch das gleichzeitige Auftreten eines besonders kurzen QT-Intervalls (Short QT-Syndrom, SQTs) wäre diesbezüglich genauer zu untersuchen (18). Hier eröffnet sich ein weites Feld, indem viele Einflussgrößen auf die Repolarisation noch unklar sind und weiterer Abklärung bedürfen.

1.5. Repolarisation und Adipositas

1.5.1. Repolarisation und BMI

Dass Übergewicht im Allgemeinen und besonders die Adipositas permagna auch ein erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, ist wissenschaftlich belegt. Neben einem aus dem veränderten Fettstoffwechsel und der zunehmenden Insulinresistenz erklärbaren erhöhten Atheroskleroserisiko und folgendem Bluthochdruck, gibt es aber auch Thesen einer direkten Beeinflussung der kardialen Funktion. Auch speziell Veränderungen der Repolarisation in Assoziation mit extremem Übergewicht sind vorbeschrieben. 1995 waren El-Gamal et al. bei der Auswertung der EKGs von 742 adipösen Patienten auf eine signifikante Assoziation von BMI und dem Auftreten eines verlängerten frequenzkorrigierten QT-Intervalls QTc gestoßen (19). Ein Jahr später veröffentlichten Carella et al. die Ergebnisse der EKG-Untersuchungen von 522 adipösen Probanden, die ein 26-wöchiges Gewichtsreduktionsprogramm durchlaufen hatten. Es zeigte sich nicht nur das häufige Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung bei Adipositas, sondern auch ein signifikanter Rückgang der QT-Zeit im Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust (20). Zuletzt hatten Arslan et al. 2010 eine signifikante positive Korrelation einer verlängerten QT-Zeit und dem BMI sowie dem Hüftumfang bei jungen, gesunden Probanden mit unkomplizierter Adipositas gefunden (21). Hierfür lieferten Huang et al. ein mögliches Erklärungsmodell. Bei ernährungsbedingt übergewichtigen Mäusen stellten sie die verminderte Anwesenheit des Transkriptionsfaktors CREB fest, der für einen kardialen Kalium-Kanal kodiert, der für den regelrechten Ablauf der Repolarisation wichtig ist. Ihrer These nach führt eine lipotoxisch verursachte Überaktivität der Proteinkinase D zum Abbau dieses Transkriptionsfaktors und somit zu einer verminderten Expression des K-Kanals 1.5.v. Die Folge ist eine Verlängerung der QT-Zeit (22).

Vor allem interessant erscheint, dass die QT-Zeit korrelierend mit einem Gewichtsverlust zurückgeht (20,23), somit eine kardiale Anpassung der Repolarisation bei einem standardisierten Gewichtsreduktionsprogramm möglich erscheint. Hieraus ergibt sich für uns die Frage, ob in unserem Kollektiv auch eine Veränderung einer aufgetretenen frühen Repolarisation im Verlauf der Studie feststellbar ist.

Girola et al. erfassten 2001 bei 54 adipösen Patienten und 57 schlanken Kontrollpersonen die QT-Dispersion QTD, definiert als Differenz zwischen dem Maximum und dem Minimum der QTc in den 12 Standard-EKG-Ableitungen. Sie fanden keinen signifikanten Zusammenhang von QTD und BMI bzw. Hüftumfang (24).

1.5.2. Repolarisation und Metabolisches Syndrom

Als „Metabolisches Syndrom“ wird ein Komplex kardiovaskulärer Risikofaktoren verstanden, die sich um die Adipositas als zentrales Symptom gruppieren. Eine geläufige Definition aus dem Jahr 2002 wurde von „National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults“ (NCEP-ATP-III) entwickelt. Zur Diagnosestellung eines Metabolischen Syndroms müssen dafür drei der folgenden fünf Faktoren gegeben sein (25):

- Zentrale Adipositas: Taillenumfang bei Frauen ≥ 88 cm, bei Männern ≥ 102 cm
- Triglyzeride ≥ 150 mg/dL oder spezifische Therapie
- HDL-Cholesterin ≤ 50 mg/dL bei Frauen, ≤ 40 mg/dL bei Männern oder spezifische Therapie
- Blutdruck ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch oder antihypertensive Therapie
- Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dL oder bekannter Typ-2-Diabetes

Während bisher Erkenntnisse über Prävalenz und prognostischen Wert der ER bei Patienten mit Metabolischem Syndrom im Speziellen fehlen, zeigen mehrere Studien ein vermehrtes Auftreten einer auffällig veränderten Repolarisation bei metabolisch kranken adipösen Patienten. So fanden Soydinc et al. 2006 sowohl eine erhöhte frequenzkorrigierte QT-Zeit als auch eine größere QT-Dispersion bei Probanden mit unkompliziertem Metabolischem Syndrom im Vergleich zu gesunden, normalgewichtigen Probanden (26). Im Rahmen der SAPHIR-Studie (Salzburg-Atherosclerosis-Prevention-Program-in-subjects-at-High-Individual-Risk) fanden Strohmer et al. 2007 eine signifikante Assoziation zwischen Metabolischem Syndrom und einer verlängerten frequenzadjustierten QT-Zeit speziell bei Männern (27). 2012 untersuchten Ebong et al. die EKG-Aufzeichnungen von 6575 Probanden auf Auffälligkeiten hinsichtlich von Geschlecht und vorhandenem Metabolischen

Syndrom. Bei den männlichen Probanden fand sich vor allem eine stark signifikante Assoziation von Metabolischem Syndrom und größeren EKG-Abnormalitäten, zu denen unter anderen eine Linksherzhypertrophie oder eine >116% verlängerten QT-Zeit gezählt wurden. Bei Frauen dagegen fand sich eine stärkere Assoziation von Metabolischem Syndrom und kleineren EKG-Abnormalitäten, zu denen unter anderem ST-Segment-Hebungen oder eine >112% verlängerte QT-Zeit gezählt wurden (28).

1.5.3. Repolarisation und Diabetes

2016 fanden Nincovic et al. eine signifikant erhöhte Prävalenz einer verlängerten QTc-Zeit (>440ms) unter 501 Probanden mit Diabetes Typ II (29). Cardoso et al. konnten in einem relevanten Studienkollektiv zeigen, dass die Probanden mit Diabetes mellitus signifikant häufiger eine vergrößerte QT-Dispersion zeigen. Neben einer Korrelation zwischen arterieller Hypertonie, Koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulären Komplikationen ergab sich ein Zusammenhang von linksventrikulärer Hypertrophie und einer auffälligen QT-Dispersion in der Gruppe der Diabetes-Patienten (30).

Noseworthy und Tikkanen hatten 2011 im Rahmen der Framingham Heart Study einen höheren Anteil von Diabetes-Patienten unter den ER-negativen Frauen und Männern im Vergleich zu den ER-positiven Probanden gefunden (16). In ihrer Kohortenstudie hatten Sinner et al. 2010 dagegen eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus (7,4 %) unter den ER-positiven Probanden im Vergleich zu nur 3,6% Diabetes-Patienten unter den ER-negativen Probanden gefunden (12).

1.6. Fragestellung

Das Syndrom der Early Repolarization wurde in der Vergangenheit mehrfach mit dem plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht. Angesichts uneinheitlicher Ergebnisse zur Risikoeinschätzung der ER ist eine genauere Charakterisierung des ER-Phänotyps notwendig. Es muss nach weiteren Prädiktoren eines kardialen Ereignisses gesucht werden, die mit der ER in Verbindung stehen und die Beschreibung eines genauen Risikoprofils ermöglichen könnten. Als häufiger kardialer Risikofaktor kommt das Metabolische Syndrom dafür in Frage.

Wie oben beschrieben konnte in bisherigen Studien ein Zusammenhang von Metabolischem Syndrom beziehungsweise seinem wichtigen Einzelfaktor BMI und Repolarisationsabnormalitäten, im Speziellen einer auffälligen QT-Zeit, festgestellt werden. Genauso wurde mehrfach gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion auch mit einer Veränderung der Repolarisation einhergehen kann. Dagegen fehlen bisher Untersuchungen zum Zusammenhang von Metabolischem Syndrom bzw. BMI und dem Syndrom der Frühen Repolarisation.

Ziel unserer Studie war es, das Phänomen der ER in einem Kollektiv adipöser Probanden vor und nach Gewichtsreduktion zu erfassen. Im Einzelnen wurden in der vorliegenden Studie die folgenden Fragestellungen untersucht:

Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit der ER zwischen adipösen Probanden und schlanken Kontrollen vor Start des Optifast-Programmes?

Ist die ER mit anderen phänotypischen, laborchemischen, elektro- und echokardiografischen Parametern assoziiert? Wir fokussierten uns hierbei vor allem auf Parameter der kardialen Leistung und Geometrie.

Geht die Häufigkeit der ER im Laufe einer standardisierten Gewichtsreduktion bei einem Kollektiv adipöser Probanden zurück?

2. Methoden und Materialien

2.1. Studienpopulation

Untersucht wurden die Teilnehmer der Regensburger „weight-loss-Studie“ im Verlauf einer Gewichtsreduktion. Neben Kontrollpersonen und Mitgliedern eines Diätclubs wurden die Probanden dieser Studie vor allem über die Teilnahme an einem standardisierten Programm zur Gewichtsreduktion und Minderung klinischer Risikofaktoren (OPTIFAST) rekrutiert. Das hierbei durchgeführte Programm Optifast 52 wird von Nestle Healthcare vertrieben und in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychosomatische Medizin in Donaustauf unter der Leitung von Prof. Dr. Loew am Uniklinikum Regensburg, wie auch in vielen anderen deutschen Adipositaszentren, angeboten.

Die Einschlusskriterien für die vorliegende „weight-loss-Studie“ umfassten eine unterschriebene Einverständniserklärung, einen BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, ein stabiles Gewicht über die letzten drei Monate und die Volljährigkeit der Probanden. Bestehende Schwangerschaft, Vorliegen einer malignen oder anderweitig konsumierenden Erkrankung, Suchterkrankung, Einnahme von Kortikosteroiden oder schwere psychische Störungen wurden dagegen genauso wie anamnestisch erhobene kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder ein manifester Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium gewertet.

Für die Kontrollpersonen war ein BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ obligat, sie sollten gesund sein und wurden geschlechts- und altersgematcht zu den adipösen Studienteilnehmern rekrutiert. Angeworben wurden sie über Flyer und Aushänge am Klinikum, sowie über Zeitungsanzeigen.

Die Studie wurde beginnend 2004 bis 2014 am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

2.2. Optifast 52 – ein standardisiertes Programm zur Gewichtsreduktion

Optifast 52 ist ein professionelles, multidisziplinäres Therapiekonzept zur signifikanten Gewichtsabnahme und dauerhaften Gewichtsstabilisierung stark adipöser Patienten. Es umfasst umfangreiche und genaue medizinische und psychologische Eingangsuntersuchungen und die multimodale Betreuung der Teilnehmer durch ein Therapeutenteam aus Ärzten, Pflegepersonal, Psychologen, Bewegungstherapeuten und Ernährungsberatern.

In den letzten Jahren haben über 40.000 Patienten an ca. 40 verschiedenen Zentren im deutschsprachigen Raum ein Optifast-Programm absolviert. Die Effektivität dieser Gewichtsintervention zeigen die Daten einer prospektiven Evaluation im Hinblick auf die tatsächliche Gewichtsreduktion, Komorbiditäten und Lebensqualität von Bischoff et al. Hier wurde ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 19,6 kg bei Frauen und 26,0 kg bei Männern ermittelt. Bei den 42% der Teilnehmer, die das Programm nach den vorgesehenen 52 Wochen beendeten, wurde ein wesentlicher Rückgang der Krankheitsbelastung durch das Metabolische Syndrom festgestellt. So sank zum Beispiel die Häufigkeit des Bluthochdrucks signifikant von 49 auf 27% (31).

Das Programm umfasst fünf aufeinander aufbauende Phasen. Zuerst starten die Probanden mit einer Woche Vorbereitung, in der ein Gesundheitscheck und eine umfassende Analyse des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens durchgeführt wird.

In den folgenden 12 Wochen wird die Nahrungsaufnahme komplett mit einer Formuladiät ersetzt, die genau 800 kcal pro Tag liefert und zu einer schnellen, motivationsfördernden Gewichtsabnahme führen soll. Die von Nestle Healthcare produzierte Diät wird fünf Mal am Tag in Form von Shakes basierend auf Beuteln von Auflöspulvern zu je 160 kcal verabreicht. Der Nahrungersatz besteht zu einem großen Teil aus Protein, um den Muskelabbau zu verhindern und enthält alle wichtigen Vitamine, Mineralien und Spurenelemente. (32)

Es folgt eine sechswöchige Rückführungsphase, in der die speziellen Diätprodukte schrittweise wieder durch feste Nahrung ersetzt werden. In der anschließenden Stabilisierungsphase wird über acht Wochen langsam die Kalorienaufnahme auf das individuelle Niveau eingependelt, das ein langfristiges Halten des neuen Gewichts erlaubt.

In den 26 letzten Wochen des Programmes steht vor allem die Etablierung und Intensivierung eines gesunden Ess- und Bewegungsverhaltens im Vordergrund. Auch wird ein spezielles Verhaltenstraining für schwierige Alltagssituationen angeboten.

Ausgehend von den 4 Säulen des Programms, Medizin, Psychologie, Diät und Sport gibt es für die Phasen angepasste Begleitangebote. Wöchentliche Untersuchungen und Trainingseinheiten, sowie Einheiten mit Verhaltenstherapie und Ernährungsberatung. Im gesamten Programm gibt es wöchentliche Treffen in geschlossenen Kleingruppen von 8 bis 15 Personen, in denen Erfahrungsaustausch und gegenseitige Bestärkung Raum finden. (31)

2.3. EKG-Auswertung

2.3.1. Definition und Auswertung der Early Repolarization

Als Kriterium für das Vorliegen einer „Frühen Repolarisation“ wurde eine J-Punkt-Erhöhung um 0,1 mV in wenigstens zwei zusammenhängenden Ableitungen herangezogen. Der J-Punkt wurde definiert als Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke. Dies entspricht der Definition von Haissaguerre aus dem Jahr 2008, an der sich die meisten Studien seitdem orientieren (3,33). Jedes EKG, das diesem Kriterium entsprach, wurde weiter klassifiziert. Als aufsteigendes ST-Segment „ascending upsloping“ [1], als horizontales ST-Segment „horizontal descending“ [2], als „notching“ [3] oder als „slurring“ [4]. (7)

Ebenfalls wurde die Lokalisation der Repolarisationsveränderung notiert. II, III und aVF als inferiore Ableitungen, V4 bis V6 als laterale Ableitungen und Kombinationen als inferolateraler bzw. globaler Typ (3).

Abbildung 4 zeigt eine Form der Early Repolarization mit ST-Segment vom aufsteigenden Typ [1], die als eine Erhöhung der ST-Strecke um mehr als 0,1 mV innerhalb von 100 ms nach dem J-Punkt oder als persistierend erhöhte ST-Strecke definiert wurde.

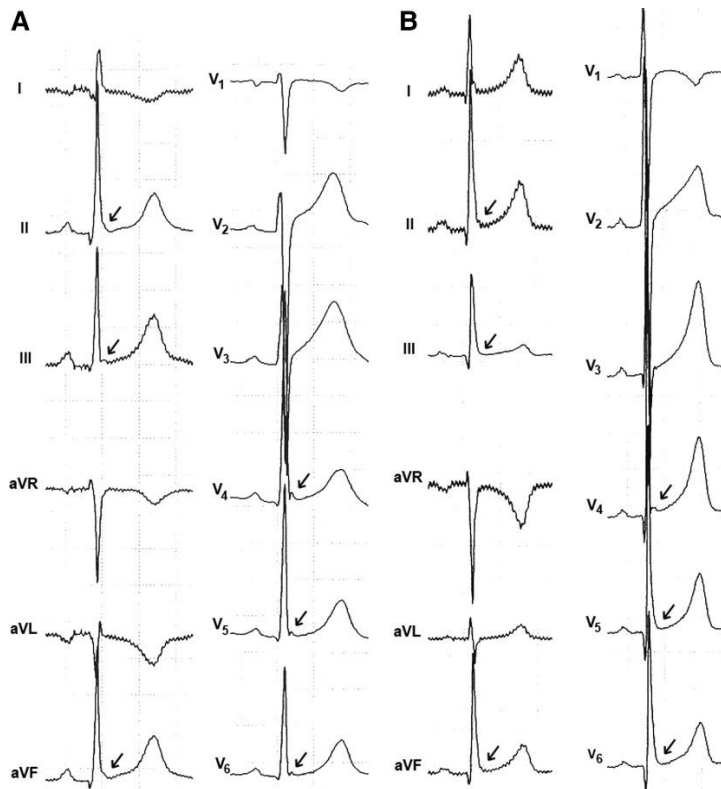


Abbildung 4: ER mit aufsteigendem ST-Segment [1]. Die Pfeile weisen auf gleichzeitig vorhandenes notching oder slurring.

Zum horizontalen Typ [2] wurde ein ER-positives EKG zugeordnet, wenn die Erhöhung der ST-Strecke innerhalb von 100ms nach dem J-Punkt nicht mehr über 0,1 mV lag (7).

Wie in Abbildung 5 zu sehen, wurde ein weiterer positiver Ausschlag über die isoelektrische Linie kurz nach dem abgelaufenen QRS-Komplex als terminales „notching“ [3] bezeichnet. Als sogenanntes „slurring“ wurde das flacher auslaufende Ende des absteigenden Schenkels der R-Zacke definiert [4] (3).

Als Definition der isoelektrischen Linie wurde die Höhe der Verbindung zwischen zwei T-P-Intervallen festgelegt.

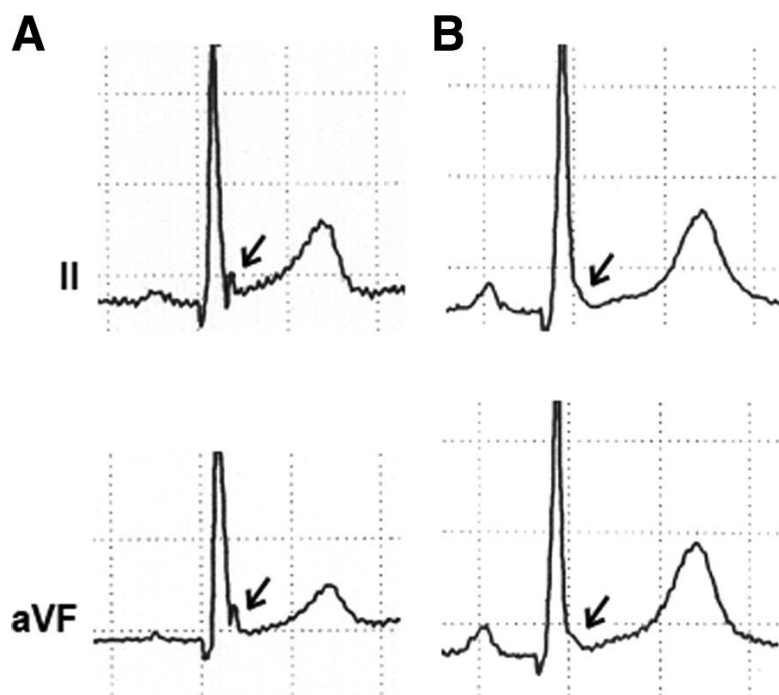


Abbildung 5: EKG-Ableitungen II und aVF zweier finnischer Athleten mit inferiorem ER-Muster. A zeigt ein typisches Bild des "notching" [3], B ein "slurring" [4] des Endabschnitts des QRS-Komplexes

Analysiert wurden standardmäßige 12-Kanal-EKGs, die bei einer Geschwindigkeit von 50 mm/s mit einem Elektrokardiographen der Marke Marquette Hellige (heute GE Healthcare) aufgenommen wurden und auf 1mV pro 10 mm kalibriert waren. Wie die gesamte Untersuchung wurden die EKGs morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr am nüchternen Patienten durchgeführt. Neben der ER wurden Herzrhythmus, Herzfrequenz, eventuelle Zeichen der Rechts- bzw. Linksherzhypertrophie sowie Ischämiezeichen bestimmt.

Das für die Durchführung und Auswertung verantwortliche medizinische Personal wurde speziell geschult und kontrolliert. Alle EKGs wurden standardisiert von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet.

2.3.2. Andere Parameter der Repolarisation: QT-Zeit, QTc und QT-Dispersion

Für die genaue Erfassung der Repolarisation wurde besonders auf die entsprechenden Parameter geachtet.

Die QT-Zeit ist definiert als Strecke vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle und spiegelt den gesamten Ablauf der Kammererregung wieder. Werte über 460 Millisekunden werden generell als pathologisch betrachtet (4).

Da die QT-Zeit vom Rhythmus abhängig ist, wurde auch die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) herangezogen. Diese wurde nach der Bazett-Formel berechnet, wobei der RR-Abstand der Distanz zwischen zwei R-Zacken entsprach:

$$QTc - Zeit = \frac{QT - Zeit}{\sqrt{RR - Abstand}}$$

Um das Ausmaß der räumlichen Unterschiede im Ablauf der Kammerrepolarisation einzuschätzen, wurde die QT-Dispersion (QTD) ermittelt. Sie wird als Differenz aus dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall der Ableitungen des Oberflächen-EKGs errechnet (34).

Die vom Computer angegebenen Werte wurden alle auf ihre Plausibilität überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

2.3.3. Andere EKG-Parameter

Für die Erfassung eines möglichen parallelen Vorliegens von ER und einer linksventrikulären Hypertrophie wurde auch der Sokolow-Lyon-Index ermittelt. Hierzu wurden in den Brustwandableitungen nach Wilson der höchste Ausschlag der S-Zacke in V1 bzw. V2 mit dem höchsten Ausschlag der R-Zacke in V5 bzw. V6 addiert. Beträgt die Summe der beiden Werte mehr als 3,5 mV gilt dies als Hinweis für eine Vergrößerung des linksventrikulären Myokards(35).

2.4. Phänotypisierung

Um ein genaues Bild des womöglich vorliegenden Metabolischen Syndroms bzw. der Adipositas-verursachten gesundheitlichen Belastungen zu bekommen, wurden alle Probanden einer standardisierten, detaillierten Phänotypisierung unterzogen. Diese beinhaltete neben dem unter 2.3. beschriebenen Elektrokardiogramm, eine genaue Eigen- und Familienanamnese, eine klinische Untersuchung, eine Blutabnahme und bildgebende Verfahren. Alle diese Untersuchungen fanden in den Räumen der kardiologischen Ambulanz am Uniklinikum Regensburg statt und wurden von eigens

geschultem medizinischem Personal und speziell für die Bildgebung, wie zum Beispiel die Echokardiographie, von Kardiologen durchgeführt. Um den Verlauf der einzelnen Parameter vor allem in Bezug auf den Prozess der Gewichtsreduktion beurteilen zu können, erfolgte die umfangreiche Phänotypisierung zu drei festgelegten Zeitpunkten. Die Erstuntersuchung wurde zu Beginn der Fastenphase bzw. des Diätprogramms durchgeführt, um die Ausgangswerte zu sammeln. Das 3-Monats-Follow-up folgte dann nach der Fastenphase, in der 13. Woche nach Beginn, bei planmäßigem Verlauf dem Zeitpunkt der maximalen Gewichtsreduktion. Die zweite Follow-up-Untersuchung folgte nach einem Jahr, zum Abschluss des Programmes.

2.4.1. Fragebögen

Für eine möglichst umfassende und detailreiche Anamnese, die vergleichbare Ergebnisse produziert, wurden drei verschiedene, standardisierte Fragebögen entwickelt. Bei der Erstuntersuchung beantwortete jeder Proband einen speziellen Fragenkatalog zum Metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus und anderen kardiovaskulären Erkrankungen. Hier erfolgte eine exakte Eigen- und Familienanamnese, die Erhebung persönlicher Daten und der Beantwortung spezieller Fragen zu Diabetes und Diabetes-assoziierten Erkrankungen, wie Hypertonus, Hyperlipidämie, KHK, Schlaganfall, Nierenerkrankungen, Polyneuropathie oder Retinopathie. Auch wurden Informationen zum Metabolischen Syndrom, entzündlichen Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, Asthma, Leber- oder Schilddrüsenerkrankungen gesammelt. Zusätzlich sollte jeder Studienteilnehmer im Rahmen dieser Erstbefragung genaue Angaben zum individuellen Lebensstil (Alkoholkonsum, Nikotinmissbrauch) und Medikamenteneinnahme machen.

Ein weiterer spezifischer Fragebogen zu Körpergewicht und Lebensstil beinhaltete neben allgemeinen Fragen zu diesen beiden Themen auch eine psychologische Eingangsdiagnostik.

2.4.2. Anthropometrische Evaluation und klinische Untersuchung

Zu allen drei Untersuchungen wurden die Studienteilnehmer um 7.00 Uhr in die Kardiologische Ambulanz gebeten, somit konnten alle Daten unter vergleichbaren Voraussetzungen zur etwa gleichen Uhrzeit in derselben Umgebung ermittelt werden. Am frühen Morgen war es zusätzlich möglich alle Messungen nach einem 12-stündigen Fasten in nüchternem Zustand durchzuführen. Alle anthropometrischen Charakteristika wurden durch speziell geschultes medizinisches Personal mit Standardtechniken gemessen.

Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden nach 5-minütigem Sitzen aus der Ruhe heraus gemessen. Der Blutdruck wurde dabei in Anlehnung an die Kriterien der „American Heart Association“ drei Mal an beiden Armen mit einer an die Körpergröße adaptierte Blutdruckmanschette und mit zumindest 1 Minute Abstand zwischen den Messungen bestimmt. Der Patient saß hierbei entspannt und aufrecht zurückgelehnt in einem Stuhl.

Das Gewicht wurde ohne Schuhe und nur mit leichter Kleidung mit einer geeichten Waage (seca ®) ermittelt, dabei wurde standardisiert ein Kilogramm für die Kleidung abgezogen. Die Körpergröße wurde ebenfalls ohne Schuhe mit einem an der Wand befestigten Stadiometer mit Zentimeterskala gemessen. Es wurde darauf geachtet, dass die Verbindungslinie von der Ohrmuschel zur Nasenspitze genau senkrecht zur Messskala stand, und dann durch Anbringen des mobilen Kopfteils die genaue Distanz von der Fußsohle zum Scheitel gemessen. Aus diesen Werten wurde dann der BMI (Body Mass Index) als Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat errechnet.

Für die Klassifikation der Adipositas wendeten wir die Definitionen der *Deutschen Adipositas Gesellschaft* (DAG) an (36):

BMI 18,5 – 24,9	Normalgewicht
BMI 25 – 29,9	Übergewicht
BMI 30 – 34,9	Adipositas Grad I
BMI 35 – 39,9	Adipositas Grad II
BMI > 40	Adipositas Grad III

Auch der Hüft- und Taillenumfang wurden standardisiert ermittelt. Der Hüftumfang wurde an der weitesten Stelle des Beckens, der Taillenumfang genau in der Mitte zwischen der untersten Rippe und dem Beckenkamm gemessen. Diese Messungen erfolgten im Stehen und am Ende einer normalen Expiration. Der Taillen-Hüft-Index wurde dann als Quotient aus Taillenumfang durch Hüftumfang jeweils in Zentimeter errechnet (Waist-Hip-Ratio= W/H).

Als Normwerte galten gemäß der WHO-Kriterien und DAG-Leitlinien ein Taillenumfang von <88 cm bei Frauen und <102 cm bei Männern, eine W/H-Ratio von <0,85 bei Frauen und <0,9 bei Männern (36,37).

2.4.3. Laborchemische Analyse

Für die umfangreichen Laboranalysen wurden insgesamt jeweils 82,4 ml Blut bei allen drei stattgefundenen Untersuchungen entnommen. Somit ist ein Vergleich vieler unterschiedlicher Blutwerte in Abhängigkeit der Gewichtsreduktion möglich. Alle Blutproben wurden nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz über Nacht abgenommen und sofort weitergeschickt und verarbeitet.

Natrium, Kalium und Kalzium-Assays wurden im Labor des Instituts für Klinische Chemie und Labormedizin am Uniklinikum Regensburg durchgeführt.

Glukose, Insulin und Lipide: Nüchtern-Glukose, Triglyzeride, High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL) und die freien Fettsäuren (FFAs) wurden durch ein automatisches System analysiert (ADVIA, Siemens, Deutschland). Mit Chemilumineszenzverfahren wurde der Nüchtern-Seruminsulinspiegel bestimmt (ADVIA Centaur ®, Siemens). Für die Beurteilung der Insulinsensitivität im nüchternen Zustand wurde ein Verfahren zur Berechnung theoretischer Strukturparameter des Kohlenhydrat-Regelkreises verwendet, das "homeostasis model assessment" (HOMA). Dabei wurde folgende Formel verwendet: Nüchtern-Serumglukose (nmol/L) x Nüchtern-Seruminsulin (mU/L) geteilt durch 22,5, wie von Matthews et al. beschrieben. (38)

Zudem wurde Blut für die DNA-Extraktion für Genotypisierungsanalysen entnommen und einige Proben bei -70 °C eingefroren, um Parameter, die im weiteren Studienverlauf relevant erscheinen könnten, nachbestimmen zu können.

Zusätzlich wurden aus einer Urinprobe Analysen für Kreatinin, Albumin und Gesamtprotein durchgeführt.

2.4.4. Echokardiografie

Sowohl bei der Erst- als auch bei der Abschlussuntersuchung nach einem Jahr wurde bei allen Probanden eine Echokardiographie durch einen geschulten Kardiologen durchgeführt. Verwendet wurde dabei ein Standard Ultraschallgerät (Philips iE33 Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland).

Ziel war die Evaluation der Masse und Morphologie des linken Ventrikels sowie des epikardialen Fetts, genauso wie eine Beurteilung der Funktion (systolische Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Herzinsuffizienz). Die Messungen wurden sowohl auf die Körperoberfläche als auch auf die Körpergröße bezogen. Alle Messungen wurden in Anlehnung an die „American Society of Echocardiography“ (ASE) durchgeführt.

Speziell für den Vergleich des Eindrucks des linken Ventrikels in der Echokardiografie mit den Ergebnissen der EKG-Auswertungen wurde die Hinterwanddicke (PW) und die intraventrikulären Septumdicke (IVS) verwendet. Diese Parameter wurden anhand von M-Mode-Aufzeichnungen in der parasternalen Längsachse gemessen.

Die linksventrikuläre Masse (LVM) wurde nach der Troy-Formel berechnet:

$$1,05 \times ((LVEDD+PW+IVS)^3 - LVEDD^3) \text{ g/m}^2$$

Als wichtigster Parameter der globalen systolischen Funktion des linken Ventrikels wurde die Ejektionsfraktion erfasst. Diese ist definiert als Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulärem Volumen geteilt durch enddiastolisches Volumen in Prozent (39).

Durch M-Mode-Aufzeichnungen in der parasternalen Längsachse wurden weiterhin der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) gemessen. Ergänzend wurde die Verkürzungsfraction des LVEDD (Fraction Shortening, FS) am Ende der Systole erfasst.

Für die Beurteilung der Größe des Vorhofes wurde die Fläche in cm^2 (LA) durch Planimetrie im apikalen Vierkammerblick bestimmt. Speziell für die weitere Beurteilung der diastolischen Funktion wurde gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Mitralanulusgeschwindigkeit E' , definiert als maximale Geschwindigkeit der frühdiastolischen Einstroms-E-Welle, im Gewebedoppler gemessen. Als weiterer Parameter einer möglicherweise gestörten Ventrikelfüllung bei diastolischer Dysfunktion wurde das Verhältnis der Mitralfüllungsgeschwindigkeit E zur Mitralanulusgeschwindigkeit E' (E/E') bestimmt.

Es wurde ebenfalls das Verhältnis von frühdiastolischer Mitralfüllungsgeschwindigkeit E zur spätdiastolischen Mitralfüllungsgeschwindigkeit A berechnet. E und A wurden wie auch die Dezelerationszeit (DT) anhand des Mitraleinstromprofils im gepulsten Dopplerverfahren gemessen. (40)

Zur Beurteilung des perikardialen Fettgewebes wurde die Apepsdicke, definiert als Fettgewebssdicke parasternal über dem rechtem Ventrikel (Apeps), gemessen.

2.4.5. Weitere Diagnostik

Belastungstest mittels „6-Minute-Walk“: Der 6-Minuten-Gehtest ist ein diagnostisches Mittel in der Kardiologie und Pneumologie zur Abschätzung der kardiovaskulären und respiratorischen Leistungsfähigkeit eines Patienten. Er spiegelt die alltägliche physische Belastungsfähigkeit wieder und dient dazu, die funktionelle Kapazität vor und nach einer Behandlung zu beurteilen, sowie den Verlauf chronischer Erkrankungen vorherzusagen. Der Probanden wurden aufgefordert innerhalb von 6 Minuten soweit wie möglich zu gehen. Dazu wurde auf die Flure des Kellers des Universitätsklinikums ausgewichen, da häufige Richtungswechsel oder Ausweichmanöver das Ergebnis verfälschen könnten. Das Tempo wurde vom Probanden selbst bestimmt, wobei eventuelle Pausen genau dokumentiert wurden. Die Laufstrecke wurde mittels eines Laufrades festgestellt. Mit der standardisierten Borg-Skala wurde die Müdigkeit und die Kurzatmigkeit vor und nach, sowie das Anstrengungsempfinden nach den sechs Minuten gemessen. Zudem erfolgte vor und nach dem Belastungstest eine Pulsmessung.

Sonographische Beurteilung der Karotisarterien: Die Messungen der Intima-Media-Dicke (IMT) und der Elastizität der Arteria carotis interna wurden auf beiden Seiten ca. 1 cm proximal des Bulbus im Gefäßlängsschnitt durchgeführt. Dafür verwendeten im Ultraschall erfahrene Ärzte einen hochauflösenden B-Mode Ultraschall Mainframe (Philips iE33) mit einem L 11-13 MHz Linearschallkopf. Die Intima-Media-Dicke wurde über den Abstand zweier paralleler echoreicher Linien gemessen, die zum einen die Blut-Intima-Grenze und zum anderen die Media-Adventitia-Grenze auf der posterioren Seite der Arterie darstellten. Zusätzlich wurde immer eine fünf Sekunden lange Aufnahme digital abgespeichert, die die Bifurkation und den Verlauf des Communis-Teils der Arterie zeigte. Diese wurde anschließend von einem unabhängigen Untersucher beurteilt, der nicht über die sonstigen Daten des Probanden informiert war. Vom besten Bild dieser Aufnahme wurde dann ca. 10mm oberhalb der Bifurkation die hintere Karotiswand gemessen, um die maximale IMT abzuleiten.

Ankle-Brachial-Index (ABI): Der Knöchel-Arm-Index stellt eine einfache Screening-Methode zur Beurteilung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) dar und bietet damit auch die Möglichkeit, den Zustand einer generellen Atherosklerose zu beurteilen. Die Messung erfolgte mittels des boso ABI 100 Systems (Bosch und Sohn, Deutschland), das eine Blutdruckmessung parallel an allen vier Extremitäten erlaubt. Diese simultane Bestimmung ermöglicht eine exakte und zuverlässige Berechnung des ABI. Die Software des Systems teilte hierbei für beide Seiten den systolisch gemessenen Wert am Knöchel durch den systolischen Druck am Oberarm. Bei einem Wert unter 0,9 kann auch bei asymptomatischen Patienten von einer pAVK ausgegangen werden, unter 0,4 kann von einer schweren pAVK gesprochen werden.

Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA): Die BIA ist ein relativ einfaches, aber etabliertes Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Verwendet wurde hierbei der Nutriguard-M (Data Input GmbH, Darmstadt, Deutschland), der regelmäßig mit geeichten Widerständen überprüft wurde. Den Probanden wurden dabei in liegender Position jeweils zwei Gel-Elektroden an genau festgelegten Stellen im Bereich des rechten Knöchels und des rechten Handgelenks angelegt. Ausgehend von den dabei abgeleiteten Werten, dem Widerstand (R) und der

Reactance (X_c) wurde durch die entsprechende Software der Bioimpedanz Index errechnet. Aus diesem wiederum konnten indirekt – beruhend auf statistischen Korrelationen – das Körperwasser, die fettfreie Masse (FFM), die Körperzellmasse (BCM) und die Fettmasse bestimmt werden.

Indirekte Kalorimetrie: Die Bestimmung des Ruhe-Energieverbrauchs erfolgte über eine Messung des pulmonalen Gasaustausches und gab Aufschluss über den Grundumsatz. Durch dessen Beurteilung, gerade im Verlauf der Gewichtsreduktion sollten stoffwechselbedingte Kriterien herausgearbeitet werden. Die Untersuchung wurde mittels Deltatrec™ MBM-100 in nüchternem Zustand und in ruhiger Umgebung durchgeführt. Dabei atmete der Proband 30 Minuten lang in liegender Position in einem halboffenen System. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidabgabe wurden kontinuierlich in 1-Minuten-Abständen gemessen. Der Ruhe-Energieverbrauch wurde dann nach der Gleichung von De-Weir ermittelt. Vor jeder Messung wurde das Gerät mit einer Gasmischung kalibriert, die genau 95% Sauerstoff und 5% Kohlenstoffdioxid enthielt und das gesamte System wurde in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

2.5. Statistische Analyse

Die Daten aller drei vorgenommenen Untersuchungen wurden in einer zentralen Datenbank am Universitätsklinikum Regensburg gesammelt. Für die Auswertung in Bezug auf die Early Repolarization fokussierten wir uns speziell auf die Daten aus der Eingangs-, und Jahresuntersuchung. Als Statistikprogramm zur Berechnung der jeweiligen Ergebnisse verwendeten wir sowohl SPSS (Version 21, 2012) als auch JMP 11 (SAS Institute). Alle Daten wurden auf Normalverteilung getestet (Shapiro Wilk) und gegebenenfalls logarithmiert. Für alle normalverteilten Daten verwendeten wir im Falle verbundener Beobachtungen den gepaarten t-Test, für unabhängige Beobachtungen den Students T-Test. Die Ergebnisse daraus werden im Folgenden als Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung dargestellt. Als statistisch signifikant bezeichneten wir Werte mit einem zweiseitigen $p < 0,05$.

Da beim Vergleich von Daten kleinerer Untergruppe zum Teil keine Normalverteilung vorlag, berechneten wir die jeweiligen Ergebnisse bei verbundenen Beobachtungen mit Hilfe des Wilcoxon Paarvergleich Tests (Wilcoxon-signed-rank Test) und bei

unabhängigen Beobachtungen mit dem Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-rank-sum Test).

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Studienkollektivs

3.1.1. Baseline-Untersuchung

In unsere Studie schlossen wir 44 schlanke Kontrollpersonen und 318 adipöse Probanden ein. Letztere hatten ein durchschnittliches Gewicht von 117,1 kg und einen durchschnittlichen BMI von 39,6 kg/m². Die schlanken Kontrollpersonen hatten ein Durchschnittsgewicht von 66,2 kg und lagen mit einem mittleren BMI von 22,1 kg/m² im Bereich des angenommenen Normalgewichts. Die bei der Erstuntersuchung erhobenen Werte unterschieden sich signifikant im Vergleich zwischen den beiden Gruppen. Die gemessenen, mittleren Hüft- und Taillenumfänge lagen in der adipösen Gruppe genauso wie die prozentuale Fettmasse signifikant über den parallelen Werten der schlanken Kontrollen. Der systolische Blutdruckwert der adipösen Hauptgruppe lag im Mittel mit 139,6 mmHg über 15 mmHg höher als der mittlere Wert der schlanken Kontrollen, der diastolische Wert mit durchschnittlich 88,0 mmHg ebenfalls signifikant über dem Wert von 77,2 mmHg bei der Kontrollgruppe. Auch Triglyzeride, Nüchtern-Glukose und der Insulinwert lagen signifikant über den Werten der Kontrollgruppe. Die mittlere Herzfrequenz, die bei der schlanken Gruppe 64/min betrug, lag bei den adipösen Probanden bei 71/min.

Tabelle 1: Baselineuntersuchung: Vergleich Probanden - Kontrollen

	Adipöse Probanden (n=318)	Schlanke Kontrollen (n=44)	P-Werte
Geschlecht (% der Frauen)	61,4	56,8	Ns
Gewicht (kg)	117,1 ± 29,2	66,2 ± 8,5	**
BMI (kg /m ²)	39,6 ± 8,0	22,1 ± 1,4	**
Hüfte (cm)	129,6 ± 17,5	98,7 ± 5,2	**
Taille (cm)	118,2 ± 19,4	78,8 ± 7,2	**
Fettmasse (%)	42,0 ± 8,0	23,8 ± 6,7	**
TSH	1,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	Ns
Systolischer RR(mmHg)	139,6 ± 18,0	123,7 ± 13,1	**
Diastolischer RR (mmHg)	88,0 ± 12,7	77,2 ± 7,8	**
Herzfrequenz (/min)	70,7 ± 13,2	63,5 ± 12,2	**
Insulin (U/l)	22,5 ± 20,9	6,7 ± 3,7	**
Glukose (mg/dL)	99,9 ± 29,9	83,8 ± 9,2	**
Triglyzeride (mg/dL)	142,9 ± 79,2	86,0 ± 36,7	**
LDL Cholesterin (mg/dL)	123,4 ± 31,9	114,6 ± 27,5	Ns
HDL Cholesterin (mg/dL)	49,3 ± 14,5	67,8 ± 14,4	**

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 1: Parameter der Körperkomposition, Blutdruck und metabolische Parameter bei adipösen Probanden und schlanken Kontrollen zum Ausgangszeitpunkt

3.1.2. Ergebnisse der Phänotypisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion nach einem Jahr

Tabelle 2: Vergleich Baseline – Abschlussuntersuchung der adipösen Probanden

	Baseline (n=318)	1-Jahres-Followup (n=210)	P-Werte
Gewicht (kg)	117,1 ± 29,4	101,7 ± 27,0	**
BMI (kg/m ²)	39,6 ± 8,2	34,7 ± 7,9	**
Hüftumfang (cm)	129,7 ± 17,6 ¹	118,9 ± 15,1	**
Taillenumfang (cm)	118,2 ± 19,6 ¹	106,7 ± 18,3	**
Systolischer RR	138,3 ± 18,0 ¹	132,4 ± 15,7 ²	**
Diastolischer RR	87,4 ± 12,9 ¹	83,0 ± 10,9 ²	**
Prozentuale Fettmasse (%)	42,2 ± 8,0 (306)	36,6 ± 8,7 (200)	**

¹ n=315, ² n=205

*p < 0,05 ; ** p < 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 2: Parameter der Körperkomposition, Blutdruck und Fettmasse der adipösen Probanden vor und nach Gewichtsreduktion

Ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung konnten wir einen signifikanten Gewichtsverlust von durchschnittlich 15,4 kg bei den 210 Probanden feststellen, die zur dritten und abschließenden Untersuchung erschienen. 108 Teilnehmer, also rund 34% erschienen nicht zur Abschlussuntersuchung. Bei den komplett untersuchten Individuen jedoch ergab sich ein Absinken des BMI um durchschnittlich 4,9 kg/m². Auch der mittlere Wert des systolischen Blutdrucks sank signifikant von 138 ± 18 auf 132 ± 16 mmHg, der mittlere Wert des diastolischen Blutdrucks von 88 ± 13 auf 83 ± 11 mmHg. Taillen- und Hüftumfang sanken um über 10% gegenüber den Ausgangswerten, der Hüftumfang von 130 ± 18 auf 119 ± 15 cm und der Taillenumfang von 118 ± 20 auf 107 ± 19 cm. Der prozentuale Anteil der Fettmasse

am Körpergewicht betrug bei der Untersuchung nach erfolgter Gewichtsreduktion nur noch durchschnittlich 36,6 % ± 8,0 % im Gegensatz zu 42,2 % ± 8,7% bei der Erstuntersuchung.

3.1.3. Metabolische Veränderungen

Während die durchschnittlichen Werte des LD-Lipoproteins und des Gesamtcholesterins nur im nicht signifikanten Bereich absanken, zeigten sich für den Glukose-Stoffwechsel signifikante Ergebnisse. Nach einem Jahr lag der durchschnittliche Insulinspiegel der Probanden 6,7 U/L unter dem anfangs gemessenen Wert, genauso lag der Nüchtern-Glukosewert 6,5 mg/dl unterhalb des Wertes bei der Baseline-Untersuchung.

Tabelle 3: Vergleich Laborwerte Baseline - Abschlussuntersuchung

	Baseline (n=318)	1-Jahres-Followup	
Insulin (U/l)	22,6 ± 21,0 (317)	15,9 ± 16,8 ³	**
Glucose (mg/dl)	99,9 ± 29,9	93,4 ± 23,4 ⁴	**
Gesamtcholesterin (mg/dl)	198,8 ± 36,2	196,6 ± 37,7 ⁴	Ns
Triglyzeride (mg/dl)	142,4 ± 78,5	124,9 ± 69,2 ⁴	*
LDL (mg/dl)	123,6 ± 31,7	120,2 ± 32,0 ⁵	Ns
HDL (mg/dl)	49,3 ± 14,6	54,2 ± 15,5 ⁵	**

³ n= 206, ⁴ n=210, ⁵ n= 208

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 3: Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels der adipösen Probanden vor und nach Gewichtsreduktion

Auch der mittlere Wert der Triglyzeride im Nüchternblut der Probanden sank deutlich um 17,5 mg/dl, genauso erhöhte sich der Wert des HD-Lipoproteins um 4,9 mg/dl. Dies entspricht einer Verbesserung der von der Adipositas verursachten Dyslipidämie.

3.2. ER-Phänotyp im Studienkollektiv bei der Baseline-Untersuchung

Von den 318 adipösen Probanden unseres Studienkollektivs hatten 20 bei der Erstuntersuchung einen „ER-Phänotyp“. Dies entspricht einem Anteil von 6,3%. Von den schlanken, gesunden Kontrollen waren es 6 Probanden, was einen Anteil von 13,6 % ergab.

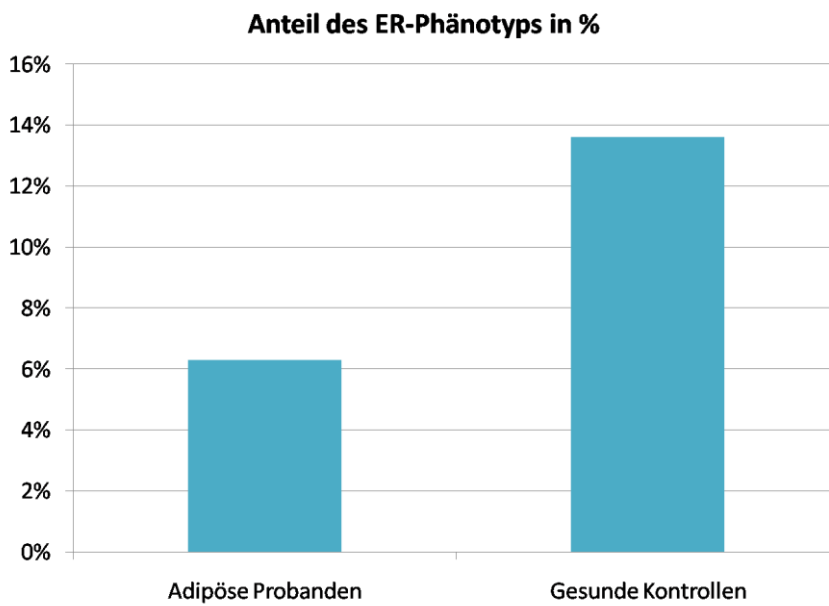


Abbildung 6: Anteil des ER-Phänotyps bei Probanden und Kontrollen

3.2.1. ER-Phänotyp bei den schlanken Kontrollen

Tabelle 4: ER-Phänotyp in der Kontrollgruppe

Baseline Kontrollen (n=44)	ER- Phänotyp (n=6)	Kein ER- Phänotyp (n=38)	P-Wert
Geschlecht (% der Frauen)	33,3	62	
Gewicht (kg)	69,2 ± 6,1	65,6 ± 8,9	ns
BMI (kg /m ²)	22,1 ± 1,8	22,1 ± 1,4	ns
Hüfte (cm)	100, 3 ± 3,1	98,5 ± 5,5	ns
Taille (cm)	80,6 ± 6,9	78,1 ± 7,1	ns
Systolischer RR (mmHg)	130,6 ± 4,0	122,8 ± 13,8	ns
Diastolischer RR (mmHg)	76, 0 ± 6,6	77,6 ± 8,0	ns
Herzfrequenz (/min)	60,0 ± 10,6	64,1 ± 12,4	ns
Insulin (U/l)	5,7 ± 5,3	6,8 ± 3,6	ns
Glukose (mg/dL)	80,1 ± 7,9	84,2 ± 9,4	ns
Triglyzeride (mg/dL)	103,1 ± 51,0	82,0 ± 33,4	ns
LDL Cholesterin (mg/dL)	112,5 ± 24,9	114,0 ± 28,1	ns
HDL Cholesterin (mg/dL)	69,3 ± 9,0	68,1 ± 14,9	ns

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 4: Parameter der Körperkomposition, Blutdruck und metabolische Parameter bei ER-positiven und ER-negativen schlanken Kontrollen zum Ausgangszeitpunkt

In vier der sechs ER-positiv gewerteten Fälle unter den schlanken Kontrollen, lag ein Slurring vor, das zum überwiegenden Teil in den Hinterwandableitungen (II, III und aVF) verzeichnet werden konnte. Bei den anderen beiden Fällen lag ein Notching

vor, das einmal ebenfalls in den Hinterwandableitungen und im anderen Fall in den Ableitungen V4 und V5 festgestellt wurde.

3.2.2. ER-Phänotyp bei den adipösen Probanden

Während bei den 6 Probanden der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, ergibt sich eine klare Charakterisierung des ER-Phänotyps bei den adipösen Probanden.

Tabelle 5: Anthropometrischer Vergleich ER-Phänotyp – Normal-EKG-Typ

Baseline Probanden (n=318)	ER- Phänotyp (n=20)	Kein ER- Phänotyp (n=298)	P-Wert
Geschlecht (% der Frauen)	70	61	
Gewicht (kg)	99,7 ± 26,4	118,3 ± 29,2	*
BMI (kg /m ²)	35,1 ± 7,2	39,9 ± 8,2	*
Hüfte (cm)	120,2 ± 18,2	130,3 ± 17,4	*
Taille (cm)	108,2 ± 19,4	118,9 ± 19,5	*
GU (kcal/24h)	1555,3 ± 244,5	1718,2 ± 311,9	*

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 5: Parameter der Körperkomposition und Grundumsatz bei ER-positiven und ER-negativen adipösen Probanden zum Ausgangszeitpunkt

Beim überwiegenden Anteil von 18 der 20 adipösen Probanden wurde die ER als Slurring eingeordnet, einmal jeweils als horizontaler und einmal als aufsteigender Typ. In insgesamt 11 Fällen trat die ER in den Hinterwandableitungen auf, in den übrigen Fällen war die ER vor allem in den linksgerichteten Ableitungen zu finden. Bei einem Gesamtanteil von 61,4% an weiblichen Probanden waren 70% der ER-positiv gewerteten Probanden der adipösen Hauptgruppe Frauen. Diese ER-positive Gruppe hatte im Mittel ein signifikant geringeres Gewicht, es betrug durchschnittlich 100 kg während das mittlere Gewicht der adipösen ER-negativen Gruppe bei 118 kg

lag. Ebenso lag der BMI mit 35,5 kg/m² signifikant unter dem Mittelwert des ER-negativen Anteils, der im Durchschnitt 39,9 kg/m² betrug. Auch an den signifikant niedrigeren Werten für Hüft- und Taillenumfang war zu erkennen, dass der ER-Phänotyp innerhalb der adipösen Gruppe durch ein weniger stark ausgeprägtes Übergewicht gekennzeichnet ist.

Tabelle 6: Kardiale Parameter im Vergleich ER-Phänotyp - Hauptgruppe

Baseline Probanden	ER-Phänotyp (n=20)	Kein ER- Phänotyp (n=298)	P-Wert
Systolischer RR (mmHg)	130,7 ± 13,4	138,8 ± 18,2	Ns
Diastolischer RR (mmHg)	82,0 ± 10,7	87,8 ± 12,9	*
Herzfrequenz (/min)	64,4 ± 8,6	71,2 ± 13,5	*

*p < 0,05 ; ** p < 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 6: Blutdruck und Herzfrequenz bei ER-positiven und ER-negativen adipösen Probanden zum Ausgangszeitpunkt

Dies wirkte sich auch auf die kardialen Parameter aus, die auf einen insgesamt weniger morbiden Typ der Adipositas bei Vorkommen einer „Early Repolarization“ schließen lassen. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag mit 64/min signifikant unter dem Mittelwert der ER-negativen Gruppe von 71/min. Der mittlere systolische wie auch der mittlere diastolische Blutdruck waren niedriger, wobei hier vor allem zu bemerken ist, dass gerade der systolische Wert damit auch klar unter der Marke von 140 mmHg lag, die als Grenzwert zum Bereich des Hypertonus von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie angegeben wird (41).

Tabelle 7: Metabolische Parameter im Vergleich ER-Phänotyp – Nicht-ER-Phänotyp

Baseline Probanden	ER-Phänotyp (n=20)	Kein ER- Phänotyp(n=298)	P-Wert
Insulin (U/l)	18,8 ± 10,7	22,8 ± 21,5	Ns
Glukose (mg/dL)	90,1 ± 11,0	100,6 ± 30,6	Ns
Triglyzeride (mg/dL)	134,9 ± 64,4	142,9 ± 79,3	Ns
LDL Cholesterin (mg/dL)	129,9 ± 31,7	123,3 ± 31,7	Ns
HDL Cholesterin (mg/dL)	53,15 ± 14,4	49,0 ± 14,6	Ns
Gesamtcholesterin (mg/dL)	203,9 ± 38,1	198,4 ± 36,1	Ns

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 7: Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels bei ER-positiven und ER-negativen adipösen Probanden zum Ausgangszeitpunkt

Auch die Mittelwerte von Triglyzeriden und Nüchtern-Glukose waren beim ER-positiven Anteil der adipösen Probanden niedriger, allerdings nicht im signifikanten Bereich. Sie komplettieren das Bild eines insgesamt gesünderen und metabolisch weniger stark belasteten Phänotyps im Falle des Vorliegens einer Early Repolarization.

3.3. ER und Repolarisation bei adipösen Probanden

Neben anthropometrischen und metabolischen Parametern wurden andere Repolarisationsveränderungen im EKG im Zusammenhang mit dem Auftreten einer ER untersucht.

Tabelle 8: ER und Repolarisation bei der Erstuntersuchung

	ER-positiv (n=20)	ER-negativ (n=290)	p-Wert
QT-Zeit (ms)	394,700 ± 25,159	390,097 ± 31,072	Ns
QT (c) (ms)	410,350 ± 17,206	420,679 ± 24,707	Ns
QT-Dispersion (ms)	38,941 ⁶ ± 16,913	43,713 ⁷ ± 17,919	Ns

⁶ n =17; ⁷ n =279 *p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 8: QT-Zeit und QT-Dispersion bei ER-positiven und ER-negativen adipösen Probanden zum Ausgangszeitpunkt

Zum Ausgangszeitpunkt war die QT-Zeit der ER-positiven Probanden durchschnittlich 394,7 ms und damit 4ms höher als der entsprechende Mittelwert der restlichen Adipositas-Gruppe. Es ergab sich allerdings keine statistische Signifikanz (p= 0,203). Die Tendenz bestätigte sich auch nicht in der frequenzkorrigierten QT-Zeit, bei der die ER-positive Untergruppe im Mittel mit 410,4 ms unter dem Durchschnittswert von 420,7 ms der ER-negativen Gruppe lag (p=0,097).

Die QT-Dispersion war in der Gruppe der ER-positiven Probanden mit durchschnittlich 38,9 ms nicht-signifikant niedriger als unter den ER-negativen Probanden, bei denen sich eine QT-Dispersion von durchschnittlich 43,7 ms ergab. Wir fanden insgesamt keinen Hinweis, dass bei Vorliegen einer Frühen Repolarisation auch andere EKG-Parameter für die Repolarisation variieren.

3.4. ER und Ergebnisse der Echokardiographie

Um einen möglichen Zusammenhang mit Parametern der kardialen Geometrie zu untersuchen, verglichen wir die ER-positive Gruppe auch im Hinblick auf echokardiographisch ermittelte Parameter mit den übrigen adipösen Probanden.

3.4.1. ER und Kriterien der linksventrikulären Hypertrophie

Tabelle 9: PW, IVS und Sokolow-Index im Vergleich ER-Phänotyp -Nicht-ER-Phänotyp

	ER-positiv (n =20)	ER-negativ (n=274)	P-Wert
PW (mm)	9,544 ± 1,562	10,392 ± 1,630	*
IVS (mm)	10,243 ± 1,879	11,021 ± 1,924	Ns
LVM (Troy-Formel, g/m ²)	107,644 ± 24,186	119,354 ± 28,483 (n=270)	Ns
Sokolow-Index (mV)	2,291 ± 0,601 (n=19)	1,954 ± 0,510 (n=288)	*

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant (PW = Hinterwanddicke, IVS = intraventrikuläre Septumdicke, LVM = linksventrikuläre Masse)

Tabelle 9: Elektro- und echokardiografische Parameter der linksventrikulären Hypertrophie bei ER-positiven und ER-negativen adipösen Probanden zum Ausgangszeitpunkt

Die Hinterwanddicke betrug hierbei bei den ER-positiven Probanden durchschnittlich 9,5 mm im Gegensatz zu 10,4 mm bei der ER-negativen Hauptgruppe (p= 0,0249).

Die intraventrikuläre Septumdicke betrug im Mittel 10,2 mm gegenüber 11,0 mm bei den übrigen adipösen Probanden der Hauptgruppe (p = 0,0814).

Die nach der Troy-Formel berechnete linksventrikuläre Masse betrug bei den ER-positiven adipösen Probanden durchschnittlich 107,6 g/m² gegenüber 119,4 g/m² bei den ER-negativen Probanden (p= 0,0544).

Wie bereits oben aufgeführt hatten die ER-negativen Probanden einen höheren Blutdruck, welcher noch im oberen Normbereich lag. Möglicherweise könnte dies höhere Werte für die Hinterwanddicke und Septumdicke bedingen.

Die Werte für den Sokolow-Lyon-Index waren in der Gruppe der ER-positiven Probanden im Mittel höher als in der ER-negativen Gruppe.

3.4.2. ER und Parameter der systolischen Funktion

Für die Ejektionsfraktion EF ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sie lag sowohl bei den ER-positiven als auch bei den ER-negativen Probanden bei durchschnittlich 64,9 %. Auch die Werte für das Fraction Shortening waren in beiden Untergruppen nahezu identisch bei 37,7% bei der ER-positiven gegenüber 37,8% bei den ER-negativen Probanden ($p= 0,8704$).

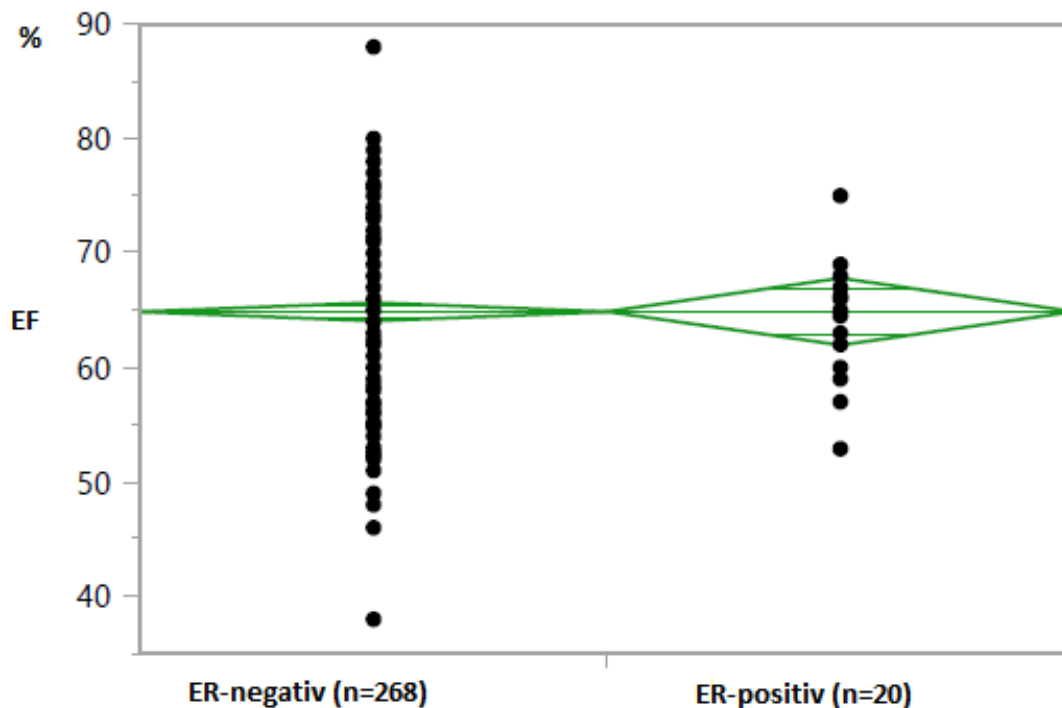


Abbildung 7: Ejektionsfraktion bei ER-negativen und ER-positiven Probanden. Gezeigt sind Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall in Form von Mittelwertdiamanten.

3.4.3. ER und Parameter der kardialen Geometrie

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) betrug zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durchschnittlich 51,7 mm/m² bei den ER-negativen adipösen Probanden. Bei der ER-positiven Gruppe war der LVEDD mit durchschnittlich 49,1 mm/m² signifikant niedriger. ($p = 0,0136$)

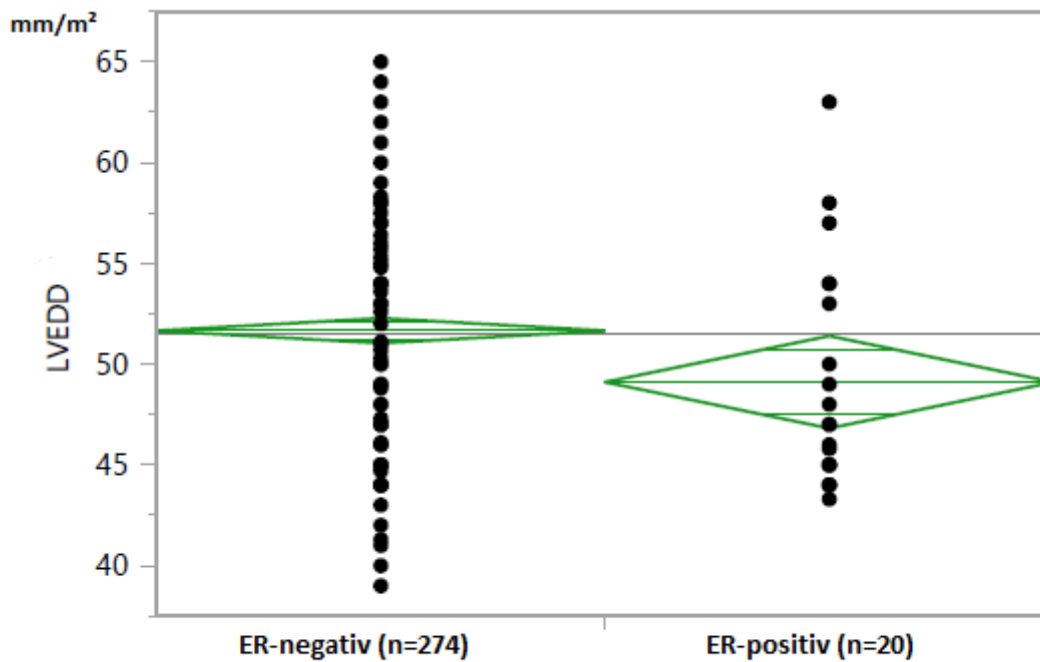


Abbildung 8: LVEDD bei ER-negativen und ER-positiven Probanden zum Ausgangszeitpunkt

Dagegen ergab sich beim Vergleich des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (LVESD) kein signifikanter Unterschied. Der LVESD lag bei durchschnittlich 32,1 mm/m² in der ER-negativen Hauptgruppe und bei durchschnittlich 31,2 mm/m² bei den ER-positiven Probanden ($p = 0,1263$). Auch hinsichtlich der rechtsventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser (RVEDD und RVESD) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.4.4. ER und Parameter der diastolischen Funktion

Während die Fläche des linken Vorhofes in der Gruppe der ER-negativen Probanden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durchschnittlich 19,7 cm² betrug, lag sie bei den ER-positiven Probanden signifikant niedriger bei durchschnittlich 17,0 cm² (p= 0,0075).

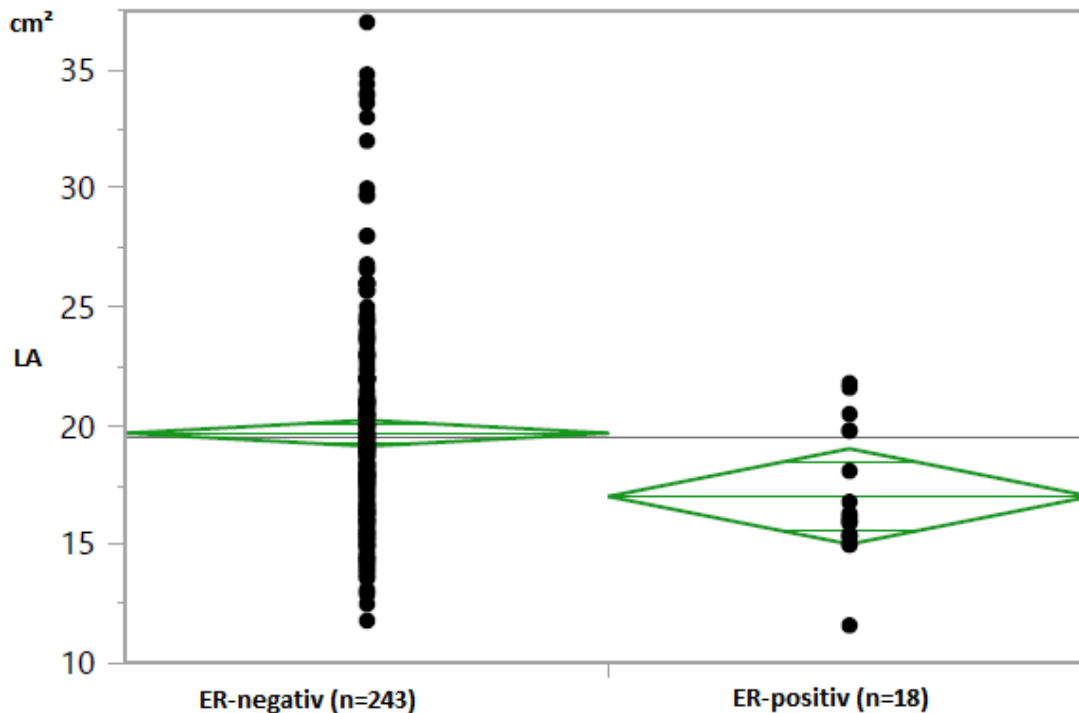


Abbildung 9: Die Fläche des linken Vorhofs bei ER-negativen und ER-positiven Probanden

Die im Gewebedoppler gemessene maximale Geschwindigkeit des frühdiastolischen Einstroms entsprechend E' lag zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei den ER-negativen Probanden bei durchschnittlich 12,1 cm/s gegenüber 14,5 cm/s in der Gruppe der ER-positiven Probanden (p = 0,1555).

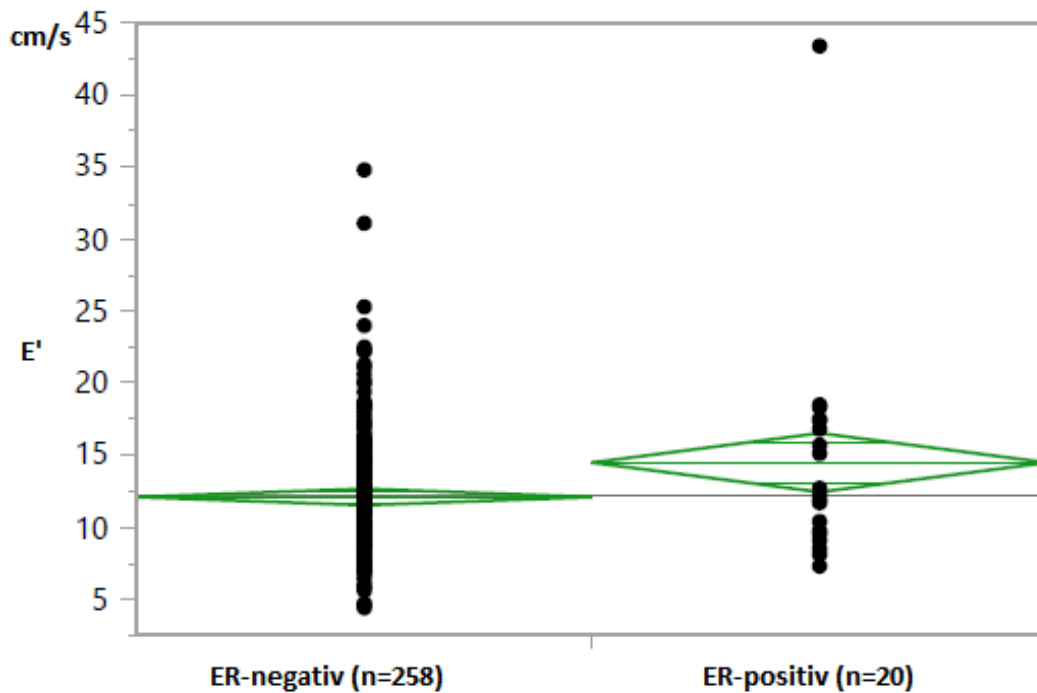


Abbildung 10: Die Mitralannulusgeschwindigkeit E' bei ER-negativen und ER-positiven Probanden

Bei den ER-negativen Probanden lag die mit gepulstem Doppler gemessene Mitralannulusgeschwindigkeit E' zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei durchschnittlich 79,0 cm/s, bei den ER-positiven Probanden bei durchschnittlich 82,5 cm/s ($p=0,3553$).

Der Ventrikelfüllungsindex E/E' , also das Verhältnis von E zu E' , lag bei den ER-negativen Probanden bei durchschnittlich 7,2 gegenüber 6,5 bei den ER-positiven Probanden ($p = 0,4634$).

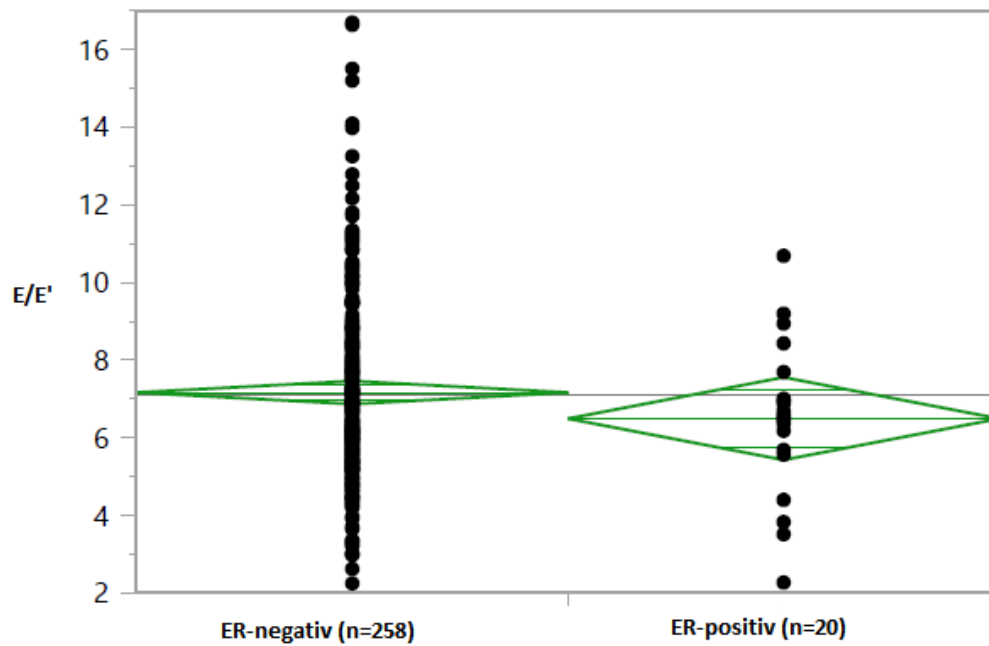


Abbildung 11: Der Füllungsindex E/E' bei ER-negativen und ER-positiven Probanden

Für das Verhältnis von frühdiastolischem zu spätdiastolischem Einfluss E zu A gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es lag bei den ER-positiv gewerteten Probanden bei durchschnittlich 1,2 gegenüber durchschnittlich 1,1 bei der Gruppe der ER-negativen Probanden ($p = 0,4986$).

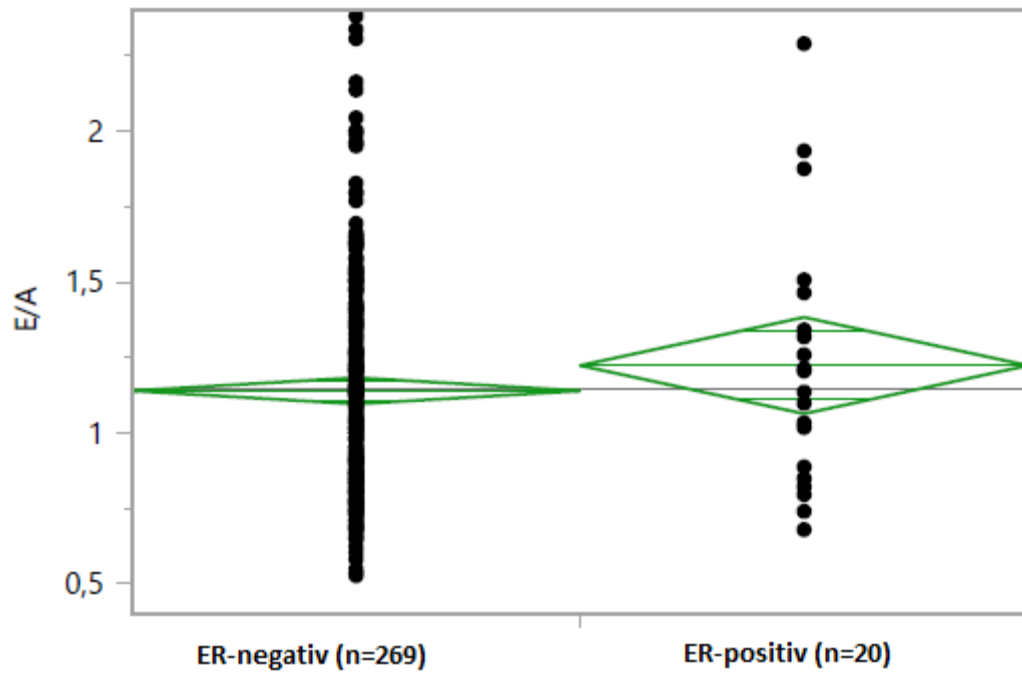


Abbildung 12: E/A-Verhältnis bei ER-negativen und ER-positiven Probanden

Die Dezelerationszeit war in der Gruppe der ER-positiven Probanden mit durchschnittlich 225,9 ms verlängert gegenüber der Gruppe ER-negativen Probanden mit durchschnittlich 208,0 ms ($p = 0,1566$).

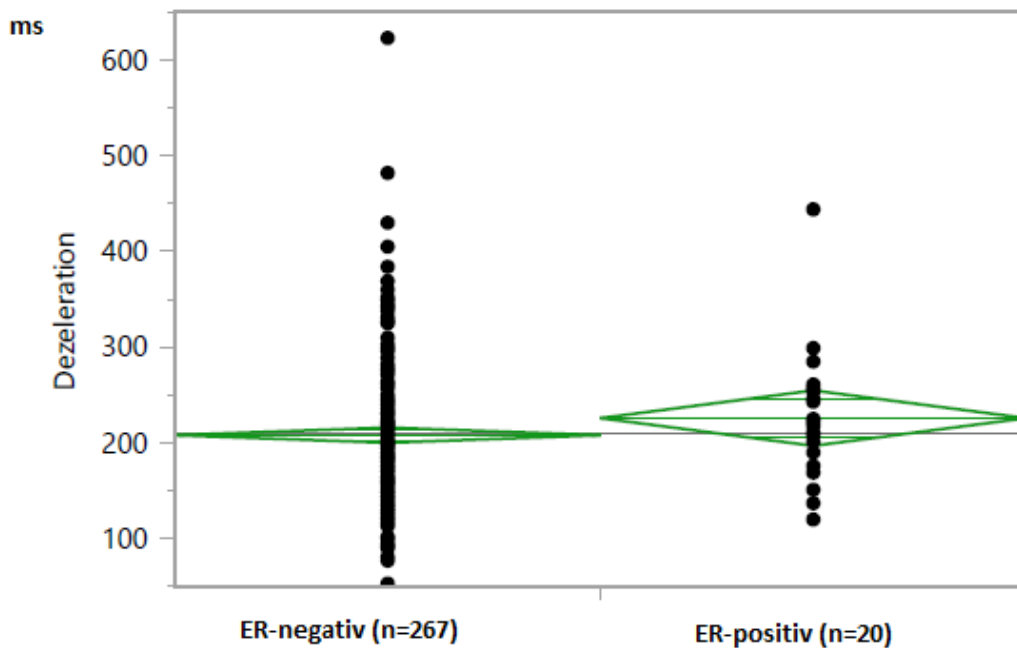


Abbildung 13: Dezelerationszeit bei ER-negativen und ER-positiven Probanden

Insgesamt ergibt sich bei einer tendenziell höheren Mitralanulusgeschwindigkeit und einem niedrigerem Füllungsindex, sowie bei einem signifikant kleineren linken Vorhof das Bild einer besseren diastolischen Funktion in der Gruppe der ER-positiven Probanden.

3.4.5. ER und Adepsdicke

Die Adepsdicke, also die Fettgewebsdicke parasternal über dem rechten Ventrikel, betrug durchschnittlich 5,9 mm in der Gruppe der ER-positiven Probanden gegenüber 6,7 mm bei den ER-negativen Studienteilnehmern und unterschied sich damit nicht signifikant ($p= 0,325$).

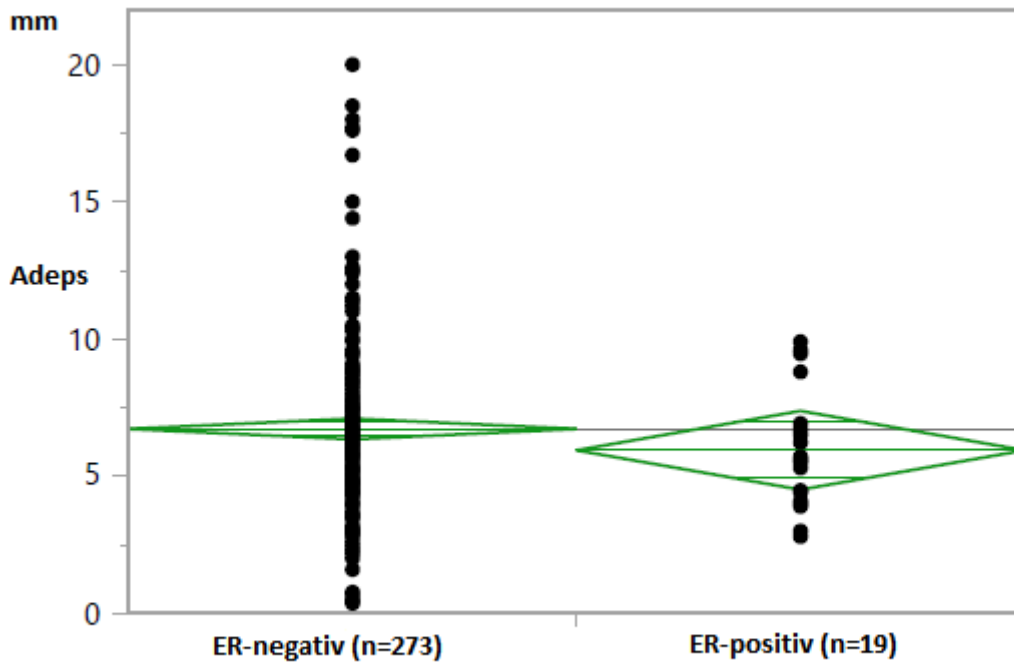


Abbildung 14: Adepsdicke bei ER-negativen und ER-positiven Probanden

3.5. Veränderungen im Phänotyp bei der ER-Gruppe

Von den ursprünglich 20 ER-positiv eingestuften Probanden bei der Eingangsuntersuchung kamen 14 zur Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr der Gewichtsreduktion. Von ihnen zeigten 7 auch beim EKG der Jahresuntersuchung eine verfrühte Repolarisation.

Tabelle 10: Anthropometrische Parameter der ER-positiven Gruppe vor und nach Gewichtsreduktion

	ER- Phänotyp bei Erstuntersuchung (n= 20)	ER-Phänotyp bei Jahresuntersuchung (n=14)	P-Wert
Geschlecht (% der Frauen)	70	71,4	
Gewicht (kg)	99,7 ± 26,4	90,6 ± 21,3	*
BMI (kg /m ²)	35,1 ± 7,0	32,1 ± 5,0	*
Hüfte (cm)	120,2 ± 17,7	114,4 ± 14,3	ns
Taille (cm)	108,2 ± 18,8	103,6 ± 16,8	ns
Systolischer RR (mmHg)	130,7 ± 13,4	133,2 ± 15,8	ns
Diastolischer RR (mmHg)	82,0 ± 10,7	82,4 ± 10,9	ns
Herzfrequenz (/min)	69,0 ± 10,3	62,7 ± 9,9	ns

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 10: Parameter der Körperkomposition, Blutdruck und Herzfrequenz ER-positiver adipöser Probanden vor und nach Gewichtsreduktion

Im Vergleich zum gesamten Studienkollektiv der adipösen Probanden (siehe Punkt 3.1.2.) waren die anthropometrischen und Blutdruck-Veränderungen im Kollektiv der ER-positiven nicht signifikant. Trotz einer signifikanten Gewichtsabnahme nahmen die Werte für Hüft- und Taillenumfang in nicht signifikantem Ausmaße ab. Die

Blutdruckwerte blieben unverändert. Auch bei den Laborparametern ergaben sich keine signifikanten Veränderungen innerhalb des betrachteten Jahres.

Wir betrachteten die Teilgruppe genauer, bei denen bei der Jahresuntersuchung im EKG eine Early Repolarization nachgewiesen werden konnte, obwohl sie ursprünglich zu Beginn unseres Programmes ER-negativ eingestuft wurden. Insgesamt konnten bei diesen 9 Probanden ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden, jedoch fiel eine Untergruppe auf, die wir genauer betrachteten.

Tabelle 11: BMI-Differenz der Untergruppe im Vergleich zur Gruppe aller adipösen Probanden

	ER-positive Untergruppe (n=3)	Gesamtkollektiv (n=210)
BMI-Differenz (kg/m ²)	8,15 ± 1,78	4,52 ± 4,94
BMI-Differenz (%)	22,27 ± 4,86	11,56 ± 12,63

*p < 0,05 ; ** p< 0,001 ; ns= nicht signifikant

Tabelle 11: BMI-Differenz der ER-positiven Untergruppe und der Gruppe aller adipösen Probanden nach Gewichtsreduktion im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt

Zweimal lag als Subklassifizierung der ER ein Slurring vor, jeweils in den Hinterwandableitungen (II, III, aVF). Der dritte betrachtete ER-Fall wurde als ER vom horizontalen Typ eingeordnet und trat in den Ableitungen V4, V5 und V6 auf. Wir bemerkten einen überdurchschnittlichen Gewichtsverlust parallel zum neu aufgetretenen Phänomen der Frühen Repolarisation. Zwei männliche Probanden, die beide ca. 20% ihres Gewichts bei der Erstuntersuchung verloren und eine weibliche Probandin, die 26% ihres ursprünglichen Gewichts abnahm. Sowohl bei den anthropometrischen als auch bei den metabolischen Parametern konnten wir deutlich signifikante Verbesserungen nach Gewichtsabnahme feststellen. Hüft- & Taillenwerte waren signifikant geringer, die Blutdruckwerte signifikant unter den Ausgangswerten der Erstuntersuchung und die Laborparameter des Glukose- und Fettstoffwechsels, die vor der Gewichtsreduktion pathologisch erhöht waren, lagen nach Gewichtsreduktion signifikant gebessert im unteren Normbereich. Diese signifikante

Verbesserung in den erhobenen Parametern, die von uns sowohl vor als auch nach der Gewichtsreduktion erfasst wurden, ging einher mit einer neu aufgetretenen ER.

Da in unserer bei der Eingangsuntersuchung herausgefilterten ER-positiven Subgruppe das Phänomen der Frühen Repolarisation zu einem großen Teil nicht konsistent war, wurden die 7 Probanden noch genauer betrachtet, die bei der Jahresuntersuchung den Kriterien der ER nicht mehr entsprachen. Hier fielen keine Veränderungen auf, die mit dem Fehlen einer Early Repolarization im EKG der Jahresuntersuchung im Zusammenhang stehen könnten.

3.6. Überblick von Prävalenz und Inzidenz der ER im Verlauf

Bei der Baseline-Untersuchung stellten wir bei 20 von 318 Probanden eine Prävalenz der ER von ca. 6,3% fest. Ein Jahr später waren es 16 Probanden, was bei der Gesamtzahl von 210 vollständig untersuchten Probanden einen Anteil von wiederum 7,6% ergibt. Von diesen 16 ER-positiv bewerteten Probanden hatten 7 die ER bereits bei der Eingangsuntersuchung. 9 Probanden hatten eine neu aufgetretene ER (siehe 3.5.1), die bei der Erstuntersuchung nicht festzustellen war. Man kann also ausgehend von der Zahl der 210 komplett untersuchten Probanden von einer Inzidenz von 4,3 % sprechen.

4. Diskussion

Ziel der Studie war es, das Phänomen der ER in einem Kollektiv adipöser Probanden vor und nach Gewichtsreduktion zu erfassen, ER-positive Probanden phänotypisch zu beschreiben und mögliche Indikatoren eines speziellen kardiovaskulären Risikoprofils zu untersuchen.

Im Rahmen des Optifast-Programmes konnte im Studienkollektiv eine effektive Gewichtsreduktion erreicht werden. Ein durchschnittlicher Rückgang des BMI um fast 5 Punkte ging einher mit einer Verbesserung anthropometrischer und metabolischer Parameter. Insbesondere durch eine Verbesserung im Bereich des Glucose/Insulin- und Lipid-Stoffwechsels kann von einer Abnahme des kardiovaskulären Risikoprofils ausgegangen werden.

Die Gruppe der ER-positiven adipösen Probanden in unserem Studienkollektiv lässt sich durch einen insgesamt gesünderen Phänotyp im Vergleich zu den ER-negativen Probanden beschreiben. Wir konnten keinen Zusammenhang mit einem metabolischem Risikoprofil oder einer echokardiografisch verminderten kardialen Leistung feststellen.

4.1. Prävalenz der ER

Unter unseren Probanden fanden wir eine Prävalenz des Phänomens der „Early Repolarization“ von 6,3 % bei der Eingangsuntersuchung. Damit liegt der Anteil in unserem Kollektiv über dem von 2,3%, der in der bisher größten Einzelstudie zur Erfassung der ER ermittelt wurde (9). Bei der großen Bandbreite unterschiedlicher Prävalenzen in den bisherigen Studien zur ER liegen wir mit unserem erfassten Anteil im zu erwartenden Bereich. Ein Rückschluss auf eine erhöhte Prävalenz in einem adipösen Studienkollektiv kann nicht gezogen werden. Auch bleibt anzumerken, dass die Prävalenz in unserer schlanken Kontrollgruppe mit 13,6 % höher lag, dabei allerdings ebenfalls vergleichbar hoch wie in anderen Vorstudien war, die das Auftreten der ER bei einer repräsentativen Kohorte ohne spezielles kardiovaskuläres Risikoprofil erfassten (12).

Das Phänomen der ER bleibt nicht über den gesamten Verlauf unserer Studie bei allen Probanden konsistent. Abgesehen von einem möglichen Einfluss der durchgeführten Gewichtsreduktion, wurde auch in anderen Langzeit-Studien eine fluktuierende Prävalenz festgestellt. Haruta et al. haben von 1958 bis 2004 eine Kohorte von 5976 Hiroshima-Überlebenden durch mehrmalige Untersuchungen inklusive EKG nachverfolgt, wobei insgesamt 650 als prävalent ER-positiv und 779 als neu aufgetretene ER-positive Fälle gewertet wurden. Dies entspricht einer Prävalenz von 10,88 % und einer Inzidenz von 13,04 % (8). Ilkhanoff et al. untersuchten über 23 Jahre 5039 gesunde Probanden und fanden dabei eine abnehmende Prävalenz der ER: Bei der Erstuntersuchung waren es 24,8%, nach 7 Jahren 14,7% und nach 20 Jahren nur noch 6,6% (42). Eine mögliche Erklärung für das inkonsistente Auftreten der ER wäre eine Aufteilung in eine konstante und eine fluktuierende Form.

Während in früheren Studien zum Beispiel nach einem durch bariatrische Chirurgie bedingten größeren Gewichtsverlust eine rückläufige QT-Zeit festgestellt werden

konnte (21,23), konnten wir keine eindeutige Tendenz zum Rückgang der Repolarisationsabnormalität im Verlauf unseres Optifasts-Programms aufzeigen.

Anders als in vielen bisher veröffentlichten Studien zur ER, war in unserem Kollektiv der Anteil der Frauen höher. Während bisher die ER als Phänomen des jungen Mannes beschrieben wurde (2), waren unter unseren ER-positiv gewerteten Probanden 70% weiblich. Hier bleibt anzumerken, dass in unserem gesamten Studienkollektiv rund 60% der Probanden weiblich waren. Im Hinblick auf die Altersverteilung stellten sich keine Auffälligkeiten im Vergleich der ER-positiven Gruppe mit der Gesamtgruppe heraus. Beschränkt durch ein höheres Durchschnittsalter und das Fehlen prä- oder pubertärer Probanden, konnte keine Assoziation mit den Veränderungen des Hormonspiegels wie von Sager unlängst beschrieben erfasst werden (14).

4.2. ER im Zusammenhang mit Faktoren des metabolisches Syndroms

Obwohl Repolarisationsveränderungen, wie z.B. eine verlängerte frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) beim metabolischen Syndrom oder seinen Einzelfaktoren, wie dem Diabetes mellitus, beschrieben wurden (19,29), gibt es in unserem Studienkollektiv keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen der ER und dem metabolischen Syndrom. Unter den adipösen Probanden unserer Studie war die Prävalenz der ER niedriger als unter den schlanken Kontrollen.

Die Werte für die Nüchtern-Glucose wie auch die Insulinspiegel waren in unserem Studienkollektiv bei den ER-positiven Probanden niedriger. Zwar ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch kann ein Trend zum Diabetes bei gleichzeitigem Auftreten von ER wie bei Sinner beschrieben nicht gezeigt werden (12). Stattdessen fügen sich die Werte des Glukose-Stoffwechsels auch in unserem insgesamt adipösen Kollektiv in das Bild eines metabolisch gesünderen ER-positiven Subtyps. Auch Noseworthy und Ilkhanoff hatten eine geringere Prävalenz von Diabetes mellitus bei ihren insgesamt metabolisch besser aufgestellten ER-positiven Probanden gefunden (16,42).

Hinsichtlich des vermehrten Auftretens einer Dyslipidämie bei Patienten mit ER-Phänotyp fanden wir in unserem Studienkollektiv keine Hinweise. Noseworthy et al. hatten 2011 bei den ER-positiven Frauen und Männern unter den insgesamt 9484

Teilnehmern der Framingham Heart Study und der Health 2000 Study ein signifikant erhöhtes HDL-Cholesterin sowie signifikant niedrigere Triglyzeride in der Gruppe der ER-positiven Probanden festgestellt. Beim LDL-Cholesterin ergab sich keine Signifikanz, jedoch waren die Werte der ER-positiven Probanden tendenziell höher (16). Den Trend zu dieser Konstellation im Fettstoffwechsel sahen wir in unseren Ergebnissen bestätigt. Während wir bei den ER-positiven adipösen Probanden in unserem Studienkollektiv ein tendenziell höheres LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin fanden, waren die Werte für das HDL-Cholesterin höher und die Triglyzeride niedriger als für die ER-negativen adipösen Probanden.

Da es Hinweise auf einen direkten Einfluss des epi- bzw. perikardialen Fettgewebes auf die Funktion des Herzens gibt (43), wurde in unserer Studie auch die Apepsdicke, definiert als Fettgewebe über dem rechten Ventrikel, bestimmt. Wir fanden keinen Hinweis auf eine Assoziation von Apepsdicke mit dem Auftreten einer ER.

4.3. ER im Zusammenhang mit elektro- und echokardiographischen Parametern

Im Hinblick auf die Diskussion um eine mögliche Assoziation der ER mit einem erhöhten Risiko des plötzlicher Herztodes sind besonders die kardialen Parameter der ER-positiv gewerteten Probanden von Interesse.

4.3.1. ER und die Herzfrequenz

Wie schon in Vorstudien gezeigt, ging das Phänomen der ER sowohl bei den ER-positiven adipösen Probanden als auch bei den ER-positiven Probanden unter den schlanken Kontrollen mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe geringeren Herzfrequenz einher. Dies hatte auch schon Tikkanen 2011 bei denjenigen ER-positiven festgestellt, die athletisch waren und von ihm einer benignen Form der ER zugeordnet wurden. Die Herzfrequenz der Probanden ohne ER lag durchschnittlich bei 76/min, während bei den Probanden, die der Gruppe der benignen ER zugeordnet waren, durchschnittlich 70 Schläge pro Minute ermittelt wurden (7). Ebenfalls eine niedrigere durchschnittliche Herzfrequenz bei der ER-positiven Untergruppe stellte Uberoi fest. Probanden, bei denen eine ST-Segment-Erhöhung festzustellen war, hatten eine durchschnittliche Herzfrequenz von 65/min (\pm 13/min)

im Gegensatz zu 71/min (± 13 /min) bei der restlichen Gruppe der Untersuchten (9). Der Zusammenhang von niedriger Herzfrequenz und Early Repolarization könnte über einen erhöhten Vagustonus erklärbar sein. Parasympathische Modulation am Herzen führt zu größeren regionalen elektrophysiologischen Unterschieden, die Repolarisationsabnormalitäten, wie eine J-Punkt-Elevation, bewirken können (44). So könnte der Rückgang der Herzfrequenz im Rahmen der Gewichtsreduktion eine mögliche Erklärung für die 9 Fälle einer neu aufgetretenen ER im Verlauf unserer Studie sein.

4.3.2. ER und Repolarisation

Im Studienkollektiv wiesen adipöse Probanden mit ER-Phänotyp eine kürzere korrigierte QT-Zeit QTc auf als Probanden ohne ER-Phänotyp. Dies bestätigt die Studienergebnisse von Uberoi und Noseworthy (9,16). Bei Analysen der Repolarisationszeiten im Zusammenhang mit Adipositas wurden dagegen bisher längere QTc-Zeiten ermittelt (21,45). Auch in unserem Studienkollektiv zeigte sich der positive Trend zwischen BMI und QTc-Zeit insbesondere bei Probanden mit Adipositas permagna. Die Assoziation von BMI und QTc ließ sich nach Gewichtsreduktion bestätigen. Analog zum BMI nahm die QTc-Zeit nach erfolgreicher Gewichtsreduktion ab. Dies könnte allerdings unter Betrachtung der Herzfrequenzabhängigkeit der Bazett-Formel auch durch den Rückgang der Herzfrequenz bedingt sein.

4.3.3. ER und Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, eine mögliche Assoziation zwischen einem ER-Phänotyp und Parametern der kardialen Geometrie zu untersuchen.

Echokardiographisch wurden Parameter der linksventrikulären Hypertrophie untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl die Hinterwanddicke (PW) als auch die Intraventrikuläre Septumdicke (IVS), sowie die über die Troy-Formel berechnete linksventrikuläre Masse (LVM) geringer waren. Dieses Ergebnis könnte möglicherweise im Zusammenhang mit dem Bild einer insgesamt gesünderen ER-positiven Gruppe stehen, bei der insbesondere auch die Blutdruckwerte niedriger waren als im restlichen Studienkollektiv.

Im Gegensatz hierzu steht der EKG-Parameter Sokolow-Lyon-Index als Marker einer linksventrikulären Hypertrophie. Der Sokolow-Lyon-Index war in der Gruppe der ER-positiven signifikant höher, wobei der Index insgesamt noch im Normbereich liegt und somit keine linksventrikuläre Hypertrophie anzeigt. Möglicherweise könnten der höhere BMI und die höhere Adeps-Dicke bei den ER-negativen Probanden, welche sich jedoch nicht signifikant von den ER-Positiven Probanden unterschied, durch das vermehrte Gewebe zu einer niedrigeren Voltage in den Brustwandableitungen des EKGs beitragen.

Bei der Untersuchung von 704 Hochleistungssportlern hatten Quattrini et al. 2014 in der Gruppe der 102 ER-positiven Athleten (14%) eine Assoziation nicht nur mit erhöhtem Sokolow-Lyon-Index sondern auch mit einer echokardiographisch festgestellten größeren linksventrikulären Masse gefunden (46). Wilhelm et al. konnten dagegen 2010 in einer Gruppe von 54 professionellen Fußballspieler bei ebenfalls erhöhtem Sokolow-Lyon-Index in der Echokardiographie keine relevante Erhöhung der linksventrikulären Masse bei Vorliegen einer ER feststellen (47).

Für die signifikante Erhöhung des Sokolow-Indexes bei der ER-positiven Gruppe bietet sich keine direkte, kausale Erklärung. Jedoch kamen auch andere Studien zu demselben Ergebnis einer Assoziation der Frühen Repolarisation mit dem Sokolow-Index. Bei Tikkanen lag in einer Gruppe von 62 finnischen Athleten der Sokolow-Index in der Gruppe der ER-positiven bei durchschnittlich 3.6 mV im Gegensatz zu 3.1 mV unter den ER-negativ gewerteten Probanden. In einer Gruppe von 503 US-amerikanischen Athleten lag der Sokolow sogar 3.8 mV bei der Untergruppe der ER-positiven gegenüber 2.5 mV bei den ER-negativen Probanden. Beide Ergebnisse lagen im signifikanten Bereich (7). Auch bei Vinsonneau, der eine Studienpopulation gesunder, sportlicher Soldaten untersuchte, zeigte sich bei den ER-positiv gewerteten Probanden eine statistisch signifikant erhöhter Sokolow-Index bei gleichzeitig erniedrigter Herzfrequenz (15).

Da echokardiographische Parameter der kardialen Wandstärke, wie Hinterwand- und Septumdicke und die über die Troy-Formel berechnete linksventrikuläre Masse ebenso wie die Werte von Blutdruck und Herzfrequenz bei der ER-positiven Untergruppe niedriger sind als bei den ER-negativen Probanden, stellt sich die

Frage, ob es womöglich einen direkten Zusammenhang zwischen der ER und dem Sokolow-Index geben könnte.

4.3.4. ER und kardiale Geometrie

In unserem Studienkollektiv war der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) bei der Gruppe der ER-positiven Probanden signifikant niedriger als in der ER-negativen Probandengruppe. In anderen Studien hatte es bisher keinen Hinweis auf einen Zusammenhang von LVEDD und ER gegeben (42,47).

4.3.5. ER und systolische Funktion

Hinsichtlich der Ejektionsfraktion als Parameter der systolischen Funktion ergab sich kein Unterschied zwischen den ER-positiven und den ER-negativen Probanden.

4.3.5. ER und diastolische Funktion

Bei der Evaluation der diastolischen Funktion wiesen ER-positive Probanden unseres Studienkollektivs eine im Vergleich mit der ER-negativen adipösen Hauptgruppe günstigere diastolische Funktion auf.

Wilhelm et al. hatten 2010 einen höheren Füllungsindex E/E' sowie ein größeres Volumen des linken Vorhofes bei Vorliegen einer ER in einer Gruppe professioneller Fußballspieler festgestellt (47). Die Ergebnisse von Wilhelm sprechen für einen erhöhten Füllungsdruck des linken Ventrikels sowie einen konsekutiv vergrößerten linken Vorhof im Sinne einer verminderten diastolischen Compliance.

Dagegen war in unserer Studie die ER mit einem kleineren linken Vorhof und auch insgesamt mit einer besseren diastolischen Funktion assoziiert. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Wanddickenzunahme des linken Ventrikels als Reaktion auf einen erhöhten diastolischen Füllungsdruck. Der frühdiastolische transmitrale Einstrom E, der vor allem von der aktiven Relaxation des linken Ventrikels abhängig ist, und der spätdiastolische transmitrale Einstrom A, der vor allem von der passiven Dehnbarkeit des linken Ventrikels abhängt (39), waren bei Auftreten einer ER nicht auffällig. Auch das Verhältnis von E zu A sowie der Füllungsindex E/E' waren nicht pathologisch und sind im Sinne einer regelrechten Compliance des linken Ventrikels zu interpretieren.

Es kommt hinzu, dass das Durchschnittsalter der Fußballspieler in der Studie von Wilhelm et al. bei 24 Jahren, also weit unter dem Durchschnittsalter unserer

Probanden, lag, obwohl eine starke Altersabhängigkeit der diastolischen Funktion erwiesen ist (48). Das schon in anderen Studien beschriebene linksatriale Remodeling bei Hochleistungssportlern (49), könnte darauf hinweisen, dass die bei Wilhelm et al. beschriebene schlechtere diastolische Funktion vor allem im Zusammenhang mit der hohen kardialen Beanspruchung der professionellen Sportler des Studienkollektivs und weniger mit dem Auftreten einer ER steht.

4.4. ER als mögliches benignes Zeichen

Die Gruppe der ER-positiven adipösen Probanden in unserem Studienkollektiv lässt sich durch einen insgesamt gesünderen kardialen und metabolischen Phänotyp im Vergleich zu den ER-negativen Probanden beschreiben. Sowohl BMI, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang, als auch der diastolische Blutdruckwert und die Herzfrequenz waren signifikant niedriger.

Die ER wurde in einigen bisherigen Studien nicht nur als mögliches Frühzeichen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos gerade im Hinblick auf den plötzlichen Herztod, sondern als häufiges benignes Zeichen bei sportlichen, gesunden Probanden beschrieben. So beschrieb Tikkanen et al. 2011 zum einen eine Studienpopulation von 62 finnischen und 151 US-amerikanischen jungen Athleten, bei denen zu 44% beziehungsweise zu 30 % eine Early Repolarization festgestellt werden konnte (7). Quattrini et al. fanden in ihrem Studienkollektiv von insgesamt 704 italienischen Hochleistungssportlern eine Prävalenz von 14% (46). Serra-Grima et al. haben die EKGs von 299 weißen Athleten untersucht und eine Prävalenz von 31,4 % gefunden (50). In keiner dieser Studien gab es in den zum Teil Jahrzehnte später erfolgten Nachuntersuchungen einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod bei Vorliegen einer ER. Ganz im Gegenteil fanden Quattrini et al. eine höhere maximale Arbeitsbelastung (in Watt) bei Vorliegen einer ER (46). Auch im Studienkollektiv von Ilkhanoff et al. ergab sich eine Assoziation von ER und höherer physischer Aktivität sowie einem höheren Fitnesslevel (42).

Hier kann auch eine Parallele zum neu aufgetretenen ER-Phänotyp bei einer Untergruppe unseres Studienkollektivs gezogen werden, die durch eine besonders deutliche Gewichtsreduktion auffiel. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die weitreichenden Auswirkungen einer drastischen Gewichtsreduktion sich auch in der

Repolarisation niederschlagen. In diesem Falle wäre das EKG-Phänomen der Frühen Repolarisation statt Risikomarker Ausdruck einer möglichen strukturellen Herzveränderung im Zusammenhang mit der erfolgreichen Gewichtsabnahme. In Bezug auf die Einteilung der ER von Antzelevitch könnten diese Fälle möglicherweise als Typ 1 gesehen werden, also als gutartige ER ohne Assoziation mit Herzrhythmusstörungen, die vor allem bei jungen, athletischen Personen auftaucht (5).

5. Limitationen und Ausblick

Aufgrund des multimodalen Gewichtsreduktionsprogramms mit dem Konzept der medizinischen Betreuung, Ernährungs-, Bewegungstherapie und psychologischer Begleitung konnte eine deutliche Gewichtsreduktion im Studienkollektiv erreicht werden. Die deutliche Gewichtsreduktion zeigte sich nicht nur unmittelbar nach der dreimonatigen Formuladiät sondern blieb auch nach einem Jahr noch bestehen, wobei im Durchschnitt eine Abnahme um 15,4 kg erreicht werden konnte. Neben dem hohen BMI der Teilnehmer zum Termin der Eingangsuntersuchung hebt die deutliche Gewichtsreduktion im Verlauf die Studie hervor. Dies führte zu einer Verbesserung von kardiovaskulären und metabolischen Parametern im bereits kurz- und mittelfristigen Verlauf.

Zu den Limitationen der Studien gehört neben der Fallzahl der Probanden und insbesondere der kleinen Fallzahl der ER-positiven Probanden die ungleiche Geschlechterverteilung. Im Studienkollektiv dominiert der Frauenanteil mit 61,4%, während hingegen in vielen bisherigen Studien ER-Phänotypen überwiegend in männlichen, jungen athletischen Kollektiven beschrieben wurden.

Durch das kurzfristige Follow-up von lediglich einem Jahr konnten zudem keine relevanten klinischen Endpunkte hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen und Mortalität erhoben werden.

Es ergaben sich keine klaren Assoziationen mit kardiovaskulären Risikomarkern, die eine weitere Risikostratifizierung der ER als prognostischen Faktor ermöglicht hätten. Auf Grund des Nachbeobachtungszeitraumes von einem Jahr konnten keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Risikostratifizierung oder kardiovaskuläre

Endpunkte erfasst werden. Auch bezüglich einer Assoziation der ER z.B. mit dem plötzlichen Herztod nach Kammerflimmern (2,3), können aus den vorliegenden Studiendaten trotz Einschluss eines Risikokollektivs keine Aussagen getroffen werden.

Möglicherweise könnte hierfür ein geplantes telefonischen 3-Jahres-Follow-up, das der Erfassung von neu aufgetretenen Krankheitsfällen kardiovaskulärer Genese, wie beispielsweise Herzinfarkten oder dem plötzlichen Herztod, dient, weitere Erkenntnisse ermöglichen.

6. Zusammenfassung

In verschiedenen Studien der letzten Jahre wurde ein Zusammenhang zwischen dem Phänomen der Early Repolarization und dem Auftreten eines arrhythmischen kardialen Todes festgestellt. Da das EKG-Phänomen mit einer Prävalenz von 3 bis 13% in der Gesamtbevölkerung eine häufige Variante darstellt, stellt sich die Herausforderung der Risikostratifikation ER-positiver Patienten.

Ziel unserer Studie war es, das Phänomen der ER in einem Kollektiv adipöser Probanden vor und nach Gewichtsreduktion zu erfassen und mögliche Indikatoren eines besonderen kardiovaskulären Risikoprofils zu untersuchen.

Wir werteten die EKGs von 318 adipösen Probanden [body mass index (BMI) $39,6 \pm 8,0 \text{ kg/m}^2$] vor und nach einem professionellem Gewichtsreduktionsprogramm sowie von 44 schlanken Kontrollen [body mass index (BMI) $22,1 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$] aus. Zusätzlich erfassten wir im Rahmen einer detailreichen Phänotypisierung weitere phänotypische, laborchemische und elektro- und echokardiographische Parameter und untersuchten diese auf eine mögliche Assoziation mit dem Auftreten einer ER.

Es ergab sich eine Prävalenz der ER von 6,3% bei den adipösen Probanden und von 13,6% bei den schlanken Kontrollen. Die ER-positive Untergruppe der adipösen Probanden hatte ein signifikant geringeres Gewicht ($99,7 \pm 26,4$ vs. $118,3 \pm 29,2 \text{ kg}$; $p = 0,006$), BMI ($35,1 \pm 7,2$ vs. $39,9 \pm 8,2 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,011$), Hüftumfang ($120,2 \pm 18,2$ vs. $130,3 \pm 17,4 \text{ cm}$; $p = 0,015$) und Taillenumfang ($108,2 \pm 19,4$ vs. $118,9 \pm 19,5 \text{ cm}$; $p = 0,021$) sowie eine signifikant geringere Herzfrequenz (64 ± 9 vs. $71 \pm 14 /\text{min}$, $p = 0,0268$). Bezüglich des Glukose- und Fettstoffwechsels fanden wir bei den

ER-positiven Probanden geringere Werte für Glukose, Insulin und Triglyzeride sowie höhere Werte für das HDL-Cholesterin, wenn auch nicht im signifikanten Bereich. Der Sokolow-Lyon-Index als Marker für die linksventrikuläre Hypertrophie war signifikant höher in der Gruppe der ER-positiven Probanden ($2,291 \pm 0,6$ vs. $1,954 \pm 0,5$ mV; $p = 0,0062$). Hinsichtlich der kardialen Geometrie war der linksventrikuläre enddiastolische Parameter LVEDD beim ER-Phänotyp signifikant niedriger ($49,1 \pm 5,6$ vs. $51,7 \pm 5,2$ mm/m²; $p = 0,0136$).

Die Gruppe der ER-positiven adipösen Probanden in unserem Studienkollektiv lässt sich durch einen insgesamt gesünderen kardialen und metabolischen Phänotyp im Vergleich zu den ER-negativen Probanden beschreiben. Wir konnten keinen Zusammenhang des ER-Phänotyps mit einem metabolischem Risikoprofil oder einer echokardiografisch verminderten kardialen Funktion feststellen.

7. Literaturverzeichnis

References

1. Grant R, ESTES EH, DOYLE JT. Spatial Vector Electrocardiography: The Clinical Characteristics of S-T and T Vectors. *Circulation*. 1951;3(2):182–97. doi:10.1161/01.CIR.3.2.182
2. Tikkanen et al. Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. 2009.
3. Haïssaguerre et al. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. 2008.
4. Gertsch et al. Das EKG, Auf einen Blick und im Detail. 2008.
5. Antzelevitch C, Yan G-X. J wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):549–58. eng. doi:10.1016/j.hrthm.2009.12.006.
6. Brugada B. Right bundle branch block, persistent STsegment Elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic Syndrome. 1992.
7. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, Huikuri HV. Early Repolarization: Electrocardiographic Phenotypes Associated With Favorable Long-Term Outcome. *Circulation*. 2011;123(23):2666–73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068
8. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, Ichimaru S, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M. Incidence and Prognostic Value of Early Repolarization Pattern in the 12-Lead Electrocardiogram. *Circulation*. 2011;123(25):2931–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006460
9. Uberoi A, Jain NA, Perez M, Weinkopff A, Ashley E, Hadley D, Turakhia MP, Froelicher V. Early Repolarization in an Ambulatory Clinical Population. *Circulation*. 2011;124(20):2208–14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047191
10. Siebermair J, Sinner MF, Beckmann B-M, Laubender RP, Martens E, Sattler S, Fichtner S, Estner HL, Kääb S, Wakili R. Early repolarization pattern is the strongest predictor of arrhythmia recurrence in patients with idiopathic ventricular fibrillation: results from a single centre long-term follow-up over 20 years. *Europace*. 2016;18(5):718–25. doi:10.1093/europace/euv301
11. Cheng Y-J, Lin X-X, Ji C-C, Chen X-M, Liu L-J, Tang K, Wu S-H. Role of Early Repolarization Pattern in Increasing Risk of Death. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9). doi:10.1161/JAHA.116.003375
12. Sinner MF, Reinhard W, Müller M, Beckmann B-M, Martens E, Perz S, Pfeufer A, Winogradow J, Stark K, Meisinger C, Wichmann H-E, Peters A, Riegger, Günter A. J., Steinbeck G, Hengstenberg C, Kääb S, Angelini G. Association of Early Repolarization Pattern on ECG with Risk of Cardiac and All-Cause Mortality: A Population-Based Prospective Cohort Study (MONICA/KORA). *PLoS Med*. 2010;7(7):e1000314. doi:10.1371/journal.pmed.1000314
13. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, Nagano Y, Teshima Y, Yufu K, Takahashi N, Nomura T, Satoh F, Mimata H, Saikawa T. Gender Differences in the ST Segment. *Circ J*. 2010;74(11):2448–54. doi:10.1253/circj.CJ-10-0221
14. Sager SJ, Hoosien M, Junttila, M. Juhani, Tanawuttiwat T, Perry AC, Myerburg RJ. Comparison of Inferolateral Early Repolarization and Its Electrocardiographic Phenotypes in Pre- and

- Postadolescent Populations. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(3):444–8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.052
15. Vinsonneau. ER in a french military group.
 16. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietilä A, Harald K, Peloso GM, Merchant FM, Jula A, Väänänen H, Hwang S-J, O'Donnell CJ, Salomaa V, Newton-Cheh C, Huikuri HV. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57(22):2284–9. eng. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.003.
 17. Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, Nelson CP, Stark K, Tobin MD, Macfarlane PW, Tomaszewski M, Samani NJ, Hengstenberg C. Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(2):134–8. eng. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.958298
 18. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7(5):647–52. eng. doi:10.1016/j.hrthm.2010.01.012
 19. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, Steinberg JS, Shumacher D, Blank R, Heymsfield SB. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(14):956–9. doi:10.1016/S0002-9149(99)80700-0
 20. Carella MJ, Mantz SL, Rovner DR, Willis PW, Gossain VV, Bouknight RR, Ferenchick GS. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: improvement after weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(10):938–42.
 21. Arslan et al. Effect of uncomplicated obesity on QT-interval in young men. 2010.
 22. Huang H, Amin V, Gurin M, Wan E, Thorp E, Homma S, Morrow JP. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2013;59:151–8. eng. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.03.007.
 23. Mukerji R, Petruc M, Fresen JL, Terry BE, Govindarajan G, Alpert MA. Effect of weight loss after bariatric surgery on left ventricular mass and ventricular repolarization in normotensive morbidly obese patients. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):415–9. eng. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.045
 24. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res*. 2001;9(2):71–7. doi:10.1038/oby.2001.9
 25. WIRTH A. Das metabolische Syndrom. In: *Ernährungsmedizin*: Elsevier; 2006. p. 757–64.
 26. Soydinc S, Davutoglu V, Akcay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(4):313–7. doi:10.1111/j.1542-474X.2006.00123.x
 27. Strohmer B, Scherthaner C, Iglseider B, Paulweber B, Pichler M. Gender-specific effect of metabolic syndrome on rate adjusted QT interval in middle-aged participants of an atherosclerosis prevention program. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(17-18):544–52. doi:10.1007/s00508-007-0840-1
 28. Ebong IA, Bertoni AG, Soliman EZ, Guo M, Sibley CT, Chen Y-DI, Rotter JI, Chen Y-C, Goff DC JR. Electrocardiographic abnormalities associated with the metabolic syndrome and its

- components: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(2):92–7. doi:10.1089/met.2011.0090
29. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, Dobric M, Trenell MI, Lalic N, Seferovic PM, Jakovljevic DG. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):737–44. doi:10.1007/s00592-016-0864-y
 30. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Gonçalves Siqueira-Filho A. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*. 2001;79(2-3):253–62. doi:10.1016/S0167-5273(01)00443-0
 31. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Löw T, Wechsler JG, Bischoff G, Austel A, Ellrott T. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):614–24. eng. doi:10.1038/ijo.2011.107;
 32. Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J*. 2012;1134. eng. doi:10.1186/1475-2891-11-34
 33. Adler A, Gollob MH. A practical guide to early repolarization. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):8–16. doi:10.1097/HCO.0000000000000126
 34. Lewalter J. QT-Dispersion. *Dt. Ärzteblatt*.
 35. Klinge R. *Das Elektrokardiogramm*. 7th ed. Köln: Thieme; 1997.
 36. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas*04.11.2014.docx.
 37. Report of a WHO Expert Consultation. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio*.
 38. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
 39. Flachskampf F. *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. 5th ed.; 2012.
 40. Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, K?cherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J-U, Weidemann F, Nixdorff U. *Manual zur Indikation und Durchf?: Hrung der Echokardiographie*. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2009;4(S1):3–51. doi:10.1007/s11789-009-0051-6
 41. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. *Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertoni*. 2013.
 42. Ilkhanoff L, Soliman EZ, Prineas RJ, Walsh JA, Ning H, Liu K, Carr JJ, Jacobs DR, Lloyd-Jones DM. Clinical characteristics and outcomes associated with the natural history of early repolarization in a young, biracial cohort followed to middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):392–9. doi:10.1161/CIRCEP.113.000874
 43. Müller-Wieland D, Knebel B, Haas J, Merkel M, Kotzka J. Adipositas: ektope Fettverteilung und Herz [Obesity: ectopic fat distribution and the heart]. *Herz*. 2010;35(3):198–205. ger. doi:10.1007/s00059-010-3344-0

44. Barbosa EC, Bomfim AdS, Benchimol-Barbosa PR, Ginefra P. Ionic mechanisms and vectorial model of early repolarization pattern in the surface electrocardiogram of the athlete. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(3):301–7. doi:10.1111/j.1542-474X.2008.00235.x
45. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Francavilla G. Novel electrocardiographic parameters of altered repolarization in uncomplicated overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(4):875–81. eng. doi:10.1038/oby.2010.252
46. Quattrini FM, Pelliccia A, Assorgi R, DiPaolo FM, Squeo MR, Culasso F, Castelli V, Link MS, Maron BJ. Benign clinical significance of J-wave pattern (early repolarization) in highly trained athletes. *Heart Rhythm.* 2014;11(11):1974–82. doi:10.1016/j.hrthm.2014.07.042
47. Wilhelm M, Brem MH, Rost C, Klinghammer L, Hennig FF, Daniel WG, Flachskampf F. Early repolarization, left ventricular diastolic function, and left atrial size in professional soccer players. *The American Journal of Cardiology.* 2010;106(4):569–74. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.072
48. Bibra H v., Paulus W. Diastolische Dysfunktion. *Kardiologe.* 2016;10(1):47–55. doi:10.1007/s12181-015-0035-3
49. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, Roselli A, Caselli S, Culasso F. Prevalence and Clinical Significance of Left Atrial Remodeling in Competitive Athletes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;46(4):690–6. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.052
50. Serra-Grima R, Doñate M, Álvarez-García J, Barradas-Pires A, Ferrero A, Carballeira L, Puig T, Rodríguez E, Cinca J. Long-term follow-up of early repolarization pattern in elite athletes. *The American Journal of Medicine.* 2015;128(2):192.e1-9. doi:10.1016/j.amjmed.2014.06.017
51. Hans-Peter Schuster, Hans-Joachim Trappe. [Thie.] Schuster u.a., EKG-Kurs für Isabel (2009).
52. Antzelevitch et al. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. 2012.

7. Anhang

7.1. Abbildungsnachweis

Abbildung 1: Die Herzerregung in den EKG-Zacken nach Schuster und Trappe (51)

Abbildung 2: : Das EKG in Abhängigkeit vom Aktionspotential der einzelnen Myokardzelle nach Gertsch et al. (4,4)

Abbildung 3: Die J-Welle im Oberflächen-EKG unter Einfluss des epikardialen Aktionspotentials nach Antzelevitch et al. (52)

Abbildung 4: Beispiele für ER nach Tikkanen et al. (7)

Abbildung 5: Beispiele für „notching“ und „slurring“ nach Tikkanen et al. (7)

Abbildung 6: Anteil des ER-Phänotyps bei Probanden und Kontrollen

Abbildung 7: ER und LVEDD zum Ausgangszeitpunkt

Abbildung 8: ER und EF zum Ausgangszeitpunkt

Abbildung 9: ER und Fläche des linken Vorhofes

Abbildung 10: ER und die Mitralanulusgeschwindigkeit E'

Abbildung 11: ER und der Füllungsindex E/E'

Abbildung 12: ER und das E/A-Verhältnis

Abbildung 13: ER und Dezelerationszeit

Abbildung 14: ER und Apepsdicke

7.2. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Bäßler und Herrn Prof. Dr. Fischer für die Betreuung meiner Promotion. Ganz besonders dankbar bin ich Frau Dr. Christina Strack für ihre kompetente Hilfestellung und Beratung und Frau Dr. Ute Hubauer für ihre freundliche Unterstützung.

Ich wäre nie Ärztin geworden, geschweige denn hätte ich eine Promotion angestrebt, hätte ich nicht einen so wundervollen Vater: Josef Epp. Ich bin ihm unendlich dankbar.

7.3. Curriculum Vitae

Brauhausstraße 9, 13086 Berlin

rebekka.epp@googlemail.com

Tel. 01717497329

Geboren am 02. Februar 1990 in Memmingen

Facharztausbildung

Seit Januar 2018 **Assistenzärztin in der Allgemein- und Viszeralchirurgie**
Caritas-Klinik Maria Heimsuchung in Pankow, Berlin

Ausbildung

Juni 2017 **Approbation**
3.Staatsexamen, Note 2

Oktober 2015 **2.Staatsexamen, Note 2**

September 2012 **1.Staatsexamen, Note 1**

10/2010 – 06/2017 **Medizinstudium an der Universität Regensburg**

09/2000 – 06/2009 **Abitur am Bernhard-Strigel-Gymnasium Memmingen**
Abitur (Endnote 1,2)
Leistungskurse: Französisch, Geschichte-Sozialkunde

Praktisches Jahr

01/2017 – 04/2017 **Anästhesie**
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg

09/2016 – 12/2016 **General Surgery**
Mayo University Hospital, Castlebar, Irland

05/2016 – 09/2016 **Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie**
Klinik Hirslanden Zürich, Schweiz

Famulaturen

März 2015	Notfallmedizin Hôpital de Louandjili, Pointe Noire, Republik Kongo
Februar 2015	Notfallmedizin ZNA Klinikum Kempten
März 2014	Kinderchirurgie CHU Point-à-Pitre, Guadeloupe
September 2013	Neurologie Klinikum Memmingen
März 2013	Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie Franziskus-Hospital Köln

Weiterbildung

07/2015	Praktische Übungen in der Ultraschalldiagnostik in der Chirurgie
11/2014	Wahlfach Frauenheilkunde und Geburtshilfe
10/2014 – 02/2015	EKG-Kurs für Fortgeschrittene (Innere Medizin II)
10/2014	Wahlfach Herz- und Thoraxchirurgie
04/2013 – 07/2013	Wahlfach Notfallmedizin

Stipendien

04/2012 – 04/2017	Stipendium des Cusanuswerks, Begabtenförderung der katholischen Kirche in Deutschland
-------------------	---

Engagement

02/2016 – 04/2016	Ökumenisches Netz für Zentralafrika (Berlin), politische Lobbyarbeit für Menschenrechte und Demokratisierung
2013 – 10/2015	Offene Behindertenarbeit der Lebenshilfe Regensburg
07/2012 – 07/2013	Mitglied des Pfarrgemeinderats der Katholischen Hochschulgemeinde Regensburg
09/2009 – 08/2010 2006 – 2009	“weltwärts”-Freiwilligeneinsatz in der Republik Kongo Jugendgruppenleitung in der Pfarrjugend Bad Grönenbach

Sprachkenntnisse

Französisch, Englisch Fließend in Wort und Schrift

Italienisch, Kituba Grundkenntnisse

Interessen

Politik, Literatur, Bergsport

R. Epp

Berlin, den 6. November 2018