



Det helsevitenskapelige fakultet

## **Er en-avlednings elektrokardiografi assosiert med hjerteinfarkt hos yngre og middelaldrende kvinner og menn? En prospektiv kohortstudie, Tromsøundersøkelsen 1986/87.**

**Brita Aalstad**

*MED-3950 masteroppgaven/Kull 2016 Tromsø. Profesjonsstudiet i medisin, juni 2021.*

Hovedveileder: Tom Wilsgaard, professor Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø.

Biveileder: Maja-Lisa Løchen, professor Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø og overlege ved Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge.

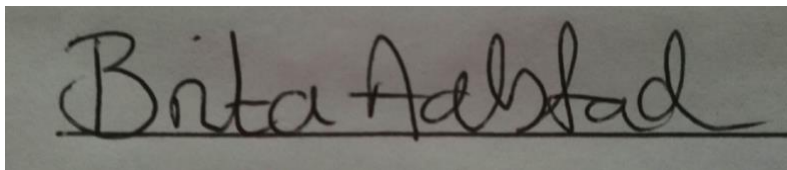
# 1 Forord

Jeg tok kontakt med overlege i hjertemedisin ved Universitetssykehuset Nord-Norge og professor ved Institutt for samfunnsmedisin (ISM) ved universitet i Tromsø (UiT) Maja-Lisa Løchen sommeren 2019 med spørsmål om hun kunne tenke seg å være min veileder i min masteroppgave med EKG som tema. Dette fordi jeg ville lære mer om elektrokardiografi (EKG), samt at Løchen var min veileder på 2.-årsoppgaven. Hun sa ja til å være min biveileder, kom med forslag til oppgave, samt at hun foreslo professor ved ISM UiT Tom Wilsgaard som hovedveileder. Han sa ja til å være min hovedveileder, med hovedansvaret for det statistiske arbeidet. Løchen skulle hjelpe meg med protokoll, søknader og manuskriptveiledning.

Hensikten med denne masteroppgaven er å se nærmere på EKG og dens assosiasjon med hjerteinfarkt. Datamaterialet er hentet fra den tredje Tromsøundersøkelsen. (Tromsø 3). Det er ikke mottatt noen form for finansiering til dette prosjektet.

Jeg er veldig fornøyd med samarbeidet med mine veiledere og vil derfor takke dem for fantastisk hjelp og veiledning. Jeg vil også takke June Audsdotter Stafsnes for hjelp til kildehenvisning, Gunhild Helsvig for litteratursøking, Nadia Amjed for statistikkhjelp, Kari Aalstad for korrekturlesning og Succora Nordin for diskusjon og motivasjonshjelp.

Bodø februar 2021.

A photograph of a handwritten signature in black ink on a light-colored background. The signature reads "Brita Aalstad" in a cursive script. The name is written on a horizontal line.

Brita Aalstad



# Innholdsfortegnelse

1	Forord .....	I
2	Sammendrag .....	V
3	Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser .....	vi
4	Innledning.....	1
4.1	Hjerteinfarkt .....	1
4.2	Elektrokardiografi .....	1
4.3	Forskjeller mellom kvinner og menn .....	3
4.4	Litteratursøk .....	3
4.5	Tidligere litteratur .....	4
4.6	Formål/problemstilling .....	6
5	Materiale og metode .....	6
5.1	Tromsøundersøkelsen.....	6
5.2	Studiepopulasjon .....	7
5.3	Variabler.....	7
5.4	Oppfølging .....	8
5.5	Endepunktregisteret.....	8
5.6	Statistiske metoder .....	9
5.7	Etikk .....	9
5.8	Arbeidsprosessen.....	10
6	Resultater.....	10
6.1	Infarkt og QRS-komplekset i forhold til kjønn .....	11
6.2	Infarkt og T-bølgeamplituden i forhold til kjønn .....	11
6.3	Infarkt og QRS-komplekset i forhold til alder .....	12
6.4	Infarkt og T-bølgeamplituden i forhold til alder .....	12
6.5	Kjønnsforskjeller .....	12
6.6	Aldersforskjeller .....	12

6.7	Interaksjon mellom QRS-kompleks og T-bølge med alder og kjønn. ....	13
6.8	HR per standardavvik (SD) .....	13
7	Diskusjon.....	13
7.1	QRS-komplekset .....	14
7.2	T-bølgen .....	15
7.3	Oppgavens sterke og svake sider .....	16
7.4	Implikasjon av funnene .....	16
8	Konklusjon .....	17
9	Referanser.....	18
10	Vedlegg .....	20
10.1	Tabeller.....	20
10.1.1	Tabell 1 .....	20
10.1.2	Tabell 2.....	21
10.1.3	Tabell 3.....	21
10.1.4	Tabell 4.....	22
10.1.5	Tabell 5.....	22
10.2	Figurer .....	23
10.2.1	Figur 1 .....	23
10.2.2	Figur 2 .....	23
10.2.3	Figur 3 .....	24
10.2.4	Figur 4 .....	24
10.3	Kunnskapsevaluering .....	25

## 2 Sammendrag

### Introduksjon

Bakgrunnen for oppgaven er at det finnes lite forskning på assosiasjon av hjerteinfarkt ved elektrokardiografi hos kvinner. Formålet er derfor å studere sammenhengen mellom EKG avledning I og hjerteinfarkt hos hjertefriske yngre og middelaldrende kvinner og menn.

### Material og metode

Datamaterialet til denne prospektive kohortstudien er hentet fra den tredje Tromsøundersøkelsen (Tromsø 3), fra 1986-87. De som hadde infarkt før studiestart, flyttet, hadde ufullstendig EKG eller ikke var i aldersgruppene 20-56 år (kvinner) og 20-61 år (menn) ble ekskludert. Dette gav en deltagelse på 15057 personer. Det er brukt Cox proporsjonale hasard modell til å estimere Hasard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI) for assosiasjonen mellom EKG-variablene og hjerteinfarkt. Data for hjerteinfarkt er hentet fra Tromsøundersøkelsen sitt lokale endepunktregister, og oppfølgingsperioden var til 31. desember 2014.

### Resultat

Gjennomsnittlig alder (standardavvik) var 34,5 (10,0) for kvinner og 36,4 (11,2) for menn. I denne studien fikk totalt 7,6 % av deltagerne infarkt i observasjonsperioden (antall (n)=1150). Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 21,7 år. Hovedfunnene var at kvinnene hadde mer enn 6 ganger økt risiko for infarkt ved QRS-kompleks  $\geq 120$  millisekund (ms), sammenlignet med referansegruppen  $< 80$  ms (HR 6,72, 95 % KI 2,46-18,36). Estimater for menn var ikke signifikant (HR 1,32, 95 % KI 0,76-2,30). Interaksjonstesten viste signifikant forskjell mellom kvinner og menn ( $p=0,02$ ). Mennene med T-bølgeamplitude  $\geq 0,35$  millivolt (mV) hadde 17 % redusert risiko sammenlignet med referansegruppen  $<0,20$  mV (HR 0,83, 95 % KI 0,70-1,00), mens estimatet for kvinner ikke var signifikant (HR 0,91, 95 % KI 0,64-1,28). Det er ikke signifikant forskjell mellom kvinner og menn,  $p= 0,84$ .

### Konklusjon

Studien viser at middelaldrende kvinner har en 6 ganger økt risiko for hjerteinfarkt, ved et QRS-kompleks med varighet på  $\geq 120$  ms. For menn fant vi at en T-bølgeamplitude på  $\geq 0,35$  mV gav en redusert infarktrisiko. Denne studien er med på å kunne gi økt kunnskap om risikoen for hjerteinfarkt ved bruk av EKG hos deltagere i Tromsøundersøkelsen, men mer forskning på området er nødvendig.

### **3 Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser**

DPU:	Data- og publiseringsutvalget i Tromsøundersøkelsen
EKG:	Elektrokardiografi
HR:	Hasard ratio
HDL:	High density lipoprotein
ISM:	Institutt for samfunnsmedisin
KI:	Konfidensintervall
KMI:	Kroppsmasseindeks
mm:	Millimeter
mS:	Millisekund
mV:	Millivolt
n:	Antall
UiT:	Universitet i Tromsø Norges arktiske universitet

## 4 Innledning

Denne masteroppgaven er inspirert av tidligere arbeid av Løchen et al. og artikkelen "Can single-lead computerized electrocardiography predict myocardial infarction in young and middle-aged men?" fra 1999. Artikkelen omhandler om man kan predikere hjerteinfarkt ved bruk av elektrokardiografi avledning I. Da dette arbeidet ble gjennomført var det ikke nok hjerteinfarktendepunkter for kvinner i den tredje Tromsøundersøkelsen (Tromsø 3) til å inkludere dem i studien (1). Dette kan forklares av at kvinner får hjerteinfarkt senere enn menn, i gjennomsnitt 10 år senere (2). Det som kom frem i arbeidet til Løchen et al. (1) var at T-bølgeamplituden var en uavhengig prediktor for fremtidige hjerteinfarkt, og det var en økende risiko for hjerteinfarkt når amplituden til T-bølgen avtok og når lengden av QRS-komplekset økte. Når begge variablene ble inkludert i en multivariabel-analyse, var T-bølgeamplituden som prediktor for hjerteinfarkt signifikant, mens dette ikke var tilfellet for lengden av QRS-komplekset. Det er nå tilstrekkelig antall endepunkter for kvinner, slik at i denne masteroppgaven vil vi nå undersøke om hjerteinfarkt kan assosieres med EKG-variable for både kvinner og menn, hos hjertefriske personer.

### 4.1 Hjerteinfarkt

Hjerteinfarkt oppstår når hjertemuskelen eller deler av den ikke får nok oksygen. Dette skjer når en eller flere av koronararteriene er okkludert av en trombe. Symptomene på dette kan være brystmerter og pustevansker. Dersom koronararterien ikke gjenåpnes kan hjertemuskelen død lokalt (3). Den viktigste patofysiologiske årsaken til hjerteinfarkt er arteriosklerose. Ved arteriosklerose vil det kunne dannes plakk bestående av en fibrøs kappe. Plakkene kan rupturere og det vil kunne frigjøres trombotisk materiale. Dette vil kunne aktivere trombocytter, som igjen kan danne tromber, og trombene kan okkludere koronararteriene og gi hjerteinfarkt. De viktigste risikofaktorene for hjerteinfarkt er kjønn, arv, alder, diabetes, abdominal fedme, røyking, stress, hypertensjon, høyt kolesterol, høyt alkoholinntak, lite fysisk aktivitet og lite inntak av grønnsaker/frukt (4). Den vanligste dødsårsaken i Norge i dag er kreft, mens den nest vanligste dødsårsaken er hjerte- og karsykdom (5). I 2017 ble det ifølge norsk hjerteinfarktregister registrert totalt 12705 infarkter, og 64 % av disse var hos menn (6).

### 4.2 Elektrokardiografi

EKG er et diagnostisk verktøy som brukes for å si noe om hjertets funksjon og spesielt den elektriske aktiviteten, ved hjelp av elektroder som analyserer spenningsforskjeller i hjertet.



Eksempler på hjertesykdom der EKG er viktig for diagnostikken er hypertrofi, blokkeringer, hjerteinfarkt, endring i elektrisk aktivitet og impulsutbredelse. Fire elektroder festes på pasientens armer og ben. Disse utgjør til sammen tre avledninger som benevnes bipolare standardavledninger og sees på EKG som avledning I, II, III. De utgjør også tre forsterkende unipolare avledninger som på EKG-et sees som aVR, aVF og aVL (7). Det festes også på seks elektroder på pasientens brystkasse over hjertet. Disse gir oss avledningene V1-V6. Det er viktig at elektrodene plasseres riktig (8).

De ulike avledningene gir en orientering om hvor i hjertet skaden kan sitte. Avledning I, II og aVF kalles nedreveggsavledninger og viser hjertets nedre del. V1-V6 kalles fremre-veggsavledningene og gir et bilde av hjertes fremre del. I, aVL, V5 og V6 kalles de laterale avledningene og viser hjertes sidevegg (2).

EKG benevnes med bølger og intervaller/segment og bokstavene som brukes er P, Q, R, S og T. P-bølgen er atriets depolarisering, og man ser ikke atriens repolarisering på EKG. QRS-komplekset er ventrikelens depolarisering. T-bølgen er ventrikelens repolarisering. Q-takken er depolarisering av hjertes septum, R-takken er depolarisering fra purkinjefibrene og til myokardets ytterside, mens i S-takken er det hjertets basis som depolariseres (figur 1). PQ-tiden/intervallet viser tiden et aksjonspotensial bruker fra sinusknuten over til ventrikkelen (7).

Det anbefales å ha en systematisk tolkning av EKG-et, med rytme, frekvens, regelmessighet, og utseende av de ulike kompleksene, men dette er ikke tema for denne oppgaven. Normalverdiene i ms er: P-bølge < 120, QRS < 120, PQ-tid 120-200 (9).

Diagnostiske kriterier for hjerteinfarkt ved bruk av EKG er: negativ T bølge, patologisk Q-bølge, tap av R-bølge og elevasjon av ST-segmentet. I de fleste avledninger er T-bølgen positiv, men i avledning III og aVF kan det forekomme negativ T-bølge. Det kan tyde på et gjennomgått transmuralt infarkt dersom man i samme avledning har en T, pluss Q-tak-utvikling. En alenestående negativ T-bølge kan indikere subendokardielt infarkt (10). Normalt skal QRS-komplekset og T-bølgen gå samme vei, men i avledning III kan det som nevnt være normalt med invertert T-bølge. I de andre avledningene kan en invertert T-bølge tyde på grenblokk, hypertrofi, kardiomyopati, iskemi eller hjerteinfarkt (4). Elevasjon av ST-segmentet kan tyde på akutt hjerteinfarkt og kriteriet for dette er  $\geq 1$  millimeter (mm) ST-elevasjon i minst to avledninger. I avledning V2 -V3 er det høyere krav og disse er

forskjellige mellom menn og kvinner. For kvinner gjelder  $\geq 1,5$  mm i avledning V2-V3, mens for menn er det også aldersjusterte verdier i V2-V3: Menn  $< 40$  år: ST-hevning  $\geq 2$  mm, menn  $>40$  år: ST-hevning  $\geq 2,5$  mm. Forlenget varighet av QRS-komplekset kan skyldes ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi, ventrikulære ekstrasystoler, høyre og venstre grenblokk (9).

### **4.3 Forskjeller mellom kvinner og menn**

Det er noen forskjeller mellom kvinner og menn, også når det gjelder hjerteinfarkt. Det er en aldersforskjell når hjerteinfarkt oppstår. Kvinner får i gjennomsnitt infarkt 10 år senere enn menn, og de har en lavere dødelighet (4). Menn har også en dobbelt så stor risiko for få hjerteinfarkt som det kvinner har (11). Men disse funnene kan ikke forklares av allerede kjente riskofaktorer. Ved økende alder utjevnes forskjellene noe, men de varer livet ut (11).

Kvinnene skiller seg fra menn ved at de kan oppleve andre typer symptomer som omtales som stille infarkt (12), samt at kvinner oftere enn menn ikke opplever brystmerter ved hjertesykdom (13). Det påpekes også her at for kvinner gir de ikke-invasive undersøkelsene en diagnostisk sikkerhet som er dårligere enn hos menn.

### **4.4 Litteratursøk**

Da prosjektet var under planlegging høsten 2019, startet arbeidet med å finne relevant litteratur. Det var litt vanskelig å finne egnete artikler i starten, men med litt hjelp fra ansatte ved biblioteket ved UiT var arbeidet i gang og det ble gjort et forsøk på søk etter artikler. Jeg fikk i tillegg tilsendt relevant litteratur fra min veileder Løchen i denne perioden. Da jeg gjennomførte de statistiske analysene sommeren 2020, fikk jeg en mer dyptgående forståelse for oppgavens tema, og fant ut at litteratursøket skulle gjennomføres på nytt. Her fikk jeg bistand fra universitetsbibliotekar June Audsdotter Stafsnes, ved Universitetsbiblioteket ved Høgskulen på Vestlandet. For hjelp til søket ble «Litteratursøk, ei teoretisk tilnærming» (JA. Stafsnes, personlig meddelelse) og Ovid-baser fra Universitetet i Oslo benyttet (14).

Litteratursøket ble gjennomført i Ovid den 16.07.2020 og resulterte i 296 artikler. Ved tittel og abstrakt-gjennomgang ble 12 artikler plukket ut. Medical Subject Headings som ble benyttet var «cohort studie, electrocardiography, myocardial infarction, coronary disease, sudden death risk, risk factors, mortality risk», samt nøkkelord med: «Prediction, prospective, T-wave og QRS-complex/duration». Hovedfunn fra noen av artiklene gjennomgås nedenfor.

## 4.5 Tidligere litteratur

I artikkelen til Løchen et al. (1) som er artikkelen som denne oppgaven er inspirert av, undersøkte man prediksjon av hjerteinfarkt ved bruk av EKG hos menn, da det ikke var nok endepunkter for hjerteinfarkt hos kvinner i 1999. Det var det samme datamaterialet ved studiestart fra Tromsø 3 som ble benyttet i deres og i denne oppgaven. Det var i deres studie brukt T-bølgeamplitude og varighet av QRS-komplekset som undersøkelsesvariabler, Cox proporsjonale hasard modell ble brukt som statistisk metode, og det ble justert for konfunderende variabler. I Løchens et al. arbeid brukte de samme mannlige deltagere ved studiestart som i vår studie, men studien hadde ulik oppfølgingstid og studien inkluderte ikke kvinner.

Estimatene viste at minkende T-bølgeamplitude og økende varighet av QRS-komplekset gav økt risiko for hjerteinfarkt. T-bølgeamplitude på  $\geq 0,35$  mV gav en redusert risiko med HR lik 0,55 (p for lineær trend 0,036) i forhold til T-bølgeamplitude  $< 0,20$  mV. Varighet av QRS-komplekset  $\geq 120$  ms gav en økt risiko med HR lik 3,74 (p for lineær trend 0,015) sammenlignet med QRS-varighet  $< 0,80$  ms. Når T-bølgeamplituden og varigheten til QRS-komplekset ble analysert i multivariabelanalyse var T-bølgen fortsatt signifikant som prediktor, mens varigheten av QRS-komplekset ikke lenger var en signifikant prediktor for hjerteinfarkt. Konklusjonen deres var at en-avlednings EKG er en metode som kan være med å gi en bedre vurdering av den relative risikoen for hjerteinfarkt.

I en prospektiv kohortstudie av Kurl et al. fra 2012 (15) har forfatterne sett på varigheten til QRS-komplekset som en prediktor for plutselig hjertedød hos finske menn mellom 42-60 år. Konklusjonen i studien ble at varighet av QRS-komplekset var en uavhengig prediktor for plutselig hjertedød, og at dette muligens kan brukes til å anslå risiko for plutselig hjertedød i den generelle befolkningen. QRS-kompleksets varighet ble undersøkt som en kontinuerlig variabel, og QRS-varigheten ble delt inn i fem kategorier med  $< 96$  ms som den laveste og  $\geq 110$  ms som den høyeste. Hasard ratio er benyttet som effektmål. Deltagere ble ikke ekskludert pga. tidligere infarkt, men analysene er justert for konfunderende variabler, blant annet tidligere infarkt. Estimatene viste at de som hadde QRS-kompleks med varighet  $\geq 110$  ms hadde 2,5 ganger økt risiko for plutselig hjertedød sammenlignet med dem som hadde et QRS-kompleks med varighet  $< 0,96$  ms (HR 2,5, 95 % KI 1,38-4,55). Når personer med tidligere infarkt ved studiestart ble ekskludert, endret ikke risikoen for plutselig hjertedød seg. Forfatterne viste også at en økning på 10 ms i QRS-varighet gav 27 % høyere risiko for

plutselig hjertedød (HR 1,27, 95 % KI 1,14-1,40). Her var også de med QRS-varighet  $\geq 120$  ms inkludert, men estimatet var nesten de samme når disse også var utelatt. Når kun de uten kjent hjertesykdom ved studiestart ble analysert, fant man at 10 ms økning i QRS-kompleksets varighet gav en 23 % økt risiko for plutselig hjertedød (HR 1,23, 95 % KI 1,07-1,42).

I arbeidet til Terho et al. (16) fant forfatterne at EKG er et nyttig verktøy for å predikere plutselig hjertedød, og at økende antall EKG-funn var assosiert med økende risiko for plutselig hjertedød. I denne studien ble både finske kvinner og menn i alderen 31-61 år uten tidligere hjerteinfarkt inkludert. Det ble ikke gjort separate analyser for kvinner og menn, men estimatene ble justert for kjønn og andre konfunderende variabler. Deltagerne ble fulgt opp etter 10 og 30 år. Ved 10-års oppfølging var QRST-vinkel  $> 100^\circ$ , venstre ventrikkelhypertrofi, T-bølgeinversjon og varighet av QRS-komplekset  $\geq 110$  ms av størst betydning som prediktor for plutselig hjertedød. Ved oppfølgingen etter 30 år var det QRS-vinkel  $> 100^\circ$ , venstre ventrikkelhypertrofi og tidlig repolarisering som var de sterkeste prediktorene for plutselig hjertedød. I denne studien ble QRS-varighet  $\geq 110$  ms satt som mål for økt varighet og målingene ble gjort i avledning II eller V5. Ved oppfølgingen etter 10 år gav varighet av QRS-komplekset  $\geq 110$  ms i en multivariabel analyse en HR for plutselig hjertedød på 3,09 (95% KI 1,27-7,52). Etter 30 års oppfølging fant man en HR på 1,57, men denne var ikke signifikant. For T-bølgeinversjon så man samme mønster; Ved 10 års oppfølgingen var HR signifikant ved multivariabel analyse (HR 2,98, 95 % KI 1,30-6,79), mens ved 30-års oppfølgingen var estimatet ikke signifikant.

I arbeidet til Deen et al. (17) ble varighet av QRS-komplekset og risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom hos personer uten kjent hjertesykdom undersøkt. Studiepopulasjonen var hjertefriske indisk-amerikanske menn og kvinner i alderen 45-74 år, med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 17,2 år. Disse kategoriene for QRS-kompleksets varighet ble benyttet for begge kjønn: 85-88 ms (referanse), 89-96 ms, 97-104 ms og  $\geq 105$  ms. Det ble i tillegg laget en ekstra inndeling for kvinner: 64-80 ms (referanse), 81-84 ms, 85-88 ms, 89-99 ms og  $\geq 100$  ms. Deres konklusjon var at QRS er en uavhengig prediktor for hjertesykdom hos kvinner. Etter justering for konfunderende variabler fant de ut at kvinnene hadde en økt risiko for kardiovaskulær sykdom (HR 1,6, 95 % KI 1,1-2,4) og hjerteinfarkt (HR 2,1, 95 % KI 1,0-4,7) dersom de var i gruppen med QRS  $\geq 105$  ms, sammenlignet med gruppen 64-84 ms. For gruppen der varigheten av QRS-komplekset var  $\geq 100$  ms, var ikke estimatene

signifikante. Hos mennene var det ikke signifikante estimater for økt risiko for kardiovaskulær sykdom.

Mye av den gjennomleste litteraturen viser til at invertert T-bølge gir en økt risiko for infarkt (18, 19). I vår studie har vi sett på T-bølgens amplitude i mV. Det har vært vanskelig å finne litteratur som har sett på T-bølgeamplituden i mV og ikke i mm eller invertert T-bølge. I en nederlandsk studie fra 1995 har Dekker et al. (20) sett på T-bølgeamplitudes rolle for å predikere hjerteinfarkt, angina pectoris, hjertesykdom og død av hjerterelatert årsak. I denne artikkelen ble ikke deltagerne ekskludert pga. tidligere infarkt. Deltagerne var i utgangspunktet middelaldrende, men noen år før studiens slutt ble det lagt til deltagere fra samme populasjon, slik at studien også omfattet eldre menn. T-bølgevariablene ble delt inn i følgende grupper for avledning I:  $< 0,05$  mV (referanse),  $0,05-0,15$  mV og  $\geq 0,15$  mV. De fant at middelaldrende og eldre menn som hadde en T-bølgeamplitude på  $> 0,15$  mV hadde en lavere risiko for å få hjerteinfarkt, plutselig død eller død av hjerterelatert årsak (HR 0,5, 95 % KI 0,2-1,0), enn de som hadde en T-bølgeamplitude mellom  $0,05-0,15$  mV.

Ved gjennomlesning av litteraturen er det mye som omhandler prediksjon av hjerteinfarkt med inkluderte personer med tidligere hjerteinfarkt og eller hjertesykdom, og flere av artiklene inkluderer kun menn (21, 22). Dette er noe av inspirasjonen og foranledningen til denne oppgaven.

## **4.6 Formål/problemstilling**

Formålet med oppgaven er å studere sammenhengen mellom EKG og hjerteinfarkt. Problemstillingen er formulert som «Er en-avlednings elektrokardiografi assosiert med hjerteinfarkt hos yngre og middelaldrende kvinner og menn?»

## **5 Materiale og metode**

### **5.1 Tromsøundersøkelsen**

Tromsøundersøkelsen er en befolkningsundersøkelse som startet i Tromsø i 1974, og det har til nå vært gjennomført syv tverrsnittundersøkelser, den siste i 2015-16. Bakgrunnen for undersøkelsen var å finne ut hvorfor det var en økt dødelighet av hjerte- og karsykdommer i forhold til landsgjennomsnittet. Den er i de senere undersøkelsene blitt utvidet til å involvere flere sykdommer. I den første Tromsøundersøkelsen var det kun menn som deltok, mens

kvinner ble inkludert fra Tromsø 2 i 1979-80. Det er over 45000 personer som har deltatt minst en gang (23).

## 5.2 Studiepopulasjon

Denne studien tar utgangspunkt i Tromsø 3, som ble gjennomført i 1986-87. Det var 10963 menn og 10863 kvinner som deltok og det var 75 % deltagelse. Kvinnene var 20-56 år og født mellom 1930-1966, mens mennene var mellom 20-61 år og født i 1925-1966. I tillegg ble 10 % av ungdom 12-19 år tilfeldig utvalgt, samt noen deltagere fra et familieinversjonsprosjekt ble også invitert (24), men disse gruppene er ikke med i denne studien.

## 5.3 Variabler

De utvalgte deltagerne fikk invitasjon og et spørreskjema i posten. Dette skulle de medbringe til undersøkelsesdagen. Her var det et utvalg spørsmål om livsstil og helse. Deltagerne fikk med seg et spørreskjema de skulle ta med hjem og ettersende i posten (24).

Ut fra variabellisten til Tromsø 3 ble det valgt 18 variabler til denne oppgaven; Alder, kjønn, kroppsmasseindeks (KMI), total kolesterol, high density lipoprotein (HDL), tidligere hjerteinfarkt, systolisk blodtrykk, Q, R, S-lengde, positiv og negativ T-bølgeamplitude, hvilepuls, røyking, blodtrykksenkende behandling, angina pectoris, antall daglige kaffekopper og fysisk aktivitet (25). I tillegg koblet vi til data om førstegangs hjerteinfarkt fra Tromsøundersøkelsens endepunksregister.

Disse variablene ble målt på undersøkelsesdagen; Høyde, vekt, total kolesterol og HDL er målt i mmol/L, systolisk blodtrykk er målt i mmHg, der vi brukte gjennomsnitt av andre og tredje måling (25). Det ble tatt et elektronisk en-avlednings EKG, avledning I. Deltagerne var sittende under prosedyren og fikk plassert en elektrode på hvert av håndleddene, i tillegg til en i pannen (1). Til denne oppgaven har vi valgt ut; QRS bølgens lengde (ms) og T-bølgeamplituden (mV). Da EKG-et ble tatt, ble det også registrert hvilepuls som slag per minutt. Ved hjelp av spørreskjemaer fikk deltagerne disse spørsmålene; «Røyker du daglig?» (ja/nei), «bruker du blodtrykksenkende behandling?» (ja/nei), «har du eller har du hatt hjerteinfarkt?» (ja/nei), «har du eller har du hatt angina pectoris?» (ja/nei). Disse variablene er i tabell 1 definert som svar «ja» på disse spørsmålene. Deltagerne fikk også spørsmål om antall kaffekopper daglig (ingen eller  $\leq 1$ , 1-4, 5-8 eller  $\geq 9$ ). Fysisk aktivitet det siste året ble definert ut fra følgende spørsmål: Bevegelse og kroppslig aktivitet i fritiden. Dersom aktiviteten varierer mye mellom sommer og vinter, ta et gjennomsnitt (leser, ser på TV eller

annen sittestillende aktivitet/går, sykler eller bevegelse minst 4 timer i uken/mosjonsidrett, tyngre hagearbeid minst 4 timer i uken/hard trening eller konkurranseidrett regelmessig og flere ganger i uken. Kjønn (kvinner/menn) og alder (5-årsgrupper) er også inkludert (25).

Variablene Q, R og S ble i analysene slått sammen til en variabel for QRS-komplekset. Så ble QRS-variabelen delt i fire grupper, basert på varighet av QRS-komplekset, i ms ( $< 80$ , 80-89, 90-119,  $\geq 120$ ). Positiv og negativ T-bølgeamplitude ble slått sammen til T-bølgeamplitude og gruppert i tre grupper basert på amplitude i mV ( $< 0,20$ , 0,20-0,34,  $\geq 0,35$ ).

Gruppeinndelingen er den samme som i arbeidet til Løchen et al. (1).

## 5.4 Oppfølging

I Tromsø 3 var det totalt 21826 deltagere, 10963 menn og 10863 kvinner. Ved utlevering av datasettet var det totalt 21758 aktuelle deltagere, 10935 menn og 10823 kvinner.

I denne oppgaven var vi interessert i kvinner 20-56 år og menn 20-61 år. Derfor ble alle som ikke var i disse alderskategoriene ekskludert, totalt 1168 personer. De som ikke hadde tatt EKG eller der EKG-et ikke hadde alle eksakte verdier ble også ekskludert. Dette utgjorde 5359 personer. De som hadde tidligere infarkt ble ekskludert, dette var totalt 148 personer. I tillegg ble de som var registrert flyttet fra Tromsø kommune før oppmøtedato ekskludert. Dette var 26 personer. I denne oppgaven var det totalt 15057 deltagere, 7506 menn og 7551 kvinner. Oppfølgingstid ble beregnet fra dato for deltagelse i Tromsø 3 (1986-87) til første dato av hendelsene flytting fra Tromsø kommune, død, hjerteinfarkt eller studiens slutt som var 31.12.2014 (figur 2).

## 5.5 Endepunktregisteret

Vi søkte opprinnelig om disse variablene fra endepunktregistrerte: Dato for død, dato flyttet, hjerteinfarkttype, og dato for hjerteinfarkt. Data- og publiseringsutvalget (DPU) mente dette ikke ble et tilstrekkelig anonymisert datasett, grunnet muligheten for bakveisidentifisering. Dette var hovedsakelig grunnet det relativt lave antallet kvinner med infarkt i perioden. Det ble derfor fra endepunktregisteret utlevert data for infarkt, flytting og død, per år og uten eksakt dato. I endepunktregisteret er det validerte diagnoser for hjerteinfarkt hentet fra dødsattester, obduksjonsrapporter samt pasientjournaler. Dette arbeidet er utført av en uavhengig komité med spesiell kompetanse (11).

## 5.6 Statistiske metoder

Deskriptiv statistikk for studiedeltagerne er presentert for kvinner og menn med gjennomsnitt og standardavvik eller prosent og antall (tabell 1). Cox proporsjonale hasardmodell ble benyttet til å studere assosiasjonen mellom EKG-variablene og hjerteinfarkt. Dette er den mest brukte regresjonsmetoden når man skal arbeide med overlevelsedata (26). Hasard ratio med tilhørende 95% KI ble brukt som effektmål for å se om QRS-kompleksets varighet og T-bølgeamplituden er risikofaktorer for hjerteinfarkt. QRS-kompleksets varighet og T-bølgeamplituden ble inkludert både som kontinuerlige og kategoriske variabler i separate modeller.

Det ble gjennomført analyser for menn og kvinner separat, men også samlet for begge kjønn. I de samlede modellene ble det inkludert to-veis kryssprodukt mellom kjønn og EKG-variablene for å teste for interaksjon. Estimater for disse ble oppgitt som p-verdi for kjønnsforskjeller (tabell 4). I tillegg ble det gjort analyser der studiepopulasjonen ble delt i aldersgruppene  $<50$  år eller  $\geq 50$  år, samt samlet for å teste for interaksjoner mellom alder og EKG-variablene (tabell 5). I de første analysene ble disse aldersgruppene også analysert separat for kjønn (estimat ikke oppgitt). For QRS-variabelen var det ingen signifikante estimater og for T-bølgevariabelen var det kun to signifikante estimater i gruppen for menn. Det ble derfor kjørt nye analyser med denne aldersfordelingen for kvinner og menn samlet. Det ble vurdert ulike aldersgrupperinger, men for å få nok infarkttilfeller i hver gruppe ble  $<50$  år eller  $\geq 50$  år benyttet som inndeling. Signifikansnivået ble satt til  $p < 0,05$ . Alle HR'er ble estimert i aldersjusterte og multivariabel-justerte modeller, hvor mulige konfunderende variabler var systolisk blodtrykk, KMI, totalkolesterol, HDL, tidligere hjerteinfarkt, tidligere angina pectoris, tidligere blodtrykksbehandling, fysisk aktivitet, røyking, kaffeinntak og hvilepuls. For grafisk fremstilling ble det benyttet stratifiserte coxmodeller, med kumulativ insidens for hjerteinfarkt per år for hver kategori av EKG-variablene, både for T-bølgeamplitude og QRS-kompleksets varighet (figur 3 og 4). Den proporsjonale hasardantakelsen ble verifisert ved å studere log – log av overlevelseskurver fra stratifiserte Coxmodeller stratifisert på kategorier av EKG-variablene. Statistikkpakken som er benyttet er IBM Statistical Package for the Social Science for Mac, versjon 26,0.

## 5.7 Etikk

Grunnet ny lovgivning er det som hovedregel nødvendig med en godkjenning i Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk for bruk av data fra



Tromsøundersøkelsen til forskningsprosjekter. For mastergradsprosjekter med anonyme datasett kan det gis unntak dersom man inkluderer få variabler som umuliggjør identifisering av deltakerne (23). Vi valgte derfor å søke med kun 19 variabler, der alder var definert i 5 års grupper. Vi sendte vår søknad til DPU 29.11.2019, og den ble behandlet 05.12.2019. Vedlagt i søknaden var det 19 variabler, samt data for hjerteinfarkt fra endepunktregisteret. DPU var positive til prosjektet, men vi fikk midlertidig avslag. Dette var fordi vi søkte om anonyme data og en av variablene var diabetes. I Tromsø 3 var det få personer som hadde diabetes. Så for å sikre anonymitet måtte vi revidere protokollen ved å fjerne diabetes fra variabellista, samt definere de konfunderende variablene mer nøyaktig i prosjektbeskrivelsen. Endringene ble foretatt, ny søknad oversendt DPU 06.01.2020, og 22.01.2020 ble prosjektet godkjent av DPU med 18 inkluderte variabler. Min hovedveileder Tom Wilsgaard var ved søkertidspunktet medlem i DPU, han erklærte seg derfor inhabil da denne saken ble behandlet.

## **5.8 Arbeidsprosessen**

Sommeren 2019 tok jeg kontakt med Maja-Lisa Løchen vedrørende veiledersamarbeid om min masteroppgave. Hun takket ja til å være biveileder og prosjektleder, samt at hun kom med forslag til problemstilling og oppgave. Tom Wilsgaard ble min hovedveileder. Høsten 2019 startet prosessen med prosjektbeskrivelsen og den ble innlevert oktober samme år.

Januar 2020 ble data fra Tromsøundersøkelsen utlevert, etter søknad til DPU, og de statistiske analysene startet i juni 2020. Da dette arbeidet skulle påbegynnes, manglet det data for hjerteinfarkt fra endepunktregisteret, grunnet en misforståelse. Men takket være forespørsel fra veiledere og raskt svar fra DPU, ordnet dette seg raskt. Det statistiske arbeidet ble derfor påbegynt i juni 2020 i form av digitale møter med begge veilederne og videre detaljert analyseopplæring med Tom Wilsgaard. Skrivningen pågikk høstsemesteret 2020 og i deler av vårsemesteret 2021. Oppgaven ble ferdigstilt i februar 2021.

## **6 Resultater**

Deskriptiv statistikk fordelt på kjønn ved oppmøte gjengis i tabell 1. Ved studiestart var det totalt 15057 deltagere fordelt på 50,2% (n=7551) kvinner og 49,9 % (n=7506) menn.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid (observasjonstid) var 21,7 år.

I løpet av observasjonstiden fikk totalt 7,64 % av deltagerne hjerteinfarkt (n=1150). Det utgjorde 3,60 % (n=271) av kvinnene og 11,71 % (n=879) av mennene. Dette fremstilles i tabell 2. I tabell 3 fremstilles frekvensforelding for alder og infarkt i forhold til kjønn.

## **6.1 Infarkt og QRS-komplekset i forhold til kjønn**

I tabell 4 vises HR for hjerteinfarkt, fordelt på kjønn. QRS-kompleks med varighet <80 ms er satt som referansegruppe. For kvinnene observeres mer enn seks ganger økt risiko for infarkt ved QRS-kompleksvarighet  $\geq 120$  ms (HR 6,72, 95 % KI 2,46-18,36), sammenlignet med dem som har en QRS-kompleksvarighet < 80 ms. Alle disse estimatene er justert for konfunderende variabler (systolisk blodtrykk, KMI, total kolesterol, HDL, tidligere hjerteinfarkt, tidligere angina pectoris, tidligere blodtrykksbehandling, fysisk aktivitet, røyking, kaffeinntak og hvilepuls). Når det kun ble justert for alder i analysene ble også kategorien 90-119 ms (HR 0,68, 95 % KI 0,48-0,97) statistisk signifikant forskjellig fra referansegruppen.

Hos mennene sees en noe økende risiko for infarkt i alle tre QRS-gruppene ved justering for alle de overnevnte konfunderende variablene, med størst risiko med QRS-kompleksvarighet  $\geq 120$  ms. Men ingen av disse funnene er statistisk signifikant forskjellig fra referansegruppen.

For å undersøke om HR endrer seg over tid, ble det gjennomført en tidsavhengig Coxanalyse, der det ble inkludert interaksjon mellom QRS-gruppene og oppfølgingstid dikotomisert på over 4 år, ja/nei. Dette ble gjort for at oppfølgingstiden i den ene tidsgruppen skulle sammenfalle med den Løchen et al. (1) hadde i sitt arbeide. Ved denne undersøkelsen fant vi ingen signifikant interaksjon med tid. I vår studie har vi sett en litt svakere HR enn det Løchen et al. fant (1), men vi får ingen signifikant forskjell i HR før og etter 4 år. Dette viser at det ikke er noen signifikant svekkelse av HR over tid, noe som også støttes av vår visuelle vurdering av den proporsjonale hasardantakelsen hvor vi studerte log-log av overlevelseskurver stratifisert på kategoriinndelingen av QRS.

## **6.2 Infarkt og T-bølgeamplituden i forhold til kjønn**

For både kvinner og menn var en HR < 1 for begge T-bølgegruppene med analyser justert for alle de konfunderende variablene. Hos kvinnene var ingen av estimatene signifikante. Det samme ble estimatet ved kun aldersjustering. Hos mennene derimot var det signifikant estimat ved justering for alle konfunderende variabler i gruppen  $\geq 0,35$  mV (HR 0,83, 95% KI 0,67-1,00). Det samme estimatet fremkom når det kun ble aldersjustert. Vi utførte også den samme

tidsavhengige Coxanalysen på T-bølgen som nevnt i avsnitt 6.1, med ikke signifikant interaksjon mellom T-bølgegruppene og oppfølgingstid.

### **6.3 Infarkt og QRS-komplekset i forhold til alder**

Ved justering for alle konfunderende variabler inklusive kjønn var det hos personer < 50 år ingen signifikante estimater. Når det kun ble gjort aldersjustering, var det et signifikant estimat i gruppen 90-119 ms (HR 1,29, 95 % KI 1,07-1,55).

For personer  $\geq 50$  år var det med justering for alle de konfunderende variablene, inklusive kjønn, en signifikant to ganger økt risiko for hjerteinfarkt kun for dem med QRS-kompleks  $\geq 120$  ms (HR 2,03, 95 % KI 1,10-3,75). Når det kun ble justert for alder ble i tillegg også estimatet for QRS-kompleks 80-89 ms signifikant (HR 1,35, 95% KI 1,09-1,66).

### **6.4 Infarkt og T-bølgeamplituden i forhold til alder**

For aldersgruppene < 50 år og  $\geq 50$  år var HR < 1 for begge de to øverste T-bølge-gruppene relativt til den laveste gruppen. Ved justering for alle konfunderende variabler i gruppen < 50 år var det kun gruppen  $\geq 0,35$  mV som fikk et signifikant estimat (HR 0,79, 95 % KI 0,63-1,00). Når det kun ble justert for alder ble HR noe styrket.

For personer  $\geq 50$  år var det ingen signifikante estimater ved justering for alle konfunderende variabler. Ved justering kun for alder gav det signifikante estimater i begge gruppene: 0,20-0,34 mV (HR 0,75, 95 % KI 0,57-0,99),  $\geq 0,35$  mV (HR 0,68, 95 % KI 0,55-0,84).

### **6.5 Kjønnforskjeller**

I tabell 4 vises p-verdi for kjønnforskjell for sammenligning av forskjell mellom gruppene menn og kvinner, i forhold til hjerteinfarkt og henholdsvis QRS-varighet og T-bølgeamplitude. For dem med QRS-varighet 80-89 ms var det ikke signifikant interaksjon mellom kjønnene ( $p=0,94$ ), mens det for dem med QRS-varighet 90-119 ( $p=0,02$ ) og QRS-varighet  $\geq 120$  ( $p=0,02$ ) var signifikant forskjell mellom kvinner og menn. For kjønn og T-bølgeamplitude var det ingen signifikant interaksjon med  $p=0,96$  for T-bølge 0,20-0,34 mV og  $p=0,84$  for gruppen T-bølge  $\geq 35$  mV.

### **6.6 Aldersforskjeller**

I tabell 5 fremstilles p-verdi for aldersforskjell for sammenligning av forskjell mellom gruppene < 50 år og  $\geq 50$  år, i forhold til QRS-varighet og T-bølgeamplitude. Det var ikke

signifikant interaksjon mellom aldersgruppene og QRS-varighet og T-bølgeamplitude. Effekten av QRS-varighet og effekten av T-bølgeamplitude varierte ikke signifikant mellom dem som er < 50 år og dem som er  $\geq$  50. år. For QRS-varighet var p-verdiene som følger: 80-89 ms ( $p=0,14$ ), 90-119 ms ( $p=0,66$ ) og  $\geq$  120 ms ( $p=0,25$ ). For T-bølgeamplitude var p-verdiene 0,20-0,34 mV ( $p=0,65$ ) og  $\geq$  0,35 mV ( $P=0,07$ ).

## **6.7 Interaksjon mellom QRS-kompleks og T-bølge med alder og kjønn.**

Det ble utført en treveis interaksjon mellom QRS-komplekset/alder/kjønn og T-bølgeamplitude/alder og kjønn. Dette gav p-verdiene 0,77 og 0,47.

## **6.8 HR per standardavvik (SD)**

QRS og T-bølge ble inkludert som kontinuerlige variabler og det ble gjort analyser av HR per standardavvik økning i variablene. Dette ble gjort både for kvinner og menn, samt for gruppene over og under 50 år. For kvinner og menn ble estimatene med justering av de konfunderende variablene for en kontinuerlig QRS-variabel (HR 0,99, 95 % KI 0,88-1,12) og (HR 1,02, 95 % KI 0,95-1,09).

For T-bølgen som en kontinuerlig variabel med justering for alle variabler, ble estimatet kun signifikant for mennene (HR 0,90, 95 % KI 0,84-0,97). Mens når det kun ble justert for alder ble det signifikante estimater for begge kjønn.

For gruppene < 50 år og  $\geq$  50 år ble estimatene med justering av de konfunderende variablene for en kontinuerlig QRS-variabel kun signifikante for dem < 50 år (HR 0,88, 95 % KI 0,82-0,96). Når det kun ble justert for alder ble estimatet signifikant for både < 50 år og  $\geq$  50 år; (HR 1,11, 95 % KI 1,03-1,20) og (HR 1,13, 95 % KI 1,05-1,23).

For T-bølgen som en kontinuerlig variabel med justering for alle variabler, ble estimatet kun signifikant for < 50 år (HR 0,88, 95 % KI 0,82-0,96). Når det kun ble justert for alder ble assosiasjonen signifikant i begge aldersgruppene (HR 0,78, 95 % KI 0,72-0,83) og (HR 0,85, 95 % KI 0,78-0,93).

## **7 Diskusjon**

Vi har i en prospektiv kohortstudie undersøkt muligheten for å assosiere hjerteinfarkt ved hjelp av EKG hos hjertefriske yngre og middelaldrende kvinner og menn. I denne studien fant

vi at kvinner hadde over seks ganger økt risiko for infarkt, dersom de hadde en QRS-varighet på  $\geq 120$  ms, sammenlignet med dem som hadde en QRS-varighet på  $< 0,80$  ms (HR 6,72, 95 % KI 2,46-18,36). Hos menn var det ingen slik signifikant sammenheng. Hos menn, men ikke hos kvinner, var T-bølgeamplitude på  $\geq 0,35$  mV signifikant assosiert med 17 % lavere risiko for hjerteinfarkt sammenlignet med referansegruppen (HR 0,83, 95% KI 0,670-1,00).

Vi fant at personer over 50 år med QRS-kompleks  $\geq 120$  ms hadde to ganger økt risiko for infarkt sammenlignet med dem som hadde QRS-kompleks  $< 0,80$  ms (HR 2,03, 95 % KI 1,10-3,75). Personer under 50 år hadde en 21 % redusert risiko for infarkt ved T-bølge  $\geq 0,35$  mV sammenlignet med dem med T-bølge  $< 0,20$  mV (HR 0,79, 95 % KI 0,63-1,00).

## 7.1 QRS-komplekset

Vi fant ikke signifikante estimater for økt risiko for hjerteinfarkt hos menn når det gjelder breddeforøket QRS-kompleks. Dette er i motsetning til hva Løchen et al. fant (1). Begge disse studiene har samme forsøksdeltagere ved studiestart, men de skiller seg fra hverandre ved at vår studie har lengre oppfølgingstid og således flere inkluderte infarkter. Til sammenligning fant Kurt et al. (15) at menn hadde en økt risiko for død ved økt varighet av QRS-komplekset. Imidlertid brukte de QRS-varighet  $> 110$  ms og  $< 96$  ms som høyeste og laveste kategori, i stedet for  $\geq 120$  ms og  $< 80$  ms, samt at deres endepunkt var plutselig død av hjerterelatert årsak, og at deres deltagere kunne ha hatt hjerteinfarkt ved studiestart. Deres estimat viste i motsetning til vårt, at menn med QRS-varighet  $> 110$  ms hadde en relativ risiko på 2,5 for død (HR 2,5, 95 % KI 1,38-4,55) og når analysene ble gjort på deltagerne som ikke hadde tidligere infarkt ved studiestart, ble den relative risikoen nesten uendret. De fant også at 10 ms økning i QRS-komplekst ga en 27 % økt risiko for død (HR 1,27, 95 % KI 1,14-1,40), og estimatet var omtrent uendret når man begrenset analysen for personer som ikke hadde hatt tidligere hjerteinfarkt.

Terho et al. (16) fant at menn ved kort oppfølgingstid hadde økt risiko for infarkt ved økt varighet av QRS-komplekset (HR 3,09, 95 % KI 1,27-7,52), men at estimatene ikke var signifikante ved lengre oppfølgingstid. Nå ble disse analysene gjort på både kvinner og menn samlet (kjønnsjustert), men de viste en mulig trend for menn med at kort oppfølgingstid ga økt risiko ved forlenget QRS-kompleks, men at risikoen falt noe ved lengre tids observasjon. Sannsynligvis blir andre risikofaktorer enn EKG-variablene viktigere for å predikere hjerteinfarkt hos menn når oppfølgingstiden øker.

Kvinner hadde en betydelig økt risiko ved forlenget QRS-kompleks i vår studie (HR 6,72, 95 % KI 2,46-18,36). Det har vært vanskelig å finne litteratur med de samme QRS-inndelingene og påfølgende estimater. Men i en studie av Deen et al. (17) fant de at kvinner i alderen 47-74 år hadde to ganger økt risiko for hjerteinfarkt allerede ved en QRS-bredde  $\geq 105$  ms (HR 2,1, 95 % KI 1,0-4,7). Det er i kontrast til vår studie der det ikke var noen signifikant økt risiko for hjerteinfarkt ved QRS-varighet  $< 120$  ms. Denne studien er fra en annen og mye mindre populasjon enn vår; en indisk-amerikansk befolkning i alderen 47-74 år, dvs. studien hadde eldre deltagere enn vår populasjon. Grupperingen i den amerikanske studien kan sammenlignes med vår inndeling av menn og kvinner samlet over 50 år, der menn og kvinner hadde økt risiko for hjerteinfarkt ved QRS-varighet over 120 ms. Vi fant ikke signifikante estimater for de lavere QRS-intervallene, slik tilfelle var i studien til Deen et al.

## 7.2 T-bølgen

I vår studie fant vi at en T-bølgeamplitude på  $\geq 0,35$  mV gav en redusert infarktisiko hos menn, sammenlignet med referansegruppen med HR lik 0,83 (95 % KI 0,70-1,00). Løchen et al. (1) fant også det samme, men deres funn gav til sammenligning HR lik 0,55 (p for lineær trend 0,036). Kan man på bakgrunn av dette hevde at det er en trend at den beskyttende faktoren svekkes ved lengre oppfølgingstid? For å teste dette, gjennomførte vi i vår studie en tidsavhengig Coxanalyse, for å sjekke om HR endret seg over tid. Det kunne se slik ut, men estimatene var ikke signifikante. Derfor kan vi ikke hevde at den beskyttende faktoren svekkes dersom oppfølgingstiden øker. Vi har ikke de samme data på kvinner da de ikke var inkludert i studien til Løchen et al. (1). I vår studie gav ikke analysene på T-bølgen signifikant estimat for kvinner.

Det finnes begrenset litteratur på T-bølgen og mV, men i arbeidet til Dekker et al. (20) fremkommer det at de som hadde en T-bølgeamplitude  $> 0,15$  mV hadde en lavere risiko for hjerteinfarkt, plutselig død eller død av hjerterelatert årsak (HR 0,5, 95 % KI 0,2-1,0). På den ene siden støtter dette opp om våre funn, med at en økende T-bølgeamplitude gir redusert risiko for infarkt. På den andre siden ga ikke vår studie signifikante funn for menn med T-bølgeamplitude mellom 0,20-0,34 mV. I arbeidet til Dekker et al. (20) ble ikke deltagerne ekskludert på bakgrunn av tidligere infarkt. I tillegg er det ulik alderssammensetning, da gjennomsnittsalderen var mye høyere enn i vår studie.

Når det gjelder alder fant vi at de under 50 år med T-bølge  $\geq 0,35$  hadde en 21 % redusert risiko for infarkt, (95 % KI 0,63-1,00), når det ble justert for alle de konfunderende

variablene. Det var ikke signifikante estimater for gruppen over 50 år. I arbeidet til Arbel et al. (27) fant de at T-bølgeamplitude er relatert til generell fysisk aktivitet. Det kan muligens tenkes at gruppen under 50 år er i bedre fysisk form som gruppe og at dette kan være med å forklare forskjellen i estimatene.

### **7.3 Oppgavens sterke og svake sider**

En sterk side ved oppgaven er at datamaterialet er hentet fra Tromsøundersøkelsen, som er en generell befolkningsundersøkelse med høy deltagelse (23). Dette kan redusere risikoen for seleksjonsbias.

Studiedesignet som er benyttet er prospektiv kohort-studie, og en sterk side ved dette studiedesignet er at deltagerne har blitt fulgt opp over hele 28 år. Opplysningene de gav om egen eksponering ved studiestart var ikke påvirket av at deltagerne har fått hjerteinfarkt senere, siden de som hadde hatt tidligere hjerteinfarkt ble ekskludert fra studien. Det som også er en styrke ved studien er at hjerteinfarktdiagnosene er validerte.

En svak side ved studiedesignet er at mange av deltagernes opplysninger er selvrapporterte ved hjelp av spørreskjema. En svakhet ved dette kan være informasjonsbias, slik at deltagere over- eller underdriver svaret på spørsmålene.

Det som kan være en svakhet med studien er feilplassering av EKG-elektrodene. Risikoen for dette var imidlertid liten da elektrodene ble plassert på hvert håndledd og i pannen i et meget enkelt oppsett, men man kunne ved en feil bytte om elektrodene. Hvis de er blitt satt på feil sted, kunne det ha påvirket målingene. Det er også en svakhet at det i denne studien kun ble brukt EKG-fra en avledning (avledning I), og ikke 12 avledninger slik det gjøres i klinisk sammenheng.

Denne oppgaven tar utgangspunkt i artikkelen til Løchen et al. (1) og bruker derfor de samme baseline-dataene som i deres arbeid. Dette kan sees som en styrke når det gjelder sammenligning av risikoen for mennene og om risikoen har endret seg når studietiden er forlenget. En annen styrke med studien er at den inneholder både menn og kvinner.

### **7.4 Implikasjon av funnene**

I denne studien har vi påvist signifikante sammenhenger mellom EKG og hjerteinfarkt hos kvinner. Flere forskere har pekt på at det er gjort lite forskning på prediksjon av hjerteinfarkt ved EKG hos kvinner (21, 22, 28). Våre funn for kvinner er derfor av interesse. Nå gir ikke

vårt arbeide nok grunnlag alene for å anbefale screening av kvinner eller menn på nåværende tidspunkt. Det som fremkommer i en review av Chou et al. (29) er at avvik på EKG er assosiert med en økende risiko for hjerte- og karsykdom, men de påpeker samtidig at den kliniske relevansen av EKG til systematisk screening av friske amerikanske soldater er uklar. Kvinner har ofte et litt annet symptombilde enn menn med hyppigere stille infarkt (12), slik at kvinnene muligens kan være i en kategori som spesielt kunne ha nytte av screening for å predikere hjerteinfarkt, slik at forebyggende tiltak kan settes inn på et tidlig stadium. Det trengs flere studier. Når det gjelder T-bølgen finnes det lite litteratur som omhandler T-bølgeamplitude i mV og ikke-inverterte bølger for å predikere hjerteinfarkt. Vår studie har interessante funn med disse faktorene, men det trengs mer forskning på området.

## **8 Konklusjon**

Det ble i denne prospektive kohortstudien funnet at hjertefriske kvinner i aldersgruppen 20-59 år har en seks ganger økt risiko for hjerteinfarkt (HR 6,72, 95 % KI 2,46-18,36), dersom de har et QRS-kompleks med varighet på  $\geq 120$  ms, sammenlignet med dem som har en QRS-varighet på  $< 0,80$  ms. Tilsvarende analyser hos menn, gav ikke signifikante estimater. T-bølgeamplitude på  $\geq 0,35$  mV hos menn, gav en beskyttende effekt sammenlignet med referansegruppen (HR 0,83, 95% KI 0,67-1,00). Denne studien bidrar til økt kunnskap om risikoen for hjerteinfarkt ved bruk av EKG hos deltagere i Tromsøundersøkelsen, men mer forskning på området er nødvendig.



## 9 Referanser

1. Løchen ML, Rasmussen K, Macfarlane PW, Arnesen E. Can single-lead computerized electrocardiography predict myocardial infarction in young and middle-aged men? The Tromsø study. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6(4):273-8.
2. Løchen ML, Gerdtts E. *Kvinnehjarter: en medisinsk fagbok om vanlige hjertesykdommer*. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2015.
3. Hjerteinfarkt [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket/BMJ; 2020 [oppdatert 2020; lest 06.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/hjerteinfarkt>.
4. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L, Toverud KC. *Indremedisin II*. Drammen: Vett & Viten; 2017.
5. Kreft er nå hyppigste dødsårsak i Norge [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [oppdatert 2018; lest 12.10.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2018/dodsarsakene-2017/>.
6. Govatsmark SRE, Digre T, Sneeggen S, Utne EB, Bønaa KH. Årsrapport 2017. Med plan for forbedringstiltak. Trondheim: Nasjonalt sekretariat for Norsk hjerteinfarktregister. Seksjon for medisinske kvalitetsregistre St. Olavs hospital; 01.10.2018. Tilgjengelig fra: [https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2\\_arsrapport\\_2017\\_hjerteinfarkt.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2_arsrapport_2017_hjerteinfarkt.pdf).
7. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Toverud KC. *Menneskets fysiologi*. 2. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2016. s. 362-468.
8. Platou ES, Grendahl H, Sirnes PA. EKG-registering. *Hjerteforum*. 2014;27(3):11-6.
9. Vurdering EKG [Internett]. Gyldendal Akademisk; 1993 [oppdatert 2018; lest 27.09.19]. Tilgjengelig fra: [https://www.lvh.no/symptomer\\_og\\_sykdommer/hjerte\\_og\\_kar/ekg/vurdering\\_ekg](https://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hjerte_og_kar/ekg/vurdering_ekg).
10. Vik-Mo H Forstå EKG. Ottestad: Legeforslaget; 2010. s. 47-58.
11. Albrektsen G, Heuch I, Løchen ML, Thelle DS, Wilsgaard T, Njølstad I, et al. Lifelong Gender Gap in Risk of Incident Myocardial Infarction The Tromsø Study. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1673-9.
12. Øhrn AM, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A, Wilsgaard T, Lindekleiv H. Pain Tolerance in Persons With Recognized and Unrecognized Myocardial Infarction: A Population - Based, Cross - Sectional Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):1-8.
13. Halvorsen S, Risøe C. Symptomer og diagnostikk av koronarsykdom hos kvinner. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129(18):1853-7.
14. Universitetsbiblioteket, UiO. OVID-baser. Medline, Embase, PsycInfo. HaPI, Amed, Maternity and Infant Care, Global Health, Eric. Søkeveiledning. Oslo: UiO; 2017 [Tilgjengelig fra: [https://sshf.no/seksjon/medisinskbiobibliotek/Documents/Ovidsp\\_august\\_2017.pdf](https://sshf.no/seksjon/medisinskbiobibliotek/Documents/Ovidsp_august_2017.pdf)].
15. Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012;125(21):2588-94.
16. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, Junttila JM, Aro AL, Anttonen O, et al. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 sept;20:50-5.
17. Deen JF, Rhoades DA, Noonan C, Best LG, Okin PM, Devereux RB, et al. Comparison of QRS Duration and Associated Cardiovascular Events in American Indian Men Versus Women (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(11):1757-62.
18. Sjöland H, Fu M, Caidahl K, Hansson PO. A negative T-wave in electrocardiogram at 50 years predicted lifetime mortality in a random population-based cohort. *Clin Cardiol*. 2020;43(11):1279-85.

19. Bakhoya VN, Kurl S, Laukkanen JA. T-wave inversion on electrocardiogram is related to the risk of acute coronary syndrome in the general population. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):500-6.
20. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. ST segment and T Wave characteristics as indicators of coronary heart disease risk: The Zutphen Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1321-6.
21. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006;113(4):473-80.
22. Denes P, Larson JC, Lloyd-Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and minor ECG abnormalities in asymptomatic women and risk of cardiovascular events and mortality. *JAMA.* 2007;297(9):978-85.
23. Tromsøundersøkelsen [Internett]. Tromsø: Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet 2020 [oppdatert 2020; lest 06.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://uit.no/research/tromsundersokelsen>.
24. Den tredje Tromsøundersøkelsen [Internett]. Tromsø: Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet 2020 [oppdatert 2020; lest 06.01.21]. Tilgjengelig fra: <https://uit.no/research/tromsundersokelsen/project?pid=706195>.
25. Welcome to research data from the Tromsø Study [Internett]. Tromsø: Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet 2020 [oppdatert 2020; lest 06.01.21]. Tilgjengelig fra: <http://tromsundersokelsen.uit.no/tromso/>.
26. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Medical Statistics.* 2. utg. Massachusetts: Blackwell Science; 2003. s. 287-294.
27. Arbel Y, Birati EY, Shapira I, Topilsky Y, Wirguin M, Canaani J. T - Wave amplitude is related to physical fitness status. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(3):214-8.
28. Bacquer DD, Backer GD, Kornitzer M, Blackburn H. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women. *Heart.* 1998;80(6):570-7.
29. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(6):375-85.

## 10 Vedlegg

### 10.1 Tabeller

#### 10.1.1 Tabell 1

Tabell 1. Deskriptiv statistikk ved oppmøte. Tromsøundersøkelsen 1986-87.

	Kvinner	Menn
Antall	7551	7506
Alder, år	34,5 (10,0)	36,4(11,2)
Kroppsmasseindeks, kg/m <sup>2</sup>	23,1 (3,4)	24,6 (3,0)
Systolisk blodtrykk, mmHg	122,5 (14,5)	133,0(14,23)
Total kolesterol <sup>a</sup> , mmol/L	5,56 (1,24)	5,78(1,26)
HDL kolesterol, mmol/L	1,66 (0,38)	1,37 (0,34)
Hvilepuls, slag per minutt	76,7 (15,7)	72,1 (14,0)
Kaffeinntak i kopper per dag, %		
Ingen eller ≤ 1	12,4 (935)	10,3 (772)
1-4	44,3 (3346)	34,7 (2606)
5-8	34,9 (2636)	39,8 (2991)
≥9	8,3 (628)	15,1 (1137)
Fysisk aktivitet i fritid, %		
Ingen	3,9 (1806)	24,0 (1799)
Lav	65,9 (4969)	49,4 (3711)
Moderat	9,0 (680)	21,6 (1621)
Høy	1,2 (88)	5,0 (375)
Angina pectoris, %	0,4 (31)	1,1 (80)
Blodtrykksenkende behandling, %	1,9 (141)	2,5 (187)
Hjerteinfarkt, %	0,0 (1)	0,2 (15)
Daglig røyking, %	45,9 (3464)	47,1 (3535)
Varighet QRS-komplekset, %		
<80 ms	56,0 (4225)	38,5 (2887)
80-89 ms	24,2 (1824)	28,3 (2127)
90-119 ms	19,6 (1481)	32,4 (2430)
≥ 120 ms	0,3 (21)	0,8 (62)
T-bølge amplitude, %		
<0,20 mV	9,0 (678)	10,7 (800)
0,20-0,34 mV	12,1 (914)	12,8 (962)
≥ 0,35 mV	78,9 (5959)	76,5 (5744)

Verdiene er gjennomsnitt (standardavvik) eller prosent (antall)

<sup>a</sup> High density lipoprotein

### 10.1.2 Tabell 2

Tabell 2. Antall førstegangs hjerteinfarkt etter oppmøte. Tromsøundersøkelsen 1986-2014.

	Kvinner	Menn
Hjerteinfarkt		
Nei	7280	6627
Ja	271	879

### 10.1.3 Tabell 3

Tabell 3. Antall førstegangs hjerteinfarkt etter oppmøte, gruppert etter alder og kjønn. Tromsøundersøkelsen 1986-2014.

Aldersgrupper, år	Total	Kvinner		Menn	
		Nei,n	Ja, n (%)	Nei,n	Ja, n (%)
20-24	1026	1026	1 (0,4)	890	17 (1,9)
25-29	1165	1165	4 (1,5)	1002	37 (4,2)
30-34	1301	1301	14 (5,2)	1072	63 (7,2)
35-39	1125	1125	24 (8,9)	1086	101 (11,5)
40-44	1064	1064	44 (16,2)	898	128 (14,6)
45-49	731	731	68 (25,1)	619	141 (16,0)
50-54	608	608	77 (28,4)	491	155 (17,6)
55-59	260	260	39 (14,4)	394	160 (18,2)
60-64	-	-	-	175	77 (8,8)

## 10.1.4 Tabell 4

Tabell 4. Hasard ratio for hjerteinfarkt for kvinner og menn i forhold til QRS-varighet og T-bølgeamplitude. Tromsøundersøkelsen 1986-2014.

	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	p-verdi Kjønns- forskjell <sup>ab</sup>
	HR (95 % KI) <sup>a</sup>	HR (95 % KI) <sup>a</sup>	HR (95 % KI) <sup>ab</sup>	HR (95 % KI) <sup>ab</sup>	
Antall (antall infarkt)	7551 (271)	7506 (879)			
Varighet QRS-komplekset, ms					
<80	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (Referanse)	
80-89	1,03 (0,77-1,38)	1,02 (0,86-1,20)	1,05 (0,79-1,40)	1,06 (0,90-1,25)	0,94
90-119	0,68 (0,48-0,97)	1,07 (0,91-1,25)	0,71 (0,50-1,02)	1,10 (0,94-1,28)	0,02
≥120	5,68 (2,10-15,32)	1,63 (0,93-,83)	6,72 (2,46-18,36)	1,32 (0,76-2,30)	0,02
QRS-komplekset som kontinuerlig variabel*	0,98 (0,87-1,11)	1,03 (0,96-1,10)	0,99 (0,88-1,12)	1,02 (0,95-1,09)	1,00
T-bølge amplitude, mV					
<0,20	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (Referanse)	
0,20-0,34	0,88 (0,58-1,33)	0,82 (0,65-1,02)	0,90 (0,59-1,37)	0,90 (0,72-1,12)	0,96
≥ 0,35	0,73 (0,52-1,03)	0,61 (0,51-0,73)	0,91 (0,64-1,28)	0,83 (0,70-1,00)	0,84
T-bølge som kontinuerlig variabel*	0,85 (0,75-0,95)	0,80 (0,75-0,85)	0,93 (0,83-1,05)	0,90 (0,84-0,97)	0,96

a= aldersjusterte verdier

b= justert for systolisk blodtrykk, KMI, total kolesterol, HDL, tidligere hjerteinfarkt, tidligere angina pectoris, tidligere blodtrykksbehandling, fysisk aktivitet, røyking, kaffe inntak og hvilepuls.

\*HR vises per standardavvik økning.

## 10.1.5 Tabell 5

Tabell 5. Hasard ratio for hjerteinfarkt i forhold til alder, QRS-varighet og T-bølgeamplitude. Tromsøundersøkelsen 1986-2014.

	Alder		< 50 år	≥50 år	p-verdi for Aldersforskjell <sup>ab</sup>
	< 50 år	≥50 år			
	HR (95 % KI) <sup>a</sup>	HR (95 % KI) <sup>a</sup>	HR (95 % KI) <sup>ab</sup>	HR (95 % KI) <sup>ab</sup>	
Antall (antall infarkt)	11979 (642)	1928 (508)			
Varighet QRS-komplekset, ms					
<80	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (referanse)	
80-89	1,04 (0,85-1,26)	1,35 (1,09-1,66)	0,98 (0,80-1,19)	1,20 (0,97-1,49)	0,14
90-119	1,29 (1,07-1,55)	1,13 (0,91-1,34)	1,06 (0,88-1,27)	0,97 (0,77-1,20)	0,66
≥120	1,96 (0,87-4,41)	3,12 (1,67-5,71)	1,04 (0,46-2,35)	2,03 (1,10-3,75)	0,25
QRS som kontinuerlig variabel*	1,11 (1,03-1,20)	1,13(1,05 -1,23)	0,99 (0,91-1,07)	1,04 (0,95-1,13)	1,00
T-bølge amplitude, mV					
<0,20	1 (Referanse)	1 (Referanse)	1 (referanse)	1 (referanse)	
0,20-0,34	0,85 (0,65-1,13)	0,75 (0,57-0,99)	0,88 (0,66-1,16)	0,88 (0,66-1,17)	0,65
≥ 0,35	0,58 (0,46-0,72)	0,68 (0,55-0,84)	0,79 (0,63-1,00)	0,89 (0,71-1,11)	0,07
T-bølge som kontinuerlig variabel*	0,78(0,72-0,83)	0,85 (0,78-0,93)	0,88 (0,82-0,96)	0,96 (0,87-1,05)	1,15

a= aldersjusterte verdier

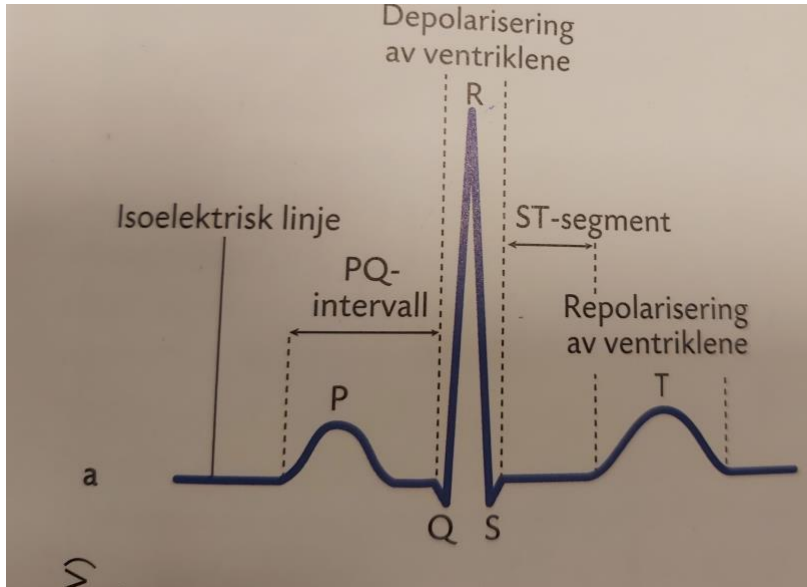
b=justert for systolisk blodtrykk, KMI, total kolesterol, HDL, tidligere hjerteinfarkt, tidligere angina pectoris, tidligere blodtrykksbehandling, fysisk aktivitet, røyking, kaffe inntak, hvilepuls og kjønn.

\*HR vises per standardavvik økning.

## 10.2 Figurer

### 10.2.1 Figur 1

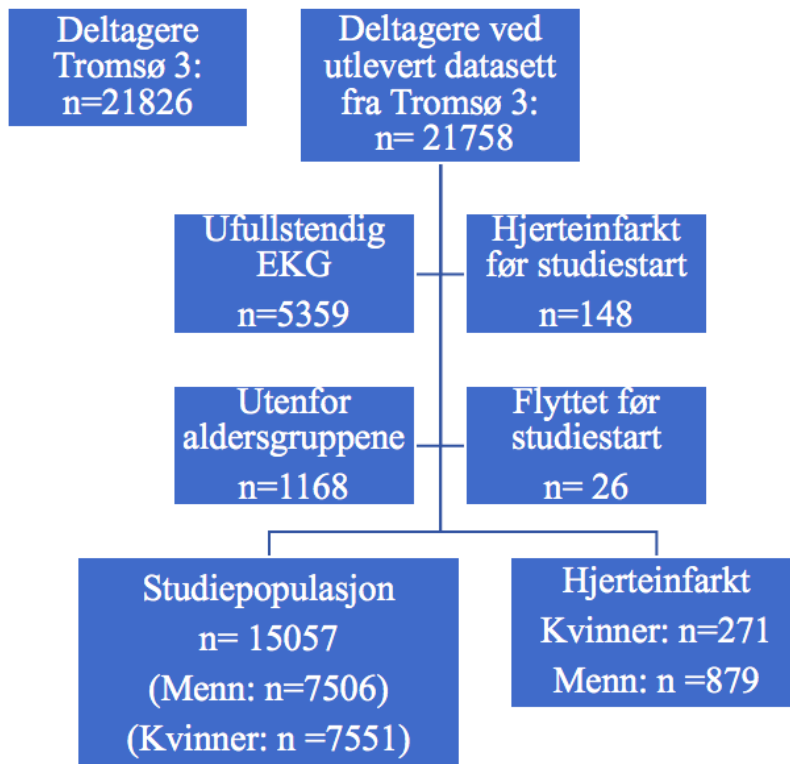
Et typisk normalt EKG.



(7)

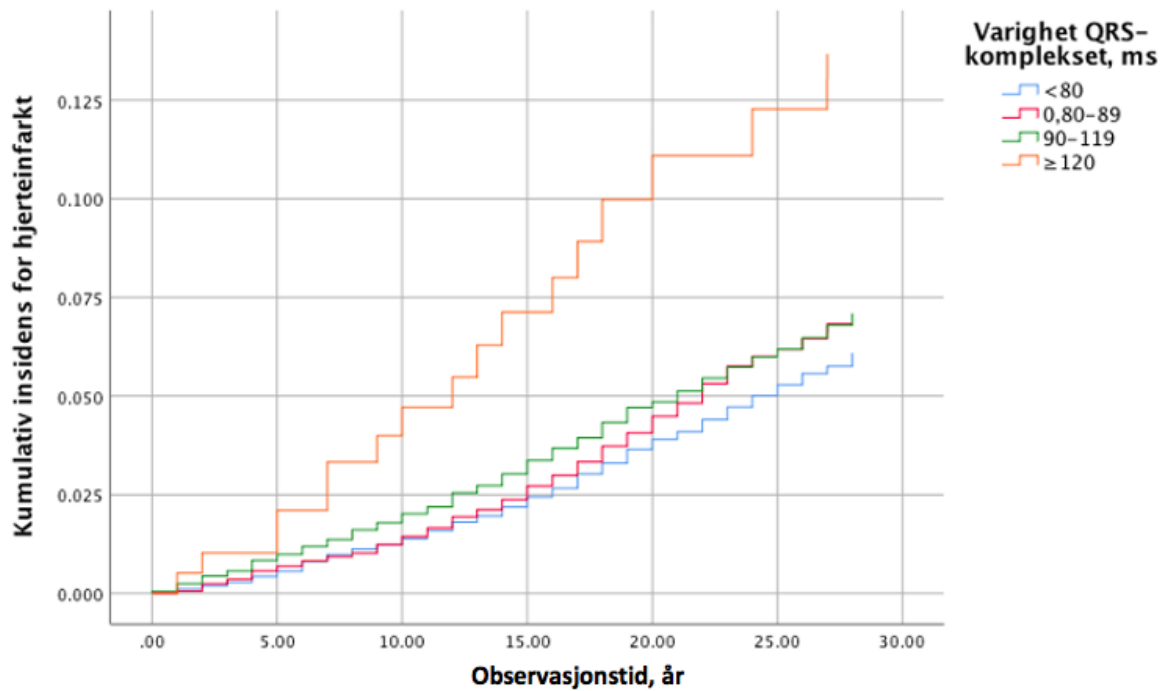
### 10.2.2 Figur 2

Flyttdiagram over inkluderte deltakere i analysene fra Tromsø 3, 1986-87.



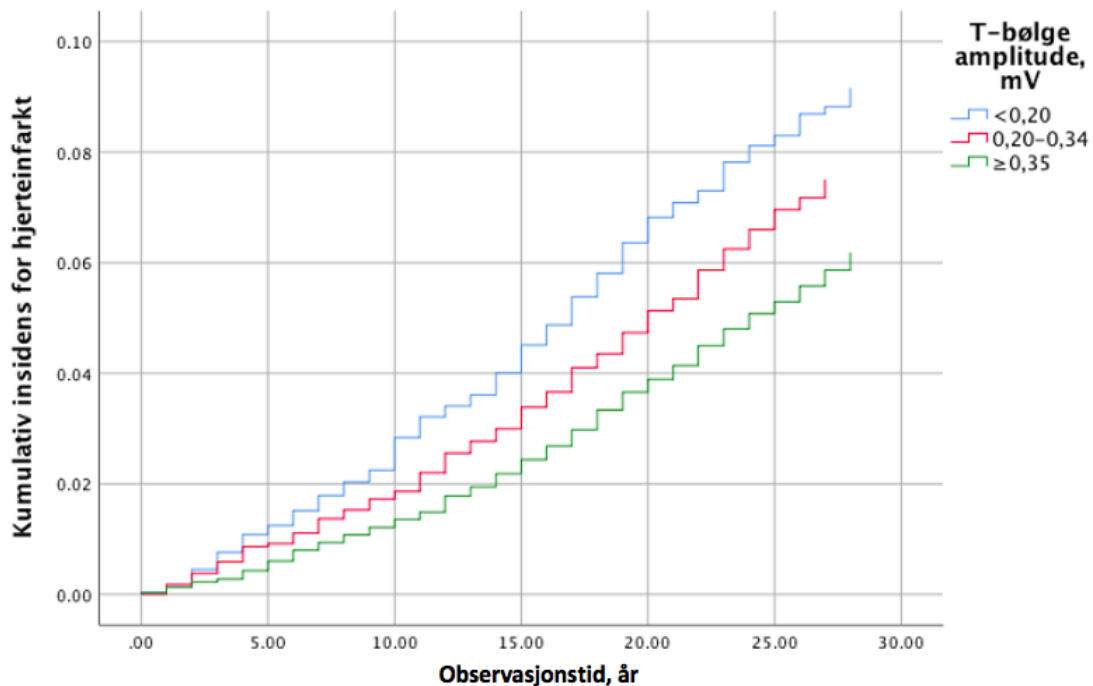
### 10.2.3 Figur 3

Kumulativ insidens for hjerteinfarkt for kvinner og menn samlet, gruppert etter QRS-kompleksets varighet. Tromsøundersøkelsen 1986-2014.



### 10.2.4 Figur 4

Kumulativ insidens for hjerteinfarkt for kvinner og menn samlet, gruppert etter T-bølgeamplitude. Tromsøundersøkelsen 1986-2014.



## 10.3 Kunnskapsevaluering

<b>Referanse:</b> Løchen ML, Rasmussen K, Macfarlane PW, Arnesen E. Can single-lead computerized electrocardiography predict myocardial infarction in young and middle-aged men? The Tromsø study. J Cardiovasc Risk. 1999;6(4):273-8.			<b>Studiedesign: Kohortstudie</b>
Grade - kvalitet			2a
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Formålet med studien er å se om en-avlednings EKG kan predikere hjerteinfarkt hos yngre og middelaldrende menn, uten tidligere hjerteinfarkt. Dette undersøkes ved å se på T-bølge amplituden og varigheten av QRS-komplekset.	Prospektiv kohortstudie med deltagere fra Tromsøundersøkelsen 1986-87, Tromsø 3. Til denne studien ble menn født mellom 1930-66 og kvinner født mellom 1930-66, samt et utvalg født mellom 1967-74 invitert. Alle bosatt i Tromsø kommune. I selve studien var det kun menn uten tidligere hjerteinfarkt som deltok, kvinnene ble ekskludert grunnet for lite hjerteinfarkt-endepunkter.	<b>Hovedfunn</b> Ved økende alder, økte også den gjennomsnittlige varigheten av QRS komplekset, mens T-bølge amplituden avtok.  Det ble registrert 82 hjerteinfarkt (24 fatale hjerteinfarkt, 3 plutselige dødsfall og 55 ikke-fatale hjerteinfarkt) i oppfølgingstiden.  Resultatet av studien viste minkende T-bølge amplitude og at økende varighet av QRS-komplekset gav økt risiko for hjerteinfarkt.  T-bølge amplituden på $\geq 0,35$ mV gav en redusert risiko på 0,55 i forhold til T-bølge amplitude $<0,20$ mV. (KI 0,24-1,26 og p-verdi for lineær trend 0,036).  Varigheten av QRS-komplekset $\geq 120$ ms gav en økt risiko på 3,74 i forhold til QRS-varighet $< 0,80$ ms. (KI 0,88-15,86, p-verdi for lineær trend; 0,015).  Når T-bølge amplituden og varigheten til QRS-komplekset ble analysert i multivariabelanalyse var T-bølgen fortsatt signifikant som prediktor, mens varigheten av QRS-komplekset ikke lenger var en signifikant prediktor for hjerteinfarkt. (Svakt ikke signifikant med $p=0,067$ ).	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formålet klart formulert? <b>Ja</b></li> <li>• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) <b>Ja</b></li> <li>• Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <b>Ja</b></li> <li>• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <b>Ja</b></li> <li>• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <b>Ja</b></li> <li>• Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? <b>Ja</b></li> <li>• Var studien prospektiv? <b>Ja</b></li> <li>• Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) <b>Ja</b></li> <li>• Er det utført frafallsanalyser? (attrition bias). <b>Ja</b></li> <li>• Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <b>Ja</b></li> <li>• Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? <b>Ja</b></li> <li>• Tror du på resultatene? <b>Ja</b></li> <li>• Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <b>Ja</b></li> <li>• Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen/Hva betyr resultatene for endring av praksis? <b>Ja/nei</b></li> <li>• Forfatterne skriver at den praktiske bruken av disse resultatene til individuell behandling på nåværende tidspunkt ikke gir grunnlag for å rutinemessig skanning av personer som er asymptotiske. Men de antyder at funnene muligens kan brukes til screening forbedring av hjerte -og karsykdom i populasjoner der det er viktig å risikoklassifisere pasienter.</li> </ul> <p>Styrker: Mange deltagere. Deltagere hentet fra Tromsøundersøkelsen som er en stor befolkningsundersøkelse.</p> <p>Svakheter: Kun 1-avlednings EKG. Kun menn.</p>
<b>Konklusjon</b>	Til Tromsø 3 ble 12391 menn invitert, 11524 av disse var aktuelle for studien og 9182 av disse deltok i undersøkelsene. Grunnet datatrøbbel i starten av undersøkelsene var det kun 6769 menn som kunne være med i studien. De som hadde tidligere hjerteinfarkt ble ekskludert. Total studiepopulasjon ble: 6628.  Deltagerne var mellom 25-61 år (Ingen under 24 år hadde hjerteinfarkt, de ble ekskludert).  Gjennomsnittlig oppfølgingsperiode var 3,9 år. Deltagerne ble fulgt opp til første hjerteinfarkt eller ved plutselig død.		
<b>Land</b>	Norge		
<b>Ar datainnsamling</b>	Viktige konfunderende variabler var; alder, hjertekrampe, HDL, kaffeforbruk, røyking, systolisk blodtrykk, puls og blodtrykkssenkende behandling.  For statistiske analyser ble Cox proporsjonale Hazard regresjonsmodell benyttet i statistikkpakken SAS.		
	1986-1990.		



Referanse: Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, Junttila JM, Aro AL, Anttonen O, et al. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. Int J Cardiol Heart Vasc. 2018;20:50-5.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet 2a
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet med studien er å undersøke assosiasjonen mellom plutselig hjertedød og abnormale EKG-funn hos en middelaldrende befolkning uten tidligere hjertesykdom.	<p><b>Populasjon:</b> Studiepopulasjon: finske kvinner og menn. Totalt 12310 inviterte deltagere og studien besto av totalt 9511 deltagere (52 % menn). Aldersgruppen var 31-61, med gjennomsnittlig alder 42 ± 8.2 år.</p> <p>Eksklusjonskriterier var tidligere infarkt, manglende/uleselig EKG, pacemaker -rytme, Wolf-Parkinson-White og atrieflimmer .</p>	<p><b>Hovedfunn</b> Abnormt EKG ble funnet hos 1548 personer. (16,3 %). Insidensen for plutselig hjertedød var større hos dem med abnormt EKG enn hos dem med normalt EKG, både ved 10- og 30-års oppfølgingen. (1,7/1000 år vs. 0,6/1000 år, P &lt; 0,001; 3,4/1000 år vs. 1,9/1000 år, P &lt; 0,001).</p> <p>Ved 10 års oppfølgingen viste en multivariabel modell en HR på 1,62 for plutselig hjertedød for dem med abnormt EKG. (95% CI 1,0–2,6, P = 0,05). Det var QRS-varighet ≥ 110 ms, QRST vinkel &gt; 100°, T-bølge inversjon og venstre ventrikkel hypertrofi som var de risikofaktorene som var mest signifikante som uavhengige prediktorene for plutselig hjertedød. Det var en tre ganger økt risiko for dette.</p> <p>Ved 30-års oppfølgingen hadde de med abnormt EKG en risiko på 1,3 for plutselig hjertedød. (95% KI 1,07–1,57, P = 0,007). Her var det QRST-angle &gt; 100°, venstre ventrikkel hypertrofi og tidlig repolarisering som var de sterkeste prediktorene.</p> <p>De som hadde multiple EKG abnormaliteter hadde opp til 6,6 økt risiko for plutselig hjertedød. (P &lt; 0,001).</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Formålet klart formulert? <b>Ja</b></li> <li>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <b>Ja</b></li> <li>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <b>Ja</b></li> <li>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* <b>Ja, finske middelaldrende kvinner og menn.</b></li> <li>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) <b>Ja</b></li> <li>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? <b>Ja, de som skrev dødsmeldingen var ikke klar over data i analysene.</b></li> <li>Var studien prospektiv? <b>Ja</b></li> <li>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <b>Ja</b></li> <li>Er det utført frafallsanalyser? <b>Ja</b></li> <li>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <b>Ja</b></li> <li>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? <b>Ja</b></li> <li>Tror du på resultatene? <b>Ja</b></li> <li>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <b>Ja</b></li> <li>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <b>Ja</b></li> <li>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Forfatterne skriver at det må gjøres mer forskning på området, men siden medisinen er i teknologisk utvikling, kan automatisert EKG, med mer avanserte algoritmer i allmennpraksis, være med å oppdage de pasientene som har flere kjente risikofaktorer for hjertesykdom.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Stor nasjonal studie med mange deltagere. <b>Svakheter:</b> Forfatterne oppgir at en svakhet ved studien er at identifisering av personer uten tidligere infarkt er gjort ved bruk av spørreskjema. Derfor kan de ikke kan utelukke feilrapportering eller uoppdagede stille infarkt. De skriver også at medisinen og kunnskapen om medisin i befolkningen har vært i utvikling siden denne undersøkelsen ble gjennomført. Da risikoprofilen for hjertedød ikke nødvendigvis ikke er den samme nå som da.</p>
<b>Konklusjon</b>	Unormalt EKG ble definert som: QRS—varighet > 110 ms, QRST-vinkel over 100 grader, venstre ventrikkel hypertrofi, tidlig repolarisering, T-bølge inversjon og forøket QTc intervall.		
Flere abnormaliteter på EKG er assosiert med økt forekomst av plutselig død grunnet koronar årsak.	Endepunkt i studien var plutselig hjertedød etter 10 og 30 år.		
<b>Land</b>	Finland		
<b>År data innsamling</b>	1966-1972.		
	Det ble justert for viktige konfunderende variabler; alder, systolisk blodtrykk, kjønn, KMI, røyking, kolesterol og diabetes.		
	Hazard ratio ble brukt som statistisk metode.		

Referanse: Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. Circulation. 2012;125(21):2588-94.			Studiedesign: Kohortstuide
			Grade - kvalitet 2a
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet med studien er å undersøke om QRS-kompleksets varighet kan predikere plutselig hjertedød hos menn.	Prospektiv kohortstudie med finske menn i alderen 42-60 år. 3433 ble invitert til studien og det var 83 % deltagelse av disse. De som ikke hadde komplett EKG, oversikt over kovariater og endepunkt ble ekskludert fra studien. Tilsammen besto studien av 2049 deltagere.	<b>Hovedfunn</b> Det ble registrert 156 plutselige hjertedødsfall. Gjennomsnittlig varighet av QRS-komplekset var 104 ms (SD= 10,9 MS). Resultatene viste at når QRS -komplekset var en kontinuerlig variabel gav hver 10 ms økning i QRS-komplekset en 27 % økt risiko for plutselig hjertedød (95 % KI 1,14-1,40, p <0,001). De som hadde QRS-varighet >110 ms hadde 2,5 økt risiko for plutselig hjertedød sammenlignet med den som hadde QRS-varighet < 0,96 ms. (95 % KI 1,38-4,55, p=0,002). Forfatteren fant at i tillegg til QRS-varighet var også type 2 diabetes, c-reaktivt protein, systolisk blodtrykk, tidligere hjerteinfarkt, røyking og kondisjon også assosiert med risikoen for å dø plutselig av hjertelatert årsak.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Formålet klart formulert? <b>Ja</b></li> <li>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <b>Ja</b></li> <li>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* <b>Ja</b></li> <li>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* <b>Ja</b>.</li> <li>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (<b>Ja</b>)</li> <li>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? <b>Ja</b>.</li> <li>Var studien prospektiv? <b>Ja</b></li> <li>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <b>Ja</b></li> <li>Er det utført frafallsanalyser? <b>Ja</b></li> <li>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <b>Ja</b></li> <li>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? <b>Ja</b></li> <li>Tror du på resultatene? <b>Ja</b></li> <li>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene: <b>Ja</b></li> <li>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen/Hva betyr resultatene for endring av praksis? <b>Forfatterne skriver at deres arbeide har gitt funn, men at det trengs mer forskning for å kunne inkludere disse funnene i terapeutisk bruk.</b></li> </ul> <p>Stryker: Deltagerne er representative for en generell populasjon. Lang observasjonstid. Svakheter: Som svakhet i studien oppgir forfatterne at resultatene gjelder menn og resultatene må undersøkes hos kvinner for at resultatene skal gjelde også for dem. De oppgir også at ekkokardiografi kun var tilgjengelig for noen få utvalgte menn. Samt at det ikke ble gjennomført en formell risikoanalyse.</p>
<b>Konklusjon</b>	Det ble justert for konfunderende variabler i studien: alder, tidligere hjerteinfarkt, alkoholinntak, C-reaktiv protein, diabetes type 2, KMI, røyking, kolesterol, systolisk blodtrykk og respirasjonsevne.		
Varigheten av QRS-komplekset er en uavhengig prediktor for risiko for plutselig hjertedød.	Utfallet var plutselig hjertedød eller ikke. Klassifikasjon av plutselig hjertedød som dødsårsak ble bekreftet med journaler og dødsattester/obduksjoner. De dødsfallene som skyldes kreft, lungeemboli, sprukket aortaaneurisme eller hjertetamponade ble ikke klassifisert som plutselig hjertedød.		
<b>Land</b>	Finland		
<b>År datainnsamling</b>	1984-1989.		
	Som statistisk metode ble Cox proporsjonale Hazard regresjonsmodell benyttet .		

<b>Referanse:</b> Deen JF, Rhoades DA, Noonan C, Best LG, Okin PM, Devereux RB, et al. Comparison of QRS Duration and Associated Cardiovascular Events in American Indian Men Versus Women (The Strong Heart Study). Am J Cardiol. 2017;119(11):1757-62.			<b>Studiedesign:</b> Kohort-studie
			Grade - kvalitet 2b
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Formålet med studien er å undersøke om varighet av QRS-komplekset er assosiert med død av hjertelatert årsak hos amerikansk-indiske kvinner og menn.	Studiepopulasjon: Amerikansk-indiske kvinner og menn fra Central Arizona, sørvest Oklahoma og Nord-Dakota og Sør-Dakota. Det var 1851 deltagere i alderen 45-74 år. Oppfølgingstiden var 17,2 år.  Eksklusjonskriterier var tidligere hjertesykdom, slag, hjerteinfarkt og grenblokk. I tillegg ble de som manglet informasjon om kovariater ekskludert.	<b>Hovedfunn</b> Det var totalt 591 fatale og ikke-fatale hendelser med hjerte og karsykdom. (424 kvinner og 267 menn)  Kvinnene med QRS-varighet $\geq 105$ ms hadde en større risiko for kardiovaskulær sykdom, enn den laveste gruppen 64-84 ms. (HR 1,6, 95 % KI 1,1-2,4) .  For menn var det ingen signifikante funn for kardiovaskulær sykdom ved økende varighet av QRS-komplekset. Likevel fremkommer det at de hadde en marginal høyere risiko for bare hjerteinfarkt og hjertesvikt, sammenlignet med dem som hadde QRS-kompleks i den laveste gruppen.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formålet klart formulert? <b>Ja</b></li> <li>• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <b>Ja</b></li> <li>• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <b>Ja</b></li> <li>• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? <b>Ja</b></li> <li>• Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? <b>Uklart</b></li> <li>• Var studien prospektiv? <b>Ja</b></li> <li>• Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <b>Ja</b></li> <li>• Er det utført frafallsanalyser? <b>Står ikke nevnt</b></li> <li>• Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <b>Ja</b></li> <li>• Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <b>Ja</b></li> <li>• Tror du på resultatene? <b>Ja</b></li> <li>• Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <b>Ja, dersom de har de samme risikofaktorene og befolkningen har høy risiko for hjerte og karsykdom.</b></li> <li>• Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <b>Ja</b></li> <li>• Hva betyr resultatene for endring av praksis? <b>Resultatene fra studien kan være med å gi en livslang insidens på risiko for hjertesykdom i befolkninger med høy risiko for hjerte og karsykdom (og de samme risikofaktorene)</b></li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Datamaterialet er hentet fra «the strong heart study», som er en stor befolkningsundersøkelse. <b>Svakheter:</b> Forfatterne oppgir som svakhet at det kun er inkludert middelaldrene og eldre deltagere, slik at studien ikke sier noe om risikoen for å få hjerte og karsykdom hos den yngre delen av befolkningen</p>
<b>Konklusjon</b>	Hos kvinnene er varighet av QRS-komplekset en uavhengig prediktor for hjertesykdom.  Varighet av QRS-komplekset ble delt inn: 64-84 ms (referansegruppe), 85-88 ms, 89-96 ms, 97-104 ms og $\geq 105$ ms.		
<b>Land</b>	Endepunkt i studien var studieslutt eller første episode av hjerte og karsykdom.		
<b>USA</b>			
<b>År datainnsamling</b>			
1989-1992	Det ble justert for viktige konfunderende variabler; alder, hypertensjon, systolisk blodtrykk, KMI, nåværende røyking, diabetes, albuminuri, HDL og total kolesterol.  Cox regresjon ble brukt som statistisk metode.		

<b>Referanse:</b> Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. ST Segment and T Wave Characteristics as Indicators of Coronary Heart Disease Risk: The Zutphen Study. J Am Coll Cardiol. 1995;25(6):1321-6 .			<b>Studiedesign:</b> Kohortstudie
			Grade - kvalitet
			2b
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Formålet med studien er å se om T-bølge amplituden og ST-segmentet i avledning I kan predikere hjerteinfarkt, angina pectoris, hjertesykdom og plutselig hjertedød hos middelaldrene og eldre menn.	Studiepopulasjon: Opprinnelig ble 876 middelaldrende menn fulgt opp fra 1960-1985. I 1986 ble gruppen utvidet med 836 menn, født i den samme perioden, slik at studien også omhandler eldre menn.  De ble justert for viktige konfunderende variabler: systolisk og diastolisk blodtrykk, KMI, total kolesterol, alder og røyking.	<b>Hovedfunn</b> T-bølge amplitude >0,15 mv gav en lavere risiko for hjerteinfarkt, plutselig død og hjerte og karsykdom hos både middelaldrende og eldre menn, sammenlignet med dem som hadde amplitude på 0,05-0,15 mV (HR 0,5, 95 % KI 0,2-1,0).  Hos dem som hadde en T-bølge amplitude < 0,05 mV var den relative risikoen for å få infarkt 2,0 (95% KI 1,3-3,1).  For dem med ST-depresjon sees en økt risiko på 2,2 for å få død av hjerte-relatert årsak. (95 % KI 1,4-3,4). En svak ST-elevasjon gav en redusert risiko på 0,5, sammenlignet med dem som hadde isoelektrisk ST-segment. (95% KI 0,3-1)	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formålet klart formulert? <b>Ja</b></li> <li>• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <b>Ja</b></li> <li>• Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias) <b>Ja</b></li> <li>• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <b>Ja</b></li> <li>• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? <b>Ja</b></li> <li>• Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? <b>Ja</b></li> <li>• Var studien prospektiv? <b>Ja</b></li> <li>• Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <b>Ja</b></li> <li>• Er det utført frafallsanalyser? <b>Ja</b></li> <li>• Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <b>Ja</b></li> <li>• Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <b>Ja</b></li> <li>• Tror du på resultatene? <b>Ja</b></li> <li>• Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <b>Det står ikke noe om dette</b></li> <li>• Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <b>Ja</b></li> <li>• Hva betyr resultatene for endring av praksis? <b>Forfatterne skriver at de har funn, men at det trengs mer forskning på temaet.</b></li> </ul> <p><b>Styrke:</b> Lang oppfølgingstid. I tillegg at de som kodet EKG-ene ikke viste om studiens endepunkter eller baseline informasjon. <b>Svakhet:</b> Som svakhet oppgir forfatterne misklassifikasjon, samt at det ikke var tilgjengelig informasjon om deltageres medikamentbruk før i 1985.</p>
<b>Konklusjon</b>	Endepunkt: Angina pectoris, hjerteinfarkt, plutselig død og død av hjerte-relatert årsak  Inndeling av variabler. T-bølgen: Avledning I: < 0,05 mV , 0,05-0,15 mV og ≥ 0,5 mV. AvL: < 0,05 mV, -0,05 til +0,05 mV og ≥ 0,05 mV.		
<b>Land</b>	Nederland		
<b>År datainnsamling</b>	1960-1990		
	ST-segmentet: depresjon ≥ 0,025 mV, isoelektrisk ST-segment og elevasjon ≥ 0,025 mV.  Cox Hazard ratio ble benyttet som statistisk metode.		

