

Aus der Klinik für
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
des Universitätskrankenhauses Eppendorf
der Universität Hamburg
(Direktor: (komm.) Prof. Dr. med. Dapper)

Cardiochirurgische Ambulanz

**Herzfrequenzvariabilität
und endogener Katecholaminspiegel
bei terminaler Herzinsuffizienz**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Rüdiger Darsow

aus Tübingen

Hamburg
1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 04. April 2000

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg.

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. W. Rödiger

Korreferent: Prof. Dr. V. Döring

**Herzfrequenzvariabilität
und endogener Katecholaminspiegel
bei terminaler Herzinsuffizienz**

Meinen Eltern

Klaus und Ingrid
Darsow

Inhaltsverzeichnis

Seite

I	Einleitung	
1.1	Herzfrequenzvariabilität.....	1
1.1.1	Geschichte.....	1
1.1.2	Physiologie der Herzfrequenzvariabilität	2
1.1.2.1	Herzfrequenzvariabilität als Maß des autonomen Tonus	2
1.1.2.2	Komponenten der Herzfrequenzvariabilität	3
1.1.3	Quantifizierung der Herzfrequenzvariabilität.....	4
1.1.3.1	Datenerfassung	4
1.1.3.2	HRV-Analyse im Zeitbereich	6
1.1.3.3	HRV-Analyse im Frequenzbereich	9
1.1.3.4	Poincaré Graphik.....	12
1.2	Herzinsuffizienz.....	12
1.2.1	Einleitung.....	12
1.2.2	Epidemiologie.....	13
1.2.3	Hämodynamik.....	15
1.2.4	Neurohumorale Veränderungen	17
1.2.4.1	Katecholamine.....	19
1.2.4.2	Andere.....	22
1.2.4.3	Sympathoadrenaerge Rezeptoren	23
1.3	Therapie der Herzinsuffizienz.....	25
1.3.1	Intensivierte konservative Therapie.....	29
1.4	Herzinsuffizienz und Herzfrequenzvariabilität	30
1.5	Problemstellung.....	32
II	Patienten- und Kontrollgruppe	
2.1	Patientengruppe.....	33
2.1.1	Ein- und Ausschlußkriterien für die Patientengruppe	34
2.1.2	Alters-, Geschlechts- und Krankheitsverteilung.....	34
2.1.3	Hämodynamik.....	35
2.1.4	Medikamentöse Therapie.....	36
2.2	Kontrollgruppe.....	37
2.2.1	Ausschlußkriterien für die Kontrollgruppe	37
2.2.2	Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe	37
III	Methoden	
3.1	Untersuchungsablauf.....	38
3.2	Kurzzeit-EKG.....	38
3.2.1	Aufzeichnung.....	38
3.2.2	Fehlerkorrektur.....	39

3.2.3	Analyse im Zeitbereich.....	39
3.2.4	Analyse im Frequenzbereich.....	40
3.3	Langzeit-EKG.....	40
3.3.1	Aufzeichnung.....	40
3.3.2	Fehlerkorrektur.....	40
3.3.3	Analyse im Zeitbereich.....	41
3.3.4	Analyse im Frequenzbereich.....	41
3.3.5	Poincaré Graphik.....	42
3.4	Katecholaminbestimmung.....	43
3.5	Score für den Schweregrad der Herzinsuffizienz	44
3.6	Statistische Analyse.....	45

IV Ergebnisse

4.1	Gruppenvergleich.....	47
4.1.1	Analyse im Zeitbereich.....	47
4.1.1.1	Kurzzeit-EKG.....	47
4.1.1.2	Langzeit-EKG.....	49
4.1.2	Analyse im Frequenzbereich.....	52
4.1.2.1	Kurzzeit-EKG.....	53
4.1.2.2	Langzeit-EKG.....	56
4.1.3	Poincaré Graphik.....	59
4.1.4	Katecholamine.....	60
4.2	Vergleich zwischen Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung	62
4.2.1	Analyse im Zeitbereich.....	62
4.2.2	Analyse im Frequenzbereich.....	63
4.2.3	Korrelation von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich	63
4.3	Korreliert der Plasmanoradrenalin Spiegel mit Parametern der HRV?	68
4.3.1	Analyse im Zeitbereich.....	68
4.3.2	Analyse im Frequenzbereich.....	69
4.3.3	Poincaré Graphik.....	70
4.4	Korreliert der Schweregrad der Herzinsuffizienz (Score) mit dem Plasmanoradrenalin Spiegel oder Parametern der HRV?	72
4.4.1	Analyse im Zeit- und Frequenzbereich.....	73
4.4.2	Poincaré Graphik.....	74
4.4.3	Plasmanoradrenalinwerte.....	74

V Diskussion

5.1	Einführung.....	75
5.2	Gruppenvergleiche.....	75
5.2.1	Analyse im Zeitbereich.....	76
5.2.2	Analyse im Frequenzbereich.....	79

5.2.3	Poincaré Graphik.....	82
5.2.4	Katecholamine.....	83
5.3	Vergleich zwischen Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung	85
5.3.1	Analyse im Zeit- und Frequenzbereich	85
5.3.2	Korrelation von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich	87
5.4	Korreliert der Plasmanoradrenalin Spiegel mit Parametern der HRV?	91
5.4.1	Analyse im Zeit- und Frequenzbereich	91
5.4.2	Poincaré Graphik.....	93
5.5	Korreliert der Schweregrad der Herzinsuffizienz (Score) mit dem Plasmanoradrenalin Spiegel oder Parametern der HRV?	95
5.5.1	Analyse im Zeit- und Frequenzbereich.....	95
5.5.2	Poincaré Graphik und Noradrenalin Konzentration.	96
VI	Ausblick und kritische Einschätzung	
6.1	Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität bei Herzinsuffizienz	98
6.2	Einschränkung durch Einflußfaktoren	99
6.2.1	Allgemeine Einflußfaktoren.....	99
6.2.2	Einfluß durch Pharmakotherapie.....	101
VII	Zusammenfassung	104
VIII	Literaturverzeichnis	106
IX	Anhang I	
9.1	Formeln berechneter Parameter.....	126
9.1.1	"Time domain"	126
9.1.2	"Frequency domain"	127
9.1.3	Hämodynamik.....	127
9.2	Datenmaterial.....	128
X	Anhang II	
10.1	Ehrenwörtliche Erklärung.....	138
10.2	Danksagung.....	139
10.3	Lebenslauf.....	140

I Einleitung

1.1 Herzfrequenzvariabilität

1.1.1 Geschichte

Periodische Fluktuationen von biologischen Signalen, wie Blutdruck und Herzfrequenz, sind in der Physiologie schon seit fast 150 Jahren bekannt. Die Untersuchungen von Traube 1865 [236] und Mayer 1876 [156] waren die ersten auf diesem Gebiet. Müller berichtete 1891 [165] und Crawford 1923 [50], daß Herzkranke mit einem geringeren Anstieg der Herzfrequenz auf die Wirkung von Atropin reagieren als Normalpersonen. Die respiratorische Sinusarrhythmie als klinischer Indikator für "ein gesundes Herz" wurde 1927 von Wenkelbach und Winterberg [248] beschrieben. Nach der Entwicklung einer automatisierten Herzfrequenzaufzeichnung [68] wenige Jahre später war ein wichtiger Schritt zur näheren Charakterisierung der von Wenkelbach und Winterberg beschriebenen respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) getan. In den folgenden 10 Jahren wurden die Grundlagen für die späteren Forschungen im Bereich der Herzfrequenzvariabilität (HRV) erarbeitet. Das Fehlen der respiratorischen Sinusarrhythmie als Befund bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen [249] und der Einfluß von Herzfrequenz und Lebensalter auf die RSA [210] wurden beschrieben. Nach diesen anfänglichen Erkenntnissen wurden in den folgenden 30 Jahren nur wenige Arbeiten in diesem Bereich veröffentlicht. Hon 1965 [104] und Sayers 1971 [207], [208] waren die ersten, die sich wieder mit diesem Gebiet befaßten. Der Einzug in die klinische Kardiologie fand jedoch mit den Untersuchungen von Hinkle et al. [100] 1972 statt, die ein erhöhtes Herztodrisiko bei reduzierter respiratorischer Sinusarrhythmie vermuten ließen. 1978 wurde durch Wolf et al. [251] auch ein Zusammenhang zwischen einer verminderten HR-Variabilität und der Postinfarktletalität nachgewiesen. Nach dem Einzug in die klinische Medizin war der Weg frei für die Charakterisierung der HRV als Parameter für Erkrankungen, die mit einer Polyneuropathie oder einer anderweitigen Beeinflussung des vegetativen Nervensystems einhergehen. Die in den letzten 15 Jahren ständig wachsende Anzahl von Publikationen, sowohl im klinischen, als auch im experimentellen Sektor, zeigt das immer reger werdende Interesse. Dieses betrifft nicht nur die Kardiologie, sondern auch viele verschiedene extrakardiale Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus [14], [15], [16], [33], [38], [61], [92], [113], [141], [144], [146], [148], [153], [166], [174], [185], [199], [209], [214], [218], [229], [247]; plötzlichen Kindstod (SIDS (sudden infant death syndrom)) [87], [88], [89], [237]; Asthma [82]; chronisches Nierenversagen [9]; arteriellen Hypertonus [37], [149]; neuropathologische sowie psychiatrische Zustandsbilder [131], [172]; Alkoholismus [86], [148] und auch physiologische

Veränderungen wie zum Beispiel die Adaptation an große Höhen [195], [256]; oder den Hochleistungssport [52], [194]. Auch im Feld der Kardiologie wurde das Spektrum der untersuchten Krankheiten immer breiter. Dieses umfaßt nun Myokardiale Ischämie (Koronare Herzerkrankung) [229]; Herzinfarkt [18], [51], [125], [176], [251]; Plötzlichen Herztod [SCD (sudden cardiac death)] [5], [91], [176], [214]; Herztransplantation [26], [70], [142], [217], [216] und die Herzinsuffizienz [47], [173], [216], [229]. Wichtig für alle diese Untersuchungen sind selbstverständlich die Kenntnis der Grundlagen wie Einfluß des Alters [175], [258] oder auch von Medikamenten [45], [97], [102], [106], [140], [169], [170], [213], [235] auf die HRV.

1.1.2 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität

1.1.2.1 Herzfrequenzvariabilität als Maß des autonomen Tonus

Der Sinusknoten, der physiologische Schrittmacher des Herzens, ist sowohl durch parasympathische wie auch sympathische Efferenzen innerviert (Abb. 1). Die Innervation durch den Sympathikus beschleunigt den Herzschlag, die Aktivität des Parasympathikus führt zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz. Aus dem Zusammenspiel beider Komponenten des autonomen Nervensystems, dem autonomen Tonus, resultiert die momentane Herzfrequenz. Die Schwankungen der Herzfrequenz von einem Herzschlag auf den Anderen sind ausschließlich durch die parasympathische Aktivität bedingt und nicht

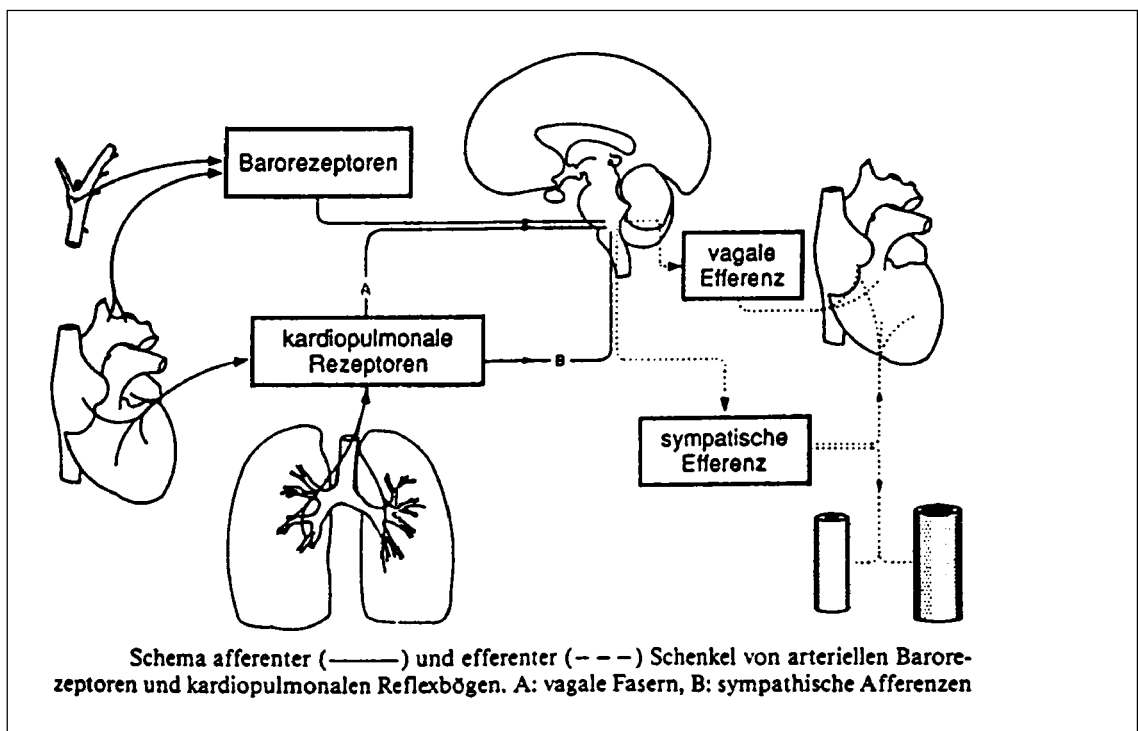


Abb.: 1

durch den Sympathikus. Dieser ist durch den langsameren Metabolismus und die Wiederaufnahme von Noradrenalin (reuptake) nicht zu so plötzlichen Aktivitätsänderungen in der Lage [91].

Das Herzkreislaufsystem, als hauptsächlich druckreguliertes System, reagiert auf alle Faktoren, die den Blutdruck verändern, primär mit einer Änderung der Herzfrequenz. Verschiedene biologische Sensoren, wie Mechanorezeptoren (Dehnungsrezeptoren) im rechten Vorhof, im Ventrikel und der Lunge, und Barorezeptoren (Pressorezeptoren) im Carotissinus und im Aortenbogen, reagieren auf Änderungen des Blutdruckes und/ oder des Blutvolumens [220] (Abb. 1). Diese schnellen bis mittelschnellen Steuerungskreisläufe werden durch langsamere und damit langfristige Wirkungen auf das autonome Nervensystem und die Herzfrequenz ergänzt. Diese umfassen die Freisetzung von endogenen Katecholaminen, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, sowie thermoregulatorische und vasomotorische Steuerungsprozesse [60]. Das Ergebnis einer so vielfältigen Beeinflussung des autonomen Tonus und damit der Herzfrequenz ist eine, in den verschiedensten Periodenlängen ablaufende, Änderung der Herzfrequenz. Aus diesen sich überlagernden Schwingungen resultiert die Herzfrequenzvariabilität. Diese läßt sich im Elektrokardiogramm (EKG) durch Variationen im PP-Intervall oder besser detektierbar im RR-Intervall feststellen (siehe 1.1.3.1).

1.1.2.2 Komponenten der Herzfrequenzvariabilität

Die inkonstanten Fluktuationen der Herzfrequenz reflektieren somit eine Vielzahl unter Normalbedingungen vorkommender physiologischer Störungen des hämodynamischen Gleichgewichtes und deren Gegenregulation. Diese könnte unter Annahme einer vorhandenen Periodizität als modulierende, sich überlagernde Schwingungen aufgefaßt werden. Wesentliche Komponenten dieser Schwingungen sind die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), die sogenannten Mayer-Wellen-Sinus-Arrhythmie (MWSA) [188], [156] und eine sehr langwellige Oszillation den sogenannten "very low frequency peak" (VLF) im Frequenzspektrum der HRV [31].

Die RSA stellt eine hochfrequente Schwingungsgruppe im Bereich von **0,16-0,40 Hertz** (Hz), den sogenannten "**high frequency peak**" (**HF**) im HRV-Frequenzspektrum dar. Dieser Frequenzbereich, mit 9-25 Schwingungen pro Minute, ist Ausdruck der Kurzzeitanpassung der Herzfrequenz (HR) an den Atemzyklus. Die Höhe dieses Gipfels, oder besser das Integral dieses Frequenzbereiches (Power), ist hierbei abhängig von der Atemfrequenz (AF) [6] und dem Atemzugvolumen (AZV) [106], [183] in dem Sinne, daß ein erhöhtes AZV zu einer Erhöhung des HF-Bereiches führt, während eine

Komponenten der Herzfrequenzvariabilität	
Frequenz	Hertz
♦ high frequency (HF)	0,16-0,4
♦ low frequency (LF)	0,04-0,15
♦ very low frequency (VLF)	0,0033-0,04
HF median = 0,1	LF median = 0,25

Tab.: 1

Erhöhung der AF zu einer Verringerung und einer Verschiebung des Gipfels in einen höherfrequenten Bereich führt [7]. Die RSA korreliert eng mit dem vom Herzen detektierten Vagotonus [3], [183], [191]. Dieser entspricht grundsätzlich dem Vagotonus des Or-

ganismus, sofern nicht die detektierte parasympathische Aktivität durch die Beschädigung der kardialen vagalen Nervenfasern, z.B. durch einen Herzinfarkt (HI), verringert ist.

Die MWSA, die Mayer-Wellen, sind Schwingungen mit einer Periodendauer zwischen 3-9 Schwingungen pro Minute. In einem Frequenzbereich zwischen **0,05-0,15 Hertz** wird diese Sinusarrhythmie im Frequenzspektrum als "**low frequency peak**" (LF) bezeichnet. Diese Schwingungen werden hauptsächlich sympathisch vermittelt, unterliegen aber auch über den Barorezeptorenreflex parasympathischen Einflüssen [3], [167], [191] und sind zu einem großen Anteil Anpassungen an Blutdruckfluktuationen [12]. Weise und Heydenreich [246] konnten zeigen, daß die Atmung bei Atemfrequenzen über 0,12 Hz (7/min) keinen Einfluß auf diesen Bereich hat.

Die als "**very low frequency peak**" (VLF) bezeichneten sehr langwelligen Oszillationen haben eine Frequenz zwischen **0,0033-0,04 Hertz**. Mit einer Periodendauer von 0,5-5 Minuten stellen sie wahrscheinlich humorale Sinusknotenmodulationen dar. Sowohl Einflüsse von Katecholaminen, als auch des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der thermoregulatorischen und vasomotorischen Steuerungsprozesse sollen daran beteiligt sein [3].

Die fast ausschließliche vagale Beeinflussung des HF-Bereiches kann als gesichert gelten. Die Art der Einflußfaktoren und deren Gewichtung in dem LF-Bereich und dem VLF-Bereich befinden sich weiterhin in intensiver Diskussion und können noch nicht als gesichert angesehen werden [143], [144], [184].

1.1.3 Quantifizierung der Herzfrequenzvariabilität

1.1.3.1 Datenerfassung

Die Datenerfassung beginnt mit der Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG). Hierbei kann es sich um eine Kurzzeit- oder Langzeit-EKG-Aufzeichnung handeln. Die Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen haben meist eine Länge zwischen 5 und 15 Minuten. Bei den Langzeitaufzeichnungen werden fast ausschließlich 24-Stunden-Holter¹-EKGs

¹ Ende der vierziger Jahre von Norman Holter erfundene ambulante Bandrecorderaufzeichnung

verwendet. Bei beiden Aufzeichnungsarten braucht keine genormte EKG-Ableitung gewählt zu werden, jedoch sollte zur R-Zacken-Detektion möglichst eine große deutliche R-Zacke und eine davon deutlich abgrenzbare T-Welle in der gewählten Ableitung zu sehen sein.

Die Kurzzeitaufzeichnungen finden unter kontrollierten Bedingungen meist in liegender Position statt. Hierbei kann auch die Atmung kontrolliert werden. Mit einem Metronom kann sie zum Beispiel auf eine bestimmte Frequenz festgelegt werden. Bei dieser Aufzeichnungsart bietet sich auch die Möglichkeit, kontrollierte Beeinflussungen des autonomen Nervensystems sowohl durch Medikamente, also auch durch Positionswechsel, Valsava-Manöver, tiefe Atemzüge [175], [219] oder körperliche Anstrengung zu registrieren.

Die Langzeitaufzeichnung wird zum großen Teil ambulant durchgeführt und unterliegt somit allen Einflüssen des "täglichen Lebens". Nur durch sie ist es möglich eine zirkadiane Rhythmik zu detektieren.

Um die Abstände der Herzschläge automatisiert erfassen zu können, muß das EKG-Signal digitalisiert werden. Dieses geschieht mittels eines AD-Wandlers (Analog-digital-Wandler). Die Abtastungsfrequenz dieses Vorganges ist somit die erste Begrenzung für die Meßgenauigkeit, mit der die Abstände der Herzschläge erfaßt werden können. Die Abtastungsfrequenz sollte mindestens 125-256 Hz betragen, um einen Erfassungsfehler, der vor allen Dingen den HF-Bereich betrifft, in akzeptablem Rahmen zu halten [160]. Auch die Gleichlaufschwankungen der Langzeit-EKG-Bandaufzeichnungen beeinflussen die Meßgenauigkeit. Um diese zu kontrollieren, führen die meisten Aufzeichnungsrecorder heutzutage ein Gleichlaufsignal mit, mit Hilfe dessen bei dem Einlesevorgang diese Schwankungen wieder ausgeglichen werden können. Die so digital erfaßten EKGs können daraufhin mit Hilfe eines PC's weiterverarbeitet werden. Zur Feststellung der Herzschlagabstände müßte hierbei korrekter Weise die P-Wellen-Abstände, die der Sinusknotenmodulation entsprechen, detektiert werden. Da dieses technisch mit großen Schwierigkeiten behaftet und recht ungenau und unzuverlässig ist, nimmt man ersatzweise die wesentlich einfachere R-Zacken-Detektion. Der RR-Abstand kann als hinreichend genaues Maß für die elektrische Aktivität des Sinusknoten gelten, da die PR-Dauer einer maximalen Spontanschwankung von 2-4 ms unterliegt [59]. Dieses trifft nicht für Patienten mit PR-Leitungsstörungen zu, die deshalb von der Analyse ausgeschlossen werden müssen. Zur korrekten Weiterverarbeitung der so gewonnenen Daten müssen alle Arrhythmien und Artefakte entfernt werden. Ventrikuläre und supraventikuläre Extrasystolen, mit den jeweiligen kompensatorischen Pausen, bei Langzeitaufzeichnungen zusätzlich ganze Passagen mit supraventrikulären Tachykardien, Bigeminie, absoluter Arrhythmie oder mit zu vielen Artefakten, müssen vor der weiteren Analyse entfernt

werden. Hierzu können vollautomatische, teilautomatische oder bei Kurzaufzeichnungen auch rein manuelle Verfahren eingesetzt werden. Dieser Vorgang ist, neben der bereits erwähnten Abtastungsfrequenz und der R-Zacken-Detektionsgenauigkeit, der wichtigste und arbeitsaufwendigste Punkt zum Erhalt von einwandfreien Rohdaten zur Herzfrequenzvariabilitätsanalyse im Zeit-, wie auch im Frequenzbereich. Die so erzeugte Datenreihe wird als NN-Intervall-Datenreihe bezeichnet.

Wie entscheidend die Verwendung fehlerfreier Datenreihen für die HRV-Analyse ist, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden. Mølgaard [163] konnte bei 99 Langzeit-EKGs durchschnittlich 14 falsch positiv lange RR-Intervalle ($>2,3$ s) feststellen. Nach der Korrektur dieser 1,5 nicht detektierten R-Zacken pro 10.000 RR-Intervallen sank die Standardabweichung (SD) von 146 ms auf 142 ms ($=2,7\%$), der rMSSD-Wert sogar von 59 ms auf 42 ms ($=28,8\%$). Der pNN50-Wert blieb hingegen mit 7,51% zu 7,49% nahezu konstant. Bei einem Testband konnte nur eine nicht detektierte R-Zacke in einer Stunde eine Änderung der SD in dieser Stunde von 6 ms auf 48 ms (700%!), in 24 Stunden immerhin noch eine Erhöhung der SD von 6 ms auf 11 ms (83%) hervorrufen. Auch im Frequenzbereich konnten Xia und Mitarbeiter [254] eine große Sensibilität gegenüber Erkennungsfehlern nachweisen. Hierbei erwies sich die schnelle (fast) Fourier Transformation (FFT) anfälliger als die autoregressive Methode (AR) für die Übertragung der Daten in das Frequenzspektrum. Der HF-Bereich zeigte sich störanfälliger als der LF-Bereich. Dieses führte die Autoren zu dem Schluß, daß eine manuelle Nachkorrektur der Daten unerlässlich zur Frequenzanalyse sei.

1.1.3.2 HRV- Analyse im Zeitbereich

Die HRV-Analyse im Zeitbereich stellt im wesentlichen eine deskriptive Statistik von sukzessiven NN-Intervallen und deren Differenzen dar. Die durchschnittliche **Herzfrequenz (HR)** ist hierbei der einfachste Parameter, der als Variabilitätsmaß keine Aussagekraft hat, jedoch häufig auf andere Parameter einen indirekten Einfluß ausübt. Die **Standardabweichung (SD)** und deren Quadrat, die **Varianz**, sind die am häufigsten verwendeten Maße (Tab. 2). Sie errechnet sich aus den über den gesamten Aufzeichnungszeitraum gemittelten NN-Intervallen (siehe 9.1.1). Dieser Wert wird durch Trends und Sprünge der mittleren Herzfrequenz beeinflusst und erlaubt als Allpaßfilter, mit leichter Bevorzugung der hohen Frequenzen [167], keine differenzierte Beurteilung einzelner Komponenten der HRV. In ihn fließen sowohl respiratorische, als auch vasomotorische, hormonelle und thermoregulatorische Einflüsse ein. Stündlich berechnet kann in ihm, wie auch in anderen Parametern, die Tag-Nacht-Rhythmik bei Herzgesunden

erkannt werden [60]. Beim **SDANN-Index**, die Standardabweichungen aller jeweils über 5 Minuten berechneter Mittelwerte der NN-Abstände pro 24 Stunden, geht dieser Einfluß des Tag-Nacht-Rhythmus verloren [60]. Dieser Index wirkt wie ein Tiefpaßfilter mit einer oberen Grenzfrequenz von 0,006 Hz. Er ist sensitiv auf Veränderungen der mittleren Herzfrequenz durch Lage oder Aktivität.

Klinisch große Aufmerksamkeit erhielt die SD als Variabilitätsindex durch die starke prognostische Aussagekraft bei Patienten nach einem Herzinfarkt. 1987 wurde von Kleiger, Bigger und der *Multicenter Post-Infarction Research Group* die erste größere

Tab.: 2 Übersicht der in den verschiedenen Studien benutzten HRV-Parametern des Zeitbereiches

NP	Krankheit	HR	HR (max/min)	SD	Varianz	ASDNN	SDANN	pNN50	sNN50	rMSSD	CV	Schaad-Index	TI	Autor
NP	AMI	Ja		Ja				Ja		Ja				Hohnloser et al., 1992 [103]
NP	AMI												Ja	Verschueren et al., 1992 [241]
	AMI			Ja		Ja	Ja	Ja		Ja				Bigger et al., 1992 [18]
	AMI	Ja		Ja										Casolo et al., 1992 [36]
	AMI	Ja		Ja										Cook et al., 1991 [45]
	AMI	Ja		Ja										Kleiger et al., 1987 [125]
	AMI			Ja				Ja					Ja	Malik et al., 1993 [145]
	AMI												Ja	Odemuyiwa et al., 1992 [176]
	AMI												Ja	Pedretti et al., 1993 [187]
NP	CAD	Ja		Ja			Ja	Ja		Ja				Klingenheben et al., 1993 [126]
	CAD	Ja		Ja			Ja							Martin et al., 1987 [153]
	CAD	Ja		Ja										Vybiral et al., 1993 [245]
NP	CHF			Ja										Casolo et al., 1989 [35]
NP	CHF	Ja		Ja			Ja	Ja		Ja	Ja			Mbaissouroum et al., 1993 [157]
NP	CHF	Ja		Ja										Smith et al., 1989 [216]
NP	CHF			Ja			Ja				Ja			Van Hoogenhuyze et al., 1991 [238]
	CHF	Ja		Ja		Ja	Ja	Ja		Ja				Counihan et al., 1993 [48]
	CHF	Ja												Martin-Neto et al., 1991 [152]
	CHF								Ja					Nolan et al., 1992 [173]
	CHF, CAD	Ja		Ja										Adamopoulos et al., 1992 [11]
NP	DM			Ja										Bernardi et al., 1986 [16]
NP	DM			Ja						Ja				Gundersen et al., 1977 [92]
NP	DM			Ja										Malpas et al., 1990 [148]
NP	DM										Ja			Noritake et al., 1992 [174]
	DM	Ja		Ja										Bennett et al., 1978 [14]
	DM			Ja										Campbell et al., 1975 [33]
	DM										Ja			Cicmir et al., 1980 [38]
	DM	Ja		Ja						Ja				Ewing et al., 1980 [62]
	DM	Ja												Mackay et al., 1980 [141]
NP	DM, CAD, CHF	Ja		Ja										Takase et al., 1992 [229]
	EHB			Ja				Ja		Ja				Hohnloser et al., 1993 [102]
	HT			Ja				Ja						Chakko et al., 1993 [37]
	HT			Ja							Ja			Mancia et al., 1983 [149]
	HTX	Ja		Ja		Ja	Ja	Ja		Ja				Binder et al., 1992 [20]
	HTX			Ja										Folino et al., 1993 [70]
	HTX	Ja		Ja										Smith et al., 1990 [217]
	MI			Ja										Jeffrey et al., 1990 [202]
	MI, HD				Ja									Lombardi et al., 1992 [140]
NP	SCD			Ja										Molgaard et al., 1991 [164]
NP	SCD			Ja				Ja						Myers et al., 1986 [167]
	SCD	Ja	Ja					Ja						Algra et al., 1993 [5]
	SCD			Ja		Ja	Ja	Ja				Ja		Singer et al., 1988 [214]
NP				Ja						Ja				Breuer et al., 1992 [26]
NP				Ja				Ja		Ja				Brüggemann et al., 1991 [29]
NP		Ja		Ja					Ja					Ewind et al., 1991 [61]
NP					Ja									Gonzalez-Gonzalez et al., 1992 [86]
NP				Ja							Ja			Hayano et al., 1991 [97]
NP											Ja			Huikuri et al., 1990 [108]
NP				Ja				Ja		Ja				Kleiger et al., 1991 [123]
NP		Ja		Ja						Ja				Molgaard et al., 1991 [163]
NP				Ja			Ja	Ja		Ja				Nakanishi et al., 1993 [169]
NP			Ja	Ja										O'Brien et al., 1986 [175]
NP		Ja												Sayers et al., 1971 [208]
NP				Ja										Schweizer et al., 1993 [213]

NP=Normalpersonen; AMI/MI=acute myocardial infarction (Herzinfarkt); CAD= coronary artery disease (KHK); CHF= congestive heart failure (Herzinsuffizienz); DM= diabetes mellitus; EHB= ectopic heart beat (Extrasystolie); HT= hypertension (art. Hypertonus); HTX= heart transplantation (Herztransplantation); HD= heart disease (Herzkrankung); SCD= sudden cardiac death (PHT= plötzlicher Herztod)

klinisch prognostische Studie veröffentlicht [125]. An dieser Studie nahmen 808 Infarktpatienten teil, bei denen HRV-Parameter des vor Entlassung angefertigten Holter-EKG's mit der Mortalität, der bis zu 4 Jahren beobachteten Patienten verglichen wurde. Hierbei zeigte sich, daß Patienten mit einer SD unter 50 ms eine Letalität von 34,4%, Patienten mit einer SD über 100 ms hingegen nur eine Sterblichkeit von 9% aufwiesen. Cripps und Odemuyiwa vom St. George's Hospital in London konnten die Inzidenz eines plötzlichen Herztodes (SCD) nach einem Infarkt mit dem **TI-Index** (Triangular Interpolated oder St. George's Index) korrelieren [176]. Patienten mit einem $TI < 25$ hatten ein siebenfach höheres Risiko an einem SCD zu versterben, als Patienten mit einem $TI > 25$. Auch in dieser Studie konnte eine Korrelation mit der SD gezeigt werden, jedoch war diese wesentlich schwächer als die des TI-Index.

Der **ASDNN**, der Mittelwert aller über 5 Minuten berechneter Standardabweichungen über 24 Stunden, wird auch häufig nur als SD oder als "Magid-Index" bezeichnet. Er soll vor allen Dingen als Hochpaßfilter wirken. Mittlere Frequenzen werden akzentuiert, niedrige kaum und die zirkadiane Rhythmik wird nicht erfaßt [60]. Trotz dieser ihm zugeschriebenen Filterwirkung konnten Binder und Mitarbeiter [20] bei ihm und den Lowpaßfiltern, dem SDANN und dem LF-Bereich, eine signifikante Differenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten, die mit Herzinsuffizienz auf eine Herztransplantation warteten, feststellen. Jedoch vor allen der SDANN erwies sich als sensitiv. 90% der Verstorbenen, jedoch nur 9% der Überlebenden hatten einen SDANN-Wert < 55 ms.

Der **pNN50** ist als Prozentsatz sukzessiver NN-Intervalle > 50 ms bezogen auf die Gesamtzahl von NN-Intervallen in einem bestimmten Zeitintervall definiert. Dieser Wert wirkt als Hochpaßfilter, denn er reflektiert ausschließlich die extremen Variationen von einem Herzschlag auf den anderen. Sowohl Bigger und Mitarbeiter [18], als auch Counihan et al. [48] und Meyers et al. [167] konnten eine starke Korrelation ($r > 0,89$) zwischen dem HF-Bereich und dem pNN50-Wert zeigen. Dieser Parameter, der auch als Edinburgh- oder Ewing-Index bezeichnet wird, stellt somit ein gutes Maß für die vagale Aktivität dar und ist weiterhin recht unempfindlich gegen artifizielle Störungen [163] (Abschnitt 1.1.3.1).

Der von Benutzern der Holter-HRV-Software des Pathfinder-Professional von Reynolds [61], [173] gebrauchte **sNN50** stellt eine kleine Variation des pNN50-Wertes dar. Dieser berücksichtigt nur die positiven Sprünge in einem artefaktfreien Intervall und unterstellt für die von der Berechnung ausgeschlossenen Intervalle einen aliquoten Wert.

Der **Schaad-Index**, der als $1/(1+pNN50)$ von Singer [214] definiert wurde, bietet keine weiteren Informationen.

Der häufig benutzte **rMSSD** stellt auch ein gutes Maß für die parasympathische Beeinflussung des Herzens dar. Der primär durch von Naumann 1941 [243] für die Zeitreihenanalyse eingeführte Wert zeigte bei den oben erwähnten Arbeiten von Bigger und Counihan eine noch stärker Korrelation mit dem HF-Bereich ($r > 0,92$) als der pNN50. Die große Sensibilität gegenüber Störungen setzt jedoch, wie Mølgaard [163] zeigen konnte, eine sehr genaue Fehlerkorrektur voraus. Er wird berechnet als Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen sukzessiver NN-Intervalle pro Zeiteinheit (siehe 9.1.1).

Der **CV**-Wert (coefficient of variation) ist ein relativ selten gebrauchtes Maß. Hayano [97] konnte ihn als parasympathisch moduliertes Maß nachweisen, indem er seine Abhängigkeit von Atropin, nicht aber von Propanolol zeigen konnte. Der CV, der auch als Meyer-Index bezeichnet wird, errechnet sich aus der SD, dividiert durch den mittleren NN-Abstand [38], [97]. Van Hoogenhuyze [238] errechnet ihn alle 5 Minuten und bildet hieraus den Mittelwert. Er konnte mit diesem Wert einen signifikanten Unterschied der HRV zwischen Patienten mit Herzinsuffizienz (CHF) und gesunden Kontrollpersonen nachweisen, $4,7 \pm 1,9$ versus $9,0 \pm 2,2$ ($p < 0,001$).

Zwei Indizes werden in dieser Arbeit neu verwendet. Es handelt sich um den **pNN70** und den **Variabilitätsindex**. Der letztere stellt den Mittelwert der prozentualen Variation eines NN-Abstandes mit dem vorherigen dar und ist somit wahrscheinlich auch ein Hochpaßfilter. Der pNN70 errechnet sich wie der pNN50 und wird in dieser Arbeit als Versuchsparameter erstmals vorgestellt.

1.1.3.3 HRV- Analyse im Frequenzbereich

Um das Prinzip der HRV-Analyse im Frequenzbereich mit Hilfe der schnellen Fourier-Transformation (FFT) zu verdeutlichen, soll an dieser Stelle der Verfahrensablauf an einem Beispiel dargestellt werden. Die in Abbildung 2 dargestellte Gleichung stellt zwei sich überlagernde Sinusschwingungen mit einer Frequenzdifferenz von 0,01 Hertz und gleicher Intensität dar. Allen X-Werten ($x=1,2,3,\dots,n$) wurde ein entsprechender Y-Wert zugeordnet, der die RR-Abstände darstellt. Die Y-Werte, die RR-Abstände, sind in der ersten Graphik gegen die Zeit, also die Summe der jeweiligen Y-Werte bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt aufgetragen. Um aus dieser diskontinuierlichen Reihe eine Reihe mit äquidistanten X-Abständen zu erstellen, werden die Daten mit 4 Hertz linear interpoliert, um die Voraussetzungen für die FFT, die eine äquidistante Datenreihe erfordert, zu schaffen. Mit 4 Hertz beschränkt sich das zu analysierende Frequenzspektrum nach dem Shannon Theorem auf den Frequenzbereich von 0 bis 2 Hertz [117]. Bei einer

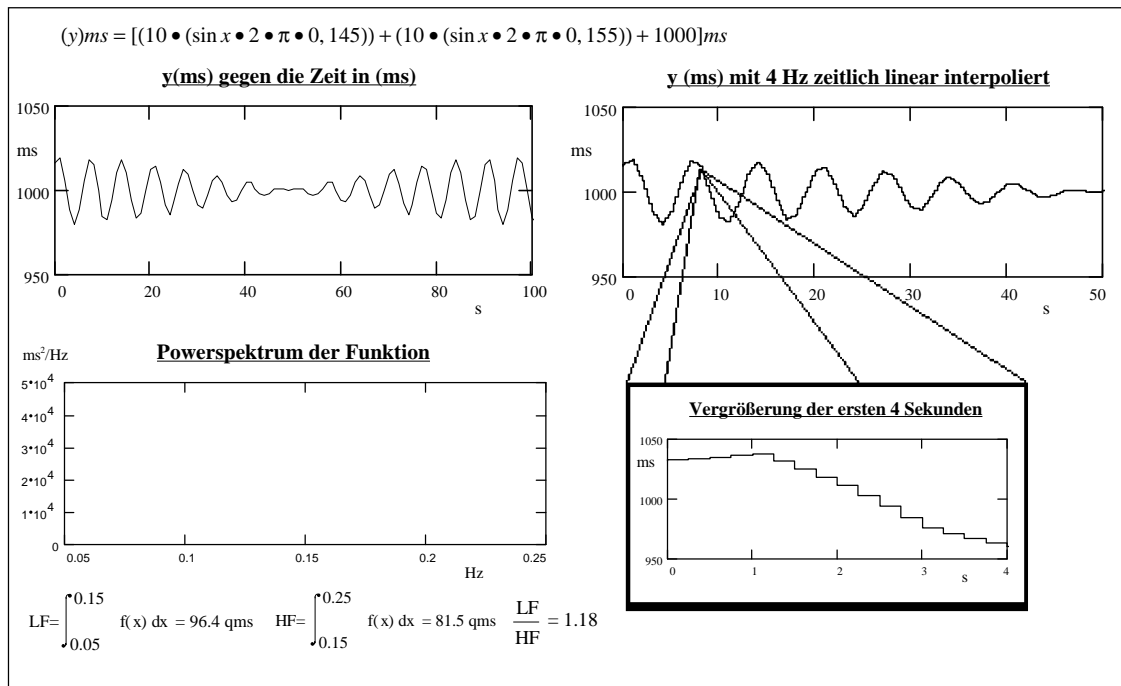


Abb.: 2 Beispieldarstellung für die Methode der Interpolation und FFT

Datenlänge von 10 Minuten (600 Sekunden) ergeben sich hieraus 2400 Datenpaare ($600 \cdot 4 = 2400$). Für die FFT müssen 2^n Datenpunkte als Berechnungsgrundlage eingesetzt werden. 2048 ($=2^{11}$) Datenpunkte werden in diesem Fall zur Analyse des Frequenzbereiches herangezogen. In dem sich daraus errechnenden Powerspektrum (siehe 9.1.2) zeigen sich zwei Zacken (Abb. 1.1.3.3) mit dem jeweiligen Zentrum bei der eingesetzten Frequenz der der Summenfunktion unterliegenden Einzelschwingungen. Durch die Integration der Zacken kann die Intensität der zugrunde liegenden Schwingungen errechnet werden. Das Verhältnis dieser beiden entspricht annähernd dem Verhältnis der Intensitäten der eingesetzten Grundschwingungen.

Ein anderer Zugang zur HRV-Analyse im Frequenzbereich ist die sogenannte Autoregressionsmethode (AR). Diese Methode geht von einem anderen mathematischen Modell bei der Berechnung des Powerspektrums aus. Sie benötigt wesentlich kürzer Datenreihen und erzeugt schärfere Zacken, jedoch stellt sie wesentlich höhere Anforderungen an die Datenverarbeitung [30], [113] und wurde bei dieser Studie nicht eingesetzt.

Bei einem Vergleich dieser beiden Methoden zur Berechnung des Powerspektrums konnte Cowan et al. [49] zeigen, daß die Methoden sowohl im Kurzzeitbereich, als auch bei einer 24-Stunden-Aufzeichnung stark miteinander korrelierten. Cowan et al. verglichen 4-Minuten Segmente, 1-Stunde Segmente und die über 24 Stunden mit der FFT und der AR berechneten Frequenzspektren untereinander. Die 478 untersuchten 4-Minuten Segmente wiesen beim Vergleich der Integrale zur Berechnung der Powerspektrums eine Korrelation von $r=0,97$, die 230 1-Stunden Segmente, wie auch die 10 24-Stunden Abschnitte eine Korrelation von $r=0,99$ auf. Somit scheinen die beiden Methoden bei der Untersuchung der HRV gleichwertig zu sein.

Ein genereller Einwand zur Benutzung der FFT muß hier noch Erwähnung finden. Diese Methode geht von einem stabilen, sich aus "n" verschiedenen Sinusschwingungen zusammengesetzten, Gesamtsignal aus. Diese Voraussetzungen können aber in keinem Fall bei dem Herzfrequenzsignal als erfüllt gelten, so daß die Ergebnisse unter der

Tab.: 3 Übersicht der in den verschiedenen Studien benutzten HRV-Parametern des Frequenzbereiches

NP	Krankheit	FFT/ AR	LF (Hz)	HF (Hz)	LF/ HF	Andere 1	Andere 2	Andere 3	Medikamente	Andere Einflüsse	Autor
NP	A, SA	FFT	0.04-0.1	0.12 um RF		LFP	HFP				Garrard et al., 1992 [82]
	AMI	FFT	0.05-0.15	0.15-0.4		VLF 0.0033-0.04	ULF <0.0033				Bigger et al., 1991 [19], 1992 [18]
	AMI	FFT/	0.04-0.15	0.15-0.4		0.4-1.0					Xia et al., 1993 [254]
NP	CAD	FFT	0.05-0.15	0.15-0.4						Reproduzierbar	Klingenheben et al., 1993 [126]
NP	CHF	FFT	0.01-0.15	0.15-1.0	Ja	0.01-0.04	0.04-0.07	0.07-0.15			Saul et al., 1988 [205]
	CHF	FFT	0.04-0.15	0.15-0.4		ULF 0.000023-0.0033	VLF 0.0033-0.04		ACE-Hemmer, β-Blocker		Frey et al., 1996 [79]
	CHF	FFT	0.02-0.1	>0.1		HFP			ACE-Hemmer		Binkley et al., 1993 [21]
	CHF	FFT	0.04-0.15	0.15-0.40	Ja						Counihan et al., 1993 [48]
	CHF	FFT	0.05-0.15	0.2-0.5							Kienzle et al., 1992 [119]
	CHF, CAD	AR	0.03-0.14	0.18-0.4		HFP	LFP				Adamopoulos et al., 1992 [1]
	CHF, CAD	FFT	0.04-0.15			TF 0.04-0.4					Binder et al., 1992 [20]
NP	CHF,HD	FFT	0.00-0.15	0.15-0.5	Ja	Log LF	Log HF	Log LF/HF			Ajiki et al., 1993 [2]
NP	CHF,HTX	FFT	0.03-0.15	0.15-0.80							Arai et al., 1989 [7]
NP	DM	FFT	0.01-0.05	0.15-0.5						liegend/ stehend	Weise et al., 1988 [247]
NP	DM,CAD	FFT	0.04-0.15	0.15-0.5	Ja	Log LF	Log HF	Log LF/HF		Tag/ Nacht	Murakawa et al., 1993 [166]
NP	HD,CAD	AR	0.04-0.15	0.25							Hayano et al., 1990 [98]
NP	HD,CHF	FFT	?	?	Ja						Inoue et al., 1992 [110]
NP	HD,CHF	FFT	0.05-0.17	0.18-0.34	Ja						Limbruno et al., 1992 [136]
NP	HT	FFT	0.04-0.15	0.15-0.4						Tag/ Nacht	Chakko et al., 1993 [37]
NP	HT	AR	0.1	0.25		HFP	LFP				Guzzetti et al., 1988 [93]
NP	MI	FFT	0.04-0.15	0.15-0.4						Reproduzierbar	Hohnloser et al., 1992 [103]
NP	MI, HD	AR			Ja	HFP	LFP		Propafenon		Lombardi et al., 1992 [139],[140]
	MI,CHF,SCD	FFT	0.04-0.15	0.15-0.4							Nakagawa et al., 1994 [168]
NP	PPH	FFT	0.01-0.15	0.15-0.4	Ja					Alter	Ryan et al., 1992 [203]
NP	SCD	FFT	0.04-0.15	0.15-0.4	Ja						Fei et al., 1994 [65]
Dog		FFT	0.1-0.15 0.02-0.09	0.35-0.45		VLF 0.02-0.08			Glycopyrolate, Propranolol, Phentolamin, ACE-Hemmer		Akselrod et al., 1981 [3]; 1985 [4]
NP		FFT	0.06-0.15	0.15-0.8	Ja					Reproduzierbar	Breuer et al., 1992 [26]
NP		FFT	0.04-0.15	0.15-0.4							Brüggemann et al., 1991 [29]
NP		AR				0.1 Gipfel	0.25 Gipfel			liegend/ stehend	Fallen et al., 1988 [63]
NP		FFT	<0.15						Lachgas		Galletty et al., 1993 [81]
NP		FFT	0.0.8-0.15	0.2-0.35		VLF 0.02-0.06				Alkohol	Gonzalez et al., 1992 [86]
NP		FFT	0.03-0.15	0.2-0.3		LFP	HFP		Atropin unter Propranolol		Hayano et al., 1991 [97]
NP		AR				0.06-0.20 c/b	0.06-0.09 c/b	0.14-0.19 c/b		Alter	Jennings et al., 1984 [111]
NP		FFT	0.05-0.15	0.15-0.4		VLF 0.0033-0.04	ULF <0.0033		Digoxin, Enalapril	liegend/ stehend	Kaufmann, et al., 1993 [116]
NP		FFT	0.003-0.15	0.15-0.4						Zeit	Kleiger et al., 1991 [124]
NP		AR	0.1	0.25	Ja				β-Blockade	Alter, stehend/ liegend, Atmung	Pagani et al., 1986 [183]
NP		AR	0.04-0.15	0.15-1.0		VLF <0.05	HFP	LFP		Belastung	Perini et al., 1992 [189]
NP		FFT	0.04-0.12	0.224-0.28					Atropin, Propranolol		Pomeranz et al., 1985 [191]
NP		FFT	0.01-0.15	>0.15	Ja	LFP	HFP			Sport	Puig et al., 1993 [194]
NP		FFT	0.04-0.15	0.15-0.4							Rottman et al., 1990 [202]
NP		FFT	0.05-0.2	0.2-0.35		VLF 0-0.05					Sapoznikov et al., 1992 [204]
NP		FFT	0.03-0.15						Metropolol, Nifidipin, Gallopamil		Schweizer et al., 1993 [213]
NP		AR								liegend/ stehend	Vybiral et al., 1989 [244]
NP		FFT	0.05-0.15	nach Atemfreq.						Atmung, liegend/ stehend	Weise et al., 1989 [246]
NP		FFT	0.07-0.15	0.2-0.5		VLF 0.01-0.05				liegend/ stehend, Kinder/Erw.	Yeragani et al., 1994 [258]

NP=Normalpersonen; AMI/MI=acute myocardial infarction (Herzinfarkt); CAD= coronary artery disease (KHK); CHF= congestive heart failure (Herzinsuffizienz); DM= diabetes mellitus; HT= hypertension (art. Hypertonus); HTX= heart transplantation (Herztransplantation); HD= heart disease (Herzerkrankung); SCD= sudden cardiac death (PHT= plötzlicher Herztod); A= Asthma bronchiale; SA= Status asthmaticus; PPH= postprandiale Hypotension, Dog= Hunde als Versuchsobjekte

Voraussetzung generell kritisch bewertet werden müssen. In der klinischen Forschung werden jedoch auch Analysen im Frequenzbereich mittels FFT oder AR, trotz aller theoretischen Einwände, seit Jahren mit Erfolg genutzt. Ein Überblick gibt Tabelle 3.

1.1.3.4 Poincaré Graphik

In den letzten Jahren haben Ansätze aus der Chaos Theorie ihren Einzug in die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse gefunden [53]. Hierbei handelt es sich zum einen um die fraktale Dimension von HRV-Powerspektren [32], [255], [259]; zum anderen um die nichtlineare Darstellung von sukzessiven RR-Intervallen, der Poincaré Graphik [114], [252], [253]. Der Begriff Chaos bedeutet hierbei ein aperiodisches Signal, welches ein scheinbar zufälliges Erscheinungsbild hat, sich aber deterministisch aus einem Gleichungssystem und definierten Anfangsbedingungen herleiten läßt. Es gibt Hinweise dafür, daß es

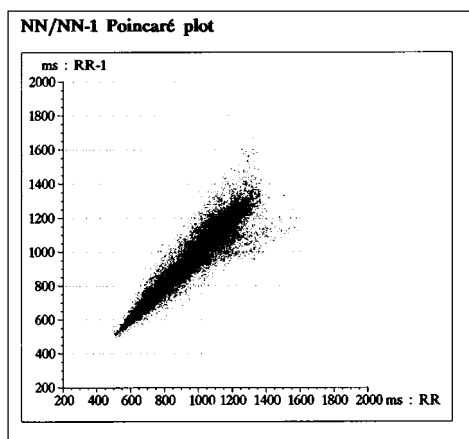


Abb.: 3 Poincaré Graphik der RR-Intervalle eines Herzgesunden (hier Kontrollperson 13)

sich bei der Herzfrequenzvariabilität um ein solches Signal handelt [53]. Die Diskussion über mögliche Anwendungen aus der Chaos Theorie befindet sich in ihren Anfängen.

Die hier benutzte Poincaré Graphik stellt eine Punkteschar aus sukzessiven NN-Intervallen dar. Hierbei ist jeweils das Intervall NN_n gegen das Intervall NN_{n+1} aufgetragen. Die sich so ergebende Graphik setzt sich aus allen bereinigten RR-Intervallen in 24 Stunden zusammen und stellt so einen Blick auf die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Intervalldifferenzen dar (siehe Ab-

bildung 3). Die verschiedenen so entstehenden Formen können in Gruppen zusammengefaßt (siehe 3.4.5) und einer statistischen Analyse zugeführt werden.

1.2 Herzinsuffizienz

1.2.1 Einleitung

Der Begriff "Herzinsuffizienz" bezeichnet ein Syndrom, bei dem die vom Herzen pro Zeiteinheit geförderte Menge Blut (Herzzeitvolumen (HZV)) nicht mehr ausreicht, den metabolischen Bedarf der verschiedenen Körpergewebe zu decken. Diese verminderte Pumpfunktion des Herzens ist die Folge einer Erkrankung des Herzmuskels selbst, der

Herzklappen oder einer extrakardialen Erkrankung. Zu den häufigsten kardialen Ursachen gehören neben der ischämischen Herzmuskelerkrankung ICM (ischämische Cardiomyopathie) infolge arteriosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße, die bei zirka 60% der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vorliegt [186], die dilatative Cardiomyopathie (DCMP) und die entzündlichen Myokarderkrankungen. Die arterielle Hypertonie führt als extrakardiale Erkrankung bei langjährigem unbehandelten Bestehen zu strukturellen Anpassungsvorgängen des Myokards im Sinne einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels und -bei Fortbestehen- auch zu dem Bild der Herzinsuffizienz.

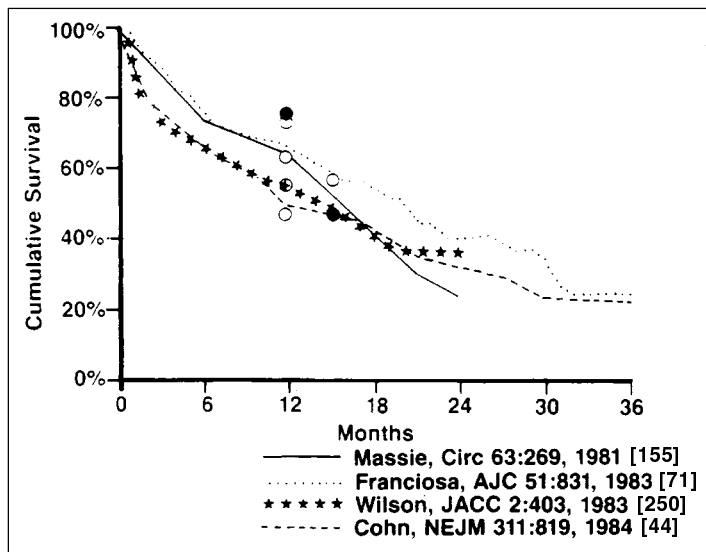
Das Mißverhältnis zwischen Pumpfunktion des Herzens und Bedarf der Peripherie führt zur Aktivierung verschiedener Kompensationsmechanismen [74], [186], [211]. Die wichtigsten dieser Mechanismen sind: Der Frank-Starling-Mechanismus, die Hypertrophie der Herzmuskelzelle und die Stimulation vasopressorischer Systeme.

1.2.2 Epidemiologie

Die kongestive Herzinsuffizienz CHF [(congestive heart failure) (Herzinsuffizienz mit Stauungszeichen)] ist eines der wichtigsten Probleme der kardiovaskulären Medizin. Sie betrifft zirka 2% der amerikanischen Bevölkerung [257]. Von 400.000 Todesfällen pro Jahr (in den USA) aufgrund von Herzinsuffizienz ereignen sich zirka 40% als plötzliche Herztod SCD (sudden cardiac death), die verbleibenden 60% durch progressive Herzinsuffizienz [25], [44], [71], [133], [155], [250]. In den letzten 15 Jahren hat sich die Anzahl der Patienten, die wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, verdreifacht [112].

Patienten die das Syndrom der Herzinsuffizienz entwickeln, haben ein großes Risiko daran zu versterben. Kannel et al. [115] untersuchten die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten der Framinghamstudie, die bei Beginn der Studie an Herzinsuffizienz litten oder während der Studie daran erkrankten. Hierbei zeigte sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 79% (67% nach 2 Jahren) und eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 44%. Ho et al. [101] befaßten sich auch mit dem Kollektiv der Framinghamstudie. Sie beobachteten 652 Männer und Frauen, die zwischen 1948-1988 an Herzinsuffizienz neu erkrankten. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug bei Männern 57%, bei Frauen 64%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 25% und 38%. Trotz der verbesserten Therapie der arteriellen Hypertonie, der ischämischen Herzerkrankung und der Erkrankungen der Herzklappen, zeigte sich im 40jährigen Beobachtungszeitraum keine Veränderung der Prognose.

Massie [11] veröffentlichte 1987 eine Zusammenfassung mehrerer Studien, in denen die



Prognose von Patienten, deren Herzinsuffizienz mit einer Kombinationstherapie aus Glykosiden, Diuretika und Vasodilatoren behandelt wurden, dargestellt wird. In vier dieser Studien wurden insgesamt 421 Patienten untersucht, und es zeigte sich eine 1-Jahres-Mortalität von 34% [71]-50% [44] (Abb.4). Die drei Studien von

Abb.: 4 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier von Pat. mit CHF behandelt mit Glykosiden, Diuretika und Vasodilatoren

Quelle: Massie et al. [11]

Massie [155], Wilson [250] und Califf [25] untersuchten zusammen 368 Patienten, die in eine Gruppe mit dem klinischen

Schweregrad der New York Heart Association (NYHA) II-III und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz NYHA IV unterteilt wurden (Abb. 5). Die Prognose der schweren Herzinsuffizienz stellt sich hierbei mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von unter 40% als entscheidend schlechter dar, als die Überlebensrate der klinischen Schweregrade NYHA

II-III von über 75%. Firth und Yancy [67] zeigten bei NYHA III-IV Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von zirka 50%. Durch den Einsatz von ACE-Hemmern und in den letzten Jahren β -Blockern, konnte die Prognose der Herzinsuffizienz jedoch entscheidend verbessert werden. Swedberg konnte in einem Zehn-Jahre-"follow-up" der CONSENSUS I Studie [228a] eine Verlängerung der Überlebenszeit von 50% durch den Einsatz des ACE-Hemmers Enalapril nachweisen. Bei zusätzlichem Einsatz des

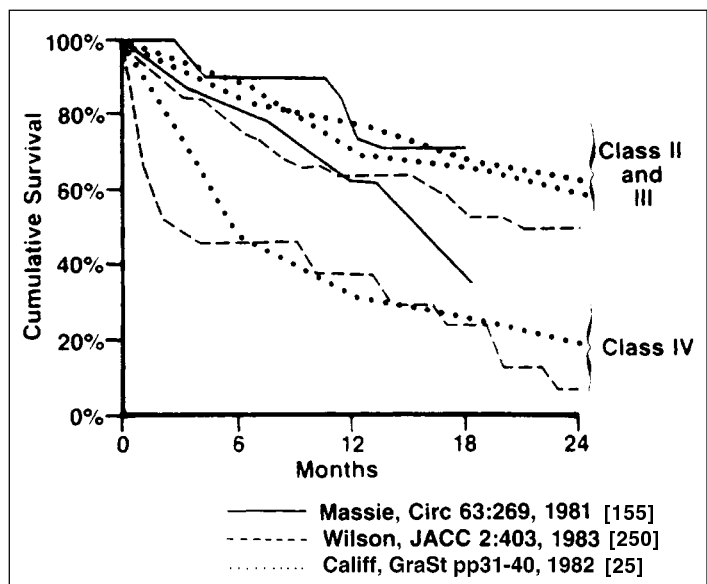


Abb.: 5 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier von Pat. mit CHF; behandelt mit Glykosiden, Diuretika und Vasodilatoren; getrennt nach Schweregrad

Quelle: Massie et al. [11]

β -Blockers Metoprolol konnte DiLenarda [55a] eine weitere Reduktion der Mortalität um 26% und eine Reduktion der Transplantationsnotwendigkeit (7% bei Einsatz von Metoprolol vs. 41%) im Zeitraum von 7 Jahren nachweisen. Dieser positive Effekt auf die Mortalität führte auch zum Abbruch der MERIT-HF-Studie [100a] in der schon nach einem Jahr die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz der Schweregrade II-IV unter Metoprolol nur bei 7,2%, in Placebogruppe jedoch bei 11% lag. Diese Reduktion der Mortalität zeigte sich sowohl in einer Reduktion des plötzlichen Herztodes, als auch eine Reduktion der Mortalität durch Pumpversagen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Bei Nachweis einer Herzinsuffizienz beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate zirka 80%-90%, die 5-Jahres-Überlebensrate zirka 40%-60% mit einer geringfügig schlechteren Tendenz bei Männern. Ein direkter Einfluß des Lebensalters auf die Prognose besteht bei Patienten, die jünger als 75 Jahre alt sind, nicht [107]. Bei schwerer Herzinsuffizienz NYHA III-IV steigt die Mortalität erheblich. Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz haben wahrscheinlich eine noch schlechtere Prognose, obwohl hierzu keine epidemiologischen Daten vorliegen. Da die Herztransplantation (HTX) sich in dem letzten Jahrzehnt als Therapiemöglichkeit der terminalen Herzinsuffizienz etabliert hat, wird der Endpunkt Mortalität seither zum Teil durch die HTX ersetzt, welches vergleichbare Studien erschwert. Jedoch liegen Daten über auf eine HTX wartende Patienten vor. So starben 1988 nach Angaben des UNOS (United Network of Organ Sharing) 512 von 3390 Patienten (16%), die sich auf der Liste für eine Herztransplantation befanden. 1647 (49%) erhielten in diesem Zeitraum eine Herztransplantation [159].

1.2.3 Hämodynamik

Die Hämodynamik spielt in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle. Die Adaptationsvorgänge, die sich während einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz ereignen, geschehen in dem Zusammenspiel zwischen der Hämodynamik und den neurohumoralen Adaptationsvorgängen. Diese beiden interagieren eng miteinander und bedingen sich gegenseitig. So stellt die hier gewählte Aufgliederung in hämodynamische und neurohumorale Veränderungen nur die Sicht auf einen Vorgang aus zwei verschiedenen Perspektiven dar.

Nach einem auslösenden Ereignis (z.B. einem Myokardinfarkt oder dem Untergang von Myokard aus anderen Ursachen) verringert sich die systolische Pumpleistung und damit die Auswurfraction des Herzens. Das endsystolische und damit auch das enddiastolische Volumen nehmen zu. Die daraus resultierende Erhöhung der Wandspannung führt

über den Frank-Starling-Mechanismus [211] und über eine Sensibilisierung der Myofibrillen gegenüber Kalzium [118] zu einer erhöhten Kontraktionskraft. Die erhöhte Wandspannung führt zu Beginn zu einer Hypertrophie der noch funktionstüchtigen Myokardanteile und damit zu einer Wandverdickung und einer geringeren Wandbelastung.

Durch die Aktivierung neurohumoraler Vorgänge (siehe 1.2.4) kommt es zu einer Erhöhung der Vor- und Nachlast und konsekutiv zu einer weiteren Abnahme der Auswurfleistung und Zunahme des enddiastolischen Volumens.

Das Weiterbestehen der Volumenbelastung führt in der Folge zu einer Dilatation des schon kompromittierten Ventrikels. Der Vorgang der Hypertrophie, des Untergang weiterer Muskelzellen und der folgenden Fibrosierung mit Dilatation des Ventrikels wird als "remodeling" bezeichnet [74]. Die Hypertrophie und der fibrotische Umbau bewirken eine Verlängerung der Diffusionsstrecke [95] und dadurch eine weitere Sauerstoffunterversorgung der Herzmuskelzelle. Durch die Dilatation sind die Sarkomere der Herzmuskelzelle maximal verlängert [181]. Dieses führt zu einer abgeflachten und nach unten verschobenen Frank-Starling-Kurve. Eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens vermag nun nicht mehr zu einer Erhöhung der Auswurfleistung beizutragen. In diesem Stadium hat das Herz nicht nur seine Fähigkeit verloren auf eine Erhöhung der Vorlast zu reagieren, sondern auch eine vergrößerte Nachlast zu überwinden. Im Gegensatz zum gesunden Herzen, welches sensibel gegenüber Veränderungen in der Vorlast und resistent gegenüber Veränderungen in der Nachlast ist, ist das insuffiziente Herz resistent gegenüber Veränderungen in der Vorlast und sensibel gegenüber Nachlastveränderungen. Um bei verringerter Auswurfleistung das Herzminutenvolumen konstant zu halten, kommt es durch neurohumorale Veränderungen (siehe 1.2.4) zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Jedoch vergrößert sich das Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf durch die Verkürzung der Diastolendauer und damit der Myokarddurchblutung. Deshalb ist auch dieser Kompensation eine enge Grenze gesetzt [151]. In diesem Zustand hat die Herzinsuffizienz eine sich immer weiter beschleunigende Eigen-dynamik. Durch permanente Volumen und Druckbelastung mit der resultierenden Ischämie für die Herzmuskelzelle schreitet das "remodeling" immer weiter fort. Auch die Vorhöfe und der Klappenring dilatieren unter der Volumenbelastung. Dieses kann zur Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienz führen und oft auch zur absoluten Arrhythmie, die dem grenzwertig kompensierten Herz die notwendige enddiastolische Füllung durch die Vorhöfe nimmt und damit zur Dekompensation führen kann.

Bei stark fortgeschrittener Herzinsuffizienz spielt die Ursache, die zu diesem Zustand geführt hat (ICM oder DCMP), für die Pathophysiologie [25] und die Prognose [11] keine Rolle mehr. In dieser Phase sind die hämodynamischen, histologischen und

neurohumoralen Veränderungen die selben [95], [178], [197]. Das intravaskuläre Volumen ist durch neurohumorale Veränderungen (siehe 1.2.4) massiv vergrößert und die Vorlast damit maximal gesteigert. Das Herz kann jedoch auf Vorlastveränderungen nicht mehr mit einer Steigerung des HZV reagieren, so daß diese nur noch zu einer Steigerung der Wandspannung und damit zu einem fortschreitenden "remodeling" beiträgt. Der periphere Widerstand und damit die Nachlast ist durch periphere Vasokonstriktion, perivaskuläres Ödem und durch den strukturellen Umbau der Gefäßwände maximal gesteigert. Das Herz steht in diesem Zustand am Rande der ischämischen und funktionellen Dekompensation.

1.2.4 Neurohumorale Veränderungen

Die initiale Myokardschädigung bewirkt in den seltensten Fällen schon eine Herzinsuffizienz. Die auf diese Schädigung hin einsetzenden Kompensationsmechanismen vermögen zu Beginn das hämodynamische System im Gleichgewicht zu halten, sie sind es jedoch später, die die fortschreitende Progredienz unterhalten und beschleunigen. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems stellt hierbei einen der zentralen Mechanismen dar. Der Grund, weshalb es zu seiner Aktivierung kommt, ist nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich werden durch die initiale Reduktion der Auswurfleistung des Herzens Mechanorezeptoren erregt (siehe 1.1.2.1), die zu seiner Aktivierung führen. Über die Freisetzung von Katecholaminen kommt es zur peripheren Vasokonstriktion. Diese wird von aktivierten α_1 -Rezeptoren vermittelt, die die vasodilatatorische Wirkung der gleichzeitig stimulierten β_2 -Rezeptoren überwiegen [64] (siehe 1.2.4.3). Am Herzen führen die Katecholamine über die Stimulation von β -Rezeptoren zu einer positiven Inotropie und Chronotropie (siehe 1.2.4.3). Die auch im Vorhof erhöhte Herzwandspannung führt zur Stimulation von Barorezeptoren, die die efferenten sympathischen Impulse des Vasomotorenzentrums teilweise blockieren [181]. Zusätzlich kommt es zur Sekretion von ANP (atrialess natriuretisches Peptid), welches die Freisetzung von Noradrenalin und seine Wirkung an peripheren Gefäßen inhibiert. Es wirkt zusätzlich direkt vasodilatatorisch und natriuretisch [69] und führt damit zu einer Herabsetzung der Herzwandbelastung. Diese Kompensationsvorgänge und deren Gegenregulation führen anfänglich zu einem fragilen Gleichgewicht, das den Patienten symptomfrei hält.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Erschöpfung dieser gegenregulatorischen Systeme. Die Vorhofbarorezeptorendichte nimmt zunehmend ab und vermag nicht mehr die efferenten sympathischen Impulse des Vasomotorenzentrums zu blockieren. Die ANP-Konzentration steigt, jedoch kommt es auch hier zu einer Abnahme der Empfindlichkeit

gegenüber Vorhofdruckveränderungen [181]. Zusätzlich scheint sich eine renale Resistenz gegenüber der natriuretischen Wirkung von ANP auszubilden [211]. Als Folge kommt es zu weiter steigenden Katecholaminkonzentrationen und, über die sich weiter erhöhende Herzwandbelastung, zum erwähnten "remodeling". Die permanenten sympathischen Stimulation des Herzens führt zu einer Herabsetzung der β -Rezeptorendichte ("down-regulation") und zu einer Dissoziation der intrazellulären Informationsübertragung [10], [27] (siehe 1.2.4.3). Die erhöhten Katecholaminkonzentrationen haben somit eine immer geringere Wirkung auf die Inotropie des Herzens bei steigendem peripheren vasokonstriktorischem Effekt. Der beim Gesunden eine weitere Katecholaminfreisetzung verhindernde Barorezeptorenreflex ist bei Herzinsuffizienz stark abgeschwächt [85].

Die periphere Vasokonstriktion zusammen mit dem verringerten HZV bewirkt eine ständige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [211]. Dieses System

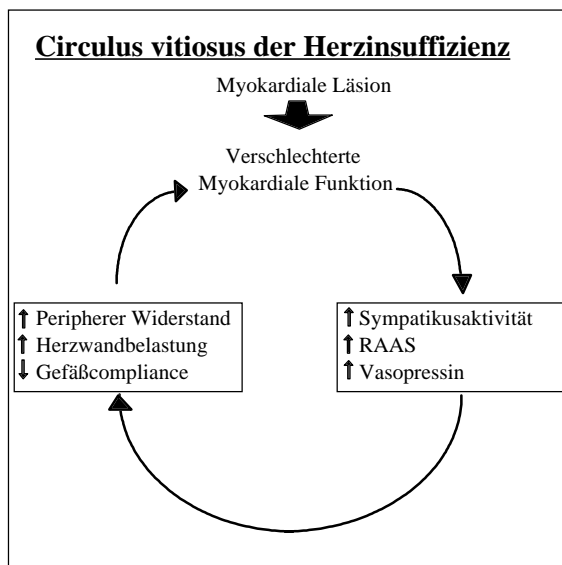


Abb.: 6 Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz, Graphik der pathophysiologischen Zusammenhänge

scheint neben den erhöhten Katecholaminen einer der entscheidenden Faktoren für den Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz zu sein (siehe 1.3 und Abb. 1.2.4) und setzt erst im schon symptomatischen Stadium ein [75]. Im Ergebnis führt es zu einer verstärkten Salz- und Wasserretention mit Vorlasterrhöhung und einer Nachlasterrhöhung durch die starke vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin II.

Sowohl der stark abgeschwächte Barorezeptorenreflex, als auch die hohen Konzentrationen zirkulierenden Angiotensin II führen wahrscheinlich zu einer Ausschüttung von Vasopressin [84]. Vasopressin ist in großen Teilen des Gefäßsystems ein Vasokonstriktor und bewirkt in der Niere eine verminderte Ausscheidung von freiem Wasser. Die häufig beobachtete Hyponatriämie bei schwerer Herzinsuffizienz ist auch Ausdruck dieser Vasopressinwirkung an der Niere und stellt einen prognostischen Faktor bei schwerer Herzinsuffizienz dar [132].

Auch auf der Ebene der Gefäße selbst kommt es zu Veränderungen. Hier sind normalerweise Endothelin und der "Endothelium-derived Relaxation Factor" (EDRF) im Gleichgewicht. Die Freisetzung von EDRF ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz stark vermindert [129]. Die dadurch von Endothelin hervorgerufene Vasokonstriktion scheint noch länger anhaltend zu sein als die von Angiotensin oder Vasopressin [225].

Die vasokonstriktorisches Faktoren überwiegen nun bei weitem die Gegenregulation, und sie verstärken sich gegenseitig. Das sympathische Nervensystem führt zu einer verstärkten Reninfreisetzung und damit zu erhöhten Angiotensin II Konzentrationen, welche wiederum die Ausschüttung von Noradrenalin und Vasopressin [181] erhöht.

Durch die Dysbalance dieser neurohumoralen Systeme kommt es zu einer immer stärkeren Schädigung des Myokards und damit zu einer weiteren Progredienz der Herzinsuffizienz. Dieses führt schließlich zur totalen Dekompensation oder durch maligne Arrhythmien zum plötzlichen Herztod. Die Todesursache "plötzlicher Herztod", die bei 40% der Patienten eintritt, reflektiert die in diesem Stadium bei über 60% der Patienten anzutreffenden Arrhythmien [121]. Verschiedene Faktoren wirken hierbei zusammen und potenzieren sich gegenseitig [186]. Die Ischämie und Dilatation, denen das schwer insuffiziente Herz ausgesetzt ist, sind als proarrhythmogene Faktoren seit langem bekannt. Die kontinuierliche Schädigung des Myokards unter dem Einfluß von Ischämie und erhöhten NoradrenalinKonzentrationen ruft reentry-Tachykardien hervor [186]. Die Therapie der Herzinsuffizienz mit Diuretika und ACE-Hemmern führt zusätzlich zur neurohumoralen Dysbalance zu Elektrolytschwankungen, die ihrerseits proarrhythmogen wirken. Dieses trifft auf die Hyperkaliämie durch ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika genauso zu, wie auf die Hypokaliämie und Hypomagnesiämie durch Diuretika [54]. Auch Digitalis wird ein proarrhythmogenes Potential zugesprochen. Eine antiarrhythmische Therapie vermag diese Vorgänge nicht zu blockieren und bewirkt keine Prognoseverbesserung [215] (siehe 1.3).

1.2.4.1 Katecholamine

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems stellt die wesentliche neurohumorale Veränderung der Herzinsuffizienz dar. Das sympathische Nervensystem scheint einen sehr sensitiven Parameter für eine Herzinsuffizienz darzustellen, denn auch bei Patienten mit asymptomatischer oder leicht symptomatischer Herzinsuffizienz ist es schon aktiviert und stellt einen prognostischen Faktor dar. Dies konnten Nachuntersuchungen der SOLVD-Studie (Studies of Left Ventricular Dysfunction) zeigen [13], [75]. Die endogenen Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin wurden bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Adrenalin zeigt sich dabei als sehr variabler Parameter. So scheinen erhöhte Adrenalinwerte im Plasma bei einigen Patienten vorzuliegen [134], [198] und deren Erhöhung stellt dann auch einen prognostischen Faktor dar, wie die CONSENSUS-Studie (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)[228] und auch die V-HeFT II-Studie (Veterans Affairs Vasodilator Heart Failure Trial)[43]

zeigen konnten, auch wenn der prognostische Wert wesentlich schwächer war, als der des Noradrenalins. Im Vergleich mit Normalpersonen konnte Francis et al. bei Patienten der klinischen Schweregrade NYHA II-III jedoch keine signifikante Adrenalinerhöhung nachweisen [78]. In derselben Studie zeigte sich neben einer Noradrenalinplasma-Spiegel-erhöhung auch eine erhöhte Dopaminkonzentration in der Gruppe der Herzinsuffizienten. Der Grund dieser Erhöhung und deren Bedeutung ist nicht eindeutig geklärt. Sowohl die gesteigerte Sympathikusaktivität mit erhöhtem Umsatz von Dopamin, als auch die verringerte Dopamin- β -Hydroxylaseaktivität bei Herzinsuffizienz [105], [234] könnten Gründe dafür darstellen. Da die Dopamin- β -Hydroxylaseaktivität, ein Enzym welches Dopamin in Noradrenalin überführt, wahrscheinlich durch negative Rückkopplung der erhöhten Noradrenalin-Konzentration verringert ist, stellt die erhöhte Dopaminkonzentration nur einen sekundären Effekt dar [161].

Die Noradrenalin-Konzentration im Plasma stellt den entscheidenden Wert der Katecholamine dar. Sie ist schon bei leichter Herzinsuffizienz erhöht [13] und korreliert eng mit der über Mikroneurographie gemessenen Sympathikusaktivität [119]. In den verschiedensten Studien [44], [76], [196] hat sich die Noradrenalin-Konzentration im Plasma als unabhängiger prognostischer Wert der Herzinsuffizienz herausgestellt. Nach der Untersuchung von Cohn et al., in der die Therapie mindestens 24 Stunden vor der Noradrenalinbestimmung abgesetzt wurde, beträgt die Überlebensrate von Patienten nach 2 Jahren ca. 50%, wenn der Plasmanoradrenalin-Spiegel kleiner als 400 pg/ml gewesen ist. Bei Patienten mit einem Plasmanoradrenalin-Spiegel zwischen 400 und 800 pg/ml reduziert sich die Überlebensrate auf 25%, bei Patienten mit einem Plasmanoradrenalin-Spiegel >800 pg/ml auf nur noch 8%.

Die Höhe der Noradrenalin-Konzentration steigt auch mit der Zunahme des klinischen Schweregrades der Erkrankung [234]. Nach medikamentöser Intervention bleibt der Noradrenalin-Spiegel als prognostischer Wert bestehen [41], [212]. In der HeFT II-Studie [76] blieb dieser Zusammenhang sowohl bei der alleinigen Therapie mit venösen und arteriellen Vasodilatoren, als auch bei der Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril bestehen [43]. Warum dieser Zusammenhang in dem CONSENSUS-Trial, in der Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA IV) untersucht wurden, in der Therapiegruppe mit dem ACE-Hemmer Captopril nicht mehr nachgewiesen werden konnte [228], befindet sich weiterhin in intensiver Diskussion. In beiden Studien konnte jedoch der Noradrenalin-Spiegel zusammen mit der Prognoseverbesserung durch ACE-Hemmer gesenkt oder konstant gehalten werden.

Obwohl der Mechanismus der Aktivierung des Noradrenalin nicht eindeutig geklärt ist, sind viele gleichzeitig zu beobachtende Veränderungen beschrieben worden. An der synaptischen Endplatte adrenerger Neurone läßt sich ein erhöhter Umsatz an

Noradrenalin feststellen [96]. Durch den reduzierten Abbau von Katecholaminen in der Peripherie [96], einer erhöhten Produktion in dem Nebennierenmark [150] und einem stetigem Abtransport des Noradrenalins aus dem synaptischen Spalt ("spillover") kommt es zu erhöhten Plasmakonzentrationen.

Am Herzen führt dieser Vorgang zu dem anscheinend paradoxen Phänomen, daß es trotz erhöhten Noradrenalkonzentrationen im synaptischen Spalt, durch verstärkte Freisetzung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen und durch verminderte Wiederaufnahme (reuptake) und damit verstärkte Aussetzung des Myokards gegenüber Noradrenalin [150], zu einer Verarmung des intrakardialen Noradrenalengehaltes kommt [197], [212]. Hieraus resultiert sowohl eine Verringerung der Pumpleistung als auch eine "down regulation" der β -Rezeptoren [64](siehe 1.2.4.3). Die niedrige Myokardkonzentration an Noradrenalin und hohe Plasmakonzentration korreliert eng mit der Auswurfraction [57], [211]. Die hohe lokale Katecholaminkonzentration am Myokard trägt über die Aktivierung von Kalziumkanälen und in Folge davon durch Kalziumüberladung der Zellen mit folgendem Zelltod zum in Abschnitt 1.2.3 beschriebenen "remodeling" bei [150].

Durch die "down regulation" der β -Rezeptoren verliert das Herz die Fähigkeit seine Pumpfunktion durch Katecholaminkonzentrationsveränderungen zu ändern. Dies stellt zum Teil den Grund für die bekannte Unfähigkeit des Herzinsuffizienten dar, auf orthostatische Belastung adäquat zu reagieren. Der entscheidende Grund für diese Unfähigkeit ist jedoch der in der Herzinsuffizienz stark eingeschränkte Barorezeptorenreflex. Je stärker die Pumpfunktion des Herzens reduziert ist, desto geringer ist die über den Barorezeptorenreflex vermittelte reflektorische Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Osterziel et al. [178] konnten durch multivariante Analyse zeigen, daß die durch den Barorezeptorenreflex vermittelte gegenläufige Reaktion der Bradykardie vom Alter und von der myokardialen Pumpleistung abhängig sind, nicht jedoch direkt von der Plasmatoradrenalkonzentration. Je älter der Patient und je geringer seine Pumpfunktion, desto geringer zeigte sich die vermittelte Bradykardie. Diese parasympathisch vermittelte Reaktion scheint primär und stärker bei Herzinsuffizienten kompromittiert zu sein als die Aktivierung des sympathischen Nervensystems [85]. Der eingeschränkte Barorezeptorenreflex stellt wahrscheinlich einen Grund für die übermäßige Aktivierung des sympathischen Nervensystems dar [179].

1.2.4.2 Andere

Neben der Aktivierung der Katecholamine stellt die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die entscheidende humorale Veränderung bei der Herzinsuffizienz dar. Es gibt verschiedene Auslösemechanismen für die Ausschüttung von Renin aus den Mediazellen der Nierenarteriolen. Zu diesen zählen neben der Natriumrestriktion der Nahrung und der Diuretikatherapie, die zu einer Verringerung der Natriumkonzentration in der Makula densa der Nieren führen, auch die erhöhten Katecholaminspiegel und die Herzinsuffizienz selbst, die zu einer Verringerung der Nierendurchblutung führen. Diese Aktivierungsvorgänge setzen erst im symptomatischen Stadium der Herzinsuffizienz ein [75].

Renin ist eine Peptidase, die aus dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I abspaltet. Dieses wird durch das Angiotensin-Converting-Enzym in das stark vasokonstriktorisch wirksame Angiotensin II umgewandelt, welches seinerseits Aldosteron aus der Nebennierenrinde freisetzt. Aldosteron führt zur Natriumrückresorption und zur Kaliurese. Die Serumnatriumkonzentration korreliert eng mit der Reninaktivität, so daß diese schon als "poor man's renin assay" beschrieben wurde, wobei eine niedrige Serumnatriumkonzentration eine vermehrte Aktivierung der RAAS bedeutet. So konnte auch für die Serumnatriumkonzentration eine prognostische Bedeutung gefunden werden. Die mittlere 2-Jahres-Überlebensrate betrug bei einer Serumnatriumkonzentration > 133 mmol/l 35%, war das Serumnatrium < 133 mmol/l, betrug sie nur noch 10% [28].

Durch die Aldosteron vermittelte Natriumrückresorption kommt es zu einer starken Wasserretention und dadurch zu einer Vorlasterrhöhung. Die Nachlast wird durch die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin II erhöht. Eine direkte Wirkung auf die Herzfrequenz und -kontraktilität ist nicht bekannt.

Der Natrium- und Wasserretention infolge der Stimulation des RAAS wird durch eine gleichzeitige Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) entgegengewirkt. Durch Dehnung der Vorhöfe kommt es zu seiner Freisetzung. Bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Konzentration von ANP mit dem rechtsatrialen Druck, sondern nur mit dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP), als Maß für den linksatrialen Druck, nachgewiesen werden [127]. Die Vorhofbarorezeptordichte nimmt im Verlauf der Erkrankung ab, und es bildet sich auch eine renale Resistenz gegenüber der Wirkung des ANP aus [211]. Die anfängliche vasodilatatorische und natriuretische Wirkung nimmt trotz weiter steigender Plasmakonzentrationen ab [69]. So stellt zwar die erhöhte Plasmakonzentration einen

prognostischen Faktor der Herzinsuffizienz dar, sie ist jedoch Ausdruck der allgemeinen Aktivierung der neurohumoralen Achse und nicht ein unabhängiger Faktor [72].

Hierzu zählt auch die Aktivierung von Vasopressin, einem Hormon, welches von dem Hypophysenhinterlappen sezerniert wird. Wie in Abschnitt 1.2.4 beschrieben, beruht seine Aktivierung wahrscheinlich auf der abgeschwächten Barorezeptorenwirkung und der hohen Sympathikusaktivität [83], [84]. Obwohl die Vasopressinausschüttung durch Hypoosmolarität inhibiert wird, sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz trotz vorhandener Hypoosmolarität eine zweifach erhöhte Plasmakonzentration an Vasopressin im Vergleich zu Kontrollpersonen festzustellen [84]. Die durch das Vasopressin hervorgerufene vermehrte Wasserrückresorption durch gesteigerte Permeabilität in den distalen Tubuli der Niere trägt bei schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur beschriebenen Hyponatriämie bei.

Zwei weitere Faktoren, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus spielen, sind der "Endothelium-derived Relaxation Factor" (EDRF) und das Endothelin. EDRF hat sich als Stickstoffmonoxid NO erwiesen [135] und wird durch die unterschiedlichsten Signale, wie Acetylcholin, Thrombin und Adenosintriphosphat, aber auch Veränderungen des Blutdruckes, aus den Endothelzellen sezerniert. NO ist der stärkste bekannte Gefäßdilator mit einer extrem kurzen Halbwertszeit. Die Freisetzung von EDRF ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz stark vermindert [129]. Im Gegensatz dazu stellt Endothelin ein langanhaltenden Vasokonstriktor dar, welcher bei Herzinsuffizienz erhöht zu sein scheint [72]. Die Vasokonstriktion von Endothelin ist bei geringeren Plasmakonzentrationen längeranhaltend, als die durch Angiotensin oder Vasopressin hervorgerufene Vasokonstriktion [225].

1.2.4.3 Sympathoadrenerge Rezeptoren

Man unterscheidet vier unterschiedliche Rezeptoren des sympathischen Nervensystems: α_1 , α_2 , β_1 und β_2 . Diese Rezeptortypen sind sowohl am Myokard, als auch in dem peripheren Gefäßsystem in unterschiedlicher Verteilung vorhanden. Die verschiedenen Sympathomimetika und Neurotransmitter wirken dosisabhängig unterschiedlich stark auf die verschiedenen Rezeptortypen. Adrenalin wirkt hauptsächlich auf β_1 - und β_2 -Rezeptoren und nur in höheren Konzentrationen gewinnt der α_1 -stimulierende Effekt an Wirkung. Der Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems Noradrenalin stimuliert β_1 - und β_2 -Rezeptoren im Verhältnis von 10:1, β_1 zu α_1 im Verhältnis von mehr als 5:1 [27].

Im Gefäßsystem sind hauptsächlich die postsynaptischen α_1 -Rezeptoren für den beschriebenen vasokonstriktorischen Effekt des Noradrenalins verantwortlich. Aber auch nichtsynaptisch lokalisierte α_2 -Rezeptoren bewirken eine Vasokonstriktion durch die Stimulation der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin [64].

Intrazellulär bewirkt eine Stimulation von α_1 -Rezeptoren die Aktivierung einer Phospholipase C (PLC) in der Zytoplasmamembran über eine Kopplung von dem Rezeptor mit einem Guanylnukleotid bindenden Protein. Die PLC katalysiert im Inositol-Lipid-Zyklus die Bildung von IP_3 (Inositol-1,4,5-triphosphat) und DAG (1,2-Diacylglycerol). IP_3 diffundiert aus der Membran in das Zytosol und setzt Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum frei. Das Kalzium und weitere Aktivierungsvorgänge in der Zelle führen zu einer Konstriktion der Gefäßmuskelzelle [193]. DAG hemmt über eine Proteinkinase-C-Aktivierung im Sinne einer negativen Rückkopplung das Guanylnukleotid bindende Protein des α_1 -Rezeptors. Die durch Kalzium und DAG maximal aktivierte Proteinkinase C stellt wahrscheinlich das Schlüsselenzym vieler weiterer intrazellulärer Adaptationsvorgänge dar, wie zum Beispiel der Zellproliferation [55].

α_2 -Rezeptor-Stimulation führt zu einer Öffnung von langsamen Kalziumkanälen und dadurch zu einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration mit den bekannten konstriktorischen Effekten.

β_2 - und schwächer auch β_1 -Rezeptoren bewirken eine Vasodilatation im peripheren Gefäßsystem [64]. Dieser Effekt wird intrazellulär über die Wirkung von cAMP (cyclischem 3,5-Adenosinmonophosphat) vermittelt, welches die zytoplasmatische Kalziumkonzentration durch Steigerung des Efflux in den Extrazellulärraum und durch die Aktivierung der endoplasmatischen Kalziumtransport-ATPase senkt.

Am Herzen führt die β -Stimulation zu völlig anderen Effekten. Hier bewirkt sie die schon beschriebene Steigerung der Inotropie, Chronotropie und Dromotropie. Intrazellulär führt die Aktivierung des Rezeptors durch Agonisten über eine Kopplung des Rezeptors mit dem stimulierten Guanylnukleotid bindenden Protein (G_s) und der Adenylatcyclase (AC) zu der Bildung von cAMP. Das cAMP führt über aktivierte Proteinkinasen zu einer erhöhten Kalziumkonzentration durch Kanalproteinmodulation. Jedoch auch der Efflux von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum wird aktiviert und führt damit zu einer erhöhten Erschlaffungsgeschwindigkeit am Myokard. Diese Vorgänge können durch α_2 -Rezeptoren Stimulation inhibiert werden. Durch Stimulation dieser Rezeptoren, zum Beispiel durch Clonidin, kommt es zu einer Reduktion des cAMP durch inhibierende Guanylnucleotid bindende Proteine (G_i). Auch am herzinsuffizienten Myokard läßt sich eine Erhöhung der G_i -Proteine bei scheinbar unveränderter Aktivität der G_s -Proteine feststellen [23]. Dieser Mechanismus ist neben der "down regulation" der β -Rezeptoren entscheidend beim Verständnis der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.

Nicht nur die verminderte Anzahl an Rezeptoren, sondern auch die gestörte Signalübertragung in der Zelle tragen zu der geringeren Ansprechbarkeit der Herzmuskelzelle auf Katecholamine bei [22].

Die "down regulation" der β -Rezeptoren bei Herzinsuffizienz betrifft vor allem die β_1 -Rezeptoren, deren Anzahl sich um 60-70% verringert, bei relativer Aussparung der β_2 -Rezeptoren [27]. Während das Verhältnis von β_1 - zu β_2 -Rezeptoren bei Gesunden 75/25 entspricht, reduziert sich dieses bei Herzkranken auf 60/40 [10]. Die relative Aussparung von β_2 -Rezeptoren ist durch die bevorzugte Stimulation von β_1 -Rezeptoren durch Noradrenalin zu erklären, denn bei Infusion des β_2 -Rezeptor-Agonisten Isoprenalin konnte eine bevorzugte "down regulation" von β_2 -Rezeptoren festgestellt werden [10].

Während also β -Rezeptoren sensibel auf erhöhte Rezeptorkonzentrationen von Agonisten zu sein scheinen, zeigen sich α_1 -Rezeptoren inert und reagieren nicht mit einer "down regulation" [130].

1.3 Therapie der Herzinsuffizienz

Die Therapie der Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Das bessere Verständnis der Pathophysiologie und der neurohumoralen Veränderungen ermöglichten eine immer effektivere Therapie. Die Therapie muß die überschießenden Kompensationsversuche des Organismus blockieren mit dem Ziel, die Herzarbeit zu ökonomisieren und ein an dem Bedarf adaptiertes Herzzeitvolumen zu ermöglichen. Um dieses Ziel zu erreichen und eine Prognoseverbesserung der Patienten zu erzielen, wird an den unterschiedlichsten Punkten der Pathophysiologie eingegriffen. Die hierbei eingesetzten Medikamente versuchen sowohl die Vor- und Nachlast zu senken und die Herzarbeit zu ökonomisieren, als auch die Prognose der Patienten durch antiarrhythmische Therapie oder Rezeptorenblockade zu verbessern [73]. Die hierbei eingesetzten Medikamente lassen sich in folgende Substanzklassen gliedern: Diuretika (Furosemid etc.), Vorlastsenker (Nitropräparate und Molsidomin), Digitalis, Nachlastsenker [Vasodilatoren (Hydralazin etc.)], Ca^{2+} -Antagonisten (Nifedipin etc.), ACE-Hemmer (Captopril etc.), Antiarrhythmika [Amiodaron, aber auch Elektrotherapie wie AICD (Automatic Implanted Cardioverter Defibrillator)], positive Inotropika (Milrinon etc.) und unterschiedliche Rezeptorantagonisten (β -Blocker, Angiotensin I und II -Antagonisten).

Im Folgenden soll auf die hierzu vorliegenden Ergebnisse bei dem Einsatz der verschiedenen Therapeutika eingegangen werden.

Der ursprüngliche Therapieansatz mit Diuretika und Digitalispräparaten stellt auch heutzutage häufig den ersten Schritt in der Therapie der Herzinsuffizienz dar, obwohl ACE-Inhibitoren als Ersttherapeutikum den aktuellen Empfehlungen entsprechen. Für den Therapiebeginn mit Diuretika gibt es aufgrund des langjährigen Einsatzes als primäres Therapeutikum keinen sicheren Wirkungsnachweis in einer größeren placebokontrollierten Studie, jedoch ist die sofortige Befundbesserung der Patienten ein Hinweis für deren Effektivität [231]. Bei allen größeren Studien V-HeFT I und II, CONSENSUS-Trail, SOLVD wurden Diuretika in der Kontrollgruppe eingesetzt.

Digitalis hatte immer eine Indikation bei der Therapie der Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern, jedoch befand sich die Therapie der Herzinsuffizienz mit normalem Sinusrhythmus lange Zeit in der Diskussion. Die "Digitalis Investigation Group" konnte in einer randomisierten Doppelblindstudie 1997 zeigen, daß bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einer Grundtherapie aus Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, die zusätzliche Therapie mit Digitalis zwar zu keiner Veränderung der Mortalität, jedoch zu einer Reduzierung der Hospitalisationen und einer Tendenz zur Progressionsabschwächung führte [233], [239]. So kann die Therapie der Herzinsuffizienz mit Digitalis unabhängig vom Herzrhythmus nach dem aktuellen Wissensstand als "lege artis" betrachtet werden.

Nitropräparate werden als Vorlastsenker und als Koronartherapeutika in diesem Patientenkollektiv eingesetzt. Die schon 1888 erstmals beschriebene Toleranzentwicklung [223] zeigt sich als Wirkungsabschwächung unter Dauertherapie. Um eine kontinuierliche Vorlastsenkung zu erreichen, bedarf es einer intermittierenden oder vollständigen Substitution der Nitropräparate durch Molsidomin, einem Vorlastsenker, der thiolunabhängig über seinen aktiven Metaboliten SIN-1A die Guanylatcyclase stimuliert und dadurch eine Vasodilatation im venösen Stromgebiet erreicht [224].

Ein positiver Effekt einer Nachlastsenkung durch Hydralazin konnte schon durch den ersten Teil der V-HeFT-Studie (Veterans Affairs Vasodilator Heart Failure Trial) nachgewiesen werden [137]. Hierbei konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II-III Hydralazin in Kombination mit Isosorbiddinitrat, verglichen mit einer alleinigen Therapie mit Diuretika und Digitalis, zu einer Verbesserung der Prognose um 30% führt.

Auch Ca^{2+} -Antagonisten werden zu Nachlastsenkung in der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Vlay und Olson konnten 1988 mit einem kleinen Patientenkollektiv eine Verbesserung der Symptomatik und eine Prognoseverbesserung durch die Anwendung des Ca^{2+} -Antagonisten Nifedipin zeigen [242]. Hansen weist jedoch 1995 darauf hin, daß nach den Ergebnissen der größeren Studien (SAVE, AIRE, SOLVD) eine Prognoseverbesserung von Postinfarktpatienten mit ACE-Hemmern gezeigt werden konnte, jedoch

Nifedipin keinen Einfluß auf die Mortalität und Morbidität gezeigt hat. Diltiazem konnte die Prognose nur bei Patienten verbessern, die an einer Herzinsuffizienz und einem "non-Q-wave"-Infarkt litten, während Verapamil die Prognose durch Prävention eines Reinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes positiv beeinflusste [94].

Frühzeitig gab es Hinweise, daß eine Therapie mit ACE-Hemmern positiv wirken würde. So wurde 1985 durch McGrath et al. gezeigt, daß Enalapril die Katecholaminanstiege bei Belastung reduzierte [158]. 1986 konnte Günther et al. zeigen, daß Captopril die NoradrenalinKonzentration stark reduzierte und die hämodynamischen Parameter bei Patienten mit Herzinsuffizienz verbesserte [200]. Die große Folgestudie (V-HeFT II) der zuvor erwähnten V-HeFT I konnte zeigen, daß der ACE-Hemmer Enalapril zusammen mit Diuretika und Digitalis noch eine weitere Prognoseverbesserung gegenüber der Kombinationstherapie mit Hydralazin, Isosorbiddinitrat, Diuretika und Digitalis erbrachte. Obwohl die hämodynamischen Parameter sich weniger besserten als unter der Therapie mit Hydralazin und Isosorbiddinitrat, ergab sich aus der signifikanten Verringerung des plötzlichen Herztodrisiko's eine bessere Prognose der Patienten (NYHA II-III) unter der ACE-Hemmer Therapie [42].

Im Kontrast dazu wurde in der CONSENSUS-Studie bei der 253 Patienten entweder Enalapril oder ein Placebo erhielten, die Reduktion der Mortalität um 31% in der Behandlungsgruppe hauptsächlich aufgrund der geringeren Inzidenz von Pumpversagen hervorgerufen. Die Inzidenz eines plötzlichen Herztodes verringerte sich in dieser Studie durch die Therapie mit ACE-Hemmern nicht [227]. Diese Patienten litten jedoch im Gegensatz zur V-HeFT-Studie unter einer Herzinsuffizienz des Schweregrades NYHA IV. Bei Patienten mit besonders schwerer Herzinsuffizienz betrug die Reduktion der Mortalität in dieser Studie sogar 50% [226], [228], [232].

Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz scheint die Prognoseverbesserung nicht so stark ausgeprägt zu sein. So konnte in dem Munich Mild Heart Failure Trail (MHFT) zwar eine reduzierte Mortalität aufgrund von Pumpversagen und reduzierten Plasmanoradrenalinpiegeln gefunden werden, jedoch zeigte sich keine Verringerung der Gesamtmortalität [122].

In der SAVE-Studie (Survival and Ventricular Enlargement) konnte nach zwei Jahren ein geringerer linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer Captopril gefunden werden, was auch auf eine verbesserte Pumpfunktion verglichen mit der Placebothherapie hinzuweisen scheint [221].

Der plötzliche Herztod (SCD) stellt eine der wesentlichen Todesursachen bei Herzinsuffizienz dar (siehe 1.2.2). Die proportionale Häufigkeit dieser Todesursache nimmt jedoch mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz ab. So versterben noch über 50% der NYHA I-II Patienten an SCD, während bei Patienten mit einer schweren

Herzinsuffizienz (NYHA IV) der Prozentsatz auf unter 30% fällt [121]. Trotzdem stellt gerade der plötzliche Herztod ein medikamentös ungelöstes Problem dar. ACE-Hemmer tragen, trotz ihrer Senkung der endogenen Katecholaminen, kaum zu einer Reduzierung des plötzlichen Herztodrisiko's, gerade bei schwerer Herzinsuffizienz, bei [121].

Das Antiarrhythmikum Amiodaron konnte die Erwartungen einer Risikoreduzierung nicht erfüllen. In der CASCADE-Studie (Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation) zeigte sich zwar eine geringere Sterblichkeit der Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden [90], trotz der häufig anzutreffenden Nebenwirkungen (Schilddrüsen Über- und Unterfunktion und Pulmonaltoxizität), jedoch konnte in dem 1995 veröffentlichten "Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure" keine Prognoseverbesserung gegenüber Placebo gefunden werden [215]. In der letzteren Studie wurde nur eine Tendenz zur Prognoseverbesserung bei Patienten mit einer nichtischämischen Kardiomyopathie beobachtet.

Eine Alternative zur medikamentösen Therapie stellt die Elektrotherapie mit dem AICD (Automatic Implanted Cardioverter Defibrillator) dar. Diese primär nur als Überbrückung zu einer Herztransplantation eingeführte Therapie [24] befindet sich in den letzten Jahren in intensiver Forschung und wird schon bei Hochrisikopatienten in der Routine mit Erfolg eingesetzt.

Das sympathische Nervensystem stellt einen weiteren Ansatzpunkt medikamentöser Beeinflussung dar. Hierbei kann die Langzeittherapie mit β -Sympathomimetika und anderen nicht direkt sympathomimetisch wirkenden positiven Inotropika, wie Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, als obsolet angesehen werden. Sowohl die β -Sympathomimetika Xamoterol [74] und Dobutamin [180], wie auch die Phosphodiesterasehemmer Pimobendan [74] und Milrinon [182], haben trotz kurzzeitig hämodynamisch positiver Effekte [10] eine massive Mortalitätssteigerung in den verschiedensten Studien gezeigt [186]. Die Anwendung von β -Rezeptorenantagonisten stellt aus pathophysiologischen Überlegungen einen positiven Ansatz dar. Eine Begrenzung der Stimulation von β -Rezeptoren könnte die durch erhöhten endogenen Katecholaminspiegel bei Herzinsuffizienz gefundene Häufung von Arrhythmien und die "down regulation" der β -Rezeptoren positiv beeinflussen [40]. Dieser positive Effekt von β -Rezeptorenantagonisten kann nach einem Myokardinfarkt als erwiesen gelten, und auch bei Patienten mit einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion konnte in einer Nachuntersuchung der SAVE-Studie ein positiver Effekt gezeigt werden [240].

Der β -Rezeptorblockade steht das Risiko entgegen, Patienten die β -Stimulation zu nehmen, auf die sie hämodynamisch angewiesen sind. Diese Patienten haben ein großes Risiko unter einer β -Rezeptorblockade hämodynamisch zu dekompensieren [138]. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind hämodynamisch grenzkompenziert, und obwohl

ein positiver Langzeiteffekt zu erwarten wäre, sind diese Patienten einer Therapie mit β -Rezeptorantagonisten nur schwer zugänglich [180]. Neuere Ergebnisse und Erfahrungen zeigen jedoch, daß auch bei schwer Herzinsuffizienten eine einschleichende Therapie mit β -Rezeptorenantagonisten möglich und mit einer entscheidenden Prognoseverbesserung verbunden ist [100a].

Eine weitere Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) stellen Angiotensin I und II -Antagonisten dar. Während sich durch Valsartan (ein Angiotensin II -Antagonist) positive hämodynamische Beeinflussungen nachweisen ließen [156a], konnten bei dem Angiotensin I -Antagonisten EXP 3174 nur positive Effekte bei schon aktiviertem RAAS gezeigt werden [224a]. Ob durch diese Inhibition ein weiterer Fortschritt in der Prognoseverbesserung bedingt ist, bleibt durch noch folgende Studien nachzuweisen.

In der experimentellen Phase befinden sich Antagonisten anderer, bei Herzinsuffizienz aktivierter Rezeptoren und erhöhte Botenstoffe wie Vasopressin und Endothelin (siehe 1.2.4). Vasopressinantagonisten (V1 und V2 Rezeptoren) zeigen eine vasodilatatorische Wirkung und vermögen die kardiale Funktion zu verbessern [83], [154]. Bei Bosentan, einem Endothelinantagonist, gibt es Hinweise auf einen verbesserten CI. Ob diese Ansätze auch zu einer die Prognose von Patienten verbessernden Therapie führen werden, bleibt abzuwarten.

Die Herztransplantation (HTX) stellt bei schwerer Herzinsuffizienz eine unverzichtbare und effektive Alternative zur medikamentösen Therapie dar [8]. Jedoch eine Anzahl von Kontraindikationen [109] und die Limitierung durch den Organspendermangel [159] lassen diese Alternative nicht für alle Patienten zu. Zusätzlich ist, bei einer 20%igen Mortalität im ersten Jahr nach HTX und einem deutlichen erhöhten Karzinomrisiko unter der immunsuppressiven Therapie [46], ein deutlicher Vorteil eines weiten Patientenkollektivs nicht nachgewiesen. Besonders unter dem Einsatz moderne Pharmako- und Elektrotherapie bleibt abzuwarten, für welche Patienten die Herztransplantation einen deutlichen Vorteil bietet [109].

1.3.1 Intensivierte konservative Therapie

Eine engmaschige Kontrolle der Therapie unter hämodynamischer Berücksichtigung, wie sie in dem untersuchten Patientenkollektiv betrieben wurde (siehe 2.1), ist mit einer Prognoseverbesserung verbunden. Besonders Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die für ihre schlechte Prognose bekannt sind, bedürfen einer engmaschigen Kontrolle.

Bertel et al. konnten zeigen, daß eine konsequente Betreuung und Therapieanpassung die Prognose von Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade NYHA III-IV deutlich gegenüber einer herkömmlichen Therapie verbessern kann. Die 31 beobachteten Patienten wurden mit einer Therapie aus Diuretika, Digitalis und Vasodilatoren behandelt und wöchentlich nachuntersucht und die Therapie gegebenenfalls angepaßt. Es fand sich eine Mortalität von 7% im ersten Jahr und 15% innerhalb von zwei Jahren [17]. In einer 21 Patienten zählenden Vergleichsgruppe, die herkömmlich betreut wurde, betrug die 1-Jahres Mortalität 62%. Neben den Elektrolytstörungen sind besonders fehlende Patientencompliance, unbemerkte Gewichts- und Blutdruckzunahme für die Mortalitätsunterschiede verantwortlich. Neben Diuretikagabe führt besonders auch die Therapie mit ACE-Hemmern zu Elektrolytimbalancen und in deren Folge zu einem erhöhten Risiko an Rhythmusstörungen [54].

Stevenson et al. konnten bei 50 terminalherzinsuffizienten Patienten, die für eine HTX angemeldet worden waren und von denen 25 intensiviert konservativ über 2 Jahre weiter therapiert wurden, eine 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate von 67% und 55% finden. Diese Überlebensraten, die weit oberhalb der epidemiologischen Daten liegen (siehe 1.2.2), sprechen für die Notwendigkeit, besonders terminalherzinsuffizienten Patienten eine intensiviert konservative Therapie zukommen zu lassen.

1.4 Herzinsuffizienz und Herzfrequenzvariabilität

Die Veränderungen des autonomen Regulationsgleichgewichtes bei der Herzinsuffizienz spiegeln sich auch in einer Änderung der Herzfrequenzvariabilität wider. Sowohl die Aktivierung der neurohumoralen Achse, als auch die Einschränkung des Barorezeptorenreflexes werden von Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität begleitet. Die Summe dieser Veränderungen ist in verschiedenen Studien beschrieben worden. So konnte 1989 sowohl von Takase et al. [229], als auch von Casolo et al. [35] eine starke Einschränkung der Standardabweichung (SD) der RR-Intervalle im 24-Stunden-EKG bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden. Van Hoogenhuyze und Mitarbeiter [238] untersuchten Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer koronaren Herzerkrankung und eine Kontrollgruppe und fanden neben der reduzierten SD auch einen reduzierten SDANN-Wert. Jedoch waren in dieser Studie die Patienten im Durchschnitt um 25 Jahre älter als Personen der Kontrollgruppe. Da jedoch Arai [7] und auch Nolan [173] zeigen konnten, daß Parameter der HRV in einem hohen Maße altersabhängig sind, müssen diese Ergebnisse kritisch beurteilt werden.

Saul et al. [205] konnten neben der reduzierten SD im Zeitbereich auch eine starke Reduktion im Frequenzbereich beschreiben. Die "Low Frequency Power" (LFP) und die "High Frequency Power" (HFP) zeigten sich hochsignifikant erniedrigt bei Herzinsuffizienz. Der Quotient dieser beiden (LF/HF) und deren prozentualer Anteil an der "Total Power" (TP) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Herzinsuffizienten und gesunden Kontrollpersonen. Die reduzierte LFP und HFP konnte auch Arai [7] finden. Ajiki und Mitarbeiter [2] konnten bei einer Untersuchung von Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz (NYHA I) keine Reduktion in der LFP, jedoch eine signifikante Reduktion der HFP und des Quotienten LF/HF im Vergleich mit herzgesunden Kontrollpersonen feststellen. Die Reduktion der HFP, die als Maß für die parasympathische Aktivität angesehen wird (siehe 1.1.2.2), entspricht dem Erwarteten. Die erhöhte sympathische Aktivität bei Herzinsuffizienz findet jedoch keinen Ausdruck in einer Erhöhung der LFP oder des Quotienten aus LFP und HFP, der auch von einigen Autoren als Maß für die sympathische Aktivität angegeben wird. Es scheint hingegen viel mehr ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der NoradrenalinKonzentration bei Herzinsuffizienten und der Power im LF-Bereich zu bestehen. Kienzle et al. [119] fanden eine negative Korrelation zwischen der NoradrenalinKonzentration und der LFP ($r=-0,72$, $p<0,001$) bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Schweregrade NYHA III-IV unter Medikationsdiskontinuation. Kingwell und Mitarbeiter [120] konnten hingegen keine direkte Korrelation zwischen der erniedrigt gefundenen LFP und dem erhöhten kardialen Noradrenalin "spillover" finden. Sie machten dafür die eingeschränkte Rezeptordichte und intrazelluläre Signalübertragung bei kardialer Dysfunktion verantwortlich (siehe 1.2.4.3). Denn obwohl die NoradrenalinKonzentration bei Herzinsuffizienten erhöht ist, ist der kardiale Noradrenalin Gehalt verringert [197]. So kann auf diesem Wege eine erhöhte Plasmakonzentration zu einer Einschränkung der HRV im "Low-Frequency"-Bereich führen.

Den Einfluß, den die Summe der Medikation bei Herzinsuffizienten auf die HRV hat, bleibt weiterhin ungeklärt. Da es sowohl durch Digitalis, als auch durch die Therapie mit ACE-Hemmern zu einem Absinken der Noradrenalinplasmakonzentrationen kommt, und auch die Prognose der Patienten verbessert wird, ist auch eine Veränderung der HRV zu erwarten. Smith und Mitarbeiter [216] konnten bei einer Untersuchung von Herzinsuffizienten, Transplantierten und Kontrollpersonen eine geringere SD bei Herzinsuffizienten mit diskontinuierter Medikation im Vergleich zu medizierten Herzinsuffizienten feststellen, jedoch erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz.

Trotz der vielfältigen Einflußgrößen auf die HRV und der nicht gesicherten pathophysiologischen Bedeutung der einzelnen Parameter konnte Binder et al. [20] bei Herzinsuffizienten, wie schon Kleiger bei Patienten nach Myokardinfarkt (siehe 1.1.3.2), einen

starken prognostischen Faktor in Parametern der HRV finden. So sagte die SDANN mit einem Grenzwert von 55 msec mit einer Spezifität und Sensitivität von 90% das Überleben von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die auf eine HTX warteten, voraus. Auch die TP, die LFP und die SD zeigten einen großen Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten. Dieser Unterschied fiel wesentlich geringer bei der HFP aus und konnte bei den Zeitbereichsparametern pNN50 und rMSSD nicht gefunden werden.

1.5 Problemstellung

Da sowohl die Herzfrequenzvariabilität, als auch die Plasmanoradrenalin Spiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen prognostischen Faktor darstellen, soll in dieser Arbeit geprüft werden, ob bestimmte Parameter der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse mit der Plasmakonzentration des Noradrenalin korrelieren.

Weiterhin soll untersucht werden, welche Parameter des Zeit- und des Frequenzbereiches bei Herzinsuffizienten unter intensivierter medikamentöser Therapie am stärksten im Vergleich zu Herzgesunden verändert sind.

Die zwei verschiedenen Erfassungsmöglichkeiten der HRV mit Kurzzeit oder Langzeit Holter-EKG-Aufzeichnungen sollen miteinander verglichen werden. Es soll geklärt werden, ob die größere Menge an Daten bei der Holter-Aufzeichnung die höhere Genauigkeit der Kurzzeitanalyse auszugleichen vermag.

Als letztes soll untersucht werden, ob der Schweregrad der Erkrankung, eingeschätzt durch einen Score aus klinischen, hämodynamischen und medikamentösen Daten, mit Parametern der HRV oder den endogenen Katecholaminspiegeln korreliert.

II Patienten- und Kontrollgruppe

2.1 Patientengruppe

Die Patientengruppe stellt eine Auswahl aus dem Gesamtkollektiv der von der Cardiochirurgischen Ambulanz (Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie) der Universitätsklinik Eppendorf betreuten Patienten dar. Diese Patienten wurden von kardiologischen Kliniken, welche die Behandlungsmöglichkeiten dieser Patienten als ausgeschöpft ansahen, der Cardiochirurgische Ambulanz zur Herztransplantation überwiesen. Hier wurden die Patienten nach Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung und Basisdiagnostik (EKG, Echokardiographie, Röntgenthoraxaufnahme), einer Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung (Swan-Ganz-Katheter) unterzogen. Während dieser wurden hämodynamischen Parameter in Ruhe und unter Belastung untersucht und durch medikamentöse Intervention das Verhalten auf Vor- und Nachlastsenkung evaluiert. Unter Einbeziehung zeitgleich durchgeführter Blutgasanalysen wurden daraufhin folgende Parameter berechnet: Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI), pulmonalkapillärer Druck (PCP), kardialer Index (CI), Sauerstoffverbrauch (VO_2) und die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($AVDO_2$) (Formeln siehe 9.1.3). In Anlehnung an das Einteilungs-

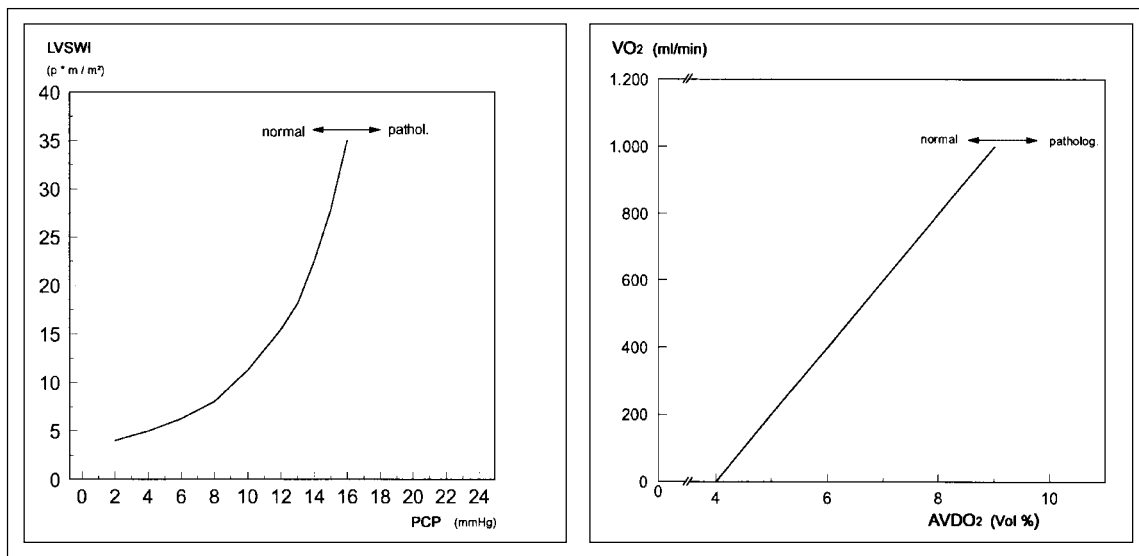


Abb.: 7 Graphische Darstellungsmöglichkeiten der durch Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung gewonnenen Ergebnisse. Diese bieten die Möglichkeit die hämodynamischen Veränderungen durch medikamentöse Beeinflussung zu interpretieren und hierdurch eine individuelle Therapieoptimierung vorzunehmen.

schema von Reindell und Roskamm [201], welches von W. Rödiger modifiziert wurde (Abb. 7), wurden die Ergebnisse dargestellt und bewertet. Hierbei wurde der LVSWI gegen den PCP und der VO_2 gegen die $AVDO_2$ aufgetragen und die Veränderungen unter Belastung und durch die medikamentöse Intervention bewertet. Die Therapieoptimierung wurde unter Einbeziehung der hierbei gewonnenen Erkenntnisse eingeleitet und

durch regelmäßige Folgeuntersuchungen dem aktuellen hämodynamischen Gegebenheiten angepaßt. Ein großer Teil dieser Patienten konnte unter der intensivierten Therapie (1.3.1) weiter konservativ geführt und ambulant behandelt werden. Aus dieser Patientengruppe wurden 15 Patienten, welche den Ein- und Ausschlußkriterien entsprachen und einer Teilnahme an der Studie zustimmten, nach dem Zufallsprinzip ausgewählt.

2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien für die Patientengruppe

Als einziges Einschlußkriterium galt eine fortgeschrittene Kardiomyopathie jedweder Ätiologie. Aufgrund der Herzfrequenzvariabilitätsdiagnostik wurden Patienten mit Herzschrittmachern, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, SA oder AV-Blöcken von der Studie ausgeschlossen. Als weitere Ausschlußkriterien galten: Neuropathien extrakardialer Genese und ein weniger als 2 Jahre zurückliegender Myokardinfarkt.

2.1.2 Alters-, Geschlechts- und Krankheitsverteilung

Unter den Patienten fanden sich zwei der Herzinsuffizienz zu Grunde liegende Erkrankungen. In zehn Fällen handelte es sich um eine dilatative Cardiomyopathie (DCMP), in fünf Fällen um eine ischämische Cardiomyopathie (ICM) als Folge einer koronaren

Pat.	Alter	M/W	CMP	KHK	MI	aHT	DM
1	59	m	DCMP				
2	67	m	DCMP				
3	62	w	ICM	x			x
4	61	m	DCMP	x	x		
5	61	m	DCMP	x		x	
6	71	m	DCMP	x	x		
7	55	m	ICM	x	x	x	
8	51	m	DCMP			x	
9	32	m	ICM	x	x	x	
10	58	m	DCMP				
11	73	m	DCMP				
12	32	w	DCMP				
13	60	m	ICM	x	x		
14	70	m	ICM	x		x	
15	53	m	DCMP				
	57,7	2 zu 13	10 zu 5	8/15	5/15	5/15	1/15

Tab.: 4 Alters-, Geschlechts- und Krankheitsverteilung in der Patientengruppe

Neuropathie geführt. Bei den Patienten handelte es sich um 2 Frauen und 13 Männer im Alter zwischen 32 und 71 Jahren. Im Durchschnitt waren die Patienten $57,7 \pm 12,2$ Jahren alt (Tab. 4).

Herzerkrankung (KHK). Auch drei Patienten mit DCMP hatten eine KHK. Patient 2 und 3 litten zusätzlich an einer Mitralinsuffizienz. Fünf Patienten hatten einen Myokardinfarkt (MI) erlitten, jedoch lagen diese Ereignisse mindestens zwei Jahre, im Durchschnitt jedoch neun Jahre zurück. Dieselbe Anzahl von Patienten litt an einer arteriellen Hypertonie die im Rahmen der intensivierten Therapie gut eingestellt war. Ein Patient hatte einen Diabetes mellitus (DM) Typ II. Dieser bestand erst seit kurzer Zeit und hatte noch nicht zu einer autonomen

2.1.3 Hämodynamik

Die Hämodynamik der Patienten, die durch die intensiviertere konservative Therapie optimiert wurde, ist exemplarisch in der Tabelle 5 dargestellt. Unter intensiver Pharmako-

Pat.	NYHA	LVSWI in	LVSWI unter Belast.	PCP in Ruhe	PCP unter Belast.	CI in Ruhe	CI unter Belast.	%FS	LVEDD in cm
1	2	40	67	4	14	2.4	4.1	23	5.1
2	3.5	27	31	27	30	2.6	3.5	15	8.8
3	3.5	30	34	5	10	2.5	3.5	18	6.5
4	2	19	37	38	11	1.6	3.4	10	7.3
5	2	51	71	8	24	3.3	6.8	29	6.8
6	3.5	45	61	8	7	3.1	4.4	-	6.2
7	2	31	33	9	22	3.2	4.5	21	5.5
8	2.5	55	73	5	15	3.4	5.3	15	7.6
9	1	41	43	9	20	2.5	3.7	23	7.1
10	2	52	105	10	20	3.7	9.9	28	5.4
11	3	58	66	9	32	4.3	7.5	11	7.3
12	2	39	34	25	33	3.7	7.3	20	7.5
13	2.5	34	44	4	17	2.3	4.2	19	6.8
14	4	15	31	27	30	1.4	3.5	8	7.5
15	2	19	25	4	22	2.5	4.1	14	8.1
Mittelwert	2.5	37.2	50.2	12.8	20.4	2.8	5.0	18.1	6.9
Normwert	-	>45	>70	<7	<12	>4	>6	>35	<4

Tab.: 5 Hämodynamische Befunde in der Patientengruppe und deren Gruppenmittelwerte

therapie betrug der durchschnittliche klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz der Patienten 2.5, mit einem Minimum von 1 bei Patient 9 und einem Maximum von 4 bei Patient 14. Die durch die Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung erhobenen Werte zeigten eine große Streubreite mit zum Teil im Normbereich liegenden Werten. Die Durchschnittswerte aller hier dargestellten Parameter waren jedoch pathologisch. Der LVSWI in Ruhe und der pulmonalkapilläre Druck (PCP) in Ruhe lagen jeweils bei 5 der 15 Patienten im Normbereich. Unter Belastung erreichten jeweils nur 3 der Patienten Normalwerte des LVSWI bzw. des PCP. Der in Ruhe gemessene CI war bei 14 der Patienten erniedrigt, unter Belastung erreichten 12 der 15 Patienten keine Normalwerte.

Die in der Echokardiographie erhobenen anatomischen Werte der prozentualen systolischen Durchmesserverkürzung (%FS "fractional shortening")(siehe 9.1.3) und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) lagen bei allen Patienten unterhalb bzw. oberhalb des Normbereiches.

2.1.4 Medikamentöse Therapie

Die Patienten befanden sich unter einer differenzierten Pharmakotherapie. Zehn Patienten wurden mit Digitalispräparaten behandelt, zwölf der Patienten erhielten arterielle Vasodilatoren. Diuretika und Vorlastsenker (Nitro/Molsidomin) wurden bei allen eingesetzt. Bis auf Patient 2 wurden alle zusätzlich mit ACE-Hemmern therapiert.

Pat.	Digitalis	Diuretika	art.Vasodilatoren	ACE-Hemmer	Nitro/Molsidomin	Antiarrhythmika	K ⁺ -Substitut.	Na ⁺ -Substitut.
1		x	x	x	x		x	
2	x	x			x	x	x	x
3	x	x	x	x	x			
4		x	x	x	x	x	x	
5	x	x	x	x	x			
6	x	x	x	x	x			
7		x	x	x	x		x	x
8	x	x		x	x	x		
9		x	x	x	x	x	x	
10		x	x	x	x			
11	x	x	x	x	x	x	x	
12	x	x	x	x	x	x	x	
13	x	x	x	x	x			
14	x	x	x	x	x		x	
15	x	x		x	x		x	x
	10/15	15/15	12/15	14/15	15/15	6/15	9/15	3/15

Tab.: 6 Medikamentöser Einsatz nach Medikamentengruppen im Patientenkollektiv

Antiarrhythmika wurden bei sechs dieser Patienten eingesetzt. Neun Patienten mußten mit Kalium, drei mit Natrium substituiert werden (Tab. 6).

2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde aus dem Mitarbeiterkreis der Cardiochirurgischen Ambulanz und deren Bekannten rekrutiert. Alle Teilnehmenden wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung. Die Personen wurden klinisch untersucht und ihre Anamnese wurde erhoben. Personen, die im Lebensalter in etwa dem Patientenkollektiv und den Ein- und Ausschlußkriterien entsprachen, wurden aufgenommen.

2.2.1 Ausschlußkriterien für die Kontrollgruppe

Personen mit einer kardiopulmonalen Vorerkrankung wurden ausgeschlossen. Eine regelmäßige Medikation und eine systemische Grunderkrankung galten als weitere Ausschlußkriterien. Gute körperliche Belastbarkeit und eine leere Anamnese wurden als Parameter für diese Voraussetzungen akzeptiert.

2.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe

Kontr.	Alter	M/W
1	66	m
2	37	w
3	69	m
4	60	w
5	38	m
6	32	w
7	58	w
8	51	m
9	55	w
10	60	m
11	57	w
12	66	m
13	60	w
14	61	m
15	67	m
	55.8	7 zu 8

Die 15 Personen der Kontrollgruppe waren zwischen 32 und 67 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug $55,8 \pm 11,5$ Jahre. In dieser Gruppe befanden sich 7 Frauen und 8 Männer (Tab. 7).

Tab.: 7
Alters- und Geschlechts-
verteilung in der
Kontrollgruppe

III Methoden

3.1 Untersuchungsablauf

Patienten und Kontrollpersonen wurden zu einem Termin am Nachmittag (zwischen 15-19 Uhr) in die Cardiochirurgische Ambulanz der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf einbestellt. Alle Probanden hatten ihre letzte Mahlzeit mindestens zwei Stunden vor dieser Untersuchung beendet. In einem ruhigen, abgedunkelten Raum wurde die Untersuchung auf einer Liege in waagerechter Position durchgeführt. Die drei Elektroden für die Langzeit-EKG-Aufzeichnung wurden auf dem von Haaren und Hautfetten befreiten Oberkörper optimal fixiert, um eine möglichst artefaktfreie Aufzeichnung zu erreichen. Die zwei Kanäle der Holteraufzeichnung wurden über einen EKG-Monitor überprüft und somit eine optimale R-Zacken-Detektion in der Auswertungsphase sichergestellt. Die Elektroden für die Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung wurden befestigt und auch hier wurde auf eine möglichst große R-Zacke und eine kleine T-Welle für die spätere Detektion geachtet. Ein peripherer venöser Zugang (18 G) für die späteren Blutentnahmen wurde gelegt. Nach einer Ruhephase von 30 Minuten wurde das erste Mal Blut entnommen, das Langzeit-EKG gestartet und die Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung begonnen. Am Ende der zehnminütigen Aufzeichnung wurde ein zweites Mal Blut für die Katecholaminbestimmung entnommen und der Patient entlassen. Die Langzeit-EKG-Aufzeichnung wurde ambulant durchgeführt. Das Gerät wurde von den Probanden mindestens 24 Stunden getragen und dann wieder in der Cardiochirurgischen Ambulanz abgeliefert.

3.2 Kurzzeit-EKG

3.2.1 Aufzeichnung

Die Aufzeichnung des Kurzzeit-Elektrokardiogramms erfolgte mit einer 12poligen Ableitung. Hierbei wurde auf eine gut sichtbare R-Zacke und eine möglichst kleine T-Welle in der aufgezeichneten Ableitung geachtet. Die Kurzzeit-EKG-Daten wurden mit dem ELEMA AB Mingograf 7 der Firma Siemens aufgezeichnet und zeitgleich über eine 24polige Schnittstelle einem PC mit spezieller Detektionskarte zugeführt. Dieser PC war mit einer AD-Karte (Autolog-Digital-Wandlungskarte) mit 1000 Hz und einem speziell für diesen Zweck entwickeltem Programm in der Programmiersprache "C" ausgestattet. Die Daten wurden kontinuierlich auf der Festplatte des PC's gespeichert. Am Ende des

zehnminütigen Aufzeichnungszeitraumes wurden die R-Zacken mit einer Genauigkeit von ± 1 ms detektiert.

3.2.2 Fehlerkorrektur

Die Detektion wurde visuell nachgeprüft und im Bedarfsfalle manuell nachkorrigiert. Die so ermittelten RR-Abstände wurden auf einer Diskette abgespeichert und zur weiteren Verarbeitung auf einen PC mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 4.0 der Firma Microsoft geladen. Extrasystolen wurden interpoliert in dem Sinne, daß das arithmetische Mittel der beiden Schläge dem jeweils verkürzten bzw. verlängertem Intervall zugeordnet wurde. Die so entstandene NN-Intervall-Datenreihe wurde für die folgenden Analysen verwendet.

3.2.3 Analyse im Zeitbereich

Wie in der Abbildung 8 zu sehen, wurden die so vorbereiteten Daten der Analyse im Zeitbereich zugeführt.

Diese wurde durch ein speziell hierfür geschriebenes Makro (internes Programm des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel 4.0) durchgeführt. Hierbei wurden über den Aufzeichnungszeitraum von 10 Minuten folgende Parameter erhoben: die

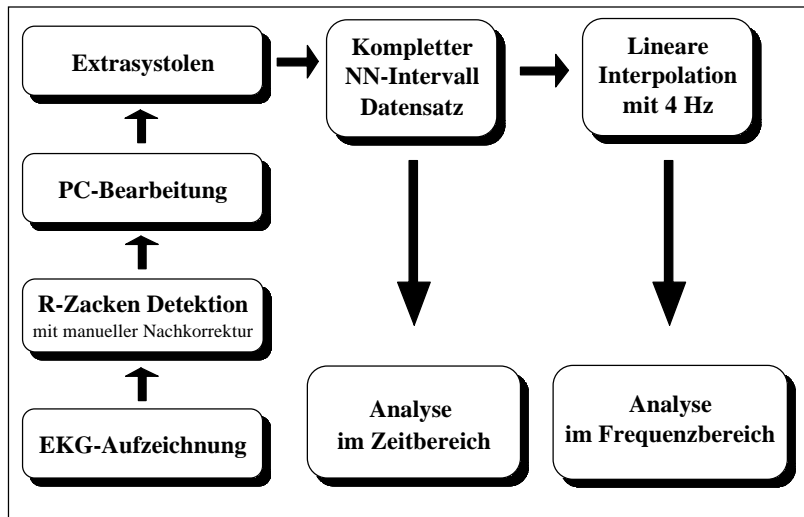


Abb.: 8 Flußdiagramm der EKG-Daten-Bearbeitung

mittlere Herzfrequenz (HR), Standardabweichung (SD), der Prozentsatz der sukzessiven NN-Intervalldifferenzen größer als 50 ms (pNN50), der Prozentsatz der sukzessiven NN-Intervalldifferenzen größer als 70 ms (pNN70), der Variabilitätsindex (VarIndex) und der rMSSD (siehe 9.1.1).

3.2.4 Analyse im Frequenzbereich

Für die Bearbeitung des Frequenzbereiches wurde das Windows-Programm Mathcad 5.0 der Firma MathSoft Inc. verwendet. Wie in Abbildung 8 zu erkennen, wurde der komplette RR-Intervall-Datensatz mittels linearer Interpolation in eine DES (discrete event series) umgewandelt. Die DES, die interpolierten Datensequenz, ist eine Aufzeichnung der RR-Intervalle gegen die Zeit in definierten Zeitintervallen und nicht wie vor der Bearbeitung gegen die Nummer des RR-Intervalls oder deren Zeitsummenfunktion. Die Interpolation wurde mit 4 Hertz durchgeführt. Hierdurch ergab sich eine Datenreihe von 2400 Daten (4 mal 600 Sekunden) Länge. Die ersten 2048 Daten, dieses entspricht 2^{11} , wurden für die FFT verwendet (siehe 1.1.3.3).

Die PSD (power spectrum density), oder das Powerspektrum der FFT, wurde mit dem in dem Mathcad-Programm integrierten Algorithmus berechnet (Formel siehe 9.1.2).

Aus der PSD wurden durch Integration, beziehungsweise Aufsummierung der Untereinheiten, verschieden Frequenzbereiche isoliert betrachtet. In der Kurzaufzeichnung wurden neben der "Total Power" (TP) dem Gesamtintegral von 0,003 bis 1 Hertz, der "Low Frequency Power" (LFP) dem Integral von 0,04 bis 0,15 Hertz und der "High Frequency Power" (HFP) dem Integral von 0,16 bis 0,4 Hertz noch zwei weitere Bereiche berechnet. Diese stellen in der Literatur verwendete Bereiche in der "Very Low Frequency Power" (VLFP) dar [18], [19], [205] : 0,01-0,04 Hertz und 0,0033-0,04 Hertz. Zusätzlich wurden der prozentuale Anteil der LFP und der HFP an der TP und der Quotient der beiden Ersten berechnet. Es wurde keine Filterfunktion verwendet, um die Vergleichbarkeit mit der Langzeitaufzeichnung sicherzustellen.

3.3 Langzeit EKG

3.3.1 Aufzeichnung

Nachdem die Vorbereitungen wie in Abschnitt 3.1 dargestellt abgeschlossen waren, wurden die Patienten mit dem Holter-Bandaufzeichnungsgerät Typ 2448-S2 der Firma "elamedical" für 24 Stunden entlassen und die Aufzeichnung ambulant vorgenommen.

3.3.2 Fehlerkorrektur

Die nach 24 Stunden wieder in der Ambulanz abgegebenen Aufzeichnungen wurden mit einem Elatec 5000 APN Rekorder eingelesen. Dieses Gerät war mit einer 200 Hertz

Abtastrate bei 12 Bit des AD-Wandlers ausgestattet. Eine 32 Hertz Rekorderfrequenz wurde während der Aufzeichnung und des Einlesevorganges mitgeführt, um Gleichlaufschwankungen der Geräte auszugleichen. Die R-Zackendetektion konnte also folglich mit einer maximalen Genauigkeit von ± 5 ms erfolgen. Die so eingelesenen Daten wurden mit dem Holter-EKG-Auswertungsprogramm Elatec Version V 3.02 analysiert. Hierbei wurden die verschiedenartigen EKG-Komplexe in Gruppen zusammengefaßt und nicht identifizierte EKG-Komplexe und R-Zacken einzeln aufgeführt. Diese wurden in Gruppen, oder in unsicheren Fällen auch einzeln, einer gewissenhaften manuellen Nachkorrektur unterzogen. Auch die R-Zackendetektion wurde nochmalig manuell im Bedarfsfalle nachkorrigiert. Extrasystolen wurden zusammen mit den ihnen folgenden Schlägen aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Pausen wurden mit den ihnen folgenden zwei Schlägen ausgeschlossen. Die so gewonnen NN-Intervall-Datenreihe wurde mit dem HRV-Auswertungsmodul Version V.1.27P1 weiterbearbeitet.

3.3.3 Analyse im Zeitbereich

Die Analyse im Zeitbereich wurde von dem Modul entsprechend der Kurzzeit-EKG-Analyse ausgeführt. Die in 3.2.3 bereits erwähnten Parameter wurden jeweils für die gesamten 24 Stunden, die erste Stunde der Aufzeichnung und für einen Tageszeitraum von 9.00 bis 21.00 Uhr und einem Nachtzeitraum von 23.00 bis 6.00 Uhr berechnet. Weiterhin wurden der ASDNN und der SDANN berechnet. Der ASDNN ist der Mittelwert aller über 5 Minuten berechneten Standardabweichungen über 24 Stunden, wohingegen der SDANN die Standardabweichungen aller jeweils über 5 Minuten berechneten Mittelwerte der RR-Abstände pro 24 Stunden darstellt. Auch diese beiden Parameter wurden über 24 Stunden, in der ersten Aufzeichnungsstunde und für den oben genannten Tages- und Nachtzeitraum berechnet.

3.3.4 Analyse im Frequenzbereich

Die Analyse im Frequenzbereich wurde von dem HRV-Auswertungsmodul Version V.1.27P1 vollautomatisch durchgeführt. Die dabei benutzten Rechenoperationen sollen im Folgenden dargestellt werden. Die Interpolation wurde entsprechend der Kurzzeit-EKG Vorgehensweise durchgeführt (siehe 3.2.4). Die so gewonnenen Datenreihen wurden dann in 256-Sekunden-Segmente unterteilt. In diesen wurde die FFT nach der im Anhang I (9.1.2) aufgeführten Formel berechnet. Alle zweieinhalb Minuten wurde mit einer neuen Berechnung begonnen, so daß es dadurch zu einer Überlappung der

berechneten FFT's kam. Jeweils 24 dieser FFT's wurden zu dem Spektrum einer Stunde addiert. Zusätzlich wurde durch das Modul, um die Verluste in den Randbereichen der Segmente möglichst gering zu halten, ein sogenanntes Hanning Fenster angewandt. Aus diesen so analysierten Daten wurden kongruent mit der Methode der Kurzzeit-EKG-Analyse verschiedene Segmente des Powerspektrums integriert. Der Bereich der "Low Frequency Power" und der "High Frequency Power" und der Quotient der beiden wurden identisch mit der Kurzzeit-EKG-Analyse berechnet. Für den Bereich der "Total Power" wurde die obere Grenze mit 0,5 Hertz festgesetzt. Auch diese Parameter wurden über 24 Stunden, die erste Aufzeichnungsstunde und für die in 3.3.3 aufgeführten Tages- und Nachtzeiträume berechnet.

3.3.5 Poincaré Graphik

Die von dem HRV-Auswertungsmodul erzeugten Graphiken wurden nach der von Woo [252] vorgestellten Weise klassifiziert. Die Graphiken wurden, von drei außenstehenden Personen unabhängig voneinander ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit oder anderer die Studie betreffenden Daten, den folgenden Formen zugeteilt: Komet-, Torpedo-, Fächer- oder Komplexe-Form. Die Einteilung erfolgte mit einer Übereinstimmung von 93%. Beispiele für die Formmuster sind der Abbildung 9 zu entnehmen.

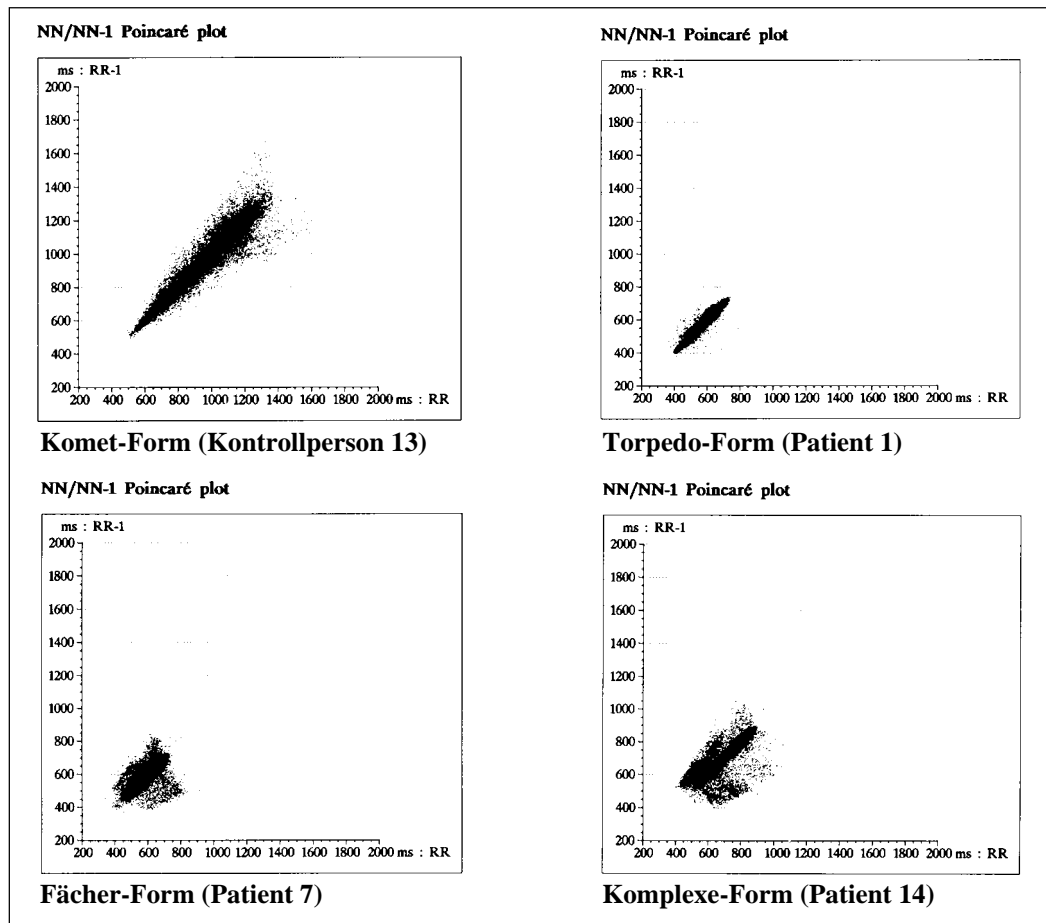


Abb.: 9 Die 4 Poincaré Graphikformen: Beispiele aus der Patienten- und Kontrollgruppe

3.4 Katecholaminbestimmung

Über den 18 G peripher venösen Zugang wurde nach Aspiration von 10 ml Blut unter leichter Stauung weitere 10 ml in ein EDTA-Röhrchen entnommen. Dieses wurde sowohl vor der Kurzzeitaufzeichnung, als auch nach dieser durchgeführt, also nach 30 beziehungsweise 40 Minuten Ruhe des Patienten in liegender Position. Die so gewonnenen Proben wurden sofort bei 4°C auf Eis gelagert und dann innerhalb von 20 Minuten gekühlt zentrifugiert. Das Plasma wurde sorgfältig abpipetiert und bei -70°C gefroren bis zur Analyse gelagert.

Die Analyse der Proben wurde innerhalb von 6 Monaten mit der HPLC-Methode (high performance liquid chromatography) durchgeführt. Hierbei wurden die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin bestimmt. Als Analysesystem wurde ein HPLC der Firma Merck mit ECD (Elektrochemische Detektion) verwendet. Dieses System setzte sich aus den in Abbildung 10 dargestellten Komponenten zusammen.

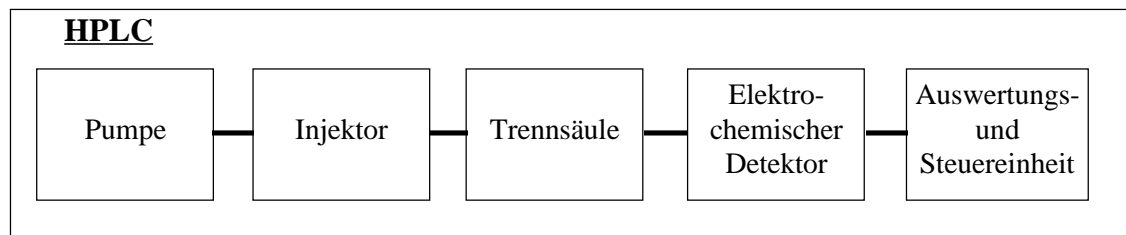


Abb.: 10 Komponenten der HPLC (high performance liquid chromatography)

Als Pumpen wurden die Modelle 6000 und 6200 der Firma Merck verwendet, mit denen ein Arbeitsdruck von 100 atm erreicht wurde. Die Trennsäulen setzten sich aus den Affinitätssäulen (Merck) und der analytischen Säule LiChrospher RP-18 (5 µm, 125•4 mm (L•ID)) zusammen. Die ECD wurde mit dem Modell 400 (Fa. EG&G) mit einer Glascarbon-Arbeitselektrode durchgeführt. Durch dieses System wurde eine Analysegenauigkeit von weniger als ±1% (Wiederfindung) erreicht.

Die tiefgefrorenen EDTA-Plasma-Proben wurden zur Analyse auf 20°C erwärmt und dann nochmalig bei 4000g zentrifugiert. 1,5 ml des Überstandes wurden daraufhin für die sofort stattfindende Analyse verwendet. Hierbei wurden die Katecholamine der Proben im affinitätschromatographischen Schritt unter schwach alkalischen Bedingungen an der Vorsäule retiniert und dort aufkonzentriert. Die stationäre Phase der Vorsäule bestand aus einem mechanisch und chemisch stabilen Vinyl-Copolymer, das eine speziell modifizierte Phenylboronsäure als Affinitätsliganden trug. Der Grund der chemoselektiven Retention der Katecholamine bestand hierbei in einer pH-abhängigen Bildung eines zyklischen Esters zwischen der trägerfixierten Boronsäure und den aromatischen 1,2-Diol-Gruppen der Katecholamine. Innerhalb von 10 Minuten wurde aufgrund des sterischen Ausschlußmechanismus die physiologische Restmatrix (Proteine und nicht

Diol-haltige Verbindungen) quantitativ von der Vorsäule eluiert. Im folgenden Schritt durchfloß das analytische Laufmittel (pH 3,0) die Vorsäule und die aus den unter sauren Bedingungen hydrolysierten zyklischen Boronestern freigesetzten Katecholamine wurden auf die analytische Säule transferiert. Hier wurden die Katecholamine unter isokratischen Bedingungen mit saurem Phosphatpuffer (pH 3,0) aufgetrennt und im abschließenden Detektionsschritt deren Konzentrationen mittels elektrochemischer Detektion an einer Glascarbonelektrode bestimmt [128].

3.5 Score für den Schweregrad der Herzinsuffizienz

Um den Schweregrad der Herzinsuffizienz der Patienten untereinander und mit den verschiedenen Parametern der HRV und den Katecholaminenkonzentrationen vergleichen zu können, wurde ein Score für den Schweregrad entwickelt, der sich sowohl an klinischen Parametern und an Medikationsnotwendigkeit, als auch an hämodynamischen Parametern orientierte.

Im folgenden soll die Berechnungsgrundlage für diesen Score dargestellt werden.

Der Gesamtscore der Patienten setzte sich aus vier Untereinheiten zusammen: 1. Klinischer Score, 2. Hämodynamischer Score, 3. Echokardiographie Score, 4. Medikamenten Score (siehe Abbildung 11). Der Gesamtscore wurde aus dem Mittelwert der vier Untereinheiten errechnet.

Der klinische Score wurde durch die Formel: $4 - \text{NYHA}/4$ berechnet um einen Wert zu erhalten, der linear mit der klinischen Verschlechterung abfällt und sich zwischen 0 und 100% bewegt.

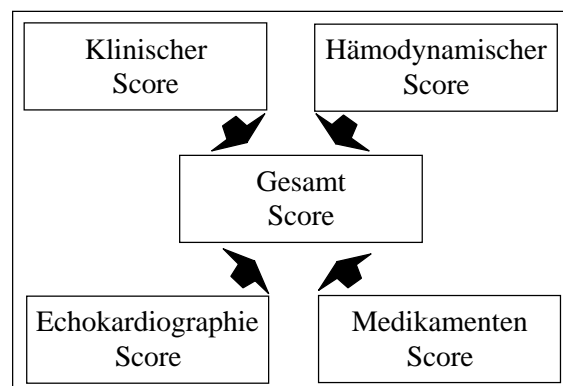


Abb.: 11 Aufbau des Gesamtscores

Der hämodynamische Score wurde errechnet unter Einbeziehung des LVSWI, des PCP und des CI (siehe 2.1 und 9.1.3), jeweils in Ruhe und unter Belastung. Diese Daten wurden Herzkatheteruntersuchungen entnommen, die nicht mehr als ± 90 Tage, bei stabiler Medikation und klinischem Zustand, von der Studienuntersuchung entfernt lagen. Um einen dem klinischen Score angepaßten Wert zu erhalten, wurde die hämodynamischen Parameter in ihrer Relation zu Normalwerten berücksichtigt. Es wurden folgende Normalwerte (NW) definiert: LVSWI in Ruhe (LVSWIRNW) = $45 \text{ p}\cdot\text{m}/\text{m}^2$, LVSWI unter Belastung (LVSWIBNW) = $70 \text{ p}\cdot\text{m}/\text{m}^2$, PCP in Ruhe (PCPRNW) = 7 mmHg, PCP unter Belastung (PCPBNW) = 12 mmHg, CI in Ruhe (CIRNW) = $4 \text{ l}/\text{min}\cdot\text{m}^2$ und CI unter Belastung (CIBNW) = $6 \text{ l}/\text{min}\cdot\text{m}^2$.

Folgende Formel wurde zur Berechnung des Hämodynamischen Scores angewandt:
Hämodynamischer Score = $[LVS\text{WIR}/LVS\text{WIRNW} + LVS\text{WIB}/LVS\text{WIBNW} + PC\text{PRNW}/PC\text{PR} + PC\text{PNW}/PC\text{PB} + CIR/CIR\text{NW} + CIB/CIB\text{NW}] / 6$.

Für den Echokardiographie Score wurde die Verkürzungsfraktion (FS) und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) verwendet (siehe 9.1.3). Wie bei den Herzkatheteruntersuchungen lagen auch die Echokardiographien nicht mehr als ± 90 Tage, bei stabiler Medikation und klinischem Zustand, von der Studienuntersuchung entfernt. Auch hier wurden Normalwerte für diese Parameter definiert: $FS\text{NW} = 35\%$ und $LVEDD\text{NW} = 4$ cm und die jeweilige Relation zu diesen für die Scoreberechnung verwendet. Die Berechnungsformel lautet: Echokardiographie Score = $[FS/FS\text{NW} + LVEDD\text{NW}/LVEDD] / 2$.

Zusätzlich zu den drei Pfeilern, die den Schweregrad der Herzinsuffizienz beschreiben, wurde die hierfür nötige Medikamentengabe in einen Medikamenten Score zusammen-

<u>ACE-Hemmer</u>	<u>Diuretika</u>	<u>Vorlastsenker</u>	<u>Nachlastsenker</u>	<u>Digitalis</u>
1 Einheit =25 mg Captopril =10 mg Enalapril =5 mg Quinapril =5 mg Ramipril	1 Einheit =40 mg Furosemid =6 mg Piretanid =20 mg Xipamid =50 mg Triamteren =25 mg Hydrochlorothiazid =5 mg Amilorid =50 mg Spironolacton	1 Einheit =8 mg Molsidomin =40 mg ISMN =120 mg ISDN	1 Einheit =10mg Nifedipin =60 mg Diltiazem =80 mg Verapamil =25 mg Dihydralazin =0,15 mg Clonidin	1 Einheit =0,1 mg Digoxin =0,07 mg Digitoxin

Abb.: 12 Einheitendefinition für die 5 Medikamentengruppen

gefaßt. Hierzu wurden 5 Gruppen von Medikamenten gebildet: ACE-Hemmer, Diuretika, Vorlastsenker, Nachlastsenker und Digitalis. In diesen wurden Einheiten für die jeweiligen Medikamenten definiert (siehe Abbildung 12). Die Einheiten der jeweiligen Gruppen wurden zur Medikamentensumme addiert. Die Medikamentensumme 30 wurde als 0% definiert, die Medikamentensumme 0 als 100%. Der so linear berechnete Medikamentenscore wurde als vierter Pfeiler den drei anderen hinzugefügt.

3.6 Statistische Analyse

Bei den erhobenen HRV-Daten im Zeitbereich und den Katecholaminkonzentrationen konnte von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Durch Bigger et al. [18] konnte gezeigt werden, daß im Frequenzbereich eine Logarithmierung der Daten nötig ist, um die hier bestehende rechtsseitige Schiefe auszugleichen. Bei allen Analysen

im Frequenzbereich wurden die natürlich logarithmierten Daten verwendet. Die so behandelten Daten zeigten daraufhin eine annähernd Gaußsche Häufigkeitsverteilung.

Als Lageparameter wurden bei allen Parametern, aufgrund der geringen Stichprobenzahl, neben dem arithmetischen Mittel und der Standardabweichung auch der Median angegeben.

Die Gruppenvergleiche wurden für alle Parameter mit dem Testverfahren des t-Testes für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Analyse der Poincaré Graphiken und der Geschlechtsverteilung wurde mit Hilfe einer Kreuztabelle und χ^2 -Test (Chi-Quadrat-Analyse) durchgeführt. Für die Korrelationsanalysen wurde die Pearson-Korrelationsanalyse verwendet. Eine Ausnahme stellen die Korrelationsanalysen für den Herzinsuffizienz-Score dar. Da bei den Score-Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurde hierbei die Spearman-Rangkorrelation als statistisches Verfahren verwendet.

Bei allen Untersuchungen wurde eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ ($p<0,05$) als signifikant, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=1\%$ ($p<0,01$) als hochsignifikant angenommen. Die Korrelation wurde bei einem Korrelationskoeffizient r für $|r|=0,2-0,49$ als schwach, bei $|r|=0,5-0,74$ als mittelstark und für $|r|=0,75-0,95$ als stark bezeichnet.

Die Auswertung der Daten wurde auf einem PC mit dem Statistikprogramm WinSTAT™ Version 2.0 der Firma Kalmia Co. Inc. vorgenommen.

IV Ergebnisse

4.1 Gruppenvergleich

Die einzelnen Parameter der Herzfrequenzvariabilität in Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung und die gemessenen Katecholaminkonzentrationen wurden zwischen Patienten- und Kontrollgruppe verglichen. Im folgenden werden die Ergebnisse der Parameter, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Patientengruppe nachweisen ließ, in Vergleichsgraphiken dargestellt.

Die Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Altersverteilung (Patientengruppe: $57,7 \pm 12,2$ Jahre; Kontrollgruppe: $55,8 \pm 11,5$ Jahre; $p=0,976$).

Die Geschlechtsverteilung (Patientengruppe: 2 Frauen und 13 Männer; Kontrollgruppe: 7 Frauen und 8 Männer) unterschied sich geprüft mit dem χ^2 -Test signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0,046$).

4.1.1 Analyse im Zeitbereich

4.1.1.1 Kurzzeit-EKG

In der Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Kurzzeit-EKG-Analyse im Zeitbereich dargestellt. Von den gemessenen Parametern in jeder Gruppe wurde jeweils der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung angegeben. Bei der statistischen Auswertung wurden $p > 0,05$ als nicht signifikant (N.S.) angegeben.

Tab.: 8 Gruppenvergleich der Parameter des Zeitbereiches im Kurzzeit-EKG

Parameter	Kontrollgruppe			Patientengruppe			p
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Mittelwert	Median	Standardabweichung	
HR (bpm)	66,8	64,7	9,00	80,5	81,9	13,7	0,003
SD (ms)	36,1	33,3	14,3	22,3	13,8	17,7	0,026
pNN50 (%)	3,10	0,90	6,10	2,71	0	5,08	N.S.
pNN70 (%)	0,95	0,30	2,23	0,67	0	1,17	N.S.
rMSSD (ms)	18,1	16,9	9,91	14,6	9,90	10,1	N.S.
VarIndex (ms)	1,54	1,30	0,89	1,36	1,10	0,75	N.S.

In Abbildung 13 und 14 sind die als signifikant gefundenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Herzfrequenz und Standardabweichung graphisch dargestellt.

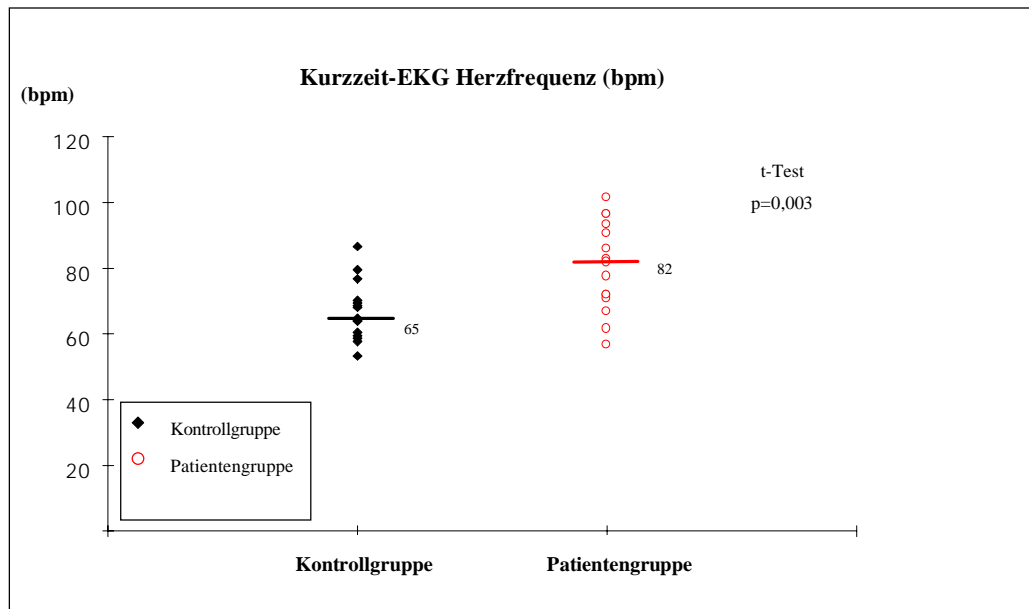


Abb.: 13

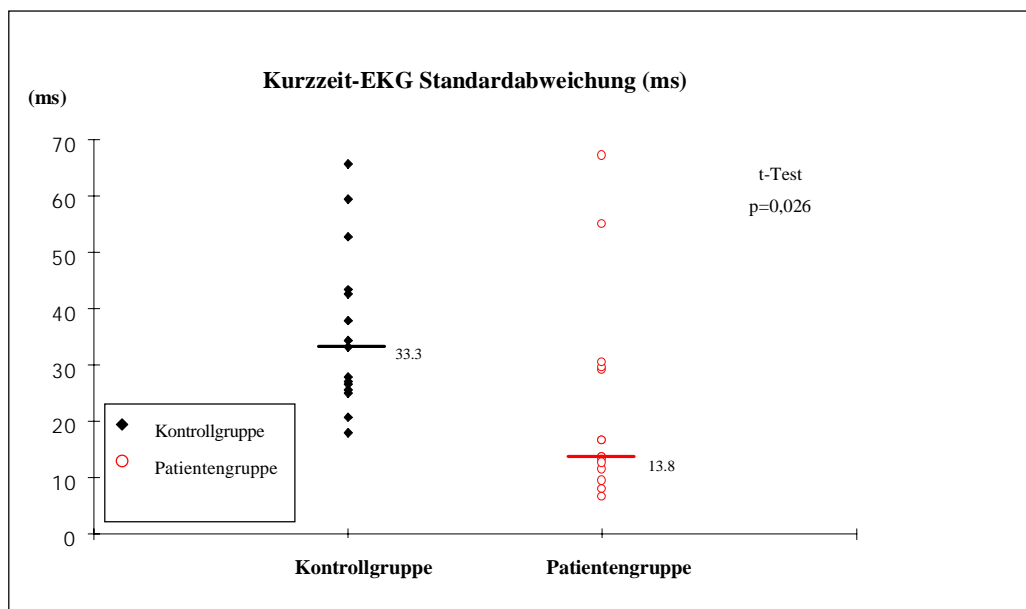


Abb.: 14

In Abbildung 13 und 14 sind die sich signifikant unterscheidenden Parameter des Zeitbereiches im Kurzzeit-EKG graphisch dargestellt. (Einzelergebnisse der Kontroll- und Patientengruppe mit deren Median)

Die Parameter pNN50, pNN70, rMSSD und VarIndex zeigten bei großer Varianz der Werte keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Median von pNN50, pNN70 und rMSSD ließ die erwartete Einschränkung der HRV in dem Patientenkollektiv vermuten, sich aber statistisch nicht nachweisen.

4.1.1.2 Langzeit-EKG

Korrespondierend zur Kurzzeit-EKG-Darstellung wurden die Ergebnisse der Langzeit-EKG-Analyse im Zeitbereich in Tabelle 9 dargestellt. Graphisch wurden im Folgenden nur die 24-Stunden-Werte der sich signifikant zwischen den zwei Gruppen unterscheidenden Parameter (Herzfrequenz, Standardabweichung, SDANN und ASDNN) dargestellt (Abbildungen 15-18).

Parameter	Kontrollgruppe			Patientengruppe			p
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Mittelwert	Median	Standardabweichung	
HR 24 h (bpm)	74,2	73,7	10,5	85,0	83,9	12,3	0,015
HR Tag	79,4	82,1	10,6	90,5	91,3	13,1	0,016
HR Nacht	66,2	66,8	11,0	77,7	73,8	11,8	0,01
SD 24 h (ms)	123	124	32,8	89,8	80,6	34,9	0,012
SD Tag	93,6	97,5	22,8	73,7	70,4	30,3	N.S.
SD Nacht	79,6	75,5	30,6	61,9	54,3	32,5	N.S.
pNN50 24 h (%)	4,01	3,10	3,57	3,65	1,11	7,14	N.S.
pNN50 Tag	3,04	2,75	2,73	3,54	1,57	6,00	N.S.
pNN50 Nacht	5,32	2,35	5,62	3,52	0,73	7,95	N.S.
pNN70 24 h (%)	1,70	0,86	2,00	1,95	0,56	3,97	N.S.
pNN70 Tag	1,10	0,72	0,92	1,87	0,69	3,14	N.S.
pNN70 Nacht	2,37	0,63	3,29	1,83	0,37	4,66	N.S.
rMSSD 24 h (ms)	24,2	21,9	9,30	23,4	19,2	12,3	N.S.
rMSSD Tag	21,4	21,0	6,10	23,4	18,3	11,5	N.S.
rMSSD Nachts)	26,7	22,5	13,8	22,5	19,0	12,4	N.S.
VarIndex 24 h (ms)	1,94	1,88	0,58	1,99	1,70	0,80	N.S.
VarIndex Tag	1,92	1,79	0,56	2,10	1,83	0,81	N.S.
VarIndex Nacht	1,92	1,76	0,74	1,83	1,68	0,78	N.S.
SDANN 24 h (ms)	111	108	30,3	82,6	76,8	30,6	0,015
SDANN Tag	80,2	84,1	22,3	66,5	62,1	27,5	N.S.
SDANN Nacht	58,4	49,5	25,7	49,1	43,9	26,5	N.S.
ASDNN 24 h (ms)	46,4	44,3	13,1	32,1	26,5	17,3	0,017
ASDNN Tag	45,5	46,7	11,9	31,6	27,4	16,5	0,013
ASDNN Nacht	46,6	43,2	18,4	32,0	24,8	18,1	0,036

Tab.: 9 Gruppenvergleich der Parameter des Zeitbereiches im Langzeit-EKG

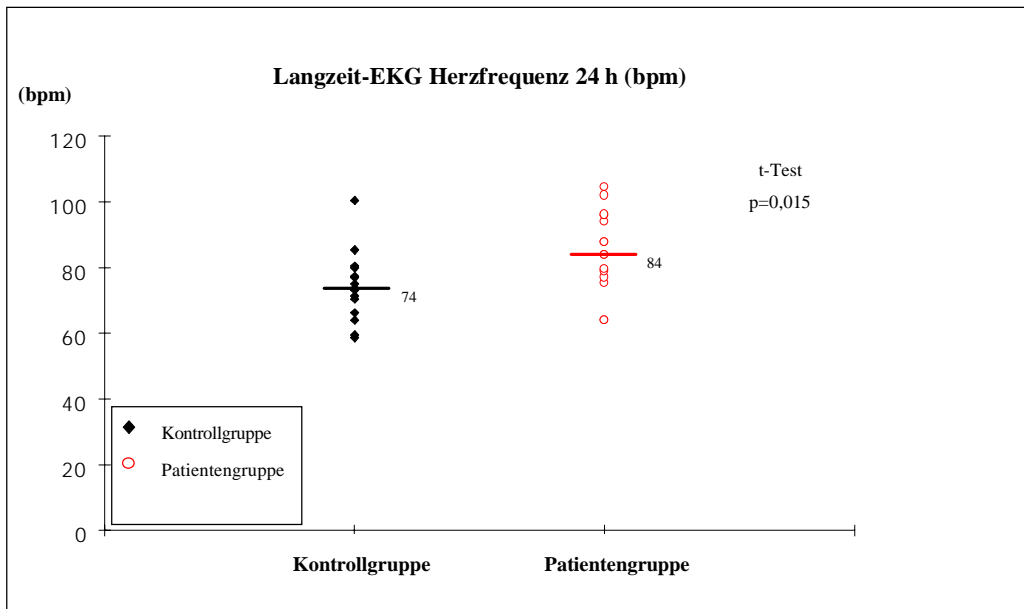


Abb.: 15

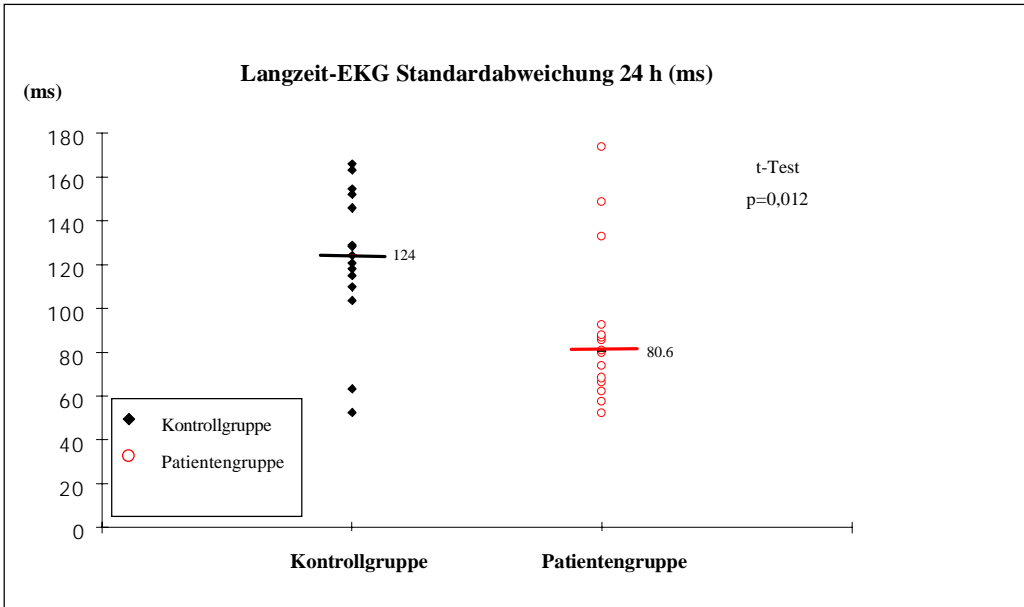


Abb.: 16

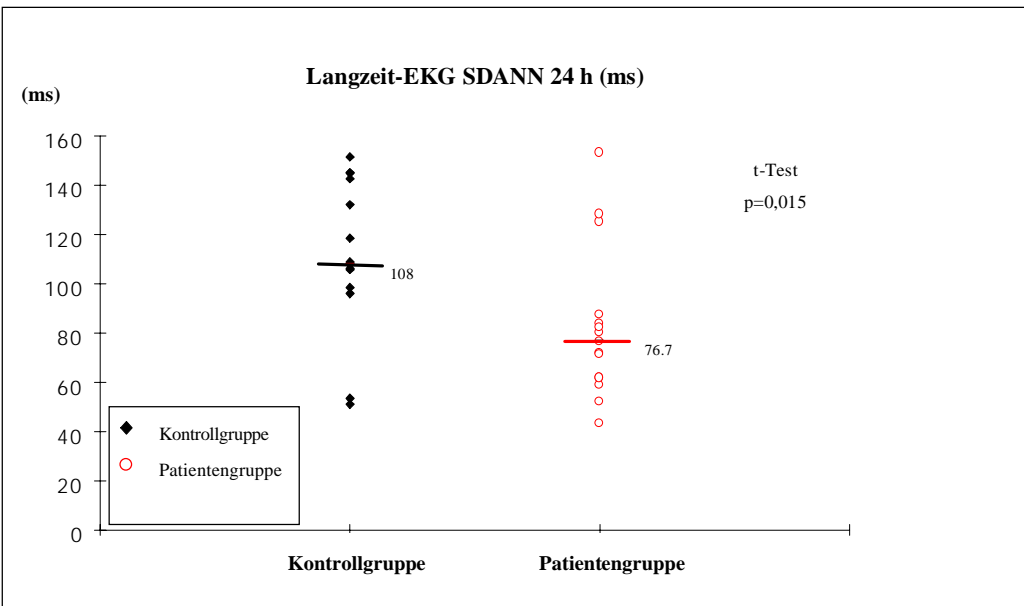


Abb.: 17

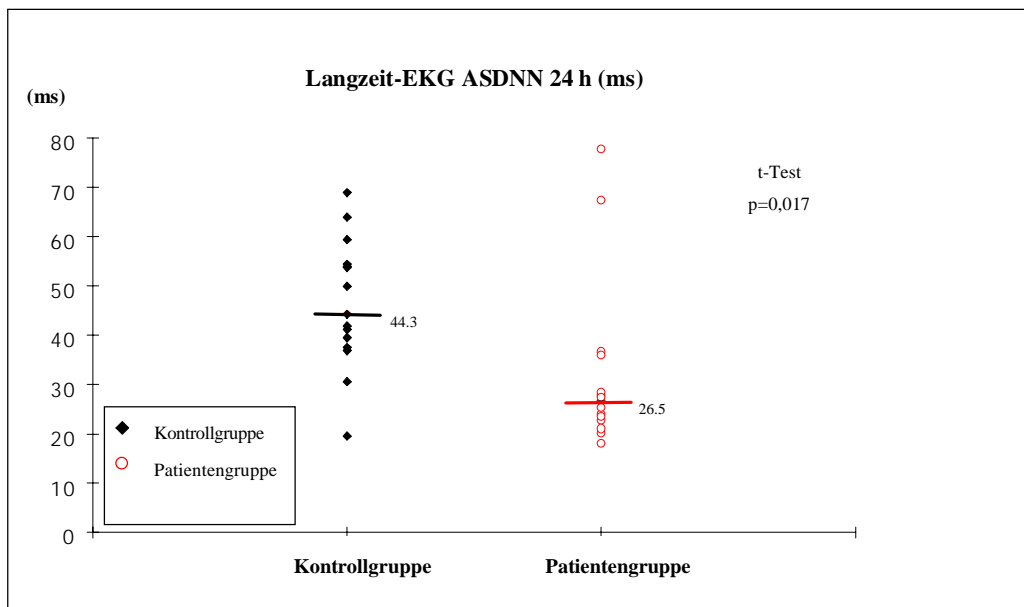


Abb.: 18

In Abbildung 15 bis 18 sind die sich signifikant unterscheidenden Parameter des Zeitbereiches im Langzeit-EKG graphisch dargestellt. (Einzelergebnisse der Kontroll- und Patientengruppe mit deren Median)

Wie auch in der Kurzzeit-EKG-Analyse im Zeitbereich konnten bei der Langzeit-EKG-Analyse nur bei der Herzfrequenz und bei dem ASDNN, dem der Standardabweichung in der Kurzzeit-Analyse korrespondierenden Parameter, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen sowohl im 24-Stunden-, wie auch im Tages- und Nachtintervall nachgewiesen werden. Die Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich bei den Parametern Standardabweichung und SDANN nur signifikant im 24-Stundenintervall nicht jedoch in den Tages- und Nachtintervallen. Die Parameter pNN50, pNN70, rMSSD und der VarIndex zeigten auch in der Langzeit-Analyse im Zeitbereich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch der Median, der in der Kurzzeit-Analyse bei den Parametern pNN50, pNN70 und rMSSD einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen vermuten ließ, zeigt im Langzeit-EKG nur noch beim pNN50 eine nennenswerte Differenz zwischen den beiden Gruppen.

4.1.2 Analyse im Frequenzbereich

Entsprechend der Analyse im Zeitbereich wurde im Frequenzbereich vorgegangen.

Die im Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Parameter wurden in der Kurzzeit-Analyse im Frequenzbereich berechnet und zwischen den beiden Gruppen verglichen. In Abbildung 19 ist exemplarisch die Graphik des Powerspektrums bei der Kontrollperson (K6) mit den berechneten Frequenzbereichen VLF (0,01-0,04 Hz), LF (0,04-0,15 Hz) und HF (0,15-0,4 Hz) dargestellt.

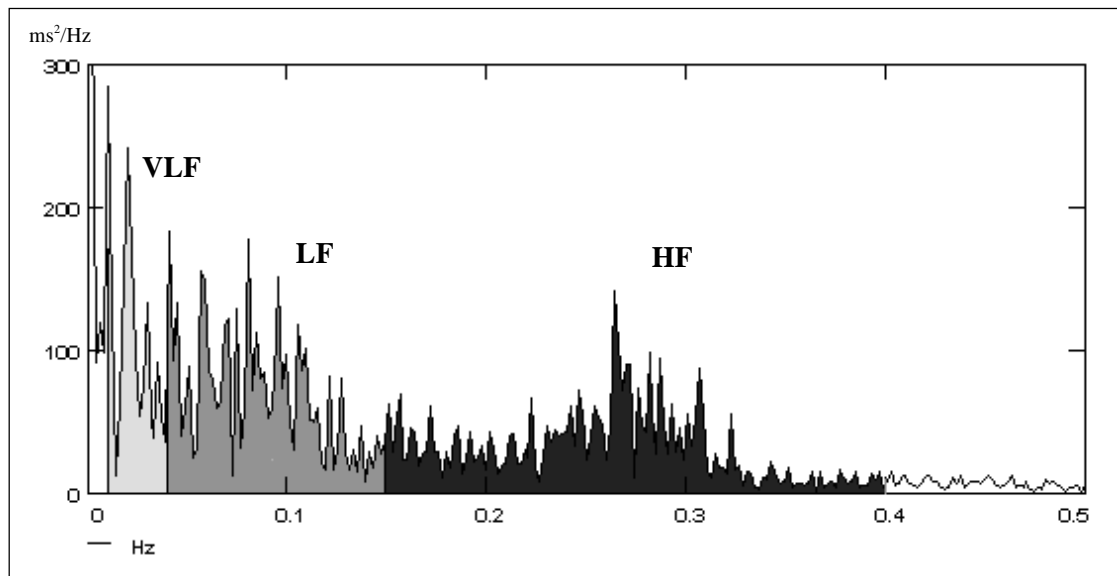


Abb.: 19 Exemplarisches Beispiel eines Powerspektrums der Kurzzeit-Analyse

Die Berechnungsgrundlage für die Parameter der Langzeit-EKG-Analyse im Frequenzbereich sind in Abschnitt 3.3.4 beschrieben worden.

In der Abbildung 20 ist das Powerspektrum wiederum von der Kontrollperson (K6) über 24 Stunden graphisch dargestellt.

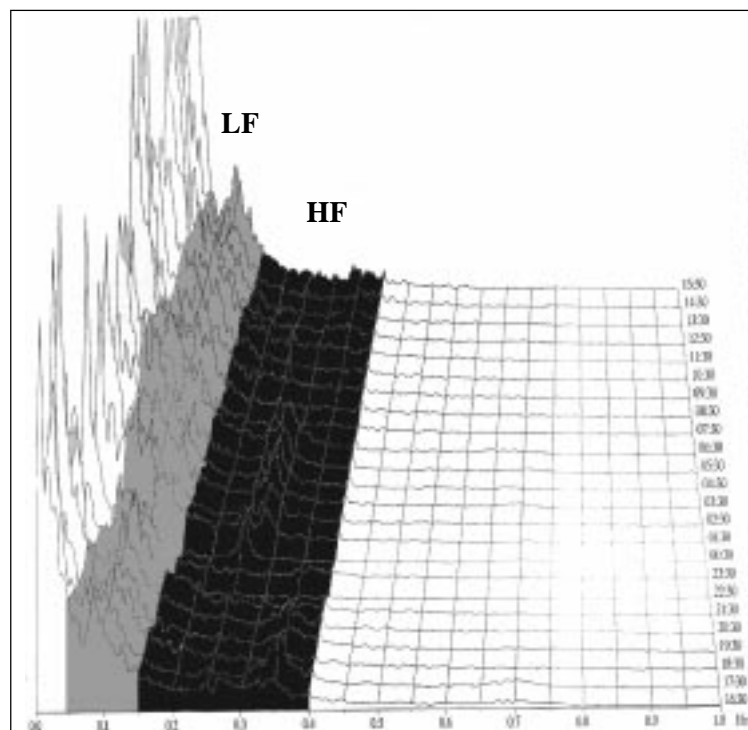


Abb.: 20 Exemplarisches Beispiel eines Powerspektrums der Holter-Analyse

4.1.2.1 Kurzzeit-EKG

Die Ergebnisse des Gruppenvergleiches des Frequenzbereiches sind in Tabelle 10 dargestellt. Im Frequenzbereich wurden die logarithmierten Werte zwischen den beiden Gruppen miteinander verglichen. Die sich dabei zeigenden signifikanten Unterschiede wurden wiederum in Einzelgraphiken dargestellt. Auch hierbei wurden die logarithmierten Werte gewählt. In Abbildung 21-26 sind die Graphiken der logarithmierten Parameter: "Total Power" (TP), "Low Frequency Power" (LFP), der prozentuale Anteil der "Low Frequency Power" an der "Total Power" (LFP%), der Quotient aus LFP und HFP (QLFHF) und die zwei "Very Low Frequency Power"-Werte (VLFP) zu sehen.

Parameter	Kontrollgruppe			Patientengruppe			p
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD	
TP (ms ²)	442	317	362	281	84,0	393	
ln TP	5,82	5,76	0,76	4,89	4,43	1,22	0,019
HFP (ms ²)	26,4	20,2	21,1	20,5	6,15	31,1	
ln HFP	2,89	3,00	1,02	2,17	1,82	1,30	N.S.
LFP (ms ²)	69,1	44,6	104	29,1	7,67	51,7	
ln LFP	3,75	3,80	0,91	2,14	2,04	1,70	0,003
HFP%	5,91	5,17	2,92	7,51	5,70	4,03	
ln HFP%	1,67	1,64	0,48	1,89	1,74	0,53	N.S.
LFP%	13,4	12,07	5,39	7,75	6,76	4,49	
ln LFP%	2,54	2,49	0,34	1,86	1,91	0,68	0,002
QLFHF	2,83	2,14	1,75	1,61	0,93	1,57	
ln QLFHF	0,87	0,76	0,62	-0,03	-0,07	1,14	0,012
VLFP(,01-,04 Hz) (ms ²)	19,8	15,3	17,0	11,8	3,80	19,0	
ln VLFP(,01-,04 Hz)	2,76	2,73	0,62	1,45	1,34	1,53	0,004
VLFP(,0033-,04 Hz) (ms ²)	36,9	23,1	37,7	18,3	6,50	28,2	
ln VLFP(,0033-,04 Hz)	3,30	3,14	0,73	1,98	1,87	1,46	0,005

Tab.: 10 Gruppenvergleich der Parameter des Frequenzbereiches im Kurzzeit-EKG

In der "Total Power" und in allen Bereichen bis 0,15 Hertz ließ sich ein signifikanter bis hochsignifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe nachweisen. Hierbei ist die Power bei der Kontrollgruppe größer als in der Patientengruppe. Dieser Unterschied zeigte die größte Signifikanz im LF-Bereich. Im HF-Bereich unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander.

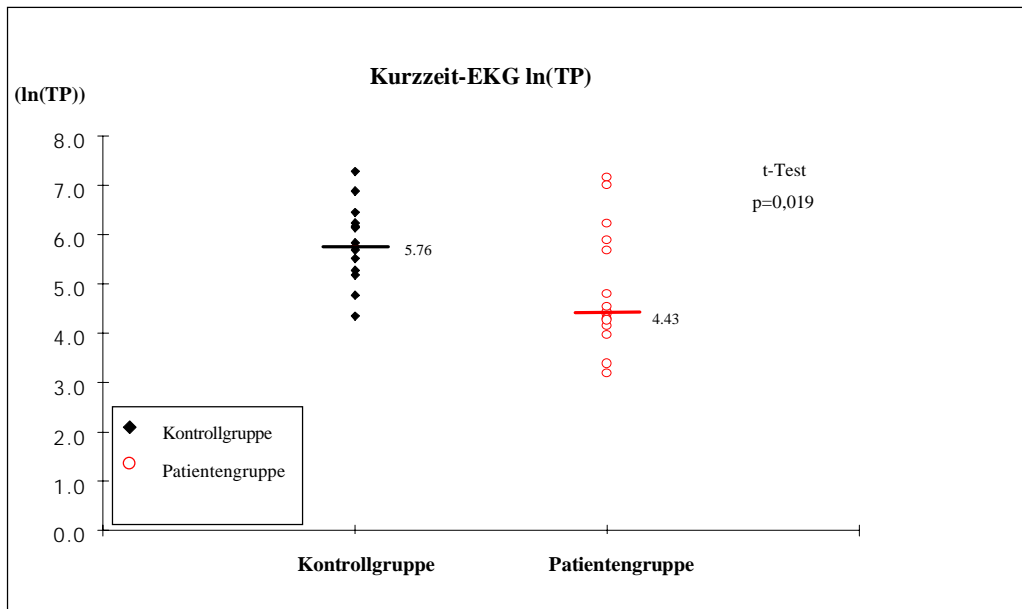


Abb.: 21

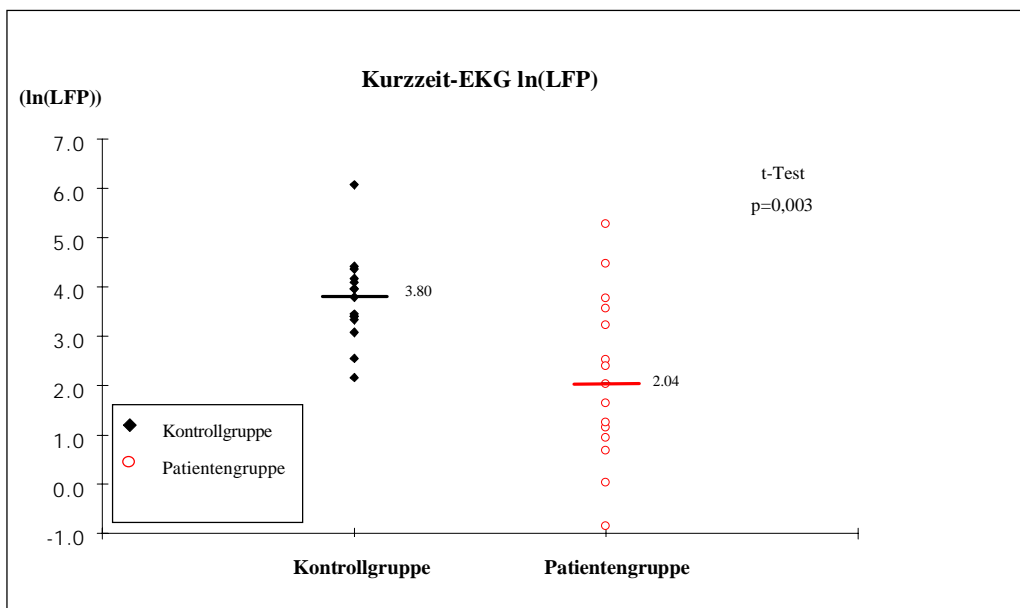


Abb.: 22

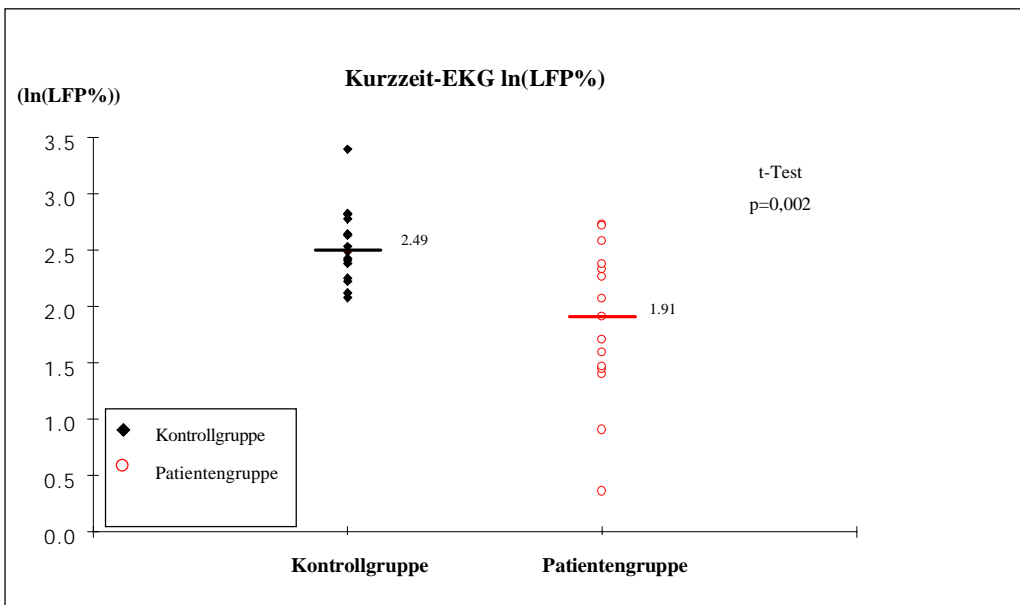


Abb.: 23

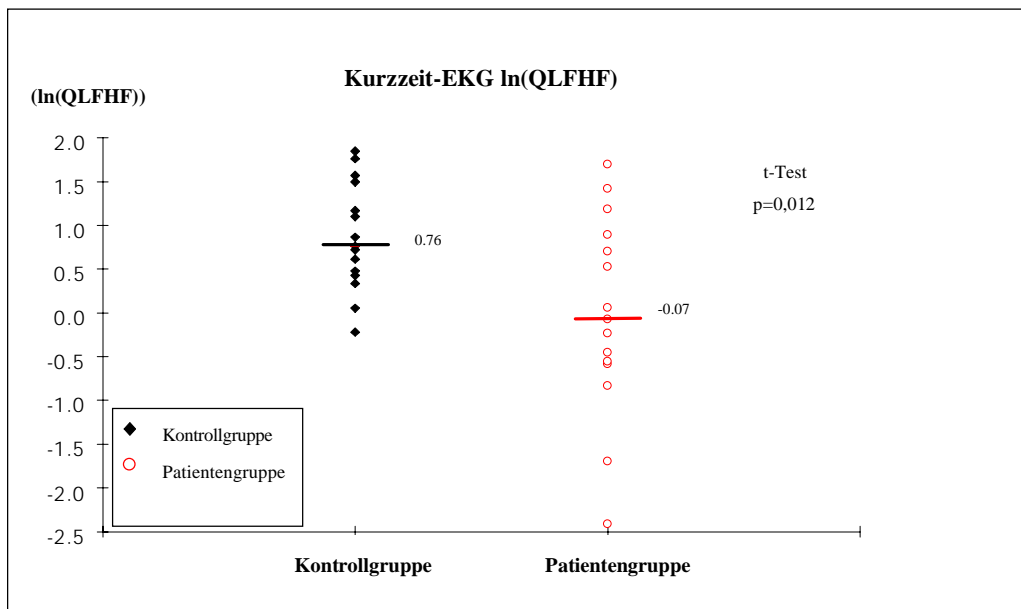


Abb.: 24

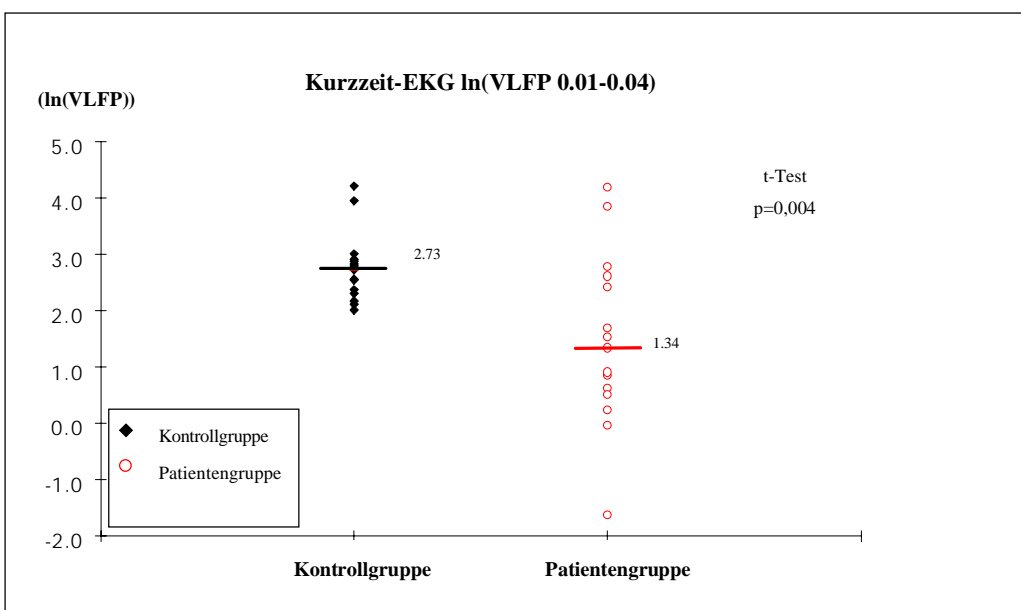


Abb.: 25

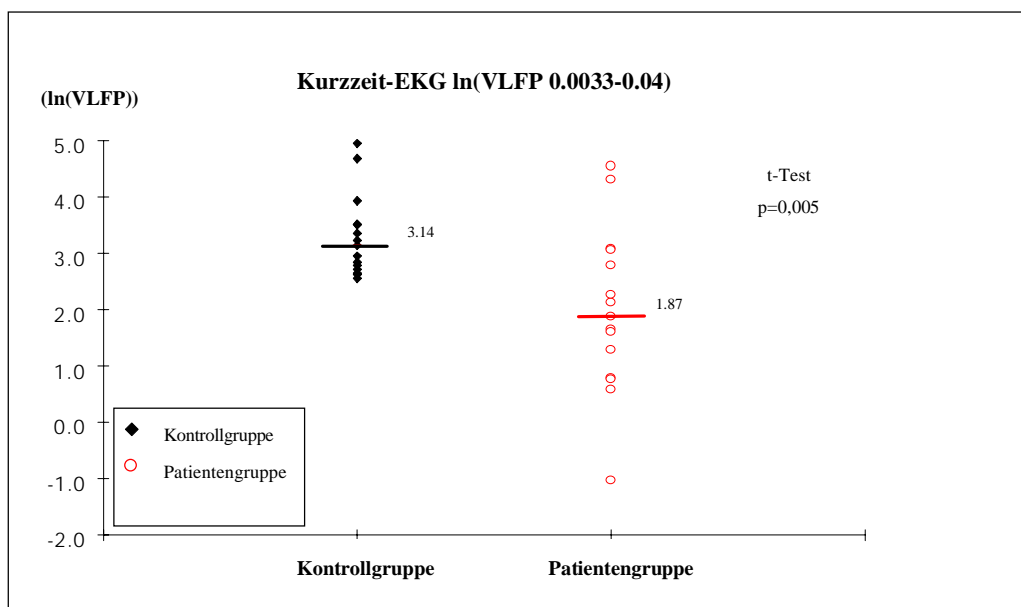


Abb.: 26 In Abbildung 21 bis 26 sind die sich signifikant unterscheidenden Parameter des Frequenzbereiches im Kurzzeit-EKG graphisch dargestellt. (Einzelergebnisse der Kontroll- und Patientengruppe mit deren Median)

4.1.2.2 Langzeit-EKG

Entsprechend der Darstellung im Kurzzeit-EKG wurden auch bei der Analyse im Frequenzbereich des Langzeit-EKGs die logarithmierten Werte miteinander verglichen und die Parameter, die einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergaben, in Einzelgraphiken dargestellt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Bei dem Gruppenvergleich wurde auf die Analyse der Daten der ersten Stunde des Langzeit-EKGs verzichtet.

Bei der graphischen Darstellung wurden nur die am Tag zwischen 9 Uhr und 21 Uhr erhobenen Werte verwendet. Dieser Zeitabschnitt wurde gewählt, da bei den am Tag gemessenen Parametern die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen die größte Signifikanz zeigten.

Den Abbildungen 27-31 sind die Graphiken der logarithmierten Parameter: "Total Power" (TP), "Low Frequency Power" (LFP), der prozentuale Anteil der "High Frequency Power" und der "Low Frequency Power" an der "Total Power" (HFP% bzw. LFP%) und der Quotient aus LFP und HFP (QLFHF) zu entnehmen.

Parameter	Kontrollgruppe			Patientengruppe			p
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD	
TP (ms ²)	1150	880	658	646	273	884	
ln TP	6,88	6,78	0,63	5,95	5,61	0,95	0,004
TP Tag (ms ²)	1050	916	574	561	356	615	
ln TP Tag	6,82	6,82	0,55	5,91	5,87	0,91	0,003
TP Nacht (ms ²)	1360	1030	1030	739	297	1100	
ln TP Nacht	6,90	6,93	0,92	5,99	5,69	1,00	0,015
HFP (ms ²)	74,0	51,0	54,4	54,9	32,0	84,2	
ln HFP	4,05	3,93	0,74	3,55	3,47	0,82	N.S.
HFP Tag (ms ²)	60,3	41,0	42,8	49,7	27,0	65,6	
ln HFP Tag	3,90	3,71	0,63	3,47	3,30	0,85	N.S.
HFP Nacht (ms ²)	100	76,0	104	60,0	41,0	88,4	
ln HFP Nacht	4,17	4,33	1,01	3,68	3,71	0,79	N.S.
LFP (ms ²)	393	284	275	179	75,0	298	
ln LFP	5,70	5,65	0,81	4,46	4,32	1,11	0,002
LFP Tag (ms ²)	372	265	287	142	73,0	197	
ln LFP Tag	5,65	5,58	0,78	4,33	4,29	1,10	0,0007
LFP Nacht (ms ²)	466	361	382	220	70,0	387	
ln LFP Nacht	5,73	5,89	1,05	4,61	4,25	1,14	0,009

Tab.: 11

Parameter	Kontrollgruppe			Patientengruppe			p
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD	
HFP%	6,31	5,90	2,35	10,4	10,0	6,13	
ln HFP%	1,78	1,77	0,38	2,20	2,30	0,55	0,02
HFP% Tag	5,75	5,30	2,22	10,1	9,80	6,40	
ln HFP% Tag	1,68	1,67	0,39	2,16	2,28	0,57	0,01
HFP% Nacht	7,01	5,80	2,79	12,0	10,6	7,35	
ln HFP% Nacht	1,88	1,76	0,38	2,29	2,36	0,68	0,048
LFP%	31,7	30,3	7,72	23,2	23,3	5,03	
ln LFP%	3,43	3,41	0,26	3,12	3,15	0,22	0,002
LFP% Tag	32,4	32,3	10,1	21,2	20,2	5,43	
ln LFP% Tag	3,43	3,48	0,31	3,02	3,01	0,26	0,0006
LFP% Nacht	32,18	33,2	7,95	26,2	26,6	6,92	
ln LFP% Nacht	3,44	3,5	0,27	3,23	3,28	0,29	0,046
QLFHF	5,63	5,92	2,37	3,06	2,32	1,99	
ln QLFHF	1,64	1,78	0,43	0,92	0,84	0,66	0,001
QLFHF Tag	6,27	5,98	2,91	2,87	2,3	1,82	
ln QLFHF Tag	1,75	1,79	0,44	0,86	0,83	0,66	0,0002
QLFHF Nacht	5,28	5,4	2,32	3,33	2,51	2,77	
ln QLFHF Nacht	1,57	1,69	0,47	0,93	0,92	0,76	0,01

Tab.: 11 Gruppenvergleich der Parameter des Frequenzbereiches im Langzeit-EKG

Die Kontroll- und Patientengruppe unterschieden sich in der Langzeit-EKG-Analyse im Frequenzbereich in der "Total Power" und in allen Bereichen bis 0,15 Hertz signifikant bis hochsignifikant voneinander. Die "High Frequency Power" zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, jedoch konnte bei dem Anteil der HFP an der TP eine Signifikanz nachgewiesen werden. In allen anderen Bereichen zeigte sich im 24-Stunden- und im Tag-Intervall eine hochsignifikante Differenz zwischen den Gruppen. Das Signifikanzniveau folgte bei allen Parametern der Reihenfolge: $p(\text{Nacht}) > p(24\text{h}) > p(\text{Tag})$. Dieses Verhalten wurde durch die besonders am Tag in der Patientengruppe eingeschränkte Variabilität hervorgerufen. Trotz des hohen Signifikanzniveaus bei der kleinen Stichprobengröße ließ sich bei keinem Parameter eine eindeutige Trennlinie zwischen den beiden Gruppen definieren wie in den Abbildungen 27-31 zu erkennen ist.

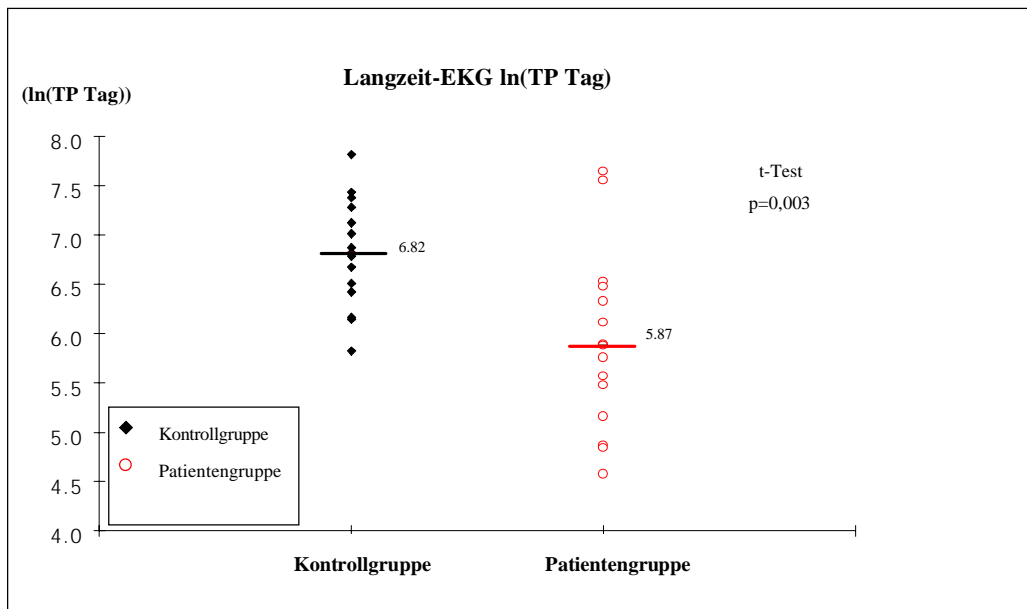


Abb.: 27

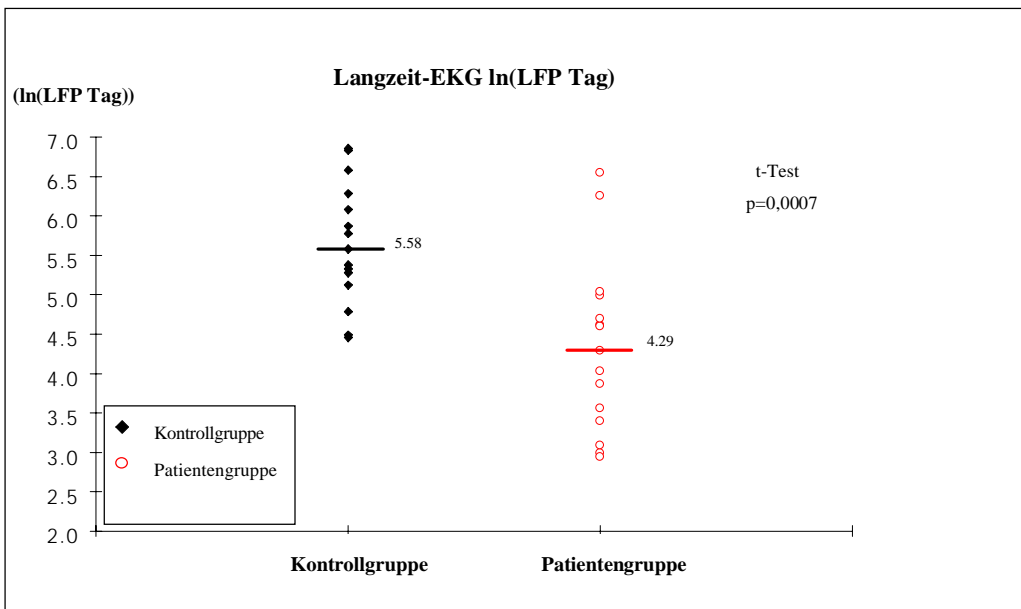


Abb.: 28

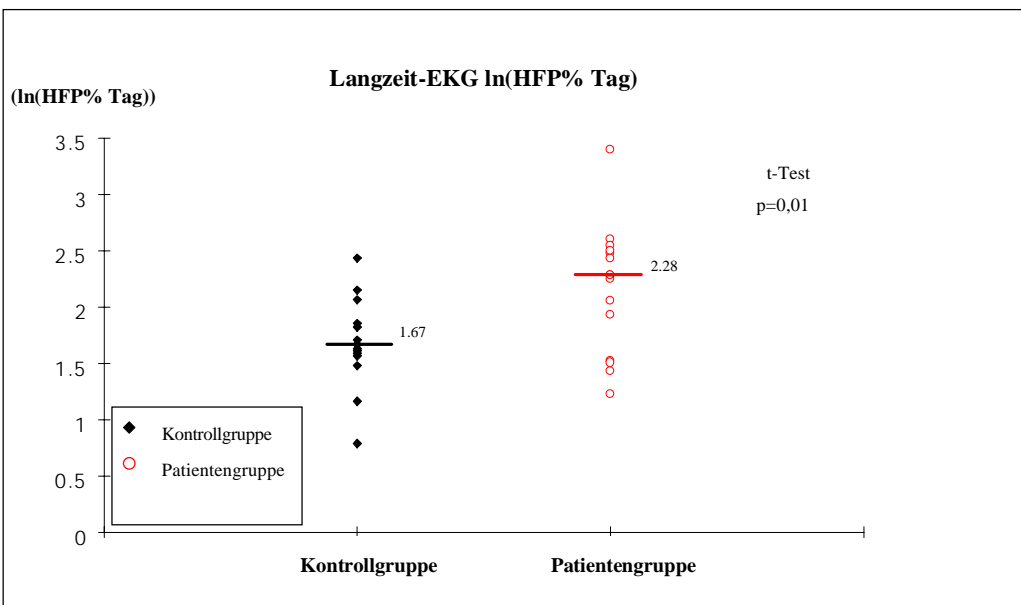


Abb.: 29

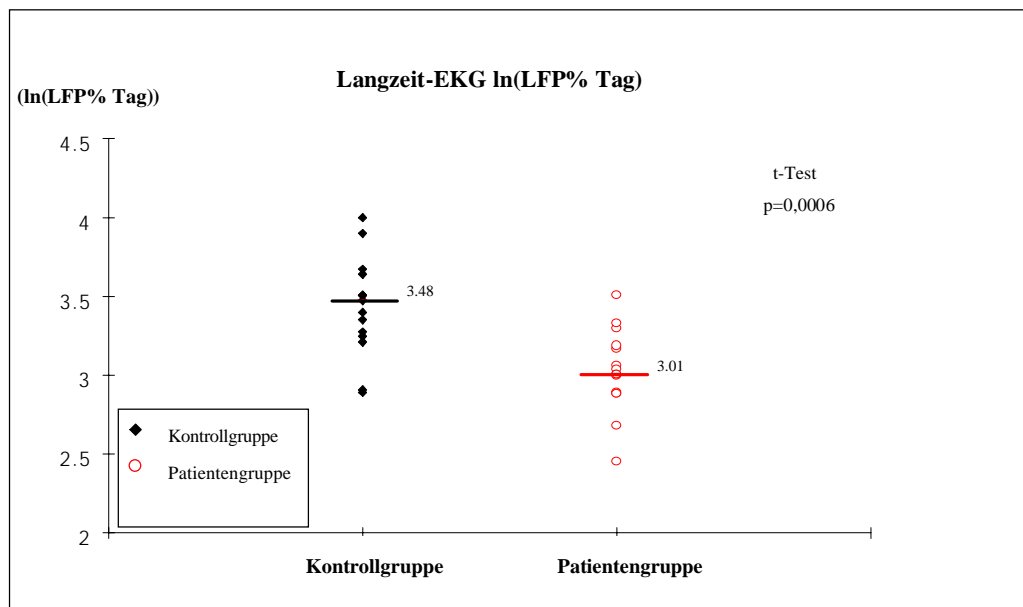


Abb.: 30

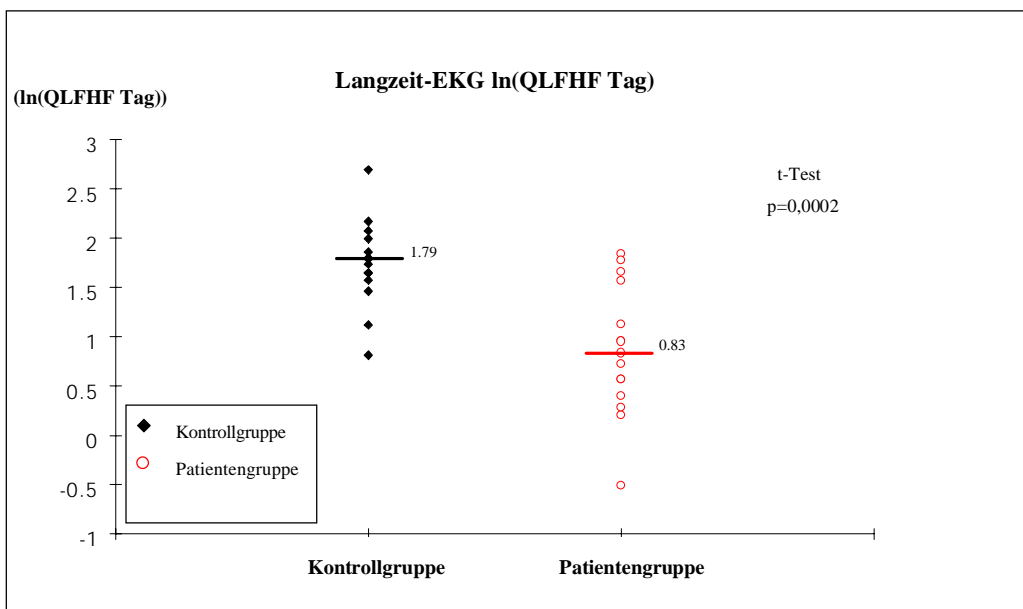


Abb.: 31 In Abbildung 27 bis 31 sind die sich signifikant unterscheidenden Parameter des Frequenzbereiches im Langzeit-EKG graphisch dargestellt. (Einzelergebnisse der Kontroll- und Patientengruppe mit deren Median)

4.1.3 Poincaré Graphik

Wie unter 3.3.5 beschreiben wurden die Poincaré Graphiken nach der von Woo et al. [252] vorgestellten Weise klassifiziert. Die Form der Graphiken wurde in die folgenden Gruppen eingeteilt: Komet-Form, Torpedo-Form, Fächer-Form oder Komplexe-Form. In der Kontrollgruppe fand sich bei 12 Personen eine Komet-Form und bei 3 Personen eine Torpedo-Form der Punkteschargraphik. In der Patientengruppe zeigte sich bei 4 Patienten eine Komet-Form, bei 8 Patienten eine Torpedo-Form, bei 1 Patienten eine Fächer-Form und bei 2 Patienten ein Komplexe-Form.

Die hierzu aufgestellte Kreuztabelle zeigt die Tabelle 12:

Tab.: 12 Kreuztabelle der Häufigkeiten der Poincaré Graphikformen in Kontroll- und Patientengruppe

		Komet-Form	Torpedo-Form	Fächer-Form	Komplexe-Form	Σ
Kontrolle	Häufigkeit	12	3	0	0	15
	Erwartete Häufigkeit	8	5,5	0,5	1	
	Zellen- χ^2	2	1,14	0,5	1	
Patienten	Häufigkeit	4	8	1	2	15
	Erwartete Häufigkeit	8	5,5	0,5	1	
	Zellen- χ^2	2	1,14	0,5	1	
Σ		16	11	1	2	

Die Nullhypothese mußte bei einem $\chi^2 = 9,273$ bei 3 Freiheitsgraden verworfen werden. Die beiden Gruppen unterscheiden sich mit einer Signifikanz von $p=0,026$.

4.1.4 Katecholamine

In Abbildung 32 sind die Katecholaminkonzentrationen vor und nach der Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungsperiode dargestellt. Da hierbei keine eindeutige Tendenz erkennbar war, wurden für die weitere Analyse die Mittelwerte aus den Wertepaaren berechnet und verwendet.

Bei der Kontrollperson (K12) und dem Patienten (P14) konnten aus technischen Gründen jeweils nur eine Probe verwendet werden. Bei diesen beiden wurden diese Werte als Mittelwerte eingesetzt.

In Tabelle 12 sind die Mittelwerte der Katecholaminwertepaare von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin für die beiden Gruppen

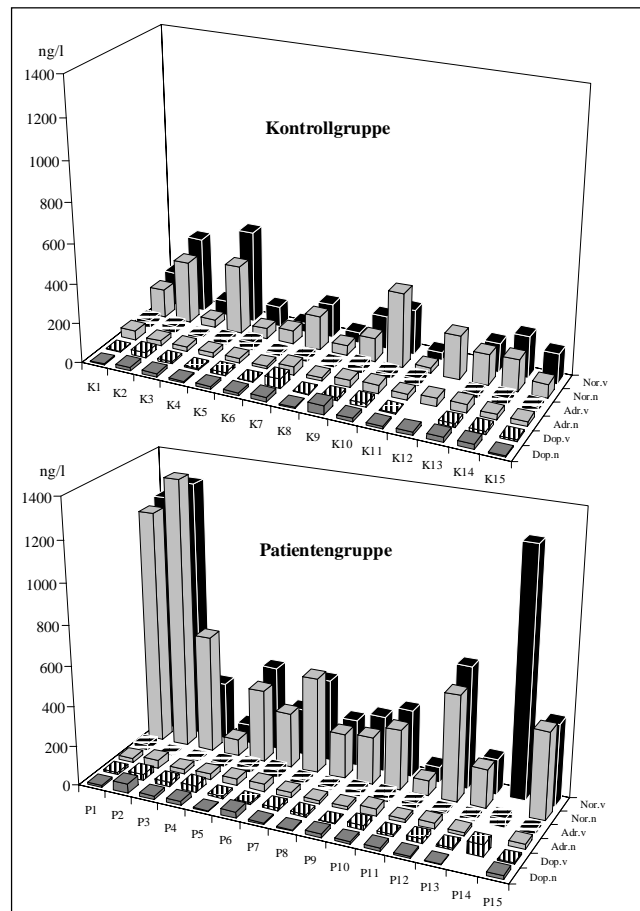


Abb.: 32 Katecholaminkonzentrationen vor und nach der EKG-Aufzeichnung bei Patienten und Kontrolle

dargestellt. Die Konzentrationen sind in ng/l bei Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben.

Parameter in (ng/l)	Kontrollgruppe			Patientengruppe			p
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Mittelwert	Median	Standardabweichung	
Adrenalin	30,6	33,0	8,86	27,2	24,5	9,04	N.S.
Noradrenalin	166	152	113	496	395	411	0,006
Dopamin	15,8	15,5	9,59	18,8	12,5	13,9	N.S.

Tab.: 13 Mittelwerte, Median und Standardabweichung der Katecholaminkonzentrationen bei Kontroll- und Patientengruppe

In der Graphik 33 sind die beiden Gruppen mit Ihren Einzelergebnissen der gemittelten Noradrenalinplasmawerte dargestellt.

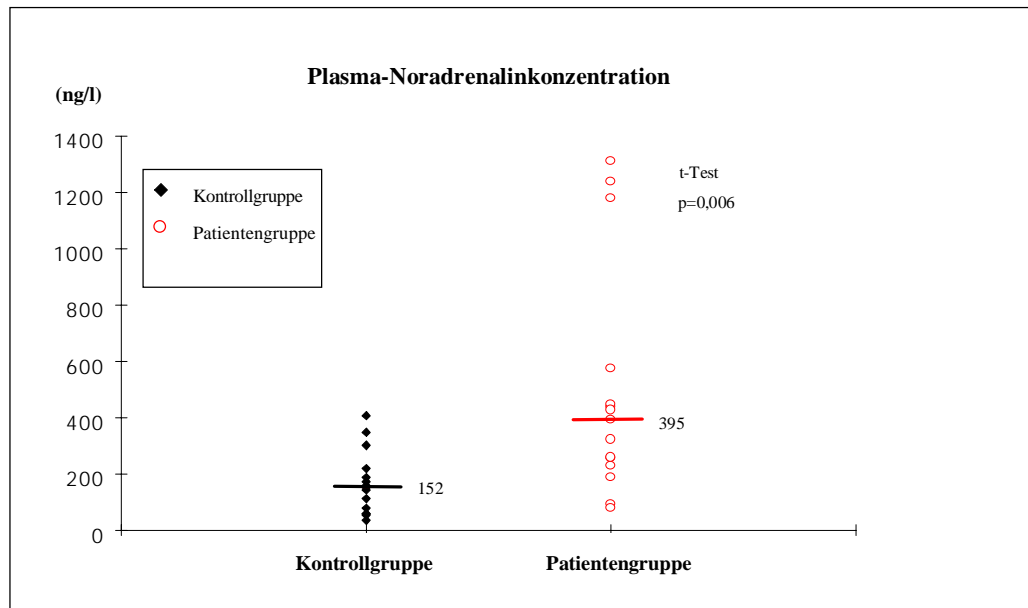


Abb.: 33 Graphische Darstellung der Noradrenalin-Konzentrationen in der Kontroll- und Patientengruppe

4.2 Vergleich zwischen Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung

Im folgenden sollen die Ergebnisse des Vergleiches von Kurzzeit- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung aufgezeigt werden. Hierbei wurden die Parameter der artefaktfreien Kurzzeit-EKG-Analyse mit den über 24 Stunden, im Tageszeitraum, im Nachtzeitraum und in der ersten Aufzeichnungsstunde berechneten Werten der Holter-Aufzeichnung verglichen. Hierzu wurde die Kontrollgruppe ausgewählt, da sie ein homogeneres Gesamtbild bot. Der Vergleich wurde getrennt nach Zeit- und Frequenzbereich durchgeführt. Im dritten Abschnitt wurden die jeweiligen Parameter des Zeit- und Frequenzbereiches getrennt in Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung miteinander verglichen.

4.2.1 Analyse im Zeitbereich

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse des Vergleiches zwischen Kurz- und Langzeit-EKG im Zeitbereich dargestellt. Die Standardabweichung wurde mit dem ihr korrespondierenden Parameter ASDNN im Langzeit-EKG verglichen.

Parameter Kurzzeit-\ Langzeit-EKG		1. Stunde	24 Stunden	Tagzeitraum	Nachtzeitraum
Herzfrequenz	r	0,83	0,86	0,85	0,83
	p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
SD\ ASDNN	r	0,56	0,19	0,37	0,33
	p	0,015	N.S.	N.S.	N.S.
pNN50	r	0,67	0,41	0,57	0,46
	p	0,003	N.S.	0,01	0,04
pNN70	r	0,51	0,22	0,46	0,31
	p	0,036	N.S.	0,04	N.S.
rMSSD	r	0,50	0,29	0,49	0,30
	p	0,03	N.S.	0,03	N.S.
VarIndex	r	0,73	0,53	0,61	0,47
	p	0,001	0,02	0,008	0,04

Tab.: 14 Korrelationen zwischen Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung in Parametern des Zeitbereiches

Die Herzfrequenz zeigte zwischen Kurzzeit- und Langzeit-EKG in allen Zeitabschnitten eine starke Korrelation. Die anderen Parameter korrelieren einheitlich signifikant nur mit den Langzeitergebnissen der ersten Aufzeichnungsstunde. Diese Korrelationen waren einheitlich mittelstark. Die Ergebnisse des Tageszeitraumes zeigten eine schwache bis

mittelstarke Korrelation, während die Parameter im Nacht- und 24-Stunden-Zeitraum nur schwach und größtenteils nicht signifikant mit den Ergebnissen der Kurzzeit-Analyse im Zeitbereich korrelierten.

4.2.2 Analyse im Frequenzbereich

Tabelle 15 sind die Ergebnisse des Vergleiches Kurzzeit- und Langzeit-EKG im Frequenzbereich zu entnehmen.

Parameter Kurzzeit-\ Langzeit-EKG		1. Stunde	24 Stunden	Tagzeitraum	Nachtzeitraum
lnTP	r	0,69	0,35	0,28	0,43
	p	0,002	N.S.	N.S.	N.S.
lnHFP	r	0,77	0,40	0,51	0,33
	p	0,0004	N.S.	0,026	N.S.
lnLFP	r	0,78	0,51	0,46	0,56
	p	0,0003	0,025	0,044	0,01
lnQLFHF	r	0,36	-0,18	0,18	-0,48
	p	N.S.	N.S.	N.S.	0,03

Tab.: 15 Korrelationen zwischen Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung in Parametern des Frequenzbereiches

Nur in der ersten Aufzeichnungsstunde fanden sich bei der "Total Power", der "Low Frequency Power" und der "High Frequency Power" mittelstarke bis starke Korrelationen zwischen der Kurzzeit- und Langzeit-EKG-Analyse. In der "Low Frequency Power" blieb eine signifikante Korrelation in allen Zeitbereichen bestehen, während eine Signifikanz bei dem Quotienten von LFP und HFP in keinem der Zeitbereiche zu finden war.

4.2.3 Korrelation von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich

Die Parameter des Zeit- und Frequenzbereiches wurden untereinander auf vorhandene Korrelationen untersucht. Diese Analyse wurde getrennt nach Kurz- und Langzeit-EKG in der Kontrollgruppe durchgeführt. In Abbildung 34 sind die Werte der Quadratwurzel der "Total Power" gegen die Standardabweichung, beziehungsweise gegen den ASDNN, in der Langzeit-Aufzeichnung, aufgetragen. Diese stellen nach theoretischen Überlegungen die korrespondierenden Werte in der Zeit- und Frequenzanalyse dar. Die Korrelation dieser Werte stellt somit ein Maß für die rechnerische Güte der Methode dar.

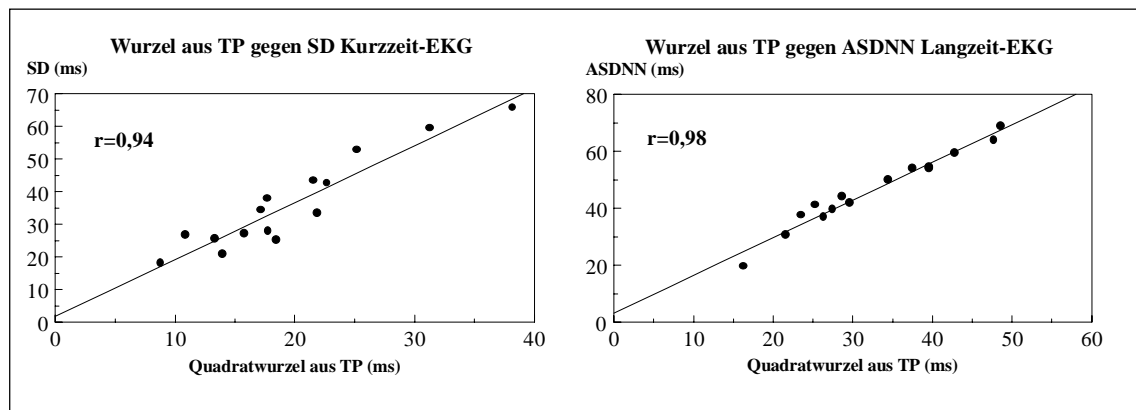


Abb.: 34 Korrelationen zwischen Zeit- und Frequenzbereich in Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung

In Tabelle 16 sind die Parameter der Kurzzeitanalyse, in Tabelle 17 die Parameter der Langzeitanalyse mit deren Korrelationskoeffizienten und dem Signifikanzniveau der Korrelation dargestellt.

Tab.: 16 Korrelationen zwischen den Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches der Kurzzeitanalyse und deren Signifikanz in der Kontrollgruppe

r \ p	HR	SD	pNN50	pNN70	rMSSD	Var Index	lnTP	lnHFP	lnLFP	lnVLFP1	lnVLFP2
HR	1,00	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
SD	-0,08	1,00	**	**	***	**	*****	**	****	**	***
pNN50	-0,16	0,69	1,00	*****	****	****	**	*	****	N.S.	N.S.
pNN70	-0,16	0,63	0,99	1,00	***	***	**	*	***	N.S.	N.S.
rMSSD	-0,23	0,74	0,87	0,81	1,00	*****	****	****	*****	N.S.	N.S.
VarIndex	-0,04	0,71	0,87	0,80	0,98	1,00	****	****	*****	N.S.	N.S.
lnTP	0,03	0,90	0,68	0,61	0,84	0,83	1,00	*****	*****	*	**
lnHFP	0,10	0,65	0,56	0,48	0,84	0,86	0,89	1,00	***	N.S.	N.S.
lnLFP	-0,07	0,86	0,84	0,79	0,90	0,88	0,93	0,79	1,00	N.S.	N.S.
lnVLFP1	0,07	0,68	0,08	0,06	0,10	0,08	0,54	0,23	0,34	1,00	*****
lnVLFP2	-0,01	0,74	0,09	0,06	0,17	0,12	0,60	0,30	0,40	0,96	1,00

VLFP1= 0,01-0,04 Hz, VLFP2= 0,0033-0,04 Hz

N.S.= nicht signifikant; *= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001; *****= p<0,00001

In der Kurzzeit-EKG-Analyse der Kontrollgruppe ließen sich folgende Ergebnisse der Korrelationen zwischen den Parametern erheben:

1. Zwischen der Herzfrequenz und den Parametern der Herzfrequenzvariabilität zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.
2. Innerhalb des Zeitbereiches waren die Parameter stark miteinander korreliert, mit Ausnahme der SD, die zu den restlichen Parametern des Zeitbereiches nur eine mittelstarke Korrelation zeigte.

3. Innerhalb des Frequenzbereiches waren die Parameter TP, LFP und HFP sehr stark miteinander korreliert. Die beiden Parameter des VLFP zeigten nur eine hochsignifikante Korrelation untereinander und waren außer mit der TP und der SD mit keinem der Parameter der Kurzzeit-EKG-Analyse signifikant korreliert.

4. Zwischen der LFP und allen Parametern des Zeitbereiches fand sich eine starke Korrelation, während die TP und HFP nur eine starke Korrelation mit den Parametern rMSSD und Var-Index zeigten.

Tab.: 17 Korrelationen zwischen den Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches der Langzeitanalyse und deren Signifikanz in der Kontrollgruppe

r \ p	HR	ASDNN	SD	SDANN	pNN50	pNN70	rMSSD	Var Index	lnTP	lnHFP	lnLFP
HR	1,00	**	*	N.S.	N.S.	N.S.	*	N.S.	**	N.S.	*
ASDNN	-0,65	1,00	**	*	***	**	***	*****	*****	*****	****
SD	-0,47	0,67	1,00	*****	*	**	**	*	**	**	**
SDANN	-0,39	0,58	0,99	1,00	*	*	*	N.S.	*	*	*
pNN50	-0,38	0,80	0,56	0,50	1,00	*****	*****	*****	***	*****	***
pNN70	-0,33	0,64	0,63	0,58	0,89	1,00	*****	***	**	***	**
rMSSD	-0,50	0,80	0,65	0,58	0,96	0,94	1,00	****	***	*****	***
VarIndex	-0,20	0,74	0,45	0,40	0,93	0,72	0,84	1,00	***	*****	***
lnTP	-0,62	0,99	0,65	0,57	0,79	0,65	0,80	0,75	1,00	****	*****
lnHFP	-0,33	0,82	0,59	0,53	0,93	0,81	0,91	0,93	0,86	1,00	****
lnLFP	-0,46	0,95	0,63	0,56	0,76	0,62	0,74	0,76	0,97	0,85	1,00

N.S.= nicht signifikant; *= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001; *****= p<0,00001

In der Langzeit-EKG-Analyse der Kontrollgruppe ließen sich folgende Ergebnisse der Korrelationen zwischen den Parametern erheben:

1. Die Herzfrequenz zeigte eine schwache bis mittelstarke negative Korrelation mit allen Parametern der Herzfrequenzvariabilität.
2. Innerhalb der Parameter des Zeitbereiches waren die Parameter, denen eine starke parasympathische Beeinflussung zugeschrieben wird: pNN50, pNN70, rMSSD und Var-Index, stark miteinander korreliert. Der der SD der Kurzeitzeichnung entsprechende ASDNN-Wert zeigte eine starke bis mittelstarke Korrelation mit den anderen Parametern des Zeitbereiches. Die SD und der SDANN-Wert waren untereinander sehr stark, mit allen anderen Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches nur schwach bis mittelstark korreliert.
3. Innerhalb der Parameter des Frequenzbereiches waren die Parameter TP, LFP und HFP sehr stark miteinander korreliert.
4. Die HFP zeigte eine stärkere Korrelation zu den parasympathisch beeinflussten Parametern des Zeitbereiches als die LFP.

Die Vergleiche zwischen Zeit- und Frequenzparametern wurde auch für die Patientengruppe durchgeführt um mögliche Differenzen aufzufinden. Den Tabellen 18 und 19 sind die Parameter der Kurzzeit- beziehungsweise der Langzeitanalyse mit deren Korrelationskoeffizienten und dem Signifikanzniveau der Korrelation für die Patientengruppe zu entnehmen.

Tab.: 18 Korrelationen zwischen den Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches der Kurzzeitanalyse und deren Signifikanz in der Patientengruppe

r \ p	HR	SD	pNN50	pNN70	rMSSD	Var Index	lnTP	lnHFP	lnLFP	lnVLFP1	lnVLFP2
HR	1,00	****	**	***	****	***	*****	***	****	****	****
SD	-0,83	1,00	***	*****	*****	***	*****	****	****	*****	*****
pNN50	-0,69	0,78	1,00	*****	*****	*****	***	****	**	**	**
pNN70	-0,74	0,89	0,98	1,00	*****	*****	****	*****	**	***	**
rMSSD	-0,83	0,88	0,94	0,96	1,00	*****	*****	*****	***	***	***
VarIndex	-0,74	0,79	0,94	0,93	0,98	1,00	****	*****	**	**	**
lnTP	0,89	0,93	0,79	0,85	0,92	0,86	1,00	*****	*****	*****	*****
lnHFP	0,81	0,86	0,85	0,89	0,96	0,94	0,92	1,00	***	***	**
lnLFP	-0,82	0,86	0,63	0,71	0,76	0,68	0,95	0,75	1,00	*****	*****
lnVLFP1	0,83	0,88	0,65	0,73	0,77	0,69	0,94	0,75	0,99	1,00	*****
lnVLFP2	-0,86	0,88	0,63	0,72	0,75	0,66	0,92	0,72	0,97	0,99	1,00

VLFP1= 0,01-0,04 Hz, VLFP2= 0,0033-0,04 Hz

N.S.= nicht signifikant; *= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001; *****= p<0,00001

I

n der Kurzzeit-EKG-Analyse der Patientengruppe ließen sich folgende Ergebnisse der Korrelationen zwischen den Parametern erheben:

1. Alle Parameter waren signifikant miteinander korreliert.
2. Alle Parameter der Herzfrequenzvariabilität zeigten sich mittelstark bis stark negativ zur Herzfrequenz korreliert.
3. Innerhalb des Zeitbereiches waren alle Parameter stark miteinander korreliert. Alle Korrelationen waren hochsignifikant.
4. Innerhalb des Frequenzbereiches waren auch alle Parameter hochsignifikant miteinander korreliert ($r > 0,72$).
5. Zwischen der HFP und den Parametern des Zeitbereiches, denen eine starke parasympathische Beeinflussung zugeschrieben wird: pNN50, pNN70, rMSSD und Var-Index fand sich eine starke Korrelation, während LFP und VLFP nur eine mittelstarke Korrelation mit diesen Parametern aufwies.

Tab.: 19 Korrelationen zwischen den Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches der Langzeitanalyse und deren Signifikanz in der Patientengruppe

r \ p	HR	ASDNN	SD	SDANN	pNN50	pNN70	rMSSD	Var Index	lnTP	lnHFP	lnLFP
HR	1,00	**	***	**	*	*	*	N.S.	*	*	*
ASDNN	-0,73	1,00	*****	****	***	***	***	**	*****	*****	*****
SD	-0,75	0,90	1,00	*****	***	**	**	*	****	***	****
SDANN	-0,72	0,84	0,99	1,00	**	**	**	*	***	**	***
pNN50	-0,52	0,81	0,72	0,68	1,00	*****	*****	*****	***	*****	***
pNN70	-0,51	0,76	0,68	0,65	0,99	1,00	*****	*****	**	*****	**
rMSSD	-0,57	0,80	0,68	0,63	0,91	0,92	1,00	*****	***	*****	***
VarIndex	-0,33	0,71	0,53	0,47	0,90	0,88	0,92	1,00	**	*****	**
lnTP	-0,56	0,94	0,83	0,78	0,72	0,68	0,73	0,69	1,00	****	*****
lnHFP	-0,59	0,92	0,76	0,71	0,89	0,88	0,96	0,88	0,81	1,00	***
lnLFP	-0,58	0,85	0,84	0,80	0,73	0,68	0,73	0,68	0,99	0,81	1,00

N.S.= nicht signifikant; *= p<0,05; **= p<0,01; ***= p<0,001; ****= p<0,0001; *****= p<0,00001

In der Langzeit-EKG-Analyse der Patientengruppe ließen sich folgende Ergebnisse der Korrelationen zwischen den Parametern erheben:

1. Die Herzfrequenz zeigte eine schwächere Korrelation zu den Parametern der Herzfrequenzvariabilität als in der Kurzeitzeichnung der Patientengruppe, jedoch waren auch hier alle Parameter mit Ausnahme des VarIndex signifikant negativ mit der Herzfrequenz korreliert.
2. Innerhalb der Parameter des Zeitbereiches waren die Parameter, denen eine starke parasympathische Beeinflussung zugeschrieben wird: pNN50, pNN70, rMSSD und VarIndex, stark miteinander korreliert. Der ASDNN-Wert zeigte eine starke bis mittelstarke Korrelation mit den anderen Parametern des Zeitbereiches. Die SD und der SDANN-Wert waren untereinander sehr stark, mit allen anderen Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches nur schwach bis mittelstark korreliert.
3. Innerhalb der Parameter des Frequenzbereiches waren die Parameter TP, LFP und HFP stark miteinander korreliert.
4. Zwischen der HFP bzw. der LFP und den parasympathisch beeinflussten Parametern des Zeitbereiches zeigte sich ein der Kontrollgruppe entsprechendes Verhalten.

4.3 Korreliert der Plasmanoradrenalin Spiegel mit Parametern der HRV?

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Titelfrage dieses Abschnittes aufgezeigt werden. Wie im Abschnitt 4.1 gezeigt wurde, unterscheiden sich Kontroll- und Patientengruppe sowohl deutlich in Parametern der Herzfrequenzvariabilität, als auch in den gemessenen Noradrenalin Konzentrationen. Sowohl diese, als auch die in Abschnitt 1.1.2.2 und 1.4 dargestellten theoretischen und aus anderen Untersuchungen sich ergebenden Überlegungen legen den Verdacht nahe, daß Parameter der Herzfrequenzvariabilität sich als Maß für die endogene Katecholamin Konzentration eignen könnten.

4.3.1 Analyse im Zeitbereich

Geprüft wurden die sich in Abschnitt 4.1.1.1 und 4.1.1.2 als signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheidenden Parameter im Zeitbereich. Der Tabelle 20a/b sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen diesen Parametern und der Plasmanoradrenalin Konzentration zu entnehmen.

Keine dieser Korrelationen im Zeitbereich, die für die Herzfrequenz schwach positiv und für die Parameter der Herzfrequenzvariabilität schwach negativ ausfielen, konnte Signifikanz erreichen.

Tab.: 20a/b Korrelation der Noradrenalin Konzentration mit den Parametern des Zeitbereiches in der Kontroll- und Patientengruppe

Kontrollgruppe		Noradrenalin	Patientengruppe		Noradrenalin
Herzfrequenz	r	0,12	Herzfrequenz	r	0,30
	p	N.S.		p	N.S.
SD	r	-0,31	SD	r	-0,41
	p	N.S.		p	N.S.
Herzfrequenz 24 h	r	0,23	Herzfrequenz 24 h	r	0,22
	p	N.S.		p	N.S.
Herzfrequenz Tag	r	0,23	Herzfrequenz Tag	r	0,23
	p	N.S.		p	N.S.
Herzfrequenz Nacht	r	0,26	Herzfrequenz Nacht	r	0,26
	p	N.S.		p	N.S.
ASDNN 24 h	r	-0,42	ASDNN 24 h	r	-0,30
	p	N.S.		p	N.S.
ASDNN Tag	r	-0,43	ASDNN Tag	r	-0,26
	p	N.S.		p	N.S.
ASDNN Nacht	r	-0,38	ASDNN Nacht	r	-0,36
	p	N.S.		p	N.S.

4.3.2 Analyse im Frequenzbereich

Geprüft wurden die sich in Abschnitt 4.1.2.1 und 4.1.2.2 als signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheidenden Parameter im Frequenzbereich. Der Tabelle 21a/b sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen diesen Parametern und der PlasmanoradrenalinKonzentration zu entnehmen.

Tab.: 21a/b Korrelation der NoradrenalinKonzentration mit den Parametern des Frequenzbereiches in der Kontroll- und Patientengruppe

Kontrollgruppe		Noradrenalin	Patientengruppe		Noradrenalin
ln TP	r	-0,18	ln TP	r	-0,45
	p	N.S.		p	0,04
ln LFP	r	-0,26	ln LFP	r	-0,51
	p	N.S.		p	0,03
ln QLFHF	r	-0,34	ln QLFHF	r	-0,38
	p	N.S.		p	N.S.
ln VLFP1	r	-0,24	ln VLFP1	r	-0,52
	p	N.S.		p	0,02
ln VLFP2	r	-0,13	ln VLFP2	r	-0,48
	p	N.S.		p	0,04
ln TP 24 h	r	-0,36	ln TP 24 h	r	-0,27
	p	N.S.		p	0,04
ln TP Tag	r	-0,42	ln TP Tag	r	-0,23
	p	N.S.		p	N.S.
ln TP Nacht	r	-0,29	ln TP Nacht	r	-0,34
	p	N.S.		p	N.S.
ln LFP 24 h	r	-0,39	ln LFP 24 h	r	-0,26
	p	N.S.		p	N.S.
ln LFP Tag	r	-0,43	ln LFP Tag	r	-0,28
	p	N.S.		p	N.S.
ln LFP Nacht	r	-0,28	ln LFP Nacht	r	-0,27
	p	N.S.		p	N.S.
ln QLFHF 24 h	r	-0,13	ln QLFHF 24 h	r	-0,19
	p	N.S.		p	N.S.
ln QLFHF Tag	r	-0,11	ln QLFHF Tag	r	-0,09
	p	N.S.		p	N.S.
ln QLFHF Nacht	r	0,33	ln QLFHF Nacht	r	-0,29
	p	N.S.		p	N.S.

In der Kontrollgruppe fand sich auch im Frequenzbereich keine signifikante Korrelation zwischen der PlasmanoradrenalinKonzentration und Parametern der HRV. In der Patientengruppe zeigten sich die Parameter lnTP, lnLFP, lnVLFP1 und lnVLFP2 der Kurzzeit-EKG-Analyse signifikant schwach bis mittelstark negativ mit der NoradrenalinKonzentration korreliert. Die Korrelationen zu den Parametern der Langzeit-EKG-Analyse waren mit Ausnahme der lnTP, die nur schwach mit der PlasmanoradrenalinKonzentration korreliert war, nicht signifikant.

In Abbildung 35 sind die Noradrenalinwerte der Patientengruppe gegen die lnVLFP1 graphisch aufgetragen. Diese beiden Parameter zeigten die engste Korrelation $r=-0,52$ mit einer Signifikanz von $p=0,02$.

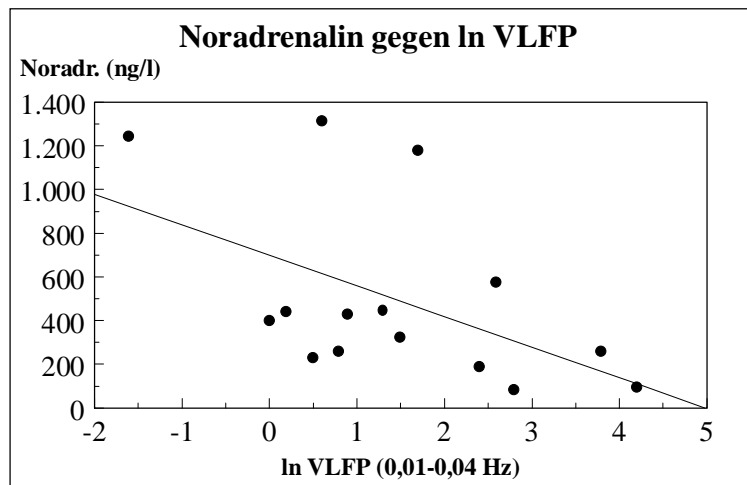


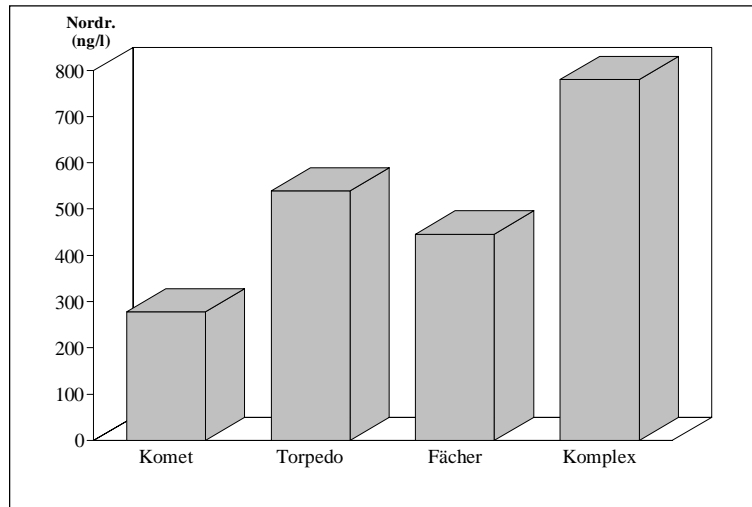
Abb.: 35 Punktgraphik und Regressionsgrade der Korrelation zwischen NoradrenalinKonzentration und VLFP in der Patientengruppe

4.3.3 Poincaré Graphik

In Abschnitt 4.1.3 wurden ein signifikanter Unterschied der Poincaré-Graphikform-Verteilung zwischen den beiden Untersuchungsgruppen festgestellt. In diesem Abschnitt wurde versucht, den Zusammenhang zwischen der Graphikform und der NoradrenalinKonzentration graphisch darzustellen. In Abbildung 36 sind die mittleren NoradrenalinKonzentrationen bei den einzelnen Poincaré-Graphikformen in der Patientengruppe dargestellt. Die Graphik in der Abbildung 37 stellt entsprechend 36 die Verteilung für beide Gruppen zusammen dar. Diese zweite Graphik ist mit äußerster Vorsicht zu interpretieren, da es sich bei der Kontroll- und Patientengruppe um zwei unterschiedliche Grundgesamtheiten handelt. Es wurde bei dieser Untersuchung nur mit einer kleinen Stichprobenzahl vorgegangen und da sich die Tendenz schon in der alleinigen Darstellung der Patientengruppe zeigte, wurde dieser mögliche Fehler in Kauf genommen.

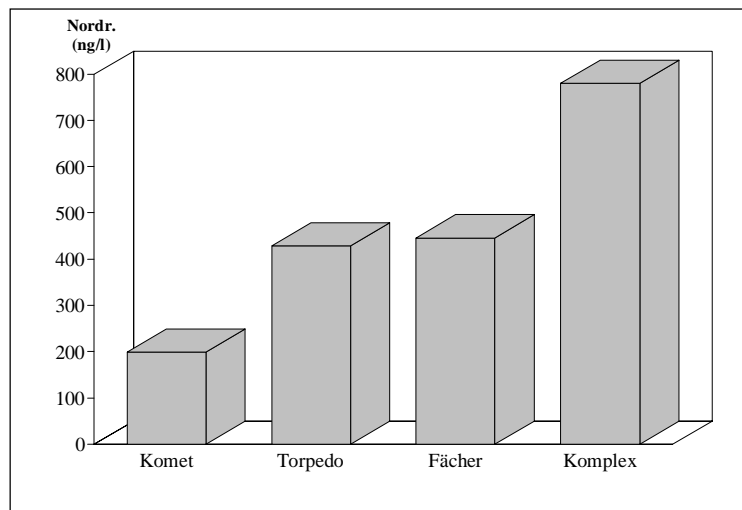
In Abbildung 36 sind deutlich die ansteigenden Noradrenalin-konzentrationen bei komplexeren Poincaré-Graphikformen zu erkennen. Die Noradrenalin-konzentration ist bei der komplexen Form mit 781 ± 649 ng/l fast dreimal so groß wie bei der Kometform mit 278 ± 209 ng/l. Die Noradrenalin-konzentration der Torpedo- und Fächerform

Abb.: 36 Durchschnittliche Noradrenalin-konzentration in den Poincaré-Graphikgruppen der Kontrollgruppe



mit 539 ± 453 ng/l bzw. 446 ng/l (n=1) liegen hierbei nahezu in der Mitte der beiden anderen. Dieser Sachverhalt wird noch deutlicher in der Abbildung 37 durch die Addition von 12 Personen zu der Kometform und 3 Personen zur Torpedoform. Hierbei wird jedoch vorausgesetzt, daß ein direkter Zusammenhang zwischen der Noradrenalin-konzentration

Abb.: 37 Durchschnittliche Noradrenalin-konzentration in den Poincaré-Graphikgruppen der Kontroll- und Patientengruppe



und der Poincaré-Graphikform besteht. Sollte dies jedoch nicht der Fall sein, bewirkt die hier durchgeführte Addition von einer Gruppe mit insgesamt niedrigeren Noradrenalin-konzentrationen einen systematischen Bias.

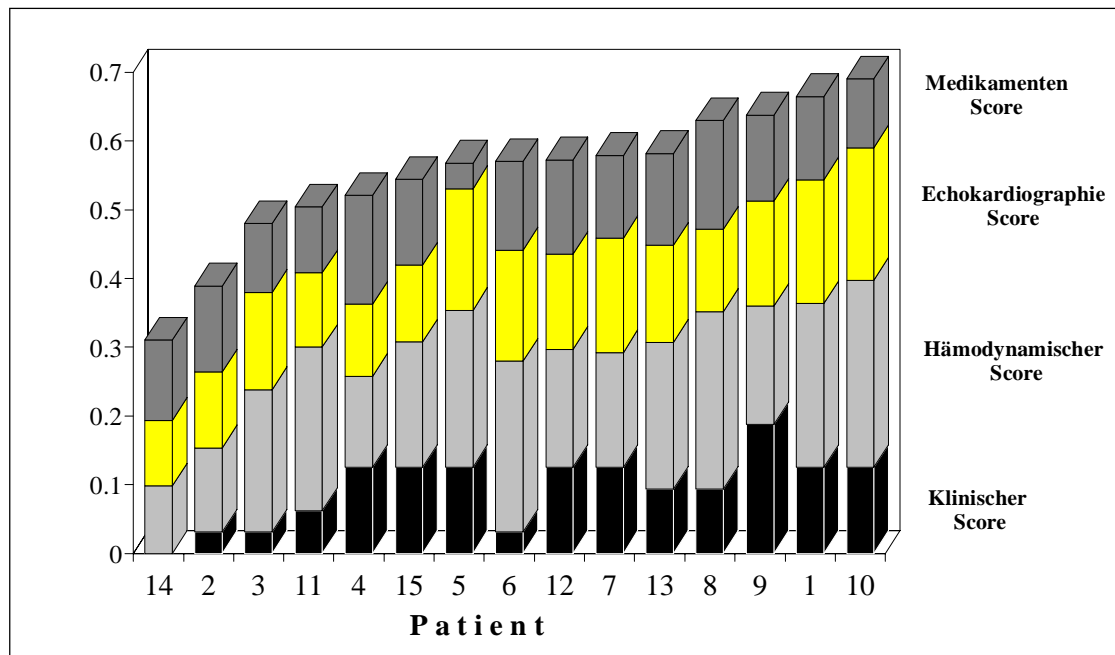
In Abbildung 37 reduziert sich die Noradrenalin-konzentration der Kometform auf 199 ± 148 ng/l und die der Torpedoform auf

429 ± 425 ng/l. Damit stellt sich die Noradrenalin-konzentration in einem Verhältnis von nahezu 1:2:2:4 in Komet:Torpedo:Fächer:Komplex Form dar.

4.4 Korreliert der Schweregrad der Herzinsuffizienz (Score) mit dem Plasmanoradrenalin Spiegel oder Parametern der HRV?

Für die 15 untersuchten Patienten wurde nach der unter 3.5 beschriebene Berechnungsgrundlage ein Score berechnet. Abbildung 38 sind die Ergebnisse dieser Berechnung zu entnehmen. In dieser Abbildung sind die Patienten mit ihrer Kodierungsnummer in der Reihenfolge ihres Gesamtscores aufgeführt.

Abb.: 38 Patientenreihenfolge nach dem Gesamtscore und dessen Untereinheiten



Der Patient 14 erreichte mit 31% den schlechtesten, der Patient 10 mit 69% den besten Score. In der Abbildung sind weiterhin die Anteile der einzelnen Untereinheiten: Klinischer Score, Hämodynamischer Score, Echokardiographie Score und Medikamenten Score, am Gesamtscore dargestellt. Für diese Untereinheiten ergibt sich eine andere Reihenfolge der untersuchten Patienten. Im klinischen Score, der einen umgekehrten NYHA-Wert entspricht, erreichte auch der Patient 14 mit einer klinischen Belastbarkeit von NYHA 4 das schlechteste, der Patient 9 mit NYHA 1 das beste Ergebnis.

In den folgenden Abschnitten soll die Reihenfolge der Patienten im klinischen und im Gesamtscore mit der Reihenfolge in den HRV-Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches, den Poincaré-Graphikformen und den Noradrenalin Konzentrationen verglichen werden. Hierzu wurde wie in 3.6 beschrieben die Spearman-Rangkorrelationsberechnung verwendet.

4.4.1 Analyse im Zeit- und Frequenzbereich

Untersucht wurden in diesem Abschnitt dieselben Parameter wie auch in den Abschnitten 4.3.1/2, die sich in dem Gruppenvergleich als signifikant different erwiesen hatten. Die Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse des Rangfolgenkorrelationsvergleiches zwischen den Parameter des Zeitbereiches und dem klinischen Score beziehungsweise dem Gesamtscore. Die Tabelle 23 zeigt dieses für die Parameter des Frequenzbereiches.

Tab.: 22/23 Korrelationen des klinischen und Gesamtscores mit den Parametern des Zeit- und Frequenzbereiches

		kl. Score	Score
Herzfrequenz	r	-0,17	-0,04
	p	N.S.	N.S.
SD	r	0,45	0,31
	p	0,04	N.S.
Herzfrequenz 24 h	r	0,10	0,27
	p	N.S.	N.S.
Herzfrequenz Tag	r	0,13	0,38
	p	N.S.	N.S.
Herzfrequenz Nacht	r	-0,04	0,19
	p	N.S.	N.S.
ASDNN 24 h	r	0,27	0,08
	p	N.S.	N.S.
ASDNN Tag	r	0,17	-0,09
	p	N.S.	N.S.
ASDNN Nacht	r	0,43	0,29
	p	N.S.	N.S.

Kein Parameter des Zeitbereiches konnte eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtscore zeigen. Im Vergleich mit der Reihenfolge der NYHA-Klassifizierung zeigte sich nur eine schwache signifikante Korrelation zur Standardabweichung der Herzfrequenz.

Alle Parameter des Frequenzbereiches zeigten eine schwache bis mittelstarke Korrelation mit der NYHA-Klassifizierung. Zum Gesamtscore korrelierten signifikant

		kl. Score	Score
ln TP	r	0,46	0,23
	p	0,04	N.S.
ln LFP	r	0,59	0,37
	p	0,01	N.S.(0,07)
ln QLFHF	r	0,61	0,39
	p	<0,01	N.S.(0,07)
ln VLFP1	r	0,56	0,34
	p	0,02	N.S.
ln VLFP2	r	0,49	0,28
	p	0,03	N.S.
ln TP 24 h	r	0,51	0,36
	p	0,03	N.S.
ln TP Tag	r	0,58	0,38
	p	0,03	N.S.
ln TP Nacht	r	0,58	0,55
	p	0,01	0,02
ln LFP 24 h	r	0,50	0,34
	p	0,03	N.S.
ln LFP Tag	r	0,52	0,35
	p	0,02	N.S.
ln LFP Nacht	r	0,52	0,42
	p	0,02	N.S.
ln QLFHF 24 h	r	0,61	0,46
	p	<0,01	0,04
ln QLFHF Tag	r	0,65	0,54
	p	<0,01	0,02
	r	0,53	0,49

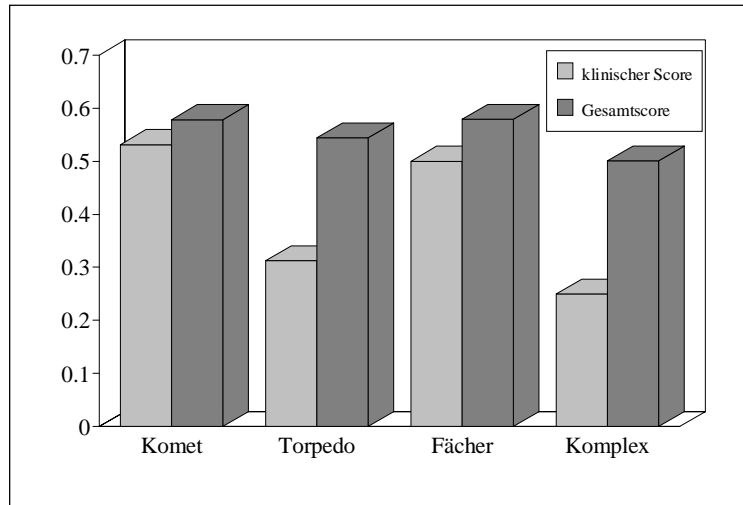
nur Parameter der Langzeitaufzeichnung [TP Nacht, QLFHF (24 h, Tag, Nacht)]. Die

Parameter LFP und QLFHF der Kurzeitzeichnung erreichten mit einem $p=0,07$ bei einer schwachen Korrelation nicht Signifikanz.

4.4.2 Poincaré Graphik

In Abbildung 39 wurden die Mittelwerte des klinischen Scores und des Gesamtscores in den nach Poincaré-Graphikformen in Gruppen aufgedichteten Patienten dargestellt.

Abb.: 39 Gesamt- und klinischer Score in den Poincaré-Graphikgruppen



In den einzelnen Poincaré-Graphikformgruppen zeigte sich ein fast identischer Gesamtscore (Kometform: 58%, Torpedoform: 54%, Fächerform: 58%, Komplexe Form: 50%). Der klinische Score war in der Kometformgruppe mit 53% doppelt so hoch wie in der Gruppe mit einer komplexen Poincaré-Graphikform. Jedoch hatten nur zwei Patienten eine komplexe Poincaré-Graphikform, der eine mit einem klinischen Score von 50% und der andere mit 0%, so daß sich auch aus diesem Sachverhalt keine Tendenz ableiten läßt. Die Patienten mit einer Torpedoform hatten im Mittel einen klinischen Score von 31%, der Patient mit der Fächerform einen klinischen Score von 50%. Aufgrund der geringen Stichprobenzahl und der großen Varianz waren auch beim klinischen Score keine eindeutigen Abhängigkeiten zur Poincaré-Graphikform zu erkennen.

4.4.3 Plasmanoradrenalinwerte

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Score und der PlasmanoradrenalinKonzentration der Patienten festgestellt werden, wie Tabelle 24 zu entnehmen ist.

		kl. Score	Score
Noradrenalin	r	-0,13	-0,21
	p	N.S.	N.S.

Tab.: 24 Korrelationen zwischen der NoradrenalinKonzentration und dem klinischen- und Gesamtscore

V Diskussion

5.1 Einführung

Sowohl Parameter der Herzfrequenzvariabilität, als auch die Plasmanoradrenalin Spiegel korrelieren mit der Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz [13], [20], [44], [76], [196], [229]. Eine Voraussetzung für die Nutzbarkeit dieser Parameter stellt ihre sichere, fehlerfreie Erfassung [163] und ihre Reproduzierbarkeit [103], [238] dar.

In dieser Arbeit untersuchten wir, ob und welche Parameter der Herzfrequenzvariabilität sich zwischen Gesunden und Herzinsuffizienten unterscheiden und welche Aufzeichnungsart der Herzfrequenz (Kurzzeit- oder Langzeit-EKG-Aufzeichnung) hierbei zu größerer Signifikanz der Ergebnisse führen.

Wir verglichen die Parameter der Herzfrequenzvariabilität mit den Katecholaminen im Plasma und unternahmen den Versuch, Patienten nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung mit Hilfe eines Scores einzuteilen und diese Reihenfolge mit den Ergebnissen der Herzfrequenzvariabilität und den Plasmakatecholaminkonzentrationen zu korrelieren.

5.2 Gruppenvergleiche

Eine Grundvoraussetzung für den Gruppenvergleich von Herzfrequenzvariabilitätsparametern stellt deren Alters- und Geschlechtsgleichverteilung dar. So konnte von Brüggemann und Mitarbeitern [29] in einem Kollektiv von 78 gesunden Personen eine eindeutige Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei verschiedenen Parametern der Herzfrequenzvariabilität gezeigt werden. Der pNN50-Wert, die TP, HFP und LFP waren signifikant niedriger bei Personen älter als 45 Jahre im Vergleich mit den Personen jünger als 45 Jahre. Zwischen weiblichen und männlichen Personen zeigte sich bei gleicher Altersverteilung eine signifikant erniedrigte Standardabweichung, TP und LFP im weiblichen Geschlecht. Van Hoogenhuyze [238] fand eine Reduktion der Standardabweichung bei Frauen im Vergleich zu Männern, und O'Brien [175] konnte eine Altersabhängigkeit der Standardabweichung nachweisen. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Herzfrequenzvariabilität im Alter und bei Frauen in bestimmten Parametern reduziert ist.

Dieses bedeutet für die vorliegende Arbeit bei fast identischer Altersverteilung der beiden Gruppen keinen Einfluß dieses Faktors. Die sich unterscheidende Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen könnte einen Einfluß auf die Ergebnisse gehabt haben in dem Sinne, daß die Standardabweichung, die "Total Power" und die

"Low Frequency Power" in der Kontrollgruppe durch den höheren Anteil an Frauen in dieser Gruppe niedriger ausgefallen wäre. Jedoch zeigen sich gerade in diesen Parametern ein signifikante Differenz, so daß der Einfluß nur gering ausgeprägt sein könnte oder der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch größer gewesen wäre, wenn eine gleiche Geschlechtsverteilung bestanden hätte.

5.2.1 Analyse im Zeitbereich

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität zeigt im Zeitbereich ein vergleichbares Ergebnis beider Aufzeichnungsarten im Gruppenvergleich. Sowohl in der Kurzzeit-Aufzeichnung, als auch in der Holter-Aufzeichnung zeigen sich die Herzfrequenz und die Standardabweichung als die einzigen Parameter, die eine signifikante Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen erlauben. Die Herzfrequenz der in Ruhe aufgenommenen Kurzzeit-Aufzeichnung entspricht erwartungsgemäß am ehesten der Herzfrequenz im Nachtzeitraum der Langzeitaufzeichnung. Erstaunlicherweise zeigt sich gerade bei der Herzfrequenz die größte Signifikanz im Zeitbereich und nicht bei den Parametern der Herzfrequenzvariabilität. Vergleicht man jedoch die Abbildungen 15 und 16 bzw. 18 miteinander, in denen die Herzfrequenz und die Standardabweichung bzw. der ASDNN-Wert dargestellt sind, so stellt man fest, daß eine klarere Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen durch die Standardabweichung bzw. den ASDNN-Wert zu erreichen ist. Die Tendenz der sich nicht signifikant unterscheidenden Parameter pNN50, pNN70, rMSSD und VarIndex niedriger in der Patientengruppe auszufallen, die sich in der Kurzzeit-Aufzeichnung im Median der Werte zeigt, ist in der Holter-Aufzeichnungsanalyse nicht festzustellen.

Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit denen von Mbaissouroum et al. [157], die bei gleicher Altersstruktur der Gruppen (57 ± 14 Jahre) keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Herzinsuffizienz und gesunden Kontrollpersonen bei den Parametern rMSSD und pNN50 finden konnten. In dieser Studie wurden Patienten mit einer, mit dieser Untersuchung vergleichbaren Schwere der Herzinsuffizienz und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse basierte auf einer Holter-Aufzeichnung. Hierbei zeigte sich neben dem erwähnten nicht signifikanten Unterschied von rMSSD und pNN50, ein signifikanter Unterschied bei der SD (65 ± 35 vs. 115 ± 40 ms) und dem SDANN (55 ± 30 vs. 105 ± 45 ms,) gemessen über 24 Stunden. Die Werte der SD und der SDANN sind in der Kontrollgruppe nahezu identisch mit denen dieser Untersuchung. Hingegen liegen die Werte der Patientengruppe ca. 30% unterhalb derer, der hier untersuchten Patienten. Eine mögliche Ursache für diesen

Tatbestand könnte neben einer insgesamt leichteren Herzinsuffizienz bei dieser Untersuchung, auch die intensiviertere konservative Therapie, die eventuell zu einer Verbesserung der HRV beiträgt, gehabt haben.

Auch Casolo et al. [35] untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz und Kontrollpersonen mit einer vergleichbaren Altersstruktur (59 ± 9 vs. 64 ± 9 Jahre) mit einer Langzeit-EKG-Analyse. Die Herzfrequenz in dieser Studie (84 ± 11 vs. 73 ± 9) war identisch mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Die SD wurde hierbei jeweils stundenweise berechnet und kann deshalb nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung verglichen werden, jedoch fanden sich auch hier signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe.

Ein solcher Unterschied in der Standardabweichung konnte auch durch Smith und Mitarbeitern [216] gefunden werden. Diese Werte entziehen sich der Vergleichbarkeit mit denen in dieser Studie erhobenen, da durch Smith nur 120 konsekutive RR-Intervalle untersucht wurden. Er fand zusätzlich eine tendenziell niedrigere Standardabweichung bei Patienten, die ihre Medikation für den Zeitraum der Untersuchung unterbrochen hatten, verglichen mit den diese kontinuierlich Einnehmenden.

Einen Einfluß der Pharmakotherapie konnten auch Takase et al., 1992 [229] feststellen. Bei den durch aggressive Therapieverbesserung rekompensierten Herzinsuffizienten erhöhte sich der ASDNN von 30 ± 9 ms auf 43 ± 12 ms.

In der Untersuchung von Van Hoogenhuyze et al., 1991 [238] wurden ASDNN und SDANN bei Kontrollpersonen und herzinsuffizienten Patienten berechnet. Für die durchschnittlich 59 ± 7 Jahre alten Patienten wurden mit einer ASDNN von 36 ± 16 ms und SDANN von 87 ± 35 ms, mit dieser Untersuchung vergleichbare Werte gefunden. Den wahrscheinlichsten Grund für die wesentlich höheren Werte bei den Kontrollpersonen (ASDNN 76 ± 25 ms und SDANN 149 ± 46 ms) stellt das Alter von 34 ± 7 Jahre in dieser Gruppe dar.

Hohnloser et al., 1992 [103] und Klingenberg et al., 1993 [126] veröffentlichten die Resultate einer Studie der Abteilung für Kardiologie der Universität Freiburg. Hierbei wurden die Patienten mit einer wesentlich jüngeren Kontrollgruppe verglichen und die Holter-EKG-Aufzeichnung nur maschinell bearbeitet. Dieses zusammen führte zu Werten die sich wesentlich von den sonst in der Literatur und in dieser Studie gefundenen Werten unterschieden. rMSSD 68 ± 34 ms in [103]; hingegen 24 ± 10 ms in [29], 25 ± 8 ms in [157], 24 ± 9 ms in diese Untersuchung; pNN50 25 ± 13 % in [103]; hingegen 5 ± 5 % in [29], 6 ± 6 % in [157], 4 ± 4 % in diese Untersuchung.

In der Untersuchung von Malpas et al., 1990 [148] wurden Kontrollpersonen und Alkoholranke bzw. Diabetiker mit einer autonomen Neuropathie und einem Durchschnittsalter von 49 Jahren untersucht. Auch in dieser Studie fanden sich mit

dieser Untersuchung vergleichbare Werte für die Standardabweichung, wenn man das geringfügig jüngere Alter der Personen berücksichtigt. Die Standardabweichung betrug bei den Gesunden 138 ± 10 ms, bei den Alkoholikern 60 ± 12 ms und bei den Diabetikern 65 ± 12 ms.

Zwei wesentliche Arbeiten im Zusammenhang mit der Prognose von Patienten stellen die Arbeiten von Takase et al. [229] und Binder et. al [20] dar, die 1992 veröffentlicht wurden. Takase fand bei einem Grenzwert von 30 ms bei dem ASDNN eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 78% bei dem Vergleich zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz. 73% der Patienten dieser Untersuchung lagen unterhalb dieses Grenzwertes, hingegen nur 7% der Kontrollpersonen (siehe Abb. 18 und 9.2). Der ASDNN der Patienten in der Studie von Takase lag bei 35 ± 16 ms in dieser Untersuchung bei 32 ± 17 ms.

Binder et. al [20] konnten, wie Kleiger [125] bei Patienten nach Myokardinfarkt (siehe 1.1.3.2), einen signifikanten Unterschied in der SDANN zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten mit einer Herzinsuffizienz zeigen. Bei einem Grenzwert von 55 ms zeigte sich ein Sensitivität und Spezifität von 90%. 80% der Patienten dieser Untersuchung lagen unterhalb dieses Grenzwertes, hingegen nur 13% der Kontrollpersonen (siehe Abb. 17 und 9.2). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei Binder auch in den Parametern des Frequenzbereiches, der Standardabweichung und der Herzfrequenz, jedoch nicht in dem pNN50- oder dem rMSSD-Wert.

In den Abbildungen 14 und 16-18 sind vier Patienten (P9,4,12,13) zu erkennen die durch hohe Werte auffallen, die von der Gesamtgruppe der Patienten getrennt sind und sich im Bereich der Kontrollpersonen bewegen. Diese Patienten zeigen keinerlei weitere Besonderheiten. Sie zeigen keine besonders niedrigen Katecholaminkonzentrationen und auch keine höheren Scorewerte als der Durchschnitt. Auch die zwei Kontrollpersonen K2 und K3, die durch niedrigere Werte als die Gesamtkontrollgruppe auffallen, zeigen keinerlei weitere Besonderheiten die ihre niedrigen Werte erklären könnten. So sind diese wahrscheinlich als statistische Varianzen der Grundgesamtheiten aufzufassen.

5.2.2 Analyse im Frequenzbereich

In der Analyse im Frequenzbereich zeigen sich in Kurzzeit- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung bei den korrespondierenden Parametern signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen. LnTP, lnLFP, lnLFP% und lnQLFHF zeigen sich signifikant bis hochsignifikant different zwischen Patienten und Kontrollpersonen in beiden Aufzeichnungsarten. Alle Komponenten der HRV im Frequenzbereich bis 0,15 Herz und die "Total Power" zeigen sich stark reduziert in der Patientengruppe.

In der Kurzeitaufzeichnung unterscheiden sich die beiden Gruppen zusätzlich hochsignifikant in den VLFP-Werten. Betrachtet man die Abbildungen 21 bis 26 so ist es gerade die Power in den "Very Low Frequency"-Bereichen die eine deutliche Trennung der beiden Gruppen zuzulassen scheint. Die tendenziell erkennbaren Unterschiede im HF-Bereich (HFP und HFP%) erreichten keine Signifikanz in der Kurzeitaufzeichnung.

In der Langzeitaufzeichnung sind die Signifikanzniveaus noch deutlicher, als in der Kurzeitaufzeichnung. Die Signifikanz trifft hierbei sowohl für den gesamten 24-Stunden Zeitraum, als auch selektiv für den Tages- und Nachtzeitraum zu. Das Signifikanzniveau folgte bei allen Parametern der Reihenfolge: $p(\text{Nacht}) > p(24\text{h}) > p(\text{Tag})$. Dieses Verhalten wird durch die besonders am Tag in der Patientengruppe eingeschränkte Variabilität hervorgerufen.

Eine zirkadiane Rhythmik der HRV ist auch in dieser Untersuchung festzustellen. Sie stellt sich jedoch anders da, als der von Furlan beschriebene Wechsel der HRV-Komponenten zwischen Tag- und Nachtzeitraum. Furlan et al. [80] fanden eine Reduktion der LFP und eine Steigerung der HFP in der Nacht. Dieses Verhältnis wurde in den frühen Morgenstunden invertiert und blieb mit einer Dominanz der LFP den Tag über bestehen. Sapoznikov und Mitarbeiter [204] fanden auch eine leichte Reduktion der LFP und eine Steigerung der HFP im Nachtzeitraum jedoch blieb die Dominanz der LFP über den gesamten 24-Stunden Zeitraum erhalten. In der vorliegenden Arbeit zeigt sowohl die Kontrollgruppe als auch die Patientengruppe eine zirkadiane Rhythmik in der TP, LFP und HFP. Alle diese Komponenten sind am Tage reduziert und in der Nacht verstärkt. In der Kontrollgruppe zeigt sich diese Rhythmik besonders in der HFP, in der Patientengruppe besonders in der LFP.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Frequenzbereiches mit anderen Studien ist stark eingeschränkt. Dieses stellt ein generelles Problem der Untersuchungen des Frequenzspektrum dar. Der Grund hierfür sind die stark variierenden Methoden zur Evaluierung der Frequenzbänder. Die absoluten Werte der autoregressiven Methode sind nicht mit denen der FFT zu vergleichen und auch innerhalb der FFT-Methode führt die

häufig nicht durchgeführte Verwendung einer DES (siehe 3.2.4) zu nicht kompatiblen Einheiten der Power [(beat/min)² statt ms²]. Ein weiterer Grund liegt in der Abhängigkeit der Werte von der Gesamtlänge des untersuchten Datensegmentes. Auch sind die verwendeten Frequenzbereiche für TP, VLP, LFP und HFP von Untersuchung zu Untersuchung unterschiedlich definiert (siehe Tab. 3). Dieses führt bei der Diskussion immer wieder zu Verwirrungen, da die Absolutwerte nicht zwischen den Studien verglichen werden können. Ein Versuch hier Abhilfe zu schaffen stellt die Einigung auf definierte Frequenzbereiche (LFP= 0,04 bis 0,15 Hertz und HFP= 0,16 bis 0,4 Hertz), die sich in der letzten Zeit durchgesetzt hat, dar (Task Force [230]). Weiterhin wurde versucht durch die Verwendung von den prozentualen Anteilen der LFP bzw. HFP und der TP [sogenannte "nu" (normalized units)] eine Vergleichbarkeit herzustellen. Dieses führt jedoch wie Goldsmith und Bigger in Ihrer Antwort auf den Brief von Pagani [184], 1993 darstellten zu dem Epiphänomen, daß es durch den massiven Anteil dieser beiden Bereiche an der TP (besonders wenn diese nur bis 0,5 Hertz gewählt wird) bei der Verringerung der Power in dem einen Bereich, automatisch zu einer Zunahme der Power in dem anderen Bereich kommt. Dieses Phänomen ist auch in dieser Untersuchung zu sehen. In Tabelle 11 zeigt sich keine signifikante Differenz zwischen der Kontroll- und Patientengruppe in der HFP, jedoch kommt es bei der Verwendung des prozentualen Anteils der HFP and der TP (HFP%) zu einer Signifikanz die ausschließlich auf die reduzierte TP in der Patientengruppe zurückzuführen ist. Ein weiteres Problem der "nu" stellt die nicht eindeutige Definition des TP-Spektrums dar, welches besonders durch die massive Power im VLF- und ULF-Bereich, bei geringfügigen Veränderungen der Untergrenze zu massiven Veränderungen der LFP bzw. HFP an der TP führt. Da im Gruppenvergleich keine bessere Differenzierung durch die Verwendung der "nu" gefunden werden konnte, sahen wir aufgrund der methodischen Probleme und der Definitionsprobleme von einer weiteren Verwendung dieser Parameter ab.

Betrachtet man auf diesem Hintergrund die zirkadiane Rhythmik in der Kontrollgruppe, so fällt auf, daß diese in der LFP% keine Veränderung zwischen Tag- und Nachtzeitraum aufweist, während diese Rhythmik in der Patientengruppe weiterhin erkennbar bleibt. Aus welchem Grund sich in dieser Studie keine Reduktion der LFP oder der LFP% im Nachtzeitraum, wie in anderen Untersuchungen, feststellen läßt, bleibt unklar. Eine mögliche Erklärung stellt die generelle HRV-Reduktion im Alter dar. Das Patientenkollektiv von Sapoznikov und Mitarbeiter [204] war mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren zwanzig Jahre jünger, als die hier untersuchte Kontrollgruppe. Hierfür spricht, daß sich in der Untersuchung von Casolo und Mitarbeitern [34], bei der Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 61± 11 Jahren untersucht wurden, keine zirkadiane Rhythmik im LF-Bereich, jedoch eine solche

in TP und HFP nachweisen ließ. Auch die Gewichtung von der LFP zur HFP verschiebt sich mit dem Alter. Während Puig et al. [194] bei 23jährigen Gesunden eine zweimal höhere HFP verglichen mit der LFP zeigen konnte, liegt in vorliegenden Untersuchung ein vierfaches, in der Untersuchung von Casolo und Mitarbeitern [34] ein dreifaches Übergewicht der LFP vor.

In der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten läßt sich die starke Reduktion der Herzfrequenzvariabilitätsparameter des Frequenzbereichs besonders im Tageszeitraum, gut mit dem besonders zu Zeiten der Aktivität erhöhtem Bedarf an einem gesteigerten Herzzeitvolumen und einer damit verbundenen weiteren Dysbalance des autonomen Nervensystems erklären.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Veröffentlichungen in denen herzinsuffiziente Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen worden sind, so zeigt sich ein divergentes Bild. In den Untersuchungen von Saul et al., 1988 [205], Arai et al., 1989 [7] und von Casolo et al., 1991 [34] zeigten sich neben signifikanten Differenzen in der Herzfrequenz, der Standardabweichung und der "Total Power" auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der LFP und HFP, während der QLFHF in diesen drei Untersuchungen unterhalb des Signifikanzniveaus blieb. In der Studie von Ajiki et al., 1993 [2] fand sich nur eine signifikante Differenz in der HFP und des QLFHF, während die LFP zwar niedriger im Patientenkollektiv lag, dieses jedoch nicht Signifikanz erreichte. Ein Grund hierfür könnte in dem durchschnittlichen Schweregrad der Herzinsuffizienz bei diesen Patienten mit DCMP liegen, der mit NYHA 1,5 nur leicht war. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz lag bei der Untersuchungen von Arai's und Casolo's bei NYHA 3,5, bei Saul bei NYHA 2,5, jedoch waren hier die NoradrenalinKonzentrationen der Patienten mit durchschnittlich 816 ng/l fast doppelt so hoch wie in der vorliegenden Untersuchung, in der der durchschnittliche Schweregrad der Herzinsuffizienz auch bei NYHA 2,5 lag.

Die wahrscheinliche Erklärung, warum in dieser Untersuchung keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen im "High Frequency"-Bereich gefunden werden konnten, liegt in der Pharmakotherapie mit ACE-Hemmern (14 der 15 untersuchten Patienten waren mit ACE-Hemmern therapiert). Binkley [21] konnte 1993 in einer doppelblind, placebokontrollierten Studie zeigen, daß die Therapie von Herzinsuffizienten mit ACE-Hemmern zu einer Verdopplung der HFP bei den behandelten Patienten führte, während die TP nur leicht zunahm und die LFP unverändert blieb. Osterziel [177] konnte diese Ergebnisse 1996 bestätigen. Dieser Effekt erklärt den, in dieser Studie gefundenen, Sachverhalt einer signifikanten

niedrigeren "Power" in allen Frequenzbändern außer der HFP bei Patienten mit Herzinsuffizienz verglichen mit gesunden Kontrollpersonen.

Wie bereits in Abschnitt 5.2.1 angeführt, konnte Binder [20] einen signifikanten Unterschied in Parametern des Frequenzbereichs zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten mit einer Herzinsuffizienz zeigen. Auch diese Patienten waren mit ACE-Hemmern therapiert. Zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten zeigte sich die größte Signifikanz bei der SDANN mit $p=0,0001$, hierauf folgten die "Total Power" und die "Low Frequency Power" mit $p=0,0004$, die "High Frequency Power" war hingegen nur knapp signifikant mit $p=0,02$.

5.2.3 Poincaré Graphik

In der nichtlinearen Darstellungsform der HRV, durch Poincaré Graphiken, fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. In dieser Untersuchung fiel die Signifikanz mit $p=0,026$ schwächer aus, als in der von Woo und Mitarbeitern [252] vorgestellten Studie ($p < 0,001$). Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß in der vorliegenden Untersuchung bei drei Kontrollpersonen eine Torpedo-Form und bei vier der Patienten eine Komet-Form der Poincaré Graphik gefunden wurde. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von den durch Woo und Mitarbeitern [252] gefundenen. In dieser Untersuchung wurde bei den gesunden Kontrollpersonen ausschließlich eine Komet-Form, bei den Herzinsuffizienten diese hingegen nie angetroffen.

Da, wie bei dieser Studie, die Einteilung der Poincaré Graphiken durch, nicht mit den Ergebnissen dieser Studie vertrauten Personen mit hoher Übereinstimmung erfolgte, sind methodisch bedingte Fehler hierbei unwahrscheinlich. Die Altersstruktur der Patienten- und Kontrollgruppe war vergleichbar. Auffällig hingegen ist, daß die Differenz in der SDANN zwischen Gesunden und Herzinsuffizienten in der Studie von Woo [252] mit 137 ± 43 ms vs. 57 ± 33 ms sehr viel deutlicher ausfiel, als in der vorliegenden Untersuchung (111 ± 30 ms vs. 83 ± 31 ms). Das Kollektiv der Patienten hatte in der Untersuchung von Woo hiermit korrespondierend mit NYHA 3,5 einen höheren Schweregrad der Herzinsuffizienz. In der Untersuchung von Kamen und Tonkin [114] wurden sowohl Patienten mit einem Schweregrad NYHA I-II, als auch Patienten NYHA III-IV und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Alle Gesunden wiesen eine Komet-Form auf jedoch lag diese auch bei einem Teil der Patienten vor. Die Patienten mit einer leichten Herzinsuffizienz unterschieden sich signifikant in ihrer Verteilung von denen, mit einer schweren ($\chi^2 = 27,5$ $p < 0,0001$). So scheint der geringere Schweregrad

der Herzinsuffizienz den Grund für die von Woo differierenden Ergebnisse darzustellen. Weitere Untersuchungen mit einem größeren Kollektiv wären hierbei wünschenswert.

5.2.4 Katecholamine

Durch die Konstanz der Katecholaminkonzentrationen vor und nach der Aufzeichnungsperiode konnte zum einen die Richtigkeit der Messung, zu anderen die ausreichende Länge der Ruheperiode nachgewiesen werden. Die Adrenalin- und Dopaminkonzentrationen waren nahezu identisch in den beiden Gruppen. Ob die Adrenalinkonzentration bei schwerer Herzinsuffizienz erhöht ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die CONSENSUS-Studie (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)[228] fand erhöhte Adrenalinwerte bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA IV und konnte diesen Werten auch eine schwache prognostische Bedeutung zuschreiben. Wie auch in der vorliegenden Untersuchung, konnten Francis et al. [78] bei Patienten der klinischen Schweregrade NYHA II-III im Vergleich mit Normalpersonen keine signifikante Adrenalinerhöhung nachweisen. Da die Aussagekraft der Hormone Adrenalin und Dopamin sehr zweifelhaft zu sein scheint [134] und sich in dieser Untersuchung keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen ließen, soll auf diese Katecholamine im folgenden nicht weiter eingegangen werden.

Die Noradrenalinkonzentration im Plasma stellt den entscheidenden Wert der Katecholamine bei Herzinsuffizienz dar. Sie ist in dieser Untersuchung in der Patientengruppe mit 496 ± 411 ng/l hochsignifikant höher als in dem Kontrollkollektiv mit 166 ± 113 ng/l ($p=0,006$). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den in Tabelle 25 dargestellten Ergebnissen aus anderen Studien. Hierbei fällt auf, daß in den Studien von

Tab.: 25 Studienübersicht über Noradrenalinkonzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Autor	n =	NYHA	Alter (Jahre)	Noradrenalin- konzentration (ng/l)
Kienzle et al., 1992 [119]	23	III-IV	49	745 ± 390
Adamopoulos et al., 1992 [1]	25	II-III	62 ± 2	478 ± 60
Pierpont et al., 1987 [190]	39	IV	38 ± 17	741 ± 472
Schofer et al., 1989 [212]	55	>I	44 ± 11	441 ± 291
Francis et al., 1984 [78]	12	II-III	58 ± 7	566 ± 227
Levine et al., 1982 [134]	55	II-III	20-79	594 ± 51
Hasking et al., 1986 [96]	12	II-III	?	557 ± 68
Francis et al., 1982 [77]	17	II-III	?	612 ± 100
Francis et al., 1993 [76]	743	II-III	?	490
Eigene Daten	15	I-IV	58 ± 12	496 ± 411

Kienzle [119] und Pierpont [190], in denen Patienten mit einer Herzinsuffizienz des Schweregrades IV untersucht wurden, die NoradrenalinKonzentrationen bedeutend höher liegen, als im Rest der in Tab. 25 aufgeführten Untersuchungen. Diese Beobachtung konnte durch Thomas und Marks [234] wissenschaftlich nachgewiesen werden. Sie zeigten, daß der Schweregrad der Herzinsuffizienz mit der Höhe der NoradrenalinKonzentration korreliert.

Auffallend ist die starke Streuung, der in dieser Untersuchung gemessenen NoradrenalinKonzentrationen in der Patientengruppe. Ein Grund könnte, die durch die Therapie große Uneinheitlichkeit der NYHA-Klassifikation darstellen. Durch die Therapieoptimierung konnte ein großer Teil der primär mit NYHA IV klassifizierten Patienten klinisch und hämodynamisch so verbessert werden, daß eine geringere Stimulation der Kompensationsmechanismen und damit eine Senkung der NoradrenalinKonzentration postuliert werden kann. Vier der Patienten liegen mit ihren NoradrenalinKonzentrationen unter der, des Kontrollmittelwertes und einer Standardabweichung (279 ng/l). Jedoch sind bei diesen Patienten weder eine niedrige NYHA-Klassifikation, noch sonstige Besonderheiten nachzuweisen.

Sowohl die Kontrollgruppe in der Untersuchung von Francis [78], als auch von Hasking [96] zeigten mit 337 ± 148 ng/l (55 \pm 12 Jahre) bzw. 221 ± 21 ng/l bedeutend höhere NoradrenalinKonzentrationen, als die hier untersuchte Kontrollgruppe (166 ± 113 ng/l). Ein Grund für die niedrigeren Konzentrationen in dieser Untersuchung könnten in der Tatsache liegen, daß die Ruhebedingungen dieser Untersuchung eine optimalere Entspannung ermöglichten, als dies in den anderen Studien möglich war.

Wie bereits in Abschnitt 1.2.4.1 ausführlich diskutiert, stellt die NoradrenalinKonzentration einen der wesentlichen prognostischen Faktoren der Herzinsuffizienz dar. Schofer [212] fand bei einem Grenzwert von 350 ng/l die deutlichste prognostische Trennlinie, Cohn [44] bei 400 ng/l. Legt man diese Grenzwerte in dieser Untersuchung an, so liegen 46% bzw. 40% der Patienten und 7 % der Kontrollpersonen oberhalb dieser Grenzlinie, die mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einhergeht.

5.3 Vergleich zwischen Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnung

5.3.1 Analyse im Zeit- und Frequenzbereich

In dieser Untersuchung wurde erstmals ein direkter Vergleich zwischen Kurzzeit- und Langzeitaufzeichnung durchgeführt. Es sollte geklärt werden, welche Aufzeichnungsart die "besseren" Ergebnisse erbringt; und ob die größere Menge an Daten bei der Holter-Aufzeichnung die höhere Genauigkeit der Kurzzeitanalyse auszugleichen vermag. Während in der Kurzzeitaufzeichnung die R-Zacken mit einer Genauigkeit von ± 1 ms detektiert wurden, konnte bei der Langzeitanalyse durch die 200 Hertz Abtastrate des AD-Wandlers eine maximale Genauigkeit von ± 5 ms erreicht werden.

Führt man sich die Ergebnisse des Gruppenvergleichs in Abschnitt 4.1 vor Augen, so zeigt die größere Signifikanz der Ergebnisse in der Langzeitaufzeichnung, daß zur Trennung von Gesunden und Kranken die Holter-Aufzeichnung besser geeignet zu sein scheint. Ein Grund, warum hierbei die größere Genauigkeit der R-Zackendetektion und Verarbeitung der Daten in der Kurzzeitaufzeichnung nicht zu signifikanteren Ergebnissen geführt hat, liegt sicher in der Tatsache, daß die PR-Dauer einer Spontanschwankung von 2-4 ms unterliegt [59] und dieses für sich einen größeren Fehler als die Detektionsgenauigkeit in der Kurzzeitaufzeichnung darstellt. Da zur HRV-Analyse immer die RR-Abstände verwendet werden und bei der PR-Dauer eine solche Spontanschwankungsbreite vorliegt, kommt nur ein Detektionsvorteil der Kurzzeitaufzeichnung von ca. ± 2 ms zum tragen. Jedoch soll in diesem Zusammenhang noch einmal ganz ausdrücklich auf die Notwendigkeit einer vollständigen Artefaktfreiheit der Aufzeichnung hingewiesen werden. Der Einfluß von Artefakten oder nicht entdeckten Extrasystolen ist so immens, daß die Detektionsrate nur eine nachgeordneten Bedeutung hat. So konnte Mølgaard [163] nach der Korrektur von 1,5 nicht detektierten R-Zacken pro 10.000 RR-Intervallen eine Veränderung der Standardabweichung (SD) von 146 ms auf 142 ms (=2,7%) und des rMSSD-Wertes von 59 ms auf 42 ms (=28,8%) nachweisen. Auch im Frequenzbereich konnten Xia und Mitarbeiter [254] eine große Sensibilität gegenüber Erkennungsfehlern zeigen und dies führte sie zu dem Schluß, daß eine manuelle Nachkorrektur unbedingt durchgeführt werden müßte. Dieses bedeutet bei der guten Übereinstimmung der Signifikanzen im Gruppenvergleich zwischen Kurz- und Langzeit-EKG eine hohe Qualität der Holter-Aufzeichnung dieser Untersuchung.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Kurz- und Langzeit-Aufzeichnungen überhaupt vergleichbare Parameter messen. Um diese Frage zu klären wurden in Abschnitt 4.2.1-2, die in dem Gruppenvergleich signifikanten Parameter der Kontrollgruppe in der Kurzzeitaufzeichnung mit den Ergebnissen der Langzeit-EKG-Analyse verglichen.

Hierbei zeigt sich, daß nur die Langzeit-EKG-Ergebnisse der ersten Stunde mittelstark bis stark mit der Kurzzeitaufzeichnung korrelieren. Der 24-Stunden-Zeitraum, wie auch der Tages- und Nachtzeitraum zeigen in den meisten Parametern keine signifikanten Korrelationen mehr mit den Ergebnissen der Kurzzeitanalyse. Die Herzfrequenz ($r > 0,83$ und $p < 0,0001$), die lnLFP ($r > 0,46$ und $p < 0,044$) und der VarIndex ($r > 0,47$ und $p < 0,04$) korrelieren zwar mit allen Zeiträumen der Holteraufzeichnung signifikant, jedoch sind diese Korrelationen nur schwach. Dieses führt dazu, daß, wie Abschnitt 4.3.2 zu entnehmen, die NoradrenalinKonzentration der Patientengruppe zwar mit der lnLFP der Kurzzeitaufzeichnung mittelstark korreliert, diese Korrelation aber nicht in der Langzeitanalyse zu finden ist.

Diese Beobachtung unterstützt die Untersuchung von Fallen und Mitarbeitern [63], die auch eine starke Varianz der HRV Parameter zeigen konnten. Sie untersuchten 36 gesunde junge Personen bei denen, 45 Minuten in liegender Position, die HRV aufgezeichnet wurde. Die Herzfrequenz zeigte sich konstant mit 63 ± 5 bpm und zeigte damit eine Varianz von nur 8%. Die LFP zeigte im selben Zeitraum eine Varianz von 34%. Innerhalb kurzer Zeit treten somit massive Veränderungen im Frequenzspektrum der HRV auf. Dieses stimmt mit der theoretischen Überlegung der Repräsentation des autonomen Tonus durch die HRV überein. Viele Varianten beeinflussen dieses Gleichgewicht und damit die Frequenzspektren der HRV (siehe 6.2).

Trotz dieser unzähligen Varianten kommt es in einem 24-Stunden-Zeitraum zu einem Ausgleich dieser Faktoren. So kommen Kleiger und Mitarbeiter zu dem Untersuchungsergebnis [124], daß die Parameter von Holter-HRV-Analysen nahezu konstant über einen Zeitraum von bis zu 2 Monaten sind.

Stein et al. [222] führten den Vergleich von zwei Holter-EKG-Analysen bei Herzinsuffizienten im Abstand von zwei Wochen durch. Hierbei zeigten sich die Parameter des Frequenzbereiches mit einem Korrelationskoeffizient von 0,86 bis 0,91 konstant über diesen Zeitraum.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Langzeitaufzeichnung, bei sorgfältiger manueller Fehlerkorrektur, eine deutlichere Unterscheidung von Gesunden und Kranken erlaubt und hierbei über die Zeit konstante Ergebnisse liefert. Jedoch korreliert sie nur schwach mit Kurzzeitaufzeichnungen eines Teilbereiches der Aufzeichnungsperiode.

5.3.2 Korrelation von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich

Die rechnerische Güte der beiden Aufzeichnungsmethoden zeigt sich in der Korrelation, der theoretisch übereinstimmenden Werte der Standardabweichung bzw. des ASDNN und der Quadratwurzel der TP. Aus Abbildung 34 ist zu erkennen, daß die Korrelation in der Langzeitaufzeichnung enger ist. Hier führt die große Menge der Daten trotz ungenauerer Detektion zu valideren Ergebnissen als die Kurzeitaufzeichnung.

In verschiedenen Studien wurden die Zusammenhänge zwischen den Parametern des Zeit- und Frequenzspektrums untersucht [18], [124]. Aus mathematischen und physiologischen Gründen existieren zwischen diesen beiden Bereichen enge Zusammenhänge. Einen der mathematischen Zusammenhänge stellt der oben erwähnte zwischen TP und SD bzw. ASDNN dar. Die Zusammenhänge zwischen den beiden Bereichen sind besonders interessant, wenn sehr enge Korrelationen bestehen, da sie die Möglichkeit eröffnen die Informationen des Frequenzbereiches, in dem die physiologischen Zusammenhänge wesentlich besser bekannt sind, durch die leichter zu berechnenden Parameter des Zeitbereiches zu erhalten. Alle in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen Zeit- und Frequenzbereich beziehen sich auf Untersuchungen aus Langzeitaufzeichnungen. Besonders in diesen stellt die Berechnung des Frequenzspektrums, durch die Überlappung und Aufsummierung der Untereinheiten, ein Problem dar.

In dieser Studie wurden die Korrelationen zwischen Zeit- und Frequenzbereichsparametern in der Kurzeit- und Langzeitaufzeichnung für die Patientengruppe und Kontrollgruppe getrennt berechnet.

Die Herzfrequenz ist vorwiegend in der Patientengruppe negativ mit den Parametern der HRV korreliert. Stark korrelieren besonders die Parameter des Frequenzbereiches in der Kurzeitaufzeichnung der Patientengruppe, wie auch die SD und der ASDNN-Wert der Langzeitaufzeichnung. Die Parameter, denen eine starke parasymphatische Beeinflussung zugeschrieben wird, zeigen hingegen eine schwächere Korrelation. Dieses legt die Vermutung nahe, daß die erhöhten Katecholaminspiegel den verbindenden Faktor dieser Korrelation darstellen. Sie bewirken eine Frequenzerhöhung und reduzieren die Herzfrequenzvariabilität. Dieser Zusammenhang ist eng in der Patientengruppe, jedoch nur tendenziell in der Kontrollgruppe zu finden, in der der Einfluß der Katecholamine auf die HRV schwächer ausgeprägt zu sein scheint.

Dieser schwächere Einfluß stellt wahrscheinlich auch den Grund dafür dar, daß die VLF-Bereiche in der Kontrollgruppe nur untereinander und zur TP und SD signifikant korrelieren, jedoch keine Korrelation zur LFP zeigen. In der Patientengruppe zeigen sich

die VLF-Bereichen sehr eng mit der LFP korreliert ($r > 0,97$), die Korrelation zu den parasympathisch dominierten Parametern (HFP, rMSSD, pNN50, PNN70 und VarIndex) war hingegen sehr viel schwächer ($r > 0,63$).

Die LFP, die in anderen Untersuchungen mehr der sympathischen Modulation zu unterliegen scheint, zeigt in der Kurzeitzeichnung der Kontrollgruppe starke Korrelationen mit den Parametern pNN50, rMSSD und VarIndex, denen eine parasympathische Dominanz in deren Modulation zugesprochen wird. Die VLFP scheint hingegen frei von einer Modulation durch parasympathische Einflüsse zu sein. In der Patientengruppe ist, wie aus anderen Untersuchungen von Herzkranken bekannt, die HFP stark, die LFP hingegen nur mittelstark mit den parasympathisch dominierten Parametern des Zeitbereiches korreliert.

Vergleicht man die Ergebnisse mit der Untersuchung von Bigger et al. [18], in der 867 Patienten zwei Wochen nach einem Myokardinfarkt mit einer Holter-Analyse untersucht wurden, so lassen sich wesentliche Unterschiede zu der Kontrollgruppe dieser Untersuchung aufzeigen. Bigger beschreibt drei Gruppen, die enge Korrelationen miteinander aufweisen:

1. SD, SDANN und TP ($r > 0,96$)
2. VLFP, LFP und ASDNN ($r > 0,89$)
3. HFP, rMSSD und pNN50 ($r > 0,89$)

Die erste Gruppe enthält Parameter, die die Gesamtvariabilität beschreiben, die zweite Parameter, die sympathisch und parasympathisch beeinflusst sind und die dritte Gruppe Parameter, die primär parasympathisch moduliert zu sein scheinen.

In der Kurzeitzeichnung der Kontrollgruppe konnte in der ersten Gruppe zwischen der SD und TP mit einem $r = 0,9$ eine vergleichbare Korrelation gefunden werden, jedoch in der zweiten Gruppe, wie zuvor bereits erwähnt, bestand keine signifikante Korrelation zwischen der VLFP und der LFP ($r = 0,4$). Die dritte Gruppe zeigt in der Kurzeitzeichnung nur eine Korrelation von $r > 0,56$, jedoch korreliert die LFP mit dem rMSSD und dem pNN50 mit einem $r > 0,84$. Diese Ergebnisse legen den Verdacht nahe, daß der LF-Bereich in der Kurzeitzeichnung der Kontrollgruppe mehr parasympathisch moduliert ist. Man kann auch hier postulieren, daß der Einfluß der Katecholamine auf die HRV bei Gesunden nur gering ausgeprägt ist.

Im Langzeit-EKG können die Ergebnisse von Bigger größtenteils bestätigt werden. Zwar korreliert in dieser Untersuchung die SD und SDANN nur mittelstark mit der TP ($r > 0,57$), jedoch können in den anderen beiden Gruppen noch engere Korrelationen, trotz der niedrigeren Stichprobenzahl in dieser Untersuchung, gefunden werden:

2. LFP und ASDNN ($r > 0,95$)
3. HFP, rMSSD und pNN50 ($r > 0,91$)

In der Kurz- und Holter-Aufzeichnung der Patientengruppe konnten die Ergebnisse von Bigger et al. bestätigt werden.

Kurzzeitaufzeichnung:

1. SD und TP ($r=0,93$)
2. VLFP und LFP ($r>0,97$)
3. HFP, rMSSD und pNN50 ($r>0,85$)

Holter-Aufzeichnung:

1. SD, SDANN und TP ($r>0,78$)
2. LFP und ASDNN ($r>0,85$)
3. HFP, rMSSD und pNN50 ($r>0,89$)

Die starke parasympathische Beeinflussung des LF-Bereiches bei Gesunden wurde auch Kleiger [124], [123] in einer Untersuchung von 14 Probanden gefunden. In der Langzeit-EKG-Aufzeichnung konnte er eine enge Korrelation ($r>0,8$) zwischen allen Bereichen des Frequenzspektrums (TP, LFP und HFP) und den Parametern rMSSD und pNN50 finden.

Mit der hier untersuchten Patientengruppe identische Korrelationen konnten Counihan et al. [48] 1993 bei einer Untersuchung von Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie finden. Er fand zwischen SD und SDANN eine Korrelation von $r=0,96$ (hier $r=0,99$), zwischen ASDNN und LFP eine Korrelation von $r=0,72$ (hier $r=0,85$) und zwischen der HFP und den Parametern rMSSD und pNN50 eine Korrelation von $r>0,89$ (hier auch $r>0,89$). Die LFP korrelierte zu den Parametern rMSSD und pNN50 mit $r>0,78$ (hier $r>0,73$) und zur HFP mit $r=0,88$ (hier $r=0,81$).

Diese Ergebnisse zeigen das besonders die Parameter, denen ein sympathische Beeinflussung zugesprochen wird (LFP und VLFP), sich stark zwischen Gesunden und Herzkranken in ihrer Korrelation zu anderen Parametern unterscheiden. Obwohl die Ergebnisse von Bigger hier bestätigt werden konnten, muß festgestellt werden, daß es weder im Zeit- noch im Frequenzbereich eine klare Trennung zwischen Gruppen gibt, die ausschließlich durch sympathischen und solchen, die ausschließlich von parasympathischen Faktoren beeinflusst werden. Die TP, LFP und HFP des Frequenzspektrums und viele Parameter der Zeitbereichs sind stark miteinander korreliert und durch die verschiedensten Faktoren beeinflusst. Trotzdem sind sie stark von der autonomen Balance abhängig und stellen damit ein Meßinstrument für diese dar.

5.4 Korreliert der Plasmanoradrenalin Spiegel mit Parametern der HRV?

5.4.1 Analyse im Zeit- und Frequenzbereich

Der Plasmanoradrenalin Spiegel, wie auch Parameter des Zeit- und Frequenzbereiches stellen prognostische Faktoren bei schwerer Herzinsuffizienz dar [20], [44]. Da schon früh in den Untersuchungen des Frequenzspektrums nach einer Repräsentation von Anteilen des autonomen Tonus gesucht wurde, lag der Verdacht nahe, daß Anteile der HRV, die bei Herzinsuffizienz reduziert sind, den bekannten Anstieg der Plasmakatecholamine bei schwerer Herzinsuffizienz repräsentieren und mit diesem korrelieren.

In der Literatur sind sehr widersprüchliche Ergebnisse zur Repräsentation der verschiedenen Frequenzbereiche durch den autonomen Tonus zu finden. Dieses betrifft vor allen Dingen die Beeinflussung des LF-Bereiches. Die vorwiegend parasympathische Modulation des HF-Bereich kann als gesichert gelten. Durch Experimente wie elektrische vagale Stimulation, Muskarinrezeptorblockade und Vagotomie konnte gezeigt werden, daß die vagale Aktivität den wesentlichen Faktor für die Repräsentation des HF-Bereiches darstellt [3], [147], [191].

Während einige Autoren den LF-Bereich als Marker für die sympathische Aktivität sehen, halten andere ihn von sowohl sympathischen als auch parasympathischen Einflüssen moduliert [230]. Für diese Annahme sprechen die Untersuchungen von Akselrod [3], [4] und Pomeranz [191], die bei der Blockade von Muskarinrezeptoren durch Glycopyrrolat bzw. Atropin neben einer starken Reduktion der HFP auch eine Reduktion der LFP finden konnten. Bei gesunden Personen konnten Pagani et al. [183] eine Beeinflussung des LF-Bereiches durch sympathische Stimulation und Blockade finden. Eine β -Rezeptoren-Blockade führte in dieser Untersuchung zu einer Reduktion der LFP, eine Stimulation des sympathischen Nervensystems durch Orthostase zu einer Erhöhung der selben. Vybiral und Mitarbeiter [244] konnten die Zunahme der LFP durch Orthostase bestätigen. Da jedoch durch β -Rezeptoren-Blockade auch die vagale Aktivität erhöht wird, führte dieses in einer Untersuchung von Cook und Bigger [45], die gesunde Personen mit Atenolol im Vergleich zu Placebo untersuchten, neben der erwarteten Zunahme der HFP um 84%, auch zu einer Zunahme der LFP um 45%.

In der vorliegenden Untersuchung kann in der Kontrollgruppe keinerlei signifikante Korrelation zwischen der Noradrenalin Konzentration und Parametern der HRV gefunden werden. Dieses gilt sowohl für die Kurzzeit-, als auch für Holter-Aufzeichnungsanalyse.

Am stärksten korreliert die Noradrenalin-Konzentration mit dem ASDNN und der LFP am Tag. Diese Korrelation ist mit $r=-0,43$ nur schwach und erreicht ein $p<0,056$. Die Parameter ASDNN und LFP sind eng miteinander korreliert ($p>0,95$) und stellen somit die korrespondierenden Parameter des Zeit- bzw. Frequenzbereiches dar. Die Beeinflussung der LFP durch die sympathische Modulation scheint in der schwachen Korrelation mit der Plasmanoradrenalin-Konzentration ihren Ausdruck zu finden. Die negative Korrelation widerspricht jedoch den Ergebnissen der oben berichteten Untersuchungen von Pagani et al. [183] und Vybiral und Mitarbeitern [244]. Nach diesen sollte die Noradrenalin-Konzentration als Ausdruck für die sympathische Stimulation positiv mit dem LF-Bereich korreliert sein. Dieses ist jedoch auch bei anderen Untersuchungen nicht der Fall. Yutaka et al. untersuchten Gesunde und Patienten mit Herzinsuffizienz, und fanden unter Belastung eine starke Einschränkung der HFP und der LFP. Unter Belastung kommt es zu einer starken sympathischen Stimulation und damit sollte eine Zunahme der LFP zu registrieren sein. Auch die Untersuchung von Sapoznikov et al. [204], die eine Reduktion der LFP im Alter finden, widerspricht diesem Zusammenhang, denn die Zunahme der Noradrenalin-Konzentration und die sympathische Dominanz im autonomen Gleichgewicht, die für das Alter bekannt ist, würden eine Zunahme der LFP vermuten lassen.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen stellt die starke Beeinflussung des LF-Bereichs durch parasympathische Impulse dar. So würde die sympathische Dominanz zu einer Reduktion der parasympathischen Impulse führen und damit zu einer Abnahme der LFP. Dieses wurde auch von Saul und Mitarbeitern [206] postuliert, die nur bei einer parasympathischen Beeinflussung des autonomen Gleichgewichtes eine signifikante Korrelation zwischen der LFP und dem Plasmanoradrenalin-Spiegel bzw. der sympathischen Nervenaktivität finden konnten. Dieses würde hingegen nicht die ausschließliche Korrelation der sympathischen Nervenaktivität oder des Noradrenalin-Spiegels mit dem LF-Bereich erklären, wie sie zum Beispiel von Kienzle et al. [119] bei Herzinsuffizienten gefunden wurde. Es bleibt daher unklar, warum der LF-Bereich auch in dieser Untersuchung negativ mit der sympathischen Aktivität korreliert ist.

In der Gruppe der Herzinsuffizienten korreliert der Noradrenalin-Spiegel in dieser Untersuchung signifikant mit der LFP und der VLFP der Kurzeitaufzeichnung. Diese Korrelation ist mit $r>-0,5$ nur knapp mittelstark und läßt sich ausschließlich in der Kurzeitaufzeichnung finden. Eine stärkere Korrelation konnte von Kienzle et al. [119] gefunden werden. In ihrer Untersuchung, an der 23 Patienten mit einer Herzinsuffizienz teilnahmen, fand sich eine Korrelation zwischen der LFP und dem Noradrenalin-Spiegel

von $r=-0,72$ und zwischen der sympathischen Muskelnervenaktivität und der LFP von $r=-0,75$. Diese vergleichsweise starken Korrelationen können durch die Tatsache bedingt sein, daß es sich bei diesen Patienten um Herzinsuffiziente des Schweregrades NYHA III-IV handelte, die mit einem durchschnittlichen Noradrenalin-Spiegel von 745 ng/l um 50% höhere Spiegel aufwiesen, als die in dieser Studie untersuchten Patienten (496 ng/l). Ein weiterer Grund für die wesentlich schwächere Korrelation in der vorliegenden Untersuchung könnte die kontinuierlich fortgesetzte Medikation der Patienten sein. Diese Einflußgröße wurde in der Untersuchung von Kienzle durch Diskontinuation ausgeschlossen. Die Medikation wurde in der vorliegenden Untersuchung aus ethischen und praktischen Gründen fortgesetzt. Eine Diskontinuation der Medikation ist bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz mit nicht geringen Risiken für den Patienten verbunden und liefert keine Informationen über den Zustand des Patienten unter der selben. Der unterschiedliche Einfluß der Medikamente auf die HRV ist in Abschnitt 6.2.1 näher dargestellt.

Porter et al. [192] fanden eine enge Korrelation zwischen logSD und dem Noradrenalin-Spiegel bzw. der sympathischen Muskelnervenaktivität ($r=0,89$ bzw. $r=0,8$), jedoch untersuchten sie Kontrollgruppe und Patientengruppe zusammen und unterlagen damit einem methodischen Fehler. In der Kontrollgruppe alleine konnten sie keine Korrelation nachweisen. Aus diesem Grund soll auf diese Arbeit hier nicht weiter eingegangen werden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kienzle und denen dieser Untersuchung, konnte in den Untersuchungen von Kingwell et al. [120] und Adamopoulos et al. [1], in denen auch herzinsuffiziente Patienten untersucht wurden, keine Korrelationen zwischen der HRV und dem Noradrenalin-"spillover" gefunden werden. Adamopoulos et al. sehen einen möglichen Grund für ihr Ergebnis in dem Einfluß der Medikation durch Digitalis und ACE-Hemmer auf die untersuchten Parameter. Da der Noradrenalin-"spillover" ein genaueres Maß für die sympathische Aktivität darstellt, kann der Grund für die hier nicht gefundene Korrelation nicht durch diesen Parameter bedingt sein. Kingwell sieht den Hauptgrund für die fehlende Korrelation in der vielfältigen Beeinflussung des LF-Bereichs durch andere Einflußgrößen und in dem Einfluß der kardialen Rezeptordichte und der postsynaptischen Informationsübertragung auf die am Herzen resultierende sympathische Wirkung.

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen der reduzierten LFP und den erhöhten Noradrenalinwerten bleibt auch im Kollektiv der Herzinsuffizienten unklar. Auch hier ist ein Einfluß des Parasympathikus auf die Reduktion der LFP und VLFP nicht auszuschließen und bei einer Korrelation mit der HFP von $r=0,75$ bzw. $r=0,74$ anzunehmen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß wahrscheinlich Aufgrund der vielfältigen Einflußfaktoren auf den LF-Bereich (siehe 6.2) nur eine mittelstarke Korrelation zwischen diesem und der Noradrenalinkonzentration festzustellen ist.

5.4.2 Poincaré Graphik

Die Poincaré Graphik als nichtlinearer Ansatz ist eine nichtquantitative Methode zur Darstellung der HRV. In Abschnitt 4.3.3 wird die deutliche Abhängigkeit der Form dieser Graphik von der Noradrenalinkonzentration der untersuchten Personen gezeigt. Die Kometform stellt das normale graphische Erscheinungsbild der RR-Intervallverteilung bei Gesunden dar. Sowohl Woo et al. [252], als auch Kamen und Tonkin [114] konnten bei gesunden Kontrollpersonen ausschließlich dieses Erscheinungsbild finden. Das Bild des Kometen kommt durch die im niedrigeren Frequenzbereich, bei stärkerer parasympathischer Beeinflussung des Sinusknoten, zunehmende Variabilitätssteigerung der RR-Intervalle zustande.

Die Torpedoform stellt graphisch das Bild der sogenannten Frequenzstarre dar. Es kommt bei diesen Personen nicht mehr zu einer Variabilitätssteigerung bei niedrigeren Herzfrequenzen.

Die auch in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich bei Herzkranken gefundenen Formen: Fächer und Komplex, zeigen ein RR-Intervall-Verteilungsmuster, das am ehesten als fixierte ektope Erregungsbildung interpretiert werden kann. Trotz des Ausschlusses von SVES und VES zeigen sich bei diesen Formen punktuell oder flächige Fixierungen von RR-Intervallen, im Sinne von zu früh einfallenden Erregungen und kompensatorischen Pausen, die aber unterhalb des Grenzwertes der Elimination von Extrasystolen liegen.

In dieser Untersuchung sind die Katecholaminkonzentrationen in der oben aufgeführten Reihenfolge ansteigend. Bei beiden Untersuchungsgruppen zusammen ist mit 199 ± 148 ng/l die niedrigste Noradrenalinkonzentration bei der Kometform zu finden. Die Noradrenalinkonzentration, bei der ausschließlich in der Patientengruppe gefundenen komplexen Form, liegt mit 781 ± 649 ng/l viermal so hoch.

Diese Ergebnisse sind vereinbar mit denen von Woo und Mitarbeitern [253], die auch Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz untersuchten. Von den untersuchten Patienten wurden 11 Patienten mit Torpedoform mit 10 Patienten mit einer Komplexform verglichen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in Alter, NYHA, Medikation oder Standardabweichung der RR-Intervalle. Hämodynamisch zeigte sich in der Gruppe

mit der Komplexform ein signifikant niedrigerer Herzindex (CI) und ein höherer pulmonalarterieller Druck (PA) und pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAWP), verglichen mit der Torpedoform-Gruppe. Die Noradrenalin-Konzentration in der Gruppe der Torpedoform war mit 309 ± 134 ng/l signifikant niedriger als in der Komplexform-Gruppe mit 722 ± 373 ng/l ($p=0,003$). Diese Konzentrationen entsprechen den in dieser Untersuchung gefundenen.

Die ansteigenden Katecholamin-Konzentrationen bei den komplexeren Darstellungsformen sind wahrscheinlich erst Ausdruck der sympathischen Dominanz (Torpedoform), dann der arrhythmogenen Potenz der Katecholamine (Fächer- und Komplexform).

5.5 Korreliert der Schweregrad der Herzinsuffizienz (Score) mit dem Plasmanoradrenalin Spiegel oder Parametern der HRV?

Mit der Erstellung eines Scores wurde der Versuch unternommen den Schweregrad der Herzinsuffizienz, wie er sich für den klinisch tätigen Arzt aus Hämodynamik, Klinik und dem hierfür eingesetzten Medikamentengebrauch darstellt, in eine quantifizierbare Form zu bringen, die einen Vergleich mit anderen Parametern erlaubt. Bei der Erstellung des Scores fanden die entscheidenden Werte der Hämodynamik aus Rechtsherzschwemmkatheteruntersuchung und Echokardiographie Eingang. Die linksventrikuläre Funktion und deren Steigerungsfähigkeit unter Belastung stand hierbei im Vordergrund. Eine methodische Schwäche bei der Berechnung lag in der teils erheblichen zeitlichen Entfernung der Untersuchungen untereinander, auch wenn diese nur bei stabilem klinischen Verlauf und gleichbleibender Medikation verwendet wurden. Da die Klassifizierung der klinischen Belastbarkeit nach der New York Heart Association, die am häufigsten gebrauchte Einteilung des Schweregrades darstellt, wurde sie einzeln und im Score verwendet. Es sollte untersucht werden, ob zwischen den Parametern der HRV oder dem Noradrenalin Spiegel, die einen prognostischen Faktor bei der Herzinsuffizienz darstellen, und dem Score, der den klinischen Eindruck der Prognose des Patienten widerspiegelt, ein Zusammenhang besteht.

5.5.1 Analyse im Zeit- und Frequenzbereich

Trotz der engen Korrelation der Parameter im Zeit- und Frequenzbereich, konnten Korrelationen zu dem klinischen Score und dem Gesamtscore nur im Frequenzbereich gefunden werden. Erstaunlicherweise bestand zwischen den Parametern des Frequenzbereiches und der NYHA-Klassifikation eine engere Korrelation, als zwischen diesen und dem Gesamtscore. Alle getesteten Parameter des Frequenzbereiches waren signifikant mit der NYHA-Klassifikation korreliert. Bei dem Gesamtscore zeigte der Quotient aus LFP und HFP, der als Parameter für die sympathovagale Balance gilt, die engste Korrelation. Alle gefundenen Korrelationen waren nur schwach bis mittelstark, jedoch signifikant. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß die HRV stärker die klinische Belastbarkeit, als hämodynamische Parameter repräsentiert, die den Hauptbestandteil des Gesamtscores ausmachen. Ob und welche Anteile der Hämodynamik mit den Parametern der HRV bei Herzinsuffizienten korreliert, ist in der Literatur umstritten. Während Fei et al. [66] eine Korrelation zwischen der HRV und der LVEF und Mbaisouroum und Mitarbeiter [157] zwischen der HRV und der linksventrikulären

Füllungszeit (nicht jedoch zwischen HRV und FS) finden konnten, waren in der Untersuchung von Kienzle und Mitarbeitern [119] kein Parameter der HRV mit der LVEF oder dem linksventrikulärem Füllungsdruck (LVFP) korreliert. Kienzle konnte jedoch auch keine Verbindung zwischen der HRV und der klinischen Belastbarkeit (NYHA) finden. Die einzige Korrelation zwischen der Hämodynamik und der HRV bestand bei Kienzle zwischen dem Herzzeitvolumen und der LFP ($r=0,49$).

Obwohl die Hämodynamik den entscheidenden Faktor zur Therapieoptimierung Herzinsuffizienter darstellt, konnten Binder et al. [20] in ihrer Studie über die prognostische Aussagekraft verschiedener Parameter, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Hämodynamik gestorbener und überlebender Patienten mit DCMP finden. Prognostische Aussagekraft hatten hingegen die HRV Parameter: SDANN, TP, LFP und SD, aber auch die NYHA-Klassifikation und die Natriumkonzentration.

Dieses zusammen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, legt die Vermutung nahe, daß die HRV nur geringfügig von der Hämodynamik beeinflusst ist, jedoch eine Verbindung mit der klinischen Belastbarkeit der Patienten aufweist. Die HRV stellt damit nur ein sehr ungenaues Maß für den klinischen Eindruck des Patienten, in Form des erarbeiteten Gesamtscore, dar.

5.5.2 Poincaré Graphik und Noradrenalinkonzentration

Sowohl die Poincaré-Graphikformen, als auch die Noradrenalinkonzentration erwiesen sich in dieser Untersuchung als unabhängig von dem klinischen Score und dem Gesamtscore. Obwohl Kamen und Tonkin [114] einen signifikanten Unterschied ($\chi^2=27,5$; $p<0,0001$) in der Verteilung der Poincaré-Graphikformen zwischen Patienten der NYHA-Klassifikation I-II und Patienten NYHA III-IV finden konnten, konnte in dieser Untersuchung keine Tendenz in der Verteilung der Formen festgestellt werden. Der durchschnittliche Gesamtscore war nahezu identisch in allen Poincaré-Graphikformgruppen. Aufgrund der geringen Stichprobenzahl sind diese Ergebnisse jedoch nur sehr begrenzt aussagekräftig. Die geringe Stichprobenzahl könnte auch den Grund für die nicht gefundene Rangkorrelation zwischen der Noradrenalinkonzentration und den Scores darstellen. Mitrovic und Mitarbeiter [162] konnten bei 64 untersuchten Patienten eine enge Korrelation ($r=0,84$) zwischen der Noradrenalinkonzentration und der NYHA-Klassifikationen nachweisen. Auch für hämodynamische Parameter wie den Herzindex und den Schlagarbeitsindex konnten Levine et al. [134] und Francis et al. [77] enge Beziehungen zur Noradrenalinkonzentration zeigen. In diesen Studien lagen die Untersuchungen der Hämodynamik und der Noradrenalinkonzentration im direkten

zeitlichen Anschluß, während bei der vorliegenden Arbeit ein Zeitraum von ± 90 Tagen akzeptiert wurde. Dieses und die Therapie mit ACE-Inhibitoren, die in den erwähnten Untersuchungen noch nicht durchgeführt wurde, könnte zu einer Veränderung in der Korrelation geführt haben. Cody und Mitarbeiter [39] konnten zwar eine klare Korrelation zwischen der NoradrenalinKonzentration und dem Herzindex zeigen, jedoch verhielt sich die Senkung des NoradrenalinSpiegels durch den ACE-Inhibitor Captopril nicht signifikant korreliert mit den Veränderungen in der Hämodynamik.

Es wäre wünschenswert die Veränderungen in den Korrelationen, zwischen der NoradrenalinKonzentration und klinischen bzw. hämodynamischen Parametern, durch den Einsatz neuerer Medikamente, in Untersuchungen mit einem größeren Stichprobenumfang neu zu evaluieren.

VI Ausblick und kritische Einschätzung

6.1 Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität bei Herzinsuffizienz

Es steht außer Frage, daß es zu einer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität durch die Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommt. Die Standardabweichung, der SDANN-Wert und vor allen Dingen die LFP sind stark eingeschränkt. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß nahezu alle Bereiche der HRV, mit Ausnahme der ausschließlich parasympathisch modulierten (HFP, pNN50, pNN70, rMSSD, VarIndex), von dieser Reduktion der HRV betroffen sind. Die Differenzierung zwischen Kranken und Gesunden gelang besser durch die sorgfältige Langzeit-EKG-Auswertung, als durch die detektionsgenauere Kurzzeit-Aufzeichnung, jedoch konnten die engere Korrelation zwischen der NoradrenalinKonzentration und HRV-Parametern durch die zeitgleich stattfindende Kurzeitaufzeichnung gefunden werden. Dieses erstaunt nicht, denn wie in 4.2 dargestellt, sind nach der ersten Stunde nur noch maximal mittelstarke Korrelationen zwischen den HRV-Parametern der Kurzzeit- und Langzeit-Aufzeichnung festzustellen. Trotz dieser Variabilität der Holteraufzeichnung und der im folgenden Abschnitt dargestellten multiplen Einflußfaktoren, konnten in den verschiedensten Studien [20], [236b] Parameter der HRV (in Holter-Aufzeichnungen) als prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten mit einer Herzinsuffizienz gefunden werden. Besonders der LF-Bereich zeigte sich hierbei als guter Marker. So kommt es durch den Einsatz von ACE-Hemmern, für die einer Prognoseverbesserung als nachgewiesen gilt, nicht nur zu einer Reduktion der NoradrenalinKonzentrationen (einem weiteren prognostischen Faktor), sondern auch zu einer Steigerung der HRV [21]. Diese gilt auch für den Einsatz von Herzglykosiden [239].

Es bleibt jedoch weiterhin unklar, ob zwischen dem LF-Bereich und den NoradrenalinKonzentrationen eine direkte Verbindung besteht. Der vagale Einfluß auf diesen Bereich und die weiterhin pathophysiologisch ungeklärte Reduktion durch Steigerung des sympathogenen Einflusses bei Herzinsuffizienz, läßt eine direkte Repräsentation der sympathogenen Stimulation unwahrscheinlich erscheinen. Für diese Annahme spricht auch die schwache Korrelation der NoradrenalinKonzentration und der LFP in der vorliegenden Untersuchung. Es sind in diesem Zusammenhang weiterhin viele Fragen offen, die einer Klärung durch Folgeuntersuchungen bedürfen.

6.2 Einschränkung durch Einflußfaktoren

Eine Unmenge von Faktoren haben einen zum Teil immensen Einfluß auf die Herzfrequenzvariabilität. Die Krankheiten, zu deren Einfluß Studien unternommen wurden, sind unter Abschnitt 1.1.1 zu finden. Im folgenden sollen die wesentlichen sonstigen Einflußgrößen, zu denen Untersuchungen vorgenommen wurden, und ihre Wirkung auf die HRV aufgezeigt werden. Im ersten Teil soll auf allgemeine Faktoren, im zweiten auf die Beeinflussung durch Pharmaka eingegangen werden. Die vielfältigen Einflußfaktoren könnten den Grund für die zum Teil fehlende, zum Teil nur schwache Korrelation mit anderen Faktoren, wie zum Beispiel den endogenen Katecholaminen darstellen.

6.2.1 Allgemeine Einflußfaktoren

Alter

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Reduktion der HRV. Diese Reduktion betrifft alle Bereiche der Herzfrequenzvariabilität [175], [204], jedoch nicht im gleichen Maße. Die HFP und die parasympathisch dominierten Parameter des Zeitbereiches sind von dieser Reduktion im besonderen betroffen [29], [258]. Diese Verringerung beginnt schon im frühen Kindesalter und setzt sich dann kontinuierlich bis in das hohe Alter fort [258].

In dieser Untersuchung wurde der Einflußfaktor "Alter" durch eine identische Altersverteilung in den beiden Untersuchungsgruppen kontrolliert.

Geschlecht

Im weiblichen Geschlecht ist die HRV reduziert. Die Reduktion konnte für die TP, LFP, SD und den pNN50-Wert nachgewiesen werden [29], [238].

In dieser Untersuchung ist ein Einfluß dieses Faktors auf die Ergebnisse unwahrscheinlich (siehe 5.2).

Atmung

Bei der Atmung hat sowohl die Frequenz, als auch das Atemzugvolumen einen Einfluß auf die HRV. Es konnte gezeigt werden, daß bei der Inspiration die sympathische, bei der Expiration die parasympathische Aktivität verstärkt ist [58]. Die Hauptaktivitätsfrequenz des HF-Bereiches liegt bei der Atemfrequenz. Diese führt dazu, daß bei einer Atemfrequenz über 7/min kein Einfluß der Atmung auf den LF-Bereich mehr möglich ist [246]. Die "Power" des HF-Bereiches ist von der Intensität und dem

Zugvolumen der Atmung direkt abhängig. Diese Einflüsse lassen sich durch eine Metronom angepaßte Atemfrequenz zum Teil kontrollieren [183].

In dieser Untersuchung wurde in der Kurzeitaufzeichnung keine Kontrolle der Atmung durchgeführt, welches einen möglichen Einfluß dieses Faktors auf die Ergebnisse nicht ausschließen läßt. Bei der Holter-Analyse ist diese Kontrolle durch die Art der Untersuchung a priori nicht möglich.

Belastung und Sport

Durch eine akute Belastung kommt es zu einer starken Einschränkung der HRV. Diese betrifft alle Bereiche, jedoch besonders stark die LFP [7]. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die schon eine stark eingeschränkte HRV aufweisen, kommt es hingegen zu einer Steigerung der HFP bei einer weiteren Reduktion der LFP [7].

Bei Sportlern, die das bekannt Phänomen der Sinusbradykardie aufweisen, konnte eine im Vergleich zu Nichtsportlern deutlich erhöhte HFP nachgewiesen werden [56], [194]. Diese ist wahrscheinlich Ausdruck des erhöhten Vagotonus in diesem Kollektiv.

In der vorliegenden Studie ist weder der Trainingszustand der Kontrollpersonen, noch die aktuelle Belastung beider Gruppen während der Holter-Aufzeichnung erfaßt worden. Beide Faktoren könnten einen Einfluß auf die gefundenen Ergebnisse gehabt haben.

Geistige Anstrengung

Durch experimentellen mentalen Streß konnte eine Reduktion im LF-Bereich nachgewiesen werden [171].

Auch dieser Faktor könnte in der vorliegenden Untersuchung einen nicht kontrollierten Einfluß auf die LFP gehabt haben.

Körperposition (liegend/stehend)

Durch die Veränderung der Körperposition von liegend zu stehend kommt es zu einer leichten Abnahme der Standardabweichung, einer starken Abnahme der HFP und einer Zunahme der LFP bei gesunden Untersuchungspersonen [244].

Dieser Faktor stellt einen entscheidenden Unterschied zwischen der im Liegen in Ruhe vorgenommenen Kurzeitaufzeichnung und der ambulanten Holter-Aufzeichnung dar.

Noxen (Nikotin/Alkohol)

Der Konsum von Genußmitteln wie Nikotin und Alkohol hat einen gravierenden Einfluß auf die HRV. Bei Rauchern ist eine reduzierte HFP festzustellen. Die LFP steigt bei othostatischem Streß wesentlich stärker an, als dieses bei altersgleichen Nichtrauchern zu erheben ist [99]. Der Konsum von Alkohol führt in der auf den Genuß folgenden

Stunde nicht nur zu einer Reduktion der HFP, sondern auch der LFP [86]. Über die Langzeitfolgen von Alkoholabusus sind keine Daten verfügbar, jedoch ist durch die oft vorhandenen Polyneuropathie, eine der diabetischen Reduktion aller Bereiche vergleichbare Veränderung wahrscheinlich.

Es sind keine Informationen über einen Nikotin- oder Alkoholabusus in den Gruppen erhoben worden. Dieser Mißbrauch könnte vor allen Dingen zu einer Reduktion der HRV der gesunden Kontrollpersonen geführt haben.

6.2.2 Einfluß durch Pharmakotherapie

ACE-Hemmer

Binkley und Mitarbeiter [21] untersuchten 1993 den Einfluß des ACE-Hemmers Zefenopril auf die HRV. Die Studie wurde mit Herzinsuffizienten durchgeführt. Bei unveränderter LFP konnte durch die Therapie eine signifikante Erhöhung der HFP festgestellt werden. Nakanishi [169] konnte den starken Einfluß der ACE-Hemmer-Therapie auf die HRV bestätigen. Er fand eine signifikante Steigerung des SDANN-Wertes durch die Therapie mit Enalapril. Auch Osterziel und Dietz [177] untersuchten Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf ihre Reaktion auf eine ACE-Hemmer-Therapie und fanden auch einen stark erhöhten Vagotonus.

Im Besonderen ist also der HF-Bereich, als parasympathisch dominierter HRV-Parameter, von der Therapie der Herzinsuffizienz durch ACE-Hemmer betroffen. Dieses könnte einen starken Einfluß auf die Ergebnisse dieser Untersuchung gehabt haben, denn bis auf einen wurden alle Patienten mit ACE-Hemmern therapiert.

Herzglykoside

Kaufmann, Bigger und Mitarbeiter [116] untersuchten 1993 gesunde nichtrauchende Erwachsene auf den Einfluß den Digoxin auf die Herzfrequenzvariabilität ausübt. Sie fanden durch die Behandlung mit dem Herzglykosid eine nur minimale Reduktion der Herzfrequenz, jedoch eine signifikante Zunahme der "Ultra Low Frequency Power" um 25%, der VLFP um 20%, der LFP um 25% und der HFP um 50%. Van Veldhuisen et al. [239] berichten über eine Reduktion der NoradrenalinKonzentration und die starke Zunahme der HRV (SD, rMSSD, pNN50, LFP und HFP) bei Herzinsuffizienten durch die Therapie mit Digitalis.

Zehn der fünfzehn Patienten in der vorliegenden Untersuchung wurden mit Herzglykosiden behandelt. Dieses könnte zu einem Teil, zu den nicht signifikanten

Differenzen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, bei den parasympathisch dominierten Parametern, beigetragen haben.

Diuretika und Vorlastsenker

Es wurden keine Untersuchungen zu dem Einfluß von Diuretika oder Vorlastsenkern auf die HRV bei herzinsuffizienten Patienten durchgeführt.

Alle untersuchten Patienten wurden mit diesen beiden Substanzklassen behandelt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, das diese Medikation einen Einfluß auf die Ergebnisse dieser Untersuchung gehabt haben.

Ca²⁺ - Antagonisten

Die Therapie mit Kalziumantagonisten zeigt nur einen geringen Einfluß auf die HRV. In einer Untersuchung von Schweizer und Mitarbeitern zeigte sich die Medikation von Nifidipin bei gesunden Versuchspersonen als unfähig Veränderungen der HRV hervorzurufen [213]. Cook und Mitarbeiter konnten auch keinen Einfluß von Diltiazem auf die HRV bei gesunden Versuchspersonen nachweisen [45]. Jedoch konnte die Therapie mit Diltiazem, im Gegensatz zu Nifidipin, die Reduktion der HRV nach Myokardinfarkt abschwächen [60].

Ob und welchen Effekt die Therapie mit Ca²⁺-Antagonisten auf die HRV bei Herzinsuffizienten ausübt ist unbekannt.

In dieser Studie wurden 12 der 15 Patienten mit Ca²⁺-Antagonisten behandelt. Den Effekt den diese Therapie dabei auf die HRV gehabt hat ist unbekannt.

Antiarrhythmika

Es existieren verschiedene Studien zu dem Einfluß von Antiarrhythmika auf die Herzfrequenzvariabilität. Bei Patienten, die an chronischen ventrikulären Arrhythmien litten, reduzierte sowohl Flecainid, als auch Propafenon die HRV, gemessen im Zeitbereich. Dieser Effekt konnte in dieser Studie nicht für das Antiarrhythmikum Amiodaron gefunden werden [230]. Auch Lombardi und Mitarbeiter fanden eine Veränderung der HRV durch Propafenon. Als Parameter des Zeitbereiches konnten sie eine Reduktion der Varianz nachweisen. Im Frequenzbereich reduzierten sich die TP, HFP und LFP [140]. In einer Studie die durch Bigger und Mitarbeiter vorgestellt wurde, konnte die Reduktion der HRV durch Flecainid, Encainid und Moricizin bei Patienten nach Myokardinfarkt festgestellt werden [230].

Es zeigt sich eine Reduktion der HRV durch Antiarrhythmika, für die zum Teil eine Prognoseverschlechterung der Patienten nachgewiesen wurde. Ob die Reduktion mit der

Prognoseverschlechterung assoziiert ist, bleibt ungeklärt. Das Antiarrhythmikum Amiodaron bildet in diesem Zusammenhang anscheinend eine Ausnahme.

In der vorliegenden Untersuchung wurden fünf Patienten mit Amiodaron behandelt, der Patient 9 erhielt eine Therapie mit dem Antiarrhythmikum Flecainid. Da Patient 9 durch im Normbereich liegende Werte für die HRV und NoradrenalinKonzentration auffällt, ist eine, das Ergebnis dieser Untersuchung signifikant verändernde Reduktion durch Flecainid unwahrscheinlich.

VII Zusammenfassung

In diese Untersuchung wurde versucht nähere Erkenntnisse über die Aussagekraft der verschiedenen Parameter der Herzfrequenzvariabilität und deren Korrelation mit den endogenen Katecholaminspiegeln bei terminalherzinsuffizienten Patienten zu gewinnen. Zusätzlich sollten die Kurzzeit- und Holter-Aufzeichnungsmethode miteinander verglichen werden.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen: Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, trotz intensivierter konservativer Therapie, ist die Herzfrequenzvariabilität stark eingeschränkt. Dieses betrifft alle Bereiche der HRV, mit Ausnahme der parasympathisch dominierten Parameter. Im besonderen Parameter, denen eine sympathische Mitrepräsentation zugeschrieben wird, erlauben eine klare Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken. Die Parameter des Frequenzbereiches sind hierbei denen des Zeitbereiches überlegen. Trotz zum Teil enger Korrelation der Parameter dieser beiden Bereiche, sollte den des Frequenzbereiches, aufgrund der klareren Filterwirkung, der Vorzug gegeben werden. Den Schwingungsbereichen unter 0,15 Hertz sollte hierbei die größte Aufmerksamkeit gelten. Zwischen diesen Bereichen und dem endogenen Katecholaminspiegel bei Herzinsuffizienten besteht eine, noch nicht eindeutig geklärte Beziehung, die auch in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden konnte. Bei dem Nachweis dieses Zusammenhanges erwies sich die Kurzaufzeichnungsmethode als überlegen.

Kurz- und Langzeitaufzeichnung, die beide eine klare Reduktion der HRV in der Gruppe der Herzinsuffizienten nachweisen konnten, zeigen nur eine schwache Korrelation untereinander. Es muß somit festgestellt werden, daß, wahrscheinlich aufgrund der mannigfaltigen Einflußfaktoren, zwei nicht direkt miteinander vergleichbare Befunde gemessen werden. Die Holter-Aufzeichnung stellt hierbei eine leicht einsetzbare Methode dar, die bei sorgfältiger Nachkorrektur, gut verwertbare Ergebnisse für die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse liefert. Trotz der genaueren Detektion und der kontrollierten Untersuchungsbedingungen bei der Kurzaufzeichnung, konnten in der Holteraufzeichnung die stabileren und signifikanteren Befunde erhoben werden. Bei der Langzeitaufzeichnung führt die große Menge der Daten, trotz der vielfältigen Einflußfaktoren innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraumes, zu genaueren Ergebnissen, als die Kurzaufzeichnung.

Es konnte in dieser Untersuchung keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, gemessen durch einen Score aus Klinik, Hämodynamik und Medikamenteneinsatz, und den Parametern der Herzfrequenzvariabilität gefunden

werden. Die klinische Belastbarkeit der Patienten (NYHA-Klassifikation) korrelierte jedoch mit den Parametern des Frequenzbereiches signifikant.

VIII Literaturverzeichnis

- [1] **Adamopoulos-S; Piepoli-M; McCance-A; Bernardi-L; Rocadaelli-A; Ormerod-O; Forfar-C; Sleight-P; Coats-AJ**
Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease
Am. J. Cardiol. 70(20): 1576-82 1992
- [2] **Ajiki-K; Murakawa-y; yanagisawa-Miwa-A; Usui-M; yamashita-T; Oikawa-N; Inoue-H**
Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy
Am. J. Cardiol. 71(15): 1316-20 1993
- [3] **Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ**
Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control
Science 213: 220-223 1981
- [4] **Akselrod-S; Gordon-D; Madwed-JB; Snidman-NC; Shannon-DC; Cohen-RJ**
Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis
Am. J. Physiol. 249(4 Pt 2): H867-75 1985
- [5] **Algra-A; Tijssen-JG; Roelandt-JR; Pool-J; Lubsen-J**
Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death
Circulation 88(1): 180-5 1993
- [6] **Angeelone-A and Coulter-NA**
Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon
J. Appl. Physiol. 19: 479 - 482 1964
- [7] **Arai-Y; Saul-JP; Albrecht-P; Hartley-LH; Lilly-LS; Cohen-RJ and Culucci-WS**
Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise
Am. J. Physiol. 256: H132 -H141 1989
- [8] **Argenziano-M; Michler-RE; Rose-EA**
Cardiac transplantation for endstage heart disease
Heart-Vessels. Suppl 12: 23-7 1997
- [9] **Axelrod-S; Lishner-M; Oz-O; Bernheim-J; Ravid-M**
Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure
Nephron 45: 202-206 1987
- [10] **Barnett-SB**
Myocardial beta - adrenoceptor function and regulation in heart failure: implications for therapy
Br. J. clin. Pharmac. 27: 527 - 537 1989
- [11] **Barry M. Massie; Conway-M**
Survival of patients with congestive heart failure: past, present, and future prospects
Circulation 75: Suppl. IV 11-19 1987
- [12] **Baselli-G; Cerutti-S; Civardi-S; Liberati-D; Lombardi-F; Malliani-A and Pagani-M**
Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals
Comput. Biol. Med. Research 19: 520 - 534 1986

- [13] **Benedict-CR; Shelton-B; Johnstone-DE; Francis-G; Greenberg-B; Konstam-M; Probstfield-JL; Yusuf-S**
Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators
Circulation 94(4): 690-7 1996
- [14] **Bennett-T; Farquhar-IK; Hosking-DJ and Hamton-JR**
Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus
Diabetes 27: 1167 -1174 1978
- [15] **Bennett-T; Fentem-PH; Fitton-D; Hampton-JR; Hosking-DJ and Riggott-PA**
Assessment of vagal control of the heart in diabetes measures of R - R interval variation under different conditions
Br. Heart J. 39: 25 - 28 1977
- [16] **Bernardi-L; Calciati-A; Gratarola-A; Battistin-I; Fratino-P; Finardi-G**
Heart rate-respiration relationship: computerized method for early assessment of cardiac autonomic damage in diabetic patients
Acta. Cardiol. 41(3): 197-206 1986
- [17] **Bertel-O; Conen-D; Schwarz-U; Besch-W; Dubach-UC**
Does closely monitored control and therapy adjustment improve the prognosis in patients with severe heart insufficiency?
Schweiz. Med. Wochenschr. 115(50): 1820-3 1985
- [18] **Bigger-JT Jr; Fleiss-JL; Steinman-RC; Rolnitzky-LM; Kleiger-RE; Rottman-JN**
Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction
Am. J. Cardiol. 69(9): 891-8 1992
- [19] **Bigger-JT; Fleiss-FJL; Rolnitzky-LM; Steinman-RC; Schneider-WJ**
Time course of recovery of heart rate variability after myocardial infarction
J. Am. Coll. Cardiol. 18: 1643 - 1649 1991
- [20] **Binder-T; Frey-B; Porenta-G; Heinz-G; Wutte-M; Kreiner-G; Gossinger-H; Schmidinger-H; Pacher-R; Weber-H**
Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation
PACE Pacing Clin. Electrophysiol. 15(11 Pt 2): 2215-20 1992
- [21] **Binkley-PF; Haas-GJ; Starling-RC; Nunziata-E; Hatton-PA; Leier-CV; Cody-RJ**
Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure
J. Am. Coll. Cardiol. 21(3): 655-61 1993
- [22] **Bohm-M; Deutsch-HJ; Hartmann-D; Rosee-KL; Stablein-A**
Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure
J. Am. Coll. Cardiol. 30(4): 992-6 1997
- [23] **Bohm-M; Flesch-M; Schnabel-P**
Role of G-proteins in altered beta-adrenergic responsiveness in the failing and hypertrophied myocardium
Basic Res. Cardiol. 91 Suppl 2: 47-51 1996
- [24] **Bolling-SF; Deeb-GM; Morady-F; Kadish-A; Stirling-MC; deBuitelir-M; Kirsh-MM**
Automatic internal cardioverter defibrillator: a bridge to heart transplantation
J. Heart Lung Transplant. 10(4): 562-6 1991
- [25] **Braunwald-E; Mock-MB; Watson-JT**
Congestive heart failure: current research and clinical applications
Grune and Stratton, New York 1982

- [26] **Breuer-HW; Skyschally-A; Wehr-M; Schulz-R; Heusch-G**
Schlechte Reproduzierbarkeit von Parametern der Herzfrequenzvariabilität
Z. Kardiol. 81(9): 475-81 1992
- [27] **Bristow-MR; Sandoval-D; Gilbert-EM; Deisher-T; Minobe-W and Rasmussen**
Myocardial alfa and beta adrenergic receptors in heart failure: is cardiac-derived
norepinephrine the regulatory signal?
Eur. Heart J. 9(2): 35 - 40 1988
- [28] **Brown-JJ; Davies-DL; Johnson-VW; Lever-AF; Robertson-JI**
Renin relationships in congestive cardiac failure, treated and untreated
Am. Heart J. 80(3): 329-42 1970
- [29] **Brüggemann-T; Andresen-D; Voller-H; Schröder-R**
Heart rate variability from holter monitoring in a normal population
Proc. Comp. Cardiol. Sep. 23 - 26 1991
- [30] **Burr-RL; Cowan-MJ**
Autoregressive spectral models of heart rate variability
J. Electrocardiol. 25 Suppl: 224-33 1992
- [31] **Busch-SF; Cowan-MJ; Simpson-T**
Heart rate variability in cardiac disease.
Prog. Cardiovasc. Nurs. 7(4): 2-9 1992
- [32] **Butler-GC; Yamamoto-Y; Xing-HC; Northey-DR; Hughson-RL**
Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges
J. Appl. Physiol. 75(6): 2602-12 1993
- [33] **Campbell-IW; McGarry-S; Smith-DN; Neilson-JM and Clarke-BF**
Continuous electrocardiographic recording during exercise in young male diabetics
Br. Heart J. 37: 277 - 281 1975
- [34] **Casolo-G; Balli-E; Fazi-A; Gori-C; Freni-A and Gensini-G**
Twenty four hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure
secondary to coronary artery disease
Am. J. Cardiol. 67: 1154 - 1158 1991
- [35] **Casolo-G; Balli-E; Taddei-T; Amuhasi-J and Gori-C**
Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 64: 1162 - 1167 1989
- [36] **Casolo-GC; Stroder-P; Signorini-C; Calzolari-F; Zucchini-M; Balli-E; Sulla-A;
Lazzerini-S**
Heart rate variability during the acute Phase of myocardial infarction
Circulation 85(6): 2073 - 2079 1992
- [37] **Chakko-S; Mulingtapang-RF; Huikuri-HV; Kessler-KM; Materson-BJ; Myerburg-RJ**
Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left
ventricular hypertrophy free of coronary artery disease
Am. Heart J. 126(6): 1364-72 1993
- [38] **Cicmir-IJ; Grünekleee-D; Morguet-A; Berger-H; Kley-HK; Lehmacher-W; Gries-FA**
Studies of Heart rate Oscillations in diabetics at rest
Horm. Metab. Res. Suppl. 9: 73 -76 1980
- [39] **Cody RJ, Franklin KW, Kluger J, Karagh**
Sympathetic responsiveness and plasma norepinephrine during therapy of chronic congestiv
heart failure with captopril
Am. J. Med. 72: 791-7 1982
- [40] **Cohn-JN**
Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure
Circulation 82 Suppl 1: I-59-67 1990

- [41] **Cohn-JN**
Plasma norepinephrine and mortality
Clin. Cardiol. 18(3 Suppl I): I9-12 1995
- [42] **Cohn-JN; Johnson-G; Ziesche-S; Cobb-F; Francis-G; Tristani-F; Smith-R; Dunkman-WB; Loeb-H; Wong-M et al.**
A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure
N. Engl. J. Med. 325(5): 303-10 1991
- [43] **Cohn-JN; Johnson-GR; Shabetai-R; Loeb-H; Tristani-F; Rector-T; Smith-R; Fletcher-R**
Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure.
The V-HeFT VA Cooperative Studies Group
Circulation 87(6 Suppl): VI5-16 1993
- [44] **Cohn-JN; Levine-TB; Olivari-MT; Garberg-V; Lura-D; Francis-GS; Simon-AB; Rector-T**
Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients w chronic congestive heart failure
N. Engl. J. Med. 311: 819-823 1984
- [45] **Cook-JR; Bigger-JT Jr; Kleiger-RE; Fleiss-JL; Steinman-RC; Rolnitzky-LM**
Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons
J. Am. Coll. Cardiol. 17(2): 480-4 1991
- [46] **Couetil-JP; McGoldrick-JP; Wallwork-J; English-TA**
Malignant tumors after heart transplantation
J. Heart Transplant.9(6): 622-6 1990
- [47] **Coumel-P; Hermida-JS; Wennerblöm-B; Leenhardt-A; Maison-Blanche-P and Cauchemez-B**
Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade
Eur. Heart J. 12: 412 - 422 1991
- [48] **Counihan-PJ; Fei-L; Bashir-Y; Farrell-TG; Haywood-GA; McKenna-WJ**
Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features
Circulation 88(4 Pt 1): 1682-90 1993
- [49] **Cowan-MJ; Burr-RL; Narayanan-SB; Buzaitis-A; Strasser-M; Busch-S**
Comparison of autoregression and fast Fourier transform techniques for power spectral analysis of heart period variability of persons with sudden cardiac arrest before and after therapy to increase heart period variability
J. Electrocardiol. 25 Suppl: 234-9 1992
- [50] **Crawford-JH**
The influence of the vagus on the heart rate
Pharmacol. Exp. Ther. 22: 1 1923
- [51] **Cripps-TR; Malik-M; Camm-AJ**
Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method
Br. Heart J. 65:14-19 1991
- [52] **De-Meersman-RE**
Heart rate variability and aerobic fitness
Am. Heart J. 125(3): 726-31 1993
- [53] **Denton-A; Diamond-GA; Helfant-RH; Khan; and Karagueuzian-H**
Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology
Am. Heart J. 120(6) Part 1: 1419 - 1440 1990

- [54] **Deray-G; Martinez-F; Jacobs-C**
Treatment of cardiac failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics
Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 89(6): 735-40 1996
- [55] **Dietz-R; Osterziel-KJ**
Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Herzinsuffizienz
Z. Kardiol. 80 Suppl 8: 31-6 1991
- [55a] **DiLenarda-A; DeMaria-R; Gavazzi-A; Gregori-D; Parolini-M et al.**
Long term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy
Heart 79(4):337-344 1998
- [56] **Dixon-EM; Kamath-MV; McCartney-N; Fallen-EL**
Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls
Cardiovasc. Res. 26(7): 713-9 1992
- [57] **Dubois-Rande-JL; Comoy-E; Merlet-P; Benvenuti-C; Carville-C; Hittinger-L;
Macquin-Mavier-I; Bohuon-C; Castaigne-A**
Relationship among neuropeptide Y, catecholamines and haemodynamics in congestive heart failure
Eur. Heart J. 13(9): 1233-8 1992
- [58] **Eckberg-DL**
Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow
J. Appl. Physiol. 54(4): 961 - 966 1983
- [59] **Eckholdt-K; Eismann-V**
Variability of RR, PR and RT of the ECG at rest and work
Adv. Cardiol. 19: 65-67 1977
- [60] **Esperer-HD**
Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikoprüfung
nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope
Herzschr. Elektophys. 3: 1 - 16 1992
- [61] **Ewind-DJ; Neilson-JMM; Shapiro-CM; Stewart-JA; Reid-W**
Twenty four hour heart rate variability: effect of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients
Br. Heart J. 65: 239 - 244 1991
- [62] **Ewing-DJ; Campbell-IW and Clarke-BF**
Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications
Ann. Intern. Med. 92(2): 308 - 311 1980
- [63] **Fallen-EL; Kamath-MV; Ghista-DN**
Power spectrum of heart rate variability: a non-invasive test of integrated neurocardiac function
Clin. Invest. Med. 11(5): 331-40 1988
- [64] **Fancis GS, Cohn JN**
The autonomic nervous system in congestive heart failure
Ann. Rev. Med.37: 235-47 1986
- [65] **Fei-L; Anderson-MH; Katritsis-D; Sneddon-J; Statters-DJ; Malik-M; Camm-AJ**
Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease
Br. Heart J. 71(1): 16-21 1994
- [66] **Fei-L; Keeling-PJ; Gill-JS; Bashir-Y; Statters-DJ; Poloniecki-J; McKenna-WJ;
Camm-AJ**
Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure
Br. Heart J. 71(4): 322-8 1994

- [67] **Firth-BG; Yancy-CW**
Survival in congestive heart failure: Have we made a difference?
Am. J. Med.88: 1-3N-1-7N 1990
- [68] **Fleisch-A; Beckmann-R**
Die rasche Schwankungen der Pulsfrequenz registriert mit dem Pulszeitschreiber
Z. exp. Med. 80: 487-510 1932
- [69] **Floras-JS**
Sympathoinhibitory effect of atrial natriuretic factor in normal humans
Circulation 81:1860-73 1990
- [70] **Folino-AF; Buja-G; Miorelli-M; Livi-U; Nava-A; Thiene-G; Della-Volta-S**
Heart rate variability in patients with orthotopic heart transplantation: long-term follow-up
Clin. Cardiol. 16(7): 539-42 1993
- [71] **Franciosa-JA; Wilen-M; Ziesche-S; Cohn-JN**
Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy
Am. J. Cardiol. 51(5): 831-6 1983
- [72] **Francis-GS**
Neuroendocrine activity in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 66(11): 33D-38D 1990
- [73] **Francis-GS**
Heart failure management: the impact of drug therapy on survival
Am. Heart J. 115: 699-702 1988
- [74] **Francis-GS**
Heart failure in 1991
Cardiology 78(2): 81-94 1991
- [75] **Francis-GS; Benedict-C; Johnstone-DE; Kirlin-PC; Nicklas-J; Liang-CS; Kubo-SH; Rudin-Toretsky-E; Yusuf-S**
Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)
Circulation 82(5): 1724-9 1990
- [76] **Francis-GS; Cohn-JN; Johnson-G; Rector-TS; Goldman-S; Simon-A**
Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group
Circulation 87(6 Suppl): VI40-8 1993
- [77] **Francis-GS; Goldsmith-SR; Cohn-JN**
Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure
Am. Heart J. 104(4 Pt 1): 725-31 1982
- [78] **Francis-GS; Goldsmith-SR; Pierpont-G; Cohn-JN**
Free and conjugated plasma catecholamines in patients with congestive heart failure
J. Lab. Clin. Med. 103(3): 393-8 1984
- [79] **Frey B, Dukat A, Sauer mann S, Hülsmann M, Berger R, Stanek B and Pacher R**
Effects of atenolol on 24-hour heart rate variability and left ventricular function in heart failure patients treated with high dose angiotensin converting enzyme inhibition
<http://www.webaxis.com/heartweb/1196/hrv0001.htm> No.: 96110013 1996

- [80] **Furlan-R; Guzzetti-S; Crivellaro-W; Dassi-S; Tinelli-M; Baselli-G; Cerutti-S; Lombardi-F; Pagani and Malliani-A**
Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects
Circulation 81: 537-47 1990
- [81] **Galletly-DC; Tobin-PD; Robinson-BJ; Corfiatis-T**
Effect of inhalation of 30% nitrous oxide on spectral components of heart rate variability in conscious man
Clin. Sci. Colch. 85(4): 389-92 1993
- [82] **Garrard-CS; Seidler-A; McKibben-A; McAlpine-LE; Gordon-D**
Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma
Clin. Auton. Res. 2(2): 105-11 1992
- [83] **Gavras-H**
Role of vasopressin in clinical hypertension and congestive cardiac failure: interaction with the sympathetic nervous system
Clin. Chem. 37(10 Pt 2): 1828-30 1991
- [84] **Goldsmith-SR; Francis-GS; Cowley-AW Jr; Levine-TB; Cohn-JN**
Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure
J. Am. Coll. Cardiol. 1(6): 1385-90 1983
- [85] **Goldsmith-SR; Hasking-GJ**
Dissociation of sympathetic responses to baroreceptor loading and unloading in compensated congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy
Am. J. Cardiol. 69(6): 646-9 1992
- [86] **Gonzalez-Gonzalez-J; Mendez-Llorens-A; Mendez-Novoa-A; Cordero-Valeriano-JJ**
Effect of acute alcohol ingestion on short-term heart rate fluctuations
J. Stud. Alcohol. 53(1): 86-90 1992
- [87] **Gordon-D; Cohen-RJ; Kelly-D; Akselrot-S; Shannon-D**
Sudden infant death syndrom: abnormamalities in short term fluctuations in heart rate and respiratory activity
Pediatr. Res. 18: 921 1984
- [88] **Gordon-D; Southall-DP; Kelly-DH; Wilson-A; Akselrot-S; Richards-A; Kenet-T; Kenet-R; Cohen-JR; Shannon-DC**
Analysis of heart rate and respiratory patterns in sudden infant death syndrom victims and control infants
Pediatr. Res. 20: 680 1986
- [89] **Gough-NA**
Fractal analysis of foetal heart rate variability
Physiol. Meas. 14(3): 309-15 1993
- [90] **Greene-HL**
The CASCADE Study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. CASCADE Investigators
Am. J. Cardiol. 72(16): 70F-74F 1993
- [91] **Griebenow R, Gülker H**
Autonomes Nervensystem und Herzrhythmusstörungen
Georg Thieme Verlag Seite 1- 97 1990
- [92] **Gundersen-HJG and Neubauer-B**
A long-term diabetic autonomic nervous abnormality
Diabetologia 13: 137 - 140 1977

- [93] **Guzzetti-S; Piccaluga-E; Casati-R; Cerutti-S; Lombardi-F; Pagani-M and Malliani-A**
Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability
J. Hypertens. 6: 711 - 717 1988
- [94] **Hansen-JF**
ACE inhibitors and calcium antagonists in the treatment of congestive heart failure
Cardiovasc. Drugs. Ther. 9 Suppl 3: 503-7 1995
- [95] **Hare-JM; Walford-GD; Hruban-RH; Hutchins-GM; Deckers-JW; Baughman-KL**
Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease
J. Am. Coll. Cardiol. 20(6): 1318-25 1992
- [96] **Hasking-GJ; Esler-MD; Jennings-GL; Burton-D; Johns-JA; Korner-PI**
Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity
Circulation 73(4): 615-21 1986
- [97] **Hayano-J; Sakakibara-Y; Yamada-A; Yamada-M; Mukai-S; Fujinami-T; Yokoyama-K; Watanabe-Y; Takata-K**
Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects
Am. J. Cardiol. 67(2): 199-204 1991
- [98] **Hayano-J; Sakakibara-Y; Yamada-M; Ohte-N; Fujinami-T; Yokoyama-K; Watanabe-Y and Takata-K**
Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease
Circulation 81: 1217 - 1224 1990
- [99] **Hayano-J; Yamada-A; Sakakibara-Y; Fujinami-T; Yokoyama-K; Watanabe-Y and Takata-K**
Short and long term effects of cigarette smoking on heart rate variability
Am. J. Cardiol. 64: 85 1990
- [100] **Hinkle-LE; Carver-ST; Plakun-A**
Slow heart rates and an increased risk of cardiac death in middle-aged men
Arch. Intern. Med. 129: 732-750 1972
- [100a] **Hjalmarson-A; Goldstein-S; Fagerberg-B et al. and the Merit-HF-Study-Group**
Effect of metoprolol CR XL in chronic heart failure: Metoprolol CR XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (Merit-HF)
Lancet 353(9169): 2001-2007 1999
- [101] **Ho-KK; Anderson-KM; Kannel-WB; Grossman-W; Levy-D**
Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects
Circulation 88(1): 107-15 1993
- [102] **Hohnloser-SH; Klingenheben-T; Zabel-M; Just-H**
Effect of sotalol on heart rate variability assessed by Holter monitoring in patients with ventricular arrhythmias
Am. J. Cardiol. 72(4): 67A-71A 1993
- [103] **Hohnloser-SH; Klingenheben-T; Zabel-M; Schroder-F; Just-H**
Intraindividual reproducibility of heart rate variability
PACE Pacing Clin. Electrophysiol. 15(11 Pt 2): 2211-4 1992
- [104] **Hon-EH; Lee-ST**
Electronic evaluations of fetal heart patterns preceding fetal death, further observations
Am. J. Obstet. Gynec. 87: 17-32 1965
- [105] **Horwitz-LD; Travis-VL**
Low serum dopamine beta-hydroxylase activity. A marker of congestive heart failure
J. Clin. Invest. 62(5): 899-906 1978

- [106] **Hrushesky-WJM; Fader-DJ; Berestka-JS; Sommer-M; Hayes-J; Cope-FO**
Diminishment of respiratory sinus arrhythmia foreshadows doxorubicin-induced cardiomyopathy
Circulation 84: 697 - 707 1991
- [107] **Hughes-CV; Wong-M; Johnson-G; Cohn-JN**
Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure
The V-HeFT VA Cooperative Studies Group
Circulation 87(6 Suppl): VII11-7 1993
- [108] **Huikuri-HV; Kessler-KM; Terracall-E; Castellanos-A; Linnaluoto-MK; Myerburg-RJ**
Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects
Am. J. Cardiol. 65(5): 391-3 1990
- [109] **Hummel-M; Warnecke-H; Schuler-S; Hempel-B; Spiegelsberger-S; Hetzer-R**
Therapy of terminal heart failure using heart transplantation
Klin. Wochenschr. 69(12): 495-505 1991
- [110] **Inoue-S; Nezu-S; Sawayama-T; Hasegawa-K; Tamura-K; Tanaka-J; Nakamura-T; Kato-T; Ebata-J**
Autonomic function and severity of hypertrophic cardiomyopathy by power spectrum analysis on heart rate variability
Kokyu. To. Junkan.40(12): 1209-13 1992
- [111] **Jennings-JR; Mack-ME**
Does aging differentially reduce heart rate variability related to respiration?
Exp. Aging Res. 10(1): 19-23 1984
- [112] **Jessup-M; Brozena-S**
Assessment of quality of life in patients with congestive heart failure
Qual life Cardiovasc Care 4: 53-57 1988
- [113] **Kamath-MV; Fallen-EL**
Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function
Crit. Rev. Biomed. Eng. 21(3): 245-311 1993
- [114] **Kamen-PW; Tonkin-AM**
Application of the Poincare plot to heart rate variability: a new measure of functional status in heart failure
Aust. N. Z. J. Med. 25(1): 18-26 1995
- [115] **Kannel-WB; Plehn-JF; Cupples-LA**
Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study
Am. Heart J. 115: 869-875 1988
- [116] **Kaufman-ES; Bosner-MS; Bigger-JT Jr; Stein-PK; Kleiger-RE; Rolnitzky-LM; Steinman-RC; Fleiss-JL**
Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects
Am. J. Cardiol. 72(1): 95-9 1993
- [117] **Kay-SM and Marple-SL**
Spectrum analysis - A modern perspective
Proc. IEEE 69(11): 1380 - 1418 1981
- [118] **Kentish-JC; ter-Keurs-HE; Ricciardi-L; Bucx-JJ; Noble-MI**
Comparison between the sarcomere length-force relations of intact and skinned trabeculae from rat right ventricle. Influence of calcium concentrations on these relations
Circ. Res. 58(6): 755-68 1986

- [119] **Kienzle-MG; Furguson-DW; Birkett-CL; Myers-GA; Berg-WJ and Mariano-DJ**
Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 69: 761 - 767 1992
- [120] **Kingwell-BA; Thompson-JM; Kaye-DM; McPherson-GA; Jennings-GL; Esler-MD**
Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure
Circulation 90(1): 234-40 1994
- [121] **Kjekshus-J**
Arrhythmias and mortality in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 65(19): 42I-48I 1990
- [122] **Kleber-FX; Doering-W**
[Prognosis of mild chronic heart failure: effects of the ACE inhibitor captopril]
Herz 16 Spec No 1: 283-93 1991
- [123] **Kleiger-RE, Bigger-TJ, Rolnitzky-L, Cook-J, Steinmann-R**
Relationship between time and frequency domain measures of heart rate variability
J. Am. Coll. Cardiol. 17: 2 191A 1991
- [124] **Kleiger-RE; Bigger-JT; Bosner-MS; Chung-MK; Cook-JR; Rolnitzky-LM; Steinman-R; Fleiss-JL**
Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects
Am. J. Cardiol. 68(6): 626-30 1991
- [125] **Kleiger-RE; Miller-JP; Bigger-JT; Moss-AJ
and the Multicenter post- infarction research group**
Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction
Am. J. Cardiol. 59: 256 - 262 1987
- [126] **Klingheben-T; Zabel-M; Just-H und Hohnloser-SH**
Reproduzierbarkeit von Herzfrequenzvariabilitäts - Messungen in wiederholten 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen
Z. Kardiol. 82: 302 - 308 1993
- [127] **Komajda-M; Carayon-A; Nguyen-JP; Maistre-G; Drobinski-G; Legrand-S; Landault-C; Legrand-JC; Grosgeat-Y**
Atrial natriuretic factor, catecholamines and the renin-angiotensin system in cardiac insufficiency. Relation to hemodynamic parameters
Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 81(7): 845-53 1988
- [128] **Krstulovic-AM**
Investigation of catecholamine metabolism using High Performance Liquid Chromatography, analytical methodology and clinical application
J. Chromatography 229: 1-34 1983
- [129] **Kubo-SH; Rector-TS; Bank-AJ; Williams-RE; Heifetz-SM**
Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure
Circulation 84(4): 1589-96 1991
- [130] **Kupper-W**
Interrupting the adaptive changes in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 67(12): 20C-22C 1991
- [131] **Langewitz-W; Ruddel-H**
Spectral analysis of heart rate variability under mental stress
J. Hypertens. 7(6) Suppl: S32-3 1989

- [132] **Lee-WH; Packer-M**
Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure
Circulation 73(2): 257-67 1986
- [133] **Leibovitch-ER**
Congestive heart failure: A current overview
Geriatrics 46: 43-52 1991
- [134] **Levine-TB; Francis-GS; Goldsmith-SR; Simon-AB; Cohn-JN**
Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 49(7): 1659-66 1982
- [135] **Levy-M; Sabry-S; Mercier-JC; Dinh-Xuan-AT**
Roles of vasoactive factors synthesized by endothelium in pulmonary arterial hypertension
Arch. Pediatr. 4(3): 271-7 1997
- [136] **Limbruno-U; Strata-G; Mengozzi-G; Baglini-R; Di-Vincenzo-A; Leoncini-GP; Mariani-M**
Spectrum analysis of heart rate variability in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence of altered autonomic function
Cardiologia 37(12): 847-52 1992
- [137] **Loeb-HS; Johnson-G; Henrick-A; Smith-R; Wilson-J; Cremo-R; Cohn-JN**
Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group
Circulation 87(6 Suppl): VI78-87 1993
- [138] **Lohmann-FW**
Sympathische Aktivität bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie: Beeinflussung durch Betarezeptorenblocker--ein therapeutischer Ansatz?
Herz 15(3): 202-6 1990
- [139] **Lombardi-F; Sandrone-G; Mortara-A; La-Rovere-MT; Colombo-E; Guzzetti-S; Malliani-A**
Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction
Am. Heart J. 123(6): 1521-9 1992
- [140] **Lombardi-F; Torzillo-D; Sandrone-G; Dalla-Vecchia-L; Finocchiaro-ML; Bernasconi-R; Cappiello-E**
Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability
Am. J. Cardiol. 70(11): 1028-34 1992
- [141] **Mackay-JD; Page-MM; Cambridge-J and Watkins-PJ**
Diabetic autonomic neuropathy
Diabetologia 18: 471 -478 1980
- [142] **Malik-M; Camm-AJ**
Heart rate variability and clinical cardiology [editorial]
Br. Heart J. 71(1): 3-6 1994
- [143] **Malik-M; Camm-AJ**
Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure [editorial]
Am. J. Cardiol. 72(11): 821-2 1993
- [144] **Malik-M; Camm-AJ**
Heart rate variability: from facts to fancies [editorial; comment]
J. Am. Coll. Cardiol. 22(2): 566-8 1993

- [145] **Malik-M; Xia-R; Odemuyiwa-O; Staunton-A; Poloniecki-J; Camm-AJ**
Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability
Med. Biol. Eng. Comput. 31(5): 539-44 1993
- [146] **Malliani-A; Lombardi-F; Pagani-M**
Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms [editorial]
Br. Heart J. 71(1): 1-2 1994
- [147] **Malliani-A; Pagani-M**
Spectral analysis of cardiovascular variabilities in the assessment of sympathetic cardiac regulation in heart failure
Pharmacol. Res. 24 Suppl 1: 43-53 1991
- [148] **Malpas-SC; Purdie-GL**
Circadian variation of heart rate variability
Cardiovasc. Res. 24(3): 210-3 1990
- [149] **Mancia-G; Ferrari-A; Gregorini-L; Parati-G; Pomidossi-G; Bertinieri-G; Grassi-G; di-Rienzo-M; Pedotti-A; Zanchetti-A**
Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings
Circ. Res. 53(1): 96-104 1983
- [150] **Mann-DL; Cooper-G 4th**
Neurohumoral activation in congestive heart failure: a double-edged sword?
Clin. Cardiol. 12(9): 485-90 1989
- [151] **Manthey-J; Dietz-R; Hackenthal-E; Leinberger-H; Rohrig-N; Schmidt-Gayk-H; Schomig-A; Schwarz-F; Kubler-W**
Linksventrikuläre Funktion und Aktivität vasopressorischer Systeme bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Z. Kardiol. 73(4): 279-88 1984
- [152] **Marin-Neto-JA; Pintya-AO; Gallo-L and Maciel-BC**
Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation
Am. J. Cardiol. 67: 604 - 610 1991
- [153] **Martin-GJ; Magid-NM; Myers-G; Barnett-PS; Schaad-JW; Weiss-JS; Lesch-M and Singer-DH**
Heart rate variability and sudden death secondary to coronary disease during ambulatory electrocardiographic monitoring
Am. J. Cardiol. 60: 86 - 89 1987
- [154] **Martin-PY; Schrier-RW**
Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment
Kidney Int. Suppl. 59: S57-61 1997
- [155] **Massie-B; Kramer-B; Haughom-F**
Postural hypotension and tachycardia during hydralazine--isosorbide dinitrate therapy for chronic heart failure
Circulation 63(3): 658-64 1981
- [156] **Mayer-S**
Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. 5. Abhandlung: Über spontane Blutdruckschwankungen
Sber. Akad. Wiss. Wien 74(3):281-307 1876
- [156a] **Mazayev-VP; Fomina-IG; Kazakov-EN et al.**
Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor
Intern.J.Cardiol. 65(3): 239-246 1998

- [157] **Mbaissouroum-M; O'Sullivan-C; Brecker-SJ; Xiao-HB; Gibson-DG**
Shortened left ventricular filling time in dilated cardiomyopathy: additional effects on heart rate variability?
Br. Heart J. 69(4): 327-31 1993
- [158] **McGrath-BP; Arnolda-LF**
Enalapril reduces the catecholamine response to exercise in patients with heart failure
Eur. J. Clin. Pharmacol. 30(4): 485-7 1986
- [159] **McManus-RP; O'Hair-DP; Beitzinger-JM; Schweiger-J; Siegel-R; Breen-TJ; Olinger-GN**
Patients who die awaiting heart transplantation
J. Heart Lung Transplant. 12(2): 159-71 1993
- [160] **Merri-M; Farden-DC; Mottley-JG; Titlebaum-EL**
Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability
IEEE Trans. Biomed. Eng. 37(1): 99-106 1990
- [161] **Minami-M; Yasuda-H; Yamazaki-N; Kojima-S; Nishijima-H; Matsumura-N; Togashi-H; Koike-Y; Saito-H**
Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with congestive heart failure
Circulation 67(6): 1324-9 1983
- [162] **Mitrovic-V; Neuzner-J; Husseini-H; Volz-M; Schlepper-M**
The influence of various degrees of cardiac failure, chronic medical treatment, and acute additional enoximone application on the parameters of the vasopressor system
J. Cardiovasc. Pharmacol. 14 Suppl 1: S40-9 1989
- [163] **Molgaard-H**
Evaluation of Reynolds Pathfinder II system for 24 h heart rate variability analysis
Eur. Heart J. 12: 1153 - 1162 1991
- [164] **Molgaard-H; Sorensen-KE; Bjerregaard-P**
Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death
Clin. Auton. Res. 1(3): 233-7 1991
- [165] **Müller-E**
Über die Wirkung des Atropin auf das gesunde und das kranke menschliche Herz
Dorpat. Schnackenburg's Buchdruckerei 1891
- [166] **Murakawa-Y; Ajiki-K; Usui-M; Yamashita-T; Oikawa-N; Inoue-H**
Parasympathetic activity is a major modulator of the circadian variability of heart rate in healthy subjects and in patients with coronary artery disease or diabetes mellitus
Am. Heart J. 126(1): 108-14 1993
- [167] **Myers-GA; Martin-GJ; Magid-NM; Barnett-PS; Schaad-JW; Weiss-JS; Lesch-M and Singer-DH**
Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods
IEEE Trans. Biomed. Eng. 33(12): 1149 - 1156 1986
- [168] **Nakagawa-M; Saikawa-T; Ito-M**
Progressive reduction of heart rate variability with eventual sudden death in two patients
Br. Heart J. 71(1): 87-8 1994
- [169] **Nakanishi-T; Nishimura-M; Kimura-T; Takahashi-H; Yoshimura-M**
Effects of enalapril maleate on heart rate variability: a pilot study
Clin. Ther. 15(4): 692-7 1993

- [170] **Nakanishi-T; Yoshimura-M**
Recent progress in Holter electrocardiography, focussed on heart rate variability
Rinsho. Byori. 41(11): 1206-13 1993
- [171] **Nandagopal-DN; Fallen-EL; Ghista-DN; Connally-S**
Reproducibility of resting HRV spect. and its changes following physiological perturbations
Automedica 6: 235 1985
- [172] **Niklasson-U; Olofsson-BO; Bjerle-P**
Automatic neuropathy in familial amyloidotic polyneuropathy. A clinical study based on
heart rate variability
Acta. Neurol. Scand. 79: 182-187 1989
- [173] **Nolan-J; Flapan-AD; Capewell-S; MacDonald-TM; Neilson-JM; Ewing-DJ**
Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left
ventricular function
Br. Heart J. 67(6): 482-5 1992
- [174] **Noritake-M; Takase-B; Kudoh-K; Kugai-N; Kurita-A; Nagata-N**
Diurnal change in heart rate variability in healthy and diabetic subjects
Intern. Med. 31(4): 453-6 1992
- [175] **O'Brien-AD; O'Hare-P; Corral-RJM**
Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for
tests of autonomic function
Br. Heart J. 55: 348 - 354 1986
- [176] **Odemuyiwa-O; Farrell-TG; Malik-M; Bashir-y; Millane-T; Cripps-T; Poloniecki-J;
Bennett-D; Camm-AJ**
Influence of age on the relation betw. heart rate variability, left ventricular ejection fraction,
frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after myocardial infarction
Br. Heart J. 67(5): 387-91 1992
- [177] **Osterziel-KJ; Dietz-R**
Improvement of vagal tone by ACE inhibition: a mechanism of cardioprotection in patients
with mild-to-moderate heart failure
J. Cardiovasc. Pharmacol. 27 Suppl 2: S25-30 1996
- [178] **Osterziel-KJ; Dietz-R; Schmid-W; Kubler-W**
Reflektorische Regulation der Herzfrequenz bei herzinsuffizienten Patienten
Z. Kardiol. 77(9): 576-81 1988
- [179] **Packer-M**
Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure
Circulation 77(4): 721-30 1988
- [180] **Packer-M**
Is activation of the sympathetic nervous system beneficial or detrimental to the patient with
chronic heart failure? Lessons learned from clinical trials with beta-adrenergic agonists and
antagonists
J. Cardiovasc. Pharmacol. 14 Suppl 5: S38-43 1989
- [181] **Packer-M**
New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction
of endogenous haemodynamic and neurohormonal mechanisms
J. Intern. Med. 239(4): 327-33 1996
- [182] **Packer-M; Carver-JR; Rodeheffer-RJ; Ivanhoe-RJ; DiBianco-R; Zeldis-SM;
Hendrix-GH; Bommer-WJ; Elkayam-U; Kukin-ML; et-al**
Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure
The PROMISE Study Research Group
N. Engl. J. Med. 325(21): 1468-75 1991

- [183] **Pagani-M; Lombardi-F; Guzzetti-S; Rimoldi-O; Furlan-R; Pizzinelli-P; Sandore-G; Malfatto-G; Dell'Orto-S; Piccaluga-E; Turiel-M; Baselli-G; Cerutti-S and Malliani-A**
Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of
sympatho-vagal interaction in man and conscious dog
Circ. Res. 59: 178 - 193 1986
- [184] **Pagani-M; Lombardi-F; Malliani-A. Reply: Goldsmith-R; Bigger-T**
Heart rate variability: disagreement on the markers of sympathetic and parasympathetic
activities [letter] and Reply
J. Am. Coll. Cardiol. 22(3): 951-3 1993
- [185] **Pagani-M; Malfatto-G; Pierini-S; Casati-R; Masu-AM; Poli-M; Guzzetti-S;
Lombardi-F; Cerutti-S and Malliani-A**
Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy
J. Autonomic Nervous System 23: 143 - 153 1988
- [186] **Parmley-WW**
Pathophysiology of congestive heart failure
Clin. Cardiol. 15 Suppl 1: I5-12 1992
- [187] **Pedretti-R; Etro-MD; Laporta-A; Braga-SS; Caru-B**
Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of
noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular
tachycardia
Am. J. Cardiol. 71(13): 1131-41 1993
- [188] **Penáz-J**
Mayer waves: history and methodology
Automedica2: 135-141 1978
- [189] **Perini-R; Orizio-C; Milesi-S; Biancardi-L; Baselli-G; Veicsteinas-A**
Body position affects the power spectrum of heart rate variability during dynamic exercise
Eur. J. Appl. Physiol. 66(3): 207-13 1993
- [190] **Pierpont-GL; Francis-GS; DeMaster-EG; Olivari-MT; Ring-WS; Goldenberg-IF;
Reynolds-S; Cohn-JN**
Heterogeneous myocardial catecholamine concentrations in patients with congestive heart
failure
Am. J. Cardiol. 60(4): 316-21 1987
- [191] **Pomeranz-B; Macaulay-RJB; Caudill-MA; Kutz-I; Adam-D; Gordon-D; Kilborn-KM;
Barger-AC; Shannon-DC; Cohen-RJ and Benson-H**
Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral analysis
Am. J. Physiol. H151 - H153 1985
- [192] **Porter-TR; Eckberg-DL; Fritsch-JM; Rea-RF; Beightol-LA; Schmedtje-JF
and Mohanty-PK**
Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations
J. Clin. Invest. 85: 1362 - 1371 1990
- [193] **Prichard-BN; Owens-CW; Smith-CC; Walden-RJ**
Heart and catecholamines
Acta. Cardiol. 46(3): 309-22 1991
- [194] **Puig-J; Freitas-J; Carvalho-MJ; Puga-N; Ramos-J; Fernandes-P; Costa-O;
de-Freitas-AF**
Spectral analysis of heart rate variability in athletes
J. Sports Med. Phys. Fitness 33(1): 44-8 1993
- [195] **Rathat-C; Richalet-JP; Herry-JP; Larmignat-P**
Detection of high-risk subjects for high altitude diseases
Int. J. Sports Med. 13 Suppl 1: S76-8 1993

- [196] **Rector-TS; Olivari-MT; Levine-TB; Francis-GS; Cohn-JN**
 Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration
 Am. Heart J. 114(1 Pt 1): 148-52 1987
- [197] **Regitz-V; Sasse-S; Bossaller-C; Strasser-R; Schuler-S; Hetzer-R; Fleck-E**
 Myokardialer Katecholamingehalt bei Herzinsuffizienz--Teil I: Regionale Verteilung in explantierten Herzen. Vergleich zwischen dilatativer Kardiomyopathie und koronarer Herzerkrankung
 Z. Kardiol. 78(12): 751-8 1989
- [198] **Remes-J; Tikkanen-I; Fyhrquist-F; Pyorala-K**
 Neuroendocrine activity in untreated heart failure
 Br. Heart J. 65(5): 249-55 1991
- [199] **Rich-MW; Saini-JS; Kleiger-RI; Carney-RM; teVelde-A and Freedland-EK**
 Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography
 Am. J. Cardiol. 62: 714 - 717 1988
- [200] **Riegger-GA; Kochsiek-K**
 Vasopressin, renin and norepinephrine levels before and after captopril administration in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy
 Am. J. Cardiol. 58(3): 300-3 1986
- [201] **Roskamm-H; Reindell-H**
 "Die Herzinsuffizienz" in Reindell und Roskamm: Herzkrankheiten
 Springer Berlin 383-85 1977
- [202] **Rottman-JN; Steinman-RC; Albrecht-P; Bigger-JT; Rolnitzky-LM and Fleiss-JL**
 Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies
 Am. J. Cardiol. 66: 1522 - 1524 1990
- [203] **Ryan-SM; Goldberger-AL; Ruthazer-R; Mietus-J; Lipsitz-LA**
 Spectral analysis of heart rate dynamics in elderly persons with postprandial hypotension
 Am. J. Cardiol. 69(3): 201-5 1992
- [204] **Sapoznikov-D; Luria-MH; Mahler-y; Gotsman-MS**
 Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease
 J. Electrocardiol. 25(3): 175-84 1992
- [205] **Saul-JP; Arai-Y; Berger-RD; Lilly-LS; Colucci-WS and Cohen-RJ**
 Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis
 Am. J. Cardiol. 61: 1292 - 1299 1988
- [206] **Saul-JP; Rea-RF; Eckberg-DL; Berger-RD; Cohen-RJ**
 Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity
 Am. J. Physiol. 258: H713-21 1990
- [207] **Sayers-BM**
 Analysis of heart rate variability
 Ergonomics 16(1): 17 - 32 1973
- [208] **Sayers-BM**
 The analysis of cardiac interbeat interval sequences and the effects of mental work load
 Proc. roy. Soc. Med. 64: 707 - 710 1971
- [209] **Schiffter-R**
 Die vegetative Symptomatik der Polyneuropathien
 Deut. Ärztebl. Jahrg. 87, 23, 2303 1990

- [210] **Schlomka-G**
 Untersuchungen über die physiologische Unregelmäßigkeit des Herzschlages. III. Mitteilung:
 Über die Abhängigkeit der respiratorischen Ruhe-Arrhythmie von der Schlagfrequenz und
 vom Lebensalter
 Z. Kreislauffor. 29: 510-524 1937
- [211] **Schmieder-RE**
 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung hämodynamischer und
 neurohumoraler Veränderungen
 Acta. Med. Austriaca. 19(3): 77-82 1992
- [212] **Schofer-J; Tews-A; Ruhwedel-H; Reimitz-PE; Mathey-DG**
 Myokardialer Noradrenalinegehalt: ein bisher nicht berücksichtigter Faktor für die Prognose
 von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie
 Z. Kardiol. 78(6): 366-71 1989
- [213] **Schweizer-MW; Brachmann-J; Kirchner-U; Walter-Sack-I; Dickhaus-H; Metze-C;
 Kubler-W**
 Heart rate variability in time and frequency domains: effects of gallopamil, nifedipine, and
 metoprolol compared with placebo
 Br. Heart J. 70(3): 252-8 1993
- [214] **Singer-DH; Martin-GJ; Magid-N; Weiss-JS; Schaad-JW; Kehoe-R; Zheutlin-T;
 Fintel-DJ; Hsieh-AM; Lesch-M**
 Low heart rate variability and sudden cardiac death
 J. Electrocardiol. 21 Suppl: S46-55 1988
- [215] **Singh-SN; Fletcher-RD; Fisher-SG; Singh-BN; Lewis-HD; Deedwania-PC; Massie-BM;
 Colling-C; Lazzeri-D**
 Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular
 arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure
 N. Engl. J. Med. 333(2): 77-82 1995
- [216] **Smith-ML; Ellenbogen-KA; Eckberg-DL; Szentpetery-S; Thames-MD**
 Subnormal heart rate variability in heart failure: Effect of cardiac transplantation
 J. Am. Coll. Cardiol. 14(1): 106 - 111 1989
- [217] **Smith-ML; Ellenbogen-KA; Eckberg-DL; Sheehan-HM; Thames-MD**
 Subnormal parasympathetic activity after cardiac transplantation
 Am. J. Cardiol. 66: 1243 - 1246 1990
- [218] **Smith-SA**
 Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an
 age-related normal range
 Br. Heart J. 285: 1599 -1601 1982
- [219] **Smith-SE and Smith-SA**
 Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique
 Clin. Science 61: 379 - 383 1981
- [220] **Spiers-JP; Silke-B; McDermott-U; Shanks-RG; Harron-DW**
 Time and frequency domain assessment of heart rate variability: a theoretical and clinical
 appreciation
 Clin. Auton. Res. 3(2): 145-58 1993
- [221] **St.-John-Sutton-M; Pfeiffer-MA; Moye-L; Plappert-T; Rouleau-JL; Lamas-G;
 Rouleau-J; Parker-JO; Arnold-MO; Sussex-B; Braunwald-E**
 Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction:
 baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival
 and Ventricular Enlargement (SAVE) trial
 Circulation 96(10): 3294-9 1997

- [222] **Stein-PK; Rich-MW; Rottman-JN; Kleiger-RE**
Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure
Am. Heart J. 129(5): 975-81 1995
- [223] **Stewart-DD**
Tolerance to nitroglycerin
J. Amer. med. Ass. 44: 1678-9 1905
- [224] **Störk-T; Möckel-M; Danne-O; Müller-R; Eichstädt-H; Hochrein-H**
Intravenöse Molsidomin-Gabe bei Herzinsuffizienz
Med. Klinik 89 Sondernr. II: 50-53 1994
- [224a] **Su-J; Barbe-F; Houel-R; Guyene-TT; Crozatier-B; Hittinger-L**
Comparison between angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition in heart failure - Differential acute effects according to the renin angiotensin system activation
Basic Res. Cardiol. 94(2):128-135 1999
- [225] **Sunako-M; Kawahara-Y; Hirata-K; Tsuda-T; Yokoyama-M; Fukuzaki-H; Takai-Y**
Mass analysis of 1,2-diacylglycerol in cultured rabbit vascular smooth muscle cells.
Comparison of stimulation by angiotensin II and endothelin
Hypertension 15(1): 84-8 1990
- [226] **Swedberg-K**
Effects of ACE-Inhibition on renal function in severe congestive heart failure
Z. Kardiol. 80: Suppl. 2 50-54 1991
- [227] **Swedberg-K**
Mechanisms for improved survival in heart failure
J. Hum. Hypertens. 3 Suppl 1: 79-82 1989
- [228] **Swedberg-K; Eneroth-P; Kjekshus-J; Snapinn-S**
Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 66(11): 40D-44D 1990
- [228a] **Swedberg-K; Kjekshus-J; Snapinn-S**
Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril
Eur.Heart.J. 20(2):136-9 1999
- [229] **Takase-B; Kurita-A; Noritake-M; Uehata-A; Maruyama-T; Nagayoshi-H; Nishioka-T; Mizuno-K; Nakamura-H**
Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure
J. Electrocardiol. 25(2): 79-88 1992
- [230] **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology**
HR- variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use
Eur. Heart J. 17(3): 354-81 1996
- [231] **Taylor-SH**
Refocus on diuretics in the treatment of heart failure
Eur. Heart J. 16 Suppl F: 7-15 1995
- [232] **The CONSENSUS Trial Study Group**
Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)
N. Engl. J. Med. 316(23): 1429-35 1987
- [233] **The Digitalis Investigation Group**
The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure
N. Engl. J. Med. 20; 336(8): 525-33 1997

- [234] **Thomas-JA; Marks-BH**
Plasma norepinephrine in congestive heart failure
Am. J. Cardiol. 41: 233 - 243 1978
- [235] **Townend-JN; West-JN; Davies-MK; Littler-WA**
Effect of quinapril on blood pressure and heart rate in congestive heart failure
J. Cardiol. 69(19): 1587-90 1992
- [236] **Traube-L**
Über periodische Tätigkeitsänderungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervensystem
Centrbl. Med. Wiss. 56: 880 1865
- [236b] **Tsuji-H; Venditti-FJ Jr; Manders-ES; Evans-JC; Larson-MG; Feldman-CL; Levy-D**
Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort.
The Framingham Heart Study
Circulation 90(2): 878-83 1994
- [237] **Valimaki-IA; Nieminen-T; Antila-KJ et al.**
Heart rate variability and SIDS. Examination of heart rate patterns using an expert system generator
Ann. NY. Acad. Sci. 533: 228-237 1988
- [238] **Van Hoogenhuyze-D; Weinstein-N; Martin-GJ; Weiss-JS; Schaad-JW; Sahyouni-XN; Fintel-D; Remme-WJ and Singer-DH**
Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in Patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease
Am. J. Cardiol. 68: 1668 - 1676 1991
- [239] **van-Veldhuisen-DJ; de-Graeff-PA; Remme-WJ; Lie-KI**
Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm: new features of an old drug?
Am. Coll. Cardiol. 28(4): 813-9 1996
- [240] **Vantrimpont-P; Rouleau-JL; Wun-CC; Ciampi-A; Klein-M; Sussex-B; Arnold-JM; Moye-L; Pfeffer-M**
Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators
J. Am. Coll. Cardiol. 29(2): 229-36 1997
- [241] **Verschueren-LJ**
Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability [letter; comment]
J. Am. Coll. Cardiol. 19(6): 1369 1992
- [242] **Vlay-SC; Olson-L**
Improvement in NYHA functional class 4 congestive heart failure patients with nifedipine: a hemodynamic evaluation
Am. J. Med. Sci. 295(3): 188-92 1988
- [243] **Von Naumann-J; Kent-RG; Bellinson-HR; Hart-BI**
The mean square successive difference
Ann. Math. Stat. 12: 153-162 1941
- [244] **Vybiral-T; Bryg-RJ; Maddens-ME; Boden-WE**
Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects
Am. J. Cardiol. 63(15): 1117-20 1989
- [245] **Vybiral-T; Glaeser-DH; Goldberger-AL; Rigney-DR; Hess-KR; Mietus-J; Skinner-JE; Francis-M; Pratt-CM**
Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recordings fails to predict imminent ventricular fibrillation
J. Am. Coll. Cardiol. 22(2): 557-65 1993

- [246] **Weise-F; Heydenreich-F**
Effects of modified respiratory rhythm on heart rate variability during active orthostatic load
Biomed. Biochim. Acta. 48(8): 549-56 1989
- [247] **Weise-F; Heydenreich-F; Runge-U**
Heart rate fluctuations in diabetic patients with cardiac vagal dysfunction: a spectral analysis
Diabet. Med. 5(4): 324-7 1988
- [248] **Wenkelbach-KF; Winterberg-H**
Die unregelmäßige Herzstätigkeit
Engelmann, Leipzig 1927
- [249] **Wilhelmson-B**
Die Schwankungen der Pulsfrequenz bei Belastung des Herzens
Z. exp. Med. 85: 248-261 1932
- [250] **Wilson-JR; Schwartz-JS; Sutton-MS; Ferraro-N; Horowitz-LN; Reichek-N; Josephson-ME**
Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity
J. Am. Coll. Cardiol. 2(3): 403-10 1983
- [251] **Wolf-MW; Varigos-GA; Hunt-D; Sloman-JG**
Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction
Med. J. Austral.2: 52 1978
- [252] **Woo-MA; Steveenson-WG; Moser-DK; Trelease-RB and Harper-RM**
Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure
Am. Heart J. 123: 704 1992
- [253] **Woo-MA; Stevenson-WG; Moser-DK; Middlekauff-HR**
Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure
J. Am. Coll. Cardiol. 23(3): 565-9 1994
- [254] **Xia-R; Odemuyiwa-O; Gill-J; Malik-M; Camm-AJ**
Influence of recognition errors of computerised analysis of 24-hour electrocardiograms on the measurement of spectral components of heart rate variability
Int. J. Biomed. Comput. 32(3-4): 223-35 1993
- [255] **Yamamoto-Y; Hughson-RL**
On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and beta-adrenergic blockade
Am. J. Physiol. 266(1 Pt 2): R40-9 1994
- [256] **Yamamoto-Y; Hughson-RL; Sutton-JR; Houston-CS; Cymerman-A; Fallen-EL; Kamath-MV**
Operation Everest II: an indication of deterministic chaos in human heart rate variability at simulated extreme altitude
Biol. Cybern. 69(3): 205-12 1993
- [257] **Yancy-CW; Firth-BG**
Congestive heart failure
Dis Mon 34: 467-536 1988
- [258] **Yeragani-VK; Pohl-R; Berger-R; Balon-R; Srinivasan-K**
Relationship between age and heart rate variability in supine and standing postures: a study of spectral analysis of heart rate
Pediatr. Cardiol. 15(1): 14-20 1994
- [259] **Yeragani-VK; Srinivasan-K; Vempati-S; Pohl-R; Balon-R**
Fractal dimension of heart rate time series: an effective measure of autonomic function
J. Appl. Physiol. 75(6): 2429-38 1993

IX Anhang I

9.1 Formeln berechneter Parameter

9.1.1 "Time domain"

$$SD = \sqrt{\sum_{n=1}^N \frac{(RR_n - \text{meanRR})^2}{N}}$$

Standardabweichung mit dem Mittelwert des gesamten Zeitraumes berechnet.
Einheit: ms

$$rMSSD = \sqrt{\sum_{n=1}^N \frac{(RR_n - RR_{n+1})^2}{N}}$$

Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle pro Zeiteinheit.
Einheit: ms

$$pNN50 = \frac{\text{Anzahl}(RR > 50\text{ms})}{\text{Anzahl}(RR_{\text{Gesamt}})} \cdot 100$$

Prozentsatz sukzessiver RR-Intervalldifferenzen > 50 ms bezogen auf die RR-Gesamtzahl für ein gegebenes Zeitintervall
Einheit: %

$$pNN70 = \frac{\text{Anzahl}(RR > 70\text{ms})}{\text{Anzahl}(RR_{\text{Gesamt}})} \cdot 100$$

Prozentsatz sukzessiver RR-Intervalldifferenzen > 70 ms bezogen auf die RR-Gesamtzahl für ein gegebenes Zeitintervall
Einheit: %

$$ASDNN = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N \sqrt{\sum_{n=1}^{N_5} \frac{(RR_n - \text{meanRR}_5)^2}{N_5}}$$

ASDNN ist der Mittelwert aller über 5 Minuten berechneter Standardabweichungen über 24 h
Einheit: ms

$$SDANN = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\text{meanRR}_5 - \text{meanRR})^2$$

SDANN ist die Standardabweichungen aller jeweils über 5 Minuten berechneter Mittelwerte der RR-Abstände pro 24 h
Einheit: ms

$$\text{VarIndex} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=2}^N \frac{|RR_n - RR_{n-1}|}{\text{meanRR}} \cdot 100$$

Variabilitätsindex ist der Mittelwert der prozentualen Variation eines RR-Abstandes mit dem vorherigen
Einheit: ms

9.1.2 "Frequency domain"

$$\text{fft}(n) = C_n = \frac{1}{\sqrt{N}} \cdot \sum_{k=0}^{N-1} v_k \cdot e^{2 \cdot \pi \cdot i \cdot \left(\frac{n}{N}\right) \cdot k}$$

Fast Fourier Transformations
Algorithmus (FFT)

$$\text{Powerspektrum} = \overrightarrow{\left[(|\text{fft}(n)|)^2 \right]}$$

9.1.3 Hämodynamik

$$\text{CI} = \frac{\text{HZV}}{\text{KOF}}$$

Cardiac Index (CI) berechnet sich aus dem Quotienten des Herzzeitvolumens und der Körperoberfläche

$$\text{Einheit: } \frac{1}{\text{min} \cdot \text{m}^2}$$

$$\text{LVSWI} = \frac{(\text{MAP} - \text{PCP}) \cdot \text{SV} \cdot 0,0135}{\text{KOF}}$$

Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI)

$$\text{Einheit: } \frac{\text{p} \cdot \text{m}}{\text{m}^2}$$

$$C_{aO_2} = \text{Hb} \cdot 1,34 \cdot S_aO_2 + P_aO_2 \cdot 0,003$$

Der Sauerstoffgehalt (oxygen content) der Blutes errechnet sich aus der Summe des an Hämoglobin gebundenen und des im Blut physikalisch gelösten Sauerstoffes (C_{O_2})

$$C_{vO_2} = \text{Hb} \cdot 1,34 \cdot S_vO_2 + P_vO_2 \cdot 0,003$$

Einheit: Volumen %

$$\text{AVDO}_2 = C_{aO_2} - C_{vO_2}$$

Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz (AVDO_2)

$$\text{VO}_2 = \text{HZV} \cdot [C_{aO_2} - C_{vO_2}] \cdot 10$$

Sauerstoffverbrauch (VO_2)

$$\%FS = \frac{\text{EDD} - \text{ESD}}{\text{EDD}} \cdot 100$$

"Fractional Shortening" prozentuale systolische Durchmesserverkürzung
EDD= enddiastolische Diameter
ESD= endsystolischer Diameter

9.2 Datenmaterial

<i>Kontrollpersonen</i>		Analyse im Zeitbereich Kurzzeit-EKG						
<i>Schlüssel</i>	Weiblich	Alter	H.R. (bpm)	SD (msec)	PNN 50 (%)	PNN 70 (%)	rMSSD (msec)	Var-Index (%)
K1		66	65	52,8	1,86	0,62	19,1	1,51
K2	1	37	87	25,1	0,81	0,23	16,3	1,80
K3		69	70	26,7	0,00	0,00	7,67	0,70
K4	1	60	68	20,8	0,29	0,00	12,6	1,04
K5		38	80	27,1	0,13	0,00	11,0	1,10
K6	1	32	61	33,3	4,14	0,83	28,4	2,45
K7	1	58	77	59,5	3,03	0,26	19,7	1,85
K8		51	64	65,7	24,2	8,91	43,6	3,84
K9	1	55	64	42,7	6,12	1,26	30,1	2,64
K10		60	53	43,4	2,63	0,56	21,8	1,49
K11	1	57	70	37,9	0,86	0,43	12,1	0,90
K12		66	69	25,6	0,00	0,00	8,86	0,72
K13	1	60	59	27,9	1,52	0,84	17,7	1,25
K14		61	58	18,0	0,00	0,00	6,21	0,44
K15		67	59	34,4	0,85	0,34	16,9	1,29
Mittelwert	7	55,8	66,8	36,0	3,10	0,95	18,1	1,54
Standardabweichung		11,5	8,95	14,3	6,10	2,23	9,91	0,89
<i>Patienten</i>								
P1		57	86	16,5	0,00	0,00	9,57	1,02
P2		65	72	13,8	0,00	0,00	8,92	0,82
P3	1	60	83	11,5	0,48	0,12	12,3	1,24
P4		59	57	55,1	8,67	2,30	30,4	2,27
P5		59	101	8,00	0,00	0,00	4,86	0,66
P6		69	82	13,7	0,00	0,00	9,94	1,09
P7		53	96	13,3	0,00	0,00	5,34	0,65
P8		49	93	9,51	0,00	0,00	7,08	0,90
P9		30	62	67,2	12,5	3,41	33,5	2,65
P10		56	78	16,6	0,00	0,00	6,68	0,68
P11		71	71	29,2	1,84	0,71	17,1	1,29
P12	1	30	72	29,6	1,12	0,42	19,1	1,81
P13		58	67	30,5	15,3	2,85	33,9	3,06
P14		68	97	6,73	0,00	0,00	8,52	0,96
P15		51	91	12,7	0,66	0,22	12,1	1,29
Mittelwert	2	55,7	80,5	22,3	2,71	0,67	14,6	1,36
Standardabweichung		12,2	13,7	17,7	5,08	1,17	10,1	0,75

<i>Kontrollpersonen</i>	Analyse im Frequenzbereich Kurzzeit-EKG							
<i>Schlüssel</i>	TP (msec ²)	LFP (msec ²)	HFP (msec ²)	LFP%	HFP%	QLFHF	F001004 (msec ²)	F0033004 (msec ²)
K1	635	53,0	32,8	8,30	5,20	1,61	52,1	108
K2	342	31,7	39,4	9,30	11,5	0,80	8,80	14,1
K3	119	12,9	4,30	10,8	3,60	3,01	12,8	17,1
K4	196	21,8	14,2	11,1	7,30	1,53	7,50	12,9
K5	250	30,1	14,1	12,1	5,60	2,14	18,5	25,4
K6	480	60,5	57,3	12,6	11,9	1,06	10,8	15,1
K7	980	78,5	38,2	8,00	3,90	2,06	67,6	141,6
K8	1460	436	74,6	29,8	5,10	5,83	17,9	28,8
K9	515	83,0	44,9	16,1	8,70	1,85	8,30	16,3
K10	467	65,1	20,3	14,0	4,30	3,22	20,3	51,1
K11	313	52,6	8,30	16,8	2,60	6,34	17,0	33,5
K12	178	30,0	6,30	16,9	3,50	4,80	13,0	19,2
K13	317	44,6	18,7	14,1	5,90	2,38	16,4	23,1
K14	77,4	8,80	2,00	11,3	2,50	4,47	10,0	13,8
K15	296	28,2	20,2	9,50	6,80	1,40	15,3	33,6
Mittelwert	442	69,1	26,4	13,4	5,91	2,83	19,8	36,9
Standardabweichung	362	103,8	21,1	5,39	2,92	1,75	17,0	37,7
<i>Patienten</i>								
P1	121	12,5	6,20	10,3	5,10	2,01	5,40	8,40
P2	63,4	2,60	4,60	4,00	7,30	0,55	1,80	5,20
P3	79,2	2,00	10,7	2,50	13,5	0,18	1,30	2,20
P4	1270	196	60,2	15,4	4,70	3,25	65,6	94,9
P5	24,4	1,00	1,10	4,30	4,60	0,93	1,00	1,80
P6	72,8	3,20	5,00	4,40	6,90	0,63	2,30	5,00
P7	71,1	7,70	3,20	10,8	4,50	2,42	3,80	6,50
P8	52,3	3,50	6,20	6,80	11,8	0,57	1,70	2,10
P9	1100	86,9	110	7,90	10,0	0,79	46,6	75,2
P10	83,9	11,1	2,00	13,2	2,40	5,42	4,60	9,70
P11	289	44,0	10,7	15,2	3,70	4,11	16,2	21,8
P12	365	35,2	20,8	9,60	5,70	1,69	13,5	21,3
P13	506	25,0	57,5	4,90	11,3	0,44	11,2	16,1
P14	29,5	0,40	4,70	1,40	16,0	0,09	0,20	0,40
P15	93,5	5,20	4,80	5,50	5,20	1,06	2,50	3,60
Mittelwert	281	29,0	20,5	7,75	7,51	1,61	11,8	18,3
Standardabweichung	393	52,0	31,1	4,49	4,03	1,57	19,0	28,2

<i>Kontrollpersonen</i>									
<i>Analyse im Zeitbereich Langzeit-EKG (Tag = 9.00 - 21.00, Nacht = 23.00 - 6.00)</i>									
<i>Schlüssel</i>	H.R. (bpm.) 24h	H.R. (bpm.) Tag	H.R. (bpm.) Nacht	PNN 50 (%) 24h	PNN 50 (%) Tag	PNN 50 (%) Nacht	PNN 70 (%) 24h	PNN 70 (%) Tag	PNN 70 (%) Nacht
K1	80,4	82,4	66,8	3,53	2,75	4,49	0,86	0,61	1,07
K2	100	101	98,4	0,27	0,42	0,03	0,10	0,18	0,01
K3	71,4	70,0	71,3	2,88	2,94	2,28	0,52	0,72	0,20
K4	77,4	83,8	69,0	0,56	0,48	0,78	0,20	0,23	0,16
K5	77,0	84,4	67,1	3,18	3,51	2,35	0,99	1,14	0,63
K6	70,5	73,2	64,8	8,65	8,25	10,0	2,74	2,51	3,31
K7	85,4	93,5	73,3	0,75	0,59	0,90	0,22	0,19	0,22
K8	79,9	82,1	68,9	8,90	8,12	14,6	2,86	2,46	5,32
K9	73,7	79,3	68,5	1,07	1,14	0,71	0,32	0,39	0,15
K10	58,7	64,2	51,5	6,61	6,58	6,38	2,14	2,04	2,05
K11	75,0	87,3	63,6	8,02	3,14	9,81	5,79	2,17	6,96
K12	73,2	85,2	60,6	1,38	1,57	1,07	0,77	0,97	0,38
K13	64,0	72,5	55,8	10,7	4,59	17,7	6,40	2,31	11,4
K14	66,3	69,7	59,5	0,64	0,92	0,33	0,28	0,37	0,21
K15	59,5	62,7	53,9	3,10	0,54	8,31	1,26	0,26	3,42
Mittelwert	74,2	79,4	66,2	4,01	3,04	5,32	1,70	1,10	2,37
Standardabweichung	10,5	10,7	11,0	3,57	2,73	5,62	2,00	0,92	3,29
<i>Patienten</i>									
P1	105	112	96,6	0,45	0,39	0,60	0,18	0,20	0,13
P2	75,4	79,6	70,7	0,78	0,84	0,68	0,27	0,29	0,27
P3	87,8	93,0	80,2	0,32	0,20	0,59	0,09	0,10	0,08
P4	64,0	67,3	57,4	4,84	5,12	3,35	2,22	2,54	0,91
P5	94,1	98,5	88,4	0,32	0,42	0,30	0,09	0,15	0,05
P6	77,0	83,1	72,9	0,96	1,57	0,30	0,58	1,04	0,18
P7	102	107	95,9	4,56	3,70	4,80	2,23	1,01	3,68
P8	96,0	98,8	88,5	0,71	0,77	0,73	0,40	0,49	0,30
P9	63,9	69,9	59,9	28,8	24,01	31,7	15,8	11,7	18,4
P10	83,8	91,3	73,2	0,98	2,01	0,11	0,53	1,12	0,04
P11	79,0	81,4	73,8	2,01	3,00	0,58	1,20	1,75	0,37
P12	79,5	83,2	70,1	2,01	0,98	4,46	0,44	0,21	0,83
P13	87,8	100	72,7	2,14	1,62	1,59	0,56	0,45	0,40
P14	83,9	90,2	76,7	4,83	7,36	1,75	4,04	6,27	1,29
P15	96,1	102	88,4	1,11	1,15	1,27	0,63	0,69	0,62
Mittelwert	85,0	90,5	77,7	3,65	3,54	3,52	1,95	1,87	1,83
Standardabweichung	12,3	13,1	11,8	7,14	6,00	7,95	3,97	3,14	4,66

<i>Kontrollpersonen</i>	<i>Analyse im Zeitbereich Langzeit-EKG (Tag = 9.00 - 21.00, Nacht = 23.00 - 6.00)</i>								
<i>Schlüssel</i>	rMSSD (msec) 24h	rMSSD (msec) Tag	rMSSD (msec) Nacht	VarIndex (%) 24h	VarIndex (%) Tag	VarIndex (%) Nacht	ASDNN /5 (msec) 24h	ASDNN /5 (msec) Tag	ASDNN /5 (msec) Nacht
K1	21,9	21,0	24,2	2,04	2,08	2,01	44,3	46,4	43,2
K2	11,2	12,7	7,77	1,28	1,41	0,95	19,6	22,0	14,1
K3	21,8	21,6	20,5	1,88	1,79	1,76	30,6	31,0	30,1
K4	16,1	15,1	17,9	1,46	1,47	1,49	39,5	38,2	40,8
K5	23,2	23,5	21,4	2,12	2,33	1,73	54,0	53,1	53,8
K6	31,9	31,1	33,3	2,79	2,88	2,69	69,0	71,2	64,1
K7	15,2	14,3	16,2	1,47	1,50	1,42	36,9	35,2	38,1
K8	31,9	30,6	39,3	3,08	3,13	3,31	54,4	52,0	69,6
K9	18,3	17,9	17,9	1,63	1,69	1,53	41,9	42,2	37,5
K10	29,9	29,2	30,3	2,16	2,34	1,88	59,5	57,4	60,3
K11	36,6	25,1	39,5	2,37	1,94	2,38	50,0	48,5	45,0
K12	19,5	17,2	22,5	1,49	1,50	1,55	37,5	37,7	33,2
K13	45,5	27,1	62,6	2,60	2,09	3,27	64,0	53,0	80,0
K14	15,3	17,2	12,3	1,16	1,43	0,73	41,2	47,7	24,1
K15	24,3	17,2	34,6	1,54	1,25	2,09	53,8	46,7	64,9
Mittelwert	24,2	21,4	26,7	1,94	1,92	1,92	46,4	45,5	46,6
Standardabweichung	9,34	6,10	13,8	0,58	0,56	0,74	13,1	11,9	18,4
<i>Patienten</i>									
P1	13,1	12,9	13,2	1,53	1,63	1,40	23,9	25,1	19,9
P2	19,2	18,3	20,0	1,63	1,64	1,61	27,7	27,9	26,7
P3	14,1	12,1	17,8	1,45	1,32	1,74	18,1	18,0	17,8
P4	32,7	35,9	24,6	2,07	2,22	1,70	67,3	68,6	66,0
P5	14,8	15,9	14,0	1,67	1,83	1,50	20,1	20,0	20,0
P6	19,9	22,9	15,5	1,63	1,91	1,24	26,5	27,4	23,7
P7	31,5	27,5	34,8	3,22	3,48	2,55	28,3	27,0	27,3
P8	14,9	14,7	16,0	1,53	1,48	1,68	22,6	18,3	29,2
P9	59,0	50,5	61,5	4,34	4,23	4,35	77,7	71,6	80,9
P10	14,3	17,4	11,4	1,24	1,49	1,04	23,4	23,5	24,8
P11	24,2	27,6	19,0	1,84	2,21	1,38	27,2	31,3	22,5
P12	21,2	18,7	25,7	2,00	1,90	2,15	36,6	35,6	35,4
P13	18,5	16,3	19,0	1,82	1,72	1,70	36,0	31,0	39,9
P14	36,7	43,4	26,4	2,24	2,77	1,59	25,2	28,7	21,1
P15	17,7	17,3	19,0	1,70	1,74	1,76	21,0	19,4	24,0
Mittelwert	23,4	23,4	22,5	1,99	2,10	1,83	32,1	31,6	32,0
Standardabweichung	12,3	11,5	12,4	0,80	0,81	0,78	17,3	16,5	18,1

<i>Kontrollpersonen</i>							
<i>Analyse im Zeitbereich Langzeit-EKG (Tag = 9.00 - 21.00, Nacht = 23.00 - 6.00)</i>							
<i>Schlüssel</i>	<i>SDANN /5 (msec) 24h</i>	<i>SDANN /5 (msec) Tag</i>	<i>SDANN /5 (msec) Nacht</i>	<i>SD (msec) 24h</i>	<i>SD (msec) Tag</i>	<i>SD (msec) Nacht</i>	<i>Poincaré Graphik Form</i>
K1	143	106	93,6	152	117	112	Torpedo
K2	51,1	50,2	18,7	52,6	49,9	24,8	Komet
K3	53,4	41,4	49,5	63,3	52,2	58,5	Torpedo
K4	108	104	60,8	120	113	75,5	Komet
K5	106	51,9	65,4	118	75,0	87,0	Komet
K6	106	73,8	105	128	103	127	Komet
K7	109	63,4	46,1	115	71,6	63,9	Komet
K8	119	67,8	104	129	84,6	133	Komet
K9	96,0	92,4	47,3	104	102	63,0	Komet
K10	132	74,2	71,0	146	93,7	97,8	Komet
K11	152	114	54,2	166	125	74,7	Komet
K12	145	85,7	36,3	155	97,2	52,7	Komet
K13	145	104	49,4	163	116	99,4	Komet
K14	98,5	84,1	30,2	110	97,5	42,4	Torpedo
K15	108	91,3	43,7	124	105	81,9	Komet
Mittelwert	111	80,2	58,4	123	93,6	79,6	
Standardabweichung	30,3	22,3	25,7	32,8	22,8	30,6	
<i>Patienten</i>							
P1	61,8	46,2	36,5	66,0	53,1	41,9	Torpedo
P2	72,0	62,1	43,9	79,8	70,4	54,3	Torpedo
P3	58,8	42,8	36,5	61,9	46,3	42,4	Torpedo
P4	125	124	66,9	148	146	104	Komet
P5	52,3	46,4	30,7	57,6	51,2	38,7	Torpedo
P6	87,3	66,8	71,1	92,4	75,0	75,6	Torpedo
P7	43,4	32,1	20,5	52,3	42,3	34,8	Fächer
P8	61,8	57,3	34,5	68,1	61,7	49,5	Torpedo
P9	153	119	124	174	134	155	Komet
P10	83,7	45,1	20,3	85,7	50,5	33,5	Komplexe
P11	71,2	64,5	48,2	74,0	71,0	55,3	Torpedo
P12	80,0	51,5	46,4	86,7	62,0	58,6	Komet
P13	128	99,2	64,2	132	92,8	80,1	Komet
P14	82,5	74,0	28,1	87,7	78,3	35,7	Komplex
P15	76,8	66,7	64,1	80,6	70,4	69,3	Torpedo
Mittelwert	82,6	66,5	49,1	89,8	73,7	61,9	
Standardabweichung	30,6	27,5	26,5	34,9	30,3	32,5	

<i>Kontrollpersonen</i>	Analyse im Frequenzbereich Langzeit-EKG (Tag = 9.00 - 21.00, Nacht = 23.00 - 6.00)											
<i>Schlüssel</i>	TP (msec2) 24h	LFP (msec2) 24h	HFP (msec2) 24h	LFP% 24h	HFP% 24h	QLFHF 24h	TP (msec2) Tag	LFP (msec2) Tag	HFP (msec2) Tag	LFP% Tag	HFP% Tag	QLFHF Tag
K1	823	218	51,0	26,5	6,20	4,25	793	196	41,0	24,8	5,10	4,84
K2	265	70,0	21,0	26,5	7,80	3,41	339	89,0	29,0	26,4	8,60	3,07
K3	467	82	38,0	17,6	8,20	2,15	476	86,0	38,0	18,0	7,90	2,26
K4	755	266	37,0	35,1	4,90	7,14	672	217	36,0	32,3	5,30	6,07
K5	1570	673	93,0	43,0	5,90	7,26	1690	926	105	54,6	6,20	8,78
K6	2370	958	113	40,5	4,80	8,48	2490	948	119	38,1	4,80	7,97
K7	694	204	34,0	29,4	5,00	5,92	618	206	34,0	33,3	5,50	6,03
K8	1570	691	174	44,0	11,1	3,96	1460	720	166	49,4	11,4	4,33
K9	880	284	42,0	32,2	4,80	6,77	884	265	44,0	29,9	5,00	5,98
K10	1840	649	94,0	35,3	5,10	6,87	1600	536	103	33,4	6,40	5,19
K11	1190	468	121	39,2	10,2	3,85	1120	438	60,0	39,3	5,30	7,35
K12	553	133	33,0	24,1	6,00	3,51	467	120	23,0	25,7	4,90	5,21
K13	2280	691	188	30,3	8,20	3,69	1250	354	55,0	28,5	4,40	6,43
K14	638	185	17,0	29,0	2,60	11,1	967	322	22,0	33,3	2,20	14,8
K15	1410	327	54,0	23,2	3,80	6,05	916	168	30,0	18,3	3,20	5,68
Mittelwert	1150	393	74,0	31,7	6,31	5,63	1049	373	60,3	32,4	5,75	6,27
Standardabweichung	658	275	54,4	7,72	2,35	2,37	574	287	42,8	10,1	2,22	2,91
<i>Patienten</i>												
P1	500	117	21,0	23,3	4,20	5,58	683	146	23,0	21,4	3,40	6,30
P2	273	54,0	32,0	19,8	11,6	1,70	260	30,0	25,0	11,6	9,50	1,22
P3	102	22,0	18,0	21,8	17,2	1,27	97,0	20,0	12,0	20,9	11,9	1,76
P4	2150	560	72,0	26,1	3,40	7,76	1910	518	87,0	27,0	4,60	5,92
P5	134	19,0	13,0	13,9	9,70	1,44	130	19,0	13,0	14,6	9,80	1,49
P6	256	52,0	24,0	20,4	9,20	2,22	240	48,0	27,0	20,0	11,4	1,76
P7	510	109	51,0	21,4	10,0	2,15	560	101	39,0	18,0	6,90	2,61
P8	210	34,0	28,0	16,3	13,1	1,24	126	22,0	17,0	17,8	13,5	1,32
P9	3290	1140	352	34,7	10,7	3,25	2100	698	269	33,3	12,8	2,59
P10	310	81,0	16,0	26,1	5,20	5,03	363	73,0	15,0	20,2	4,20	4,78
P11	265	75,0	33,0	28,5	12,3	2,32	356	99,0	43,0	27,9	12,2	2,30
P12	641	164	33,0	25,6	5,20	4,95	646	153	29,0	23,7	4,50	5,26
P13	599	154	40,0	25,7	6,60	3,86	453	109	36,0	24,2	7,80	3,08
P14	259	54,0	72,0	20,8	28,0	0,74	316	56,0	94,0	17,8	29,8	0,60
P15	192	45,0	19,0	23,5	10,1	2,32	174	35,0	17,0	20,1	9,80	2,06
Mittelwert	646	179	54,9	23,2	10,4	3,06	561	142	49,7	21,2	10,1	2,87
Standardabweichung	884	298	84,2	5,03	6,13	1,99	615	197	65,6	5,43	6,40	1,82

<i>Kontrollpersonen</i>	Analyse im Frequenzbereich Langzeit-EKG (Tag = 9.00 - 21.00, Nacht = 23.00 - 6.00)											
<i>Schlüssel</i>	TP (msec2) Nacht	LFP (msec2) Nacht	HFP (msec2) Nacht	LFP% Nacht	HFP% Nacht	QLFHF Nacht	TP (msec2) 1.h	LFP (msec2) 1. h	HFP (msec2) 1.h	LFP% 1.h	HFP% 1.h	QLFHF 1.h
K1	1030	320	88,0	31,2	8,60	3,63	1560	361	156	23,2	10,0	2,31
K2	122	41,0	10,0	33,4	8,10	4,14	835	265	175	31,7	21,0	1,51
K3	588	100	39,0	17,0	6,60	2,59	733	146	55,0	19,9	7,50	2,65
K4	907	361	42,0	39,8	4,70	8,52	531	191	53,0	36,0	10,0	3,60
K5	1450	411	76,0	28,4	5,30	5,40	1450	846	109	58,2	7,50	7,76
K6	1840	880	107	47,8	5,80	8,19	3280	980	197	29,8	6,00	4,97
K7	744	190	34,0	25,5	4,60	5,58	1980	472	94,0	23,8	4,70	5,02
K8	2710	1020	296	37,5	11,0	3,43	3020	1630	342	53,9	11,3	4,76
K9	801	288	34,0	36,0	4,30	8,38	1500	358	66,0	23,9	4,40	5,42
K10	2071	779	91,0	37,6	4,40	8,55	3150	823	158	26,2	5,00	5,21
K11	1030	399	127	38,7	12,3	3,14	1170	393	118	33,6	10,1	3,33
K12	552	115	57,0	20,8	10,3	2,01	905	213	58,0	23,5	6,40	3,67
K13	3810	1260	380	33,2	10,0	3,32	2260	459	111	20,3	4,90	4,14
K14	252	65,0	12,0	25,8	4,60	5,62	975	207	24,0	21,2	2,50	8,63
K15	2540	762	114	30,0	4,50	6,70	879	204	56,0	23,2	6,40	3,64
Mittelwert	1360	466	100	32,2	7,01	5,28	1620	503	118	29,9	7,85	4,44
Standardabweichung	1040	382	104	7,95	2,79	2,32	923	406	80,4	11,7	4,43	1,90
<i>Patienten</i>												
P1	297	69,0	16,0	23,4	5,40	4,32	1280	191	32,0	14,9	2,50	5,97
P2	276	99,0	41,0	35,8	14,9	2,41	214	53,0	26,0	24,8	12,1	2,04
P3	127	27,0	37,0	21,2	29,0	0,73	376	63,0	30,0	16,8	8,00	2,10
P4	3080	677	58,0	22,0	1,90	11,7	3700	1380	247	37,4	6,70	5,60
P5	137	18,0	15,0	13,2	11,1	1,18	302	38,0	11,0	12,6	3,60	3,45
P6	239	58,0	20,0	24,5	8,50	2,90	299	32,0	44,0	10,7	14,7	0,73
P7	354	97,0	58,0	27,4	16,3	1,68	1030	155	42,0	15,0	4,10	3,69
P8	436	70,0	65,0	16,0	14,8	1,08	244	34,0	25,0	13,9	10,2	1,36
P9	3740	1490	374	39,9	10,0	3,99	2760	899	397	32,5	14,1	2,26
P10	389	113	20,0	29,1	5,10	5,66	430	105	21,0	24,4	4,90	5,00
P11	201	64,0	28,0	31,6	13,9	2,27	618	204	64,0	33,0	10,4	3,19
P12	587	172	46,0	29,3	7,90	3,71	452	151	47,0	33,4	10,4	3,21
P13	774	223	46,0	28,8	6,00	4,80	1040	264	2150	25,3	14,0	1,81
P14	199	47,0	49,0	23,4	24,8	0,95	1050	104	167	9,90	15,9	0,62
P15	250	67,0	27,0	26,6	10,6	2,51	256	41,0	20,0	16,0	7,80	2,05
Mittelwert	738	220	60,0	26,2	12,0	3,33	937	248	221	21,4	9,29	2,87
Standardabweichung	1100	387	88,4	6,92	7,35	2,77	1010	381	543	9,29	4,35	1,65

<i>Kontrollpersonen</i>	Katecholamine									
<i>Schlüssel</i>	Norad. (ng/l) v.U.	Norad. (ng/l) n.U.	Norad. (ng/l) Mittelwert vor nach	In (Norad. mittel)	Adr. (ng/l) v.U.	Adr. (ng/l) n.U.	Adr. (ng/l) Mittelwert vor nach	Dopa- min (ng/l) v.U.	Dopa- min (ng/l) n.U.	Dopamin (ng/l) Mittelwert vor nach
K1	173	143	158	5,06	41,0	48,0	44,5	5,00	4,00	4,50
K2	381	314	348	5,85	38,0	26,0	32,0	28,0	18,0	23,0
K3	78	40,0	59,0	4,08	13,0	25,0	19,0	11,0	17,0	14,0
K4	468	347	408	6,01	26,0	23,0	24,5	5,00	9,00	7,00
K5	104	52	78,0	4,36	42,0	24,0	33,0	17	14,0	15,5
K6	46,0	70,0	58,0	4,06	14,0	15,0	14,5	3,00	14,0	8,50
K7	173	172	173	5,15	24,0	43,0	33,5	47,0	23,0	35,0
K8	55,0	51,0	53,0	3,97	16,0	18,0	17,0	3,00	5,00	4,00
K9	168	118	143	4,96	42,0	35,0	38,5	17,0	47,0	32,0
K10	228	375	302	5,71	33,0	43,0	38,0	20,0	17,0	18,5
K11	40,0	29,0	34,5	3,54	37,0	29,0	33,0	5,00	12,0	8,50
K12	M	219	219	5,39	M	41,0	41,0	M	17,0	17,0
K13	147	156	152	5,02	25,0	43,0	34,0	18,0	25,0	21,5
K14	213	162	188	5,23	35,0	27,0	31,0	16,0	27,0	21,5
K15	155	70,0	113	4,72	25,0	25,0	25,0	10,0	4,00	7,00
Mittelwert	174	155	166	4,87	29,4	31,0	30,6	14,6	16,9	15,8
Standardabweichung	123	114	113	0,74	10,4	10,3	8,86	12,0	11,0	9,59
<i>Patienten</i>										
P1	1200	1161	1180	7,07	33,0	23,0	28,0	12,0	10,0	11,0
P2	1280	1343	1310	7,18	9,00	42,0	25,5	31,0	46,0	38,5
P3	290	586	438	6,08	11,0	24,0	17,5	22,0	18,0	20,0
P4	99,0	83,0	91,0	4,51	21,0	30,0	25,5	34,0	22,0	28,0
P5	425	364	395	5,98	36,0	35,0	35,5	10,0	5,00	7,50
P6	237	273	255	5,54	45,0	37,0	41,0	10,0	31,0	20,5
P7	413	479	446	6,10	21,0	26,0	23,5	15,0	7,00	11,0
P8	235	225	230	5,44	19,0	17,0	18,0	13,0	5,00	9,00
P9	281	237	259	5,56	32,0	17,0	24,5	1,00	18,0	9,5
P10	341	303	322	5,77	38,0	38,0	38,0	24,0	13,0	18,5
P11	82,0	78,0	80,0	4,38	28,0	17,0	22,5	10,0	15,0	12,5
P12	615	532	574	6,35	16,0	30,0	23,0	21,0	10,0	15,5
P13	180	194	187	5,23	18,0	16,0	17,0	12,0	5,00	8,50
P14	1240	M	1240	7,12	47,0	M	47,0	59,0	M	59,0
P15	414	439	427	6,06	19,0	25,0	22,0	6,00	19,0	12,5
Mittelwert	489	450	496	5,89	26,2	26,9	27,2	18,7	16,0	18,8
Standardabweichung	411	375	411	0,84	11,8	8,68	9,04	14,4	11,5	13,9

Patienten	Diagnosen und NYHA									
	Schlüssel	DCM	ICM	art. Hyp.	Dm	Z.n. HI	Z.n. Bypass-OP	Klappenfehler	Niereninsuff.	NYHA
P1	1									2
P2	1							1		3,5
P3			1		1			1		3,5
P4	1							1		2
P5	1				1					2
P6	1					1				3,5
P7			1	1		1	1			2
P8	1			1						2,5
P9			1			1				1
P10	1			1						2
P11	1								1	3
P12	1									2
P13			1			1	1			2,5
P14			1	1		1	1			4
P15	1									2
Summe	10	5	4	2	2	5	3	3	1	
Prozent	67	33	27	13	13	33	20	20	7	

Patienten	Medikation							
	Schlüssel	ACE - H. Einheiten	Diuretika Einheiten	Nitro Einheiten	Ca 2+ -Antag., Clonidin und Dihydralazin Einheiten	Digitalis Einheiten	Med.-summe	Medikamentensumme gegen Maximal
P1	3	4	4	4	4,5		15,5	0,48
P2		10	4	4		1	15	0,50
P3	1	7	4	4	5	1	18	0,40
P4	1	4	4	4	2		11	0,63
P5	6	3	5,5	9	9	2	25,5	0,15
P6	2	4	4	4	3,5	1	14,5	0,52
P7	1	7	5,5	2	2		15,5	0,48
P8	1	6	3	3		1	11	0,63
P9	2	6	5,5	1,5	1,5		15	0,50
P10	2	3	4	4	9		18	0,40
P11	4	2	4	4	8	0,5	18,5	0,38
P12	2	2,5	4	4	3	2	13,5	0,55
P13	3	3	4	4	2	2	14	0,53
P14	3	3	5	5	3	2	16	0,47
P15	2	5	6	6		2	15	0,50
Einheiten Definition	1 Einheit = 25 mg Captopril = 5 mg Enalapril = 5 mg Quinapril = 5 mg Ramipril	1 Einheit = 40mg Furosemid = 6mg Piretanid = 20mg Xipamid = 50mg Triamteren = 25mg Hydrochlorothiazid = 5mg Amilorid = 50mg Spironolacton	1 Einheit = 8 mg Molsidomin = 40 mg ISMN = 120 mg ISDN	1 Einheit = 10mg Nifedipin = 60 mg Diltiazem = 80 mg Verapamil = 25 mg Dihydralazin = 0,15 mg Clonidin	1 Einheit = 0,1 mg Digoxin = 0,07 mg Digitoxin		Maximal 30 = 0 % Minimal 0 = 100 %	

<i>Patienten</i>	Hämodynamik							
<i>Schlüssel</i>	LVSWI -	LVSWI -	PCP - Ruhe	PCP -Belast.	CI - Ruhe	CI - Belast.	FS in %	LVEDd in cm
P1	40,0	67,1	4	14	2,38	4,05	23	5,10
P2	27,2	30,5	27	30	2,59	3,50	15	8,80
P3	30,7	33,7	5	10	2,53	3,45	18	6,50
P4	19,2	37,4	38	11	1,56	3,39	10	7,25
P5	50,7	71,1	8	24	3,31	6,81	29	6,80
P6	45,5	60,6	8	7	3,05	4,41	M	6,20
P7	30,8	33,0	9	22	3,17	4,48	21	5,50
P8	55,4	72,7	5	15	3,39	5,29	15	7,60
P9	40,8	43,2	9	20	2,49	3,67	23	7,09
P10	52,3	105	10	20	3,74	9,89	28	5,40
P11	58,0	66,1	9	32	4,26	7,54	11	7,30
P12	39,0	33,9	25	33	3,69	7,28	20	7,49
P13	34,0	44,1	4	17	2,33	4,19	19	6,80
P14	15,3	30,5	27	30	1,36	3,50	8	7,50
P15	18,8	24,7	4	22	2,54	4,05	14	8,08
Mittelwert	37,2	50,2	12,8	20,4	2,83	5,03	18,1	6,89
Normalwert	45	70	7	12	4	6	35	4

<i>Patienten</i>	Score (Berechnet aus dem Mittelwert aus 4-NYHA/4, Mittelw. Hämodynamik, Mittelw. Echo und Med.-s. gegen Max.)												
<i>Schlüssel</i>	4 - NYHA / 4	LVSWI - Ruhe gegen Normalwert	LVSWI - Belast. gegen Normalwert	1 / PCP - Ruhe gegen Normalwert	1 / PCP - Belast. gegen Normalwert	CI - Ruhe gegen Normalwert	CI - Belast. gegen Normalwert	Mittelwert Hämodynamik	FS gegen Normalwert	1 / LVEDd gegen Normalwert	Mittelwert Echo.	Med. summe gegen Max.	Score
P1	0,5	0,9	1,0	1,8	0,9	0,6	0,7	1,0	0,7	0,8	0,7	0,48	0,66
P2	0,1	0,6	0,4	0,3	0,4	0,6	0,6	0,5	0,4	0,5	0,4	0,50	0,39
P3	0,1	0,7	0,5	1,4	1,2	0,6	0,6	0,8	0,5	0,6	0,6	0,40	0,48
P4	0,5	0,4	0,5	0,2	1,1	0,4	0,6	0,5	0,3	0,6	0,4	0,63	0,52
P5	0,5	1,1	1,0	0,9	0,5	0,8	1,1	0,9	0,8	0,6	0,7	0,15	0,57
P6	0,1	1,0	0,9	0,9	1,7	0,8	0,7	1,0	M	0,6	0,6	0,52	0,57
P7	0,5	0,7	0,5	0,8	0,5	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,48	0,58
P8	0,4	1,2	1,0	1,4	0,8	0,8	0,9	1,0	0,4	0,5	0,5	0,63	0,63
P9	0,8	0,9	0,6	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6	0,50	0,64
P10	0,5	1,2	1,5	0,7	0,6	0,9	1,6	1,1	0,8	0,7	0,8	0,40	0,69
P11	0,3	1,3	0,9	0,8	0,4	1,1	1,3	1,0	0,3	0,5	0,4	0,38	0,50
P12	0,5	0,9	0,5	0,3	0,4	0,9	1,2	0,7	0,6	0,5	0,6	0,55	0,57
P13	0,4	0,8	0,6	1,8	0,7	0,6	0,7	0,9	0,5	0,6	0,6	0,53	0,58
P14	0,0	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,6	0,4	0,2	0,5	0,4	0,47	0,31
P15	0,5	0,4	0,4	1,8	0,5	0,6	0,7	0,7	0,4	0,5	0,4	0,50	0,54
Mittelwert	0,31	0,83	0,72	0,9	0,71	0,71	0,84	0,79	0,52	0,59	0,56	0,48	0,55

X Anhang II

10.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Hamburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Herzfrequenzvariabilität
und endogener Katecholaminspiegel
bei terminaler Herzinsuffizienz

in der Abteilung für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie des Universitätskrankenhauses Eppendorf unter Anleitung von Prof. Dr. W. Rödiger selbständig durchgeführt habe und keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion gestellt, noch die vorgelegte Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Tübingen, den 1.9.1999

Rüdiger Darsow

10.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. Rödiger möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken und für die hilfreiche Begleitung während der Entstehung der Arbeit.

Den Mitarbeitern der Cardiochirurgischen Ambulanz und Herrn Irrgang danke ich für die Assistenz und Hilfe in technischen Fragen und Problemen.

Für die große Hilfe und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit danke ich meinen Freunden und meiner Familie. Meinem Vater und meiner Mutter, die mir in vielfältiger Weise halfen, gilt mein besonderer Dank.

10.3 Lebenslauf

Name: Rüdiger Darsow
Geburtsdatum: 14. September 1966
Geburtsort: Mannheim-Neckerau
Familienstand: Ledig
Adresse: Kirschenweg 3
72076 Tübingen

Schulbildung

1973 - 1977 Grundschule Weusthoffstraße in Hamburg-Harburg
1977 - 1986 Friedrich-Ebert-Gymnasium in Hamburg-Harburg
1984 Schüleraustausch River East Collegiate, Winnipeg, Canada
Juni 1986 Schulabschluß und Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

1986 - 1988 Ambulante Alten- und Krankenpflege,
Sozialstation Hamburg-Harburg, Träger: Deutsches Rotes Kreuz

Berufliche Ausbildung

WS 1988 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Hamburg
1990 Ärztliche Vorprüfung
1991 Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
1992 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1995 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1996 Praktisches Jahr: Anästhesie in Knoxville, Tennessee, USA;
Innere Medizin in St. Gallen, Schweiz und Chirurgie in
Hamburg
1996 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1997 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesie der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
seit 1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Anästhesie der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen