

Aus der Medizinischen Klinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Autonome Modulation von Sinusknoten, AV-
Knoten und ventrikulärer Repolarisation von
Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu
Gesunden**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Peter Voigtländer

aus Sinzing

Würzburg, Januar 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Meesmann

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Voelker

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2004

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	
1. Einleitung	1
1.1 Historischer Rückblick zur Herzfrequenzvariabilität..	1
1.2 Physiologische Grundlagen der Herzinnervation.....	2
1.3 Klinische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität	4
1.4 Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität.....	8
1.5 Bisherige Ergebnisse.....	13
1.5.1 Herzfrequenzvariabilität bei jungen Gesunden	13
1.5.2 Herzfrequenzvariabilität im Alter.....	14
1.5.3 Herzfrequenzvariabilität bei Herzinsuffizienz.....	17
1.6 Ziel der Arbeit.....	22
2. Methodik.....	24
2.1 Patientenkollektiv	24
2.1.1 Gesunde Probanden.....	24
2.1.2 Herzinsuffiziente Patienten	25
2.2 Untersuchungsaufbau und Rahmenbedingungen.....	26
2.2.1 Aufzeichnung und Speicherung des hochauflösenden EKG.....	26

2.2.2 Polysomnographische Aufzeichnung und Speicherung.....	27
2.3 Datenanalyse.....	29
2.3.1 Analyse der Drei-Kanal-EKG-Aufzeichnung.....	29
3. Ergebnisse.....	41
3.1 Vergleich der autonomen Modulation von Sinus - und AV – Knoten zwischen älteren und jüngeren Probanden	41
3.1.1 Zeitbereichsanalysen	41
3.1.2 Frequenzbereichsanalysen.....	47
3.2 Vergleich der autonomen Modulation der ventrikulären Repolarisation von älteren mit jüngeren Probanden ..	58
3.2.1 Zeitbereichsanalysen	58
3.2.2 Frequenzbereichsanalysen.....	63
3.3 Autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten bei Patienten mit Herzinsuffizienz	66
3.4 Autonome Modulation der ventrikulären Repolarisation bei Herzinsuffizienten.....	74
4. Diskussion	76
4.1 Bewertung der Ergebnisse	76
4.2 Altersabhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität	79
4.3 Autonome Modulation bei Herzinsuffizienz.....	83

4.3.1 Autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten bei chronischer Herzinsuffizienz	83
4.4 Autonome Modulation der ventrikulären Repolarisation bei Herzinsuffizienten.....	88
4.5 Einschränkungen der Studie.....	90
5. Zusammenfassung	93
6. Literaturverzeichnis	96
7. Abbildungsverzeichnis	113
8. Tabellenverzeichnis	115
9. Abkürzungsverzeichnis.....	116
Danksagung.....	
Lebenslauf.....	

1. Einleitung

1.1 Historischer Rückblick zur Herzfrequenzvariabilität

Puls und Herzschlag beschäftigten die Wissenschaftler schon von altersher. Schon in Keplers "Astronomie III" wird beschrieben, die Pulsfrequenz des Weibes sei höher als die des Mannes. Nitsch (1849), Steffen (1870), Landois (1872) und Mackenzie (1904) befassten sich näher mit diesem Tatbestand und führten ihn vorwiegend auf die unterschiedliche Körpergrösse der Geschlechter zurück.

Gruetzmann (1831) und Suchier (1843) beobachteten eine abnehmende Herzfrequenz während des Schlafes. In seinen plethysmographischen Untersuchungen fand Howell (1897) sich wiederholende Schwankungen der Herzfrequenz in Intervallen von annähernd einer Stunde, die er als "leichten Schlaf" bezeichnete. Eine erhöhte Variabilität der Herzfrequenz während der Traumphasen wurde von Jouvett (1960), Kamiya (1961), Snyder et al (1964) und Saletu et al (1973) näher beschrieben.

Samaan führte 1934 erstmals Änderungen der Herzfrequenz auf Änderungen des Sympathiko- bzw. Parasympathikotonus zurück.

Vor allem wegen der zunehmenden konkreten klinischen Bedeutung befassten sich in den letzten Jahrzehnten viele Studien aus verschiedenen Fachbereichen mit der Herzfrequenzvariabilität.

1.2 Physiologische Grundlagen der Herzinnervation

Das Herz kann als rhythmisch arbeitende Pumpe in Form eines komplex aufgebauten Hohlmuskels angesehen werden.

Die Erregung des Herzens erfolgt normalerweise durch dessen übergeordneten "Schrittmacher", dem Sinusknoten. Dieses ca. 2 cm lange Muskelgeflecht liegt im rechten Vorhof des Herzens an der Einmündung der Vena cava superior. Durch die Fähigkeit zur Spontandepolarisation lässt der Sinusknoten das Herz beim Gesunden mit einer Frequenz von 60-80/min schlagen.

Der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), der am Boden des rechten Vorhofs in Septumnähe liegt, stellt das sekundäre Erregungsbildungszentrum des Herzens dar. Dessen spontane Erregungsfrequenz liegt bei 40-60/min. Er hat eine Art

Ventilfunktion und reguliert die Geschwindigkeit der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Kammern, wobei am AV-Knoten in der Regel eine Verzögerung der Erregungsausbreitung von ca. 0,1 sec entsteht.

Vom Sinusknoten breitet sich physiologischerweise die Erregung über beide Vorhöfe auf den AV-Knoten aus und gelangt über das Hische Bündel mit seinen beiden Schenkeln zu den Purkinje-Fasern, die die Erregung auf das Kammermyokard übertragen. Im Kammermyokard breitet sich der Reiz von innen nach außen und von spitzennahen Bereichen zur Basis aus.

Die Eigenrhythmik des Herzens wird von beiden Ästen des autonomen Nervensystems (ANS), dem Sympathikus und dem Parasympathikus modifiziert. Diese Beeinflussung der "Autonomie" des Herzens ist u.a. notwendig, um die Herzfähigkeit an einen wechselnden Bedarf, z.B. an körperliche Belastung, anzupassen.

Sympathikus und Parasympathikus sind am Herzen Gegenspieler. Der Sympathikus erhöht die Herzfrequenz (*positiv chronotrope* Wirkung), verkürzt die Überleitungszeit der Erregung von den Vorhöfen auf die Kammern (*positiv dromotrope* Wirkung) und erhöht die Herzmuskelkraft (*positiv inotrope* Wirkung). Der Parasympathikus wirkt

dementsprechend negativ chronotrop, negativ dromotrop und negativ inotrop. Sympathische und parasympathische Nervenfasern sind an den verschiedenen für die Erregungsausbreitung verantwortlichen Herzregionen unterschiedlich stark repräsentiert. Ebenso variiert die Empfindlichkeit der einzelnen Herzregionen für Effekte der autonomen Neuromodulatoren. Die rechten vagalen und sympathischen Nervenfasern beeinflussen den Sinusknoten deutlich stärker als den AV-Knoten. Der AV-Knoten wird vornehmlich durch die linken sympathischen und vagalen Fasern beeinflusst, wobei der sympathoadrenerge Einfluss hier überwiegt. Am Sinusknoten dominiert der vagale Einfluss gegenüber dem sympathischen im Sinne eines akzentuierten Antagonismus, was bedeutet, dass die Wirkung des vagalen Impulses mit dem Hintergrundtonus des Sympathikus wächst. Das Ventrikulmyokard, hier insbesondere seine Refraktärzeit, wird stärker durch den Sympathikus als den Vagus beeinflusst (26, 47, 69, 72, 76).

1.3 Klinische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität

Die vom Sinusknoten ausgehende elektrophysiologische Erregungsausbreitung am Herzen erzeugt an der Körperoberfläche variierende Potentiale, die wir im

Elektrokardiogramm nach Einthoven (1885) quantitativ erfassen.

Der zeitliche Abstand zweier aufeinanderfolgender Herzzyklen entspricht der Dauer eines PP-Intervalls, da normalerweise der Herzschlag vom Sinusknoten ausgeht, dessen Depolarisation im EKG der P-Welle entspricht. Üblicherweise wird als Dauer eines Herzzyklus aber die Dauer eines RR-Intervalls als Abstand zweier aufeinanderfolgender QRS-Komplexe herangezogen. Die QRS-Komplexe sind wegen ihrer größeren Amplitude und wegen der steileren Anstiegsflanke deren Beginns im Vergleich zur langsam ansteigenden P-Welle leichter zu erkennen.

Bereits im 18. Jahrhundert wurde die atemsynchrone Änderung der Pulsfrequenz erkannt, die man heute als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet. In diesen Zeitraum fällt auch die Entdeckung der atemsynchronen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes (Stephen Hales 1773).

Misst man die Dauer der aufeinanderfolgenden Herzzyklen über einen längeren Zeitraum, so zeigen sich Schwankungen der Herzzyklusdauer innerhalb verschiedener Zeitskalen. Eine variierende Herzfrequenz zeigt sich nicht nur im Vergleich

über mehrere Stunden, wie z.B. zwischen Tag und Nacht. Auch innerhalb weniger Sekunden bestehen unterschiedliche RR-Intervallauern von Herzzyklus zu Herzzyklus. Ähnlich wie der arterielle Blutdruck oder die Körpertemperatur unterliegt auch die Herzfrequenzvariabilität einem circadianem Rhythmus. Während des Nachtschlafes kommt es z.B. zu einer Zunahme der Parasympathikusaktivität bei gleichzeitiger Abnahme des Sympathikotonus, wohingegen während der Aufwachphase der Sympathikotonus überwiegt.

Klinisch wurde der Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV) lange Zeit wenig Beachtung geschenkt, was wohl auch an den damals noch wenig entwickelten modernen Methoden der elektronischen Datenverarbeitung lag. Erstmals klinische Bedeutung gewann die Herzfrequenzvariabilität auf dem Gebiet der Geburtshilfe (11, 12, 59, 70, 75), wo mittels Kardiotokographie eine Korrelation der Fluktuation der fetalen Herzfrequenz mit der fetalen Vitalität nachgewiesen werden konnte. Die Kardiotokographie ist noch heute das wichtigste Verfahren zur Beurteilung der präpartalen Vitalität des Säuglings.

Mittlerweile befassten sich viele Studien mit der beeinträchtigten Herzfrequenzvariabilität bei verschiedensten Krankheitsbildern in vielen Fachbereichen. Einer der wichtigsten kardiologischen klinischen Bezüge der

Herzfrequenzvariabilität konnte 1987 durch *Kleiger* hergestellt werden, der die Standardabweichung der normalen RR-Intervalle als unabhängigen Prognosefaktor bei Patienten nach Myokardinfarkt darstellen konnte (2, 67, 22, 27, 3, 50).

Bei Patienten, die vom plötzlichen Herztod bedroht sind, kann heute zur Risikostratifizierung eine Kombination aus Analyse der Herzfrequenzvariabilität, des Spätpotentials und des Arrhythmieprofils eingesetzt werden.

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität wurde auch bei vielen anderen Krankheitsbildern wie zum Beispiel der arteriellen Hypertonie, bei Z.n. Reanimation oder bei der diabetischen autonomen Neuropathie beobachtet (35). Bei frisch Operierten und bei starken Rauchern findet man ebenfalls eine reduzierte HFV. Bei Herztransplantierten kann die reduzierte HFV Hinweise auf eine Abstossungsreaktion liefern (3).

Auch im neurologischen Fachgebiet wurde bei verschiedenen Erkrankungen eine veränderte Herzfrequenzvariabilität gefunden. Genauer untersucht wurden Patienten in der Akutphase mit einem Schlaganfall (33, 36, 46). Ähnlich wie bei den Myokardinfarktpatienten kann das Ausmass der beeinträchtigten Herzfrequenzvariabilität bei dieser Patientengruppe als prognostischer Faktor herangezogen

werden. Zur routinemässigen Anwendung im klinischen Alltag liegen hier allerdings noch zu wenige Daten vor.

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität wurde ausserdem bei Patienten mit Guillain-Barre-Syndrom, bei Morbus Parkinson-Patienten (21), bei Narkolepsie-Patienten (20) und bei Patienten mit Multipler Sklerose (24) gefunden.

Der Zusammenhang zwischen Atmungs- und Herzfrequenz wurde vom Experimentalphysiologen und Theologen Hales Ende des 18. Jahrhunderts erstmals genauer untersucht. Er erfasste den Zusammenhang zwischen Höhe des arteriellen Blutdrucks, des Atemzyklus und Länge der einzelnen Herzschlagintervalle.

Der wechselnde Einfluss des vegetativen Nervensystems ist am Beispiel der respiratorischen Sinusarrhythmie genauer untersucht (1, 7, 71), deren Ausmass in direkter Beziehung zur efferenten parasymphatischen Innervation steht.

1.4 Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität

Die Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität können in drei Gruppen unterteilt werden:

- a) *Zeitbereichsanalysen*
- b) *Frequenzbereichsanalysen*
- c) *Nichtlineare Dynamik*

Grundlage für alle drei Verfahren ist eine längere möglichst artefaktfreie EKG-Aufzeichnung. Da Signale mit geringerer Amplitude wie zum Beispiel die P-Welle bei geringen artefaktbedingten Störungen oft nicht mehr zu erkennen sind, bezieht man sich bei der Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf die RR-Intervalle. Bei allen Verfahren wird zunächst die Dauer aller normalen RR-Intervalle berechnet, also die Intervalle zwischen normalen Sinusschlägen. Extrasystolen werden ausgeschlossen, da sie die Ergebnisse verfälschen würden. Nach der Berechnung der Dauer aller normalen RR-Intervalle erfolgt dann die weitere Analyse der Variabilität der erhaltenen Intervalle auf unterschiedliche Weise.

a) Bei den *Zeitbereichsanalysen* werden mit Hilfe von statistischen Berechnungen allgemeine Aussagen über das Ausmass der Herzfrequenzvariabilität gemacht. Die Standardabweichung der normalen RR-Intervalle (SDNN) über 24 Stunden dient zum Beispiel als Mass der Gesamtvariabilität und beinhaltet Schwankungen über kürzere sowie weiter auseinander liegende Zeiträume. Zum Erfassen

von langfristigen Schwankungen berechnet man die Standardabweichung der über 5-Minuten-Intervalle gemittelten normalen Zykluslängen (SDANN). Die kurzfristige Variabilität der normalen RR-Intervalle erfasst man durch die Berechnung des Mittelwertes der innerhalb von 5-Minuten-Intervallen gebildeten RR-Intervall-Standardabweichungen (SDANNindex).

Andere Parameter untersuchen kurzfristige Schwankungen, indem sie Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden Herzzyklen berücksichtigen.

Durch den pNN50, der dem prozentualen Anteil derjenigen Differenzen > 50 ms aufeinanderfolgender RR-Intervalle entspricht, kann der vagale Tonus abgeschätzt werden. Ein hoher pNN50-Wert gilt als Zeichen für einen hohen vagalen Tonus, da der Einfluss der vagalen Aktivität schneller vermittelt wird als die des Sympathikus (57, 13).

b) Bei den *Frequenzbereichsanalysen* wird ein Signal als Funktion der Frequenz wiedergegeben. Dazu erfolgt zunächst die Umwandlung des Punktprozesses der RR-Intervalle in ein gleichbleibendes Signal, das sich aus verschiedenen wiederkehrenden Schwingungen zusammensetzt. Mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation wird dieses Signal in seine

einzelnen Frequenzkomponenten zerlegt, deren Anteil am gesamten Signal als Amplitude gegen die Frequenz aufgetragen wird (5).

Das Leistungsdichtespektrum des Ausgangssignals erhält man beim Auftragen der Grösse der Frequenzen auf der x-Achse gegen das Quadrat der jeweils berechneten Amplituden auf der y-Achse.

Mit der Fast-Fourier-Transformation lassen sich bei ausreichend langen EKG-Aufzeichnungen vier verschiedene Frequenzkomponenten unterscheiden:

- unter 0,0033 Hz : ULF-Bereich ("ultra low frequency")
- 0,0033 - 0,04 Hz : VLF-Bereich ("very low frequency")
- 0,04 - 0,15 Hz : LF-Bereich ("low frequency")
- 0,15 - 0,40 Hz : HF-Bereich ("high frequency")

Den verschiedenen Frequenzkomponenten werden ätiologisch bestimmte physiologische Phänomene zugeordnet.

Der stark niederfrequente Bereich (ULF- und VLF-Komponente) soll vor allem durch humorale, vasomotorische und themoregulatorische Einflüsse zustandekommen. Die LF-Komponente reflektiert sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivität des ANS. Der HF-Bereich scheint

hingegen allein durch respiratorisch bedingte Modulation der parasymphatischen Aktivität vermittelt zu werden (57).

Eine Reihe weiterer bekannter Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index, arterieller Blutdruck, Kaffee- oder Alkoholkonsum sowie Zigarettenrauch beeinflussen die Herzfrequenzvariabilität (13).

Einige Studien belegen, dass die Herzfrequenz und ihre Variabilität auch von genetischen Faktoren mitbestimmt werden. Auf dem Chromosom 3 von Ratten konnte ein Genort nachgewiesen werden, der die Herzfrequenz direkt beeinflusst (37).

c) Das Teilgebiet der *nichtlinearen Dynamik* bietet vielversprechende Ansätze zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht ausführlich eingegangen werden kann. Skinner et al (37) konnten zum Beispiel tierexperimentell das Auftreten von Kammerflimmern nach myokardialer Ischämie für kurze Zeit vorhersagen. Weitere Verfahren wie die Bestimmung der fraktalen Dimension des Herzschlags, 1/f-Fluktuationen, "return maps" und "Phase plane plots" sind weitere Verfahren, die einen Beitrag zur differenzierten Analyse der Herzfrequenzvariabilität und ihrer Bedeutung liefern können.

Weitere Untersuchungen sind auf diesem Gebiet erforderlich und teils bereits im Gange, um Methoden der nichtlinearen Dynamik in die klinische Kardiologie einfließen zu lassen (32, 74).

1.5 Bisherige Ergebnisse

1.5.1 Herzfrequenzvariabilität bei jungen Gesunden

Ziel dieser Reihe von Untersuchungen war es zunächst, die tierexperimentellen Befunde, dass sich die kardiale autonome Modulation in prinzipiell funktionell getrennte Zweige untergliedern läßt, auch am Menschen zu überprüfen.

Zunächst konnte durch nächtliche stationäre EKG-Aufzeichnungen bei jungen gesunden Männern gezeigt werden, dass die autonome Modulation von Sinus- und AV-Knoten prinzipiell voneinander unabhängig sein kann (39). Während Herzfrequenzspitzen zeigte das PQ-Intervall kein uniformes Verhalten. Das PQ-Intervall verkürzte sich, blieb unverändert oder verlängerte sich. Änderungen des PQ-Intervalls entsprechen den Änderungen in der AV-Überleitungszeit. Diese spiegelt sowohl die passiven Eigenschaften (Erholungseigenschaften, Refraktärphase) des AV-Knotens als auch die Beeinflussung der AV-Überleitung durch Sympathikus und Parasympathicus wieder. Hinsichtlich

der passiven Eigenschaften des AV-Knotens besteht bei einem verkürzten PP-Intervall eine längere Refraktärzeit des AV-Knotens und verlängert dadurch das PQ-Intervall. Das bedeutet, es gibt eine umgekehrte Relation zwischen RP- (Refraktionszeit) und PQ-Intervallen. Dem kann durch eine aktive Mitinnervation des Sympathikus oder durch ein Zurückkehren des vagalen Tonus im AV-Knoten entgegenwirkt werden. Bei kürzerem PP-Intervall können also gleichlange oder kürzere PQ-Intervalle resultieren. Der Nettoeffekt auf das PQ-Intervall hängt letztlich von der relativen Stärke dieser Effekte ab.

Dieses prinzipiell unabhängige Verhalten der PQ-Zeit gegenüber der Verkürzung des PP-Intervalls belegt eine unabhängige autonome Modulation von Sinus- und AV-Knoten beim jungen gesunden Menschen (39).

Ein Grund für die unterschiedliche AV-Knotenbeeinflussung während Sinusknotenaktivierung könnte die unterschiedliche Innervation von Sinus- und AV-Knoten sein.

1.5.2 Herzfrequenzvariabilität im Alter

Eine abnehmende Gesamt-HRV im Alter ist durch mehrere Studien nachgewiesen und allgemein akzeptiert (15, 29, 52, 73, 60). Einer ursächlichen Abklärung der Änderung der Herzfrequenzvariabilität im Alter kann möglicherweise eine

grosse Bedeutung zugemessen werden. Die HRV ist nicht nur ein Prediktor für subsequente Mortalität bei Postinfarktpatienten, sondern könnte auch in der allgemeinen Bevölkerung als Mortalitätsprediktor eingesetzt werden (68).

Altern ist assoziiert mit abnehmender parasymphathischer Kontrolle der Herzfrequenz. Dies wird zum Beispiel durch eine Abnahme der respiratorischen Sinusarrhythmie und eine abnehmende bradykarde Antwort auf das Valsalva-Manöver deutlich. Häufigeres Vorkommen von vagovasalen Synkopen bei Jüngeren spiegelt den erhöhten parasymphathischen Einfluss wider (42). Eine reduzierte Antwort des Herzens auf sympathische Aktivität oder/und eine Abnahme des vagalen Einflusses im Alter sind möglicherweise ein Schutz vor vagovasalen Synkopen. Es konnte gezeigt werden, dass im Alter die Herzfrequenz auf körperliche Belastung hin und bei β -adrenerger Stimulation weniger ansteigt als bei Jungen.

Unter Belastung kommt es bei Älteren zu einer Abnahme der Power im Respirations-Frequenzbereich (0,2-0,3 Hz) und im Niedrigfrequenzbereich (0,04-0,12 Hz). In Ruhe und bei Änderung der Körperlage zeigt sich bei den Älteren im Vergleich mit den Jungen kein Unterschied der Balance zwischen Hoch- und Niedrigfrequenzbereich (14, 42, 55).

Interessante Ergebnisse lieferten Untersuchungen über den Einfluss des Alters auf das Verhältnis zwischen Respiration und Herzfrequenz und deren autonome Regulation (16, 40, 60). Hohes Alter ist im Vergleich zu geringerem Alter assoziiert mit langsamerer und variablerer Atmung bei unbeeinflusstem respiratorischem Flussvolumen. Eine pharmakologische Blockade sowohl des sympathischen als auch des parasympathischen Nervensystems hat keinen Einfluss auf die Atmung, eliminiert aber die altersbedingten Unterschiede in der HRV.

Dies lässt den Schluss zu, daß β -adrenerger sympathischer und muskarinischer parasympathischer autonomer Input die Ruhe-Respirationsrate oder altersbedingte Unterschiede nicht ausschlaggebend beeinflussen, aber verantwortlich für die altersbedingten Änderungen in der HRV sind.

Die 'intrinsische' Herzfrequenz nimmt nach pharmakologischer Blockade sowohl des sympathischen als auch parasympathischen NS allerdings ab. Das bedeutet, dass die altersbedingte Änderung der Herzfrequenz nicht allein durch parasympathische und sympathische Einflüsse entsteht (14).

Simpson (57) fand eine unveränderte HRV im Alter im Liegen und eine geringere HF-Antwort bei gesunden Alten

gegenüber gesunden Jungen im Stehen. Diese wird vor allem auf eine reduzierte Barorezeptorantwort im Alter zurückgeführt, die möglicherweise mit einer altersbedingten Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes und einer Abnahme der peripheren Gefäßkapazität zu erklären ist. Als weitere Ursache könnte die im Alter verminderte Aktivität der muscarinergen Rezeptoren des Sinusknotens eine Rolle spielen.

Als übereinstimmendes Gesamtergebnis der bisherigen Studien ist eine im Alter abnehmende Gesamt-HRV festzuhalten, wobei der parasympathische Einfluss mehr abnimmt als der sympathische. Bei Frauen scheint die parasympathische Funktion im Alter besser erhalten zu sein als bei Männern (55).

1.5.3 Herzfrequenzvariabilität bei Herzinsuffizienz

Unter Herzinsuffizienz versteht man eine Funktionsstörung des Herzens, welche dazu führt, dass der Organismus unzureichend mit Blut versorgt wird.

Ursächlich für das Auftreten einer Herzinsuffizienz sind am häufigsten die koronare Herzerkrankung, die arterielle Hypertonie, Erkrankungen der Herzklappen und die dilatative Kardiomyopathie zu nennen. Bei der dilatativen Kardiomyopathie, die ätiologisch noch nicht geklärt ist und

teilweise familiär gehäuft auftritt, besteht eine Vergrößerung der Herzhöhlen mit eingeschränkter Pumpfunktion des linken Ventrikels. Von Herzinsuffizienz spricht man ab einer Minderung der Auswurfraction von normalerweise 70 % des im linken Ventrikels befindlichen Blutvolumens auf unter 35-40 %. Im Alltag wird eine Herzinsuffizienz meist nach Auftreten von Symptomen wie Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe oder Beinödemen diagnostiziert und nach der NYHA (New-York-Heart-Association) in folgende klinische Stadien I bis IV eingeteilt:

- I) normale körperliche Belastungsfähigkeit ohne Beschwerden
- II) Beschwerden bei stärkerer Belastung
- III) Beschwerden bei geringer Belastung
- IV) Beschwerden in Ruhe .

Als medikamentöse Basistherapeutika werden als Vasodilatoren ACE-Hemmer, ergänzt durch Diuretika und β -Rezeptoren-Blocker eingesetzt. Die Lebenserwartung von Patienten mit fortschreitender chronischer Herzinsuffizienz (CHF = "congestive heart failure") sind besonders durch lebensbedrohliche Arrhythmien eingeschränkt.

Verschiedene invasive und nichtinvasive Verfahren zur Therapie und Risikostratifizierung von durch Arrhythmien bedrohten Patienten wurden entwickelt. Für eine Gruppe von Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgrund eines vorausgegangenen Herzinfarktes und auslösbaren ventrikulären Tachykardien konnte z.B. gezeigt werden, daß durch Implantation eines ICD (Implantierbarer Cardioverter Defibrillator) die Mortalität gegenüber einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie um die Hälfte gesenkt werden konnte. Bei Post-Myokardinfarkt Patienten, bei denen während einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung anhaltende ventrikuläre Tachykardien ausgelöst werden konnten, zeigte sich eine bis zu vier mal höhere Rate an bedrohlichen Arrhythmien (37).

Zu den nichtinvasiven Verfahren gehören der Nachweis von Spätpotentialen am Ende des QRS-Komplexes und die Bestimmung der Barorezeptor-Sensitivität. Während der Nachweis von Spätpotentialen noch keine zuverlässigen Aussagen zulässt, konnte eine Korrelation einer reduzierten Barorezeptor-Sensitivität mit der Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Die Sensitivität der Barorezeptoren kann als Mass herangezogen werden, wie stark der Vagus reflektorisch aktiviert werden kann. Die

Aktivierbarkeit des Vagus ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz vermindert.

Eine weitere nichtinvasive Methode zur Messung der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus stellt die Herzfrequenzvariabilität dar.

Kleiger und Mitarbeiter konnten 1987 erstmals eine reduzierte HRV bei Patienten nach Myokardinfarkt als unabhängigen Prognosefaktor darstellen (34). Eriksson und Mitarbeiter bestätigten eine reduzierte HRV als einen unabhängigen Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz in der Durchschnittsbevölkerung, genauso wie Rauchen, Übergewicht oder Hypertonie (17). Bei Herztransplantierten Patienten ist die Herzfrequenzvariabilität der sicherste prognostische Mortalitätsindex (3).

Caruana fand bei Herzinsuffizienten eine reduzierte Variabilität von Herzfrequenz und Blutdruck, die mit der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels korreliert waren (6). Im Vergleich zu Gesunden ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz die gemessene absolute Energie in allen Bereichen des Leistungsdichtespektrums reduziert. Ursächlich für die verminderte Herzfrequenzvariabilität wird ein verminderter parasympathischer Einfluss angesehen. Der

sympathische Einfluss steigt durch die Zunahme zirkulierender Katecholamine an.

Die autonome Dysfunktion bei der chronischen Herzinsuffizienz wird durch die Barorezeptor-Dysfunktion, durch die reduzierte HRV und durch erhöhte Katecholaminspiegel reflektiert (65).

Uneinheitlich ist die Datenlage über die Korrelation zwischen Schweregrad der Herzinsuffizienz und den HRV-indexes. Während die meisten Studien eine direkte Korrelation zwischen dem Schweregrad der linksventrikulären Insuffizienz und dem Ausmass der HRV-Reduktion fanden (23, 48, 49, 61, 65), konnten Saul und Mitarbeiter (53) dies nicht bestätigen.

Die relative Unabhängigkeit der Veränderung der HRV-Parameter von der Ejektionsfraktion (EF) erklärt, warum nicht nur die EF die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz bestimmt, sondern auch die Einschränkung der HRV einen unabhängigen Risikoparameter darstellt. In unseren bisherigen Untersuchungen fanden wir bei Herzinsuffizienten im Gegensatz zu den jungen gesunden Männern Sinusknoten-Automatizität und AV-Überleitungszeit immer positiv miteinander korreliert (39). Dies würde einen parallelen

Einfluss des ANS auf Sinus- und AV -Knoten bei Patienten mit Herzinsuffizienz anzeigen.

Eine unterschiedliche Fluktuation in der HF-Power von PP- und PR-Intervallen liessen aber auf einen unterschiedlichen Einfluss von Parasympathikus auf Sinus- und AV-Knoten schliessen.

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es zunächst, zu untersuchen, ob bei gesunden alten Personen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine funktionell unterschiedliche autonome Modulation von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation bestehen kann, wie sie bei den jungen Probanden gezeigt werden konnte.

Entsprechende Berechnungen wurden bisher nur über Änderungen in der Variabilität der RR-Intervalle erfasst, die weitgehend nur den Einfluss des ANS auf den Sinusknoten widerspiegeln. Die Einbeziehung der autonomen Modulation auch des AV-Knotens und vor allem der ventrikulären Repolarisation sollte deshalb eine genauere und differenziertere Erfassung der autonomen Modulation des Herzens ermöglichen.

So sollte beantwortet werden, ob altersabhängige Änderungen der Herzfrequenzvariabilität auch mit einer gleich stark ausgeprägten Änderung der autonomen Modulation des AV-Knotens und der ventrikulären Repolarisation einhergehen.

Bei den Patienten mit Herzinsuffizienz sollte untersucht werden, wie sich die autonome Modulation des AV-Knotens und der ventrikulären Repolarisation verhält. Bei einer weiter bestehenden Unabhängigkeit könnte hier eventuell ein zusätzlicher Marker für das Ausmass der sich entwickelnden Veränderungen im Rahmen der Herzinsuffizienz gefunden werden.

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden neun gesunde Probanden im Alter zwischen 48 und 65 Jahren und sechszehn Patienten mit Herzinsuffizienz im Alter zwischen 31 und 65 Jahren. Bei 11 Patienten war die Herzinsuffizienz Folge einer dilatativen Cardiomyopathie, bei vier Patienten Folge einer koronaren Herzerkrankung und bei zwei Patienten Folge einer arteriellen Hypertonie.

2.1.1 *Gesunde Probanden*

Die untersuchten neun gesunden Probanden, die sich freiwillig zur Verfügung stellten, setzten sich aus drei Frauen im Alter zwischen 55 und 60 Jahren und sechs Männern zwischen 48 und 65 Jahren zusammen.

Eine vorliegende kardio-pulmonale Erkrankung wurde zunächst durch gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung ausgeschlossen. Als weitere Einschlußkriterien wurde ein altersentsprechend unauffälliges Ruhe-EKG, ein farbkodiertes Echokardiogramm und eine normale Lungenfunktion, untersucht durch eine Bodyplethysmographie, herangezogen. Eine

Dauermedikamenteneinnahme wurde von allen gesunden Probanden verneint. Da die Untersuchungsreihe auch auf die Auswertung der autonomen Modulation der Atmungsfrequenz abzielte, wurde durch eine nächtliche ambulante Aufzeichnung mit einem Polysomnographie-Screening-Gerät (Jaeger Apnoe Screen 2 Plus, Jäger Tönnies, Würzburg, BRD) eine schlafbezogene Atmungsstörung ausgeschlossen.

2.1.2 Herzinsuffiziente Patienten

Bei den teils aus ambulanten Patientengut und teils von in stationärer Behandlung befindlichen Patienten rekrutierten 16 Patienten mit Herzinsuffizienz bestand zum Zeitpunkt der Polysomnographie- und EKG-Aufzeichnung eine Herzinsuffizienz NYHA II-III. Als Einschlusskriterium für die Untersuchung wurde eine Reduktion der ventrikulären Auswurfleistung auf kleiner 40 % gewählt. Für die gesamte Gruppe errechnete sich eine Auswurffraktion von im Mittel 32 +/- 6 % (Median 34 %). Drei Patienten waren Träger eines ICD (Implantierbarer Cardioverter Defibrillator). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenaufzeichnung hinsichtlich der Herzinsuffizienz kompensiert.

Wegen der Schwere des Krankheitsbildes sowie medizinisch-ethischen Gründen wurde auf eine Weiterführung der pharmakotherapeutischen Maßnahmen nicht verzichtet. Alle

Patienten nahmen einen Angiotensin-Convertin-Enzym-Hemmer ein, 12 Patienten ein Diuretikum und 12 Patienten ein Digitalispräparat. Neun Patienten waren marcumarisiert. Ein Beta-Rezeptorenblocker wurde von keinem der Patienten eingenommen.

2.2 Untersuchungsaufbau und Rahmenbedingungen

Die Polysomnographie erfolgte zusammen mit der Aufzeichnung des hochauflösenden EKG's im Schlaflabor der Universitätsklinik Würzburg. Die Untersuchungsdauer betrug etwa 8 Stunden und begann zwischen 21.30 und 22.30 Uhr, möglichst angepaßt an die sonst üblichen Schlafzeiten der Probanden. Während der Aufzeichnung galt absolute Bettruhe. Die Probanden wurden weiterhin angehalten, sich am Tag der Aufzeichnung keinen außergewöhnlichen körperlichen oder psychischen Belastungen auszusetzen.

2.2.1 Aufzeichnung und Speicherung des hochauflösenden EKG

Neben dem im Rahmen der standardisierten Polysomnographie aufgezeichneten Einkanal-EKG wurden simultan drei weitere orthogonale X-, Y- und Z-Ableitungen nach Frank abgeleitet. Verwendet wurde das Predictor-System

(Corazonix Corporation, Oklahoma City, OK, USA), das sich aus den Einzelbausteinen Vorverstärker, Hauptverstärker, der die Daten digitalisierenden Hardware (Computer), einem programmierbaren Endverstärker und einem A/D-Wandler zusammensetzt. Das Signal wurde mit einem 16 bit 8 Kanal A/D-Wandler bei einer Wandlerfrequenz von 500 Hz pro Kanal digitalisiert, wobei die Daten direkt vom EKG-Verstärker zum Computer geleitet, digitalisiert und gespeichert wurden.

2.2.2 Polysomnographische Aufzeichnung und Speicherung

Die polysomnographische Aufzeichnung erfolgte unter standardisierten Bedingungen mit Hilfe des kommerziellen Datenaquisitionsprogramms Sleep Lab 1000 P, Jäger-Tönnies, Würzburg, BRD. Für die EEG-Schlafstadieneinteilung wurden kontinuierlich folgende 12 Kanäle aufgezeichnet:

- Zwei **EEG** (Elektroencephalogramm)-Kanäle: verwendet wurden Goldelektroden
- Zwei **EOG** (Elektrookulogramm)-Kanäle: zwei selbstklebende Elektroden vom linken und rechten Epikanthus

- Ein **EMG** (Elektromyogramm)-Kanal: Ableitung mit einer Goldelektrode bipolar vom Musculus mentalis
- Ein **EKG**-Kanal: Platzierung der zwei selbstklebenden Elektroden so, daß R-Zacke, P-Welle und T-Welle gut erkannt werden können
- Ein **Atemfluss**-Kanal: Verwendet wurde ein oro-nasaler flow-sensor der Fa. Jäger-Tönnies, Würzburg
- Zwei **Atmungsexkursions**-Kanäle: getrennter Kanal für thorakale und abdominale Anstrengung
- Ein Kanal für **Sauerstoffsättigung**: gemessen mittels transdermaler Pulsoximetrie
- Ein **Schnarch**-Kanal: registriert mittels Larynxmikrophon
- Ein **Körperpositions**-Kanal: ermittelt durch einen Lagesensor

Da es sich bei dieser Untersuchungsreihe um keine eigentliche Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) handelte, sondern eine möglichst artefaktfreie Aufzeichnung von EKG, EEG und Atmungskurve im Vordergrund stand, verzichteten wir auf die in den meisten Schlaflabors sonst übliche Aufzeichnung einer "Eingewöhnungsnacht". Auch die Tatsache, dass sich unter den Herzinsuffizienz-Patienten teils

schwerkranke Patienten befanden, denen eine doch belastende zweite nächtliche polysomnographische Aufzeichnung nicht zuzumuten gewesen wäre, mußte berücksichtigt werden.

Der Ableitraum, in dem die zwei Aufzeichnungsgeräte standen, war vom Schlafraum getrennt. Die Aufzeichnung der zwölf abgeleiteten Kanäle wurde kontinuierlich am Monitor überwacht, so daß bei Ausfall eines Kanals oder artefaktreicher Ableitung sofort eine Korrektur erfolgen konnte.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Analyse der Drei-Kanal-EKG-Aufzeichnung

Für die EKG-Analyse wurde zunächst der Beginn der QRS-Komplexe ermittelt. Anschließend wurde in einer weiteren Analyse der Beginn der dem jeweiligen QRS-Komplex vorangehenden P-Welle ermittelt. Danach wurde Maximum und Ende der T-Welle bestimmt, die zum Herzzyklus gehörte. Als separate Dateien wurden die absoluten Zeiten seit dem Start der EKG-Aufzeichnung für den jeweiligen Beginn der P-Welle und der R-Zacke, das Maximum und das Ende der T-Welle für alle aufeinanderfolgenden Herzzyklen gespeichert. Aus den absoluten Auftrittszeitpunkten konnte dann für jeden einzelnen Herzzyklus das RR-Intervall, PP-Intervall, die PQ-

und die QT-Zeit berechnet werden. Die entsprechenden Berechnungsprogramme wurden in Turbo Pascal 6.01 Borland (Borland®, München) erstellt.

2.3.1.1 Automatische Erkennung der QRS-Komplexe

Zu Beginn der Analyse wurde einer der drei aufgezeichneten Kanäle ausgewählt, in dem die Erkennung von QRS-Komplex und P-Welle erfolgen sollte. Nach Festlegen eines typischen Musters (i.d.R. 50 ms lang), in dem der exakte Beginn des QRS-Komplexes festgelegt wurde, wurde ab dem Beginn der Aufzeichnung fortlaufend gesucht, ob die Amplitude des aufgezeichneten Signals einen vorher definierten Schwellenwert überschreitet. So wurden zunächst wahrscheinliche Stellen für QRS-Komplex-Beginne ermittelt. Der genaue Beginn der QRS-Komplexe wurde dann mittels Autokorrelationsberechnungen zwischen dem anfangs festgelegten QRS-Muster und dem aktuellen EKG-Muster berechnet. An der Stelle mit dem höchsten Autokorrelationswert wurde der tatsächliche QRS-Komplex-Beginn definiert, wenn die Korrelation mindestens 0.9 betrug. Bei Korrelationswerten kleiner 0.9 wurden solche Stellen als mögliche Extrasystolen gekennzeichnet und später visuell kontrolliert

2.3.1.2 Automatische Erkennung der P-Wellen

Zur Erkennung der P-Wellen wurde ein bestimmtes in Dauer und Lage vorgebbares Zeitfenster vor jedem erkannten QRS-Komplex nach dem Beginn einer P-Welle durchsucht. In unserer Untersuchungsreihe wurde die Länge des Fensters standardmäßig 200 ms und der Beginn des Fensters 280 ms vor dem QRS-Komplex gewählt. Aus einer der drei abgeleiteten Kanäle wurde ein EKG-Segment einer beliebigen Stelle der Aufzeichnung ausgewählt, das einen möglichst artefaktfrei aufgezeichneten Anfang einer P-Welle enthält. In diesem in der Regel 100 ms langem Segment wurde der genaue Beginn der P-Welle markiert, 16 weitere darauf folgende Segmente identischer Länge wurden anschließend durch Autokorrelation zu einem typischen Muster des P-Wellen-Beginns gemittelt. So wurde in dem vorgegebenem Zeitfenster vor jedem QRS-Komplex der zu analysierenden EKG-Aufzeichnung die Übereinstimmung mit dem P-Wellen-Muster durch Autokorrelationsberechnungen geprüft. In jedem Zeitfenster vor dem jeweiligen QRS-Komplex ergab sich durch schrittweises Verschieben des P-Wellen-Musters in Richtung QRS-Komplex ein Punkt der maximalen Korrelation, welcher dann als Beginn der P-Welle vor dem jeweiligen QRS-Komplex festgelegt wurde. Die zeitliche Auflösung betrug dabei 2 ms gemäß einer Wandlerfrequenz

von 500 Hz . Der ermittelte Beginn der P-Welle am Maximum der Korrelation wurde bei Werten über 0.75 als zuverlässig angesehen. Mit diesem Verfahren konnten 99 % der aufgezeichneten P-Wellen für die Analyse herangezogen werden.

2.3.1.3 Automatische Erkennung der T-Wellen

Um eine Beschreibung der ventrikulären Repolarisation zu ermöglichen, mußten zur Beurteilung der QT-Intervalle die T-Wellen ebenfalls markiert werden. Zur Bestimmung des Gipfels (Apex) und des Endes der T-Welle wurde jeweils ein Verfahren analog dem zur Berechnung des P-Wellen-Beginns angewendet. Demnach wurde zunächst in einem beliebigen Kanal der Aufzeichnung ein i.d.R. 40 ms langes Segment aufgesucht, das den Gipfel einer T-Welle enthielt, welcher markiert wurde. Die 16 darauffolgenden Segmente identischer Länge wurden durch Autokorrelations-Berechnungen zu einem typischen Muster für den Gipfel der T-Welle gemittelt. In der zu analysierenden EKG-Aufzeichnung wurde anschließend 150 ms nach jedem QRS-Komplex begonnen, mittels Berechnungen von Autokorrelationen ein 200 ms messendes Zeitfenster nach dem Gipfel der T-Welle zu durchsuchen. Analog zur Erkennung der P-Welle wurde durch Verschieben des T-Wellen-Musters und punktwiser

Korrelationsbestimmung ein Maximum der Korrelation erreicht, das dem Gipfel der T-Welle entsprach. Der ermittelte Gipfel der T-Welle wurde wieder bei einem Korrelationswert größer 0,75 als zuverlässig angesehen. Zur Analyse des T-Wellen-Endes wurde in der EKG-Aufzeichnung ein 200 ms langes Segment aufgesucht, das das Ende einer T-Welle enthielt, das markiert wurde. Analog zur Brechnung des P-Wellen-Beginns und des T-Wellen-Maximums wurden 17 aufeinanderfolgende Segmente identischer Länge zu einem typischen Muster für das Ende der T-Welle gemittelt. Das Ende der T-Welle entsprach dem Maximum der Korrelation zwischen Muster und dem jeweiligen EKG-Segmentabschnitt, wobei wieder ein Korrelationswert größer 0,75 als zuverlässig angesehen wurde.

2.3.1.4 Berechnung und Darstellung der EKG-Intervalle

Aus den absoluten Zeiten des Auftretens von QRS-Komplex, des P-Wellen-Beginns, des Gipfels und des Endes der T-Welle konnte das entsprechende RR-Intervall, PP-Intervall, die PQ-Zeit sowie das QT_{apex}- und das QT_{ende}-Intervall berechnet werden. Bei einer Genauigkeit der absoluten Zeiten von +/- 1 ms betrug dementsprechend die Genauigkeit der Intervallberechnungen +/- 2 ms.

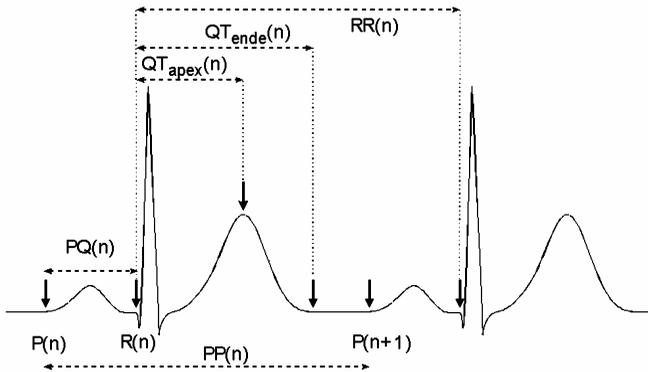


Abbildung 2.3-1: Intervalle des Herzzyklus.

Aus den mit Pfeil (\rightarrow) markierten absoluten Zeiten von P-Welle, QRS-Komplex und Gipfel (Apex) sowie Ende der T-Welle konnten die entsprechenden Intervalle für jeden Herzzyklus berechnet werden

2.3.1.5 Darstellung der Intervalle als Tachogramm

Für die betrachteten sich wiederholenden Punkte des Herzzyklus, also den Beginn der P-Welle und der R-Zacke sowie des T-Wellen-Maximums und - Endes, wurden Tachogramme erstellt. Dabei wurden die Zykluslängen der RR-, PR-, Qtapex- und Qtende-Intervalle über die fortlaufenden Nummern der Intervalle dargestellt. Tachogramme stellen diskontinuierliche Aufzeichnungen der Herzschlagfolge dar.

Aus den Tachogrammen konnten die jeweiligen Beträge der RR-, PR- und QT-Intervalle direkt abgelesen werden. Eine Verkürzung des RR-Intervalls zum Beispiel entspräche einem Anstieg der Herzfrequenz und eine gleichzeitige Verkürzung des QT-Intervalls entspräche einer gleichzeitigen Verkürzung der Repolarisationszeit.

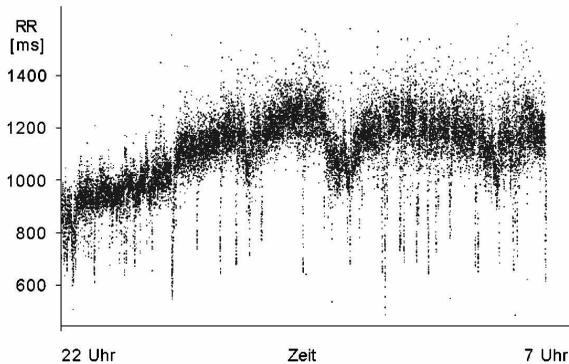


Abbildung 2.3-2: Tachogramm

Dargestellt ist das Tachogramm einer nächtlichen EKG-Aufzeichnung eines jungen Gesundprobanden (22-7 Uhr). Die Dauer der einzelnen aufeinanderfolgenden RR-Intervalle sind über die Zeit aufgetragen. Man erkennt, daß die Herzfrequenz in der Mitte der Nacht absinkt. Immer wieder steigt die Herzfrequenz rasch an, was an den kurzen RR-Intervallen, die aus dem breiten Band der Intervalle plötzlich nach unten reichen, zu erkennen ist (nach Kowallik 2001).

2.3.1.6 Manuelle Korrektur der aufgezeichneten EKGs

Bevor die automatisch erkannten RR-, PR-, QTapex- und QTende- Intervalle zur weiteren Datenanalyse herangezogen wurden, wurden alle erstellten Tachogramme manuell-visuell überarbeitet. Dies war erforderlich, da v.a. die Aufzeichnungen der Herzinsuffizienz-Patienten viele Extrasystolen, Arrhythmien und einen größeren Anteil an Hintergrundrauschen und Artefakten enthielten, welche die weitere Auswertung der Daten eventuell verfälscht hätte. Extrasystolen wurden gekennzeichnet und von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Falsch oder nicht erkannte Markierungen konnten durch Einfügen, Löschen oder Verschieben korrigiert werden.

2.3.1.7 Interpolation und Resampling

Zur Berechnung von Leistungsdichtespektren mittels Fourier-Transformation mußte das diskontinuierliche Signal in ein kontinuierliches umgewandelt werden.

Dazu wurde zunächst das Tachogramm in eine kontinuierliche Intervallfunktion umgewandelt. Für die RR-, PR-, QTapex- und QTende- Intervalle wurden jeweils fortlaufend die Intervalllänge gegen die Intervallnummer dargestellt.

In diesem nun kontinuierlichen Signal wurden Lücken, die durch Extrasystolen und Artefakte entstanden waren, durch lineare Interpolation geschlossen.

Anschließend erfolgte ein 'Resampling' des nun kontinuierlichen Signals in gleichmäßigen Abständen. Die hier verwendete Schrittweite von 250 ms entsprach einer Abtastrate von 4 Hz. Die unregelmäßige Herzschlagfolge war nun in eine regelmäßige Zeitfolge abgebildet worden.

Um die Stufen im Diagramm auszugleichen, erfolgte zuletzt eine Kantenglättung der Funktion mittels 'boxcar'-Interpolation nach Bigger (38).

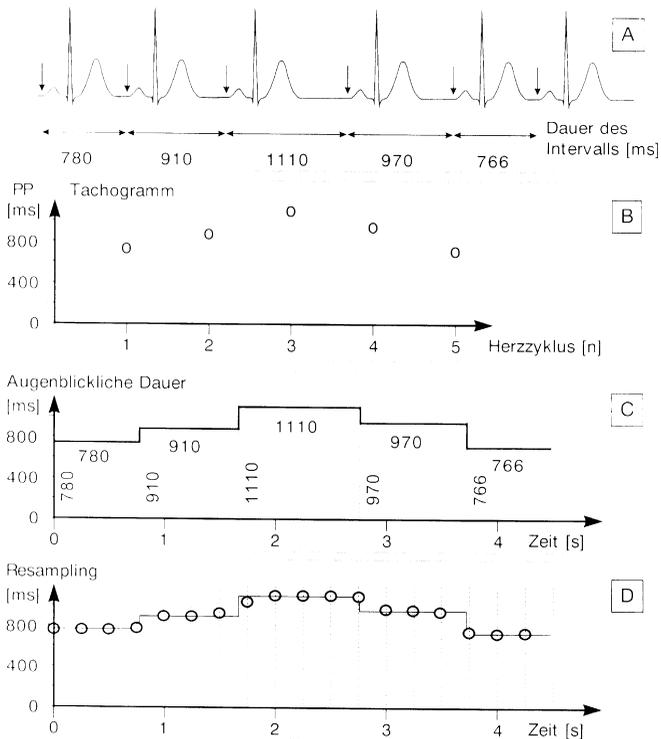


Abbildung 2.3-3: Vom EKG-Signal zur Intervallfunktion

A : Berechnung der Dauer der aufeinanderfolgenden PP-Intervalle aus den Auftrittszeitpunkten des Beginns der P-Welle.

B : Darstellung in Form eines Tachogramms. In X-Richtung ist der Abstand der einzelnen Intervalle von Herzzyklus zu Herzzyklus gleich gross. In Y-Richtung ist jeweils die Dauer der einzelnen Intervalle in ms aufgetragen.

C : Für die spätere Frequenzanalyse wird ein kontinuierliches Signal benötigt. Dazu wird als Augenblickliche Dauer des PP-Intervalls stets die Dauer des zuletzt gemessenen PP-Intervalls angenommen, bis das nächste gemessen wird.

D : In dem so erzeugten Signal der Augenblicklichen Dauer des PP-Intervalls wird in regelmässigen Zeitabständen die Dauer des PP-Intervalls abgegriffen (Kreise). Dies wird als Resampling bezeichnet. Die Abtastrate (250 Hz) entspricht dem zeitlichen Abstand in x-Richtung zwischen zwei Punkten.

2.3.1.8 Berechnung von Leistungsdichtespektren mittels Fast-Fourier-Transformation

Die erfolgte Umwandlung des Punktprozesses der Herzfrequenzdaten in eine kontinuierliche Funktion war Voraussetzung für die Darstellung der Funktion im Frequenzbereich.

Zur Bestimmung der Energieanteile der verschiedenen Frequenzanteile der Varianz der HRV wurde die Fourier-Transformation herangezogen. Die Fourier-Transformation zerlegt ein kontinuierliches Signal in seine einzelnen Frequenzkomponenten, deren Anteil am gesamten Signal als Amplitude gegen die Frequenz aufgetragen wird. Das Quadrat dieser Amplitude entspricht der spektralen Leistungsdichte. Durch die Fourier-Transformation kann eine Funktion im Zeitbereich ohne Informationsverlust im Frequenzbereich dargestellt werden.

Um extrem lange Berechnungszeiten abzukürzen, wurde ein von Cooley und Tukey 1965 entwickelter Algorithmus - die Fast Fourier Transformation (FFT) - verwendet.

Es erfolgte eine Unterteilung des Spektrums in 256 ms-Segmente, da für die Anwendung der Fast-Fourier Transformation Vielfache von 2 ($256 = 2^8$) als Datenzahl nötig ist .

Die aufgezeichneten EKGs wurden in jeweils 96 Segmente von 5 min Länge zerlegt. Für jeden Patienten wurden jeweils für jedes Segment folgende Parameter des Frequenzbereichs für die PP-Intervalle errechnet:

- HF-Power für die PP-, RR-, PQ- und QT-Intervalle
- LF-Power für die PP-, RR-, PQ- und QT-Intervalle
- VLF- und ULF-Power für die PP-, RR-, PQ- und QT-Intervalle
- Verhältnis LF-Power zu HF-Power eines jeden Segmentes (LF/HF-Ratio)

Die Einheit für die Amplitude einer definierten Frequenz war ms/Hz, für die Power in einem Frequenzbereich ms^2/Hz .

Die Berechnung der Fast-Fourier-Transformation erfolgte durch ein in Borland C für OS/2 geschriebenem Programm entsprechend einem Algorithmus aus "Numerical recipes in C" (37).

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der autonomen Modulation von Sinus - und AV – Knoten zwischen älteren und jüngeren Probanden

3.1.1 Zeitbereichsanalysen

Zur Bestimmung der autonomen Modulation von Sinus - und AV-Knoten wurden zunächst bei allen Probanden die PP-Intervalle mit dazugehörigen PQ-Zeiten berechnet und anschliessend die Auswirkung von Änderungen der PP-Intervalldauer auf die PQ-Zeit bestimmt.

Wie es bei jüngeren Probanden bereits gezeigt werden konnte, war auch bei den nun untersuchten älteren Probanden die PQ-Zeit nicht durch die Dauer des Herzzyklus vorherbestimmt.

Änderungen der PQ-Zeiten umfassten bei den Älteren etwa einen Bereich von 50 ms, vergleichbar mit dem Ergebnis bei den jungen Probanden.

Die Dauer der PP-Intervalle war bei den Älteren bezogen auf die gesamte Dauer der EKG-Registrierung im Vergleich zu den Jungen eingengt, wobei insbesondere längere Intervalle seltener auftraten.

Die weniger stark ausgeprägte Schwankung der PP-Intervalle bei gleich grosser maximaler Auslenkung der PQ-Zeiten bei den Älteren führte dazu, dass im Mittel die PQ-Zeiten auf Änderungen der PP-Intervalldauer stärker reagierten.

N	Min. - Max.		Mittelwerte		PQ = a ₀ + a ₁ • PP		
	PP	PQ	PP	PQ	A ₀	a ₁	R
1	488-1030	122-168	750	151	131,5	0,027	0,32
2	720-1504	144-186	1224	169	135,3	0,028	0,66
3	596-1044	128-160	817	149	118,4	0,038	0,53
4	620-1082	150-212	898	176	118,8	0,064	0,54
5	668-1314	184-226	1036	211	181,2	0,029	0,55
6	720-1616	120-152	1294	139	119,6	0,015	0,47
7	656-1296	98-130	1059	114	105,6	0,008	0,26
8	530-1494	152-242	904	214	136,3	0,086	0,68
9	600-1156	132-176	832	154	152,2	0,002	0,02

Tabelle 3.1-1: Zeitberechnungsparameter der älteren Probanden

Aus der gesamten nächtlichen EKG-Aufzeichnung sind für die einzelnen älteren gesunden Probanden (N) jeweils von den PP-Intervallen und PQ-Zeiten (PQ) der kleinste (Min.) und größte (Max.) Wert sowie der Mittelwert angegeben. Für alle Probanden war das Ergebnis einer linearen Regressionsanalyse zwischen den PP-Intervallen als x-Werte und der zugehörigen PQ-Zeiten als y-Wert signifikant ($p < 0.0001$). Die Werte für den Schnittpunkt (a_0) mit der y-Achse sowie der Steigung (a_1) der Ausgleichsgeraden sind zusammen mit dem Korrelationskoeffizienten (r) angegeben.

Über Änderungen der PQ-Zeit wurde die autonome Modulation des AV-Knotens erfasst.

Mittels einer linearen Regressionsanalyse wurde berechnet, inwieweit die Änderungen der PQ-Zeiten auf Änderungen der zugehörigen PP-Intervalle beruhen.

Verwendet wurde die Formel:

$$P_n R_n = a_0 + a_1 \times P_n P_{n+1} \quad (38)$$

P_n und R_n bezeichnen dabei den Beginn von P-Welle und QRS-Komplex des n -ten Herzzyklus. Zeitmarken des nächsten Herzzyklus werden mit $n+1$, die des vorausgehenden mit $n-1$ gekennzeichnet. Der Koeffizient a_1 beschreibt den generellen Zusammenhang zwischen der Länge des PP-Intervalls und der Dauer der PQ-Zeit.

Änderungen der PQ-Zeit entsprechen Änderungen der AV-Leitungszeit. Die Änderungen in der Leitungszeit des AV-Knotens werden nicht alleine durch das autonome Nervensystem beeinflusst, sondern auch davon, wie rasch die zu weiterleitenden Impulse aufeinander folgen.

Deshalb ist es nötig, diese passiven, frequenzabhängigen Leitungseigenschaften des AV-Knotens von der aktiven Modulation der Leitungszeit durch das autonome Nervensystem zu trennen.

Hierfür wurde in Anlehnung an Leffler (38) folgende Gleichung verwendet:

$$P_n R_n = b_0 + b_1 \times P_n P_{n+1} + b_2 / R_{n-1} \times P_n$$

Der Koeffizient b_1 beschreibt die autonome Modulation der Länge der PQ-Zeit schon unter Berücksichtigung der passiven, frequenzabhängigen Leitungseigenschaften des AV-Knotens.

Die nächtliche EKG-Aufzeichnung wurde in aufeinanderfolgende Zeitabschnitte von jeweils 5 Minuten unterteilt, um die Schwankungen der autonomen Modulation während der mehrstündigen Aufzeichnung zu berücksichtigen.

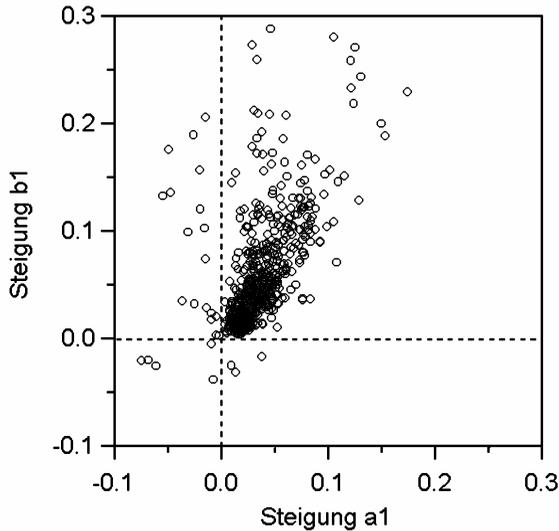


Abbildung 3.1-1: Abhängigkeit der PQ-Zeit vom PP-Intervall (nach Kowallik 2001)

Nach Aufteilung der gesamten Dauer der EKG-Aufzeichnung eines jeden älteren Probanden in aufeinanderfolgende Zeitabschnitte mit einer Länge von 5 Minuten erfolgt die Berechnung der einfachen linearen Abhängigkeit der PQ-Zeiten von den PP-Intervallen ($PQ=a_0+a_1*PP$) und der Abhängigkeit der frequenzkorrigierten PQ-Zeit von der Dauer des PP-Intervalls ($PQ=b_0+b_1*PP+b_2/RP$). Alle daraus erhaltenen Steigungen a_1 und b_1 wurden miteinander verglichen, wenn sie sich signifikant von Null unterschieden.

Eine Verlängerung der PQ-Zeit bei Verkürzung des Herzzyklus, entsprechend einem negativen Korffizienten a_1 , trat bei den älteren Gesunden seltener als bei den jüngeren Probanden auf. Für diese Zeitabschnitte lieferte die Analyse

unter Berücksichtigung der frequenzabhängigen Leitungseigenschaften des AV-Knotens für b_1 meist positive Werte, also war die Verlängerung der PQ-Zeit eher den passiven Leitungseigenschaften des AV-Knotens zuzuschreiben.

Zeitabschnitte, bei denen ausser a_1 auch b_1 negativ blieb, also eine getrennte Modulation von Sinus- und AV-Knoten nachgewiesen werden konnte, waren selten. In diesen Zeitabschnitten konnte die Verlängerung der PQ-Zeit bei verkürzten PP-Intervallen nicht auf die frequenzabhängigen Leitungseigenschaften des AV-Knotens zurückgeführt werden. Ein stärker werdender Einfluss des Sympathikus oder ein verminderter Einfluss des Parasympathikus auf den Sinusknoten führte zu einer Abnahme der Dauer der PP-Intervalle.

Eine gleichzeitige Verlängerung der PQ-Zeiten unter Berücksichtigung des Einflusses der Herzfrequenz ist dann nur möglich, wenn entgegengesetzt zum Sinusknoten am AV-Knoten der Einfluss des Sympathikus abnahm oder der des Parasympathikus zunahm.

Somit konnte auch bei den älteren Probanden gezeigt werden, dass die autonome Modulation von Sinus- und AV-Knoten unterschiedlich sein kann, auch wenn Zeitabschnitte der

gegenseitigen Beeinflussung seltener waren als bei den jüngeren Probanden. Mit der Methode der Regressionsanalyse konnte nicht erfaßt werden, ob Schwankungen in der autonomen Modulation von Sinus- und AV-Knoten zwar nicht direkt gegensätzlich, aber möglicherweise doch in ihrem Ausmass unterschiedlich für Sinus- und AV-Knoten waren.

Um diese Unterschiede zu untersuchen, wurde das Verfahren der Frequenzanalyse angewandt.

3.1.2 Frequenzbereichsanalysen

Für alle aufeinanderfolgenden 5 Minuten-Abschnitte der nächtlichen EKG-Aufzeichnung der älteren Gesundprobanden wurde die Variabilität der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten berechnet. Als Maß für die parasympathische Modulation wurde die normierte Stärke der Variabilität im HF-Bereich angesehen.

Aus der Analyse der PP-Intervalle wurde der Einfluss auf den Sinusknoten, aus der Analyse der PQ-Zeiten der Einfluss auf den AV-Knoten abgeschätzt.

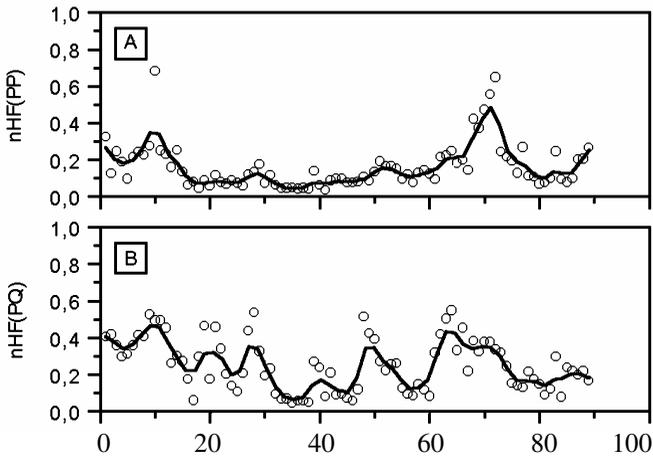


Abbildung 3.1-2: Variabilität im HF-Bereich aus den Frequenzspektren der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten

Die gesamte EKG-Aufzeichnung eines älteren Probanden wurde in aufeinanderfolgende (n)5-Minuten-Segmente unterteilt. Für jedes Segment wurde die normierte Stärke der Variabilität im HF-Bereich (nHF) aus den Frequenzspektren der PP-Intervalle [A : nHF(PP)] und der PQ-Zeiten [B : nHF(PQ)]. Am Verlauf der Interpolationskurve sieht man eine sowohl für PP-Intervalle wie auch PQ-Zeiten nicht gleichbleibende Größe von nHF in den verschiedenen Zeitabschnitten. Die Änderungen der nHF in den PP-Intervallen als Maß für die parasympathische Modulation des Sinusknotens war im Zeitverlauf unabhängig von den Änderungen der nHF am AV-Knoten [nHF(PQ)].

Abbildung 3.1-2 zeigt exemplarisch für einen älteren Probanden, dass die Stärke der parasympathischen Modulation des Sinusknotens und des AV-Knoten während der nächtlichen EKG-Aufzeichnung nicht gleichbleibend war. Die Änderungen der Höhe der parasympathischen Modulation traten dabei für Sinus- und AV-Knoten unabhängig

voneinander auf. Dies weist auf eine unterschiedliche, voneinander unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten hin.

Ein unabhängige Stärke von nHF der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten war auch bei den übrigen älteren Probanden zu beobachten (siehe Abbildung 3.1-).

Somit konnte gezeigt werden, dass die autonome Modulation von Sinus- und AV-Knoten nicht nur bei den bereits zuvor untersuchten jungen Probanden, sondern auch bei älteren Probanden unterschiedlich ist.

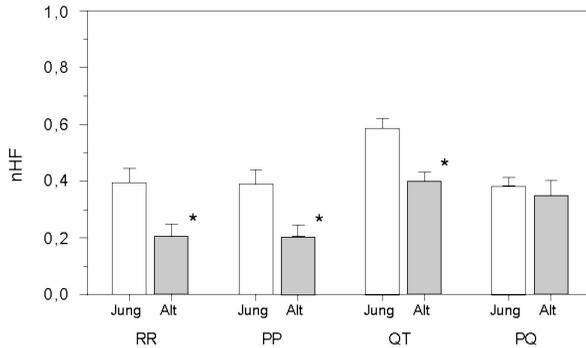


Abbildung 3.1-3: Vergleich der parasympathischen Modulation zwischen jungen und älteren Probanden (nach Kowallik 2001)

Als Maß für die Stärke der parasympathischen Modulation des Herzens wurde die Stärke der normierten Variabilität im hochfrequenten Bereich berechnet. Von allen jüngeren und älteren Probanden wurden die Frequenzspektren der jeweils kompletten EKG-Aufzeichnung analysiert. Die RR-Intervalle (RR) und PP-Intervalle (PP) dienen als Maß für den Sinusknoten, die PQ-Zeiten für den AV-Knoten und die QTende-Zeiten für die ventrikuläre Repolarisation.

Die allgemein anerkannte Annahme einer verminderten parasympathischen Herzfrequenzmodulation im Alter fand sich durch unsere Ergebnisse bestätigt.

Verglichen mit den jungen Probanden war die normierte Stärke der Variabilität der RR-Intervalle im HF-Bereich bei den älteren Probanden signifikant geringer. Ebenso niedrigere Werte ergaben sich bei den älteren Probanden für die

normierte Stärke der PP-Intervalle, die methodisch korrekter die autonome Modulation des Sinusknotens widerspiegelt.

Neben der Verminderung der parasympathischen autonomen Modulation des Sinusknotens kam es bei den älteren Probanden zu einer Zunahme des sympathischen Einflusses auf die autonome Modulation des Sinusknotens. Als Mass für den sympathischen Einfluss auf die autonome Modulation des Sinusknotens kann die normierte Stärke der Variabilität im LF (low frequency)-Bereich der Spektren von RR- und PP-Intervallen herangezogen werden. Wie Abbildung 3.1-4 zeigt, war diese bei den älteren Probanden verglichen mit den jungen Gesunden signifikant erhöht.

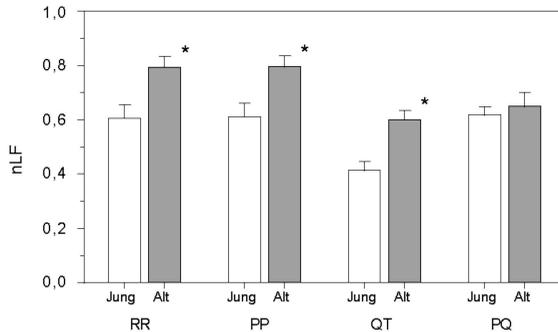


Abbildung 3.1-4: Vergleich der sympathischen Modulation zwischen jungen und älteren Probanden (nach Kowallik 2001)

Als Maß für die Stärke der sympathischen Modulation wurde die Stärke der normierten Variabilität im LF-Bereich berechnet. Die RR- und PP-Intervalle dienten als Mass für den Sinusknoten, die PQ-Zeiten für den AV-Knoten und die QT-Zeiten für die ventrikuläre Repolarisation.

Die Zunahme der normierten Stärke der Variabilität im LF-Bereich der Spektren von RR- und PP-Intervallen bei den älteren Probanden führte entsprechend zu einer Verschiebung der sympathovagalen Balance (LF/HF). Diese lag für die jüngeren bei 1,8, bei den älteren bei 2,5, was eine im Alter abnehmende parasymphatische und zunehmende sympathische Modulation des Sinusknotens ausdrückt.

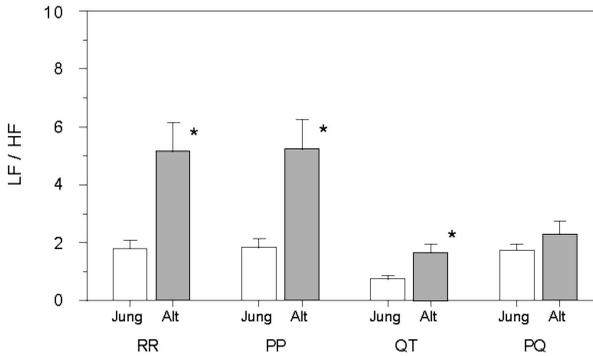


Abbildung 3.1-5: Vergleich der sympathovagalen Balance zwischen älteren und jungen Probanden (nach Kowallik 2001)

Die sympathovagale Balance in der autonomen Modulation des Herzens wurde zwischen der Gruppe der jungen Probanden (Jung) und der Gruppe der alten Probanden (Alt) verglichen, indem das Verhältnis aus der Stärke der Variabilität im Hochfrequenzbereich (HF) mit der Stärke der Variabilität im niederfrequenten Bereich (LF) berechnet wurde (LF/HF). Es wurden von allen Probanden die Frequenzspektren der gesamten EKG-Aufzeichnung analysiert. Die RR- und PP-Intervalle dienen als Maß für den Sinusknoten, die PQ-Zeit für den AV-Knoten und die QT-Zeit für die ventrikuläre Repolarisation.

Um Aussagen über die autonome Modulation des AV-Knotens zu machen, wurden die Frequenzspektren der PQ-Zeiten ausgewertet.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der autonomen Modulation des Sinusknotens ergab sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen jungen und alten Probanden.

	RR-Intervalle		PP-Intervalle	
	Jung	Alt	Jung	Alt
NHF	0,39±0,14	0,21±0,12*	0,39±0,14	0,20±0,12*
NLF	0,61±0,14	0,79±0,12*	0,61±0,14	0,80±0,12*
LF/HF	1,79±0,84	5,16±2,79*	1,84±0,86	5,24±2,86*
VLF [ms ²]	6365±2889	2036±1092*	6517±2986	2045±1092*
ULF [ms ²]	7622±6386	2786±1519*	7730±6573	2787±1517*
SQR [ms]	144,1±49,5	75,5±20,9*	145,2±50,3	75,60±22,9*

Tabelle 3.1-2: : Vergleich der Frequenzbereichsparameter des Sinusknotens zwischen jungen und alten Probanden (nach Kowallik 2001)

Zum Vergleich (Mittelwerte ± SD) der autonomen Modulation des Sinusknotens zwischen der Gruppe der jüngeren Probanden (Jung) und der Gruppe der älteren Probanden (Alt) wurde für alle Probanden das Frequenzspektrum der RR- und PP-Intervalle der jeweils kompletten EKG-Aufzeichnung analysiert. nHF: normalisierte Stärke der Variabilität im hochfrequenten Bereich; nLF: normalisierte Stärke der Variabilität im niederfrequenten Bereich; LF/HF: Verhältnis zwischen LF und HF; VLF: Variabilität der Frequenz im sehr niederfrequenten Bereich; ULF: Variabilität der Frequenz im extrem niederfrequenten Bereich unterhalb von 0,003 Hz; * p<0.05 für den Unterschied zwischen Jung und Alt.

	PQ-Zeiten		QT-Zeiten	
	Jung	Alt	Jung	Alt
nHF	0,38±0,08	0,35±0,15	0,59±0,10	0,40±0,09*
nLF	0,62±0,08	0,65±0,15	0,41±0,10	0,60±0,09*
LF/HF	1,74±0,64	2,30±1,23	0,75±0,29	1,67±0,81*
VLF [ms ²]	7,62±3,73	7,54±8,39	8,61±4,31	9,66±5,91
ULF [ms ²]	16,73±6,20	24,92±39,1	123,4±78,9	119,6±82,9
SQR [ms]	5,52±1,16	5,24±3,30	11,14±3,67	11,06±3,72

Tabelle 3.1-3: Vergleich der Frequenzbereichsparameter des AV-Knotens und der ventrikulären Repolarisation zwischen jungen und alten Probanden (nach Kowallik 2001)

Zum Vergleich (Mittelwerte \pm SD) der autonomen Modulation des AV-Knotens und der ventrikulären Repolarisation zwischen der Gruppe der jüngeren Probanden (Jung) und der Gruppe der älteren Probanden (Alt) wurde für alle Probanden das Frequenzspektrum der PQ- und QT-Zeiten der jeweils kompletten EKG-Aufzeichnung analysiert. nHF: normalisierte Stärke der Variabilität im hochfrequenten Bereich; nLF: normalisierte Stärke der Variabilität im niederfrequenten Bereich; LF/HF: Verhältnis zwischen LF und HF; VLF: Variabilität der Frequenz im sehr niederfrequenten Bereich; ULF: Variabilität der Frequenz im extrem niederfrequenten Bereich unterhalb von 0,003 Hz; * $p < 0.05$ für den Unterschied zwischen Jung und Alt.

Für den AV-Knoten war die Stärke von nHF als Mass für die parasympathische Modulation mit 0,35 annähernd genauso gross wie mit 0,38 bei den Jüngeren.

Auch die sympathovagale Balance der PQ-Zeiten unterschied sich mit 1,7 bei den Älteren nicht signifikant von 2,3 bei den Jüngeren.

Ein Vergleich der autonomen Modulation des Sinusknotens mit der des AV-Knotens bei jedem einzelnen Probanden ergab eine etwa gleichgroße vagale Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten bei den Jüngeren. Bei den Älteren war die vagale Modulation des Sinusknotens geringer als bei den Jungen, die des AV-Knotens dagegen stärker.

Somit ergab sich für die älteren Probanden eine stärkere vagale Modulation des AV-Knotens im Vergleich zum Sinusknoten.

Die sympathovagale Balance war bei den jüngeren Probanden für Sinusknoten und AV-Knoten annähernd gleich groß. Bei den älteren Probanden war die sympathovagale Balance am Sinusknoten stärker sympathisch dominiert als am AV-Knoten.

Die Variabilität der Herzfrequenz im hoch- und niederfrequenten Bereich (HF- und LF-Bereich) erfasste Schwankungen der autonomen Modulation des Sinusknotens, die innerhalb von 25 Sekunden aufgetreten waren. Schwankungen über Zeiträume bis etwa 5 Minuten wurden durch die Frequenzanalyse im VLF (very low frequency)-Bereich erkannt. Ebenso wie innerhalb der 25 Sekunden-Zeiträume waren bei den 5 Minuten-Zeiträumen bei den älteren Probanden die Schwankungen der Herzfrequenz

geringer. Die Stärke vom VLF-Bereich berechnete sich bei den Jüngeren im Mittel mit 6517 ms^2 im Vergleich zu 2045 ms^2 bei den älteren Probanden.

Die bei der älteren Probandengruppe verminderte Stärke der Variabilität für die PP-Intervalle war auch über sehr lange Zeitabschnitte von mehr als 5,5 Minuten zu beobachten.

Diese langen Zeitabschnitte werden in der Frequenzanalyse durch die Stärke im ULF (ultra low frequency)-Bereich charakterisiert. Hier ergab sich für die PP-Intervalle eine Stärke der Variabilität von 7730 ms^2 bei den Jüngeren im Vergleich zu 2787 ms^2 bei den Älteren.

Die Variabilität der PQ-Zeiten war hingegen bei den älteren Probanden im Vergleich zu den jungen gesunden Probanden auch über längere Zeitabschnitte nicht vermindert. Die für die PQ-Zeiten errechnete Stärke der Variabilität lag für die Älteren bei $7,5 \text{ ms}^2$, für die Jüngeren nahezu identisch bei $7,6 \text{ ms}^2$. Die Stärke der Variabilität im ULF-Bereich lag für die Älteren mit $24,9 \text{ ms}^2$ sogar über den $16,7 \text{ ms}^2$ für die jüngeren Probanden (siehe Tabelle 3.1-).

Im Gegensatz zur verminderten autonomen Modulation des Sinusknotens im Alter zeigte sich die autonome Modulation des AV-Knotens im Alter in allen Zeitbereichen unbeeinflusst.

3.2 Vergleich der autonomen Modulation der ventrikulären Repolarisation von älteren mit jüngeren Probanden

3.2.1 Zeitbereichsanalysen

Zur Betrachtung der autonomen Modulation der ventrikulären Repolarisation wurden zunächst bei allen Probanden für die gesamte Dauer der nächtlichen Aufzeichnung die QT-Zeiten mit den dazugehörigen RR-Intervallen verglichen.

Abbildung 3.2-1 zeigt für einen älteren Probanden die aufgetragenen QT-Zeiten während einer gesamten nächtlichen EKG-Aufzeichnung in Abhängigkeit von der Dauer der RR-Intervalle.

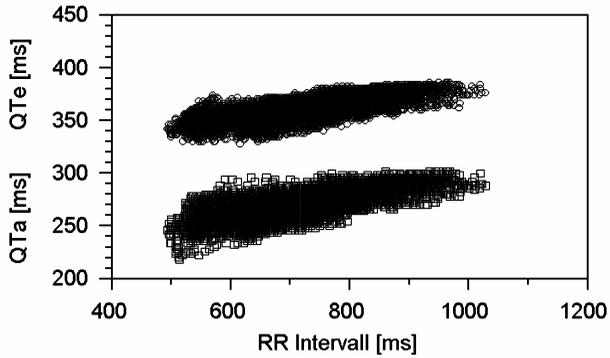


Abbildung 3.2-1: QT-Zeiten eines älteren Probanden in Abhängigkeit von der Dauer des RR-Intervalls (nach Kowallik)

Für sämtliche Herzzyklen der nächtlichen EKG-Aufzeichnung eines älteren Probanden wurden in Abhängigkeit von der Dauer des RR-Intervalls die dabei aufgetretenen QT-Zeiten aufgetragen. QTa (Rechtecke) bezeichnet die Zeit bis zum Maximum der T-Welle, QTc (Kreise) die Zeit bis zum Ende der T-Welle.

N	Min. - Max.		Mittelwerte		QTe = b ₀ + b ₁ • RR		
	RR	QTe	RR	Qte	b ₀	b ₁	R
1	494-1028	328-386	750	363	287	0,101	0,82
2	720-1502	422-498	1224	478	362	0,095	0,78
3	598-1044	340-444	817	410	236	0,212	0,81
4	618-1088	334-416	897	391	248	0,158	0,84
5	668-1318	374-430	1036	410	341	0,067	0,63
6	720-1616	420-520	1294	488	332	0,120	0,82
7	654-1296	372-482	1056	446	217	0,216	0,79
8	526-1484	334-438	897	397	280	0,131	0,85
9	586-1156	388-460	831	432	331	0,121	0,82

Tabelle 3.2-1: Zusammenhang zwischen RR-Intervalldauer und QT-Zeiten bei älteren Probanden (nach Kowallik 2001)

Angegeben sind der kleinste (Min.) und größte (Max.) Wert, sowie der Mittelwert der RR-Intervalle (RR) und QT-Zeiten bis zum Ende der T-Welle (QTe), die bei den einzelnen Probanden (N) während der gesamten nächtlichen EKG-Aufzeichnung aufgetreten sind. Die lineare Regression zwischen RR-Intervall als x-Werte und der Dauer der QT-Zeit als y-Wert mit den dadurch errechneten Werten für den Schnittpunkt (b₀) mit der y-Achse sowie der Steigung (b₁) der Ausgleichsgeraden war für alle Probanden mit dem Korrelationskoeffizienten (r) signifikant (p<0,001). Die Länge der QT-Zeit schwankte für gleiche Zykluslängen um bis zu 40 ms. Mit kürzerer Dauer des RR-Intervalls verkürzte sich im Mittel jedoch auch die QT-Zeit, so dass sich durch die hohe Zahl der Wertepaare trotz der Schwankungsbreite eine signifikante lineare Regression entsprechend folgender Gleichung ergab:

$$Qte = b_0 + b_1 \times RR \quad (37)$$

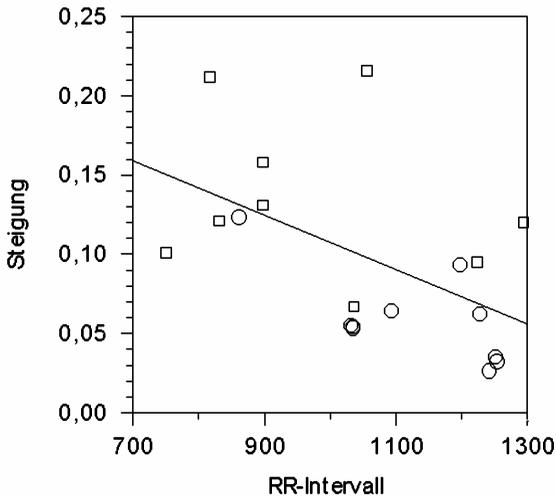


Abbildung 3.2-2: Mittlere Dauer der RR-Intervalle gegen Steigung RR/Qte (nach Kowallik 2001)

Für jeden der 9 jüngeren (Kreise) und älteren (Rechtecke) Probanden wurde von den Herzzyklen der gesamten EKG-Aufzeichnung die mittlere Dauer der RR-Intervalle sowie die lineare Regression zwischen den RR-Intervallen als x-Werte und der Dauer der Qte-Zeit als y-Wert berechnet. Je länger die RR-Intervalle eines Probanden im Mittel waren, desto flacher verlief die Steigung der Ausgleichsgeraden.

Die Dauer der RR-Intervalle war im Mittel bei den älteren Gesunden mit 978 ms \pm 63 ms deutlich kürzer als bei den jüngeren Probanden mit 1133ms \pm 45 ms. Da bei RR-Intervallen über 1000 ms die QT-Zeit im Mittel nicht mehr zunahm und solche langen Intervalle bei den älteren

Probanden seltener auftraten, ergab sich bei den Älteren eine grössere Steigung b_1 , da bei solchen langen Intervallen die Steigung ungefähr 0 beträgt und somit insgesamt die Steigung für alle Intervalle bei den Jungen flacher wurde.

Bei den älteren Probanden wurde vor allem durch die kürzere mittlere Dauer der RR-Intervalle die Länge der QT-Zeit stärker von der Herzfrequenz beeinflusst als bei den jungen Probanden.

Bei annähernd gleichlang bleibenden RR-Intervallen schwankte auch bei den älteren Probanden die Länge der QT-Zeiten. Die unterschiedlichen Längen der QT-Zeiten bei gleicher RR-Intervalllänge blieben auch erhalten, wenn die vorausgegangenen zwei oder vier RR-Intervalle gleicher Länge waren. Eine langsame Änderung der QT-Zeit über die acht Stunden dauernde Aufzeichnung bei gleicher RR-Intervalllänge konnte also ausgeschlossen werden.

Eine Schwankung in der autonomen Modulation der ventrikulären Repolarisation könnte die unterschiedlichen QT-Zeiten bei gleichbleibender Länge der RR-Intervalle erklären.

3.2.2 Frequenzbereichsanalysen

Für alle aufeinanderfolgenden 5 Minuten-Abschnitte der nächtlichen EKG-Aufzeichnung der älteren Probanden wurde die Variabilität der QT-Zeiten berechnet. Als Maß für die parasymphatische Modulation wurde wieder die normierte Stärke der Variabilität im HF-Bereich berechnet. Aus der Analyse der QT-Zeiten wurde der Einfluss auf die ventrikuläre Repolarisation eingeschätzt.

Wie Abbildung 3.2-3 exemplarisch zeigt, ist die Stärke der parasymphatischen Modulation der ventrikulären Repolarisation während der nächtlichen EKG-Aufzeichnung nicht gleichbleibend, wie es bereits für die parasymphatische Modulation für Sinus- und AV-Knoten zu sehen war. Es zeigte sich auch, dass Änderungen der normierten Stärke von HF der PP-Intervalle und HF der QT-Zeiten unabhängig voneinander auftreten konnten.

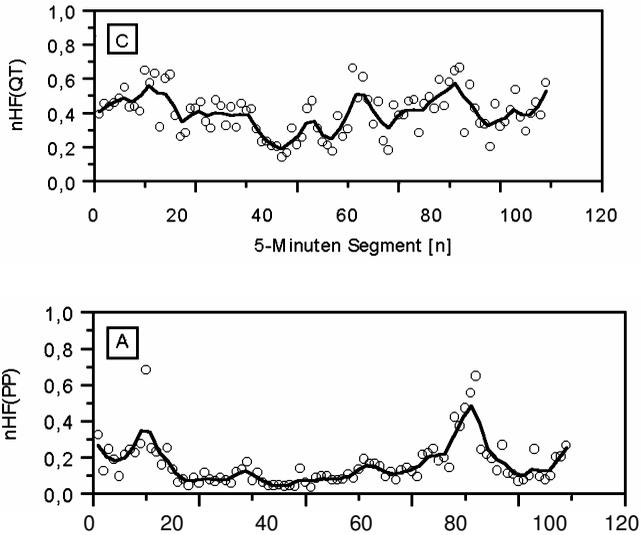


Abbildung 3.2-3: Autonome Modulation von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation eines älteren Probanden

Die gesamte EKG-Aufzeichnung eines älteren Probanden wurde in aufeinanderfolgende 5-Minuten-Abschnitte unterteilt. Für jeden Zeitabschnitt wurde die normierte Stärke der Variabilität im HF-Bereich (nHF) aus den Frequenzspektren der PP-Intervalle [A: nHF(PP)] und QT-Zeiten [C: nHF(QT)] berechnet. An der Interpolationskurve ist zu sehen, daß Änderungen der nHF in den PP-Intervallen als Maß für die parasympathische Modulation des Sinusknotens im Zeitverlauf unabhängig von den Änderungen der nHF der ventrikulären Repolarisation auftraten.

Somit konnte gezeigt werden, dass die autonome Modulation von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation nicht nur bei den bereits untersuchten jungen Probanden, sondern auch bei den älteren Probanden unterschiedlich ist.

Wie Abbildung 3.1- bis Abbildung 3.1- zeigen, war die normierte Stärke der Variabilität der QT-Zeiten bei den älteren im Vergleich zu den jungen Probanden für den HF-Bereich signifikant kleiner wie für die Variabilität der PP- und RR-Intervalle. Für den LF-Bereich, der den sympathischen Einfluss auf die Modulation der ventrikulären Repolarisation widerspiegelt, ergaben sich bei den älteren Probanden signifikant grössere Werte als bei den Jungen.

Bei abnehmender Stärke der Variabilität im HF-Bereich und zunehmender Stärke im LF-Bereich resultierte entsprechend eine signifikant grösser werdende sympathovagale Balance für die QT-Zeiten bei den älteren im Vergleich mit den jungen Probanden.

Dies entspricht einem mit dem Alter abnehmenden parasympathischen Einfluss auf die ventrikuläre Repolarisation und einem stärkeren Einfluss des Sympathikus auf die sympathovagale Balance.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen am Sinusknoten ergaben sich für die QT-Variabilität im VLF- und ULF-Bereich im Vergleich mit den jungen Gesundprobanden bei den Älteren keine signifikanten Unterschiede, was die funktionell unabhängigen Einflüsse auf Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation bestätigt.

3.3 Autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten im Vergleich zur Gruppe der jungen gesunden Probanden eine signifikant geringere Gesamtvariabilität der Herzfrequenz.. Die Gesamtenergie betrug 145 ms bei den jungen Gesunden, 79 ms bei den Kranken (siehe Tabelle 3.3-1, Sqrt). Insgesamt ergab sich für Patienten mit Herzinsuffizienz eine stärkere sympathische Modulation des Sinusknotens, wie es das grössere Verhältnis der LF- zur HF- Energie und der geringere HF-Energieanteil aus der Spektralanalyse der PP-Intervalle zeigt.

Keine signifikanten Unterschiede erbrachte das Ergebnis der Spektralanalysen bei Patienten mit Herzinsuffizienz verglichen mit gesunden Probanden gleichen Alters. Wegen der starken Streuung der Einzelwerte war die im Mittel gering höhere Energie im VLF- und ULF-Bereich nicht signifikant unterschiedlich. Für mehr als die Hälfte der Herzinsuffizienz-Patienten betrug allerdings die ULF-Energie der PP-Intervalle gleichviel oder weniger als die niedrigsten Werte in der altersgleichen Kontrollgruppe. Noch deutlicher zeigte sich dieser -Befund beim Vergleich der Gesamtenergie aus der

Spektralanalyse der PP-Intervalle. Durch die grössere Streuung lag in beiden Gruppen etwa der gleiche Mittelwert vor, 10 von 17 Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen aber einen niedrigeren Wert für die Quadratwurzel aus der Gesamtenergie in den PP-Intervallen unter 65 ms auf. Nur 2 von 9 der altersgleichen Gesunden und keiner der jüngeren Kontrollgruppe zeigten eine so eingeschränkte Variabilität.

Im Vergleich der Mittelwerte ergab sich zwar so durch eine grosse Abweichung der Energie bei einigen wenigen Herzinsuffizienz-Patienten eine nicht signifikant unterschiedliche VLF- und ULF- und Gesamtenergie, die Mehrzahl der Herzinsuffizienten wiesen aber eine geringere Energie in diesem Bereich auf.

	PP- Intervalle			PQ- Zeiten		
	Jung	Alt	Krank	Jung	Alt	Krank
NHF	0,39+/-0,14	0,21+/-0,12	0,28+/-0,16	0,38+/-0,08	0,35+/-0,15	0,43+/-0,16
NLF	0,61+/-0,14	0,79+/-0,12	0,72+/-0,16	0,62+/-0,08	0,65+/-0,15	0,57+/-0,16
LF/HF	1,84+/-0,86	5,24+/-2,86	4,11+/-3,36	1,74+/-0,64	2,30+/-1,22	1,79+/-1,44
VLF	6517+/-2986	2045+/-1092	2667+/-2822	7,62+/-3,79	7,54+/-8,39	19,3+/-31,6
ULF	7730+/-6573	2787+/-1517	3564+/-3770	16,7+/-6,20	24,9+/-39,1	44,4+/-80,5
Sqrt	145,2+/-50,3	75,6+/-20,9	79,4+/-48,2	5,52+/-1,16	5,24+/-3,30	6,92+/-4,93

Tabelle 3.3-1: Vergleich der autonomen Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten zwischen jungen und alten Gesundprobanden

nHF: normalisierte Stärke der Variabilität im hochfrequenten Bereich (0,15-0,40 Hz)

nLF: normalisierte Stärke der Variabilität im niedrigfrequenten Bereich (0,04-0,15 Hz)

LF/HF: Verhältnis zwischen LF und HF

VLF: Variabilität der Frequenz im sehr niedrigfrequenten Bereich in ms² (0,0033-0,04 Hz)

ULF: Variabilität der Frequenz im extrem niederfrequenten Bereich (unter 0,0033 Hz)

Sqrt: Gesamtenergie, angegeben als Quadratwurzel

($p=0,02$). Auch im ULF-Bereich berechnete sich aus der Spektralanalyse der PQ-Zeiten im Mittel bei den Herzinsuffizienten eine höhere Energie. Der Unterschied war aufgrund weit nach oben gestreuter Werte einiger Patienten ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den jungen und altersgleichen Gesunden.

Wegen der grossen Streuung einzelner Werte ergab sich auch im Vergleich der Spektralanalyse der PQ-Zeiten im VLF- und ULF-Bereich für Herzinsuffiziente im Vergleich mit jungen und altersgleichen Gesunden kein signifikanter Unterschied. Ohne Berücksichtigung der Extremwerte ergab sich jedoch bei den Herzinsuffizienten umgekehrt wie bei den PP-Intervallen nicht eine geringere, sondern sogar signifikant höhere Energie im VLF- und ULF-Bereich.

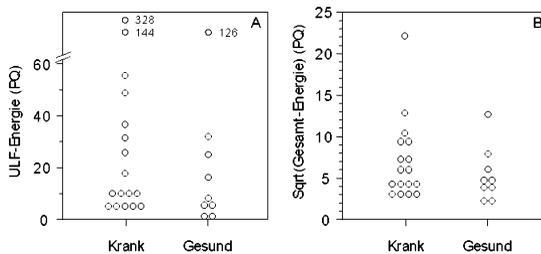


Abbildung 3.3-2: Spektralanalyse der PQ-Zeiten bei älteren Probanden und bei Herzinsuffizienten (nach Kowallik 2001)

- A: Bei weiter Streuung ist im Mittel bei den Herzinsuffizienten die Energie im ULF-Bereich größer als bei den altersgleichen gesunden Probanden
- B: Vergleich der Einzelwerte beider Gruppen für die Gesamtenergie, aufgetragen als Quadratwurzel des Wertes

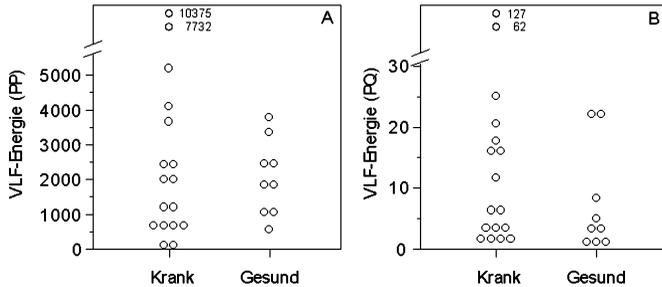


Abbildung 3.3-3: VLF-Energie aus der Spektralanalyse der PP-Intervalle und PQ-Zeiten bei älteren Probanden und bei Herzinsuffizienten (Krank) (nach Kowallik 2001)

Ein Vergleich der autonomen Modulation des Sinusknotens mit der des AV-Knotens eines jeden einzelnen Herzinsuffizienz-Patienten anhand der Spektralanalyse der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten zeigte eine signifikant stärkere vagale Modulation des AV-Knotens im Vergleich zum Sinusknoten. In Abbildung 3.3-4 (A) zeigt sich dies je nach Proband unterschiedlich stark ausgeprägt durch die Verschiebung der Kreise von der Identitätsgeraden (gestrichelte Linie) in die linke obere Hälfte.

Entsprechend ergab ein Vergleich der sympathovagalen Balance von Sinusknoten und AV-Knoten, abgeschätzt durch das Verhältnis der LF-Energie zur HF-Energie aus der Spektralanalyse der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten, eine am Sinusknoten stärkere sympathische Dominanz als am AV-Knoten. In Abbildung 3.3-4 (B) ist dies an einer Verschiebung der Dreiecke weg von der Identitätsgeraden (gestrichelte Linie) in die rechte untere Hälfte zu erkennen.

Eine signifikant stärkere parasympathische Modulation ($p=0,003$) und weniger stark sympathisch dominierte sympathovagale Balance ($p=0,005$) des AV-Knotens verglichen mit dem Sinusknoten war also nicht nur bei den älteren Probanden, sondern auch bei den herzinsuffizienten Patientenzufunden

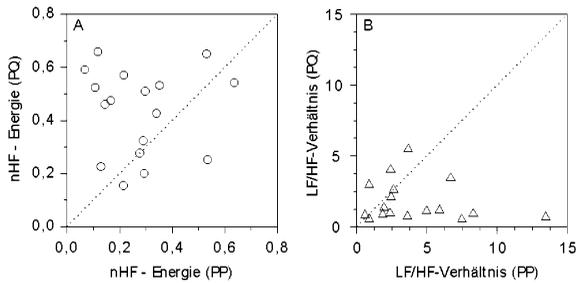


Abbildung 3.3-4: HF-Energie und LF/HF-Ratio bei Patienten mit Herzinsuffizienz (nach Kowallik 2001)

Für jeden einzelnen der Herzinsuffizienten wurde aus den Spektralanalysen der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten die normierte HF-Energie (A) und das Verhältnis zwischen LF- und HF-Energie (LF/HF) berechnet. Die gestrichelte Linie stellt die Identitätsgerade dar, wenn die Energien aus der Analyse der PP-Intervalle und derPQ-Zeiten gleich groß wären

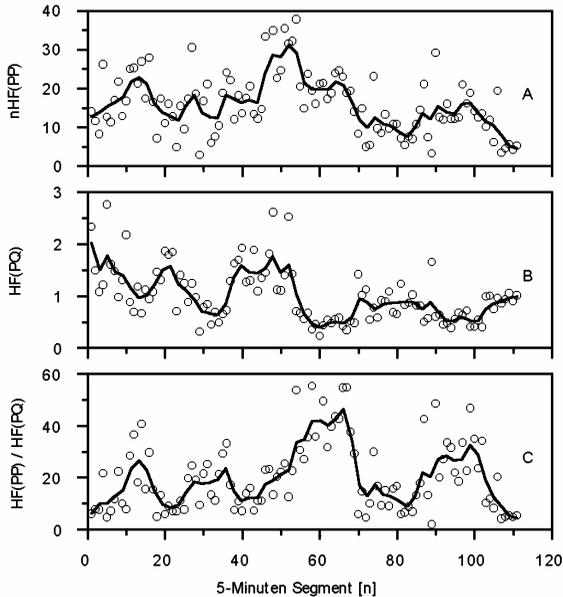


Abbildung 3.3-5: Energie im HF-Bereich bei Herzinsuffizienten am Sinusknoten und AV-Knoten (nach Kowallik 2001)

Berechnung der Energie im HF-Bereich für die einzelnen aufeinanderfolgenden 5-Minuten-Segmente aus der Analyse der PP-Intervalle (A) und der PQ-Zeiten (B) sowie Interpolation der jeweiligen Veränderung während der nächtlichen EKG-Aufzeichnung bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz. In C ist das Verhältnis der HF-Energie aus der Analyse der PP-Intervalle und der PQ-Zeit für jedes einzelne Segment von 5 Minuten Dauer (Kreise) sowie die Interpolation (Linie) der Änderung während der Nacht dargestellt.

3.4 Autonome Modulation der ventrikulären Repolarisation bei Herzinsuffizienten

Wie in Abbildung 3.4-1 für einen Herzinsuffizienten zu sehen ist, war die Größe von $nHF(QT)$ als Maß für die parasympathische Modulation bei der ventrikulären Repolarisation nicht gleichbleibend, sondern unterschied sich für die verschiedenen 5-Minuten-Abschnitte. Wie für den Sinusknoten und für den AV-Knoten bereits gezeigt, ließ sich dies auch für die ventrikuläre Repolarisation nachweisen (siehe Abbildung 3.4-1 [C]). Die Änderungen in der Höhe der parasympathischen Modulation traten an Sinusknoten, AV-Knoten und bei der ventrikulären Repolarisation zeitlich unabhängig voneinander auf. Dieses unabhängige Schwanken der Stärke von nHF der PP-Intervalle, PQ-Zeiten und QT-Zeiten war auch bei den übrigen Herzinsuffizienten zu beobachten. Die autonome Modulation von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation war also nicht nur bei den gesunden Jungen und Alten, sondern auch bei den Herzinsuffizienten voneinander unabhängig.

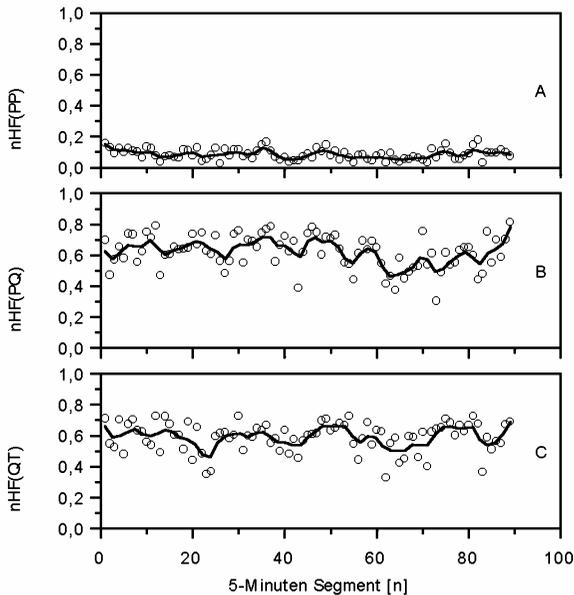


Abbildung 3.4-1: Vergleich der Energie im HF-Bereich von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation (nach Kowallik 2001)

Berechnung der normierten Stärke der Variabilität im HF-Bereich bei einem Herzinsuffizienten aus den Frequenzspektren der PP-Intervalle [A: nHF(PP)], der PQ-Zeiten [B: nHF(PQ)] und der QT-Zeiten [C:nHF(QT)]. Die Grösse von nHF war nicht gleichbleibend, sondern variierte für verschiedene Zeitabschnitte mit lokalen Maxima und Minima. Wie man am Verlauf der Interpolationskurven sehen kann. Bei einer relativ konstanten nHF-Energie der PP-Intervalle schwankten die nHF-Energien der PQ-Zeiten und der ventrikulären Repolarisation deutlich. (nach Kowallik 2001)

4. Diskussion

4.1 Bewertung der Ergebnisse

Für junge gesunde Probanden konnte bereits eine prinzipiell funktionell unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten nachgewiesen werden (39). Die nun durchgeführten Untersuchungen an gesunden älteren Probanden zeigte, dass auch bei diesen die autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten unterschiedlich sein kann, wenn auch bei den Älteren die Zeitabschnitte der unabhängigen und zum Teil gegensätzlichen Beeinflussung von Sinusknoten und AV-Knoten seltener waren.

Ebenso liess sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine prinzipiell funktionell unterschiedliche Modulation von Sinus- und AV-Knoten nachweisen.

Da die ausschliessliche Analyse der RR-Intervalle nur Aussagen über den Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten erlauben, war es auch Ziel dieser Arbeit durch Einbeziehung der autonomen Modulation der ventrikulären Repolarisation eine genauere und differenziertere Erfassung der autonomen Modulation des Herzens auf diesen verschiedenen Ebenen zu ermöglichen.

Übereinstimmend mit Ergebnissen früherer Studien (15, 52, 55, 58, 62, 73) fanden wir am Sinusknoten eine abnehmende parasympathische Modulation der Herzfrequenz im Alter und einen steigenden sympathischen Einfluss in der sympathovagalen Balance. Parallel zur verminderten parasympathischen Modulation des Sinusknotens zeigte sich ein im Alter steigender sympathischer Einfluss auf die Sinusknotenmodulation.

Überraschenderweise zeigte sich bei der autonomen Modulation des AV-Knotens zwischen Jüngeren und Älteren kein signifikanter Unterschied. Somit resultiert verglichen zum Sinusknoten bei Älteren am AV-Knoten eine stärkere vagale Modulation. Entsprechend war die sympathovagale Balance bei den Älteren im Vergleich zu den Jüngeren am Sinusknoten stärker sympathisch dominiert als am AV-Knoten.

Die Autonome Modulation des AV-Knotens zeigte sich durch das Alter im Gegensatz zur verminderten autonomen Modulation des Sinusknotens in allen Zeitbereichen unbeeinflusst.

Neben der autonomen Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten wurde auch die autonome Modulation der ventrikulären Repolarisation untersucht. Bei Älteren zeigte

sich, dass die Länge des RR-Intervalls die QT-Zeit stärker beeinflusst als bei den jungen Probanden.

Sowohl für die jungen wie für die älteren Probanden konnte eine funktionell unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zum AV-Knoten änderte sich bei den Älteren verglichen mit den Jungen dabei die autonome Modulation der ventrikulären Repolarisation mit einem abnehmenden parasympathischen Einfluss auf die ventrikuläre Repolarisation und einer sympathovagalen Balance mit stärkerem sympathischen Einfluss, wie dies auch am Sinusknoten zu beobachten war

Der niedrigfrequente Bereich der QT-Variabilität war im Gegensatz zu den kurzfristigen Schwankungen nicht von einer altersabhängigen Änderung betroffen, wie dies für den Sinusknoten nachgewiesen werden konnte. Dies unterstützt die Annahme einer funktionell unabhängigen autonomen Modulation von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation.

Das untersuchte Kollektiv der Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte erwartungsgemäss eine im Vergleich zum jungen Gesunden-Kollektiv geringere Gesamtvariabilität der

Herzfrequenz. Im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden gleichen Alters erbrachte das Ergebnis der Spektralanalysen bei den Patienten mit Herzinsuffizienz jedoch für die *PQ-Intervalle* keine signifikanten Unterschiede.

Die Spektralanalyse der *PQ-Zeiten* ergab zwischen den drei untersuchten Gruppen für keinen Frequenzbereich signifikante Unterschiede. Im VLF- und ULF-Bereich war die Energie im Mittel bei den Herzinsuffizienten zwar grösser, aufgrund der starken Streuung einiger Einzelwerte allerdings statistisch nicht signifikant. Ein Vergleich der autonomen Modulation des Sinusknotens mit dem AV-Knoten zeigte bei den Herzinsuffizienten eine signifikant stärkere vagale Modulation des AV-Knotens.

4.2 Altersabhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität

Unsere Ergebnisse bestätigten, daß die Variabilität der Herzfrequenz im Alter abnimmt. Auch die allgemein akzeptierte Annahme einer abnehmenden parasymphatischen Modulation der Herzfrequenz und Zunahme des sympathischen Einflusses in der sympathovagalen Balance liessen sich nachweisen. Die bisherigen Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Alters auf das Verhalten der Energien in den einzelnen

Frequenzbereichen. In unserer Studie war die normierte Stärke der Variabilität der RR- und PP-Intervalle im HF-Bereich bei den älteren Probanden im Vergleich mit den jüngeren signifikant geringer. Parallel zur verminderten parasympathischen Modulation des

Sinusknotens stieg der sympathische Einfluss auf die autonome Modulation, was an der Zunahme der normierten Stärke der Variabilität im LF-Bereich der Spektren von RR- und PP-Intervallen im Alter zu sehen ist. Die sympathovagale Balance (LF/HF) verschob sich entsprechend deutlich von 1,8 bei den Jüngeren zu 5,2 bei den Älteren. Auch die Stärke im VLF-Bereich und ULF-Bereich nahm bei den Älteren gegenüber den jungen Gesundprobanden signifikant ab.

Schwartz (1991) fand bei 56 Probanden im Alter von 20-81 eine abnehmende Gesamtvariabilität der Herzfrequenz mit dem Alter. Bei gleichsinniger Abnahme der HF- und der LF-Komponente war der LF/HF-Quotient entgegen unseren Ergebnissen im Alter nicht signifikant verändert.

Yeragani (73) untersuchte 33 gesunde Probanden im Alter von 6-61 Jahren auf Änderungen der Langzeit-Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Alter. Er fand eine negative Korrelation zwischen Alter und VLF-, LF- und HF-Energie während Tag und Nacht und eine negative

Korrelation zwischen Alter und ULF-Energie, die nur tagsüber nachzuweisen war. Jensen (29) wertete 101 Langzeit-EKG-Aufzeichnungen gesunder Probanden zwischen 20 und 69 Jahren aus und fand ähnliche Korrelationen wie Yeragani. Ebenso fand Stein (62) eine mit dem Alter assoziierte globale Reduktion der HFV. Eine von Reardon (52) 1996 veröffentlichte Studie, bei der 56 gesunde Probanden zwischen 40 und 102 Jahren untersucht wurden, zeigt bei Abnahme der Gesamtvariabilität keine signifikante Änderungen der Kurzzeit-Zeitbereichsanalysen im Alter.

Die Veränderung der Herzfrequenzvariabilität im Alter scheinen durch mehrere Faktoren verursacht zu sein. Alle bisherigen Studien bestätigten eine im Alter abnehmende Gesamtvariabilität der Herzfrequenz. Die parasympathische Modulation der Herzfrequenz nimmt mit dem Alter ab und der sympathische Einfluss in der sympathovagalen Balance nimmt zu. Altersbedingte Änderungen der Herzfrequenz sind allerdings nicht allein durch parasympathische und β -adrenerge Einflüsse erklärbar, da nach pharmakologischer autonomer Doppeltblockade die 'intrinsische' Herzfrequenz abnimmt (14). Eine reduzierte Barorezeptorantwort, die möglicherweise mit einer altersbedingten Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes und einer Abnahme der peripheren Gefäßkapazität zu erklären sind, spielt sicherlich

ebenfalls eine Rolle (57). Die altersabhängige Abnahme der Baroreflex-Sensitivität konnte sowohl mit einer Abnahme der Energie im HF-Bereich der Herzfrequenzvariabilität als auch mit einer Zunahme der NoradrenalinKonzentration im Plasma korreliert werden. Weiterhin könnte die im Alter verminderte Aktivität der muscarinergen Rezeptoren des Sinusknotens eine Rolle spielen (37).

Es konnte nachgewiesen werden, daß Veränderungen in den Leitungseigenschaften des AV-Knotens schon sehr früh einsetzen. So ist zum Beispiel die duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens bei Kindern nur bei 15 %, bei Jugendlichen schon bei 44 % nachzuweisen (37). Dies ist möglicherweise eine Grund für die bei Kindern wesentlich seltener auftretenden AV-Knoten-Reentry-Tachykardien. Eine andere Ursache sind die in der weiteren Entwicklung auftretenden Änderungen in der autonomen Modulation von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation. Nach unseren Ergebnissen betreffen Änderungen der autonomen Modulation im Alter vorwiegend Sinusknoten und ventrikuläre Repolarisation, weniger den AV-Knoten. Eine Abnahme der parasympathischen Modulation liegt bei den älteren Probanden im Vergleich zu den jungen also nur am Sinusknoten und bei der ventrikulären Repolarisation, nicht aber am AV-Knoten vor. Entsprechend ergibt sich eine im

Alter verhältnismässig stärkere vagale Modulation des AV-Knotens im Vergleich zum Sinusknoten und zur ventrikulären Repolarisation.

4.3 Autonome Modulation bei Herzinsuffizienz

4.3.1 *Autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten bei chronischer Herzinsuffizienz*

Seit 1987 Kleiger und Mitarbeiter (34) die Standardabweichung der Intervalle von Sinusschlägen (SDNN) sowie die mittlere Differenz sukzessiver RR-Intervalle als unabhängigen Prognosefaktor für die Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt darstellen konnten, erfolgten viele Studien, die sich mit der Verwertbarkeit von Zeit- und Frequenzbereichsanalysen der Herzfrequenzvariabilität als prognostischen Faktor beschäftigten.

Die autonome Dysfunktion bei der chronischen Herzinsuffizienz wird durch die Barorezeptor-Dysfunktion, durch erhöhte Katecholaminspiegel und durch eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität reflektiert (65). Die reduzierte Barorezeptor-Sensitivität (250-2) und erhöhte Katecholaminspiegel (41) konnten schon zuvor als unabhängige Prognosefaktoren für die Mortalität bei Herzinsuffizienten

nachgewiesen werden. Eriksson und Mitarbeiter (17) bestätigten 1989 mittels Zeitbereichsanalysen eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität in der Durchschnittsbevölkerung als einen unabhängigen Risikofaktor, ebenso wie Rauchen, Übergewicht oder Hypertonie.

Konsens herrscht bei allen Studien über eine Abnahme der gemessenen absoluten Energie in allen Bereichen des Leistungsdichtespektrums bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Gesunden. Dafür wird ein verminderter parasympathischer und zunehmender sympathischer Einfluss verantwortlich gemacht (9).

Unterschiedliche Ergebnisse liegen über die Veränderung der Energieanteile in den einzelnen Frequenzbereichen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor. Saul und Mitarbeiter (53) beobachteten bei Herzinsuffizienten eine Reduktion der Energie in allen Frequenzbereichen (von 0,01 - 0,1 Hz), ein Fehlen der HF-Komponente ($> 0,1$ Hz) und eine Dominanz der vorwiegend sympathisch vermittelten LF-Komponenten (0,02 - 0,1 Hz). Eine weitere Studie (19) verglich die Herzfrequenzkomponenten von 31 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mit altersgleichen Gesunden und berechnete einen signifikant geringeren Energieanteil in der LF-Komponente während normaler Tagesaktivität, was die allgemeine Annahme eines erhöhten sympathischen Tonus

dieser Patientengruppe nicht bestätigte. Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie konnte im Vergleich zu Gesunden in den Vormittagsstunden kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenzvariabilität, in den Nachtstunden ein signifikant geringerer HF-Energieanteil und eine erhöhte LF/HF-Ratio gefunden werden.

Casolo (8) berichtet über eine gleichmässige Abnahme der Energieanteile auf $< 1/10$ bei Patienten mit Herzinsuffizienz gegenüber Gesunden in allen Frequenzbereichen. Die Annahme einer erhöhten sympathischen Aktivität konnte bei weitgehendem Fehlen der LF-Komponente nicht bestätigt werden.

Beim Vergleich der Zeit- und Frequenzbereichsanalysen der Herzfrequenz von chronischen Herzinsuffizienten mit solchen Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion gegen eine Probandengruppe zeigte die Gruppe der Herzinsuffizienten gegenüber Gesunden eine reduzierte SDRR und geringere Energieanteile in der LF-Komponente. Die Gruppe mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion wies unter Ruhebedingungen keine signifikanten Unterschiede der Zeit- und Frequenzbereichsparameter auf.

Gegenüber den jungen Gesunden zeigten in der vorliegenden Studie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine

signifikante Abnahme der Gesamtvariabilität der PP-Intervalle. Diese Einschränkung der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz war nicht so deutlich wie in vorausgehenden Studien (8, 45, 54). Die Analyse der PP-Intervalle erbrachte eine signifikante Zunahme des Energieanteils in der LF-Komponenten und Abnahme in der HF-Komponenten bei Herzinsuffizienten gegenüber jungen Gesunden. Entsprechend deutlich lag der Wert für die sympathovagale Balance bei den jungen Gesunden niedriger als bei den Herzinsuffizienten. Dies entspricht einer stärkeren sympathischen Modulation des Sinusknotens bei Herzinsuffizienten. Vergleich man die Ergebnisse der Spektralanalyse der PP-Intervalle der 16 chronisch Herzinsuffizienten mit den 9 altersgleichen Gesunden, so ergaben sich in keinem der Frequenzbereiche signifikante Unterschiede. Bei starker Streuung der Werte bei einigen Herzinsuffizienten weisen allerdings die Mehrzahl der Herzinsuffizienten eine niedrigere Gesamtvariabilität der Sinusknotenmodulation als altersgleiche Gesunde auf.

Ein Vergleich der Spektralanalysen der PQ-Intervalle ergab zwischen den drei Gruppen für keinen der Frequenzbereiche signifikante Unterschiede.

Beim Vergleich der autonomen Modulation des Sinusknotens mit der des AV-Knotens mittels der Spektralanalysen der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten fand sich bei den

Herzinsuffizienten eine signifikant stärkere vagale Modulation des AV-Knotens verglichen mit dem Sinusknoten. Entsprechend ergab sich für diese eine am Sinusknoten stärker sympathisch dominierte sympathovagale Balance (LF/HF-Ratio) als am AV-Knoten. Diese signifikant stärkere parasympathische Modulation und weniger starke sympathisch dominierte sympathovagale Balance des AV-Knotens konnte also nicht nur für ältere Gesunde, sondern auch für Herzinsuffiziente nachgewiesen werden.

Bei den Herzinsuffizienten scheint die autonome Modulation nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verändert zu sein. Während die Energieanteile bei den Herzinsuffizienten im Vergleich zu jungen Gesunden im LF-Bereich im Mittel mässig erhöht waren, lag im VLF- und ULF-Bereich am AV-Knoten eine fast dreimal so hohe Energie bei den Herzkranken sowohl gegenüber jungen wie auch alten Gesunden vor. Der reduzierten Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit relativ erhaltener Energie im VLF-Bereich wurde bisher noch nicht viel Beachtung geschenkt. Die Berechnungen vieler Studien beschränkten sich auf den HF- und LF-Bereich, zumal die Genese der VLF- und ULF-Oszillationen noch wenig erforscht ist. Ponikowski und Mitarbeiter (51) forderten eine mindestens 20-minütige kontinuierliche EKG-Aufzeichnung als Mindestanforderung

für eine ausreichende Reproduzierbarkeit bei Berechnungen des VLF-Bereiches. Standardisierte stationäre Untersuchungsbedingungen und Berechnungen der VLF-Komponente an einem grösseren Patientengut werden nötig sein, um die bisher vielversprechenden Aussagen über die klinische Verwertbarkeit der VLF-Oszillationen zu konkretisieren.

Hinsichtlich der Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und den HRV-Indices herrscht eine uneinheitliche Datenlage. Während die meisten bisherigen Studien (23, 37, 48, 49, 61) eine direkte Korrelation zwischen dem Grad der linksventrikulären Insuffizienz und dem Ausmass der HRV-Reduktion fanden, konnten Saul et al (53) und Kienzle et al (33) dies nicht bestätigen.

4.4 Autonome Modulation der ventrikulären Repolarisation bei Herzinsuffizienten

Klinisches Interesse besteht am QT-Intervall als ein vom ANS modulierter prognostischer Parameter seit der Beschreibung des kongenitalen QT-Syndroms 1957 durch Jervell und Mitarbeiter (30). Eine Verlängerung des QT-Intervalls als unabhängiger prognostischer Marker für maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten nach Myokardinfarkt wurde 1978 vorgestellt (56). Seither erfolgten einige Studien, die das

Verhalten des QT-Intervalls bei verschiedenen pathogenen Zuständen beschrieben haben.

Bonnar (4) untersuchte 25 Patienten mit linksventrikulärer Insuffizienz im Vergleich mit 100 Gesunden und fand die Standardabweichung der QT-Intervalle und die QT-Variabilität bei den Herzkinsuffizienten signifikant erhöht. Patienten, die unter einer Therapie mit einem β -Blocker standen, wiesen eine reduzierte QT-Variabilität auf, was möglicherweise auf einen wichtigen antiarrhythmischen Mechanismus der β -Blockade hinweist.

Über den Einfluss des Autonomen Nervensystems mit seinen beiden Ästen Sympathikus und Parasympathikus auf die ventrikuläre Repolarisation liegen unterschiedliche Daten vor. Die anfangs allgemein akzeptierte Annahme einer vorwiegend sympathischen Kontrolle der ventrikulären Repolarisation (64) wird durch neuere Studien modifiziert. Ishida (28) untersuchte bei 17 Gesunden die zirkadiane Variation der QT-Verteilung und ihre Korrelation mit der Herzfrequenzvariabilität. HF-Energie und QT-Intervall waren dabei tagsüber grösser, LF/HF-Ratio und QT-Verteilung dagegen nachts.

In einer weiteren Studie wurde eine im Alter abnehmende zirkadiane Modulation des QT-Intervalls und eine

zunehmende QT-Intervallabhängigkeit bei abnehmender SDRR und eine abnehmende QT-Intervallabhängigkeit bei zunehmenden HRV-Parametern beobachtet (18). Mehrere weitere Studien implizieren eine sowohl sympathische wie auch parasympathische Modulation der ventrikulären Repolarisation, deren Ausmass durch viele Faktoren wie Tageszeitrhythmik, Alter, Geschlecht, Herzfrequenz oder HRV-Interventionen beeinflusst wird (10, 28, 43, 64).

Nachdem wir für junge Gesundprobanden bereits eine prinzipiell unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation nachgewiesen haben (38) , konnte nun aufgezeigt werden , daß diese prinzipiell funktionell autonome Unabhängigkeit von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation auch bei älteren Gesunden und auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhalten bleibt.

4.5 Einschränkungen der Studie

Das hier vorliegende Studiendesign einer ausschliesslich nächtlichen EKG-Aufzeichnung unter Ruhebedingungen wurde gewählt, da in dieser Zeit die postulierte prinzipiell funktionell unabhängige autonome Modulation auf den verschiedenen Ebenen Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation am ehesten nachzuweisen war. Um generelle

Änderungen der autonomen Modulation der Herzfrequenz im Alter und bei chronisch Herzinsuffizienten genauer zu erfassen, müssten noch weitergehende Untersuchungen an einem grösseren Patientengut erfolgen, die auch die Tagesstunden mitefasst. Daten über das ANS unter Bedingungen, die Einflüsse des ANS entscheidend verändern, wie z.B. körperliche Belastung, psychischer Stress, veränderter Atemzyklus sind bisher nur teilweise erhoben. Detaillierte Ergebnisse an AV-Knoten und Myokard unter solchen Bedingungen fehlen noch.

Die Aussagekraft der erhobenen Daten muss insofern kritisch betrachtet werden, als einige vom Gruppenmittel stark abweichende Werte bei den Patienten mit Herzinsuffizienz bei der geringen Anzahl der Probanden die Signifikanz der Ergebnisse beeinträchtigten. Die erhaltene prinzipiell funktionelle Unabhängigkeit der autonomen Modulation von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation konnte jedoch auch im Alter und bei chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden.

Für die klinische Relevanz der Herzfrequenzvariabilität impliziert dies, daß eine Betrachtung der autonomen Veränderungen auf Ebene des Sinusknotens zur besseren prognostischen Verwertbarkeit durch Veränderungen auch auf Ebene des AV-Knotens und vor allem der ventrikulären

Repolarisation ergänzt werden könnte. Um eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf den verschiedenen Herzebenen zur besseren Risikostratifizierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz im klinischen Alltag zu integrieren, sind noch weitere Untersuchungen nötig.

5. Zusammenfassung

Bei jungen geunden Probanden konnte bereits gezeigt werden, daß eine funktionell unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten bestehen kann. Ziel dieser Arbeit war es, die autonome Modulation von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation bei älteren Probanden und bei Herzinsuffizienten zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurde zunächst auch bei älteren Gesunden eine funktionell unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten nachgewiesen.

Übereinstimmend mit früheren Studien fanden wir eine mit dem Alter verminderte parasympathische Herzfrequenzmodulation und eine Zunahme des sympathischen Einflusses am **Sinusknoten**.

Für den **AV-Knoten** ergab sich im Vergleich zum Sinusknoten zwischen Jung und Alt kein signifikanter Unterschied der parasympathischen Modulation. Bei Älteren ist die vagale Modulation des Sinusknotens geringer, die des AV-Knotens stärker als bei den Jungen. Im Gegensatz zur verminderten autonomen Modulation des Sinusknotens zeigte sich die autonome Modulation des AV-Knotens im Alter in allen Zeitbereichen unbeeinflußt.

Weiterhin konnte eine prinzipiell unabhängige autonome Modulation von Sinusknoten und **ventrikulärer Repolarisation** nachgewiesen werden. Diese ließ sich sowohl bei den jungen wie auch alten Gesunden finden. Insgesamt zeigte sich ein im Alter abnehmender parasympathischer Einfluß auf die ventrikuläre Repolarisation und ein stärkerer Einfluß des Sympathikus auf die sympathovagale Balance.

Bei den **Herzinsuffizienten** besteht eine geringere Gesamtvariabilität der Herzfrequenz im Vergleich zu jungen und alten Gesunden. Im Vergleich zu Gesundprobanden besteht eine stärkere sympathische Modulation des Sinusknotens. Verglichen mit gleichalten Gesunden konnten in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede der autonomen Modulation der Herzfrequenz bei Herzinsuffizienten nachgewiesen werden. Wie bei den Gesunden zeigte sich eine signifikant stärkere vagale Modulation des AV-Knotens im Vergleich zum Sinusknoten.

Auch für die Herzinsuffizienten konnte wie für die jungen und alten Gesunden eine prinzipiell funktionell unabhängige autonome Modulation der Herzfrequenz aufgezeigt werden.

Aufbauend auf diese Ergebnisse sollten an einem grösseren Patientengut differenzierte Untersuchungen der autonomen Modulation auf den verschiedenen Ebenen des Herzens

erfolgen, um die Änderungen der Herzinnervation im Alter und bei Herzinsuffizienz genauer erfassen zu können. So könnten zusätzliche Marker für das Ausmaß der sich entwickelnden Veränderungen im Rahmen des physiologischen Alterns und der Herzinsuffizienz gefunden werden, die therapeutisch und prognostisch genutzt werden könnten.

6. Literaturverzeichnis

1. Al-Ani M, Forkins AS, Townend JN, Coote JH. Respiratory sinus arrhythmia and central respiratory drive in humans. *Clinical Science* (1996) 90: 235-241
2. Bigger JT., Fleiss JL., Rolnitzky LM., Steinman RC. The ability of several short term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation*.1993 Sep;88(3): 927-934
3. Binder T, Frey B, Porenta G, Heinz G. Prognostic value of heart rate variability awaiting cardiac transplantation. *Pace* 1992;15: 2215-2220
4. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurrayJJ, Struthers AD. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blocker are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999 Mar, 81(3): 297-302

5. Brigham E.O. FFT; Schnelle Fourier-Transformation. 6., korrigierte Auflage; übersetzt von Seyed Ali Azizi. R. Oldenburg Verlag München, Wien (1995): 14-21
6. Caruana MP, Lahiri A, Cashman PM, Altman DG, Raftery EB. Effects of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am J Cardiol.* 1988; 62: 755-759
7. Casadei B, Moon J, Johnston J, Calazza A, Sleight P. Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise? *American Physiological Society* 1996: 556-564
8. Casolo G, Balli E, Fazi A, Gori C, Freni A, Gensini G. Twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*, Vol 67, May 15, 1991: 1154-1158
9. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989 Nov 15; 64(18): 1162-1167

10. Choy AM, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wood AJ, Robertson RM, Biaggioni I. Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *AmHeartJ*, 136 (4 Pt 1) Oct 1998: 664-671
11. Conny M, van Ravenswaaij-Arts, Hopman J, Kollee A, van Amen J, Stoelinga G, van Geijn H. Influences on heart rate variability in spontaneously breathing preterm infants. *Early Human Development*, 27 (1991): 187-205
12. Conny M, van Ravenswaaij-Arts, Hopman J, Kollee A, van Amen, Stoelinga G, van Geijn H. The influence of respiratory distress syndrome on heart rate variability in very preterm infants. *Early human Development*, 27 (1991): 207-221
13. Cowan MJ. Measurement of heart rate variability. *Western Journal of Nursin Research*, 1995 17(1): 32-48
14. Craft N., Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate variability and AV conduction in healthy humans. *Am. Physiol.Soc.* 1995; 0363-6135: H1441-1451

15. Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol.* 268(4 Pt 2)1995 Ap: H1441-1452
16. Elghozi JL, Laude D, Girard A. Effects of respiration on blood pressure and heart rate variability in humans. *Clin-Exp-Pharmacol-Physiol.* 1991 Nov;18(11): 735-742
17. Eriksson H, Svardsude K, Larsson B. Risk factors for heart failure in the general population.The study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-656
18. Extramiana F, Maison-Blanche P,Badilini F, Pinoteau J, Deseo T, Coumel P. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences.*J Electrocardiol*, 32(1) 1999 Jan: 33-43
19. Fei L, Slade AK, Prasad K, Malik M, McKenna WJ, Camm J. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *JACC* Vol 26, No 2 August 1995: 472-480

20. Ferini-Strambi L., Spera A., Oldani A., Zucconi M., Bianchi a., Cerutti S., Smirne S. Autonomic function in narcolepsy: power spectrum analysis of heart rate variability. *J-Neurol.* 1997 Apr.; 244(4): 252-255
21. Ferini-Strambi L, Franceschi M, Pinto P, Zucconi M. Respiration and heart rate variability in untreated Parkinson Pations. *Gerontology.*1992; 38(1-2): 92-98
22. Frobert O., Moolgard H., Botlker HE., Bagger JP. Autonomic balance in patients with angina and a normal coronary angiogram. *Eur-Heart-J.* 1995 Oct; 16(10): 1356-1360
23. Gang Yi, Goldman JH, KeelingPJ, Reardon M, Mckenna W, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997;77: 108-114
24. Giubilei F, Vitale A, Urani C, Frontoni M, Fiorni M, Fiorelli M, Santini M, Strano S. Cardiac autonomic dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis during a stable phase. *Eur-Neurol.* 1996; 36(4): 211-214

25. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner OI. Norepinephrine spillover to plasma in congestive heart failure: Evidence of increased cardiorenal and and total sympathetic nerve activity. *Circulation* 1986;73: 615-621
26. Hioshi I., Douglas P.Z. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circulation research* 1987 ; 60: 942-951
27. Huikuri HV., Niemela MJ., Ojala S.,Rantala A., Ikaheimo MJ., Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation*. 1994 Jul; 90(1): 121-126
28. Ishida S, Nakagawa M, Fujino T, Yonemochi H, Saikawa T, Ito M. Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. *J Electrocardiol*, 30(3) 1997 Jul: 205-210

29. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand*, 160(3) 1997 Jul: 235-241
30. Jerwell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT-Interval and sudden death. *AmHeartJ* 1957;54: 59-68
31. Jiang Wei , Hayano J., Coleman E.R., Hanson M., Frid D., O'Conner C., Thurber D. Relation of cardiovascular responses to mental stress and cardiac vagal activity in coronary artery disease. *Am-J-Cardiol*. 1993 Sep 1; 72(7): 551-554
32. Kanters J.,Hojgaard M., Agner E., Holstein-Rathlou N. Short- and long term variations in non linear dynamics of heart rate variability. *Cardiovascular Research* 31, 1996: 400-409
33. Kienzle M., Ferguson D., Birkett C., Myers G., Berg W., Mariano J. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *AmJCardiol* 1992; 69: 761-767

34. 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* 1987;59: 256-262
35. Kohara K, Igase M, Maguchi M, Fukuoka T, Kitami Y, Hiwada K. Autonomic nervous function in essential hypertension in the elderly. *Am J Hypertension* 1996 Nov, Vol. 9, No. 11 : 1084-1089
36. Korpelainen J, Sotaniemi K, Huikuri H, Myllylä V. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996 November, Vol. 27, No. 11: 2059-2063
37. Kowallik Peter: Der Einfluss des autonomen Nervensystems auf das menschliche Herz - unabhängige Modulation von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärem Myokard (Habilitationsschrift 2001- nicht veröffentlicht)

38. Kowallik P, Braun C, Hahn G, Meesmann M. Independent autonomic modulation of the sinus node and ventricular myocardium in healthy young man during sleep. *J-Cardiovasc-Electrophysiol*, 1995 Nov; Vol. 6: 913-919
39. Kowallik P., Meesmann M. Independent autonomic modulation of the human Sinus and AV nodes. Evidence from beat to beat measurements R and PP intervals during sleep. *J-Cardiovasc-Electrophysiol*, 1995 Nov; Vol. 6: 993-1003
40. Laude D, Weise F, Girard A, Elghozi JL. Spectral analysis of systolic blood pressure and heart rate oscillations related to respiration. *Clin-Exp-Pharmacol-Physiol*. 1991 Nov; 18(11): 735-742
41. Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundolf G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913-919

42. Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G.B., Goldberger A.L.
Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. *Circulation* 1990 Jun; Vol. 81, No. 6: 1803-1810
43. Lo SS, Mathias CJ, Sutton MS. QT interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart*, 75(5), 1996 May: 498-501
44. Meesmann M, Boese J, Scharf R. Vergleich der Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzschr Elektrophys* 5, Supplement 2, 1995 April: 25-29
45. Nagaoka H, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Nagai R. Relation between depressed cardiac response to exercise and autonomic nervous activity in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest*, 109(4), 1996 Apr: 925-932
46. Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right sided stroke. *Stroke* 1996 Feb; 27(2): 247-252

47. Nayebpour M, Talajic M; Nattel S. Effects of β -adrenergic receptor stimulation and β -blockade on rate-dependent atrioventricular nodal properties. *Circulation Research* 1992 May; Vol. 70, No. 5: 902-911

48. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, Mac Donald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br heart J* 1992; 67: 482-485

49. Panina G, Umesh N, Nunziata E, Cody R, Binkley PF. Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *American Heart Journal* 1996 Jan: 153-157

50. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R; Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasia W, Wrabec K, Coats AJ. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 79(12), 1997 Jun 15: 1645-1650

51. Ponikowski P, Piepoli M, Amadi AA, Chua TP, Harrington D, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJS. Reproducibility of heart rate variability measures in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*(1996) 91: 391-398
52. Reardon M, Malik M. Changes in heart rate variability with age. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19(11 Pt 2), 1996 Nov: 1863-1866
53. Saul JP, Arai Yberger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988 ;61;1292-1299
54. Scalvini S, Volterrani M, Zanelli E, Pagani M, Mazzuero G, Coats AJ, Giordano A. Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol*, 67(1), 1998 Nov: 9-17

55. Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *Journal of Gerontology* 1991, Vol 46, No 3: M99-106
56. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57: 1074-1077
57. Simpson DM, Wicks R. Spectral Analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor related heart rate variability in elderly persons. *Journal of Gerontology* 1988. Vol 43. No1: M21-24
58. Soejima K, Akaishi M, Meguro T, Oyamada K, Yoshikawa T, Mitamura Ogawa S. Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis failure. *Jpn Circ J*, 64(1), 2000 Jan: 32-38
59. Spassov L, Curzi-Dascalova J, Kauffmann M, Medigue C, Peirano P. Heart rate and heart rate variability in small-for-gestational age newborns. *Eur Heart J* 97, 11: 1211-1216

60. Stanley G, Verotta D, Craft N, Siegel RA, Schwartz JB. Age and autonomic effectson interrelationships between lung volume and heart rate. American Physiological Society 1996: H 1833-1840
61. Stefenelli T, Bergler-Klein J, Globits S, Pacher R, Glogat D. Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure. Eur Heart J 1992; 13: 902-907
62. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JE. Differing effects of age and heart rate variability in men and women. Am J Cardiol, 80(3), 1987 Aug 1: 302-305
63. Stein PK, Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Davilla-Roman V, Rich MW, Kleiger RE. Heart rate variability is independent of age, gender, and race in congestive heart failure with a recent acute exacerbation. Am J Cardiol, 79(4), 1997 Feb 15: 511-512
64. Surawicz B. The QT interval and cardiac arrhythmias. Annual Review of Medicine1987; 38: 81-90

65. Szabo B., van Veldhuisen D., Brouwer J., Haaksma J., Lie K. Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *AmJ Cardiol* 1995 Oct 1; Vol. 76: 713-717

66. Tanabe T. Impaired heart rate variability in patients with symptomatic NYHA class II-III hypertrophic cardiomyopathy. *Rinsho Byori* 46(10), 1998 Oct: 1030-1036

67. Toivonen L. Influence of acute alpha 1-adrenergic antagonism on heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J-Cardiovasc-Pharmacol.* 1994 Jun; 23(6): 932-935

68. Tsuji H., Venditti F., Manders S., Evans J. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *Circulation* 1994; 90: 878-883

69. Urthaler F, Neely B, Hagemann G, Smith R. Effects of sympathetic tone and vagally induced phasic changes in heart rate and atrioventricular node conduction in the anesthetized dog. *Circulation Research* 1986 Apr Vol. 58 No.4: 584-594
70. Van Ravenswaaij-Arts C, Hopman J., Kollee L., Stoeltinga G., Van-Geijn H. Spectral analysis of heart rate variability in spontaneously breathing very preterm infants. *Acta-Paediatr.* 1994 May; 83(5): 473-480
71. Wang DY, Pomfrett JD, Healy TEJ: Respiratory sinus arrhythmia. A new, objective sedation score. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 71: 354-358
72. Wiener I, Kunkes S, Rubin D, Kupersmith J, Packer M, Pitchon R, Schweitzer P. Effects of sudden change in cycle length on human atrial, atrioventricular nodal and ventricular refractory periods. *Circulation* 1981 Aug; Vol. 64, No.2 : 245-249
73. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. Effect of age on long term heart rate variability. *Cardiovasc Res*, 35(1), 1997 Jul: 35-42

74. Yamamoto Y., Hughson R. Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. American Physiological Society 1991: 0161-7567/91

75. Zernikow B, Michel E. Ventilator-associated sinus arrhythmia in a preterm neonate an indicator for a mature autonomic system? Acta Paediatr 85 (1996): 505-507

76. Zito M., Parati G., Omboni S., Cervone C., Ulian L., D'Aviero M., Abate G., Mancia. Effect of ageing on blood pressure variability. Journal of hypertension 1991 Sep; suppl 6: 328-329

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.3-1: Intervalle des Herzzyklus.....	34
Abbildung 2.3-2: Tachogramm	35
Abbildung 2.3-3: Vom EKG-Signal zur Intervallfunktion ...	38
Abbildung 3.1-1: Abhängigkeit der PQ-Zeit vom PP-Intervall	45
Abbildung 3.1-2: Variabilität im HF-Bereich aus den Frequenzspektren der PP-Intervalle und der PQ-Zeiten	48
Abbildung 3.1-3: Vergleich der parasymphathischen Modulation zwischen jungen und älteren Probanden	50
Abbildung 3.1-4: Vergleich der sympathischen Modulation zwischen jungen und älteren Probanden	52
Abbildung 3.1-5: Vergleich der sympathovagalen Balance zwischen älteren und jungen Probanden	53
Abbildung 3.2-1: QT-Zeiten eines älteren Probanden in Abhängigkeit von der Dauer des RR-Intervalls	59
Abbildung 3.2-2: Mittlere Dauer der RR-Intervalle gegen Steigung RR/Qte	61
Abbildung 3.2-3: Autonome Modulation von Sinusknoten und ventrikulärer Repolarisation eines älteren Probanden ...	64

Abbildung 3.3-1: Spektralanalyse der PP-Intervalle von älteren Probanden und Herzinsuffizienten	69
Abbildung 3.3-2: Spektralanalyse der PQ-Zeiten bei älteren Probanden und bei Herzinsuffizienten	70
Abbildung 3.3-3: VLF-Energie aus der Spektralanalyse der PP-Intervalle und PQ-Zeiten bei älteren Probanden und bei Herzinsuffizienten	71
Abbildung 3.3-4: HF-Energie und LF/HF-Ratio bei Patienten mit Herzinsuffizienz	72
Abbildung 3.3-5: Energie im HF-Bereich bei Herzinsuffizienten am Sinusknoten und AV-Knoten	73
Abbildung 3.4-1: Vergleich der Energie im HF-Bereich von Sinusknoten, AV-Knoten und ventrikulärer Repolarisation.....	75

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1-1: Zeitbereichsparameter der älteren Probanden	42
Tabelle 3.1-2: : Vergleich der Frequenzbereichsparameter des Sinusknotens zwischen jungen und alten Probanden ...	54
Tabelle 3.1-3: Vergleich der Frequenzbereichsparameter des AV-Knotens und der ventrikulären Repolarisation zwischen jungen und alten Probanden	55
Tabelle 3.2-1: Zusammenhang zwischen RR-Intervalldauer und QT-Zeiten bei älteren Probanden	60
Tabelle 3.3-1: Vergleich der autonomen Modulation von Sinusknoten und AV-Knoten zwischen jungen und alten Gesundprobanden.....	68

9. Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
ca.	circa
cm	centimeter
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
et al	et alii
HRV	Herzfrequenzvariabilität
i.d.R.	in der Regel
min	Minuten
ms	Millisekunden
NS	Nervensystem
NYHA	New York Heart Association
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Herrn Prof. Kochsiek gilt als damaliger Direktor der Medizinischen Klinik mein herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, in Zusammenarbeit mit der pulmonologischen Abteilung der Universitätsklinik, diese Arbeit durchzuführen.

Bei Herrn Dr. Kowallik möchte ich mich besonders für die allzeit hervorragende und selbstlose Betreuung auch während der oft schwierigen Phasen der Arbeit bedanken.

Bei Herrn Priv.-Doz Dr. Meesmann möchte ich mich ganz herzlich für die stets hilfreiche Mitbetreuung und besonders auch für die Übernahme des Referrats bedanken.

Herrn Professor Voelker gilt mein Dank für die Übernahme des Koreferats.

Der größte Dank gilt meiner Frau Anna für die maßlose Geduld und liebevolle Unterstützung während aller Phasen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name: Voigtländer
Vorname: Peter
Geburtsdatum: 20.09.1970
Geburtsort: Schweinfurt
Wohnort: 93161 Sinzing, Eichenstraße 36
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder
Eltern: Peter Voigtländer, Rentner
Hedwig Voigtländer, geb. Knies,
Immobilienmaklerin

Schulischer Werdegang:

1977-1981: Grundschule in Schonungen
1981-1990: Alexander-von Humboldt-Gymnasium
in Schweinfurt,
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Praktisches Jahr:

- Okt. 96 - Febr. 1997: Neurologische Universitätsklinik
Würzburg
- Febr. - Apr. 1997: University of Ruhuna (Sri Lanka)
- Apr. - Juni 1997: University of California, San Diego
(USA)
- Juni - Juli 1997: University of New Foundland
(Kanada)
- Juli - Sept. 1997: Medizinische Universitätsklinik
Würzburg

Berufstätigkeit

- März 98 - März.99: Arzt im Praktikum: Innere Medizin
Kreiskrankenhaus Kelheim
- April 99 - Sept. 99: Arzt im Praktikum: Chirurgie
Kreiskrankenhaus Kelheim
- Okt. 99 - Okt. 00: Assistenzarzt Chirurgie
Kreiskrankenhaus Kelheim
- Nov. 00 - Okt. 01: Weiterbildungsassistent für
Allgemeinmedizin in Praxis Dr.Runge,
93161 Sinzing

Nov. 01 - März 02: Assistenzarzt in Praxis Dr.Runge,
Allgemeinarzt

08.05.2002: Anerkennung als Facharzt für
Allgemeinmedizin (Zusatzbezeichnung
Chirotherapie und Naturheilverfahren)

01.07.2002: Niederlassung als Facharzt für
Allgemeinmedizin in 93161 Sinzing

Sinzing, Januar 2003

