

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

**Veränderungen im 3-Kanal-EKG in der dekompenzierten
Herzinsuffizienz**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julian Donhauser

aus Ebenhausen in Ufr.

Würzburg, Juli 2014

Referent: Prof. Dr. med. S. Maier
Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. E. Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2014

Der Promovend ist Arzt.

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund: Herzinsuffizienz	1
1.2 Hintergrund: Elektrokardiogramm (EKG)	3
1.2.1 Theoretische Grundlagen	3
1.2.2 EKG-Veränderungen bei Herzinsuffizienz.....	5
1.2.2.1 Short-Term-Variability des RR-Intervalls (STV-RR).....	6
1.2.2.2 Short-Term-Variability der QT-Zeit (STV-QT).....	7
1.3 Fragestellung der Arbeit.....	7
2. Material	9
2.1 Allgemein.....	9
2.2 Tierhaltung	9
2.3 Reveal® Eventrecorder	9
2.4 PiCCO System und Thermodilutionsverfahren.....	10
2.5 Swan-Ganz Katheter und Wedge-Druck.....	11
2.6 EKG.....	12
2.7 Software	12
3. Methoden.....	13
3.1 Versuchsaufbau - Herzinsuffizienzmodell	13
3.2 OP-Vorbereitungen und Narkoseführung	14
3.3 Implantation	15
3.4 Experiment.....	17
3.4.1 Vorbereitung und Instrumentierung.....	17
3.4.2 Baseline	21
3.4.3 Edema.....	21
3.4.4 Recovery.....	22
3.5 Erfasste Daten	22
3.5.1 Hämodynamische Parameter.....	22
3.5.2 Elektrophysiologische Parameter.....	23
3.5.2.1 RR-Abstand / Herzfrequenz	24
3.5.2.2 Berechnung der QT-Zeit.....	24
3.5.2.3 Berechnung der Short-Term Variabilität (STV-QT und STV-RR)	25
3.6 Statistische Analyse.....	27

4. Auswertung	27
4.1 Auswertung nach zeitlicher Abfolge.....	27
4.2 Auswertung in Abhängigkeit des EVLW-Levels	28
5. Ergebnisse	30
5.1 Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)	30
5.2 Elektrokardiogramm (EKG)	32
5.2.1 Zeitbezogene Analyse.....	32
5.2.1.1 RR-Intervall / Herzfrequenz.....	32
5.2.1.2 QT-Zeit.....	33
5.2.1.3 Short-Term-Variability des RR-Intervalls (STV-RR).....	34
5.2.1.4 Short-Term-Variability der QT-Zeit (STV-QT).....	37
5.2.2 Analyse in Abhängigkeit des EVLW-Levels.....	39
5.2.2.1 RR-Intervall / Herzfrequenz und QT-Zeit.....	41
5.2.2.2 Short-Term-Variability des RR-Intervalls (STV-RR).....	42
5.2.2.3 Short-Term-Variability der QT-Zeit (STV-QT).....	43
5.2.3 Korrelation von EVLW mit EKG-Parametern.....	46
6. Diskussion	48
6.1 Induktion der Herzinsuffizienz in einem Tiermodell	48
6.2 RR- und QT-Intervall	49
6.3 STV-RR	50
6.3.1 Hintergrund: Herzfrequenzvariabilität	50
6.3.2 STV-RR in einem neuartigen Herzinsuffizienzmodell.....	52
6.4 STV-QT	54
6.4.1 Hintergrund: Labilität der Repolarisation	54
6.4.2 STV-QT in einem neuartigen Herzinsuffizienzmodell.....	55
6.5 STV-RR und STV-QT - Ausblick	57
7. Limitationen	58
8. Zusammenfassung	59
9. Literaturverzeichnis	62

1. Einleitung

1.1 Hintergrund: Herzinsuffizienz

In den Industrieländern führen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die Todesursachenstatistiken an. Laut Statistischem Bundesamt sind 2009 knapp 42 % der Todesfälle in Deutschland durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedingt gewesen, an einem bösartigen Tumorleiden als zweithäufigste Todesursache verstarben etwa 26 % der Bundesbürger. Einige patientenbasierte Studien haben in den letzten Jahrzehnten einen Rückgang der durch koronare Herzkrankheit verursachten plötzlichen Todesfälle aufgezeigt [1-3], das bestätigen auch die Zahlen des Statistischen Bundesamtes. Allerdings nimmt die Inzidenz der Herzinsuffizienz mit dem Problem der alternden Gesellschaft und den verbesserten Überlebenschancen nach Myokardinfarkt kontinuierlich zu (vgl. Abb. 1) [4, 5]. Die akute bzw. akut dekompensierte Herzinsuffizienz ist der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen bei Patienten über 65 Jahren [6]. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten ist die Prognose nach wie vor schlecht. In den USA waren kardiovaskuläre Erkrankungen 2010 noch für 31,9 % aller Todesfälle verantwortlich, statistisch gesehen starb alle 40 Sekunden ein Amerikaner an deren Folgen [3]. Dabei treten bis zu 50 % der Todesfälle plötzlich und unerwartet ein, das entsprechende Risiko ist gegenüber der Normalbevölkerung um das Sechs- bis Neunfache erhöht. Vor allem Kammerflimmern (VF) und ventrikuläre Tachykardien (VT), seltener Bradyarrhythmien oder pulslose elektrische Aktivität sind die typischen Ursachen eines Kreislaufstillstands [7].

Darüber hinaus wird die Herzinsuffizienz zu einer zunehmenden wirtschaftlichen Belastung für das Gesundheitssystem. Im Jahr 2009 verursachte sie in Deutschland knapp 10 % der Kosten aller kardiovaskulären Erkrankungen (Statistisches Bundesamt) und 1-2 % der gesamten Gesundheitskosten in Europa [8, 9], davon 75 % im stationären Bereich. Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit den dazugehörigen Komplikationen ist mittlerweile das kostenintensivste Syndrom in der Kardiologie [10, 11].

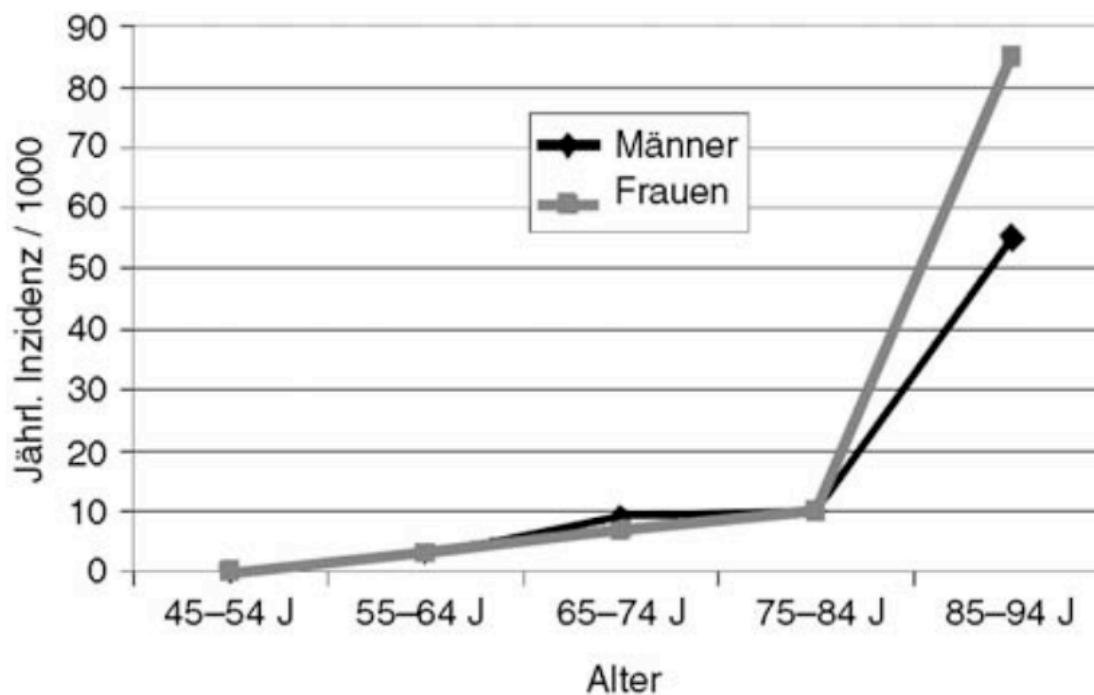


Abbildung 1: Jährliche Inzidenz der Herzinsuffizienz nach Framingham [5].

Pathophysiologisch steht am Beginn der Herzinsuffizienz in der Regel ein Ereignis mit darauffolgender Schädigung des Myokards. Dieses kann klinisch stumm sein wie eine genetische Mutation oder offensichtlich in Erscheinung treten wie ein akuter Myokardinfarkt (MI). Des Weiteren sind fulminante Verläufe möglich, z.B. bei akuter Myokarditis, oder aber sich schleichend manifestierende Formen wie bei einem progredienten Klappenvitium [12]. Die mit Abstand häufigste Ursache ist aber die Koronare Herzkrankheit (KHK) mit 60-70 % der Fälle [6]. Aufgrund der resultierenden eingeschränkten Leistungsfähigkeit des Herzens kommt es konsekutiv zur Aktivierung neurohumoraler Kompensationsmechanismen, im Wesentlichen sind das die Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Diese können zwar kurzfristig die Leistungsfähigkeit des Herzens steigern, langfristig kommt es aber zu strukturellen Veränderungen (z.B. Hypertrophie der Myozyten, veränderte Genexpression, Veränderung der Matrix), die das Herz größtenteils irreversibel und progredient in seiner Funktion einschränken. Diese Prozesse werden als kardiales Remodelling bezeichnet [13]. Das kardiale Remodelling beeinflusst auf

komplexe Art und Weise Erregungsausbreitung und –rückbildung im Herzen und daher lassen sich entsprechende Korrelate im Elektrokardiogramm (EKG) finden.

1.2 Hintergrund: Elektrokardiogramm (EKG)

Das EKG gehört nach wie vor zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen in der Inneren Medizin und zur Basisdiagnostik bei jeglicher kardialen Symptomatik. Es ist das Mittel der Wahl zur Diagnose von Herzrhythmusstörungen und ebenso essentiell bei der Diagnose des akuten Koronarsyndroms (ACS) [14-16]. Insofern kann es bei der Klärung der Ätiologie einer akuten Herzinsuffizienz wertvolle Informationen liefern. Außerdem ist es breit verfügbar, kostengünstig und es sind mobile Langzeitanwendungen möglich (Holter-EKG).

1.2.1 Theoretische Grundlagen

Elektrophysiologisch kann das Herz vereinfacht als Dipol betrachtet werden. Jede Myokardzelle erzeugt ein elektromagnetisches Feld, dieses hat einen Vektor mit Amplitude, Polarität und dreidimensionaler Richtung [17]. Der Summenvektor dieser zahlreichen Einzelvektoren entspricht der im EKG messbaren elektrischen Herzachse, die den Lagetyp definiert. Die Potentialänderungen der einzelnen Zellen während eines Herzzyklus führen zu der typischen EKG-Kurve. Nur Potentialänderungen führen zu messtechnischen Ausschlägen, das heißt, es sind die De- und Repolarisationsphasen des Myokards, die dem EKG seine typischen Zacken und Wellen verleihen. Horizontale Strecken spiegeln dagegen Phasen ohne Potentialänderungen wieder. Im Folgenden gibt Tabelle 1 eine Übersicht über die elektrischen Vorgänge am Herzen und die jeweiligen Korrelate im EKG, wobei (t) die Zeit nach Impulsgebung durch den Sinusknoten bezeichnet, (v) die Leitungsgeschwindigkeit und (f) die intrinsische Frequenz des jeweiligen Gewebes. Es handelt sich um Normwerte beim Menschen. Abbildung 2 zeigt die typischen Aktionspotentiale der unterschiedlichen, an der Erregungsbildung und -ausbreitung beteiligten kardialen Zellen, aus denen sich das im EKG messbare Summenpotential zusammensetzt, unter Berücksichtigung ihrer zeitlichen Abfolge.

Elektrische Vorgänge im Herzen					
Ort	Abfolge	t [ms]	EKG	v [m/s]	f [1/min]
Sinusknoten	generiert Impuls	0		0,05	70 - 80
rechter Vorhof	Depolarisation	5	P	0,8 - 1,0	
linker Vorhof	Depolarisation	85	P	0,8 - 1,0	
AV-Knoten	Impulsankunft	50	PQ	0,02 - 0,05	40 - 50
	Impulsweiterleitung	125	PQ		
HIS-Bündel	Aktivierung	130		1,0 - 1,5	20 - 40
Tawara-Schenkel	Aktivierung	145		1,0 - 1,5	
Purkinje-Fasern	Aktivierung	150		3,0 - 3,5	
Ventrikelmyokard	Depolarisationsbeginn	175	QRS	0,3 - 0,8	
	Depolarisationsende	250	QRS		
	Repolarisationsbeginn	400	T	0,5	
	Repolarisationsende	600	T	0,5	

Tabelle 1: Die Repolarisation der Vorhöfe fällt in die Depolarisationsphase der Ventrikel und ist im EKG daher im Regelfall nicht sichtbar und hier nicht gesondert aufgeführt (modifiziert nach [18]).

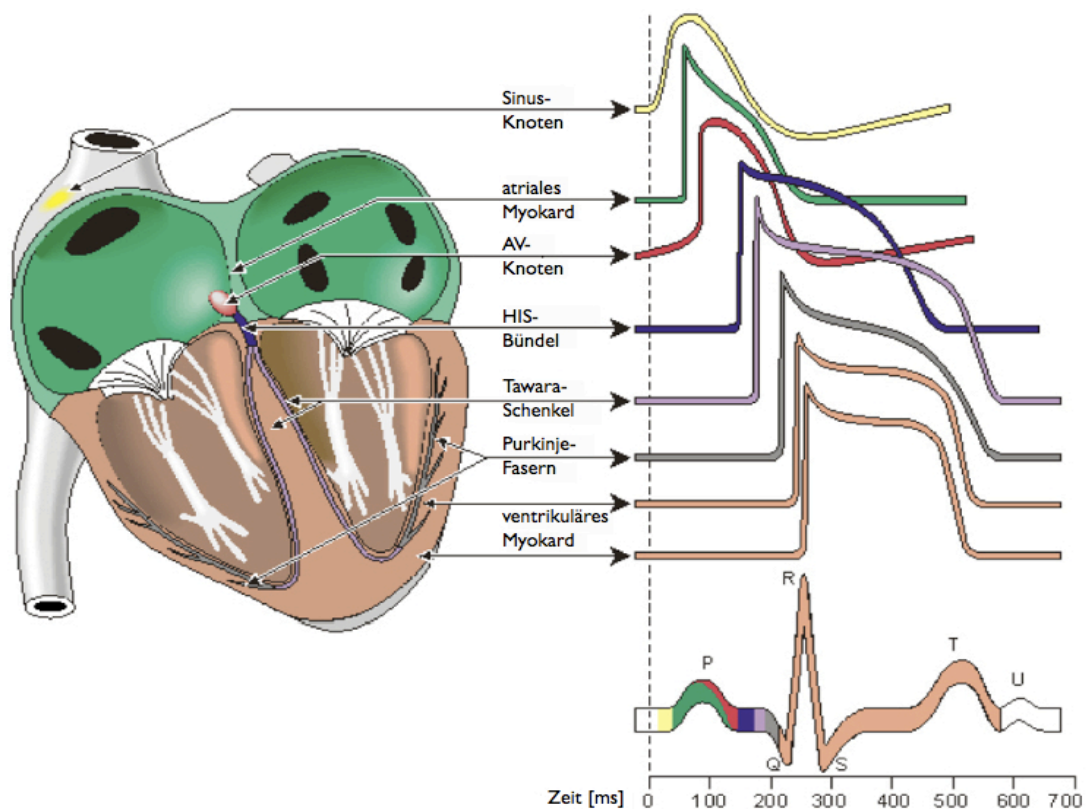


Abbildung 2: Elektrophysiologie des Herzens. Es sind die Aktionspotentiale der verschiedenen spezialisierten Zellen des Herzens abgebildet, deren Summenpotential sich im EKG darstellt. Für die EKG-Kurve verantwortlich sind in erster Linie die Potentiale des Myokards aufgrund der

deutlich überwiegenden Masse. Der dargestellte zeitliche Ablauf entspricht in etwa dem in einem gesunden Herzen. Die Farbkodierung repräsentiert die zeitliche Abfolge der elektrischen Vorgänge, wobei der QRS-Komplex der Depolarisation, die T-Welle der Repolarisation und die ST-Strecke der Plateauphase des ventrikulären Myokards ohne wesentliche Potentialänderungen entspricht (modifiziert nach [18]).

1.2.2 EKG-Veränderungen bei Herzinsuffizienz

Die wenigsten Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein normales EKG [19]. Häufigste EKG-Befunde sind Linksschenkelblock, linksanteriorer Hemiblock, AV-Blockierungen, Vorhofflimmern, linksventrikuläre Hypertrophiezeichen sowie Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarktes [12]. So beschrieben z.B. Goldberger et al. bereits 1982 eine für CHF relativ spezifische Dreierkonstellation im EKG, bestehend aus einem positiven präkordialen Sokolow-Index (SV1 oder SV2 + RV5 oder RV6 ≥ 3.5 mV), peripherer Niedervoltage (QRS-Amplitude ≤ 0.8 mV in den Extremitätenableitungen) und schlechter präkordialer R-Progression (R/S Verhältnis < 3 in V4). In einer prospektiven Studie mit 2000 Patienten konnten auf diese Art und Weise 32 Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz identifiziert werden. Bei 29 von ihnen bestätigte sich die Diagnose in weiteren Untersuchungen (positiv prädiktiver Wert: 91 %) [20]. Ebenso arbeiteten Le et al. heraus, dass ventrikuläre Extrasystolen im Ruhe-EKG bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergehen [21]. Es gibt aber noch zahlreiche weitere Parameter, die bei einem geschädigten Herzen verändert sein können. In den letzten Jahren ist zunehmend die sogenannte beat-to-beat Variability (auch Short-Term-Variability, STV) Gegenstand der Forschung geworden, die sich für beliebige EKG-Parameter berechnen lässt. Zur Bestimmung werden zahlreiche aufeinanderfolgende Herzaktionen bezüglich des zu betrachtenden Parameters analysiert, die Abweichung der Einzelwerte vom jeweils vorangegangenen Wert quantifiziert und mit verschiedenen Verfahren dargestellt. Insbesondere stehen dabei die STV der QT-Zeit (STV-QT) und der Herzfrequenz (STV-RR) im Fokus des Interesses.

1.2.2.1 Short-Term-Variability des RR-Intervalls (STV-RR)

Die R-Zacke, genauer gesagt der QRS-Komplex, stellt die Depolarisation des Ventrikelmyokards im EKG dar. Der Abstand zweier aufeinanderfolgender R-Zacken ist als RR-Intervall definiert und wird zur Berechnung der Herzfrequenz („heart rate“, HR) herangezogen. Physiologischerweise sind die Abstände zwischen zwei Herzaktionen nicht immer gleich lang, sondern unterliegen, besonders in Ruhe, Schwankungen. Die Quantifizierung dieser Schwankungen wird als Herzfrequenzvariabilität (heart-rate-variability, HRV) bezeichnet. Eine hohe HRV wird von einigen Autoren mit einem gesunden Herz assoziiert, wohingegen einige psychische und somatische Erkrankungen und auch Stressoren wie Luftverschmutzung mit einer verminderten HRV einhergehen [22-29]. Im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz [27, 28, 30] und plötzlichem Herztod („sudden cardiac death“, SCD) [31, 32] spielt eine reduzierte HRV eine Rolle. Physiologischerweise korreliert die HRV mit dem Parasympathikotonus [33] und ist in Ruhe höher als unter Belastung.

Es gibt unterschiedlichste Verfahren, die HRV zu erfassen und abzubilden. Die Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology hat diese Verfahren 1996 kategorisiert und Standards definiert. Übliche Akquisitionszeiträume sind 24 Stunden (long-term) und 5 min (short-term). Dies ist insofern wichtig, als dass die HRV abhängig von der Dauer der analysierten Zeitspanne ist. In der Analyse finden vor allem zeitbezogene und frequenzbasierte Verfahren breite Anwendung, das einfachste ist die Standardabweichung sämtlicher Messwerte vom Mittelwert. Zusätzlich kann zwischen solchen Verfahren unterschieden werden, die lediglich die Bandbreite der Schwankungen quantifizieren (z.B. die Standardabweichung, SD) und solchen, die die zeitliche Abfolge der Schwankungen innerhalb des Analysezeitraums berücksichtigen, also die beat-to-beat Variability abbilden (z.B. STV-RR) [34].

1.2.2.2 Short-Term-Variability der QT-Zeit (STV-QT)

Die QT-Zeit ist das elektrokardiographische Korrelat vom Beginn der ventrikulären Depolarisation (Q-Zacke) bis zum Abschluss der Repolarisation (Ende der T-Welle) (vgl. Abb. 2). Eine Verlängerung über den Normwert (440 ms nach Frequenzkorrektur) hinaus gilt als Risikofaktor für lebensbedrohliche Arrhythmien. Die aktuelle Datenlage zusammenfassend wird einer prolongierten QT-Zeit alleine allerdings keine besonders gute Korrelation mit repolarisationsbedingter Arrhythmiegefährdung bescheinigt [35-37].

Mittlerweile gibt es zahlreiche Publikationen zur STV-QT, insbesondere im Zusammenhang mit plötzlichem Herztod. Vielfach konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte beat-to-beat Variability der QT-Zeit bei bestimmten Befundkonstellationen (z.B. nach MI mit eingeschränkter EF, aber auch bei nicht ischämischer Herzinsuffizienz) einen bedeutenden Risikofaktor für SCD darstellt [36, 38-41]. Im Gegensatz zur reinen QT-Analyse soll sich STV-QT nach Meinung einiger Autoren nicht nur besser zur Risikostratifizierung gefährdeter Patienten eignen, sondern auch eine Aussage bei solchen mit normaler QT-Zeit zulassen [36]. Eine breite klinische Anwendung dieses Parameters hat sich allerdings bislang nicht etablieren können.

1.3 Fragestellung der Arbeit

Es gibt mittlerweile sehr viele gute Daten zu STV-RR und STV-QT. Der Großteil der Untersuchungen konzentriert sich darauf, den positiv-prädiktiven Wert der beiden Parameter im Bezug auf das SCD-Risiko eines bestimmten Patientenkollektivs zu testen. Zu diesem Kollektiv gehören in erster Linie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF), z.B. bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM), aber insbesondere bei CHF ischämischer Genese auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und nach Myokardinfarkt. Auch bei anderweitig arrhythmiegefährdetem Patientengut, z.B. bei Long-QT-Syndrom (LQTS), liegen bereits vielversprechende Daten vor [40, 42]. In der Zusammenschau geben viele Publikationen Grund zu der Annahme, dass STV-RR und STV-QT in diesen Fällen eine

zuverlässige, nichtinvasive Methode zur Risikostratifizierung bei arrhythmiegefährdeten Patienten darstellen [29, 31, 43, 44].

Allerdings liegen zum heutigen Zeitpunkt noch kaum Untersuchungen vor, wie sich diese Werte in der akuten Herzinsuffizienz bzw. bei einer akuten kardialen Dekompensation verhalten. Möglicherweise könnten STV-RR und STV-QT z.B. beim Monitoring von Intensivpatienten sinnvoll eingesetzt werden. Sie könnten sich sowohl als Zeichen einer beginnenden Dekompensation als auch als Vorboten einer bevorstehenden ventrikulären Arrhythmie erweisen. Außerdem kann bisher auch keine Aussage über die Ursache der EKG-Veränderungen getroffen werden. Es liegt zwar nahe, die erwähnten strukturellen Veränderungen am Herzen (in Folge MI, CHF, DCM) als ursächlich für veränderte STV-Werte anzunehmen, möglicherweise sind jedoch beides unabhängige Risikofaktoren für SCD.

In der folgenden Arbeit soll anhand eines akuten Herzinsuffizienzmodells mit primär herzgesunden Schafen überprüft werden, wie sich die genannten EKG-Parameter in der akuten Dekompensation verändern. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei den Parametern STV-RR und STV-QT.

2. Material

2.1 Allgemein

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg wurden von April bis August 2008 insgesamt 16 weibliche Schafe im Alter zwischen 10 und 16 Monaten untersucht. In einem mehrstündigen Akutversuch wurde bei den Tieren ein hypertensives Lungenödem induziert. Analysiert wurden Veränderungen im 3-Kanal-Oberflächen-EKG in Abhängigkeit vom Ausmaß der Dekompensation. Die subkutane Implantation dreier Eventrecorder (Reveal®) der Firma Medtronic erfolgte 6 Wochen vor den Akutversuchen.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission und der zuständigen Behörde der Regierung von Unterfranken genehmigt. Die Tiere wurden in Übereinstimmung mit der europäischen Richtlinie zum Schutz von Versuchstieren gehalten. Sämtliche Untersuchungen fanden in den Forschungseinrichtungen der Julius-Maximilians-Universität Würzburg statt.

2.2 Tierhaltung

Die Tiere wurden zusammen in ordentlichen Stallungen gehalten und durch in Tierpflege ausgebildetes Personal betreut. Zudem hatten die Tiere tagsüber Zugang zu einem weitläufigen, begrünten Gelände. Die zugefütterte Nahrung bestand aus üblichem Trockengras und einer Tränke mit Wasser. 24 Stunden vor OP bestand Nahrungskarenz bei Wasser ad libitum, acht Stunden vor OP wurde auch der Zugang zu Wasser verwehrt. Es wurden immer mindestens zwei Tiere gleichzeitig zwischen Stallungen und OP transportiert, um den Stress des Transports so gering wie möglich zu halten.

2.3 Reveal® Eventrecorder

Die Geräte der Firma Medtronic (Reveal®) sind Prototypen einer neuen Generation von Ereignisrekordern. Der Reveal® ähnelt in Form und Größe einem USB-Stick (vgl. Abb. 3). Er wird in der klinischen Routine unter anderem Patienten eingesetzt, welche unter

wiederkehrenden und unklaren Synkopen leiden. Der Reveal[®] ist in der Lage, über eine Laufzeit von ca. drei Jahren kontinuierlich den Herzrhythmus zu überwachen und bei Über- oder Unterschreitung voreingestellter Grenzwerte EKG-Registrierung durchzuführen. Zusätzlich waren die verwendeten Reveal[®]-Prototypen in der Lage, die Impedanz des umliegenden subkutanen Gewebes zu messen. Die Impedanz ist indirekt proportional zur elektrischen Leitfähigkeit des Mediums. Jeder verwendete Reveal[®] konnte nach entsprechender Konfiguration entweder EKG oder Impedanz-Daten aufzeichnen. Es standen drei Ausführungen der Prototypen zur Verfügung: XTi N, XTi TB und XTi Tri. Der Unterschied bestand in der Elektrodenkonfiguration, die zur Messung der subkutanen Impedanz verwendet wurde. Im Rahmen dieses Experiments sollte unter anderem herausgefunden werden, ob die erhobenen Impedanzwerte mit dem Flüssigkeitsstatus der Tiere korrelieren und welche der Elektrodenkonfigurationen sich hierfür am besten eignet.



Abbildung 3: Reveal[®] der Firma Medtronic (Abbildung ähnlich) [www.medtronic.de].

2.4 PiCCO System und Thermodilutionsverfahren

Das Thermodilutionsverfahren ist eine klassische Methode für die Messung von Flüssen und Verteilungsvolumina und kommt sowohl im Tierexperiment als auch in der klinischen Routine zur Anwendung. Das Verfahren funktioniert nach dem Indikatorverdünnungsprinzip. Als Indikator dient dazu z.B. gekühlte Infusionslösung. Nach Bolusinjektion einer definierten Menge der Indikatorlösung, vorzugsweise über einen zentralen Venenkatheter, wird die Temperaturänderung über die Zeit von einem weiter distal (z.B. A. femoralis) gelegenen Sensor registriert. Zentrales Bauteil ist der sogenannte Thermistor (Kunstwort aus dem englischen „thermal resistor“), ein sich temperaturabhängig verändernder elektrischer Widerstand, der durch diese Eigenschaft eine kontinuierliche Temperaturmessung ermöglicht. Das PiCCO System der Firma

PULSION Medical Systems AG ist ein Werkzeug für hämodynamisches Monitoring und gilt unter anderem als Referenzsystem zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV). Desweiteren ist es möglich, den Flüssigkeitsstatus betreffende Parameter wie das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) zu berechnen. Diese Berechnungen beruhen auf einem vom Unternehmen entwickelten Algorithmus, der die Messergebnisse aus transpulmonaler Thermodilution, fiberoptischer Oxymetrie und Pulskonturanalyse einbezieht. Die entsprechenden am Markt befindlichen Geräte tragen den Namen PiCCO (pulse contour cardiac output) und beinhalten die nötige Hard- und Software. Im vorliegenden Versuch kam als Indikatorlösung 10 ml auf 7°C gekühlte NaCl Lösung zum Einsatz [www.pulsion.com].

2.5 Swan-Ganz Katheter und Wedge-Druck

Der Swan-Ganz Katheter dient im klinischen Einsatz der Überwachung der Herzkreislauf-Situation bei schwerkranken Patienten. Dieser wird in der Intensivmedizin und der Anästhesie eingesetzt. Die Platzierung erfolgt über eine zentrale Vene in einem peripheren Pulmonalarterienast. Dabei nimmt der Katheter den Weg über V. cava superior, rechten Vorhof, rechten Ventrikel und Truncus pulmonalis. Druckaufnehmer an der Katheterspitze und etwa 30 cm davor registrieren den pulmonalarteriellen (PAP) und den zentralvenösen (ZVD) Druck. Unmittelbar proximal der Spitze befindet sich ein Ballon. Wird dieser von außen aufgeblasen, registriert der distale Sensor durch die unterbrochene pulmonalarterielle Blutzufuhr den Druck im pulmonalkapillären System, der mit der Vorlast des Herzens korreliert (sog. pulmonary capillary wedge pressure, PCWP, oder kurz „Wedge-Druck“). Die Platzierung bzw. Lagekontrolle des Katheters erfolgt mithilfe der typischen Druckkurven der einzelnen Gefäßabschnitte und / oder durchleuchtungsgestützt.

2.6 EKG

Während des Versuchs wurden drei verschiedene Elektrokardiogramme abgeleitet. Einer der implantierten Reveal[®] zeichnete kontinuierlich EKG-Daten auf, außerdem wurde zu Monitoring-Zwecken ein 3-Kanal-Oberflächen-EKG mit gängigen Klebeelektroden abgeleitet.

Für die Analyse im Rahmen dieser Arbeit wurde ein weiteres 3-Kanal-EKG abgeleitet. Es kamen subkutan applizierte Nadelelektroden zum Einsatz und es wurde die Ableitung II nach Einthoven gewählt (vgl. Abb. 4). Die Aufzeichnung erfolgte kontinuierlich mit der Software Chart v5.5.1 (ADInstruments, Australien).

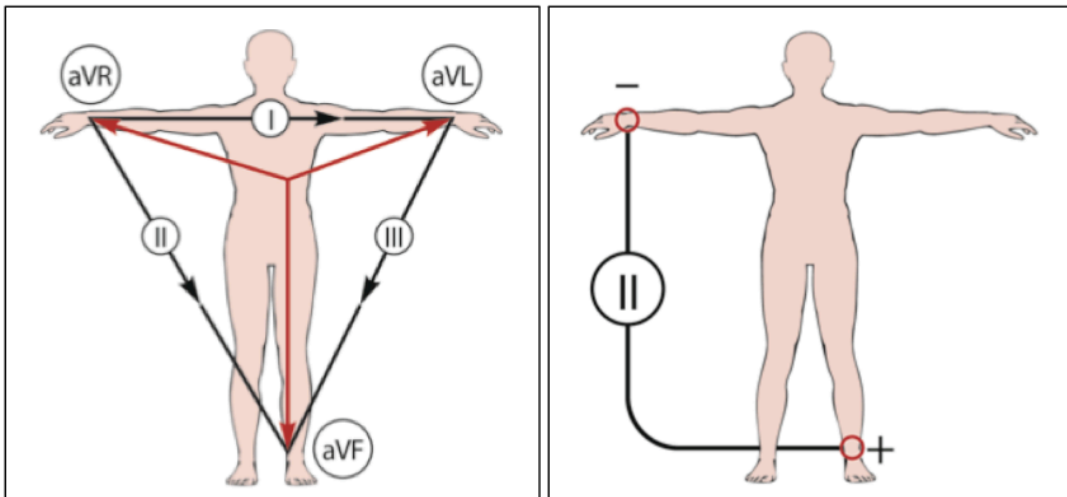


Abbildung 4: Gängige Oberflächenableitungen (li) und Ableitung II nach Einthoven (re) [17].

2.7 Software

Nahezu sämtliche Daten wurden in Chart v5.5.1 erfasst und aufgezeichnet. Die EKG-Analyse wurde computergestützt mithilfe der Software Emka ecg-auto v2.5.0.3 (emka Technologies, USA) durchgeführt. Zur Datenerfassung, graphischen Aufbereitung und zur Durchführung statistischer Tests kam Microsoft[®] Excel[®] 2011 für Mac OSX zum Einsatz. Zusätzlich wurde für die statistische Analyse IBM SPSS Statistics 18 herangezogen. Endnote X5 diente zur Referenzenverwaltung.

3. Methoden

3.1 Versuchsaufbau - Herzinsuffizienzmodell

11 der 16 Tiere wurden der Experimentgruppe zugeteilt, die übrigen fünf bildeten die Kontrollgruppe. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die Versuchstiere.

Schaf Nr.	Experiment	Kontrolle	Alter [Monate]	Gewicht [kg]
54	x		10	64
77	x		10	61,8
80	x		16	71
83	x		10	65,4
84	x		10	53,5
85		x	10	67
86	x		10	49
87		x	10	63
88	x		10	60
89	x		10	54,5
90		x	10	52
99		x	10	57,2
104	x		10	52
105	x		10	43,5
106	x		10	44
107		x	10	45

Tabelle 2: Versuchstiere mit Gruppenzugehörigkeit, Alter und Gewicht.

Im Rahmen eines etwa acht- bis zehnstündigen Akutversuchs wurde in den Tieren der Experimentgruppe mithilfe von Noradrenalin und kristalloiden Infusionslösungen ein hypertensives Lungenödem induziert. Der Versuch fand unter Vollnarkose statt. Als Maß für den Grad der kardialen Dekompensation diente das extravaskuläre Lungenwasser, welches am Ende eines jeden Messzyklus („measurement cycle“, MC) invasiv mit dem Thermodilutionsverfahren bestimmt wurde. Nach Erreichen eines Schwellenwertes oder nach Überschreiten eines definierten zeitlichen Limits ohne Erreichen des Schwellenwertes wurde die Rückbildung des Lungenödems eingeleitet. Über den gesamten Versuch hinweg wurden kontinuierlich EKG-Daten aufgezeichnet und hämodynamische Parameter gemessen. Endpunkt des Versuchs war der medikamentös induzierte Tod des Tieres nach Ablauf der Rückbildungsphase. Die Tiere

der Kontrollgruppe wurden einem „Scheinversuch“ unterzogen. Im Unterschied zur Experimentgruppe wurde in dieser Gruppe auf die Applikation von Noradrenalin und kristalloiden Infusionslösungen über den physiologischen Grundbedarf hinaus verzichtet bei im Übrigen identischen Maßnahmen.

Dem Akutversuch, im Folgenden auch als „Experiment“ bezeichnet, ging die Implantation dreier Eventrecorder (Reveal®) der Firma Medtronic pro Tier voraus. Zwischen Implantation und Akutversuch bestand ein Abstand von etwa sechs Wochen (Heilungsintervall).

3.2 OP-Vorbereitungen und Narkoseführung

Die Implantation und das Experiment wurden im Großtier-OP-Trakt des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) der Universität Würzburg vorgenommen. Dieser bietet zwei parallel nutzbare Beatmungsplätze mit vollwertigen Narkosegeräten inklusive Kapnometrie und einen gemeinsamen Einleitungsraum. Zur Narkose-Einleitung wurden die Schafe mit einer Dosierung von 0,02 mg/kgKG Rompun (Xylazine) intramuskulär sediert und ein venöser Zugang am Ohr gelegt. Anschließend wurde das Tier rücklings auf dem OP-Tisch gelagert und mit Bauchgurt und Binden an den Läufen fixiert (vgl. Abb. 5). Unterdessen erfolgte die Präoxygenierung mit reinem Sauerstoff (7 l/min) über 5 min via Maske, dann die Narkoseeinleitung mit 2 mg Dormicum und 25 ml Ketanest intravenös. Gegebenenfalls erfolgte eine individuelle Anpassung der Dosierung aus der Hand je nach Wirkung. Zusätzlich wurde im Rahmen der Einleitung einmalig 0,1 mg Fentanyl als systemisches Analgetikum verabreicht. Die Intubation erfolgte laryngoskopisch unter Sicht, zur Anwendung kam ein oraler Tubus mit Niederdruckcuff. Zur Verhinderung einer Tympanie und der möglichen Aspiration von Panseninhalt, insbesondere in der Aufwachphase und nach der Extubation, wurde prophylaktisch eine Pansensonde (Magensonde) gelegt. Die Tiere wurden maschinell beatmet mit einem Gemisch aus Sauerstoff, Raumluft und Narkosegas (Isofluran). Zur Anwendung kam eine volumenkontrollierte Beatmungsform (IPPV) mit einem Atemzugvolumen von etwa 10 ml/kgKG, einer Atemfrequenz von 10-15/min und einem FiO₂ von 0,3–0,5. Zielgröße für das einzustellende Atemminutenvolumen war ein

endexpiratorischer CO₂-Partialdruck von 33-45 mmHg. Die endexpiratorische Isofluranekonzentration wurde auf ~ 1 % eingestellt, zusätzlich wurden bei Bedarf Ketamin 25 mg und Dormicum 1 mg über den peripher venösen Zugang aus der Hand appliziert. Das Monitoring bestand aus Pulsoxymetrie, nichtinvasiver Blutdruckmessung und 3-Kanal-EKG. Des Weiteren erhielten die Schafe einen Blasenkatheter. Zur Kontrolle und Aufrechterhaltung der Körpertemperatur kamen eine rektale Temperatursonde und eine Wärmelampe zum Einsatz.

3.3 Implantation

An insgesamt vier Tagen im April und Mai 2008 wurden sämtliche Tiere mit den Reveals® versorgt. Lagerung und Narkose erfolgten wie in Kapitel 3.2 beschrieben. Das OP-Gebiet im Bereich der seitlichen Brustwand wurde vor dem Eingriff sorgfältig enthaart, anschließend gesäubert, steril abgewaschen und abgedeckt. Nach Lokalanästhesie mit 10-20 ml Scandicain 2 % erfolgte pro Reveal® ein etwa 2-3 cm messender, vertikaler Hautschnitt einige Zentimeter parasternal. Über diesen wurde eine subkutane Höhle nach lateral präpariert, in die der Reveal® eingebettet wurde. Die Tasche wurde so groß gestaltet, dass nach Implantation eine spannungsfreie Adaption der Hautränder möglich war. Abschließend erfolgte die Hautnaht mit dafür üblichem Prolene Nahtmaterial und Deckung der Wunde mit sterilem Verbandsmaterial. Insgesamt wurden pro Tier drei parallel angeordnete Eventrecorder im Abstand von etwa 2 cm implantiert (vgl. Abb. 5). Nach Ausleitung und Extubation wurden die Tiere noch so lange überwacht, bis sie wieder bei Kräften waren, mindestens jedoch zwei Stunden. Die Schafe erhielten perioperativ eine intravenöse Antibiose (2 g Ceftriaxon). Der chirurgische Eingriff wurde von Prof. Dr. Sebastian Maier und Dr. Jan Becher durchgeführt.

Zwischen Implantation und Experiment wurde ein Abstand von sechs Wochen eingehalten. In dieser Zeit hielten sich die Schafe im Tierstall sowie Freigehege auf. Es fanden tägliche Visiten inklusive Wundkontrollen statt, nach zehn Tagen wurden die Hautfäden entfernt.

Der zeitliche Abstand zwischen Implantation und Experiment diente der Sicherstellung, dass keine unmittelbar von der Implantation herrührenden Faktoren Einfluss auf die Daten im Akutversuch nehmen konnten.



Abbildung 5: Die drei Reveals® im Bereich der Thoraxwand links sind gut eingeeilt. Das Bild entstand 6 Wochen nach Implantation zu Beginn des Akutversuchs.

3.4 Experiment

Der Akutversuch lässt sich in drei Phasen gliedern:

1. Baseline (Stabilisierungsphase)
2. Edema (Induktion des Lungenödems)
3. Recovery (Rückbildung)

Der Baseline-Phase voraus gingen die Versuchsvorbereitungen mit Instrumentierung des Tiers. Jede Phase wurde in Messzyklen zu je 20 Minuten unterteilt.

3.4.1 Vorbereitung und Instrumentierung

Die präoperativen Maßnahmen sowie die Narkoseführung erfolgten wie in Kapitel 3.2 beschrieben. Bei der Lagerung und Fixierung war zu beachten, dass Hals, Brust und Leisten beidseits gut zugänglich waren, um im Folgenden die Katheter problemlos platzieren und die Eventrecorder auslesen zu können (vgl. Abb. 6). Zu diesem Zweck wurden die Vorderläufe so weit wie möglich gebeugt und die Hinterläufe soweit als möglich gespreizt und gestreckt. Weiterhin gehörte eine ausgiebige Enthaarung von Brust, Hals und Leiste beidseits zu den Vorbereitungen.



Abbildung 6: Versuchstier nach Abschluss der Lagerungsmaßnahmen, nur der Gurt zur Messung der Thoraxexkursion ist noch nicht fixiert. Der C-Bogen steht bereit zur Lagekontrolle der Katheter und Sonden.

Zur Platzierung der verschiedenen Zugänge und Katheter wurde auf einer Seite die Lacuna vasorum der Leiste freipräpariert und Arteria sowie Vena femoralis wurden unter Sicht punktiert. Über die A. femoralis wurde der PiCCO-Thermosensor eingebracht. Weiterhin wurde in der A. femoralis eine 9F-Schleuse platziert. Über diese wurde unter Röntgenkontrolle ein Dual Millard Druckaufnehmer bis in den linken Ventrikel vorgeschoben, so dass der linksventrikuläre und der aortale Druck abgeleitet werden konnten. Die Vena jugularis interna (VJI) wurde perkutan punktiert. Über eine 9F-Schleuse wurde ein weiterer Dual Millard Druckaufnehmer zur Druckmessung im rechten Vorhof und in der Vena cava superior eingebracht. Außerdem erfolgte die Anlage eines 3-lumigen ZVK zur intravenösen Applikation von Volumen, Medikamenten und zur Thermodilution. Zudem wurde ein Swan-Ganz-Katheter zur Messung von zentralvenösem Druck (ZVD), pulmonalarteriellem Druck (PAP) und PCWP unter Röntgenkontrolle platziert. Über die VJI der Gegenseite wurde eine 10,5er

Schleuse eingebracht, über die eine ICD-Schraubelektrode im rechten Ventrikel platziert wurde. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Instrumentierung:

Punktionsort	Katheter	Lage der Spitze/Druckaufnehmer	Funktion
V. jug. Interna	9er Schleuse: Dual Millard	Rechter Vorhof und V. cava superior	Druckmessung (RAP und SVCP)
	8er Schleuse: Swan-Ganz-Katheter	Pulmonalarterie	Druckmessung (PAP und PCWP)
	ZVK (3-lumig)	Rechter Vorhof	Thermodilution, Medikamente, u.a.
	10,5er Schleuse: ICD-Schraubelektrode	Rechter Ventrikel	kardiale Stimulation
A. femoralis	9er Schleuse: Dual Millard	Linker Ventrikel und Aorta	Druckmessung (LVP und AoP)
	PiCCO-Druckaufnehmer/ Thermosensor	Aorta abdominalis	Thermodilution

Tabelle 3: Übersicht über die platzierten Katheter mit Punktionsort, Lage der Spitze bzw. der Druckaufnehmer und Funktion.

Die korrekte Lage der Sonden und Katheter wurde sowohl radiologisch mittels C-Bogen als auch messtechnisch mittels Druckkurven kontrolliert. Abbildungen 7 bzw. 8 zeigen die Zervikal- bzw. Leistenregion nach abgeschlossener Instrumentierung.

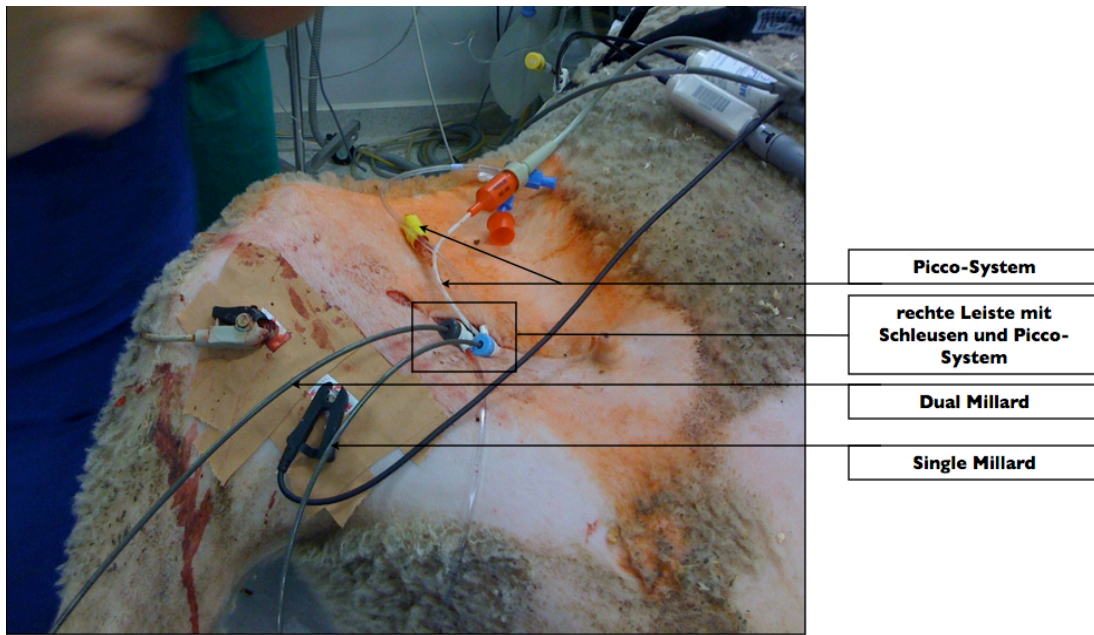


Abbildung 7: Katheter in der rechten Leiste.

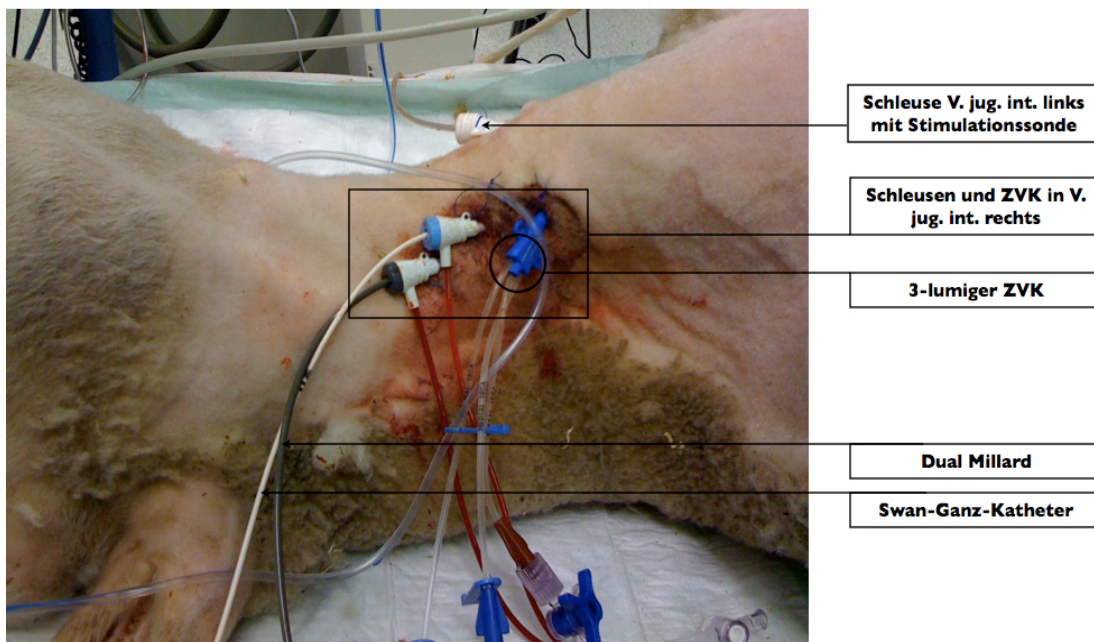


Abbildung 8: Katheter in rechter und linker V. jugularis interna.

Sämtliche Druckaufnehmer und sonstige signalliefernde Kabel und Sonden (z.B. EKG, Temperatur) wurden an die AD-(analog-digital-)Wandlereinheit angeschlossen und darüber mit dem PC verbunden. Während der gesamten Maßnahmen erhielten die Tiere je 1000 ml Sterofundin zur Kompensation des physiologischen Flüssigkeitsverlusts. Nach Abschluss der Instrumentierung wurde ein Bolus von 5000 IE Heparin verabreicht gefolgt von 25000 IE / d mittels Perfusor. Vorbereitung und Instrumentierung nahmen anfangs fünf Stunden, nach Anpassung der Arbeitsabläufe noch etwa drei Stunden in Anspruch.

3.4.2 Baseline

Diese Phase diente der Stabilisierung der zu erfassenden Parameter nach Abschluss der Instrumentierung. Es wurden fünf Messzyklen zu je 20 Minuten abgewartet, bevor mit der Induktion des Lungenödems begonnen wurde. Zur Deckung des physiologischen Flüssigkeitsbedarfs wurden 200 ml/h Sterofundin infundiert. Am Ende eines jeden Zyklus wurde das extravaskuläre Lungenwasser gemessen und der PCWP bestimmt.

3.4.3 Edema

Die Induktion des Lungenödems wurde mit folgenden Mitteln erreicht:

- Initiation mit 500 ml Deltadex im Schuss (3-5 min)
- kontinuierliche Infusion von Arterenol, zunächst 0,5 mg/h
- kontinuierliche Zufuhr von 600 ml Deltadex pro Stunde und 400 ml Sterofundin pro Stunde (Ausnahme: Unterbrechung für Thermodilution)
- Erhöhung der Arterenol-Dosis um 0,5 mg/h nach jedem Messzyklus

Nach Erreichen eines EVLW-Levels von 130 % des Ausgangswertes wurde die Recovery-Phase eingeleitet. Nach dem 15. Messzyklus der Edema-Phase wurde unabhängig vom EVLW-Level die Rückbildung eingeleitet. Ein- und Ausfuhr wurden bilanziert.

3.4.4 Recovery

Die Rückbildung des Lungenödems wurde erreicht durch:

- Stopp der Flüssigkeitszufuhr
- Lasix Bolus von 80 mg i.v.
- Lasix Perfusor mit 20 mg/h
- stufenweise Reduktion der Arterenol-Dosis (in 0,5-Schritten)

Nach dem dritten Recovery-MC wurden drei weitere Messzyklen aufgezeichnet, zu deren Beginn jeweils 5 mg Metoprolol i.v. gegeben wurden (insgesamt 15 mg). Abschließend wurde unter Beibehaltung der Vollnarkose der Exitus letalis mit T61 i.v. eingeleitet. Von Beginn des Experiments bis hin zum Exitus bestand permanent eine tiefe Narkose des Tieres. Die drei Reveals® wurden chirurgisch aus dem Kadaver entfernt und deren gesammelte Daten ausgelesen.

3.5 Erfasste Daten

3.5.1 Hämodynamische Parameter

Kontinuierlich erfolgte die Aufzeichnung mehrerer Druckkurven (vgl. Abb. 9), abgeleitet aus:

- linkem Ventrikel („left ventricular pressure“, LVP)
- Aorta („aortic pressure“, AoP)
- Vena cava superior („superior vena cava pressure“, SVCp)
- rechtem Vorhof („right atrial pressure“, RAP)
- Pulmonalarterie („pulmonary artery pressure“, PAP)

Die aufgeführten Parameter wurden in Chart v5.5.1 erfasst und gespeichert.

Am Ende eines jeden MC wurde der pulmonalarterielle Verschlussdruck (Wedge-Druck, PCWP) mit dem Swan-Ganz-Katheter und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) mittels Thermodilution gemessen und tabellarisch erfasst. Die Eventrecorder zeichneten kontinuierlich Impedanzdaten auf.

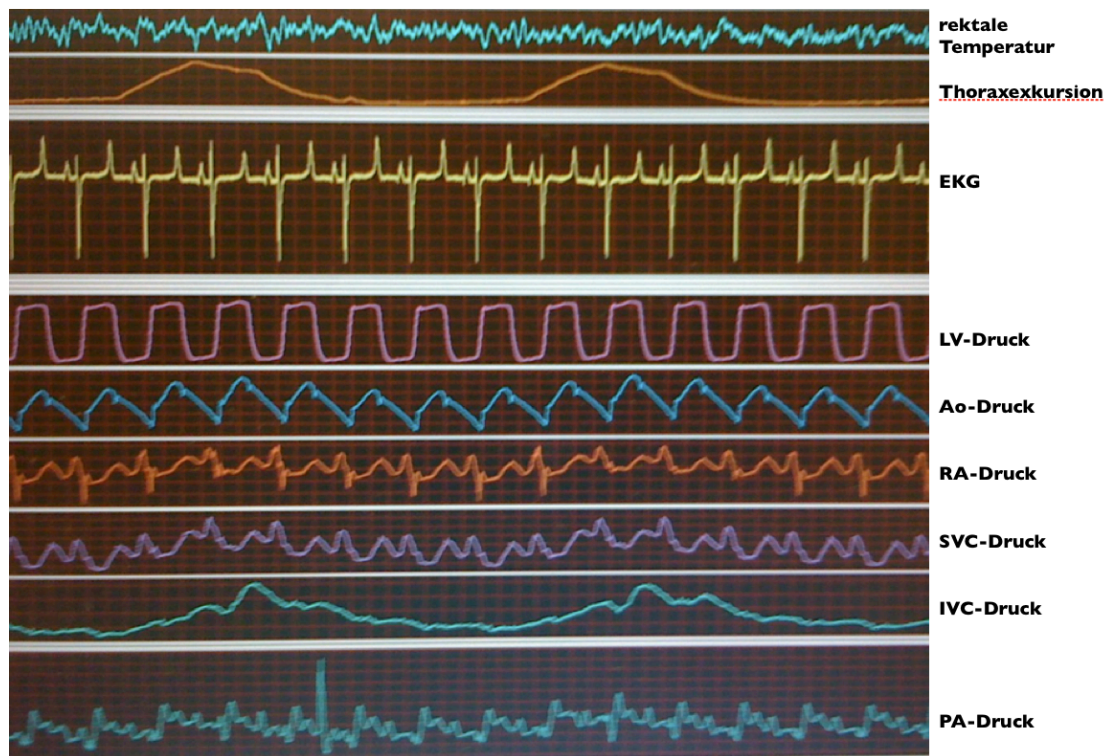


Abbildung 9: Ein Screenshot des angeschlossenen Computers mit der graphischen Darstellung der Körpertemperatur, der Thoraxexkursion, des EKGs sowie der invasiv abgeleiteten Druckkurven in Chart v5.5.1.

3.5.2 Elektrophysiologische Parameter

Für die Analyse im Rahmen dieser Arbeit wurde das Oberflächen-EKG der Nadelelektroden herangezogen (vgl. Kap. 2.6). Die Aufzeichnung erfolgte in Chart v5.5.1. Am Ende eines jeden Messzyklus wurde ein Marker gesetzt, um für die Analyse eine genaue Zuordnung von EKG-Abschnitt zu MC zu ermöglichen. Pro Schaf wurde ein möglichst störungsfreies Intervall von etwa 60 Sekunden am Ende eines jeden Messzyklus selektiert und computergestützt analysiert (Emka ecg-auto v2.5.0.3). In jedem dieser Abschnitte erfolgte die manuelle Markierung zentraler Punkte mehrerer Herzzyklen, darunter Beginn und Ende von P, Q, R, S und T, außerdem das jeweilige Amplitudenmaximum und -minimum sowie die isoelektrische Linie. Ausgehend von diesen Mustern setzte das Programm die entsprechenden Markierungen in den verbliebenen Herzzyklen selbstständig. Die Richtigkeit der automatischen Erfassung

wurde wiederum manuell überprüft und gegebenenfalls korrigiert (vgl. Abb. 10). In die EKG-Analyse wurden die ersten 15 akquirierten Messzyklen miteinbezogen.

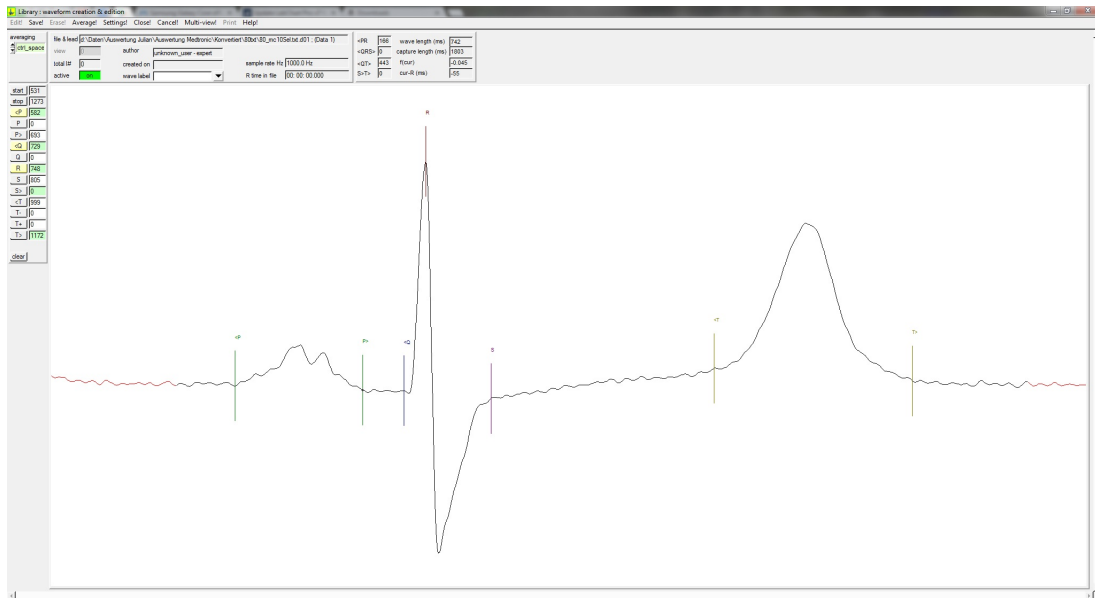


Abbildung 10: Ausschnitt aus der EKG-Analysesoftware mit den wichtigsten gesetzten Markern (Schaf Nr. 80, MC 10).

3.5.2.1 RR-Abstand / Herzfrequenz

Der RR-Abstand wurde von Peak zu Peak gemessen. Die Herzfrequenz wurde mit folgender Formel berechnet:

$$HR \text{ [bpm]} = 60 / RR \text{ [s]}.$$

3.5.2.2 Berechnung der QT-Zeit

Die QT-Zeit wurde vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle gemessen. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) wurde nach der in der Humanmedizin üblichen Korrekturmethode nach Bazett berechnet:

$$QTc \text{ (Bazett)} \text{ [ms]} = QT \text{ [ms]} / \sqrt{RR \text{ [s]}}$$

Aus Gründen der Vollständigkeit wurden die QTc-Zeiten auch nach der Formel von Fridericia berechnet. Da sich auf diese Weise keine signifikanten Unterschiede ergaben, werden ausschließlich die Ergebnisse nach Bazett dargestellt.

$$QTc \text{ (Fridericia) [ms]} = QT \text{ [ms]} / \sqrt[3]{RR \text{ [s]}}$$

3.5.2.3 Berechnung der Short-Term Variabilität (STV-QT und STV-RR)

Das einfachste Verfahren zur Quantifizierung der Variabilität von Messwerten ist die Standardabweichung (SD). Sie gibt die mittlere Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert über den gesamten Analysezeitraum an, daher lässt sie eher Aussagen zur Langzeitvariabilität (LTV) zu. Um tatsächlich die Variabilität eines Parameters von Schlag zu Schlag darzustellen, wurden Poincaré Plots erstellt. Bei diesem Plot handelt es sich um die graphische Darstellung der Korrelation aufeinanderfolgender Werte. Es wird z.B. RR_n gegen RR_{n-1} aufgetragen. Abweichungen entlang der Identitätslinie bilden die Langzeitvariabilität ab. Die durchschnittliche orthogonale Abweichung der Plots von der Identitätslinie bildet dagegen die Short-Term-Variabilität ab. Diese lässt sich anhand folgender Formel berechnen:

$$STV_D = \text{Summe } \sum | (D_{x+1} - D_x) | / [n * \sqrt{2}]$$

D steht dabei stellvertretend für den zu bestimmenden Wert (QT-Zeit, RR-Intervall in ms), x für den jeweiligen Messwert und n für die Anzahl der summenbildenden Werte.

Das folgende Beispiel soll das Zustandekommen des Plot-Bildes verständlich machen. Tabelle 4 zeigt eine Messreihe von RR-Intervallen von Schaf Nr. 54, MC 6. In der Spalte R1 wurden die Messwerte in der Reihenfolge ihrer Entstehung analysiert, in Spalte R2 wurden dieselben Werte vor der Analyse aufsteigend geordnet. Da es sich um exakt die gleiche Messreihe handelt, sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) identisch. Der Unterschied liegt in der zeitlichen Abfolge, ausgedrückt durch die STV-RR. Abbildung 11 verdeutlicht den Sachverhalt anhand eines Poincaré Plots.

Sheep 54, MC 6	R1	R2
N	31	31
MW [ms]	1032,58	1032,58
SD [ms]	18,86	18,86
STV [ms]	17,11	1,86

Tabelle 4: Messwerte von Schaf Nr. 54, MC 6. In R1 wurden die Intervalle in der Reihenfolge ihrer Entstehung analysiert, in R2 wurden sie zuvor aufsteigend geordnet.

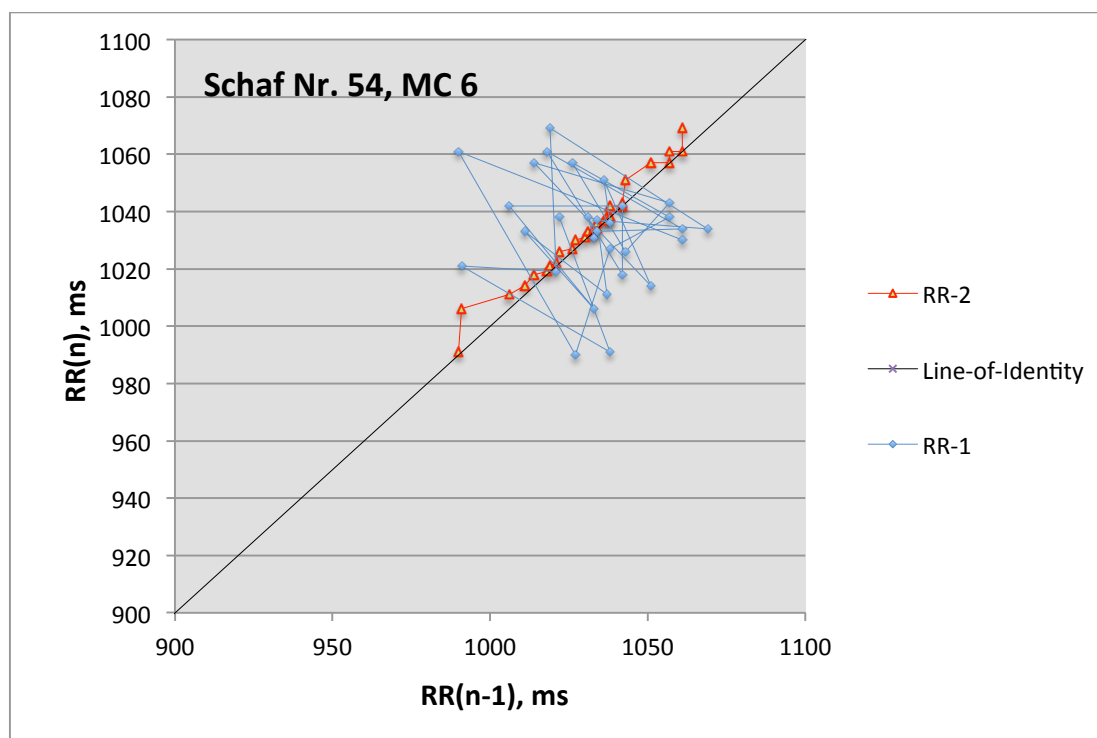


Abbildung 11: Poincaré Plot der RR-Intervalle von Schaf Nr. 54, MC 6. In RR-1 sind die Intervalle in der Reihenfolge ihrer Entstehung aufgetragen, in RR-2 wurden sie zuvor aufsteigend geordnet.

3.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Datenauswertung und –darstellung diente das Programm „Microsoft® Excel® für Mac 2011“ (Microsoft Cor., Redmond, WA, USA). Für Mittelwertsvergleiche zweier normalverteilter unabhängiger Variablen wurde der Student´s t-Test verwendet. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Zudem wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson angewandt. In Fällen, in denen statistische Tests nicht anwendbar waren, wurde auf rein deskriptive Statistik zurückgegriffen.

4. Auswertung

4.1 Auswertung nach zeitlicher Abfolge

Folgende Werte wurden definiert und zur Auswertung herangezogen:

- Ausgangswert = Mittelwert aller Baseline-Zyklen
- E6 = Wert des 6. MC der Edema-Phase (i.d.R. MC 11)
- E10 = Wert des 10. MC der Edema-Phase (i.d.R. MC 15)
- E(last) = Wert des letzten MC der Edema-Phase
- R5 = Wert des 5. MC der Recovery-Phase

Bei den Schafen, bei denen vor Erreichen des MC 15 bereits die Recovery-Phase eingeleitet worden war, wurde der letzte verfügbare Wert aus der Edema-Phase als E10-Wert herangezogen. Davon waren die Schafe Nr. 77, 84 und 88 betroffen. Die Veränderungen in der Recovery Phase, die bei diesen drei Tieren zu finden waren, wurden nicht weiter analysiert. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Messzyklen der Experimentiere.

Experiment										
MC/Sheep	54	77	80	84	86	88	89	104	105	106
1	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B
2	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
3	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
4	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
5	B	E	B	B	B	B	B	B	B	B
6	B	E	E	E	E	E	E	E	E	E
7	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
8	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
9	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-
10	E	E6	E	E	E	E	E	E	E	-
11	E	E	E6	E6=E10	E6	E6	E6	E6	E6	-
12	E6	E10	E	R	E	E	E	E	E	-
13	E	R	E	R	E	E	E	E	E	-
14	E10	R	E	R	E	E10	E	E	E	-
15	-	R	E10	R	E10	R	E10	E10	E10	-

Tabelle 5: Übersicht über die Experimentgruppe mit Zuordnung der Phasen zu den jeweiligen Messzyklen und Hervorhebung von E6- und E10-Wert. Wenn kein Wert zur Verfügung stand, ist das mit einem „-“ gekennzeichnet.

Zur Darstellung eines jeden Parameters über die Zeit wurden Liniendiagramme erstellt (vgl. Abb 12). Zur Illustration der STV wurden Poincaré Plots erstellt. Bei der vergleichenden Betrachtung von Kollektiven wurden Säulendiagramme verwendet. Es wurden sowohl Absolutwerte betrachtet als auch relative Veränderungen im Vergleich zum Baseline-Wert.

4.2 Auswertung in Abhängigkeit des EVLW-Levels

Anhand des Verlaufs von EVLW bei jedem einzelnen Tier ließ sich über die quadratischen Funktion der polynomischen Trendlinien aus den erstellten Liniendiagrammen für jedes Schaf genau der MC bestimmen, in dem das EVLW auf

- 110 % des Ausgangswertes (EVLW 110)
- 120 % des Ausgangswertes (EVLW 120)
- 130 % des Ausgangswertes (EVLW 130)

angestiegen war.

Zuvor wurde als Ausgangswert EVLW 100 folgendermaßen definiert:

- $EVLW\ 100 = f(x)$, wobei f = Funktion der Baseline-Trendlinie und x = letzter Baseline-MC ist

Abbildung 12 zeigt den typischen Verlauf von EVLW exemplarisch an Schaf Nr. 104. Die Baseline-Phase ist magenta, die Edema-Phase gelb und die Recovery-Phase cyan dargestellt. Die jeweiligen Trendlinien sind schwarz eingefügt, die zugehörigen polynomischen Formeln sind ebenfalls mitabgebildet.

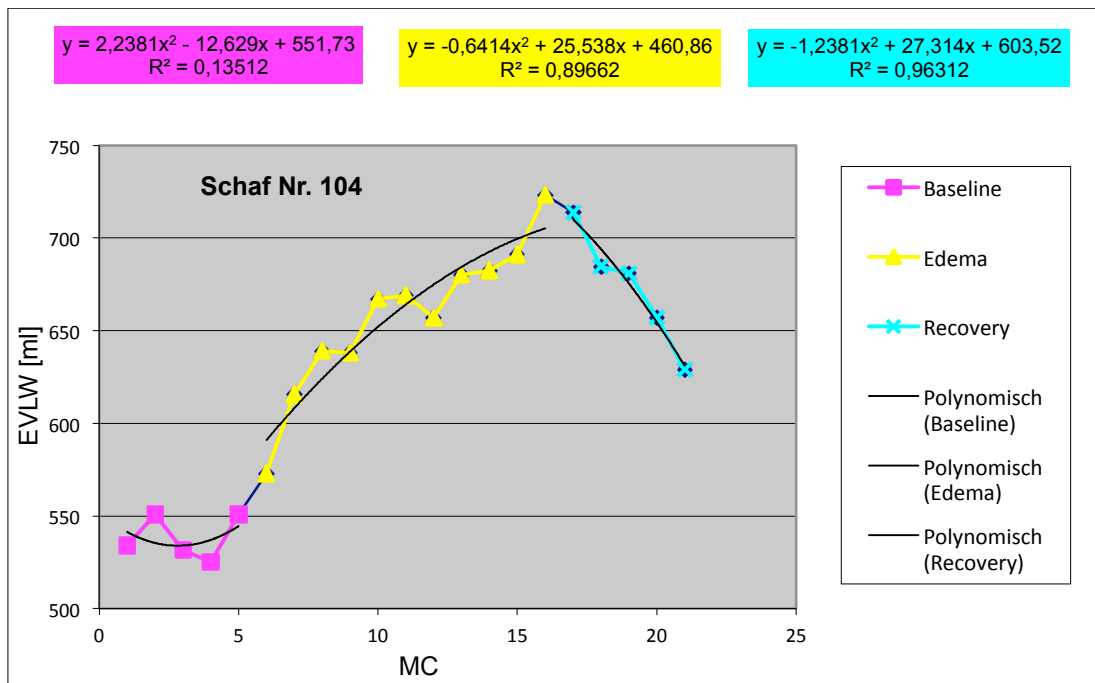


Abbildung 12: EVLW-Verlauf von Schaf 104. Oben von links nach rechts: Funktionen der Trendlinien von Baseline, Edema und Recovery, die zur Ermittlung der Messzyklen zu den Zeitpunkten EVLW 100 – 130 herangezogen wurden.

Auf diese Art und Weise konnten die EKG-Parameter aller Schafe unabhängig von der Zeit direkt in Beziehung zu einem bestimmten EVLW-Level gesetzt und analysiert werden.

5. Ergebnisse

5.1 Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)

Bei allen 11 Tieren der Experimentgruppe wurde über den gesamten Verlauf des Experiments eine Zunahme des EVLW erreicht. Im Durchschnitt war EVLW unmittelbar vor Einleitung der Recovery-Phase auf 134 % (SD: 9) angestiegen. Dabei kamen 8 Tiere auf mindestens 130 %, Schaf Nr. 105 erreichte sogar 151 % des Ausgangswertes. Schaf Nr. 89 verfehlte mit maximal 118 % das Ziel, Nr. 83 und Nr. 106 lagen mit 127 % bzw. 129 % nur knapp unter den anvisierten 130 % (vgl. Abb. 13). Insgesamt ergab sich bei allen Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe ein einheitliches Bild mit deutlicher Zunahme des EVLW in der Edema-Phase und entsprechender Abnahme in der Recovery-Phase (Abbildung 14).

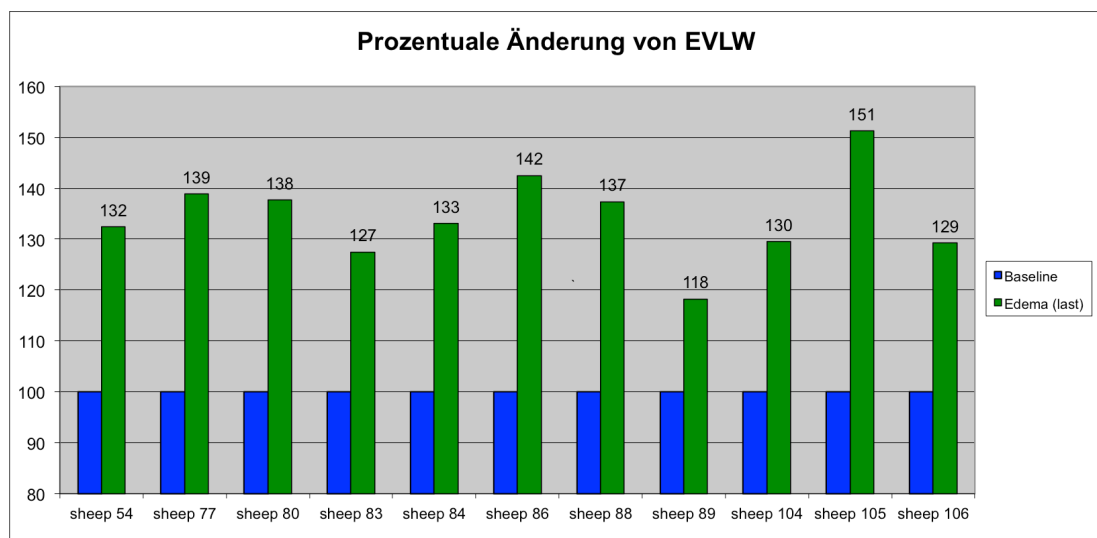


Abbildung 13: Prozentuale Änderung von EVLW unmittelbar vor Einleitung der Recovery-Phase im Vergleich zum Ausgangswert.

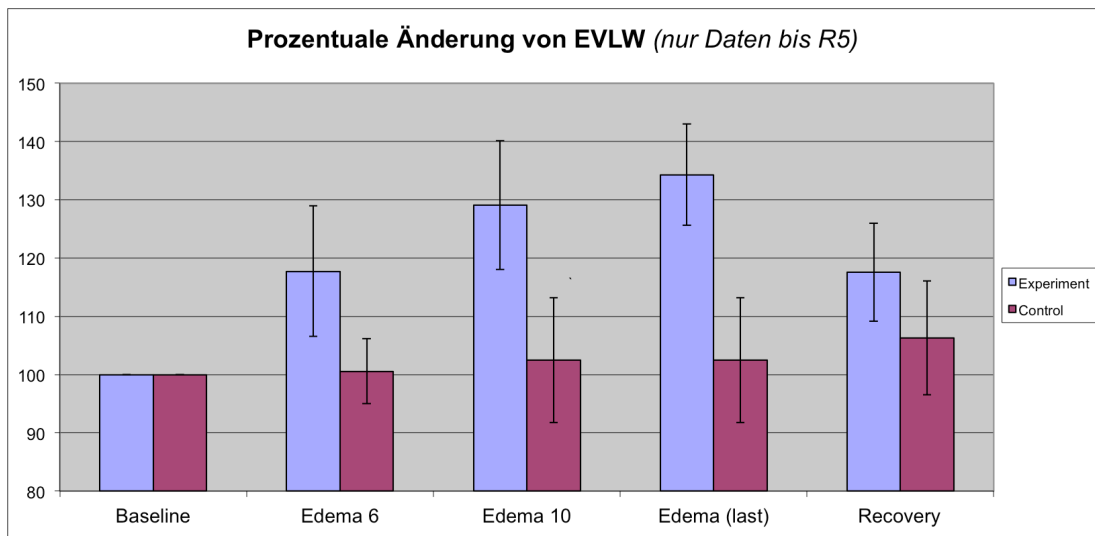


Abbildung 14: Experiment vs. Kontrollgruppe zu den definierten Zeitpunkten Baseline, E6, E10, E(last), und R5.

Für den Vergleich mit den EKG-Daten wurden wie in Kapitel 4.2 beschrieben die korrespondierenden Messzyklen zu den definierten Zeitpunkten EVLW100, 110, 120 und 130 herangezogen. Abbildung 15 zeigt die elf Experimentiertiere und deren EVLW-Level zu den Zeitpunkten Baseline, E6 und E10.

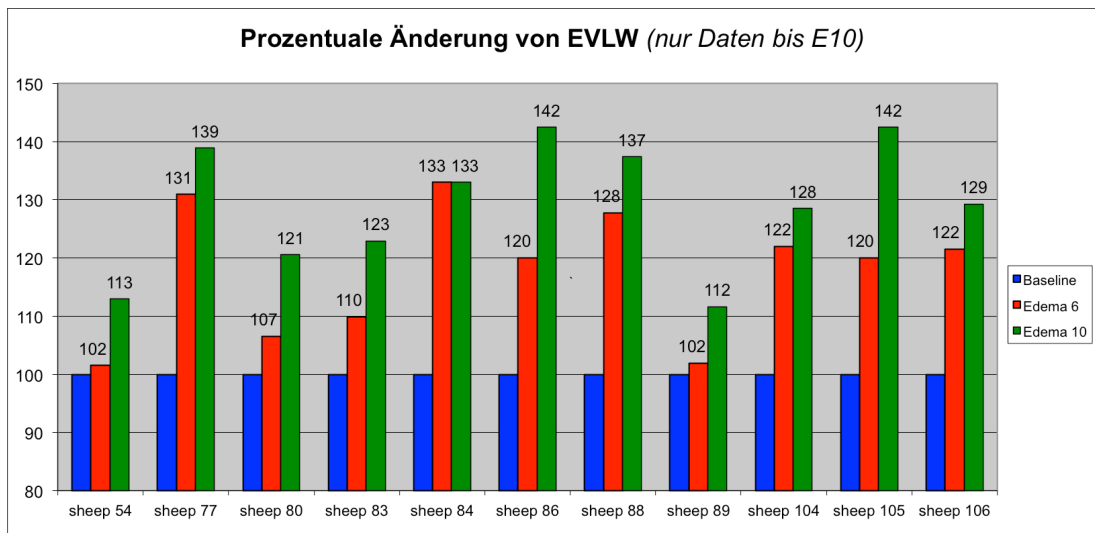


Abbildung 15: Übersicht über die EVLW-Änderung aller 11 Experimentiertiere zu den definierten Zeitpunkten E6 und E10. Bei Schaf Nr. 84 ist E6 und E10 identisch, da die 130 % Marke bei E6 bereits erreicht war und daraufhin die Recovery-Phase eingeleitet wurde.

5.2 Elektrokardiogramm (EKG)

5.2.1 Zeitbezogene Analyse

5.2.1.1 RR-Intervall / Herzfrequenz

Von den 11 Experimenttieren konnten 10 in die EKG-Auswertung mit einbezogen werden. Schaf Nr. 83 wurde mangels verwertbarer EKG-Daten vollständig von der Auswertung ausgeschlossen. Schaf Nr. 106 wurde mangels E6 und E10 Wert von der zeitbezogenen Analyse ausgeschlossen. Abbildung 16 zeigt den Verlauf des RR-Intervalls während des Experiments exemplarisch am Beispiel von Schaf Nr. 80. Die prozentuale Zunahme der Herzfrequenz aller Schafe ist in Abbildung 17 dargestellt. Im Mittel nahm die Herzfrequenz bei allen Tieren um 39 % (E6) bzw. 55 % (E10) gegenüber dem Baseline-Wert zu ($p = 1,00 \times 10^{-08}$, bzw. $3,13 \times 10^{-06}$). Bei den Kontrolltieren blieb sie dagegen relativ konstant bei 98 % (E6) bzw. 101 % (E10) ($p = 0,47$, bzw. $0,93$).

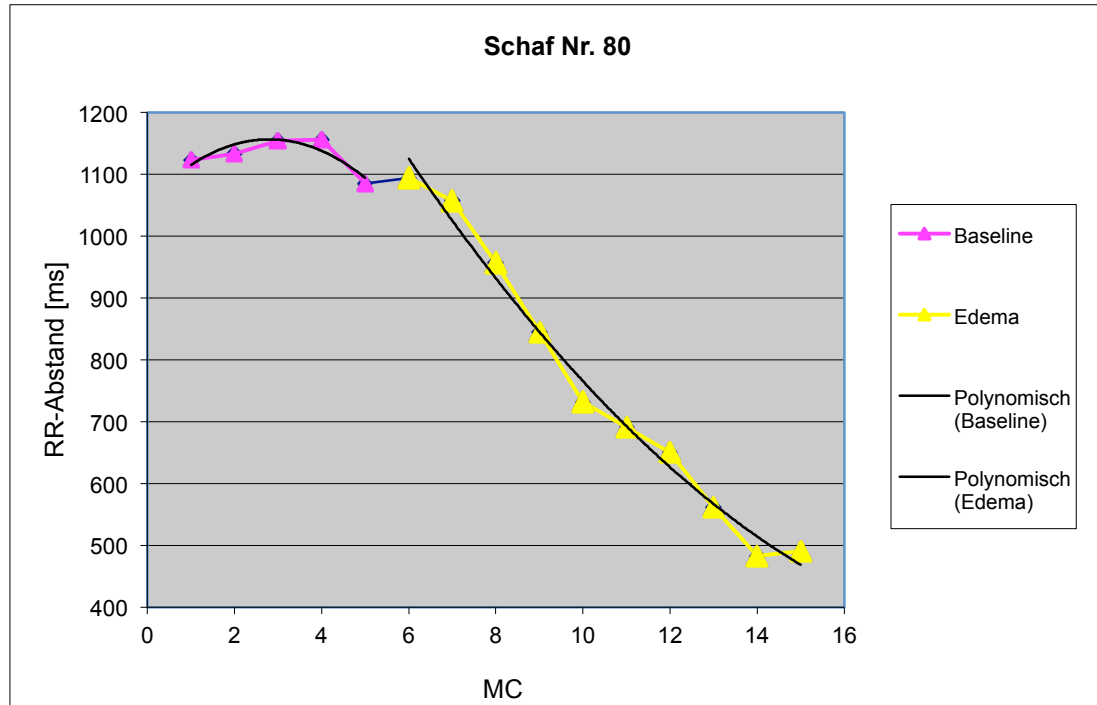


Abbildung 16: Abnahme des RR-Abstands von Schaf Nr. 80 im Verlauf.

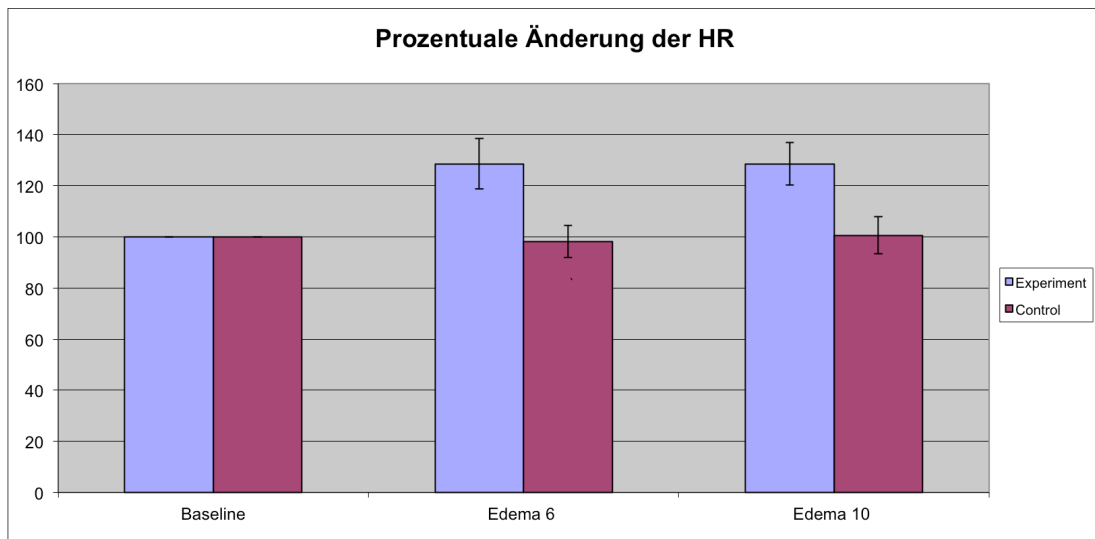


Abbildung 17: Prozentuale Änderung der Herzfrequenz aller Schafe zu den Messzeitpunkten E6 und E10. Zum Messzeitpunkt E10 war die Herzfrequenz im Mittel um 55 % angestiegen.

5.2.1.2 QT-Zeit

Die QT-Zeit ist definiert als die Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Zur Frequenzkorrektur wurden die Formeln nach Bazett und nach Fridericia angewandt. Da die physiologische Herzfrequenz des Schafs mit der des Menschen vergleichbar ist, wird hier nur die bei Menschen übliche Korrektur nach Bazett dargestellt. Im Mittel nahm die QT-Zeit der Experimenttiere um 18 % (E6) bzw. 25 % (E10) ab ($p = 7,21 \times 10^{-07}$ bzw. $1,33 \times 10^{-07}$), die der Kontrolltiere blieb dagegen nahezu konstant. Auch nach Frequenzkorrektur nach Bazett blieb eine Abnahme auf 96 % (E6) bzw. 93 % (E10) des Ausgangswertes bestehen ($p = 0,22$, bzw. $0,03$). Die Kontrolltiere zeigten keine signifikante Änderung der frequenzkorrigierten QT-Zeit (101 % bzw. 102 %, $p = 0,24$ bzw. $0,17$). Abbildung 18 zeigt die prozentuale Änderung der frequenzkorrigierten QT-Zeit von Experiment- und Kontrollgruppe im Vergleich.

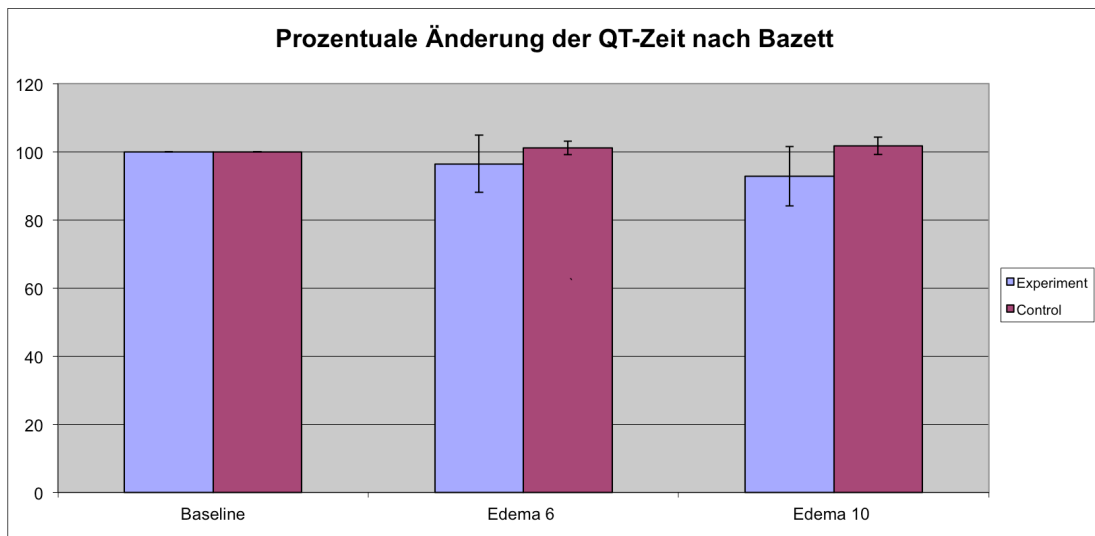


Abbildung 18: Prozentuale Änderung der frequenzkorrigierten QT-Zeit nach Bazett zu den Messzeitpunkten E6 und E10.

5.2.1.3 Short-Term-Variability des RR-Intervalls (STV-RR)

Im Gegensatz zu den eindeutigen Veränderungen bei der Herzfrequenz der Schafe waren die Auswirkungen auf STV-RR weniger einheitlich. Die höchste Abnahme fand sich bei Schaf Nr. 105 % auf 68 % des Ausgangswerts zum Messzeitpunkt E6 und auf 11 % zum Messzeitpunkt E10. Dagegen fand sich bei Schaf Nr. 77 eine Zunahme auf 292 % zum Messzeitpunkt E6 und 218 % zum Messzeitpunkt E10. Im Mittel wurde bei den Experimenttieren eine Abnahme auf 78 % (E6) bzw. 56 % (E10) des Ausgangswertes festgestellt, allerdings mit großen individuellen Unterschieden. Die Standardabweichung war mit 87 bzw. 67 sehr hoch, dadurch wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p = 0,45$ bzw. $0,07$). Abbildung 19 macht die Extremwerte von Schaf Nr. 77 im Vergleich zu den übrigen Versuchstieren deutlich.

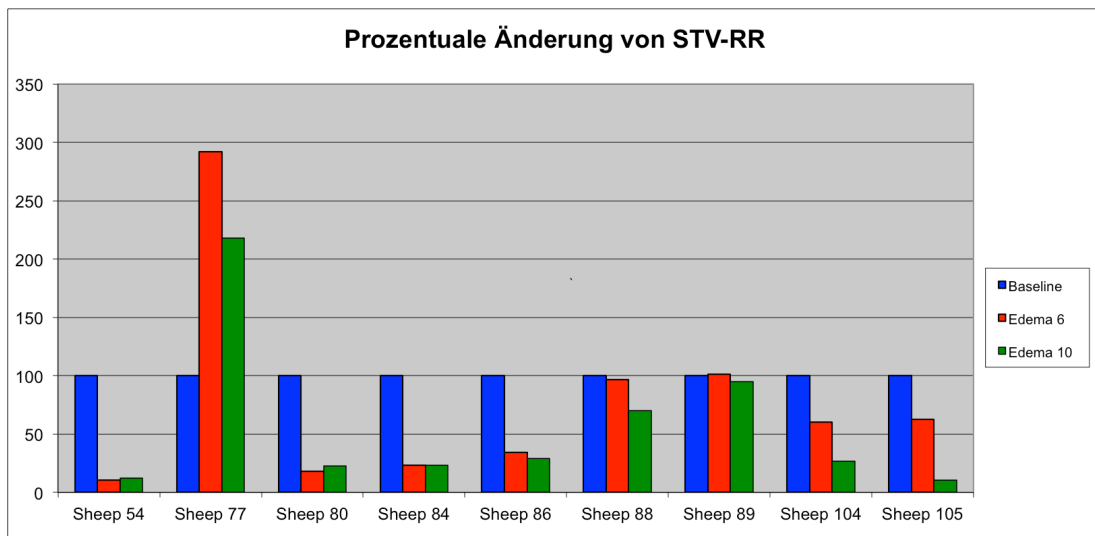


Abbildung 19: Interindividuelle Unterschiede von STV-RR jeweils prozentual zum Ausgangswert (blau) zu den Messzeitpunkten E6 (rot) und E10 (grün) in der Experimentgruppe. Insbesondere Schaf Nr. 77 fällt aus der Reihe.

Lässt man Schaf Nr. 77 unter der Annahme äußerer Störfaktoren bei der Auswertung unberücksichtigt, kommen signifikante Ergebnisse zustande. Unter diesen Gegebenheiten zeigt sich eine Abnahme von STV-RR auf 51 % bzw. 36 % zum Zeitpunkt E6 bzw. E10 ($p = 7,1 \times 10^{-04}$ bzw. $1,15 \times 10^{-05}$).

Bei den Kontrolltieren blieb STV-RR zwar im Mittel relativ konstant, die interindividuellen Abweichungen waren jedoch auch hier groß ($SD = 40$ bzw. 26). Dies könnte zum Beispiel durch Einflussgrößen bzw. Störfaktoren bedingt sein, die durch die Versuchsbedingungen nicht eliminiert werden konnten. Abbildung 20 und 21 zeigen die prozentualen Änderungen von STV-RR im Gruppenvergleich, einmal mit und einmal ohne Berücksichtigung von Schaf Nr. 77.

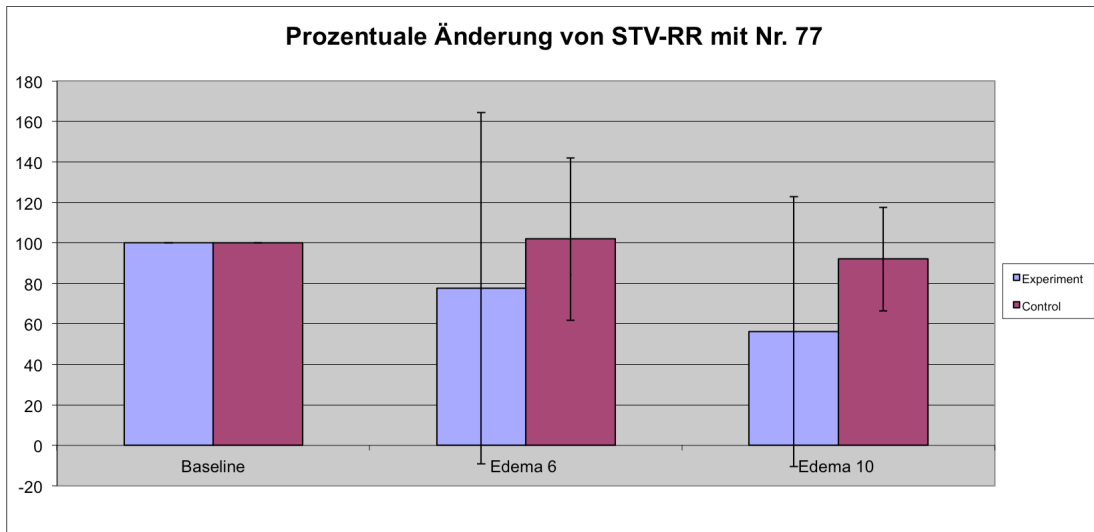


Abbildung 20: Mittlere prozentuale Veränderung von STV-RR (inkl. Nr. 77). Die großen interindividuellen Unterschiede schlagen sich in einer hohen Standardabweichung nieder.

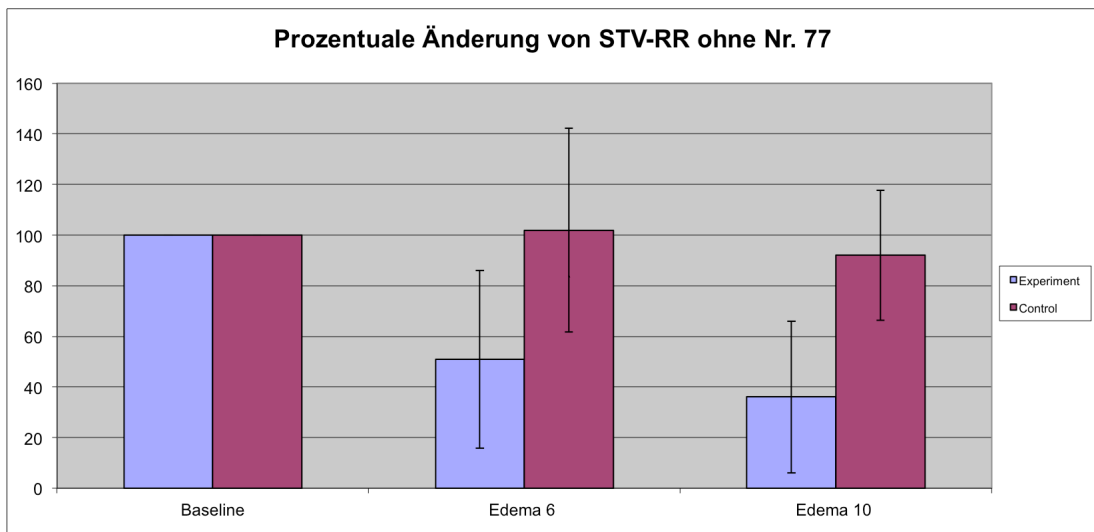


Abbildung 21: Mittlere prozentuale Veränderung von STV-RR (ohne Nr. 77). Die Standardabweichung ist deutlich geringer.

Generell bewegten sich die Absolutwerte der STV-RR in einem sehr niedrigen Bereich von 1-12 ms. Folglich wirken sich absolut sehr kleine Änderungen, wie sie insbesondere bei kritisch zu definierenden Punkten wie dem Ende der T-Welle im EKG auch regelhaft im Rahmen der Interobserver-Variabilität vorkommen, bei prozentualer Betrachtung deutlich aus. Die Absolutwerte von STV-RR sind in den folgenden Tabellen dargestellt, zum einen für die Experimentgruppe (Tabelle 6), zum anderen für die Kontrollgruppe (Tabelle 7).

STV-RR [ms]									
Experiment									
Sheep	54	77	80	84	86	88	89	104	105
Baseline	12,12	1,36	5,64	2,87	2,20	0,61	1,09	1,60	3,76
Edema 6	1,27	3,98	1,01	0,66	0,75	0,59	1,11	0,97	2,36
Edema 10	1,46	2,97	1,27	0,66	0,64	0,42	1,04	0,42	0,40

Tabelle 6: STV-RR der Experimenttiere: Absolutwerte in Millisekunden.

STV-RR [ms]					
Control					
Sheep	85	87	90	99	107
Baseline	1,20	0,89	2,87	2,08	7,80
Edema 6	0,82	0,90	2,19	3,54	7,26
Edema 10	0,82	1,13	2,00	2,26	6,62

Tabelle 7: STV-RR der Kontrolltiere: Absolutwerte in Millisekunden.

5.2.1.4 Short-Term-Variability der QT-Zeit (STV-QT)

Die Auswertung der STV-QT nach zeitbezogener Analyse brachte keine einheitlichen Ergebnisse hervor. Bemerkenswert war, dass die größte Abnahme der STV-QT bei einem Tier der Kontrollgruppe zu finden war: Bei Schaf Nr. 87 fiel STV-QT zum Zeitpunkt E6 auf 12 % des Ausgangswerts ab und war zum Zeitpunkt E10 wieder leicht angestiegen auf 23 %. Die größte Abnahme in der Experimentgruppe fand sich bei Schaf Nr. 54 mit 54 % bzw. 29 % (E6 bzw. E10). Interessanterweise hatte Schaf Nr. 54 zum Messzyklus E10 noch kaum ein relevantes Ödem entwickelt, der EVLW-Level lag zu diesem Zeitpunkt noch unter 110 %. Abbildung 22 zeigt die prozentuale Änderung der einzelnen Tiere und Abbildung 23 die Veränderungen aller Tiere im Mittel zu den definierten Zeitpunkten.

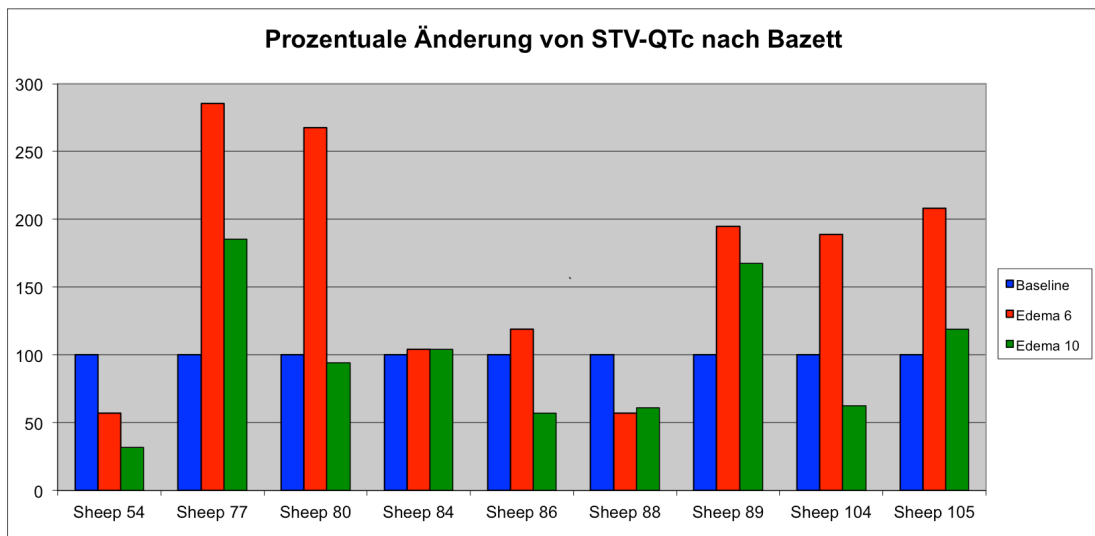


Abbildung 22: Prozentuale Änderung von STV-QTc (Bazett) zu den Zeitpunkten E6 und E10. Es bestehen große interindividuelle Unterschiede zwischen den Tieren.

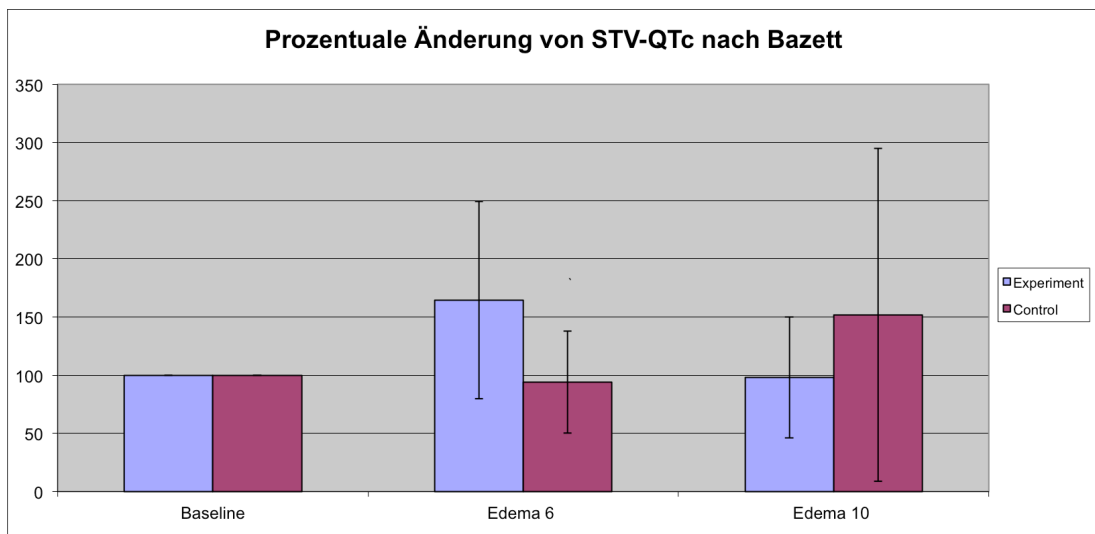


Abbildung 23: Änderung von STV-QTc (Bazett) aller Schafe im Mittel. Es ist keine Tendenz erkennbar und die Standardabweichung ist selbst bei den Kontrolltieren ausgesprochen hoch.

Auch hier bewegten sich die Absolutwerte der Variabilität in einem sehr niedrigen Bereich von 1-11 ms, wie die folgenden Tabellen verdeutlichen. Tabelle 8 zeigt die Experimentgruppe, Tabelle 9 die Kontrollgruppe.

STV-QTc (Bazett) [ms]									
Experiment									
Sheep	54	77	80	84	86	88	89	104	105
Baseline	7,04	1,39	1,60	2,89	3,58	3,68	3,38	2,06	1,23
Edema 6	4,01	3,97	4,27	3,01	4,26	2,10	6,58	3,89	2,56
Edema 10	2,22	2,58	1,50	3,01	2,05	2,25	5,66	1,29	1,47

Tabelle 8: STV-QTc (Bazett) der Experimenttiere: Absolutwerte in Millisekunden.

STV-QTc (Bazett) [ms]					
Control					
Sheep	85	87	90	99	107
Baseline	1,47	4,21	1,12	2,69	2,71
Edema 6	1,70	0,75	1,15	3,47	2,85
Edema 10	1,40	1,06	1,53	10,66	2,84

Tabelle 9: STV-QTc (Bazett) der Kontrolltiere: Absolutwerte in Millisekunden.

5.2.2 Analyse in Abhängigkeit des EVLW-Levels

Bei jedem Tier wurde anhand der Funktion des EVLW über die Zeit der Messzyklus bestimmt, in dem ein bestimmter EVLW-Level erreicht war, genauer gesagt die Messzyklen, bei denen EVLW um 10 %, 20 % und 30 % gegenüber dem gemittelten Ausgangswert angestiegen war. Diese Vorgehensweise ermöglichte die Analyse der EKG Veränderungen in Abhängigkeit von EVLW. In der vorgegebenen Analysezeit von 15 Messzyklen haben insgesamt 5 von den 10 einbezogenen Experimenttieren den Zielwert von 130 % EVLW erreicht (Schaf Nr. 77, 84, 86, 88 und 105). Zwei weitere erreichten das Niveau von 120 % (Nr. 80 und 104) und wiederum zwei weitere das von 110 % EVLW (Nr. 89 und 106). Schaf Nr. 54 erreichte die Schwelle von 110 % EVLW erst in MC 15, es lagen jedoch nur bis MC 14 verwertbare EKG-Daten vor. Schaf Nr. 106 lieferte nur bis einschließlich Messzyklus Nr. 8 verwertbare EKG-Daten. Die Gruppe EVLW 130 umfasst demnach 5 Tiere, EVLW 120 umfasst 7 und EVLW 110 umfasst 9 Tiere. Tabelle 10 gibt eine Übersicht.

MC/Sheep	Experiment									
	54	77	80	84	86	88	89	104	105	106
1	-	B	B	B	B	B	B	B	B	B
2	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
3	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
4	B	EVLW100	B	B	B	B	B	B	B	B
5	B	E	EVLW100	EVLW100	EVLW100	EVLW100	EVLW100	EVLW100	EVLW100	EVLW100
6	EVLW100	EVLW110	E	EVLW110	E	E	E	EVLW110	E	E
7	E	E	E	E	E	EVLW110	E	E	E	E
8	E	EVLW120	E	EVLW120	E	E	E	E	E	EVLW110
9	E	E	E	E	E	E	E	E	E	EVLW110
10	E	EVLW130	E	EVLW130	EVLW110	EVLW120	E	EVLW120	E	-
11	E	E	E	E	E	E	E	E	E	EVLW120
12	E	E	EVLW130	R	EVLW130	E	E	E	E	-
13	E	R	E	R	E	EVLW130	E	E	EVLW130	-
14	E	R	E	R	EVLW130	E	EVLW130	E	E	-
15	-	R	EVLW120	R	E	R	E	E	E	-

Tabelle 10: Übersicht über die erreichten EVLW Level der einzelnen Experimentiere mit Angabe des jeweiligen Messzyklus. Baseline MCs sind magenta, Experiment-MCs gelb und Recovery MCs cyan dargestellt. Für die mit „-“ markierten MCs lagen keine verwertbaren EKG-Daten vor.

5.2.2.1 RR-Intervall / Herzfrequenz und QT-Zeit

In der Gesamtbetrachtung aller Schafe ergab sich für RR und QT analog zur zeitbezogenen Analyse ein einheitliches Bild. Mit zunehmender Volumenbelastung und zunehmender noradrenerger Stimulation nahmen RR-Intervall und QT-Zeit ausnahmslos signifikant ab ($p < 0,05$ für alle EVLW-Level). Abbildung 24 zeigt eine entsprechende Grafik der Experimentgruppe.

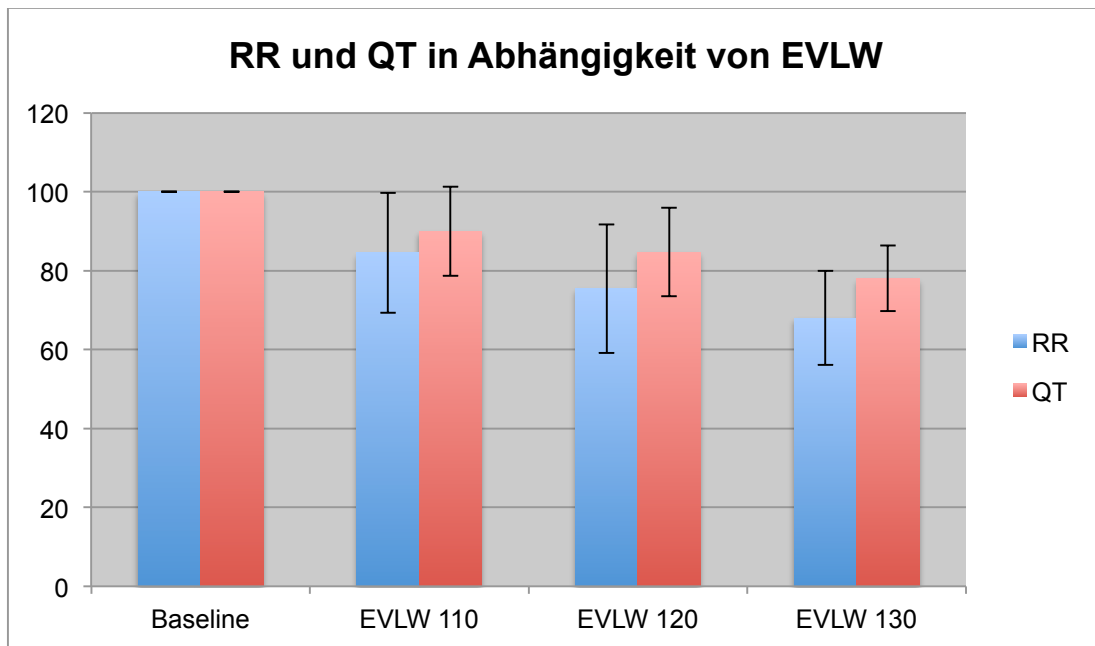


Abbildung 24: Veränderung von RR-Abstand (blau) und QT-Zeit (rot) in Prozent mit Standardabweichung in Abhängigkeit von EVLW in der Experimentgruppe.

5.2.2.2 Short-Term-Variability des RR-Intervalls (STV-RR)

Die Veränderungen von STV-RR in Abhängigkeit von EVLW sind dagegen nicht einheitlich. Die deutlichste Abnahme von STV-RR zeigte Schaf Nr. 86, bei Erreichen eines EVLW von 130 % zeigte es eine Abnahme von STV-RR auf 28 % des Ausgangswerts (respektive 20 % bzw. 50 % zu den Zeitpunkten EVLW 120 bzw. EVLW 110). Hingegen war bei Schaf Nr. 77 eine Zunahme von STV-RR auf 171 % (EVLW 110), 498 % (EVLW 120) bzw. 273 % (EVLW 130) zu verzeichnen. Aufgrund der Extremwerte von Schaf Nr. 77, die sich in einer entsprechend hohen Standardabweichung niederschlagen, ergibt sich für das gesamte Kollektiv ein uneinheitliches Bild (Abb. 25):

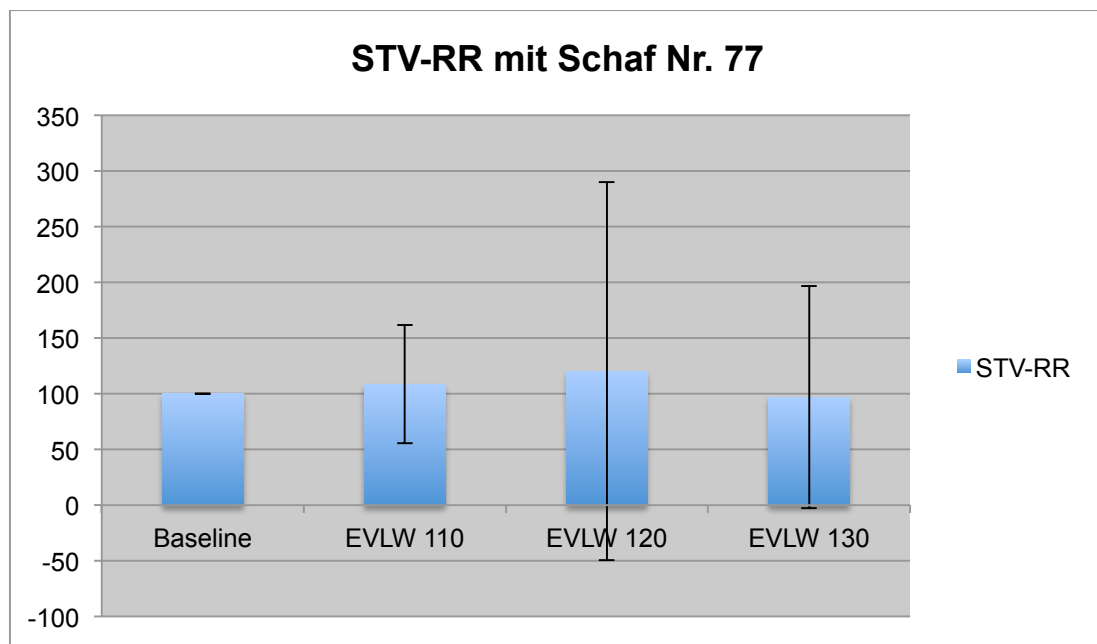


Abbildung 25: Veränderung von STV-RR in Prozent mit Standardabweichung in Abhängigkeit von EVLW unter Berücksichtigung des gesamten Kollektivs.

Lässt man die Extremwerte von Schaf Nr. 77 bei der Analyse unberücksichtigt, ändert sich der Sachverhalt in Bezug auf EVLW 120 und 130 (vgl. Abb. 26): Im Mittel nimmt STV-RR auf 57 % bzw. 53 % ab, die Standardabweichung liegt bei 35 % bzw. 20 % ($p = 0,005$ bzw. $4,1 \times 10^{-5}$).

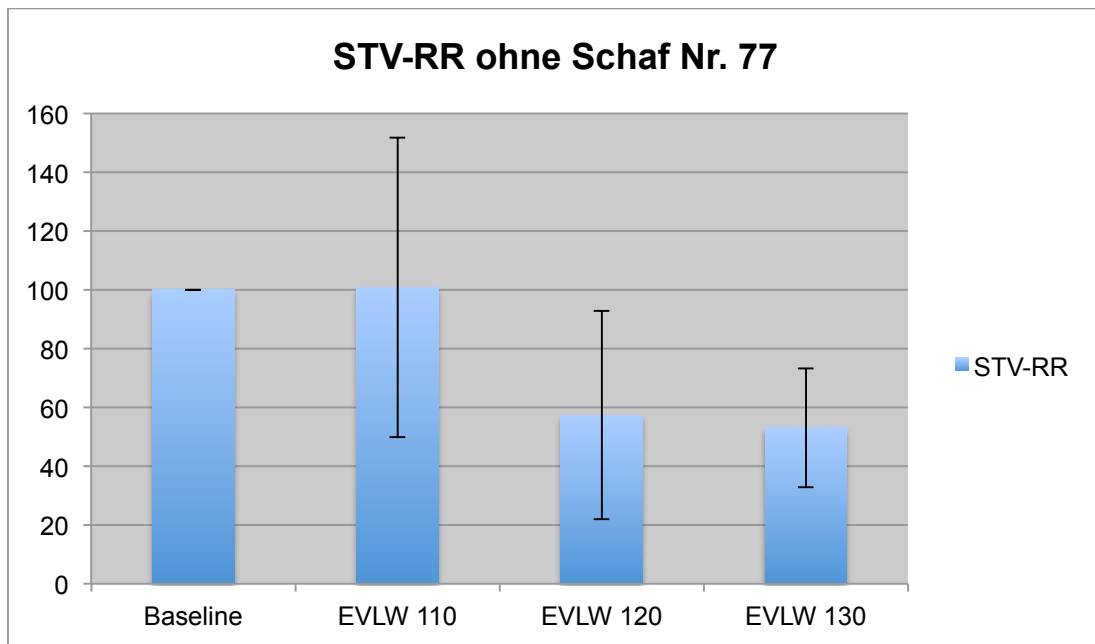


Abbildung 26: Veränderung von STV-RR in Prozent mit Standardabweichung in Abhängigkeit von EVLW ohne Berücksichtigung von Schaf Nr. 77.

5.2.2.3 Short-Term-Variability der QT-Zeit (STV-QT)

Auch bei der STV-QT war das Bild im Gegensatz zur Veränderung der QT-Zeit uneinheitlich. Der größte Abfall auf 18 % des Ausgangswerts war bei Schaf Nr. 86 zum Zeitpunkt EVLW 120 zu verzeichnen, dagegen zeigte sich bei Schaf Nr. 77 zum Zeitpunkt EVLW 110 ein Anstieg von 1,1 ms auf 12,8 ms. Dies entspricht einem Anstieg um etwas mehr als den Faktor 11. Selbst bei den Kontrolltieren waren die interindividuellen Unterschiede sehr ausgeprägt. Insgesamt konnten für STV-QT keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden, unabhängig davon, ob Schaf Nr. 77 berücksichtigt wurde oder nicht.

Die folgende Tabelle 11 gibt Aufschluss über die Entwicklung von STV-QT in Prozent im Vergleich zum Ausgangswert (100 %), Abbildung 27 macht die Ergebnisse anhand eines Balkendiagramms deutlich.

STV-QT												
	Sheep 54	Sheep 106	Sheep 89	Sheep 104	Sheep 80	Sheep 84	Sheep 86	Sheep 88	Sheep 77	Sheep 105	TOTAL mean	TOTAL SD
EVLW 100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0
EVLW 110	-	144	194	131	249	118	21	55	1153	282	261	345
EVLW 120	-	-	-	133	90	199	18	77	755	140	202	251
EVLW 130	-	-	-	-	-	108	42	54	274	245	145	109

Tabelle 11: Änderung der STV-QT in Prozent für jedes einzelne Schaf der Experimentgruppe in Abhängigkeit von EVLW sowie Mittelwert und Standardabweichung.

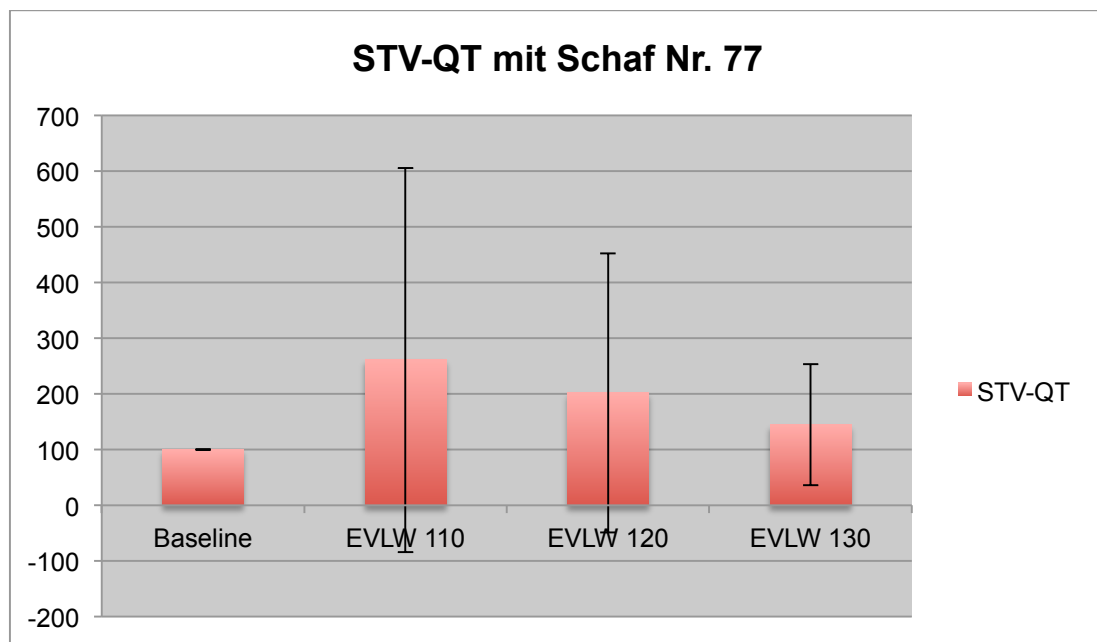


Abbildung 27: Veränderung von STV-QT der Experimentgruppe in Prozent mit Standardabweichung in Abhängigkeit von EVLW.

Am Beispiel von Schaf Nr. 86 verdeutlicht Abbildung Nr. 28 die Visualisierung der STV-QT mittels Poincaré Plots. Je näher die Punkte um die Identitätslinie versammelt sind, desto niedriger die zeitliche Dispersion der QT-Zeit. In diesem Beispiel war STV-QT in der Baseline-Phase (EVLW100) am höchsten und bei einem EVLW-Level von 120 % am niedrigsten.

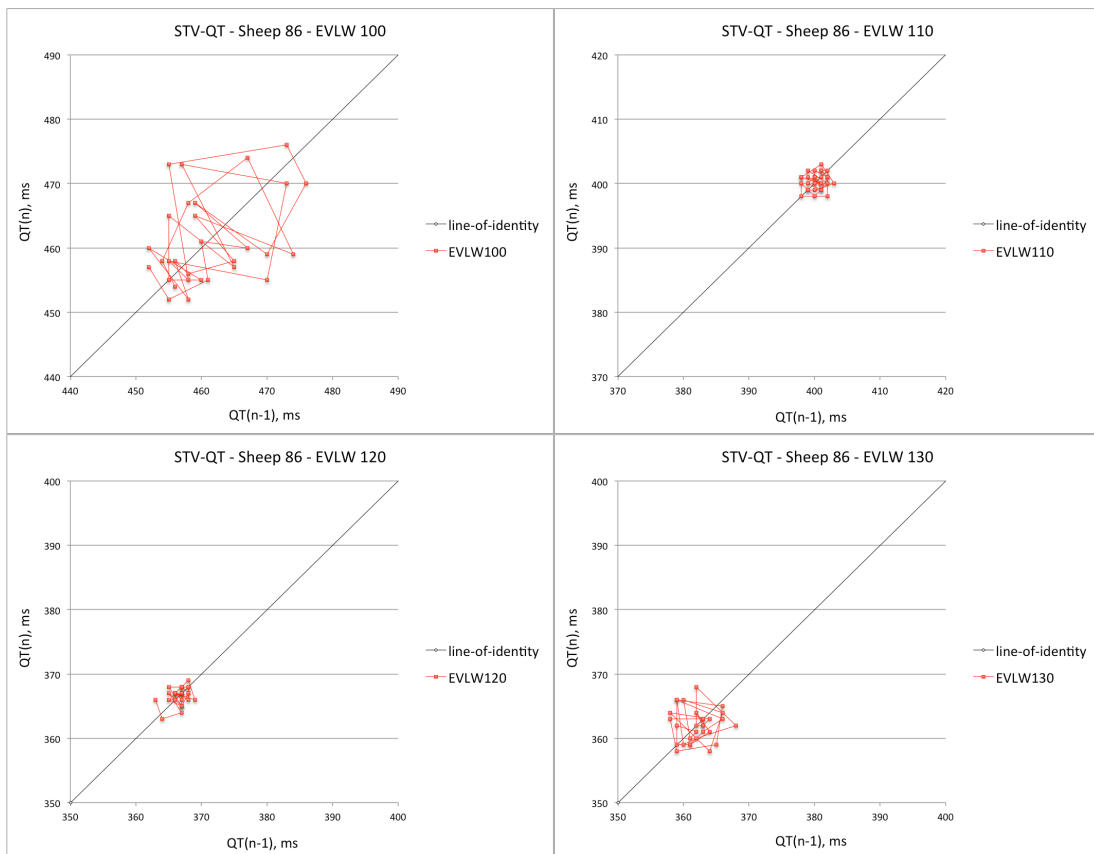


Abbildung 28: Poincaré Plots der QT-Zeit zur Visualisierung der zeitlichen Dispersion der QT-Zeiten am Beispiel von Schaf Nr. 86.

5.2.3 Korrelation von EVLW mit EKG-Parametern

Es wurden sämtliche erfassten und berechneten EKG-Parameter untereinander korreliert. Ein besonderes Augenmerk lag hier auf einem möglichen Zusammenhang zwischen EVLW und STV-QT sowie STV-RR. Bei allen Einzeltieren zeigte sich eine signifikante Korrelation von EVLW mit der Herzfrequenz und der QT-Zeit ($p < 0,05$). Bei STV-RR muss hier differenziert werden. Nicht alle einzelnen Tiere zeigten eine signifikante Korrelation von EVLW mit STV-RR. Abbildung 29 zeigt exemplarisch die Korrelation von EVLW und STV-RR anhand von Schaf Nr. 86. Alle Tiere zusammen betrachtet zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation von EVLW mit STV-RR ($p = 0,0003$). Zwischen STV-QT und EVLW ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Abbildung 30 zeigt zusammenfassend eine Korrelationstabelle mit den Parametern EVLW, RR, QT, STV-RR und STV-QT einschließlich der Signifikanz der Korrelation. Mit Ausnahme von STV-QT zeigten alle Parameter eine signifikante Korrelation mit EVLW.

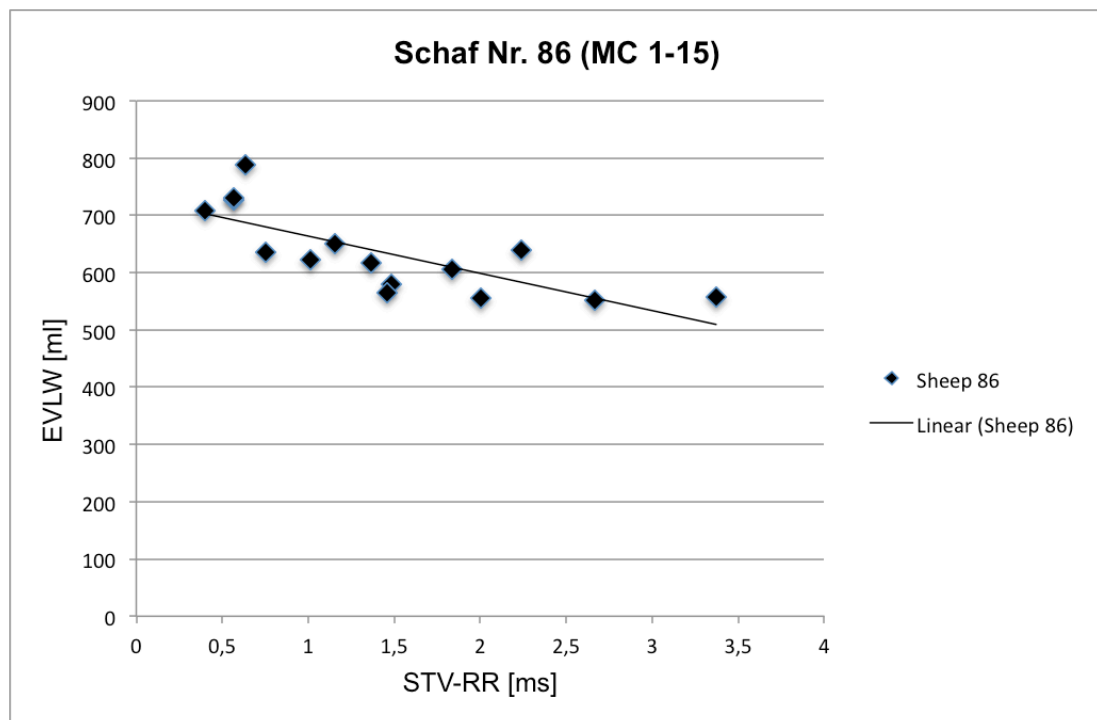


Abbildung 29: Signifikante inverse Korrelation von STV-RR und EVLW bei Schaf Nr. 86 ($p = 0,001$).

Korrelationen

		EVLW	RR	QT	STV-RR	STV-QT
EVLW	Korrelation nach Pearson	1	-,294**	-,160*	-,245**	-,117
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,018	,000	,086
	N	217	216	216	216	216
RR	Korrelation nach Pearson	-,294**	1	,858**	,438**	,089
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,000	,000	,191
	N	216	216	216	216	216
QT	Korrelation nach Pearson	-,160*	,858**	1	,365**	,058
	Signifikanz (2-seitig)	,018	,000		,000	,398
	N	216	216	216	216	216
STV-RR	Korrelation nach Pearson	-,245**	,438**	,365**	1	,438**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000		,000
	N	216	216	216	216	216
STV-QT	Korrelation nach Pearson	-,117	,089	,058	,438**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,086	,191	,398	,000	
	N	216	216	216	216	216

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Abbildung 30: Korrelationstabelle der Parameter EVLW, RR, QT, STV-RR und STV-QT. Außer STV-QT zeigen alle Parameter eine signifikante Korrelation mit EVLW.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden an einem neuartigen Herzinsuffizienzmodell die Veränderungen einiger wichtiger EKG-Parameter im Rahmen einer induzierten, akuten Herzinsuffizienz beim Schaf untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag in diesem Zusammenhang auf dem relativ neuen elektrophysiologischen Parameter der Short-Term-Variabilität der Repolarisation und der Herzfrequenz. Es wurde insbesondere überprüft, ob diese Parameter mit dem Ausmaß der kardialen Dekompensation korrelieren und möglicherweise als Prädiktor für eine solche Einzug in den klinischen Alltag finden könnten.

6.1 Induktion der Herzinsuffizienz in einem Tiermodell

Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Arbeiten, in denen z.B. mittels tachykardem Pacing oder artifizieller koronarer Mikroembolisation eine chronische Herzinsuffizienz induziert wurde [45-54], handelt es sich im durchgeführten Experiment um eine in einem Akutversuch induzierte Herzinsuffizienz an primär herzgesunden Tieren. Die kardiale Dekompensation wurde simuliert mittels kontinuierlicher Infusion von isotoner Kochsalzlösung nach vorgegebenem Schema und durch zusätzliche Applikation von Noradrenalin in schrittweise steigender Konzentration. Im Durchschnitt kam es dadurch zu einer fortlaufenden Zunahme des EVLW auf im Mittel 134 % des Ausgangswerts bei allen 11 Experimenttieren. Die fünf als Kontrollgruppe dienenden Schafe zeigten keine signifikante Zu- oder Abnahme des EVLW.

Ein weiterer Unterschied zu der Mehrzahl der bis dato veröffentlichten Arbeiten ist, dass als Versuchstiere Schafe zur Anwendung kamen [45-51, 55]. STV-QT und STV-RR sind bislang noch nicht an einem solchen Herzinsuffizienzmodell evaluiert worden. Dies ist zum einen interessant, da diese Parameter im Rahmen des Monitorings intensivpflichtiger Patienten eine kardiale Dekompensation möglicherweise frühzeitig anzuzeigen vermögen, zum anderen lässt dieses Modell unter Umständen auch Rückschlüsse auf die Ätiologie dieser EKG-Veränderungen zu. Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurde innerhalb der akquirierten Reihe von Messzyklen zwischen rein zeitlichen Kriterien und dem Erreichen eines bestimmten EVLW-Levels der Versuchstiere diskriminiert.

6.2 RR- und QT-Intervall

Das RR- und QT-Intervall sind Basisdaten einer jeden EKG-Analyse. Die Herzfrequenz, die sich aus dem RR-Abstand berechnen lässt, ist ein einfacher Marker für die Aktivität des vegetativen Nervensystems und vermag willkürlichen und unwillkürlichen Stress des Organismus anzuzeigen. Bei allen Versuchstieren stieg die Herzfrequenz signifikant an, im Mittel um 55 % zum Messzeitpunkt E10. Angesichts des Versuchssettings ist das nicht überraschend. Das applizierte Volumen führt zu einer Erhöhung der Vorlast, das Noradrenalin führt - neben direkter Stimulation des Herzens über β_1 -Rezeptoren - zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands und damit der Nachlast. In diesem Versuchssetting war die Herzfrequenz der sensitivste und zuverlässigste EKG-Parameter zum Anzeigen der kardialen Dekompensation und korrelierte gut mit dem Ausmaß des EVLW ($p < 0,01$).

Die QT-Zeit repräsentiert die Gesamtdauer der ventrikulären Erregung. Sie ist abhängig von der Herzfrequenz, das haben Bazett et al. bereits in der 1. Hälfte des 20. Jahrhunderts erkannt. Aus dieser Erkenntnis ging die heute noch in der klinischen Praxis verwendete Formel zur Frequenzkorrektur der QT-Zeit hervor. Es gibt zahllose Arbeiten, die der QTc Zeit prognostischen Wert in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen zuschreiben. Dekker et al. untersuchten 2004 im Rahmen der ARIC Studie prospektiv 14548 Personen und bestimmten die QTc Zeit. Sie konnten zeigen, dass eine verlängerte QTc Zeit mit erhöhtem Risiko für CHD („coronary heart disease“) und CVD („cardiovascular disease“) bedingte Mortalität assoziiert ist [56]. Die Ergebnisse waren unabhängig von Geschlecht und Hautfarbe. Zwischen den zur Frequenzkorrektur angewandten Methoden (Bazett, Hodges, Rautaharju) gab es keinen relevanten Unterschied. Koyama et al. konnten an herzinsuffizienten Hunden zeigen, dass die QTc der kranken Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht war [57]. Kolo et al. kamen 2008 zu dem Schluss, dass QTc eine wichtige Rolle bei der Risikostratifikation von Patienten mit CHF spielen könnte [58].

Allerdings ist die QT-Zeit bislang anhand eines Modells mit akuter kardialer Dekompensation evaluiert worden. Im Rahmen des in dieser Arbeit dargestellten Settings nahm die QT-Zeit mit zunehmender kardialer Dekompensation signifikant ab.

Es bestand eine inverse Korrelation mit der Herzfrequenz. Das ist aufgrund der Frequenzabhängigkeit der QT-Zeit nicht verwunderlich, allerdings blieb auch nach Frequenzkorrektur nach Bazett eine geringe Abnahme bestehen, die zum Zeitpunkt E10 sogar das Signifikanzniveau erreichte ($p < 0,05$). Dies steht im Gegensatz zu der durch mehrere Publikationen untermauerten Erkenntnis, dass die Formel nach Bazett bei höheren Frequenzen überkorrigiert und QTc damit fälschlicherweise zu lang bestimmt wird [57, 59-61]. Generell ist die computergestützte Erfassung der exakten QT-Zeit im Gegensatz zum RR-Intervall oftmals problematisch, insbesondere bei pathologisch veränderten EKGs [62-64]. Es besteht Unsicherheit über ein potentiell Verzerren der QT-Zeit durch das Frequenzkorrekturverfahren nach Bazett [37, 59, 65-68], aber auch andere Verfahren stehen in der Kritik. Insbesondere bei höheren Herzfrequenzen kann die Wahl des Korrekturverfahrens die Ergebnisse in die eine oder andere Richtung verfälschen [60]. Franz et al. postulieren sogar, dass eine populationsbasierte und gemittelte Korrekturformel nie die individuelle RR- und QT- Dynamik des Einzelnen adäquat berücksichtigen kann [61]. All die genannten Faktoren tragen dazu bei, dass Schweitzer in seinem zusammenfassenden Review die klinische Anwendbarkeit der QTc-Zeit für fraglich hält [37].

Unter den gegebenen Bedingungen dieses Versuchs besteht kein Anhalt, eine unphysiologische Zunahme der frequenzkorrigierten QT-Zeit mit zunehmender kardialer Dekompensation beim sonst herzgesunden Schaf anzunehmen. Im Gegenteil, es kam sogar zu einer Abnahme der QTc Zeit. Dies mag mit der in der Einleitung bereits erwähnten Theorie des kardialen Remodellings zusammenhängen, nach der strukturelle Veränderungen an Myokard und dessen Reizleitungssystem in ursächlichem Zusammenhang mit den EKG-Veränderungen stehen.

6.3 STV-RR

6.3.1 Hintergrund: Herzfrequenzvariabilität

Ein allzu regelmäßiger Pulsschlag gilt als Indiz für Krankheit – dies erkannte bereits im 3. Jahrhundert der chinesische Arzt Wang Shu-he und dokumentierte seine Erkenntnisse in den Schriften „Mai Ching“ („The Knowledge of Pulse Diagnosis“). Die

Herzfrequenzvariabilität beschreibt das komplexe regulatorische System zwischen Herzfrequenz und vegetativem Nervensystem.

Es besteht allgemeiner Konsens über die praktische Anwendung der HRV zur Risikostratifizierung bei Patienten nach MI [27, 32, 44, 69, 70]. Zudem kann eine verminderte HRV auf eine diabetische Neuropathie hinweisen [71-75]. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Publikationen, die bei Patienten mit CHF eine verminderte HRV nachgewiesen haben [28, 76-79]. So untersuchten Casolo et al. bereits 1989 ein Patientenkollektiv mit CHF bezüglich der HRV. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer EF von $< 30\%$ eine signifikant niedrigere HRV aufwiesen als eine gesunde Kontrollgruppe. Sie interpretierten das Ergebnis als Hinweis darauf, dass der Parasympathikotonus bei Patienten mit CHF vermindert ist [28].

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der HRV ist allerdings problematisch. Es existieren zahlreiche unterschiedliche Messverfahren. Die erwähnten Publikationen haben zum Teil sehr unterschiedliche Verfahren zur Bestimmung der HRV angewandt. Wie eingangs erwähnt, nahm die Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology dies 1996 zum Anlass, Standards zu Messverfahren der HRV zu definieren [34]. Neben der Standardabweichung als einfachstes statistisches Verfahren existieren zahlreiche weitere, z.B. RMSSD oder SDSD (root mean square of the successive differences bzw. standard deviation of successive interval differences). Ersteres bezeichnet die Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender Intervalle des zu untersuchenden Parameters, SDSD dagegen die Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender Intervalle des zu untersuchenden Parameters.

Die im Rahmen dieser Dissertation bestimmte Short-Term-Variabilität (STV) wurde anhand von Poincaré Plots visualisiert, indem jeweils ein gemessener Wert (QT-Intervall oder RR-Intervall) gegen den vorherigen in einem Koordinatensystem aufgetragen wurde. Es wurden immer 30 konsekutive Beats eines Messzyklus analysiert. Poincaré Plots wurden bereits von zahlreichen anderen Autoren angewandt [33, 40, 80-82]. Diese erlauben eine einfache Visualisierung der beat-to-beat Variability, die im Gegensatz zur SD die Reihenfolge der Entstehung der Messwerte berücksichtigt.

6.3.2 STV-RR in einem neuartigen Herzinsuffizienzmodell

Anhand der akquirierten Daten ließ sich in der Versuchsgruppe sowohl nach zeitbezogenen Kriterien als auch in Abhängigkeit von EVLW eine signifikante Abnahme der STV-RR im Vergleich zum Ausgangswert feststellen, allerdings nur unter Ausschluss von Schaf Nr. 77. Im Mittel nahm STV-RR zum Zeitpunkt EVLW 130 auf 53 % des Ausgangswerts ab, die Standardabweichung lag bei 20 % ($p = 4,1 \times 10^{-5}$). Schaf Nr. 77 zeigte mit einer Zunahme von STV-RR auf 171 % (EVLW 110), 498 % (EVLW 120) bzw. 273 % (EVLW 130) ein dem übrigen Kollektiv entgegengesetztes Verhalten. Diese extremen Werte sind nicht ohne Weiteres zu erklären. Fehler bei der EKG-Analyse erscheinen angesichts der regelhaften Entwicklung bei RR und QT wenig wahrscheinlich. Möglicherweise haben äußere Faktoren (z.B. Narkoseführung) eine Rolle gespielt, wobei diesbezüglich keine Auffälligkeiten im Narkoseprotokoll dokumentiert sind. Aufgrund der gleichförmigen Entwicklung bei den anderen Tieren wurde Schaf Nr. 77 unter Annahme von Störfaktoren von der Analyse ausgeschlossen. In der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Änderungen der STV-RR.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Herzfrequenz im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation regelhaft ansteigt, ist die Abnahme der STV-RR nicht überraschend. Der Sympatikononus erhöht sich im verwendeten Herzinsuffizienzmodell durch zunehmende Vor- und Nachlast (Volumen, peripherer Widerstand) und direkte Stimulation. Konsekutiv steigt die Herzfrequenz, entsprechend sinkt auch der Spielraum für Schwankungen derselben (HRV). Dies bestätigen die gewonnenen Daten unter anderem durch eine signifikante Korrelation von STV-RR und RR ($p < 0,01$). Inwieweit die dokumentierte Abnahme von STV-RR im vorliegenden Versuch in ihrem Ausmaß physiologisch oder pathologisch ist, ist nicht ohne Weiteres zu beantworten. In der Literatur sind keine frequenzabhängigen Normwerte für STV-RR etabliert, allgemeingültige cut off Werte sind schwierig zu definieren. Kleiger et al. konnten an einer Gruppe von 808 Patienten nach überlebtem MI zeigen, dass eine HRV < 50 ms gegenüber einer HRV > 100 ms mit einem 5,3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einherging [44]. Takese et al. untersuchten im Jahr 1992 25 Diabetiker, 19 Patienten mit KHK, 12 mit CHF und 10 gesunde Probanden. Vier Patienten des Kollektivs starben binnen 4 Wochen. Legten die Autoren bei der Auswertung der HRV einen cut off Wert von 30 ms SD fest, wurde eine Spezifität von > 90 % und einer Sensitivität von 75 %

für Tod oder autonome Dysfunktion erreicht [27]. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf der Auswertung von 24 Stunden Holter EKGs und die HRV wurde als Standardabweichung der RR-Intervalle berechnet, die Schlag-zu-Schlag Abfolge wurde also nicht berücksichtigt. Außerdem handelte es sich um ein Patientenkollektiv mit Zustand nach MI.

In der Tat wurde in dieser Arbeit ein Ansatz verfolgt, der bislang in der Literatur nicht vertreten ist, was das Einordnen der Ergebnisse schwierig macht. Es gibt zahllose Daten zu Veränderungen der HRV bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere solche bei Patientenkollektiven oder bei Tiermodellen mit stattgehabtem MI oder CHF [27-29, 31, 32, 44, 76-79, 83, 84]. Bei den meisten Arbeiten besteht beim zu untersuchenden Kollektiv eine primär das Herz betreffende Erkrankung, die EKG-Analyse erfolgt in Ruhe und die erhobenen Daten werden mit dem eines gesunden Kollektivs unter denselben Bedingungen verglichen. Typischerweise findet sich in diesem Setting eine verminderte HRV des erkrankten Kollektivs gegenüber der Kontrollgruppe. Auf das in dieser Arbeit verwendete Modell treffen die ersten beiden der drei genannten Kriterien nicht zu, es handelte sich um herzgesunde Tiere und die EKG-Analyse erfolgte durch das Versuchsdesign bedingt unter stetig steigendem kardiopulmonalen Stress. Es wäre ein Vergleich mit einer entsprechend tachykarden Kontrollgruppe nötig, um festzustellen, ob die registrierte Abnahme von STV-RR über die Grenzen des Normalen hinausgeht. Ebenso wäre eine erneute Evaluation in demselben Setting denkbar, jedoch mit Induktion einer strukturellen Veränderung des Myokards im Vorfeld des Akutversuchs und ein anschließender Vergleich beider Daten.

Die Hypothese, dass STV-RR sich in der akuten kardialen Dekompensation pathologisch verändert, kann anhand der ermittelten Daten somit weder angenommen noch abgewiesen werden. Dass eine gewisse Abnahme der HRV bei steigender Herzfrequenz physiologisch ist, haben bereits andere Arbeiten gezeigt [33]. Inwieweit die Abnahme von STV-RR im vorliegenden Versuch möglicherweise über das physiologische Maß hinausgeht, kann mit den ermittelten Daten und anhand der zur Verfügung stehenden Literatur jedoch nicht abschließend beantwortet werden.

6.4 STV-QT

6.4.1 Hintergrund: Labilität der Repolarisation

EKG-Veränderungen spielen schon seit geraumer Zeit eine Rolle bei Diagnose, Prognoseabschätzung und Risikostratifizierung der chronischen Herzinsuffizienz. Als Schlüsselbegriffe in diesem Zusammenhang finden sich in der Literatur redundant die Begriffe „kardiales Remodelling“ und „Labilität der Repolarisation“ bzw. „eingeschränkte Repolarisationsreserve“. Thomson et al. untersuchten 2007 eine Gruppe von Hunden mit akut induziertem AV-Block III und eine solche mit chron. AV-Block III (> 3 Wochen). Bei 74 % der Tiere aus der chronisch kranken Gruppe ließen sich medikamentös Torsade de pointes (TdP) auslösen. Dies gelang bei keinem Tier aus der Akut- oder der Kontrollgruppe. Folglich muss in diesem Modell nicht das Akutereignis unmittelbar selbst für die Neigung zu malignen Arrhythmien verantwortlich sein, sondern ein in Folge der AV-Blockierung auftretender, langsam ablaufender Prozess [55]. Analog wird von dieser Hypothese auch bei anderen Akutereignissen ausgegangen, insbesondere bei solchen ischämischer Genese. In der Literatur wird dieser Prozess unter dem Begriff „kardiales Remodelling“ subsumiert, welcher im Wesentlichen strukturelle Veränderungen am Herzmuskel meint, einhergehend mit Veränderungen in Geometrie, Biomechanik sowie am Reizleitungssystem und auf molekularbiologischer Ebene [85-87]. Diese Veränderungen wiederum gelten als ursächlich für die eingeschränkte Repolarisationsreserve (bzw. die synonym verwendete Labilität der Repolarisation) von Patienten mit CHF und die damit verbundene Anfälligkeit für gefährliche Arrhythmien. In der Literatur wurden bereits einige verschiedene Methoden beschrieben, welche die Labilität der Repolarisation quantitativ abbilden und damit vergleichbar machen können. Das einfachste Verfahren, die Messung des QT-Intervalls in Millisekunden, ist auch heute noch fester Bestandteil einer jeden EKG-Analyse. Unabhängig vom Syndrom Herzinsuffizienz ist allgemein anerkannt, dass Patienten mit Long-QT-Syndrom (LQTS), welches häufig medikamenteninduziert oder seltener auch als angeborenes Syndrom vorkommt, einem höheren Risiko für Arrhythmien ausgesetzt sind als die Allgemeinbevölkerung. Die aktuelle Datenlage zusammenfassend wird einer prolongierten QT-Zeit alleine allerdings keine besonders gute Korrelation mit

repolarisationsbedingter Arrhythmiegefährdung bescheinigt [35-37]. Folglich wurde nach sensitiveren Parametern zur Risikostratifizierung gesucht. Mit dem QT-Variability Index (QTVI) stellten Berger et al. 1996 einen Parameter vor, der das Verhältnis der Varianzen von QT-Zeiten und RR-Intervallen über eine bestimmte Zeit beschreibt [88]:

$$\text{QTVI} = \text{LOG}[(\text{QT}_{\text{Var}}/\text{QT}_{\text{Mean}})^2/(\text{HR}_{\text{Var}}/\text{HR}_{\text{Mean}})^2].$$

Damit ist der QTVI um physiologische Schwankungen der QT-Zeit in Abhängigkeit von der HR bereinigt, berücksichtigt aber nicht die Reihenfolge der analysierten Beats. Bei Patienten mit DCM konnten Berger et al. einen erhöhten QTVI nachweisen, dieser war abhängig vom NYHA Stadium, jedoch nicht von der Ejektionsfraktion. Außerdem diskriminierte der QTVI nicht zwischen einer DCM ischämischer oder nicht ischämischer Genese [88]. Die Short-Term-Variabilität berücksichtigt im Gegensatz zum QTVI und anderen Verfahren die zeitliche Abfolge von Änderungen, weil jeder Schlag im Verhältnis zum vorangegangenen Schlag analysiert wird. Diese Herangehensweise gewährleistet, eine physiologische Anpassungsreaktion von pathologischen, chaotischen Schlag-zu-Schlag-Abfolgen zu unterscheiden, was bei vorheriger Ordnung aller Messwerte innerhalb eines Analysezeitraums (Standardabweichung, QTVI) nicht möglich ist.

6.4.2 STV-QT in einem neuartigen Herzinsuffizienzmodell

Die Short-Term Variabilität der Repolarisation (STV-QT) wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Publikationen untersucht und ihr Stellenwert als elektrophysiologischer Marker der Labilität der Repolarisation in Tiermodellen und zuletzt auch in Patientenstudien untermauert. Oosterhoff et al. konnten 2007 am Hundemodell zeigen, dass STV-QT geeignet ist, unter einem Kollektiv mit AV Block III Individuen mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien zu identifizieren. Außerdem zeigte STV-QT einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf den arrhythmogenen Effekt von Medikamenten [89]. 2010 konnten Hinterseer et al. zeigen, dass ein Zusammenhang besteht zwischen erhöhter STV-QT und chronischer Herzinsuffizienz bei DCM. Ein Kollektiv von 60 Patienten im Stadium NYHA II-III wurde mit einer herzgesunden Kontrollgruppe in Bezug auf QTc-Zeit und STV-QT verglichen. Während QTc-Zeiten

in beiden Gruppen vergleichbar waren, war STV-QT in der herzkranken Gruppe signifikant höher. Weiterhin bestand ein Unterschied zwischen herzinsuffizienten Patienten mit stattgehabter VT und solchen ohne ein entsprechendes Ereignis. Auch hier war STV-QT signifikant erhöht [36]. Oosterhoff et al. veröffentlichten 2011 eine Arbeit, die sich dem Vergleich von QTVI und STV-QT widmet. Es wurden Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Stadium II – III untersucht. Das Ergebnis bescheinigte beiden Verfahren einen vergleichbaren prädiktiven Wert für SCD aufgrund von Arrhythmien. Eine Kombination beider Verfahren könnte die Sensitivität nochmals steigern [41]. Neben den angeführten Arbeiten belegen einige weitere den positiven prädiktiven Wert von STV-QT im Zusammenhang mit malignen Herzrhythmusstörungen [35, 90].

Allen angeführten Publikationen ist gemein, dass die Veränderungen der STV-QT immer anhand eines chronischen Herzinsuffizienzmodells ermittelt wurden. Die im Rahmen dieser Dissertation erhaltenen Ergebnisse wurden mit einem neuartigen, akuten Herzinsuffizienzmodell ermittelt, das bisher in dieser Form in der Literatur nicht beschrieben ist. Mit zunehmender kardialer Dekompensation, objektiviert anhand des invasiv gemessenen extravaskulären Lungenwassers, verhielt sich STV-QT uneinheitlich. Bemerkenswert war, dass die deutlichste Abnahme der STV-QT bei einem Tier der Kontrollgruppe zu finden war: Bei Schaf Nr. 87 fiel STV-QT zwischenzeitlich auf 12 % des Ausgangswerts. Die größte Abnahme in der Experimentgruppe fand sich bei Schaf Nr. 54 mit 29 % zum Zeitpunkt E10. Auch hier ist bemerkenswert, dass Schaf Nr. 54 zu diesem Zeitpunkt noch kaum ein relevantes Lungenödem entwickelt hatte mit einem EVLW-Level unter 110 %. In der Betrachtung des Gesamtkollektivs fiel auf, dass zum einen sowohl in der Experiment- als auch in der Kontrollgruppe extrem hohe interindividuelle Schwankungen zu verzeichnen waren, zum anderen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit EVLW nachweisen.

Damit lassen die vorliegenden Ergebnisse keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen STV-QT und akuter kardialer Dekompensation zu. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Versuche an primär herzgesunden Schafen durchgeführt wurden. Analog zu Oosterhoff et al. bedeutet das, dass sich STV-QT möglicherweise erst durch strukturelle Veränderungen am Herzen im Rahmen des

kardialen Remodellings pathologisch verändert. In den durchgeführten Akutversuchen wurden die Tiere zwar akut herzinsuffizient, jedoch nicht aufgrund eines primär kardialen Ereignisses, sondern aufgrund von Volumenbelastung und erhöhtem Druck im Kreislaufsystem. Die Integrität des Myokards selbst und die des Reizleitungssystems blieben erhalten.

6.5 STV-RR und STV-QT - Ausblick

Die im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Daten sind vereinbar mit der Theorie des kardialen Remodellings. Der in zahlreichen Studien evaluierte Stellenwert von STV-QT und STV-RR im Zusammenhang mit CHF wird durch die Ergebnisse nicht in Frage gestellt. Zahlreiche Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass STV-QT beispielsweise zur richtigen Selektion der Patienten mit CHF, die von einer ICD-Implantation profitieren, beitragen kann. Interessant bleibt die Frage, wie sich die Parameter bei tatsächlich herzkranken Individuen verhalten, die langsam aber stetig Wasser einlagern, ohne dass zunächst eine wesentliche Zusatzbelastung des Kreislaufs auftritt.

Es wäre zum Beispiel denkbar, die EKG-Daten von implantierbaren kardialen Eventrecordern bei einem entsprechenden Patientenkollektiv auch dahingehend zu analysieren. Dafür käme beispielsweise der im Rahmen dieses Versuchs eingesetzte Reveal® in Betracht. Möglicherweise kann eine zunehmende kardiale Dekompensation auf diese Art und Weise frühzeitig erkannt werden (z.B. i.R. von Telemonitoring-Programmen) und durch ambulantes Gegensteuern eine stationäre Behandlung vermieden werden.

7. Limitationen

Vorbehaltlich muss hinzugefügt werden, dass die Ergebnisse anhand eines sehr kleinen Kollektivs ermittelt wurden mit den damit verbundenen statistischen Einschränkungen. Zudem ist als potentieller Störfaktor die Narkose zu nennen. Inhalationsnarkotika und i.v.-Narkotika haben überwiegend eine mehr oder weniger ausgeprägte kreislaufdepressive Wirkung. Da der Versuch pro Tier 6-12 Stunden andauerte, ist nicht davon auszugehen, dass die Narkose zu jedem Messzeitpunkt gleich tief war, sodass ein entsprechend unerwünschter Einfluss auf das EKG möglich ist. Darüber hinaus hat das neben zwei kreislaufdepressiven Narkotika eingesetzte Ketamin eine eher kreislaufstimulierende Wirkung und kann über psychovegetative Nebenwirkungen möglicherweise indirekt das EKG beeinflussen.

8. Zusammenfassung

Das Syndrom Herzinsuffizienz ist in Deutschland einer der häufigsten Beratungsanlässe in einer allgemeinmedizinischen Praxis und der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhausaufnahme. Die Inzidenz ist weiter steigend. Die häufigste Todesursache dieser Patienten ist der plötzliche Herztod, meist auf Grund maligner Herzrhythmusstörungen. Es gibt verschiedene Kriterien, anhand derer das Risiko des Einzelnen, potenziell tödliche Herzrhythmusstörungen zu erleiden, individuell abgewägt werden kann. Eine zuverlässige Vorhersage ist nach wie vor schwierig. Neben der Symptomatik des Patienten und der Vorgeschichte spielen hier vor allem Ejektionsfraktion und EKG-Veränderungen eine Rolle. Zahlreiche Publikationen haben den Parametern STV-RR und STV-QT einen unabhängigen Stellenwert in der Risikostratifizierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zugesprochen. Diese beiden Werte können aus der Analyse 30 aufeinanderfolgender Herzaktionen berechnet werden und spiegeln die zeitliche Dispersion des RR-Intervalls bzw. der QT-Zeit wider.

Ziel dieser Arbeit war es, diese beiden Marker an einem bislang nicht etablierten Herzinsuffizienzmodell zu evaluieren. Dies ist zum einen interessant, da STV-RR und STV-QT im Rahmen des Monitorings intensivpflichtiger Patienten eine kardiale Dekompensation möglicherweise frühzeitig anzuzeigen vermögen, zum anderen lässt dieses Modell unter Umständen auch Rückschlüsse auf die Ätiologie dieser EKG-Veränderungen zu.

Zu diesem Zweck wurde bei primär herzgesunden Schafen ein hypertensives Lungenödem induziert und die EKG-Parameter wurden mit dem Ausmaß der kardialen Dekompensation korreliert. Eine Gruppe gematchter Vergleichstiere wurde unter denselben Versuchsbedingungen mit Ausnahme der Ödeminduktion untersucht. Insgesamt wurden die Daten von 15 Schafen evaluiert, von denen 10 der Experiment- und 5 der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Es wurden sowohl intraindividuelle (Baseline- versus Endwerte) als auch interindividuelle Änderungen der EKG-Parameter ausgewertet. Die Vergleiche basierten dabei vornehmlich auf relativen Änderungen, da die Tiere zum Teil mit deutlich unterschiedlichen Baseline-Werten in den Versuch gestartet waren. Nicht alle Experimentiere erreichten das maximal angestrebte Ausmaß

der Dekompensation (130 % des Ausgangswertes des EVLW). Daher nahm die Anzahl der in die Auswertung miteinfließenden Tiere mit zunehmendem EVLW-Level ab. Zusätzlich wurde eine rein zeitbezogene Analyse durchgeführt.

Es galt zu prüfen, ob sich im Rahmen der hypertensiven Entgleisung mit Hypervolämie und konsekutiver kardialer Dekompensation signifikante Änderungen von STV-RR oder STV-QT in Abhängigkeit vom Ausmaß des Lungenödems ergeben. Die Analyse der aus dem Schafmodell gewonnenen Daten ergab keine statistisch signifikanten Änderungen was STV-QT betrifft, zudem konnte keine Korrelation zwischen STV-QT und EVLW nachgewiesen werden. Das gesamte Experiment-Kollektiv betrachtet, fand sich auch kein signifikanter Abfall von STV-RR im Rahmen des Versuchs. Die Tiere einzeln betrachtet fand sich jedoch bei allen mit Ausnahme von Nr. 77 ein signifikanter Abfall des Parameters nach Anstieg von EVLW auf 130 % des Ausgangswerts. Das Kollektiv ohne Nr. 77 zeigte einen signifikanten Abfall von STV-RR ($p = 0,001$) bei einem EVLW Level von 130 %. Das gesamte Kollektiv (15 Schafe) betrachtet, ließ sich eine signifikante Korrelation von STV-RR mit EVLW ($p = 0,0003$) und dem RR-Intervall nachweisen ($p = 1,5 \times 10^{-11}$).

Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass sich am gesunden Myokard im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation im Tiermodell keine verlässlichen, pathologischen Veränderungen von STV-QT ableiten lassen. Bezüglich STV-RR waren die Ergebnisse insofern nicht überraschend, als dass mit zunehmender Herzfrequenz bekanntermaßen die Herzfrequenzvariabilität abnimmt. Hier wäre ein Vergleich mit einer entsprechend tachykarden Kontrollgruppe nötig, um festzustellen, ob die registrierte Abnahme von STV-RR über die Grenzen des Normalen hinausgeht. Alternativ wäre auch eine erneute Evaluation in demselben Setting denkbar, jedoch mit Induktion einer strukturellen Veränderung des Myokards im Vorfeld zum Akutversuch. Da die Untersuchung an primär herzgesunden Tieren durchgeführt wurde, stellen diese Ergebnisse in keiner Weise den Stellenwert von STV-QT und STV-RR im Zusammenhang mit CHF und SCD in Frage. Vielmehr stützen sie die Theorie, dass strukturelle Veränderungen am Myokard, z.B. im Rahmen des kardialen Remodellings, für die entsprechenden pathologischen EKG-Veränderungen ursächlich sind. Ob die beiden Parameter sinnvoll beim Monitoring von Intensivpatienten zum Einsatz kommen

könnten, lässt sich mit den erhaltenen Daten nicht abschließend beantworten. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen erfolgte die kardiale Dekompensation so rasch, dass die Herzfrequenz sich als sensitivster und zuverlässigster Parameter erwies, die akute Kreislaufbelastung anzuzeigen. Interessant bleibt die Frage, wie sich die beiden Parameter bei primär herzkranken Patienten im Rahmen einer kardialen Dekompensation verhalten, die sich - insbesondere wenn sie langsam und stetig erfolgt - erst spät auf einen klassischen Vitalparameter wie die Herzfrequenz auswirken kann.

9. Literaturverzeichnis

1. D.P. Zipes, H.J. Wellens, Sudden cardiac death. *Circulation*, 1998. **98**(21): p. 2334-51.
2. K.S. Reddy, S. Yusuf, Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation*, 1998. **97**(6): p. 596-601.
3. Alan S. Go, et al., Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. *Circulation*, 2014.
4. M.S. Nieminen, et al., Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2005. **26**(4): p. 384-416.
5. W.B. Kannel, J.F. Plehn, L.A. Cupples, Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *American Heart Journal*, 1988. **115**(4): p. 869-75.
6. E. Erdmann, *Klinische Kardiologie*. Springer, 2009. **7**: p. 111
7. G.F. Tomaselli, D.P. Zipes, What causes sudden death in heart failure? *Circulation research*, 2004. **95**(8): p. 754-63.
8. C. Berry, D.R. Murdoch, J.J. McMurray, Economics of chronic heart failure. *European journal of heart failure: journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology*, 2001. **3**(3): p. 283-91.
9. W. J. Remme, et al., The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 1997. **18**(5): p. 736-53.
10. K.F. Adams Jr., F. Zannad, Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *American Heart Journal*, 1998. **135**(6 Pt 2 Su): p. S204-15.
11. J.B. O'Connell, et al., The economic burden of heart failure. *Clinical cardiology*, 2000. **23**(3 Suppl): p. III6-10.
12. C. Vallbracht, M. Kaltenbach, H.-G. Olbrich, *Herz Kreislauf kompakt. Steinkopff*, 2006: p. 358
13. J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe, Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac

- remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(3): p. 569-82.
14. M.E. Bertrand, et al., Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal, 2002. **23**(23): p. 1809-40.
 15. F. Van de Werf, et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2003. **24**(1): p. 28-66.
 16. V. Fuster, et al., ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal, 2001. **22**(20): p. 1852-923.
 17. M. Gertsch, Das EKG - Auf einen Blick und im Detail. Springer, 2008: p. 8.
 18. M. Plonsey, Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Oxford University Press (Web Edition), 1995.
 19. N.K. Khan, et al., Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. European journal of heart failure : Journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2007. **9**(5): p. 491-501.
 20. A.L. Goldberger, A specific ECG triad associated with congestive heart failure. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 1982. **5**(4): p. 593-9.
 21. V.V. Le, et al., Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc, 2010. **15**(1): p. 56-62.
 22. R.M. Carney, et al., Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. Circulation, 2001. **104**(17): p. 2024-8.

23. A.H. Glassman, et al., Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Archives of general psychiatry*, 2007. **64**(9): p. 1025-31.
24. N. Frasure-Smith, et al., The relationships among heart rate variability, inflammatory markers and depression in coronary heart disease patients. *Brain, behavior, and immunity*, 2009. **23**(8): p. 1140-7.
25. A. Zanobetti, et al., Reduction in heart rate variability with traffic and air pollution in patients with coronary artery disease. *Environmental health perspectives*, 2010. **118**(3): p. 324-30.
26. S.R. Magari, et al., Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation*, 2001. **104**(9): p. 986-91.
27. B. Takase, et al., Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *Journal of electrocardiology*, 1992. **25**(2): p. 79-88.
28. G. Casolo, et al., Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*, 1989. **64**(18): p. 1162-7.
29. A. Heitmann, et al., Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. *Med Biol Eng Comput*, 2011. **49**(1): p. 41-50.
30. P.K. Stein, et al., Heart rate variability is independent of age, gender, and race in congestive heart failure with a recent acute exacerbation. *The American journal of cardiology*, 1997. **79**(4): p. 511-2.
31. M.T. La Rovere, et al., Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 2003. **107**(4): p. 565-70.
32. D.J. Ewing, et al., Heart rate variability: an important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clinical cardiology*, 1991. **14**(8): p. 683-5.
33. P.W. Kamen, H. Krum, and A.M. Tonkin, Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clinical science*, 1996. **91**(2): p. 201-8.

34. A. John Camm, et al., Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, *European Heart Journal*, 1996. **17**(1): p. 354-81
35. I. Jacobson, L. Carlsson, and G. Duker, Beat-by-beat QT interval variability, but not QT prolongation per se, predicts drug-induced torsades de pointes in the anaesthetised methoxamine-sensitized rabbit. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2011. **63**(1): p. 40-6.
36. M. Hinterseer, et al., Usefulness of short-term variability of QT intervals as a predictor for electrical remodeling and proarrhythmia in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol*, 2010. **106**(2): p. 216-20.
37. P. Schweitzer, et al., The values and limitations of the QT interval in clinical practice. *American Heart Journal*, 1992. **124**(4): p. 1121-6.
38. K. Hiromoto, et al., Correlation between beat-to-beat QT interval variability and impaired left ventricular function in patients with previous myocardial infarction. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 2006. **11**(4): p. 299-305.
39. C. Lengyel, et al., Combined pharmacological block of I(Kr) and I(Ks) increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *British journal of pharmacology*, 2007. **151**(7): p. 941-51.
40. M. Hinterseer, et al., Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *The American journal of cardiology*, 2009. **103**(9): p. 1244-8.
41. P. Oosterhoff, et al., Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: a comparison with QT variability index. *Heart Rhythm*, 2011. **8**(10): p. 1584-90.
42. M. Hinterseer, et al., Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study. *European Heart Journal*, 2008. **29**(2): p. 185-90.
43. J.S. Perkiomaki, et al., Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol*, 2011. **2**: p. 81.

44. R.E. Kleiger, et al., Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987. **59**(4): p. 256-62.
45. S. Kaab, et al., Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res*, 1996. **78**(2): p. 262-73.
46. P.H. Pak, et al., Repolarization abnormalities, arrhythmia and sudden death in canine tachycardia-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997. **30**(2): p. 576-84.
47. J.S. Baumber, et al., Chronic experimental left heart failure in the dog. *The American journal of physiology*, 1970. **219**(2): p. 474-80.
48. J. Wang, et al., The role of angiotensin II AT1 receptor in the maintenance of hemodynamics in a canine model of coronary microembolization-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999. **33**(2): p. 335-40.
49. K.L. He, et al., Mechanisms of heart failure with well preserved ejection fraction in dogs following limited coronary microembolization. *Cardiovasc Res*, 2004. **64**(1): p. 72-83.
50. R.M. Gill, et al., Exhaustion of the Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure induced by chronic coronary microembolization. *Life Sci*, 2006. **79**(6): p. 536-44.
51. R.M. Gill, et al., Cardiac diastolic dysfunction in conscious dogs with heart failure induced by chronic coronary microembolization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006. **291**(6): p. H3154-8.
52. J.D. Schmitto, et al., Chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *Int J Artif Organs*, 2008. **31**(4): p. 348-53.
53. J.D. Schmitto, et al., Histological changes in a model of chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2008. **49**(4): p. 533-7.
54. J.D. Schmitto, et al., Hemodynamic changes in a model of chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *Artif Organs*, 2009. **33**(11): p. 947-52.

55. M.B. Thomsen, et al., Proarrhythmic electrical remodelling is associated with increased beat-to-beat variability of repolarisation. *Cardiovasc Res*, 2007. **73**(3): p. 521-30.
56. J.M. Dekker, et al., Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. **43**(4): p. 565-71.
57. H. Koyama, et al., Evaluation of QT interval prolongation in dogs with heart failure. *J Vet Med Sci*, 2004. **66**(9): p. 1107-11.
58. P.M. Kolo, et al., Prognostic significance of QT interval prolongation in adult Nigerians with chronic heart failure. *Niger J Clin Pract*, 2008. **11**(4): p. 336-41.
59. D.J. Statters, et al., Correct the QT interval correctly. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 1996. **19**(12 Pt 1): p. 2162.
60. K. Aytemir, et al., Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 1999. **22**(9): p. 1397-401.
61. M.R. Franz, et al., Bazett, Fridericia, or Malik? *Heart Rhythm*, 2008. **5**(10): p. 1432-3.
62. N.B. McLaughlin, R.W. Campbell, and A. Murray, Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart*, 1996. **76**(5): p. 422-6.
63. Q. Xue and S. Reddy, Algorithms for computerized QT analysis. *Journal of electrocardiology*, 1998. **30 Suppl**: p. 181-6.
64. S. Ahnve, et al., Errors in the visual determination of corrected QT (QTc) interval during acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 1985. **5**(3): p. 699-702.
65. S. Ahnve, et al., Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *American Heart Journal*, 1985. **109**(3 Pt 1): p. 568-74.
66. D. Wang, et al., A nonparametric approach to QT interval correction for heart rate. *J Biopharm Stat*, 2010. **20**(3): p. 508-22.

67. J.S. Sarma, et al., An exponential formula for heart rate dependence of QT interval during exercise and cardiac pacing in humans: reevaluation of Bazett's formula. *Am J Cardiol*, 1984. **54**(1): p. 103-8.
68. P.M. Rautaharju, et al., Correlates of QT prolongation in older adults (the Cardiovascular Health Study). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Am J Cardiol*, 1994. **73**(13): p. 999-1002.
69. O. Odemuyiwa, et al., Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1991. **68**(5): p. 434-9.
70. O. Odemuyiwa, et al., Multifactorial prediction of arrhythmic events after myocardial infarction. Combination of heart rate variability and left ventricular ejection fraction with other variables. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 1991. **14**(11 Pt 2): p. 1986-91.
71. S.A. Smith, et al., Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. **285**(6355): p. 1599-601.
72. L.A. O'Brien, P. O'Hare, and R.J. Corral, Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*, 1986. **55**(4): p. 348-54.
73. D.J. Ewing, et al., Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J*, 1991. **65**(5): p. 239-44.
74. G. Comi, et al., Spectral analysis of short-term heart rate variability in diabetic patients. *J Auton Nerv Syst*, 1990. **30 Suppl**: p. S45-9.
75. A. Bianchi, et al., Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. *Med Biol Eng Comput*, 1990. **28**(3): p. 205-11.
76. M.G. Kienzle, et al., Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1992. **69**(8): p. 761-7.

77. J. Nolan, et al., Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J*, 1992. **67**(6): p. 482-5.
78. A. Mortara, et al., Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J*, 1994. **71**(5): p. 422-30.
79. J.P. Saul, et al., Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*, 1988. **61**(15): p. 1292-9.
80. P.W. Kamen and A.M. Tonkin, Application of the Poincare plot to heart rate variability: a new measure of functional status in heart failure. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 1995. **25**(1): p. 18-26.
81. W.J. Kostis and J.C. Belina, Differences in beat-to-beat variability of the QT interval between day and night. *Angiology*, 2000. **51**(11): p. 905-11.
82. A. Charlet, J.L. Rodeau, and P. Poisbeau, Poincare plot descriptors of heart rate variability as markers of persistent pain expression in freely moving rats. *Physiol Behav*, 2011. **104**(5): p. 694-701.
83. J.Y. Chen, et al., Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. *Heart and vessels*, 2011. **26**(3): p. 282-8.
84. S. Manzano-Fernandez, et al., Short-term variability of heart rate turbulence in chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 2011. **17**(9): p. 735-41.
85. E.M. Wilson, and F.G. Spinale, Myocardial remodelling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium. *Ann Med*, 2001. **33**(9): p. 623-34.
86. C.G. Brilla, et al., The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *European Heart Journal*, 1995. **16 Suppl O**: p. 107-9.
87. J.E. Jalil, and R. Corbalan, [Post-infarct myocardial remodelling: from experimental data to the prevention of heart failure]. *Rev Med Chil*, 1990. **118**(10): p. 1143-9.

88. R.D. Berger, et al., Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997. **96**(5): p. 1557-65.
89. P. Oosterhoff, A. Oros, and M.A. Vos, Beat-to-beat variability of repolarization: a new parameter to determine arrhythmic risk of an individual or identify proarrhythmic drugs. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*, 2007. **7 Suppl 1**: p. 73-8.
90. A. Oros, J.D. Beekman, and M.A. Vos, The canine model with chronic, complete atrio-ventricular block. *Pharmacol Ther*, 2008. **119**(2): p. 168-78.

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben! Mein besonderer Dank gilt Prof Dr. Sebastian Maier für die Überlassung des Themas und die langjährige gute Zusammenarbeit. Ganz herzlich danke ich auch Dr. Jan Becher für die Betreuung der Doktorarbeit. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Marco Abesser für die tatkräftige Unterstützung bei den Versuchen und der Auswertung der Daten. Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen und auch im Rahmen dieser Arbeit danken.