

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.med G. Ertl

**Nichtlineare Analysen der QT-Intervalle von Sinusschlägen
bei Patienten nach Myokardinfarkt und Lysetherapie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Sven-O. Zimmer
aus Stuttgart

Würzburg, Oktober 2004

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

Korreferent: Prof. Dr. med. Voelker

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt

Für meine Großmutter

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

| | |
|--|----|
| 1.1 Der plötzliche Herztod | 2 |
| 1.1.1 Definition | 2 |
| 1.1.2 Epidemiologie | 3 |
| 1.1.3 Ätiologie | 4 |
| 1.1.4 Pathophysiologie ventrikulärer Rhythmusstörungen | 4 |
| 1.1.4.1 Abnorme Automatie | 4 |
| 1.1.4.2 Getriggerte Aktivität | 5 |
| 1.1.4.3 Reentry-Mechanismus | 5 |
| 1.1.5 Primärprophylaxe | 6 |
| 1.2 Risikostratifizierung | 7 |
| 1.2.1 Kriterien der Risikostratifizierung | 7 |
| 1.2.1.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion | 7 |
| 1.2.1.2 Ventrikuläre Extrasystolie und Tachykardien | 8 |
| 1.2.1.3 Spätpotentiale | 8 |
| 1.2.1.4 Marker des autonomen Nervensystems | 9 |
| 1.2.1.5 Programmierte Stimulation | 10 |
| 1.2.2 Sozio-ökonomische Aspekte | 11 |
| 1.3 Das QT-Intervall | 11 |
| 1.3.1 Physiologie | 11 |
| 1.3.2 Einflüsse auf das QT-Intervall | 12 |
| 1.3.2.1 Frequenzabhängigkeit | 12 |
| 1.3.2.2 Hysterese | 13 |
| 1.3.2.3 Vegetatives Nervensystems | 14 |
| 1.3.2.4. Sonstige Einflüsse | 15 |
| 1.4. Nichtlineare Dynamik | 16 |
| 1.5 Fragestellung | 18 |

| | |
|--|----|
| 2 Patienten und Methoden | |
| 2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs | 20 |
| 2.2 Datenaufzeichnung und -digitalisierung | 21 |
| 2.3 Gewinnung der Zeitreihen | 21 |
| 2.3.1 Erkennung und Klassifizierung der QRS-Komplexe | 22 |
| 2.3.2 Analyse der Sinusaktionen | 27 |
| 2.3.3 Bestimmung der Zeitintervalle und Datenexport | 28 |
| 2.4 Analyse und Visualisierung der Zeitreihen | 29 |
| 2.4.1 Komplexität der QT-Dynamik | 30 |
| 2.4.2 Hysterese | 31 |
| 2.4.3 RR-QT-Map | 32 |
| 2.4.4 Korrektur des „memory effect“ | 34 |
| 2.5 Statistik | 38 |
| | |
| 3. Ergebnisse | |
| 3.1 Komplexität der QT-Dynamik | 39 |
| 3.2 Hysterese | 43 |
| 3.3 RR-QT-Map | 48 |
| 3.4 Korrektur des „memory effect“ | 57 |
| | |
| 4. Diskussion | |
| 4.1 Qualität der Ausgangsdaten | 64 |
| 4.1.1 Komplexität der QT-Dynamik | 64 |
| 4.1.2 Hysterese | 65 |
| 4.2 Darstellung und Parametrisierung der dynamischen QT-Phänomene | 66 |
| 4.2.1 RR-QT-Maps | 66 |
| 4.2.2 Korrektur des „memory effect“ | 69 |
| 4.3 Auswahlbasierende versus modellbasierende Korrekturverfahren | 71 |

| | |
|--|----|
| 4.4 Limitationen | 72 |
| 4.4.1 Patientenkollektiv | 72 |
| 4.4.2 QT _{Apex} versus QT _{Ende} Messungen | 73 |
| 4.4.3 Artefakte | 74 |
| 4.5 Zusammenfassung und Ausblick | 75 |
| | |
| 5. Anhang | |
| A1 Medizinische Patientendaten | 78 |
| A2 Informationen über Datenfiles | 79 |
| A3 RR-QT-Maps | 81 |
| A4 Korrektur des „memory effect“ | 84 |
| | |
| Abkürzungsverzeichnis | 87 |
| | |
| Literaturverzeichnis | 88 |
| | |
| Danksagung | |
| Lebenslauf | |

1 Einleitung

In den vergangenen zwei Jahrzehnten fanden in der industrialisierten Welt bedeutende medizinische Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung der verschiedenen Formen und Folgen der Koronarsklerose statt. Um nur einige zu nennen, sollen Thrombolysetherapie, Revaskularisierung mittels PTCA bzw. Bypass-Chirurgie sowie die konsequente Anwendung von Betablockern und ACE-Hemmern aufgeführt werden. Diese Erweiterungen der therapeutischen Möglichkeiten haben Lebensqualität und Sterblichkeit der Patienten deutlich verbessert. Die besondere Relevanz dieser Tatsache liegt in der außerordentlich hohen Inzidenz an Myokardinfarkten und der hohen Prävalenz der Koronarsklerose in den Industrieländern. Alleine in Deutschland sterben jährlich 70.000 Menschen⁷⁸ an einem Myokardinfarkt (MI), wobei sich in den vergangenen fünf Jahren ein deutlicher Rückgang abzeichnet. Trotz der Fortschritte stirbt jedoch weiterhin ca. ein Drittel aller Patienten innerhalb der ersten 28 Tage nach dem Infarktereignis⁸⁷. Selbst nach bis zu zwei Jahren besteht zufolge der Daten aus SAVE-, EMIAT- und CAMIAT-Studie eine erhöhte Sterblichkeit von 7-12%. Mehr als die Hälfte dieser Patienten versterben am plötzlichen Herztod (PHT)^{18, 38, 39}. Gerade dieser stellt Patient und Arzt vor besondere Probleme, da das Ereignis in der Regel aus subjektivem Wohlbefinden heraus auftritt. Effektive Präventivmaßnahmen wären in Form der implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) bzw. der Therapie mit Antiarrhythmika vorhanden.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Entwicklung von Kriterien zu leisten, um Patienten mit einem hohen Risiko, einen PHT zu erleiden, aus dem Gesamtkollektiv der Infarktpatienten herauszufiltern. Zu diesem Zweck werden zunächst sowohl Epidemiologie und Ätiologie des PHT als auch die etablierten Verfahren der Risikostratifizierung dargestellt. Es wird deutlich werden, dass das Vegetativum eine tragende Rolle in der Genese des PHT einnimmt und daher das QT-Intervall, als Marker für die vegetative Aktivität auf Ventrikel Ebene, zur Risikostratifizierung gut geeignet sein sollte. Es wirken jedoch neben dem

Vegetativum weiter Einflüsse auf die QT-Intervalle ein. Daher sind spezielle Verfahren, die der nichtlinearen Dynamik entlehnt sind, nötig, um die vegetative Komponente herauszufiltern.

1.1 Der plötzliche Herztod

1.1.1 Definition

„Der plötzliche Herztod besteht in einem raschen, unerwarteten Tod, der durch primäre kardiale Ursachen oder Mechanismen hervorgerufen wird. Der Gebrauch des Begriffes plötzlicher Herztod ist jedoch variabel. Manchmal wird er lediglich für den beobachteten Tod, der innerhalb von Sekunden nach Beginn akuter Symptome eintritt, benutzt. Häufiger wird der plötzliche Herztod innerhalb einer oder mehrerer Stunden oder (manchmal) bis zu 24 Stunden eingeschlossen“⁸⁶. In der Regel verursacht Kammerflimmern bzw. ein fulminanter Myokardinfarkt den PHT. Die definitive Ursache des Todes und damit die Bestätigung, dass es sich um einen Herztod handelte, kann mit letzter Sicherheit nur eine Sektion klären. In der Praxis ist man jedoch gezwungen, aus der klinischen Präsentation die Ursache abzuleiten.

Es besteht kein Zweifel, dass die Mehrzahl der Patienten, die nach MI einen plötzlichen Tod erleiden, an einer ventrikulären Tachyarrhythmie versterben. Jedoch können sich auch Aortenrupturen, Lungenembolien, Pericardtamponaden oder Subarachnoidalblutungen klinisch in ähnlicher Weise präsentieren, während andererseits eine ventrikuläre Arrhythmie auch erst Stunden nach Symptombeginn zum Tod im hämodynamischen Kollaps führen kann.

Aus pragmatischen Gründen wird daher in der Regel obige Definition verwendet, mit der zusätzlichen Einschränkung, dass eine klinische Symptomatik nicht länger als eine Stunde vor dem Todesereignis bestanden haben darf.

Besonders problematisch ist die Klassifikation von Ereignissen, die unbeobachtet eintreten. Viele Autoren reihen auch diese Fälle in die Gruppe der plötzlichen Herztode mit ein, obwohl Todeszeitpunkt und Symptomatik unbekannt sind.

Die verwendeten Definitionen sind uneinheitlich, wodurch der Vergleich der einzelnen Studien erschwert wird. In neueren Arbeiten versucht man dieses Problem zu umgehen, indem das Kriterium des plötzlichen Herztodes zunehmend verlassen und durch den arrhythmiebedingten Tod verdrängt wird. Allerdings erfasst man durch diese neue Definitionsweise ein völlig anderes Patientenkollektiv, da hierbei zur Diagnosesicherung die Ableitung eines EKGs unumgänglich ist.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des PHT in der allgemeinen Bevölkerung bewegt sich zwischen 0,36-1,28 pro 1000 Einwohnern und Jahr. Diese Zahlen unterschätzen jedoch die tatsächliche Häufigkeit, da die zugrunde liegenden Daten im Rahmen von Rettungsdiensteinsätzen erhoben wurden ^{7, 83}.

Einzelne Bevölkerungsgruppen unterliegen einem deutlich höheren Risiko. Beispielsweise kann in der Gruppe der Männer im Alter zwischen 60 und 69 Jahren mit koronarer Herzerkrankung in der Vorgeschichte die Inzidenz bis auf 8 pro 1000 und Jahr ansteigen ⁷¹. In der Gruppe der Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, versterben in den folgenden zwei Jahren nach dem Infarktereignis ca. 8% der Patienten an einer ventrikulären Arrhythmie, wohingegen nur 7% an einer nicht-arrhythmiebedingten kardialen Todesursache versterben ⁶⁶. Interessanterweise hat sich dieses Verhältnis seit der Einführung der Thrombolyse nicht verändert.

Die Zahlen verdeutlichen, dass in erster Linie allgemeine Ratschläge zur Lebensführung als Primärprävention in Frage kommen. Die ökonomische Bedeutung einer möglichen Primärprävention mittels ICD lässt sich nur in der Zusammenschau dieser epidemiologischen Daten mit Therapiekosten und deren Effektivität beurteilen (siehe 1.2.2).

1.1.3 Ätiologie

Die mit Abstand häufigste dem PHT zugrundeliegende Erkrankung ist im Erwachsenenalter die koronare Herzerkrankung bzw. der vorangegangene MI. Bei Kindern und Jugendlichen liegen dem PHT in der Regel hypertrophe Kardiomyopathien, Anomalien der Koronararterien oder rechtsventrikuläre arrhythmogene Kardiomyopathien zugrunde. Es sind noch weitere prädisponierende Grunderkrankungen bekannt wie beispielsweise die dilatative Kardiomyopathie, die Myokarditis, das kongenitale long-QT-Syndrom, der Mitralklappenprolaps, die Aortenstenose, die rheumatische Herzerkrankung, das Cor hypertonicum und das Cor pulmonale^{83, 86}, diese treten als Ursachen hinsichtlich der Häufigkeit jedoch in den Hintergrund.

1.1.4 Pathophysiologie ventrikulärer Rhythmusstörungen

Nur in sehr seltenen Fällen bei einer ausgeprägten Einschränkung der Pumpfunktion, geht dem PHT eine Bradyarrhythmie voraus. In der Regel ist jedoch der letzte nachweisbare Rhythmus Kammerflimmern. Drei Mechanismen, die abnorme Automatie, die getriggerte Aktivität und der Reentry-Mechanismus, sind nach derzeitigem Wissen an der Entstehung von ventrikulären Rhythmusstörungen beteiligt.

1.1.4.1 Abnorme Automatie

Physiologischerweise ist nur Schrittmachergewebe zur spontanen diastolischen Depolarisation fähig. Durch eine ischämische Schädigung, Elektrolytverschiebungen oder Katecholamine können jedoch auch Zellen des gewöhnlichen Arbeitsmyokards diese Fähigkeit erlangen^{33, 65, 75}. Unter ischämischen Bedingungen ist die Aufrechterhaltung des Ruhepotentials als energieverbrauchender Stoffwechselprozess eingeschränkt. Hierdurch wird das Ruhepotential in die Nähe des Schwellenpotentials angehoben, so dass bereits kleine Störgrößen, beispielsweise gering ausgeprägte spontane diastolische Depolarisationen, Impulse auslösen können. Die Parasystolie ist ein klassischer

Vertreter automatiebedingter Rhythmusstörungen.

1.1.4.2 Getriggerte Aktivität

Ektopie Impulse, d.h. Impulse, die außerhalb des regulären Schrittmacher-gewebes entstehen, können auch durch sogenannte Nachpotentiale ausgelöst werden. Man unterscheidet hierbei frühe und späte Nachpotentiale. Frühe Nachpotentiale entstehen wahrscheinlich durch unvollständige Repolarisation, so dass vorzeitige singuläre oder konsekutive Aktionspotentiale durch kleine Störungen, wie zuvor beschrieben, ausgelöst werden können ⁷⁵. Man vermutet, dass hierdurch Torsade-de-pointes-Tachykardien ausgelöst werden ⁶⁵.

Späte Nachpotentiale sind durch das Aktionspotential getriggerte diastolische oszillierende Depolarisationsvorgänge in Zellen des Arbeitsmyokards. Derartige Nachpotentiale können benachbarte Myokardzellen über ihr Schwellenpotential anheben und so eine Impulsbildung hervorrufen. Ein „günstiger“ Zeitpunkt hierfür ist die vulnerable Phase der Nachbarzelle, in welcher diese nicht mehr absolut refraktär ist. Klinisch präsentieren sich so entstandene Impulse als frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen mit festem Kopplungsintervall.

1.1.4.3 Reentry-Mechanismus

Bei Reentry-Mechanismen handelt es sich um kreisende Erregungswellen. Voraussetzung für ihr Entstehen ist eine Art elektrophysiologischer „Kreisverkehr“. Die „Verkehrinsel“ kann hierbei beispielsweise nicht erregbares, durch Infarzierung entstandenes Narbengewebe sein. Da die „Verkehrinsel“ von einer Erregungswelle teils rechts- und teils linksherum umfahren werden kann, käme es bei deren Zusammentreffen zu einer Auslöschung. Ist jedoch in diesem Kreis ein unidirektionaler Block vorhanden, kann sich die Erregungsfront nur in einer Richtung ausbreiten, trifft somit auf keine zweite Erregungsfront und es kann sich eine stabile, kreisende Erregungswelle ausbilden. Eine geringe Leitungsgeschwindigkeit und eine kurze Refraktärzeit fördern stabile Reentry-Kreise, denn hierdurch sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass die Erregungswelle

nach einer Umrundung auf noch refraktäres Myokardgewebe trifft. Wahrscheinlich ist eine derartig um Narbengewebe kreisende Erregungswelle für das Auftreten monomorpher Kammertachykardien verantwortlich.

Die Leitungsgeschwindigkeit und Repolarisationsdauer wird neben Elektrolytkonzentrationen auch durch das Vegetativum, speziell den Sympathikus, beeinflusst, dem somit bei der Entstehung von Reentrykreisen eine besondere Bedeutung zukommt.

Aus Tierversuchen ergaben sich Hinweise, daß bereits Inhomogenitäten der Leitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeiten alleine die Bedingungen für eine stabile kreisende Erregungswelle schaffen können ⁸⁸.

1.1.5 Primärprophylaxe

Prinzipiell stehen zwei Präventivmaßnahmen zur Verfügung. Dies ist zum einen die prophylaktische Gabe von Antiarrhythmika und zum anderen die ICD-Implantation. In der Sekundärprophylaxe von lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen stellt die ICD-Implantation bereits eine etablierte Methode dar. Das Risiko, nach einer lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörung ein tödliches Rezidiv zu erleiden, konnte durch die Implantation eines ICD von 10-30% auf unter 1% ⁷⁰ reduziert werden. Die Anzahl der Patienten, die demnach behandelt werden müssten, um einen Behandlungserfolg zu erzielen („numbers needed to treat“ oder NNT), liegt somit in einer Größenordnung von 3-11 Patienten. Prinzipiell steht somit mit der ICD-Implantation ein vielversprechendes Verfahren auch zur Primärprophylaxe des PHT zur Verfügung. Die Amiodaren-Therapie spielt in der routinemäßigen Primärprophylaxe eine untergeordnete Rolle. In der EMIAT- und CAMIAT-Studie ^{18, 39} konnte zwar eine Risikoreduktion um 35-48% bezüglich des PHT unter Amiodaron nachgewiesen werden (NNT~40), die Gesamtmortalität blieb jedoch aus unbekanntem Grund unverändert. Die Verabreichung von Amiodaron liegt somit hinsichtlich der Effektivität weit hinter der der ICD-Implantation zurück.

1.2 Risikostratifizierung

Es gibt mittlerweile eine Vielzahl an Parametern und Verfahren, die geeignet sind, das Risiko nach einem MI hinsichtlich eines PHT abzuschätzen. Die Echokardiographie und Langzeit-EKG-Aufzeichnung stellen bereits routinemäßig durchgeführte Verfahren zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt dar. Entscheidend für die Beurteilung der Effektivität der unterschiedlichen Verfahren sind Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert. Es wird deutlich werden, dass zwar die Patienten mit geringem Risiko vergleichsweise sicher identifiziert werden können, aber eine befriedigende Identifizierung der Hochrisikopatienten bislang nicht möglich ist. Dies spiegelt sich in hohen negativen Vorhersagewahrscheinlichkeiten bei kleiner positiver Vorhersagewahrscheinlichkeit wider.

1.2.1 Kriterien der Risikostratifizierung

1.2.1.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) kann mittels Echokardiographie oder im Rahmen einer Koronarangiographie erfolgen. Sie ist, berücksichtigt man lediglich einen einzigen Parameter, der wichtigste Indikator, um das Risiko bezüglich Gesamtsterblichkeit und PHT zu beurteilen. Patienten, die ein arrhythmisches Ereignis in den folgenden 4 Jahren nach einem MI erleiden, werden durch das Kriterium einer $EF < 40\%$ mit einer Sensitivität von 42% bei einer Spezifität von 75% erkannt⁶⁰. Je nach Studie bewegt sich die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit zwischen 5-14 % bei hoher negativer Vorhersagewahrscheinlichkeit um 98%⁶⁶. Auch die Ergebnisse der MADIT-II Studie belegen, dass dieser Parameter gut zur Risikostratifizierung geeignet ist. Denn durch die Implantation eines ICD bei Patienten, die nach Myokardinfarkt lediglich eine $EF < 30\%$ aufwiesen, konnte die kardiale Sterblichkeit um 31% reduziert werden⁵⁹. Allerdings existieren auch hierzu widersprüchliche Untersuchungen. Die

Ergebnisse der Nordic-ICD Pilotstudie waren beispielsweise enttäuschend. Patienten, die nach Myokardinfarkt eine EF<40% und eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (SDNN<70ms) aufwiesen, wurde zur Primärprophylaxe ein ICD implantiert. Die Studie musste jedoch abgebrochen werden, nachdem von 33 Patienten mit implantiertem ICD lediglich zwei innerhalb von 22 Monaten lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien aufwiesen¹⁴. Dies entspräche einem positiven prädiktiven Wert von lediglich 6% in zwei Jahren.

1.2.1.2 Ventrikuläre Extrasystolie und Tachykardien

Durch Langzeit-EKG-Aufzeichnungen lässt sich die Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen (VES) und von selbstlimitierenden ventrikulären Tachykardien auf einfache Weise bestimmen. Es erscheint plausibel, dass das gehäufte Auftreten von VES ein hohes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen anzeigt. Patienten, die mehr als 10 VES pro Stunde aufweisen, erleiden im weiteren Verlauf vermehrt lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien. Die Sensitivität dieses Kriteriums liegt zwischen 42-54% bei einer Spezifität von 74-82%³⁰. Überraschenderweise ist die prognostische Bedeutung von selbstlimitierenden ventrikulären Tachykardien (VT) seit Einführung der Thrombolyse-Therapie unklar. Es gibt keine sicheren Hinweise, daß das Auftreten von selbstlimitierenden VT einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt⁶⁶.

1.2.1.3 Spätpotentiale

Mittels der Signalmittelungstechnik können aus dem Oberflächen-EKG ventrikuläre Spätpotentiale nachgewiesen werden. Sie sind, wie zuvor erläutert, an der Entstehung von ventrikulären Rhythmusstörungen ursächlich beteiligt. Lassen sie sich bei Patienten nach erlittenem Myokardinfarkt nicht nachweisen, ist das Risiko lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen verschwindend gering. Der negative Vorhersagewert liegt bei 95-99%. Die positiven Vorhersagewerte für Kammertachykardien werden mit 12-30% bei Sensitivitäten von 69-93% und Spezifitäten um 53-79% angegeben⁶⁶.

1.2.1.4 Marker des autonomen Nervensystems

Das vegetative Nervensystem ist bei der Entstehung von Kammerflimmern von entscheidender Bedeutung. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass durch elektrische Stimulation von sympathischen Fasern des Herzmuskels unter ischämischen Bedingungen Kammerflimmern ausgelöst werden kann. Dieser Effekt war nicht herzfrequenzabhängig, da die Herzfrequenz hierbei mittels eines Vorhofschrütmachers konstant gehalten wurde ⁶⁵.

In der ATRAMI-Studie, die 1284 Patienten nach MI einschloss, wurde versucht, Parameter für die Beurteilung des Vegetativums zu etablieren. Hierfür wurde die Leistungsfähigkeit der Parameter Herzfrequenzvariabilität (HRV) und Barorezeptorsensitivität (BRS) evaluiert.

Die Herzfrequenz ist selbst in Ruhe nicht starr, sondern zeigt von Schlag zu Schlag kleine Veränderungen der Zykluslänge. Diese Veränderungen werden durch die Parameter der Herzfrequenzvariabilität beschrieben und können aus Langzeit-EKG-Messungen bestimmt werden.

Die Barorezeptorsensitivität beschreibt die vegetativ vermittelte Herzfrequenzsenkung bei plötzlichem Blutdruckanstieg. Hierfür wird der Blutdruck des Patienten medikamentös, beispielsweise durch Phenylephrin, angehoben und im Verlauf kontinuierlich sowohl der arterielle Blutdruck gemessen als auch ein EKG abgeleitet. Durch den Blutdruckanstieg werden Barorezeptoren am Glomus caroticum erregt, die Signale werden im Zentralnervensystem verschaltet und vegetative Efferenzen induzieren am Erfolgsorgan Herzen eine Abnahme der Herzfrequenz bzw. eine Zunahme der Zykluslänge. Der Quotient aus Zyklusverlängerung in Millisekunden und Anstieg des Blutdrucks in Millimeter Quecksilbersäule wird als Maß für die BRS herangezogen.

Es konnte in der ATRAMI-Studie gezeigt werden, daß bei eingeschränkter HRV (SDNN<70 ms) bzw. reduzierter BRS (<3.0 ms/mmHg) das relative Risiko für einen kardial bedingten Tod bei 5,3 bzw. 4,5 lag. Dies entspräche einem positiven prädiktivem Wert von ca. 10% (negativer prädiktiver Wert ~97%) für das Kriterium SDNN<70 ms bei einer Sensitivität von 38% und einer Spezifität von

86%^{10, 46}. Es wurden mittlerweile noch weitere Parameter zur Beurteilung des autonomen Nervensystem etabliert wie beispielsweise die „heart rate turbulence“, welche die Variabilität der Zykluslänge nach den kompensatorischen Pausen der Extrasystolen erfasst.

Sämtliche der zuvor genannten Parameter stützen sich auf die Herzfrequenz bzw. Zykluslänge und beleuchten somit die vegetative Aktivität am Sinusknoten. In der vorliegenden Arbeit liegt das Augenmerk auf der QT-Dauer, die vor allem die vegetativen Einflüsse auf ventrikulärer Ebene widerspiegeln. Bereits in vorausgegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Risiko einen PHT zu erleiden sich bei über 440 ms verlängerter korrigierter QT-Dauer verdoppelt^{4, 5, 91}. In einzelnen Untersuchungen ergaben sich auch Hinweise, dass aufgehobene Tag-Nacht-Unterschiede der QT-Dauer⁹¹ und eine ungewöhnlich starke bzw. reduzierte Variabilität der korrigierten QT-Intervalle mit einem hohen PHT-Risiko vergesellschaftet sind⁴. Da kommerzielle Programme zur Langzeit-EKG-Auswertung die automatisierte Bestimmung der QT-Intervalle in der Regel nicht ermöglichen, gibt es derzeit wenig Studien, die sich eingehend mit der QT-Dynamik im Tagesverlauf auseinandersetzen. In der vorliegenden Arbeit wurden die QT-Intervalle daher speziell hinsichtlich ihrer tageszeitlichen Schwankungen untersucht.

1.2.1.5 Programmierte Stimulation

Durch eine programmierte Stimulation über venös eingebrachte Elektroden im Bereich des Ventrikels können Reentry-Kreise demaskiert werden. Im positiven Fall lassen sich durch die Kammerstimulation monomorphe VT auslösen.

Durch wiederholte elektrophysiologische Untersuchungen (EPU) kann zusätzlich die Wirksamkeit unterschiedlicher Pharmaka beurteilt werden.

Die Vorhersagewerte, Spezifität und Sensitivität bezüglich des PHT variieren sehr stark zwischen den unterschiedlichen Studien^{38, 66}. Einigkeit besteht in der Auffassung, dass die EPU als invasives Verfahren zur alleinigen Risikobeurteilung nicht geeignet ist. Propagiert wird derzeit ein mehrstufiges Verfahren.

Hochrisikopatienten mit einer EF<35% und asymptomatischen, nicht anhaltenden Kammertachykardien wurden beispielsweise in der MADIT-Studie zum Nachweis induzierbarer Kammertachykardien einer EPU unterzogen. Erbrachte diese einen pathologischen Befund, erhielten diese Patienten eine ICD-Implantation zur Primärprävention. Die Gesamtmortalität konnte so um 54% gesenkt werden ⁵⁹.

1.2.2 Sozio-ökonomische Aspekte

Die ICD-Implantation nimmt hinsichtlich des finanziellen Aufwands unter den Präventivmaßnahmen eine Sonderstellung ein. Alleine das implantierbare Defibrillatorsystem kostet in der Bundesrepublik Deutschland derzeit noch mehr als 12.000.- Euro. Kosten-Nutzen-Analysen wurden in den USA für die erwähnte MADIT-Studie bereits durchgeführt und wiesen Mehrkosten in Höhe von 23.000 US-Dollar pro gerettetem Lebensjahr gegenüber einer medikamentösen Therapie aus. Für das MADIT-II Kriterium, das lediglich die EF zur Risikobeurteilung heranzieht, liegen diese Kosten noch deutlich höher. Lediglich jeder sechzehnte Patient (NNT~16) profitierte hierbei von seinem implantierten ICD. Überträgt man die in den USA erhobenen Daten auf Deutschland, würden hieraus derzeit bis zu einer Million ICD-Kandidaten resultieren ³¹. Ziel muss es daher sein Kriterien zu entwickeln, die bei einer sinnvollen Sensitivitätsschwelle möglichst hohe positive prädiktive Werte aufweisen. So können unnötige ICD-Implantationen vermieden werden, wodurch diese hochwirksame Präventionsmaßnahme erst finanzierbar wird.

1.3 Das QT-Intervall

1.3.1 Physiologie

Das QT-Intervall entspricht der Zeit, die vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle vergeht. Die Erregungswelle verläuft währenddessen an der linken Kammerseptumseite beginnend (Q-Zacke) basiswärts (R-Anstieg) zur Herzspitze (R-Zacke). Die Ventrikelwand wird hierbei von subendokardial nach subepi-

kardial erregt. Die Ausbreitung endet an einem Saum des rechten Ventrikels unmittelbar neben dem Ursprung der Pulmonalisarterie (S-Zacke). Im Zustand der Totalerregung verschwinden bis zum Beginn der Erregungsrückbildung sämtliche Potentialunterschiede der Myokardzellen (ST-Strecke). Es folgt die Erregungsrückbildung des Ventrikels (T-Welle). Bei identischem Verlauf der Repolarisation wäre ein negativer Ausschlag der T-Welle zu erwarten. Jedoch verläuft diese in den einzelnen Ventrikelregionen unterschiedlich. Die Herzspitze repolarisiert früher als die Basis und die subepikardialen vor den subendokardialen Myokardschichten ⁷⁵.

Das QT-Intervall repräsentiert somit nicht die Repolarisationsdauer alleine, sondern entsteht im komplexen Zusammenspiel von Erregungsausbreitung und Repolarisationsweg sowie von Leitgeschwindigkeit und Aktionspotentialdauer. Gerade im oberen Herzfrequenzbereich verschiebt sich die Relation von Repolarisations- zu Depolarisationsphase zu Gunsten der letzteren ⁷⁷.

1.3.2 Einflüsse auf das QT-Intervall

Um Aussagen über das Vegetativum mittels der QT-Intervalle zu machen, muss sichergestellt werden, dass sämtliche anderen Einflüsse ausgeblendet werden. Im Folgenden sind daher die unterschiedlichen Einflussgrößen, die auf die QT-Intervalle einwirken, dargestellt.

1.3.2.1 Frequenzabhängigkeit

Mit zunehmender Herzfrequenz verkürzen sich die QT-Intervalle. Bereits 1920 beschrieb Bazett den Zusammenhang zwischen der Länge des QT-Intervalls und der Herzfrequenz. Hierbei entstand die noch heute übliche Bazett-Korrektur für die QT-Dauer. Mit Hilfe der Bazett-Korrektur wird die QT-Dauer auf eine Herzfrequenz von 60/min normiert. Bazett setzte hierzu aufgrund von empirischen Untersuchungen eine Quadratwurzelbeziehung zwischen QT-Intervall und Zykluslänge (RR-Abstand) ein. Zahlreiche andere Normierungsverfahren

wurden seither vorgeschlagen (siehe Kap.3.1). Da sich sämtliche Normwerte in der Literatur jedoch auf Bazetts Korrekturformel beziehen, hat sich trotz deren nachgewiesener Schwächen nie ein anderes Verfahren durchsetzen können. Die beschriebene Frequenzabhängigkeit ist eine dem Ventrikelmyokards innewohnende elektrophysiologische Eigenschaft τ , deren Ausprägung durch das autonome Nervensystem beeinflusst wird. Im Allgemeinen wird die Frequenzabhängigkeit aus Untersuchungen im „steady state“, d.h. bei über längere Zeit konstanter Herzfrequenz bestimmt. Treten Frequenzschwankungen auf, kommt zusätzlich der Hystereseeffekt zum Tragen.

1.3.2.2 Hysterese

Ein Phänomen, das durch keines der momentan etablierten Korrekturverfahren der Frequenzabhängigkeit nachmodelliert wird, ist die Hysterese (Abb.1). Der Begriff wurde der Physik entlehnt und beschreibt dort die zeitlich verzögerte Reaktion der Magnetisierung ferromagnetischer Stoffe auf Änderungen des äußeren Magnetfeldes. Unter elektrophysiologischen Gesichtspunkten beschreibt die Hysterese die verzögerte Reaktion des QT-Intervalls auf Änderungen der Herzfrequenz. Bildlich gesprochen „erinnern“ sich die QT-Intervalle an die vorhergegangenen Zykluslängen. Daher spricht man in diesem Zusammenhang auch von einem „memory effect“. Konkret bedeutet dies, daß das QT-Intervall bei einer Herzfrequenz von beispielsweise 60 pro Minute länger ist, wenn die Frequenz im Anstieg begriffen ist (Akzelerationsphase), als sie dies bei sinkender Frequenz wäre (Dezelerationsphase). Es können Erholungs- und Stresshysteresen unterschieden werden. Erholungshysteresen zeichnen sich durch einen kurzzeitigen Frequenzanstieg aus, d.h., es folgt auf eine Akzelerationsphase eine Dezelerationsphase und der Umlauf der Hystereseschleife verläuft dementsprechend gegen den Uhrzeigersinn (Abb.1). Stresshysteresen zeichnen sich durch exakt gegensätzliche Eigenschaften aus.

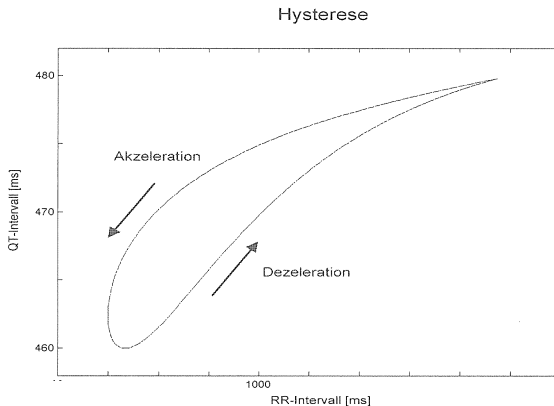


Abb. 1: Hystereseschleife einer Erholungshysterese.

1.3.2.3 Vegetatives Nervensystem

Efferente sympathische und parasympathische Fasern ziehen von den Ganglien als Nn. cardiaci und Nn. accelerantes bzw. vom Nervus vagus als Rr. cardiaci zum Herzen. Hierbei ziehen die Fasern des linken N. vagus vornehmlich zum AV-Knoten, wohingegen die Fasern des rechten Vagus vorwiegend den Sinusknoten versorgen. Die parasympathische Wirkung ist am Sinusknoten negativ chronotrop, am AV-Knoten negativ dromotrop und auf Vorhofebene negativ inotrop. Im Ventrikelbereich sind parasympathische Fasern nur spärlich nachweisbar. Die sympathische Innervation ist hingegen über den gesamten Herzmuskel verteilt und spielt auf ventrikulärer Ebene wegen des minimalen parasympathischen Einflusses die dominierende Rolle⁷⁵. Die Wirkung ist positiv chronotrop, dromotrop und auf Vorhof- wie Ventrikelebene gleichermaßen positiv inotrop. Nach ischämischer Schädigung lässt sich im Rahmen des Remodelling eine verstärkte Sprossung sympathischer Nervenendigungen beobachten²¹. Durch derartige regionale Vermehrung von sympathischen Nervenendigungen entstehen innervationsbedingte Inhomogenitäten in der Leitgeschwindigkeit, der Refraktärzeit und der Repolarisationsdauer, wodurch ventrikuläre Rhythmusstörungen begünstigt werden⁶⁵.

In Untersuchungen, in denen der sympathische Schenkel mit einer β -Blockade

und der parasympathische mittels Atropin kontrolliert wurde, konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Herzfrequenz die sympathische Aktivität eine Verkürzung des QT-Intervalls bewirkt. Außerdem zeigte sich, dass ein Überwiegen des sympathischen Tonus die Frequenzabhängigkeit der QT-Intervalle verstärkt, was sich in einer ausgeprägteren QT-Verkürzung bei Herzfrequenzanstiegen äußerte^{50, 84}. Ebenso wird die Variabilität der QT-Dauer durch einen höheren Sympathikotonus verstärkt⁶⁴.

Aus mikroneurographischen Ableitungen der sympathischen Innervation von Haut und Muskulatur ist bekannt, dass die sympathische Aktivität regional sehr unterschiedlich sein kann⁸⁵. Dies ließ sich indirekt aus der zeitlichen Abfolge von Vorhofaktionen und QT-Intervallen auch für das Myokard nachweisen. Gesunde Probanden zeigten in entsprechenden Untersuchungen Unterschiede zwischen dem sympathovagalen Gleichgewicht von Sinusknoten und Ventrikel⁴⁵.

Derartige Untersuchungen zeigen, dass über die QT-Intervalle ein eleganter, nichtinvasiver Zugang zu Informationen über die Aktivität des Sympathikus am Ventrikel offensteht.

1.3.2.4. Sonstige Einflüsse

Es sind noch weitere Variablen wie Alter, Geschlecht, Elektrolytkonzentrationen, Tageszeit, Körpertemperatur und Psyche bekannt, die die Länge der QT-Intervalle beeinflussen. Die hierbei beteiligten Mechanismen sind zum Teil noch unklar, so dass einige Einflüsse möglicherweise indirekt über das Vegetativum vermittelt werden. Mit zunehmendem Alter verlängern sich die QT-Intervalle, während ihre Variabilität abnimmt⁶⁴. Frauen weisen durchschnittlich längere QT-Intervalle auf als Männer, wobei ein hormonunabhängiger Mechanismus als wahrscheinlicher angesehen wird⁴⁷. Eine Verkürzung der QT-Zeit wird bei Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie und Hyperkalzämie beobachtet. Patienten mit hohen Angst-Scores in Persönlichkeitsfragebögen, mit manifesten Panikstörungen oder Depressionen zeigen gleichermaßen eine überdurchschnittliche Variabilität der QT-Dauer^{64, 90}.

1.4 Nichtlineare Dynamik

Die Dynamik als Wissenschaftszweig der Mathematik setzt sich mit der Beschreibung und Vorhersage des Verhaltens unterschiedlichster Phänomene in ihrem zeitlichen Verlauf auseinander. Die nichtlineare Dynamik beschäftigt sich mit einer speziellen Untergruppe von Phänomenen, die ein sogenanntes nichtlineares Verhalten aufweisen.

Aufgrund unserer Alltagserfahrungen erwarten wir, dass die Systeme in unserer Umwelt ein sogenanntes "lineares" Verhalten aufweisen. Bei zahlreichen praktischen Anwendungen in den Naturwissenschaften werden komplizierte Zusammenhänge von Variablen aus pragmatischen Gründen durch lineare Näherungen ersetzt bzw. vereinfacht. Geht man davon aus, dass bei ähnlichen Ausgangsbedingungen auch ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind, erscheint ein derartiges Vorgehen legitim, zumal es sich in der Praxis bewährt hat. Manche Systeme lassen jedoch lineare Näherungen dieser Art prinzipiell nicht zu und werden als nichtlinear klassifiziert. Auf den ersten Blick scheint ein derartiges System sich zufällig und unvorhersagbar zu verhalten. Es gibt jedoch überraschenderweise Systeme, deren Verhalten nicht vorhersagbar und doch nicht zufällig ist. Ein Beispiel hierfür ist das Muster, das beim Mischen verschiedenfarbiger hochvisköser Flüssigkeiten entsteht (z.B. beim Verrühren der beiden Teigsorten eines Marmorkuchens). Ein derartiges Muster ist nicht vorhersagbar und lässt sich auch mit noch so viel Mühe nicht durch ein ähnliches Vorgehen reproduzieren oder durch Rühren in exakt umgekehrter Richtung rückgängig machen. Trotzdem wäre es ein Irrtum dieses Muster als Zufallsprodukt zu beschreiben, denn es folgte bei der Entstehung streng deterministischen, physikalischen Gesetzen. Das System dieser viskösen Flüssigkeiten zeigt jedoch eine so ausgeprägte Sensitivität gegenüber den Anfangsbedingungen, dass es auf beliebig kleine Unterschiede in der anfänglichen Verteilung mit völlig unterschiedlichen Mustern nach dem Mischungsvorgang reagieren kann. Ähnliche Ursachen rufen hier keine ähnlichen Ergebnisse mehr hervor. Viele reale

Systeme, in denen Rückkopplungseffekte auftreten oder in denen mehrere streng deterministische Untersysteme interagieren, zeigen eben dieses Verhalten. Da aufgrund des „memory effect“ auch bei der QT-Dauer Rückkopplungsphänomenen auftreten, kann eine nichtlineare Abhängigkeit von den RR-Intervallen vermutet werden. Daher bieten sich gerade Methoden der nichtlinearen Dynamik zur Untersuchung von QT-Zeitreihen an. Für die Herzfrequenzvariabilität konnten bereits derartige nichtlineare Anteile nachgewiesen werden⁹⁹. Um in solchen nichtlinearen Systemen, die nur scheinbar ein zufälliges Verhalten aufweisen, dennoch ein Ordnungsprinzip zu erkennen und sie von tatsächlich zufälligen Systemen zu unterscheiden, wurden eine Reihe von Verfahren entwickelt. Hierzu gehört beispielsweise die Darstellungen der Daten in Poincaré Returnmaps oder Phasenebenen ebenso, wie die Bestimmung der Einbettungsdimension und des Lyapunov-Exponenten. Der mögliche Erkenntnisgewinn, der üblichen statistischen Verfahren entgeht, soll am folgenden Beispiel illustriert werden.

Es wurden zwei gleichlange Datensätze A und B mit Messwerten zu den Zeitpunkten $n=1..100$ erzeugt. Ihr zeitlicher Verlauf ist augenscheinlich zufällig und die berechneten Streuungsmaße sind fast identisch (Abb.2).

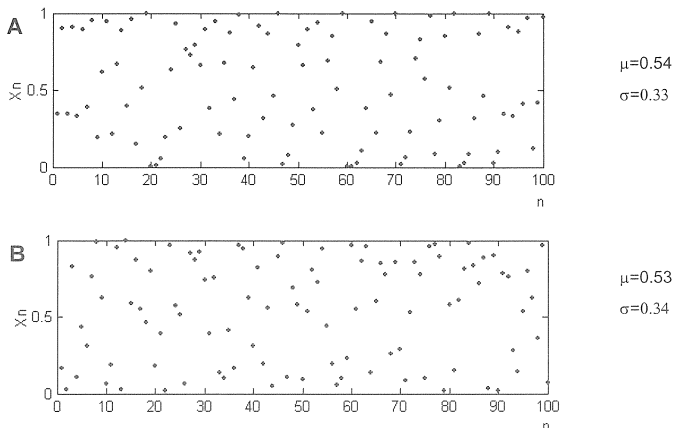


Abb. 2: Zwei Zeitreihen A und B mit ähnlichen Streuungsmaßen
(Mittelwert μ , Standardabweichung σ).

Im Gegensatz zu Abb.2, in der die Meßwerte in Abhängigkeit von der Zeit (1..100) dargestellt sind, wird in den sogenannten Returnmaps in Abb. 3 jeder Datenpunkt X_{n+1} in Abhängigkeit von seinem unmittelbar vorausgegangenen

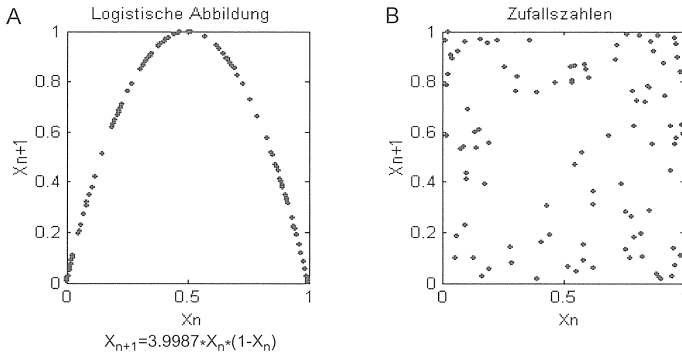


Abb. 3: Returnmap-Darstellung der Zeitreihen aus Abb.2.

Meßwert X_n dargestellt (siehe auch Kap.2.3.1) . Durch diese Darstellung wird der grundlegende Unterschied beider Datensätze offensichtlich.

Datensatz B wurde durch einen Zufallsgenerator erzeugt und zeigt erwartungsgemäß keinerlei Abhängigkeit aufeinander folgender Messwerte. Hingegen besteht ein durch die logistische Abbildung $X_{n+1}=k*X_n*(1-X_n)$ mit $k=3.9987$ festgelegter Zusammenhang aufeinander folgender Werte in Datensatz A.

Nicht alle logistischen Gleichungen zeigen diese scheinbar zufällige Wertefolge. Abhängig vom sogenannten Kontrollparameter k , können stabile, zyklische oder völlig chaotische Wertefolgen entstehen ^{40, 42, 62}.

1.5 Fragestellung

Sowohl angesichts der ermutigenden Erfahrungen mit den Risikoparametern der Herzfrequenzvariabilität als auch aus rein pathophysiologischen Überlegungen heraus muss von einer entscheidenden Rolle des vegetativen Nervensystems in der Genese des PHT ausgegangen werden. Um Einblicke in

die vegetative Aktivität auf Ventrikel Ebene zu erlangen, ist die Dynamik der QT-Intervalle sehr gut geeignet. Langzeit-EKG-Aufzeichnungen stellen derzeit das einzige nichtinvasive Verfahren dar, mit dem diese Dynamik bestimmt werden kann. Da die QT-Dynamik neben dem Vegetativum entscheidend durch die Herzfrequenz und den „memory effect“ geprägt wird, muss deren Einfluß korrigiert werden, um Aussagen über die rein vegetative Komponente machen zu können.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob hierfür ein Verfahren entwickelt werden kann, ohne die beteiligten physiologischen Gesetze der Herzfrequenzabhängigkeit nachvollziehen zu müssen. Die hierfür eingesetzten Verfahren sind zum Teil der nichtlinearen Dynamik entlehnt und basieren nicht auf einem physiologischen Modell, sondern auf einem speziellen Auswahlverfahren.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob anhand der so ermittelten herzfrequenzunabhängigen QT-Intervalle sich neue Parameter zur Risikostratifizierung entwickeln lassen. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf tageszeitliche Schwankungen gelegt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Die hier vorgelegte Analyse umfasst 70 Patienten aus der SIAM-Studie, deren Langzeit-EKG-Aufzeichnung auch für eine QT-Analyse geeignet war. Diese Studie wurde von März 1990 bis März 1992 an einem Kollektiv von Myokardinfarkt-Patienten nach Lysetherapie durchgeführt. Von diesen 70 Patienten erlitten elf einen kardialen Tod. Vier Patienten mußten aufgrund unvollständiger medizinischer Daten ausgeschlossen werden. Die medizinischen Daten umfassen die Vorgeschichte der Patienten, die Medikation und den weiteren Verlauf, nach dem zum Studieneinschluss führenden Myokardinfarkt. Eine detaillierte Aufstellung der Daten ist in anonymisierter Form dem Anhang (A1) zu entnehmen. Primäre Endpunkte der Studie waren die komplikationslose Beendigung des medizinischen Follow-up (OB) und der Tod. Der Endpunkt Tod wurde differenziert in plötzlichen Herztod (PHT), sonstigen kardialen Tod (KT) und Versterben aus anderer - nicht kardialer - Ursache (NKT). Der PHT wurde als Versterben innerhalb einer Stunde nach Auftreten kardialer Beschwerden definiert. Tot aufgefundene Patienten ohne Hinweise, die gegen eine kardiale Genese gesprochen hätten, wurden ebenfalls der PHT-Gruppe zugeordnet .

| | OB | PHT | KT | NKT | Gesamt |
|----------------------|-----------|------------|-----------|------------|---------------|
| Patientenzahl | 52 | 7 | 4 | 3 | 66 |
| Alter (Jahre) | 60,53 | 60,48 | 64,75 | 71,28 | 61,27 |
| Männer | 85% | 71% | 100% | 33% | 83% |
| EF (%) | 48,7 | 30,3 | 33,5 | 46,0 | 46,3 |
| Überleben (Tage) | 1203* | 520 | 320 | 330 | 1037 |
| β-Blocker | 27% | 0% | 0% | 0% | 21% |
| Diabetiker | 6% | 0% | 25% | 33% | 8% |
| Vorinfarkt | 17% | 29% | 50% | 33% | 21% |

Tab. 1: Zusammensetzung der Patientengruppen.

* durchschnittliche Dauer bis zur Beendigung des medizinischen „follow up“

In Tabelle 1 sind die in diesem Zusammenhang interessanten Kofaktoren nach den primären Endpunkten geordnet aufgelistet. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der KT- und NKT-Gruppe wurden diese nicht in statistische Betrachtungen miteinbezogen.

2.2 Datenaufzeichnung und -digitalisierung

Im Rahmen des Studienablaufs wurde einmalig ein 24-Stunden-Langzeit-EKG aufgezeichnet. Während der Aufnahme gingen die Patienten ihren normalen Tätigkeiten nach. Aufgezeichnet wurde ein Zwei-Kanal-EKG mit einem REYNOLDS EKG-Rekorder auf eine 60-min-Kassette (Fe II, normal Bias). Zusätzlich zu den beiden EKG-Spuren generiert der Rekorder eine dritte Spur mit einem sinusförmigen 32-Hz-Signal. Dieses Referenzsignal ermöglicht Gleichaufschwankungen, die bei Aufnahme und Wiedergabe auftreten können, zu korrigieren. Die Kassetten wurden mit einem ELATEC-Rekorder gelesen und über einen Analog-Digital-Wandler mit einer zeitlichen Auflösung von 500 Hz - d.h. mit einem „sampling-Intervall“ von 2ms - in ein 16-Bit-Signal übersetzt. Dies entspricht einer Datenmenge von 3,6 MByte pro Stunde Aufzeichnung. Die digitalisierten Langzeit-EKGs wurden an den Enden nach Bedarf gekürzt, um stark verrauschte Abschnitte, die durch Anlegen und Abnehmen der Elektroden entstehen, zu entfernen. Die so gewonnenen digitalisierten Daten wurden zur Archivierung und weiteren Verarbeitung auf CD gebrannt.

2.3 Gewinnung der Zeitreihen

Für die weiteren Untersuchungen wurden lediglich die Abfolgen der Zykluslängen (QQ-Intervalle) und die zugehörigen QT-Intervalle benötigt. Derartige zeitlich in ihrer Reihenfolge geordnete Daten werden Zeitreihen genannt. Zur Gewinnung dieser Zeitreihen wurde ein eigens hierfür entwickeltes Programm namens „RECOGNIZE“ verwandt.

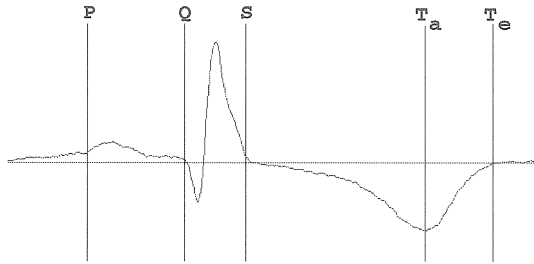


Abb. 4: Beginn der P-Welle (P), Anfang (Q) und Ende (S) des QRS-Komplexes, Apex (Ta) und Ende der T-Welle (Te) .

Anhand eines Mustererkennungsalgorithmus, der im Folgenden kurz beschrieben wird, markiert die Software die klassischen Punkte einer Sinusaktion (Abb.4), wie beispielsweise die Q-Zacke und den Apex der T-Welle im EKG (im weiteren als Standardmarkierungen bezeichnet). Hierdurch wird eine automatische Bestimmung der gewünschten Intervalle möglich. Der gesamte Vorgang kann in drei Abschnitte unterteilt werden. In einem ersten Abschnitt werden sämtliche QRS-Komplexe identifiziert und nach Typ differenziert. Das Programm unterscheidet hierbei zwischen Sinusschlägen, supraventrikulären sowie ventrikulären Extrasystolen und mit Rauscheffekten überlagerten QRS-Komplexen. Von entscheidender Bedeutung ist die zweifelsfreie Erkennung von Sinusschlägen, da nur sie nun in einem zweiten Schritt genauer analysiert werden, um sämtliche Standardmarkierungen exakt zu positionieren. In einem dritten und letzten Schritt werden die Abstände der Markierungen vermessen, die korrespondierenden Zeiten bestimmt und die sich daraus ergebende Zeitreihen abgespeichert.

2.3.1 Erkennung und Klassifizierung der QRS-Komplexe

Zunächst wählt der Benutzer eine für das gesamte EKG repräsentative Sinusaktion (Muster-QRS-Komplex) und positioniert für diesen Komplex die Standardmarkierungen (Abb.4). Zu jeder dieser Markierungen existiert programmintern ein standardisierter Such- und Musterbereich (Abb.5), auf dessen

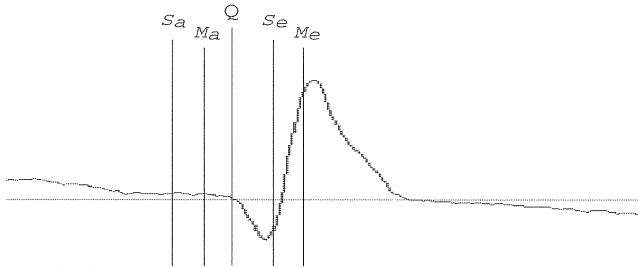


Abb. 5: Beispiel für die Einstellung von Anfang und Ende des Such- (S_a , S_e) und Musterbereichs (M_a , M_e) der Q-Zacke.

genaue Funktion später (siehe 2.3.2) eingegangen wird. Diese Standardeinstellungen können bei Bedarf, beispielsweise bei unbefriedigender Mustererkennung, angepasst werden. Nach Festlegung dieser Standardmarkierungen werden in einem ersten Schritt sämtliche Stellen im EKG markiert, die dem Muster-QRS-Komplex zu einem hohen Grad ähneln. Hierbei werden zwei Klassen von Markierungen vergeben, die die Ähnlichkeit zum Muster-QRS-Komplex widerspiegeln. Korreliert ein EKG-Signal zu über 95% mit dem Muster, wird die entsprechende Stelle ohne weitere Bearbeitung als normaler Sinusschlag markiert (Abb.6a). Bei Korrelationen zwischen 80-95% kann das System keine alleinige Entscheidung treffen, und es wird eine Markierung für eine weitere visuelle Kontrolle durch den Benutzer gesetzt (Abb.6b). Als genaue Position der genannten Markierungen wird jeweils die Stelle des steilsten Anstiegs, also der Aufstrich der R-Zacke gewählt.

Nach diesem ersten Schritt bestehen gelegentlich noch Lücken, in denen keinerlei Markierungen gesetzt wurden. Die dortigen QRS-Komplexe sind häufig derart durch Rauscheffekte überlagert, dass lediglich eine geringe Korrelation mit dem Musterkomplex erreicht wird. Um diese übersehenen Herzaktionen zu entdecken, durchsucht das System alle Bereiche, die um mehr als 20% von der durchschnittlichen Zykluslänge der letzten 100 Schläge abweichen. Dort wird eine dritte Klasse von Markierungen an Stellen mit besonders steilem Anstieg vergeben. Um nicht irrtümlich Rauschartefakte zu markieren, soll die Breite die-

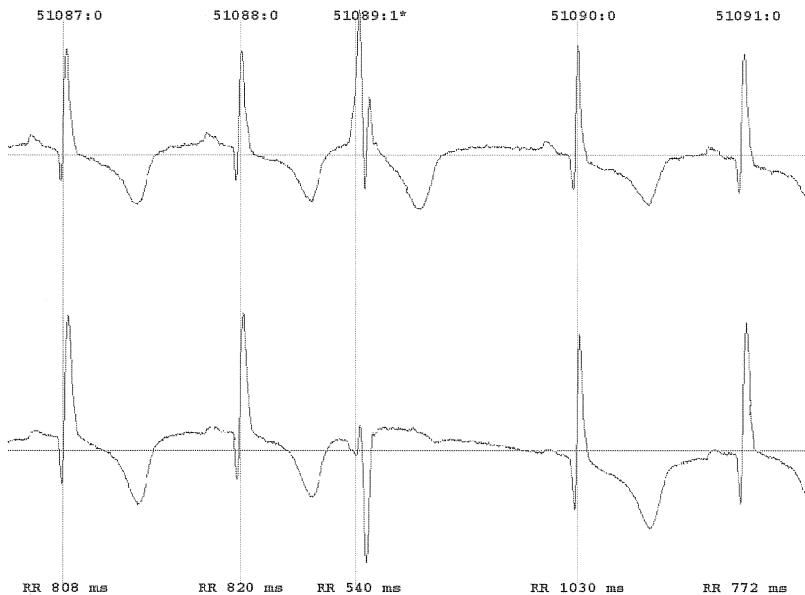


Abb. 6: a) Typische Sinusschläge mit der Erweiterung :0 nach der Markierungsnummer. Hier beispielsweise 51088:0.

b) Eine einfallende Extrasystole wird zur weiteren Bearbeitung mit der Erweiterung :1 gekennzeichnet.

ser Anstiege 50% der Breite des Muster-QRS-Komplexes nicht unterschreiten. Nach diesen Arbeitsschritten hat der Benutzer die Möglichkeit, fehlerhafte Markierungen zu löschen, neue einzufügen oder bestehende zu verschieben. Als Hilfsmittel zur Identifikation von Fehlmarkierungen und verbliebenen Lücken steht ihm hierfür eine Returnmap-Darstellung des EKGs zur Verfügung (Abb.8). Im Returnmap wird jedem QRS-Komplex ein Punkt zugeordnet. Die Abszisse dieses Punkts entspricht dem Abstand zum vorangehenden und seine Ordinate dem Abstand zum nachfolgenden QRS-Komplex. Am Beispiel einer ventrikulären Extrasystole im EKG (Abb.7) ist in Abb.8 das entsprechende Korrelat im Returnmap markiert.

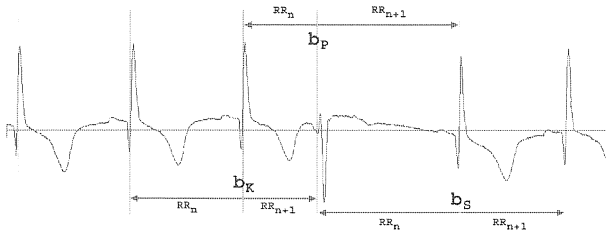


Abb. 7: Extrasystole (in Abb.8 als schwarzer Kreis dargestellt).

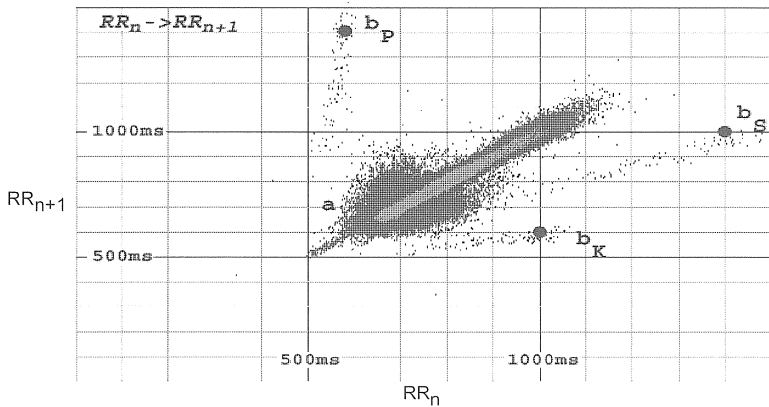


Abb. 8: Beispiel für ein Returnmap mit einer Wolke supraventrikulärer Extrasystolen (a) sowie einiger Extrasystolen mit deren Kopplungsintervallen (b_K), kompensatorischen Pausen (b_P) und dem darauffolgenden Sinusschlag (b_S).

Im weiteren steht nun die Klassifizierung der vom System nicht sicher als Sinusaktion erkannten Herzaktionen im Vordergrund. Hierfür stehen dem Benutzer drei Hilfsmittel zur Verfügung. Es ist zum einen möglich, die einzelne Aktion im EKG selbst zu beurteilen. Dies ist jedoch sehr zeitaufwendig und nur in Einzelfällen nötig. Alternativ steht dem Benutzer ein Mustererkennungssystem zur Verfügung, das die verbliebenen QRS-Komplexe nach morphologischen Gesichtspunkten klassifiziert (Abb.9). Hierzu wird ein "winner takes all"-Algorithmus innerhalb eines neuronalen Netzwerks eingesetzt.

Sollte die vom System vorgeschlagene Klassifizierung noch zu uneinheitlich

sein und als Gesamtheit keiner der Standardklasse (Abb. 9) zugeordnet werden können, steht dem Benutzer offen, beliebig oft weitere Unterklassifizierungen durchführen zu lassen. Ist eine Unterklasse morphologisch einheitlich, kann der Benutzer die Gesamtheit der enthaltenen Schläge einer der Standardklassen zuordnen. Da zwischen den QRS-Komplexen von Sinusschlägen, ventrikulären Extrasystolen und Artefakten deutliche morphologische Unterschiede bestehen, lassen sie sich durch einen derartigen Mustererkennungsalgorithmus gut differenzieren. Als drittes Verfahren steht das bereits erwähnte Returnmap zur Verfügung. Seine Bedeutung liegt neben einer generellen Kontrollfunktion in der Erkennung von supraventrikulären Extrasystolen. Im Returnmap lassen sich QRS-Komplexe mit auffallend kurzen oder langen Abständen zum Vorgänger bzw. Nachfolger herausfiltern. Diese Eigenschaft ist zur Differenzierung von Sinusschlägen gegenüber supraventrikulären Extrasystolen hilfreich. Morpho-

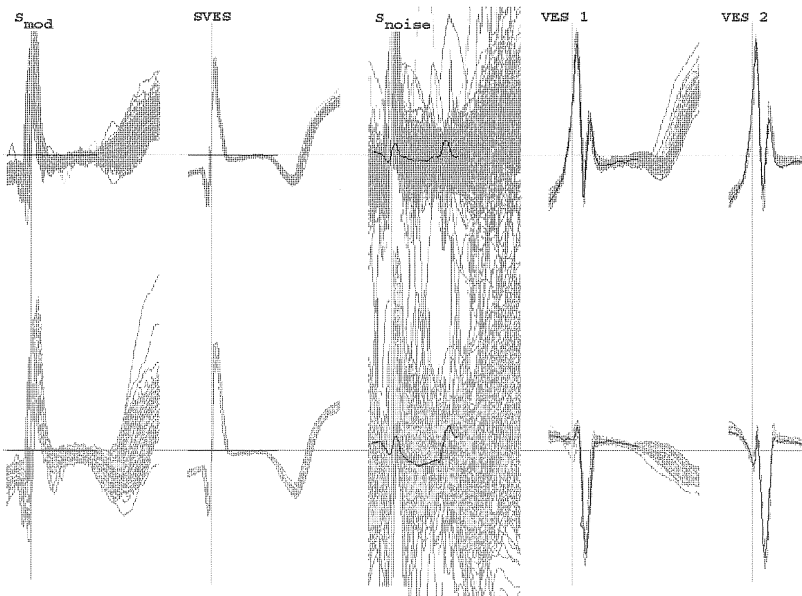


Abb. 9: Standardklassen der QRS-Komplexe: S_{mod} Sinusschläge; SVES supraventrikuläre Extrasystolen; S_{noise} durch Artefakte überlagerte Sinusschläge; VES $_{1..n}$ ventrikuläre Extrasystolen unterteilt nach Morphologie

logische Kriterien, wie zuvor eingesetzt, würden aufgrund der allenfalls marginalen Formunterschiede der QRS-Komplexe hier versagen. Durch das vom normalen Sinusschlag abweichende Kopplungsintervall der supraventrikulären Extrasystolen können diese jedoch im Returnmap von den gewöhnlichen Sinusschlägen meist leicht unterschieden werden.

2.3.2 Analyse der Sinusaktionen

Um im Weiteren die Standardmarkierungen zu positionieren, werden sämtliche Sinusaktionen analysiert. Das Verfahren hierfür soll am Beispiel der T-Welle kurz erläutert werden.

Für jeden Sinusschlag bestimmt das Programm den Bereich, eine sogenannte „region of interest“, in der der Apex der T-Welle vermutet werden kann. Hierfür wird der anfänglich eingestellte Suchbereich relativ zu den Markierungen der R-Zacke auf sämtliche Sinusschläge übertragen. In all diesen „regions of interest“ wird nun diejenige Stelle bestimmt, die am besten mit dem Muster der T-Welle im anfangs eingestellten Musterbereich korreliert. Bildlich gesprochen wird die T-Welle des anfänglich ausgewählten Muster-QRS-Komplexes über sämtliche „regions of interest“ geschoben, um diejenige Position zu finden, an der die T-Welle des Musters und das EKG-Signal weitgehend deckungsgleich sind.

Der Suchbereich dient somit der groben Eingrenzung und Reduktion von Rechenzeit, wohingegen der Musterbereich die exakte Positionierung des Apex der T-Welle ermöglicht. Das identische Verfahren wird eingesetzt, um die Markierungen für P-Welle, Q-Zacke usw. zu setzen (Abb.10). Eine Ausnahme besteht lediglich für die Markierung des Endes der T-Welle. Zu ihrer Eingrenzung orientiert sich das Programm am Apex der T-Welle, um den sonst sehr großen Suchbereich zu verkleinern.

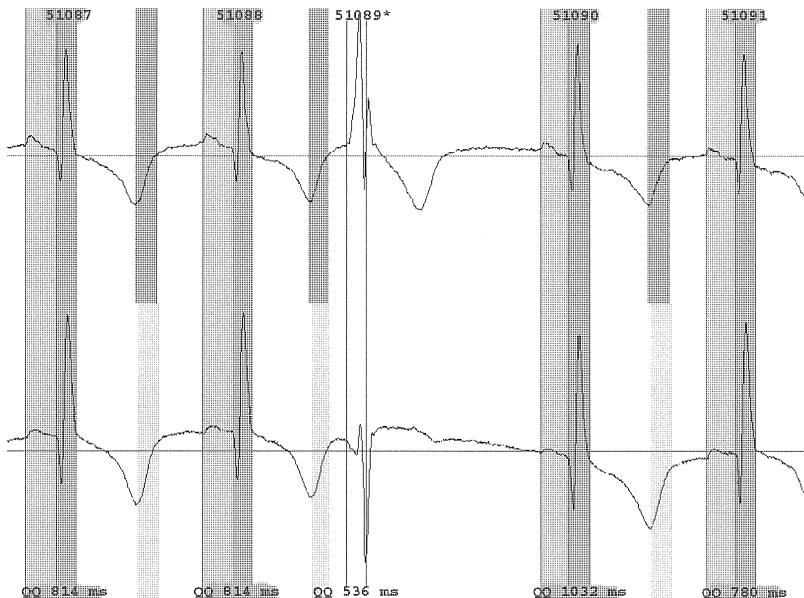


Abb. 10: Abschluß der Mustererkennung. Die Intervalle wurden farblich abgesetzt.

2.3.3. Bestimmung der Zeitintervalle und Datenexport

Um den Abständen zwischen den gewonnenen Markierungen Zeitintervalle zuzuordnen, muß die Aufnahmegeschwindigkeit bekannt sein. Unregelmäßigkeiten bei Aufnahme und Abspielen führen zu zeitlichen Verzerrungen und verursachen sogenannte Gleichlaufschwankungen.

Alternativ zum sonst gebräuchlichen "phase-locked loop"-Verfahren wird in RECOGNIZE eine softwaremäßige Korrektur dieser Gleichlaufschwankungen durchgeführt. Anhand des Abstands zweier aufeinanderfolgender Maxima des bereits erwähnten sinusförmigen 32-Hz-Referenzsignals kann die tatsächliche Aufnahmegeschwindigkeit der Aufzeichnungen bestimmt werden.

Die Zeitreihen, beispielsweise die Abfolge der QT-Intervalle, können nun als ASCII-Files abgespeichert werden. RECOGNIZE fügt automatisch an jedes gemessene Zeitintervall noch einen Wert an, der der Korrelation mit dem eingestellten Standardmuster entspricht. Dieser Korrelationswert beschreibt somit die

Verlässlichkeit des Erkennungsvorgangs und damit auch die Verlässlichkeit des Meßwertes selbst. Für die weitere Analyse wurden nur die QQ- und QT_{Apex}-Zeitreihen verwendet.

2.4 Analyse und Visualisierung der Zeitreihen

Da keine Standardsoftware für die weitere Analyse vorhanden war, musste diese entwickelt werden. Hierfür wurde MATLAB 5.1 von Mathworks Inc. verwendet, eine Programmiersprache, die für Signalanalysen entwickelt wurde. Hiermit lassen sich große Datenmengen verarbeiten und visualisieren.

Im Weiteren wird, um der üblichen Benennung zu folgen, von RR-Intervallen die Rede sein, obwohl die Daten tatsächlich die QQ-Intervalle repräsentieren. Dies spielt quantitativ jedoch keine Rolle, da die Länge der QQ-Intervalle praktisch der der RR-Intervalle entspricht. Wenn von QT-Intervallen die Rede sein wird, ist stets der Abstand vom Beginn der Q-Zacke bis zum Apex der T-Welle gemeint. Die auf den ersten Blick willkürliche Festlegung auf die Q-T_{Apex}-Intervalle wird in Kapitel 4 diskutiert.

Alle Daten wurden trotz des aufwendigen vorausgegangenen Verfahrens soweit möglich von verbliebenen Artefakten bereinigt. Hierzu wurden Schlag-zu-Schlag-Abweichungen von über 15% und Erkennungen mit Korrelationswerten unter 95% entfernt. Der hierdurch verursachte Datenverlust (siehe A2) war nur gering und wurde aus Qualitätsgründen in Kauf genommen.

Die Variabilität der QT-Intervalle kann auf verschiedenen Zeitskalen beschrieben werden. In der Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität haben sich hierfür bereits vier Zeitbereiche etabliert (Tab.2).

Um über den autonomen Anteil der QT-Variabilität Aussagen machen zu können, müssen sonstige Einflüsse ausgeblendet werden. Der quantitativ wichtigste Faktor ist hierbei die Herzfrequenzabhängigkeit. Prinzipiell sind zwei Möglichkeiten denkbar, den Einfluß der Herzfrequenz auszublenden. Meist werden mathematische Modelle für die Frequenzabhängigkeit der QT-Intervalle ein-

| Bereichsbezeichnung | Frequenzbereich | Zeitbereich |
|-----------------------|-----------------|-------------|
| HF (high-freq.) | 0,4-0,15 Hz | 2,5-6,7 s |
| LF (low-freq.) | 0,15-0,04 Hz | 6,7-25 s |
| VLF (very-low-freq.) | 0,04-0,0033 Hz | 25-303 s |
| ULF (ultra-low-freq.) | <0,0033 Hz | >303 s |

Tab. 2: Die gebräuchlichen Bezeichnungen für Frequenz- und Zeitbereiche im Kontext der Herzfrequenzvariabilität.

gesetzt. Die Bazett-Korrektur ist ein Beispiel für ein sehr einfaches Modell, das für „steady state“ Verhältnisse gültig ist. Alle Abweichungen von den Modellvorhersagen werden dann als frequenzunabhängiger bzw. autonomer Effekt gedeutet. Diese Verfahren erlauben die Auswertung sämtlicher QT-Intervalle, eine Beschränkung auf eine spezielle Auswahl wie im folgenden Alternativverfahren ist nicht nötig. Allerdings werden Schwächen bzw. Fehler des Modells als autonomer Effekt fehlinterpretiert. Eine mögliche Alternative hierzu besteht in der Beschränkung auf den Vergleich von QT-Intervalle, die bei gleicher Herzfrequenz auftreten. Diese Möglichkeit wurde in dieser Arbeit verfolgt. Sie hat den Vorteil, dass Unterschiede zwischen den verbleibenden QT-Intervallen zuverlässig herzfrequenzunabhängig sind. Der Preis hierfür ist ein Datenverlust durch die Beschränkung auf eine relativ kleine Auswahl von QT-Intervallen.

2.4.1 Komplexität der QT-Dynamik

In den Tachogrammen werden parallel RR- und QT-Intervalle im zeitlichen Verlauf dargestellt (Abb.11). Anhand exemplarischer Tachogrammausschnitte können herzfrequenzbedingte und vegetative Veränderungen der QT-Intervalle im VLF- und ULF-Bereich, d.h. vergleichsweise niederfrequente Schwankungen dargestellt werden. Die Problematik der üblichen mathematischen Modelle zur Beschreibung der Frequenzabhängigkeit und der Komplexität der QT-Dynamik soll hierbei aufgezeigt werden. Im obigen Beispiel (Abb.11) wird bereits deutlich, dass die Bazett-Korrektur alleine die QT-Dynamik nicht zu beschreiben vermag.

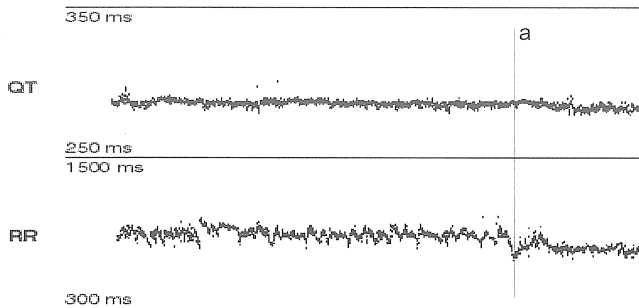


Abb. 11: Tachogrammaausschnitt mit Frequenzspitze (a) ohne entsprechende Reaktion in der QT-Dynamik.

Trotz der deutlichen Herzfrequenzschwankung (Abb.11a) ist kein entsprechendes Korrelat im Verlauf der QT-Intervalle nachweisbar.

2.4.2 Hysterese

Die Qualität des Auswertungsverfahrens wird anhand einiger Darstellungen des Hysteresephänomens untermauert. Dieses Phänomen spielt sich vorwiegend im HF- und oberen LF-Bereich ab. Der eingesetzte Suchalgorithmus wählt ausschließlich Erholungshysteresen aus. Hierbei wurden zunächst in den RR-Zeitreihen Abschnitte über mindestens 5 Sinusschläge mit einem kurzzeitigen Herzfrequenzanstieg gesucht. Zeigte sich parallel zum RR-Verlauf in der QT-Zeitreihe ebenso eine vorübergehende Verkürzung mit dem für die Hysterese typischen Zeitversatz, wurde diese Sequenz im RR-QT-Map (siehe 2.4.3) dargestellt. Um Artefakte zu vermeiden, wurde zusätzlich eine Verkürzung des QT-Intervalls in der Akzelerationsphase um mindestens 10 ms gefordert. Die so gefundenen Hystereseschleifen wurden zur besseren Übersicht auf dem Hintergrund der Punktwolke sämtlicher Sinusschläge dargestellt (Abb.12) und auf ihre qualitativen Eigenheiten hin untersucht. Eine Übereinstimmung mit den bekannten physiologischen Eigenschaften des Hysteresephänomens kann als Qualitätsmerkmal für das zur Gewinnung der Zeitreihen eingesetzte Auswertungsverfahren angesehen werden.

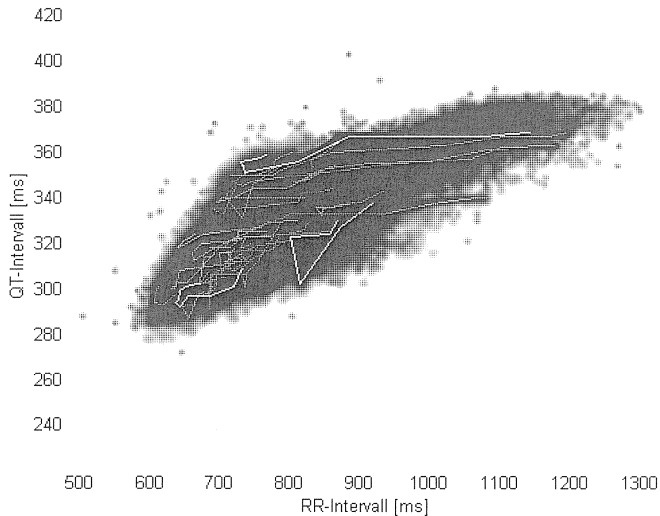


Abb. 12: Die Punktwolke im Hintergrund repräsentiert sämtliche Sinusschläge (schwarz). Einige repräsentative Hystereseschleifen (weiß) wurden gegenüber der Gesamtheit (grau) aller gefundenen Hysteresen hervorgehoben.

Eine Quantifizierung der Hystereseeigenschaften zur Konstruktion weiterer möglicher Risikoparameter wurde nicht durchgeführt, da der Signal-Rausch-Abstand sehr klein ist.

2.4.3 RR-QT-Map

Die Beziehung der QT-Intervalle zum vorausgehenden RR-Abstand kann in einem an Returnmaps angelehnten Diagramm dargestellt werden. Jeder Punkt in diesem Diagramm (Abb.14) repräsentiert einen QRS-Komplex, wobei die Abszisse dem RR-Abstand zum Vorgänger und die Ordinate dem folgenden QT-Intervall entspricht (Abb.13).

Die Tageszeit wurde farblich kodiert. Der Zeitbereich von 8.00-20.00 Uhr wurde als Tag-, der von 23.00-5.00 Uhr entsprechend als Nachtphase definiert.

In dieser Arbeit wurde aufgrund der bereits erläuterten Problematik kein mathematisches Modell der Frequenzabhängigkeit eingesetzt, sondern es wurden die

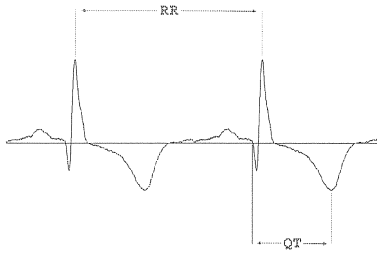


Abb. 13: Zusammengehöriges RR-QT Wertepaar

jenigen QT-Intervalle verglichen, die bei ähnlichen Herzfrequenzen auftraten. Hierzu wurde ein schmaler, ± 10 ms breiter Herzfrequenzbereich um die durchschnittlichen Zykluslängen festgelegt (Abb.14). Dieser Bereich, der im Weiteren zur Normierung der QT-Intervalle eingesetzt wird, ist durch die Patientendaten vorgegeben und kann nicht frei gewählt werden. Für die QT-Intervalle, die in diesem Herzfrequenzbereich auftraten, d.h. deren unmittelbar vorausgehendes RR-Intervall in diesem Bereich lag, (im weiteren als QT*-Intervalle gekennzeichnet) wurden Mittelwert (μ_{QT^*} -Tag/Nacht), Standardabweichung (σ_{QT^*} -Tag/Nacht) und ein linearer Fit, getrennt für Tag- und Nachtphase, berechnet. Die Steigung der Geraden des linearen Fits (Steigung* m-Tag/Nacht) stellt ein Maß der Empfindlichkeit der QT*-Intervalle gegenüber Herzfrequenzän-

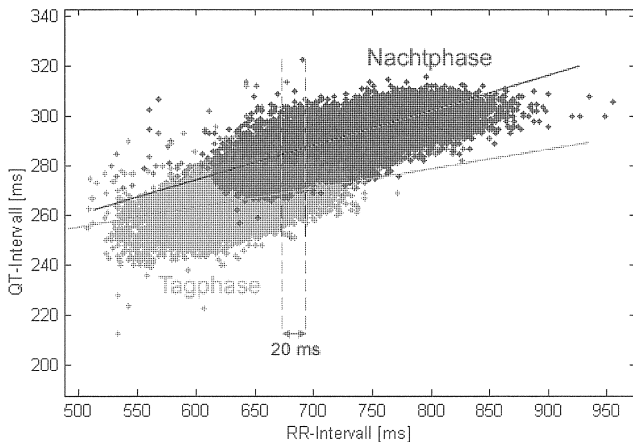


Abb. 14: RR-QT-Returnmaps. Nachtphase (dunkle Punktwolke) und Tagphase (helle Punktwolke) mit jeweiliger Gerade des linearen Fit.

derungen dar. Es ist zu beachten, dass diese Parameter auf die mittlere Herzfrequenz des Patienten normiert sind und somit durch die Abhängigkeit von der Normierungsfrequenz eine Mischung aus vegetativer Aktivität auf der Ebene des Sinusknotens und des Ventrikels erfasst wird. Um diese „Vermischung“ zu relativieren wurden die Tag-Nacht Schwankungen der QT*-Mittelwerte, QT*-Variabilität und Steigung ($\Delta\mu_{QT^*}$, $\Delta\sigma_{QT^*}$, Δm^*) berechnet. Durch diese Differenzenbildung können die Δ -Werte als von der Normierungsfrequenz weitgehend unabhängig angesehen werden. Sie beschreiben die Dynamik der QT*-Intervalle im unteren ULF-Bereich, d.h. eine 12-Stunden-Periodik. Somit erfassen die Parameter $\Delta\mu_{QT^*}$ und $\Delta\sigma_{QT^*}$ isoliert vegetative Phänomene auf ventrikulärer Ebene.

Die sich in diesem Abschnitt ergebenden Parameter (μ_{QT^*} -, σ_{QT^*} -, m^* -Tag/Nacht und $\Delta\mu_{QT^*}$, $\Delta\sigma_{QT^*}$, Δm^*) wurden auf Auffälligkeiten hinsichtlich ihrer Verteilung in den beiden Patientengruppen (PHT- und OB-Gruppe) untersucht.

2.4.4 Korrektur des „memory effect“

Im Zusammenhang mit dem Hysteresephänomen wurde bereits der sogenannte „memory effect“ der QT-Intervalle beschrieben. Für eine optimale Ausblendung frequenzbedingter Einflüsse kann es demnach nicht ausreichen, lediglich die unmittelbar vorhergehende Zykluslänge zu berücksichtigen. Wie viele Zykluslängen der „memory effect“ zurückreicht, ist bisher nicht sicher geklärt. Als pragmatischer Ansatz wurde folgendes Verfahren gewählt: Es wurden nur die QT-Intervalle analysiert, deren vorausgehenden Zykluslängen über einen gewisse Zeitraum in einem definierten schmalen Intervall verblieben. Im Unterschied zum vorhergehenden Verfahren wird nun nicht lediglich das unmittelbar vorausgehende RR-Intervall, sondern eine wählbare Anzahl vorausgehender Zykluslängen berücksichtigt. Hierzu werden Folgen von RR-Intervallen (im Weiteren als RR-Intervalketten bezeichnet) ausgewählt, die in einem +/-10ms breiten Bereich um die mittlere Zykluslänge liegen. Dieser Herzfrequenzbereich, auf den die QT-Intervalle normiert werden, ist somit

wiederum vom Patienten abhängig und nicht frei wählbar. Schrittweise können die RR-Intervallketten verlängert werden, d.h., es wird eine Konstanz der Zykluslänge über 5,7,9 usw. Aktionen verlangt (Abb.15). Zusätzlich kann die Breite des Wertebereichs, in dem sich die RR-Intervalle befinden müssen, von +/-10 ms auf +/-5 ms und +/-3 ms eingeengt werden (Abb.16). Hierdurch wird die Variabilität der RR-Intervalle fest vorgegeben.

Auf QT-Intervalle, denen lange RR-Intervallketten im gleichen, schmalen Wertebereich vorausgehen, wirkt der gleiche bzw. ein sehr ähnlicher „memory effect“ ein. Werden Sie daher miteinander verglichen, können etwaige Unterschiede nicht auf Herzfrequenz oder „memory effect“ zurückgeführt werden, sondern müssen dem Vegetativum zugeschrieben werden. Die vom „memory effect“ bereinigten QT-Intervalle werden zur Abgrenzung von den im vorausgegangenen Abschnitt definierten QT*-Intervallen als QT**-Intervalle bezeichnet. Es sollten jedoch auf diesem Wege noch mindestens zehn QT-Intervalle in der Tag- wie Nachtphase auffindbar sein, um eine relevante Schätzungen für Mittelwert ($\mu_{QT^{**}}$ -Tag/Nacht) und Standardabweichung ($\sigma_{QT^{**}}$ -Tag/Nacht) zu ermöglichen. Wiederum ist zu beachten, daß diese Parameter durch die patientenabhängige Normierungsfrequenz neben ventrikulären autonomen Phänomenen auch Einflüsse auf Ebene des Sinusknotens erfassen. Um eine Aussage über vegetative Effekte auf rein ventrikulärer Ebene machen zu können, wurde wiederum die Tag-Nacht-Differenzen ($\Delta\mu_{QT^{**}}$, $\Delta\sigma_{QT^{**}}$) zur Quantifizierung der QT**-Dynamik im ULF-Bereich bestimmt. Die sich ergebenden Parameter ($\mu_{QT^{**}}$ -, $\sigma_{QT^{**}}$ -Tag/Nacht und $\Delta\mu_{QT^{**}}$, $\Delta\sigma_{QT^{**}}$) wurden auf Unterschiede zwischen den Patientengruppen hin untersucht.

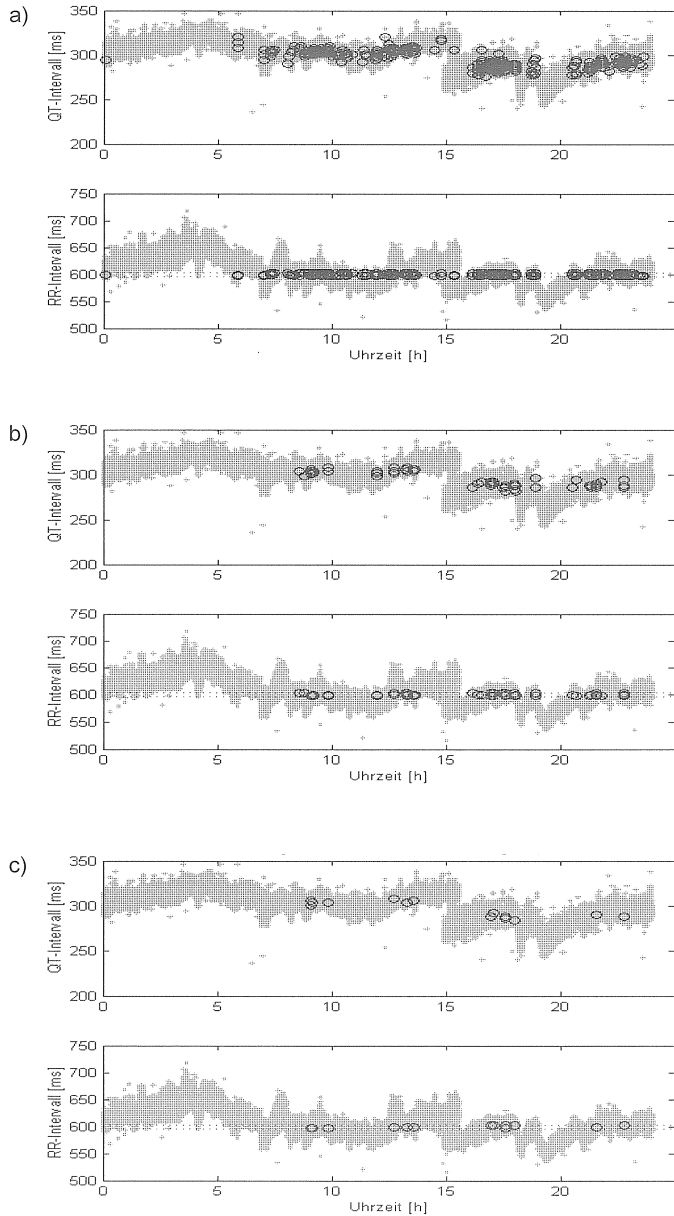


Abb. 15: Schrittweise wurden RR-Intervallketten über eine Länge von 5,7 und 9 (a,b,c) Aktionen gefordert und die entsprechenden QT-Intervalle am Ende dieser Phasen dargestellt.

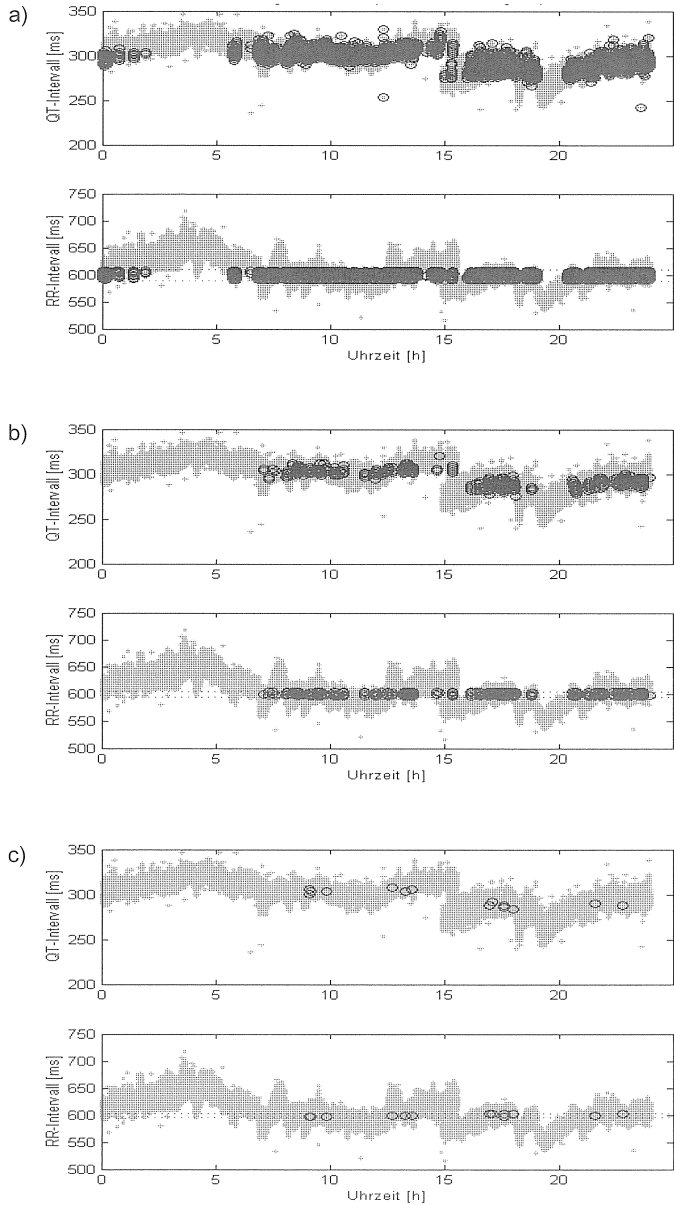


Abb. 16: Schrittweise wurde die Breite des Wertebereichs von 20 ms auf 10 ms und 6 ms (a,b,c) verschmälert.

2.5 Statistik

Aufgrund eines Lilliefors-Test musste eine Normalverteilung für die Mehrzahl der in 2.4.3 und 2.4.4 bestimmten Parameterwerte ausgeschlossen werden. Daher wurde eine Wilcoxon-Rangsummentest verwendet, um Unterschiede zwischen der PHT-Gruppe und der Gruppe der Überlebenden (OB-Gruppe) nachzuweisen.

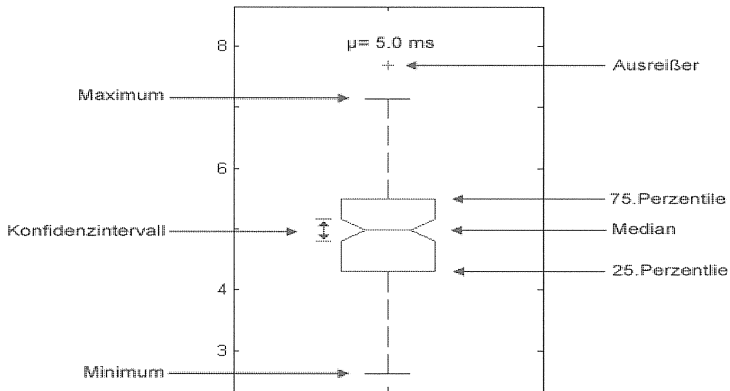


Abb. 17: Verteilungsdarstellung als „box plot“

Die Verteilungen der Parameter beider Patientengruppen werden einander graphisch in „box plots“ gegenübergestellt. Neben Median, 25. und 75. Perzentile werden Maximum, Minimum, Ausreißer und das 95% Konfidenzintervall für den Median dargestellt. Ausreißer sind als Werte definiert, die um mehr als das 1,5-fache des Interquartilenabstandes unter der 25. oder oberhalb der 75. Perzentile liegen (Abb.17). Der Mittelwert μ wird separat als Wert aufgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Komplexität der QT-Dynamik

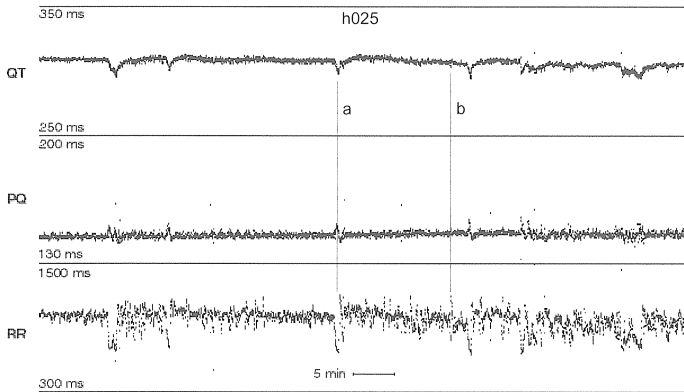


Abb. 18: Erwartungsgemäße QT-Verkürzung bei kurzzeitigem Herzfrequenzanstieg.
(Hier ergänzend die PQ-Intervalle mit dargestellt)

Erwartungsgemäß zeigt sich im Regelfall zeitlich parallel zu Verkürzungen der Zykluslänge auch eine Verkürzung der QT-Zeiten (Abb.18). Eine einfache lineare Beziehung (Gl.1) zwischen RR- und QT-Intervallen, wie sie beispielsweise von Sagie et al.¹⁰², Boudoulas et al.¹⁰² oder Kovacs⁵⁵ vorgeschlagen wurde, kann ein solches Verhalten nachmodellieren.

$$(1) \quad QT = g \times RR + h \quad \begin{array}{l} RR: \text{Zykluslänge [ms]} \\ g, h: \text{Parameter} \end{array}$$

Im Vergleich der Positionen a und b in Abb. 18 wird deutlich, dass die Amplitude der Herzfrequenzschwankung für die QT-Dynamik nicht alleine verantwortlich ist. Niederfrequente Schwankungen der Zykluslänge (Abb.18a) beeinflussen die QT-Dynamik deutlicher, als dies hochfrequente, d.h. kurzzeitige, Schwankungen (Abb.18b) zu tun vermögen.

Bei größerer mittlerer Zykluslänge (Abb.19) reagiert die QT-Dynamik weniger deutlich auf Herzfrequenzschwankungen. Dies lässt sich mit einer linearen

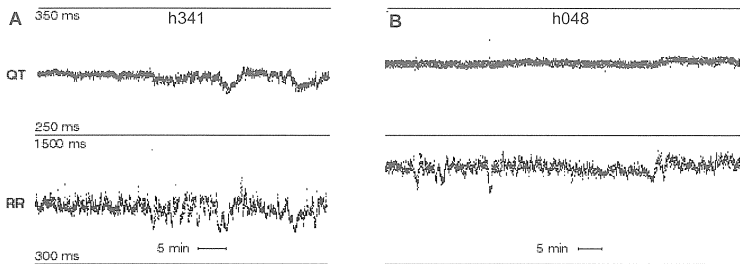


Abb. 19: Im Ausschnitt B ist die mittlere Zykluslänge bei vergleichbarer Variabilität gegenüber Ausschnitt A deutlich höher und die Reaktion des QT-Verlaufs auf Frequenzänderungen stark reduziert.

Beziehung nicht nachmodellieren. Eine Quadratwurzelrelation (Gl.2), wie sie Bazett vorschlug, erfasst prinzipiell ein derartigen Zusammenhang zwischen RR- und QT-Intervallen. Trotzdem würde auch Bazetts Näherung eine deutlichere Reaktion der QT-Intervalle auf die vorhandenen Frequenzanstiege in Abb.19B erwarten lassen.

$$(2) \quad QT = k \times \sqrt{RR} \quad \text{RR: Zykluslänge [ms]}$$

k: geschlechtsspezifischer Faktor (Männer ~0,37 Frauen ~0,40)

Für Herzfrequenzen zwischen 60/min und 100/min stimmt die Näherung von Bazett relativ gut mit experimentellen Beobachtungen überein ¹⁷.

Außerhalb dieses Intervalls liefern Exponentialfunktionen, wie sie *Sarma et al.*⁵⁶ (Gl. 3) bzw. *Dickhut et al.*³⁶ (Gl. 4) vorschlagen, bessere Ergebnisse. In einer Arbeit von *Dickhut et al.*³⁶ ist selbst eine lineare Näherung Bazetts Formel überlegen.

$$(3) \quad QT = e_0 e^{-f \sqrt{60/HR}} \quad \text{HR: Herzfrequenz [1/s]}$$

e_0, f : Parameter

$$(4) \quad QT = a e^{-b \times (HR - 60)} \quad \text{HR: Herzfrequenz [1/s]}$$

a, b: Parameter

Befriedigend sind sämtliche Näherungen jedoch nicht, da sie die Hysterese und andere dynamischen Phänomene nicht nachmodellieren.

Die folgenden Tachogramme illustrieren herzfrequenzunabhängige, durch vegetative Einflüsse vermittelte Variationen der QT-Intervalle. Es lassen sich sowohl Beispiele finden, in denen deutliche Spikes im QT-Verlauf auftreten, ohne dass ursächliche Herzfrequenzänderungen nachweisbar wären (Abb.20a, 21c), als auch Situationen, in denen der QT-Verlauf durch Spikes im RR-Tachogramm wenig beeinflusst wird (Abb.20b).

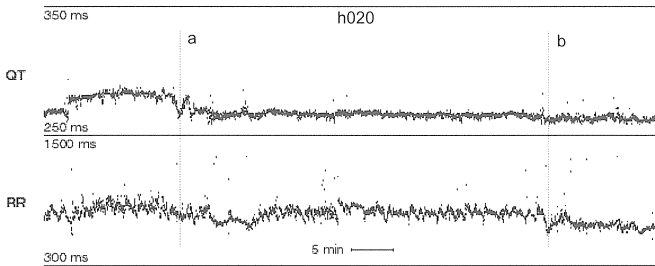


Abb. 20: Verkürzung der QT-Intervalle ohne ursächliche Herzfrequenzänderung (a).
Ausbleibende Reaktion der QT-Zeiten auf einen Frequenzanstieg (b).

In einigen Fällen (Abb.21a) lässt sich sogar ein der Herzfrequenzänderung entgegengerichtetes QT-Verhalten nachweisen.

Ob die einfallenden Extrasystolen in Abb.21b Ursache der erhöhten QT-

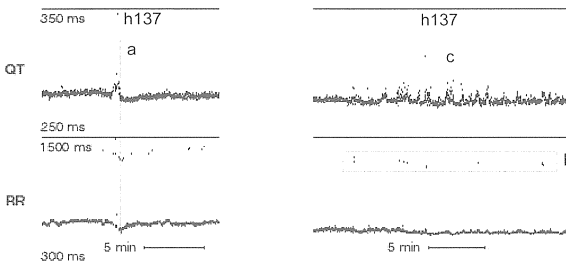


Abb. 21: Diese beiden Ausschnitte zeigen zum einen zur Herzfrequenz gegenläufiges QT-Verhalten (a) und zum anderen eine Phase erhöhter QT-Variabilität bei konstanter Frequenz (c). Gleichzeitig treten vermehrt, an den postextrasystolischen Pausen (b) erkennbare, VES auf.

Variabilität sind oder ob diese selbst Zeichen für starke Aktivitätsschwankungen des Sympathikus darstellen, muß dahingestellt bleiben.

Die vorausgehenden Abbildungen beschrieben Vorgänge im VLF-Bereich.

Es lassen sich jedoch auch im ULF-Bereich QT-Veränderungen nachweisen, die nicht auf die Herzfrequenz zurückgeführt werden können und vegetativen Einflüssen zugeschrieben werden müssen (Abb.22a).

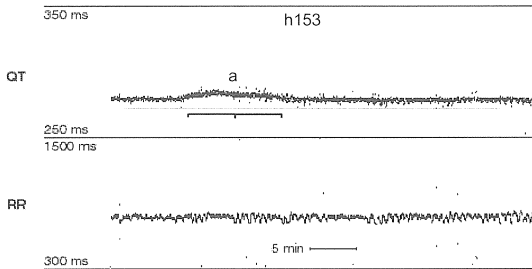


Abb. 22: QT-Verlängerung (a) ohne ursächliche Herzfrequenzänderung. Diese Modulation der QT-Intervalle erstreckt sich über ca. 10 min.

Ein Beispiel für das differenzierte Innervationsverhalten des Vegetativums auf den verschiedenen Abschnitten des Erregungsleitungssystems stellt Abb.23 dar, in der ergänzend die PQ-Intervalle mit dargestellt sind. Im Verlauf des Ausschnitts ändert sich abrupt die Variabilität der Herzfrequenz. Diese Änderung

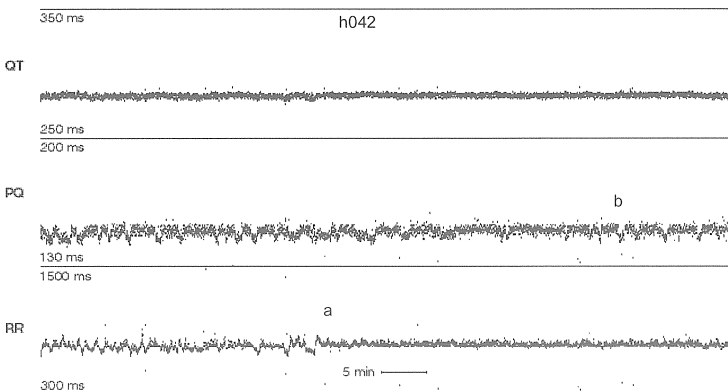


Abb. 23: Im Verlauf dieses Ausschnitts sinkt die Variabilität der Herzfrequenz plötzlich ab (a). Ein Einfluss auf die Länge der PQ- oder QT-Intervalle ist jedoch nicht erkennbar. Es treten isolierte Variationen der PQ-Intervalle auf (b).

lässt sich in der Aufzeichnung der PQ- und QT-Intervalle nicht nachvollziehen (Abb.23a). Kurz später zeigen sich herzfrequenzunabhängige PQ-Variationen, die sich weder in den QT- noch in den RR-Intervallen widerspiegeln (Abb.23b). Diese Besonderheit in der PQ-Dynamik muß jedoch nicht ausschließlich autonom bedingt sein, sondern ließe sich evtl. auch durch wechselnde Erregungsleitungsbahnen erklären.

3.2 Hysterese

In Abb.24 sind die physiologischen Eigenschaften einer Erholungshysterese graphisch dargestellt. Typisch ist hierbei, dass mit kleiner werdender Zykluslänge die Unterschiede der QT-Intervalllänge zwischen Akzeleration und Dezeleration zunehmen. Dies imponiert graphisch als „bauchiger“ Verlauf. Ein linearer „fit“ an die Hystereseschleife ist bei kleineren Zykluslängen entsprechend steiler. Dies ist jedoch kein spezifisches Phänomen der Hysterese, son-

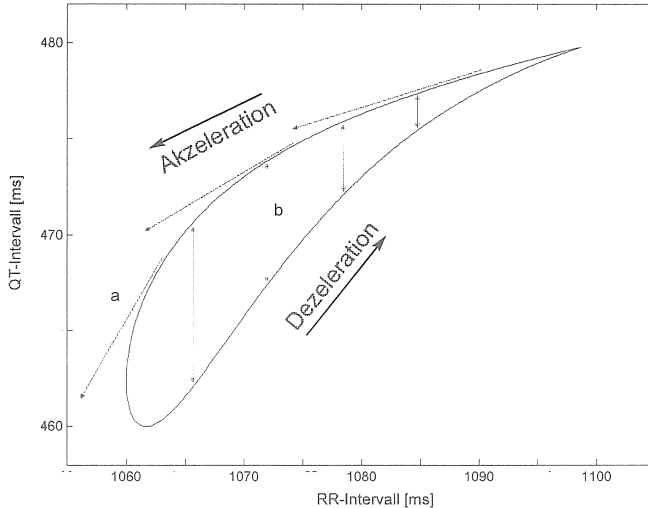


Abb. 24: Bei kleinerer Zykluslänge ist ein linearer Fit (a) an die Hystereseschleife steiler und die QT-Differenz (b) zwischen Akzeleration und Dezeleration größer.

dem spiegelt lediglich die der Wurzelfunktion ähnelnde Frequenzabhängigkeit wider und sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die folgenden Abbildungen (Abb.25-31) veranschaulichen diese typischen Eigenschaften der Hysterese in den Holteraufzeichnungen des untersuchten Patientenkollektivs. Neben dem Nachweis des Hysterese Phänomens selbst fällt in den Abbildungen auf, dass die Hystereseschleifen für kleinere RR-Intervalle tendenziell einen steileren, breitbauchigen Verlauf aufweisen, während sie bei größeren Zykluslängen eher horizontal gestreckt und flach wirken (Abb.25).

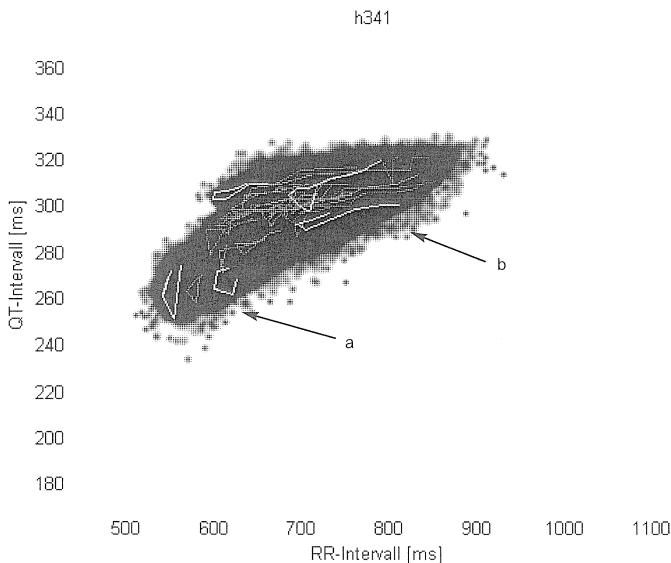


Abb. 25: steile, bauchige (a) und flache, gestreckte (b) Hystereseschleifen.

Der breite Bauch der Hystereseschleifen (Abb.25, 27, 30) entspricht dem für die Hysterese typischen größeren Unterschied der QT-Intervalllänge zwischen Akzelerations- und Dezelerationsphase bei kleineren Zykluslängen.

Da der Suchalgorithmus eine QT-Differenz von mindestens 10 ms zwischen Akzeleration und Dezeleration verlangt, werden bei größeren Zykluslänge seltener Hysterese Phänomene gefunden. Nur ausgeprägte Frequenzanstiege sind

hier noch in der Lage eine für den Algorithmus ausreichende Verkürzung der QT-Intervalle zu provozieren. In den Abbildungen sind dementsprechend bei großen Zykluslängen weniger Hystereseschleifen abgebildet (Abb.31), und diese wirken aufgrund des erwähnten ausgeprägten Frequenzanstiegs horizontal gestreckt. Der flache Verlauf der Hystereseschleifen (Abb.27, 28, 29, 30) bei größeren Zykluslängen ist durch den, in diesem Bereich typischen, geringen QT-Unterschied zwischen Akzeleration und Dezeleration bedingt.

Bei der Hysterese handelt es sich um ein sehr sensibles Phänomen. Bereits eine Überlagerung der Daten durch Rauscheffekte in der Größenordnung einiger Millisekunden könnte den Nachweis von Hystereseschleifen unmöglich machen.

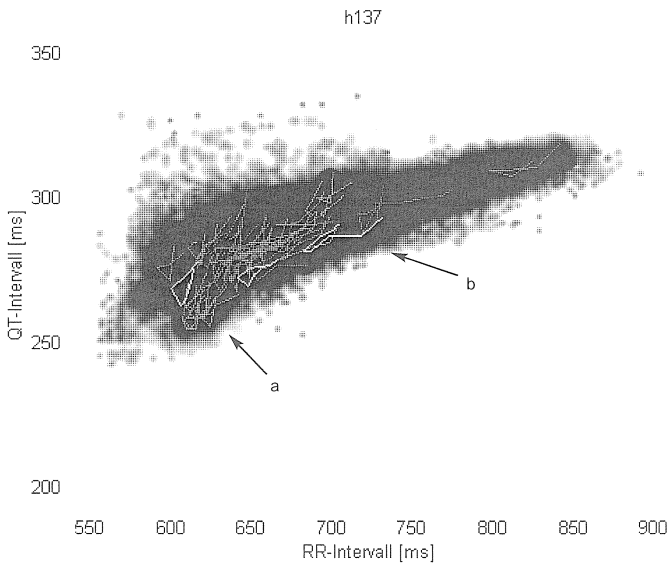


Abb. 26: Steile (a) und flache (b) Hystereseschleifen.

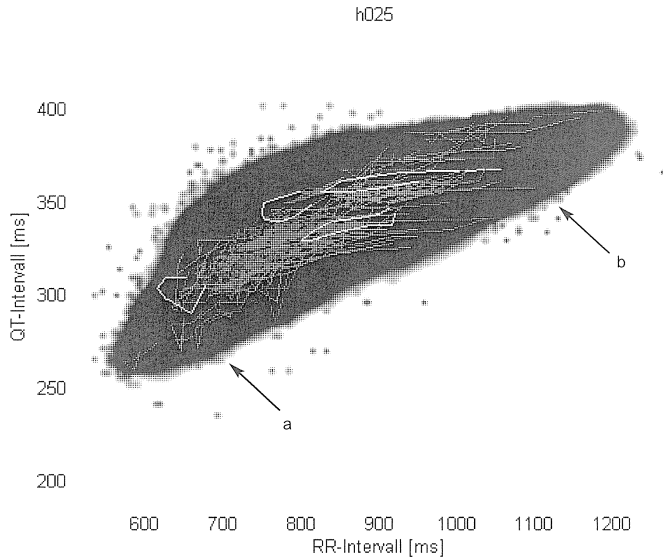


Abb. 27: bauchige (a) und gestreckte, flache (b) Hystereseschleifen.

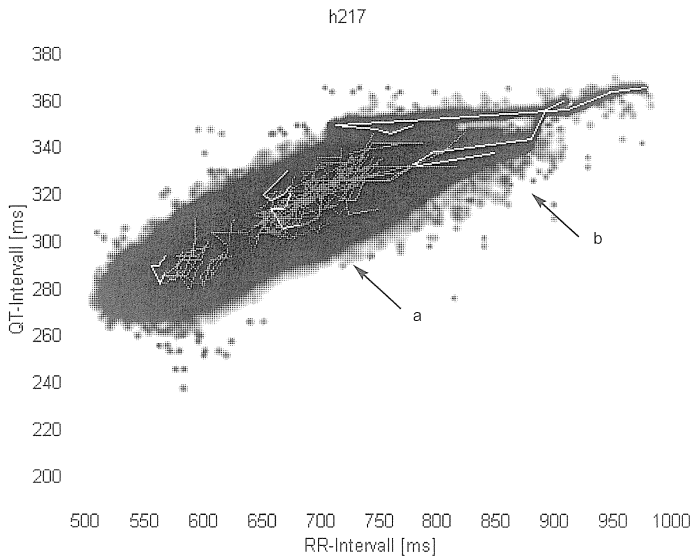


Abb. 28: bauchige (a) und horizontal gestreckte (b) Hystereseschleifen.

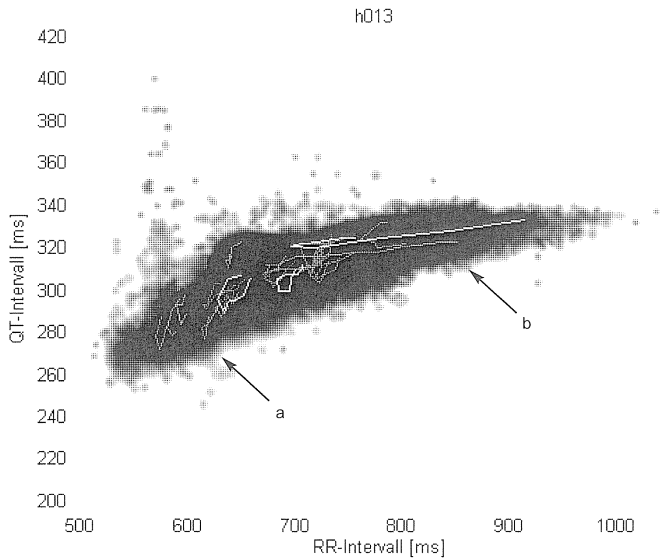


Abb. 29: bauchige (a) und flache, gestreckte (b) Hystereseschleifen.

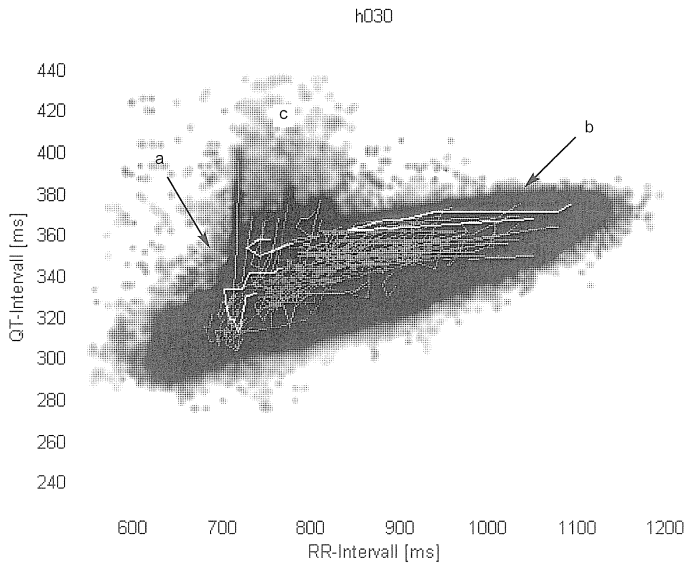


Abb. 30: bauchige (a) und flache, langgestreckt (b) Hystereseschleifen. Artefakte (c)

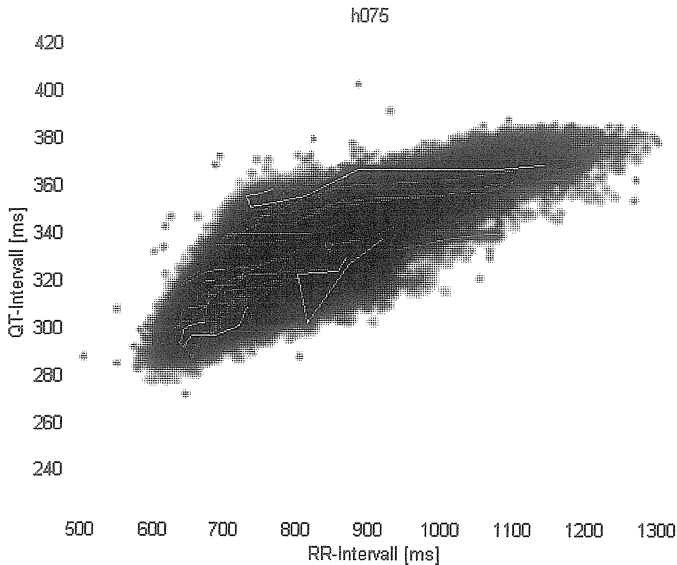


Abb. 31: Bei großer Zykluslänge werden kaum noch Hysteresephänomene nachgewiesen.

3.3 RR-QT-Map

Abbildung 32 ist ein Beispiel für das RR-QT-Map eines Patienten ohne kardiale Ereignisse während des „follow up“. Sie illustriert den Tag-Nacht-Unterschied der QT-Intervalle und ihren Zusammenhang mit der Zykluslänge.

Setzt man ein Überwiegen des Sympathikus im vegetativen Gleichgewicht in den Tagesstunden voraus, lassen sich dessen bereits aufgeführte Einwirkungen auf die QT-Intervalle wiederfinden. Von der Herzfrequenz weitgehend unabhängig, in einem schmalen Herzfrequenzbereich um 60/min (1000ms), sind die QT-Intervalle im Mittel tags kürzer als nachts. Ebenso spiegelt die deutlich steilere Fitgerade eine stärkere Frequenzabhängigkeit der QT-Intervalle in der Tagphase wider. Des Weiteren läßt sich erkennen, dass, als Zeichen einer erhöhten Variabilität, die QT-Intervalle in der Tagphase eine größere Standardabweichung aufweisen als in der Nachtphase.

Bei keinem der Patienten aus der PHT-Gruppe ließen sich diese drei

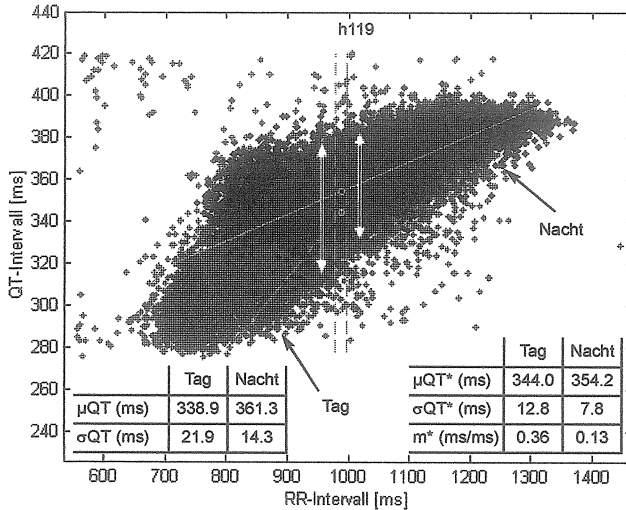


Abb. 32: Returnmap eines Patienten mit unauffälligem „follow up“. Mittleres QT-Intervall (Punkte) und Mittelwert \pm Standardabweichung der QT-Intervalle (Pfeile) bei Tag und Nacht.

Eigenschaften so deutlich wie in Abb.32 nachweisen. Allerdings war dies auch bei zahlreichen RR-QT-Maps von Patienten mit unauffälligem „follow up“ nicht möglich.

Um die genannten Eigenschaften für statistische Untersuchungen zu quantifizieren wurden, jeweils getrennt für Tag- und Nachtphase, die folgenden Parameter eingeführt: der Mittelwert (μQT^* -Tag/Nacht), die Standardabweichung (σQT^* -Tag/Nacht) und die Steigung eines linearen „fit“ (Steigung m^* -Tag/Nacht) für die QT^* -Intervalle, deren korrespondierende Zykluslänge sich in einem $\pm 10\text{ms}$ -Bereich um die mittlere Zykluslänge befindet (siehe 2.4.3). Aus diesen Werten wurde zusätzlich die Differenz zwischen Tag- und Nachtphase berechnet ($\Delta\mu\text{QT}^*$, $\Delta\sigma\text{QT}^*$ und Δm^*). Zu Vergleichszwecken sind ergänzend auch Mittelwert (μQT -Tag/Nacht) und Standardabweichung (σQT -Tag/Nacht) für die Gesamtheit aller QT-Intervalle angegeben.

Im Folgenden sind repräsentative RR-QT-Maps von Patienten der PHT- und OB-Gruppe einander gegenübergestellt.

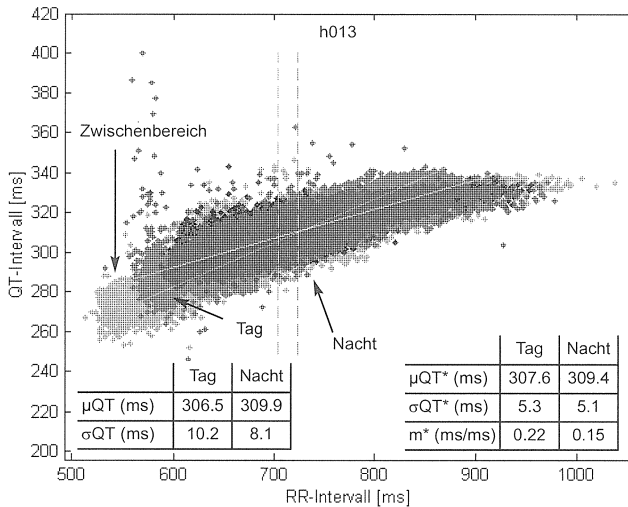


Abb. 33: Linearer „fit“ tags deutlich steiler als nachts, jedoch nur geringer QT-Unterschied zwischen Tag und Nacht (OB-Gruppe)

Abb.33 (OB-Gruppe) und Abb.34 (PHT-Gruppe) zeigen keinen relevanten Tag-Nacht-Unterschied der mittleren QT-Intervalllänge. Der lineare „fit“ ist in beiden Fällen physiologischerweise in der Tagphase steiler.

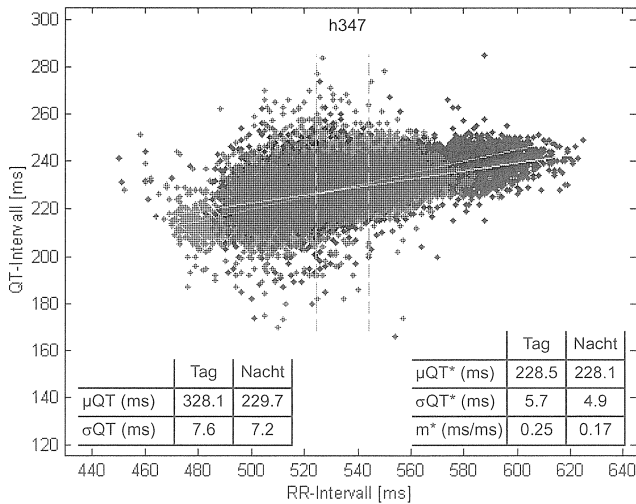


Abb. 34: Linearer „fit“ in der Tagphase steiler als nachts, jedoch kein Unterschied der mittleren QT-Intervalllänge. (PHT-Gruppe)

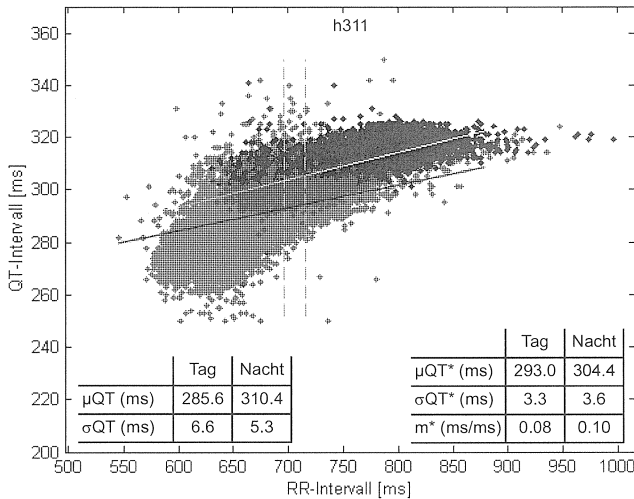


Abb. 35: Der lineare „fit“ ist nachts steiler als tags. Deutlicher QT-Unterschied zwischen Tag und Nacht. (OB-Gruppe)

Sowohl in Abb.35 (OB-Gruppe) wie in Abb.36 (PHT-Gruppe) zeigen sich deutliche Tag-Nacht-Unterschiede der mittleren QT-Intervalllänge und in beiden Abbildungen ist der lineare „fit“, entgegen der Norm, nachts geringfügig steiler.

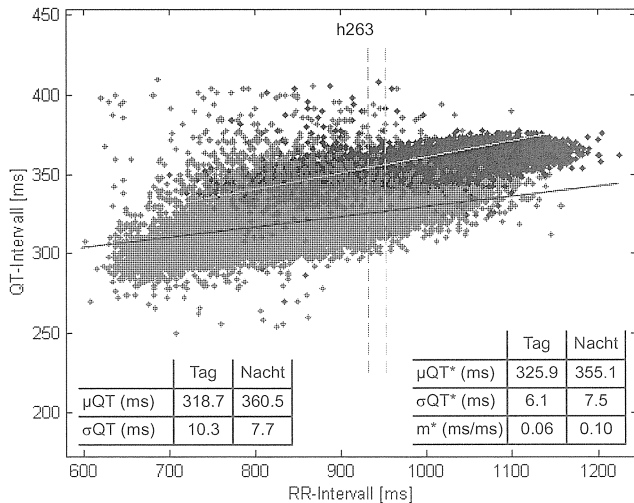


Abb. 36: Der lineare „fit“ ist nachts steiler als tags. Deutlicher QT-Unterschied zwischen Tag und Nacht. (PHT-Gruppe)

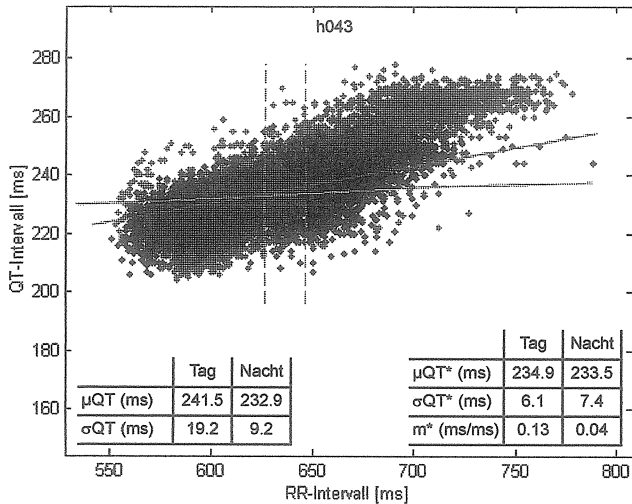


Abb. 37: Linearer „fit“ in der Tagphase deutlich steiler als nachts. Fehlende Verlängerung der mittleren QT-Intervalllänge in der Nachtphase. (PHT-Gruppe)

Sowohl Abb.37 wie Abb.38 stammen von Patienten der PHT-Gruppe. Es zeigt sich eine ungewöhnliche Tag-Nacht-Verteilung der Punktwolken und speziell in Abb.38 ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen QT-Intervall und Zykluslänge in der Tagphase.

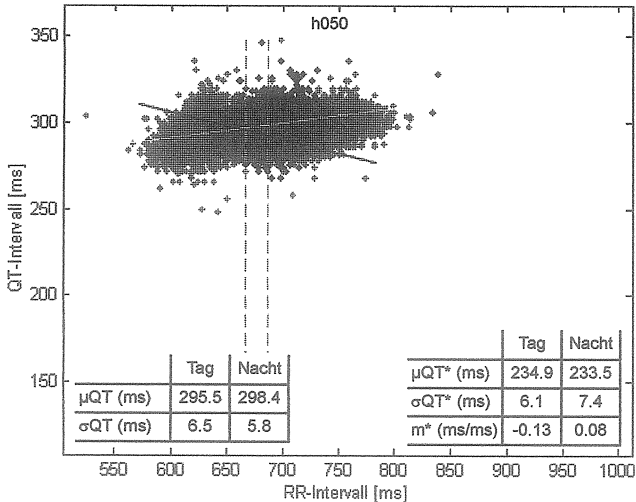


Abb. 38: Ungewöhnlich konfiguriertes Returnmap. Verkürzung der QT-Intervalle mit wachsender Zykluslänge bei Tag (neg. Steigung des linearen Fit). (PHT-Gruppe)

In den vorangegangenen Abbildungen wird zweierlei deutlich. Zum einen zeigt sich, dass aus der Unterscheidung in Tag- und Nachtphase ein erheblicher Informationsgewinn resultiert. Denn beispielsweise zeigen sich Besonderheiten in den Abb.37 und 38 erst durch die Unterscheidung zwischen Tag- und Nachtphase.

Des Weiteren muss festgestellt werden, dass alleine auf Basis der Anschauung eine Differenzierung zwischen den beiden Patientengruppen nicht möglich ist.

Daher wurden die Parameter im Weiteren zusätzlich statistisch untersucht.

| A | OB-Gruppe | PHT-Gruppe | B | OB-Gruppe | PHT-Gruppe |
|---------------------------------|-----------|------------|-------------------------------|-----------|------------|
| μQT^* -Tag (ms) | 314.1052 | 279.0869 | μQT -Tag (ms) | 308.5371 | 276.4701 |
| μQT^* -Nacht (ms) | 319.6689 | 282.4425 | μQT -Nacht (ms) | 323.4823 | 285.4620 |
| $\Delta\mu\text{QT}^*$ (ms) | 5.5637 | 3.3556 | $\Delta\mu\text{QT}$ (ms) | 14.9452 | 8.9919 |
| σQT^* -Tag (ms) | 7.8506 | 7.8405 | σQT -Tag (ms) | 14.1229 | 11.7943 |
| σQT^* -Nacht (ms) | 7.2988 | 11.1181 | σQT -Nacht (ms) | 10.9147 | 12.7153 |
| $\Delta\sigma\text{QT}^*$ (ms) | -0.5518 | 3.2776 | $\Delta\sigma\text{QT}$ (ms) | -3.2082 | 0.9210 |
| Steigung* m-Tag (ms/ms) | 0.1421 | 0.1303 | | | |
| Steigung* m-Nacht (ms/ms) | 0.1213 | 0.1114 | | | |
| Δ Steigung m* (ms/ms) | 0.0208 | 0.0189 | | | |

Tab. 3: Mittelwerte der aus RR-QT-Returnmaps gewonnenen Parameter (A). Entsprechende Parameter auf der Basis der Gesamtheit aller QT-Intervalle im Vergleich (B).

Die Mittelwerte der Parameter in den beiden Patientengruppen sind in Tab.3 aufgeführt und den entsprechenden, auf der Basis der Gesamtheit aller QT-Intervalle berechneten Werten gegenübergestellt (Tab.3 A und B). Es fällt auf, dass unabhängig von der Patientengruppe durch das Auswahlverfahren der QT-Intervalle deren Variabilität (σQT^*) gegenüber der der Gesamtheit (σQT) reduziert wird. Die mittlere QT-Dauer (μQT^*) wird hierbei in der Tagphase verlängert und in der Nachtphase verkürzt. Hiermit ist eine Reduktion der Tag-Nacht-Differenz ($\Delta\mu\text{QT}^*$) vergesellschaftet. Eine detaillierte Auflistung für jeden einzelnen Patienten findet sich im Anhang (A3).

Ein Vergleich der QT*-Intervalle zwischen den beiden Patientengruppen (Abb.39) zeigt in der Tag- wie Nachtphase eine grenzwertig signifikante ($p=0.066$ b.z.w. $p=0.054$) Reduktion des mittleren QT*-Intervalls (μQT^*) für Hochrisikopatienten (PHT). Innerhalb der Patientengruppen zeigt sich lediglich

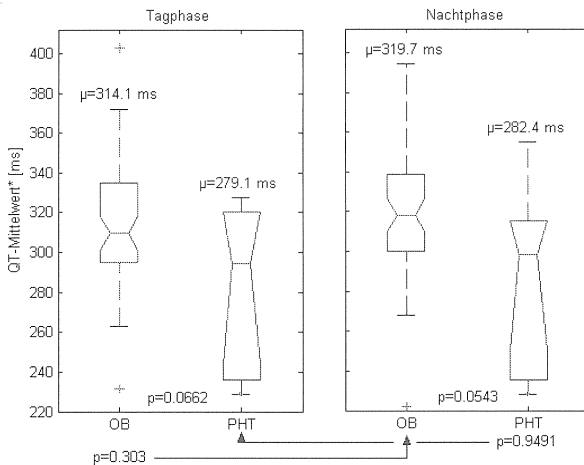


Abb. 39: QT*-Mittelwerte (μ_{QT^*}) in der PHT- und OB-Gruppe, jeweils für Tag- und Nachtphase getrennt dargestellt.

in der OB-Gruppe ein schwacher Trend zu kürzeren QT-Intervallen in der Tagphase ($p=0.30$).

Vergleicht man die Verteilungen der $\Delta\mu_{QT^*}$ -Werte (Abb.40), zeigt sich ein Trend zu ausgeprägteren Tag-Nacht-Unterschieden bei Patienten der OB-Gruppe. Dieser erreichte jedoch noch kein signifikantes Niveau ($p=0.1420$).

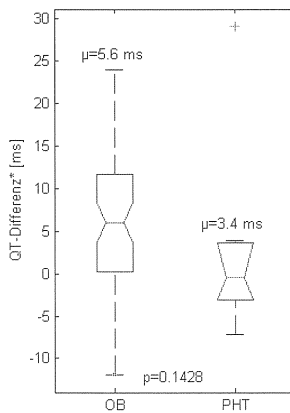


Abb. 40: Tag-Nacht-Differenzen der QT*-Mittelwerte ($\Delta\mu_{QT^*}$) in der PHT- und OB-Gruppe.

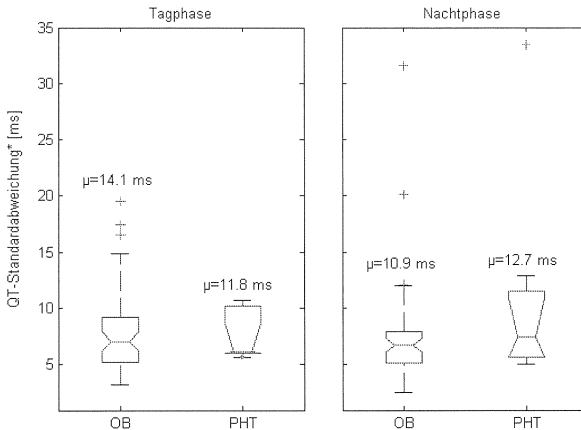


Abb. 41: QT-Standardabweichungen* (σ_{QT^*}) in der PHT- und OB-Gruppe, jeweils für Tag- und Nachtphase getrennt dargestellt.

Die Standardabweichungen der QT^* -Intervalle (σ_{QT^*}) stellen ein Maß für die Variabilität der Repolarisationsdauer dar. Aufgrund der bereits erläuterten Zusammenhänge ist bei erhöhtem Sympathikotonus mit einer gesteigerten Variabilität der QT^* -Intervalle zu rechnen. In Abb.41 zeichnet sich für die OB-Gruppe erwartungsgemäß eine größere Variabilität der QT^* -Intervalle in der Tagphase ab. Dieser Zusammenhang stellt sich in der PHT-Gruppe umgekehrt dar. D.h., in der Nachtphase war die Variabilität gegenüber der Tagphase erhöht. Diese Auffälligkeit erreichte jedoch kein signifikantes Niveau. Betrachtet man die

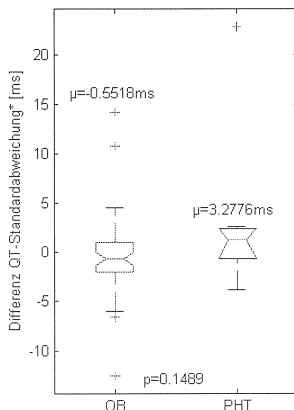


Abb. 42: Verteilung der Tag-Nacht-Differenzen der Standardabweichungen ($\Delta\sigma_{QT^*}$) in der PHT- und OB-Gruppe.

Variabilitätsdifferenz zwischen der Tag- und Nachtphase (Abb.42), zeigen sich in der PHT-Gruppe deutlich kleinere Werte im Vergleich zur OB-Gruppe. Bei den Patienten der PHT-Gruppe stieg im Gegensatz zu den Patienten der OB-Gruppe die Variabilität der QT*-Intervalle in den Nachtstunden eher an. Statistisch erreicht dieser Trend jedoch keine Signifikanz ($p=0.1489$).

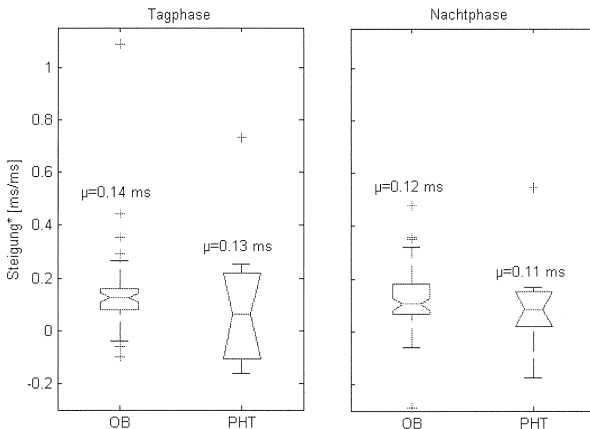


Abb. 43: Steigungswerte* in der PHT- und OB-Gruppe, jeweils für Tag- und Nachtphase getrennt dargestellt.

Die Steigungen der Fitgeraden zeigten erwartungsgemäß größere Werte in der Tagphase (Abb.43). Jedoch war weder ein signifikanter tageszeitlicher Unterschied innerhalb der beiden Gruppen, noch zwischen den Gruppen nachweisbar. Ebenso zeigten sich in den Tag-Nacht-Differenzen der Steigung keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abb.44) .

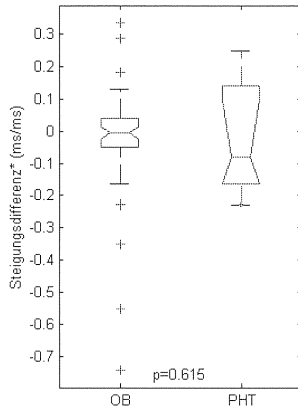


Abb. 44: Tag-Nacht-Differenz der Steigungswerte* in der PHT- und OB-Gruppe.

3.4 Korrektur des „memory effect“

Im vorausgegangenen Abschnitt wurden nur QT-Intervalle verwendet, deren unmittelbar vorausgehende RR-Intervalle in einem festgelegten schmalen Wertebereich lagen. Den nun ausgewählten QT-Intervallen (im Folgenden zur Unterscheidung als QT**-Intervalle gekennzeichnet) mussten mehrere RR-Intervalle in Folge (RR-Ketten) vorausgehen, die in einem festgelegten RR-Bereich um die mittlere Zykluslänge lagen. Die Spanne des RR-Bereichs und somit deren erlaubte Variabilität kann zwischen ± 10 ms, ± 5 ms und ± 3 ms variiert werden. Erwartungsgemäß ließen sich bei breiterem Bereich auch längere RR-Ketten finden. Die folgenden Abbildungen stellen den Einfluss der Intervallbreiten und RR-Kettenlängen auf die Dynamik der QT**-Intervalle dar.

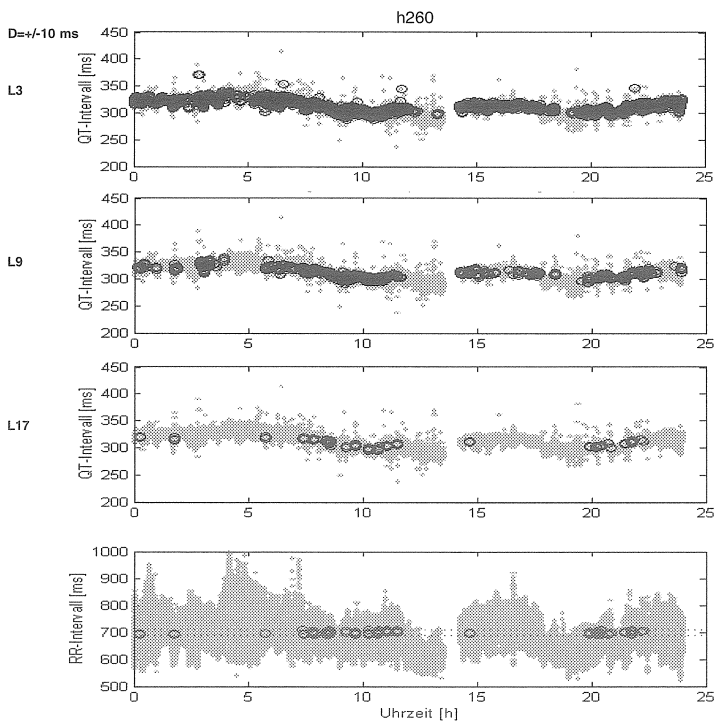


Abb. 44: Deutliche Glättung des Verlaufs der QT**-Intervalle mit der Verlängerung der RR-Ketten von 3 über 15 auf 17 Aktionen.

Der glättende Effekt auf den Verlauf der QT**-Intervalle ist deutlich erkennbar (Abb.44,45,46). Es wird deutlich, wie die Variabilität der QT**-Intervalle durch eine Verlängerung der RR-Ketten reduziert wird (Abb.44). Besonders an Stellen mit ausgeprägten Spikes im QT-Verlauf ist zu erkennen, dass diese vor allem durch Herzfrequenzänderungen verursacht werden, da die markierten QT**-Intervalle in ihrem Verlauf diesen Spikes nicht nachfolgen (Abb.46). Andererseits zeigt sich dennoch eine Dynamik im zeitlichen Verlauf der QT**-Intervalle. Es lassen sich sowohl längerfristige Schwankungen (Abb.45,46) im Stundenbereich wie kurzfristige Veränderungen (Abb.45) verfolgen.

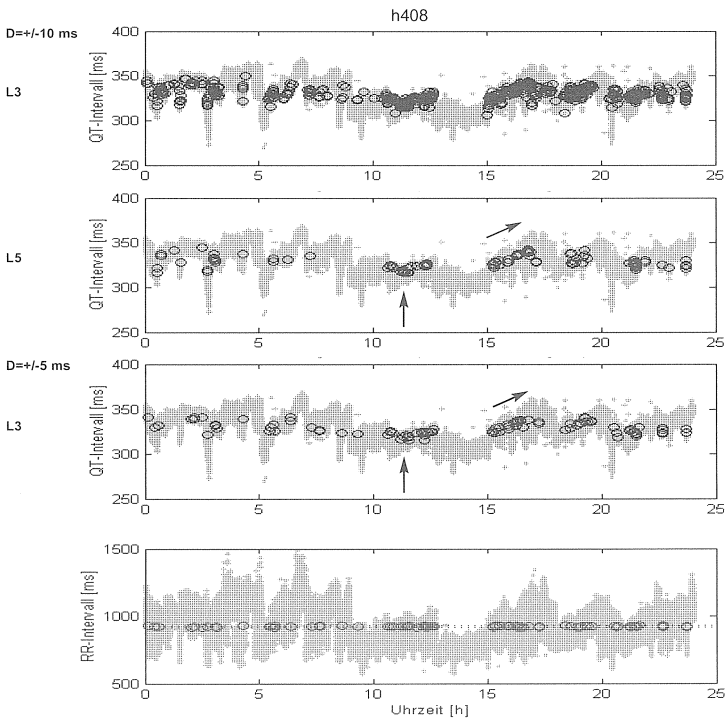


Abb. 45: Bei Unterschiedlichen Einstellungen ($D=\pm 10\text{ms}$, $L=5$ und $D=\pm 5\text{ms}$, $L=3$) zeigen sich vergleichbare Verläufe der QT**-Intervalle (Pfeil).

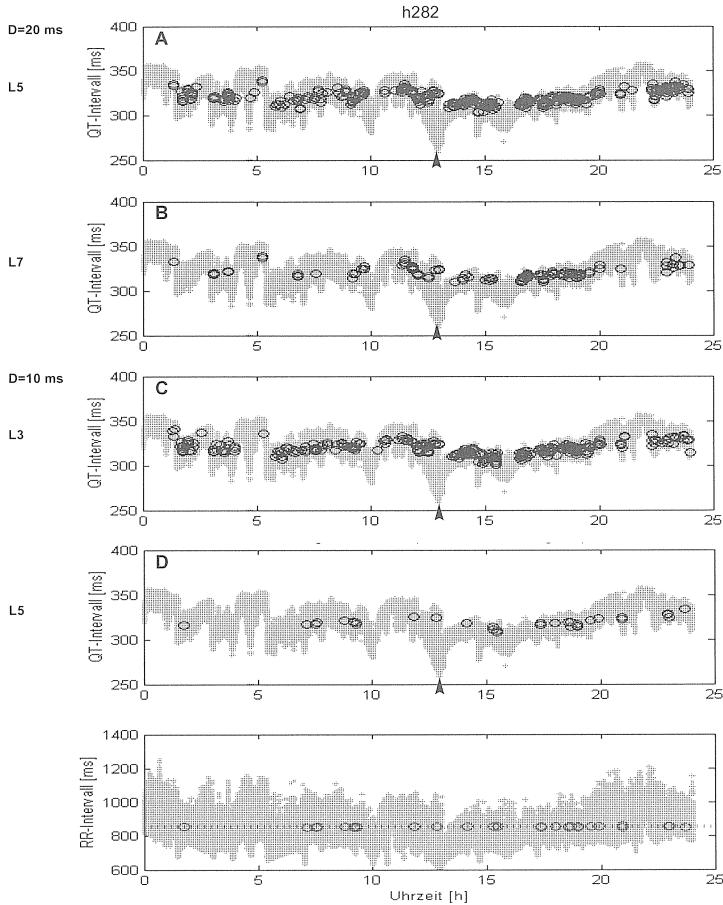


Abb. 46: A und B zeigen die glättende Wirkung auf den QT-Verlauf durch eine Verlängerung der RR-Ketten von 5 auf 7 (L5, L7). In C und D ist der glättende Effekt bei einer Intervallbreite von 10 ms und einer Verlängerung der RR-Kette von 3 auf 5 (L3, L5) dargestellt. Einige Spikes im QT-Verlauf (Pfeil) sind herzfrequenzbedingt. Die ausgewählten QT*-Intervalle folgen in ihrem Verlauf diesen Spikes nicht.

Bei allen drei Intervallbreiten (+/-3 ms, +/-5 ms, +/-10ms) und zunehmender RR-Kettenlänge tritt ein deutlich glättender Effekt auf den zeitlichen Verlauf der QT*-Intervalle auf. Für die statistische Betrachtung sollte die effektivste Intervallbreite ausgewählt werden.

Um dies zu beurteilen, wären Daten über die exakte Länge des „memory effects“ nötig. Hierzu sind bisher noch keine verlässlichen Untersuchungen durchgeführt worden. Schätzungen zufolge ist mit einem „Gedächtnis“ über ca. 10 Zykluslängen zu rechnen. In Tab.4 ist für die verschiedenen Intervallbreiten bzw. RR-Variabilitätsvorgaben die durchschnittliche Länge der hierbei auffindbaren RR-Ketten aufgeführt.

| OB-Gruppe | Mittlere Länge der RR-Folgen | PHT-Gruppe | Mittlere Länge der RR-Folgen |
|--------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|
| +/-10 ms-Intervall | 8.93 | +/-10 ms-Intervall | 10.43 |
| +/-5 ms-Intervall | 4.64 | +/-5 ms-Intervall | 7.57 |
| +/-3 ms-Intervall | 3.39 | +/-3 ms-Intervall | 4.14 |

Tab. 4: Einfluss der Intervallbreite auf die Länge der auffindbaren RR-Ketten.

Es zeigt sich, dass bei einer Intervallbreite von +/-10 ms, RR-Ketten mit einer durchschnittlichen Länge von ca. 9-10 Zyklen gefunden werden können. Dies entspricht der vermuteten Länge des „memory effect“. Zur Auswahl der QT**-Intervalle wurde im Weiteren deshalb für die RR-Intervalle eine Variabilität von +/-10 ms vorgegeben. Auf der Basis der hiermit bestimmten QT**-Intervalle wurden entsprechend dem vorausgegangenem Abschnitt Mittelwerte und Standardabweichungen sowie deren Tag-Nacht-Unterschiede berechnet

| | OB-Gruppe | PHT-Gruppe |
|---|-----------|------------|
| $\mu\text{QT}^{**}\text{-Tag (ms)}$ | 311.61 | 279.53 |
| $\mu\text{QT}^{**}\text{-Nacht (ms)}$ | 317.34 | 283.51 |
| $\Delta\mu\text{QT}^{**} \text{ (ms)}$ | 5.73 | 3.98 |
| $\sigma\text{QT}^{**}\text{-Tag (ms)}$ | 6.75 | 6.41 |
| $\sigma\text{QT}^{**}\text{-Nacht (ms)}$ | 5.74 | 9.73 |
| $\Delta\sigma\text{QT}^{**} \text{ (ms)}$ | -1.01 | 3.33 |

Tab. 5: Mittelwerte der „memory-effect“ bereinigten Parameter. (Basis QT**-Intervalle)

Es zeigt sich kein signifikanter tageszeitlicher Unterschied der mittleren QT**-Intervalllänge bei beiden Patientengruppen (Abb.47). Jedoch besteht in der Tag- wie in der Nachtphase ein deutlicher Trend zu kürzeren QT**-Intervallen ($p=0.069$ b.z.w. $p=0.088$) bei den Patienten der PHT-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe.

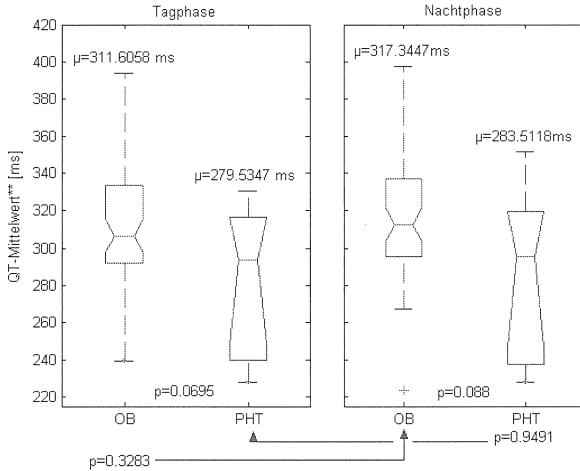


Abb. 47: Verteilung der QT-Mittelwerte** (μ_{QT}^{**}) in der PHT- und OB-Gruppe, jeweils für Tag- und Nachtphase getrennt dargestellt.

In der QT**-Dynamik zeichnet sich ein schwacher Trend zu kleineren Tag-Nacht-Unterschieden bei den Patienten der PHT-Gruppe ab ($p=0.229$).

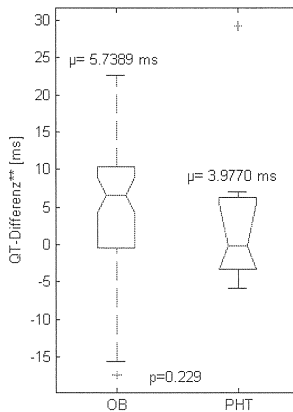


Abb. 48: Verteilung der Tag-Nacht-Differenzen der QT-Mittelwerte** ($\Delta\mu_{QT}^{**}$) in der PHT- und OB-Gruppe.

Ein Vergleich der Standardabweichungen als Maß der Variabilität zeigte zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb.49). Jedoch sind bei

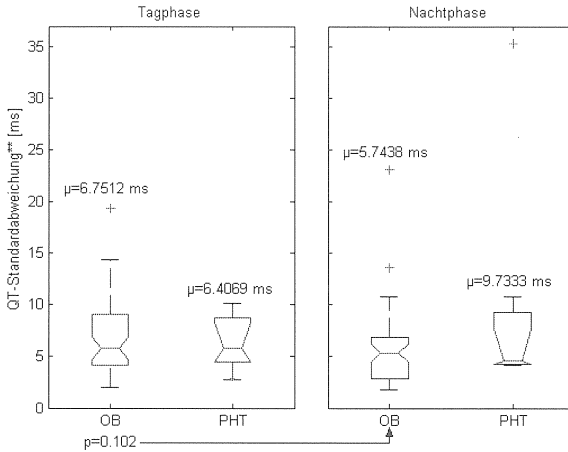


Abb. 49: Verteilung der QT-Standardabweichungen** ($\sigma_{QT^{**}}$) in der PHT- und OB-Gruppe, jeweils für Tag- und Nachtphase getrennt dargestellt.

den Patienten der OB-Gruppe die Tag-Nacht-Unterschiede deutlicher ausgeprägt ($p=0.102$).

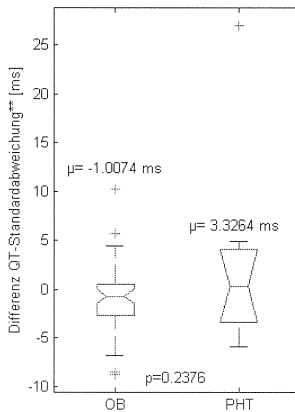


Abb. 50: Verteilung der Tag-Nacht-Differenzen der Standardabweichungen ($\Delta\sigma_{QT^{**}}$) in der PHT- und OB-Gruppe.

Der im vorangegangenen Abschnitt für QT*-Intervalle dargestellte Trend zu einem nächtlichen Variabilitätsanstieg in der PHT-Gruppe zeichnet sich in abgeschwächter Form auch für QT**-Intervalle ab (Abb.50, $p=0.2376$).

4. Diskussion

In den Tachogrammen (siehe 3.1) konnten Beispiele für eine autonome, von der Herzfrequenz unabhängige QT-Dynamik dargestellt werden. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass die für die Fragestellung relevanten Phänomene mit den Daten erfasst wurden. Ebenso war es möglich in den Daten Hysteresephänomene (siehe 3.2), die äußerst sensibel auf Rauscheffekte reagieren, nachzuweisen. Somit darf von einer qualitativ hochwertigen Auswertung der Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ausgegangen werden.

Es konnte im Weiteren ein Verfahren angewendet werden, das in den einzelnen Patientenfiles die Herzfrequenzabhängigkeit der QT-Dynamik korrigiert (siehe 3.3). Ebenso war es möglich, dieses Verfahren zu erweitern, um auch Effekte, die durch den „memory effect“ bedingt sind, zu korrigieren (siehe 3.4).

Durch eine Quantifizierung der tageszeitlichen Schwankung der QT-Dynamik (siehe 3.3 u. 3.4) konnte untersucht werden, ob sich hierin eine Möglichkeit der Risikostratifizierung findet. Eine befriedigende Differenzierung zwischen Hochrisikopatienten und Normalkollektiv war nicht möglich. Es zeichnete sich jedoch für Hochrisikopatienten ein Trend zu kleineren Tag-Nacht-Schwankungen der mittleren QT-Dauer und einem Fehlen der Nachtabenkung der QT-Variabilität ab.

4.1 Qualität der Ausgangsdaten

Sowohl die Komplexität in der QT-Dynamik als auch der Nachweis des Hysteresephänomens sind neben ihrer eigenständigen Bedeutung ein Qualitätsmerkmal des Auswertungsverfahrens.

4.1.1 Komplexität der QT-Dynamik

In den dargelegten Beispielen konnten qualitativ unterschiedlichste, von der Herzfrequenz unabhängige Modulationen der QT-Intervalle nachgewiesen wer-

den. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um Phänomene handelt, die vom vegetativen Nervensystem verursacht werden. Diese Modulationen traten in sämtlichen Fällen als kurzzeitige, vorübergehende Einflüsse auf und präsentierten sich nicht als periodisches Signal. Da sich in den frequenzkorrigierten QT-Intervallen (3.3 u. 3.4) im Tagesverlauf, d.h. zwischen Tag und Nacht, keine signifikanten Schwankungen nachweisen ließen, muß die Frage aufgeworfen werden, ob eine periodisch schwankende Aktivität des Sympathikus am Ventrikel in einem 12-Stunden-Rhythmus wirklich besteht. Es wäre ebenso denkbar, daß der relevante Einfluss des sympathischen Nervensystems sich in regulativen Einflüssen auf einer anderen, d.h. kürzeren oder längeren Zeitskala äußert.

Die Daten enthalten die für die Fragestellung relevanten autonomen Anteile und eine weitere Analyse ist daher sinnvoll. Der Verdacht, dass es sich bei den in den Tachogrammen dargestellten Phänomenen um Artefakte handelt, kann mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Einfluss von Artefakten würde sich als Rauschsignal präsentieren und nicht den beobachteten stetigen Verlauf der QT-Dynamik aufweisen.

4.1.2 Hysterese

*Hodges et al.*¹⁷ wiesen unter kontrollierten Bedingungen in Untersuchungen am Ergometer ebenfalls das Hysteresephänomen bei gesunden Probanden nach. In der vorliegenden Arbeit konnte in den Daten gewöhnlicher Holteraufzeichnungen das Hysteresephänomen nachgewiesen werden. Es war möglich, morphologische Eigenheiten der Hystereseschleifen in den unterschiedlichen Bereichen der Zykluslängen nachzuweisen. Wie vom physiologischen Modell vorhergesagt, fanden sich in den Hysteresedarstellungen bei kleinen Zykluslängen größere QT-Intervallunterschiede zwischen Akzelerations- und Dezelerationsphase. Diese Übereinstimmung zeigt, dass es sich bei den dargestellten Hystereseschleifen nicht um Artefakte handelt. Es muss vielmehr davon ausgegangen werden, dass die Daten nur von minimalen Rauscheffekten über-

lagert sind, da bereits Rauschsignale von nur wenigen Millisekunden Hysteresephänomene in den Daten unkenntlich machen würden. Das gesamte Verfahren zur Gewinnung der Zeitreihen weist somit eine hohe Qualität auf. Interpretiert man Frequenzanstiege als Testreize am Herzen, kann das Hysteresephänomen als Funktionsdiagnostik des Ventrikelmuskels aufgefasst werden. Parameter, die die morphologischen Eigenschaften der Hystereseschleifen quantifizieren, würden gezielte Untersuchungen unter dem Gesichtspunkt der Risikostratifizierung erlauben. Dem steht jedoch ein ausgesprochen kleiner Signal-Rausch-Abstand gegenüber, so dass hier auf eine Parametrisierung des Hysteresephänomens verzichtet wurde.

4.2 Darstellung und Parametrisierung der dynamischen QT-Phänomene

4.2.1 RR-QT-Maps

Graphische Analyse

Die graphischen Darstellungen der RR-QT-Maps zeigen unterschiedliche Variationen der tageszeitabhängig gefärbten Punktwolken. Auch wenn im Mittel (s.u.) die Darstellungen dem physiologischen Modell entsprechende Eigenschaften aufweisen, lassen sich beim einzelnen Individuum davon abweichende, ja sogar gegensätzliche Eigenschaften aufzeigen. So ist beispielsweise die mittlere QT-Dauer zwar im Normalfall nachts länger, doch lassen sich sowohl bei Patienten des Normalkollektivs (OB-Gruppe) wie bei Hochrisikopatienten in Tag- und Nachtphase annähernd identische QT*-Mittelwerte nachweisen (Abb. 33 u. 34). Die Frequenzabhängigkeit der QT-Intervalle ist physiologischerweise tags ausgeprägter als nachts. Daher sind die Fitgeraden in der Tagphase steiler. Doch konnten auch hier Beispiele für ein gegensätzliches Verhalten gefunden werden (Abb.35 u. 36). Diese qualitativen Beobachtungen wurden durch die Parametrisierung der Abbildungseigenschaften im Weiteren statistisch untersucht.

Effekt des Verfahrens auf die QT-Dynamik

Mit Hilfe der RR-QT-Maps wurde eine erste Herzfrequenzkorrektur der QT-Intervalle durchgeführt. Hierbei werden die QT-Intervalle auf eine Herzfrequenz normiert (Normfrequenz). Da diese Frequenz für jeden Patienten individuell gewählt wurde (siehe 2.4.3), beinhalten die Parameter μ_{QT^*} und σ_{QT^*} noch eine Frequenzabhängigkeit. Die Parameter, die die Dynamik, d.h. die Tag-Nacht-Schwankungen beschreiben ($\Delta\mu_{QT^*}$ u. $\Delta\sigma_{QT^*}$), sind davon jedoch weitgehend frei. Es war nicht möglich eine für alle Patienten identische Normfrequenz zu wählen, da keine Frequenz bei sämtlichen Patienten sowohl in Tag- wie Nachtphase in ausreichender Häufigkeit auftrat.

Der Vergleich von QT- mit QT*-Parametern ermöglicht es eine Aussage über den Einfluss des Auswahlverfahrens - d.h. des Verfahrens zur Frequenzkorrektur - auf die QT-Dynamik zu machen.

Da die Normfrequenz zwischen der durchschnittlichen Tages- und Nachtfrequenz liegt, fallen herzfrequenzbedingte, QT-verkürzende Einflüsse in der Tag- und entsprechende, QT-verlängernde Einflüsse der Nachtphase weg. Die QT*-Mittelwerte liegen nachts daher unter und tags entsprechend über den Mittelwerten der QT-Intervalle. Tag-Nacht-Unterschiede werden somit kleiner. Interessant ist der Vergleich der QT-Variabilität, denn diese erfasst neben den Schwankungen der autonomen Innervation am Ventrikel auch die Variabilität, die durch (verbliebene) Herzfrequenzeinflüsse verursacht wird.

Die Frequenzkorrektur sollte demnach eine Reduktion der Variabilität zur Folge haben. In den Ergebnissen spiegelt sich dies in einer für die QT*-Intervalle kleineren Standardabweichung wider.

| $1-\sigma_{QT^*}/\sigma_{QT}$ | OB-Gruppe | PHT-Gruppe |
|-------------------------------|-----------|------------|
| Tag | -54.4 % | -33.5 % |
| Nacht | -33.1 % | -12.6 % |

Tab. 6: Prozentuale Reduktion der Variabilität in den QT*-Intervallen gegenüber der Gesamtheit aller QT-Intervalle. Die Variabilität wird in der Tagphase stärker gesenkt als in der Nachtphase.

Da in der Tagphase aktivitätsbedingt stärkere Herzfrequenzschwankungen auftreten als nachts, ist der Effekt der Frequenzkorrektur - und damit die Reduktion der Variabilität - bei Tag deutlicher (Tab.6).

Interessanterweise bleiben die Unterschiede der Patientengruppen hinsichtlich der Variabilitätsschwankungen zwischen Tag- und Nachtphase erhalten.

Statistische Unterschiede zwischen den Patientengruppen

Vergleicht man nun die Patientengruppen (PHT u. OB), zeigt sich ein grenzwertig signifikanter (Tag $p=0.066$; Nacht $p=0.05$) Unterschied der QT*-Mittelwerte (μQT^*). Diese sind, in Übereinstimmung mit Untersuchungen, die eine Bazettkorrektur einsetzen ^{4, 9, 27, 35}, bei Hochrisikopatienten verkürzt. Wegen der verbliebenen Frequenzabhängigkeit in den Parametern μQT^* und σQT^* (s.o.) dürfen die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht als Besonderheiten in der autonomen Aktivität am Ventrikel interpretiert werden. Die QT*-Schwankungen zwischen Tag- und Nachtphase (ΔQT^*), welche die rein ventrikulären Effekte des Vegetativums erfassen, zeigen einen Trend ($p=0.14$) zu kleineren Werten für Hochrisikopatienten. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit vorausgegangenen Untersuchungen von Yi et al. ¹³ und kann als Zeichen für eine verminderte Schwingungsfähigkeit der vegetativen Innervation am Ventrikelmyokard im Tagesverlauf, d.h. in einem niederfrequenten ULF-Bereich, gewertet werden.

Ein umgekehrtes Bild präsentiert sich in der QT-Variabilität. In den Absolutwerten (σQT^* -Tag/Nacht) zeigten sich bei Hochrisikopatienten keine Auffälligkeiten. Jedoch zeichnete sich für Hochrisikopatienten ein Trend ($p=0.14$) zu einem Variabilitätsanstieg in der Nachtphase ($\Delta\sigma\text{QT}^*$) ab. Während beim Vergleichskollektiv (OB-Gruppe) die Variabilität in den Nachtstunden leicht absank (-0.9ms), wiesen die Patienten der PHT-Gruppe im Mittel einen Anstieg auf (+3.3ms). Der sympathische Stress am Ventrikel der Hochrisikopatienten fällt in der nächtlichen Ruhephase demnach nicht ab, obwohl sich das vegetative Gleichgewicht eigentlich auf die Seite des Parasympathikus verschieben sollte.

4.2.2 Korrektur des „memory effect“

Graphische Analyse

Mit Hilfe des zweiten Verfahrens wurde zusätzlich zur Herzfrequenz der Einfluß des „memory effect“ berücksichtigt. In den Abbildungen wird anschaulich deutlich, dass sich durch eine zunehmende, über mehrere Zykluslängen zurückreichende Korrektur des „memory effect“ der QT-Verlauf glättet. Demnach wirken auf das QT-Intervall durch das „Gedächtnis“ des Ventrikelmuskels mehrere vorausgehende Zykluslängen ein.

Dennoch zeichnet sich weiterhin eine von der Herzfrequenz unabhängige Dynamik ab. Diese zeigt sowohl Schwankungen auf Zeitskalen von mehreren Stunden als auch im Minutenbereich.

Effekt des Verfahrens auf die QT-Dynamik

Wie zuvor erläutert, ermöglicht der Vergleich der QT-Variabilität von QT*- und QT**-Intervallen, eine Aussage über den in den QT*-Intervallen noch enthaltenen Einfluß der Herzfrequenz. Denn die rein vegetativ bedingte QT-Variabilität wird durch das Verfahren zur Korrektur des „memory effect“ nicht tangiert.

| $1-\sigma_{QT^{**}}/\sigma_{QT^*}$ | OB-Gruppe | PHT-Gruppe |
|------------------------------------|-----------|------------|
| Tag | -7.8 % | -12.2 % |
| Nacht | -14.3 % | -10.9 % |

Tab. 7: Prozentuale Reduktion der Variabilität der QT**-Intervalle gegenüber den QT*-Intervallen.

Die Werte in Tab. 7 zeigen eine ca. zehnpromtente zusätzliche Reduktion der Variabilität durch die Korrektur des „memory effect“. Überraschenderweise ist der Effekt in der Nachtphase deutlicher ausgeprägt.

Es ist demnach für eine Frequenzkorrektur nicht ausreichend, nur die unmittelbar vorausgehende Zykluslänge zu berücksichtigen. Zumindest bei

Untersuchungen der Variabilität spielt der „memory effect“ eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

Trotzdem blieb der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen bez. der Tag-Nacht-Schwankung der Variabilität nach Korrektur des „memory effects“ weiter bestehen.

Aufgrund der unterschiedlichen Normfrequenzen (s.o.) gelten für die Parameter $\mu_{QT^{**}}$ und $\sigma_{QT^{**}}$ identische Einschränkungen wie im vorangegangenen Abschnitt, d.h., sie beinhalten noch eine Frequenzabhängigkeit und sind somit nicht geeignet Aussagen über rein ventrikuläre vegetative Eigenschaften zu machen. Wiederum sind die Parameter, die die Dynamik, d.h. die Tag-Nacht-Schwankungen beschreiben ($\Delta\mu_{QT^{**}}$ u. $\Delta\sigma_{QT^{**}}$), diejenigen, die einen Vergleich der Patientengruppen bezüglich Unterschieden in der autonomen ventrikulären Innervation erlauben.

Statistische Unterschiede zwischen den Patientengruppen

Vergleicht man die Patientengruppen, bleibt das Bild, das sich im vorangegangenen Abschnitt ergab, prinzipiell erhalten. Die Tag-Nacht-Schwankung der Mittelwerte ($\Delta\mu_{QT^{**}}$) zeigt einen Trend ($p=0.22$) zu kleineren Werten für Hochrisikopatienten, und deren Variabilität steigt in den Nachtstunden tendenziell an ($p=0.23$).

Durch die zusätzliche Korrektur des „memory effect“ zeichnen sich diese Trends gegenüber dem vorausgegangenen Abschnitt etwas schwächer ab. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine Berücksichtigung des „memory effect“ über mehr als 10 Zykluslängen die Unterschiede zwischen den Patientengruppen weiter verschwimmen.

Die Ergebnisse mahnen zur Vorsicht hinsichtlich einer Vernachlässigung des „memory effect“.

4.3 Auswahlbasierende versus modellbasierende Korrekturverfahren

Im Allgemeinen werden in Untersuchungen, die nach Unterschieden in der QT-Dynamik bei kardial erkrankten Patienten suchen, modellbasierende Verfahren zur Korrektur der Herzfrequenzabhängigkeit - z.B. die Bazettkorrekturformel - verwendet, die keine dynamische Komponente berücksichtigen.

Der zugrundeliegende Gedanke ist, dass Abweichungen von dem verwendeten Modell dem sympathischen Nervensystem zugeschrieben werden können. Allerdings wurden die Modelle zur Frequenzkorrektur in vivo am Patienten entwickelt und geeicht ^{24, 28, 35}. Hierbei ergibt sich jedoch das Problem, dass mittels eines Schrittmachers zwar die Herzfrequenz exakt kontrolliert werden kann und deren Einfluß auf die QT-Intervalle konstant gehalten wird, die variierende vegetativen Einflüsse jedoch weiter bestehen bleiben ³⁶. Die Modelle werden demnach anhand von Daten entwickelt und geeicht, die bereits vegetative Schwankungen beinhalten.

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass die Dynamik der Herzfrequenz - d.h. Variabilität und mittlere Herzfrequenz - bei Hochrisikopatienten signifikant verändert ist ^{12,15,27,30,32,33,42,59,65,68}. Es besteht daher die Gefahr, dass bei ungenügender Frequenzkorrektur der QT-Intervalle sich die Unterschiede in der Herzfrequenzdynamik auf die korrigierten QTc-Intervalle übertragen. Etwaige Auffälligkeiten in diesen QTc-Intervallen können dann jedoch nicht sicher vegetativen Eigenheiten der Patienten auf ventrikulärer Ebene zugeordnet werden, sondern sind lediglich eine Widerspiegelung von Besonderheiten der Herzfrequenzdynamik, d.h. von vegetativen Einflüssen auf Ebene des Sinusknotens. Stellt man beispielsweise der Untersuchung der frequenzkorri-

| | QT-Intervalle | QT*-Intervalle | QT**-Intervalle |
|-------------|---------------|----------------|-----------------|
| Tag | 302.89 ms | 308.09 ms | 306.05 ms |
| Nacht | 317.34 ms | 313.37 ms | 311.71 ms |
| Signifikanz | p=0.0135 | p=0.3505 | p=0.3132 |

Tab. 8: Tag-Nacht-Unterschiede der QT-Mittelwerte ($\mu_{QT}, \mu_{QT^*}, \mu_{QT^{**}}$) bei den unterschiedlichen Korrekturverfahren.

gierten QT* und QT**-Intervalle die nativen QT-Intervalle gegenüber, zeigt sich, daß sich Tag-Nacht-Unterschiede in den QT-Intervallen deutlicher widerspiegeln ($p=0.01$) als in den QT*- oder QT**-Intervallen (Tab.8).

Dies beruht jedoch nicht auf einer Schwäche der Verfahren, sondern ist dadurch bedingt, dass bei fehlender Frequenzkorrektur die in den Nachtstunden ohnehin verlängerten QT-Intervalle durch die gesenkte Grundfrequenz in den Nachtstunden zusätzlich verlängert werden bzw. dass entsprechend in der Tagphase die QT-Intervalle eine zusätzlich Verkürzung erfahren. Mit einem auswahlbasierenden Verfahren, wie es hier verwendet wurde, umgeht man die Notwendigkeit, ein physiologisches oder mathematisches Modell für die Herzfrequenzabhängigkeit der QT-Intervalle zu entwickeln und vermeidet die damit verbundenen Probleme. Der Preis hierfür ist ein Datenverlust, der durch die gezielte Auswahl spezieller QT-Intervalle entsteht und die Normierung auf eine nicht frei wählbare, patientenabhängige Herzfrequenz. Möchte man Aussagen über rein ventrikuläre Effekte des autonomen Nervensystems machen, ist man daher gezwungen, sich auf Parameter, die die Dynamik beim einzelnen Patienten beschreiben (wie beispielsweise $\Delta\mu_{QT^{**}}$ und $\Delta\sigma_{QT}$), zu stützen.

4.4 Limitationen

4.4.1 Patientenkollektiv

Auffallend ist die zum Zeitpunkt der Studie zurückhaltende Verordnung von β -Blockern nach Myokardinfarkt (20% - siehe Tab.1). Dieser Sachverhalt schränkt die Übertragbarkeit dieser Untersuchung auf die heutigen Verhältnisse ein, da eine deutliche Prognoseverbesserung für sämtliche Patienten unter β -Blockermedikation zu erwarten wäre.

Der Einfluß von β -Blockern auf die QT-Intervalle wird kontrovers diskutiert ^{38,50,36}. Für Sotalol ³⁸ konnte beispielsweise eine Verlängerung der frequenzunabhängigen QTc-Intervalle nachgewiesen werden, wohingegen für Propanolol kein

Einfluß nachweisbar war ³⁶. Da lediglich in der OB-Gruppe Patienten zu finden waren, die zum Zeitpunkt der Holteraufzeichnung einen β -Blocker einnahmen, kann eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse hin zu längeren QT-Intervallen nicht ausgeschlossen werden.

Da auch eine Neuropathie auf dem Boden eines Diabetes mellitus QT-Intervalle zu beeinflussen vermag, wäre eine homogenere Verteilung dieser Patienten in den beiden Patientengruppen wünschenswert gewesen.

Die insgesamt geringe Zahl an Patienten, die einen PHT erlitten, schränkt die Möglichkeit signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen nachzuweisen deutlich ein. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem größeren Patientenkollektiv die sich abzeichnenden Trends ein signifikantes Niveau erreicht hätten.

4.4.2 QT_{Apex} versus QT_{Ende} Messungen

Die Definition des QT-Intervalls als Zeitspanne von der Q-Zacke bis zum Apex der T-Welle ist zu einem gewissen Grad willkürlich und zweifellos ein Kritikpunkt dieser Untersuchung. Jedoch ist eine automatisierte Analyse der Langzeit-EKG-Aufzeichnungen mittels Mustererkennungsalgorithmen bestimmten Problemen unterworfen. So ist für die Mustererkennung eine exakte Bestimmung des Endes der T-Welle, speziell bei den qualitativ eher schlechten Holteraufzeichnungen mit schwankender Grundlinie, deutlich schwieriger, als die Bestimmung des Apex, der deutlich markanter und von Grundlinienschwankungen unabhängig ist. In einer Untersuchung an herzinsuffizienten Patienten wies Davey nach, daß lediglich durch Messung des QT_{Ende}-Intervalls eine Differenzierung zwischen Herzgesunden und Herzinsuffizienten möglich war, nicht jedoch mittels Messung der QT_{Apex}-Intervalle ⁷¹. Lediglich die Herzfrequenzabhängigkeit war sowohl für QT_{Ende}- wie QT_{Apex}-Intervalle nachweisbar. Die Arbeit Daveys läßt daher Zweifel entstehen, ob Untersuchungen des QT_{Apex}-Intervalls sinnvoll sind. Demgegenüber zeigte sich in einer Untersuchung von Merri et al. ⁵⁰ ein deutlicher Einfluß von β -Blockern auf die

Relation zwischen RR- und QT_{Apex}-Intervall. Dies ist ein Hinweis dafür, dass sich entgegen Daveys Aussage im QT_{Apex}-Intervall mehr widerspiegelt als lediglich die Herzfrequenzabhängigkeit. Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte eine herzfrequenzunabhängige Dynamik der QT_{Apex}-Intervalle aufgezeigt werden (3.3 und 3.4). Daveys Aussage ist somit nur beschränkt gültig. Möglicherweise spielt in Daveys Patientenkollektiv die mechanische Dehnung des Myokards im Rahmen der Herzinsuffizienz eine spezifische Rolle im Bezug auf die Morphologie der T-Welle. Studien, die tatsächlich QT_{Ende}-Intervalle bestimmen, vermessen diese in der Regel manuell und verwenden das Tangentenverfahren (Schnittpunkt der Tangenten an den absteigenden Schenkel der T-Welle mit der Grundlinie)⁹. Dieses Vorgehen ist sehr zeitaufwändig und kann so nur stichprobenweise eingesetzt werden. Sämtliche QT-Intervalle einer vollständigen Holteraufzeichnung auf diese Weise oder mit einem automatisierten Verfahren auszuwerten, wäre nicht realistisch. Zudem ist die Reproduzierbarkeit bei wechselnden Untersuchern nur eingeschränkt gegeben⁹.

Die absoluten Werte der QT-Intervalle sind in der vorliegenden Arbeit deutlich kürzer als in anderen Studien^{4, 9, 27, 35}. Dies wird durch die Bestimmung der QT_{Apex}-Intervalle anstelle der sonst üblichen QT_{Ende}-Intervalle bedingt. Die absoluten Unterschiede der QT-Intervalle zwischen Hochrisikopatienten (PHT-Gruppe) und dem Vergleichskollektiv (OB-Gruppe) entsprechen mit 20-30 ms dem in der Literatur beschriebenen Wert von ca. 25 ms.

4.4.3 Artefakte

Selbstverständlich treten trotz der aufwändigen Datenaufbereitung einzelne Artefakte auf (Abb. 30). Hierfür ist vor allem das Fehlen eines Filters für hohe Schlag-zu-Schlag-Abweichungen in den QT-Intervallen verantwortlich. Für die Schlag-zu-Schlag-Abweichungen von RR-Intervallen hat sich eine Toleranzgrenze von 15% etabliert. Eine entsprechende Grenze wird für QT-Intervalle bisher nicht angegeben, und ein zu großzügiger Einsatz birgt die Gefahr, auto-

me Effekte, die ja gerade nachgewiesen werden sollen, herauszufiltern.

Die Tachogramme und der Nachweis des Hysteresephänomens (siehe 4.1) zeigen, daß nur ein sehr kleiner Anteil der Artefakte durch die Filterverfahren nicht erfasst werden konnte.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Der plötzliche Herztod stellt eine besonders tragische Komplikation in der chronischen Phase nach einem Myokardinfarkt dar. Die Forschungsergebnisse der letzten zehn Jahre haben gezeigt, dass an der Pathogenese des plötzlichen Herztods das vegetative Nervensystem maßgeblich beteiligt ist. Es wurden daher verschiedenste Ansätze verfolgt, Parameter zu definieren, die die autonome Innervation am Herzen eines Patienten nach Myokardinfarkt abbilden, um mit deren Hilfe das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, abzuschätzen. Die Dynamik der QT-Intervalle, die neben der Herzfrequenz entscheidend vom Vegetativum bestimmt wird, ist hierfür im Prinzip gut geeignet, da sie die autonome Innervation auf ventrikulärer Ebene erfasst.

Mit der Absicht, Besonderheiten in dieser Dynamik bei Hochrisikopatienten nachzuweisen, wurden in der vorliegenden Arbeit Parameter entwickelt, die verschiedene Aspekte der QT-Dynamik erfassen.

Das untersuchte Patientenkollektiv bildet eine „matched pair“ Stichprobe der SIAM-Studie, die bei Myokardinfarktpatienten nach Lysetherapie das follow-up untersuchte. Von sämtlichen Patienten lag ein in den ersten zehn Tagen nach Myokardinfarkt abgeleitetes Langzeit-EKG vor. Einige Patienten erlitten während des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren einen plötzlichen Herztod und konnten somit im Nachhinein als Hochrisikopatienten klassifiziert werden.

Durch ein automatisiertes Verfahren wurden die T-Wellen, Q- und R-Zacken in den Langzeit-EKG-Aufzeichnungen identifiziert und so korrespondierende QT- und RR-Intervalle auf Schlag-zu-Schlag Basis bestimmt. Die Qualität dieses automatischen Auswertungsverfahrens war so gut, dass in den gewonnenen Daten

sogar das rauschempfindliche Hysteresephänomen nachweisbar war. Exemplarisch wurden QT-Intervall und entsprechende RR-Zykluslänge einander in Form von Tachogrammausschnitten gegenübergestellt. Hierbei zeigte sich neben dem erwartungsgemäß gleichsinnigen Verlauf beider Tachogrammspuren in zahlreichen Ausschnitten eine QT-Dynamik ohne Bezug zur Herzfrequenz. Diese Phänomene lassen sich nur durch vegetative Einflüsse erklären.

Um für eine weitere quantitative Untersuchung den rein vegetativen Anteil in der QT-Dynamik zu isolieren, musste der Einfluss der Herzfrequenz so weit als möglich ausgeblendet werden. Hierfür konnte eine Methode weiterentwickelt werden, die ohne eine konkrete Modellvorstellung über den Zusammenhang zwischen QT-Intervall und Herzfrequenz auskommt. In einem Auswahlverfahren wurden Langzeit-EKG-Abschnitte mit über mehrere Herzschläge konstanter und identischer Herzfrequenz aufgesucht, um die unmittelbar folgenden QT-Intervalle zur weiteren Untersuchung zu verwenden. So war es möglich, sowohl den Einfluss der unmittelbar dem QT-Intervall vorausgehenden Zykluslänge als auch dynamische Effekte der Herzfrequenz über mehrere vorausgehende Zykluslängen, die durch den sogenannten „memory effect“ vermittelt werden, auszublenden. Wie sich in der weiteren Untersuchung zeigte, können autonome Effekte wie beispielsweise die tageszeitliche Dynamik mit diesem Verfahren dargestellt werden. Somit können die korrigierten QT-Intervalle als quantitatives Maß für die vegetative Innervation am Ventrikel aufgefaßt werden.

Eine Analyse der vegetativen Innervation am Ventrikelmyokard wies eine Dynamik auf unterschiedlichsten Zeitskalen, sowohl im Sekunden- (HF u. LF), Minuten- (VLF u. ULF) wie auch im Stundenbereich (ULF) auf. Das vegetative Nervensystem vermag demnach sehr differenziert die elektrophysiologischen Eigenschaften des Ventrikelmyokards zu beeinflussen.

Unter der Annahme, dass bei Hochrisikopatienten hier Besonderheiten nachweisbar sind, wurden Parameter zur Quantifizierung der niederfrequenten (ULF) Dynamik eingeführt. Diese Parameter erfassten die Schwankungen der Mittelwerte und Variabilität zwischen Wach- und Schlafphase. Im

Vergleichskollektiv zeigte sich erwartungsgemäß eine Verlängerung der QT-Intervalle (+5,7 +/- 6,3ms; p=0,32) und ein Variabilitätsabfall (-1,01 +/- 3,3ms; p=0,10) in den Nachtstunden. Bei Hochrisikopatienten hingegen war keine signifikante nächtliche Verlängerung der QT-Intervalle nachweisbar (+3,98 +/- 8,1ms; p=0,95) und es zeigte sich kein Variabilitätsabfall (+3,32 +/- 11,0ms; p=0,90).

Die Unterschiede zwischen Hochrisikopatienten und dem Vergleichskollektiv konnten jedoch weder bez. der Mittelwerte (p=0,23) noch bez. der Variabilität (p=0,24) ein signifikantes Niveau erreichen. Es bleibt zu prüfen, ob durch eine größere Patientenzahl eine Signifikanz erreicht werden kann.

Ob eine quantitative Analyse in anderen Frequenzbereichen möglicherweise weitere Besonderheiten bei Hochrisikopatienten aufdecken kann, bleibt ebenso weiteren Untersuchungen vorbehalten. Mit Verfahren wie der Fourier- oder Waveletanalyse^{13, 52} wäre dies prinzipiell möglich. Daß dies erfolversprechend sein kann, zeigte sich bereits in den Untersuchungen von Herzfrequenzvariabilität und anderen physiologischen Phänomenen^{34, 85}.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit einem so kostengünstigen und einfachen Verfahren wie der Holteraufzeichnung und einer anschließenden, wenn auch sehr zeitaufwendigen Analyse der QT-Intervalle Einblicke in die vegetative Innervation des Ventrikels möglich sind. Es bleibt zu wünschen, dass hierdurch in Zukunft eine effektivere Risikoabschätzung für Infarktpatienten möglich sein wird.

5. Anhang

A1 Medizinische Patientendaten

Geschlecht: Männlich (m), weiblich (w).

Diabetes: Bestehender Diabetes mellitus bei Eingangsuntersuchung.

Vorinfarkt: Gab es ein vorausgehendes Infarktereignis vor dem zum Studieneinschluß führenden Infarkt.

Infarktlokalisierung: Lokalisation des Infarkts der zum Studieneinschluß führte.

EF: Ejektionsfraktion in Ruhe nach dem zum Studieneinschluß führenden Infarkt.

β-Blocker: Wurde zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung ein β-Blocker eingenommen.

Todesart: plötzlicher Herztod (PHT), kardialer Tod (KT) oder nicht kardialer Tod (NKT). Die Zahl in

Klammern gibt den Abstand des Todes zum Infarktereignis in Tagen an.

Beobachtungsdauer: Dauer des medizinischen Nachbeobachtung.

| SIAM-Nr. | Geschlecht | Alter (Jahre) | Diabetes | Vorinfarkt | Infarkt-lokalisierung | EF (%) | β-Blocker | Todesart (nach Tagen) | Beobachtungsdauer (Tage) |
|----------|------------|---------------|----------|------------|-----------------------|--------|-----------|-----------------------|--------------------------|
| 1 | m | 50,75 | n | n | VWI | 50 | n | | 1485 |
| 3 | m | 71,76 | n | n | VWI | | n | NKT (33) | 33 |
| 4 | m | 58,32 | n | n | HWI | 44 | n | | 1481 |
| 13 | m | 68,63 | n | n | HWI | 58 | n | | 1467 |
| 20 | m | 58,25 | n | j | HWI | 36 | n | | 1454 |
| 25 | m | 48,51 | n | n | VWI | 35 | j | | 1441 |
| 26 | w | 68,26 | n | n | HWI | | n | | 1440 |
| 27 | w | 49,3 | n | n | HWI | 66 | n | | 406 |
| 29 | m | 40,78 | n | n | HWI | | n | PHT (63) | 63 |
| 30 | m | 58,28 | n | j | HWI | 60 | n | | 1430 |
| 31 | m | 70,38 | n | n | HWI | 66 | n | | 1429 |
| 36 | m | 47,56 | n | n | HWI | 49 | n | | 1424 |
| 38 | m | 72,38 | n | j | HWI | 47 | n | NKT (875) | 875 |
| 42 | m | 57,21 | n | n | HWI | 56 | n | | 1409 |
| 43 | m | 66,7 | n | n | VWI | 27 | n | PHT (238) | 238 |
| 46 | m | 59,16 | n | n | HWI | 60 | n | | 1405 |
| 47 | m | 63,79 | n | n | HWI | 60 | n | | 1397 |
| 48 | m | 63,29 | n | j | VWI | 54 | j | | 1397 |
| 50 | w | 64,12 | n | j | HWI | | n | PHT (1358) | 1358 |
| 52 | m | 71,84 | n | n | HWI | 54 | j | | 1392 |
| 62 | m | 64,57 | n | n | HWI | 53 | n | | 1383 |
| 66 | m | 58,25 | n | j | VWI | 38 | j | | 1380 |
| 68 | m | 47,18 | n | n | VWI | 54 | n | | 1374 |
| 75 | m | 46,01 | n | n | HWI | 44 | j | | 1365 |
| 77 | m | 59,27 | n | j | VWI | | n | | 1363 |
| 92 | m | 56,09 | n | n | VWI | 27 | j | | 1334 |
| 103 | m | 61,72 | n | j | VWI | 20 | n | KT (330) | 330 |
| 105 | m | 55,98 | n | n | HWI | 75 | j | | 1319 |
| 114 | w | 59,34 | n | n | VWI | 48 | n | | 1310 |
| 119 | m | 56,57 | n | n | HWI | 59 | j | | 1361 |
| 121 | m | 73,95 | n | n | HWI | 55 | n | KT (208) | 208 |
| 125 | w | 70,45 | n | n | HWI | 52 | n | | 1294 |
| 129 | m | 69,56 | n | j | HWI | | n | | 1292 |
| 130 | m | 62,4 | n | n | HWI | 53 | j | | 1284 |
| 133 | w | 65,21 | j | n | HWI | 64 | n | | 1281 |
| 137 | m | 70,22 | n | n | VWI | 40 | n | | 1277 |
| 140 | m | 60,78 | n | n | HWI | 46 | j | | 1275 |

| SIAM-Nr. | Geschlecht | Alter (Jahre) | Diabetes | Vorinfarkt | Infarkt-lokalisierung | EF (%) | β-Blocker | Todesart (nach Tagen) | Beobachtungsdauer (Tage) |
|----------|------------|---------------|----------|------------|-----------------------|--------|-----------|-----------------------|--------------------------|
| 146 | m | 65,54 | n | n | HWI | 51 | n | | 1271 |
| 149 | m | 58,44 | n | n | HWI | 45 | n | | 1261 |
| 153 | w | 69,7 | j | n | HWI | 45 | n | NKT (82) | 82 |
| 170 | m | 49,88 | j | n | VWI | 48 | n | KT (440) | 440 |
| 190 | m | 43,45 | n | j | HWI | 51 | n | | 420 |
| 212 | m | 61,23 | n | n | HWI | 56 | n | | 661 |
| 213 | m | 57,58 | n | n | VWI | 23 | n | PHT (913) | 913 |
| 217 | m | 62,66 | n | n | VWI | 11 | n | | 1150 |
| 227 | m | 64,41 | n | j | HWI | | n | PHT (694) | 694 |
| 239 | m | 63,88 | n | j | VWI | 27 | n | | 1110 |
| 252 | m | 70,55 | n | j | HWI | 44 | j | | 1150 |
| 260 | m | 60,19 | n | n | HWI | 51 | n | | 1075 |
| 263 | m | 59,9 | n | n | HWI | 59 | n | PHT (349) | 349 |
| 266 | m | 55,19 | n | n | HWI | 40 | j | | 1061 |
| 267 | m | 55,73 | n | n | VWI | 37 | n | | 1061 |
| 272 | | | | | | | | | |
| 273 | m | 67,24 | n | n | VWI | 18 | n | | 1111 |
| 276 | w | 59,86 | j | n | VWI | 62 | j | | 1110 |
| 282 | | | | | | | | | |
| 283 | m | 54,18 | n | n | HWI | 46 | n | | 1038 |
| 284 | w | 73,59 | j | n | VWI | 49 | n | | 1036 |
| 287 | m | 71,7 | n | n | HWI | 58 | n | | 1031 |
| 292 | m | 58,76 | n | n | VWI | 34 | n | | 1086 |
| 295 | m | 55,78 | n | n | VWI | 43 | n | | 1081 |
| 311 | m | 59,08 | n | n | HWI | 45 | n | | 975 |
| 337 | m | 69,97 | n | n | HWI | 58 | n | | 909 |
| 341 | m | 58,13 | n | n | VWI | 45 | n | | 897 |
| 347 | w | 69,93 | n | n | VWI | 12 | n | PHT (30) | 30 |
| 351 | w | 64,56 | n | n | HWI | 54 | j | | 884 |
| 365 | m | 62,81 | n | n | HWI | 58 | n | | 859 |
| 389 | | | | | | | | | |
| 402 | m | 73,46 | n | j | VWI | 11 | n | KT (300) | 300 |
| 408 | | | | | | | | | |

A2 Informationen über Datenfiles

Aufnahmedauer: Tatsächliche Länge der Aufzeichnung mit verwertbarem EKG-Signal.

Tracks: Anzahl der erfolgreich aufgezeichneten Kanäle in der Langzeit-EKG-Untersuchung.

Qualität: Anteil der verbliebenen Filelänge nach Herausfilterung der unsicher erkannten QRS-Komplexe.

| SIAM-Nr. | Datum | Aufnahmedauer (h) | Tracks | Qualität QQ (Anteil) | Qualität QA (Anteil) |
|----------|-----------|-------------------|--------|----------------------|----------------------|
| 1 | 02-Mrz-90 | 23,8 | 1 | 1,00 | 0,85 |
| 3 | 05-Mrz-90 | 25,6 | 2 | 0,94 | 0,97 |
| 4 | 06-Mrz-90 | 25,0 | 2 | 0,96 | 0,98 |
| 13 | 23-Mrz-90 | 23,8 | 2 | 0,88 | 0,91 |
| 20 | 05-Apr-90 | 23,4 | 2 | 0,97 | 0,99 |
| 25 | 17-Apr-90 | 24,7 | 1 | 0,97 | 0,97 |
| 26 | 19-Apr-90 | 26,8 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 27 | 19-Apr-90 | 19,0 | 2 | 1,00 | 0,98 |
| 29 | 06-Apr-90 | 24,6 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 30 | 30-Apr-90 | 25,3 | 2 | 0,97 | 0,98 |

| SIAM-Nr. | Datum | Aufnahmedauer (h) | Tracks | Qualität QQ (Anteil) | Qualität QA (Anteil) |
|----------|-----------|-------------------|--------|----------------------|----------------------|
| 31 | 26-Apr-90 | 23,9 | 2 | 0,87 | 0,98 |
| 36 | 04-Mai-90 | 21,1 | 2 | 0,96 | 0,95 |
| 38 | 08-Mai-90 | 23,5 | 2 | 0,95 | 0,58 |
| 42 | 15-Mai-90 | 21,8 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 43 | 17-Mai-90 | 14,8 | 2 | 0,39 | 0,43 |
| 46 | 25-Mai-90 | 22,7 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 47 | 25-Mai-90 | 23,0 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 48 | 29-Mai-90 | 25,5 | 2 | 0,99 | 1,00 |
| 50 | 31-Mai-90 | 25,4 | 2 | 0,40 | 0,50 |
| 52 | 01-Jun-90 | 22,9 | 2 | 0,93 | 0,99 |
| 62 | 12-Jun-90 | 19,6 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 66 | 19-Jun-90 | 22,7 | 2 | 0,98 | 0,98 |
| 68 | 21-Jun-90 | 17,4 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 75 | 29-Jun-90 | 23,3 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 77 | 03-Jul-90 | 21,9 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 92 | 02-Aug-90 | 97,6 | 2 | 1,00 | 0,99 |
| 103 | 17-Aug-90 | 25,2 | 2 | 0,85 | 0,86 |
| 105 | 20-Aug-90 | 23,9 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 114 | 28-Aug-90 | 23,7 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 119 | 04-Sep-90 | 22,4 | 2 | 0,97 | 0,98 |
| 121 | 08-Sep-90 | 23,5 | 2 | 0,99 | 0,38 |
| 125 | 11-Sep-90 | 22,3 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 129 | 18-Sep-90 | 16,7 | 2 | 0,97 | 0,98 |
| 130 | 20-Sep-90 | 23,2 | 2 | 0,99 | 0,98 |
| 133 | 28-Sep-90 | 23,8 | 1 | 0,99 | 0,99 |
| 137 | 27-Sep-90 | 23,3 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 140 | 04-Apr-90 | 23,3 | 1 | 0,98 | 0,90 |
| 146 | 11-Okt-90 | 18,9 | 1 | 0,99 | 0,99 |
| 149 | 15-Okt-90 | 23,1 | 2 | 0,96 | 0,97 |
| 153 | 25-Okt-90 | 22,6 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 170 | 04-Dez-90 | 18,5 | 2 | 0,98 | 0,98 |
| 190 | 27-Dez-90 | 22,8 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 212 | 25-Jan-91 | 19,3 | 2 | 0,99 | 1,00 |
| 213 | 29-Jan-91 | 21,8 | 2 | 0,92 | 0,88 |
| 217 | 01-Feb-91 | 22,9 | 2 | 0,99 | 1,00 |
| 227 | 21-Feb-91 | 23,5 | 2 | 0,96 | 0,84 |
| 239 | 14-Mrz-91 | 21,0 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 252 | 04-Apr-91 | 22,6 | 2 | 0,97 | 0,98 |
| 260 | 19-Apr-91 | 23,2 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 263 | 22-Apr-91 | 24,4 | 2 | 0,83 | 0,86 |
| 266 | 30-Apr-91 | 18,1 | 2 | 0,99 | 0,99 |
| 267 | 25-Apr-91 | 21,8 | 2 | 1,00 | 0,99 |
| 272 | | 18,4 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 273 | 10-Mai-91 | 19,7 | 2 | 0,90 | 0,99 |
| 276 | 14-Mai-91 | 22,1 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 282 | | 24,5 | 2 | 0,99 | 1,00 |
| 283 | 24-Mai-91 | 22,2 | 2 | 0,95 | 0,96 |
| 284 | 27-Mai-91 | 23,2 | 2 | 0,99 | 1,00 |
| 287 | 04-Jun-91 | 24,9 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 292 | 07-Jun-91 | 22,7 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 295 | 13-Jun-91 | 20,3 | 2 | 0,88 | 0,92 |
| 311 | 23-Jul-91 | 24,6 | 2 | 0,99 | 0,99 |

| SIAM-Nr. | Datum | Aufnahmedauer (h) | Tracks | Qualität QQ (Anteil) | Qualität QA (Anteil) |
|----------|-----------|-------------------|--------|----------------------|----------------------|
| 337 | 01-Okt-91 | 19,1 | 2 | 0,98 | 0,99 |
| 341 | 11-Okt-91 | 20,8 | 2 | 1,00 | 1,00 |
| 347 | 18-Okt-91 | 22,1 | 2 | 0,75 | 0,83 |
| 351 | 28-Okt-91 | 20,0 | 2 | 0,98 | 0,98 |
| 365 | 18-Nov-91 | 23,4 | 2 | 0,71 | 0,82 |
| 389 | | 20,3 | 2 | 0,66 | 0,73 |
| 402 | 11-Feb-92 | 18,9 | 1 | 0,89 | 0,92 |
| 408 | | 24,6 | 2 | 0,97 | 0,99 |

A3 RR-Qt-Maps

μ QT-Tag/Nacht: Mittelwert sämtlicher QT-Intervalle in der Tag- und Nachtphase.

σ QT-Tag/Nacht: Standardabweichung sämtlicher QT-Intervalle in der Tag- und Nachtphase.

μ QT*-Tag/Nacht: Mittelwert der QT-Intervalle deren vorausgehende Zykluslängen sich maximal um 20ms unterscheiden. Berechnet für Tag- und Nachtphase.

σ QT*-Tag/Nacht: Standardabweichung der QT-Intervalle deren vorausgehende Zykluslängen sich maximal um 20ms unterscheiden. Berechnet für Tag- und Nachtphase.

| SIAM-Nr. | μ QT-Tag (ms) | μ QT-Nacht (ms) | σ QT-Tag (ms) | σ QT-Nacht (ms) | μ QT*-Tag (ms) | μ QT*-Nacht (ms) | σ QT*-Tag (ms) | σ QT*-Nacht (ms) |
|----------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1 | 261,3328 | 283,743 | 15,3526 | 15,9225 | 270,5261 | 276,6068 | 9,3468 | 20,1571 |
| 3 | 285,6656 | 297,2363 | 9,6226 | 5,4019 | 291,654 | 291,4946 | 4,2241 | 5,4123 |
| 4 | 318,6237 | 317,1026 | 11,368 | 9,6302 | 318,6707 | 316,2351 | 6,3316 | 5,3087 |
| 13 | 306,5515 | 309,874 | 10,2221 | 8,062 | 307,6013 | 309,379 | 5,3208 | 5,0968 |
| 20 | 235,2911 | 222,8624 | 15,7236 | 13,6106 | 231,5125 | 221,7051 | 12,616 | 6,0634 |
| 25 | 324,2834 | 356,0543 | 16,3383 | 20,1676 | 333,0582 | 348,015 | 9,1549 | 9,4242 |
| 26 | 351,6259 | 391,603 | 20,3343 | 17,6659 | 364,9901 | 378,9576 | 7,7443 | 6,5724 |
| 27 | 312,6261 | 335,8226 | 17,1825 | 6,9101 | 320,5861 | 332,8322 | 6,483 | 4,5479 |
| 29 | 293,4827 | 309,0008 | 15,6357 | 10,2925 | 303,6473 | 300,0283 | 10,1173 | 6,2825 |
| 30 | 342,9602 | 338,4913 | 18,2892 | 12,5994 | 347,0399 | 340,6871 | 7,9738 | 7,4952 |
| 31 | 265,3796 | 302,0226 | 15,1663 | 12,0858 | 276,6531 | 292,5848 | 6,453 | 8,1085 |
| 36 | 289,3939 | 309,7603 | 15,8138 | 11,6794 | 295,9405 | 301,9618 | 7,8462 | 6,7149 |
| 38 | 272,4084 | 292,6323 | 11,7991 | 9,6 | 276,8368 | 284,4144 | 8,8133 | 6,3567 |
| 42 | 264,5735 | 294,4707 | 5,7035 | 7,5253 | 271,1419 | 286,0569 | 4,6573 | 5,4178 |
| 43 | 241,5169 | 232,9319 | 19,1631 | 9,2438 | 234,9105 | 233,487 | 6,1444 | 7,3993 |
| 46 | 281,9656 | 300,9087 | 16,6918 | 9,7175 | 294,0307 | 293,0024 | 4,8184 | 7,9936 |
| 47 | 340,8083 | 355,596 | 16,4105 | 11,4072 | 347,3898 | 352,3991 | 7,3942 | 5,3313 |
| 48 | 405,2973 | 392,8177 | 22,3878 | 15,9974 | 402,6791 | 394,5943 | 13,2306 | 7,2259 |
| 50 | 295,4514 | 298,4244 | 6,5353 | 5,7935 | 294,1812 | 298,0631 | 5,9332 | 5,3425 |
| 52 | 335,3549 | 336,6888 | 7,8142 | 10,9221 | 337,2409 | 336,9953 | 5,097 | 3,7837 |
| 62 | 295,9044 | 312,9713 | 9,1072 | 7,3912 | 301,7574 | 308,474 | 4,9416 | 6,0077 |
| 66 | 303,7592 | 302,2113 | 12,2219 | 10,5184 | 304,3194 | 305,0445 | 7,6608 | 4,2847 |
| 68 | 302,1529 | 311,9558 | 11,1149 | 9,5723 | 307,5309 | 309,8354 | 4,5471 | 5,1816 |
| 75 | 315,2644 | 359,8192 | 12,4704 | 10,3919 | 331,5879 | 346,9616 | 5,6302 | 6,8662 |
| 77 | 308,816 | 333,1314 | 10,061 | 14,5453 | 316,5042 | 323,5839 | 4,6403 | 9,1684 |
| 103 | 203,8183 | 204,8518 | 9,0557 | 9,111 | 205,6539 | 201,6765 | 9,0349 | 7,2799 |
| 105 | 337,5546 | 368,0609 | 12,5186 | 6,4228 | 351,6488 | 363,5232 | 11,491 | 6,8007 |
| 114 | 309,7491 | 323,5418 | 15,0768 | 6,462 | 311,8439 | 320,8902 | 6,3987 | 4,1993 |

| SIAM-Nr. | μ QT-Tag (ms) | μ QT-Nacht (ms) | σ QT-Tag (ms) | σ QT-Nacht (ms) | μ QT*-Tag (ms) | μ QT*-Nacht (ms) | σ QT*-Tag (ms) | σ QT*-Nacht (ms) |
|----------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 119 | 338,958 | 361,3067 | 21,9971 | 14,3284 | 344,0335 | 354,2197 | 12,8401 | 7,8374 |
| 121 | 267,7003 | 280,2636 | 12,7553 | 9,3104 | 261,7896 | 268,1814 | 7,8143 | 10,4565 |
| 125 | 295,3377 | 300,2467 | 11,6749 | 8,3005 | 298,3315 | 297,5606 | 12,3751 | 9,3243 |
| 129 | 341,3176 | 326,8483 | 9,442 | 11,4531 | 341,4543 | 329,5394 | 9,1966 | 10,5264 |
| 130 | 350,6104 | 352,2627 | 11,1725 | 8,0548 | 351,1805 | 350,9439 | 7,0063 | 4,4989 |
| 133 | 297,5838 | 304,0811 | 6,9676 | 3,6558 | 300,9678 | 301,8314 | 4,7805 | 3,1638 |
| 137 | 285,1269 | 300,6122 | 8,0688 | 7,6379 | 292,638 | 294,1032 | 5,91 | 4,3575 |
| 140 | 295,2723 | 305,576 | 13,7812 | 27,8843 | 299,9149 | 297,8983 | 17,4051 | 31,563 |
| 146 | 249,8782 | 287,7125 | 22,3597 | 9,7515 | 265,7764 | 280,1831 | 14,8458 | 10,8062 |
| 149 | 274,1735 | 279,4894 | 14,543 | 10,3821 | 276,496 | 279,1117 | 4,7003 | 3,6485 |
| 153 | 268,8377 | 282,1686 | 9,6677 | 7,4915 | 269,0021 | 279,0431 | 5,3608 | 5,9777 |
| 190 | 270,3339 | 266,8069 | 8,6819 | 7,2056 | 270,8133 | 268,1191 | 4,6978 | 5,0972 |
| 212 | 309,1363 | 324,7943 | 12,0707 | 5,5487 | 312,6921 | 323,6783 | 6,7731 | 4,2685 |
| 217 | 298,8513 | 318,3123 | 13,1137 | 12,3175 | 303,2103 | 311,5015 | 6,4767 | 6,6472 |
| 227 | 235,1952 | 238,6841 | 9,3088 | 12,6754 | 238,9551 | 242,0624 | 10,187 | 12,8351 |
| 239 | 331,3643 | 316,1338 | 23,8596 | 12,1663 | 331,2833 | 321,7112 | 19,5097 | 7,0584 |
| 252 | 340,6327 | 362,4316 | 9,4437 | 5,3497 | 346,2658 | 360,3409 | 4,6677 | 5,6419 |
| 260 | 304,2356 | 326,2476 | 8,8918 | 8,365 | 307,6171 | 323,246 | 6,1694 | 5,6295 |
| 263 | 318,7477 | 360,508 | 10,2666 | 7,6506 | 325,9697 | 355,0823 | 6,141 | 7,5104 |
| 266 | 332,9006 | 362,1709 | 9,77 | 7,6328 | 336,4032 | 360,4275 | 5,6699 | 6,3409 |
| 267 | 256,979 | 276,8402 | 7,1997 | 6,6763 | 262,9228 | 272,9023 | 4,1496 | 6,8181 |
| 273 | 300,4875 | 318,3121 | 16,4286 | 10,7272 | 307,1631 | 316,4494 | 9,2017 | 7,8143 |
| 276 | 321,844 | 325,199 | 17,9324 | 17,0189 | 320,6221 | 327,2509 | 8,5483 | 7,7235 |
| 283 | 355,6698 | 376,8063 | 24,4671 | 13,2967 | 366,0836 | 371,2616 | 16,5734 | 10,0054 |
| 284 | 278,6454 | 293,4122 | 17,3946 | 3,4768 | 284,1435 | 291,7767 | 7,163 | 2,4961 |
| 287 | 314,9371 | 331,2727 | 10,1846 | 8,7928 | 317,2666 | 329,1398 | 8,3234 | 6,7839 |
| 292 | 286,0805 | 318,9318 | 17,4294 | 11,3538 | 298,4581 | 309,0465 | 5,606 | 6,7093 |
| 295 | 308,9963 | 311,8684 | 8,372 | 3,9905 | 307,2642 | 313,1649 | 3,5532 | 3,0725 |
| 311 | 285,5593 | 310,3759 | 6,5748 | 5,3251 | 293,0185 | 304,4173 | 3,2692 | 3,6335 |
| 337 | 313,1234 | 331,0902 | 9,8601 | 17,0856 | 316,2938 | 319,8921 | 7,7101 | 12,0149 |
| 341 | 296,4222 | 309,8194 | 14,3265 | 15,1201 | 302,9319 | 307,858 | 7,8891 | 7,5759 |
| 347 | 228,0581 | 229,6786 | 7,5707 | 7,2429 | 228,4741 | 228,0656 | 5,6625 | 4,986 |
| 351 | 311,2979 | 338,041 | 43,9814 | 18,7078 | 333,4185 | 326,8 | 9,9533 | 8,9664 |
| 365 | 283,324 | 292,9252 | 13,5696 | 10,1535 | 287,7258 | 290,8993 | 7,0741 | 5,6392 |
| 402 | 382,1341 | 407,0625 | 25,2408 | 6,7753 | 400,9739 | 401,0024 | 4,7737 | 5,239 |
| 408 | 323,3209 | 340,1333 | 13,42 | 10,2091 | 330,3811 | 335,2616 | 7,0517 | 6,7151 |
| 92 | 354,5148 | 375,1009 | 13,9282 | 8,9979 | 358,3038 | 372,2436 | 9,6662 | 8,1537 |
| 170 | 308,9324 | 336,6529 | 20,1351 | 11,8639 | 317,505 | 331,3904 | 6,3908 | 6,0075 |
| 213 | 322,8389 | 329,0061 | 14,0799 | 36,1084 | 327,4705 | 320,3086 | 10,6981 | 33,4705 |
| 272 | 282,0575 | 309,5312 | 11,8497 | 6,8033 | 290,716 | 302,7872 | 4,9412 | 6,4426 |
| 282 | 312,8305 | 329,4871 | 14,5962 | 12,9036 | 318,2513 | 325,1432 | 6,312 | 7,6749 |
| 389 | 367,0072 | 373,3588 | 16,1581 | 21,3436 | 371,5928 | 370,4235 | 9,8482 | 12,1334 |

Fit m-Tag/Nacht:* Steigung der Fitgeraden zur Beschreibung des RR-QT-Zusammenhangs. Nur die Punkte des RR-QT-Returnmaps werden genutzt, deren Zykluslänge im 20ms-Intervall liegt.

Δm^* : Differenz zwischen Fit m^* -Tag und Fit m^* -Nacht.

ΔQT^* : Differenz zwischen μQT^* -Nacht und μQT^* -Tag.

$\Delta \sigma QT^*$: Differenz zwischen σQT^* -Nacht und σQT^* -Tag .

| SIAM-Nr. | Fit m^* -Tag (ms/ms) | Fit m^* -Nacht (ms/ms) | Δm^* (ms/ms) | ΔQT^* (ms) | $\Delta \sigma QT^*$ (ms) |
|----------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | 0,0712 | 0,3586 | -0,2874 | 6,0807 | -10,8103 |
| 3 | 0,1365 | 0,2564 | -0,1199 | -0,1594 | -1,1882 |
| 4 | 0,1207 | 0,1107 | 0,01 | -2,4356 | 1,0229 |
| 13 | 0,2222 | 0,1472 | 0,075 | 1,7777 | 0,224 |
| 20 | 0,1778 | 0,1741 | 0,0037 | -9,8074 | 6,5526 |
| 25 | 0,1056 | 0,2357 | -0,1301 | 14,9568 | -0,2693 |
| 26 | -0,0029 | -0,0542 | 0,0513 | 13,9675 | 1,1719 |
| 27 | 0,1357 | 0,0805 | 0,0552 | 12,2461 | 1,9351 |
| 29 | 0,7315 | 0,5452 | 0,1863 | -3,619 | 3,8348 |
| 30 | 0,0704 | 0,0916 | -0,0212 | -6,3528 | 0,4786 |
| 31 | 0,0853 | 0,0691 | 0,0162 | 15,9317 | -1,6555 |
| 36 | 0,1005 | 0,0583 | 0,0422 | 6,0213 | 1,1313 |
| 38 | 0,1131 | 0,1113 | 0,0018 | 7,5776 | 2,4566 |
| 42 | 0,0518 | 0,0668 | -0,015 | 14,915 | -0,7605 |
| 43 | 0,1291 | 0,0354 | 0,0937 | -1,4235 | -1,2549 |
| 46 | 0,0451 | 0,0689 | -0,0238 | -1,0283 | -3,1752 |
| 47 | 0,1294 | 0,1925 | -0,0631 | 5,0093 | 2,0629 |
| 48 | 0,1389 | 0,1403 | -0,0014 | -8,0848 | 6,0047 |
| 50 | -0,1611 | 0,0849 | -0,246 | 3,8819 | 0,5907 |
| 52 | 0,0783 | 0,0347 | 0,0436 | -0,2456 | 1,3133 |
| 62 | 0,148 | 0,2018 | -0,0538 | 6,7166 | -1,0661 |
| 66 | 0,2668 | 0,1039 | 0,1629 | 0,7251 | 3,3761 |
| 68 | 0,1116 | 0,0809 | 0,0307 | 2,3045 | -0,6345 |
| 75 | 0,1372 | 0,0192 | 0,118 | 15,3737 | -1,236 |
| 77 | 0,0933 | 0,1313 | -0,038 | 7,0797 | -4,5281 |
| 103 | 0,1243 | 0,0787 | 0,0456 | -3,9774 | 1,755 |
| 105 | 0,446 | 0,096 | 0,35 | 11,8744 | 4,6903 |
| 114 | 0,0796 | 0,1133 | -0,0337 | 9,0463 | 2,1994 |
| 119 | 0,3565 | 0,1256 | 0,2309 | 10,1862 | 5,0027 |
| 121 | 0,1382 | 0,073 | 0,0652 | 6,3918 | -2,6422 |
| 125 | 0,1881 | 0,0869 | 0,1012 | -0,7709 | 3,0508 |
| 129 | 0,291 | 0,3212 | -0,0302 | -11,9149 | -1,3298 |
| 130 | 0,103 | 0,1434 | -0,0404 | -0,2366 | 2,5074 |
| 133 | 0,2347 | 0,2516 | -0,0169 | 0,8636 | 1,6167 |
| 137 | 0,1399 | 0,1321 | 0,0078 | 1,4652 | 1,5525 |
| 140 | 0,2593 | -0,2905 | 0,5498 | -2,0166 | -14,1579 |
| 146 | 0,0649 | -0,0046 | 0,0695 | 14,4067 | 4,0396 |
| 149 | 0,2515 | 0,2023 | 0,0492 | 2,6157 | 0,8518 |
| 153 | 0,1859 | 0,1109 | 0,075 | 10,041 | -0,6169 |
| 190 | 0,0828 | 0,0478 | 0,035 | -2,6942 | -0,3994 |
| 212 | 0,0475 | 0,0256 | 0,0219 | 10,9862 | 2,5046 |
| 217 | 0,1393 | 0,1882 | -0,0489 | 8,2912 | -0,1705 |
| 227 | -0,1594 | 0,0166 | -0,176 | 3,1073 | -2,6481 |
| 239 | 1,09 | 0,3488 | 0,7412 | -9,5721 | 12,4513 |

| SIAM-Nr. | Fit m*-Tag (ms/ms) | Fit m*-Nacht (ms/ms) | Δm^* (ms/ms) | ΔQT^* (ms) | $\Delta \sigma QT^*$ (ms) |
|----------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|
| 252 | 0,051 | 0,0434 | 0,0076 | 14,0751 | -0,9742 |
| 260 | 0,1645 | 0,1027 | 0,0618 | 15,6289 | 0,5399 |
| 263 | 0,064 | 0,1031 | -0,0391 | 29,1126 | -1,3694 |
| 266 | 0,0865 | 0,0771 | 0,0094 | 24,0243 | -0,671 |
| 267 | 0,066 | 0,2479 | -0,1819 | 9,9795 | -2,6685 |
| 273 | 0,084 | 0,0979 | -0,0139 | 9,2863 | 1,3874 |
| 276 | 0,1924 | 0,3174 | -0,125 | 6,6288 | 0,8248 |
| 283 | -0,0351 | 0,0509 | -0,086 | 5,178 | 6,568 |
| 284 | -0,0594 | 0,0667 | -0,1261 | 7,6332 | 4,6669 |
| 287 | -0,0386 | 0,0896 | -0,1282 | 11,8732 | 1,5395 |
| 292 | 0,1326 | 0,1202 | 0,0124 | 10,5884 | -1,1033 |
| 295 | 0,0845 | 0,087 | -0,0025 | 5,9007 | 0,4807 |
| 311 | 0,0853 | 0,1045 | -0,0192 | 11,3988 | -0,3643 |
| 337 | 0,144 | 0,4781 | -0,3341 | 3,5983 | -4,3048 |
| 341 | 0,1513 | 0,1233 | 0,028 | 4,9261 | 0,3132 |
| 347 | 0,2516 | 0,1693 | 0,0823 | -0,4085 | 0,6765 |
| 351 | -0,1007 | -0,0585 | -0,0422 | -6,6185 | 0,9869 |
| 365 | 0,1315 | 0,1407 | -0,0092 | 3,1735 | 1,4349 |
| 402 | 0,1378 | 0,1735 | -0,0357 | 0,0285 | -0,4653 |
| 408 | 0,1318 | 0,0455 | 0,0863 | 4,8805 | 0,3366 |
| 92 | 0,0895 | 0,0732 | 0,0163 | 13,9398 | 1,5125 |
| 170 | 0,0902 | 0,0884 | 0,0018 | 13,8854 | 0,3833 |
| 213 | 0,0565 | -0,1747 | 0,2312 | -7,1619 | -22,7724 |
| 272 | 0,2423 | 0,0148 | 0,2275 | 12,0712 | -1,5014 |
| 282 | 0,1375 | 0,1848 | -0,0473 | 6,8919 | -1,3629 |
| 389 | 0,1561 | 0,2866 | -0,1305 | -1,1693 | -2,2852 |

A4 Korrektur des „memory effect“

μQT^* -Tag/Nacht: Mittelwert der QT-Intervalle deren vorausgehende Zykluslängen sich maximal um 20ms unterscheiden. Berechnet für Tag- und Nachtphase.

σQT^* -Tag/Nacht: Standardabweichung der QT-Intervalle deren vorausgehende Zykluslängen sich über mehrere Herzaktionen in einem 10ms breiten Intervall um die mittlere Zykluslänge befinden. Berechnet für Tag- und Nachtphase.

ΔQT^* : Differenz zwischen μQT^* -Nacht und μQT^* -Tag.

$\Delta \sigma QT^*$: Differenz zwischen σQT^* -Nacht und σQT^* -Tag.

| SIAM-Nr. | μQT^{**} -Tag (ms) | μQT^{**} -Nacht (ms) | $s QT^{**}$ -Tag (ms) | $s QT^{**}$ -Nacht (ms) | $\Delta \mu QT^{**}$ (ms) | $\Delta \sigma QT^{**}$ (ms) |
|----------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 1 | 270,00 | 281,68 | 12,69 | 3,96 | 11,68 | -8,73 |
| 3 | 291,42 | 289,33 | 3,69 | 4,11 | -2,09 | 0,42 |
| 4 | 316,00 | 312,18 | 3,90 | 2,60 | -3,82 | -1,30 |
| 13 | 305,52 | 307,59 | 4,33 | 4,85 | 2,06 | 0,52 |
| 20 | 239,12 | 223,50 | 9,41 | 3,69 | -15,62 | -5,72 |
| 25 | 332,36 | 342,40 | 6,74 | 6,59 | 10,04 | -0,16 |
| 26 | 362,01 | 373,28 | 7,48 | 7,25 | 11,27 | -0,22 |
| 27 | 317,53 | 329,85 | 9,33 | 6,29 | 12,32 | -3,04 |
| 29 | 298,75 | 295,48 | 10,15 | 4,24 | -3,27 | -5,92 |

| SIAM-Nr. | μ QT** Tag (ms) | μ QT** Nacht (ms) | sQT** Tag (ms) | sQT** Nacht (ms) | QT**-Intervalle (Tag) | QT**-Intervalle (Nacht) |
|----------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| 30 | 342,33 | 337,55 | 11,61 | 6,40 | -4,78 | -5,20 |
| 31 | 274,11 | 295,33 | 4,16 | 9,83 | 21,22 | 5,68 |
| 36 | 293,77 | 295,14 | 5,97 | 5,29 | 1,37 | -0,68 |
| 38 | 277,95 | 283,30 | 6,12 | 4,72 | 5,35 | -1,40 |
| 42 | 269,95 | 288,69 | 4,10 | 6,34 | 18,74 | 2,24 |
| 43 | 237,95 | 232,15 | 2,72 | 4,17 | -5,80 | 1,45 |
| 46 | 288,83 | 295,80 | 5,59 | 2,39 | 6,97 | -3,20 |
| 47 | 338,82 | 343,00 | 4,09 | 2,30 | 4,18 | -1,80 |
| 48 | 394,00 | 397,77 | 12,94 | 4,43 | 3,77 | -8,51 |
| 50 | 293,69 | 297,44 | 4,46 | 4,76 | 3,75 | 0,30 |
| 52 | 336,30 | 335,86 | 5,09 | 3,29 | -0,44 | -1,79 |
| 62 | 302,58 | 310,09 | 2,57 | 1,81 | 7,51 | -0,76 |
| 66 | 305,92 | 305,42 | 5,02 | 3,14 | -0,50 | -1,88 |
| 68 | 304,20 | 310,10 | 2,51 | 5,36 | 5,90 | 2,85 |
| 75 | 325,93 | 347,50 | 4,76 | 8,35 | 21,57 | 3,59 |
| 77 | 316,38 | 312,75 | 5,29 | 4,88 | -3,63 | -0,41 |
| 103 | 204,42 | 202,83 | 8,85 | 9,17 | -1,59 | 0,32 |
| 105 | 339,79 | 360,94 | 10,01 | 8,10 | 21,16 | -1,91 |
| 114 | 317,43 | 316,67 | 5,36 | 2,00 | -0,76 | -3,36 |
| 119 | 351,23 | 351,81 | 12,43 | 5,69 | 0,59 | -6,73 |
| 121 | 257,86 | 273,53 | 5,82 | 6,97 | 15,67 | 1,15 |
| 125 | 294,45 | 293,48 | 11,57 | 9,38 | -0,98 | -2,19 |
| 129 | 334,38 | 330,39 | 8,72 | 10,00 | -3,99 | 1,28 |
| 130 | 352,00 | 351,24 | 6,28 | 2,69 | -0,76 | -3,59 |
| 133 | 299,19 | 300,41 | 2,98 | 2,40 | 1,21 | -0,57 |
| 137 | 292,62 | 289,91 | 5,00 | 2,63 | -2,71 | -2,38 |
| 140 | 296,87 | 279,50 | 12,91 | 23,05 | -17,37 | 10,14 |
| 146 | 268,04 | 280,69 | 14,38 | 9,17 | 12,65 | -5,21 |
| 149 | 275,46 | 281,41 | 2,15 | 2,29 | 5,94 | 0,14 |
| 153 | 268,06 | 277,25 | 4,58 | 7,37 | 9,18 | 2,78 |
| 190 | 270,32 | 267,69 | 4,30 | 4,86 | -2,63 | 0,56 |
| 212 | 302,26 | 324,00 | 8,82 | 3,77 | 21,74 | -5,05 |
| 217 | 302,12 | 308,50 | 6,85 | 5,92 | 6,38 | -0,94 |
| 227 | 245,64 | 252,78 | 8,82 | 4,27 | 7,14 | -4,56 |
| 239 | 311,01 | 321,29 | 7,50 | 6,28 | 10,28 | -1,22 |
| 252 | 343,23 | 356,76 | 3,77 | 4,50 | 13,54 | 0,73 |
| 260 | 305,20 | 320,11 | 5,26 | 6,09 | 14,90 | 0,83 |
| 263 | 322,34 | 351,60 | 5,81 | 10,77 | 29,26 | 4,96 |
| 266 | 334,08 | 356,79 | 3,09 | 4,30 | 22,71 | 1,21 |
| 267 | 263,38 | 267,56 | 3,62 | 8,10 | 4,17 | 4,48 |
| 273 | 307,11 | 316,11 | 7,62 | 6,58 | 8,99 | -1,04 |
| 276 | 316,59 | 323,50 | 5,98 | 5,56 | 6,91 | -0,42 |
| 283 | 357,32 | 367,14 | 19,27 | 13,56 | 9,82 | -5,72 |
| 284 | 280,00 | 289,89 | 4,24 | 2,43 | 9,89 | -1,81 |
| 287 | 317,52 | 326,64 | 7,87 | 3,82 | 9,12 | -4,05 |
| 292 | 291,06 | 303,00 | 3,08 | 2,41 | 11,94 | -0,68 |
| 295 | 304,21 | 311,25 | 2,04 | 2,01 | 7,04 | -0,04 |
| 311 | 291,65 | 302,10 | 2,42 | 2,23 | 10,45 | -0,19 |
| 337 | 314,36 | 312,43 | 6,40 | 9,89 | -1,94 | 3,48 |
| 341 | 301,82 | 305,00 | 6,46 | 6,54 | 3,18 | 0,08 |

| SIAM-Nr. | μ QT** Tag (ms) | μ QT** Nacht (ms) | sQT** Tag (ms) | sQT** Nacht (ms) | QT**-Intervalle (Tag) | QT**-Intervalle (Nacht) |
|----------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| 347 | 228,17 | 228,04 | 4,53 | 4,64 | -0,13 | 0,10 |
| 351 | 329,06 | 324,00 | 10,86 | 5,73 | -5,06 | -5,12 |
| 365 | 288,17 | 291,43 | 5,14 | 4,51 | 3,26 | -0,63 |
| 402 | 399,97 | 404,07 | 3,83 | 3,10 | 4,10 | -0,73 |
| 408 | 327,04 | 328,65 | 7,11 | 7,77 | 1,62 | 0,66 |
| 92 | 357,76 | 366,43 | 9,50 | 9,55 | 8,67 | 0,05 |
| 170 | 317,40 | 333,66 | 4,59 | 7,15 | 16,26 | 2,55 |
| 213 | 330,21 | 327,10 | 8,35 | 35,30 | -3,11 | 26,95 |
| 272 | 289,87 | 296,67 | 2,50 | 2,24 | 6,79 | -0,26 |
| 282 | 318,07 | 325,47 | 5,06 | 5,77 | 7,40 | 0,71 |
| 389 | 369,60 | 377,00 | 9,92 | 10,78 | 7,40 | 0,85 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ACE | Angiotensin converting enzyme |
| ATRAMI | Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Trial |
| CAMIAT | Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMIAT | European Myocardial Infarct Trial |
| HF | High frequency |
| ICD | Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator |
| KT | Kardialer Tod |
| LF | Low frequency |
| MADIT | Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial |
| MI | Myokardinfarkt |
| MUSTT | Multicenter Unsustained Tachycardia Trial |
| NKT | Nicht kardialer Tod |
| OB-Gruppe | Gruppe der Patienten mit unauffälligem follow-up |
| PHT | Plötzlicher Herztod |
| PHT-Gruppe | Gruppe der am PHT verstorbenen Patienten |
| PTCA | Perkutane transluminale coronare Angioplastie |
| QT* | QT-Intervalle mit normierter Herzfrequenz (siehe 2.4.4) |
| QT** | QT-Intervalle mit normiertem "memory-effect" (siehe 2.4.3) |
| SAVE | Survival and Ventricular Enlargement Trial |
| SVES | Supraventrikuläre Extrasystole |
| ULF | Ultra low frequency |
| VES | Ventrikuläre Extrasystole |
| VLF | Very low frequency |
| VT | Ventrikuläre Tachykardie |

Literaturindex

1 : AIRE Study Investigators : Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure : Lancet 1993; 342:821-828

2 : Ajiki K., Murakawa Y., Yanagisawa-Miwa A., Usui M., Yamashita T., Oikawa N, Inoue H : Autonomic Nervous System Activity in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and in Hypertrophic Cardiomyopathy : Am J Cardiol 1993; 71:1316-1320

3 : Algra A., Tijssen G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. : Heart Rate Variability From 24-Hour Electrocardiography and the 2-Year Risk for Sudden Death : Circulation 1993; 88:180-185

4 : Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. : QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death : Br Heart J 1993; 70:43-48

5 : Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. : QTc Prolongation Measured by Standard 12-Lead Electrocardiography Is an Independent Risk Factor for Sudden Death Due to Cardiac Arrest : Circulation 1991; 83(6):1888-1894

6 : Alt E., Schmitt C., Schömig A. : Vereinfachte Implantation von Defibrillatoren : Herz 1996; 20:414 - 419

7 : Bachmann J.W., McDonald G.S., O'Brian P.C. : A study of out-of-hospital cardiac arrests in northeastern Minnesota : JAMA 1986; 256:477-483

8 : Barron H.V., Lesh M.D. : Autonomic Nervous System and Sudden Cardiac Death : J Am Coll Cardiol 1996; 27:1053-1060

9 : Bellavere F., Ferri M., Guarini L., Bax G., Piccoli A., Cardone C., Fedele D. : Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy : a possible role in sudden cardiac death ? : Br Heart J 1988; 59:379-383

10 : Bigger J.T., La Rovere M.T., Steinman R.C., Fleiss J.L., Rottman J.N., Rolnitzky L.M., Schwartz P.J. : Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction : J Am Coll Cardiol 1989; 14(6):1511-18

11 : Bigger Jr. J.T. : Spectral Analysis of R-R Variability to Evaluate Autonomic Physiology and Pharmacology and to Predict Cardiovascular Outcomes in Humans : Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside 2nd edition 1995, W.B. Saunders Company:1151-1170

12 : Blanche P.M., Catuli D., Fayn J., Coumel P. : QT-Interval, Heart Rate and Ventricular Arrhythmias

13 : Blatter C. : Wavelets-Eine Einführung : Vieweg 1998

14 : Bloch P.E., Huikuri H., Kober L., Linde C., Koistinen J., Ohm O., Rokkedal J., Torp-Pedersen C. : Lessons from the Nordic ICD pilot study : The Lancet 1999; 353:2130

15 : Boudoulas H., Geleris P., Lewis R.P. et al. : Linear relationship between electrical systole, mechanical systole, and heart : Chest 1981; 80(5):613-617

16 : Braun C., Kowallik P., Freking A. et al. : Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons : Am J Physiol 1998; 275:H1577-H1584

17 : Brooksby P., Batin P.D., Nolan J., Lindsay S.J., Andrews R., Mullen M., Baig W., Flapan A.D., Prescott R.J., Neilson J.M.M., Cowley A.J., Fox K.A.A. : The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure : European Heart J 1999; 20:1335-1341

18 : Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R. et al. : Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations : CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial : Lancet 1997; 349:675-682

19 : Camm A.J., Malik M., Bigger J.T., Breithardt G, Cerutti S. et al. : Heart rate

variability : European Heart Journal 1996; 17:354-381

20 : Cappato R., Alboni P., Pedroni P., Gilli G., Antonioli G. : Sympathetic and Vagal Influences on Rate-Dependent Changes of QT Interval in Healthy Subjects : Am J Cardiol 1991; 68 : 1188-1193

21 : Chen P., Chen L.S., Cao J. et al. : Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death : Cardiovasc Res 2001; 50(2):409-416

22 : Christ M., Seyffart K., Wehling M. : Attenuation of heart-rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapie : Lancet 1999; 353:1939-1940

23 : Copie X., Iliou M.-Ch., Lavergne T., Guize L., Le Heuzey J.-Y. : Measurement of QT Interval : Cardiac Electrophysiology Review 1997; 3:357-359

24 : Coumel P., Maison-Blanche P. : Physiology of QT Interval Dynamicity : Cardiac Electrophysiology Review 1997; 3:364-367

25 : Davey P. : QT interval measurement : Q to T-Apex or Q to T-End ? : J Internal Medicine 1999; 246:145-149

26 : Davey P. : A new physiological method for heart rate correction of the QT interval : Heart 1999; 82:183-186

27 : De Luna A.B., Vinolas X. : Clinical Utilities of Qt Interval Dynamicity : Cardiac Electrophysiology Review 1997; 3:368-371

28 : Dickhut H.-H., Bluemner E., Auchschwelk W., Zehnder M., Irmer M., Meinertz T. : The Relationship Between Heart Rate and QT Interval During Atrial Stimulation : PACE 1991; 14 Part I:793-799

29 : Dreifus L.S. et al. : ACC Position Statement - Heart Rate Variability for Risk Stratification of Life-Threatening Arrhythmias : JACC 1993; 22 (3):948-950

- 30 : Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T., Ward D.E., Camm A.J., Malik M., Poloniecki J., Bennett E.D., : Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram : J Am Coll Cardiol 1991; 18(3):687-97
- 31 : Fiek M., Hoffmann E., Steinbeck G. : Implantierbarer Defibrillator. Indikationen nach der MADIT-II-Studie
Implantierbarer Defibrillator. Indikationen nach der MADIT-II-Studie : Cardiovasc 2002; 2 (Sonderheft 1):14-18
- 32 : Franz M.R., Swerdlow C. D., Liem L.B., Schaefer J. : Cycle Length Dependence of Human Action Potential Duration in Vivo : J Clin Invest 1988; 82 : 972-979
- 33 : Hierholzer K., Schmidt R.F. : Pathophysiologie des Menschen : Ed. Medizin, VCH 1991
- 34 : Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. : Chronobiologie und Chronomedizin : Biologische Rhythmen - Medizinische Konsequenzen : Hippokrates Verlag 1998
- 35 : Hodges M. : Rate Correction of the QT Interval : Cardiac Electrophysiology Review 1997; 3:360-363
- 36 : Hohnloser S.H., Connolly S.J., Kuck K.H. et al. : The defibrillator in acute myocardial infarction trial (DINAMIT):study protocol : Am Heart J 2000; 140(5):735-739
- 37 : Hohnloser S.H., Klingenhöfen T. : Stratifizierung der vom plötzlichen Herztod bedrohten Patienten unter besonderer Berücksichtigung des autonomen Nervensystems : Z Kardiol 1996; 85, Supplement 6:35-43
- 38 : Hombach V., Osterhues H.H., Höher M., Scharf B., Kochs M. : Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt : Z Kardiol 2000; 89 Suppl 3:III/75-III/86

39 : Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al. : Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction : EMIAT. European Myocardial Infarction Amiodarone Trial : Lancet 1997; 349:667-674

40 : Kaplan D., Glass L. : Understanding Nonlinear Dynamics : Springer-Verlag 1995

41 : Kautzner J., Yi G., Camm A.J., Malik M. : Short- and Long-Term Reproducibility of QT, QTc, and QT Dispersion Measurement in Healthy Subjects : PACE 1994; 17:928-937

42 : Kirchgraber U. : Chaotisches Verhalten in einfachen Systemen : El. Math. 1992; 47:137-157

43 : Kleiger R., Miller J., Bigger J., Moss A. : Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction : Am J Cardiol 1987; 59:256-262

44 : Kovacs S. : The duration of the QT interval as a function of heart rate : Am Heart J 1985; 110:872-878

45 : Kowallik P., Braun C., Meesmann M. : Independent Autonomic Modulation of Sinus Node and Ventricular Myocardium in Healthy Young Men During Sleep : J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11:1063-1070

46 : La Rovere M.T., Bigger Jr. J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. : Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction : The Lancet 1998; 351:478-462

47 : Larsen J.A., Tung R.H., Sadananda R. et al. : Effects of hormone replacement therapy on QT interval : Am J Cardiol 1998; 82(8):993-995

48 : Lewalle J. : Tutorial on Wavelet Analysis of Experimental Data : <http://www.mame.syr.edu/faculty/lewallle/tutor/tutor.html>. Stand 15.11.2000

49 : Lombardi F. : Spectral Analysis of Heart Rate Variability : Cardiac

Electrophysiology Review 1997; 3:335-337

50 : Magnano A.R., Holleran S., Ramakrishnan R. et al. : Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects : J Am Coll Cardiol 2002; 39(11):1820-1826

51 : Malik M., Camm A.J. : Heart rate variability and clinical cardiology : Br Heart J 1994; 71:3-6

52 : Mallat S. : a wavelet tour of signal processing : Academic Press 1998

53 : Marek M., Bigger J.T., Camm A.J., Kleiger R.E., Malliani A., Moss A.J., Schwartz P.J. - Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology : Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use : European Heart J 1996; 17:354-381

54 : Mbaissouroum M., O'Sullivan C., Brecker S.J., Xiao H.B., Gibson D.G. : Shortened left ventricular filling time in dilated cardiomyopathy : additional effects on heart rate variability ? : Br Heart J 1993; 69:327-331

55 : Meesmann M., Boese J., Scharf R. : Vergleich der Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität : Herzschr Elektrophys 1994; 5, Supplement 2:25-29 (ersch. April 1995)

56 : Meesmann M., Holbach B., Koller M., Lingg V., Braun C., Kowallik P. : Heart rate variability and nonlinear dynamics : Herzschr Elektrophys 2000; 11:151-158

57 : Merri M., Moss A.J., Benhorin J., Locati E.H., Alberti M., Badilini F. : Relation Between Ventricular Repolarization Duration and Cardiac Cycle Length During 24-Hour Holter Recordings : Circulation 1992; 85:1816-1821

58 : Moser M., Lehofer M., Sedminek A., Lux M., Tapotoczky H.-G., Kenner T., Noordergraaf A. : Heart Rate Variability as a Prognostic Tool in Cardiology - A Contribution to the Problem From a Theoretical Point of View : Circulation 1994; 90:1078-1082

59 : Moss A.J., Zareba W., Hall W. et al. : Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction : N. Engl. J. Med. 2002; 346:877-883

60 : Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T., Bashir Y., Poloniecki J., Camm J. : 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; 68:434-439

61 : Pappano A.J. : Modulation of the Heartbeat by the Vagus Nerve : Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside 2nd edition 1995, W.B. Saunders Company : 411-418

62 : Peitgen H.O., Jürgens H., Saupe Dietmar : Bausteine des Chaos : Fraktale : ro ro science 1998

63 : Pelliccia A. : Myokardiale Erkrankungen als Risiko eines plötzlichen Herztodes beim Sportler - Die Notwendigkeit kardialer Vorsorgeuntersuchungen : Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2001; 6:197-204

64 : Piccirillo G., Cacciafesta M., Lionetti M. et al. : Influence of age, the autonomic nervous system and anxiety on QT-interval variability : Clin Sci 2001; 101(4):429-438

65 : Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. : Role of the Sympathetic Nervous System in the Genesis of Ventricular Arrhythmia : Circulation 1990; 82 ,Supplement I:103-113

66 : Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C., Bossaert L., Breithardt G. et al. : Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology : European Heart Journal 2001; 22:1374-1450

67 : Rasmusen V., Jensen G. Hansen J. : QT-interval in 24-hour ambulatory ECG recordings from 60 healthy adult subjects : J Electrocardiol 1991; 24:91-95

68 : Rosenshtraukh L., Danilo P., Anyukhovskiy E.P., Steinberg S.F., Rybin V., Brittain-Valenti V., Molina-Viamonte V., Rosen M.R. : Mechanisms for vagal

modulation of ventricular repolarisation and of coronary occlusion-induced lethal arrhythmias in cats : *Circ Res* 1994; 75(4):722-32

69 : Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al. : An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) : *Am J Cardiol* 1992; 70(7):797-801

70 : Saksena S., Madan N., Lewis C. : Implanted cardioverter-defibrillators are preferable to drugs as primary therapy in sustained ventricular tachyarrhythmias : *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38(6):445-454

71 : Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. : The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe : *Eur Heart J* 1997; 18:1231-1248

72 : Sarma J.S., Sarma J.R., Bilitch M. et al. : An exponential Formula for heart rate dependance of QT interval during exercise and cardiac pacing in humans : *Reevaluation of Bazzett's Formula* : *Am J Cardiol* 1984; 54 : 103-108

73 : Sarma J.S.M., Singh N., Schoenbaum M.P., Venkataraman K., Singh B.N. : Circadian and Power Spectral Changes of RR and QT Intervals During Treatment of Patients with Angina Pectoris with Nadolol Providing Evidence for Differential Autonomic Modulation of Heart Rate and Ventricular Repolarization : *Am J Cardiol* 1994; 74:131-136

74 : Sartene R., Poupard L., Bernard J.-L., Wallet J.-C. : Sleep Images Using Wavelet Transform to Process Polysomnographic Signals : *Wavelets in medicine and biology* 1996, CRC Press:355-382

75 : Schmidt R.F., Thews G. : *Physiologie des Menschen* : Springer Verlag 1990

76 : Sedivy R., Thurner S., Kastner J., Maurer G. : *Nichtlineare Dynamik, Chaostheorie und Waveletanalyse des Herzens* : *Wien Klein Wochenschr* 2000; 112/4:177-183

77 : Spodick D.H., Rifkin R.D., Rajasingh M.C. : Effect of self-correlation on the

relation between QT interval and cardiac cycle length : Am Heart J 1990; 120:157-160

78 : Statistisches Bundesamt : Todesursachenstatistik 1997-2000 : www.destatis.de. Stand : 1.10.2002

79 : Takusagawa M., Komori S., Umetani K., Ishihara T., Sawanobori T., Khono I., Sano S., Yin D., Ijiri H., Tamura K : Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina : Heart 1999; 82:75-81

80 : Thurner S., Feurstein M.C., Teich M.C. : Multiresolution Wavelet Analysis of Heartbeat Intervals Discriminates Healthy Patients from Those with Cardiac Pathology : Physical Review Letters 1998; 80 (7):1544-1547

81 : Todt H., Krumpl G., Krejcy K., Raberger G : Mode of QT correction for heart rate : Implications for the detection of inhomogeneous repolarization after myocardial infarction : Am Heart J 1992; 124:602-609

82 : Torrence C., Compo G.P. : A Practical Guide to Wavelet Analysis, with Significance and Confidence Testing : [http : //paos.colorado.edu/research/wavelets/](http://paos.colorado.edu/research/wavelets/) Stand 15.11.2000

83 : Vertesi L., : The paramedic ambulance : a Canadian experience : Can Med Assoc J 1978; 119:25-29

84 : Viitasalo M., Karjalainen J. : QT Intervals at Heart Rates From 50 to 120 Beats per Minute During 24-Hour Electrocardiographic Recordings in 100 Healthy Men : Circulation 1992; 86:1439-1442

85 : Wallin B.G., Elam M. : Microneurography and Autonomic Dysfunction : Clinical Autonomic Disorders - Evaluation and Management by Low P.A. (editor), Little, Brown and Company:243-252

86 : Wiemann K. : MSD-Manual 5.5 : The Merck Manual of Diagnosis and Therapy Sixteenth Edition : Urban und Schwarzenberg 1998

87 : Wiesner G., Grimm J., Bittner E. : Zum Herzinfarktgeschehen in der

Bundesrepublik Deutschland : Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich
: Gesundheitswesen 1999; 61 Sonderheft 2:72-78

88 : Jürgens H., Peitgen H.-O., Saupe D. : Chaos und Fraktale : Spektrum der
Wissenschaft Verlagsgesellschaft 1989, S. 92-105

89 : Woo M.S. , Woo M.A. , Gozal D., Jansen M.T., Keens T.G., Harper R.M. :
Heart Rate Variability in Congenital Central Hypoventilation Syndrome :
Pediatric Research 1992; 31(3):291-296

90 : Yeragani V.K., Pohl R., Jampala V.C. et al. : Increased QT variability in
patients with panic disorder and depression : Psychiatry Res 2000; 93(3):225-
235

91 : Yi G., Guo X.-H., Reardon M., Gallagher M.M., Hnatkova K., Camm
A.J., Malik M. : Circadian Variation of the QT Interval in Patients With Sudden
Cardiac Death After Myocardial Infarction : Am J Cardiol 1998; 81:950-956

92 : Zabel M., Klingenhöben T., Franz M.R., Hohnloser S.H. : Assessment of QT
Dispersion for Prediction of Mortality or Arrhythmic Events After Myocardial
Infarction : Circulation 1998; 97:2543-2550

93 : Zuanetti G., Neilson J.M.M., Latini R., Santoro E., Maggioni A.P., Ewing D.J.
: Prognostic Significance of Heart Rate Variability in Post-Myocardial Infarction
Patients in the Fibrinolytic Era : Circulation 1996; 94:432-436

Danksagung

Herrn PD Dr. med. M. Meesmann möchte ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung über diesen langen Zeitraum danken. Stets stand mir Herr PD Dr. med. M. Meesmann mit Rat und Tat bei der Auswertung und Zusammenfassung der Daten zur Seite.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Ch. Braun für die fruchtbaren Diskussionen danken, die wesentlich zum Verständnis der nichtlinearen Dynamik und ihrer praktischen Anwendung beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. G. Ertl danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg durchzuführen zu können.

Lebenslauf

Name: Sven Zimmer
Geburtsdatum: 26.3.1972
Geburtsort: Stuttgart

Schulausbildung:

1978-1982 Grund- und Hauptschule *Stuttgart-Stammheim*
1982-1991 Ferdinand-Porsche-Gymnasium *Stuttgart-Zuffenhausen*

Zivildienst:

1991 Goethe-Institut *Schwäbisch-Hall*
1991-1992 Filderklinik *Bonlanden-Echterdingen*

Hochschulausbildung:

1992-1993 Höheres Lehramt für Physik u. Chemie *Universität Hohenheim*
1993-2000 Humanmedizin *Universität Würzburg*
1995 Physikum
1996 1. Staatsexamen
1998 2. Staatsexamen
2000 3. Staatsexamen

Praktika/Famulaturen:

3-11/1998 Famulatur und Studienaufenthalt *Dharamsala, Indien*
Tibetan Delek Hospital
Men-Tsee-Khang
2/99-7/2000 Praktisches Jahr
Bezirksspital Affoltern (Chirurgie) *Affoltern a. A., Schweiz*
Health Center Grandfalls (Pädiatrie) *Neufundland, Kanada*
Missionsärztliche Klinik (Innere) *Würzburg*

Promotion:

Beginn 1998 *Thema:* Nichtlineare Analysen der QT-Intervalle von Sinus-
schlägen bei Patienten nach Myokardinfarkt und Lysetherapie
in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. M. Meesmann
an der Universität Würzburg

Berufspraxis:

3/01-9/2002 Arzt im Praktikum

Innere Abteilung der
Missionsärztlichen Klinik

Würzburg

3/02-2/2003 Gruppenarzt

Optifast 52-Zentrum

Würzburg

seit 2/2003 Assistenzarzt

Chirurgische Abteilung des
St. Franziskus Hospital

Winterberg, Westfalen

Zusatzausbildung:

seit 9/2002 Ausbildung in osteopathischer Medizin

11/2005 Zertifikat

- Postgraduierte Ausbildung in osteopathischer Medizin -

Deutsche Akademie für
Osteopathische Medizin

Hamm, Westfalen

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'S' followed by a long, horizontal stroke.