

Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik
für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Der Einfluss von kardialer Ischämie auf die De- und
Repolarisation des Herzens und auf deren Kopplung*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Leuthold

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Theres

2. Prof. Dr. med. S. Felix

3. Prof. Dr. D. Romberg

Datum der Promotion: 09.09.2011

INHALT

1. EINLEITUNG	1
1.1. DER PLÖTZLICHE HERZTOD	2
1.2. VERFAHREN DER NICHTINVASIVEN RISIKOSTRATEGIFIZIERUNG	3
2. HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG.....	9
3. METHODIK	11
3.1. PATIENTEN	11
3.2. PATIENTENGRUPPEN.....	12
3.3. AUFNAHME DES HOCHVERSTÄRKTEN EKG	13
3.3.1. PATIENTENVORBEREITUNG	13
3.3.2. EKG-ABLEITUNG	13
3.3.3. AUFBRINGEN DER ELEKTRODEN.....	14
3.3.4. PATIENTENLAGERUNG	14
3.3.5. EKG-AUFZEICHNUNG.....	14
3.4. STRESSECHOKARDIOGRAFIE	14
3.4.1. MEDIKAMENTENPROTOKOLL	14
3.4.2. ISCHÄMIEKRITERIEN	15
3.5. COMPUTERGESTÜTZTE DATENANALYSE	16
3.5.1. FILTERUNG DES ROH-EKG.....	16
3.5.2. VERMESSUNG DER RR-INTERVALLE.....	17
3.5.3. VERMESSUNG DER QT-ZEITEN	17
3.5.4. KORREKTUR DER ZEITREIHEN.....	20
3.5.5. BERECHNUNG DER PARAMETER IM ZEITBEREICH	20
3.5.6. INTERPOLATION DER ZEITREIHEN.....	22
3.5.7. BERECHNUNG DER PARAMETER IM FREQUENZBEREICH.....	22
3.5.8. BERECHNUNG DER QUALITÄTSPARAMETER	30
3.6. STATISTIK	30
4. ERGEBNISSE	31

4.1.	PARAMETER IM ZEITBEREICH	31
4.2.	PARAMETER IM FREQUENZBEREICH.....	35
4.2.1.	ABSOLUTE FREQUENZBÄNDER DER RR-INTERVALLE.....	35
4.2.2.	NORMIERTE FREQUENZBÄNDER DER RR-INTERVALLE.....	36
4.2.3.	RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER NORMIERTEN FREQUENZBÄNDER DER RR-INTERVALLE	38
4.2.4.	ABSOLUTE FREQUENZBÄNDER DER QT-ZEITEN	39
4.2.5.	NORMIERTE FREQUENZBÄNDER DER QT-ZEITEN	41
4.2.6.	RELATIVE VERÄNDERUNGEN DER NORMIERTEN FREQUENZBÄNDER DER QT-ZEITEN	42
4.2.7.	VERGLEICH DER VERLÄUFE DER FREQUENZBÄNDER DER RR-INTERVALLE UND QT-ZEITEN	44
4.3.	KOHÄRENZ	44
4.4.	QUALITÄTSPARAMETER	46
5.	DISKUSSION.....	48
6.	ZUSAMMENFASSUNG	60
7.	LITERATURVERZEICHNIS	63
8.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	77
9.	TABELLENVERZEICHNIS	78
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	79
	DANKSAGUNG	80
	ERKLÄRUNG	81
	LEBENS LAUF	82
	VERÖFFENTLICHUNGEN	83

1. Einleitung

„Kardiovaskuläre Krankheiten sind für Europa heute das, was im Mittelalter die Pest war. Doch während der Schwarze Tod nach einigen Jahren überwunden war, nehmen Herzerkrankungen laufend zu“, sagte Prof. John F. Martin (University College London) anlässlich des 24. Kongresses der European Society of Cardiology (ESC) in Berlin.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Die chronische ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt waren zusammen in Deutschland im Jahr 2006 für über 16 % der Todesfälle insgesamt verantwortlich (1). Etwa 40 % der Europäer sterben vor dem 74. Lebensjahr an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung und nach wie vor ist der Herzinfarkt die häufigste Todesursache in Europa (2).

Etwa ein Drittel aller Patienten, die außerhalb des Krankenhauses einen Herzinfarkt erleiden, versterben noch vor der Krankenhausaufnahme (3). In den ersten 30 Tagen nach erlittenem Herzinfarkt beträgt die Mortalität 5-10% (4, 5). Eine der häufigsten Todesursachen in dieser Zeit und danach ist der Plötzliche Herztod durch tachykarde Herzrhythmusstörungen. Diejenigen Patienten zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen haben, ist eine Herausforderung der klinischen Nachsorge. Da mit den implantierbaren Cardioverter/Defibrillatoren (ICD) eine wirksame Behandlungsmethode für den Plötzlichen Herztod durch tachykarde Herzrhythmusstörungen zur Verfügung steht, hat diese Aufgabe im letzten Jahrzehnt an Bedeutung zugenommen. Aufgrund der Invasivität und nicht zuletzt der hohen Kosten dieser Behandlung ist jedoch eine möglichst genaue Identifizierung der gefährdeten Patienten notwendig.

Bereits seit ca. fünf Jahrzehnten werden die Faktoren untersucht, die das Auftreten eines Plötzlichen Herztodes z. B. nach einem Herzinfarkt vorhersagbar machen. Es besteht kein Zweifel mehr darüber, dass das autonome Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Entstehung maligner Herzrhythmusstörungen und damit des Plötzlichen Herztodes spielt (6-9).

Mit der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability; HRV) steht ein Werkzeug für die Bewertung des Tonus des kardialen autonomen Nervensystems zur Verfügung. Der Wert der HRV-Analyse aus dem Kurzzeit- bzw. 24-Stunden-Elektrokardiogramm (EKG) als einem

prädiktiven Parameter für ein gesteigertes Risiko des Plötzlichen Herztodes konnte in vielen Studien nachgewiesen werden (10-13).

Neue Methoden zur Risikostratifizierung wie die T-Wellen-Alternanz, sind dabei in die klinische Routine eingeführt zu werden. Die temporale QT-Zeit-Variabilität (QTV) verspricht ebenfalls ein guter Prädiktor des Plötzlichen Herztodes zu werden, bedarf aber noch der Überprüfung in großen Studien.

1.1. Der Plötzliche Herztod

Der Plötzliche Herztod ist definiert als ein innerhalb einer Stunde nach Auftreten der ersten Symptome auftretendes Herzversagen. Er ist in den Industriestaaten mit einem Anteil von ca. 12 % eine der häufigsten Todesursachen (14). In Deutschland sterben etwa zehn Menschen pro Stunde am Plötzlichen Herztod (15). Dabei sind nicht selten scheinbar gesunde Menschen betroffen. So geschehen ca. 50 % aller Herzinfarkte (eine häufige Ursache für den Plötzlichen Herztod) plötzlich ohne vorher verwertbare Hinweise, und nur jeder zweite Patient erreicht lebend eine Klinik (16).

Der Plötzliche Herztod ist in 80-90 % der Fälle Folge einer schwerwiegenden tachykarden Herzrhythmusstörung bei vorbestehender Herzerkrankung (17). Von den betroffenen Patienten können nur etwa 10 % rechtzeitig wiederbelebt werden (18). Insbesondere nach einem überlebten Herzinfarkt ist das Risiko für einen Plötzlichen Herztod erhöht (18, 19).

Die Vorhersage des Auftretens dieser malignen Herzrhythmusstörungen mit ausreichender Sensitivität und Spezifität ist nach wie vor ein Problem. Mittels invasiver Verfahren wie z. B. der elektro-physiologischen Untersuchung (EPU) lässt sich ein pathologisches Substrat für ventrikuläre Rhythmusstörungen zwar gut nachweisen, die Zahl der falsch positiven Befunde ist jedoch hoch. Der positive Vorhersagewert wird zwischen 13 und 42 % angegeben (20). Hinzu kommt, dass solche Verfahren aufgrund der Invasivität und der möglichen Komplikationen bzw. Nebenwirkungen nur in begründeten Verdachtsfällen wie z. B. nach einer erlittenen Synkope durch eine ventrikuläre Tachykardie, anzuwenden sind.

Zur nichtinvasiven Risikostratifizierung des Plötzlichen Herztodes steht inzwischen eine ganze Reihe von Verfahren zur Verfügung. Auch hier muss festgestellt werden, dass der negative Vorhersagewert gute Werte erreicht der positive Vorhersagewert jedoch bei allen Verfahren zurzeit nur Werte von 4-42 % aufweist (20). Dies ist nicht ausreichend, um davon eine invasive Therapie wie einen ICD abhängig zu machen. Die Kombination von mehreren nichtinvasiven Risikomarkern erhöht zwar die Spezifität, dies jedoch zulasten der Sensitivität. Um das

Absinken der Sensitivität auszugleichen, schlagen einige Autoren die Anwendung der EPU in einem zweiten Schritt nach der Kombination von nichtinvasiven Markern vor. In den betreffenden Untersuchungen sind so eine Sensitivität von 50-98 %, eine Spezifität von 65-80 % und ein positiver Vorhersagewert von 67-90 % für die Vorhersage des Plötzlichen Herztodes oder anhaltender Kammertachykardien gefunden worden (21, 22).

1.2. Verfahren der Nichtinvasiven Risikostratifizierung

Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben an einem Plötzlichen Herztod zu versterben, z. B. nach einem Herzinfarkt, können in einem umfangreichen kardiologischen Screening ermittelt werden. Da die Untersuchungen bei einer sehr großen Anzahl von Patienten durchgeführt werden müssen, ist es im klinischen Alltag wichtig, möglichst kostengünstige, effektive und nebenwirkungsarme Methoden zu verwenden.

Zu den nichtinvasiven Verfahren der Risikostratifizierung zählen u.a. (15, 16, 23):

- die Bestimmung der Ejektionsfraktion,
- die Untersuchung der Baroreflexsensitivität,
- die Analyse der T-Wellen Alternanz,
- die Analyse der QT-Dispersion,
- die Untersuchung auf Spätpotentiale,
- die Messung der Herzfrequenzvariabilität,
- die Messung der QT-Variabilität,
- Heart Rate Turbulence,
- Phase-rectified signal averaging.

Bestimmung der Ejektionsfraktion

Bei einer Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiografie) kann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt werden. Eine verminderte LVEF gilt als ein wesentlicher prädiktiver Parameter für den Plötzlichen Herztod (24). Das Verfahren ist technisch einfach durchführbar, erreicht alleine jedoch nur prädiktive Vorhersagewerte von 10-20 %. Aktuelle Guidelines (z.B. 2002 ACC/AHA/NASPE guidelines for implantation of cardiac and anti-arrhythmia devices, 2005 ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of chronic

heart failure in the adult) sehen eine LVEF kleiner 30 bis 40% jedoch als zentralen Bestandteil für die Indikationsstellung für den ICD.

Baroreflexsensitivität

Mit der Untersuchung der Baroreflexsensitivität (BRS) wird die Reaktion der Barorezeptoren und damit des autonomen Nervensystems auf Stimulation getestet. Dabei wird ein Medikament, das dem Überträgerstoff des Sympathikus entspricht, in aufsteigender Dosis injiziert, bis der systolische Blutdruck um 15 bis 40 mmHg ansteigt. Als Reaktion zeigt sich ein „Anspringen“ des Parasympathikus (Vagusreflex) in Form einer Blutdrucksenkung. Bleibt dieser Vagusreflex nach Infarkt erhalten, schützt er offensichtlich gegen bedrohliche ventrikuläre Rhythmusereignisse (8, 25).

Die Studien zeigen bei verminderter Baroreflexsensitivität ein signifikant erhöhtes Risiko für arrhythmische Ereignisse (26, 27). Obwohl der BRS-Untersuchung in Studien eine höhere Sensitivität bescheinigt wurde als der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (28), ist sie als alleinige Screening-Methode nur bedingt geeignet. Insbesondere bei gleichzeitig reduzierter LVEF und Kombination mit anderen Untersuchungen wie Spätpotentialen und Herzfrequenzvariabilität gelingt mit dieser Methode aber eine gute Risikoeinschätzung. Die Untersuchung ist aufwendig und selbst mit einem signifikant erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen behaftet.

T-Wellen Alternanz

Als T-Wellen Alternanz (TWA) bezeichnet man im Zeitverlauf auftretende mikroskopische T-Wellen-Veränderungen (29). Diese bestehen in von Schlag zu Schlag alternierenden herzfrequenzabhängigen Amplituden- und Morphologieveränderungen von ST-Strecke und T-Welle. Die Ursachen hierfür liegen in Inhomogenitäten bei der elektrischen Erregungsrückbildung (Repolarisation) des Kammermyokards. Diese wiederum gelten als Risikofaktoren für ventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen (30). Zur Detektion dieser Veränderungen ist bei den meisten Patienten eine Erhöhung der Herzfrequenz auf Werte um 120 Schläge/Minute notwendig, z. B. mittels körperlicher Belastung. Dies erhöht Aufwand und Fehleranfälligkeit der Messung und limitiert den Einsatz bei nicht belastungsfähigen Patienten.

Einige Autoren sind der Meinung, dass die prognostische Aussagekraft der TWA der einer programmierten Ventrikelstimulation gleichwertig und der Erfassung von Spätpotentialen überlegen ist (31-33). T. Nieminen et al. untersuchten in einer Studie die TWA von über 1000 Patienten ohne bekanntes erhöhtes Risiko für den Plötzlichen Herztod (34). Sie fanden für die

Patienten mit einem TWA-Wert von 65 μv und höher ein signifikant erhöhtes Risiko für den Plötzlichen Herztod. Die Sensitivität erreichte 35 %, die Spezifität 92,1 %.

QT-Dispersion

Als QT-Dispersion wird die maximale Differenz der QT-Intervalle in den zwölf Standard-Ableitungen eines EKG innerhalb eines Herzschlages bezeichnet. Der Parameter soll eine Aussage über die Heterogenität der Erregungsrückbildung ermöglichen. Die Bedeutung dieses Parameters für die Vorhersage arrhythmischer Ereignisse wird noch kontrovers diskutiert (16, 35, 36), nicht zuletzt, weil gegenwärtig keine Standards für die Durchführung dieser Untersuchung existieren (16).

Spätpotentiale

Spätpotentiale sind Signale mit niedriger Amplitude am Ende des QRS-Komplexes (37). Sie sind wahrscheinlich Folge einer verspäteten elektrischen Myokardaktivierung (38), die auf folgende Gründe zurückzuführen sein kann (39):

- Verlängerung des Ausbreitungsweges der Erregung,
- verlangsamte Erregungsleitungsgeschwindigkeit,
- Kombination beider.

Ursache dieser Erregungsleitungsstörung sind strukturelle und möglicherweise auch funktionelle Veränderungen des Herzmuskels, wie sie z. B. nach einem Herzinfarkt vorliegen. Im Randbereich eines Infarktgebietes liegen gesundes Gewebe und Narbengewebe benachbart, sodass Bereiche erregbarer Muskelzellen durch nicht erregbares Gewebe voneinander getrennt sind und die Erregung sich andere, indirekte Ausbreitungswege suchen muss (40). So entstehen langsame, fragmentierte Erregungen.

In Studien wurde gezeigt, dass diese Signale nicht nur mittels intrakardialer Katheter messbar sind, sondern auch von der Körperoberfläche abgeleitet werden können, wenn spezielle Filter, Verstärker und die Signalmittelungstechnik angewendet werden (41, 42). Anfang der 90er Jahre wurden von einem Task Force Committee der European Society of Cardiology, der American Heart Association und des American College of Cardiology Richtlinien zur Bestimmung von Spätpotentialen herausgegeben (43).

Bei 12-30 % der Postmyokardinfarkt-Patienten sind Spätpotentiale nachzuweisen (44, 45), bei gesunden Probanden hingegen nur in 0-6 % der Fälle (46).

Von den Patienten mit positivem Spätpotentialbefund erleiden 17-66 % anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern und sterben in 4-9 % der Fälle im ersten Jahr am Plötzlichen Herztod. Patienten mit negativem Spätpotentialbefund hingegen erleiden in nur 1-19 % der Fälle anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern und sterben in 1-2 % der Fälle am Plötzlichen Herztod (47).

Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität ist eine der am weitesten in die klinische Routine eingegangenen Methoden zur Abschätzung des autonomen Tonus. Unter der Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability; HRV) versteht man die Schwankungen der Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag.

Die durch das autonome Nervensystem geprägte vegetative Tonuslage, und damit auch die HRV, wird bei Gesunden durch viele Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Körperlage, Tageszeit, Medikamente, Atmung und Trainingszustand bestimmt (48-51).

Von entscheidendem Einfluss auf die HRV ist die Innervation des Herzens durch das sympathische und parasympathische Nervensystem. In körperlicher Ruhe überwiegt dabei die Stimulation der Vorhöfe durch den Nervus vagus (52). Dadurch wird der Rhythmus des Sinusknotens stark moduliert. Es resultiert eine hohe HRV bei niedriger Herzfrequenz. Unter Belastung überwiegt die Innervation durch den Sympathikus. Diese äußert sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz und einer Verminderung der HRV (53). Durch eine Störung des Gleichgewichts des autonomen Tonus kommt es zu einer Veränderung der HRV. Die Mechanismen, die dazu führen, sind vielfältig und bisher nicht abschließend geklärt. So wird die Verringerung der HRV nach einem Myokardinfarkt auf kardio-kardiale, sympatho-sympathische und sympatho-vagale Reflexe zurückgeführt (54, 55). Es wird angenommen, dass eine Veränderung der Ventrikelgeometrie durch nekrotische Infarktbereiche ein erhöhtes „Feuern“ der sympathischen Fasern hervorruft (56, 57).

Die Voraussetzungen für die Durchführung der HRV-Analyse sind gering. Zur Kurzzeitanalyse der HRV ist ein EKG von 5 Minuten Dauer ausreichend. Die Langzeitanalyse erfolgt im Langzeit-EKG (bis zu 24 Stunden Dauer). Kommerzielle Produkte mit einer automatischen Auswertung der HRV sind weit verbreitet.

Kurzzeituntersuchungen von 5 Minuten werden derzeit vor allem für die initiale Untersuchung aller Patienten nach einem Herzinfarkt empfohlen. Da nach bisherigem Kenntnisstand der

prädiktive Wert mit der Länge der Aufzeichnung steigt, wird für die weitere Risikoeinschätzung zudem eine 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung empfohlen (58, 59).

Die HRV ist der linksventrikulären Ejektionsfraktion in der Vorhersage von arrhythmischen Ereignissen und des Plötzlichen Herztodes überlegen (60). Algra et al. zeigten, dass Patienten mit verringerter Kurzzeit- oder 24-Stunden-HRV ein mehr als doppelt so hohes Risiko für den Plötzlichen Herztod haben (61). Patienten nach abgelaufenen Myokardinfarkt und verringerten Werten des Frequenzbereichs in der 24-Stunden-HRV haben nach Bigger et al. ein relatives Risiko von bis zu 7,1 innerhalb von 2,5 Jahren zu sterben (62).

Heart Rate Turbulence

Die Heart Rate Turbulence (HRT) misst die Schwankungen der Herzfrequenz nach einer ventrikulären Extrasystole. Patienten mit einem niedrigen oder normalen Risiko für den Plötzlichen Herztod zeigen nach dem Auftreten einer ventrikulären Extrasystole eine physiologische Beschleunigung der Herzfrequenz mit anschließender Verlangsamung. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko fehlt diese charakteristische Reaktion der Herzfrequenz (63).

Die Messung erfolgt normalerweise in einem mittleren Herzfrequenzverlauf der durch Mittelung vieler Verläufe nach Extrasystolen erzeugt wird. In diesem mittleren Herzfrequenzverlauf werden zwei numerische Parameter bestimmt. Der Turbulence Onset, dies ist die Differenz der Herzfrequenz vor und direkt nach der Extrasystole und der Turbulence Slope, dies ist der maximale Anstieg der Herzfrequenz im Verlauf nach der Extrasystole.

In sechs groß angelegten retrospektiven und zwei prospektive Studien konnte der klinische Nachweis erbracht werden, dass die HRT ein starker Risiko-Prädiktor bei Patienten nach einem Myokardinfarkt ist (64).

Phase-rectified signal averaging

Eine neue Methode der nichtinvasiven Risikostratifizierung anhand der Herzfrequenz ist das Phase Rectified Signal Averaging (PRSA). Damit lassen sich die vagal und sympathisch beeinflussten Signalanteile der Herzfrequenz getrennt betrachten. Für die vagalen Anteile stehen dabei die Bereiche mit sich verlangsamender Herzfrequenz, für die sympathischen Anteile die Bereiche mit sich beschleunigender Herzfrequenz. Diese Bereiche mit Verlangsamung bzw. Beschleunigung der Herzfrequenz werden im Rahmen der Messung übereinander gelegt und gemittelt. In den gemittelten Bereichen mit Verlangsamung wird die Deceleration Capacity (DC) gemessen, die Acceleration Capacity (AC) in der Mittelung der beschleunigten Bereiche.

In einer Studie an Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt zeigte die DC eine bessere Vorhersage für die Mortalität als z.B. die LVEF oder der HRV-Parameter SDNN (65). Eine verringerte DC war wesentlich stärker mit einer erhöhten Mortalität assoziiert als eine verminderten AC. Dies entspricht der Erwartung, dass besonders eine Verringerung der vagalen Aktivität das Risiko des Plötzlichen Herztodes erhöht (7, 54).

QT-Variabilität

Die Untersuchung der Variabilität der QT-Zeit von Schlag zu Schlag ist – neben der TWA – eines der neueren Verfahren und hat noch keinen nennenswerten Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Für die Bestimmung der QT-Variabilität (QTV) und die Auswahl relevanter Parameter haben sich noch keine Standards durchgesetzt. Dies mag auch daran liegen, dass die Bestimmung der QT-Zeit Schlag für Schlag – anders als die Messung des RR-Abstandes – relativ aufwendig und fehlerbehaftet ist.

Für die Quantifizierung der QT-Variabilität werden zum Teil die gleichen Parameter verwendet wie für die HRV, die Parameter RMSSD (Root Mean Square index of Successive Differences of NN-intervalls) oder SD (Standard Deviation) im Zeitbereich (66) bzw. Leistungen in bestimmten Bändern im Frequenzbereich (67-69).

Es hat sich jedoch auch zunehmend ein eigener Parameter für die QTV durchgesetzt – der QT-Variabilitäts-Index (QTVI) (70-72).

Piccirillo et al. fanden einen starken Zusammenhang zwischen einem erhöhten QTVI und dem Auftreten des Plötzlichen Herztodes bei Patienten nach Myokardinfarkt und leicht verringerter LVEF (70). Bei Untersuchungen von Patienten der MADIT II Studie fanden Haigney et al. ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien / Kammerflimmern und einem erhöhten QTVI (73). Diese Ergebnisse zeigen, dass der QTVI gegenüber den anderen Verfahren zur Risikostratifizierung mindestens gleichwertig ist – lässt man die methodischen Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Schlag zu Schlag QT-Zeit außer Betracht. Für den routinemäßigen Einsatz müssen jedoch noch weitere Studien mit großen Patientenzahlen folgen und ausreichend verfügbare Software für eine verlässliche Analyse der QTV verfügbar sein.

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Störungen der De- und Repolarisation spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von tachykarden Herzrhythmusstörungen (54, 55, 74-76).

Der Einfluss des autonomen Tonus auf die De- und Repolarisation ist hier von besonderem Interesse.

Die De- und Repolarisation kann jedoch nicht unabhängig voneinander betrachtet werden. Eine gestörte Kopplung dieser beiden Vorgänge kann ebenso zu Herzrhythmusstörungen und damit zum Plötzlichen Herztod führen (77, 78).

Die kardiale Ischämie ist ein weiterer Risikofaktor für tachykarde Herzrhythmusstörungen. Der Einfluss einer solchen Ischämie auf den autonomen Tonus und damit auf die De- und Repolarisation wurde bereits nachgewiesen (79-81).

Die Kopplung von HRV und QTV unter kardialer Ischämie ist hingegen noch wenig untersucht worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Untersuchung des Einflusses einer kardialen Ischämie auf die Repolarisation, Depolarisation und deren Kopplung. Mit der HRV-Analyse soll der Einfluss des autonomen Tonus auf die Depolarisation gemessen. Analog zur HRV soll die Bestimmung der Variabilität der QT-Zeit zur Abschätzung des autonomen Tonus auf die Repolarisation dienen.

In die Untersuchung sollen Patienten eingeschlossen werden, die sich zur Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit einer Stressechokardiografie unterziehen. In Abhängigkeit vom stressechokardiografischen Befund sollen diese dann einer positiv- oder negativ-Ischämischen Gruppe zugeteilt werden.

Im Rahmen der Untersuchung soll sowohl in Ruhe als auch in den medikamentösen Belastungsphasen ein dreikanaliges hochverstärktes EKG aufgezeichnet und in diesem Schlag für Schlag die RR-Abstände und die QT-Zeiten bestimmt werden. Auf dieser Grundlage soll die Variabilität der RR-Abstände (HRV) und der QT-Zeit (QTV) im Zeit- und Frequenzbereich über den gesamten Untersuchungsablauf berechnet und mittels Kohärenzspektren der Grad der Kopplung zwischen De- und Repolarisation bestimmt werden.

Zurzeit steht keine hinreichende Software für diese Aufgaben zur Verfügung – insbesondere nicht für die genaue Messung der QT-Zeit Schlag zu Schlag (z. B. mittels empfohlener Template-Matching-Methode (72)) oder für die Berechnung von Kohärenzspektren.

Es soll deshalb im Rahmen dieser Arbeit eine Software erstellt werden die:

- die RR-Abstände nach den Maßgaben der Taskforce (82) im EKG erfasst,
- die QT-Zeit mittels Template-Matching-Methode Schlag zu Schlag im EKG misst,
- die Parameter der HRV und QTV im Zeit- und Frequenzbereich aus den Zeitreihen der RR- und QT-Werte bestimmt sowie
- die Kohärenzspektren zwischen RR- und QT-Zeitreihen berechnet.

Aus den erhobenen Daten soll eine Aussage über die autonome Ansteuerung der De- und Repolarisation unter den Bedingungen einer kardialen Ischämie getroffen werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen in der Ischämie-positiven und -negativen Gruppe sollen mittels statistischer Tests auf signifikante Unterschiede untersucht werden.

3. Methodik

3.1. Patienten

Im Rahmen dieser Dissertation wurde bei 60 Patienten, die sich zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit einer stressechokardiografischen Untersuchung unterzogen, ein hochauflösendes EKG während der Stressechokardiografie aufgezeichnet. Dabei wurden zur Auswahl der Patienten die folgenden primären Ausschlusskriterien angewendet:

- absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern
- AV-Block II° oder III°
- Schrittmacherpatienten
- Patienten mit zahlreichen ventrikulären Extrasystolen im EKG, sodass mehr als 10 % der Schläge korrigiert werden mussten.

Als sekundäre Ausschlusskriterien nach Abschluss der Untersuchung wurden definiert:

- schlechte EKG-Qualität in mehr als einer der drei Ableitungen,
- zu geringe T-Wellen-Amplitude in allen drei Ableitungen,
- ein abweichendes medikamentöses Belastungsprotokoll,
- ungenügende Schallbarkeit für eine stressechokardiografische Untersuchung.

21 Patienten konnten aufgrund dieser Ausschlusskriterien nicht zur Analyse herangezogen werden. Die häufigste Ursache für einen Ausschluss war eine mangelnde EKG-Qualität. In den meisten Fällen war die schlechte Qualität des EKG durch eine angespannte Lage des Patienten - z. B. durch eine bestimmte Lagerung bei schlechter Schallbarkeit in der Echokardiographie - bedingt. Eine zu niedrige T-Wellen-Amplitude führte nur in zwei Fällen zum Ausschluss. Dobutamin wurde in fünf Fällen zur medikamentösen Belastung verwendet. Auch diese Patienten wurden ausgeschlossen, da nicht erwartet werden kann, dass unterschiedliche Effekte durch Dobutamin und Dipyridamol auf die HRV in einer so kleinen Subgruppe hinreichend untersucht werden können.

Den meisten Ischämie-negativen Patienten wurde nach dem Dipyridamol-Protokoll noch Atropin verabreicht, um eine weitere Ausbelastung durch Steigerung der Herzfrequenz zu erreichen. Es ergab sich jedoch in keinem Fall daraus noch ein positiver Ischämiefund. Die Gabe von Atropin liegt außerhalb des analysierten Zeitbereichs.

Bei allen Ischämie-positiven Patienten stellte sich der positive Befund in der letzten Phase der zweiten Dipyridamol-Gabe ein. Somit wurde bei allen analysierten Patienten das gleiche Belastungsprotokoll mit zwei Dipyridamol-Gaben verwendet.

Die EKG-Aufzeichnungen von insgesamt 39 Patienten verblieben für die endgültige Analyse. Das mittlere Alter betrug $59,8 \pm 1,2$ Standard Error of the Mean (SEM) Jahre, es waren 32 Männer und 7 Frauen vertreten. Bei allen Patienten war die Diagnose koronare Herzkrankheit vorhanden, insgesamt 20 Patienten hatten zuvor einen Herzinfarkt erlitten. Bei 18 Patienten war eine Fettstoffwechselstörung bekannt, drei Patienten hatten die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II.

Die Patienten wurden gebeten, 24 Stunden vor der Untersuchung Medikamente wie Betablocker, Nitrate oder Digitales abzusetzen. Ebenfalls sollten Kaffee, Tee und andere koffeinhaltige Nahrungsmittel mindestens zwölf Stunden vor der Untersuchung nicht mehr verzehrt werden.

3.2. Patientengruppen

Anhand Ischämiebefundes der Stressechokardiografie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

- Ischämie-negative Patienten
- Ischämie-positive Patienten

Die Tabelle 1 zeigt die Kenndaten beider Gruppen.

Patientengruppe	Ischämie-negativ	Ischämie-positiv	p
Anzahl	29	10	-
Alter	$58,4 \pm 1,3$ SEM	$64,2 \pm 2,6$ SEM	0,04
Geschlecht (m/w)	24/5	8/2	n.s.
Herzinfarkt	13 (45 %)	7 (70 %)	n.s.
art. Hypertonus	14 (48 %)	6 (60 %)	n.s.
Diabetes mellitus	2 (7 %)	1 (10 %)	n.s.
Ejektionsfraktion	$59,75 \pm 8,56$	$54,3 \pm 9,78$	n.s.

Tabelle 1: Patientenkenndaten.

3.3. Aufnahme des hochverstärkten EKG

3.3.1. Patientenvorbereitung

Alle Patienten gaben ihre Zustimmung für die zusätzliche Ableitung des hochverstärkten EKG. Die Haut unter den Ableitstellen der Elektroden wurde gründlich mithilfe einer alkoholgetränkten Mullkomresse gereinigt. Dabei wurden nicht nur Talg- und Fettablagerungen entfernt sondern auch die ersten verhornten Zellschichten abgelöst und somit der Übergangswiderstand der Haut verringert.

3.3.2. EKG-Ableitung

Drei Kanäle wurden über bipolare, orthogonal zueinanderstehende Ableitungen aufgezeichnet (siehe Abbildung 1). Dies erfolgte mit dem hochauflösenden EKG-System (Predictor I, Corazonix, Oklahoma City, USA) mit einer 4000-fachen Verstärkung und einer Abtastrate von 1000 Hz. Die so gewonnenen digitalen EKG-Aufzeichnungen sind für die nachfolgenden Analysen auf Wechselfestplatten gespeichert worden.

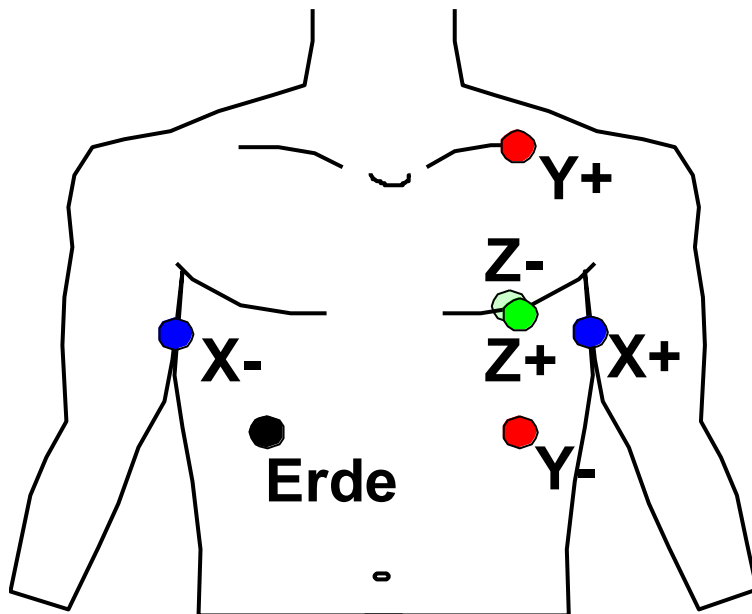


Abbildung 1: Darstellung der Ableitpositionen.

Y+: linke Medioclavicularlinie knapp unterhalb der Schlüsselbeines

Y-: linke Medioclavicularlinie im abdominalen Bereich

Z+: linke Medioclavicularlinie im 4. Interkostalraum

Z-: dorsal, gegenüber Z+

X+: linke mittlere Axillarlinie auf der Höhe von Z

X-: rechte mittlere Axillarlinie auf der Höhe von Z

3.3.3. Aufbringen der Elektroden

Großflächige selbstklebende Elektroden (Silber/Silberchloridelektroden) wurden auf die vorbereiteten Stellen der Haut aufgeklebt und nach Anschließen der Patientenkelble mit Pflaster fixiert.

3.3.4. Patientenlagerung

Die Untersuchung erfolgte in leichter Linksseitenlage, um eine bessere Schallbarkeit bei der Echokardiografie zu erreichen. Um ein Anspannen der Rumpfmuskulatur des Patienten in dieser Lage und damit die Störung des EKG mit Muskelpotentialen zu verhindern, wurde die Lagerung im Bedarfsfall mit einem Keilkissen stabilisiert.

3.3.5. EKG-Aufzeichnung

Nach Lagerung und dem Anschluss der EKG-Elektroden wurde einige Minuten bis zur Gewöhnung an die Untersuchungsbedingungen gewartet. Anschließend wurde das EKG für mindestens vier Minuten Ruhe, die gesamte medikamentöse Belastungszeit und mindestens vier Minuten Erholungszeit aufgezeichnet. Die Zeitpunkte der Medikamentengaben und bei Ischämie-positiven Patienten der Zeitpunkt der Ischämiedetektion in der Stressechokardiografie wurden in relativer Aufzeichnungszeit notiert.

3.4. Stressechokardiografie

3.4.1. Medikamentenprotokoll

Über einen peripheren venösen Zugang wurden die Medikamente nach folgendem Schema gegeben:

- 4 Minuten Ruhe
- 0,56 mg/kgKG Dipyridamol über 4 Minuten
- 4 Minuten Pause
- 0,28 mg/kgKG Dipyridamol über 2 Minuten
- 70 mg Aminophyllin (bei Ischämienachweis wurde das Protokoll abgebrochen und sofort 200 mg Aminophyllin gegeben).

Die Gabe beider Dipyridamol-Dosen entspricht einer kumulativen Dosis von 0,84 mg/kgKG über 10 Minuten.

3.4.2. Ischämiekriterien

In der zweidimensionalen Echokardiografie wurden in Ruhe alle einsehbaren Segmente nach ihrer Kinetik beurteilt und benotet. Bei nicht ausreichender Beurteilbarkeit von mehr als zwei Segmenten bestand keine genügende Schallbarkeit für eine stressechokardiografische Untersuchung.

Die medikamentöse Belastung wurde abgebrochen und der Patient als positiv ischämisch eingestuft bei Vorliegen von:

- Auftreten von Wandbewegungsstörungen oder Verschlechterung der schon bestehenden Wandbewegungsstörungen in einem oder mehreren Segmenten,
- Wiederauftreten von Wandbewegungsstörungen die während der Belastung zurückgegangen waren,
- Auftreten von ST-Streckenveränderungen im 12-Kanal-EKG von mehr als 2 mm,
- Auftreten von Angina pectoris Symptomatik.

In Ruhe und Belastung akinetische Segmente wurden von der Beurteilung ausgeschlossen.

3.5. Computergestützte Datenanalyse

Für die Analyse der stressechokardiografischen EKG-Aufzeichnungen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Software mit der Entwicklungsumgebung MATLAB® (83) erstellt. Folgende Teilschritte waren für die Analyse der HRV im Zeit- und Frequenzbereich nötig:

- Filterung des Roh-EKGs,
- Berechnung der RR-Zeitreihe (R-Triggerung),
- Berechnung der QT-Zeitreihe (Bestimmung von Q-Anfang und T-Ende Schlag-zu-Schlag),
- Korrektur der Zeitreihen,
- HRV- und QTV-Analyse im Zeitbereich,
- Interpolation der Zeitreihen,
- HRV- und QTV-Analyse im Spektralbereich und
- Berechnung der Kohärenz-Spektren.

3.5.1. Filterung des Roh-EKG

Um eine möglichst artefaktarme und genaue Vermessung der RR-Intervalle und QT-Zeiten zu erreichen, mussten Störungen des EKG durch 50Hz-Rauschen, Muskelpotenziale und Bewegungsartefakte weitgehend eliminiert werden ohne die Morphologie und den zeitlichen Ablauf des Erregungsablaufs zu verändern. Die Filterparameter wurden anhand von Probereihen aus Testsignalen mit künstlich erzeugtem Rauschen, Störungen und anschließend mit den aufgezeichneten EKG-Daten getestet. Die besten Ergebnisse wurden mit folgender Filterkombination erreicht:

- Highpass-Filter als FFT-Filter mit einer Cutoff-Frequenz von 0,75 Hz,
- Lowpass-Filter als FIR-Filter 2. Ordnung (bidirektionale Filterung zur Verhinderung einer Phasenverschiebung).

Die Abbildung 2 zeigt, dass sowohl Grundlinienschwankungen als auch Rauschen und Muskelartefakte weitgehend eliminiert wurden.

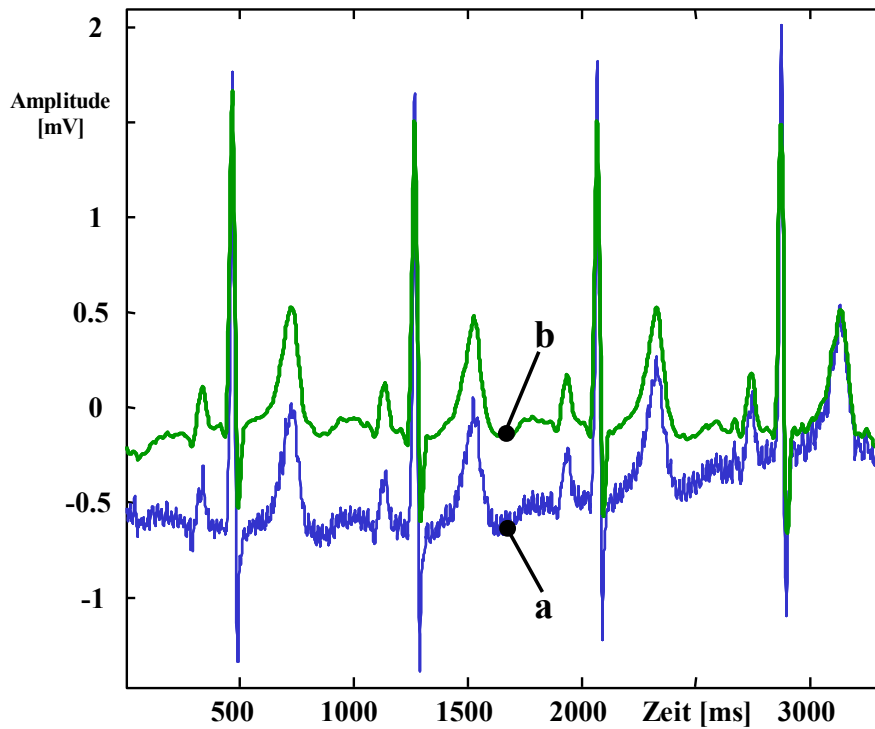


Abbildung 2: Beispiel-EKG eines Patienten
a: Ungefiltertes EKG
b: Gefiltertes EKG

3.5.2. Vermessung der RR-Intervalle

Die RR-Intervalle wurden in einem der drei Kanäle bestimmt. Um die Zahl der Artefakte zu minimieren, wurde der Kanal mit dem geringsten Rauschen und der größten QRS-Amplitude für die RR-Bestimmung ausgewählt. Die Detektion der QRS-Komplexe erfolgte über ein Schwellwertkriterium. Das RR-Intervall wurde als Abstand der jeweils steilsten Anstiege im QRS-Komplex zweier benachbarter Schläge gemessen.

3.5.3. Vermessung der QT-Zeiten

Die QT-Zeiten wurden auf der Grundlage eines Template-matching-Algorithmus analysiert. Dieser Algorithmus basiert auf den folgenden drei Hauptschritten:

- Bildung eines Templates für den QRS-Komplex und die T-Welle aus den gefilterten EKG-Daten,
- Bestimmung von QRS-Anfang und T-Ende in den Templates und
- Korrelation des EKG's mit den Templates.

Bildung der Templates

Die Templatebildung erfolgte durch Mittelung von mindestens 10 QRS-Komplexen bzw. T-Wellen. Als Triggerpunkte für die Mittelung dienten der steilste Anstieg im QRS-Komplex und das Maximum der T-Welle. Nach der ersten Mittelung wurde das resultierende vorläufige Template durch Korrelation der in das Template eingegangenen Komplexe mit dem vorläufigen Template von Extrasystolen und Artefakten gereinigt.

Um einer eventuellen Morphologieänderung des QRS-Komplexes oder der T-Welle Rechnung zu tragen, wurden die Templates alle fünf Schläge neu berechnet und so der aktuellen EKG-Form angepasst.

Bestimmung von QRS-Anfang und T-Ende

Nach der Mittelung der Templates wurde in diesen nach unten genannten Kriterien der QRS-Anfang und das T-Ende bestimmt. Für den QRS-Anfang wurden zwei Methoden, für T-Ende vier Methoden implementiert.

Kriterien für QRS-Anfang:

- Die 2. Ableitung des QRS-Komplexes überschreitet einen Schwellwert. Der Schwellwert ist definiert als $1/20$ des Maximums der 2. Ableitung im Bereich des QRS-Komplexes,
- R-Anstieg (80% des Maximums der 1. Ableitung) im Bereich des QRS-Komplexes.

Kriterien für T-Ende:

- Die 2. Ableitung der T-Welle erreicht $1/12$ des Maximums der 2. Ableitung der T-Welle,
- Die 1. Ableitung der T-Welle erreicht $1/12$ des Minimums der 1. Ableitung der T-Welle,
- Steilster Abfall der T-Welle (Minimum der 1. Ableitung im Bereich der T-Welle),
- Maximum der T-Welle.

Nach Tests mit verschiedenen EKG-Morphologien wurde für die Berechnung der Zeitreihen die Bestimmung des Q-Anfang als $1/20$ des Maximums der 2. Ableitung (Abbildung 3a) und die Bestimmung des T-Ende als $1/12$ des Maximums der 2. Ableitung (Abbildung 3e) gewählt.

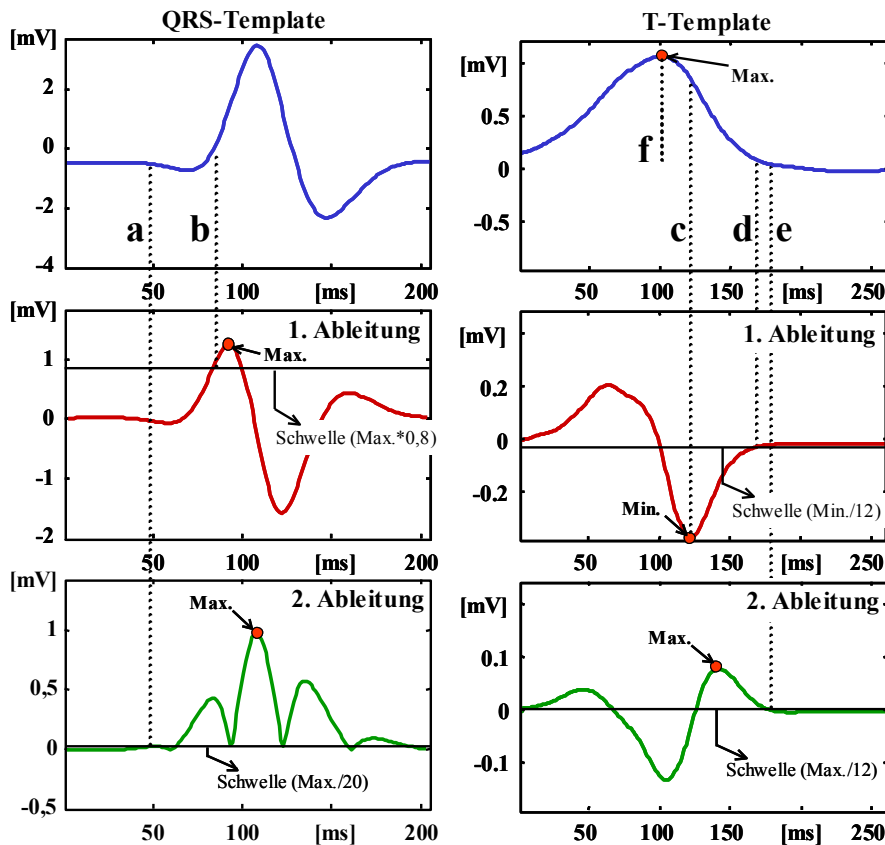


Abbildung 3: Kriterien für die Bestimmung von QRS-Anfang und T-Ende

- | | |
|--|---|
| a): Q-Anfang = Max. der 2. Ableitung /20 ; | b): R-Anstieg = 80% des Max. der 1. Ableitung |
| c): T-Abfall = Min. der 1. Ableitung ; | d): T-Ende = Min. der 1. Ableitung /12 |
| e): T-Ende = Max. der 2. Ableitung /12 ; | f): T-Peak = Max. der T-Welle |

Korrelation des EKG mit den Templates

Die nun vermessenen Templates wurden jetzt von 25 ms vor dem vermuteten Ort des QRS-Anfangs bzw. T-Ende bis 25 ms danach mit einer Schrittweite von 1 ms über das gefilterte EKG verschoben. Für jeden Schritt der Verschiebung wurde die Korrelation zwischen Template und EKG berechnet. Der daraus folgende Datenvektor zeigt den Grad der Übereinstimmung von Template und EKG für die Verschiebestrecke von 50 ms. Durch Bestimmung des Maximums des Korrelationsvektors konnte der Ort der besten Übereinstimmung von Template und EKG und damit der QRS-Anfang bzw. das T-Ende im EKG bestimmt werden. Die maximalen Korrelationsfaktoren wurden gespeichert. Es konnten so ungenügend korrelierende Templates gefunden werden und die entsprechenden Daten verworfen werden.

Um bei eventuellen Morphologieänderungen die Form der Templates anzugleichen, wurden die Templates nach jeweils fünf hintereinander folgenden Schlägen durch erneute Berechnung aktualisiert.

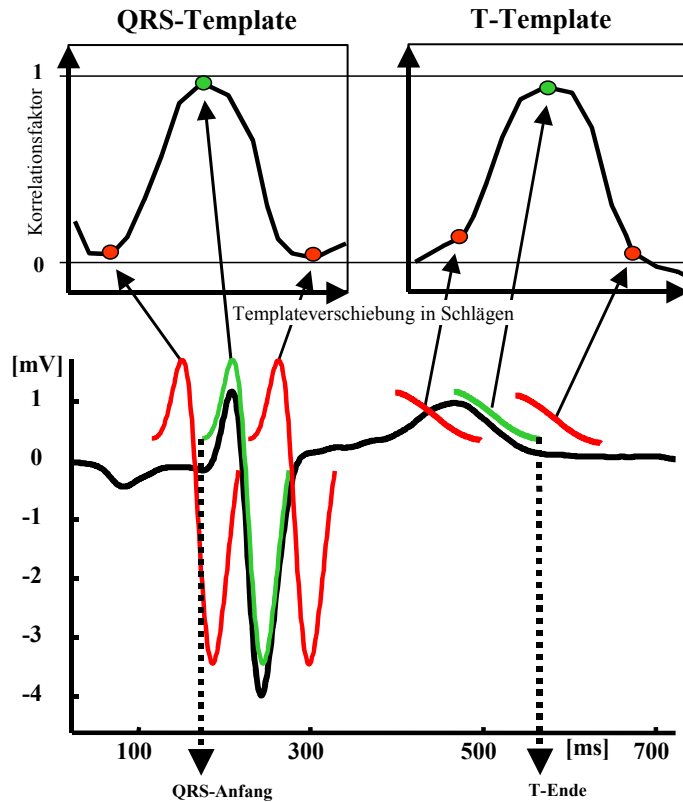


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Template-matching-Algorithmus.

Von der Anfangsposition (erstes rotes Template) wird das Template in Abständen von einer Millisekunde bis zur Endposition (zweites rotes Template) verschoben und jedes Mal der Korrelationsfaktor berechnet. Das Maximum des entstandenen Korrelationsfaktoren-Vektors gibt den Ort der besten Passung von Template und QRS-Komplex bzw. T-Welle an.

3.5.4. Korrektur der Zeitreihen

In den RR- und QT-Zeitreihen wurden Artefakte und Extrasystolen unter visueller Kontrolle korrigiert. Der zu korrigierende Schlag wurde dabei durch den Mittelwert der Werte von vorhergehendem und nachfolgendem Sinusschlag ersetzt. Wenn der Prozentsatz der korrigierten Schläge 10% überschritt, wurde der Patient von der Analyse ausgeschlossen.

3.5.5. Berechnung der Parameter im Zeitbereich

Für die Analyse im Zeitbereich wurden für die RR- und QT-Zeitreihen folgende Parameter berechnet:

Mean: Mittlere Herzperiodendauer bzw. QT-Zeit:

entspricht dem arithmetischen Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

SD: Standardabweichung der RR-Intervalle bzw. QT-Zeiten:

entspricht der statistischen Standardabweichung:

$$\sigma_{n-1} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

RMSSD der RR-Intervalle bzw. QT-Zeiten

= Root Mean Square index of Successive Differences of NN-intervals

= die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts aufeinanderfolgender NN-Differenzen.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (NN_i - NN_{i-1})^2}{n-1}}$$

Diese Parameter wurden in einem gleitenden Fenster von 25 Punkten Länge mit einer Überlappung von 20 Punkten für die gesamte Zeitdauer berechnet. Die so entstandene Zeitreihe von Mean, SD und RMSSD über die Zeit zeigt Abbildung 5 beispielhaft für einen Patienten.

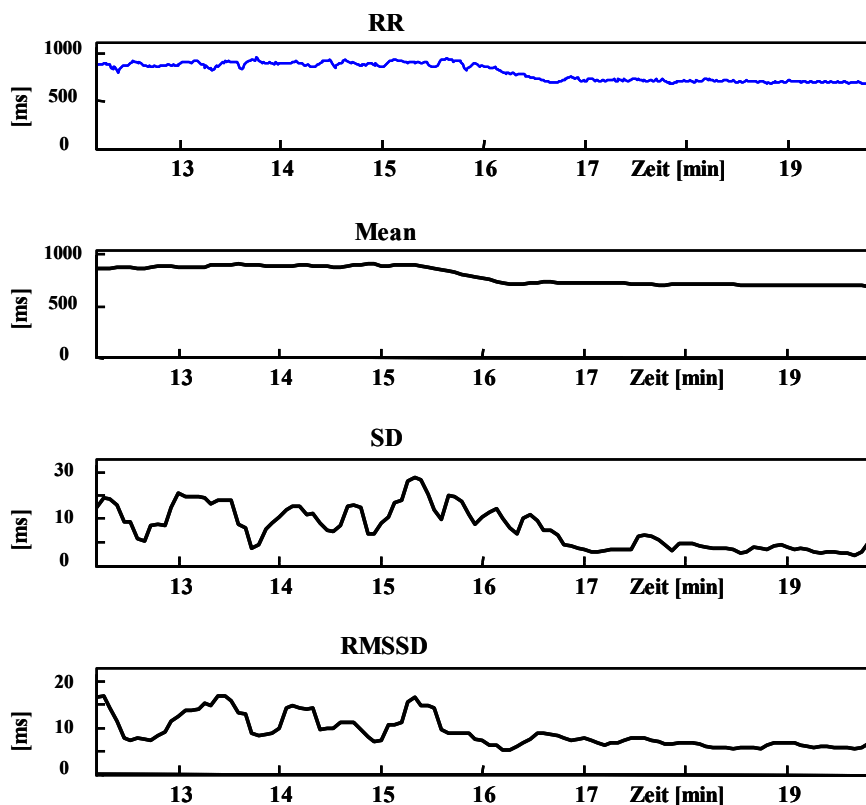


Abbildung 5: RR-Zeitreihe und die im gleitenden Fenster berechneten Parameter Mean, SD und RMSSD.

QTVI: Für die QTV wurde zusätzlich noch der QT-Variabilitätsindex (QTVI) berechnet. Beim QTVI wird die QT-Variabilität im Zusammenhang mit der RR-Variabilität betrachtet. Er wird berechnet als Logarithmus des Verhältnisses von QT- zu RR-Variabilität (jeweils normiert mit dem Mittelwert der Zeitreihe).

$$QTVI = \text{LOG}_{10} \left[\frac{QT_V \div QT_M^2}{HR_V \div HR_M^2} \right]$$

QT_V / HR_V : Varianz der QT- / RR-Intervalle
 QT_M / HR_M : Mittelwert der QT- / RR-Intervalle

3.5.6. Interpolation der Zeitreihen

Die RR- und QT-Zeitreihen lagen nach der Korrektur als RR- bzw. QT-Tachogramm vor, d.h. RR- bzw. QT-Zeit als Funktion der Schlagnummer. Zur weiteren Analyse im Frequenzbereich wurden die Daten in eine äquidistant abgetastete Zeitreihe umgewandelt. Hierfür wurde eine kubische Spline-Interpolation mit einer Abtastrate von 4 Hz durchgeführt.

3.5.7. Berechnung der Parameter im Frequenzbereich

Berechnen der Zeit-Frequenz-Verteilungen

Aus den Zeitreihen wurden anschließend die Zeit-Frequenz-Verteilungen berechnet. Für die Berechnung der Zeit-Frequenz-Verteilungen wurde die schnelle Fourier Transformation (FFT) verwendet. Für die Durchführung der FFT besteht die Forderung der Stationarität eines Signals, d.h., die spektrale Zusammensetzung des Signals bleibt über die Zeit gleich.

Da es sich bei den vorliegenden RR- und QT-Zeitreihen nicht um stationäre Signale handelt, sondern um Signale mit einer veränderlichen Frequenzzusammensetzung, ist die Spektralanalyse in Form einer Kurzzeit-FFT durchgeführt worden. Dabei wird das Signal in kleinere, quasistationäre Zeitabschnitte (Fenster) geteilt und die FFT in jedem Fenster berechnet. Dadurch lässt sich die Forderung nach Stationarität erfüllen und gleichzeitig die zeitliche Veränderung des Signals darstellen.

Der Algorithmus bestand aus folgenden Schritten:

- Aufteilung des Signals in sich überlappende Abschnitte
- Behandlung jedes Abschnitts mit einer Fensterfunktion
- Berechnung der schnellen Fourier Transformation für jeden Abschnitt

Folgende Parameter wurden verwendet:

- Länge des Fensters und damit Länge der einzelnen Abschnitte: 256 Punkte (= 64 s bei 4 Hz Abtastfrequenz),
- Fensterfunktion: Hanning (256 Punkte),
- Überlappung: 240 Punkte (= 60 s bei 4 Hz Abtastfrequenz),
- Länge der Fourier Transformation: 256 Punkte,
- Abtastfrequenz: 4 Hz.

Als Ergebnis der Berechnung erhält man die Abschätzung der Frequenzkomponenten eines Signals für die Frequenz 0 bis $\frac{1}{2}$ -mal Abtastfrequenz (0 bis 2 Hz) über die Zeit. Abbildung 6 zeigt ein Testsignal und seine Zeit-Frequenz-Verteilung, Abbildung 7 die RR-Zeitreihe eines Patienten und deren Zeit-Frequenz-Verteilung.

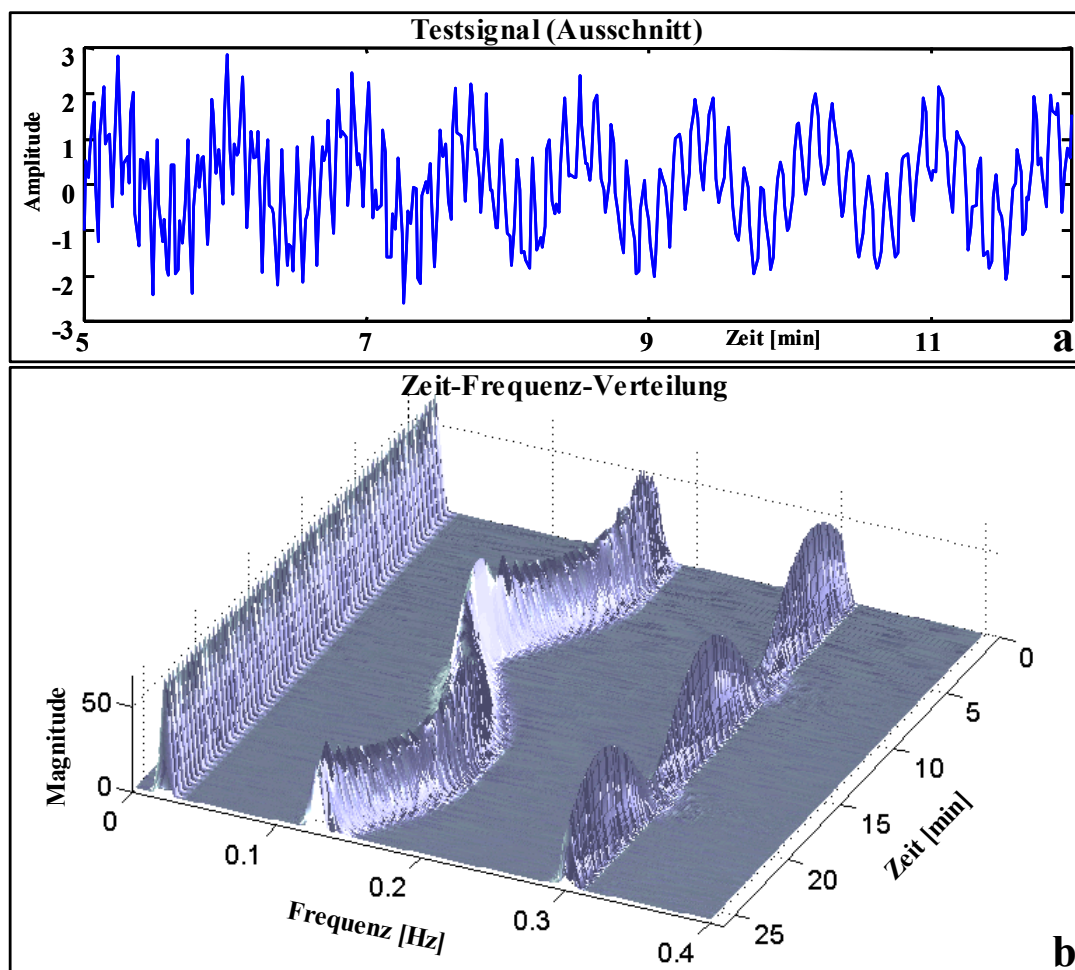


Abbildung 6: Testsignal (a) und dessen Zeit-Frequenz-Verteilung (b).

Das Testsignal setzt sich aus folgenden Sinusschwingungen zusammen:

- 1). Sinusschwingung mit einer konstanten Frequenz von 0,02 Hz und einer konstanten Amplitude von 1.
- 2). Sinusschwingung mit einer veränderlichen Frequenz von 0,1 bis 0,2 Hz und einer konstanten Amplitude von 1.
- 3). Sinusschwingung mit einer konstanten Frequenz von 0,3 Hz und einer Amplitude von 0 bis 1.

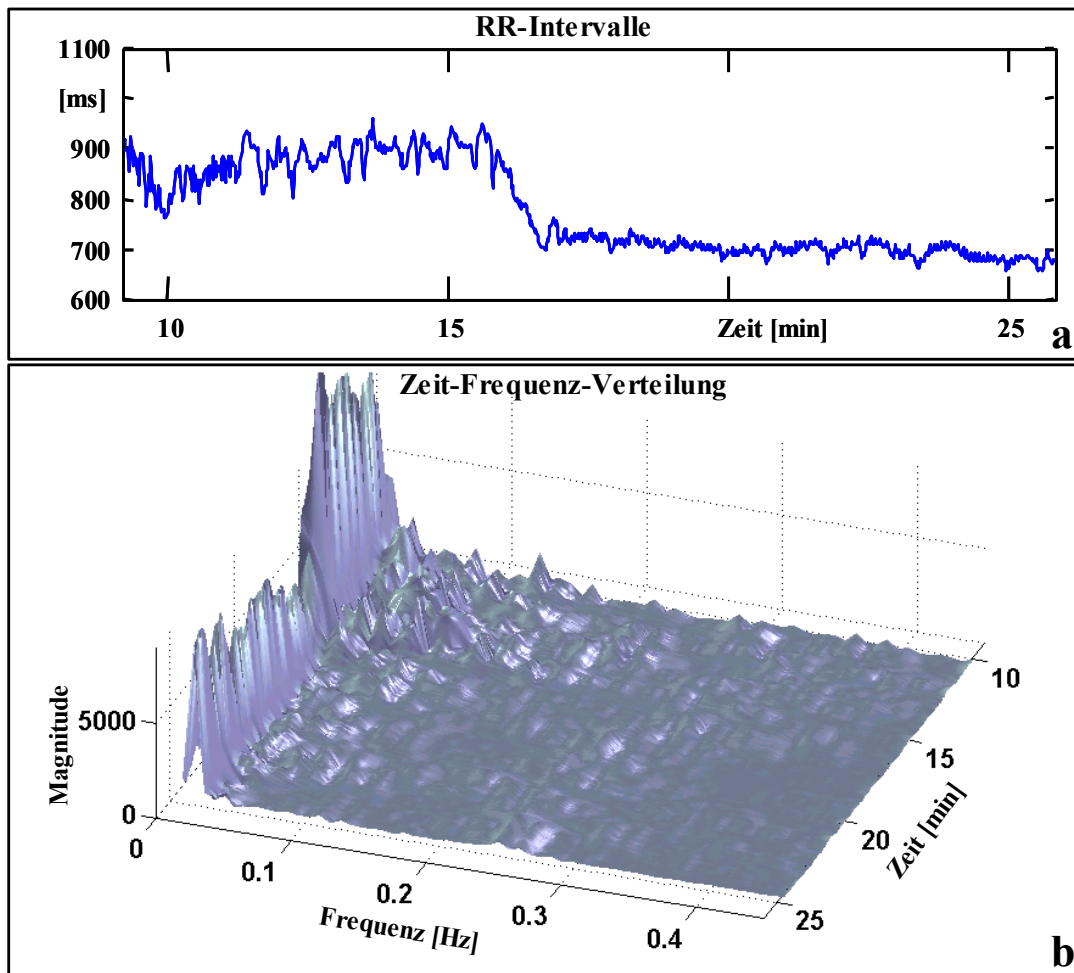


Abbildung 7: RR-Zeitreihe (a) und deren Zeit-Frequenz-Verteilung (b)

Berechnung der Kohärenzspektren

Analog zu den Zeit-Frequenz-Verteilungen wurden auch die Kohärenzspektren als eine Funktion der Frequenz und der Zeit berechnet. Auch hier wurden folgende Schritte durchgeführt:

- Aufteilung des Signals in sich überlappende Abschnitte,
- Behandlung jedes Abschnitts mit einer Fensterfunktion,
- Berechnung der Kohärenz für jeden Abschnitt.

Folgende Parameter wurden verwendet:

- Länge des Fensters und damit Länge der einzelnen Abschnitte: 256 Punkte (entspricht 64 s bei 4 Hz Abtastfrequenz),
- Window: hanning (256 Punkte),
- Überlappung: 240 Punkte (= 60 s bei 4 Hz Abtastfrequenz),
- Fensterlänge der Kohärenzberechnung: 256 Punkte,
- Abtastfrequenz: 4 Hz.

Als Ergebnis der Berechnung erhält man hier die Abschätzung der Ähnlichkeit der beiden Zeitreihen für die Frequenz 0 bis $\frac{1}{2}$ -mal Abtastfrequenz (0 bis 2 Hz) über die Zeit. Abbildung 8 zeigt zwei Testsignale und deren Kohärenzspektrum, Abbildung 9 die RR- und QT-Zeitreihe eines Patienten und deren Kohärenzspektrum.

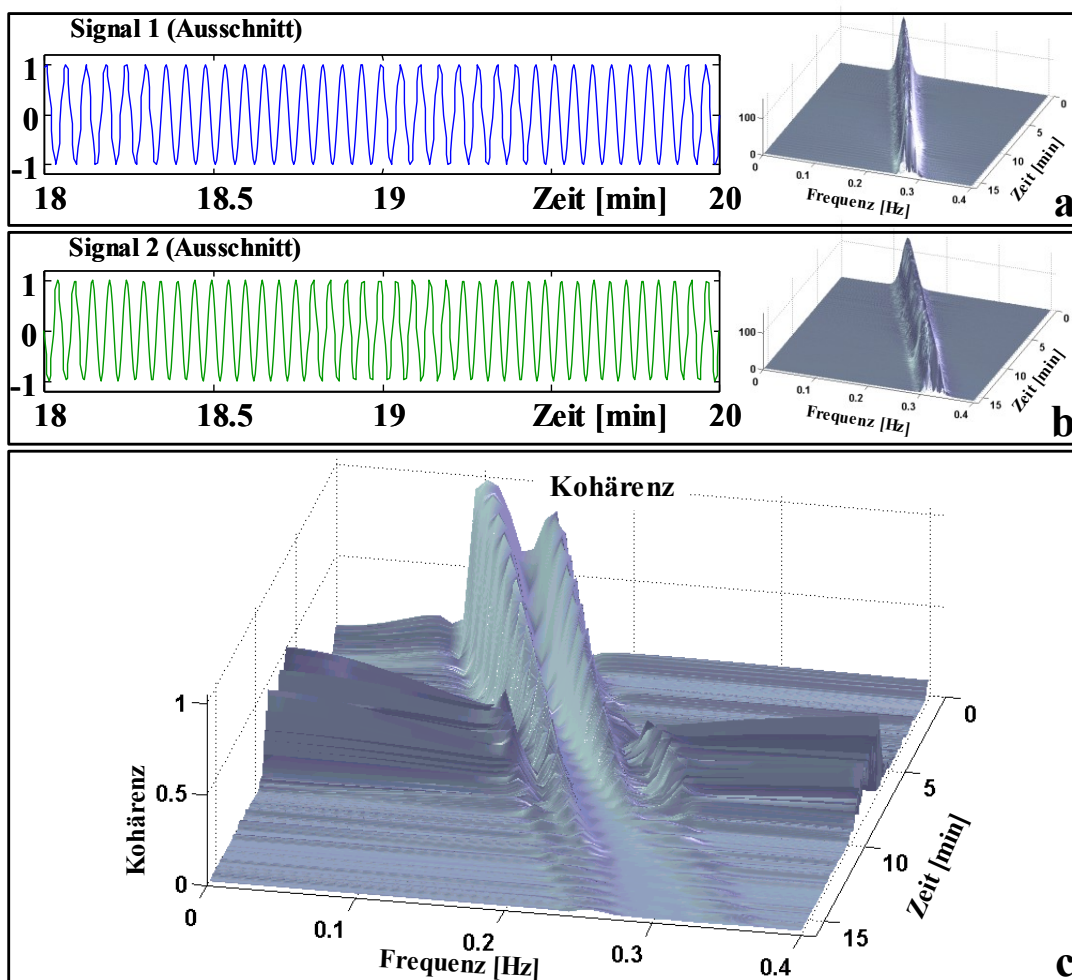


Abbildung 8: Testsignale 1 und 2, deren Zeit-Frequenz-Verteilung und deren Kohärenzspektrum.

Beide Signale enthalten eine Sinusschwingung mit einer ansteigenden Frequenz.

In Signal 1 (a) steigt die Frequenz von 0,1 Hz bis 0,3 Hz, in Signal 2 (b) von 0,1 Hz bis 0,35 Hz.

Die beiden Zeitreihen stimmen also am Anfang übereinstimmen, jedoch vergrößert sich der Unterschied zwischen beiden Frequenzen im Zeitverlauf auf 0,5 Hz am Ende der Zeitreihe.

Das Kohärenzspektrum (c) zeigt folgerichtig eine Abnahme der Kohärenz zwischen beiden Signalen im Zeitverlauf.

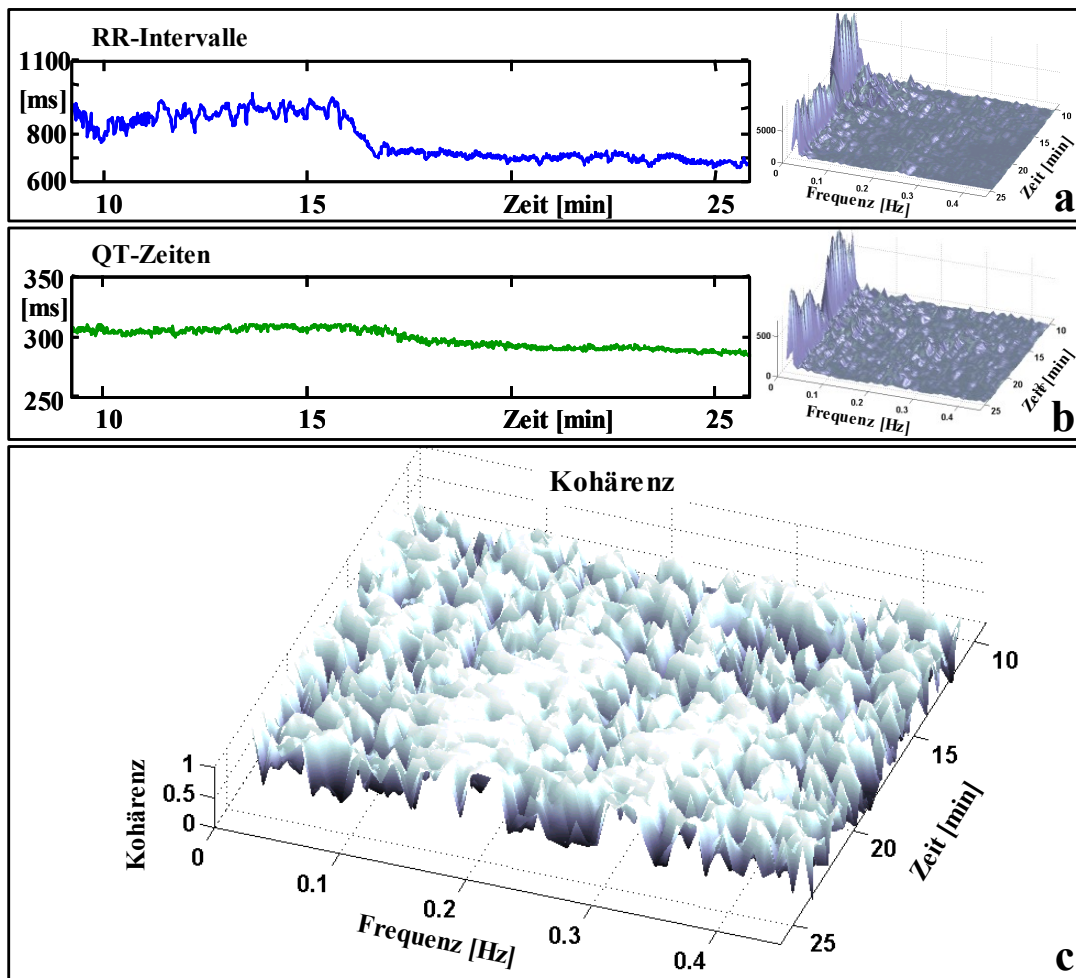


Abbildung 9: RR- und QT-Zeitreihe, deren Zeit-Frequenz-Verteilung und deren Kohärenzspektrum.

Extraktion der Frequenzbänder

In den 3-dimensionalen Zeit-Frequenz-Verteilungen wurden anschließend bestimmte Frequenzbereiche zusammengefasst. Die Zusammenfassung erfolgte durch Berechnung der Fläche unter der Kurve für den jeweiligen Frequenzbereich für jeden Zeitpunkt.

$$Q_{f_band}(t) = \sum_{i=f_band_u}^{f_band_o} \Delta f \cdot U(i,t)$$

f_band: LF- oder HF-Frequenzband

f_band_u: Untergrenze des Frequenzbandes in Samples

f_band_o: Obergrenze des Frequenzbandes in Samples

Δf : Auflösung des Spektrums

t: Zeit-Verschiebung (Fenster)

U: Betragsspektrum

Q: Integral des Frequenzbandes

Die Frequenzbereiche wurden wie folgt definiert:

- Very Low Frequenzband (VLF) 0,004 - 0,04 Hz
- Low Frequenzband (LF) 0,04 - 0,15 Hz
- High Frequenzband (HF) 0,15 - 0,4 Hz

Die Frequenzbänder LF und HF wurden zusätzlich mit der Gesamtleistung (L) minus dem VLF und Ultra Low Frequenzband (ULF [0 – 0,004 Hz]) normiert, nachfolgend normierte Frequenzbänder bzw. LF normiert (LF_n) und HF normiert (HF_n) genannt.

$$LF_n = \frac{LF}{L - (VLF + ULF)}; \quad HF_n = \frac{HF}{L - (VLF + ULF)}$$

Für die Kohärenzspektren wurden ebenfalls die Frequenzbänder VLF, LF und HF extrahiert. Im Gegensatz zu den Zeit-Frequenz-Verteilungen wurde hier nicht das Integral berechnet sondern der Mittelwert im jeweiligen Frequenzbereich, sodass die Frequenzbänder der Kohärenz Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

$$X_{f_band}(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=f_band_u}^{f_band_o} C(i, t)$$

f_band : LF- oder HF-Frequenzband
 f_band_u : Untergrenze des Frequenzbandes in Samples
 f_band_o : Obergrenze des Frequenzbandes in Samples
 t : Zeit-Verschiebung (Fenster)
 C : Kohärenzspektrum
 X : Integral des Frequenzbandes

Die Abbildung 10 zeigt für einen Beispielpatienten die RR- und QT-Zeitreihen sowie die extrahierten Frequenzbänder der Zeit-Frequenzverteilungen und Kohärenzspektren.

Zur weiteren Datenanalyse wurden die Frequenzbänder in Fensterlängen von jeweils 30 Sekunden gemittelt und in einem MS Excel[®] lesbaren Format gespeichert. Folgende Zeitpunkte wurden gemittelt und exportiert:

- 5; 4,5; ... ; 0,5; 0 Minuten vor der ersten Dosis Dipyridamol (DIP I – n Minuten),
- 0; 0,5; ... ; 9,5; 10 Minuten nach der ersten Dosis Dipyridamol (DIP I + n Minuten),
- 2; 1,5; ... ; 0,5; 0 Minuten vor der zweiten Dosis Dipyridamol (DIP II – n Minuten),
- 0; 0,5; ... ; 3,5; 4 Minuten nach der zweiten Dosis Dipyridamol (DIP II + n Minuten),

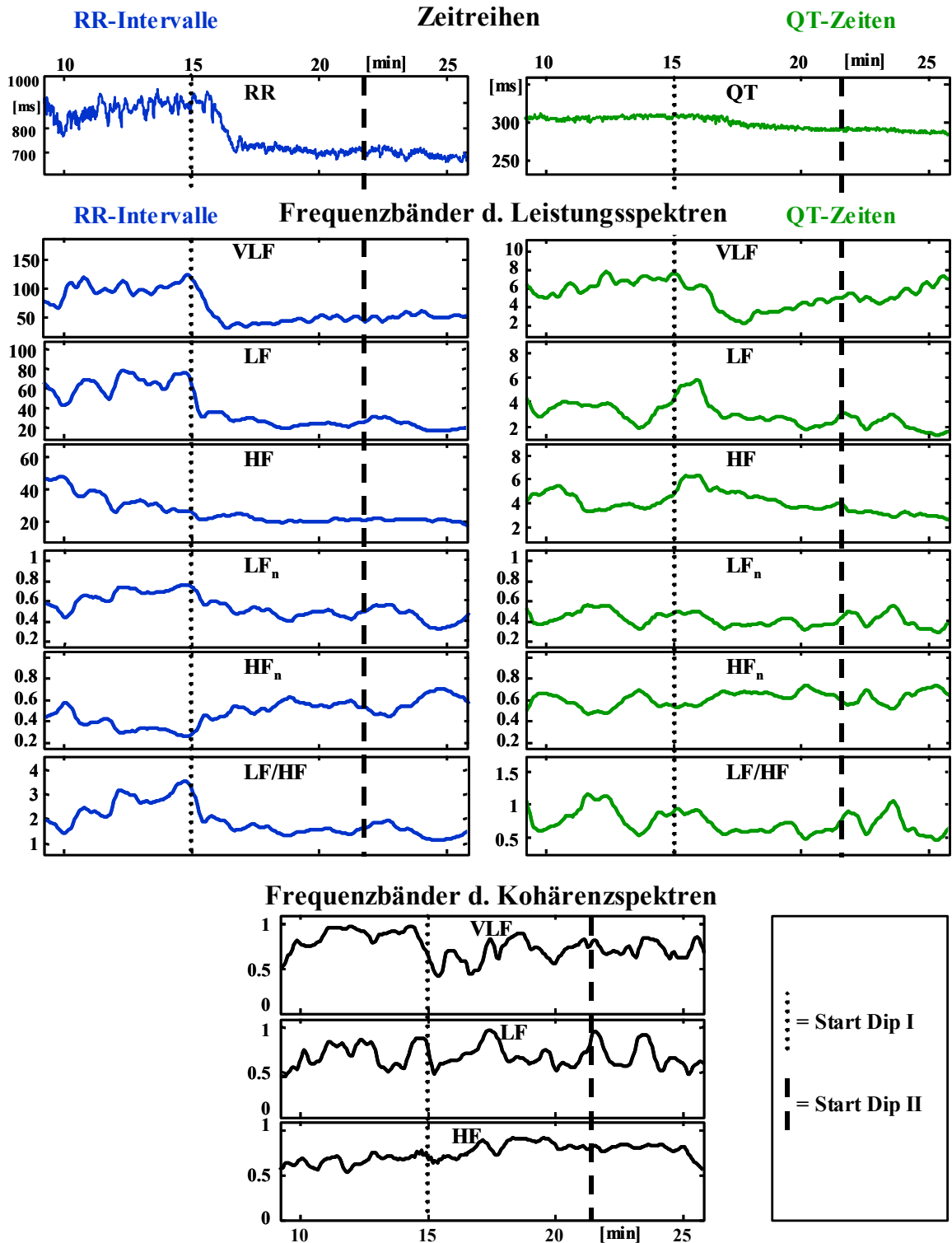


Abbildung 10: Zeitreihen und die extrahierten Frequenzbänder der Zeit-Frequenz-Verteilungen und der Kohärenzspektren eines Beispielpatienten.

3.5.8. Berechnung der Qualitätsparameter

Für die Einschätzung der Qualität der Messwerte für QRS-Anfang und T-Ende wurden die folgenden Parameter während der Analyse erhoben:

- der maximale Korrelationsfaktor zwischen dem QRS-Template und dem aktuelle Schlag,
- der maximale Korrelationsfaktor zwischen dem T-Template und dem aktuellen Schlag,
- das Rauschen, gemessen als Standardabweichung des EKG-Signals in einem Fenster von 10 ms zwischen der T- und der P-Welle sowie
- das Signal-Rausch-Verhältnis, gemessen als Verhältnis der Höhe der T-Welle in mV bezogen auf das Rauschen.

Die Parameter wurden von Schlag zu Schlag erhoben und u.a. zur Eliminierung von verrauschten Schlägen oder Extrasystolen verwendet.

3.6. Statistik

Die Analyseergebnisse wurden als gemittelte 30-Sekunden-Werte, ausgerichtet an den Zeitpunkten der Dipyridamol-Gaben in einem Excel-lesbaren Format gespeichert. Die weitere Verarbeitung – z. B. die Berechnung der relativen Veränderungen, der Mittelwerte oder die Erzeugung der Grafiken – wurden in Excel vorgenommen. Die statistische Analyse erfolgte in SPSS. Der Test auf Normalverteilung wurde mit Hilfe von Quantil-Quantil-Plots (Q-Q-Plots) durchgeführt. Bei Normalverteilung wurden Unterschiede zwischen den Gruppen oder Zeitpunkten mit dem T-Test auf Signifikanz geprüft. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test verwendet.

4. Ergebnisse

In den nachstehenden Abschnitten werden die Ergebnisse wie folgt dargestellt:

- die Parameter der HRV und QTV im Zeitbereich,
- die Parameter der HRV und QTV im Frequenzbereich, jeweils die extrahierten Frequenzbänder, die normierten Frequenzbänder sowie die relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder in Bezug zum Ruhewert,
- die Frequenzbänder der Kohärenzspektren sowie die relativen Veränderungen dieser in Bezug zum Ruhewert und
- die Qualitätsparameter der QT-Analyse.

Für diese Werte werden in den Diagrammen die erfassten 30-Sekunden Werte dargestellt. Dabei entspricht die Unterteilung der Zeitachse mit 30 Sekunden der Länge der analysierten Zeitscheiben. Die Kurven der negativ ischämischen Gruppe sind immer schwarz dargestellt, die der positiv ischämischen Gruppe immer rot. In den Kurven ist jeweils der Mittelwert der Gruppe \pm SEM abgetragen. Die Zeitpunkte der Gabe der ersten und zweiten Dosis Dipyridamol sind als DIP I und DIP II eingezeichnet. Signifikante Unterschiede der Werte in den Belastungsphasen DIP I oder DIP II gegenüber den Ruhewert werden als horizontaler Balken über bzw. unter der Kurve dargestellt (schwarz für die positiv ischämische, rot für die negativ ischämische Gruppe). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen werden als Stern zwischen den beiden Kurven markiert.

Weiterhin wurden für die erhobenen Daten jeweils die Mittelwerte für die Ruhephase sowie die Belastungsphasen DIP I und DIP II berechnet. Diese Mittelwerte und evtl. vorhandene signifikante Veränderungen von Ruhe zu einer der Belastungsphasen oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind tabellarisch dargestellt.

4.1. Parameter im Zeitbereich

Der RR-Abstand fiel vom Ruhewert mit steigender Belastung signifikant ab. Die QT-Zeit verkürzte sich ebenfalls signifikant von Ruhe zu Belastung.

Die Parameter RMSSD und SD zeigten für die RR-Intervalle in beiden Gruppen einen signifikanten Abfall, während beide Parameter bei den QT-Zeiten lediglich zum Zeitpunkt DIP I+2,5 min einen signifikanten Anstieg in der Ischämie-negativen Gruppe zeigten. Zu den

anderen Zeitpunkten konnte für RMSSD und SD der QT-Zeiten keine signifikante Veränderung in beiden Gruppen gezeigt werden.

Die berechneten Parameter im Zeitbereich der RR- und QT-Intervalle zeigten bei den positiv und negativ ischämischen Patienten den gleichen Verlauf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der HRV-Parameter im Zeitbereich für Ruhe und die beiden Belastungsphasen. In den Abbildungen 11 und 12 sind die Verläufe dieser Parameter mit einer zeitlichen Auflösung von 30 Sekunden dargestellt.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
Mean RR-Intervalle in ms ± SE			
neg	843,5 ± 25,5	720,0 ± 23,3 ●	647,8 ± 23,6 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	840,3 ± 40,4	730,8 ± 37,8 ●	683,9 ± 37,7 ●
Mean QT-Zeiten in ms ± SE			
neg	296,9 ± 5,7	283,2 ± 5,7 ●	274,0 ± 5,5 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	292,6 ± 11,4	282,1 ± 11,6 ●	276,6 ± 11,6 ●
RMSSD RR-Intervalle in ms ± SE			
neg	20,6 ± 1,6	13,0 ± 1,4 ●	9,4 ± 1,1 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	18,3 ± 3,2	12,1 ± 1,8	11,1 ± 1,9 ●
RMSSD QT-Zeiten in ms ± SE			
neg	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2
SD RR-Intervalle in ms ± SE			
neg	13,3 ± 1,0	9,1 ± 1,3 ●	6,1 ± 0,9 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	15,3 ± 4,0	7,8 ± 1,3	6,6 ± 1,2 ●
SD QT-Zeiten in ms ± SE			
neg	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,4

Tabelle 2: Die Parameter Mean, RMSSD und SD berechnet für die RR-Intervalle und QT-Zeiten für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

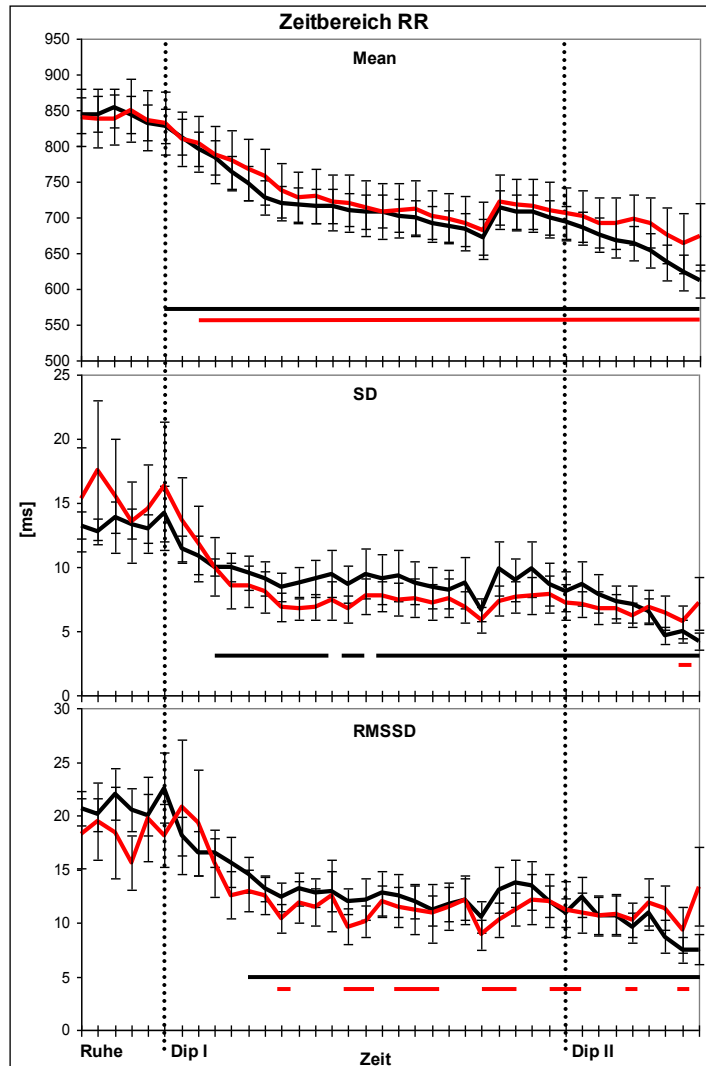


Abbildung 11: Verlauf der Zeitbereichsparameter Mean, SD und RMSSD der RR-Intervalle.

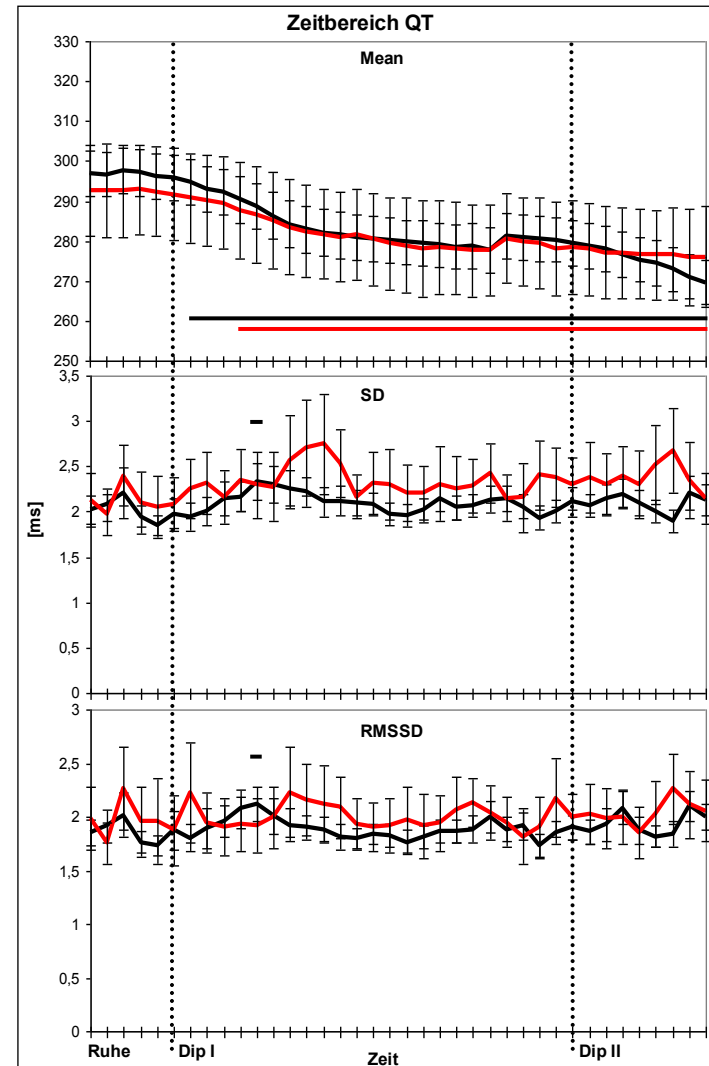


Abbildung 12: Verlauf der Zeitbereichsparameter Mean, SD und RMSSD der QT-Zeiten.

Der QTVI stieg in beiden Gruppen mit steigender Belastung signifikant an. Zwischen beiden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf des QTVI gefunden werden. Die Mittelwerte für Ruhe, DIP I und DIP II sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten. Abbildung 13 zeigt den zeitlichen Verlauf des QTVI.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
QTVI ± SE			
neg	-1,71 ± 0,08	-1,31 ± 0,08 ●	-0,97 ± 0,11 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	-1,66 ± 0,18	-1,18 ± 0,14 ●	-1,02 ± 0,12 ●

Tabelle 3: Der Parameter QTVI berechnet für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

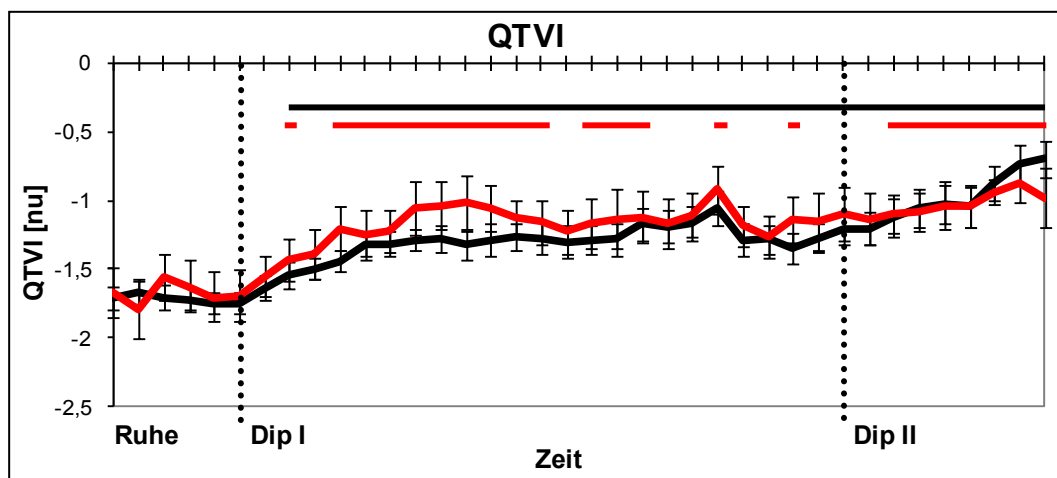


Abbildung 13: Verlauf des QTVI.

4.2. Parameter im Frequenzbereich

Die Parameter im Frequenzbereich zeigten signifikante Veränderungen von Ruhe zu DIP I und DIP II Belastungsphase. Sowohl in den absoluten als auch in den normierten HRV-Frequenzbänder sowie allen QT-Frequenzbändern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. In den relativen Veränderungen der normierten HRV-Frequenzbänder LF und HF, der HRV-Ratio sowie in den Kohärenzspektren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.2.1. Absolute Frequenzbänder der RR-Intervalle

Die Leistungen in den absoluten Frequenzbändern nahmen von Ruhe zu Belastung in beiden Patientengruppen ab. Diese Abnahme ist in der Ischämie-negativen Gruppe zu fast allen Zeitpunkten nach Dipyridamol-Gabe signifikant. In der Ischämie-positiven Gruppe ist diese Veränderung im Vergleich zur negativen Gruppe zu weniger Zeitpunkten signifikant jedoch als Trend durchgängig zu erkennen (siehe Abbildung 14).

In nachfolgender Tabelle sind die Mittelwerte für Ruhe die und Belastungsphasen aufgetragen.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
VLF-Band RR-Intervalle in ms² ± SE			
neg	145,9 ± 13,8	64,8 ± 5,8 ●	56,8 ± 5,3 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	105,0 ± 15,2	60,4 ± 8,8 ●	63,5 ± 16,1
LF-Band RR-Intervalle in ms² ± SE			
neg	36,9 ± 3,6	26,1 ± 3,0 ●	19,4 ± 3,3 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	25,7 ± 3,8	22,2 ± 3,3 ●	20,2 ± 3,3
HF-Band RR-Intervalle in ms² ± SE			
neg	26,3 ± 2,6	20,0 ± 2,5 ●	16,8 ± 2,6 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	24,2 ± 4,0	16,4 ± 2,3 ●	15,0 ± 2,4

Tabelle 4: Absolute Frequenzbänder der RR-Intervalle für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

4.2.2. Normierte Frequenzbänder der RR-Intervalle

Auch die normierten Leistungen in den Frequenzbändern LF und HF sowie die Ratio LF/HF der RR-Intervalle zeigten signifikante Veränderungen von Ruhe zu Dipyridamol-Belastung (siehe Abbildung 15). In der Ischämie-negativen Gruppe fiel die Leistung im LF-Band ab und stieg im HF-Band an (signifikant zu einigen Zeitpunkten der DIP II Belastungsphase sowie für den Mittelwert über DIP II). Die Ischämie-positive Gruppe zeigte hingegen ein umgekehrtes Verhalten. Hier stieg die Leistung im LF-Band an und fiel im HF-Band ab (signifikant zu einigen Zeitpunkten der DIP I und II Belastungsphase sowie für den Mittelwert über DIP I). Das Verhältnis von LF- zu HF-Band (Ratio) zeigte dementsprechend einen Abfall bei den Ischämie-negativen Patienten und einen Anstieg bei den Ischämie-positiven. Obwohl die Frequenzbänder für beide Gruppen ein gegenläufiges Verhalten zeigen, sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 5 zeigt die Veränderung der Mittelwerte für Ruhe, DIP I und II.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
LF-Band RR-Intervalle in nu ± SE			
neg	0,58 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,54 ± 0,02 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,52 ± 0,03	0,57 ± 0,02 ●	0,58 ± 0,02
HF-Band RR-Intervalle in nu ± SE			
neg	0,43 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,46 ± 0,02 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,49 ± 0,03	0,43 ± 0,02 ●	0,43 ± 0,02
LF-Band / HF-Band RR-Intervalle ± SE			
neg	1,55 ± 0,11	1,50 ± 0,10	1,32 ± 0,09 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	1,18 ± 0,14	1,47 ± 0,14 ●	1,47 ± 0,16

Tabelle 5: Normierte Frequenzbänder der RR-Intervalle für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

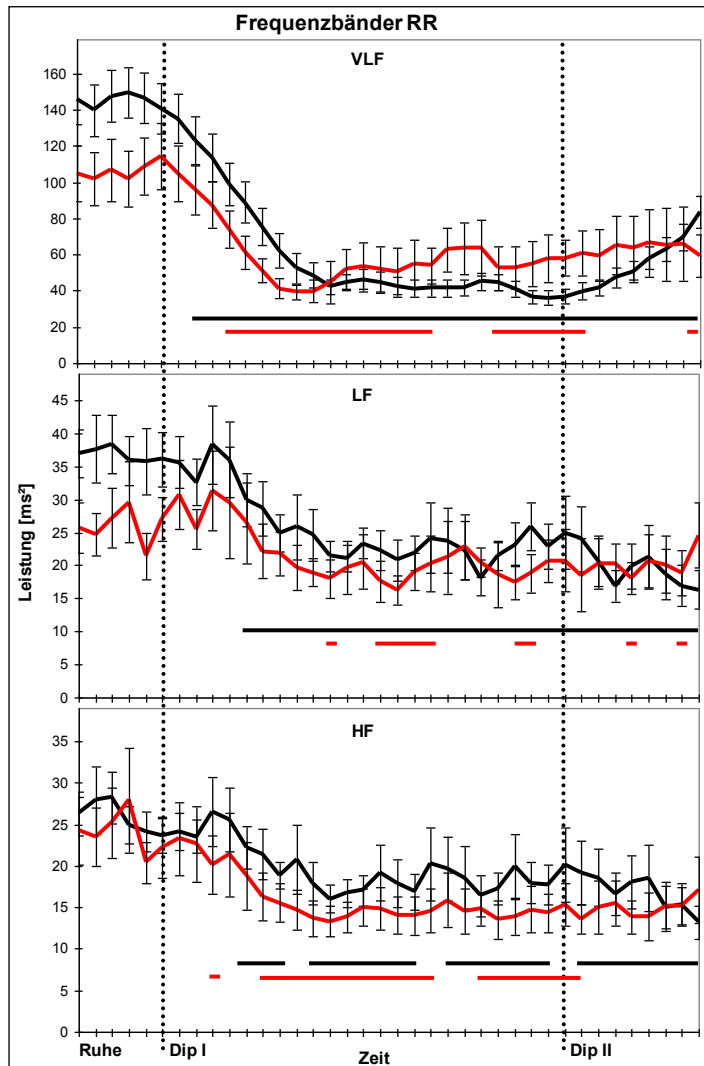


Abbildung 14: Verlauf der Frequenzbänder VLF, LF und HF der RR-Intervalle

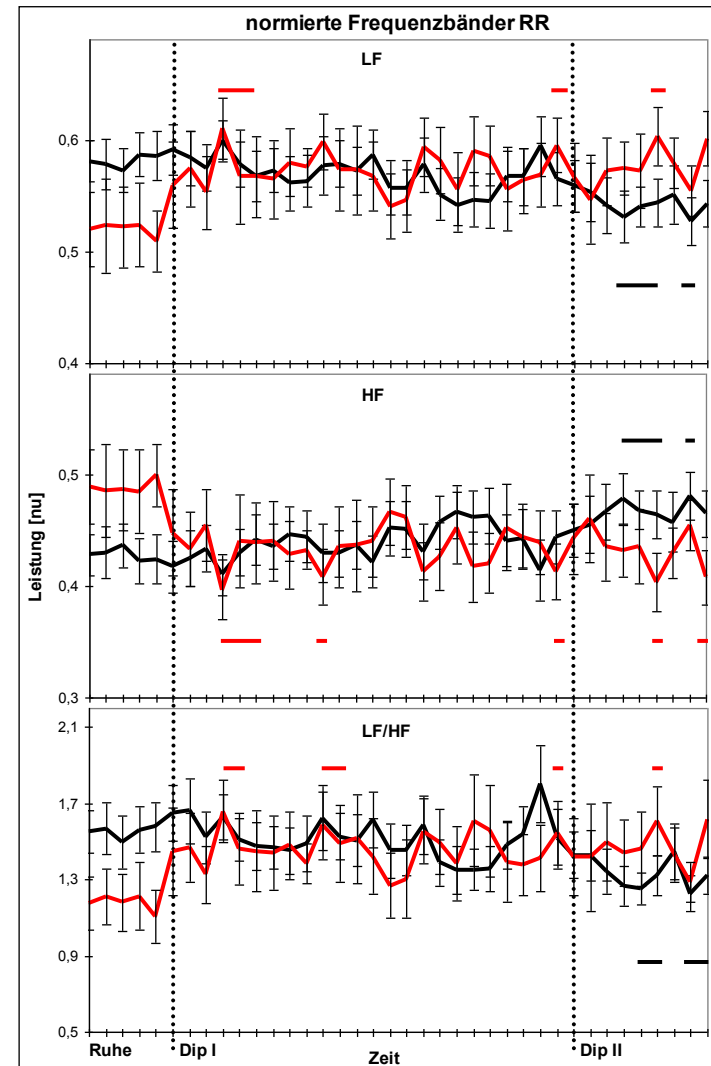


Abbildung 15: Verlauf der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der RR-Intervalle.

4.2.3. Relative Veränderungen der normierten Frequenzbänder der RR-Intervalle

Die relativen Veränderungen der Leistungen in den normierten Frequenzbändern LF und HF in Bezug auf den Ruhewert zeigten die gleichen Veränderungen wie die normierten Frequenzbänder. Es zeigten sich ein Anstieg des LF-Bandes sowie der Ratio und ein Abfall des HF-Bandes in der positiv ischämischen Gruppe und ein entgegengesetztes Verhalten in der negativ ischämischen Gruppe. Die Veränderungen von Ruhe zu Belastung zeigen ähnliche Signifikanzen wie sie bei den normierten Frequenzbändern der RR-Intervalle aufgetreten sind, nur die Senkung der Ration in der negativ ischämischen Gruppe ist nicht signifikant.

Durch die zusätzliche Normierung auf den Ruhewert treten die Unterschiede zu den Belastungsphasen in diesen Parametern jetzt deutlicher hervor und sind signifikant, sowohl in vielen 30 Sekunden Werten in den beiden Belastungsphasen (siehe Abbildung 16) als auch für die Mittelwerte der Belastungsphasen (siehe Tabelle 6).

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
Relative Veränderungen LF-Band RR-Intervalle ± SE			
neg	1 ± 0	0,98 ± 0,02	0,93 ± 0,03 ●
	n.s.	◆	◆
pos	1 ± 0	1,14 ± 0,07 ●	1,16 ± 0,11
Relative Veränderungen HF-Band RR-Intervalle ± SE			
neg	1 ± 0	1,04 ± 0,04	1,12 ± 0,05 ●
	n.s.	◆	◆
pos	1 ± 0	0,90 ± 0,04 ●	0,91 ± 0,04
Relative Veränderungen LF-Band / HF-Band RR-Intervalle ± SE			
neg	1 ± 0	1,00 ± 0,05	0,91 ± 0,06
	n.s.	◆	◆
pos	1 ± 0	1,36 ± 0,15 ●	1,44 ± 0,27

Tabelle 6: Normierte Frequenzbänder der RR-Intervalle für beide Gruppen (relative Veränderungen). Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

4.2.4. Absolute Frequenzbänder der QT-Zeiten

Die Leistungen im VLF-Band nahmen in beiden Gruppen von Ruhe zu den DIP-Belastungsphasen signifikant ab. Im LF- und HF-Band ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede von Ruhe zu Belastung. Zwischen der negativ und positiv ischämischen Gruppe zeigten sich in keinem Frequenzband signifikante Unterschiede.

In Abbildung 17 ist der Verlauf der QT-Frequenzbänder aufgetragen. Die folgende Tabelle enthält die Mittelwerte für die Phasen Ruhe, DIP I und DIP II.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
VLF-Band QT-Intervalle ± SE			
neg	26,3 ± 2,6	20,0 ± 2,5 ●	16,8 ± 2,6 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	24,2 ± 4,0	16,4 ± 2,3 ●	15,0 ± 2,4
LF-Band QT-Intervalle in ms² ± SE			
neg	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	2,7 ± 0,4	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,3
HF-Band QT-Intervalle in ms² ± SE			
neg	3,8 ± 0,3	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,3
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,6	4,6 ± 0,6

Tabelle 7: Absolute Frequenzbänder der QT-Intervalle für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

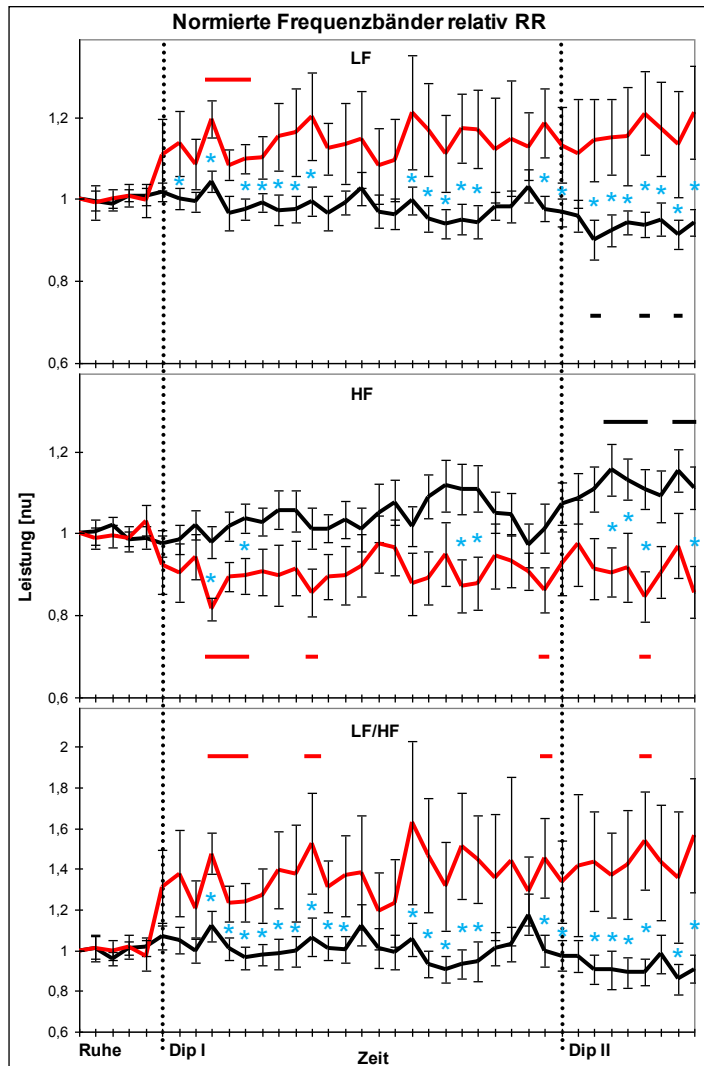


Abbildung 16: Verlauf der relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der RR-Intervalle im Bezug zum Ruhewert.

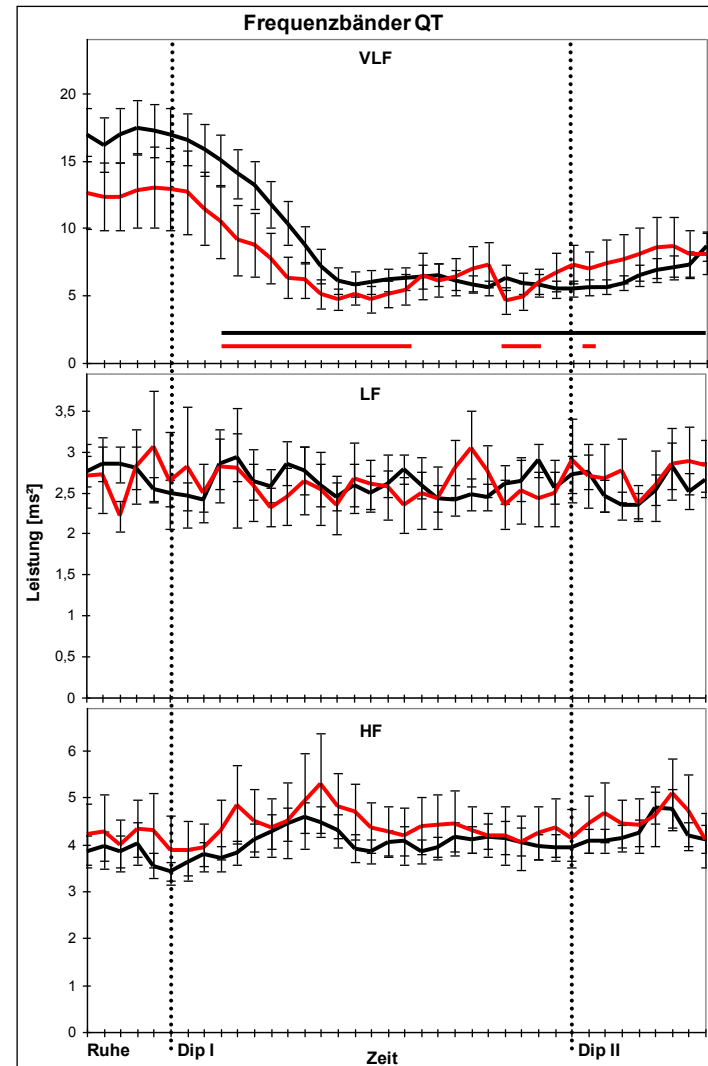


Abbildung 17: Verlauf der Frequenzbänder VLF, LF und HF der QT-Zeiten.

4.2.5. Normierte Frequenzbänder der QT-Zeiten

Die Leistungen der normierten Frequenzbänder der QT-Zeiten zeigten für die negativ und positiv ischämische Gruppe ein gleichsinniges Verhalten. Die Leistung im LF-Band und der LF/HF-Ratio fiel ab, im HF-Band stieg diese hingegen an (siehe Abbildung 18). Diese Veränderungen sind jedoch nur in der negativ ischämischen Gruppe signifikant. Die Veränderungen in der positiv ischämischen Gruppe erreichten bei den Mittelwerten für Ruhe und die Belastungsphasen nicht das Signifikanzniveau. Auch in den 30-Sekundenwerten ist hier die Veränderung von Ruhe zu Belastung nur zu den Zeitpunkten DIP I+ 2 und DIP I+4,5 Minuten signifikant (siehe Abbildung 18).

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte über die Belastungsphasen sind nachstehender Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
LF-Band QT-Intervalle in ms² ± SE			
neg	0,43 ± 0,01	0,40 ± 0,01 ●	0,38 ± 0,01 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,40 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,38 ± 0,02
HF-Band QT-Intervalle in ms² ± SE			
neg	0,58 ± 0,01	0,61 ± 0,01 ●	0,63 ± 0,01 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,60 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,63 ± 0,02
LF-Band / HF-Band QT-Intervalle in ms² ± SE			
neg	0,79 ± 0,04	0,68 ± 0,03 ●	0,63 ± 0,03 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,70 ± 0,07	0,63 ± 0,05	0,64 ± 0,04

Tabelle 8: Normierte Frequenzbänder der QT-Intervalle für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

4.2.6. Relative Veränderungen der normierten Frequenzbänder der QT-Zeiten

Die relativen Veränderungen der Leistungen zeigten den gleichen Verlauf und gleiche Signifikanzen wie die absoluten Werte. Es ergab sich – im Gegensatz zu den RR-Intervallen – durch die zusätzliche Normierung auf den Ruhewert kein signifikanter Unterschied der Frequenzbänder ein zwischen den beiden Gruppen.

In Abbildung 19 ist der Verlauf der relativen Veränderungen dargestellt. Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte für die Ruhe- und Belastungsphasen.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
Relative Veränderungen LF-Band QT-Intervalle ± SE			
neg	1 ± 0	0,93 ± 0,03 ●	0,89 ± 0,03 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	1 ± 0	0,95 ± 0,03	0,96 ± 0,03
Relative Veränderungen HF-Band QT-Intervalle ± SE			
neg	1 ± 0	1,06 ± 0,02 ●	1,10 ± 0,02 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	1 ± 0	1,04 ± 0,02	1,04 ± 0,03
Relative Veränderungen LF-Band / HF-Band QT-Intervalle ± SE			
neg	1 ± 0	0,90 ± 0,04 ●	0,84 ± 0,05 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	1 ± 0	0,93 ± 0,06	0,95 ± 0,06

Tabelle 9: Normierte Frequenzbänder der QT-Intervalle für beide Gruppen (relative Veränderungen). Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

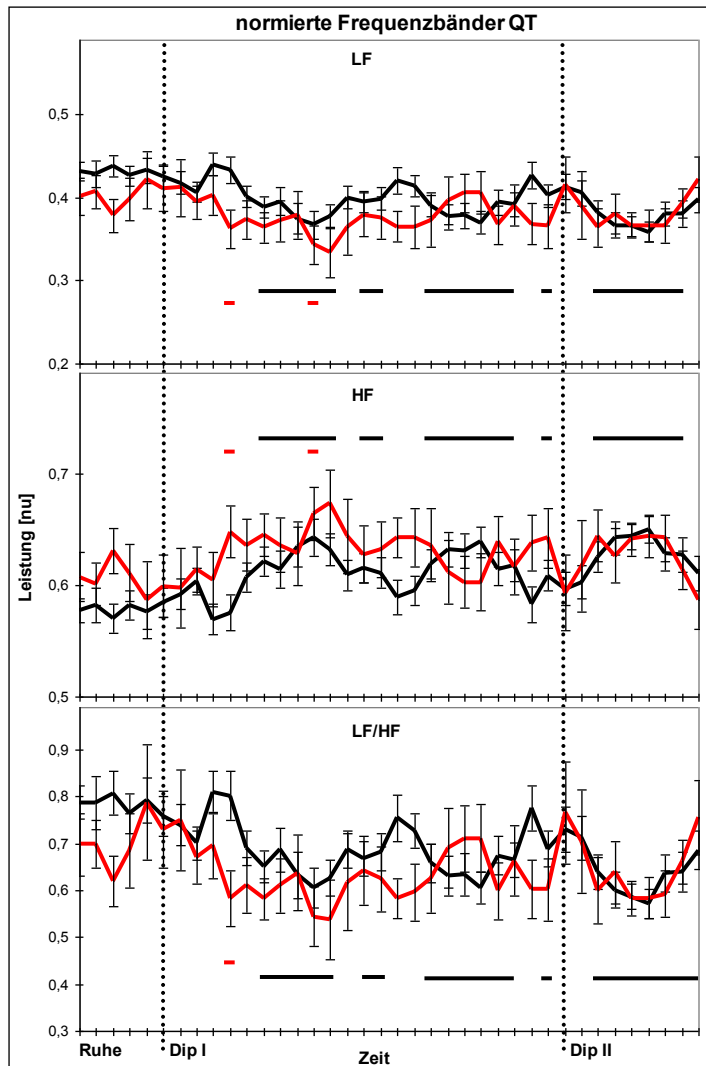


Abbildung 18: Verlauf der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der QT-Zeiten.

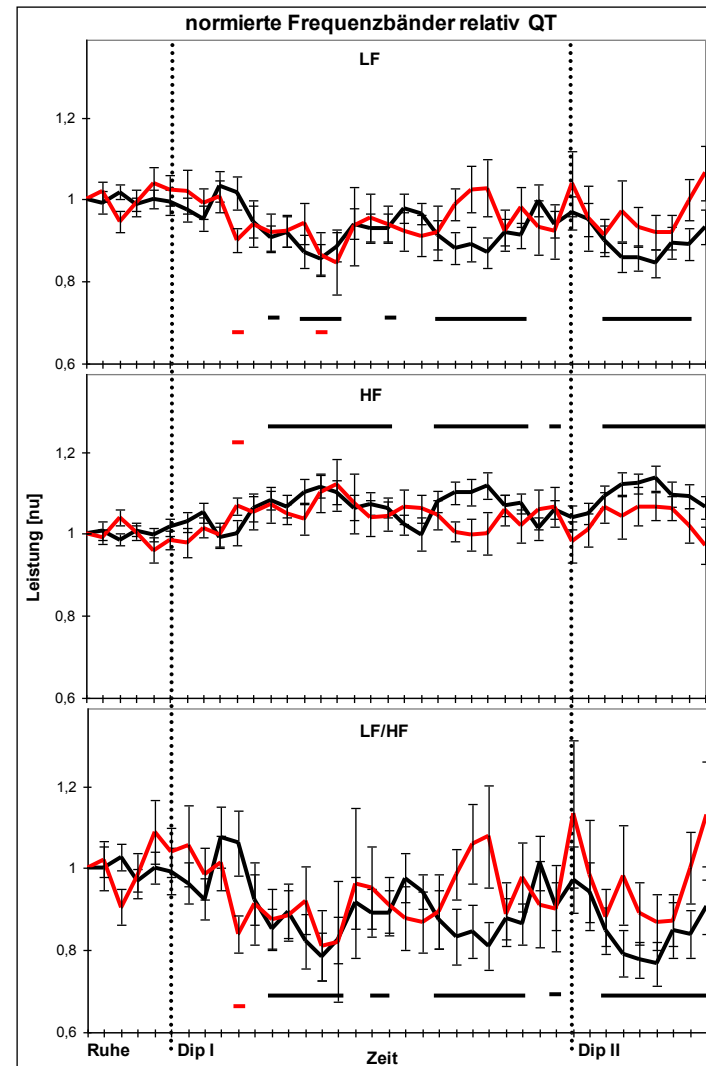


Abbildung 19: Verlauf der relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der QT-Zeiten im Bezug zum Ruhewert.

4.2.7. Vergleich der Verläufe der Frequenzbänder der RR-Intervalle und QT-Zeiten

Die Ischämie-negative Gruppe zeigte einen gleichsinnigen Verlauf der Leistungen der RR-Intervalle und QT-Zeiten. Die Leistungen des LF-Bandes fielen ab, die des HF-Bandes stiegen an. In der Ischämie-positiven Gruppe verhielten sich die Leistungen gegensätzlich. Die Werte für das LF-Band der RR-Intervalle stiegen an, die der QT-Zeiten fielen, wie in der Ischämie-negativen Gruppe ab. Im HF-Band stiegen die Leistungen der QT-Zeiten an und fielen bei den RR-Intervallen.

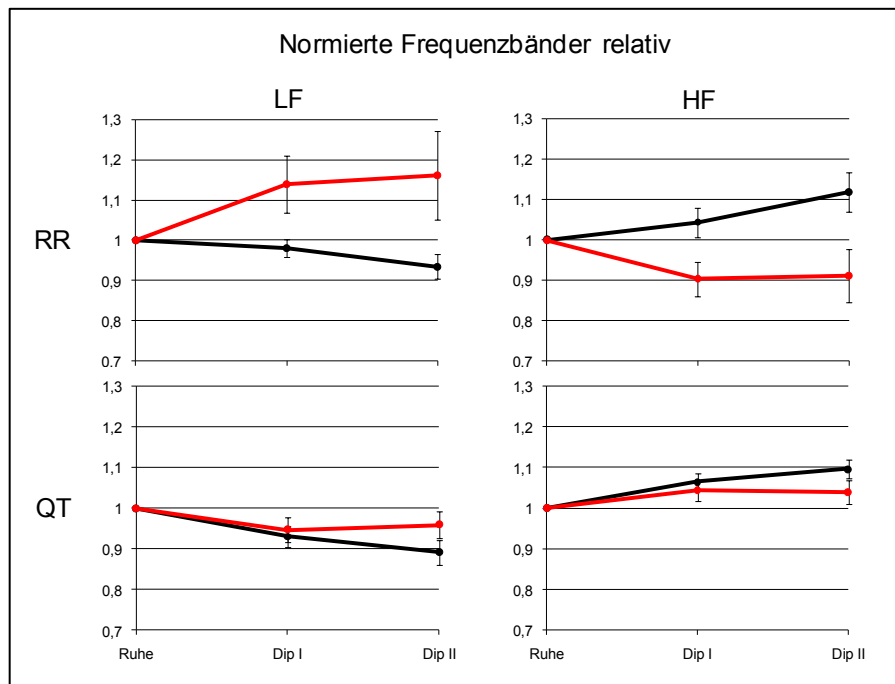


Abbildung 20: Mittelwerte der relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder LF und HF über Ruhe, DIP I und DIP II für RR und QT.

4.3. Kohärenz

Die Verläufe der Kohärenz wurden ebenfalls absolut (Abbildung 21 oben) sowie relativ zum Ruhe-Wert (Abbildung 21 unten) betrachtet.

Die absoluten Werte als auch die relativen Veränderungen der Frequenzbänder der Kohärenz zeigten in der Ischämie-negativen Gruppe ein eher gleich bleibendes Niveau von Ruhe zu Belastung im LF-Band und steigende Werte im HF-Band. Der Anstieg der Kohärenz im HF-Band ist für viele 30-Sekundenwerte sowie für die Mittelwerte der Belastungsphasen signifikant.

In der Ischämie-positiven Gruppe kam es in beiden Frequenzbändern zu einem Abfall. Dieser Abfall ist zu einigen Zeitpunkten der 30-Sekundenwerte signifikant (siehe Abbildung 21). Der Abfall der Kohärenz in den relativen Veränderungen in Bezug zum Ruhe-Wert ist für den Mittelwert der DIP I-Belastung grenzwertig signifikant ($p=0,053$).

In den Absolutwerten des LF-Bandes zeigt sich zu einigen Zeitpunkten während der Belastung eine signifikant niedrigere Kohärenz in der positiv ischämischen Gruppe. Die Mittelwerte der absoluten Frequenzbänder für Ruhe und die Belastungsphasen zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die relativen Veränderungen der Kohärenz zeigen in den 30-Sekundenwerten eine signifikant niedrigere Kohärenz in der positiv ischämischen Gruppe zu einigen Zeitpunkten der Belastung im LF-Band sowie zu den meisten Zeitpunkten der Belastungsphase im HF-Band. Die Mittelwerte der relativen Veränderung der Kohärenz des HF-Bandes für die DIP II-Belastungsphase sind ebenfalls signifikant.

Die Mittelwerte der Kohärenz-Frequenzbänder sowie deren relativer Veränderungen für die Belastungsphasen sind in den folgenden Tabellen enthalten.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
LF-Band \pm SE			
neg	0,59 \pm 0,02	0,58 \pm 0,01	0,57 \pm 0,01
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,60 \pm 0,02	0,56 \pm 0,01	0,56 \pm 0,01
HF-Band \pm SE			
neg	0,55 \pm 0,01	0,58 \pm 0,01 •	0,58 \pm 0,01 •
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,58 \pm 0,02	0,56 \pm 0,02	0,55 \pm 0,02

Tabelle 10: Frequenzbänder der Kohärenz für beide Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „•“ gekennzeichnet ($p<0,05$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „♦“ gekennzeichnet ($p<0,05$).

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
Relative Veränderungen LF-Band \pm SE			
neg	1 \pm 0	1,00 \pm 0,03	0,98 \pm 0,04
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	1 \pm 0	0,95 \pm 0,04	0,95 \pm 0,04
Relative Veränderungen HF-Band \pm SE			
neg	1 \pm 0	1,06 \pm 0,02 •	1,08 \pm 0,03 •
	n.s.	n.s.	♦
pos	1 \pm 0	0,94 \pm 0,02	0,94 \pm 0,02

Tabelle 11: Relative Veränderungen der Frequenzbänder LF und HF der Kohärenz für beide Gruppen in Bezug zum Ruhewert. Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „•“ gekennzeichnet ($p<0,05$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „♦“ gekennzeichnet ($p<0,05$).

4.4. Qualitätsparameter

Als Qualitätsparameter wurden die Korrelationsfaktoren der QRS- und T-Wellen-Templates, das Rauschen in einem Fenster zwischen T- und nachfolgender P-Welle sowie das Signal-Rauschverhältnis, gemessen als Verhältnis der T-Wellenhöhe zum Rauschen, erhoben. Die Verläufe dieser Parameter sind in Abbildung 22 dargestellt.

Nur der Mittelwert der Korrelationsfaktoren der T-Wellen-Templates über die DIP II-Belastungsphase in der Ischämie-negativen Gruppe zeigte ein signifikantes Absinken in Bezug zum Ruhewert. In der Ischämie-positiven Gruppe zeigte sich in den Mittelwerten der Korrelationsfaktoren über DIP I und DIP II ein nicht signifikanter Anstieg.

Das Rauschen zeigte zum Ende der DIP II Phase einen Anstieg, das Signal-Rausch-Verhältnis einen Abfall. Diese Veränderung ist nur für die Mittelwerte über DIP II in der Ischämie-negativen Gruppe signifikant.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich zu einigen Zeitpunkten nur bei den Korrelationsfaktoren der T-Wellen-Templates.

Die Ruhewerte der Korrelationsfaktoren der QRS- und T-Wellen-Templates waren in der Ischämie-positiven Gruppe signifikant niedriger. Die Mittelwerte von DIP I und DIP II zeigten bei allen Qualitätsparametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Mittelwerte der Qualitätsparameter für die Belastungsphasen sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	Ruhe	Mittelwert über DIP I	Mittelwert über DIP II
Korrelation der QRS-Templates ± SE			
neg	0,998 ± 0,000	0,998 ± 0,000	0,998 ± 0,001
	◆	n.s.	n.s.
pos	0,994 ± 0,004	0,997 ± 0,001	0,998 ± 0,001
Korrelation der T-Templates ± SE			
neg	0,998 ± 0,000	0,997 ± 0,001	0,997 ± 0,001 ●
	◆	n.s.	n.s.
pos	0,982 ± 0,013	0,986 ± 0,011	0,988 ± 0,008
Rauschen in µV ± SE			
neg	0,044 ± 0,004	0,046 ± 0,005	0,059 ± 0,009 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	0,053 ± 0,006	0,049 ± 0,006	0,058 ± 0,012
Signal-Rausch-Verhältnis ± SE			
neg	25,7 ± 2,5	24,8 ± 2,4	21,8 ± 1,9 ●
	n.s.	n.s.	n.s.
pos	21,8 ± 3,7	21,2 ± 3,8	21,6 ± 3,5

Tabelle 12: Qualitätsparameter (Korrelation der Templates, Rauschen und Signal-Rausch-Verhältnis). Signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung sind mit „●“ gekennzeichnet (p<0.05). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit „◆“ gekennzeichnet (p<0.05).

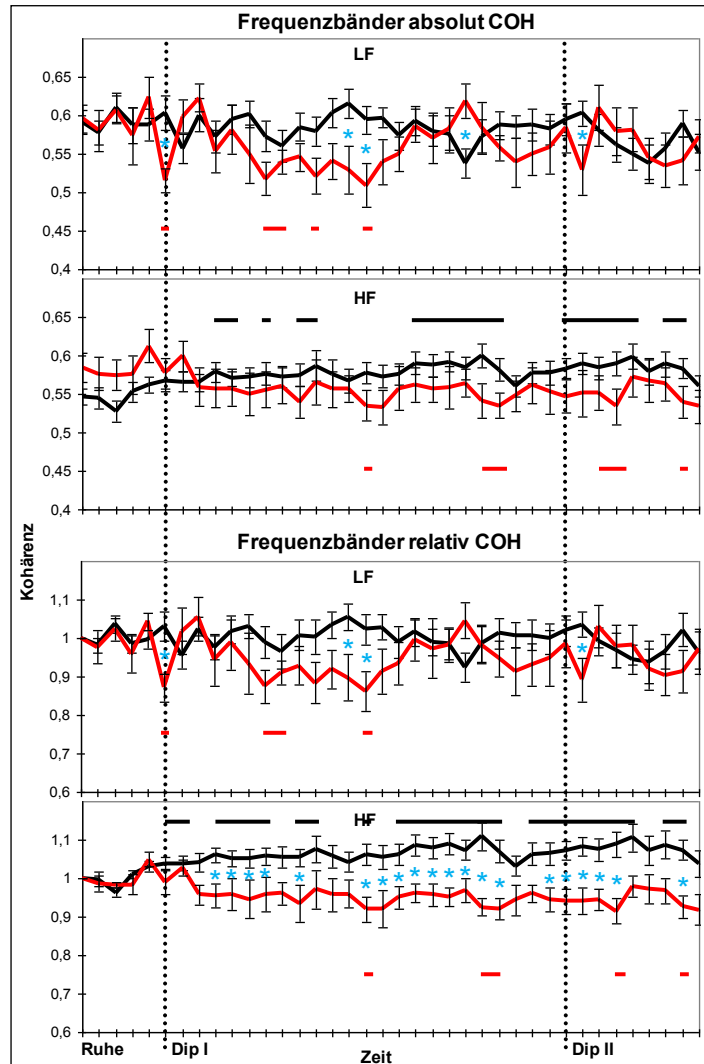


Abbildung 21: Verlauf der Kohärenz zwischen RR-Intervallen und QT-Zeiten sowie der relativen Veränderungen der Kohärenz im Bezug zum Ruhewert.

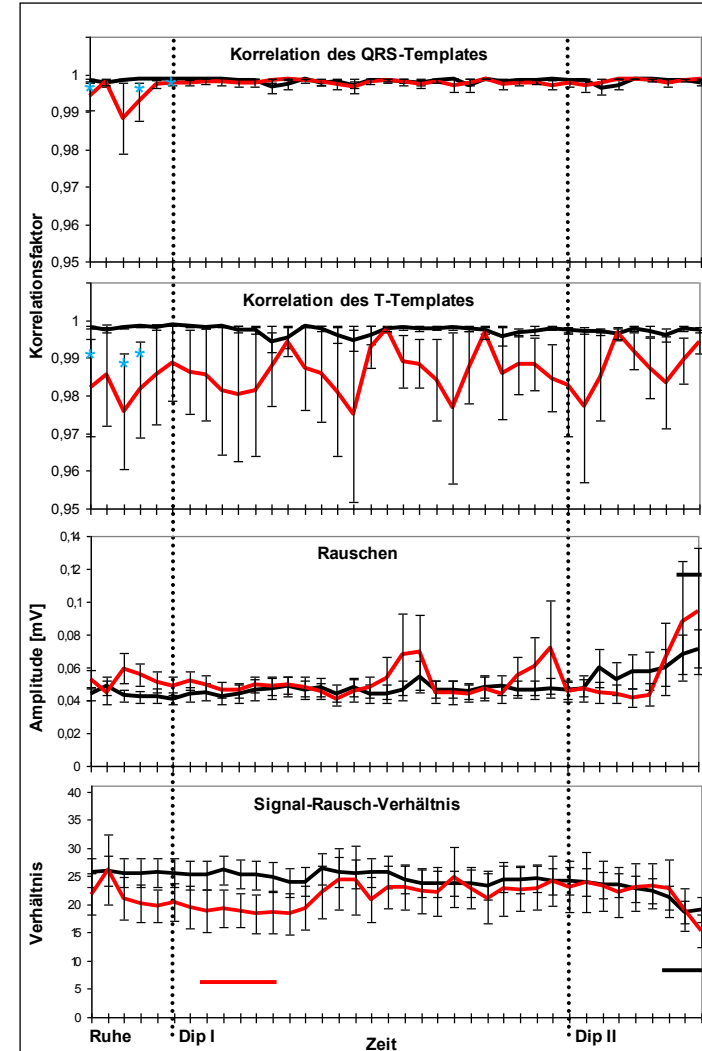


Abbildung 22: Verlauf der Korrelation der QRS- und T-Templates, des Rauschens und des Signal-Rausch-Verhältnisses (in Bezug zur Höhe der T-Welle).

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Belastung mit Dipyridamol zu signifikanten Veränderungen sowohl der Spektren der RR-Intervalle (HRV) als auch der QT-Intervalle (QTV) führt. Die Gabe von Dipyridamol ohne die Auslösung einer kardialen Ischämie führte zu einem Abfall der LF/HF-Ratio der RR- und QT-Intervall-Spektren gleichermaßen. Die normierten LF-Bänder der HRV und QTV zeigten einen Abfall, die normierten HF-Bänder einen Anstieg.

Die gleichsinnigen Veränderungen des LF- und HF-Bandes für HRV- und QTV-Spektren bei den Patienten ohne Dipyridamol-induzierte Ischämie, legen den Schluss nahe, dass die Herzfrequenz- und die QT-Zeit-Variabilität von denselben Mechanismen beeinflusst werden bzw. dass die Herzfrequenz direkt die QT-Zeit beeinflusst. Es ist wahrscheinlich, dass die Veränderungen des autonomen Tonus das QT-Intervall direkt über die Beeinflussung der Erregungsrückbildung auf Ionen-Ebene und indirekt durch Beeinflussung der Herzfrequenz moduliert (84-87).

Ein weiteres Ergebnis ist, dass eine Dipyridamol-induzierte Ischämie zu einer signifikanten Änderung der Spektren der RR-Intervalle führt. So zeigte sich im Gegensatz zu den Patienten ohne induzierte Ischämie ein Anstieg der LF/HF-Ratio der Spektren der RR-Intervalle. Die normierten LF-Bänder der RR-Intervall-Variabilität zeigten einen Anstieg, die normierten HF-Bänder einen Abfall. Die kardiale Ischämie führte somit zu einem der Ischämie-negativen Gruppe entgegengesetzten Verhalten der Frequenzbänder der RR-Intervalle. Die QT-Intervall-Variabilität hingegen wird durch die Ischämie nicht wesentlich verändert. Die Frequenzbänder der QT-Intervalle zeigten bei Patienten mit und ohne Dipyridamol-induzierte Ischämie einen gleichsinnigen Verlauf.

Die entgegengesetzten Veränderungen der Frequenzbänder LF und HF der Herzfrequenz- und die QT-Zeit-Variabilität unter Dipyridamol-bedingter Ischämie weisen auf eine Entkopplung von RR- und QT-Intervall hin. Dies könnte auf eine unterschiedliche autonome Ansteuerung von Sinusknoten und Myokard unter Ischämie zurückzuführen sein (88, 89) oder durch eine gestörte Erregungsrückbildung bedingt sein (85, 87).

Signifikante Veränderungen der Frequenzbänder der RR-Intervall-Spektren von Ruhe zu Dipyridamol-Belastung zeigten sich nur in den normierten Frequenzbändern sowie in der LF/HF-Ratio (diese ist als Verhältnis nicht von einer Normierung abhängig). Die absoluten Leistungen in den Frequenzbändern VLF, LF und HF zeigten in beiden Patienten-Gruppen einen Abfall unter medikamentöser Belastung. Die relativen Veränderungen des LF- und HF-Bandes konnten nur durch die Normierung vom Gesamtabfall demaskiert werden. Durch die Normierung werden die relativen Veränderungen der beiden Frequenzbänder LF und HF hervorgehoben und von der Änderung der Gesamtleistung weitgehend isoliert (82).

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit induzierter kardialer Ischämie und ohne eine solche konnten nur in den relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder und der LF/HF-Ratio in Bezug zu den Ruhewerten aufgezeigt werden.

Das Auftreten signifikanter Unterschiede zwischen negativen und positiven Ischämiebefund im Dipyridamol-Stresstest nur in den „doppelt“ normierten Frequenzbändern, stimmt mit den Ergebnissen von Petrucci et al. überein (90). Dort kam es bei positivem Stresstest zu einem Anstieg der relativen Veränderungen des normierten LF-Bandes.

Im Gegensatz dazu sind in den vorliegenden Daten neben den LF-Band auch die relativen Veränderungen im normierten HF-Band sowie der LF/HF-Ratio signifikant.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis stellt das Verhalten der Kohärenz zwischen RR- und QT-Zeit-Variabilität dar. Die Kohärenz nahm bei Patienten mit kardialer Ischämie signifikant ab und stieg bei Abwesenheit einer Ischämie an. Die Veränderungen sind besonders im HF-Band vorhanden. Im LF-Band ist dieses Ergebnis weniger deutlich jedoch auch zu einigen Untersuchungszeitpunkten während Dipyridamol-Gabe signifikant. Der Abfall der Kohärenz unter Ischämie weist – wie auch das unterschiedliche Verhalten von RR- und QT-Zeit-Variabilität – auf eine Verminderte Kopplung von De- und Repolarisation unter kardialer Ischämie hin.

Patienten

Die beiden Patientengruppen, die aus den analysierten 39 Patienten aufgrund des Ischämiefundes in der Stressechokardiografie gebildet wurden, weisen einige Unterschiede auf. Allem voran ist die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen unterschiedlich (29 Ischämie-negative, 10 Ischämie-positive Patienten). Die Ischämie-negative Gruppe ist im Mittel signifikant jünger (58,4 zu 64,2 Jahre). Stein et al. untersuchten die Auswirkung des Geschlechts und des Alters auf die HRV (91). Es fanden sich u.a. signifikant niedrigere Werte für alle HRV-Parameter im Zeit- und Frequenzbereich bei älteren Männern im Vergleich zu jüngeren. Der Vergleich älterer Frauen mit jüngeren zeigte ebenso eine Verringerung vieler HRV-Parameter bei der älteren Gruppe. Bei diesen Untersuchungen betrug der Altersunterschied zwischen den Altersgruppen durchschnittlich 35 Jahre. Andere Untersuchungen fanden ebenfalls einen Abfall der Leistungen der Frequenzbänder und Parameter im Zeitbereich (48, 49). Der Altersunterschied von ca. 6 Jahren der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppen ist wesentlich geringer. Dennoch ist die Leistung in den Frequenzbändern LF und VLF in Ruhe bei der älteren Ischämie-positiven Gruppe signifikant verringert (siehe Abbildung 23).

Die Anzahl der Patienten mit erlittenem akutem Myokardinfarkt ist in der Ischämie-positiven Gruppe höher (70% der Patienten zu 45% in der Ischämie-negativen Gruppe). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Im Rahmen des Standard-Protokolls wurden die Patienten gebeten, ihre antianginösen Medikamente 24 Stunden vor der Untersuchung abzusetzen und Lebensmittel die Xanthine enthalten (z. B. Tee oder Kaffee) mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nicht mehr zu konsumieren, um eine verminderte Wirksamkeit von Dipyridamol zu verhindern. Gleichzeitig wurde so auch ein Einfluss dieser Stoffe auf die HRV bzw. QTV verhindert. So wurde für Kaffee z. B. ein verstärkender Einfluss auf die HRV gefunden (51). Bei Patienten mit Diabetes mellitus als auch der gesunden Kontrollgruppe führte der reguläre Genuss von Kaffee zu einem Anstieg von NN_{50} . Im Frequenzbereich konnte Kaffee in der Gruppe mit Diabetes die Energie im

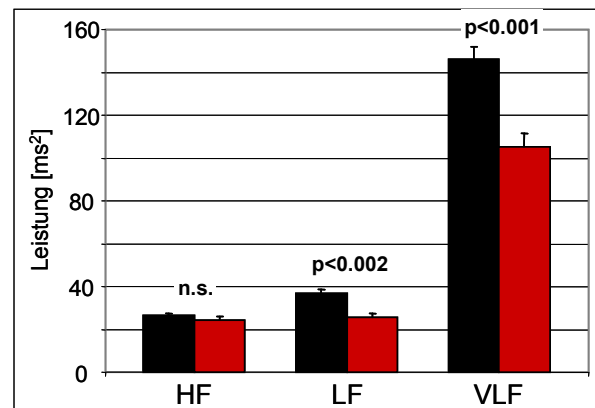


Abbildung 23: Ruhewerte der Frequenzbänder HF, LF und VLF bei Ischämie-positiven (rot) und negativen (schwarz) Patienten. (Mittelwerte \pm SE)

LF-Band verringern und im HF-Band steigern. Tsuji et al. fanden in Ihrer Untersuchung von Patienten der Framingham Studie eine Verringerung der HRV (SDNN, HF-Band und LF-Band) durch Betablocker. Auch Rauchen und Diuretika verringerten die HRV (50).

Medikamentöse Belastung mit Dipyridamol

Die Erkennung von myokardialen Ischämien und damit einer relevanten KHK aufgrund von Wandbewegungsstörungen in der medikamentösen Stressechokardiografie ist ein anerkanntes Verfahren. Die Vorteile gegenüber einer Stressechokardiografie mit körperlicher Belastung z. B. über ein Ergometer liegen auf der Hand. Die EKG-Ableitung kann in körperlicher Ruhe erfolgen und ist damit wesentlich weniger mit Artefakten belastet.

Die medikamentöse Belastung mit Dipyridamol wurde auch in anderen Untersuchungen zur HRV (90), QT-Zeit (92) oder QT-Dispersion (79) unter kardialer Ischämie verwendet.

Dipyridamol wirkt über eine Akkumulation von myokardialem Adenosin und einer Stimulation des Adenosin-Rezeptors (93). Adenosin hat verschiedene Wirkungen auf das kardiovaskuläre System. Hauptsächlich wirkt es durch eine Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung an den efferenten sympathischen Nerven (94) und hat einen negativen chronotropen, inotropen und dromotropen Effekt (95). Der gefundene Abfall der LH/HF-Ratio für die RR- sowie QT-Intervalle in der Ischämie-negativen Gruppe spricht für einen reduzierten Sympathikotonus und einen erhöhten Parasympathikotonus durch die Gabe von Dipyridamol.

Von Lucarini et al sind jedoch auch ein anderer Effekt von Dipyridamol auf den autonomen Tonus auch ohne Auslösung einer kardialen Ischämie gefunden worden: Demnach führt die Gabe von Dipyridamol zu einer Aktivierung des sympathischen Tonus (96). Dafür kommen verschiedene Mechanismen in Frage: Baroreflexstimulation durch arteriellen Blutdruckabfall, myokardiale Ischämie sowie die oben angesprochene Wirkung über Adenosin.

Die HRV zur Bestimmung des autonomen Tonus

Die HRV ist eines der etablierten Verfahren der nicht invasiven Risikostratifizierung des Plötzlichen Herztodes. Sie erlaubt die Quantifizierung der Einflüsse des autonomen Tonus auf das Herz. Die Dysbalance der beiden Schenkel des autonomen Nervensystems – Sympathikus und Parasympathikus – steht im Zusammenhang mit dem Auftreten von tachykarden Herzrhythmusstörungen und dem Plötzlichen Herztod (82).

Die Verfahren zur Bestimmung der HRV sind technisch relativ einfach umzusetzen und haben eine weite Verbreitung in kardiologischen Software-Applikationen, besonders in der Langzeit-EKG-Auswertung, gefunden. Nichtsdestotrotz ist die Signifikanz und die Bedeutung der verschiedenen Parameter komplexer als vielleicht angenommen (82). Die Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology hat u.a. deshalb Guidelines zur HRV erarbeitet (82). Die in dieser Arbeit erhobenen Parameter der HRV im Zeit- und Frequenzbereich wurden entsprechend dieser Guidelines implementiert.

Für die Berechnung des Frequenzspektrums der HRV haben sich zwei Methoden etabliert. Die Verwendung der Fast Fourier Transformation (FFT) ist ein so genanntes „nicht-parametrisches Modell“. Ein „parametrisches Modell“ ist z.B. die autoregressive (AR) Methode. In der Literatur ist die Verwendung beider Methoden ungefähr gleich häufig beschrieben worden und beide Methoden werden in den Guidelines der Task Force (82) empfohlen. Die Analyse unter Verwendung der FFT hat den Vorteil, dass sie einfacher aufgebaut und somit leichter zu implementieren ist. Die Anwendung ist „robust“ und verlangt als nicht-parametrisches Modell, im Gegensatz zu den autoregressiven Modellen, keine Validierung der Modellparameter. Der Nachteil der FFT gegenüber den AR Modellen besteht in der geringeren Frequenzauflösung bei kurzen Analysezeiträumen. Auch können bei den nicht-parametrischen Modellen die Frequenzkomponenten nicht voneinander separiert werden. Die AR Modelle zeichnen sich durch ein glatteres Spektrum, die einfachere Trennung der Frequenzkomponenten und Bestimmung ihrer Zentralfrequenz sowie durch eine hohe Frequenzauflösung auch bei kurzen Analysezeiten aus. Chemla et al. verglichen in ihrer Arbeit die beiden Modelle bei 40 Patienten mit Diabetes mellitus (97). Sie konnten feststellen, dass sich die Ergebnisse der beiden Methoden durchaus signifikant unterscheiden (bis auf das HF-Band). Die AR konnte in vier Fällen nicht durchgeführt werden und lieferte in 11 Fällen eine LF/HF-Ratio von Null. Auch war die AR Methode empfindlicher gegenüber dem gewählten Startzeitpunkt der Analyse und ihre Ergebnisse konnten weniger gut von Tag zu Tag reproduziert werden als die der FFT Methode. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die FFT Methode (zumindest bei Patienten mit Diabetes) bevorzugt werden sollte.

Ein Problem bei der Anwendung von parametrischen sowie bei nicht-parametrischen Methoden zur Bestimmung des Frequenzspektrums der RR- und der QT-Intervalle ist der Umstand, dass

die vorliegenden biologischen Signale häufig nicht stationär sind. Über längere Zeiträume, wie sie z.B. bei einem Langzeit-EKG aufgezeichnet werden aber auch schon bei wesentlich kürzeren Zeiten, kommt es zu Störungen der periodischen Vorgänge, die zu einer Unterbrechung der Schwingung führen. Die Folge ist oft ein Zurücksetzen der regulatorischen Prozesse und damit eine Desynchronisation der Schwingungsphasen (98), die Stationarität des Signals geht verloren. Stationarität wird jedoch für die korrekte Anwendung der genannten Methoden der Frequenzanalyse vorausgesetzt. Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Lösung des Problems liegt in der Aufteilung des gesamten Signals in kleine Abschnitte in denen eine Stationarität angenommen werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurde die FFT jeweils über ein 64 Sekunden breites Fenster berechnet. In diesem kurzen Abschnitt kann das Signal als hinreichend stationär betrachtet werden.

Die sehr kurze Dauer der einzelnen Analyseabschnitte hat jedoch Einfluss auf die zu betrachtenden Frequenzbänder. 64 Sekunden entsprechen der Schwingungsdauer eines Signals mit der Frequenz von ca. 0,015 Hz. Das VLF-Band (0,004 - 0,04 Hz) wird damit nicht mehr vollständig erfasst. In der vorliegenden Arbeit lag jedoch der Schwerpunkt auf der Betrachtung der Balance von Sympathikus und Parasympathikus im zeitlichen Verlauf, sodass hier der Kompromiss zwischen zeitlicher Auflösung (kurze Analyseabschnitte) und Frequenzauflösung (längere Analyseabschnitte) zugunsten der zeitlichen Auflösung eingegangen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurden Parameter der HRV im Zeit- und Frequenzbereich erhoben. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Dipyridamol-induzierte Ischämie ließen sich im Frequenzbereich jedoch nur in den doppelt normierten Frequenzbändern LF und HF sowie der LF/HF-Ratio des Frequenzbereiches zeigen. Ebenso wie im Frequenzbereich der Gesamt-Leistungsabfall die Ischämie-bedingten Unterschiede maskiert (siehe oben) steht auch im Zeitbereich die Verringerung der Varianz von Ruhe zu Belastung im Vordergrund. Ischämie-induzierte Veränderungen werden auch hier möglicherweise maskiert. Eine Normierung vergleichbar zur Normierung von LH oder HF zu LH_n bzw. HF_n mit der Gesamtleistung ist für die Parameter im Zeitbereich nicht etabliert. Die Parameter im Zeitbereich lassen sich nur bedingt Bändern im Frequenzbereich zuordnen. So gibt es z. B. eine gute Korrelation zwischen SDNN und der Gesamtleistung sowie zwischen RMSSD und dem HF-Band (82), eine vergleichbare Zuordnung zum LF-Band ist aber nicht möglich. Damit und mit der fehlenden Möglichkeit der Normierung lässt sich erklären, dass sich die Effekte der induzierten Ischämie nicht in den Zeitbereichsparametern nachzuweisen sind.

Computergestützte Schlag zu Schlag Vermessung der QT-Zeit

Die computergestützte Vermessung der QT-Zeit stellt auch heute immer noch eine hohe Anforderung an den Algorithmus dar, während Hardware mit ausreichender Leistung schon in jedem modernen Notebook zu finden ist. Die Bestimmung von T-Ende stellt dabei die größere Herausforderung dar. Selbst für den geübten Untersucher kann die exakte Bestimmung von T-Ende in vielen Fällen schwierig sein. So wundert es nicht, dass sie mit großen interindividuellen Unterschieden behaftet ist. In verschiedenen Arbeiten wird von Messunterschieden von 10 bis 28 ms zwischen verschiedenen Untersuchern berichtet (99, 100).

Besonders die Vermessung der QT-Zeit Schlag zu Schlag verlangt nach anderen Methoden als sie z. B. bei der Vermessung eines gemittelten Schlages angewandt werden können. Bei einem – durch Filterung und Mittelung – rauscharmen QRST-Komplex haben sich verschiedene Methoden zur automatischen Bestimmung von T-Ende etabliert. So wird von vielen Autoren die Rückkehr der elektrischen Aktivität zur Nulllinie oder der Schnittpunkt der Tangente der T-Welle (der Stelle des steilsten Abfalls oder des oberen Drittels) mit der Nulllinie als Kriterium für T-Ende eingesetzt. Auch das Unterschreiten eines Schwellwertes der Potenzialkurve der T-Welle selbst oder ihrer ersten oder zweiten Ableitung wird verwendet (101-105).

Diese Methoden können jedoch nicht ohne weiteres auf Einzelschläge, die wesentlich stärker mit Rauschen oder Muskelartefakten gestört sind, angewendet werden. So wird von Emori et al. auf die Detektion des T-Peaks anstatt T-Endes zurückgegriffen (69). Über die Bedeutung der letzten Phase der Repolarisation und damit die Bestimmung von T-Ende für die QT-Variabilität besteht jedoch Uneinigkeit. So wird von O'Donnell et al. der terminale Anteil der T-Welle als wichtiger Teil der Repolarisation hervorgehoben (106). Andererseits wurde von Merri und Kautzner et al. eine gute Korrelation des $R-T_{\text{peak}}$ -Intervalls mit der QT-Zeit gefunden (107, 108). Berger et al. weisen darauf hin, dass die Bestimmung von T-Peak für gesunde Probanden ausreichend sein kann, jedoch bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen oder metabolischen Störungen der terminale Teil der T-Welle z. B. durch Afterdepolarisationen beeinflusst werden kann (72). Dadurch bedingte Fluktuationen der QT-Zeit würden bei einer Messung des $R-T_{\text{peak}}$ -Intervall vernachlässigt werden.

Eine Möglichkeit das T-Ende Schlag zu Schlag zu bestimmen stellen die Template-basierten Verfahren dar. Hier wird durch Mittelung vieler Einzelschläge das benötigte rausch- und störungsarme mittlere QRS-Komplex- bzw. T-Welle-Template erzeugt. Auf diese Templates lassen sich die etablierten Methoden zur Bestimmung von Q-Anfang und T-Ende anwenden. Der im Template bestimmte Ort von Q-Anfang und T-Ende wird dann durch Korrelation des

Templates mit den einzelnen QRS-Komplexen und T-Wellen auf das EKG übertragen (109, 110). Eine etwas abgewandelte Form stellten Berger et al. vor (71). Hier wurden QRS-Komplex und T-Welle zu einem gemeinsamen QRST-Template gemittelt und Q-Anfang und T-Ende bestimmt. Dieses Template wurde bei der anschließenden Korrelation nicht nur zeitlich verschoben sondern auch gedehnt und gestaucht, bis die beste Passform zum EKG erreicht wurde. Andere Ansätze vermessen die QT-Zeit ausschließlich in gemittelten Templates und liefern so keine Schlag-zu-Schlag-Messwerte sondern einen Wert für den Mittelungszeitraum (111).

In der vorliegenden Arbeit wurden einzelne Templates für QRS und T gebildet und eine Schwellwert-basierte Methode in der zweiten Ableitung der Templates für die Bestimmung von Q-Anfang und T-Ende verwendet. Bei ersten Versuchen mit dieser Methode trat jedoch ein weiteres Problem bei der Schlag zu Schlag Vermessung von T-Ende auf: Morphologieänderungen, besonders der T-Welle. Ein zu einem bestimmten Zeitpunkt erstelltes Template „passt“ bei im weiteren Verlauf auftretenden Änderungen der Morphologie nicht mehr optimal auf die T-Wellen der einzelnen Schläge. Eine Anpassung der Templates an die Änderung der Morphologie war erforderlich. In der vorliegenden Arbeit wurden die Templates daher aus jeweils 30 Schlägen gemittelt und nur auf die mittleren 5 Schläge angewendet, also alle 5 Schläge neu gebildet. In Abbildung 24 ist die in den QRS- und T-Templates nachvollzogene Änderung der Morphologie an einem Beispiel dargestellt.

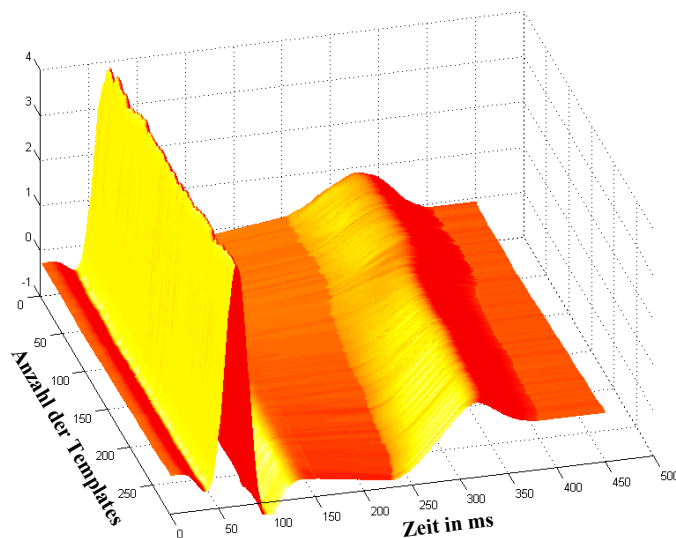


Abbildung 24: Beispiel für QRS- und T-Templates die für eine ca. 20 Minuten lange Aufzeichnung gebildet wurden.

QT-Intervall-Variabilität

Die Messung der QT-Intervall-Variabilität wurde erst mit der computergestützten Schlag-zu-Schlag Analyse der QT-Zeit möglich. Jonnalagedda et al. beschrieben 1994 einen Algorithmus zur Bestimmung der Leistungsspektren von RR- und QT-Intervallen aus dem Langzeit-EKG (88). Berger et al. präsentierten 1997 eine Template-basierte Methode zur Bestimmung der QT-Variabilität (72).

Inzwischen ist die QT-Zeit-Variabilität in vielen Zusammenhängen untersucht worden. Vrtovec et al. untersuchten die QT-Zeit-Variabilität im Zeitbereich bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer gesunden Kontrollgruppe (112). Sie fanden signifikant höhere Werte für $SDNN_{QT}$ und $RMSSD_{QT}$ sowie $QTRR_{index}$ bei Patienten mit KHK.

Die einfache Anwendung der Parameter der HRV im Zeitbereich – wie z. B. SD oder RMSSD – hat sich für die QT-Variabilität jedoch nicht durchsetzen können. Vielmehr wurde ein neuer Parameter, der QT variability index (QTVI), eingeführt (71, 72). Hier wird die QT-Zeit-Variabilität nicht für sich allein betrachtet sondern im Verhältnis zur HRV. Durch die Betrachtung des Verhältnisses von QT- und RR-Variabilität, wird der Teil der QT-Zeit-Variabilität herausgestellt, der nicht durch spontane Herzfrequenz-Fluktuationen bedingt ist (71).

Johansson et al. fanden erhöhte Werte für den QTVI bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (113). Von Piccirillo et al. wurden Patienten mit arteriellem Hypertonus im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit hohem Risiko des Plötzlichen Herztodes untersucht (114). Die Patienten mit Hypertonus hatten niedrigere Werte für den QTVI und die QTV im Frequenzbereich als die Patienten mit einem hohen Risiko für den Plötzlichen Herztod jedoch höhere Werte als die gesunde Kontrollgruppe.

Murabayashi et al. untersuchten Aufzeichnungen der European ST-T Database (115). Sie fanden einen Anstieg der normierten QT-Zeit-Variabilität und des QTVI in den ischämischen Episoden. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigt auch der QTVI, analog zu den Parametern der QTV im Frequenzbereich, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Der Grund dafür könnte die fehlende oder geringere Beeinflussung der QTV durch die hier induzierte Ischämie in der bei der Stressechokardiografie erreichten Stärke sein. In diesem Fall würde auch der Parameter QTVI auf eine Entkopplung von HRV und QTV also letztlich De- und Repolarisation hinweisen. Andererseits konnte die Wirkung der Ischämie in den Parametern der HRV im Zeitbereich durch die fehlende „doppelte“ Normierung ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Diese „Schwäche“ könnte auch den QTVI als Parameter im Zeitbereich treffen.

Im Frequenzbereich werden auf die QT-Zeit-Variabilität die gleichen Verfahren und Parameter angewendet wie auf die HRV (67, 68, 72). Negoescu et al. untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus und eine gesunde Kontrollgruppe (67). Sie fanden bei den erkrankten Patienten eine Verringerung der Leistung in LF-Band der HRV und QTV bei gleichzeitig im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe erhöhter Herzfrequenz. Weiterhin bestimmten sie die „ventrikeleigene“ (idioventrikuläre) QTV im LF-Band, also die QTV die durch die autonome Innervation des Ventrikels bedingt ist und nicht durch das vorangegangene RR-Intervall, durch Multiplikation von QT-LF mit der Kohärenz von RR-QT-Variabilität. Die idioventrikuläre QTV war jedoch in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die Autoren schlossen daraus, dass bei den Patienten eine Reduktion des Tonus des Parasympathikus mit einem erhaltenen Sympathikotonus einhergeht.

Kohärenz zwischen RR- und QT-Zeit-Variabilität

Ergebnisse zur Kopplung von RR und QT unter kardialer Ischämie sind nach meinem Kenntnissstand bisher nicht veröffentlicht worden. Generell ist die Verwendung von Kreuzspektren oder der Kohärenz zwischen RR- und QT-Intervallen jedoch nicht neu. So wurde von Walter et al. eine verringerte Kohärenz zwischen RR- und QT-Intervallen bei Patienten mit genetisch bedingter hypertropher Kardiomyopathie gegenüber der gesunden Kontrollgruppe gefunden (116). Hier wurde die Kohärenz über ein Frequenzband von 0 bis 0,2 Hz gemittelt. Sosnowski et al. bestimmten die Kohärenz in den Frequenzbändern LF und HF getrennt (68). Die Untersuchungen fanden hier bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei normaler und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF) statt. Im LF-Band wurde bei Patienten mit eingeschränkter LVEF ebenfalls eine verringerte Kohärenz zwischen RR- und QT-Zeit-Variabilität gefunden. Im Gegensatz dazu konnten Sosnowski et al. aber im HF-Band eine gleich bleibende oder höhere Kohärenz bei Patienten mit eingeschränkter LVEF im Vergleich zu den Patienten mit normaler LVEF zeigen. Gleichzeitig war bei diesen Patienten die QT- Variabilität im LF-Band erhöht. Bei verringertem vagalem Tonus würde man jedoch auch eine verringerte Leistung im LF-Band erwarten. Dieser vermeintliche Widerspruch wurde von Sosnowski et al. mit der mechanischen Wirkung der Atmung (z. B. auf die Lage der elektrischen Herzachse) erklärt. Eine weitere Erklärung ist die erhöhte Sensibilität des geschädigten Ventrikels auf die (z. B. atemmodulierte) kardiale Vorlast. In dieser Arbeit konnte bei den Ischämie-negativen Patienten ein Anstieg der Kohärenz von Ruhe zu Belastung im HF-Band gezeigt werden. Auch stieg die QT-Variabilität in beiden Patientengruppen im HF-Band an

(signifikant nur in der Ischämie-negativen Gruppe). Dies legt nahe, dass der von Sosnowski et al. vorgeschlagene Mechanismus durch die medikamentöse Belastung verstärkt wird und so die Kohärenz und QTV in HF-Band unter Belastung erhöht sind. Der hier gezeigte tendenzielle Abfall der Kohärenz in der Ischämie-positiven Gruppe auch im HF-Band bei ansteigender QTV (wie in der Ischämie-negativen Gruppe) zeigt, dass durch die Ischämie-bedingte Entkopplung von HRV und QTV der durch die von Sosnowski et al. beschriebenen Mechanismen bedingte Anstieg der Kohärenz aufgehoben bzw. umgekehrt wurde.

Qualitätsparameter

Die signifikanten Unterschiede der Korrelation der Templates zwischen beiden Gruppen kann vernachlässigt werden, da sich die Korrelation bei allen Patienten auf sehr hohem Niveau befindet und man so von einem ausreichenden „Passen“ der Templates ausgehen kann. Das Rauschen und das Signal-Rausch-Verhältnis sind zu keinem Zeitpunkt zwischen den Patientengruppen signifikant unterschiedlich. Zu einigen Zeitpunkten ist in beiden Gruppen ein Anstieg des Rauschens zu verzeichnen. Das gewählte Template-matching-Verfahren für die Bestimmung von Q-Anfang und T-Ende ist jedoch eines der am wenigsten von Rauschen abhängigen Verfahren.

HRV und QTV im Vergleich zu anderen Verfahren zur nicht-invasiven Risikostratifizierung des Plötzlichen Herztodes

Neben der HRV und QTV steht eine Reihe anderer Verfahren zur nicht-invasiven Risikostratifizierung zur Verfügung. In den “Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death” (117) werden diese Verfahren in die Klassen (“Classification of Recommendations” Class I bis III) und drei “Level of Evidence” A bis C eingeteilt.

In die Klasse I – Nachweis, dass die Prozedur effektiv / nutzbringend ist – fallen nur das 12-Kanal-Ruhe-EKG, das Langzeit-EKG bzw. Event-Monitore sowie für bestimmte Patienten das Belastungs-EKG. Level of Evidence A – Nachweis in mehreren randomisierten Studien – erreichen nur das Ruhe- und Langzeit-EKG.

In Klasse IIa – geteilte Expertenmeinung aber überwiegend als effektiv / nutzbringend eingestuft – findet sich nur die T-Wellen-Alternanz mit einem Level of Evidence A. Verfahren wie

Spätpotentiale, HRV, Baroreflexsensitivität und Heart rate turbulence sind als IIb klassifiziert (geteilte Expertenmeinung aber Einstufung als effektiv / nutzbringend hat sich etabliert).

Die QT-Zeit-Variabilität oder die Untersuchung der Kohärenz von QT-Zeit- und RR-Variabilität ist noch nicht in der Routine zur Risikostratifizierung angekommen. Die zahlreichen Veröffentlichungen und die teilweise guten Übereinstimmungen der Aussagen lassen aber hoffen, dass sich aus der QTV bald standardisierte Verfahren für die Routine etablieren lassen.

Limitationen der Arbeit

Die unter Dipyridamol-Belastung erreichte kardiale Ischämie ist eher gering, da die Untersuchung in der Regel bei Auftreten von p-ektanginösen Beschwerden oder ST-Streckenveränderungen im EKG abgebrochen wird. Die gezeigte Entkopplung von RR- und QT-Intervallen könnte unter stärker ausgeprägter Ischämie deutlicher hervortreten. Untersuchungen während einer perkutanen Koronararterien-Intervention (Percutaneous Coronary Intervention - PCI) würden sich hier anbieten. Weiterhin sind Arbeiten mit höheren Fallzahlen notwendig um die hier aufgestellten Thesen zu überprüfen.

6. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind noch immer die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Dabei stellt der Plötzliche Herztod durch tachykarde Herzrhythmusstörungen eine der häufigsten Todesursachen in dieser Krankheitsgruppe dar. In der Hälfte aller Fälle trifft der Plötzliche Herztod scheinbar gesunde Menschen. Patienten zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen haben, ist daher eine zentrale Herausforderung in der kardiologischen Forschung.

Die Rolle des autonomen Nervensystems bei der Entstehung maligner Herzrhythmusstörungen und damit des Plötzlichen Herztodes ist unbestritten. So kann ein Ungleichgewicht des autonomen Tonus zu Störungen der De- und Repolarisation führen. Mit der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability; HRV) steht ein Werkzeug für die Bewertung des kardialen autonomen Tonus zur Verfügung, dessen Wert in vielen Studien nachgewiesen werden konnte. Mit ihr wird der Einfluss des autonomen Tonus auf die Depolarisation gemessen. Analog zur HRV kann die Bestimmung der Variabilität der QT-Zeit (QTV) zur Abschätzung des Einflusses des autonomen Tonus auf die Repolarisation dienen. De- und Repolarisation sollten jedoch nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da auch eine gestörte Kopplung dieser beiden Vorgänge zu Herzrhythmusstörungen und damit zum Plötzlichen Herztod führen kann.

Die kardiale Ischämie ist ein weiterer Risikofaktor für tachykarde Herzrhythmusstörungen und damit des Plötzlichen Herztodes. Der Einfluss einer solchen Ischämie auf den autonomen Tonus und damit auf die De- und Repolarisation wurde bereits nachgewiesen. Die Kopplung von HRV und QTV unter kardialer Ischämie ist hingegen noch wenig untersucht worden. In der vorliegenden Arbeit steht daher die Betrachtung des Einflusses einer kardialen Ischämie auf die Repolarisation (HRV), Depolarisation (QTV) und insbesondere deren Kopplung im Vordergrund der Betrachtungen.

Im Rahmen der dargestellten Arbeit wurden insgesamt 60 Patienten untersucht, die sich zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit einer Stressechokardiografie unterzogen. Dabei wurde sowohl in Ruhe als auch während der medikamentösen Belastungsphasen mit Dipyridamol ein dreikanaliges hochverstärktes EKG aufgezeichnet. Nach der Anwendung vorher definierter Ausschlusskriterien konnten 39 Patienten zur weiteren Analyse eingeschlossen werden. In Abhängigkeit vom stressechokardiografischen Befund erfolgte dann die Zuteilung der Patienten zur positiv oder negativ ischämischen Gruppe. Im aufgezeichneten EKG wurden die RR-

Abstände sowie die QT-Zeiten bestimmt. Basierend darauf wurden die HRV und der QTV im Zeit- und Frequenzbereich über den gesamten Untersuchungsablauf berechnet und mittels Kohärenzspektren der Grad der Kopplung zwischen De- und Repolarisation bestimmt.

Da auf dem Markt keine hinreichend geeignete Analysesoftware verfügbar war, insbesondere nicht für die genaue Messung der QT-Zeit von Schlag zu Schlag oder für die Berechnung von Kohärenzspektren, wurde die Software für die Datenanalyse in der Entwicklungsumgebung Matlab® selbst entwickelt. Es wurde dabei großes Gewicht auf die präzise Bestimmung von T-Ende auch im verrauschten EKG gelegt. Die Parameter der HRV wurden gemäß den Richtlinien zur HRV der Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology implementiert. Die Parameter der QTV wurden analog zu denen der HRV erhoben und zusätzliche Parameter aus der Literatur umgesetzt. Für die Abschätzung der Kopplung von De- und Repolarisation wurde das Kohärenzspektrum gewählt. Die Parameter wurden in einer Zeitscheibenanalyse erhoben, sodass zeitliche Veränderungen mit einer Auflösung von 30 Sekunden erfasst wurden.

Die Analyseergebnisse zeigen, dass die Belastung mit Dipyridamol zu signifikanten Veränderungen der Spektren der HRV (RR-Intervalle) und der QTV (QT-Intervalle) führt. Dipyridamol – ohne die Auslösung einer kardialen Ischämie – führt zu einem Abfall der normierten LF-Bänder und der LF/HF-Ratio sowie zu einem Anstieg der normierten HF-Bänder jeweils der HRV- und QTV-Spektren gleichermaßen. Eine Dipyridamol-induzierte Ischämie hingegen führte zu einer gegensätzlichen Veränderung der Spektren der HRV. Es zeigte sich im Gegensatz zu den Patienten ohne induzierte Ischämie ein Anstieg der normierten LF-Bänder und der LF/HF-Ratio der RR-Intervalle sowie ein Abfall der normierten HF-Bänder. Die kardiale Ischämie führt somit zu einem - der Patientengruppe ohne ausgelöste Ischämie - entgegengesetzten Verhalten der Frequenzbänder der HRV. Die QT-Zeit-Variabilität wird hingegen durch die Ischämie nicht wesentlich verändert. Die Frequenzbänder der QT-Intervalle zeigten bei Patienten mit und ohne Dipyridamol-induzierte Ischämie einen gleichsinnigen Verlauf.

Die Kohärenz zwischen RR- und QT-Zeit-Variabilität fällt in der Ischämie-positiven Gruppe während der Dipyridamol-Belastung ab. In der Ischämie-negativen Gruppe steigt die Kohärenz im HF-Band an und bleibt im LF-Band gleich.

Die gleichsinnigen Veränderungen der RR- und QT-Intervall-Spektren sowie die gleichbleibenden bis steigenden Werte der Kohärenz bei Patienten ohne Dipyridamol-induzierte Ischämie sprechen für eine gute Kopplung von Herzfrequenz- und QT-Zeit-Variabilität über Mechanismen, die auf beide Vorgänge gleichermaßen wirken bzw. über die direkte Steuerung der QT-Zeit durch die Herzfrequenz.

Die gegensätzlichen Veränderungen der Frequenzbänder der Herzfrequenz- und der QT-Zeit-Variabilität und die fallenden Werte der Kohärenz unter Dipyridamol-bedingter Ischämie weisen auf eine Entkopplung von RR- und QT-Intervall hin. Ursache könnte eine unterschiedliche autonome Ansteuerung von Sinusknoten und Myokard unter Ischämie oder eine gestörte Erregungsrückbildung sein. Die aus der gestörten Kopplung entstehende zeitliche Störung der Repolarisation könnte dabei zu einem arrhythmogenen Substrat während einer kardialen Ischämie beitragen.

Eine Untersuchung der Kopplung von RR- und QT-Zeit-Intervallen unter stärker ausgeprägter Ischämie – z.B. bei einer PCI – könnte die gefundene Entkopplung dabei noch deutlicher zeigen.

7. Literaturverzeichnis

1. Todesursachen. Statistisches Bundesamt; 2006.
2. Martin J. Kardiovaskuläre Krankheiten. 24. Kongress der European Society of Cardiology (ESC). Berlin; 2002.
3. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. *Circulation*. 1994;90:583-612.
4. de Vreede QJ; Gorgels AP; Verstraaten MP; Vermeer F; Dassen WR, Wellens NJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18:689-706.
5. Widdershove JWMG; Gorgels APM; Vermeer F; et al. Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 1997;18:1073-80.
6. Barron HV; Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1053–60.
7. Lown B; Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976;294:1165–70.
8. Schwartz PJ; La-Rovere MT; Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85((suppl I):I-77–I-91.
9. Schwartz PJ; Stone HL. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann NY Acad Sci*. 1982;382:162–80.

10. Bigger JT; Fleiss J; Steinmann RC; Rolnitzky L; Kleiger RE, Rottmann JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:164-71.
11. Kleiger RE; Miller JP; Bigger JT; Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–62.
12. Malik M; Farrel T; Cripps TR; Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989;10:1060-74.
13. Wolf MM; Varigos GA; Hunt D; Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia*. 1978;2:52–3.
14. Kreuter H; Klaes L; Hoffmeister H; Laaser U. Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten, Ergebnisse und Konsequenzen der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie. Weinheim und München: Juventa 1995.
15. Sack S. Plötzlicher Herztod trifft zehn Deutsche pro Stunde. *Ärztezeitung im World Wide Web* [cited 2003 2.1.]; Available from: <http://aerztezeitung.de/docs/2000-04/03/061a1101.asp>.
16. Haberl R; Steinbigler P. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik: Risikostratifizierung in der Kardiologie. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;40:A-2514-B-147.
17. Huikuri HV; Castellanos A; Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *NEnglJMed*. 2001;345:1473-82.

18. Moss AJ; Hall WJ; Cannom DS; et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N-Engl-J-Med.* 1996;335(26):1933-40.
19. Lown B. Management of patients at high risk of sudden death. *Am Heart J.* 1982;103:689-97.
20. Hombach V; Osterhues HH; Höher M; Scharf B; Kochs M. Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt. *Z Kardiol.* 2000;89(Suppl. 3):III/75–III/86.
21. Pedretti R; Etro MD; Laporta A; Sarzi-Braga S; Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1993;71(13):1131-41.
22. Zoni-Berisso M; Molini D; Mela GS; Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;77(9):673-80.
23. Liew R; Chiam PTL. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death after Acute Myocardial Infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:237-46.
24. Tsuji H; Larson MG; Venditti FJ; et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
25. Farrell TG; Paul V; Cripps TR; et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;83(3):945-52.
26. Farrell TG; Odemuyiwa O; Bashir Y; et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *British heart journal.* 1992;67(2):129-37.

27. La-Rovere MT; Bigger JTJ; Marcus FI; Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
28. La-Rovere MT; Pinna GD; Hohnloser SH; et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001;103(16):2072-7.
29. Zehender M. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – T-Wellen-Alternans. *Dtsch Arztebl* 1999; 96(36): A-2227 / B-1897 / C-1781
30. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):269-81.
31. Tapanainen JM; Still AM; Airaksinen KE; Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(6):645-52.
32. Grimm W; Hoffmann J; Menz V; Maisch B. Relation between microvolt level T wave alternans and other potential noninvasive predictors of arrhythmic risk in the Marburg Cardiomyopathy Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1960-4.
33. Klingenheben T; Hohnloser SH. Clinical value of T-wave alternans assessment. *Card-Electrophysiol-Rev*. 2002;6(3):323-8.
34. Nieminen T; Lehtimäki T; Viik J; et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *European heart journal*. 2007;28(19):2332-7.

35. Zabel M; Klingenhoben T; Franz MR; Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97(25):2543-50.
36. Galinier M; Vialette JC; Fourcade J; et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *Eur-Heart-J.* 1998;19(7):1054-62.
37. Steinbigler P; Haberl R; Jilge G; et al. Analyse funktioneller Veränderungen ventrikularer Spatpotentiale zur Risikoabschätzung von Kammertachykardien nach Herzinfarkt. *Zeitschrift für Kardiologie.* 1998;87(6):459-70.
38. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation.* 1981; 64(2):235-42.
39. Smith ER; Gardner MJ; Montague TJ; Horacek BM. Sudden cardiac death: the search for a non-invasive means to detect the electrical substrate for the development of life-threatening cardiac arrhythmias. *Clinical and investigative medicine; Medecine clinique et experimentale.* 1985; 8(1):41-7.
40. de-Bakker JM; Coronel R; Tasseron S; et al. Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *Journal of the American College of Cardiology.* 1990; 15(7):1594-607.
41. Simson MB; Euler D; Michelson EL; Falcone RA; Spear JF; Moore EN. Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs. *American journal of physiology,* 1981;241(3):H363-9.
42. Breithardt G; Becker R; Seipel L; Abendroth RR. [Non-invasive recording of late ventricular potentials--methodology and first clinical experiences (author's transl)][Nichtinvasive Registrierung ventrikularer Spatpotentiale--Methodik und erste Erfahrungen.]. *Z Kardiol.* 1981; 70(1):1-7.

43. Breithardt G; Cain ME; el-Sherif N; et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1991;83(4):1481-8.
44. el-Sherif N; Denes P; Katz R; et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(4):908-14.
45. Zimmermann M; Sentici A; Adamec R; Metzger J; Mermillod B; Rutishauser W. Long-term prognostic significance of ventricular late potentials after a first acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1997;134:1019-28.
46. Reinhardt L; Makijarvi M; Fetsch T; et al. Noninvasive risk modeling after myocardial infarction. *American journal of cardiology*. 1996;78(6):627-32.
47. Breithardt G; Borggreffe M. Pathophysiological mechanisms and clinical significance of ventricular late potentials. *European heart journal*. 1986;7(5):364-85.
48. Liao D; Barnes RW; Chambless LE; Simpson RJJ; Sorlie P; Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. American journal of cardiology*, 1995;76(12):906-12.
49. Cowan MJ; Pike K; Burr RL. Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest. *Journal of electrocardiology*. 1994;27:1-9.
50. Tsuji H; Venditti FJ, Jr.; Manders ES; et al. Determinants of heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(6):1539-46.

51. Richardson T; Rozkovec A; Thomas P; Ryder J; Meckes C; Kerr D. Influence of caffeine on heart rate variability in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(5):1127-31.
52. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation research*. 1971;29(5):437-45.
53. Chess GF; Tam RM; Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *American journal of physiology*, 1975;228(3):775-80.
54. Schwartz PJ; Vanoli E; Stramba-Badiale M; De-Ferrari GM; Billman GE; Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78(4):969-79.
55. Malliani A; Schwartz PJ; Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *American journal of physiology*, 1969;217(3):703-9.
56. Brown AM; Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *Journal of physiology*, 1971;212(3):685-705.
57. Malliani A; Recordati G; Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *Journal of physiology*, 1973;229(2):457-69.
58. Faber TS; Staunton A; Hnatkova K; Camm AJ; Malik M. Stepwise strategy of using short- and long-term heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *Pacing and clinical electrophysiology*. 1996;19(11 Pt 2):1845-51.
59. Fei L; Copie X; Malik M; Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *American journal of cardiology*, 1996;77(9):681-4.

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. *American journal of cardiology*, 1991;68(5):434-9.
61. Algra A; Tijssen JG; Roelandt JR; Pool J; Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993;88(1):180-5.
62. Bigger JT; Fleiss J; Steinmann RC; Rolnitzky L; Kleiger RE; Rottmann JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:164-71.
63. Schmidt G; Malik M; Barthel P; et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353 : 1390-6
64. Bauer A; Malik M; Schmidt G; et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Us. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 52 : 1353–65, No. 17, 2008
65. Bauer A; Kantelhardt JW; Barthel P; et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674–81
66. Lewis MJ; Short AL. Relationship between electrocardiographic RR and QT interval variabilities and indices of ventricular function in healthy subjects. *Physiological measurement*. 2008;29(1):1-13.

67. Negoies R; Istratescu O; Dinca-Panaitescu M; Dinca-Panaitescu E; Achim A. QT & RR variability spots the earliest autonomic deregulation in diabetes. Fading of vagal sinoatrial drive but not of sympathetic ventricular responsiveness to life challenges. Integrative physiological and behavioral science the official journal of the Pavlovian Society. 2002;37(2):151-61.
68. Sosnowski M; Czyz Z; Tendera M. Time and frequency analysis of beat-to-beat R-T interval variability in patients with ischaemic left ventricular dysfunction providing evidence for non-neural control of ventricular repolarisation. European journal of heart failure journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. 2002;4(6):737-43.
69. Emori T; Ohe T. Evaluation of direct respiratory modulation of the QT interval variability. Pacing and clinical electrophysiology. 1999;22(6 Pt 1):842-8.
70. Piccirillo G; Magri D; Matera S; et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. European heart journal. 2007;28(11):1344-50.
71. Berger RD. QT variability. Journal of electrocardiology. 2003;36:83-7.
72. Berger RD; Kasper EK; Baughman KL; Marban E; Calkins H; Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation. 1997;96(5):1557-65.
73. Haigney MC; Zareba W; Gentlesk PJ; et al. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(7):1481-7.

74. Atiga WL; Calkins H; Lawrence JH; Tomaselli GF; Smith JM; Berger RD. Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(9).
75. Tomaselli GF; Beuckelmann DJ; Calkins HG; et al. Sudden cardiac death in heart failure: The role of abnormal repolarization. *Circulation* 1994;90(5):2534-9.
76. Thomsen MB; Verduyn SC; Stengl M; et al. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. *Circulation.* 2004;110(16):2453-9.
77. Halánek J; Jurák P; Villa M; et al.. Dynamic coupling between heart rate and ventricular repolarisation. *Biomed Tech.* 2007;52:255–63.
78. Pueyo E; Smetana P; Caminal P; de-Luna AB; Malik M; Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE-Trans-Biomed-Eng.* 2004 51(9):1511-20.
79. Carluccio E; Biagioli P; Bentivoglio M; et al. Effects of acute myocardial ischemia on QT dispersion by dipyridamole stress echocardiography. *Am-J-Cardiol.* 2003;91(4).
80. Bigger JT; Hoover CA; Steinman RC; Rolnitzky LM; Fleiss JL. Autonomic nervous system activity during myocardial ischemia in man estimated by power spectral analysis of heart period variability. *Am-J-Cardiol.* 1990;66(14):497-8.
81. Petrucci E; Mainardi LT; Balian V; et al. Assessment of heart rate variability changes during dipyridamole infusion and dipyridamole-induced myocardial ischemia: a time variant spectral approach. *J-Am-Coll-Cardiol.* 1996;28(4):924-34.
82. Cardiology TFoESo. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.

83. MathWorks T. 4.0 - 6.0 ed; 1996-2002. MATLAB®
84. Arnold L; Page J; Attwell D; Cannell M; Eisner DA. The dependence on heart rate of the human ventricular action potential duration. *Cardiovasc Res.* 1982 October 1, 1982;16(10):547-51.
85. Franz MR; Swerdlow CD; Liem LB; Schaefer J. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest.* 1988;82(3):972-9.
86. Michael R. Rosen; Cynthia D. Jeck; Steinberg SF. Autonomic Modulation of Cellular Repolarization and of the Electrocardiographic QT Interval. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 1992;3(5):487-99.
87. Lukas A; Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. *Circulation.* 1993;88(6):2903-15.
88. Sarma JS; Singh N; Schoenbaum MP; Venkataraman K; Singh BN. 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(2):131-6.
89. Marron K; Wharton J; Sheppard MN; et al. Distribution, Morphology, and Neurochemistry of Endocardial and Epicardial Nerve Terminal Arborizations in the Human Heart. *Circulation.* 1995;92(8):2343-51.
90. Petrucci E; Mainardi LT; Balian V; et al. Assessment of Heart Rate Variability Changes During Dipyridamole Infusion and Dipyridamole-Induced Myocardial Ischemia: A Time Variant Spectral Approach. *Journal of the American College of Cardiology.* 1996;28:924-34.

91. Stein PK; Kleiger RE; Rottman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol.* 1997;80(3):302-5.
92. Guideri F; Ferber D; Galgano G; et al. QTc interval prolongation during infusion with dipyridamole or adenosine. *International Journal of Cardiology.* 1995;48:67-73.
93. Belardinelli L; Linden J; Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989;32(1):73-97.
94. Jackson EK. Role of adenosine in noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1987;253(4 Pt 2):909-18..
95. Wilson RF; Wyche K; Christensen BV; Zimmer S; Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation.* 1990;82:1595-1606.
96. Lucarini AR; Picano E; Marini C; Favilla S; Salvetti A; Distanto A. Activation of sympathetic tone during dipyridamole test. *Chest.* 1992 Aug;102(2):444-7.
97. Chemla D; Young J; Badilini F; et al. Comparison of fast Fourier transform and autoregressive spectral analysis for the study of heart rate variability in diabetic patients. *International journal of cardiology.* 2005;104(3):307-13.
98. Bauer A; Kantelhardt JW; Bunde A; Barthela P; Schneider R; Malik M; Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A* 364 (2006) 423–434
99. Ahnve S. Errors in the visual determination of corrected QT (QTc) interval during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Mar;5(3):699-702.
100. Laguna P; Thakor N; Caminal P; et al. New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications. *Medical and Biological Engineering and Computing.* 1990;28(1):67-73.

101. McLaughlin NB; Campbell RW; Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart*. 1996 Nov;76(5):422-6.
102. Xue Q; Reddy S. Algorithms for computerized QT analysis. *J Electrocardiol*. 1998;30(Suppl.):181-6.
103. Zareba W; Badilini F; Moss AJ. Automatic detection of spatial and dynamic heterogeneity of repolarization. *J Electrocardiol*. 1994;27(Suppl.):66-72.
104. McLaughlin NB; Campbell RW; Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart J* 1995;74:84-89.
105. Batchvarov V; Yi G; Guo X; Savelieva I; Camm AJ; Malik M. QT interval and QT dispersion measured with the threshold method depend on threshold level. *Pacing and clinical electrophysiology*. 1998;21(11 Pt 2):2372-5.
106. O'Donnell J; Knoebel SB; Lovelace DE; McHenry PL. Computer quantitation of Q-T and terminal T wave (aT-eT) intervals during exercise: methodology and results in normal men. *Am J Cardiol*. 1981;47(5):1168-72.
107. Merri M; Benhorin J; Alberti M; Locati E; Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation*. 1989;80:1301-1308.
108. Kautzner JGYA; Camm J; Malik M. Short-and Long-Term Reproducibility of QT, QTc, and QT Dispersion Measurement in Healthy Subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 May;17(5 Pt 1):928-37.
109. Saul EG; Benjamin HC; Jong WL; Janice MJ; John MN. An algorithm for the quantification of ST-T segment variability. *Comput Biomed Res*. 1989 Aug;22(4):339-48.

110. Vito S; Todd TS. Real-time multichannel system for beat-to-beat QT interval variability. *Journal of electrocardiology*. 2006;39(4):358-67.
111. Stramba-Badiale M; Locati EH; Martinelli A; Courville J; Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *European Heart Journal* (1997) 18, p. 1000-6.
112. Vrtovec B; Starc V; Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol*. 2000;33(2):119-25.
113. Johansson M; Gao SA; Friberg P; et al. Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure. *Clinical science*. 2004;107(6):583-8.
114. Piccirillo G; Germano G; Quaglione R; et al. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Clinical science*. 2002 Mar , 2002;102(3):363-71.
115. Murabayashi T; Fetis B; Kass D; Nevo E; Gramatikov B; Berger RD. Beat-to-beat QT interval variability associated with acute myocardial ischemia. *J Electrocardiol*. 2002;35(1):19-25.
116. Atiga WL; Fananapazir L; McAreavey D; Calkins H; Berger RD. Temporal Repolarization Lability in Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by β -Myosin Heavy-Chain Gene Mutations. *Circulation* 2000;101 p. 1237-42.
117. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death--Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-e484;

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Ableitpositionen.	13
Abbildung 2: Beispiel-EKG eines Patienten	17
Abbildung 3: Kriterien für die Bestimmung von QRS-Anfang und T-Ende	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Template-matching-Algorithmus.	20
Abbildung 5: RR-Zeitreihe und die im gleitenden Fenster berechneten Parameter Mean, SD und RMSSD.	21
Abbildung 6: Testsignal (a) und dessen Zeit-Frequenz-Verteilung (b).	23
Abbildung 7: RR-Zeitreihe (a) und deren Zeit-Frequenz-Verteilung (b)	24
Abbildung 8: Testsignale 1 und 2, deren Zeit-Frequenz-Verteilung und deren Kohärenzspektrum.	25
Abbildung 9: RR- und QT-Zeitreihe, deren Zeit-Frequenz-Verteilung und deren Kohärenzspektrum.	26
Abbildung 10: Zeitreihen, Frequenzbänder der Zeit-Frequenz-Verteilungen und Frequenzbänder der Kohärenzspektren eines Beispielpatienten.	29
Abbildung 11: Verlauf der Zeitbereichsparameter Mean, SD und RMSSD der RR-Intervalle.	33
Abbildung 12: Verlauf der Zeitbereichsparameter Mean, SD und RMSSD der QT-Zeiten.	33
Abbildung 13: Verlauf des QTVI und der relativen Veränderungen des QTVI in Bezug zum Ruhewert.	34
Abbildung 14: Verlauf der Frequenzbänder VLF, LF und HF der RR-Intervalle	37
Abbildung 15: Verlauf der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der RR-Intervalle.	37
Abbildung 16: Verlauf der relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der RR-Intervalle im Bezug zum Ruhewert.	40
Abbildung 17: Verlauf der Frequenzbänder VLF, LF und HF der QT-Zeiten.	40
Abbildung 18: Verlauf der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der QT-Zeiten.	43
Abbildung 19: Verlauf der relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder LF, HF sowie der Ratio LF/HF der QT-Zeiten im Bezug zum Ruhewert.	43
Abbildung 20: Mittelwerte der relativen Veränderungen der normierten Frequenzbänder LF und HF über Ruhe, DIP I und DIP II für RR und QT.	44
Abbildung 21: Verlauf der Kohärenz zwischen RR-Intervallen und QT-Zeiten sowie der relativen Veränderungen der Kohärenz im Bezug zum Ruhewert.	47
Abbildung 22: Verlauf der Korrelation der QRS- und T-Templates, des Rauschens und des Signal-Rausch-Verhältnisses (in Bezug zur Höhe der T-Welle).	47
Abbildung 22: Ruhewerte der Frequenzbänder HF, LF und VLF bei Ischämie-positiven und negativen Patienten.	50
Abbildung 24: Beispiel für QRS- und T-Templates die für eine ca. 20 Minuten lange Aufzeichnung gebildet wurden.	55

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkenzahlen.	12
Tabelle 2: Die Parameter Mean, RMSSD und SD berechnet für die RR-Intervalle und QT-Zeiten ...	32
Tabelle 3: Der Parameter QTVI berechnet für beide Gruppen...	34
Tabelle 4: Absolute Frequenzbänder der RR-Intervalle für beide Gruppen...	35
Tabelle 5: Normierte Frequenzbänder der RR-Intervalle für beide Gruppen...	36
Tabelle 6: Normierte Frequenzbänder der RR-Intervalle für beide Gruppen (relative Veränderungen)...	38
Tabelle 7: Absolute Frequenzbänder der QT-Intervalle für beide Gruppen...	39
Tabelle 8: Normierte Frequenzbänder der QT-Intervalle für beide Gruppen...	41
Tabelle 9: Normierte Frequenzbänder der QT-Intervalle für beide Gruppen (relative Veränderungen)...	42
Tabelle 10: Frequenzbänder der Kohärenz für beide Gruppen...	45
Tabelle 11: Relative Veränderungen der Frequenzbänder LF und HF der Kohärenz für beide Gruppen ...	45
Tabelle 12: Qualitätsparameter (Korrelation der Templates, Rauschen und Signal-Rausch-Verhältnis)...	46

10. Abkürzungsverzeichnis

AICD:	Automatischer Implantierbaren Cardioverter/Defibrillator
AR:	Autoregressiv
BRS:	Baroreflexsensitivität
Dip:	Dipyridamol
EKG:	Elektrokardiogramm
EPU:	Elektro-physiologischen Untersuchung
FFT:	Fast Fourier Transformation
FIR:	Finite Impulse Response
HF:	High Frequency Band
HRV:	Heart Rate Variability, Herzfrequenzvariabilität
KHK:	Koronarer Herzkrankheit
LF:	Low Frequency Band
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
nu:	Normalized Units
PCI:	Percutaneous coronary intervention / Perkutane Koronararterien-Intervention
QTV:	QT-Zeit-Variabilität
QTVI:	QT-Variabilitäts-Index
RMSSD:	Root Mean Square index of Successive Differences of NN-intervalls
SD:	Standardabweichung
SDNN:	Standardabweichung der NN-Intervalle
SEM:	Standard Error of the Mean, Standardfehler
TWA:	T-Wellen-Alternanz
ULF:	Ultra Low Frequency Band
VLF:	Very Low Frequency Band

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Theres, der mir mit Geduld zur Seite stand und mich mit seinem wertvollen Rat immer wieder auf den richtigen Weg gebracht hat.

Herrn Dipl.-Ing. Specht bin ich für die hilfreiche Begleitung meiner ersten Schritte in der Biosignalverarbeitung sehr dankbar.

Herrn PD. Dr. Borges und dem Echokardiographie-Team möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Aufzeichnung der EKG-Daten danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihren Beistand bei der Erstellung dieser Arbeit.

Erklärung

„Ich, Thomas Leuthold, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von kardialer Ischämie auf die De- und Repolarisation des Herzens und auf deren Kopplung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Veröffentlichungen

- Grubitzsch H; Modersohn D; Leuthold T; Konertz W. Analysis of atrial fibrillatory activity from high-resolution surface electrocardiograms: Evaluation and application of a new system. *Experimental and clinical cardiology*; 2008; VOL: 13 (1); p. 29-35
- Schrader T; Niepage S; Leuthold T; Saeger K; Schluns K; Hufnagl P; Kayser K; Dietel M. The diagnostic path, a useful visualisation tool in virtual microscopy. *Diagnostic pathology*; 2006; VOL: 1; p. 40
- Theres HP; Kaiser DR; Nelson SD; Glos M; Leuthold T; Baumann G; Sowelam S; Sheldon TJ; Stylos L. Detection of acute myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endocardial acceleration. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*; 2004; VOL: 27 (5); p. 621-5
- Theres H; Stadler RW; Stylos L; Glos M; Leuthold T; Baumann G; Nelson SD; Krucoff MW. Comparison of electrocardiogram and intrathoracic electrogram signals for detection of ischemic ST segment changes during normal sinus and ventricular paced rhythms. *Journal-of-Cardiovascular-Electrophysiology*. 2002; 13(10): 990-995
- Leuthold T; Romberg D; Borges AC; Glos M; Theres H. Analyse von Kohärenz-Spektren zur Erkennung von myokardialen Repolarisationsstörungen. *Biomedizinische Technik*; 2000; Band 45, Suppl. 2, 57-61
- Glos M; Romberg D; Leuthold T; Theres H; Witt C; Fietze I. Zeitvariate Spektralanalyse von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität in Abhängigkeit vom Atmungsmuster. *Biomedizinische Technik*; 2000; Band 45, Suppl. 2, 209-214
- Theres H; Romberg D; Leuthold T; Borges AC; Stangl K; Baumann G. Autonomic effects of dipyridamole stress testing on frequency distribution of RR and QT interval variability. *PACE*; 1998; 21; 11 Pt 2; 2401-6