

3. DIE HERZFREQUENZVARIABILITÄT

3.1. Die Definition des Begriffs

Die Herzfrequenz ist durch die Erfordernisse des Gesamtorganismus in seiner Umwelt einem ständigen Wechsel unterworfen. Die Abweichung der momentanen Herzfrequenz von einer streng rhythmischen Folge wird als „Herzfrequenzvariabilität“ bezeichnet. Synonym dazu wurden und werden auch die Begriffe „Herzschlagfrequenz“, „Oszillation“, „Fluktuation“, „Abweichung“ oder „Labilität“ verwendet. In der englischen Literatur herrscht die Bezeichnung heart rate variability (HRV) vor, während im Deutschen zuerst der Begriff der „Herzschlagfrequenz“ benutzt wurde, nun aber von „Herzratenvariabilität“ oder „Herzfrequenzvariabilität“ gesprochen wird. Letzterer Begriff und die Abkürzung „HFV“ wird auch in dieser Arbeit verwendet.

Physiologisch ist die HFV definiert als „die spontane Variation der Herzfrequenz“.⁴⁹ Vom elektrokardiografischen Standpunkt aus bezeichnet die HFV die zeitliche Variation der R-Zacken untereinander. Der Abstand von einer R-Zacke zur nächsten R-Zacke im Elektrokardiogramm wird englisch als „RR-interval“ bezeichnet, im Deutschen wird von „R-R-Intervall“ oder „Periodendauer“ gesprochen. Weitere synonyme Begriffe sind „Normal-to-normal-interval“ (NN-interval), „Inter-beat-interval“ (IBI) oder „beat-to-beat-interval“.

Ein Beispiel einer schwankenden Periodendauer ist im folgenden EKG-Streifen zu sehen. Während einer physiologischen Ruheatmung beträgt hier das R-R-Intervall der einzelnen Herzschläge zwischen 720 und 900 Millisekunden.



EKG-Aufzeichnung mit RR-Intervallmessung bei physiologischer Atmung

3.2. Der geschichtliche Hintergrund

Bereits im Jahre 1735 registrierte HALES atemsynchrone Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes.⁵⁰ LUDWIG und HERING beschrieben 1847 und 1869 diese Schwankungen erneut.⁵¹ MAYER beobachtete 1876 eine weitere Rhythmik des Blutdruckes bei 0.05 Hz (= alle 20 s) unabhängig von der Respiration.⁵² In den zwanziger und dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts beschäftigten sich WENCKEBACH und SCHLOMKA unter klinischen Aspekten mit diesem Thema.⁵³ Letzterer wies die altersabhängige Reduktion der Herzschlagfrequenz bei gesunden wie bei myokardgeschädigten Patienten nach.⁵⁴

In der angelsächsischen Literatur wurde die Relevanz der Herzschlagarrhythmie 1961 von HON und LEE erkannt, als sie bemerkten, dass fetaler Stress Änderungen der R-R-Intervalle zur Folge hat, noch ehe Änderungen der Herzfrequenz selbst feststellbar waren.⁵⁵ In den 70er Jahren beschäftigte sich die Arbeitsmedizin mit dem Thema, um über Änderungen von Herzfrequenz und Variabilität das Ausmaß von Arbeitsbelastungen abzuschätzen.^{56,57,58} PENAZ und SAYERS richteten in dieser Zeit die Aufmerksamkeit auf die physiologischen Rhythmen, welche in den R-R-Intervallen eingebettet waren.^{59,60} Ebenfalls in den 70 Jahren erarbeitete EWING eine Reihe von Bed-side-Tests, um durch die Nutzung kurzzeitiger HFV-Messungen eine autonome Neuropathie bei diabetischen Patienten zu erkennen.^{61,62} Die Assoziation des höheren Mortalitätsrisikos nach Myokardinfarkt und reduzierter HFV wurde zuerst durch WOLF 1978 gezeigt.⁶³ 1981 führte AKSELROD die Spektralanalyse (power spectral analysis) ein, um die Kontrolle der R-R-Intervalle durch das autonome Nervensystem auch quantitativ einzuschätzen zu können.⁶⁴ Die klinische Bedeutung der HFV wurde zunehmend stärker gewürdigt, als in den 80er Jahren nachgewiesen wurde, dass sie einen unabhängigen prädiktiven Marker zur Mortalitätsabschätzung nach akutem Myokardinfarkt darstellt.^{65,66} Ab den 80er und 90er Jahren standen neben der Computertechnik auch digitale, hochfrequente und multikanalig aufzeichnende 24-Stunden-EKG-Recorder zur Verfügung. Das vereinfachte die Auswertung und erschloss so neue Anwendungsgebiete.

3.3. Die pharmakologische Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität

Lange schon ist bekannt, dass das parasympatholytisch wirkende Atropin oder Antiarrhythmika, wie β -Blocker, Digoxin / Digitoxin, zentral wirkende α_1 -Rezeptoren-Blocker, aber auch Theophyllin zu Veränderungen der Herzfrequenz und auch der Herzfrequenzvariabilität und ihrer Komponenten führen.^{67,68}

Die Meinungen zu den Gruppen der ACE-Hemmer, der Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker und der Calcium-Antagonisten sind hingegen weniger einheitlich. 1997 untersuchte KONTOPOULOS in 6 Gruppen zu je 15 Probanden den Einfluss verschiedener ACE-Hemmer.

Quinapril, Lisinopril und Captopril verbesserten die frequenz-bezogenen Indizes der HFV, während Cilazapril and Enalapril und die Placebo-Gruppe diesen Einfluss nicht aufwiesen.⁶⁹ SALO berichtet 1999 von ausgebliebenen Veränderungen bei der HFV-Messung sowohl unter dem ACE-Hemmer Spirapril als auch dem Calcium-Antagonisten Isradipin.⁷⁰

VAILE stellt 2001 bei Angiotensin-2-Rezeptor-Blockern keine Veränderungen der zeit- oder frequenzbezogenen Indizes der HFV in Bezug zur Placebogruppe fest.⁷¹

3.4. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität ist indiziert, wenn Informationen zum autonomen kardiovaskulären Funktionszustand benötigt werden. Die Herzfrequenzvariabilität ist dessen klinisch messbares Korrelat. Zur Regelung der Herzfrequenz sind im wesentlichen die beiden Arme des autonomen Nervensystems verantwortlich. Sympathikus und Parasympathikus stehen sich in einem reziproken Verhältnis gegenüber und manifestieren sich in der sympatho-vagalen (parasymphatischen) Balance. Rückkoppelnde sympathische und vagale Afferenzen schließen nach zentraler Modulation den Regelkreis.

Die HFV ist einfach und nicht-invasiv durch die Ableitung eines Elektrokardiogramms und unabhängig von der Mitarbeit der untersuchten Person zu erfassen. Zudem ist sie intraindividuell reproduzierbar. Daher eignet sie sich gut für Zustandsbeschreibungen des vegetativen, kardiovaskulären Funktionszustandes und zur Verlaufskontrolle.

Vier Arten von Messungen werden dabei unterschieden:

- 1.) Traditionelle kardiovaskuläre Provokationsmanöver
- 2.) Messungen im zeitbezogenen Bereich (time domain measurement)
- 3.) Messungen im frequenzbezogenen Bereich (frequency domain measurement)
- 4.) Non-lineare Messmethoden

3.4.1. Die traditionellen kardiovaskulären Provokationsmanöver

Die von EWING im Jahre 1973 vorgeschlagenen Manöver umfassen insgesamt fünf Tests. Zwei von ihnen (Punkt a und b) registrieren die Fähigkeit zur Blutdruckregulation, drei weitere Tests (Punkt c, d und e) detektieren die HFV:

- a) Orthostase-/Schellong-Test: Blutdruckprüfung nach Aufstehen aus liegender Position
- b) Handgriff-Test: Blutdruckänderung bei kontinuierlichem Handgriff mit definierter Kraft oder alternierender Flexion und Extension der Finger über eine bestimmte Zeit

- c) Valsalva-Manöver: An einem Manometer-Mundstück hält der Proband in sitzender Position einen Expirationsdruck von 40 mmHg über eine Dauer von 15 Sekunden. Die sogenannte „Valsalva-Ratio“ ist der Quotient aus dem längsten und dem kürzesten R-R-Intervall.
- d) Vertieftes Atemzug-Manöver / Inspiration-Expiration-Quotient: In sitzender Position atmet der Proband nach Maßgabe eines optischen oder akustischen Taktgebers tief ein und aus. Ein Atemzyklus aus Inspiration und Expiration dauert 10 Sekunden und ist so im Vergleich zur normalen Atmung verlängert. Aus dem Elektrokardiogramm werden für jeden Atemzug die Dauer des längsten R-R-Intervalls bei Inspiration und des kürzesten R-R-Intervalls bei Expiration ermittelt und daraus der Quotient gebildet.
- e) Orthostase-Test / Kipp-Tisch-Versuch: Aus liegender Position steht der Proband auf bzw. wird passiv aus der Waagerechten in eine senkrechte Position gebracht. Der Quotient aus dem längsten R-R-Intervall des Bereiches um den 30. Herzschlag und dem kürzesten R-R-Intervall des Bereiches um den 15. Herzschlag nach Positionswechsel wird ermittelt. Dieser Quotient wird auch einfach als 30:15-Ratio bezeichnet.

Weitere Verfahren, den Funktionszustand des kardialen autonomen Nervensystems zu analysieren, sind die Baroreflex-Sensitivitäts-Testung, Husten-Tests sowie die Anwendung von Kältereizen bzw. physischem oder mentalem Stress.⁷²

Auf letzteres Verfahren wird im Abschnitt Die HFV-Messung bei Diabetes mellitus und mentaler Belastung näher eingegangen.

3.4.2. Die Messung der HFV im zeitbezogenen Bereich (time domain measurement)

Die einfachste Methode, um Variationen der Herzfrequenz festzustellen, ist die Messung im zeitbezogenen Bereich (time domain measurement). Dabei wird in einer fortlaufenden EKG-Aufzeichnung jeder QRS-Komplex anhand des steilen Anstiegs der R-Zacke identifiziert und der zeitliche Abstand aufeinanderfolgender R-Zacken ermittelt. Aus dieser Zykluslänge kann die aktuelle Herzfrequenz für diesen Zyklus berechnet werden. Ausgehend von solchen Rohdaten lassen sich drei Arten von Variablen gewinnen:

- a) Einfache zeitbezogene Variablen: Dazu gehören der Mittelwert aller R-R-Intervalle, die Differenzen zwischen längstem und kürzestem R-R-Intervall, zwischen Tag und Nacht oder zwischen Ruhe und Belastung. Ebenso werden zeitbezogene Variablen bei Provokationsversuchen wie der oben beschriebenen EWING-Test-Batterie verwendet.

b) Statistische Variablen:

- Die Standardabweichung (standard deviation of normal-to-normal-intervals – SDNN), gemessen in Millisekunden, ist ein Marker der gesamten Herzfrequenzvariabilität und nimmt mit der Dauer der Aufzeichnung sowie mit steigender Anzahl von R-R-Intervallen zu. Deshalb sind nur Registrierungen gleicher Dauer miteinander vergleichbar. So haben sich gebräuchliche Zeiten für die Aufzeichnung herausgebildet. Je nach Untersuchungsziel werden die R-R-Intervalle bei der HOLTER-Aufzeichnung über 24 Stunden oder aber kurzzeitig über 2, 3, 5 oder 20 Minuten registriert.
- Standardabweichung des Durchschnitts der R-R-Intervalle (standard deviation of the average NN intervals – SDANN)
- Mittelwert der Standardabweichung einer 24-Stunden-Messung (SDNN Index)
- Durchschnitt der Quadratwurzel aufeinanderfolgender R-R-Intervall-Differenzen, (root-mean-square of successive differences – RMSSD), Maßeinheit: Millisekunden
- Anzahl der R-R-Intervalle, die um mindestens 50 ms voneinander differieren (NN50),
- Prozentualer Anteil der R-R-Intervalle mit einer Differenz größer als 50 ms zum vorausgegangenen R-R-Intervall im Verhältnis zur Gesamtzahl (pNN50)

c) Geometrische Variablen: Hier werden die Serien von R-R-Intervallen in ein geometrisches Muster konvertiert. Dieses Muster kann danach selbst vermessen werden. Beispiele geometrischer Verfahren sind die Berechnung des Triangular-Indexes (TINN), das Lorenz- Plotting und die Triangular-Interpolation. Der Vorteil geometrischer Methoden liegt ihrer relativen Unempfindlichkeit bezüglich der Auswertungsqualität von R-R-Intervall-Serien. Nachteilig wirkt sich die Notwendigkeit aus, für die Konstruktion des geometrischen Musters eine ausreichende Anzahl von R-R-Intervallen aufzeichnen zu müssen. Akzeptable Ergebnisse werden erst bei einer Aufzeichnungsdauer von mindestens 20 Minuten, optimale jedoch über 24 Stunden, erreicht. Somit sind geometrische Methoden für Kurzzeit-Messungen ungeeignet.

Folgende Variablen werden von MALIK für zeitbezogene Messungen der HFV empfohlen:⁴⁹

- Standardabweichung (SDNN) als Ausdruck der Gesamt-Variabilität,
- HRV-Triangular Index (TINN), welcher ebenfalls die Gesamt-Variabilität erfasst,
- SDANN zur Abschätzung der HFV-Komponenten bei Langzeit-Messungen,
- RMSSD zur Abschätzung der HFV-Komponenten bei Kurzzeit-Messungen,

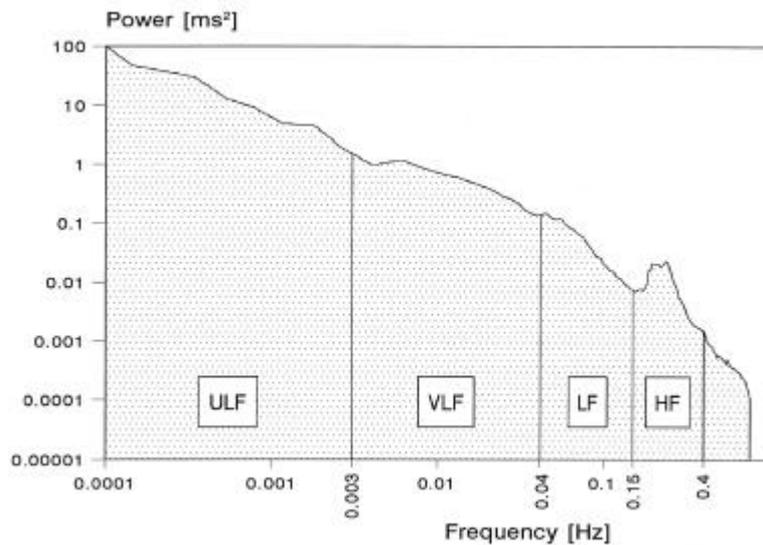
3.4.3. Die frequenzbezogene HFV-Messung (frequency domain measurement)

Zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität wird seit den 80er Jahren auch die Spektralanalyse herangezogen. Sie dient dazu, aus der Abfolge der R-R-Intervalle die darin eingebetteten, langsameren Rhythmen zu extrahieren und deren Amplitude als Funktion der Frequenz darzustellen. Vier Bereiche der HFV können dabei identifiziert werden.

- a) Der hochfrequente Bereich (high frequency - HF) deckt die Frequenzen von 0,4 Hz bis 0,15 Hz ab und hat eine Zentralfrequenz von 0,25 Hz. Das heißt, periodische Schwankungen der Herzfrequenz zwischen 2,5 Sekunden und 6,6 Sekunden Dauer fallen in den Bereich der HF und haben bei etwa 4 Sekunden ihr Maximum. So korrespondiert die Änderung der Herzfrequenz mit der Atmung. Die HF wird synonym auch als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet und zum größten Teil über den Nervus vagus vermittelt. Daher dient die Leistung der HF zur Funktionsprüfung des Parasympathikus.
- b) Eine weitere Rhythmik ist innerhalb von 0,15 Hz bis 0,04 Hz auffindbar. Sie wird als niederfrequenter Bereich (low frequency - LF) bezeichnet. Die Periodik der Herzfrequenz liegt hier also zwischen 6,6 Sekunden und 25 Sekunden. Die Zentralfrequenz liegt bei etwa 0,1 Hz., bei 10 Sekunden. Die LF wird hauptsächlich durch die Aktivität sympathischer Neurone verursacht und wirkt über die vasomotorische Aktivität. Die Leistung der LF lässt daher auf den Funktionszustand des Sympathikus schließen.
- c) Der sehr niederfrequente Bereich (very low frequency - VLF) ist durch die Frequenzen von 0,04 Hz bis 0,003 Hz begrenzt. Das sind all jene Rhythmen, die innerhalb von 25 Sekunden bis 5,5 Minuten wiederkehren. Von ihnen nimmt man an, dass sie durch thermoregulative Vorgänge und die Wirkungen des Renin-Angiotensin-Systems verursacht werden.
- d) Alle noch langsameren Rhythmen sind im ultraniederfrequenten Bereich (ultra low frequency - ULF) zusammengefasst, deren Frequenzen kleiner als 0,003 Hz sind. Die Periodendauer dieser Rhythmen ist somit größer als 5,5 min. Ihre physiologische Bedeutung ist noch nicht endgültig geklärt. Es wird vermutet, dass tageszeitliche, monatliche und jahreszeitliche Rhythmen dabei eine Rolle spielen.

Die folgende Grafik zeigt die einzelnen Spektralbereiche der HFV und die aus der Aufsummierung entstehende Gesamtleistung (power). Von links und den ultraniedrigen Frequenzen (ULF) ausgehend endet das Frequenzspektrum mit der hohen Frequenz (HF) an der rechten Seite bei 1 Hz. Jenseits dieser Marke liegt der Bereich der normalen

Herzschlagfrequenz mit Werten von 1 Hz (= 60 Schläge / min) bis 1,66 Hz (= 100 Schläge / min) bzw. der tachykarde Bereich mit Frequenzen größer 1,66 Hz.



Die Spektralbereiche der HFV (aus Circulation 93(5): 1043-65)

Zwei Methoden, parametrische und nicht-parametrische, können bei der Messung im frequenzbezogenen Bereich unterschieden werden. Die Vorteile der nicht-parametrischen Methoden sind ein einfach anwendbarer Algorithmus (meist die Fast Fourier Transformation - FFT) und die hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die Stärken der parametrischen Verfahren liegen in einer besseren Identifizierung des Frequenzmaximums innerhalb eines jeden Bereichs sowie einer geringeren Anzahl von für die Analyse notwendigen R-R-Intervallen.

Bei der Auswertung herzfrequenzvariabler Daten muss die Frage beantwortet werden, ob die Herzfrequenz als abhängige Kovariable mit in die statistische Auswertung mit einzubeziehen ist. Anders herum gefragt: Können die einzelnen Indizes der zeit- und frequenzbezogenen Methoden unabhängig von der Herzfrequenz betrachtet werden ?

AGELINK und ZIEGLER führten 2001 an 309 gesunden Probanden Messungen der HFV durch und ermittelten statistische, zeit- und frequenzbezogene Standardwerte. Sie stellten dabei fest, dass statistische und zeitbezogene Größen herzfrequenzabhängig sind und dass demzufolge die Herzfrequenz als abhängige Kovariable mitbetrachtet werden muss. Für die spektralanalytisch ermittelten frequenzbezogenen Werte der HF und der LF trifft dies nicht zu. Daher können diese unabhängig von der Herzfrequenz betrachtet werden.⁷³

3.4.4. Die non-linearen Methoden

Unter physiologischen Bedingungen steht das Herz mit anderen Organen in ständiger Kommunikation (Reflexe, humorale Faktoren, Zytokine). Diese komplexen Wechselwirkungen sind durch rein lineare Techniken allein nicht mehr beschreibbar. Deshalb werden in Zukunft wahrscheinlich non-lineare Methoden in die medizinische Risikobeurteilung Einzug halten, da diese für die Beschreibung komplexer Systemzusammenhänge geeigneter sein könnten als konventionelle Techniken.⁷⁴ Beispiele non-linearer Verfahren sind die Skalierung von 1/f-Fourier-Spektra, die Coarse graining spectral analysis (GCSA), die Bildung der D_2 -Einbettungs-Variablen und des Ljapunov-Exponenten.^{75,76} Breite klinische Erfahrungen dazu stehen jedoch noch aus.

3.5. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität bei Diabetes mellitus

Obwohl sich auch die Anästhesie, die Neonatologie und die Psychiatrie mit Messungen der HFV beschäftigen, hat sich die Bestimmung der HFV außerhalb der Kardiologie nur in der Diabetologie breiter klinisch durchgesetzt. Dem gingen drei Dekaden Forschungstätigkeit voraus. Schon MURRAY und EWING stellten erstmals 1975 bei jungen, klinisch bisher unauffälligen Typ-I-Diabetikern eine reduzierte Variation der R-R-Intervalle fest. Sie sahen darin eine neue und vielversprechende Möglichkeit, Störungen der autonomen Regulationsfähigkeit in einem frühen Stadium festzustellen.⁷⁷ Arbeiten von PAGANI, MALPAS, BELLAVERE und MALLIANI verbesserten in den 80er und 90er Jahren die Beurteilung der autonomen Neuropathie durch den Einsatz und die Validierung von zeit- und frequenzbezogenen Messungen, inklusive der Spektralanalyse.^{78,79,80,81} Es wurde dabei festgestellt, dass zeitbezogene Variablen wie SD, NN50 und RMSSD bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie reduziert sind.

Vier Merkmale sind in den frequenzbezogenen Messungen beobachtbar:

- a) Reduzierte Leistung in allen Spektralbereichen der HF, LF und VLF
- b) Gleichzeitig unveränderter LF/HF-Quotient
- c) Ausbleibender Leistungsanstieg der LF beim Aufstehen aus liegender Position durch die beeinträchtigte sympathische Reaktionsfähigkeit
- d) Linksverschiebung der Zentralfrequenz im LF-Bereich

Zur Diagnostik der kardiovaskulären autonomen Neuropathie werden Verfahren aus allen drei oben beschriebenen Gruppen der HFV-Messung verwendet. ZIEGLER und GRIES geben folgende Kriterien einer computergestützten Testbatterie an:

- 1.) Variationskoeffizient / Standardabweichung der Herzfrequenz in Ruhe
- 2.) Spektralanalyse des niederfrequenten Bereichs der HFV (low frequency)
- 3.) Spektralanalyse des hochfrequenten Bereichs der HFV (high frequency)
- 4.) Expiration / Inspirations-Quotient oder Herzvektoranalyse unter tiefer Respiration
- 5.) Maximum/Minimum-30:15-Quotient im Aufsteh- / Orthostase-Test
- 6.) Valsalva-Quotient
- 7.) Blutdruckreaktion im Orthostase-Test

Die Diagnose einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie gilt nach ZIEGLER als gesichert, wenn drei der genannten sieben Kriterien pathologische Werte aufweisen.⁴⁸

Welche und wie viele Tests zur Diagnose der kardiovaskulären autonomen Neuropathie verwendet werden sollen, ist auch heute noch nicht einhellig beantwortet. SPALLONE und HOWORKA verweisen 1997 und 1998 auf die Notwendigkeit einer Standardisierung der Diagnostik.^{82,83} MAY plädiert im Jahr 2000 für die alleinige Durchführung des Expiration-Inspiration-Quotienten, da durch die übrigen vier Reflex-Tests keine zusätzlichen Informationen erhältlich sind. Weiterhin empfiehlt er die Spektralanalyse einer 24-Stunden-Aufzeichnung, um die parasympathische Funktion durch den hochfrequenten Bereich (HF) während der Nacht und die sympathische Funktion durch den niederfrequenten Bereich (LF) während des Tages zu ermitteln.⁸⁴

3.6. Die HFV-Messung bei Diabetes mellitus und mentaler Belastung

Mentaler Stress ist schon seit den 70er verwendet worden, um nähere Einsichten in die Pathophysiologie des Diabetes mellitus zu gewinnen.

BENNET stellte 1976 bei allen der 21 untersuchten Diabetikern unter mentalem Stress eine Tachykardie sowie eine Vasodilatation der Unterarme fest. 1985 versetzte HILDEBRANDT neun insulin-abhängige Diabetiker und eine ebenso große Kontrollgruppe durch die Beobachtung eines 20-minütigen TV-Tennisspiels unter milden mentalen Stress. Ein leichter Blutdruckanstieg war in beiden Gruppen beobachtbar. In der gesunden Kontrollgruppe war ein um 26 % verstärkter subkutaner Blutfluss eruierbar, der bei der Diabetikergruppe hingegen ausblieb. Hildebrandt schließt von der unterbliebenen Vasodilatation auf eine bereits bestehende sympathische Dysfunktion.⁸⁵

1989 unterzog LANGEWITZ 135 männliche Probanden mittleren Alters einem arithmetischen Rechentest sowie einem Reaktionstest. Letzterer hatte eine Reduktion auf den niederfrequenten Spektralbereich (LF) zur Folge, wogegen der arithmetische Rechentest keinerlei Änderungen der HFV-Komponenten bewirkte.⁸⁶

Den Effekt eines arithmetischen Rechentests über die Dauer von einer Minute auf die Hauttemperatur untersuchte LOCATELLI im Jahr 1989 an Typ-I-Diabetikern, 30 ohne und 32 mit autonomer Neuropathie, sowie an 25 gesunden Probanden. Während des Rechentests konnte eine Reduktion der Hauttemperatur bei der Kontrollgruppe sowie den 30 nicht-neuropathischen Probanden registriert werden. Aufgrund einer ausgebliebenen Vasokonstriktion fehlte diese bei den 32 neuropathischen Probanden.⁸⁷

BECKER berichtet 1996 über zwei Arten, um mentalen Stress zu erzeugen.⁸⁸ Zum einen nutzt er das Mittel der freien Rede, als jeder der 29 Teilnehmer gebeten wurde, einen 5-minütigen Vortrag zu halten. Inhalt dieses Vortrages sollten reale Erfahrungen sein, die nahe Freunde oder Verwandte mit mangelhafter Pflege in Krankenhäusern oder Pflegeheimen gemacht hatten. Dem Probanden wurde eine Minute zur Vorbereitung des Vortrages gegeben. Er wurde angewiesen, so zu sprechen, als ob er aktuell in die Situation involviert sei und sollte dabei auch seine Emotionen artikulieren.

Die zweite Art, mentalen Stress zu erzeugen besteht in einem Reiz-Reaktionstest unter Zeitdruck. Der Stroop-color-word-Test ist ein bereits mehrfach verwendetes Verfahren, der unter Nutzung eines Computermonitors und einer 3-Tasten-Maus durchgeführt wird. Nacheinander erscheint in der Mitte des Monitors eines der Worte „Rot“, „Grün“ oder „Blau“. Am unteren Rand des Monitors erscheint dazu eine der drei Farben, die nicht mit dem in der Mitte geschriebenen Wort korrespondiert. Der Proband muss nun mit den Maustasten die

Farben in Übereinstimmung bringen. Die Anzeige wechselt schnell, sodass der Proband unter Entscheidungs- und Handlungsdruck gebracht wird. Charakteristische Anstiege von Herzfrequenz, Blutdruck, des linksventrikulären Volumens sowie der Plasmaspiegel von Adrenalin und Nor-Adrenalin wurden dabei beobachtet, bei freier Rede jedoch stärker als beim Stroop-color-word-Test. Eine Spektralanalyse wurde leider nicht durchgeführt, da die Studie vorrangig die linksventrikuläre und neurohumorale Antwort auf mentalen Stress fokussierte.

1997 nutzt HOSHIKAWA den Stroop-color-word-Test, um an 8 gesunden Probanden den Effekt von mentalem Stress auf die Anpassungsleistung des autonomen Nervensystems in Ruhe und unter mentaler Belastung zu untersuchen.⁸⁹ Auf 14 Minuten Ruhe folgte der 21 Minuten dauernde Reaktionstest, an den sich weitere 14 Minuten Ruhe anschlossen. Obwohl sich die Plasmaspiegel von Adrenalin und Nor-Adrenalin erhöhten, fand sich keine signifikante Differenz in der Gesamtleistung, HF, LF oder LF/HF-Quotient.

Diese in sich widersprüchlichen Ergebnisse zeigen, dass zur Diagnostik der kardiovaskulären Neuropathie weitere Untersuchungen durchgeführt und neue Methoden eingesetzt werden sollten.

3.7. Die Methode der dynamischen Elektrokardio-Respirografie

Während der 90er Jahre ist ein weiteres Verfahren zur Prüfung der Herzfrequenzvariabilität unter mentaler Belastung entwickelt worden. Die „**Dynamische Elektrokardio-Respirografie** unter standardisierter psychischer Belastung“, abgekürzt „Dynkar“ und im folgenden kurz als „Elektrokardio-Respirografie“ bezeichnet, verwendet einen neuartigen Reiz-Reaktionstest. Wie bei HOSHIKAWA findet auch hier ein Wechsel von Ruhe und mentaler Belastung statt. Die gleichzeitige Aufzeichnung eines digitalen, elektrokardiografischen Signals und dessen nachfolgende Auswertung erlaubt eine Einschätzung der Anpassungsfähigkeit des autonomen kardiovaskulären Systems.

Die Elektrokardio-Respirografie ist an einem einfachen Computer-Arbeitsplatz durchführbar. Dem Probanden werden auf einem Monitor nacheinander modifizierte Landolt-Ringe für die kurze Zeit von 100 Millisekunden präsentiert. Jeder dieser Ringe ist dabei 3 mal, 4 mal oder 5 mal in variabler Anordnung unterbrochen. Die Ringe werden in regelmäßiger Folge von 1,3 Sekunden dargeboten (Stimulations-Intervall = 1300 ms). Der Durchmesser der Ringe beträgt bei einer 17-Zoll-Bildschirmdiagonalen 9,8 cm.

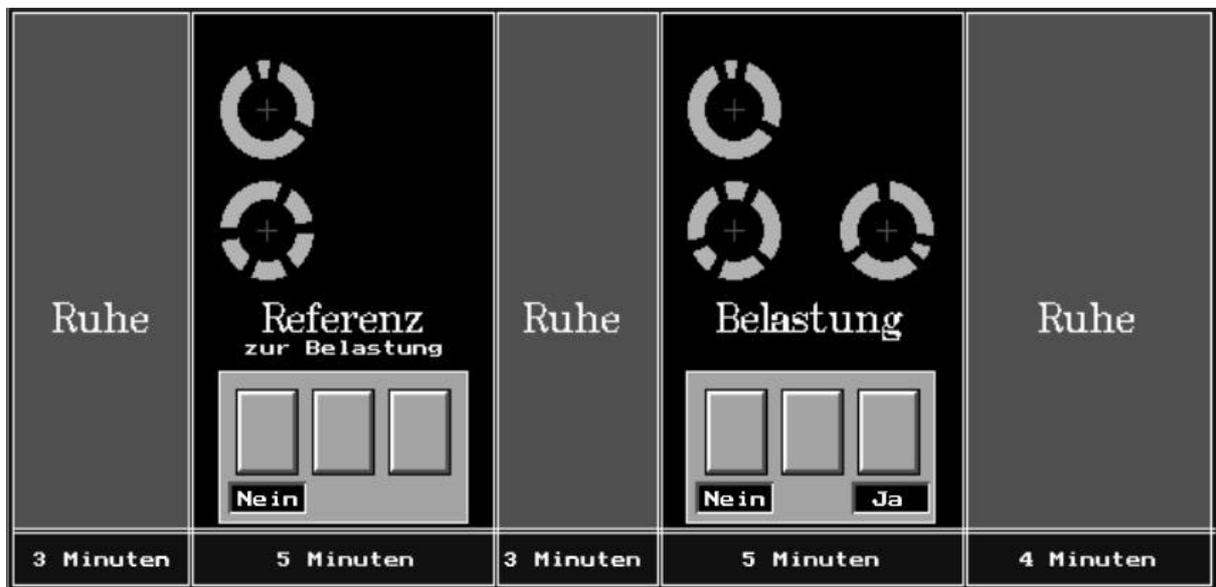


Beispiele für Ringe mit 3, 4 oder 5 Unterbrechungen

Durch die Frage: „Hat der Ring vier Unterbrechungen?“ sollen die Ringe mit 3 und 5 Unterbrechungen von denen mit 4 Unterbrechungen separiert werden. Dies geschieht, indem der Proband die Darbietung eines Rings mit drei oder fünf Unterbrechungen auf der linken Maustaste mit „NEIN“ quittiert. Erkennt der Proband 4 Unterbrechungen, soll die rechte Maustaste („JA“) gedrückt werden

Die 20 Minuten dauernde Untersuchung gliedert sich in 5 direkt aufeinanderfolgende Phasen. Begonnen wird mit einer 3-minütigen Ruhephase, der eine 5-minütige Referenzphase (REF) folgt. Weitere 3 Minuten einer zweiten Ruhephase (R2) gehen der eigentlichen Belastungsphase (BEL) voran, bevor die Untersuchung mit einer 4-minütigen Ruhephase (R3) beschlossen wird. In den Ruhephasen R1, R2 und R3 soll der Proband mit offenen Augen so

gut wie möglich entspannen, auf den Monitor blicken und dem Verlauf der Zeitleiste folgen. In der Referenzphase (REF) zur späteren Belastungsphase sollen die auf dem Monitor in regelmäßiger Folge dargebotenen Ringe mit 3 oder 5 Unterbrechungen durch Drücken der "Nein"-Taste beantwortet werden. Ringe mit 4 Unterbrechungen erscheinen in dieser Phase noch nicht. In der ersten Ruhephase (R1) besteht ein einfaches Reiz-Reaktions-Regime. In der Belastungsphase (BEL) sollen die Ringe mit 4 Unterbrechungen durch Drücken der "Ja"-Taste von solchen mit 3 und 5 Unterbrechungen durch Drücken der "Nein"-Taste unterschieden werden. Durch die nur kurzzeitige Darbietungsdauer von 100 ms und den regelmäßigen Rhythmus von 1,3 s wird der Proband unter Entscheidungs- und Handlungsdruck gesetzt, welches zu charakteristischen vegetativen Reaktionen führt. Den zeitlichen Ablauf der Untersuchung zeigt die folgende Abbildung.



Der zeitliche Ablauf der Elektrokardio-Respirografie

Vor Beginn der Untersuchung wird der Proband mit Hilfe eines Instruktionstextes in die Aufgabenstellung eingeführt und zu einer optimalen Mitarbeit motiviert. Danach erfolgt eine auf zwei Minuten verkürzte Simulation der Untersuchung, in der dem Probanden die Möglichkeit gegeben wird, den praktischen Ablauf und die zu erwartende Belastung kennenzulernen. Die Simulation dient auch der objektiven Kontrolle des Verständnisses über den Untersuchungsablauf. Traten fehlerhafte „JA“-Tastungen in der Referenzphase auf, wurde die Aufgabenstellung erneut erläutert und die Simulation wiederholt. In dieser Untersuchung wurde nach maximal vier Simulationen abgebrochen und der Proband von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die Elektrokardio-Respirografie war durch die Software vollständig automatisiert. Die Aufzeichnung des elektrokardiografischen Signals erfolgte

zeitgleich zur 20 Minuten dauernden Belastungstestung. Eine mitlaufende Zeitleiste am unteren Rand des Monitors ermöglichte es dem Probanden, den Ablauf zu verfolgen.

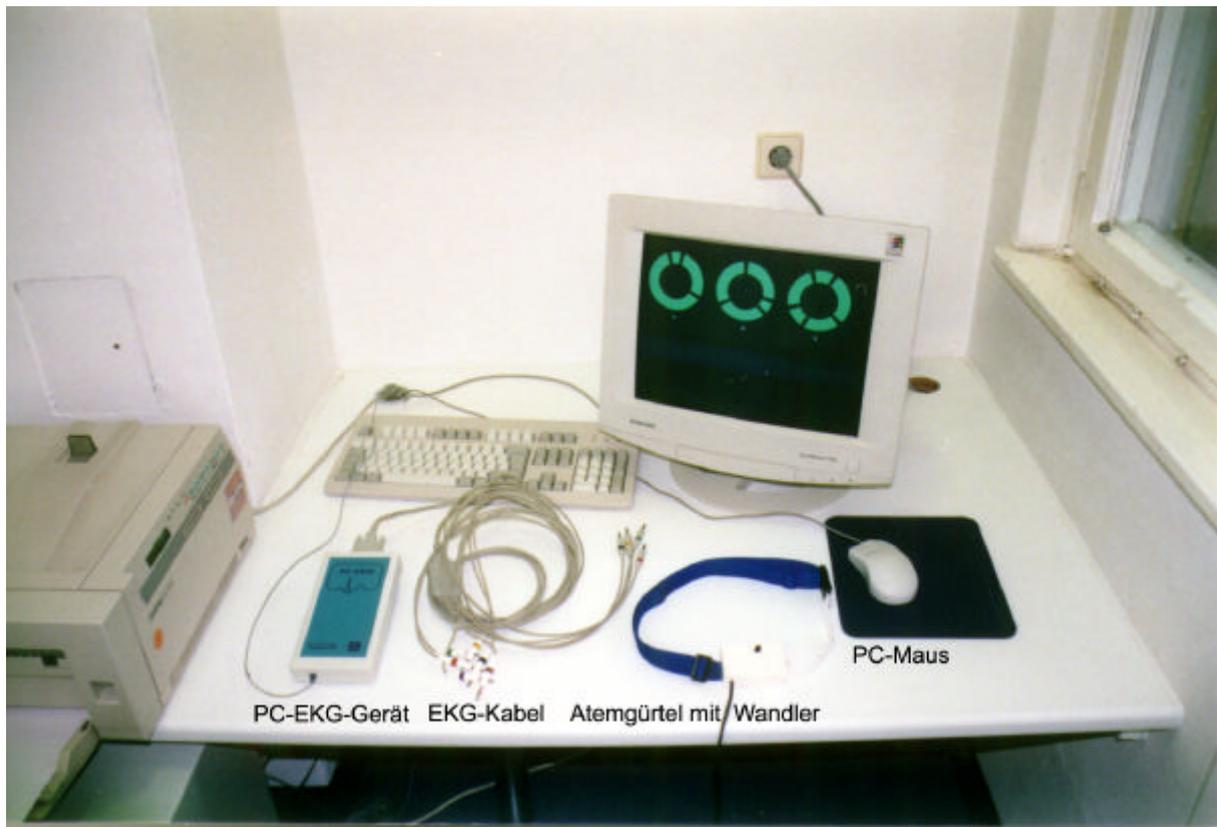


Das Monitorbild in der Belastungsphase

Der Proband befand sich während der Untersuchung allein im Untersuchungsraum. Die Entwickler der Software befürworteten aus Sicherheitsgründen die optische Überwachung des Probanden durch eine Videokamera. Dieser Empfehlung wurde in der Abteilung für Allgemeinmedizin nicht gefolgt. Räumliche Distanz und sensorische Abschirmung von Störeinflüssen sind für die Untersuchung unverzichtbar. Nach Ansicht des Autors verfälscht das Vorhandensein einer Kamera die aufzuzeichnenden kardiovaskulären und respirativen Werte. Dem Probanden ist die Beobachtung bewusst, und dieses Kenntnis kann zur Verschiebung der sympatho-vagalen Balance führen.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes war ein Abteilungsmitarbeiter unmittelbar erreichbar. Auf eventuell auftretende Zwischenfälle konnte so jederzeit notfallmäßig reagiert werden.

Die folgende Abbildung zeigt den Untersuchungsplatz und die technische Ausstattung.



Technische Geräteausstattung und Untersuchungsplatzanordnung

Während der Elektrokardio-Respirografie wurde kontinuierlich ein 3-Kanal-EKG nach Eindhoven von den Extremitäten mittels Druckknopf-Klebe-Elektroden abgeleitet. Ebenso wurden die atemabhängigen Thoraxbewegungen mit Hilfe eines Atemgürtels erfasst.

Beide Signale wurden digitalisiert und zur späteren Verarbeitung auf der Festplatte des Computers gespeichert. (on-line digitizing and off-line analysis)

Während der Referenz- (REF) und der Belastungsphase (BEL) wurden durch die Software richtige, fehlerhafte und unterbliebene Tastungen registriert. Gleichzeitig wurden die Reaktionszeiten der Tastungen erfasst, deren Standardabweichungen errechnet und die Differenz zwischen Referenz- und Belastungsphase bestimmt.

Die R-R-Intervalle wurden nach beendeter Untersuchung aus einer der drei Extremitäten-Ableitungen extrahiert, die nach folgenden Kriterien ausgewählt wurde:

- a) Das Signal sollte eine deutlich ausgeprägte R-Zacke mit ausreichender Amplitude haben.
- b) Alle Signalanteile sollten überwiegend die gleiche (positive oder negative) Polarität aufweisen.
- c) Die Überlagerungen des EKG-Signals durch Muskelaktivität sollte möglichst gering sein.
- d) Die Schwankungen in der Amplitudenhöhe sollten auch bei tiefer Respiration nicht mehr als ca. 30% betragen.

Aus den extrahierten R-R-Intervallen wurden durch die Software für jede der fünf Untersuchungsphasen folgende Größen ausgegeben:

- a) die Mittelwerte der Herzfrequenz,
- b) die Mittelwerte der HFV insgesamt,
- c) die Mittelwerte der HFV-Gesamtleistung (Summe der HF-, LF-, VLF-, ULF-Spektra)
- d) die in Hoch- (HF) und Niedrigfrequenz-Bereich (LF) aufgetrennten HFV-Spektra,
- e) die Mittelwerte der Atemfrequenz.

Weiterhin wurden für die fünf Untersuchungsphasen folgende zwei Größen berechnet:

- a) der Quotient aus Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität insgesamt,
- b) der LF/HF-Quotient.