

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie

der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Die Herzfrequenzvariabilität bei  
diastolischer Dysfunktion bzw. diastolischer  
Herzinsuffizienz**

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

Von

Klaus Dietrich Schimpf

aus Berlin

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp  
                      2. Prof. Dr. med. M. Horlitz  
                      3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Özcelik

Datum der Promotion: 01.02.2013

# Inhaltsverzeichnis

Widmung	5	
Abkürzungsverzeichnis	6	
1	Einleitung	7
2	Die diastolische Herzinsuffizienz	9
2.1.1	Definition und Differenzierung zur diastolischen Dysfunktion	9
2.1.2	Epidemiologie und Prognose	12
2.1.3	Risikofaktoren der diastolischen Herzinsuffizienz	14
2.1.4	Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz	15
2.2	Die Herzfrequenzvariabilität	20
2.2.1	Physiologische Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität	20
2.2.1	Messung der Herzfrequenzvariabilität	21
2.2.2	Physiologische Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität	22
2.2.3	Reproduzierbarkeit der Herzfrequenzvariabilitätsmessung	24
2.2.4	Klinische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität	24
2.3	Herzfrequenzvariabilität bei chronischer Herzinsuffizienz	27
2.3.1	Forschungsstand und -defizit	27
2.3.2	Zielstellung der Studie	29
3	Methodik	29
3.1	Rahmenbedingungen	29
3.1.1	Patientenrekrutierung im Rahmen der Diast-CHF-Studie	29
3.2	Patienten	31
3.2.1	Patienteneinschluss	31
3.2.2	Echokardiographischer Untersuchungsgang	31
3.2.3	Analyse der Herzfrequenzvariabilität	36

3.2.4	Statistische Datenverarbeitung	39
4	Ergebnis	41
4.1	Patientencharakteristika	41
4.2	Herzfrequenzvariabilität	44
4.2.1	Die Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz	47
4.2.2	Die Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Grad der diastolischen Dysfunktion	48
4.2.3	Einfluss der Patientencharakteristika auf die Herzfrequenzvariabilität	49
5	Diskussion	55
5.1	Die Herzfrequenzvariabilität bei diastolischer Herzinsuffizienz	56
5.1.1	Die Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz	58
5.1.2	Die Herzfrequenzvariabilität bei diastolischer Dysfunktion	59
5.1.3	Rückschlüsse auf die autonome Funktion und Pathophysiologie	61
5.1.4	Einfluss der Patientencharakteristika auf die Herzfrequenzvariabilität	64
6	Schlussfolgerung	66
Literaturverzeichnis	66	
Eidstattliche Erklärung	75	
Lebenslauf	78	

## **Widmung**

Meiner Familie.

## **Abkürzungsverzeichnis**

HRV	Herzfrequenzvariabilität
CHF	chronische Herzinsuffizienz
DD	diastolische Dysfunktion
ANS	autonomes Nervensystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
LV	Linksventrikulär
KHK	koronare Herzerkrankung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
HF	Herzfrequenz
EKG	Elektrokardiogramm
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
SDANN	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle
FFT	schnelle Fouriertransformation
LVEDD	linksventrikulär enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulär endsystolischer Durchmesser
LAES	linksatrialer Durchmesser
RVEDD	rechtsventrikulär enddiastolischer Durchmesser
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
ASE	American Society of Echocardiography
LVEDVI	linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex
BMI	Body mass index

## 1 Einleitung

Bei 40-50% der Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz liegt keine relevante Einschränkung der systolischen Funktion, das heißt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $< 50\%$ , vor [1-4]. Eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie wird der meist echokardiographisch diagnostizierten diastolischen Dysfunktion zugesprochen, weshalb diese Entität auch als „diastolische Herzinsuffizienz“ bezeichnet wird [4-7]. Schon in der Framingham-Studie konnte eine jährliche, mit dem Alter zunehmende Mortalitätsrate dieser Patientengruppe von annähernd 5-8 % bei einem vierfach erhöhten Risiko im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden [8]. Aktuell Daten ergeben hier klare Hinweise auf eine ähnlich schlechte Prognose bei ebenso schwerer chronischer Symptomatik, wie für Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer eingeschränkten LVEF [6,8]. Bereits aktuell liegen die Hospitalisierungsraten und Gesundheitsausgaben der beiden Entitäten auf einem ähnlich hohen Niveau [2,9]. Aufgrund einer deutlichen Zunahme der Inzidenz der diastolischen Herzinsuffizienz mit dem Alter ist bei einer zunehmend alternden Bevölkerung mit einer noch wachsenden Bedeutung dieses Krankheitsbildes zu rechnen [2,10]. Während die Mortalität der systolischen Herzinsuffizienz in den letzten Jahren durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und durch neue Therapien deutlich verbessert werden konnte, führten bisherige Therapieansätze bei der diastolischen Herzinsuffizienz zu keiner Senkung der Mortalität [2]. Ein weiteres Verständnis der Pathophysiologie, die Entwicklung neuer Therapieansätze und die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, sind bei einer hohen und weiter steigenden Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz von herausragender Bedeutung.

Eine bereits identifizierte bedeutsame Schlüsselposition in der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz nimmt eine dominierende Sympathikus-Aktivität im Sinne einer veränderten Regulation des autonomen Nervensystems ein. Sie stellt neben den klassischen Risikofaktoren wie eine reduzierte LVEF, einer starken Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit mit hohen NYHA-Schweregrad, einer erhöhten Herzfrequenz und dem Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen einen wichtigen Prädiktor der allgemeinen Morta-

lität und des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz dar [11-14].

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität, das heißt die Messung der Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag, stellt eine nichtinvasive Messgröße der neurovegetativen Aktivität dar [14]. So konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine veränderte Herzfrequenzvariabilität bei einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen, z.B. nach einem Myokardinfarkt, aber auch bei nicht-kardiovaskulären Erkrankungen, so z.B. der diabetischen Neuropathien, wichtige Informationen über eine Störung der autonomen Regulation und Hinweise auf eine eingeschränkte Prognose erbringen kann [14, 16, 17, 65]. Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität, im Sinne einer veränderten neurovegetativen Balance mit dominierendem Sympathikotonus und geringerem vagalen Einfluss auf den Sinusknoten, konnte auch in heterogenen Patientenkollektiven mit einer chronischen Herzinsuffizienz dokumentiert werden [18-19]. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer systolischen Funktionseinschränkung ischämischer und nicht-ischämischer Genese stellt sie einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität dar [20-22]. Aufgrund eines vermuteten Zusammenhangs zwischen einer gesteigerten Aktivität des Sympathikus bzw. eines reduzierten Vagotonus und arrhythmogener Ereignisse, galt hier bisher ein besonderes Interesse der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod, da diese ggf. von einem implantierbaren Kardioverter Defibrillator (ICD) profitieren könnten. Die aktuelle Datenlage bleibt hier jedoch kontrovers bzw. ergeben sich Unterschiede für die einzelnen Subgruppen [23-25].

Die Studienlage zur Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz ist ungenügend. Auch in dieser Patientengruppe besteht entsprechend der systolischen Herzinsuffizienz möglicherweise eine sich in der Herzfrequenzvariabilität ausdrückende Störung der neurovegetativen Aktivität, die gegebenenfalls mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bzw. einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod einhergeht.

Aufgrund der Beobachtung, dass es sich bei der Patientengruppe mit einer chronischen Herzinsuffizienz und normalen LVEF, um eine sehr heterogene Gruppe handelt, wo Progress und Prognose sich in Abhängigkeit von weiteren zugrunde liegenden Erkrankungen wie z.B. einer koronaren Gefäßerkrankung oder einem Diabetes mellitus unterscheiden ist eine weitere Charakterisierung von Subgruppen notwendig. Dies wird unter anderem an dem großen Anteil an Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz deutlich, die nicht an den Folgen der



Herzinsuffizienz versterben [26]. Auch konnten in bisher veröffentlichten Studien, im Gegensatz zur chronischen Herzinsuffizienz keine klare Mortalitätssenkung durch eine neurohumorale Blockade gezeigt werden, was eine weitere Charakterisierung dieser heterogenen Patientengruppe notwendig zu machen scheint.

Neben der allgemeinen Risikostratifizierung gilt es auch, asymptomatische Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des Syndroms Herzinsuffizienz aufweisen. Nur 15% dieser Gruppe über 65 Jahre, bei denen echokardiographisch eine diastolische Dysfunktion diagnostiziert werden konnte, zeigen in den nächsten 5 Jahren eine Progredienz zum Syndrom einer chronischen Herzinsuffizienz [27].

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer echokardiographisch diagnostizierten diastolischen Dysfunktion mit und ohne den Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz und der Vergleich der Messergebnisse mit einem asymptomatischen Kontrollkollektiv ohne systolische bzw. diastolische Dysfunktion im Sinne einer weiteren Charakterisierung dieser Patientengruppe.

## **2 Die diastolische Herzinsuffizienz**

### **2.1.1 Definition und Differenzierung zur diastolischen Dysfunktion**

*Die chronische Herzinsuffizienz stellt ein klinisches Syndrom dar, welches durch Symptome eines gesteigerten Wassergehalts in Organen und Gewebe, und einer reduzierten Perfusion und damit Sauerstoffversorgung von Organen und Gewebe in Ruhe oder unter Belastung charakterisiert wird. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn typischen Leitsymptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit oder Flüssigkeitsretention eine kardiale Funktionsstörung zu Grunde liegt [28].*

Die am meisten validierten Diagnosekriterien der chronischen Herzinsuffizienz wurden in den Framingham-Kriterien [29][Tabelle 1] zusammengefasst.

Neben der chronischen Herzinsuffizienz, die auf einer Einschränkung der LVEF basiert, nahm in den letzten Jahrzehnten die Erkenntnis zu, dass ein bedeutsamer Anteil der chronischen Herzinsuffizienz mit einer isolierten diastolischen Funktionsstörung assoziiert ist [6]. Man

geht heute davon aus, dass bei 30-50% der Patienten mit der Klinik einer chronischen Herzinsuffizienz eine normale LVEF vorliegt, wovon ein Großteil eine diastolische Dysfunktion aufweist [30]. Diese Form der Herzinsuffizienz wird als diastolische Herzinsuffizienz bzw. international zunehmend als Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFNEF) bezeichnet. Entsprechend der nach Beginn der vorliegenden Studie veröffentlichten Empfehlungen der Studiengruppe der *European Society of Cardiology* (ESC) wird für die Diagnose HFNEF neben Zeichen und Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz eine erhaltene bis maximal gering eingeschränkte systolische Funktion (LVEF >50%) und der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion gefordert [5].

Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass es sich bei diesem Patientenkollektiv ggf. um eine sehr heterogene Gruppe handeln könnte und die diastolische Dysfunktion nur ein Teil der Pathophysiologie ausmacht [118].

Aufgrund der im Rahmen der vorliegenden Studie echokardiographisch diagnostizierten diastolischen Dysfunktion wird bei entsprechender Klinik, wie auch in den aktuellen nationalen Versorgungsleitlinien, trotz der anhaltenden Kontroverse über die Nomenklatur der Begriff diastolische Herzinsuffizienz verwendet [31].

Bei der diastolischen Herzinsuffizienz zu Grunde liegenden diastolischen Dysfunktion ist entsprechend der hämodynamischen Definition der linke Ventrikel nicht mehr in der Lage während der Diastole trotz eines ausreichenden Volumenangebots ein adäquates Blutvolumen unter Beibehaltung normaler diastolischer Drücke aufzunehmen, um ein ausreichendes Schlagvolumen zu erzeugen. Diese Funktionseinschränkung wird durch eine Abnahme der aktiven ventrikulären Relaxation und/oder eine Abnahme der ventrikulären Dehnbarkeit (Compliance) verursacht [6].

Tabelle 1: Framingham-Kriterien (es sind nur die Kriterien aufgeführt, die in der Studie erhoben wurden; von einer Herzinsuffizienz wird ausgegangen, wenn mindestens ein Major- oder zwei Minor-Kriterien vorliegen)

Major-Kriterien	Minor-Kriterien
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	Beidseitig Knöchelödeme
Gestaute Halsvenen	Nächtlicher Husten
Pulmonale Rasselgeräusche	Luftnot bei normaler Belastung
Radiographischer Nachweis einer Kardiomegalie	Hepatomegalie
Akutes pulmonales Ödem	Pleuraerguß
3. Herzton (S3)	Tachykardie (Frequenz > 120/min)
Hepatojugulärer Reflux	

Bei fehlenden Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz, trotz einer objektivierbaren linksventrikulären diastolischen Dysfunktion, wird nur von einer diastolischen Dysfunktion, nicht von einer diastolischen Herzinsuffizienz gesprochen [6].

Anhand des Leitsymptoms einer körperlichen Leistungsminderung wird der Schweregrad der Herzinsuffizienz entsprechend der Kriterien der New York Heart Association (NYHA) abgeschätzt und in vier Stadien eingeteilt [28] (Tabelle 2).

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der chronischen Herzinsuffizienz

Stadium	Subjektive Beschwerden
<b>NYHA I</b> <b>(asymptomatisch)</b>	Keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltägliche körperliche Belastungen verursachen keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA II</b> <b>(leicht)</b>	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA III</b> <b>(mittelschwer)</b>	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA IV</b> <b>(schwer)</b>	Beschwerden bereits in Ruhe und bei allen körperlichen Aktivitäten.

### 2.1.2 Epidemiologie und Prognose

Genauere Daten zur Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz in Deutschland liegen aktuell nicht vor. Jedoch zeigen vergleichbare Daten aus der niederländischen Rotterdam-Studie eine Prävalenz von 3,9% [32].

Epidemiologische Daten zeigen, dass innerhalb dieser Patientengruppen mit einer chronischen Herzinsuffizienz bei 40-71 % (im Durchschnitt 56%) eine erhaltene systolische Funktion vorliegt [33-34]. In einer aktuelleren Studie von Bursi et al. besaßen 55% der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eine LVEF >50% [35]. Fast die Hälfte der Patienten dieses Kollektivs wiesen eine von den Autoren als „isolierte diastolische Dysfunktion“ bezeichnete Funktionsstörung auf. Die Prävalenz dieser Entität steigt mit zunehmendem Alter. So lag in der Studie von Owan et al. über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren die Prävalenz der Patienten über 65 Jahre mit einer Herzinsuffizienz und normalen LVEF bei 49%, im Gegensatz zu einer Prävalenz von 40% bei den jüngeren Patienten [2]. Im Gegensatz zu der chronischen Herzinsuffizienz, auf dem Boden einer eingeschränkten LVEF, die einen größeren Männeranteil aufweist, zeigt das Geschlechterverhältnis der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ein Übergewicht an Frauen. So lag der Anteil der Frauen in der Studienpopulation von Owan et al. bei 64% [2]. Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutsch-

land, mit einem zunehmenden Durchschnittsalter, werden Inzidenz und Prävalenz in den nächsten Jahren weiter zunehmen [2, 10, 36]. So zeigte sich während des Beobachtungszeitraums der Studie von Owan et al., dass der Anteil der Patienten, die mit der Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz und normaler LVEF entlassen wurden, zwischen 1987 und 2001 signifikant anstieg, während die Zahl der Patienten mit einer eingeschränkten LVEF konstant blieb [2].

Die Hospitalisierungsrate mit chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener LVEF entspricht der Hospitalisierungsrate der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und systolischer Funktionsstörung [37]. Entsprechend älterer Daten aus den 90er Jahren machten sie 25 % der Behandlungskosten der chronischen Herzinsuffizienz aus, was in den USA ca. 15-40 Milliarden Dollar entsprach [38].

Vollständige Daten zur Prävalenz der diastolischen Dysfunktion liegen nicht vor. Erste Daten aus einem altersstratifiziertem Kollektiv (25-75 Jahre) zeigten bei 11 % des Gesamtkollektives eine diastolische Dysfunktion. Während eine diastolische Funktionsstörung häufiger bei Männern vorzufinden ist (13,8 % vs. 8,6 %), entwickeln Frauen mit dieser Funktionsstörung häufiger die Klinik einer Herzinsuffizienz [10].

Trotz einer nur gering besseren Prognose im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz zeigte sich bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz eine jährlicher Mortalitätsrate von annähernd 5-8 % (jährliche Mortalitätsrate der systolische Herzinsuffizienz 10-15%). Mit zunehmenden Alter entsprechen sich die Mortalitätsraten annähernd [2, 6]. In einer von Bursi et al. veröffentlichten prospektiven Studie bestand innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 6 Monaten kein Unterschied in der Mortalität zwischen einer systolischen und einer diastolischen Herzinsuffizienz (16% vs. 16%) [35]. Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass die systolische Funktionseinschränkung in diesem Kollektiv weniger schwerwiegend war und somit ein geringeres Mortalitätsrisiko dieser Gruppe das Ergebnis beeinflusst haben könnte.

In der Betrachtung der Todesursachen zeigen Registerdaten, dass Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz seltener an den Folgen der Herzinsuffizienz (Pumpversagen und plötzlicher Herztod) verstarben als Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und eingeschränkter LVEF (17,2% vs. 38,5%) bzw. nur 45 % eine kardiovaskuläre Todesursache aufwiesen [39]. Auch nach Auswertung der Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function Studie (I-PRESERVE), einer Placebo-kontrollierten Studie, die Irbesartan

mit einem Placebo bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und LVEF >45% verglichen, verstarben nur 25% aufgrund einer mit der Herzinsuffizienz in Beziehung stehenden Todesursache [40]. Eine besondere Bedeutung kommt hier der, der diastolischen Herzinsuffizienz zugrunde liegenden Erkrankung, wie z.B. einer koronaren Gefäßerkrankung oder eines Diabetes mellitus zu.

Entsprechend den Ergebnissen einzelner Studien scheint die Mortalität bei der diastolischen Herzinsuffizienz auch unabhängig von Alter, Geschlecht und LVEF mit dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion zuzunehmen [3].

### 2.1.3 Risikofaktoren der diastolischen Herzinsuffizienz

Durch die Ergebnisse epidemiologischer Studien der letzten Jahrzehnte stieg die Bedeutung der diastolischen Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit der Identifikation prädisponierender Faktoren und Determinanten der Mortalität.

Neben dem Alter wurde die arterielle Hypertonie, und insbesondere eine sich aus ihr entwickelnde linksventrikuläre Hypertrophie, als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz erkannt [41]. So zeigen 25% der Patienten mit einer asymptomatischen arteriellen Hypertension ohne eine linksventrikuläre Hypertrophie eine diastolische Dysfunktion, während bei 90% der Hypertoniker mit Hypertrophie eine diastolische Dysfunktion vorliegt [42]. Diese ist eine wichtige Vorstufe für die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz. In einer Studie von Aurigemma et al. entwickelten 15% der Patienten über 65 Jahre mit einer diastolischen Dysfunktion in 5 Jahren eine Herzinsuffizienz [27]. Interessanterweise liegt bei einer physiologischen Hypertrophie bei Sportlern im Gegensatz zur pathologischen bei Hypertonikern mit ähnlichen Herzgewichten keine diastolische Dysfunktion vor [43]. Eine große Bedeutung für die Entwicklung sowohl einer systolischen als auch einer diastolischen Herzinsuffizienz wird der koronaren Gefäßerkrankung (KHK) zugesprochen. Hier weisen bis zu 90% der Patienten mit einer KHK eine gestörte diastolische Funktion auf [42]. Gemeinsam sind diese beiden Faktoren für 70-90% der Fälle von chronischer Herzinsuffizienz verantwortlich [44]

Ein weiterer bedeutsamer Risikofaktor der diastolischen Dysfunktion ist der Diabetes mellitus. So zeigte die Strong-Heart-Studie, dass 80% der Patienten mit Diabetes mellitus eine diastolische Dysfunktion entwickelten [45]. Auch das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist

neben seiner Bedeutung als Risikofaktor verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen auch mit der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz assoziiert. [46].

#### 2.1.4 Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz

Die Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz ist aktuell weiterhin Gegenstand intensiver Forschung und Diskussion. Bisher existiert kein allgemeingültiges, pathophysiologisches Modell der chronischen bzw. der diastolischen Herzinsuffizienz.

Unterschieden werden zentrale pathophysiologische Mechanismen auf der Ebene einer myokardialen Dysfunktion und der neurohumeralen Regulation einschließlich der Aktivität des autonomen Nervensystems. Letztere Systeme wirken zunächst im Sinne eines Gegenregulations- bzw. Kompensationsmechanismus der myokardialen Dysfunktion. Sie führen jedoch im weiteren Verlauf durch eine kontinuierlich veränderte Aktivität zu einem Progress der Herzinsuffizienz mit strukturellen Myokardveränderungen und stehen somit in Wechselwirkung mit der myokardialen Dysfunktion. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und normaler LVEF wurde auf der Grundlage von invasiven Messungen der Hämodynamik durch Zile et al. eine diastolische Funktionsstörung als zentraler Mechanismus der Pathophysiologie identifiziert. Eine Störung der aktiven Relaxation und passiven Dehnbarkeit des Ventrikels führt hier zu einer konsekutiven Erhöhung der diastolischen intracavitären Drücke [47].

##### *2.1.4.1 Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion*

Unter normalen physiologischen Bedingungen beginnt die Diastole mit einer isovolumetrischen Relaxation, gefolgt von einer schnellen ventrikulären Füllung und schließlich der Kontraktion des Vorhofs. Sie umfasst die Zeit, in der die Kraftentwicklung und Verkürzung des Myokards abnimmt und der Ventrikel in den Ruhezustand bzw. die Ausgangslänge zurückkehrt. Eine Störung der frühdiastolischen Relaxations- und spätdiastolischen Dehnbarkeitsstörung führt zu erhöhten Drücken unter anderem im Vorhof. Daraus resultiert eine absolut gesehen geringere Aufnahme von Blut in den Ventrikel unter gleichen intrakavitären Drücken [6, 30]. Diese Veränderungen spiegeln sich in einer kleineren und

nach links verschobenen Druck-Volumen -Kurve des Herzens wider [s. Abb. 1]. Die erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Drücke führen entsprechend dem Gesetz der kommunizierenden Röhren zu erhöhten Drücken im kleinen Kreislauf.

Eine Störung der diastolischen Funktion kann sowohl durch extrinsische Faktoren, wie z.B. eine perikardiale Restriktion als auch durch intrinsische Faktoren verursacht werden. Intrinsische Faktoren, das heißt auf Ebene des Myokards, können zu Veränderungen der Kardiomyozyten, der die Muskelzelle umgebende extrazellulären Matrix und der neurohumeralen Aktivität führen. Sie resultieren in einer Störung der aktiven frühdiastolischen, Adenosintriphosphat (ATP)-abhängigen Relaxation des Ventrikels, der spätdiastolischen passiven Dehnbarkeit (Compliance) des linken Ventrikels, der Vorhoffunktion und der Herzfrequenz [30].

### Störung der Relaxation

Auf ventrikulärer Ebene führt die Relaxation zu einer Abnahme des linksventrikulären Drucks bei konstantem Volumen (isovolumetrische Relaxation) mit anschließender, auch von der Dehnbarkeit abhängenden Ventrikelfüllung unter variablen Drücken (auxotonische Relaxation). So kommt es im Rahmen einer isolierten Relaxationsstörung aufgrund der verlangsamten Ventrikeler-schlaffung zu einer verspäteten Ventrikelfüllung mit erhöhtem frühdiastolischen linksventrikulären Druckwerten [Abb.1, linke Grafik].

Die Relaxation des Ventrikels stellt hier eine Reihe von energieabhängigen, das heißt ATP hydrolysierenden Schritten dar, die einen bestimmenden Einfluss auf die Kalziumhämose und die Lösung der fest verbundenen Aktin-Myosin-Filamente besitzen. Diese energieverbrauchende Vorgänge beginnen mit einer Lösung des Kalziums vom Troponin C, der Trennung der Aktin-Myosin-Brücken, einer Kalzium-ATPase (SERCA-2a) induzierten Sequestration des Kalziums in das sarkoplasmatische Retikulum, moduliert durch eine Interaktion mit Phospholamban, einer Eliminierung des Kalzium aus dem Zytosol durch einen Natrium-Kalzium-Austauscher und führen schließlich zu einer Ausdehnung der Sarkomere in die Ausgangslänge des Ruhezustandes [6]. Jede Veränderung, die zu einer Behinderung der Lösung der Aktin-Myosin-Brücken bzw. der Kalzium-Eliminierung aus dem Zytosol führt, bedingt eine verzögerte Relaxation. So führt bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie aufgrund einer Aortenklappenstenose bzw. arteriellen Hypertonie eine verminderte Aktivität der Kalzium-ATPase (SERCA-2a) bzw. eine erhöhte Aktivität des, die ATPase inhibierenden



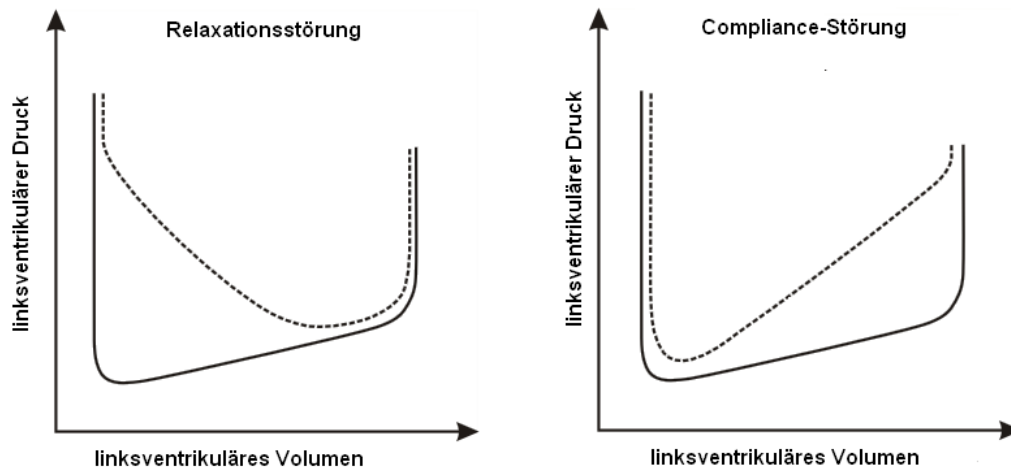
Phospholambans durch eine verzögerte Wiederaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum zu einer Störung der Relaxation [48]. Eine große Bedeutung bei der Relaxationsstörung kommt auch der Ischämie, mit konsekutiv reduzierter ATP-Bereitstellung zu [48]. Diese kann, unabhängig von einer KHK, auch im Rahmen eines gesteigerten Sauerstoffbedarfs im Sinne einer relativen Ischämie bei linksventrikulärer Hypertrophie auftreten bzw. durch eine endotheliale Dysfunktion verursacht sein [49].

### Störung der Compliance

Neben der aktiven Relaxation stellen passive viscoelastische Eigenschaften des Ventrikels insbesondere während der Spätphase der Diastole mit zunehmender Dehnung des Ventrikels eine wichtige Einflussgröße auf die diastolische Funktion dar. Die Dehnbarkeit (Compliance) des Ventrikels hängt sowohl von intrazellulären, d.h. dem kardiomyozytären Zytoskelett, insbesondere bestehend aus Aktin, Desmin und Titin, als auch extrazellulären Strukturen ab. Sowohl Veränderungen des Zytoskeletts z.B. durch Umwandlung des Titins in eine steifere Isoform als auch fibrotische Umbauprozesse der extrazellulären Matrix, hauptsächlich durch Veränderungen des fibrillären Kollagens, führen zu einer Abnahme der Compliance [50]. Die Balance in Abbau und Synthese wird durch Veränderungen in Vor- und Nachlast, und die neurohumorale Aktivierung beeinflusst. Eine entscheidende Bedeutung kommt hier dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), aber auch dem sympathischen Nervensystem zu [51]. Neben qualitativer Änderung, im Sinne des Verhältnisses von Kollagen-Typ I zu Typ III, können Änderungen in Quantität, Geometrie und Verteilung zu einer gestörten Compliance und diastolischen Dysfunktion führen [50]. Eine Zunahme der ventrikulären Steifheit führt zu einer erhöhten Druckbelastung im linken Vorhof, die in eine gestörte Vorhoffunktion und Zunahme der Vorhofgröße mündet. Ein vergrößerter Vorhof ist ein Surrogatparameter der diastolischen Dysfunktion und mit einer erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern assoziiert [49]. Bezogen auf den Ventrikel führt eine gestörte passive Dehnbarkeit des Ventrikels zu einem großen Anstieg des linksventrikulären diastolischen Druckes unter nur geringen Volumenänderungen [s. Abb 1]. Diese hohen Füllungsdrücke können zu einem „Rückwärtsversagen“ mit Lungenödem bzw. einer Abnahme der Compliance der Lunge mit Zunahme der Atemarbeit und Luftnot führen [47]. Die Compliance des Ventrikels kann durch die diastolische Druck/Volumen-Beziehung quantifiziert werden [Abb. 1, rechte Grafik].

Abbildung 1: Diastolische Druck-Volumen-Verhältnisse des linken Ventrikels.

2



Links: Frühdiastolischer Anstieg des linksventrikulären Drucks unter geringer Zunahme des Füllungsvolumens (gestrichelte Linie) mit früher Abnahme des atrio-ventrikulären Druckgradienten; Rechts: Abnahme der Compliance (gestrichelte Linie) mit erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Druck in der späten Diastole [52].

#### 2.1.4.2 Bedeutung der autonomen Dysregulation in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und diastolischen Dysfunktion

Ausgehend von der Annahme, dass die Herzinsuffizienz die gemeinsame Endstrecke verschiedener kardialer Erkrankungen darstellt, bei der durch die Herzleistung keine ausreichende Perfusion des Gewebes und der Organe mehr gewährleistet ist, stellt die Aktivierung des neurohumoralen Systems einen Versuch des Körpers dar, Blutdruck und Herzleistung zu stabilisieren. Den stärksten Einfluss auf die kardiale Funktion besitzt hierbei das sympathische Nervensystem. In der Akutphase bewirkt das sympathische Nervensystem über die Transmitter Adrenalin und Noradrenalin und ihrer postsynaptischen  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren eine Ausnutzung der chronotropen und inotropen Reserve des Herzens im Sinne eines Kompensationsmechanismus [53].

Durch eine gestörte physiologische Integrität des sympathischen Nervensystems bei der Herzinsuffizienz werden als Folge einer Herabregulierung der Empfindlichkeit des afferenten Schenkels der Signalübermittlung (z.B. der Barorezeptoren) bzw. aufgrund einer Modifikation der Noradrenalinfreisetzung durch Aktivierung oder Suppression verschiedener Systeme

vermehrt Katecholamine freigesetzt. So z.B. führt eine Änderung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) vermittelt durch Angiotensin II zu einer gesteigerten Noradrenalin-Ausschüttung [54]. Auf Rezeptorebene stellt, unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz, die Desensibilisierung der  $\beta$ -Adrenorezeptoren ein wesentliches Kennzeichen der Pathophysiologie aller Formen der Herzinsuffizienz dar. Aus ihr resultiert eine Abschwächung der adrenergisch vermittelten positiv inotropen, chronotropen und lusitropen Effekte [53].

Chronisch erhöhte Katecholamin-Spiegel führen, begleitend zu einer Erhöhung der Nachlast, zu direkten energieverbrauchenden Effekten auf die Kardiomyozyten und verursachen Hypertrophie, endotheliale Dysfunktion, oxidativen Stress über inflammatorische Zytokine und Apoptose [53, 55]. Diese Vorgänge münden in einen *circulus vitiosus* und führen zu einem Progress der Herzinsuffizienz. So konnten experimentelle Studien einen direkten Zusammenhang einer linksventrikulären Hypertrophie und diastolischen Dysfunktion mit einer veränderten neurohumeralen Aktivität nachweisen [50]. In verschiedenen Tiermodellen wurde gezeigt, dass eine anhaltende Aktivität des  $\beta$ -Adrenorezeptors über eine Stimulation myokardialer Wachstumsfaktoren und oxidativen Stress neben den durch das RAAS vermittelten Effekten, ebenfalls zu einer gesteigerten Synthese myokardialer Proteine wie des Kollagens führt [56]. Die aus der Stimulation der Synthese und der myokardialen Nekrose resultierende Hypertrophie und interstitielle Fibrose bedingt eine Abnahme der Compliance und eine diastolische Funktionsstörung [53, 56]. Die auch bei der Katecholamin-induzierten Hypertrophie beobachtete Abnahme und Desensibilisierung der  $\beta$ -Adrenorezeptoren führen zu einer reduzierten  $\beta$ -adrenergisch vermittelten kontraktilen Reserve. Diese wird initial mittels einer Zunahme des Kalziumgehalts und der Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum durch ein verlängertes Aktionspotential kompensiert, führt im weiteren Verlauf jedoch zu einer durch den hyperadrenergen Zustand stark erhöhten diastolischen intrazellulären Kalziumkonzentration mit erhöhtem Arrhythmierisiko und myokardialer Dysfunktion [50, 56]. Die Desensibilisierung der  $\beta$ -Adrenorezeptoren geht mit einer Zunahme der Schwere der klinischen Symptomatik und steigenden Noradrenalin-Spiegeln einher [13, 56]. Auch lässt eine Abschwächung der durch den Parasympathikus vermittelten kardiovaskulären Reflexe und einer abnormen Speicherung der myokardialen Katecholamine durch eine chronische  $\beta$ -adrenerge Aktivität einer Störung der autonomen Regulation vermuten [53].

## 2.2 Die Herzfrequenzvariabilität

### 2.2.1 Physiologische Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) stellt eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität und der autonomen Funktion des Herzens dar. Sie wird durch das Zusammenspiel von Sympathikus, Vagus und der Schrittmacheraktivität des Herzens bestimmt. Die Herzfrequenz stellt im ungeblockten (i.S. einer medikamentösen Beeinflussung), intaktem Zustand den Nettoeffekt aus parasymphathischer und sympathischer Nervenaktivität dar. Die intrinsische Herzfrequenz, in Abwesenheit von neurohumoralen Einflüssen bei ca. 100-120 Schläge in der Minute, wird durch den vegetativen Einfluss verlangsamt oder beschleunigt [57]. Generell ist zu beachten, dass sich Sympathikus und Parasympathikus nicht streng antagonistisch, sondern auch synergistisch zueinander verhalten. Eine Zunahme des Sympathikotonus bedingt zwar eine Abnahme der parasymphathischen Modulation und umgekehrt, jedoch besteht hier keine lineare Beziehung [57]. Ausdruck des Wechselspiels zwischen sympathischem und parasymphathischem System ist die sympathovagale Balance als Parameter des vegetativen Tonus. Unter Ruhebedingungen besteht sowohl eine parasymphathische als auch eine sympathische Aktivität bei einer vorherrschenden Dominanz des Vagus [57]. Über vegetative kardiale Efferenzen wird die Aktivität von Sympathikus und Vagus dem Sinusknoten aufgeprägt und durch die Registrierung der Herzzyklen im EKG messbar. Ein einziger vagaler Impuls kann innerhalb von 400 Millisekunden zu einer maximalen Antwort im Sinne einer langsameren, ein sympathischer Stimulus mit einer Latenz von bis zu 5 Sekunden zu einer beschleunigten Herzfrequenz führen [58]. Daraus folgt, dass efferente sympathische und insbesondere vagale Aktivitäten, die zum Sinusknoten führen, weitgehend synchron mit jedem Herzzyklus durch zentrale (vasomotorische und respiratorische Zentren) und periphere Oszillatoren (Oszillation des arteriellen Drucks und der Atembewegung) moduliert werden können [59]. Die durch die Oszillatoren verursachte Fluktuation der sympathischen bzw. vagalen Aktivität verleiht der Herzfrequenz eine Zeitstruktur, die als Herzfrequenzvariabilität messbar ist. Die Analyse der Variabilität erlaubt wiederum Rückschlüsse auf die Funktion der zentralen Oszillatoren, die efferente autonome Funktion, humorale Faktoren und den Sinusknoten [59].

### 2.2.1 Messung der Herzfrequenzvariabilität

Die große Anzahl, das vegetative Gleichgewicht beeinflussenden Faktoren erschweren eine quantitative Messung. Eine naheliegende Messung der bei körperlicher Aktivität und Stress im Blut zunehmend zirkulierender Katecholamine ist methodisch aufgrund der hierbei nur erfassten sympathischen Botenstoffe limitiert [60]. Eine etablierte Messung der autonomen Funktion ist daher die Analyse von Zeitreihen der Herzfrequenz [61]. Aufgrund des Einflusses des autonomen Nervensystems auf die durch den Sinusknoten generierte Herzfrequenz, lassen sich aus der Herzfrequenzvariabilität Rückschlüsse auf die neurovegetative Aktivität ziehen.

Zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität ist hierzu zunächst die Messung der zeitlichen Abstände zwischen aufeinander folgenden Herzschlägen notwendig. Im Standard Elektrokardiogramm (EKG) erfolgt die Messung des Abstandes zwischen zwei aufeinander folgenden R-Zacken (R-R-Intervall). Die Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse kann von Schlag zu Schlag, über einen kurzen Zeitraum, meist fünf Minuten oder über einen längeren Zeitraum, meist über 24 Stunden mittels eines Langzeit-EKG (Holter) durchgeführt werden. In Kurzzeitmessungen können Veränderungen der Herzfrequenz z.B. durch spontane bzw. kontrollierte Atmung, Kipptischversuchen oder durch körperliche Belastung gemessen werden, um Rückschlüsse auf die autonome Funktion zu erhalten [62, 63]. Hierdurch konnten Störungen des autonomen Nervensystems in Zusammenhang mit Alkoholismus, diabetischer Neuropathie und nach einem Herzinfarkt festgestellt werden [64-66]. Der Vorteil der Kurzzeitmessung liegt in der kurzen Dauer der Datenerfassung. Sie wird jedoch durch die Notwendigkeit eines hohen Maßes an Kooperation, die insbesondere im Falle kritisch Kranker meist erschwert ist, und einer häufig notwendigen Intervention (z.B. Kipptischversuch) limitiert. Langzeittrends und eine tageszeitliche Beeinflussungen mit möglicher klinischer Relevanz werden nicht erfasst. So ist die Langzeitmessung z.B. bei chronischen Alkoholikern und Patienten mit diabetischer Neuropathie sensitiver für Störungen des autonomen Nervensystems als Kurzzeitmessungen [64, 67]. Durch die 24-Stunden-Holter-Aufzeichnungen werden neben den für die weitere Auswertung notwendigen Intervalle von aufeinander folgenden „normalen“, d.h. nach einer Sinusknotendepolarisation entstandenen QRS-Komplexen (R-R-Intervalle) auch Artefakte und ektope Schläge aufgezeichnet.

Schläge, die ihren Ursprung nicht im Sinusknoten haben, z.B. bei Vorhofflimmern oder bei multipler ektoper ventrikulärer Erregung, können nicht in die Herzfrequenzvariabilitäts-

Analyse einfließen, da sie nicht einer direkten autonomen Regulierung unterliegen. Die Daten werden daher über softwaregesteuerte automatische Filter bzw. visuell editiert, um eine qualitative statistische Analyse zu ermöglichen.

Etablierte Methoden der Auswertung der Herzfrequenzvariabilität sind die zeitbezogene (time domain) und die frequenzbezogene Messung (frequency domain).

Bei der letzteren Methode, die in der vorliegenden Studie keine Anwendung fand, erfolgt die Umwandlung zeitbezogener Daten, wie den Zeitintervallen durch mathematisch-physikalische Verfahren z.B. die schnelle Fourriertransformation [FFT], in frequenzbezogene Daten.

In der zeitbezogenen Analyse werden zunächst die individuellen Zykluslängen zwischen den QRS-Komplexen bestimmt. Aus diesen Daten können Variable errechnet werden, die die statistische Verteilung aller Zykluslängen über Segmente oder die gesamte Aufnahmezeit beschreiben [14]. Auf die Variablen der time domain soll im Methoden-Teil näher eingegangen werden.

Sowohl physiologische als auch pathologische Prozesse können die autonome Aktivität beeinflussen. Unter physiologischen Bedingungen regelt das autonome Nervensystem die Homöostase des Organismus. Durch, dem Hypothalamus untergeordneten Regelkreisen, erfolgt die Modulation der Herzfrequenz insbesondere durch arterielle und kardiopulmonale Baroreflexe, humorale Mechanismen und die Atmung [68]. Desweiteren unterliegt das autonome Nervensystem, und somit auch die Herzfrequenzvariabilität der Beeinflussung durch Körperlage, Alter, Geschlecht, Trainingszustand und der zirkadianen Rhythmik [68-70].

## 2.2.2 Physiologische Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität

### *2.2.2.1 Einfluss der Atmung auf die Herzfrequenzvariabilität*

Eine zyklische Variation der Herzfrequenz durch die Atmung wird als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet. Hier kommt es vermittelt durch Lungendehnungsrezeptoren, Efferenzen aus Barorezeptoren und zentralnervösen Einflüssen über vagale Efferenzen zu einer Zunahme der Herzfrequenz während der Inspiration und einer Abnahme während der Expiration.

Die respiratorische Sinusarrhythmie lässt sich vollständig mit dem Parasympatholitikum Atropin unterdrücken und wird deshalb häufig zur Quantifizierung des aktuellen Vagotonus verwendet [14].

#### *2.2.2.2 Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf die Herzfrequenzvariabilität*

Entsprechend der autonomen Aktivität besteht auch für die Herzfrequenzvariabilität eine zirkadiane Rhythmik. Generiert durch den Hypothalamus als endogenen zentralen Oszillator, wird durch parasymphatische Modulation des Herzens eine nächtliche Zunahme der Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer Dominanz des Vagotonus registriert [71].

#### *2.2.2.3 Einfluss des Alters auf die Herzfrequenzvariabilität*

In mehreren Studien konnte bestätigt werden, dass mit zunehmendem Alter aufgrund von Veränderungen der Kontrolle des autonomen Nervensystems eine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität gemessen wird. Eine abnehmende Leitung efferenter und afferenter Nerven gemeinsam mit einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit führt zu Veränderungen des Baroreflexvermittelten kardialen Vagus-Einflusses bei gleichzeitig abnehmender Ansprechbarkeit des Sinusknoten auf vegetative Einflüsse [69,72].

#### *2.2.2.4 Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität bei Mann und Frau*

Vermutlich ein Östrogen-vermittelter Effekt auf die Kontrolle des parasymphatischen Nervensystems ist für Geschlechterunterschiede der Herzfrequenzvariabilität verantwortlich mit einer dementsprechend höhere Herzfrequenzvariabilität bei Männern. Dieser Unterschied ist bei postmenopausalen Frauen nicht mehr nachweisbar [72].

#### *2.2.2.5 Einfluss von Sport auf die Herzfrequenzvariabilität*

Sport führt zu einer Anpassung im Sinne einer Ökonomisierung der Herzfähigkeit. Eine Bildung neuer kontraktile Elemente, Verbesserung der Substrat- und Sauerstoffversorgung durch Zunahme der Kapillarisation führt zu einer Steigerung der Auswurfleistung des Herzens unter körperlicher Belastung und einer niedrigen Ruhfrequenz. Als Korrelat der Veränderung des vegetativen Nervensystems zeigt sich nach mehrwöchigem Ausdauertraining eine zunehmende Herzfrequenzvariabilität [73].

Nach akuter sportlicher Aktivität ist noch 24 Stunden später durch erhöhte Sympatikusaktivität und vermindertem vagalem Einfluss eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität festzustellen [74].

### 2.2.3 Reproduzierbarkeit der Herzfrequenzvariabilitätsmessung

Trotz einer großen Zahl an möglichen Störungs- und Einflussmöglichkeiten, wie körperliche und mentale Aktivität, der Tag-Nacht-Zyklus bzw. Alter und Geschlecht, zeigen Herzfrequenzvariabilitätsmessungen durch Analyse von Daten aus 24 Stunden Holter-EKG-Aufzeichnung eine geringe intraindividuelle Variation in wiederholten Messungen.

Mehrere Studien zeigen eine gute Stabilität der Herzfrequenzvariabilitätsmessungen in Kontrollintervallen von Tagen bis zu einem Monat ggf. über Jahre [14]. Diese Beobachtungen konnte für verschiedene time domain -Analysen in wiederholten Messungen bei gesunden und kardial erkrankten Testpersonen bestätigt werden. Die Reproduzierbarkeit scheint bei Patienten mit einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität sogar besser als bei Probanden mit normaler Herzfrequenzvariabilität [75, 76].

### 2.2.4 Klinische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität wird zur Bewertung der autonomen Funktion und zur Quantifizierung des Risikos bei einer Reihe kardialer und nicht-kardialer Störungen eingesetzt. Auch in der Bewertung autonomer Effekte verschiedener Pharmaka z.B. Beta-Blocker oder ACE-Hemmer wurde die Analyse der Herzfrequenzvariabilität aufgrund einer hohen Stabilität in Kurzzeit- bzw. Langzeitmessungen wiederholt eingesetzt [77]. Im Folgenden sollen einige im Rahmen der Studie erhobenen Erkrankungen die Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion darstellen und ihr Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität beschrieben werden.



#### *2.2.4.1 Diabetes mellitus*

Eine der wichtigsten Komplikation des Diabetes mellitus ist die autonome Neuropathie, welche bei 40 % der Diabetiker auftritt und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Sie umfasst eine Schädigung der autonomen Nervenfasern, die u.a. das Herz und die Blutgefäße innervieren, was zu einer Störung der Herzfrequenzkontrolle und Gefäßdynamik führt [65, 67]. Die Folgen sind Ruhetachykardie, orthostatische Dysregulation und Belastungsintoleranz. Der Grad der Schädigung ist durch eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität objektivierbar. Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität korreliert hier mit einer bis zu vierfach erhöhten Mortalität verglichen mit Patienten ohne neuropathische Schädigung [78].

#### *2.2.4.2 Arterielle Hypertonie*

Das Interesse der Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit arterieller Hypertonie besteht u.a. in der Untersuchung der begleitenden Variation des Blutdrucks, um weitere Informationen über die Veränderungen kardiovaskulärer Kontrollmechanismen bei diesem Krankheitsbild zu erhalten. Eine durch den Baroreflex vermittelte Reflexbradykardie als Folge eines Anstiegs des systolischen Blutdrucks bzw. eine Reflextachykardie als Antwort auf eine Deaktivierung der Barorezeptoren (z.B. durch die Injektion eines Vasodilatators) sind bei Hypertonikern reduziert. Dies weist auf eine gestörte Sensitivität der arteriellen Barorezeptorvermittelten Modulation des Sinusknoten hin.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass der arterielle Hypertonus einen eigenständigen Risikofaktor für eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität darstellt [17]. Daten aus der Framingham-Studie geben Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für normotensive Männer einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln, wenn die Herzfrequenzvariabilität reduziert ist [79].

#### *2.2.4.3 Schlafapnoesyndrom*

Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom ist eine akute und chronische Inbalance des sympathovagalen Tonus bekannt, die nicht nur auf die Nacht beschränkt ist. Der Sympathikus ist im Schlaf und am Tage erhöht, was mit einem erhöhten Blutdruck und erhöhter Herzfrequenz einhergeht. Ein erhöhter Sympathikotonus und verminderter Vagotonus resultieren in einer messbaren Reduktion der Herzfrequenzvariabilität. Die Herzfrequenzvariabilität ist

beim Schlafapnoesyndrom aufgrund der Herzfrequenz-Schwankungen in den Apnoephasen ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität ist unter einer effektiven Therapie z.T. reversibel [80].

#### *2.2.4.4 Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt*

Seit Wolff et al. erstmalig 1978 die Herzfrequenzvariabilität als einen Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt beschrieb, konnte in verschiedenen Studien die besondere Rolle der Herzfrequenzvariabilität in der Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt und in der Bestimmung des Risikos für arrhythmische Ereignisse gezeigt werden [81]. So zeigte Lombardi et al. in einer Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten zwei Wochen nach einem Myokardinfarkt verglichen mit der Kontrollgruppe Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer Prädominanz des Sympathikus [16]. Desweiteren konnte eine direkte Korrelation zwischen einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität nach einem Myokardinfarkt und einem erhöhten Mortalitätsrisiko in großen Studien belegt werden [82]. Daten aus der ATRAMI-Studie (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) zeigten, dass Patienten nach einem Myokardinfarkt mit einer erniedrigten Herzfrequenzvariabilität ein ähnliches, erhöhtes und relatives Mortalitätsrisiko wie Patienten mit einer niedrigen LVEF aufwiesen [83].

Eine wichtige Ursache für die Mortalität nach einem Myokardinfarkt sind ventrikuläre Arrhythmien, welche unter anderem mit einer veränderten autonomen Aktivität in Verbindung gebracht werden. So konnte Huikuri et al. bei Patienten nach einem Myokardinfarkt eine Stunde vor dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien, verglichen mit Patienten ohne ventrikuläre Arrhythmien im Verlauf, eine signifikante Reduktion der Herzfrequenzvariabilität beobachten [84].

Es muss jedoch erwähnt werden, dass eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität in Hoch-Risiko Kollektiven nach kürzlich stattgefundenem Myokardinfarkt, unabhängig von der Implantation eines ICD (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren) bisher keine erhöhte Mortalität vorraussagen konnte [85]. Die Datenlage bleibt hier aktuell kontrovers.

## **2.3 Herzfrequenzvariabilität bei chronischer Herzinsuffizienz**

### **2.3.1 Forschungsstand und -defizit**

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz fokussierte sich in den bisher veröffentlichten Studien auf die Ermittlung einer gestörten autonomen Modulation des Sinusknoten und den prognostischen Wert einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität.

Die Rationale der Messung der autonomen Funktion beruht auf der Beobachtung, dass eine gesteigerte sympathische Aktivität einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz darstellt, und ein erhöhter Noradrenalin-Plasmaspiegel mit der Schwere der Erkrankung und einer schlechten Prognose korreliert, während ein erhöhter Vagotonus einen günstigen Einfluss auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Ventrikels hat und einen präventiven Faktor für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien darstellt [11].

So konnte in wiederholten Studien eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität identifiziert werden [25, 82, 86]. Trotz der im Tierversuch nachgewiesenen Beziehung zwischen einer Überaktivität des Sympathikus und dem Auftreten von ventrikulären Kammertachykardien konnte bisher nur in wenigen Studien eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht werden [24, 25].

Die meisten Untersuchungen einer gestörten Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konzentrierten sich auf Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ischämischer und nicht ischämischer Genese [20, 22]. Die Daten bezüglich der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion bzw. diastolischen Herzinsuffizienz sind ungenügend.

Die bisher einzige Analyse der Herzfrequenzvariabilität in dieser Patientengruppe von Arora et al. zeigte bei 19 Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Funktion eine Reduktion der meisten Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv. Im Vergleich zu Patienten mit einer chronischen

Herzinsuffizienz auf dem Boden einer systolischen Funktionsstörung war diese jedoch weniger stark ausgeprägt [117].

Während eine Korrelation zwischen einer reduzierten LVEF und einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in einzelnen Studien gezeigt werden konnte, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem echokardiographisch bestimmten Schweregrad der diastolischen Dysfunktion und der Herzfrequenzvariabilität noch nicht untersucht.

Erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der diastolischen Dysfunktion und einer gestörten autonomen Funktion ergeben sich aus einem von Stein et al. untersuchten Patientenkollektiv mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF  $30 \pm 8\%$ ) und einer begleitenden diastolischen Dysfunktion. Hier konnte unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz bzw. der LVEF eine niedrigere Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer schweren diastolischen Dysfunktion - verglichen mit einem Kollektiv mit einer milden diastolischen Dysfunktion - festgestellt werden [88].

Poulsen et al. zeigte bei Patienten zwischen 40 und 75 Jahren nach einem Myokardinfarkt eine signifikante Reduktion der Herzfrequenzvariabilität, wenn eine gestörte linksventrikuläre Füllung im Sinne einer Restriktion vorlag, verglichen mit Patienten, die diese diastolische Dysfunktion nicht aufwiesen und beschrieb eine schwache Korrelation zwischen der Herzfrequenzvariabilität und den Parametern der diastolischen Funktion [89].

Auch im Tierversuch konnte bei Hunden mit einer gestörten diastolischen Funktion eine parallele Minderung der Herzfrequenzvariabilität beobachtet werden [90].

### 2.3.2 Zielstellung der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist die Analyse der Herzfrequenzvariabilität in der Zeitdomäne bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion bzw. einer diastolischen Herzinsuffizienz.

Die zu untersuchenden Fragestellungen lauteten:

**Unterscheiden sich Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz von asymptomatischen Patienten, die bereits eine diastolische Dysfunktion aufweisen bzw. von einer Kontrollgruppe ohne eine Dysfunktion bezüglich ihrer Herzfrequenzvariabilität?**

**Hat der Schweregrad der diastolischen Dysfunktion bzw. der Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation) einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität in diesen Patientengruppe?**

## 3 Methodik

### 3.1 Rahmenbedingungen

Die vorliegende Studie basiert auf der Analyse der Herzfrequenzvariabilität eines Subkollektives, welches im Rahmen der Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz (Diast-CHF)“ des Kompetenznetzes für Herzinsuffizienz am Studienzentrum der Charité Berlin 2005 rekrutiert wurde. Es handelte sich bei der Diast-CHF Studie um eine prospektive, multizentrische Zwei-Kohortenstudie, in die Patienten mit mehr als einem Risikofaktor für eine diastolische Dysfunktion (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, koronare Gefäßerkrankung) bzw. mit ärztlich diagnostizierter chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. Für die Durchführung dieser Substudie lag ein positives Ethikvotum vor.

#### 3.1.1 Patientenrekrutierung im Rahmen der Diast-CHF-Studie

Im Rahmen der Diast-CHF-Studie erfolgte die Identifizierung eines Risikokollektives für eine diastolische Dysfunktion bzw. von Patienten mit einer bekannten chronischen Herzinsuffizienz über eine Freitextsuche in der Praxissoftware der kooperierenden ambulanten allge-

meinmedizinischen, internistischen und kardiologischen Praxen. Über die Freitextsuchfunktion wurden diejenigen Patienten identifiziert, die die verschlüsselten Diagnosen entsprechend des Risikoprofils einer diastolischen Herzinsuffizienz besaßen. So erfolgte die Freitextsuche nach den Stichworten: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, arteriosklerotische Grunderkrankung (KHK, pAVK, Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. Apoplex, Carotisstenose).

Nach Identifizierung eines relevanten Kollektivs durch positive Stichwortsuche wurden die Patienten schriftlich durch den behandelnden Arzt zur Teilnahme an der Diast-CHF-Studie eingeladen. Nach Vorstellung der Patienten in der Studienambulanz des Kompetenznetz für Herzinsuffizienz Standort Charité Berlin Campus Virchow-Klinikum erfolgte der Einschluss in die Diast-CHF-Studie nach Überprüfung der gesamten Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien [Tabelle 3]

Tabelle 3: Ein-und Ausschlusskriterien der Diast-CHF-Studie

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
arterielle Hypertonie	mangelnde Kooperationsbereitschaft (Compliance)
Diabetes mellitus	Unzureichende Kommunikationsfähigkeit (schlechte Deutschkenntnisse, Aphasien)
Schlafapnoe-Syndrom	geographische Gründe, die eine Studienteilnahme unmöglich machen
Zeichen der Arteriosklerose (definiert als symptomatische pAVK, angiographisch nachgewiesene KHK, Carotisstenose, Z. n. Apoplex oder Z.n. Myokardinfarkt)	Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken
Dokumentierte, ärztlich gestellte Diagnose Herzinsuffizienz	
Alter zwischen 50 und 85 Jahren	
Vorliegendes schriftliches Einverständnis	

## 3.2 Patienten

### 3.2.1 Patienteneinschluss

In die vorliegende Substudie (HRV-Substudie) wurden nur die Patienten aus dem Berliner Diast-CHF-Kollektiv eingeschlossen und einer Analyse der Herzfrequenzvariabilität zugeführt, bei denen im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung neben einer diastolischen Dysfunktion keine relevante systolische Dysfunktion (LVEF < 50%) diagnostiziert wurde.

Lagen entsprechend der Framingham-Kriterien Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz vor, erfolgte der Einschluss in die Studiengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz [29][Tabelle1].

Patienten ohne die Klinik einer chronischen Herzinsuffizienz und ohne eine echokardiographisch diagnostizierte diastolische Dysfunktion bzw. mit einer LVEF >50% wurden in eine Kontrollgruppe eingeschlossen.

Aus dem, am Standort Berlin rekrutierten Patientenkollektiv der Diast-CHF-Studie wurden die Patienten nicht in die vorliegenden HRV-Substudie eingeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- LVEF < 50%
- höhergradige Klappenvitien (> I.Grades)
- bekanntes bzw. im Langzeit-EKG dokumentiertes Vorhofflimmern bzw. -flattern
- kardiale Schrittmachertherapie
- < 90% artefaktfreie Aufzeichnung im Langzeit-EKG

### 3.2.2 Echokardiographischer Untersuchungsgang

Bei allen Patienten erfolgte eine detaillierte echokardiographische Untersuchung durch in der Echokardiographie erfahrene Ärzte. Randomisiert erfolgte eine Überprüfung einzelner echokardiographischer Untersuchungen durch das Kernlaboratorium des Kompetenznetzes für Herzinsuffizienz an der Universität Essen.

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte über die Standardschallfenster parasternale Längs- bzw. Querachse und den apikalen 2 bzw. 4 Kammerblick und wurde entsprechend,

der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bestehenden Empfehlungen durchgeführt [91]. Folgend finden nur die echokardiographisch erhobenen Parameter Erwähnung, die Eingang in die Studie fanden.

#### *3.2.2.1 Bestimmung der systolischen Funktion*

Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgte biplan nach Simpson mit anschließender Mittelung der Werte aus 2-Kammer- und 4-Kammerblick oder durch eine visuelle Schätzung, wenn ersteres aufgrund eingeschränkter Schallbarkeit nicht möglich war.

#### *3.2.2.2 Bestimmung der diastolischen Funktion*

Die Bestimmung der diastolischen Funktion erfolgte nicht-invasiv mittels transthorakaler Echokardiographie entsprechend den im Studienprotokoll der Diast-CHF-Studie festgelegten Algorithmen. Die Algorithmen basierten auf den zum Zeitpunkt der Rekrutierung geltenden Empfehlungen der American Society of Echocardiography [6, 92]. Zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit und Reduktion der Fehlinterpretationen durch Vorlast-abhängige Parameter erfolgte die parallele Evaluation von verschiedenen diastolischen Funktionsparametern aus Doppler-Messung der transmitralen Blutflüsse bzw. im Bereich der oberen rechten Pulmonalvene in Kombination mit Gewebedoppler-Untersuchungen am lateralen Mitralklappenannulus [93].

#### Untersuchung des Mitraleinflusses

Bei Sinusrhythmus wurden mittels Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) Geschwindigkeiten im Bereich des plazierten Messvolumens bestimmt und zwei Flussprofile während der Diastole dokumentiert: die E-Welle für die frühdiastolische, passive LV-Füllung und die spätdiastolische A-Welle, die durch die Vorhofkontraktion generiert wird (s. Abb 2). Anschließend wurde das Verhältnis von E- zu A-Welle (E/A- Ratio) errechnet. Desweiteren wurde die Dezelerationszeit (DT) der frühen linksventrikulären Füllung und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) bestimmt (s. Abb 2).



Mittels Farb-Doppler-M-Mode wurde die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Blutströmung in den linken Ventrikel (Flow-Propagation-Time,  $V_p$ ) während der Diastole gemessen.

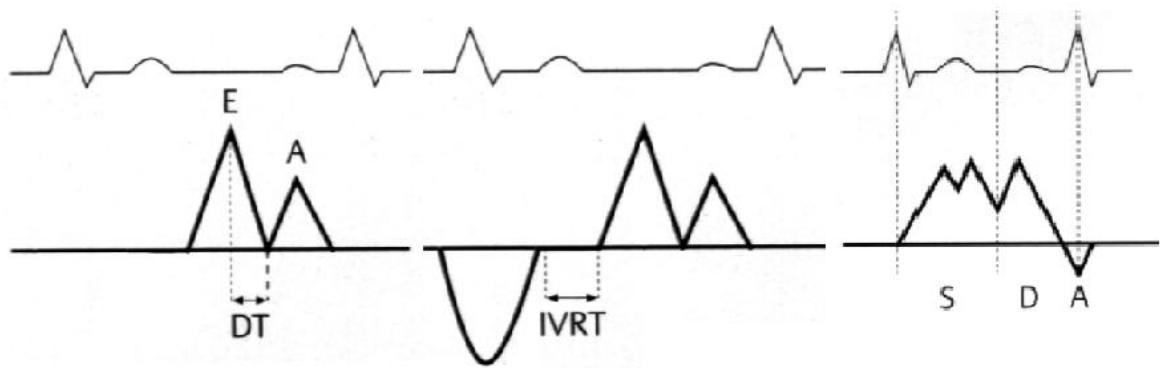
#### Untersuchung der Mitralanulusgeschwindigkeit

Durch einen Gewebedoppler (TDI), wurden die langsameren Geschwindigkeiten der Ventrikelwand am lateralen Mitralklappenring dargestellt. Die zwei retrograden Wellen, die E'- (passive linksventrikuläre Füllung) und A'-Welle (Vorhofkontraktion) wurden vermessen und auch hier das Verhältnis E'- zu A'-Welle und der Quotient aus Mitralereinstromflußgeschwindigkeit (E) und der Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards ( $E'$ ) ( $E/E'$ -Ratio) errechnet.

#### Untersuchung des Pulmonalvenenflusses

Mittels PW-Doppler wurden die Flussgeschwindigkeiten in den Lungenvenen bestimmt und auch hier die Geschwindigkeiten der systolischen (S), der diastolischen (D) und die durch die Vorhofkontraktion generierte spätdiastolische Welle (AR) gemessen. Anschließend wurde der Quotient aus systolischer und diastolischer Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit (S/D) bestimmt.

Abbildung 2: Darstellung der E- und A-Welle bzw. Dezelerationszeit (DT) [links], isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) [Mitte] und systolischer (S) bzw. diastolischer (D) Pulmonalvenenflußgeschwindigkeit [rechts]; (aus Wilkenshoff U, Kruck I. Handbuch der Echokardiographie. 2. Auflage, 1998)



Unter Berücksichtigung der echokardiographisch erhobenen Parameter erfolgte entsprechend des Algorithmus der Diast-CHF-Studie, der auf den zum Zeitpunkt der Studie bestehenden Empfehlungen der American Society of Echocardiographie basierte, die Einteilung der Schweregrade der diastolischen Dysfunktion (Grad 0. bis Grad III.) (s. Tabelle 4 bzw. s. Abb. 3) [6, 94]. Die im Rahmen der Diast-CHF-Studie angewandte Graduierung unterscheidet sich von den kürzlich publizierten, aktuellen Empfehlungen [7]. Aufgrund der Annahme, dass die gemessenen Funktionsparameter, die zum großen Teil auch weiterhin in den neuen Empfehlungen Erwähnung finden, einige Aspekte der diastolischen Funktion widerspiegeln, ging die „studien-spezifische“ Graduierung in die statistische Auswertung mit ein. Im Diskussions-Teil wird erneut eingegangen.

Die „studien-spezifische“ Graduierung findet im Weiteren als „Diast-CHF Grad der diastolischen Dysfunktion“ Erwähnung.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der echokardiographischen E/A-Verhältnisse in Abhängigkeit zum Schweregrad der diastolischen Dysfunktion (nach Aurigemma et al. [95])

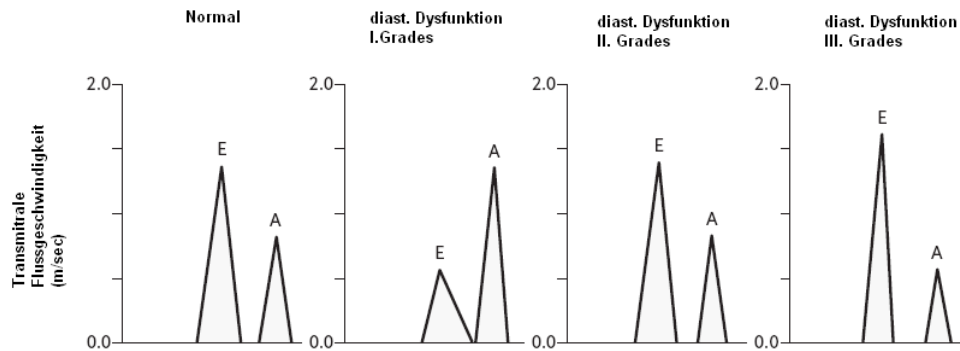


Tabelle 4: Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion entsprechend dem Studienalgorithmus der Diast-CHF-Studie

Parameter	Normale diastolische Funktion	Diastolische Dysfunktion I. Grades (gestörte Relaxation)	Diastolische Dysfunktion II. Grades (Pseudonormalisierung)	Diastolische Dysfunktion III. Grades (Restriktion)
E/A	$\geq 1$	$< 1$	$\geq 1-2$ und	$> 2$ und
E/e'	$< 10$		$> 10$ oder	$> 10$ oder
S/D	$\geq 1$	$< 1$	$< 1$ oder	$< 1$ oder
E/A mit Valsalva Manöver	$\geq 1$		$< 1$	$< 1$

### 3.2.2.3 Berechnung der linksventrikulären Masse bzw. des Massenindex

Im Rahmen der Studie erfolgte die Bestimmung der linksventrikulären Masse (LVM) zur Quantifizierung einer möglichen linksventrikulären Hypertrophie. Diese wurde unter Verwendung der Troy Formel aus den im M-Mode parasternal echokardiographisch gemessenen Parameter errechnet [96].

In die Formel fanden folgende Parameter aus der echokardiographischen M-Modemessung Eingang:

- linksventrikulär enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)
- interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch (IVSED)
- posteriore Wanddicke enddiastolisch (PWED)

Der linksventrikuläre Masseindex (LVMI) ist der Quotient aus LVM und Körperoberfläche (Body surface area, BSA). Letzteres wurde mittels der Mosteller Formel errechnet [97]:

Troy Formel:  $LVM (g) = 1,05 [(LVEDD+PWED+IVSED)^3-LVEDD^3]$

Mosteller Formel:  $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Körpergewicht(kg) \times Körpergröße(cm)}{3600}}$

Errechnung des linksventrikulären Massenindex:  $LVMI (g/m^2) = LVM/BSA$

(Normgrenzen: Männer: LVM-Index  $\leq 125 \text{ g/m}^2$ , Frauen: LVM-Index  $\leq 110 \text{ g/m}^2$  [96])

### 3.2.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten, einschließlich der Kontrollgruppe, wurden ambulante 24 h Holter Elektrokardiogramm (EKG) Aufzeichnungen durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte mit dem Digitalrekorder CardioMem<sup>®</sup> CM 3000 mit 4 Kanälen bzw. dem CardioMem<sup>®</sup> CM 3000-12 mit 12 Kanälen. Die Datenaufzeichnung wurde softwaregestützt ausgewertet (CardioDay, getemed Medizin- und Informationstechnik AG, Deutschland). Bei einem Anteil von über 10 % an Artefakten wurde die Aufnahme wiederholt. Wenn eine Wie-

derholung aus logistischen Gründen bzw. einem fehlenden Einverständnis des Studienteilnehmers nicht möglich war, gingen die entsprechenden Daten nicht in die Substudie ein.

Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgruppe der Europäischen und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Kardiologie erfolgte eine Kontrolle der Reliabilität der computergestützten Auswertung für jeden Patienten durch die Untersucher [14]. Ziel der Überprüfung der korrekten Funktion der Analysefilter war, jede von der automatisierten Auswertung entdeckte Unregelmäßigkeit als Herzaktion oder Artefakt zu klassifizieren. Entsprechend wurden nur RR-Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Normalschlägen berücksichtigt. Extrasystolen, unabhängig ob supra- oder ventrikulären Ursprungs, und kompensatorische Pausen wurden interpoliert, auch wenn mehrere Extrasystolen aufeinander folgten. Interponierte Extrasystolen wurden ausgelassen. Auf diese Weise wurden nur RR-Intervallfolgen, welche die Schwankungen der Sinusknotenfrequenz repräsentiert, berücksichtigt.

#### *3.2.3.1 Time domain (Zeitdomäne)*

Die Auswertung der Herzfrequenzvariabilität erfolgte durch eine zeitbezogene (time domain) Analyse der RR-Intervalle. In der zeitbezogenen Analyse der Herzfrequenzvariabilität werden die Intervalle von aufeinanderfolgenden „normalen“, das heißt aus einer initialen Depolarisation des Sinusknoten hervorgehenden QRS-Komplexen gemessen. Aus einer Serie von diesen RR-Intervallen, bestimmt über einen längeren Zeitraum, üblicherweise über 24 h, werden anschließend verschiedene deskriptive Parameter wie z.B. Mittelwerte und Standardabweichung abgeleitet. Hier kann zwischen Variablen, die direkt aus den RR-Intervallen abgeleitet werden und solchen, die aus der Differenz zwischen den RR-Intervallen abgeleitet werden, unterschieden werden. Die Bezeichnungen der Parameter und die Berechnungsverfahren wurden gemäß der Richtlinien zur Herzfrequenzvariabilität der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Herzschrittmacher und Elektrophysiologie vorgenommen [14]. Erwähnung finden hier nur die im Rahmen der Studie erhobenen Parameter.

#### Time domain Messungen basierend auf Schlag-zu-Schlag Intervallen:

- **SDNN** (standard deviation of normal-to-normal intervals) beschreibt die Standardabweichung aller berücksichtigten RR-Intervalle in Millisekunden. Sie spiegelt alle über die Aufzeichnungsdauer auf die Variabilität wirkenden zyklischen Komponenten wieder. Sie schließt damit sowohl hochfrequente als auch niederfrequente, die Variabilität beeinflussende Komponenten mit ein. Je länger die Aufzeichnungsdauer ist, desto grösser ist die Varianz der Herzfrequenzvariabilität [14]. Die SDNN ist damit abhängig von der Aufzeichnungsdauer und nimmt mit kürzer werdender Aufzeichnungsdauer ab.
- **SDANN** (standard deviation of the average normal-to-normal interval) beschreibt die Standardabweichung der aus Segmenten von 5 Minuten Dauer berechneten Mittelwerte der RR-Intervalle über die gesamte Aufzeichnungsdauer in Millisekunden. Dadurch ist eine Beurteilung der Variabilität der Herzfrequenz durch länger als 5 Minuten dauernde Zyklen möglich. Die Messgröße beinhaltet keine Information über die Kurzzeitvariabilität. Es besteht eine hohe Korrelation zur Größe **SDNN** [14].
- **SDNN-Index** beschreibt den Mittelwert aller aus 5 Minuten-Segmenten berechneten Standardabweichungen aller berücksichtigten RR-Intervalle. Es beinhaltet keine Informationen über die Variabilität aufgrund von Zykluslängen über 5 Minuten, jedoch schließt der Parameter die Variabilität, die durch Zykluslängen unter 5 Minuten verursacht wird, mit ein.

#### Time domain Messungen basierend auf dem Unterschied benachbarter Zykluslängen:

- **NN50** gibt die Anzahl der RR-Intervalle an, bei denen der Betrag der Abweichung vom vorhergehenden RR-Intervall größer als 50 Millisekunden war. **PNN50** gibt den Prozentsatz an. Diese Messungen stellen hauptsächlich sehr kurzzeitige Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität über eine lange Beobachtungszeit dar und sind damit nahezu unabhängig von tageszeitlichen oder anderen Langzeittrends. Entsprechend einer weit verbreiteten Interpretation der Messgröße **pNN50**, spiegelt sie fast vollständig Veränderungen des durch vagalen Einfluss dominierten autonomen Tonus wieder [61].
- Die **RMSSD** (root mean square successive difference) errechnet durch die Quadratwurzel aus dem quadratischen Mittelwert der Differenz zwischen aufeinanderfolgenden RR-

Intervallen in Millisekunden. Es besteht eine sehr enge positive Korrelation zur Messgröße **PNN50**. Beide Parameter sind jeweils Surrogat des anderen [61].

Geometrische Größen der Herzfrequenzvariabilität:

- Der **HRV-TI** (heart rate variability –triangular-index) ist eine geometrische Größe und bezeichnet den dimensionslosen Triangularindex der Herzfrequenzvariabilität. Er errechnet sich aus dem Integral der Dichteverteilung (Anzahl aller RR-Intervalle dividiert durch das Maximum der Dichteverteilung).

Aufgrund nicht ausreichender Untersuchungen in der Normalbevölkerung werden zum jetzigen Zeitpunkt nur aus kleineren Studien stammende angenäherte Normwerte, die nicht an das Geschlecht, Alter bzw. weitere Umwelteinflüsse angepasst wurden, verwendet. Aufgrund der Ungenauigkeit sollten sie bisher nicht für eine klinische Entscheidungsfindung herangezogen werden.

Tabelle 5: angenäherte Normwerte der Zeitdomäne aus der 24 Stundenmessung [14].

Variable	Einheit	Normwert±Standardabweichung
SDNN	ms	141±39
SDANN	ms	127±35
RMSSD	ms	27±12
HRV-Triangular Index	dimensionslos	37±15

### 3.2.4 Statistische Datenverarbeitung

Gruppenunterschiede wurden bei nominalskalierten Variablen durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. dem exakten Test nach Fisher, bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 miteinander verglichen. Die Überprüfung der Verteilung der Variablen im Sinne einer Normalverteilung erfolgte mittels des Kolmogorov-Smirnov –Anpassungstests. Eine Normalverteilung der Variablen wurde bei  $p > 0,05$  angenommen. Hier erfolgte nach Prüfung der

Varianzgleichheit mittels des Levene-Tests der Vergleich der Mittelwerte zweier Stichproben durch den Student's T-Test. Bei  $p < 0,05$  im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, wurde von einer signifikanten Abweichung von einer Normalverteilung ausgegangen und der nicht parametrische, auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben beruhende, Mann-Whitney –U-Test angewandt.

Bei mehr als zwei Stichproben und normalverteilten Parametern erfolgte die Berechnung durch die einfaktorielle ANOVA. Nur im Falle einer Signifikanz im Globaltest wurden Mehrfachvergleiche im Sinne eines Post Hoc –Tests durchgeführt. Die Prüfung der Varianzhomogenität erfolgte mittels des Levene-Tests. Bei p-Werten  $\geq 0,2$  im Levene-Test wurde eine Varianz-Gleichheit angenommen und es kam die Scheffé-Prozedur zur Anwendung. Bei p-Werten  $< 0,2$  und damit fehlender Varianzhomogenität erfolgte der Zwischengruppenvergleich durch den Post Hoc-Test nach Games-Howell.

Bei Vergleichen von mehr als zwei unabhängigen Stichproben ohne eine Normalverteilung wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Zur Differenzierung der einzelnen Gruppenunterschiede wurde hier als Anschluss test der Mann-Whitney –U-Test angewandt. Ein Zusammenhang metrischer Variablen, eine Normalverteilung vorausgesetzt, wurde mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Entsprechend der allgemein akzeptierten Interpretation wurde bei einem Korrelationskoeffizient von +1 bzw. –1 von einem vollständig positiven bzw. negativen linearen Zusammenhang ausgegangen.

Eine statistische Signifikanz wurde stets bei  $p < 0,05$  angenommen.

Entsprechend der bisher veröffentlichten Studien erfolgte in den Tabellen die Angabe von Mittelwerten und der Standardabweichung, bei kategorialen Variablen erfolgte die Angabe des prozentualen Anteils (absolute Zahl).

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistical Package for Social Sciences Version (SPSS) 14.0 (SPSS Incorporated, Chicago, USA).



## **4 Ergebnis**

### **4.1 Patientencharakteristika**

Insgesamt konnten 154 Patienten mit einer echokardiographisch diagnostizierten diastolischen Dysfunktion in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Davon zeigten 42 Patienten entsprechend der Framingham-Kriterien die Klinik einer chronischen Herzinsuffizienz.

In die Kontrollgruppe wurden 31 Patienten ohne die Klinik einer chronischen Herzinsuffizienz und fehlendem echokardiographischen Hinweis auf eine diastolische Dysfunktion bzw. einer mehr als leichtgradigen Einschränkung der LVEF ( $>50\%$ ) eingeschlossen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Patientencharakteristika (Studienkollektiv, Kontrollgruppe)

	Diastolische Herzinsuffizienz (DHF) N=42	Diastolische Dysfunktion ohne Herzinsuffizienz (DD) N= 112	Kontrollgruppe (KG) N=31	P-Werte (2-seitig)			
				overall	KG vs. DD	KG vs. DHF	DD vs. DHF
Alter in Jahren	70,7±6,9	67,7±7,6	63,6 ±7,5	<0,01 <sup>1</sup>	0,03*	<0,01*	0,09*
Geschlecht (weiblich)	64,3%(27)	50% (56)	74,2% (23)	0,03 <sup>3</sup>	0,02 <sup>3</sup>	0,37 <sup>3</sup>	0,11 <sup>3</sup>
BMI (Body mass Index) in kg/m <sup>2</sup>	31,1±5,0	29,3±4,3	27,6±5,3	<0,01 <sup>1</sup>	0,19	<0,01	0,1
LVEF in %	62,1±6,0 Median 65	64,1± 4,1 Median 65	62,8±3,6 Median 65	0,08 <sup>2</sup>			
LVMI in g/m <sup>2</sup>	147±40,6	145,6±35	117,13±19,7	<0,01 <sup>1</sup>	<0,01	<0,01	0,96
Diabetes mellitus	57,1% (24)	36,6% (41)	29% (9)	0,03 <sup>3</sup>	0,43	0,02	0,02
Arterielle Hypertonie	88,1% (37)	83,0 % (93)	45,2% (14)	<0,01 <sup>3</sup>	<0,01	<0,01	0,44
Schlafapnoe-Syndrom	9,4% (3)	3,6% (4)	0%(0)	0,16 <sup>3</sup>			
KHK	33,3% (14)	14,3% (16)	9,7% (3)	0,01 <sup>3</sup>	0,77	0,02	<0,01
Z.n. Myokardinfarkt	4,2 % (2)	0%	0%	0,2 <sup>3</sup>			
β-Blocker	57,1% (24)	35,1% (39)	29% (9)	0,02 <sup>3</sup>	0,52	0,02	0,01
ACE-Hemmer	59,5% (25)	44,1% (49)	22,6% (7)	<0,01 <sup>3</sup>	0,03	<0,01	0,09
AT1-Blocker	20,8% (10)	16,8% (19)	6,5% (2)	0,22 <sup>3</sup>			
Aldosteronantagonisten	0 %	2,7% (3)	3,2% (1)	0,54 <sup>3</sup>			
Digitalis –Glykoside	2,1 % (1)	0,9% (1)	0%	0,72 <sup>3</sup>			

Die Werte werden als Mittelwerte ± der Standardabweichung oder in Prozent (Anzahl) angegeben.

<sup>1</sup> Hier wurde bei angenommener Normalverteilung ( $p > 0,05$  im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) die einfaktorielle ANOVA verwendet.

<sup>2</sup> Hier wurde bei fehlender Normalverteilung der nicht-parametrische Kruska-Wallis-Test verwendet.

<sup>3</sup> Berechnung mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. dem Exakten Test nach Fisher

\* Bei Varianz-Gleichheit (im Levene-Test  $p \geq 0,2$ ) kam die Scheffé-Prozedur zur Anwendung. Bei fehlender Varianzhomogenität (im Levene-Test  $p < 0,2$ ) erfolgte der Zwischengruppenvergleich durch den Post Hoc-Test nach Games-Howell

Tabelle 7: Patientencharakteristika (Studienkollektiv)

Diast-CHF Grad der diastolischen Dysfunktion	Diastolische Herzinsuffizienz (DHF) N=42	Diastolische Dysfunktion ohne Herzinsuffizienz (DD) N=112
Diastolische Dysfunktion Grad I.	54,8%(23)	90,2%(101)
Diastolische Dysfunktion Grad II.	45,2% (19)	9,8%(11)
P-Werte (2-seitig)	<0,01 <sup>3</sup>	<0,01 <sup>3</sup>
Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation		
NYHA I	7,1%(3)	-
NYHA II	78,6% (33)	-
NYHA III	14,3% (6)	-

Es zeigte sich, dass die Kontrollgruppe, die im Mittel signifikant jünger war als die Studiengruppen mit einer diastolischen Dysfunktion mit und ohne die Klinik der Herzinsuffizienz, seltener an einer arteriellen Hypertonie litt und seltener einen ACE-Hemmer einnahm. Der geringere Anteil an Studienteilnehmern der Kontrollgruppe mit einer arteriellen Hypertonie, einer häufigen Ursache einer linksventrikulären Hypertrophie, spiegelte sich gegebenenfalls auch in einem niedrigeren linksventrikulären Massenindex (LVMI) in dieser Gruppe wieder. In der Kontrollgruppe lag ein höherer Anteil an Frauen vor als im Patientenkollektiv mit einer diastolischen Dysfunktion ohne Herzinsuffizienz. Von der Studiengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz unterschied sie sich außerdem in einem niedrigeren Body Mass Index, in der niedrigeren Komorbidität (arterieller Hypertonus, Schlafapnoe-Syndrom, koronare Gefäßerkrankung) und der daraus resultierenden selteneren Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker). Die Studiengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz unterschied sich von der Patientengruppe mit einer diastolischen Dysfunktion ohne entsprechendes Syndrom durch einen höheren Anteil an Patienten mit einer koronaren Gefäßerkrankung bzw. einem Diabetes mellitus und einer häufigeren Einnahme eines  $\beta$ -Blockers.

Die Studiengruppen mit einer echokardiographisch festgestellten diastolischen Dysfunktion unterschieden sich signifikant im, entsprechend dem Algorithmus des Studienprotokolls festgelegten, Schweregrad der diastolischen Dysfunktion. Es zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz einen höheren Grad der Dysfunktion (Diast-CHF Grad II.) aufwiesen. Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion ohne die Klinik der Herzinsuffizienz wiesen signifikant häufiger einen niedrigen Grad der diastolischen Dysfunktion (Diast-CHF Grad I.) auf ( $p < 0,01$ ). Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion Grad III. (Restriktion) ohne das Ausschlusskriterium einer systolischen Funktionseinschränkung (LVEF  $< 50\%$ ) stellte sich nicht im Rahmen des Patientenscreenings für die Diast-CHF-Studie während der Rekrutierungsphase der Substudie 2005 in der Hochschulambulanz der Charité Berlin Campus Virchow-Klinikum vor.

Bei der deutlichen Mehrheit der eingeschlossenen Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz lag, entsprechend der NYHA-Klassifikation, ein Schweregrad zweiten Grades (78,6%) vor.

Patienten mit einer diastolischen Funktionseinschränkung ohne relevante systolische Dysfunktion und einer Herzinsuffizienz mit einem Schweregrad NYHA IV stellten sich im Rahmen der Diast-CHF-Studie nicht vor.

## **4.2 Herzfrequenzvariabilität**

Die Herzfrequenz der untersuchten Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die aufgezeichnete maximale Herzfrequenz in den Studiengruppen mit einer alleinigen diastolischen Dysfunktion bzw. einer diastolischen Herzinsuffizienz zeigte eine Tendenz zu niedrigeren Werten als in der Kontrollgruppe, während die minimale Herzfrequenz einen gegensätzlichen Trend zeigte.

In der Analyse der Herzfrequenzvariabilität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe mit einer isolierten diastolischen Dysfunktion ohne die Klinik einer Herzinsuffizienz. Bestanden jedoch die Symptome einer Herzinsuffizienz wurden auch signifikante niedrigere Werte der Messgrößen SDNN und SDANN als in der Kontrollgruppe festgestellt ( $p < 0,01$ ). Auch wiesen Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz niedrigere Werte dieser Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität auf als Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion ohne das entsprechende Syndrom. Während für den Bezeichner SDNN hier nur ein tendenzieller Unterschied gezeigt werden konnte ( $p = 0,17$ )

waren die Werte für den Bezeichner SDANN signifikant niedriger, wenn neben einer diastolischen Dysfunktion das Syndrom chronische Herzinsuffizienz vorlag ( $p=0,04$ ).

Für die weiteren erfassten statistischen Größen der Herzfrequenzvariabilität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Eine weitere Untersuchung der Untergruppen erfolgte daraufhin nicht.

Tabelle 8: Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz

	Diastolische Herzinsuffizienz N=42 (DHF)	Diastolische Dysfunktion N=112 (DD)	Kontrollgruppe N=31 (KG)	P-Werte (2-seitig)			
	Mittelwert <sup>1</sup> (Median)	Mittelwert <sup>1</sup> (Median)	Mittelwert <sup>1</sup> (Median)	overall	KG vs. DD	KG vs. DHF	DD vs. DHF
SDNN in ms	117,4±28,7	129±36,7	142,7±31,1	<0,01 <sup>2</sup>	0,14	<0,01	0,17
SDANN in ms	101,6±26,7	115,8±34	128,32±32,5	<0,01 <sup>2</sup>	0,17	<0,01	0,04
SDNN Index	27,47±22,1 (21)	24,6±18,3 (22)	28,2±12,1 (27)	0,093 <sup>3</sup>			
pNN50 in %	9,8±15,1 (3,5)	6,4±8,3 (4)	7,4±7,1 (4)	0,21 <sup>3</sup>			
HRV-TI	23,6±7,6	25,4±8,7	27,3±8,3	0,17 <sup>2</sup>			
RMSSD in ms	53,8±52,5 (38)	53,71±76,5 (33)	41,5±22,9 (33)	0,83 <sup>3</sup>			
HF mini. in /min.	57,5±8,4	56,7±7,3	54,1±6,4	0,13 <sup>2</sup>			
HF mittel	73,7±11,1	74,4±8,5	72,5±9,6	0,57 <sup>2</sup>			
HF max	111,4±15,4	113,5±15,4	119,2±18,2	0,11 <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> Die Werte werden als Mittelwerte ± der Standardabweichung (SD) angegeben. Bei nicht normalverteilten Variablen erfolgte zusätzlich die Angabe des Median.

<sup>2</sup> Hier wurde bei angenommener Normlaverteilung ( $p > 0,05$  im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) die einfaktorische Anova verwendet.

<sup>3</sup> Hier wurde bei fehlender Normlaverteilung ( $p < 0,05$  im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Abbildung 4: Boxplots für die statistische Größe SDNN.

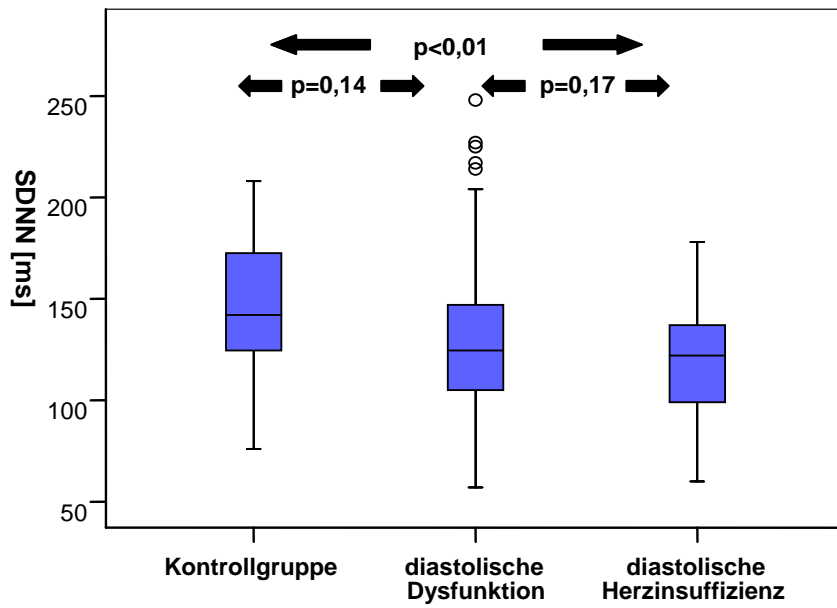
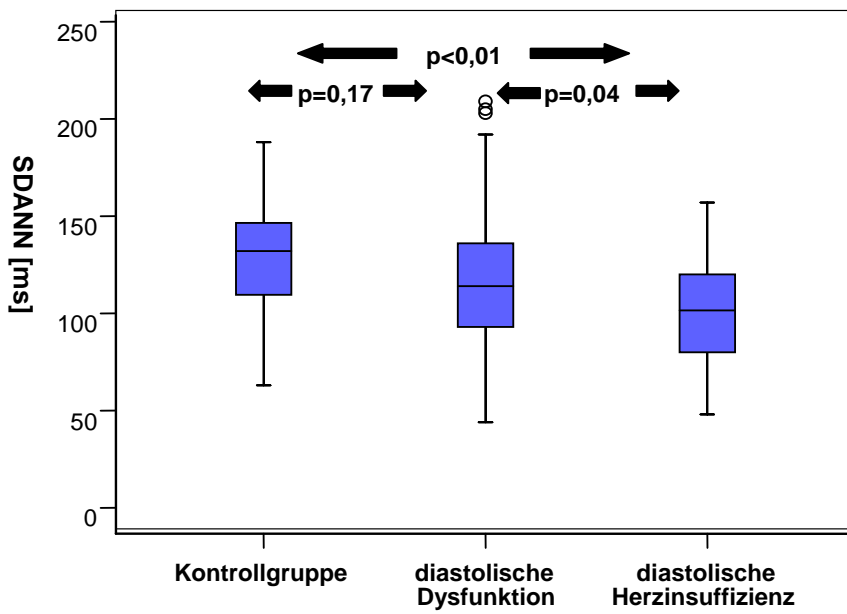


Abbildung 5: Boxplots für die statistische Größe SDANN.



#### 4.2.1 Die Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz

In der Betrachtung der Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Schweregrade der chronischen Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA-Klassifikation (Tabelle 2) zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied noch ein gleichsinniger Trend der Parameter (Tabelle 9).

Tabelle 9: Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz

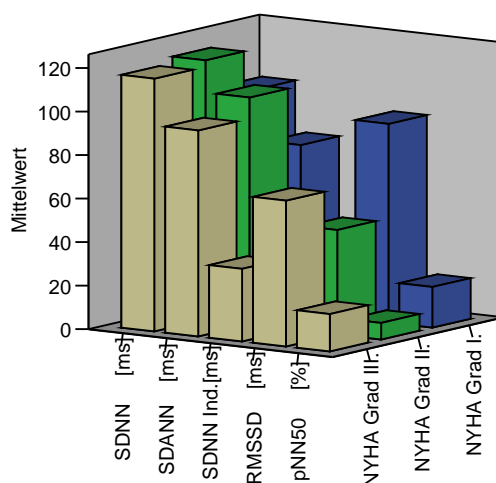
	NYHA I N=3	NYHA II N=33	NYHA III N=6	P-Werte (2-seitig)
SDNN in ms	100,3±49,1	119,1±27,7	116,2±25,7	0,56 <sup>2</sup>
SDANN in ms	77,0±26,2	104,3±25,8	94,7±23,3	0,18 <sup>2</sup>
SDNN Index	38,7±48,8 (20)	25,3±14,6 (21)	33,3±39,2 (20,5)	0,07 <sup>3</sup>
pNN50 in %	18,7±29,7 (2)	7,6±7,3 (4)	17,2±31,9 (4)	0,17 <sup>3</sup>
HRV-TI	23,3±7,6 (20)	23,3±7,9 (23)	25,5±6,6 (26)	0,37 <sup>3</sup>
RMSSD in ms	91,3±67,2 (124)	48,0±48,3 (38)	67,0±68,0 (32,5)	0,69 <sup>3</sup>

Die Werte wurden als Mittelwerte ± die Standardabweichung (Median) angegeben.

<sup>2</sup> Hier wurde bei angenommener Normlverteilung ( $p > 0,05$  im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) die einfaktorielle ANOVA verwendet.

<sup>3</sup> Hier wurde bei fehlender Normlverteilung ( $p < 0,05$  im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Abbildung 6: Mittelwerte der erfassten Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität bei unterschiedlichen Schweregraden der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation).



#### 4.2.2 Die Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Grad der diastolischen Dysfunktion

Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion Grad III. (Restriktion) und einer LVEF>50% stellten sich nicht während der Rekrutierungsphase vor.

In der Analyse der Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Grad der diastolischen Dysfunktion, entsprechend des Algorithmus der Diast-CHF Studie, zeigte sich sowohl für die Messgröße SDNN als auch der SDANN nur tendenziell höhere Werte bei Patienten mit einem „studienpezifischen“ höheren Grad der diastolischen Dysfunktion– der Unterschied war nicht signifikant (s. Abb. 7 bzw.8).

Abbildung 7: : Boxplots für die statistische Größe SDNN: Kein signifikanter Unterschied zwischen der Studiengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz und einer echokardiographisch bestimmten diastolischen Dysfunktion I. bzw. II. Grades ( $p=0,42$ )

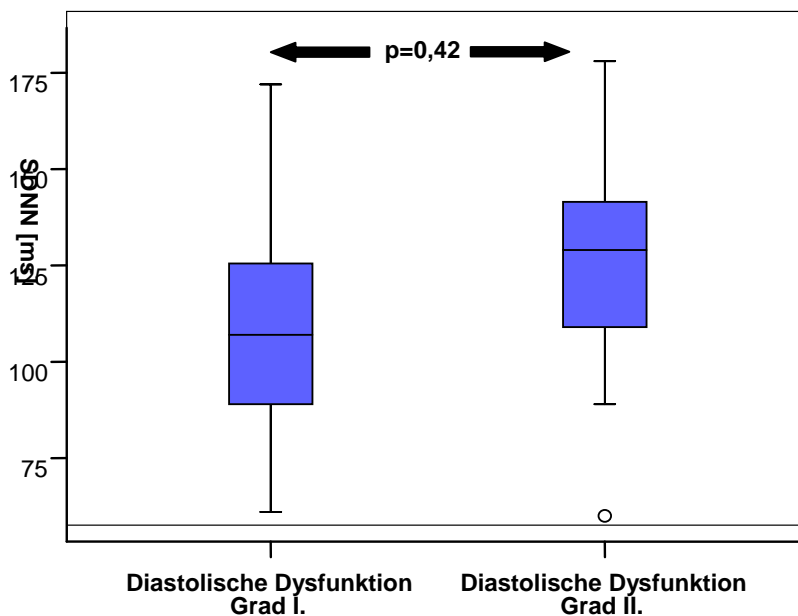
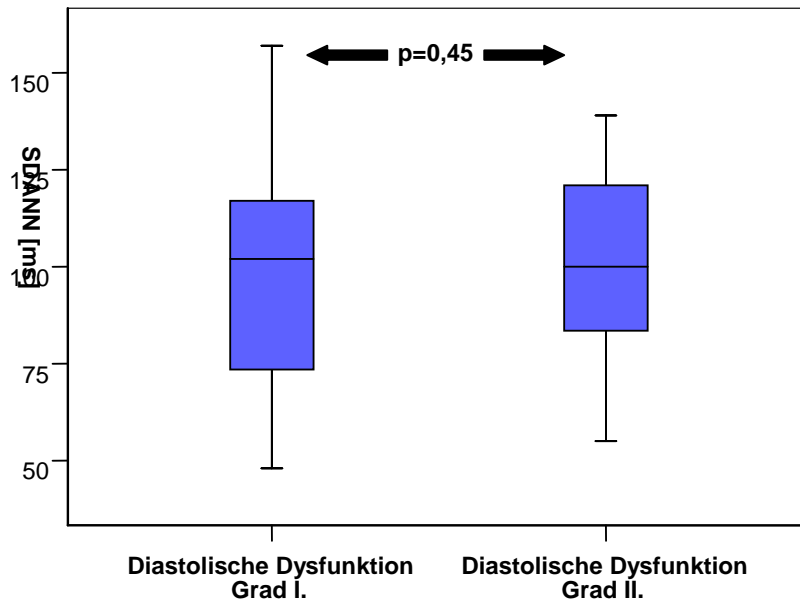




Abbildung 8: : Boxplots für die statistische Größe SDANN: Kein signifikanter Unterschied zwischen der Studiengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz und einer echokardiographisch bestimmten diastolischen Dysfunktion I. bzw. II. Grades ( $p=0,45$ )



#### 4.2.3 Einfluss der Patientencharakteristika auf die Herzfrequenzvariabilität

Aufgrund einer unterschiedlichen Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen und dem möglichen Einfluss, den diese unabhängigen Variablen auf die Größen der Herzfrequenzvariabilität aufweisen könnten, wurde eine univariate mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. In dem Modell wurden nur die Variablen SDNN und SDANN untersucht, die in der Patientengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt waren. Im Falle einer Signifikanz zweier Patientencharakteristika (Hauptfaktoren) erfolgte zusätzlich eine Untersuchung möglicher Interaktionseffekte (Wechselwirkungen) der Faktoren.

Tabelle 10: : Mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Untersuchung des Einflusses der erfassten Patientencharakteristika auf die abhängige Variable SDNN.

**Abhängige Variable: SDNN [ms]**

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	12795,727(a)	6	2132,621	1,782	,105
Konstanter Term	61126,455	1	61126,455	51,075	,000
Chron Herzinsuffizienz	6439,317	1	6439,317	5,380	,022
Digitalis-Glykosid	492,859	1	492,859	,412	,522
Aldosteron-Antagonist	2316,425	1	2316,425	1,936	,166
AT1-Blocker	1321,695	1	1321,695	1,104	,295
ACE-Hemmer	142,861	1	142,861	,119	,730
β-Blocker	1730,807	1	1730,807	1,446	,231
Fehler	210635,890	176	1196,795		
Gesamt	3253789,000	183			
Korrigierte Gesamtvariation	223431,617	182			

a R-Quadrat = ,057 (korrigiertes R-Quadrat = ,025)

**Abhängige Variable: SDNN [ms]**

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	17481,000(a)	7	2497,286	2,142	,042
Konstanter Term	76489,794	1	76489,794	65,592	,000
Herzinsuffizienz	3590,173	1	3590,173	3,079	,081
Diabetes mellitus	2,890	1	2,890	,002	,960
KHK	3235,450	1	3235,450	2,775	,098
Z.n. Myokardinfarkt	1189,113	1	1189,113	1,020	,314
art. Hypertonie	,241	1	,241	,000	,989
Schlafapnoe-Syndr.	6114,704	2	3057,352	2,622	,075
Fehler	206406,222	177	1166,137		
Gesamt	3286497,000	185			
Korrigierte Gesamtvariation	223887,222	184			

a R-Quadrat = ,078 (korrigiertes R-Quadrat = ,042)

Tabelle 11: Mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Untersuchung des Einflusses der erfassten Patientencharakteristika auf die abhängige Variable SDANN.

**Abhängige Variable: SDANN [ms]**

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	17549,194(a)	6	2924,866	2,803	,012
Konstanter Term	47660,375	1	47660,375	45,681	,000
Herzinsuffizienz	9092,551	1	9092,551	8,715	,004
Digitalis-Glykosid	605,429	1	605,429	,580	,447
Aldosteron-Antagonist	2540,177	1	2540,177	2,435	,120
AT1-Blocker	759,298	1	759,298	,728	,395
ACE-Hemmer	547,059	1	547,059	,524	,470
β-Blocker	3436,258	1	3436,258	3,294	,071
Fehler	183624,685	176	1043,322		
Gesamt	2610092,000	183			
Korrigierte Gesamtvariation	201173,880	182			

a R-Quadrat = ,087 (korrigiertes R-Quadrat = ,056)

**Abhängige Variable: SDANN [ms]**

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	21077,595(a)	8	2634,699	2,555	,012
Konstanter Term	60259,287	1	60259,287	58,433	,000
Herzinsuffizienz	4947,000	1	4947,000	4,797	,030
Diabetes mellitus	10,597	1	10,597	,010	,919
KHK	5037,834	1	5037,834	4,885	,028
Z.n. Myokardinfarkt	1540,499	1	1540,499	1,494	,223
art. Hypertonie	13,200	1	13,200	,013	,910
Schlafapnoe-Syndr.	4809,909	2	2404,955	2,332	,100
Herzinsuffizienz/ KHK	190,658	1	190,658	,185	,668
Fehler	181500,265	176	1031,252		
Gesamt	2634505,000	185			
Korrigierte Gesamtvariation	202577,859	184			

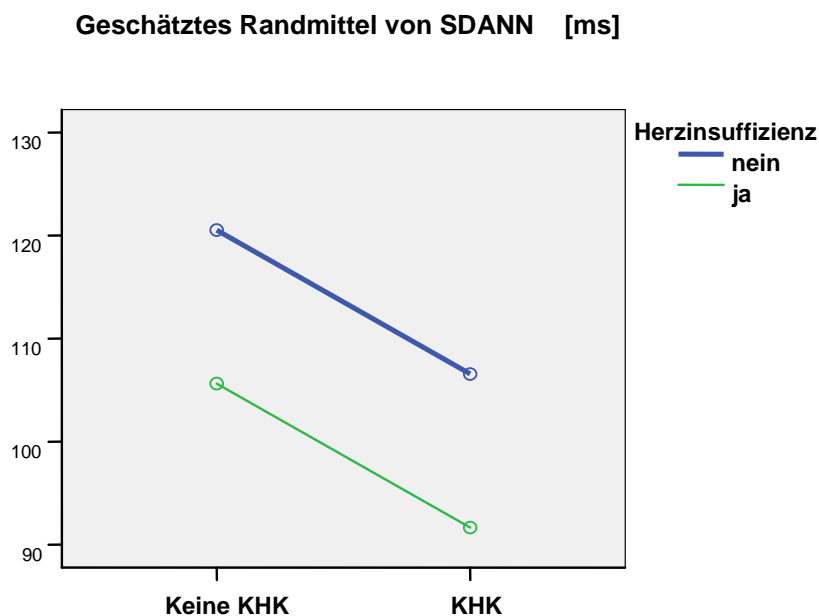
a R-Quadrat = ,104 (korrigiertes R-Quadrat = ,063)

Für die Messgröße SDNN zeigte sich in einem mehrfaktoriellen Modell, welches den Einfluss der Dauermedikation zusätzlich zur diastolischen Herzinsuffizienz auf die Varianz der Größe SDNN untersuchte, keine Signifikanz im Gesamtmodell ( $p=0,1$ ). Ein Effekt der Klinik

einer Herzinsuffizienz auf die Messgröße SDNN konnte in diesem Modell somit nicht gezeigt werden. Auch in einem mehrfaktoriellen Modell, welches den Einfluss der erfassten Komorbiditäten zusätzlich zum Hauptfaktor Klinik einer Herzinsuffizienz untersuchte, zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Messgröße SDNN ( $p=0,08$ ) (s. Tabelle 11).

Im Gegensatz dazu konnte in den mehrfaktoriellen Modellen, die neben eines Einflusses der Herzinsuffizienz auch den Einfluss der Patientencharakteristika auf die Messgröße SDANN untersuchten, ein signifikanter Einfluss der diastolischen Herzinsuffizienz auf diese Messgröße weiterhin nachgewiesen werden ( $p=0,004$  bzw.  $P=0,03$ ) (s. Tabelle 11). Einzig die koronare Gefäßerkrankung (KHK) zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Messgröße SDANN. Eine Wechselwirkung dieser beiden Faktoren, die nicht auf einer Summation der Einflüsse beruhte, konnte in diesem Modell nicht nachgewiesen werden ( $p=0,67$ ), was sich auch in einem parallelen Verlauf der Geraden eines Profildiagramms zeigte (s. Abb.: 9).

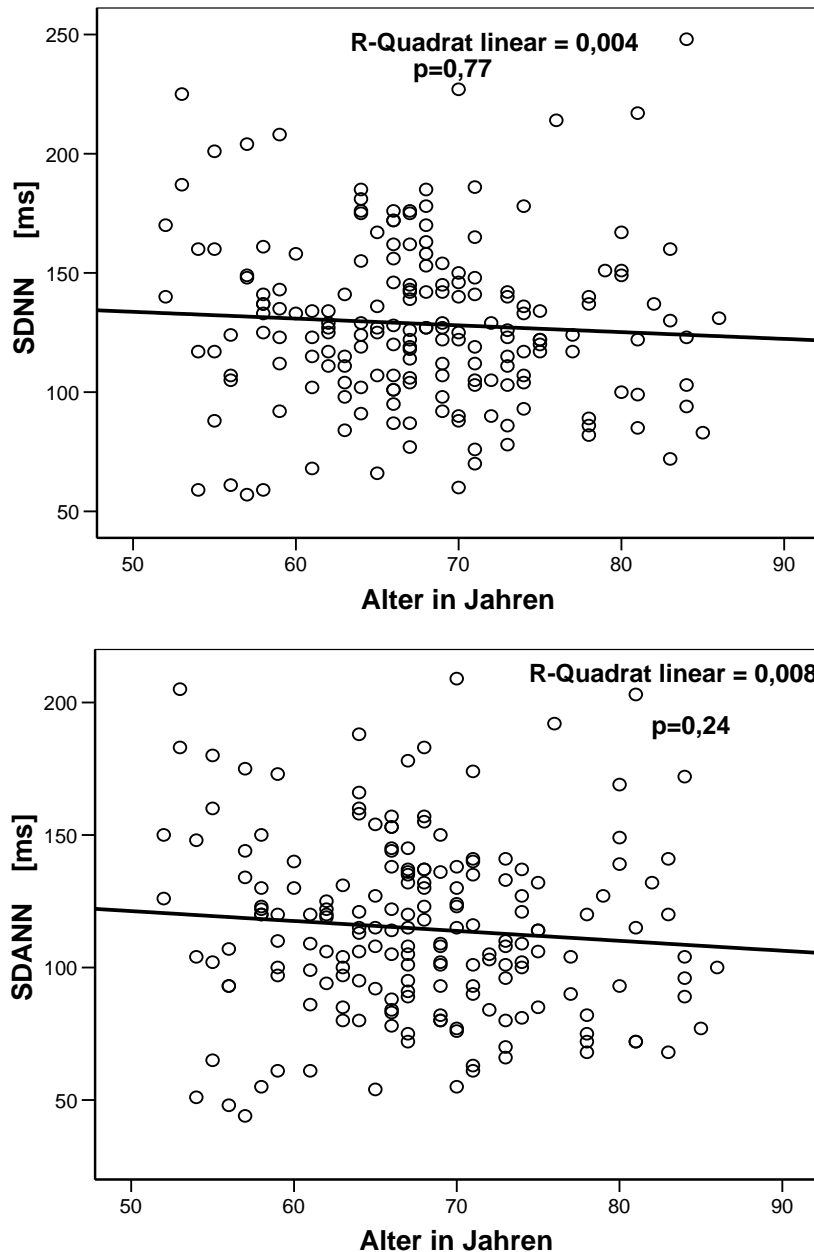
Abbildung 9: Profildiagramm der Wirkungen der diastolischen Herzinsuffizienz und koronaren Gefäßerkrankung (KHK) auf die Variable SDANN



Graphisch zeigte sich hier jedoch eine deutliche Reduktion der Werte der Messgröße SDANN, wenn zusätzlich zu der Klinik einer chronischen Herzinsuffizienz auch eine koronare Gefäßerkrankung vorlag (s. Abb. 9).

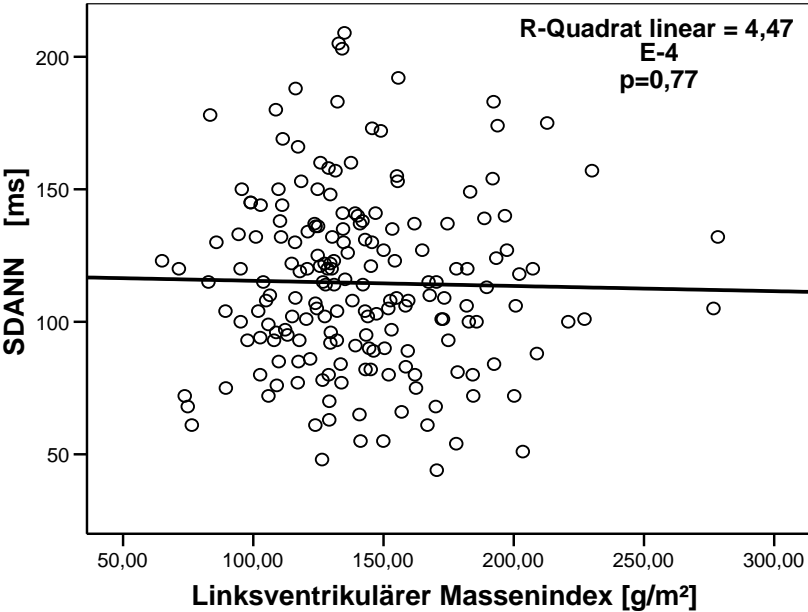
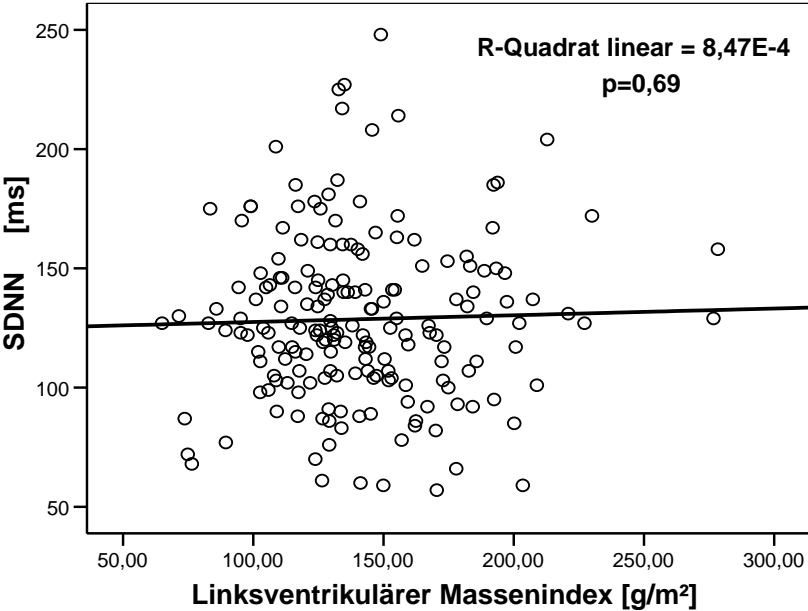
Bei der Untersuchung aller Studienteilnehmer auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Alter und den Größen SDNN und SDANN wurde keine signifikante Korrelation festgestellt. In der Analyse zeigte sich lediglich ein sehr geringer Trend zu niedrigeren Werten der Messgrößen SDANN und SDNN bei älteren Probanden (s. Abb. 10).

Abbildung 10: Streudiagramm der Größe SDNN in Abhängigkeit vom Alter. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Korrelation nach Pearson).



Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen dem linksventrikulären Massenindex und den Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität (s. Abb. 11).

Abbildung 11: Streudiagramm der Größe SDNN und SDANN in Abhängigkeit vom linksventrikulären Massenindex. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Korrelation nach Pearson).



## 5 Diskussion

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer echokardiographisch diagnostizierten diastolischen Dysfunktion und einer LVEF  $\geq 50\%$  ohne und mit einer chronischen Herzinsuffizienz. Die Herzfrequenzvariabilität dieser Studiengruppen wurde mit den Daten einer Kontrollgruppe verglichen.

Die hier untersuchte Herzfrequenzvariabilität stellt eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität dar. Eine Reduktion der Variabilität wurde in verschiedenen Patientenkollektiven mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einschließlich des plötzlichen Herztodes in Zusammenhang gebracht [14]. Bereits 1987 zeigte Kleiger et al., dass Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztodes aufwiesen. Er führte dies auf eine Störung der autonomen Funktion zurück [82].

Auch bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz konnte eine verminderte Herzfrequenzvariabilität, neben den klassischen Risikofaktoren wie einer reduzierten LVEF, einem hohen NYHA-Schweregrad, einer erhöhten Herzfrequenz und dem Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen als ein wichtiger Risikofaktor der Mortalität identifiziert werden und wurde ebenfalls mit einer erhöhten Morbidität in Verbindung gebracht. [11, 21, 22, 24, 25, 98, 99]

Bisherige Studienergebnisse stammen aus Untersuchungen von heterogenen Patientengruppen mit einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer eingeschränkten LVEF ischämischer und nicht ischämischer Genese bzw. es erfolgte keine Differenzierung der ventrikulären Dysfunktion.

Die Daten zur Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion bzw. einer diastolischen Herzinsuffizienz und noch normaler bzw. nur leicht eingeschränkter LVEF (LVEF  $\geq 50\%$ ) sind, trotz einer steigenden Prävalenz und einer assoziierten hohen Morbidität und Mortalität dieser Entitäten bisher nur ungenügend [2].

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität in diesen Patientengruppen war Ziel der vorliegenden Studie.

## 5.1 Die Herzfrequenzvariabilität bei diastolischer Herzinsuffizienz

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion und einer LVEF >50%, im Vergleich zur Kontrollgruppe dann signifikante niedrigere Werte für die Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität SDNN und SDANN zeigten, wenn sie auch die Klinik einer chronischen Herzinsuffizienz aufwiesen.

Studienteilnehmer mit einer diastolischen Dysfunktion ohne die entsprechende Klinik zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied in der Herzfrequenzvariabilität. Auch wenn sich hier bereits ein Trend zu niedrigeren Werten als in der Kontrollgruppe abzeichnete, waren die Werte der statistischen Größe SDANN in der Gruppe mit einer asymptomatischen diastolischen Dysfunktion weiterhin signifikant höher als bei Studienteilnehmern mit einer diastolischen Herzinsuffizienz.

Diese, im Rahmen der vorliegenden Studie gemachte Beobachtung, ist kongruent mit den Ergebnissen der bisher einzigen Studie zur Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz von Arora et al. [117]. Diese zeigte bei einer Fallzahl von 19 Patienten ebenfalls eine signifikante Verminderung der Größen SDNN und SDANN der Zeitdomäne im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Vergleich zu einer Patientengruppe mit einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer reduzierten LVEF (n=9) zeigte sich hier jedoch bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz eine weniger ausgeprägte Reduktion der Messgröße SDNN (121,9±31 ms vs. 94,4±33 ms, p=0,049), obwohl entsprechend bisheriger Studienergebnissen von keiner bzw. nur einer sehr schwachen Korrelation zwischen der LVEF und der Messgröße SDNN ausgegangen wird (r=0,12) [21].

Die in der vorliegenden Studie gemachte Beobachtung niedrigerer Werte der Messgrößen SDNN und SDANN bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz ist vor dem Hintergrund interessant, dass eine Reduktion dieser Parameter bereits in einer Vielzahl von Untersuchungen von heterogenen Patientengruppen mit einer chronischen Herzinsuffizienz als ein univariater bzw. multivariater Risikofaktor der Mortalität identifiziert wurde [20, 21, 98, 99]. In der ersten prospektiven Studie über den prognostischen Wert der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, veröffentlicht durch die UK-Heart-Study-Group (UK-Heart), zeigte sich, dass die Größe SDNN der Zeitdomäne bei den Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben waren, signifikant reduziert war. Nach einer



multivariaten Analyse ergab sich hier ein SDNN-Wert  $<100$  ms als signifikanter Vorhersageparameter für die kardiovaskuläre Mortalität, bei einer jährlichen Todesrate von 16,8% in dieser Subgruppe [21]. In einer multivariaten Analyse der Daten von 102 Patienten mit einer moderaten bis schweren Herzinsuffizienz auf dem Boden einer eingeschränkten LVEF ischämischer und nicht ischämischer Genese von Ponikowski et al. zeigte sich, dass die Größen SDNN und SDANN unabhängig von anderen klinischen Einflussgrößen wie der maximalen Sauerstoffaufnahme, dem NYHA-Schweregrad, der LVEF und dem Auftreten ventrikulärer Tachykardien während der Holter-Aufzeichnung wichtige Prädiktoren des Überlebens darstellten. Eine Reduktion der SDNN  $<100$  ms wurde hier ebenfalls als wichtiger Risikofaktor beschrieben [20]. Auch bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz zeigte eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität von Aronson et al. in einem multivariaten Cox Regressionsmodell, dass die Messgröße SDNN einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität nach Entlassung darstellte. Hier wurde ein cut-off für die SDNN von  $<44$  ms als bester positiver Vorhersagewert bestimmt. Dieser lag damit nahe dem besten positiven prädiktiven Wert von  $<50$  ms, der für Patientenkollektive mit einem Myokardinfarkt errechnet wurde [82, 99].

Auch wenn in der vorliegenden Studie 23,8% der Patienten Werte der Messgröße SDNN  $<100$  ms aufwiesen (Mittelwert  $117,4 \pm 28,7$  ms), sind die Ergebnisse der Studien von Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und eingeschränkten LVEF bzw. nach einem Myokardinfarkt nicht direkt auf die Patientengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz übertragbar. Studien zur prognostischen Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz stehen aktuell noch aus. Aufgrund der bisher fehlenden Daten kann hier nur spekuliert werden, ob die Untersuchung der neurovegetativen Aktivität mittels einer Analyse der Herzfrequenzvariabilität in dieser heterogenen, von der Komorbidität geprägten Patientengruppe Informationen beinhaltet, die helfen könnten die Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an den Folgen der Herzinsuffizienz zu versterben und eine spezifische Therapie benötigen. Eine weitere Charakterisierung von Subgruppen scheint vor dem Hintergrund interessant, dass Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz, trotz einer, der systolischen Herzinsuffizienz entsprechenden 5-Jahres Mortalität von 30 bis 35%, im Vergleich zur systolischen Herzinsuffizienz deutlich seltener an der Herzinsuffizienz selbst versterben (17,2% versus 38,5%) [26, 39]. Während bereits verschiedene Untersuchungen bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und eingeschränkten LVEF Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen verschiedenen

Komponenten der Herzfrequenzvariabilität und der Todesursache (Pumpversagen bzw. plötzlicher Herztod) aufzeigen konnten, stehen Daten zu dieser Fragestellung bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz noch aus [24].

### 5.1.1 Die Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die vorliegenden Daten zeigten keinen Einfluss des Schweregrads der Herzinsuffizienz, entsprechend der NYHA-Klassifikation auf die in der Studiengruppe mit einer diastolischen Herzinsuffizienz reduzierte SDNN und SDANN. Bei einer geringen Fallzahl, einer sehr inhomogenen Verteilung der Patienten auf die einzelnen Schweregrade (Tabelle 7) bzw. fehlende Patienten mit einem Schweregrad NYHA IV ist dieses Ergebnis jedoch nur sehr eingeschränkt aussagekräftig. In verschiedenen Studien, in denen die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter LVEF untersucht wurden, wurde bisher nur eine sehr schwache inverse Korrelation zwischen den Größen SDNN und SDANN und dem NYHA-Schweregrad beobachtet [100, 101]. Eine mögliche Reduktion der Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit vom NYHA-Schweregrad ist möglicherweise auch durch eine konsekutive Abnahme der körperlichen Aktivität beeinflusst. Insbesondere Größen wie SDNN und SDANN, die eine globale und langsam oszillierende Variabilität der RR-Intervalle über 24 h wiedergeben, werden stark von physischer Betätigung modifiziert [102]. So wurde eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität von Sandercock et al. als ein Surrogatparameter einer abnehmenden Aktivität im Alltag im Rahmen einer zunehmenden Schwere der Erkrankung diskutiert [24]. Hier sind weitere Studien notwendig, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzvariabilität und dem Schweregrad der diastolischen Herzinsuffizienz zu untersuchen.

Eine mögliche Erklärung der niedrigen rekrutierten Studienteilnehmer mit einem Schweregrad NYHA III bzw. fehlenden Patienten mit einem Schweregrad NYHA IV ist am ehesten auf das Studiendesign der Diast-CHF-Studie zurückzuführen. Hier wurden Patienten nach einem Vorabscreening über die ambulante Praxissoftware schriftlich um eine Teilnahme an der Studie gebeten. Möglicherweise erfolgte hiermit eine negative Selektion, da die Vorstellung in der Studienambulanz für hochsymptomatische Patienten eine zu große Belastung dar-

gestellt haben könnte und dieses die Teilnahme der Patienten behindert hat. Auch mag die Motivation an einer Studie teilzunehmen, die u.a. eine kardiologische Untersuchung verspricht, für hochsymptomatische Patienten, die sich in der Regel in engmaschiger kardiologischer Betreuung befinden zu gering gewesen sein und zu der geringen Fallzahl mit einem höheren Schweregrad geführt haben.

### 5.1.2 Die Herzfrequenzvariabilität bei diastolischer Dysfunktion

Während Studienteilnehmer mit einer diastolischen Dysfunktion und der Klinik einer Herzinsuffizienz eine signifikant niedrigere Herzfrequenzvariabilität als die Kontrollgruppe aufwiesen, konnte bei Studienteilnehmern ohne die Klinik kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es ließ sich jedoch eine tendenzielle niedrige Herzfrequenzvariabilität in dieser Gruppe beobachten. Hier ist anzumerken, dass 90,2 % der Studienteilnehmer dieser Gruppe eine, nach dem Studienalgorithmus, milde diastolische Dysfunktion (Grad I.) aufwiesen. Die entsprechend des Algorithmus der Diast-CHF-Studie, in diese Gruppe eingeschlossenen Patienten, mussten für die Diagnose einer milden Dysfunktion einzig die Kriterien einer E/A-Ratio  $< 1$  und einer verlängerten Dezelerationszeit  $> 200$  ms erfüllen. Entsprechend neuerer Erkenntnisse kann dies ohne kardiovaskuläre Erkrankung bzw. in Abwesenheit von Indikatoren einer kardiovaskulären Erkrankung, wie z.B. eine linksventrikuläre Hypertrophie, bei Menschen über 60 Jahre einem alters entsprechenden Befund darstellen [7].

Auch Variable wie die Herzfrequenz, der vorherrschende Rhythmus, das Herzzeitvolumen, die Größe des Mitralklappenannulus und die Vorhofgröße haben unabhängig von der diastolischen Funktion einen Einfluss auf das mitrale Einstromprofil [7]. Insbesondere bei Patienten mit einer koronaren Gefäßerkrankung bzw. einer hypertrophen Kardiomyopathie und einer LVEF  $\geq 50$  % korrelieren diese Messwerte nur schlecht mit der eigentlichen Hämodynamik [7]. Eine Verbesserung der Diagnostik wird entsprechend der aktuellen Studienlage u.a. durch gepulste Gewebedoppler Messung am lateralen und septalen Mitralklappenannulus und Quantifizierung der Vorhofvolumina, in Ergänzung zur „klassischen“ Messungen der transmitralen und pulmonalvenösen Flussgeschwindigkeiten erzielt [7]. Das Fehlen dieser Messungen stellt eine Limitation der vorliegenden Studie dar. Jedoch wird auch in aktuellen Leitlinien, ein sich mit zunehmendem Alter veränderndes Mitralfuss-Dopplerprofil mit einer langsamer werdenden myokardialen Relaxation in Verbindung gebracht, die zu einer diastolischen Herzinsuffizienz

suffizienz prädisponieren kann [7]. Auch zeigen aktuelle Daten von Kane et al., dass zunächst milde Formen der diastolischen Dysfunktion mit zunehmendem Alter einen weiteren Progress aufweisen können [103]. Jedoch führte hier nur bei 1 von 4 Patienten eine Progression zu einer moderaten bis schweren diastolischen Dysfunktion (Grad II.-III.) innerhalb von 6,3 ( $\pm 2,3$ ) Jahren zu einer Herzinsuffizienz [103]. Dies führte die Autoren zur Hypothese, dass weitere klinische Ereignisse wie die Progression einer kardiovaskulären Erkrankung aber auch altersabhängige Veränderungen des kardiovaskulären Systems zu einer Aggravierung der diastolischen Dysfunktion und zum Syndrom einer diastolischen Herzinsuffizienz führen.

Daten zur Abhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität vom Schweregrad der diastolischen Dysfunktion bei asymptomatischen Patienten mit normaler LVEF liegen bisher nicht vor. Hier kann nur spekuliert werden, ob eine geringer ausgeprägte Reduktion der Herzfrequenzvariabilität in der asymptomatischen Studiengruppe möglicherweise in einem zu geringen Schweregrad der diastolischen Dysfunktion in dieser Studiengruppe begründet ist.

Einen Einfluss der Schweregrade (nach Diast-CHF-Studienalgorithmus) der diastolischen Dysfunktion auf die Herzfrequenzvariabilität unabhängig von der Klinik einer Herzinsuffizienz konnten die vorliegenden Daten nicht zeigen. Hier ist einschränkend zu bemerken, dass Patienten mit einer schweren diastolischen Dysfunktion (Grad III.), die in anderen Studienkollektiven mit einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität in Verbindung gebracht werden, in die vorliegende Studie nicht eingeschlossen werden konnten.

So wurde von Stein et al. bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer kombinierten systolischen und diastolischen Dysfunktion eine ausgeprägtere autonome Funktionsstörung bei Patienten mit einer schweren im Vergleich zu einer milden diastolischen Dysfunktion (Grad I.) beobachtet [88]. Die Ergebnisse der Studie führten die Autoren zur Hypothese, dass bei Patienten mit Einschränkung der LVEF eine höhergradige diastolische Funktionsstörung einen stärkeren Effekt auf die kardiale autonome Funktion besitzt als eine weitere Verschlechterung der systolischen Funktion. Auch in einer Studie von Poulsen et al. wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt, die eine schwere diastolische Dysfunktion aufwiesen, eine stärkere Reduktion der Herzfrequenzvariabilität als ohne diese Dysfunktion beobachtet und eine schwache aber signifikante Korrelation zwischen diastolischer Dysfunktion und der Herzfrequenzvariabilität gezeigt [89].

Die pathophysiologischen Ursachen eines Progresses von einer asymptotischen Dysfunktion zu einer Herzinsuffizienz sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Vor diesem Hintergrund kann nur spekuliert werden, ob eine progrediente diastolische Dysfunktion auch noch vor der Entwicklung von Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz zu einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität führt, wie es sich in einer tendenziellen Reduktion der Werte in der Gruppe mit einer asymptotischen diastolischen Dysfunktion andeuten könnte.

Ein Zusammenhang zwischen der häufig im Rahmen einer diastolischen Dysfunktion beobachteten linksventrikulären Hypertrophie und einer Reduktion der Messgrößen SDNN bzw. SDANN konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden (s. Abb.11). Im Gegensatz dazu beobachteten Alter et al. eine schwache inverse Korrelation ( $r=0,32$ ) zwischen der linksventrikulären Masse und der Messgröße SDNN bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie, unabhängig von der Genese (schwere Aortenklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, hypertensive Herzerkrankung) [104]. Der Unterschied ist ggf. auf eine deutlich ausgeprägtere Hypertrophie im Studienkollektiv von Alter et. al zurückzuführen, das im Mittel eine linksventrikuläre Masse von 368 g aufwies während die hier untersuchten Studienteilnehmer (ohne Kontrollen) nur im Mittel 281 g besaßen.

### 5.1.3 Rückschlüsse auf die autonome Funktion und Pathophysiologie

Entsprechend der allgemein akzeptierten Interpretation einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer gestörten autonomen Balance mit prädominierendem Sympathikotonus wird eine gesteigerte Mortalität bei der chronischen Herzinsuffizienz unter anderem auf eine erhöhte neuroendokrine Aktivität zurückgeführt [14, 24].

Diese Annahme wird durch eine Vielzahl von Untersuchungen gestützt, die eine sympathische Überaktivität als einen wesentlichen Bestandteil der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz und einen Prädiktor einer schlechten Prognose identifizierten [11-13].

So suggerieren die Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz, dass auch bei dieser Patientengruppe eine signifikante Zunahme der neuroendokrinen Aktivität, im Sinne eines dominierenden Sympathikotonus, sich in einer verminderten Herzfrequenzvariabilität widerspiegelt. Einen Unterschied in der Gewichtung, der sympathischen bzw. parasympathischen Einflüsse auf die Herzfrequenzvariabi-

lität der hier untersuchten Studiengruppen ist aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaft der Messgrößen der Zeitdomäne entsprechend der häufig angewandten Interpretation ableitbar [105]. Die auf der Auswertung von Schlag-zu-Schlag Intervallen basierenden Messgrößen SDNN und SDANN repräsentieren beide primär die zirkadiane Rhythmik. Während die Größe SDNN die Gesamtheit der, über die Aufzeichnungsdauer, kurzfristig und langfristig auf die Herzfrequenzvariabilität einwirkenden zyklischen Komponenten widerspiegelt, dient die Analyse der SDANN der Beurteilung der länger auf die Herzfrequenzvariabilität wirkenden zyklischen Komponenten. Kurze Oszillationen, die eine durch die Interaktion von Acetylcholin mit dem muscarinergen Rezeptor resultierende, schnellere sinoatrialen Antwort widerspiegeln, werden durch die Größe SDANN nicht erfasst. Sie wird somit durch sympathische Einflüsse auf die Herzfrequenzvariabilität modifiziert und eine Reduktion dieser Messgröße im Sinne eines gesteigerten Sympathikotonus interpretiert [14, 105].

Die zweite Klasse der Messgrößen der Zeitdomäne, die auf der Auswertung von benachbarten RR-Intervallen beruhen und somit eine sehr kurzfristige Variabilität wiedergeben, wie die pNN50 und rMSSD, spiegeln fast ausschließlich Veränderungen der autonomen Funktion, die durch vagale Einflüsse generiert werden wieder[61]. Letztere Messgrößen zeigten in der vorliegenden Studie keine unterschiedlichen Werte zwischen den Gruppen, so dass aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf eine relevante Reduktion der Vagusaktivität bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe abgeleitet werden können. Diese Beobachtung ist nicht kongruent mit den Ergebnissen der Studie von Arora et al., die eine signifikante Reduktion der pNN50 bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufzeigte [117]. Es ist jedoch anzumerken, dass in der Studie von Arora et al., die eng mit der pNN50 korrelierende Messgröße HF (High frequency power) aus der Frequenzdomäne im hochfrequenten Frequenzspektrum, die ebenfalls die Vagusaktivität widerspiegelt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufzeigte.

Obwohl die verbreitete Annahme einer einfachen Beziehung zwischen den verschiedenen Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität und der sympathischen bzw. parasympathischen Aktivität attraktiv scheint, muss diese jedoch kritisch betrachtet werden.

So ist anzumerken, dass sowohl ein Entzug der autonomen Kontrolle als auch eine sympathische Überaktivität bzw. ein reduzierter Vagotonus zu der Registrierung einer verminderten Herzfrequenzvariabilität führen können [14]. Ursächlich für eine verminderte Herzfrequenz-

variabilität wären somit neben einer pathologisch gesättigten sympathischen Aktivität auch eine gestörte Signaltransduktion aufgrund einer Desensibilisierung des  $\beta$ -Adrenorezeptors oder ein Verlust noradrenerger Nervenendigungen bzw. ein vermindertes Ansprechen des Endorgans auf einen vegetativen Stimulus oder eine primär zentrale Störung der autonomen Modulation [88]: Eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität kann diese Unterschiede methodisch nicht aufzeigen, da sie aus der elektrischen Herzaktion errechnet wird, die das Resultat der Einfluss nehmenden Faktoren wie z.B. der postsynaptischen Signaltransduktion oder neuraler Reflexe darstellt. Aktuelle Forschungsergebnisse geben hier Hinweise auf eine Summation der Faktoren, die schlussendlich in einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität resultieren könnten. So zeigten Daten von Yoshikawa et al. bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eine inverse Korrelation zwischen erhöhten Noradrenalin-Spiegeln und der Herzfrequenzvariabilität [106]. Hinweise auf eine neuronale sympathische Schädigung auf kardialer Ebene wiederum ergeben sich aus Tierversuchen, die eine reproduzierbare Schädigung sympathischer Nervenendigungen durch eine chronische Exposition mit Katecholaminen zeigten [107]. Auch zeigen Diabetiker, deren autonome Störung hauptsächlich Folge einer autonomen Neuropathie ist, vergleichbare Muster der Herzfrequenzvariabilität wie Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz [15]. Somit könnte eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz sowohl eine neuronale Schädigung als auch eine erhöhte sympathische und verminderte parasympathische Aktivität widerspiegeln.

Neben den methodischen Limitationen, die die Rückschlüsse von der registrierten Herzfrequenzvariabilität auf die neuroendokrine Aktivität erschweren, zeigen die Ergebnisse verschiedener Studien, trotz einer häufig bestätigten direkten Beziehung zwischen den verschiedenen Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität und der sympathischen bzw. parasympathischen Aktivität einen komplexeren Zusammenhang auf. So führten verschiedene Methoden der beta-adrenergen Aktivierung, wie körperliche Betätigung, Katecholamin-Infusion oder Kipptischuntersuchung zu unterschiedlichen Veränderung der Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität [108]. Auch zeigten Patienten mit einer Beta-Blocker-Therapie unter einer Baroreflex-vermittelten steigenden parasympathischer Aktivität eine zunächst zunehmende Herzfrequenzvariabilität, die jedoch unter weiter steigender Aktivität nach einer Plateauphase wieder abfiel [109].

Vor diesem Hintergrund bleibt die Interpretation der Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer Quantifizierung eines sympathischen bzw. parasympathischen Einflusses weiterhin Bestandteil der Diskussion [108, 110].

Auch kann aktuell die grundsätzliche Frage, ob die beobachtete verminderte Herzfrequenzvariabilität bei den symptomatischen Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz Folge einer zunehmenden Kompensation einer weiteren mechanischen Verschlechterung in Folge der diastolischen Dysfunktion ist, oder ob eine Störung des autonomen Nervensystems zu einer Abnahme der mechanischen Funktion mit konsekutiver Verschlechterung der diastolischen Funktion führt, nicht geklärt werden. Für letzteres ergeben sich bisher nur geringe Hinweise aus Tierversuchen, die einen Zusammenhang zwischen einer gestörten myozytären Kalziumverwertung, welche zum Teil durch das autonome Nervensystem gesteuert wird, und einer daraus resultierenden diastolischen Dysfunktion aufzeigten [111].

#### 5.1.4 Einfluss der Patientencharakteristika auf die Herzfrequenzvariabilität

Entsprechend der Ergebnisse bisher veröffentlichter Daten zur diastolischen Herzinsuffizienz waren auch in der vorliegenden Studie Studienteilnehmer dieser Gruppe in der Mehrzahl älter ( $\sim 70,7 \pm 7$  Jahre), weiblich (64,3%), hatten einen hohen Body-Mass-Index ( $\sim 31,1 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>) und lag eine hohe Komorbidität, insbesondere eine arterielle Hypertonie (88%) vor [2, 112]. Für viele der erfassten Nebenerkrankungen bzw. Medikamente wurde in früheren Studien ein unterschiedlich starker Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität beschrieben [14]. Zu den wichtigsten Faktoren zählten in bisherigen Studien das Geschlecht und das Alter [113].

Ein Einfluss des Geschlechts auf die Herzfrequenzvariabilität konnte in einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden (s. Tabelle. 10 und 11).

Da sich die zunächst niedrigere Herzfrequenzvariabilität bei Frauen postmenopausal der der Männer angleicht, ist bei einem mittleren Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen von  $68,2 \pm 8$  Jahren ein fehlender Einfluss auf die Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität erklärbar [72]. Der fehlender Einfluss des Alters auf die Herzfrequenzvariabilität, wie in der Literatur häufig beschrieben, ist in dieser Studie gegebenenfalls auf die im Studiendesign festgelegte Altersgrenzen zurückzuführen [69]. Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten über 50 Jahre und der mittlere Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz von nur 7,1 Jahren ist gegebenenfalls zu



gering, um einen signifikanten Unterschied in der Herzfrequenzvariabilität auszumachen. So wurde in der Sapaldia Studie bei Patienten > 50 Jahren eine mittlere Abnahme der SDNN um nur 0,3 % pro Jahr errechnet [69].

Einzig für die koronare Gefäßerkrankung konnte in der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten, neben der Klinik einer diastolischen Herzinsuffizienz, ein signifikanter Einfluss auf die Varianz der Messgröße SDANN beobachtet werden. (s. Tabelle. 10).

Der Zusammenhang zwischen einer koronaren Gefäßerkrankung, insbesondere nach einem Myokardinfarkt und einer Reduktion verschiedener Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität ist bekannt [14]. So zeigte unter anderem Bigger et al. eine signifikante Reduktion verschiedener Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität bereits bei Patienten mit einer chronischen koronaren Gefäßerkrankung im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. In einer Patientengruppe, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten hatte, zeigte sich sogar noch eine weitere signifikante Reduktion der Herzfrequenzvariabilität [114]. Die vorliegenden Daten zeigen zudem einen Trend zu einer ausgeprägteren Reduktion der Messgröße SDANN, wenn zusätzlich zur Klinik einer diastolischen Herzinsuffizienz eine koronare Gefäßerkrankung vorlag (s. Abb. 9). Ob es sich hier um einen Summationseffekt der beiden Faktoren oder eine Wechselwirkung handelt, ist aufgrund der geringen Teststärke der durchgeführten mehrfaktoriellen Varianzanalyse nicht abschließend zu klären. Jedoch zeigen bisher veröffentlichte Studien, dass es sich bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz um eine sehr heterogene Patientengruppe handelt, was sich auch in den verschiedenen Studien in einer zum Teil sehr unterschiedlichen Höhe der Mortalität widerspiegelt [115]. Der Komorbidität könnte hier eine besondere Rolle zukommen. So zeigen frühe Daten, dass gerade eine isolierte diastolische Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Gefäßerkrankung eine erhöhte Mortalität aufzuweisen scheint [116]. Eine weitere Unterteilung dieser Patientengruppe, ggf. auch durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität könnte hier ein Ansatz im Sinne der Entwicklung einer individuelleren Therapie sein.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl der vorliegenden Studie und der damit verbundenen niedrigen statistischen Teststärke ist ein Einfluss der weiteren erfassten Patientencharakteristika auf die Herzfrequenzvariabilität weiterhin nicht ausgeschlossen bzw. ein Einfluss nicht erfasster Patientencharakteristika möglich [14].

## 6 Schlussfolgerung

Nicht nur bei Patienten mit klinischen Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer eingeschränkten systolischen Funktion, sondern auch bei entsprechend symptomatischen Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung ohne relevante Einschränkung der LVEF liegt eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität vor. Eine diastolische Dysfunktion ohne die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz ist nicht mit einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenzvariabilität assoziiert. Diese Beobachtung könnte zu einer besseren Charakterisierung der Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz und einem höheren Risiko für eine mit der Herzinsuffizienz in Beziehung stehende Todesursache führen und ggf. einen effektiveren Einsatz einer medikamentösen oder „Device“-Therapie ermöglichen.

## Literaturverzeichnis

1. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282–9.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-9.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
4. Persson H, Lonn E, Edner M et al., Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 13;49(6):687-94.
5. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007 Oct;28(20):2539-50.
6. Zile M, Brutsaert L. Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: *Circulation* 2002 Mar 19;105(11):1387-93.
7. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Am Soc Echocardiogr.* 2009 Feb;22(2):107-33.

8. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jun;33(7):1948-55.
9. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ et al. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 9;166(1):112-8.
10. Fischer M, Baessler A, Hense HW et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. *European Heart Journal* 2003 Feb;24(4):320-8.
11. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993 Jun;87(6 Suppl):VI5-16.
12. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG et al. Predicting mortality in patients with heart failure: A pragmatic approach. *Heart* 2003 Jun;89(6):605-9.
13. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984 Sep 27;311(13):819-23.
14. Task Force of the European Society of cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J* 1996 Mar;17(3):354-81.
15. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007 Jan 23;115(3):387-97.
16. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 Dec 1;60(16):1239-45.
17. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1073 -7.
18. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998 Sep;80(3):213-4.
19. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R et al. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci Basic Clin* 2000 Dec 28;86(1-2):114-9.
20. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997 Jun 15;79(12):1645-50.
21. Nolan J, Batin PA, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998 Oct 13;98(15):1510-6.

22. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997 Oct;30(4):1009-14.
23. Grimm W, Herzum I, Müller HH et al. Value of heart rate variability to predict ventricular arrhythmias in recipients of prophylactic defibrillators with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1 Pt 2):411-5.
24. Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Aug;29(8):892-904.
25. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2003 Feb 4;107(4):565-70.
26. Lim HS, Beadle R, Frenneaux M. Death and dying in heart failure with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2009 Nov 1;104(9):1311-4.
27. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042-48.
28. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2005 Aug;94(8):488-509.
29. Ho KL, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll* 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
30. Hasenfuß G, Hermann HP, Pieske B. Dyspnoe bei normaler systolischer Funktion. *Herz* 2004 Sep;29(6):602-8.
31. von Troschkel J, Selbmann HK, Encke A. Health services research and guidelines--from the Association of the Scientific Medical Societies' (AWMF) perspective. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2006;100(8):597-602.
32. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999 Mar;20(6):447-55.
33. Hogg K, Swedberg K, McMurray J et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004 Feb 4;43(3):317-27.
34. Owan TE, Redfield M et al. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005 Mar-Apr;47(5):320-32.
35. Bursi F, Weston SA, Redfield MM et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006 Nov 8;296(18):2209-16.
36. Campell DJ. Heart failure: How can we prevent the epidemic? *Med J Aus*. 2003 Oct 20;179(8):422-5.

37. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI et al. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997 Oct;134(4):728-36.
38. Dautermann KW, Massie BM, Gheorghide M et al. Heart failure associated with preserved systolic function: common clinical entity. *Am Heart J* 1998 Jun;135(6 Pt 2 Su):S310-9.
39. Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC et al. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J* 2007 May;28(9):1128-34.
40. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
41. Lamb HJ, Beyerbacht HP, van der Laarse A et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999 May 4;99(17):2261-7.
42. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C et al. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000 Mar;45(4):813-25.
43. Schannwell CM, Schneppenheim M, Plehn G et al.. Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002 Jun;15(6):513-7.
44. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ* 2000 Jan 8;320(7227):104-7.
45. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ et al. The impact of diabetes on leftventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 1;37(7):1943-9.
46. Fung J, Li T, Choy D et al. Severe Obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002 Feb;121(2):422-9.
47. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004 May 6;350(19):1953-9.
48. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What Mechanisms Underlie Diastolic Dysfunction in Heart Failure? *Circ Res.* 2004 Jun 25;94(12):1533-42.
49. Tschöpe C, Westermann D. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. *Herz* 2009 Mar;34(2):89-96.
50. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation.* 2002 Mar 26;105(12):1503-8.
51. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991 Jun;83(6):1849-65.
52. Störk T: Die diastolische linksventrikuläre Funktion im Echokardiogramm. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 1994
53. El-Armouche A, Eschenhagen T.  $\beta$ -Adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2009 Dec;14(4):225-41.

54. Unger T, Li J. The role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004 Sep;5 Suppl 1:S7-10.
55. Kaye D, Esler M. Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovasc Res* 2005 May 1;66(2):256-64.
56. Osadchii OE. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007 Mar;12(1):66-86.
57. Malik M, Camm JA et al. Heart Rate Variability, (Chapter I), Part I: The control and physiological importance of heart rate. Armonk, N.Y. Futura Publishing Company Inc. 1995; 3-19.
58. Levy MN, Martin PJ, Jano T et al. Effects of single vagal stimuli on heart rate and atrioventricular conduction. *Am J Physiol* 1970 May;218(5):1256-62.
59. Malliani A, Pagani M, Lombardi F et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991 Aug;84(2):482-92.
60. Carlson JT; Hedner J; Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea, *Chest* 1993 Jun;103(6):1763-8.
61. Malik M, Camm JA et al. Heart Rate Variability, (Chapter III), Part I: Time-Domain measurements of heart rate variability. Armonk, N.Y. Futura Publishing Company Inc. 1995; 33-45.
62. Eckberg DL. Human sinusarrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol.* 1983 Apr;54(4):961-6.
63. Billman G, Dujardin JP. Dynamic changes in cardiac vagal tone as measured by time-series analysis. *Am J Physiol* 1990 Mar;258(3 Pt 2):H896-902.
64. Malpas SC, Whiteside EA, Maling TJ. Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence. *Br Heart J* 1991 Feb;65(2):84-8.
65. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007 Jan 23;115(3):387-97.
66. Lombardi F, Sandrone G, Pernproner S et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction in patients after myocardial infarction. *Am J. Cardiol* 1987 Dec 1;60(16):1239-45.
67. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39 1177-1181.
68. Bernardi, L.; Wdowczyk-Szulc, J.; Valenti, C et al. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000 May;35(6):1462-9.

69. Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006 Jul;8(7):521-9.
70. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL et al. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990 Mar;258(3 Pt 2):H713-21.
71. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E et al. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1990 Feb 1;65(5):391-3.
72. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 Aug;14(8):791-9.
73. Dixon EM, Kamath MV, McCartney N, et al. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc Res.* 1992 Jul;26(7):713-9.
74. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP et al.. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults., *Am.Heart J.* 1999 Sep;138(3 Pt 1):567-76.
75. Klingenheben T, Zabel M, Just H et al. Reproducibility of heart rate variability measurements in repeated 24-hour long-term ECG registration. *Z Kardiol.* 1993 May;82(5):302-8.
76. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M et al. Intraindividual reproducibility of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992 Nov;15(11 Pt 2):2211-4.
77. Goldsmith RL, Bigger JT jr, Bloomfield DM et al. Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestiv heart failure. *Am J Cardiol* 1997 Oct 15;80(8):1101-4.
78. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991 Jun;79(290):495-502.
79. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998 Aug;32(2):293-7.
80. Narkiewicz K.; Kato M.; Phillips BG et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea., *Circulation* 1999 Dec 7;100(23):2332-5.
81. Wolff MW, Varigos GA, Hunt D et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978 Jul 15;2(2):52-3.
82. Kleiger RE, Miller JP, Krone RJ et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 Feb 1;59(4):256-62.
83. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al. 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* Feb 14;351(9101):478-84.

84. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KE, et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993 Apr;87(4):1220-8.
85. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2481-8.
86. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (veterans affairs' survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure). *Am J Cardiol* 2002 Jul 1;90(1):24-8.
87. Galinier M, Pathak A, Fourcade J et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000 Mar;21(6):475-82.
88. Stein P, Tereshchenko L, Domitrovich P et al. Diastolic dysfunction and autonomic abnormalities in patients with systolic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2007 Apr;9(4):364-9.
89. Poulsen SH, Jensen SE, Moller JE et al. Prognostic value of left ventricular diastolic function and association with heart rate variability after a first acute myocardial infarction. *Heart* 2001 Oct;86(4):376-80.
90. Ishise H, Asanoi H, Ishizaka S, et al. Time course of sympathovagal imbalance and LV dysfunction in conscious dogs with heart failure. *J Appl Physiol* 1998 Apr;84(4):1234-41.
91. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989 Sep-Oct;2(5):358-67
92. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998 Jul;19(7):990-1003.
93. Erbel R., Neumann T., Zeidan Z et al: Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* 2002 Mar;27(2):99-106.
94. Vasan R, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000 May 2;101(17):2118-21.
95. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004 Sep 9;351(11):1097-105.
96. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 1987 Apr 15;59(9):956-60.
97. Lam TK, Leung DT: More on simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1988 Apr 28;318(17):1130.
98. Boveda S, Galinier M, Pathak A, et al. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J Interv Card Electrophysiol* 2001 Jun;5(2):181-7.



99. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *AmJ Cardiol* 2004 Jan 1;93(1):59-63.
100. De Jong MJ, Randall DC. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure; *J Cardiovasc Nurs*. 2005 May-Jun;20(3):186-95.
101. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis; *Heart* 1997 Feb;77(2):108-14.
102. Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res* 1996 Aug;32(2):234-7.
103. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield Mm et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011 Aug 24;306(8):856-63.
104. Alter P, Grimm W, Vollrath A et al. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy--relation to left ventricular mass and etiology. *Am Heart J*. 2006 Apr;151(4):829-36.
105. Coumel P, Hermida JS, Wennerblom B et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of betablockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur Heart J* 1991 Mar;12(3):412-22.
106. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. Neurohumoral activation in congestive heart failure: correlations with cardiac function, heart rate variability, and baroreceptor sensitivity. *Am Heart J* 1999 Apr;137(4 Pt 1):666-71.
107. Himura Y, Felten S, Kashiki M et al. Cardiac noradrenergic nerve terminal abnormalities in dogs with experimental congestive heart failure. *Circulation* 1993 Sep;88(3):1299-309.
108. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease Physiological Basis and Prognostic Implications; *J Am Coll Cardiol* 2008 May 6;51(18):1725-33.
109. Goldberger J, Challapalli S, Tung R et al. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation* 2001 Apr 17;103(15):1977-83.
110. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1747-62.
111. Flarsheim CE, Grupp IL, Matlib MA. Mitochondrial dysfunction accompanies diastolic dysfunction in diabetic rat heart. *Am J Physiol* 1996;271:H192-202.
112. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-9.
113. Stolarz K, Staessen JA, Kuznetsova T et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. *J Hypertens*. 2003 Mar;21(3):525-35.

114. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. RR Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared With Patients With Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction *Circulation*. 1995 Apr 1; 91(7):1936-43.
115. Fitzgibbons TP, Meyer TE, Aurigemma GP. Mortality in diastolic heart failure: an update. *Cardiol Rev*. 2009 Mar-Apr;17(2):51-5.
116. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, et al. Congestive heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Aug;18(2):377-82.
117. Arora R, Krummerman A, Vijayaraman P, et al. Heart rate variability and diastolic heart failure. *PACE* 2004 Mar;27(3):299-303.
118. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction, *Circulation*. 2011 Nov 22;124(21)

## **Eidstattliche Erklärung**

„Ich, Klaus Dietrich Schimpf, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Herzfrequenzvariabilität bei diastolischer Dysfunktion bzw. diastolischer Herzinsuffizienz“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

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