

Aus dem Institut für Vegetative Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss akuter und chronischer Ischämie des Herzens auf die Parameter
der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz und der Herzfrequenzvariabilität

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Frisch, geb. Bitsch

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Mrowka
 2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Schäfer
 3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Heusser

Datum der Promotion: 04.07.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Hintergrund der Studie	5
1.1.1	T-Wellen-Alternanz.....	5
1.1.2	Herzfrequenzvariabilität.....	8
1.2	Physiologie und Pathophysiologie.....	10
1.2.1	Pathomechanismen der T-Wellen-Alternanz.....	10
1.2.2	Herzfrequenzvariabilität.....	12
1.3	Herleitung der Fragenstellung.....	17
2	Methoden	20
2.1	Probanden und Untersuchungsmethoden zur Studie	20
2.1.1	Patientenstruktur im Modell einer chronischen Ischämie (vor und nach PTCA).....	20
2.1.2	Vorbereitung und Ablauf der Messungen vor und nach PTCA.....	22
2.1.3	Patientenstruktur im Modell einer akuten Ischämie (Dipyridamol-Stressechokardiographie).....	23
2.1.4	Vorbereitung und Ablauf der stressechokardiographischen Untersuchung.....	25
2.2	EKG-Messtechnik.....	26
2.3	Atemsignal.....	27
2.4	Datenverarbeitung.....	28
2.4.1	Die Aufbereitung der Daten: Filterung, R-Zackenerkennung, Erstellung neuer Zeitreihen für die Berechnung der T-Wellen-Alternanz.....	28
2.4.2	Berechnung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz	30
2.4.3	Berechnung der Herzfrequenzvariabilität.....	32
2.5	Statistische Analyse	33
3	Ergebnisse	36
3.1	Alternanzparameter.....	36
3.2	T-Wellen-Alternanz im Modell der chronischen Ischämie (PTCA-Patienten).....	37

3.3	Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Modell der chronischen Ischämie.....	40
3.4	T-Wellen-Alternanz im Modell der akuten Ischämie während der Stressechokardiographie	47
3.5	Auswertung der Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Modell der akuten Ischämie während der Stressechokardiographie	50
4	Diskussion	54
4.1	Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie.....	54
4.2	Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz während der stressechokardiographischen Untersuchung.....	58
4.3	Herzfrequenzvariabilität nach Beseitigung einer chronischen Ischämie.....	60
4.4	Herzfrequenzvariabilität während Stressechokardiographie mit Dipyridamol.....	62
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	68
7	Anhang.....	80
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	80
7.2	Danksagung	82
7.3	Publikation zum Thema.....	83
7.4	Lebenslauf	84
7.5	Erklärung	85

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

1.1.1 T-Wellen-Alternanz

Nach Hochrechnungen aus dem MONICA-Register Augsburg wird in Deutschland etwa 130 000-mal jährlich die Diagnose „Plötzlicher Herztod“ gestellt.¹ Das entspricht einem Anteil von 10% - 20% an der Gesamtmortalität der deutschen Bevölkerung.²

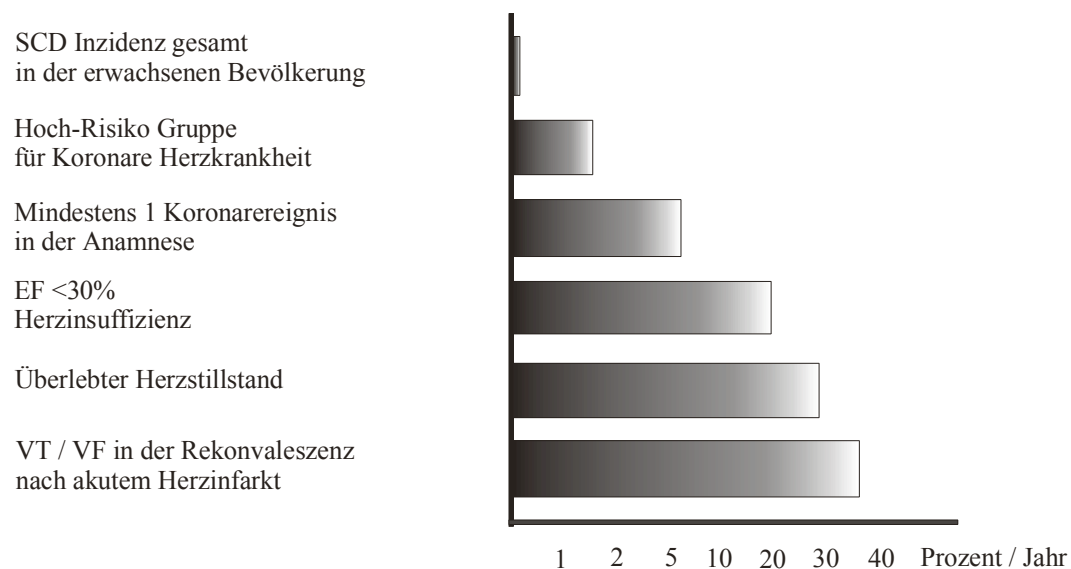


Abbildung 1: Das Diagramm zeigt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes in der erwachsenen Bevölkerung und in ausgewählten Untergruppen der Bevölkerung in den USA 1992 nach Myerburg *et al.*³

Die dominierende Krankheitsursache für den plötzlichen Herztod im Erwachsenenalter ist mit über 90% die koronare Herzkrankheit (KHK), wobei mehr als 2/3 der Fälle einen abgeheilten Myokardinfarkt in der Anamnese aufweisen.⁴ Auch in der Ära von Thrombolysetherapie, Revaskularisation, Betablockern und ACE-Hemmern haben Patienten nach primär überlebtem Myokardinfarkt in den ersten beiden Jahren ein um 5% bis 9% erhöhtes Risiko, an einem plötzlichen, Arrhythmie-bedingten Herztod zu versterben (Daten aus CAMIAT-, SAVE-, EMIAT-, AIRE-Studie).^{5,6,7,8,9} Weitere 20% der Fälle, die am plötzlichen Herztod versterben, rekrutieren sich aus Patienten mit Herzinsuffizienz, valvulären und kongenitalen

Herzerkrankungen, Patienten mit Long-QT-Syndrom, sowie aus Patienten mit elektrischen Instabilitäten, ausgelöst durch neurohumorale Faktoren.

Dabei ist die Prävention durch die bisher nicht hinreichende Identifizierung von Hochrisikopatienten limitiert. In den vergangenen 15 bis 20 Jahren wurden verstärkt „Risikomarker“ (zum Beispiel: Messungen der QT-Dispersion, ventrikuläre Spätpotentiale, Baroreflexsensitivität) sowohl auf zellulärer als auch auf Organebene, im Tiermodell^{10,11} sowie in klinischen Studien untersucht.^{12,13,14,15}

Das Spektrum invasiver Techniken zur Risikostratifizierung umfasst neben der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU)¹⁶ die Herzkatheteruntersuchung. Diese Methoden werden durch nicht-invasive Diagnostik ergänzt. Dazu gehören das klinische Risikoprofil, die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion¹³, das Ruhe-EKG, das Belastungs-EKG¹⁷, das hochverstärkte EKG¹⁸, das Langzeit-EKG sowie die Messung der autonomen Aktivität¹⁹.

Mit der nicht-invasiv messbaren T-Wellen-Alternanz im Mikrovoltbereich (MTWA) steht ein Parameter zur Erfassung von Repolarisationsstörungen im Ventrikel zur Verfügung, dessen Nachweis mit einer erhöhten Inzidenz ventrikulärer Tachyarrhythmien assoziiert ist.^{16,22,17}

Die sogenannte „Makrovolt“-Alternanz (siehe Abbildung 2), also mit dem bloßen Auge erkennbare Schlag-zu-Schlag-Änderung von Amplitude, Weite oder Richtung unterschiedlicher EKG-Anteile, wurde bereits 1909 vom deutschen Kardiologen Hering beschrieben.²³

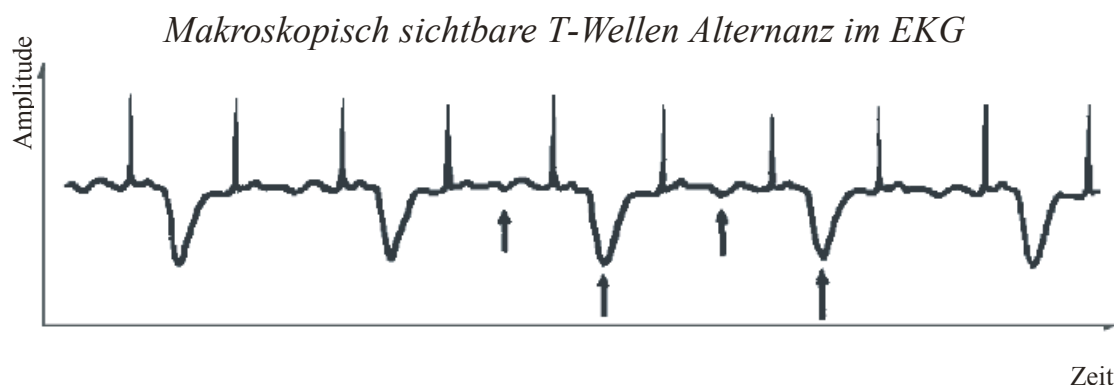


Abbildung 2: Ein Beispiel für makroskopische T-Wellen-Alternanz im EKG (Pfeile weisen auf die T-Welle mit alternierender Größenänderung hin). Modifiziert nach Sochanski *et al.*²⁵

Kalter stellte 1948 erstmals einen Zusammenhang zwischen diesem elektrischen Phänomen und einer hohen Mortalität von 65% pro Jahr der betroffenen Patienten fest.²⁴

Makroskopische Alternanz im klinischen Alltag stellt ein sehr seltenes Ereignis dar. Die Forschung auf dem Gebiet der T-Wellen-Alternanz (TWA) bekam neue Impulse als es Adam und Cohen 1981 gelang „Mikrovolt“-Alternanz tierexperimentell nachzuweisen.²⁶ Dabei erfolgte die elektronische Datenaufzeichnung und –verarbeitung mittels Computer.

Ein breites klinisches Interesse erfuhr das Phänomen erstmals als Folge einer 1994 von Rosenbaum und Mitarbeitern publizierten Studie. Die Autoren beobachteten bei 83 Patienten, dass die Auslösbarkeit von anhaltenden Kammertachykardien und –flimmern während einer EPU mit Parametern der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz korreliert war. Dieses Ergebnis war unabhängig von der zugrunde liegenden Herzkrankheit, und auch davon, ob zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antiarrhythmische Therapie bestand oder nicht. Wurden die Patienten über 20 Monate nachverfolgt, so lag die Arrhythmiefreiheit bei 94% der Patienten ohne nachweisbare Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz gegenüber 32% bei Patienten mit positivem Befund für Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz.¹⁶

Darüber hinaus wurde eine Methode entwickelt, Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nicht-invasiv mittels Ergometrie an Patienten zu messen. Die Patienten werden dazu auf einem speziell entwickelten Fahrradergometer submaximal belastet, so dass ihre Herzfrequenz Werte um 100 Schläge pro Minute erreicht.¹⁷ Die Alternanzparameter werden aus Messreihen des EKGs von 5 Minuten Länge vor der Ergometrie sowie nach Erreichen der Zielfrequenz berechnet. Studien zeigen eine gute Konkordanz zwischen der invasiven (atriales Pacing bei EPU) und der nicht-invasiven Methode (Ergometrie) zur Alternanz-Bestimmung.²⁷ Sowohl invasive als auch nichtinvasive Verfahren zur Messung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz haben Nachteile. Einschränkungen der EPU-Technik liegen in der Invasivität und dem großen personellen, finanziellen und zeitlichen Aufwand. Die spezielle Fahrradergometrie hat dagegen den Nachteil, dass eine Voraussetzung für den Einsatz der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz die körperliche Belastbarkeit des Patienten ist. Gerade diese Voraussetzung ist für Risikopatienten nach einem akuten Herzinfarkt, mit instabiler Angina pectoris oder Atemwegserkrankungen und NYHA IV, neurologischen Erkrankungen, sowie Patienten mit Einschränkungen des Bewegungsapparates nicht immer vorhanden.

1.1.2 Herzfrequenzvariabilität

Die klinische Relevanz der Herzfrequenzvariabilität (HRV) wurde erstmals 1965 von Hon und Lee²⁸ gezeigt, die bei Föten Alterationen der Schlagintervalle beobachteten noch bevor es zu Änderungen der Herzfrequenz selbst kam. In den 70er Jahren fokussierten Autoren ihr Augenmerk auf die Analyse der physiologischen Rhythmen, die einen wesentlichen Teil der Herzfrequenzschwankungen verursachen.^{29,30} Akselrod und Mitarbeiter beschrieben 1981 mittels Spektralanalyse drei wesentliche Komponenten der Herzfrequenzvariabilität (nieder-, mittel- und hochfrequent) und ordneten sie den physiologischen Regulationssystemen von Kreislauf (Renin-Angiotensin-System, Barorezeptorreflex) und Atmung zu. Diese Interpretation wurde nicht in allen Teilen bestätigt. Die Spektralanalyse hat sich jedoch als Mittel der Wahl für die quantitative Beurteilung rhythmischer (vegetativ bedingter) Komponenten der Herzfrequenzvariabilität durchgesetzt.³¹

In den letzten 30 Jahren wurde in vielen Arbeiten auf eine signifikante Beziehung zwischen der Aktivität des vegetativen Nervensystems und kardiovaskulärer Sterblichkeit, inklusive dem plötzlichen Herztod hingewiesen.^{32,33}

Wolf und Mitarbeiter beschrieben erstmals 1978 einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität und einer erhöhten Sterblichkeit nach Herzinfarkt.³⁴ Der Befund einer chronischen Sympathikusaktivierung bei Patienten mit Herzerkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit und Kardiomyopathien war eine der Motivationen für die Anwendung der medikamentösen Beta-Blockade in den 80-er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Behandlung dieser Patientengruppe mit Beta-Blockern korrelierte in großen klinischen Studien (GMT, HINT, MERIT-HF) mit einem signifikant verlängerten Überleben.^{35,36,37}

Eine Reihe von Studien zeigten, dass Parameter der Herzfrequenzvariabilität zuverlässige, unabhängige Prädiktoren für die Mortalität nach einem akuten Herzinfarkt darstellen und damit von Bedeutung für die klinische Prognose von Patienten sein können. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von malignen Arrhythmien war hier mit einem erhöhten Tonus des Sympathikus beziehungsweise einer reduzierten vagalen Aktivität verbunden.^{38,13} Ähnliche Befunde ergaben sich aus der Analyse des Frankfurter Postinfarktregisters und der ATRAMI-Studie.^{39,40} Auch hier hatten Patienten mit einer stark reduzierten Herzfrequenzvariabilität das höchste Mortalitätsrisiko. In einem anderen großen Patientenkollektiv war nach statistischer Korrektur

für Alter, Geschlecht und Infarkt das Risiko für den plötzlichen Herztod immer noch 2,6-fach erhöht, wenn eine verminderte Herzfrequenzvariabilität vorlag.⁴¹

Vegetative Herzansteuerung und Herzfrequenzvariabilität

Hinweise auf die Aktivierung der beiden Komponenten des vegetativen Nervensystems kann man aus der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität erhalten. Es ist bekannt, dass der Parasympathikus hoch- (etwa $> 0,15$ Hz) sowie niederfrequente Komponenten der Herzfrequenzvariabilität ($< 0,15$ Hz) beeinflusst, während Änderungen des Sympathikotonus nur den niederfrequenten Anteil der Herzfrequenzvariabilität beeinflussen. Das Zusammenspiel von sympathischem und vagalem Tonus bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist nicht vollständig bekannt. Nicht-invasive Untersuchungen wie die Analyse der Herzfrequenzvariabilität können hier hilfreich sein. Diese Methode ermöglicht unter definierten Bedingungen Aussagen zur vegetativen Ansteuerung des Herzens.¹⁹ Die „sympathovagale Balance“, ein Parameter, der sich aus dem mathematischen Verhältnis von nieder- zu hochfrequenter Komponente der Herzfrequenzvariabilität ergibt, zeigt relative Veränderungen von sympathischer und parasympathischer Aktivität zum Herzen an.¹⁹ So wurde gezeigt, dass dieser Parameter während körperlicher Belastung, mentalem Stress oder auch während des Aufrichtens aus der horizontalen Position (Orthostase), welche mit einem erhöhten Sympathikotonus verbunden sind, signifikant größer wird.⁴²

Das Konzept der Beurteilung der vegetativen Herzansteuerung mittels Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität beruht auch auf der Beobachtung systematischer Änderungen spektraler Parameter während vollständiger oder partieller vegetativer Blockade. So ist die Herzfrequenzvariabilität zum Beispiel nach Herztransplantation aufgehoben.⁴³ Selektive sympathische oder parasympathische Stimulation führt zur Akzentuierung niederbeziehungsweise nieder- und hochfrequenter Frequenzbereiche der Herzfrequenzvariabilität.⁴²

1.2 Physiologie und Pathophysiologie

1.2.1 Pathomechanismen der T-Wellen-Alternanz

Seit ungefähr einem Jahrhundert wird die T-Wellen-Alternanz (TWA) mit einer erhöhten Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien in Verbindung gebracht. Sie wird zunehmend im Kontext einer Risikostratifizierung von Patienten diskutiert. Durch Abklärung der Entstehungsmechanismen dieses EKG-Phänomens erhofft man sich neue Ansätze für die Entwicklung einer kausalen Therapie von malignen Arrhythmien, da bisher lediglich die Implantation eines Defibrillators bei Hochrisikopatienten als Protektion für ein solches Ereignis zu Verfügung steht.⁴⁴ Mehrere Faktoren spielen bei der Entstehung der T-Wellen-Alternanz zusammen. Dazu gehören Ionenströme des sarkoplasmatischen Retikulums⁴⁵, alternierende Aktionspotentialdauer⁴⁶, der intrazelluläre Calcium-Zyklus⁴⁷, zeitliche und räumliche elektrische Heterogenität und Leitungs- und / oder Repolarisationsalternanz²². Einige dieser Faktoren überschneiden sich, andere konkurrieren. T-Wellen-Alternanz wird insgesamt als Phänomen aufgefasst, welches mit verstärkter elektrischer Instabilität assoziiert ist.

Experimentell lassen sich am gesunden Herzmuskel bei hohen Stimulationsfrequenzen von Schlag zu Schlag oszillierende, über das Herz aber synchronisierte Repolarisationsveränderungen induzieren, die man als „konkordante“ Alternanz beschreibt. Wird die Herzfrequenz weiter gesteigert, so läßt sich eine zunehmende Desynchronisation der myokardialen Repolarisation beobachten, die als sogenannte „diskordante“ Alternanz bezeichnet wird und mit entsprechend hohen Repolarisationsgradienten und einem erhöhten Risiko für das Auftreten polymorpher Arrhythmien einhergeht.^{22,48} Unter pathophysiologischen Bedingungen, wie zum Beispiel Ischämie, treten beide Alternanz-Formen bereits bei deutlich niedrigeren Herzfrequenzen als im gesunden Herzen auf.⁴⁹

Intra- und extrazelluläre Messungen zeigen bei akuter Myokardischämie, dass bereits kurzzeitig nach einem Koronargefäßverschluß regelhaft alternierende Veränderungen von Morphologie und Dauer der zellulären Aktionspotentiale auftreten können.⁵⁰ Das Ausmaß ist unterschiedlich, jedoch gilt als sehr wahrscheinlich, dass solche Veränderungen vor allem auf eine gestörte intrazelluläre Calcium-Homöostase zurückzuführen sind. Bei ausgeprägten Formen einer zellulären Alternanz kann lokal die zelluläre Refraktärzeit die ventrikuläre Zykluslänge überschreiten, wodurch sich Inseln mit partieller oder vollständiger Refraktärität bilden und

letztlich zu einer von Schlag zu Schlag alternierenden Erregung der entsprechenden Myokardzellen führen können. Smith und Cohen konnten zeigen, dass solche inhomogen repolarisierenden Myokardstrukturen einen im Oberflächen-EKG sichtbaren, häufiger aber noch, subtiler ausgeprägte und mit den Augen kaum erkennbare Alternansphänomene (Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz) verursachen.⁵¹ In jedem Falle scheint eine ischämiebedingte Alternanz kausal mit regionalen Inhomogenitäten der myokardialen Repolarisation und Fragmentierungen der Erregungsfront verbunden zu sein.²¹ Dies begünstigt das Auftreten polymorpher ventrikulärer Tachyarrhythmien, insbesondere auch, wenn zusätzliche strukturelle Leitungsbarrieren vorliegen, wie dies im infarzierten oder hypertrophierten Myokard häufig der Fall ist.⁵²

Elektrische Alternanzphänomene wurden auch beim Long-QT3-Syndrom berichtet. Sie zeigen, dass hier eine Steigerung der Herzfrequenz mit einer alternierenden Aktionspotentialdauer insbesondere in den zwischen Endo- und Epikard gelegenen M-Zellen verbunden ist, die bis hin zur Umkehr der transmuralen Repolarisationsgradienten und zur T-Wellen-Inversion im Oberflächen-EKG führen kann.⁵³ Als ursächlich wurde auch hier in erster Linie eine Störung der zellulären Calcium-Homöostase angenommen. Es wurde im intakten Langendorff-Herzmodell von Kaninchen, im Keilschnittmodell und in einzelnen myokardialen Zellen gezeigt, dass die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz die EKG-Manifestation einer alternierenden Repolarisation und nicht einer alternierenden Überleitung ist.⁵⁴ Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz kann durch einen alternierenden Calcium-Strom infolge Applikation einer 1 nmol Ryanodine-Lösung (partielle Inhibition der RyR₂-Calcium-Kanäle des sarkoplasmatischen Retikulums) begünstigt werden, während eine 1 µmol Ryanodin-Lösung (vollständige Inhibition der RyR₂-Calcium-Kanäle) Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz unterdrückt. Die veränderte Funktion der RyR₂-Calcium-Kanäle führt offensichtlich zu alternierender Calcium-Freisetzung und alternierenden elektrischen Phänomenen am Myokard.⁵⁵ In den Untersuchungen von Bao und Mitarbeitern wurde Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz oberhalb einer individuell schwankenden Herzfrequenz provoziert.⁵⁴ Als wahrscheinlichstes Korrelat wurde dafür die ungenügende Erholungszeit für den intrazellulären Calcium-Zyklus angesehen. Ischämie führt zu einem geringeren ATP-Gehalt der kardialen Myozyten und beeinträchtigt Enzyme des RyR₂-Kanals. Daher können die Myozyten das, aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzte, intrazelluläre Calcium nicht mehr in ausreichendem Umfang entfernen. Die relative Überladung des Zytoplasmas mit Calcium-Ionen limitiert die Erholung der Calcium-Ströme, woraus eine systolische Calcium-Alternation und Repolarisations-Alternanz folgt. Aus den Arbeiten von Bao und Mitarbeitern folgt, dass unter ischämischen Bedingungen Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz von der Funktion

der RyR₂-Kanäle, der Calcium-Konzentration im sarkoplasmatischen Retikulum und der intrazellulären Calcium-Verwertung abhängen.

Auch spannungsabhängige Kalium-Kanäle könnten unter ischämischen Bedingungen eine wichtige Rolle bei der Auslösung von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz spielen. Die veränderte Sensitivität der Kalium-Kanal-Aktivierung zwischen Epikard- und Endokardzellen könnte auf zellulärer Ebene ebenfalls Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz auslösen. Dabei ist die unzureichende ATP-Bereitstellung von Bedeutung.^{45,56}

In Studien aus den Jahren 2000 und 2003 wird zusätzlich die Hysterese der Alternanz, das heißt ein Fortdauern der Alternanz nach Wegfall ihrer Ursache diskutiert. Bei EPU-Bedingungen wurde Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz in grösserem Ausmass während der Phase des dezelerierten Pacings, nicht dagegen während der Phase des akzelerierten Pacings nachgewiesen.⁵⁷ Diese Hysterese der Alternanz wird als eine intrinsische Eigenschaft der kardialen Myozyten diskutiert, die direkt mit dem Mechanismus für die Repolarisations-Alternanz in Verbindung steht und auftritt, wenn die Herzfrequenz den kritischen Punkt übersteigt, bis zu welchem der Calcium-Zyklus intrazellulär effektiv bewältigt werden kann.⁵⁸ Die Hysterese konnte in der Studie von Bao und Mitarbeitern durch eine 0,2 mmol extrazelluläre Calcium-Konzentration und einen selektiven Kalium-Kanalblocker für I_{TO} unterdrückt werden. Oberhalb einer kritischen Herzfrequenz blieb die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz aber trotz dieser Manipulationen bestehen.⁵⁴

Zusammenfassend kann man sagen, dass die T-Wellen-Alternanz im wesentlichen als EKG-Manifestation von Repolarisations-Alternanz betrachtet werden kann. Die zelluläre Basis dieses Phänomens beruht vor allem auf Störungen des intrazellulären Calcium-Zyklus.

1.2.2 Herzfrequenzvariabilität

Unter dem Phänomen der Herzfrequenzvariabilität werden Änderungen des Intervalls zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen, beziehungsweise Änderungen der instantanen Herzfrequenz verstanden.

Die kardiale Autonomie wird durch verschiedene Schrittmachergewebe des Herzens sichergestellt. Die Einstellung einer den Erfordernissen angepassten Herzfrequenz erfolgt durch das vegetative Nervensystem.⁵⁹ Mittlere Aktionspotential-Folge als auch die den vegetativen

Nerven typische Modulation dieser Aktionspotential-Folgen beeinflussen die Herzfrequenz im Sinne eines mittleren Wertes sowie der Herzfrequenzvariabilität. Die Herzfrequenz ist eine wichtige Stellgröße in verschiedenen physiologischen Regulationsystemen. Es ist dagegen nicht klar, ob auch die Herzfrequenzvariabilität in gleichem Maße reguliert wird. Sie reagiert jedoch sensitiv auf Änderungen physiologischer Zustände (Wachen - Schlaf, Ruhe - körperliche oder psychische Belastung, Alter, Tageszeit) als auch auf krankhafte Veränderungen von ZNS, peripheren Nerven und des Herzens selbst.⁶⁰

Der parasympathische Einfluss auf die Herzfrequenz ist über die Freisetzung von Acetylcholin auf Vorhofebene vermittelt, welches über die muskarinischen Rezeptoren seine Wirkung entfaltet. Acetylcholin führt über die Spaltung eines GTP-bindenden-G_s-Proteins in seine Untereinheiten direkt zu einer Konfigurationsänderung der Acetylcholin-sensitiven Kalium-Kanäle und so zu einem Anstieg der Membranleitfähigkeit für Kalium.⁶¹ Daneben werden indirekte Effekte über die Aktivierung eines G_i-Proteins ausgeübt, welches zu einer Hemmung der Adenylatcyclase und damit zu einer geringeren cAMP-abhängigen Proteinkinaseaktivität führt. In der weiteren Folge kommt es zu einer verminderten Phosphorylierung von Calcium-Kanälen und damit zu einem reduzierten Calcium-Einstrom in die Zellen.⁶² Zusätzlich scheint Acetylcholin die, durch Hyperpolarisation der Membran aktivierten, unselektiven Kationen-Ströme zu inhibieren, die eine Rolle bei der Entstehung der Schrittmacherfunktion von kardialen Zellen spielen.⁶³ Unter Ruhebedingungen dominiert der parasympathische Einfluss und die Herzfrequenz wird hauptsächlich vagal moduliert.⁶⁴

Der sympathische Einfluss auf die Herzfrequenz ist durch die tonische und phasische Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin am gesamten Herzen vermittelt. Die Aktivierung von Beta-adrenergen Rezeptoren führt via cAMP zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit der Calcium-Kanäle vom L-Typ⁶⁵ und einer Zunahme der Schrittmacher-Ströme⁶³.

Vagus und Sympathikus sind nicht gleichermaßen in der Lage, die rhythmische Modulation ihrer Aktionspotentialfolge auf die Sinusknotenzellen zu übertragen. Da die Zellen des Sinusknoten reich an Acetylcholinesterase sind, ist die Wirkung von vagalen Impulsen sehr kurz und die Übertragungsfrequenzen können relativ hoch sein.^{59,19,66} Die obere Grenzfrequenz für die sympathische Übertragung ist dagegen niedriger und liegt beim Menschen bei etwa 0,1 Hz.⁶⁰ Diese physiologischen Sachverhalte stimmen recht gut mit pharmakologischen Studien überein, die einen Einfluss des Sympathikus auf den niederfrequenten Bereich und des Vagus auf das gesamte Frequenzspektrum der Herzfrequenzvariabilität beschreiben.¹⁹

Die in der Variabilität der Herzfrequenz enthaltenen vegetativen Rhythmen können verschiedenen physiologischen Regulationssystemen zugeordnet werden. Dabei üben zentrale (HerzKreislauf- und Atmungszentrum im Hirnstamm) und periphere Oszillatoren (arterielle Blutdruckregulation, Dehnungsreflexe der Lunge) einen modulierenden Einfluss in Form von rhythmischen Fluktuationen auf die Entladung der vegetativen Nervenfasern aus und manifestieren sich als unterschiedliche Rhythmen innerhalb der Herzfrequenzvariabilität. Diese können mittels Spektralanalyse sichtbar gemacht werden.⁴² Die Spektralanalyse der Zeitreihe der Herzfrequenz kann mittels verschiedener mathematischer Verfahren, wie zum Beispiel der schnellen Fouriertransformation, durchgeführt werden.¹⁹ Im Ergebnis dieser Analyse erhält man ein Amplituden- oder Leistungsspektrum, welches die quantitative Beurteilung der Ausprägung der verschiedenen rhythmischen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität gestattet.

In der Herzfrequenzvariabilität findet man eine mit dem Wechsel von Inspiration und Expiration korrelierte hochfrequente Komponente, die respiratorische Sinusarrhythmie.⁶⁷ Sie entsteht möglicherweise im kardiorespiratorischen Netzwerk der Medulla oblongata. Neurophysiologische Untersuchungen kardiorespiratorischer Neurone im Hirnstamm unterstützen diese Annahme einer Rhythmogenese und rhythmischen Interaktion im neuronalen Netzwerk des Hirnstamms, deren Ergebnis die Modulation der motorischen und vegetativen Ausgänge zur Atemmuskulatur beziehungsweise zum Herz ist, die vorrangig vagal vermittelt wird.⁶⁸ Aber auch mechanische oder reflektorische Afferenzen von Dehnungsrezeptoren der Lunge tragen zu diesem Effekt bei.^{69,70}

Reflektorische Einflüsse auf die Herzfrequenz über Pressorezeptoren der großen Gefäße, die atmungssynchrone Blutdruckschwankungen messen und für die atmungssynchrone Änderungen der Empfindlichkeit bekannt sind, werden diskutiert.⁷⁰ Es gibt zudem auch Hinweise für eine direkte mechanische Reizung des Sinusknotens im Ergebnis der atmungssynchronen Änderungen des venösen Rückflusses.⁷¹

Der Vagus vermittelt ganz überwiegend die hochfrequente Komponente (HF) der Herzfrequenzvariabilität im Bereich von 0,15 – 2,0Hz. Diese Aussage wird, wie schon erwähnt, durch klinische, experimentelle beziehungsweise pharmakologische Untersuchungen, zum Beispiel mittels elektrischer Vagusstimulation, muskariner Rezeptorblockade oder Vagotomie, unterstützt.^{42,31,72}

Die Niederfrequenzkomponente (LF, 0,04 - 0,15Hz) ist inhomogener in Bezug auf den physiologischen Hintergrund. Eine weitere Differenzierung der Frequenzen unterhalb von

0,15Hz ist darüber hinaus für verschiedenen Fragestellungen möglich.¹⁹ Niederfrequente Rhythmen sind zudem in der Regel weniger gut ausgeprägt und im Experiment oder unter klinischen Bedingungen weniger gut reproduzierbar.^{73,74} Als Entstehungsmechanismus der 0,1-Hz-Rhythmen, einer der wesentlichen Komponenten dieses Frequenzbereiches, wird sowohl ein zentral generierter Rhythmus in der Medulla oblongata als auch eine Eigenschwingung des Barorezeptor-Reflexkreises angesehen.⁷⁵ Frequenzkomponenten, die deutlich unterhalb von 0,1Hz liegen werden mit rhythmischen Änderungen des peripheren Widerstandes im Dienste der Thermoregulation in Verbindung gebracht.¹⁹ Auf der Grundlage von pharmakologischen und physiologischen Experimenten werden niederfrequente Fluktuationen in zahlreichen Publikationen als Marker der sympathischen Aktivität angesehen.^{42,76} Untersuchungen anderer Autoren und Überlegungen auf Grundlage der Übertragungseigenschaften von Vagus und Sympathikus sprechen jedoch für einen Einfluss beider Anteile des Vegetativums auf die niederfrequente Komponente der Herzfrequenzvariabilität.^{31,72}

Eine Reihe experimenteller Befunde begründete die Einführung eines Parameters, nämlich der „sympathovagalen Balance“, der Änderungen der Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivierung anzeigt, nicht aber Auskunft über die Stärke der beiden Komponenten gibt. Er wird als Quotient aus nieder- und hochfrequenter Leistung im Spektrum der Herzfrequenzvariabilität berechnet. Es wurde unter anderem gezeigt, dass es nach Atropingabe zur Reduktion von LF und HF kommt, wobei die atmungsassoziierte Komponente stärker betroffen ist.⁷² Pharmakologische Blockade der sympathischen Übertragung (Beta-Blockade), Stellatotomie und vollständige sympathische postganglionäre Insuffizienz vermindert dagegen beim Menschen und Hunden Herzfrequenzfluktuationen im Bereich 0,1 Hz und darunter.^{75,77} Passives oder aktives Aufrichten aus der Horizontal- in die Vertikalposition wurde in einigen Studien als Modell für eine sympathische Aktivierung verwendet. In diesen Studien nahm die 0,1-Hz-Komponente beim Aufrichten stark zu, während atmungsassoziierte Anteile kleiner wurden.^{75,76,78}

Die Mehrzahl der Studien unterstützen die Annahme, dass niederfrequente Fluktuationen der Herzfrequenz sowohl sympathisch als auch parasympathisch vermittelt werden, hochfrequente aber überwiegend parasympathischen Einflüssen unterliegen. Es gibt ebenfalls Hinweise darauf, dass das Verhältnis von nieder- zu hochfrequenter Leistung im Herzfrequenzspektrum als Marker für die vegetative Ansteuerung des Herzens im Sinne der „sympathovagalen Balance“ benutzt werden kann.^{75,76}

Herzfrequenzvariabilitätsparameter wurden in einer Reihe von Studien als Marker für die Prognose von Patienten mit Herzerkrankungen identifiziert.^{38,41,79,80} Die Beziehung zwischen Herzfrequenzvariabilität und der Prognose von arrhythmogener und kardiovaskulärer Mortalität wird durch Studien unterlegt, die eine zeitliche Zuordnung von Änderungen der Herzfrequenzvariabilität und ischämischen Ereignissen beschreiben. Die hochfrequente Komponente der Herzfrequenzvariabilität, die überwiegend vagal vermittelt ist, verminderte sich vor dem ischämischen Ereignis beziehungsweise Koronarspasmus in Studien von Kop und Mitarbeitern und Lanca und Mitarbeitern.^{81,82} Die ATRAMI-Studie zeigt ebenfalls einen hohen prädiktiven Wert der hochfrequenten Komponente der Herzfrequenzvariabilität für Patienten nach Myokardinfarkt.⁴⁰ Tierexperimente und Untersuchungen am Menschen demonstrieren weiterhin, dass reduzierte Herzfrequenzvariabilität bei Koronarstenose ohne klinische Symptome mit einer schnelleren Entwicklung der Stenosierung einher geht.⁸³ Pathophysiologische Mechanismen, die der Beziehung von Herzfrequenzvariabilität und Prognose zugrunde liegen, sind nicht vollständig bekannt. Im Mittelpunkt verschiedener Hypothesen steht die Aktivität des vegetativen Nervensystems, welches offensichtlich für die Auslösung letaler Rhythmusstörungen eine wichtige Rolle spielt.^{33,84} Es ist ebenso nicht klar, ob die Änderungen in der Herzfrequenzvariabilität (und damit vegetativen Aktivität) Folge oder Ursache der Herzerkrankungen sind. Möglicherweise sind es beidseitige Beeinflussungen von Herz und Herznervation. Es gibt zum Beispiel Hinweise dafür, dass das vegetative Nervensystem die Koronarsklerose über verschiedene Wege befördern kann.^{85,86,87} Andererseits kann über kardiale Reflexe sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivierung ausgelöst werden.^{88,89}

Akute Ischämie während eines Koronarverschlusses im Rahmen einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) geht nicht zwangsweise mit Änderungen der Herzfrequenzvariabilität einher. Treten sie auf, sind sie zudem nicht einheitlich. Nur in 40% der Untersuchungen kommt es einer Beteiligung der Herzfrequenzvariabilität, wobei sowohl Erhöhungen als auch Verminderungen beobachtet wurden.⁹⁰ Möglicherweise sind diese Reaktionen auf differentielle Aktivierung kardialer sympathischer und vagaler Afferenzen in Abhängigkeit von Gefäß und Schweregrad zurückzuführen.⁹¹ Unabhängig davon gibt es wahrscheinlich auch Zeit-korrelierte Aktivierungen von Vagus und Sympathikus. Bonnemeier und Mitarbeiter beschreiben eine relativ stärkere Ausprägung von sympathischen Markern der Herzfrequenzvariabilität unmittelbar nach Therapie von Herzinfarkten mittels PTCA, und eine vagale Dominanz im weiteren Verlauf.⁹²

Bei der Zusammenfassung der Literatur ergibt sich, dass die Herzfrequenzvariabilität einen prognostischen Wert für kardiale Ereignisse hat. Dies beruht möglicherweise auf der Beziehung der verschiedenen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität zum Aktivierungszustand der vegetativen Teilsysteme. Kardiale Ischämie und vegetatives Nervensystem sowie deren Interaktion sind wichtige Komponenten des pathophysiologischen Geschehens.

1.3 Herleitung der Fragenstellung

Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz

Die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz wird als prädiktiver Parameter für das Auftreten von malignen Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod angesehen. Rosenbaum und Mitarbeiter zeigten, dass Patienten, bei denen Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz bei stimulierter Herzfrequenz in der elektrophysiologischen Untersuchung auftrat, lediglich eine Arrhythmiefreiheit von 32% innerhalb der nächsten 20 Monate gegenüber 94% beim Alternanz-negativen Patientenkollektiv aufweisen.¹⁶ Untersuchungen weisen auf eine starke Abhängigkeit des Auftretens von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz von der Herzfrequenz hin.^{27,93,94} Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nimmt bei Herzfrequenzen um 100 Schlägen/Minute stark zu. Die Erhöhung der Herzfrequenz bis in diesen Bereich wird als Voraussetzung dafür angesehen, zuverlässige Aussagen zur Alternanz und Prognose treffen zu können. Beobachtungen verschiedener Autoren zeigen aber auch, dass bei Gesunden unter Sub- und Maximalbelastung Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz auftritt.^{95,96,97,98}

Aus dem Literaturüberblick wird ersichtlich, dass die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz ein Ausdruck von Repolarisierungsstörungen ist, die durch unzureichende Versorgung des Herzens mit Sauerstoff zustande kommen.^{99,45,100,101} Wenn die Sauerstoffversorgung für die Ausbildung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz von entscheidender Bedeutung ist, sollte eine mangelnde Sauerstoffversorgung auch in Ruhe, ohne Herzfrequenzsteigerung, Alternanz auslösen.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Studie die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz in zwei unabhängigen klinischen Modellen untersucht.

Im Modell einer chronischen Ischämie wurden Patienten mit einer interventionsbedürftigen, klinisch relevanten Stenose eines Herzkranzgefäßes vor und nach Beseitigung der Stenose mittels Herzkatheters untersucht.

Es sollte überprüft werden, ob die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nach der Intervention, das heißt nach Beseitigung des chronischen Sauerstoffmangels in dem umschriebenen Gewebeareal, abnimmt.

In einem weiteren Modell einer akuten Ischämie wurde bei einem Patientenkollektiv mit gesicherter koronarer Herzkrankheit mittels Dipyridamol-Stressechokardiographie kontrolliert Ischämie erzeugt und der Effekt auf die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz untersucht. Dipyridamol ist ein selektiver Blocker des Adenosintransporters und fungiert als rein arteriolärer Dilator.^{102,103,104,105} Es senkt den Koronarwiderstand in den normal durchbluteten epikardialen Gewebeabschnitten. Es steigert aber nicht die Durchblutung der von der Ischämie besonders betroffenen Endokard-nahen Areale, wo die Koronarreserve bereits erschöpft ist. Entsprechend dem Stromverteilungsgesetz nimmt vielmehr der Kollateralfluss in den geschädigten Gebieten ab, denn Flüsse verhalten sich an Verzweigungen umgekehrt proportional zu den Teilwiderständen. Dipyridamol verstärkt somit die Ischämie eines Areals bei vernachlässigbarer direkter Wirkung auf die Herzfrequenz.^{103,104,105,106}

Die Hypothese war hier, dass es unter akuter Verstärkung der Ischämie zu einem Frequenz-unabhängigen Auftreten beziehungsweise einer Verstärkung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz kommt.

Herzfrequenzvariabilität

Körperlicher und mentaler Stress geht mit einer Verstärkung des Sympathikustonus und Vergrößerung des Parameters „sympathovagale Balance“ einher.^{42,107} Auch Patienten mit Herzerkrankungen haben oft einen erhöhten Sympathikustonus. Kardiale Ischämie kann einen Stressor darstellen, der zur Erhöhung des Sympathikustonus führt.¹⁰⁸ Beseitigung des Stressors sollte zu einer Restoration des vagalen Einflusses und Rückgang des Sympathikustonus führen.¹⁰⁹

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie sich Parameter der Herzfrequenzvariabilität einschließlich der „sympathovagalen Balance“ in den Modellen der chronischen und akuten Ischämie verhalten. Es wurde angenommen, dass die Aufhebung der chronischen Ischämie (PTCA) beziehungsweise die akute Verstärkung lokaler kardialer Ischämie

(Stressechokardiographie) zu definierten Änderungen nieder- und hochfrequenten Komponenten der Herzfrequenzvariabilität führen. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass Ischämie mit einer Erhöhung der „sympathovagalen Balance“, Wiederherstellung der Durchblutung mit einer Verringerung des Parameters einhergeht.

2 Methoden

2.1 Probanden und Untersuchungsmethoden zur Studie

Vor Studienbeginn wurde ein positives Votum der Ethik-Kommission zur Durchführung dieser Studie eingeholt. Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Ziele und die Durchführung der Studie aufgeklärt.

2.1.1 Patientenstruktur im Modell einer chronischen Ischämie (vor und nach PTCA)

Anhand der klinischen Symptomatik wurden die Patienten am Vortag der geplanten, diagnostischen Koronarangiographie ausgewählt. Dabei wurden Patienten eingeschlossen, die typische Symptome für permanente oder intermittierende Koronarischämie einzeln oder in Kombination aufwiesen, wie Angina pectoris (CCS II- IV) und / oder Dyspnoe (NYHA II-IV). Um einerseits diese klinischen Symptome mit hoher Sicherheit einer kardialen Ursache zuordnen zu können und andererseits eine zuverlässige Aussage über eventuell auftretende Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz (MTWA) und die Herzfrequenzparameter treffen zu können, wurden Ausschlusskriterien festgelegt und anamnestisch, klinisch und diagnostisch verifiziert.

Ausschlusskriterien waren:

- maligne Tumoren
- Diabetes mellitus
- symptomatische Neuropathien
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit
- abgelaufener Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- Vorhofflimmern
- Vorhofflattern
- AV-Block II° oder III°

- mehr als 10 % Extrasystolen im Ruhe-EKG
- Intraventrikuläre Leitungsstörungen (Rechts-/ Linksschenkelblock)
- implantierte Schrittmacher oder Defibrillatoren

100 Patienten wurden nach der vorbereitenden Diagnostik am Vortag der diagnostischen Koronarangiographie primär eingeschlossen. Durch einen Kardiologen fand eine eventuelle Gefäßaufweitung mittels Ballondilatation und / oder Stentimplantation in gleicher Sitzung statt. Es wurden Stenosen $\geq 75\%$ des Gefäßlumens einer der 3 Herzkranzarterien oder deren große Verzweigungen 1.Ordnung versorgt.

Von diesen primär eingeschlossenen Patienten wurden 28 Patienten einer Ballondilatation an einer Herzkranzarterie unterzogen. 72 Patienten hatten entweder keine signifikanten ($\geq 75\%$) Stenosen, wurden an mehr als einer Herzkranzarterie dilatiert oder zur Bypass-Operation vorgeschlagen. Ein Patient entwickelte nach der erfolgreichen Dilatation ein Vorhofflimmern, bei einem weiteren Patienten konnte die Intervention an der rechten Herzkranzarterie als nicht erfolgreich gewertet werden, da die Reststenose nach wiederholter Ballondilatation und Stentimplantation $\geq 50\%$ (visuell geschätzt durch Kardiologen) betrug. Die Intervention wurde als erfolgreich gewertet, wenn die verbliebene Gefäßeinengung $\leq 25\%$ war.

Das endgültige Patientenkollektiv (26 Patienten) bestand aus 8 Frauen im Alter zwischen 44 und 80 Jahren (Mittelwert $61,8 \pm 7,9$ Jahre) und 18 Männern zwischen 44 und 78 Jahren (Mittelwert $62,4 \pm 10,0$ Jahre).

Die 2. EKG-Messung wurden nach Wundverschluß mittels Fibrinkleber (Angioseal®) oder Gefäßnaht (Techstar®) bei den verbliebenen 26 Patienten durchgeführt.

Tabelle 1: Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung.

Eingeschlossene Patienten mit 1. EKG-Messung	100
Eingeschlossene Patienten mit 2. EKG-Messung	26
Patienten ohne signifikante Stenose, Dilatation > 1 Koronargefäß oder mit Empfehlung für eine Bypass-Operation	72
Patienten mit PTCA einer Herzkranzarterie	28
Patienten mit Vorhofflimmern nach PTCA	1
Patienten mit erfolgloser PTCA	1

2.1.2 Vorbereitung und Ablauf der Messungen vor und nach PTCA

Die vorbereitende Diagnostik für eine Herzkatheteruntersuchung beinhaltete die Bestimmung verschiedener Laborparameter (TSH, Elektrolyte [Natrium, Kalium], kleines Blutbild, Kreatinin und Harnstoff im Serum, ALT, AST), die zum Ausschluß einer Hyperthyreose, Niereninsuffizienz und Leberbeeinträchtigung dienen.¹¹⁰ Das aufgezeichnete 12-Kanal-Ruhe-EKG diente einerseits dem Ausschluss eventueller Rhythmus- und Erregungsausbreitungsstörungen, andererseits der Beurteilung von ST-Streckenveränderungen als Hinweis auf eine Ischämie. Mittels Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen konnten eventuelle Stauungszeichen und die Herzgröße zum Ausschluss einer hochgradigen Herzinsuffizienz abgeschätzt werden. Eine Lungenfunktionsprüfung konnte eine vorliegende hochgradige chronisch obstruktive Lungenerkrankung ausschliessen. Wertvolle Hinweise auf eine mögliche Koronarinsuffizienz beziehungsweise Ausschlusskriterien lieferte abschließend die körperliche Untersuchung durch einen Arzt.

Am Tag der Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten im Bett liegend in den Vorbereitungsbereich des Herzkatheterlabors etwa 30 Minuten vor der Untersuchung gebracht.

Der ca. 20m² große Messraum befand sich direkt neben dem Herzkatheterlabor und war leicht abgedunkelt, schallarm und hatte eine Raumtemperatur von etwa 21°C.

Nach einer 5-minütigen Adaptationszeit des Patienten wurde ein mindestens 15-minütiges digitales EKG nach Frank in entspannter, auf dem Rücken liegender Position im Bett aufgezeichnet. Während der Messung, sowie 5 Minuten davor wurde auf die strikte Einhaltung der Ruhe geachtet. Nach Abschluss der ersten EKG-Aufzeichnung unterzogen sich die Patienten der diagnostischen Koronarangiographie mit eventueller Intervention durch erfahrene Kardiologen.

Das zweite mindestens 15-minütige digitale EKG nach Frank wurde nach einer weiteren Adaptationszeit von mindestens 5 Minuten wiederum im selben Messraum aufgezeichnet. Der Zeitraum zwischen dem Ende der Katheteruntersuchung und der 2. Messung betrug 15 bis 20 Minuten. Für die 2. EKG-Messung bestanden gleiche Umweltbedingungen wie für die 1. Messung.

2.1.3 Patientenstruktur im Modell einer akuten Ischämie (Dipyridamol-Stressechokardiographie)

Es wurden in dieser Gruppe 53 Patienten untersucht, bei denen die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit an mindestens einem Herzkranzgefäß mittels Linksherzkatheteruntersuchung in der Vergangenheit gesichert worden war. Zum Ausschluss eines Progresses der koronaren Herzkrankheit wurden die Patienten einer stressechokardiographischen Untersuchung unterzogen. Der momentane Stenosegrad war zum Untersuchungszeitpunkt unbekannt.

Zum Ausschluss von der stressechokardiographischen Untersuchung führten folgende Kriterien:

- absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern
- AV-Block II° oder III°
- implantierte Schrittmacher oder Defibrillatoren
- intraventrikuläre Leitungsstörungen (Links-/Rechtsschenkelblock)

- Neuropathien
- maligne Tumoren
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (GOLD II - IV)
- mehr als 10% ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen.

9 Patienten mussten nach der Untersuchung aufgrund von Ausschlusskriterien oder nicht auswertbaren orthogonalen EKG-Aufzeichnungen ausgeschlossen werden. Das endgültige Patientenkollektiv umfasste 44 Patienten, davon waren 10 Frauen im Alter zwischen 56 und 72 Jahren (Mittelwert $65,2 \pm 4,3$ Jahre) und 34 Männer zwischen 47 und 76 Jahren (Mittelwert $62,4 \pm 8,1$ Jahre). Insgesamt hatten 21 Patienten in der Vergangenheit einen Herzinfarkt erlitten, kein Patient hatte einen diagnostizierten Diabetes mellitus.

Um störende Einflüsse auf die Herzfrequenz während der Untersuchung zu minimieren, wurden die Patienten gebeten 24 Stunden vor der Untersuchung folgenden Medikamente abzusetzen:

- Betablocker
- Nitrate
- Digitalis.

Ebenfalls sollten Kaffee, Tee und andere coffeinhaltige Nahrungsmittel mindestens zwölf Stunden vor der Untersuchung nicht mehr verzehrt werden.

Anhand der Stressechokardiographie wurden die Patienten nach der Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt:

- in eine Gruppe mit negativen Ischämiezeichen
- in eine zweite Gruppe mit positiven Ischämiezeichen

Tabelle 2: Kenndaten beider Patientengruppen.

Patientengruppe	<i>Ischämie negativ</i>	<i>Ischämie positiv</i>
Anzahl	29	15
Herzinfarkt in der Anamnese	11 (38%)	10 (67%)
Arterieller Hypertonus	11 (38%)	6 (40%)
Ejektionsfraktion in %	59,75 +/- 8,56	54,3 +/- 9,78

2.1.4 Vorbereitung und Ablauf der stressechokardiographischen Untersuchung

Zur Vorbereitung der Stressechokardiographie wurden den Patienten eine venöse Verweilkanüle in die Ellenbeuge eines Armes gelegt, um während der Untersuchung das Dipyridamol und gegebenenfalls weitere Medikamente geben zu können. Nach Anlage eines orthogonalen EKGs, eines parallelen 12-Kanal-EKGs und einer mindestens 15-minütigen Ruhephase erfolgte die erste orthogonale EKG-Aufzeichnung über mindestens 5 Minuten. Direkt im Anschluss wurde die stressechokardiographische Untersuchung durch einen erfahrenen Kardiologen in liegender Position mit ca. 30° Oberkörperhochlage durchgeführt. Die 2-dimensionale Echokardiographie (Toshiba FFH270A, Japan) wurde mit Dipyridamol, einem selektiven Blocker des Adenosintransporters, gewichtsadaptiert nacheinander in zwei Dosierungen durchgeführt. Zunächst erfolgte die intravenöse Gabe von 0,56mg/kg über 2 Minuten (Dosis 1), gefolgt von einer mindestens 4-minütigen Beobachtungsphase ohne weitere Applikation. Kam es unter dieser Dosierung zu keinerlei Ischämiezeichen (klinisch, echokardiographisch und elektrokardiographisch im 12-Kanal-EKG) wurde eine zusätzliche Dosis von 0,28mg/kg (Dosis 2) appliziert und weitere 4 Minuten beobachtet, ob Ischämiezeichen auftreten. Die kumulative Dosis betrug maximal 0,84mg/kg über 10 Minuten. Zeigten sich nach dieser Zeit keine Ischämiehinweise wurde fraktioniert Atropin (0,25mg-Schritte mit 1 Minute Abstand bis zu einer Gesamtdosis von 1mg) zur zusätzlichen Parasympathikolyse gegeben, was zu einer erhöhten Sensitivität der Methode führt.^{111,112} In der letzten Interventionsstufe oder im Falle von eindeutigen Ischämiezeichen wurden 70mg bis maximal 200mg Aminophyllin (ein

Phosphodiesterasehemmer und kompetitiver Adenosinrezeptorblocker) zur Antagonisierung und zur Verhinderung von Nebeneffekten gegeben.¹¹³ Während der gesamten Untersuchungszeit wurde das Herz echokardiographisch transthorakal durch den Kardiologen beobachtet und auf eventuell auftretende Wandbewegungsstörungen geachtet.

Als positives Ischämiezeichen wurden folgende Kriterien gewertet:

- während der Untersuchung aufgetretene Akinesie oder Dyskinesie in mindestens zwei Wandsegmenten
- während der Untersuchung aufgetretene Hypokinesie in mindestens drei Wandsegmenten
- ST-Streckenveränderungen im parallelen EKG
- Brustschmerz / Dyspnoe des Patienten während der Untersuchung akut einsetzend

Beim Auftreten eines oder mehrerer Ischämiekriterien wurde die Untersuchung in der jeweiligen Interventionsstufe abgebrochen und mit Aminophyllin intravenös antagonisiert.

2.2 EKG-Messtechnik

Die Patienten gaben ihre Zustimmung für die zusätzliche Ableitung eines EKGs nach Frank. Die Vorteile dieser Methode der EKG-Ableitung sind die sehr genaue Dipolpräsentation, eine gute Korrektur von Einflüssen der Körperform, die Vermeidung von Einflüssen durch anatomische Variationen des linken Armes und die kompensatorisch gewichteten Signalverschaltung.¹¹⁴

Die Haut unter den Ableitstellen der Elektroden wurde gründlich mit Hilfe einer in Alkohol getränkten Mullkompressen gereinigt. Dabei wurden nicht nur Talg- und Fettablagerungen entfernt sondern auch die ersten verhornten Zellschichten abgelöst und somit der Übergangswiderstand der Haut verringert. Die EKG-Aufzeichnung erfolgte in liegender Position mittels Standard Silber- / Silberchlorid Elektroden. Es wurden orthogonale EKGs genutzt, wobei die drei Vektoren X, Y und Z aus 8 Ableitungspunkten berechnet wurden. Die digitale Aufzeichnung erfolgte kontinuierlich mit 1000Hz bei 12bit. Eingelesen wurden die Daten über eine serielle Schnittstelle in einen Computer auf Linux Basis. Die Speicherung erfolgte auf einer Festplatte mittels frei erhältlicher Software XmAD (<ftp://sunsiteunc.edu/pub/Linux/science/lab/>).

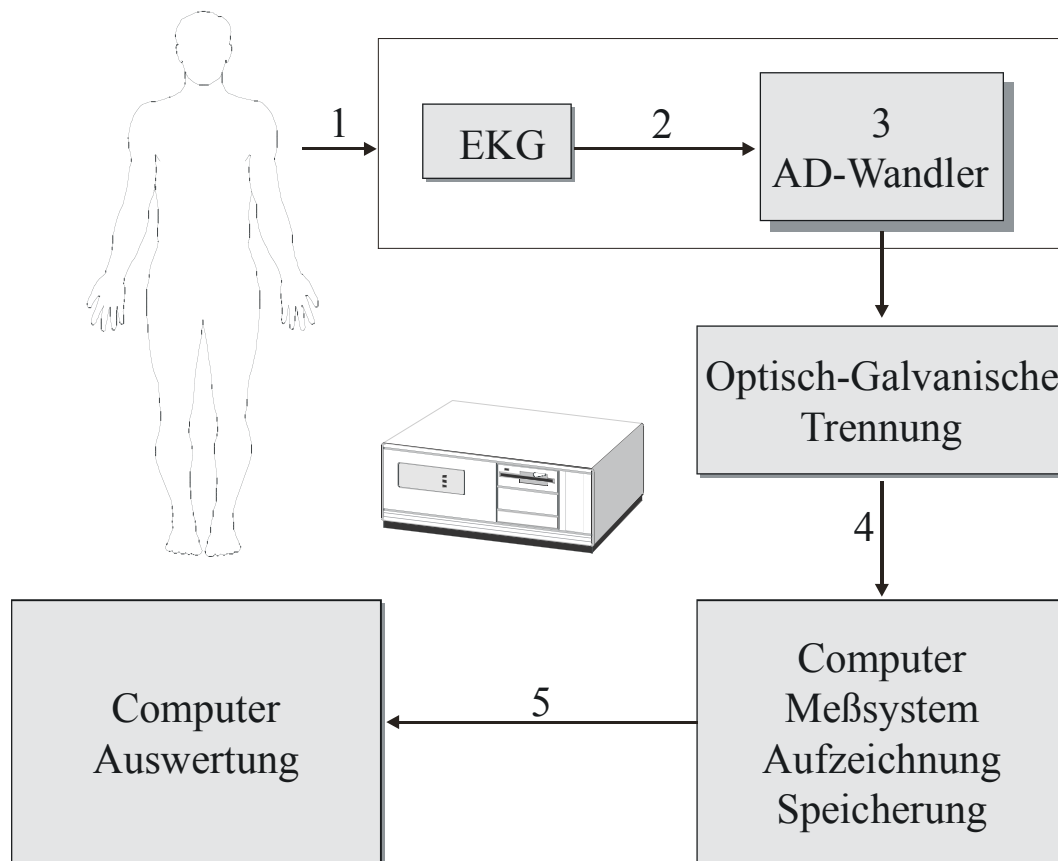


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Datenerfassung. 1: Ableitung eines orthogonalen EKGs mittels Silber-/Silberchloridelektroden. 2: Messsignalproportionale Spannungswerte. 3: Umwandlung der analogen in digitale Signale. 4: Aus Gründen der biomedizinischen Sicherheit wurde der Messcomputer galvanisch vom Messsystem getrennt. 5: Datentransfer zur Auswertung der EKGs.

2.3 Atemsignal

Das Atemsignal wurde über ein piezoelektrisches Element, welches auf einem elastischen Atemgürtel befestigt war, aufgenommen. Nach elektronischer Verstärkung des Signals erfolgte die Umwandlung zu einem digitalen Signal im AD-Wandler. Die galvanische Trennung zum Computeraufzeichnungssystem erfolgte über ein optisches Übertragungsverfahren. Die mittlere Atemfrequenz wurde über 2 min Messzeit und Auszählen der Atemzyklen ermittelt.

2.4 Datenverarbeitung

2.4.1 Die Aufbereitung der Daten: Filterung, R-Zackenerkennung, Erstellung neuer Zeitreihen für die Berechnung der T-Wellen-Alternanz.

Die auf der Festplatte eines Computers gespeicherten Daten wurden im Institut für Physiologie weiterverarbeitet. Die Datenanalyse erfolgte in mehreren Schritten.

Filter:

Bei der EKG-Aufzeichnung kommt es durch unwillkürliche und willkürliche Muskelaktivität des Patienten (zum Beispiel durch die Atemmuskulatur) zu niederfrequenten Störungen in Form von Grundlinienschwankungen und hochfrequenten Störungen in Form von hochfrequentem Rauschen im Millivoltbereich. Auf der anderen Seite sollen kleinste Amplitudenschwankungen der T-Welle im Mikrovoltbereich detektiert werden, die um den Faktor 10 bis 100 geringer sind als die R-Zacken.

Deshalb war es notwendig die aufgezeichneten EKGs zu filtern. Dazu wurde jeweils ein 88 Punkte 4. Ordnung low-pass-Savitzky-Golay-Filter¹¹⁵, mit dem das hochfrequente Rauschen minimiert werden konnte und ein 2000 Punkte 5. Ordnung high-pass-Savitzky-Golay-Filter¹¹⁵, mit dem unerwünschte Grundlinienschwankungen eliminiert wurden, genutzt.

R-Zacken-Erkennung:

Anschließend wurden die gefilterten EKGs erneut visuell dargestellt. Dazu wurde eine X11-compatible Software benutzt, die von Herrn PD Dr. R. Mrowka entwickelt wurde. Mit dieser Software ist es möglich, die einzelnen Kanäle (X, Y, Z) auf dem Bildschirm darzustellen und zu bearbeiten. Der nächste Schritt bestand darin, ein Template zu erstellen, das in einem Kanal des EKGs markiert werden konnte. Das Template entspricht einer „Schablone“ eines „durchschnittlichen“ Erregungszyklus des jeweiligen EKGs. Für das Template war es notwendig einen möglichst repräsentativen Abschnitt vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der P-Welle des nächsten Erregungszyklus zu finden, zu markieren und das Maximum der R-Zacke zu kennzeichnen. Dieser EKG-Bereich sollte annähernd rauschfrei sein, um im nächsten Schritt eine möglichst vollständige R-Zacken-Detektion zu erreichen.

Das erstellte Template diente dem Computerprogramm als „Schablone“ zur Erkennung der restlichen R-Zacken in diesem Kanal des EKGs. Dazu wurden die Eingangsparameter für die R-Zacken-Erkennung in Bezug auf unsere Patientenkollektive optimiert, um möglichst wenige Korrekturen von Hand später vornehmen zu müssen. Gespeichert wurden die, mittels Algorithmus und Template berechneten, jeweiligen Zeitpunkte der markierten R-Zacken-Maxima in jeweils nur einem Kanal eines EKGs. Diese Zeitpunkte wurden dann für die weiteren Kanäle übernommen. Im nächsten Schritt wurden alle EKGs visuell überprüft und manuell korrigiert. Dabei war es notwendig, falsch oder nicht markierte R-Zacken zu kennzeichnen, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen zu markieren, da diese zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen bei der Berechnung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz führen können. Weiterhin wurden EKG-Artefakte als solche markiert, um sie von der weiteren Verarbeitung auszuschließen. Die über das Template markierte R-Zacke stellt für die weitere Berechnung einen lokalen Bezugspunkt dar.

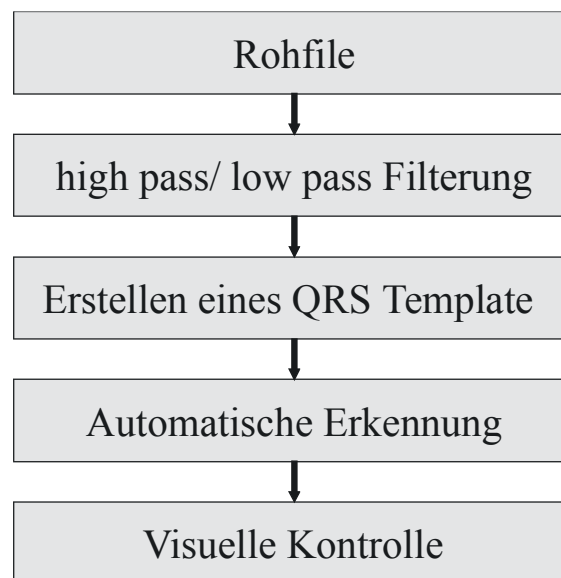


Abbildung 4: Darstellung des Informationsflusses vor der Alternanzberechnung und Herzfrequenzvariabilitätsanalyse.

Vorbereitung der T-Wellen-Alternanz Berechnung:

Mit Hilfe der korrigierten EKGs wurde für alle Amplituden zwischen 150ms bis 400ms nach jeder markierten R-Zacke eine neue Zeitreihe erstellt.¹⁶ Dieser Bereich von 250ms entspricht im EKG der Repolarisationsphase (T-Welle). Ein Beispiel zeigt die Abbildung 5.

2.4.2 Berechnung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz

Für die Berechnung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz wurde im nächsten Schritt die Fourier-Transformation¹¹⁶ genutzt und die Spektrumkomponenten für jede neue Zeitreihe berechnet.

Alternanz bezeichnet die Veränderung der Amplitude von Schlag zu Schlag. Gegenstand der Fourier-Transformation, einer Spektralanalyse, ist die Suche nach zyklischen Komponenten innerhalb eines Prozesses. Es sollten die Periodizitäten von Zeitreihen beurteilt werden, deshalb war es notwendig, diese aus dem Zeitbereich in den Frequenzbereich zu überführen. Die so berechneten Fourier-Transformierten zeichnen sich durch die an ihnen geltenden Orthogonalitätsrelationen für Sinus und Kosinus aus, was eine vereinfachte Berechnung ermöglicht.¹¹⁷ Alternanz im Bereich der T-Welle wird durch einen Peak bei 0,5 Zyklen/Schlag im Spektrum angezeigt. Dabei ist die Alternanzratio (AR) definiert als die Differenz zwischen dem Amplitudenwert bei 0,5 Zyklen/Schlag (y) und dem Mittelwert der umgebenden Amplitudenwerte (x) zwischen 0,44 und 0,49 Zyklen/Schlag dividiert durch die Standardabweichung dieses Mittelwertes ($SD(x)$).

$$AR = (y-x) / SD(x)$$

Da auch akzidentiell Rauschen in einem Frequenzbereich um 0,5 Zyklen/Schlag vorhanden sein kann wurde die Alternanzratio als signifikant gewertet, wenn $AR > 3$ war, das heißt der Amplitudenwert bei 0,5 Zyklen/Schlag außerhalb der 3-fachen Standardabweichung lag und somit mit hoher Sicherheit nicht einer Normalverteilung des artifiziellen Rauschens in den umgebenden Frequenzbereichen zuzuordnen war.

Für die weiteren statistischen Analysen berechneten wir die Maximale Alternanzratio (MAR) und das Integral der gesamten Alternanzratio (IAR) zwischen 150ms und 400ms nach dem Zeitpunkt des von uns markierten R-Zacken-Maximums.

Die Maximale Alternanzratio entspricht dem größten AR-Wert im Bereich zwischen 150ms und 400ms nach dem markierten R-Zacken-Maximum. Das Integral der Alternanzratio ist die Summe aller AR-Werte im Bereich der T-Welle, 150ms bis 400ms nach dem markierten R-Zacken-Maximum. Beide Parameter, MAR und IAR, sind einheitenlos.

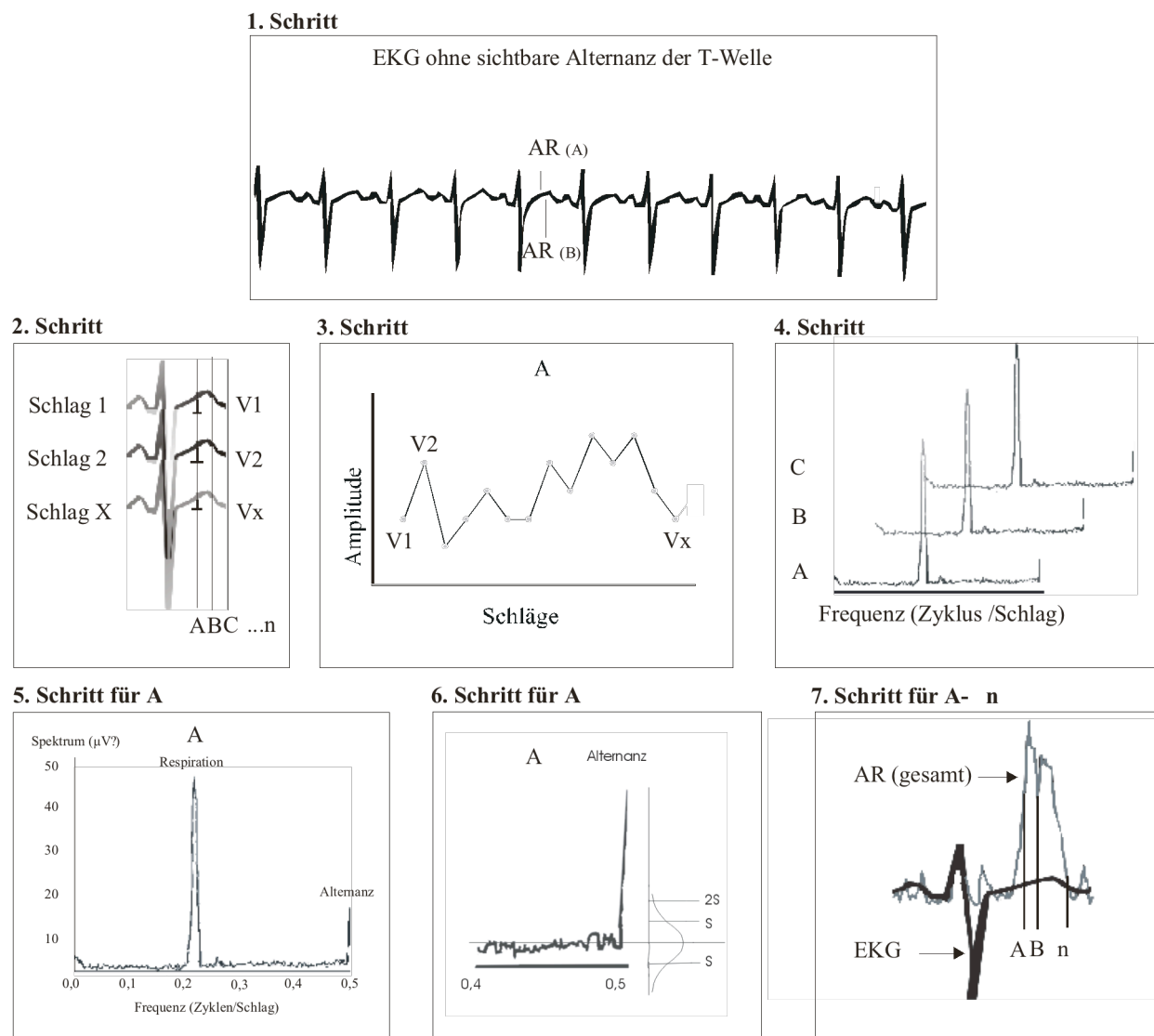


Abbildung 5: Berechnung der Alternanz Ratio. 1. Schritt: Aufzeichnung des EKG. 2. Schritt: Ausrichtung der Herzzyklen nach dem markierten R-Zacken-Maximum. Konstruktion neuer Zeitreihen durch Erfassung zeitlich äquivalenter Punkte der Herzzyklen. 3. Schritt: Darstellung des Amplitudenverlaufs einer solchen Zeitreihe. 4. Schritt: Spektren von 3 Zeitreihen im Bereich 150-400ms nach dem markierten R-Zacken-Maximum. 5. Schritt: Einzelspektrum mit Darstellung der Leistungen von Respiration und Alternanz. 6. Schritt: Bewertung der Alternanzleistung bei 0,5 Zyklen/Schlag durch Vergleich mit der Leistung in angrenzenden Spektralbereichen. Berechnung der AR siehe Text. 7. Schritt: Darstellung aller AR's über einem gemittelten Herzzyklus. Modifiziert nach Rosenbaum *et al.* ¹⁶

2.4.3 Berechnung der Herzfrequenzvariabilität

Neben der Berechnung der Alternanzparameter wurde die Herzfrequenzvariabilität, beziehungsweise deren Komponenten, die durch äußere und innere Einflüsse moduliert werden, betrachtet. Die aus dem EKG zu einem beliebigen Zeitpunkt ermittelbare Herzfrequenz, ist das Ergebnis einer endlichen Anzahl reflektorischer, vegetativer Einflüsse. Um quantitative Aussagen zum Einfluss der unterschiedlichen Frequenzkomponenten treffen zu können, werden Spektren berechnet.

Nieder- und hochfrequente Oszillationen der Herzfrequenz bilden sich an verschiedenen Orten im Spektrum ab (siehe Abbildung 6). Die Gesamtvarianz der instantanen Herzfrequenz-Zeitreihe ergibt sich, wenn die Spektraltermen aller Frequenzorte aufsummiert werden. Sie wird als Gesamtleistung oder in Anlehnung an die englische Terminologie mit TP (total power) bezeichnet. Ebenso können die Varianz nieder- und hochfrequenter Oszillationen getrennt bestimmt werden. Dabei entspricht der niederfrequente Bereich (low frequency = LF) den Frequenzen zwischen 0,04Hz und 0,15Hz, der hochfrequente Bereich (high frequency = HF) den Frequenzen zwischen 0,15Hz und 2,0Hz.

Es gilt: $LF + HF = TP$

Zusätzlich wurde der Anteil der beiden Frequenzbänder an der Gesamtvariabilität bestimmt.

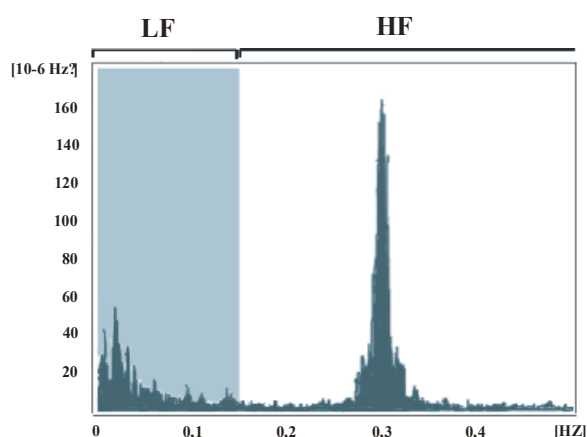


Abbildung 6 stellt ein Beispiel für das Leistungsspektrum der relativen Herzfrequenz dar. Modifiziert nach Mrowka.¹¹⁸

Da hochfrequente Fluktuationen der Herzfrequenz vorwiegend vagal vermittelt, niederfrequente Oszillationen hingegen sowohl sympathisch als auch parasympathisch beeinflusst werden, sehen einige Autoren in der Beziehung

$$q = LF / HF$$

einen Ausdruck für die „sympathovagale Balance“ in der vegetativen Ansteuerung des Herzens.^{31,72,42}

Dabei zu beachten ist aber, dass eine Veränderung der LF-Leistung sowohl sympathisch als auch parasympathisch oder durch beide Anteile zusammen vermittelt werden kann.

2.5 Statistische Analyse

Insgesamt wurden bei jedem Patienten in der PTCA-Gruppe zwei EKGs aufgezeichnet. Aus diesen EKGs wurden jeweils die Maximale Alternanzratio und das Integral der Alternanzratio ermittelt. Um nun Unterschiede in den Alternanzparametern vor und nach PTCA feststellen zu können, wurde der gepaarte Rangsummentest nach Wilcoxon genutzt.^{119,120} Dieser Test ist nicht parametrisch und gilt für verbundene Stichproben, die keine Normalverteilung aufweisen. Es sollte damit die Frage beantwortet werden, ob es zu einer systematischen Änderung dieser Parameter nach einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Herzmuskels kommt.

Diese Daten wurden als Mittelwert \pm Fehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt.

Um zu klären, ob eine Änderung der Maximalen Alternanzratio und / oder der Integrale der Alternanzratio in Abhängigkeit von der anatomischen Lage der Koronarstenose vorliegt, wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt. Dieser Test vergleicht die eingetretende Häufigkeit mit der zu erwartenden Häufigkeit bei verbundenen Stichproben.

In der Patientengruppe der Stressechokardiographie wurden für jeden Patienten getrennt nach den vier Stufen der Stressechokardiographie (1. Ruhe, 2. Dosis 1, 3. Dosis 2, 4. Antagonist) die jeweilige Maximale Alternanzratio und die Integrale der Alternanzratio aus den EKGs berechnet. Falls alle Stufen durchlaufen wurden, resultierten aus diesen Berechnungen bis zu 4 Wertepaare pro Patient. Zusätzlich wurde eine weitere Einflussgröße in der statistischen Betrachtung berücksichtigt, nämlich ob eine Ischämie in der Stressechokardiographie sichtbar war oder nicht.

Um Aussagen zu diesen Parametern treffen zu können, wurde der Brunner-Test genutzt.^{121,122} Diese nicht parametrische ANOVA ist geeignet bei schief verteilten, abhängigen Stichproben, die mehr als eine Dimension aufweisen. Der Brunner-Test erlaubt Aussagen über (siehe Abbildung 7):

- Unterschiede zwischen Gruppen unabhängig vom Verlauf (G = Gruppe)
- den Verlauf des Parameters unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (I = Interventionsstufe)
- den gruppenspezifischen Verlauf (V = Verlaufsparellität)

Das Ziel dieses statistischen Verfahrens war die Beantwortung von drei Fragen:

1. Ändern sich die Alternanzparameter MAR und IAR systematisch in Abhängigkeit von der Dosis?
2. Ist ein dosisabhängiger Verlauf Ischämie-spezifisch?
3. Bestehen Unterschiede zwischen den Gruppen?

Es wurden außerdem Alternanz-unabhängige Parameter betrachtet, wie die Herzfrequenz, deren Hochfrequenzkomponente (HF), Niederfrequenzkomponente (LF), sowie der Quotient LF/HF abhängig vom Messzeitpunkt in den Patientengruppen. Dazu nutzten wir ebenfalls den Wilcoxon-Test in der Gruppe vor/nach PTCA und den Brunner-Test in der Gruppe der Stressechokardiographie. Es sollte damit der Frage nachgegangen werden, ob die Ischämie einen systematischen Einfluss auf diese Parameter ausübt.

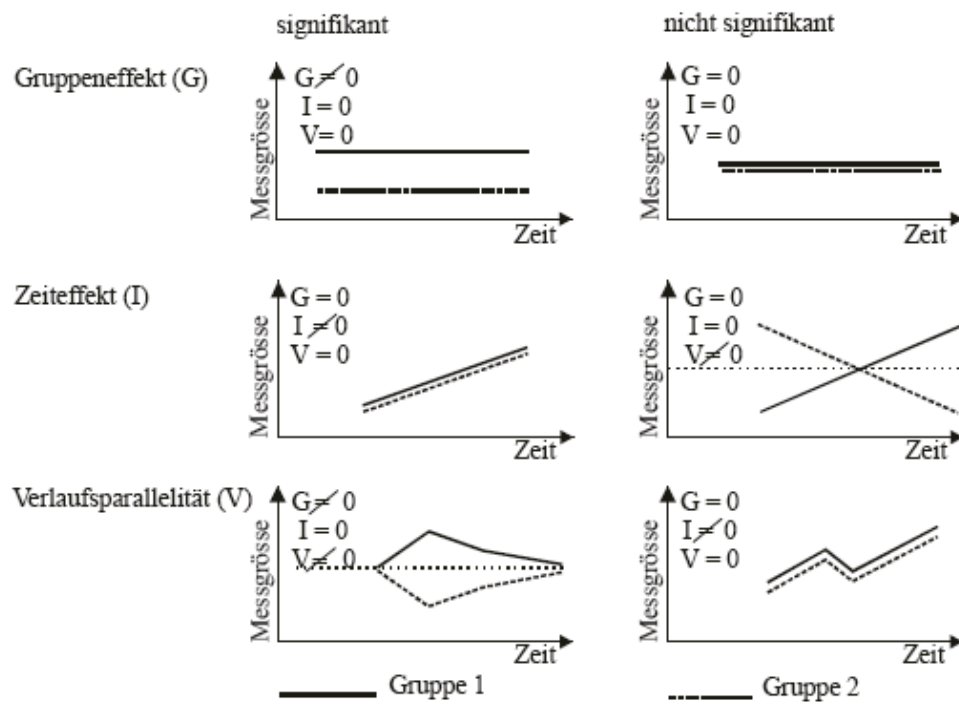


Abbildung 7: Darstellung und Interpretation der möglichen Kurvenverläufe des Brunner-Tests. G = Gruppenunterschied, I = Abhängigkeit von der Intervention, V = Verlaufsparellität der Gruppen. Sind G, I, V ungleich Null, so zeigt der Test statistisch signifikante Unterschiede an. Modifiziert nach Brunner *et al.*¹²²

3 Ergebnisse

3.1 Alternanzparameter

Abbildung 8 zeigt beispielhaft das Ergebnis der Alternanzanalyse eines EKG-Abschnittes von 15 Minuten. Die Alternanzratio ist für jeden Punkt des EKGs, das heißt mit einer zeitlichen Auflösung von 1 Millisekunde, über den gemittelten Verlauf des EKG aufgetragen. Die Repolarisationsphase des EKG umfasst den Bereich von 150 bis 400 Millisekunden nach dem Maximum der R-Zacke. Er entspricht etwa der T-Welle. Die zwei Parameter mit deren Hilfe eine Aussage zur Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz getroffen wurde, sind die Maximale Alternanzratio (MAR) und das Integral der Alternanzratio (IAR). Die Maximale Alternanzratio entspricht dem höchsten Wert der Alternanzratio im Repolarisationsbereich. Das Integral der Alternanzratio entspricht der Fläche unter der Kurve im Repolarisationsbereich des EKGs.

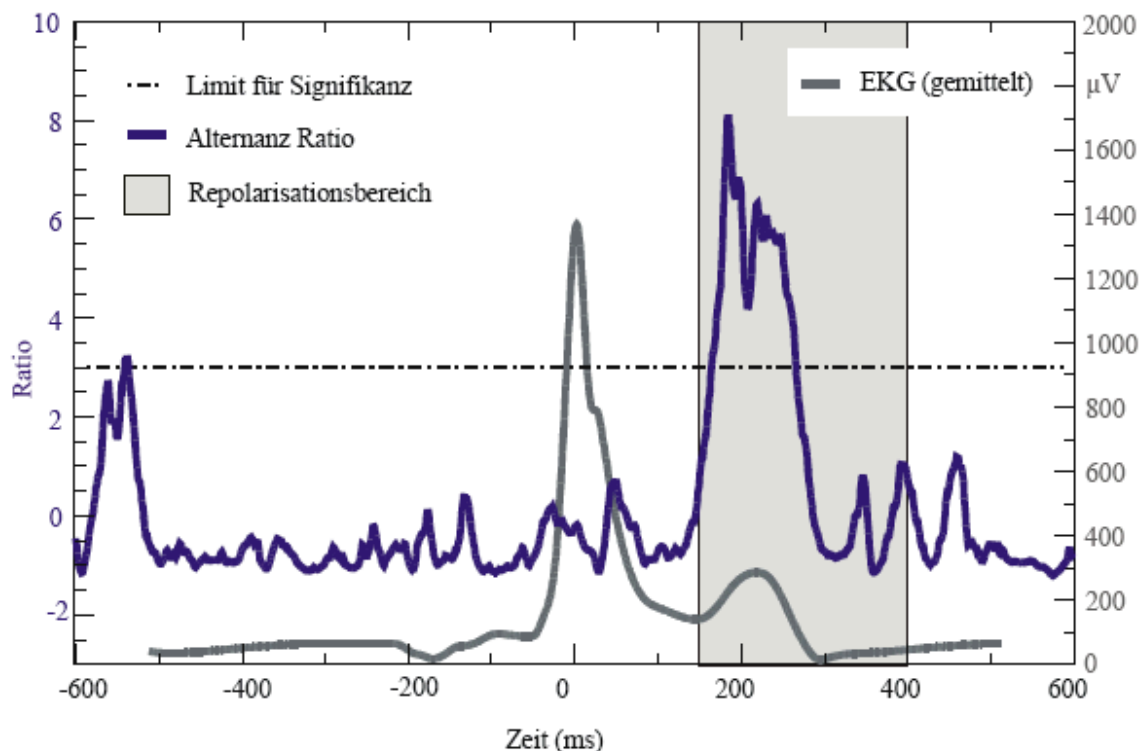


Abbildung 8: Gemitteltes EKG (graue Linie) und Alternanzratio (blaue Linie) für eine Aufzeichnungszeit von 15 Minuten. Der Repolarisationsbereich ist grau unterlegt.

3.2 T-Wellen-Alternanz im Modell der chronischen Ischämie (PTCA-Patienten)

Die Auswertung der Maximalen Alternanzratio ergab im Vergleich der Daten vor und nach PTCA keine systematische Änderung. Die Maximale Alternanzratio betrug präinterventionell $2,68 \pm 0,38$ und postinterventionell $2,85 \pm 0,50$ (siehe Abbildung 9). Dabei war die Maximale Alternanzratio bei 14 von 26 Patienten vor der Beseitigung einer signifikanten Stenose höher, bei 12 Patienten hingegen niedriger als nach der Gefäßdilatation einer Koronararterie.

Eine Maximale Alternanzratio > 3 , die damit ausserhalb der 3-fachen Standardabweichung des umgebenden Rauschens liegt, wiesen dabei 11 Patienten präinterventionell auf. Von diesem Kollektiv zeigte lediglich 1 Patient postinterventionell einen Anstieg der Maximalen Alternanzratio. Bei 8 Patienten nahm die Maximale Alternanzratio ab und erreichte Werte unterhalb von 3. Bei weiteren 2 Patienten nahm die Maximale Alternanzratio postinterventionell ab, blieb jedoch im Wert > 3 . Bei 5 Patienten nahm die Maximale Alternanzratio nach der PTCA zu und erreichte dabei Werte > 3 .

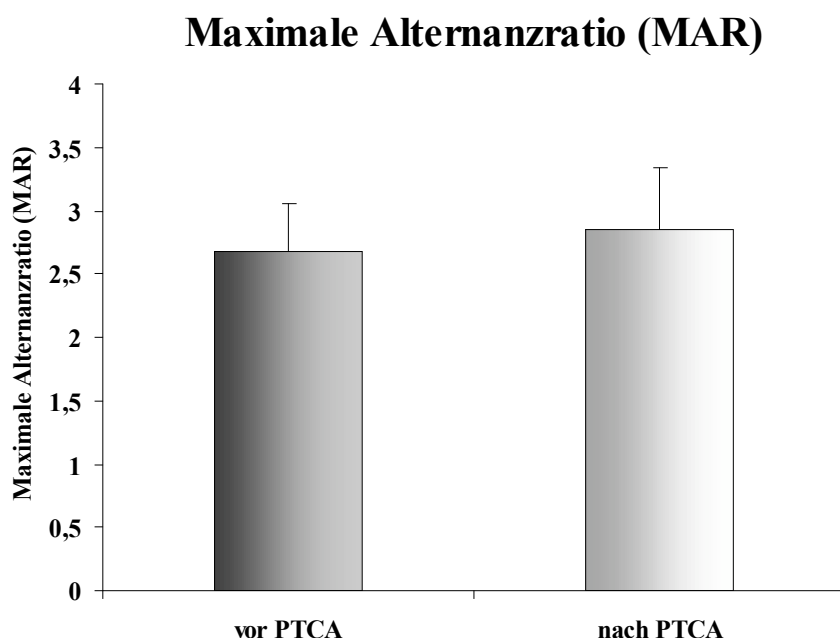


Abbildung 9: Maximale Alternanzratio (MAR) bei Patienten (n=26) vor und nach PTCA (Mittelwert \pm SEM). Die Mittelwerte zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Integrale der Alternanzratio (IAR) zeigen ebenfalls keine systematische Änderung (\bar{IAR} präinterventionell $124,92 \pm 28,11$ vs. \bar{IAR} postinterventionell $160,57 \pm 63,90$, siehe Abbildung 10). 15 Patienten hatten vor der PTCA höhere Werte des Integrals der Alternanzratio als nach der PTCA. Bei 11 Patienten traten dagegen die größeren IAR-Werte nach der PTCA auf.

3 Patienten zeigten divergente Entwicklungen der Maximalen Alternanzratio und der Integrale der Alternanzratio nach der Intervention. Die Maximale Alternanzratio nahm bei 2 Patienten nach der Intervention zu, während das Integral der Alternanzratio abnahm. Bei dem dritten Patienten nahm die Maximale Alternanzratio ab und das Integral der Alternanzratio zu.

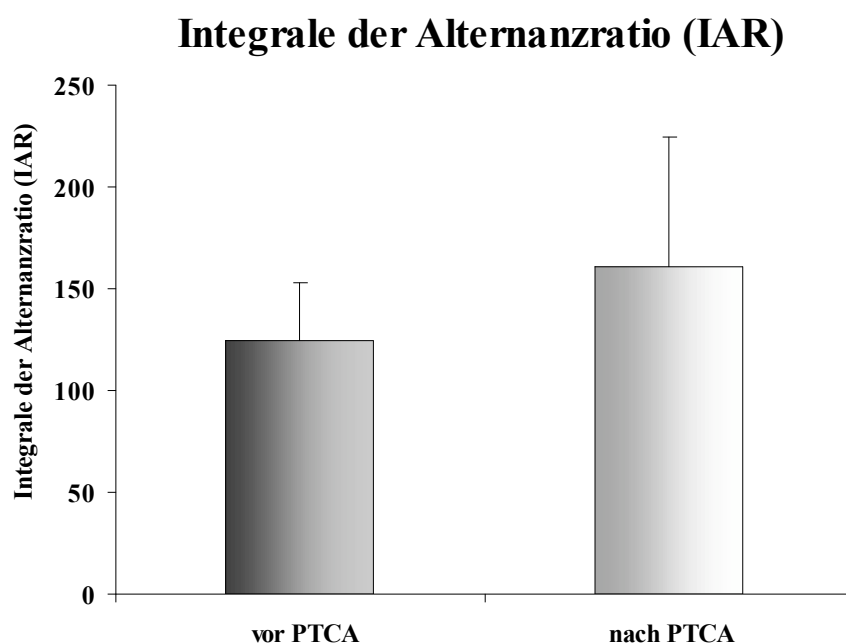


Abbildung 10: Integrale der Alternanzratio (IAR) bei Patienten (n=26) vor und nach PTCA (Mittelwert \pm SEM). Die Mittelwerte zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Mittels χ^2 -Test wurde sowohl für die Maximale Alternanzratio ($p = 0,731$) als auch für die Integrale der Alternanzratio ($p = 0,920$) eine Abhängigkeit der Alternanzratio in Bezug zur anatomischen Lage der Koronarstenose ausgeschlossen. (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientenzahlen aufgeschlüsselt nach den Gefäßgebieten, in denen die PTCA durchgeführt wurde, und Änderungen der maximalen Alternanzratio (MAR) beziehungsweise der Integrale der Alternanzratio (IAR) nach der erfolgreichen Gefäßdilatation.

	Patienten mit MAR größer <i>vor</i> PTCA	Patienten mit MAR größer <i>nach</i> PTCA	Patienten mit IAR größer <i>vor</i> PTCA	Patienten mit IAR größer <i>nach</i> PTCA
Stenose des RIVA (insgesamt 13 Patienten)	6	7	7	6
Stenose des RCX (insgesamt 8 Patienten)	5	3	5	3
Stenose der RCA (insgesamt 5 Patienten)	3	2	3	2
Summen	14	12	15	11

3.3 Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Modell der chronischen Ischämie

Die RR-Intervalle änderten sich im Vergleich der Messungen vor und nach PTCA nicht (siehe Abbildung 11). Vor dem Eingriff betrug das durchschnittliche RR-Intervall $917,8\text{ms} \pm 25,70\text{ms}$ (entspricht einer mittleren Herzfrequenz von 65,4 Schlägen/Minute), nach der Gefäßdilatation $871,22\text{ms} \pm 19,70\text{ms}$ (entspricht einer mittleren Herzfrequenz von 68,9 Schlägen/Minute).

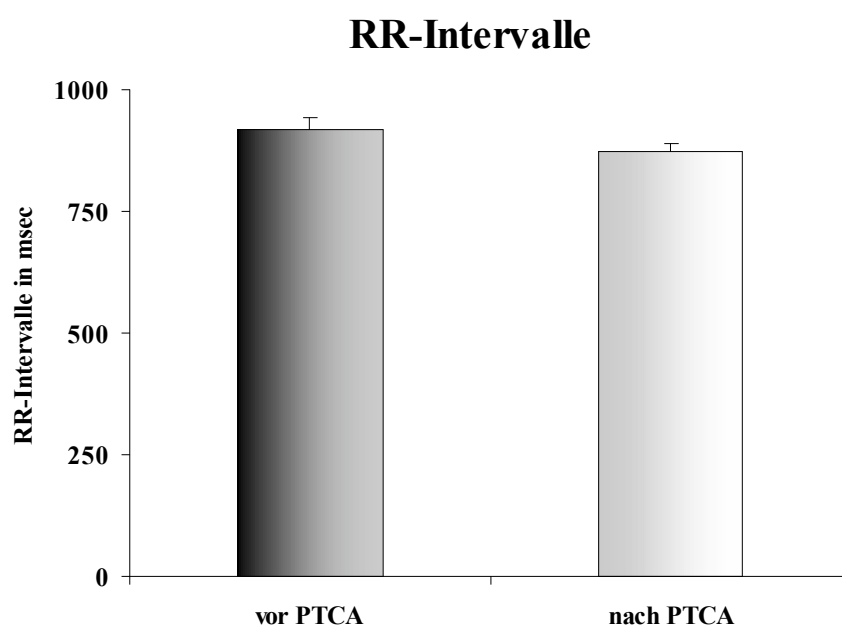


Abbildung 11: RR-Intervalle vor und nach PTCA bei n=26 Patienten (Mittelwert \pm SEM). Die Mittelwerte zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die globale Herzfrequenzvariabilität (TP) nahm signifikant nach der Intervention ab ($\bar{\text{TP}}$ präinterventionell $264,4\text{ms}^2 \pm 51,1\text{ms}^2$ vs. $\bar{\text{TP}}$ postinterventionell $187,3\text{ms}^2 \pm 60,5\text{ms}^2$; $p = 0,004$). 20 von 26 Patienten hatten eine niedrigere globale Herzfrequenzvariabilität nach der PTCA (siehe Abbildung 12).

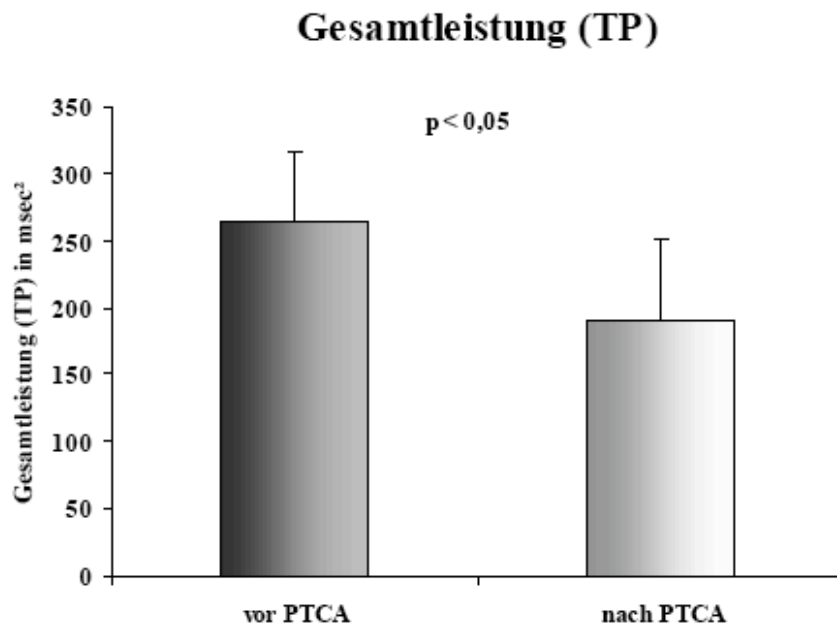


Abbildung 12: Signifikante Verminderung ($p < 0,05$) der globalen Herzfrequenzvariabilität (TP) nach PTCA bei $n=26$ Patienten (Mittelwert \pm SEM).

Der hochfrequente Bereich (HF, 0,15-0,4 Hz) des Spektrums nahm signifikant, nach PTCA beobachtet, ab ($\bar{\text{HF}}$ präinterventionell $117,6\text{ms}^2 \pm 29,5\text{ms}^2$ vs. $\bar{\text{HF}}$ postinterventionell $78,5\text{ms}^2 \pm 32,6\text{ms}^2$; $p = 0,004$). Bei 21 von 26 Patienten war die hochfrequente Komponente der Herzfrequenzvariabilität vor der Intervention höher als postinterventionell (siehe Abbildung 13).

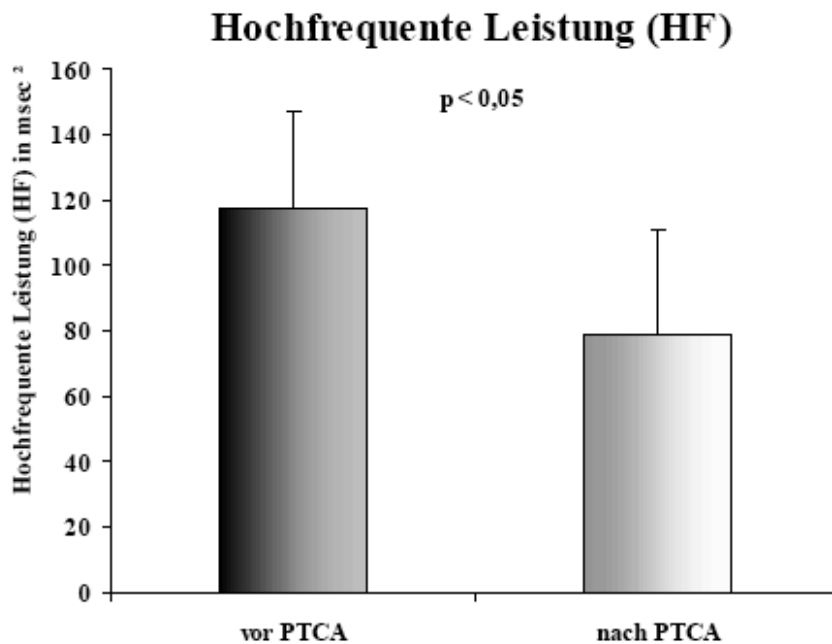


Abbildung 13: Signifikante Verminderung ($p < 0,05$) der Hochfrequenz-Komponente (HF) nach PTCA bei $n=26$ Patienten (Mittelwert \pm SEM).

Die niederfrequente Leistung (LF, 0,04Hz - 0,15Hz) im Spektrum der Herzfrequenzvariabilität verringerte sich signifikant nach dem Eingriff (ØLF präinterventionell $146,8\text{ms}^2 \pm 30,9\text{ms}^2$ vs. ØLF postinterventionell $112,3\text{ms}^2 \pm 30,4\text{ms}^2$, $p = 0,012$) (siehe Abbildung 14). Bei 19 von 26 Patienten konnte dieses Verhalten der LF-Komponente nachgewiesen werden.

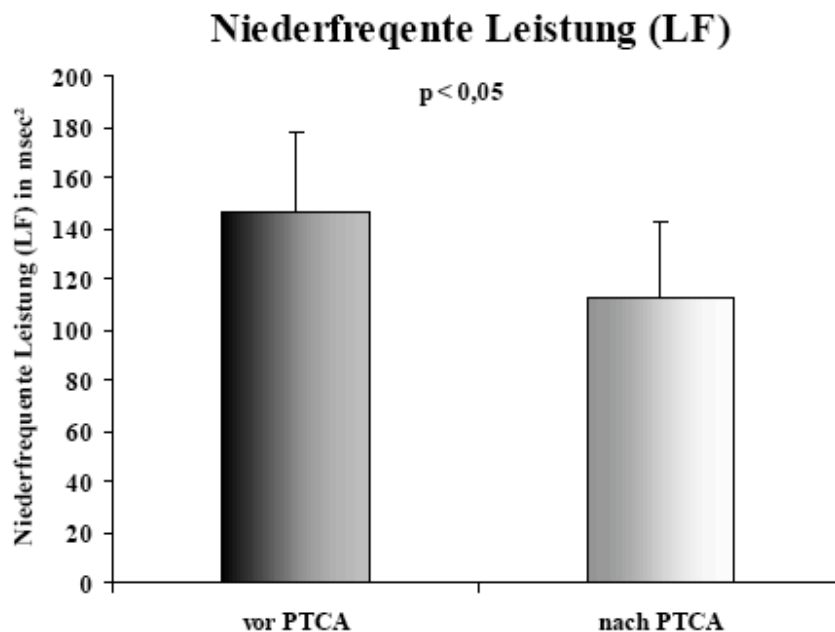


Abbildung 14: Signifikante Verminderung ($p < 0,05$) der Niederfrequenz-Komponente (LF) nach PTCA bei $n=26$ Patienten (Mittelwert \pm SEM).

Die Patienten deren Herzfrequenzparameter (TP, HF und LF) sich nicht in derselben Richtung wie oben beschrieben entwickelten verteilten sich wie folgt:

1 Patient hatte postinterventionell eine isolierte LF-Erhöhung bei verminderter TP und HF,

1 Patient hatte postinterventionell eine erhöhte LF und TP bei verminderter HF,

5 Patienten zeigten postinterventionell erhöhte Werte der TP, LF und HF.

Ein geschlechterspezifischer Unterschied war nicht vorhanden.

Zur Beurteilung der vegetativen Ansteuerung des Herzens wurde der Quotient LF/HF („sympathovagale Balance“) berechnet. Dieser Parameter stieg nach der Intervention signifikant an (\bar{X} LF/HF präinterventionell $1,66 \pm 0,21$ vs. \bar{X} LF/HF postinterventionell $3,18 \pm 0,57$, $p = 0,001$) (siehe Abbildung 15).

Nur 4 der 26 Patienten zeigten eine Verschiebung des Quotienten LF/HF zu niedrigeren Werten hin, nach einer PTCA.

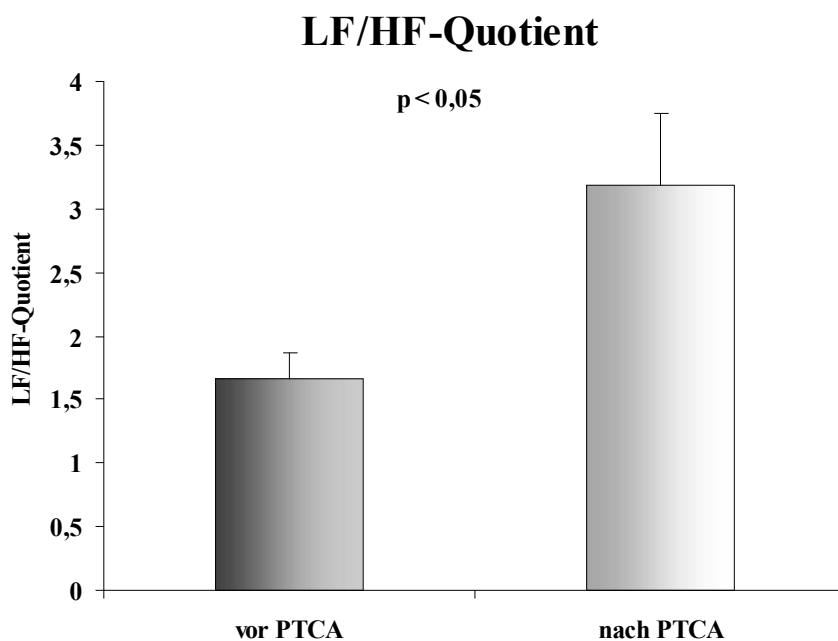


Abbildung 15: Signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) des Quotienten aus LF/HF nach PTCA bei $n=26$ Patienten (Mittelwert \pm SEM).

Die Atemfrequenz moduliert die hochfrequente Komponente der Herzfrequenzvariabilität. Bei niedrigen Atemfrequenzen ($< 0,15\text{Hz}$) befindet sich der atemungskorrelierte Teil der Herzfrequenzvariabilität im niederfrequenten Teil des Spektrums. Das würde die Anwendung des Parameter LF/HF für die Beurteilung der vegetativen Ansteuerung des Herzens ausschließen. Es wurde deshalb die Atemfrequenz aus den gemessenen Atmungsexkursionen des Thorax ermittelt.

Vor der Intervention lag die durchschnittliche Atemfrequenz bei $15,4 \pm 3,0$ Atemzügen/Minute (Mittelwert \pm Standardabweichung, entspricht einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 0,257Hz). Nach dem Eingriff wurden $15,3 \pm 2,4$ Atemzügen/Minute registriert (entspricht einer durchschnittlichen Frequenz von 0,256Hz, siehe Abbildung 16).

Bei einem Patienten lag die Atemfrequenz zum ersten Messzeitpunkt bei 9 Atemzügen/Minute, (0,15Hz). Diese Atemfrequenz änderte sich postinterventionell nicht.

Damit kann ausgeschlossen werden, dass die Atemfrequenz niederfrequente Bereiche des Spektrums beeinflusst hat.

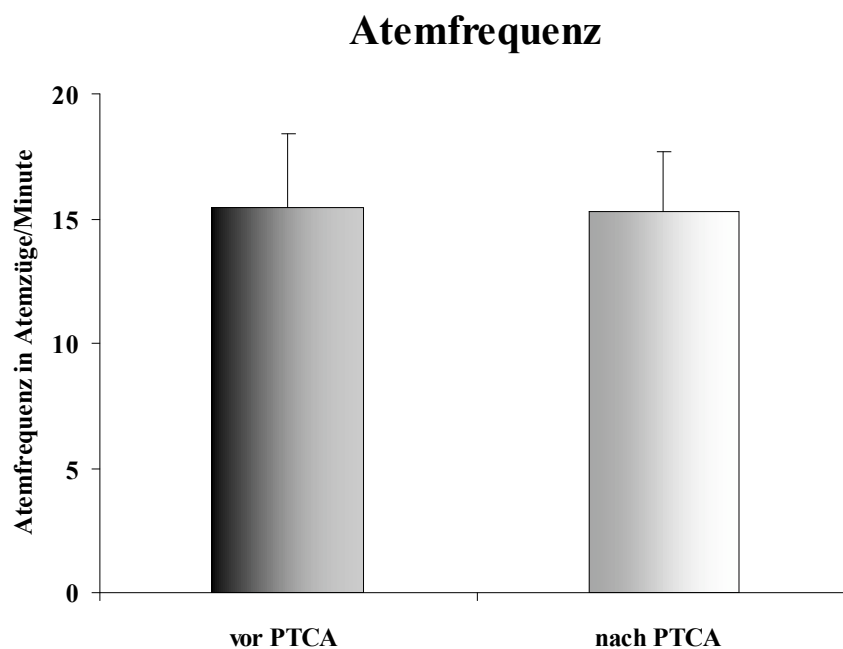


Abbildung 16: Atemfrequenz vor und nach PTCA bei n=26 Patienten. (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Mittelwerte zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Atemfrequenz kann die Analyse der Herzfrequenzvariabilität auch unabhängig von dem oben beschriebenen Effekt des Überwechselns in den niederfrequenten Bereich des Spektrums beeinflussen. Erhöhungen der Atemfrequenz gehen nämlich mit einer Verminderung der Leistung im hochfrequenten Bereich, Erhöhung mit einem gegensätzlichen Effekt einher.⁷⁴ In

Abhängigkeit von der Größe der Atemfrequenzänderung können sich HF und LF/HF signifikant ändern.

Abbildung 17 zeigt individuelle Differenzen der Atemfrequenz der 26 Patienten der PTCA-Gruppe. 6 der 26 Patienten weisen Änderungen der Atemfrequenz von > 3 Atemzügen/Minute auf.

Intraindividuelle Differenz der Atemfrequenz

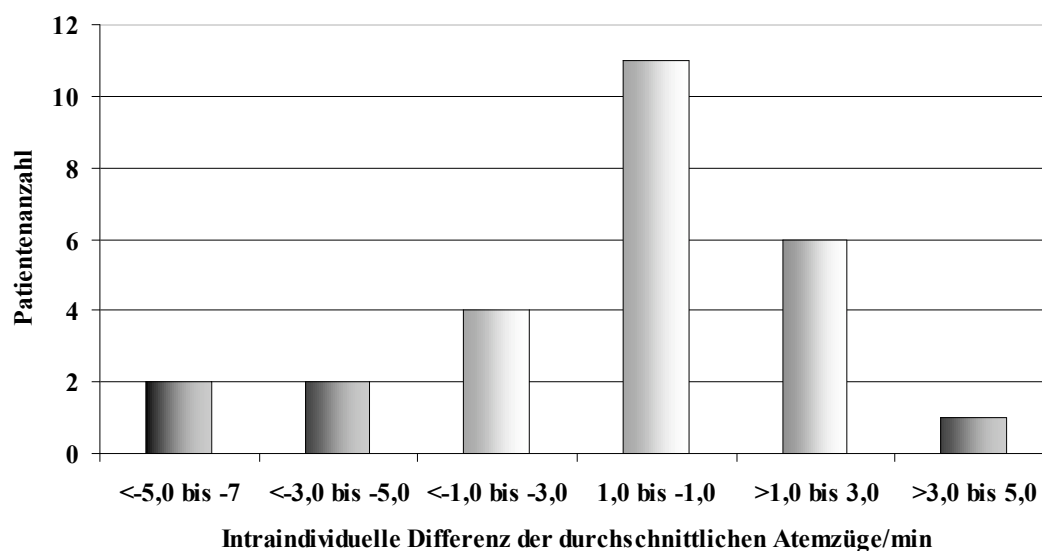


Abbildung 17: Individuelle Differenzen der Atemzüge/Minute bei $n=26$ Patienten im Vergleich der Messungen vor und nach PTCA. 5 von 26 Patienten wiesen Atemfrequenzdifferenzen von > 3 Atemzügen/Minute auf.

3.4 T-Wellen-Alternanz im Modell der akuten Ischämie während der Stressechokardiographie

Die Auswertung des Verhaltens der Alternanz und der Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Modell der akuten Ischämie (Dipyridamol-Stressechokardiographie) erfolgte mittels des Brunner-Tests.¹²¹

Die Maximale Alternanzratio erhöhte sich signifikant in Abhängigkeit von der Interventionsstufe ($p = 0,016$). Es gab jedoch weder einen signifikanten Gruppenunterschied noch spezifische Verläufe für beide Gruppen (Ischämie-positive Patienten $n=15$; Ischämie-negative Patienten $n=29$, siehe Abbildung 18). Der p -Wert lag für den Gruppenunterschied jedoch nahe der Signifikanzgrenze ($p=0,0507$). Dies unterstützt die Beobachtung eines stark unterschiedlichen Trends für die Maximale Alternanzratio im Vergleich beider Gruppen in der Antagonisierungsphase.

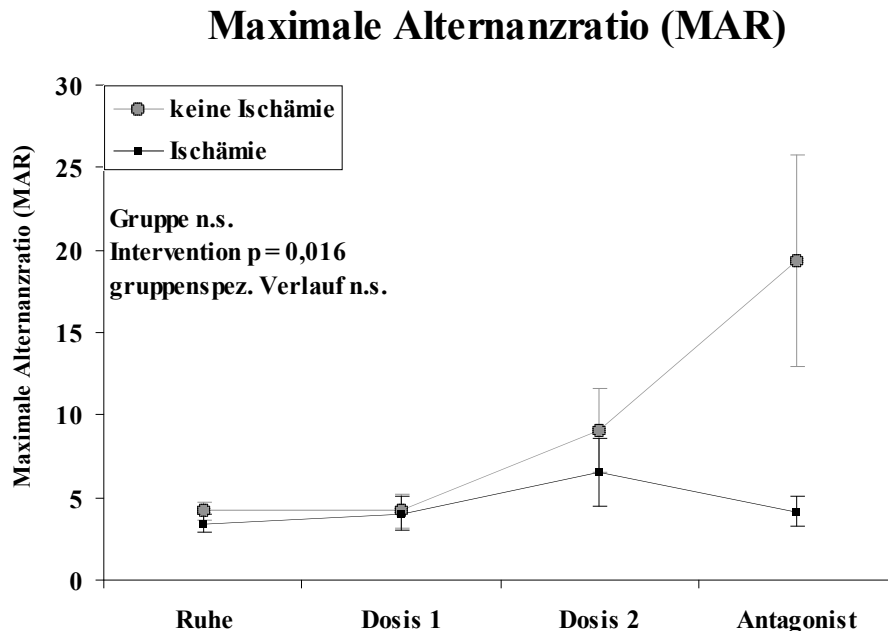


Abbildung 18: Maximale Alternanzratio (MAR) beider Patientengruppen. Die Maximale Alternanzratio zeigt eine signifikante Abhängigkeit von der Interventionsstufe, unterscheidet sich aber nicht im Vergleich der Gruppen.

Die Integrale der Alternanzratio (IAR) wurden in Abhängigkeit von der Interventionsstufe grösser ($p = 0,003$, siehe Abbildung 19). Es zeigte sich aber keine signifikante Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Patientenkollektiv. Im Trend gab es dabei ebenso wie für Maximale Alternanzratio einen divergenten Verlauf beider Gruppen während der Antagonisierung mit einer Verminderung der Integrale der Alternanzratio in der Ischämie-positiven Gruppe aber einer weiteren Steigerung in der Ischämie-negativen Gruppe.

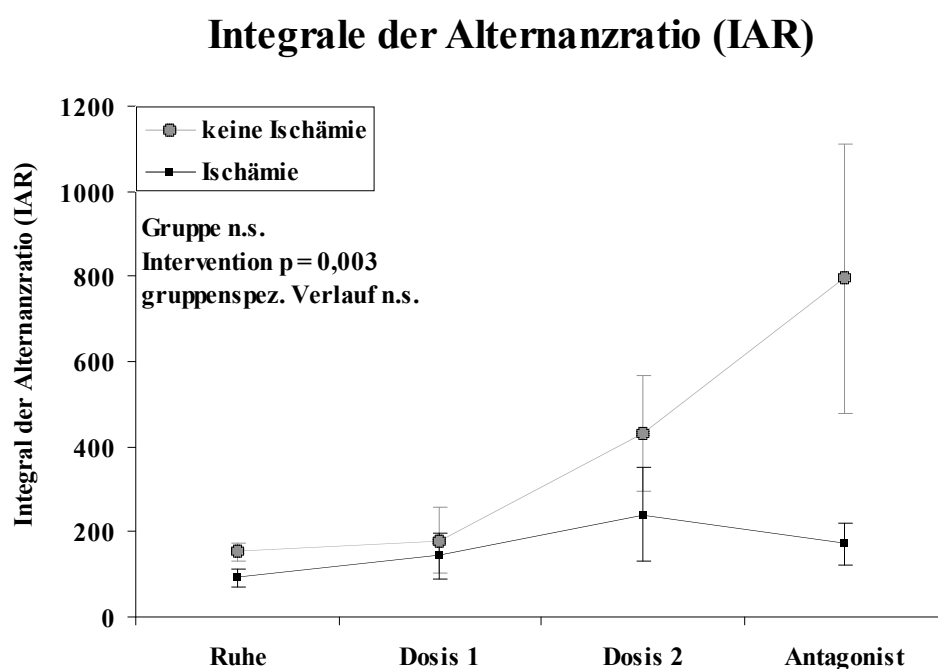


Abbildung 19: Integrale der Alternanz Ratio (IAR) während der stressechokardiographischen Untersuchung in den Patientengruppen mit und ohne klinische Ischämiezeichen. Die Integrale der Alternanzratio zeigen eine signifikante Abhängigkeit von der Interventionsstufe, unterscheiden sich aber nicht signifikant im Vergleich beider Gruppen.

In Abbildung 20 ist das Verhalten der Herzfrequenz während der Stressechokardiographie dargestellt. Die Herzfrequenz nahm interventionsbedingt als auch über den gesamten Verlauf der Untersuchung in beiden Gruppen zu ($p < 0,001$). Sie zeigte zudem ein signifikantes gruppenspezifisches Verhalten: Der Anstieg der Herzfrequenz war in der Ischämie-positiven Gruppe geringer ausgeprägt ($p = 0,003$).

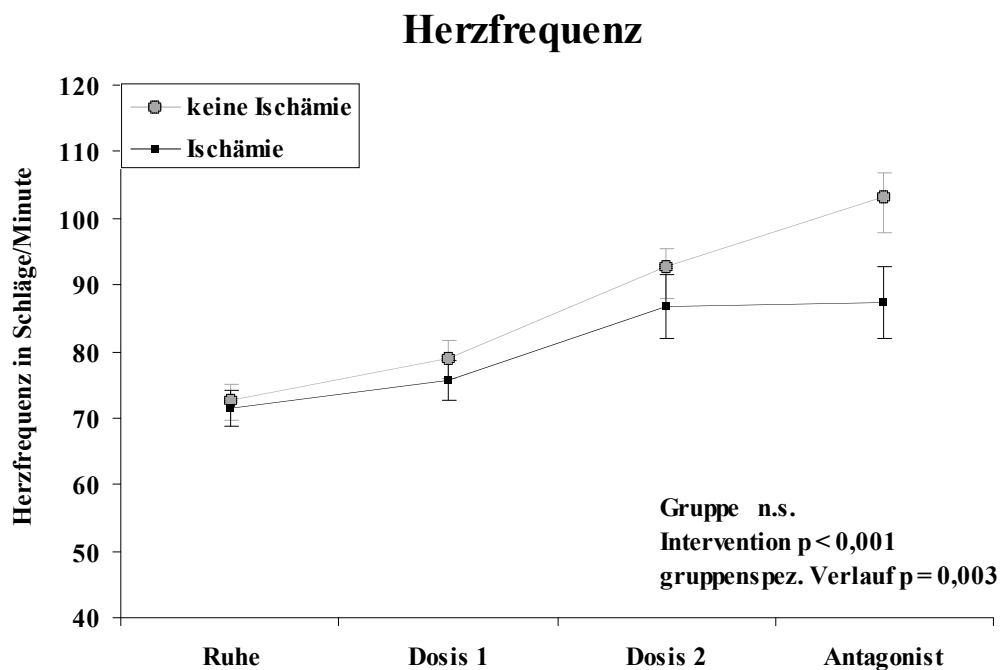


Abbildung 20: Entwicklung der Herzfrequenz während der Stressechokardiographie in beiden Patientengruppen. Die Herzfrequenz stieg im Verlauf signifikant an und zeigte einen divergenten Verlauf beider Gruppen während der Antagonisierung mit einem weiteren Anstieg in der Ischämie-negativen Gruppe. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich jedoch nicht.

Nur in der Antagonisierungsphase der Ischämie-negativen Gruppe lag die durchschnittliche Herzfrequenz über 100 Schlägen/Minute (103,32 Schläge/min \pm 3,50 Schläge/min) und erreichte damit einen Frequenzbereich, für den in mehreren Studien das Auftreten von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz unter pathologischen Bedingungen gezeigt wurde.^{27,17}

3.5 Auswertung der Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Modell der akuten Ischämie während der Stressechokardiographie

Die Bewertung des Verhaltens der Parameter der Herzfrequenzvariabilität erfolgte ebenfalls unter zu Hilfenahme des Brunner-Testes.

Die Gesamtleistung der Herzfrequenzvariabilität (TP) zeigte eine hochsignifikante Abhängigkeit von der jeweiligen Interventionsstufe ($p < 0,001$). Es gab zudem einen gruppenspezifischen Verlauf ($p = 0,001$) (siehe Abbildung 21). In der Ischämiegruppe erreichte die TP während der Antagonisierung wieder Ausgangswerte, während es bei der Ischämie-negativen Gruppe zu einer weiteren Verminderung der Gesamtleistung der Herzfrequenzvariabilität kam.

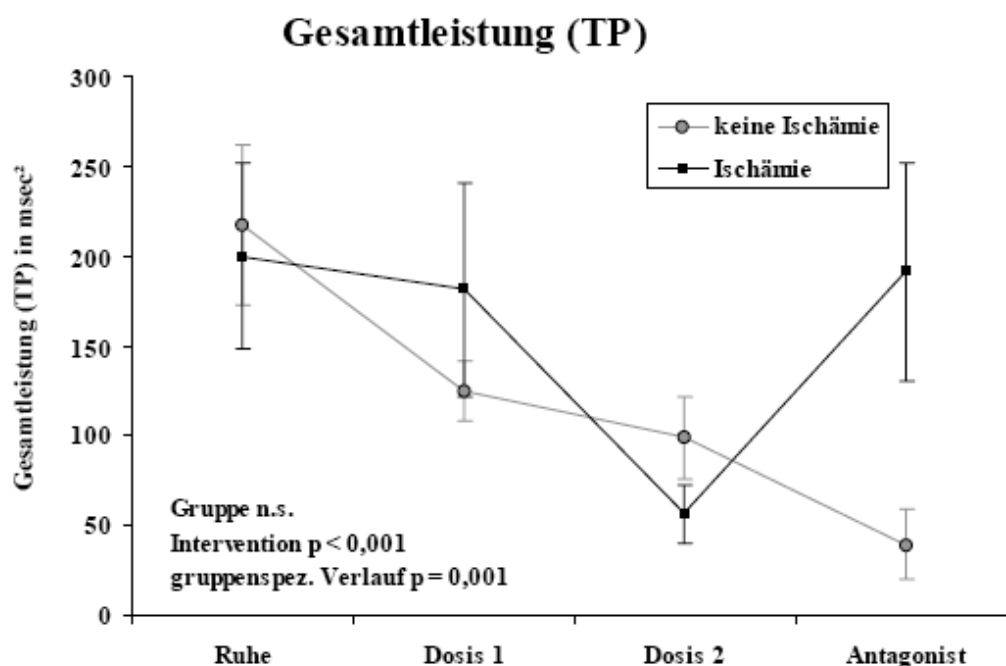


Abbildung 21: Gesamtleistung des Spektrums der Herzfrequenzvariabilität (TP) für beide Patientengruppen im Verlauf der Stressechokardiographie. Die Gesamtleistung zeigt eine signifikante Abhängigkeit von der Interventionsstufe, sowie einen signifikanten gruppenspezifischen Verlauf. Während der Untersuchung kommt es zu einem Abfall der Gesamtleistung der Herzfrequenzvariabilität. In der Antagonisierungsphase zeigt die Ischämie-negative Gruppe einen weiteren Abfall von TP. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

Betrachten wir die Entwicklung der einzelnen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität, so zeigte sich für die hochfrequente Komponente (HF) eine signifikante Abhängigkeit von der Interventionsstufe ($p < 0,001$): HF nahm in beiden Gruppen während der Stressphasen ab. Der Gesamtverlauf von HF war gruppenspezifisch ($p < 0,001$, siehe Abbildung 22). Während es in der Ischämie-negativen Gruppe zu einem kontinuierlichen Abfall von HF kam, stieg HF während der Antagonisierungsphase bei nachgewiesener Ischämie an.

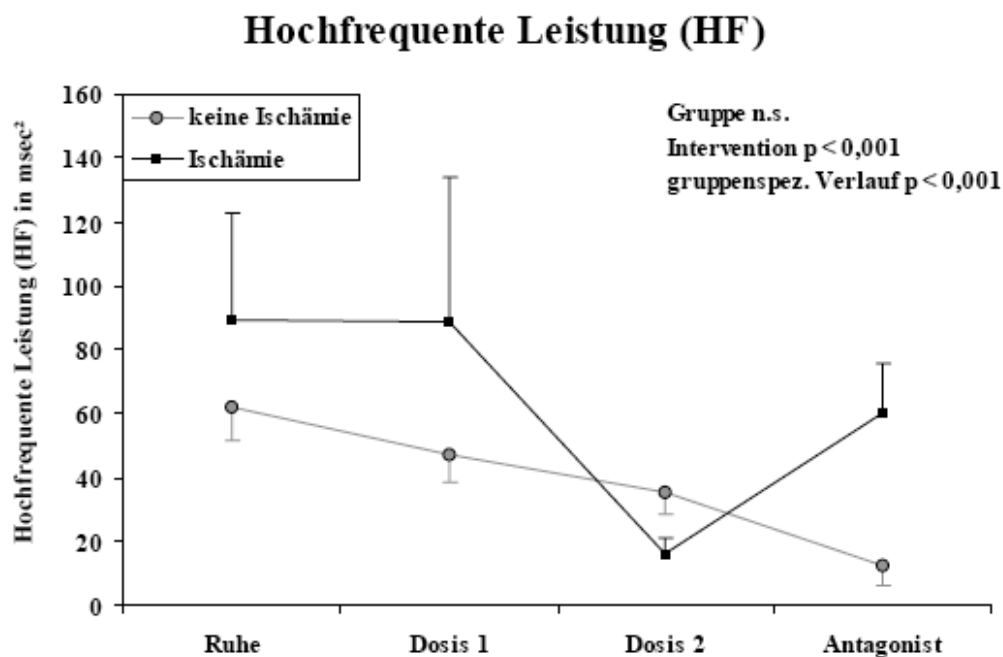


Abbildung 22: Verlauf der Hochfrequenz-Komponente (HF) der Herzfrequenzvariabilität in beiden Patientengruppen während der Stressechokardiographie. HF zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Interventionsstufe und einen signifikanten gruppenspezifischen Verlauf. Während es in der Ischämie-negativen Gruppe zu einem kontinuierlichen Abfall von HF kam, stieg HF während der Antagonisierungsphase bei nachgewiesener Ischämie an. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand jedoch nicht.

Die niederfrequente Komponente der Herzfrequenzvariabilität (LF, siehe Abbildung 23) fiel ebenfalls in Abhängigkeit vom Stress ab ($p < 0,001$). Der Verlauf war auch gruppenspezifisch ($p < 0,001$): Es kam zu einer Abnahme von LF in der Ischämie-negativen Probandengruppe über die 4 Interventionsstufen. In der Ischämie-positiven Patientengruppe zeigte sich aber eine Wiederherstellung der Ausgangswerte während der Antagonisierungsphase.

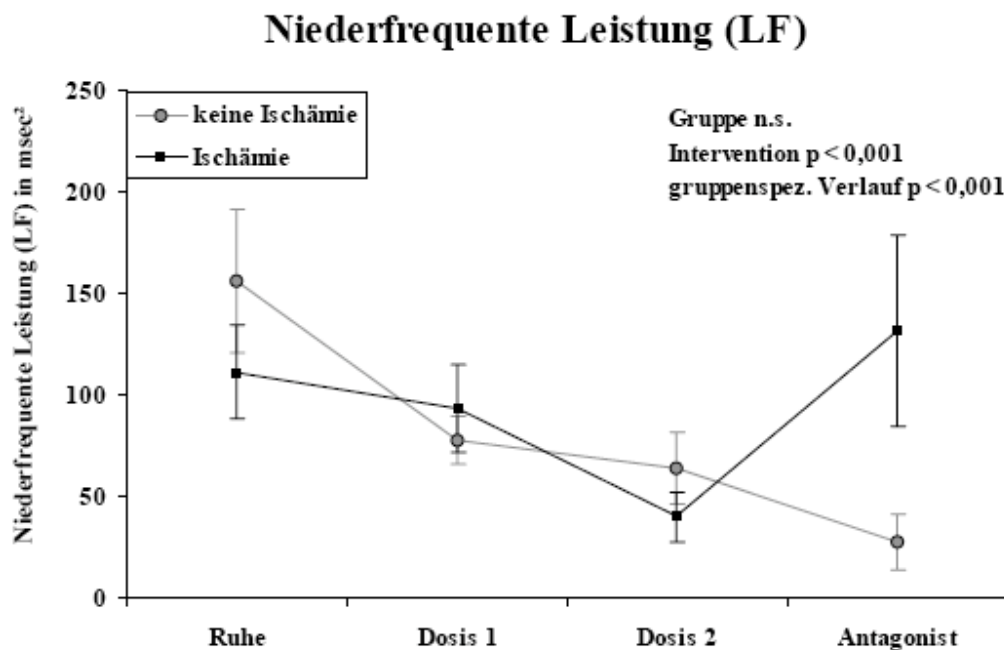


Abbildung 23: Verlauf der niederfrequenten Komponente (LF) der Herzfrequenzvariabilität in den beiden Patientengruppen während der stresschokardiographischen Untersuchung. LF zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Interventionsstufe und einen gruppenspezifischen Verlauf. Es kam zu einer Abnahme von LF in der Ischämie-negativen Probandengruppe über die 4 Interventionsstufen, während Ischämie-positive Patienten eine Wiederherstellung der Ausgangswerte in der Antagonisierungsphase zeigten. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand nicht.

Der Quotient LF/HF („sympathovagale Balance“) änderte sich nicht signifikant im Verlauf der stressechokardiographischen Untersuchung. Es gab weder einen gruppenspezifischen Verlauf, noch andere Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 24).

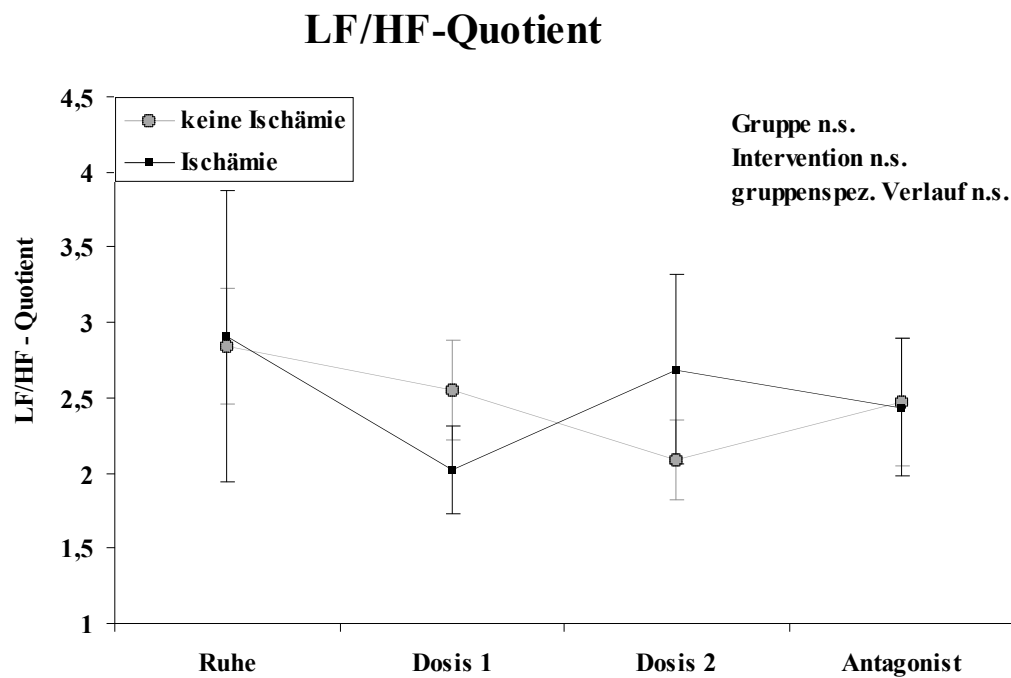


Abbildung 24: Verlauf des LF/HF-Quotienten in beiden Patientengruppen während der Stressechokardiographie. Der Quotient LF/HF zeigte keinen signifikanten Verlauf während der stressechokardiographischen Untersuchung. Es gab weder Gruppenunterschiede noch einen gruppenspezifischen Verlauf.

4 Diskussion

Verschiedene Studien (MADIT I+II, COMPANION, MUSTT) haben nachgewiesen, dass eine primärpräventive Therapie mit implantierbaren Defibrillatoren (ICD) bei Hochrisikopatienten die Prognose verbessert. Die Identifikation von Hochrisikopatienten ist dabei essentiell und bisher nur ungenügend gelöst. Die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz (MTWA) ist während der letzten Jahren als Marker einer abnormen ventrikulären Repolarisation identifiziert worden. Bislang ist jedoch der breite klinische Einsatz dieses Parameters noch nicht etabliert. In dieser Arbeit wurde der Einfluss chronischer und akuter Ischämie auf die Parameter der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz Maximale Alternanzratio (MAR) und Integrale der Alternanzratio (IAR) unter klinischen Bedingungen untersucht. Dabei wurde von der Hypothese ausgegangen, wonach die Sauerstoffversorgung für die Ausbildung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz von entscheidender Bedeutung ist. Ziel war es zu untersuchen, ob eine mangelnde Sauerstoffversorgung auch in Ruhe, ohne Herzfrequenzsteigerung, Alternanz auslöst und wie sich die Parameter der Herzfrequenzvariabilität unter Ischämie verhalten.

4.1 Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie

In der Patientengruppe vor und nach einer PTCA konnte keine systematische Änderung der Alternanzparameter MAR und IAR statistisch nachgewiesen werden. Das heißt, dass die Dilatation des Gefäßes bei Eingefäßerkrankung die Ausprägung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz in diesem Modell der chronischen Ischämie nicht signifikant beeinflusst. Damit muß die Hypothese einer wesentlichen, isolierten Rolle der Ischämie, das heißt ohne gleichzeitige Herzfrequenzerhöhung, für die Entstehung von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz hier abgelehnt werden.

Diese Interpretation würde im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Untersuchungen, bei denen sowohl im Tierexperiment als auch als auch in verschiedenen Patientenstudien ein Einfluss akuter Ischämie auf die Entstehung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz gezeigt werden konnte, stehen.^{123,124,125,126,127} Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde die Herzfrequenz in anderen Untersuchungen auf einem weitaus höheren Niveau gehalten beziehungsweise eingestellt.¹²⁷ In

unserem Modell erfolgten die Messungen in Ruhe mit einer mittleren Herzfrequenz von 65,4 Schlägen/Minute vor und 68,9 Schlägen/Minute nach der Intervention. Dies sind Werte, die deutlich unterhalb der meist verwendeten Einstellung auf 100 Schläge/Minute liegen. Die Verwendung einer leichten Tachykardie bei der Analyse der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz beruht auf Studien, bei denen Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nur bei ausreichender Stimulation einen prognostischen Wert für das arrhythmiefreie Überleben hatte, beziehungsweise signifikante Werte erreichte.^{16,17} Die Patienten wurden entweder während einer elektrophysiologischen Untersuchung¹⁶, Fahrradergometrie¹⁷ oder durch Atropingabe¹²⁸ stimuliert.

Eine bislang ungenügend geklärte Frage ist dabei die mögliche Rolle eines „Schwellenwertes“ der Herzfrequenz, ab dem es möglich ist, zuverlässig Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz zu detektieren. Herzfrequenzen größer etwa 100 Schläge/Minute korrelierten in einigen Studien mit der Stärke der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz.^{16,17,20} Andere Untersuchungen weisen dagegen auf eine bedeutende Rolle der Myokardischämie für die Ausbildung von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz hin.¹⁰¹ In Tierexperimenten^{45,100,123} und Studien an Patienten^{124,126} wurde T-Wellen-Alternanz unter ischämischen Bedingungen auch ohne explizite Herzfrequenzerhöhung beobachtet.

Kovach und Mitarbeiter konnten 2001 zeigen, dass es zwar eine positive Korrelation zwischen einem Anstieg der Herzfrequenz und dem Auftreten von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz gibt, dieser aber nicht der entscheidende Faktor für das Auslösen von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz sein sollte.¹²³ Auch spricht das wiederholt beschriebene Verschwinden von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz bei Patienten ab einer Herzfrequenz von ca. 120 Schlägen/Minute gegen eine feste Korrelation der Herzfrequenz mit der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz.⁹⁵ Aufgrund dieser Befunde war zu erwarten, dass auch in diesem klinischen Modell der chronischen Ischämie vor und nach PTCA die Revaskularisierung mit einer Abnahme der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz verbunden ist.

Während der Katheteruntersuchung der vorliegenden Studie wurde jeweils eine behandlungsbedürftige Stenose einer Koronararterie $\geq 75\%$ festgestellt und in selber Sitzung beseitigt. Die Patienten waren zum ersten Messzeitpunkt alle klinisch beschwerdefrei. Es ist möglich, dass das Ausmaß der regionalen Sauerstoffunterversorgung poststenotisch potentiell nicht ausreichend gewesen ist, um eine signifikante Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz (mit einer Alternanzratio > 3) zu erzeugen. In einem akuten Modell war das Auftreten von Mikrovolt-T-

Wellen-Alternanz von der Stärke und Dauer der Ballonokklusion abhängig.¹²⁶ Nur 11 von 26 Patienten unserer Studie wiesen eine signifikante Maximale Alternanzratio (MAR > 3-fachen Standardabweichung der Höhe des umgebenden Rauschens im Spektrum) vor der PTCA auf. Bei den anderen 15 Patienten bestand möglicherweise keine, für die Entstehung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz ausreichende, Ischämie. 8 der 11 Patienten mit präinterventionell gemessener signifikanter Maximaler Alternanzratio wiesen postinterventionell keine signifikante Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz auf. Bei 2 Patienten konnte ein deutlicher Rückgang der Maximalen Alternanzratio bei weiter bestehender Signifikanz mit MAR > 3 registriert werden und bei einem Patienten stieg die Maximale Alternanzratio postinterventionell noch an. Demgegenüber wiesen jedoch auch 5 Patienten aus dem Gesamtkollektiv postinterventionell erstmals signifikante Werte der Maximalen Alternanzratio auf. Einige mögliche Ursachen für das variable Verhalten, wie die noch nicht ausreichend untersuchte Objektivität und Reliabilität der Alternanzratio, werden im Anschluss diskutiert.

Ein Einfluss der Atmung im Frequenzbereich 0,25 Hz und 0,5 Hz auf die Änderung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz konnte mittels paralleler Aufzeichnung und Atmungsfrequenzanalyse weitestgehend ausgeschlossen werden.

In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass die von uns verwendete Methode der Alternanzbestimmung auf der Berechnung einer sogenannten Alternanzratio beruht.¹⁶ Diese Alternanzratio wird aus einem vom EKG abgeleiteten Frequenzspektrum berechnet, das eine hohe physiologische Schwankungsbreite aufweist. Sie ist mathematisch ein Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit und aus statistischen Überlegungen entstanden. Die Erstautoren dieser Methode haben in ihrer Studie mit dem auch hier verwendeten Grenzwert von 3 eine gute Diskriminierung der Überlebenswahrscheinlichkeit vornehmen können.¹⁶ Ob dieser Wert jedoch auch für andere Fragestellungen adäquat ist, kann ohne weitere umfangreiche pathophysiologische Studien nicht beurteilt werden.

Im Gegensatz zu den in meiner Arbeit dargestellten Ergebnissen fanden Batur und Mitarbeiter eine Verminderung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nach PTCA.¹²⁴ Die Studien unterscheiden sich jedoch im Zeitpunkt der postinterventionellen Messung. Während unser Messzeitpunkt aus ca. 15 bis 20 Minuten postinterventionell gewählt wurde, erfolgte die Messung bei Batur und Mitarbeitern 24 Stunden nach dem Eingriff. Der Zeitpunkt der postinterventionellen Messung ist für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung. Unter der Annahme einer sofort verbesserten Sauerstoffversorgung der Zellen im nachfolgenden

Stromgebiet und weiterer logistischer Gesichtspunkte (zum Beispiel: Aufenthalt der Patienten, Einhaltung gleicher Zeitintervalle) wurden unsere Probanden direkt nach Verlassen des Herzkatheterlabors gemessen (15 bis 20 Minuten nach Intervention). Verrier und Mitarbeiter zeigten allerdings, dass auch nach dieser Zeit noch „Auswaschvorgänge“ im Ischämiegebiet vollzogen werden. So führt eine erfolgreiche Dilatation einer Koronarstenose zwar zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung im nachfolgenden Gefäßbett, die bei unveränderter Herzarbeit (Frequenz und Blutdruck stabil) zu einer Optimierung des lokalen Metabolismus im Sinne einer erhöhten aeroben Energiebereitstellung im betroffenen Gewebebezirk und damit zum Rückgang eventueller Repolarisationsstörungen beiträgt, allerdings führt eine Verbesserung der Durchblutung nicht nur zu einer verstärkten Sauerstoffzufuhr, sondern auch zu einem erhöhten Abtransport von Stoffwechselabfallprodukten, wie Laktat, Kohlendioxid, Wasserstoffionen und anderen.¹²⁹ In einem minder perfundierten Gewebebezirk kommt es bei unzureichender Sauerstoffzufuhr zu einer Umstellung des Metabolismus von der aeroben Energiegewinnung (aus 1 Mol Glucose) mit effektiv 30 Mol ATP Gewinn¹³⁰ zu anaerober Energiegewinnung (2 Mol ATP), die nur sehr begrenzt steigerbar ist und eventuell nur noch den absoluten Grundumsatz der Zellen decken kann. Es werden dann lokal verstärkt saure Valenzen gebildet, die primär zu einer Vasodilatation im betroffenen Gefäßgebiet führen.¹³¹ Die proximal gelegene, morphologisch fixierte Stenose des Koronargefäßes kann jedoch nicht mehr aktiv durch diesen Mechanismus dilatiert werden, so dass es durch natürliche Autoregulation zu keiner Mehrdurchblutung dieses Gewebebezirkes kommt. Wird das Herzkranzgefäß an dieser Stelle durch einen Ballon dilatiert, kann nun die Mehrdurchblutung stattfinden, wobei die angehäuften sauren Valenzen verstärkt an das vorbeiströmende Blut aus den Zellen abgegeben werden. Die Änderung der metabolischen Verhältnisse kann nun ihrerseits eigenständig Repolarisationsstörungen in den nachfolgenden Zellen auslösen.^{132,133,134,129} Dieses Phänomen ist in der Literatur als Reperfusionarrhythmie beschrieben worden, wobei unter anderem Alternanz der T-Welle auftreten kann.¹²⁵

Im Hinblick auf unser Ergebnis können wir den Einfluss dieser „Auswaschprodukte“ zum gewählten Messzeitpunkt somit nicht ausschließen, und gegebenenfalls diese Effekte auf die Entstehung von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz nicht gegenüber einer verbesserten Sauerstoffversorgung abgrenzen. Eine Konsequenz dieser Auswaschvorgänge könnte eine erhöhte Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz postinterventionell sein, die eine systematische Änderung in unserem Modell verhindern und den Widerspruch zu den Ergebnissen von Batur und Mitarbeitern¹²⁴ erklären könnte.

4.2 Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz während der stressechokardiographischen Untersuchung

Unter den Bedingungen der Stressechokardiographie mit Dipyridamol änderten sich in unserem Patientenkollektiv beide untersuchten Alternanzparameter MAR und IAR signifikant in Abhängigkeit von der Interventionsstufe und damit in Abhängigkeit von der Größe des Stresses.

Wie bereits im vorherigen Kapitel 4.1 am Modell der chronischen Ischämie diskutiert, wird in den meisten Studien eine Alternanzratio, die größer als die 3-fache Standardabweichung der Leistung des Frequenzspektrums zwischen 0,44Hz und 0,49Hz ist, als Maßstab für das Vorhandensein von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz angesehen.¹⁶ Folgt man diesem Kriterium auch in unserem Ansatz und assoziiert Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz mit Werten der Maximalen Alternanzratio oberhalb der 3-fachen Standardabweichung, so zeigten 7 von insgesamt 15 Patienten mit nachgewiesener Ischämie einen Anstieg der Maximalen Alternanzratio mit zunehmendem Stress, während nur 1 Patient einen Abfall mit steigender Dipyridamolgabe aufwies. Auf der anderen Seite konnte in der Gruppe ohne Ischämienachweis nur bei 9 von 29 Patienten ein Anstieg von signifikanten Maximale Alternanzratio-Werten über 3 verzeichnet werden, während 10 von 29 Patienten eine Abnahme unter steigendem Stress aufwiesen. Die statistische Analyse mittels ANOVA ergab jedoch keinen Unterschied im Verlauf der Werte von Patienten mit Ischämie- und ohne Ischämiezeichen. Entsprechend der aufgestellten Hypothese wurde angenommen, dass die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz in der Ischämie-positiven Gruppe stärker ausgeprägt sein sollte. Unter den Bedingungen der Stressechokardiographie mit Dipyridamol konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigt werden. Eine akut induzierte Ischämie übte keinen entscheidenden Einfluss auf die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz aus. Eine statistisch signifikante Gruppenunterscheidung zwischen Ischämie-positiven und –negativen Probanden konnte damit nicht gezeigt werden.

Durch die Dipyridamolgabe wird eine kontrollierte Belastungsreaktion des Herzmuskels imitiert, ohne dass es zu ausgeprägten Anstiegen der Herzfrequenz kommt. Beide Patientengruppen wiesen während der Untersuchung von der Ruhe- bis in die Dosis-2-Dipyridamol-Phase keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz auf. Der durchschnittliche Anstieg der Mittelwerte betrug in der Ischämie-positiven Gruppe ca. 15 Schlägen/Minute und in der Kontrollgruppe ca. 20 Schlägen/Minute. Erst in der Phase der Antagonisierung zeigt der Kurvenverlauf zwischen den Gruppen eine deutliche Divergenz und führt damit zu einem

statistisch signifikanten Gruppenverlauf. Während in der Ischämie-negativen Gruppe ein weiterer deutlicher Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen ist, stagniert die Herzfrequenz in der Ischämie-positiven Gruppe. Dieses Verhalten lässt sich durch den folgenden Sachverhalt erklären – der durchgeführten medikamentösen Parasympathikolyse mittels Atropin. Die Atropingabe erfolgte mit dem Ziel, die Sensitivität der Dipyridamol-Echokardiographie zu erhöhen und wurde bei lediglich 4 von 15 Patienten in der Ischämie-positiven Gruppe, im Gegensatz zu 24 von 29 Patienten in der Ischämie-negativen Gruppe durchgeführt.^{111,112}

Caffarone und Mitarbeiter haben eine gute Übereinstimmung zwischen der gemessenen Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz in der Ergometrie und der Stressechokardiographie bei Patienten nach Myokardinfarkt gesehen.¹³⁵ Allerdings erfolgte die Stressechokardiographie in dieser Studie mit Dobutamin, das eine deutlich chronotrope Wirkung besitzt. Der Vergleich beider Methoden erfolgte nach Erreichen einer Zielfrequenz von 105-130 Schlägen/Minute. Diese Werte liegen oberhalb der schon erwähnten „Herzfrequenzschwelle“. Ein Einfluss der Herzfrequenz auf die Entstehung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz kann deshalb nicht ausgeschlossen werden und erschwert den Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, bei der die Herzfrequenz unterhalb dieses Schwellenwertes blieb.

Eine mögliche Erklärung für die fehlenden Gruppenunterschiede in der hier dargestellten Untersuchung könnte eine ungenügende Ischämieausprägung unter Dipyridamol oder eine zu kurze Dauer des Stresses sein.¹³⁶ Trotz klar vorhandener Ischämiekriterien in Form von Wandbewegungsstörungen, Klinik oder Ischämie-definierten Repolarisationsveränderungen im parallelen 12-Kanal-EKG könnte die Ischämiedauer nicht ausreichend gewesen, um Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz auszulösen.¹²⁶ Da wir jedoch bei insgesamt 12 von 15 Ischämie-positiv-getesteten und 26 von 29 Ischämie-negativ-getesteten Patienten signifikante Maximale Alternanzratio-Werte in mindestens einer Untersuchungsphase nachweisen konnten, würde die Spezifität der hier bestimmten Maximalen Alternanzratio hinsichtlich Ischämie bei nur 10,4 %, bei einer Sensitivität von 80 % liegen. Dies unterstützt die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse, dass die MAR nicht geeignet ist, spezifisch Ischämie anzuzeigen.

Die Begleitmedikation der Patienten kann einen Einfluss auf das Ergebnis haben. In verschiedenen Studien zum Nachweis von Repolarisationsalternanz wurden signifikant verminderte Werte der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz im Zusammenhang mit der Einnahme von Beta-Blockern beobachtet.^{123,128,137} In der vorliegenden Studie nahmen 20 von 53 Patienten regelmäßig Beta-Blocker ein, bei weiteren 16 war die Medikation unbekannt. Alle Patienten

setzten 24 Stunden vor der Untersuchung ihre Beta-Blocker ab. Die Eliminations-Halbwertszeit der meist-verordneten Produkte Metoprolol und Bisoprolol beträgt 3,5 Stunden beziehungsweise 10 Stunden und führt je nach Pharmakokinetik des einzelnen Patienten zu unterschiedlich hohen Talspiegeln des jeweils eingenommenen Präparates. Dieser Sachverhalt könnte die Ergebnisse beeinflusst haben und wird auch in einer Studie von Gold und Mitarbeitern als Ursache eines verminderten Nachweises von Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz diskutiert.¹³⁸ Durch die Beta-Blockade werden neben einem negativen chronotropen Effekt auch Einflüsse des Sympathikus auf die Entstehung der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz modifiziert.¹²³

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Ischämie-positive und Ischämie-negative Probanden einen Stress-abhängigen Anstieg der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz zeigten. Dies kann sowohl mit einer Zunahme der kardialen Ischämie als auch mit dem Anstieg der Herzfrequenz im Zusammenhang stehen. Unterschiede in der Ischämieausprägung werden jedoch durch die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz in diesem Modell nicht erfasst.

4.3 Herzfrequenzvariabilität nach Beseitigung einer chronischen Ischämie

Körperliche Beanspruchung und mentaler Stress führen zu einer Veränderung der vegetativen Reaktionslage, die mit einer Aktivierung des Sympathikus einhergeht. Beseitigung des Stressors vermindert den Sympathikustonos und verschiebt den Aktivierungszustand zu Gunsten des Parasympathikus.^{42,107} Einen Stressor stellt auch die unzureichende Versorgung eines Gewebes mit Sauerstoff dar.¹⁰⁸ In dem hier dargestellten Studienmodell sollte die Frage geklärt werden, ob es nach Beseitigung einer chronischen Koronarischämie zu einer systematischen Änderung der vegetativen Herzansteuerung kommt. Dazu wurden Herzfrequenzvariabilitätsparameter (HF, LF, LF/HF, TP) bestimmt, die Auskunft über die relative Aktivierung von Sympathikus und Vagus geben können. Dabei wurde von der Hypothese ausgegangen, dass die Beseitigung der Ischämie zu einer Abnahme des Sympathikustonos beziehungsweise zu einer Zunahme der Vagusaktivität führt.

Die Auswertung der Herzfrequenzparameter im Patientenkollektiv vor und nach PTCA zeigte eine signifikante Verringerung der Gesamtleistung (TP) des Spektrums der Herzfrequenzvariabilität nach der Katheterintervention. Sowohl die hochfrequenten (HF) als auch die niederfrequenten (LF) Anteile der Herzfrequenzvariabilität waren signifikant

vermindert. Die hochfrequenten Anteile des Spektrums (HF) waren jedoch stärker betroffen, als die niederfrequenten Anteile. Im Gegensatz zu unserer Hypothese stieg dabei LF/HF als Maß einer „sympathovagalen Balance“ nach Beseitigung der Koronarstenose an. Das heißt, dass die sympathische Aktivität gegenüber der vagalen Aktivität nach PTCA überwog.

Bei der Interpretation der Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer veränderten vegetativen Herzansteuerung sind jedoch weitere Befunde zu berücksichtigen; nämlich die Verminderung der globalen Variabilität (TP), einschließlich der Änderung der Absolutwerte der spektralen Leistung in den einzelnen Frequenzbereichen (LF, HF), sowie die mittlere Herzfrequenz. Die globale Herzfrequenzvariabilität ist bei Beanspruchungen, die mit einer Herzfrequenzsteigerung und damit Sympathikusaktivierung einhergehen vermindert. Dazu zählen körperliche und psychische Belastung. Orthostase, das heißt aktives oder passives Aufrichten aus der horizontalen in die vertikale Position, ist mit einer Sympathikusaktivierung verbunden.¹⁹ Studien, in denen die Herzfrequenzvariabilität mittels Spektralanalyse untersucht wurde, zeigen unter diesen Bedingungen Verschiebungen der „sympathovagalen Balance“ zugunsten des Sympathikus.^{139,140} Es ist allerdings bemerkenswert, dass die Verminderung der absoluten Herzfrequenzvariabilität bei starker Belastung mehrere Zehnerpotenzen betragen kann, während der LF/HF-Quotient Ausdruck der „sympathovagalen Balance“ oft nur gering verändert ist. Dies unterstreicht, dass der Parameter „sympathovagale Balance“ nicht die Stärke sympathischen oder vagalen Einflusses auf das Herz reflektiert, sondern nur deren relative Beziehung.

Die Herzfrequenzvariabilität wird nicht nur von der vegetativen Modulation des Herzens bestimmt. Um die Herzfrequenzvariabilität bestimmen zu können, müssen supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen ausgeschlossen oder korrigiert werden. Darüber hinaus existieren aber auch Sinusrhythmus-ähnliche Arrhythmien wie zum Beispiel Vorhofersatzrhythmen. Das Auftreten von Vorhofersatzrhythmen konnte insbesondere nach Herzinfarkten beobachtet werden und beeinflusst die Herzfrequenzvariabilität stark. Korrekturalgorithmen erfassen oft nur die häufigen Formen von Extrasystolen und andere mit klaren Änderungen der Herzintervalle einhergehenden Arrhythmien. Vorhofersatzrhythmen, die sich nicht in üblicher Art und Weise kategorisieren lassen, sind einer Korrektur nicht zugänglich.¹⁴¹ Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass solche Arrhythmien die vegetativ vermittelte Herzfrequenzvariabilität vor und nach PTCA in der vorliegenden Studie beeinflusst haben. Ursachen solcher Rhythmusstörungen können Veränderungen im Ionenmilieu nach Reperfusion oder zelluläre Stoffwechsellumstellungen sein.¹²⁹

Gegen eine deutliche Aktivierung des Sympathikustonus nach PTCA in dieser Studie spricht auch die fehlende Änderung der mittleren Herzfrequenz (Herzperiodendauer).

Die Atmung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der Herzfrequenzvariabilität. Es wurde gezeigt, dass sich die Ausprägung der hochfrequenten Komponente mit steigender Atmungsfrequenz vermindert.^{31,142,143,42} Ein sehr niedriger Atmungsrhythmus, der unterhalb des festgelegten Frequenzbereichs für den HF-Bereich liegt, kann dagegen den niederfrequenten Bereich des Spektrums beeinflussen. In dem Patientenkollektiv vor und nach PTCA lag die durchschnittliche Atemfrequenz bei $15,4 \pm 3$ Atemzüge/Minute vor und $15,3 \pm 2,4$ Atemzüge/Minute nach der Intervention. Das entspricht einer Frequenz von etwa 0,25Hz, die sicher im HF-Bereich liegt. Nur 6 von 26 Patienten wiesen eine Differenz von mehr als 3 Atemzüge/Minute im Vergleich der beiden Messungen auf. Bei 2 dieser Patienten erhöhte sich die globale Herzfrequenzvariabilität. Ein relevanter Einfluss der Atmung auf die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität nach der Intervention kann weitestgehend ausgeschlossen werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Herzfrequenzvariabilität kurz nach Beseitigung einer chronischen kardialen Ischämie insgesamt abnimmt. Der signifikante Anstieg des LF/HF-Quotienten als Ausdruck der „sympathovagalen Balance“ weist auf eine Verschiebung der vegetativen Ansteuerung zugunsten des sympathischen Einflusses hin. Diese Annahme wird durch das Verhalten der mittleren Herzfrequenz, die keine Änderung zeigt, nicht unterstützt. Insgesamt wird unsere Ausgangshypothese durch die Befunde nicht bestätigt. Möglicherweise maskieren jedoch metabolische Einflüsse, die sich unter anderem in Form von Ionenmilieuänderungen äußern und damit die Herzautomatie beeinflussen, die mit Reperfusion verbundenen positiven Auswirkungen auf die vegetative Herzansteuerung beziehungsweise Herzfrequenzvariabilität.

4.4 Herzfrequenzvariabilität während Stressechokardiographie mit Dipyridamol

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen akuter, durch Dipyridamolgabe induzierter transientscher Ischämie, auf die Herzfrequenzvariabilität zu untersuchen. Dabei war die Hypothese, dass Ischämie-positive Patienten eine stärkere sympathische Aktivierung im Vergleich zu Ischämie-negativen Patienten aufweisen.

Patienten beider Gruppen unterschieden sich jedoch nicht wesentlich in den Parametern der Herzfrequenzvariabilität sowie der mittleren Herzfrequenz während der Stressphase. Die Unterschiede im Verlauf von TP, LF und HF während der Stressechokardiographie beruhen ausschließlich auf dem divergenten Verhalten während der Antagonisierungsphase. In beiden Gruppen nahmen die globale Variabilität (TP) sowie hoch- und niederfrequente Anteile der Herzfrequenzvariabilität bei Verstärkung des Stresses zunächst ab. Die Gruppe der Ischämie-positiven Patienten wies aber im Mittel eine signifikante Wiederherstellung der Ausgangswerte für diese Parameter in der Antagonisierungsphase auf, während dies in der Ischämie-negativen Gruppe nicht der Fall war. Die Herzfrequenz stieg in der Stressphase in beiden Gruppen an. Ischämie-negative Patienten tendierten (keine Signifikanz!) zu höheren Herzfrequenzen während der Antagonisierung. Wie bereits in Kapitel 4.2 diskutiert, wurde dieses Verhalten als Ergebnis der Atropingabe zur Parasympathikolyse interpretiert, die bei 24 von 29 Patienten ohne Ischämienachweis und bei nur 4 von 15 Patienten mit Ischämienachweis erfolgt war. Atropin hemmt die muskarinartigen Wirkungen des Acetylcholins durch kompetitive Inhibition der Acetylcholinrezeptoren im synaptischen Spalt und vermindert damit die, überwiegend vagal vermittelte, Herzfrequenzvariabilität.

Es war jedoch zu erwarten, dass es während der Stressphase zu einer Verschiebung der „sympathovagalen Balance“ zugunsten des Sympathikus kommt. Darüber hinaus sollte die Atropingabe diesen Effekt noch verstärken. Überraschender Weise änderte sich dieser Parameter (LF/HF) im Verlauf der gesamten Untersuchung nicht. „Entkopplungen“ des Verhalten von Herzfrequenz und –variabilität sind auch von anderen Untersuchern zum Beispiel bei Infarktpatienten während Ergometrie beschrieben worden.¹⁴⁴ Ein weiterer wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang sind Befunde, die zeigen, dass es sowohl ein antagonistisches als auch agonistisches Verhalten der beiden Teile des Vegetativums geben kann. Ebenso ist denkbar, dass rhythmische Modulation und mittlere Aktivität der vegetativen Nerven in bestimmten Situationen nicht miteinander korrelieren.¹⁴⁵ Spektralanalytische Parameter der Herzfrequenzvariabilität sind in diesem Falle nicht für die Beurteilung der vegetativen Ansteuerung des Herzens geeignet.

Im Kapitel 1.2.2 wurde schon eine Ischämie-bedingte Aktivierung von kardialen vagalen und sympathischen Afferenzen diskutiert, die natürlich auch für das Verhalten der Herzfrequenzvariabilität verantwortlich sein können.¹⁴⁶ Der klinische Ansatz der vorliegenden Studie gestattet jedoch keine genaueren Aussagen, welches der beiden Systeme unter den Bedingungen der Stressechokardiographie mehr oder weniger aktiviert ist. Weiterhin kann

Dipyridamol selbst direkt und indirekt Einfluss auf die vegetative Herzansteuerung haben. Dipyridamol hemmt die Adenosintransporter und bewirkt auf diese Weise einen Anstieg der extrazellulären Adenosinkonzentration.¹⁴⁷ Die extrazelluläre Akkumulation des Adenosins führt neben einer Adenosinrezeptor-vermittelten arteriolen Vasodilatation zur Hemmung der Noradrenalinfreisetzung aus efferenten sympathischen Nervenenden.¹⁴⁸ Dies erzeugt negative chronotrope, inotrope und dromotrope Effekte am Herzen. Andererseits kommt es durch die periphere arteriolen Dilatation zu einem Blutdruckabfall und damit zu einer sympathischen Aktivierung über den Baroreflex. Diese teils funktionell antagonistischen Effekte des Adenosins tragen möglicherweise zu der eher gemässigten Steigerung der Herzfrequenz während Dipyridamol-Stressechokardiographie bei. Zu kardialer Ischämie und Herzfrequenzvariabilität zeigten experimentelle Studien, dass der Verschluss einer Koronararterie von einer Aktivierung des Sympathikus begleitet ist^{66,149}, während unter Koronarangioplastie erhobene Daten keine eindeutigen Resultate zeigten.⁹⁰ Bigger und Mitarbeiter registrierten eine Abnahme der parasympathischen Aktivität ohne signifikante Änderung der LF/HF-Ratio während ambulantem Monitoring von spontanen ischämischen Episoden.¹⁵⁰ Die Reaktion des autonomen Nervensystems auf myokardiale Ischämien ist abhängig von der Lokalisation, dem Ausmass und der Zeitdauer der Ischämie; von der resultierenden Abnahme des Blutflusses am Herzen und auch von möglichen Dysfunktionen der autonomen Nervenenden.¹⁴⁶ Weitere Einflüsse, wie zum Beispiel der Schweregrad der koronaren Herzkrankheit, Begleiterkrankungen und medikamentöse Einflüsse können ebenfalls von Bedeutung sein.⁴²

Zusammenfassend betrachtet lassen sich die Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilität am ehesten im Rahmen eines komplexen Antwortverhalten interpretieren. So kann eine Verminderung des Einflusses beider Anteile des vegetativen Nervensystems an der Herzfrequenzmodulation im Untersuchungsverlauf die scheinbar widersprüchlichen Entwicklungen der einzelnen Leistungsspektren der Herzfrequenzvariabilität unter steigender Herzfrequenz, die für eine relative Zunahme des sympathischen Anteils an der Gesamtmodulation sprechen, ohne dass es zu einer Änderung des LF/HF-Quotienten als Ausdruck der „sympathovagalen Balance“ kommt, erklären. Auch die nicht vegetativ vermittelte Modulation der Herzfrequenzvariabilität, wie sie insbesondere im Rahmen von Herzinfarkten beobachtet wurden und deren Ursache wahrscheinlich zelluläre Stoffwechsellumstellungen und Veränderungen des Ionenmilieu sind (in Kapitel 4.3 diskutiert)¹⁴¹, kann bei der Stressechokardiographie nicht ausgeschlossen werden. Diese Beobachtungen bedürfen jedoch in Zukunft weiterführender pathophysiologischer Untersuchungen zum besseren Verständnis der Herzfrequenzvariabilität unter Ischämie.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Identifikation von Hochrisikopatienten hat in der Kardiologie einen hohen Stellenwert. Die Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz (MTWA), Ausdruck einer abnormen ventrikulären Repolarisation, ist als Prädiktor für lebensbedrohliche, kardial bedingte Ereignisse identifiziert worden. Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV), die Auskunft über die relative Aktivität der sympathischen und parasympathischen Herznerven geben, können ebenfalls für die Prognose dieses Risikokollektivs nützlich sein. Einige Aspekte der Pathophysiologie der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz und Herzfrequenzvariabilität, wie zum Beispiel die Rolle lokaler kardialer Ischämie, sind jedoch nicht ausreichend bekannt.

In der vorliegenden Studie wurde mit einem klinischen Ansatz untersucht, wie akute und chronische Ischämie des Herzens Parameter der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz und der Herzfrequenzvariabilität beeinflussen. Es wurde angenommen, dass Ischämie zu einer Verstärkung der Alternanz und zu einer relativen Erhöhung sympathisch vermittelter, niederfrequenter Anteile in der Herzfrequenzvariabilität führt beziehungsweise Aufhebung der Ischämie umgekehrte Effekte vermittelt.

Patienten und Methoden

Modell der chronischen Ischämie: 26 Patienten beiderlei Geschlechts mit interventionsbedürftigen, klinisch relevanten Stenosen eines Herzkranzgefäßes wurden eingeschlossen. Es wurden ein EKG nach Frank und die Atemexkursionen etwa 15 Minuten vor und nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) abgeleitet.

Modell der akuten Ischämie: 44 Patienten beiderlei Geschlechts mit gesicherter koronarer Herzkrankheit wurden einer Stressechokardiographie mittels Dipyridamol unterzogen und ein orthogonales EKG während der gesamten Untersuchung erfasst. Die Stressechokardiographie schloss eine gestaffelte Gabe von 2 gewichtsadaptierten Dosen Dipyridamol (Dosis 1: 0,56mg/kg; Dosis 2: zusätzlich 0,28mg/kg) und eine Antagonisierungsphase mittels Aminophyllin (70mg bis 200mg) ein. Zur Erhöhung der Sensitivität der Stressechokardiographie wurde bei einigen Patienten zusätzlich Atropin (bis max. 1mg) vor der Antagonisierung appliziert.

Die Berechnung der Alternanz im EKG-Signal erfolgte nach Rosenbaum und Mitarbeitern 1994.¹⁶ Es wurden die Maximale Alternanzratio (MAR) und das Integral der Alternanzratio (IAR) im Bereich der T-Welle (150ms bis 400ms nach dem R-Zacken-Maximum) berechnet. Diese Parameter erfassen die Alternanz im Bereich der Repolarisationsphase des EKGs.

Zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität im Frequenzbereich wurde die Zeitreihe der Herzperiodendauern generiert und eine Fast-Fourier-Transformation durchgeführt. Folgende Parameter wurden berechnet: Gesamtleistung des Spektrums (TP), Leistung im niederfrequenten (LF; 0,04Hz – 0,15Hz), im hochfrequenten Bereich des Spektrums (HF; 0,15Hz – 2,0Hz), sowie die Bestimmung des Quotienten LF/HF, der „sympathovagalen Balance“. Die Atmungssignale wurden ebenfalls computergestützt analysiert und die mittlere Atmungsfrequenz berechnet.

Ergebnisse

Die MAR und IAR im Modell der chronischen Ischämie unterschieden sich im Vergleich vor und nach PTCA nicht (MAR: vor PTCA: $2,68 \pm 0,38$ vs. nach PTCA $2,85 \pm 0,50$; IAR: $124,92 \pm 28,11$ vs. $160,57 \pm 63,90$) Die Atmungsfrequenz war vor und nach der Intervention etwa gleich ($15,4 \pm 3,0$ Atemzüge/min vs. $15,3 \pm 2,4$ Atemzüge/min).

Die Herzfrequenzvariabilität war nach der Intervention vermindert. Alle Spektralbereiche wiesen geringere Leistungen auf: TP: vor PTCA: $264,4\text{ms}^2 \pm 51,1\text{ms}^2$ vs. nach PTCA $187,3\text{ms}^2 \pm 60,5\text{ms}^2$; $p=0,0039$; LF: $146,8\text{ms}^2 \pm 30,9\text{ms}^2$ vs. $112,3\text{ms}^2 \pm 30,4\text{ms}^2$; $p=0,012$; HF: $117,6\text{ms}^2 \pm 29,5\text{ms}^2$ vs. $78,5\text{ms}^2 \pm 32,6\text{ms}^2$; $p=0,0039$. Der Quotient LF/HF dagegen stieg an $1,66 \pm 0,21$ vs. $3,18 \pm 0,57$; $p=0,0011$. Das mittlere RR-Intervall blieb jedoch im Wesentlichen unverändert: Herzperiodendauern: $917,8\text{ms} \pm 25,70\text{ms}$ vs. $871,22\text{ms} \pm 19,70\text{ms}$.

Bei der stressechokardiographischen Untersuchung im Modell der akuten Ischämie zeigten 15 von 44 Patienten eindeutige Ischämiezeichen (Ischämie-positive Gruppe) und 29 Patienten dagegen nicht (Ischämie-negative Gruppe). Die MAR und IAR stiegen mit zunehmender Stressbelastung signifikant in beiden Gruppen an. Der Verlauf beider Parameter unterschied sich jedoch nicht im Vergleich von Ischämie-positiven vs. Ischämie-negativen Patienten.

TP, LF und HF verringerten sich während der Stressphase der Stressechokardiographie. Dabei unterschieden sich Ischämie-positive und –negative Gruppe nicht. LF/HF veränderte sich über den gesamten Verlauf der Untersuchung nicht. Die Herzfrequenz stieg stressabhängig in beiden

Gruppen an (Ischämie-pos.: Ruhe $\bar{O}71 \pm 2,8$ Schläge/min, Dosis 2 $\bar{O}87 \pm 4,7$ Schläge/min; Ischämie-neg.: Ruhe $\bar{O}73 \pm 2,5$ Schläge/min, Dosis 2 $\bar{O}93 \pm 3,0$ Schläge/min).

Schlussfolgerungen

Aufhebung chronischer Ischämie durch Intervention während PTCA hatte keinen unmittelbaren Einfluss auf Parameter der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz. Während akuter Ischämie in der Stressphase der Stressechokardiographie stiegen jedoch beide Alternanzparameter an. Dies könnte man mit der Zunahme lokaler Ischämie und weiterer pathophysiologischer Faktoren erklären. Die niedrigere Spezifität von etwa 10% bei einer Sensitivität von 80% der Maximalen Alternanzratio während der Stressechokardiographie lässt die akute Ischämie als spezifischen Faktor für die Entstehung der Alternanz als nicht wahrscheinlich erscheinen.

Die Parameter TP, LF und HF der Herzfrequenzvariabilität waren nach der PTCA vermindert, LF/HF jedoch erhöht. Dies spricht gegen eine Verminderung des Stresses in einem relativ kurzen Zeitraum nach Aufhebung chronischer Ischämie. Die Herzfrequenz blieb nach der Intervention unverändert. Diese Konstellation deutet auf eine funktionelle Abkopplung der Herzfrequenz von der Herzfrequenzvariabilität hin, da die „sympathovagale Balance“ zugunsten des Sympathikus verschoben ist, die Herzfrequenz jedoch unverändert bleibt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass kardiale (nicht vegetativ vermittelte) Arrhythmien, infolge der Irritation durch die PTCA, den niederfrequenten Bereich beeinflussen.

Die Herzfrequenzparameter zeigen unter den Bedingungen der Stressechokardiographie ebenfalls eine Stress-assoziierte Abnahme; während die Herzfrequenz stieg. Eine Verschiebung der „sympathovagalen Balance“ wurde nicht beobachtet. Der gegensätzliche Verlauf von Herzfrequenz und -variabilität bestätigt den bekannten Sachverhalt und weist auf eine sympathische Aktivierung hin. Diese wird allerdings durch den Parameter LF/HF, der „sympathovagalen Balance“, nicht erfasst.

In beiden Ischämie-Modellen konnte kein spezifischer Einfluss akuter oder chronischer Ischämie auf die Alternanz beobachtet werden. Die deutlichen Veränderungen der Parameter der Herzfrequenzvariabilität unter akuter und chronischer Ischämie lassen auf ein komplexes Verhalten der für die Entstehung der Herzfrequenzvariabilität verantwortlichen physiologischen Systeme schliessen.

6 Literaturverzeichnis

1. Löwel H, Engel S, Hörmann A, et al. Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmed* 1999; 36: 652-661.
2. Waldecker B. Zur Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. *Notfall und Rettungsmedizin* 2003; 6: 313-317.
3. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden Cardiac Death: Structure, Function, and Time-Dependence of Risk. *Circulation* 1992; 85, suppl.1: 1-10.
4. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Li YG, et al. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1258-1268.
5. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky A. Quantitative Overview of Randomized Trials of Amiodarone to Prevent Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1997; 96: 2823-2829.
6. Domanski MJ, Zipes DP, Schron E. Treatment of Sudden Cardiac Death: Current Understandings From Randomized Trials and Future Research Directions. *Circulation* 1997; 95: 2694-2699.
7. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, Castellanos A. Interpretation of Outcomes of Antiarrhythmic Clinical Trials. *Circulation* 1998; 97: 1514-1521.
8. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
9. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-682.
10. Dilly SG, Lab MJ. Changes in monophasic action potential duration during the first hour of regional myocardial ischaemia in the anaesthetised pig. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 908-915.
11. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal Stimulation and Prevention of Sudden Death in Conscious Dogs With a Healed Myocardial Infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-1481

12. Hombach V, Osterhues HH, Hoher M, Scharf B, Kochs M. Risk stratification after myocardial infarction. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 3:75-86.
13. Bigger JT. Relation Between Left Ventricular Dysfunction and Arrhythmias after Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 8B-14B.
14. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 645-652.
15. De Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, et al. Macroreentry in the infarcted Human Heart: The Mechanism of Ventricular Tachycardias With a "Focal" Activation Pattern. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1005-1014.
16. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-241.
17. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, et al. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 987-993.
18. Estes NA, III, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1314-1318.
19. 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. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
20. Klingenheben T, Credner S, Li YG, Bender B, Hohnloser SH. Microvolt level T wave alternans: a new marker for noninvasive risk stratification. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 3:57-61.
21. Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1095-1111.
22. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1385-1394.
23. Hering HE. Experimentelle Studien an Säugetieren über das Elektrokardiogramm. *Z Exp Pathol Ther* 1909; 7: 363-367
24. Kalter HH, Schwartz ML. Electrical alternans. *NY State J Med* 1948; 1: 1164-1166.

25. Sochanski M, Feldman T, Chua KG, Benn A, Childers R. ST segment alternans during coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 27: 45-48.
26. Adam DR, Akselrod S, Cohen RJ. Estimation of Ventricular Vulnerability to Fibrillation Through T Wave Time Series Analysis. *Comput Cardiol* 1981; 8: 307-310.
27. Rosenbaum DS. T wave alternans: a mechanism of arrhythmogenesis comes of age after 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 207-209.
28. Hon EH, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-826.
29. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32.
30. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing patterns modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620-H629.
31. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
32. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971; 29: 437-445.
33. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. 1990: 330-343.
34. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53.
35. Goldstein S. Clinical studies on beta blockers and heart failure precedings the MERIT-HF Trial. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 50J-53J.
36. Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 94R-102R.
37. Tijssen JG, Lubsen J. Nifedipine and metoprolol in unstable angina: findings from Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: S15-S24.
38. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
39. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Li YG. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *PACE* 1997; 20: 2594-2601.

40. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
41. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-185.
42. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-492.
43. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 76-82.
44. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
45. Dilly SG, Lab MJ. Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig. *J Physiol* 1988; 402:315-33.
46. Brembilla-Perrot B, Lucron H, Schwalm F, Haouzi A. Mechanism of QRS electrical alternans. *Heart* 1997; 77: 180-182.
47. Laurita KR, Singal A, Pastore JM, Rosenbaum DS. Spatial heterogeneity of calcium transients may explain action potential dispersion during T-wave alternans. *Circulation* 1998; 98: 187-192
48. Kavesh NG, Shorofsky SR, Sarang SE, Gold MR. Effect of heart rate on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 703-708.
49. Kusmirek SL, Gold MR. Sudden cardiac death: the role of risk stratification. *Am Heart J* 2007; 153: 25-33.
50. Verrier RL, Nearing BD. T-wave alternans as a Harbinger of ischemia-induced sudden cardiac death. 1995; 2: 467-477.
51. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988; 77: 110-121.
52. Nearing BD, Verrier, RL. Personal computer system for tracking cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2606-2612.
53. El-Sharif N. T wave alternans. A marker of vulnerability of ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Diagnostics and Procedures* 1997; 14,2: 82.

54. Bao M, Zhang J, Huang C, et al. Abnormal Intracellular Calcium Handling Underlying T-Wave Alternans and Its Hysteresis. *Cardiology* 2006; 108: 147-156.
55. Diaz ME, O'Neill SC, Eisner DA. Sarcoplasmic reticulum calcium content fluctuation is the key to cardiac alternans. *Circ Res* 2004; 94: 650-656.
56. Miyoshi S, Miyazaki T, Moritani K, Ogawa S. Different responses of epicardium and endocardium to K-ATP channel modulators during regional ischemia. *Am J Physiol* 1996; 271: H140-H147.
57. Narayan SM, Smith JM. Exploiting rate-related hysteresis in repolarization alternans to improve risk stratification for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1485-1492.
58. Walker ML, Wan X, Kirsch GE, Rosenbaum DS. Hysteresis effect implicates calcium cycling as a mechanism of repolarization alternans. *Circulation* 2003; 108: 2704-2709.
59. Jalife J, Michaels DC. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications. Neural control of sinoatrial pacemaker activity.* 173-205. Armonk, N.Y. 1994
60. Patzak A. Short-term rhythms of the cardiorespiratory system and their significance in neonatology. *Chronobiol. Int.* 1999; 16: 249-268.
61. Casey PJ, Gilman AG. G proteins control diverse pathways of transmembrane signaling. *FASEBJ* 1989; 3: 2125-2131.
62. Hescheler J, Kameyama M, Trautwein W. On the mechanism of muscarinic inhibition of the cardiac Ca current. *Pflugers Arch* 1986; 407: 182-189.
63. Irisawa H, Brown HF, Giles WR. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993; 73: 197-227.
64. Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975; 228: 775-780.
65. Trautwein W. Intracellular control of calcium and potassium currents in cardiac cells. *Jpn Heart J* 1986; 27: 31-50.
66. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, et al. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990; 258: H967-H976.
67. Giddens DP, Kitney RI. Neonatal heart rate variability and its relation to respiration. *J Theor Biol* 1985; 113: 759-780.

68. Richter DW, Spyer KM, Gilbey MP, Lawson EE, Bainton CR, Wilhelm Z. Cardiorespiratory and motor coordination. In: On the existence of a common cardiorespiratory network. 1st ed. Springer. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. 1991
69. Angelone A, Coulter NA. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *J Appl Physiol* 1964; 19: 479-482.
70. Koepchen HP. Zentralnervöse und reflektorische Steuerung der Herzfrequenz. In: Autonome Innervation des Herzens. 2nd ed. Steinkopff. Darmstadt. 1982; 66-82.
71. Bernadi L, Perlini F, Salvucci P, Soldá PL, Piepoli M, Calciati A. Does autonomic modulation explain heart rate variability in all conditions? Blood pressure and heart rate variability. IOS Press. Amsterdam. 1992; 143-151.
72. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
73. Patzak A, Schlüter B, Orlow W, et al. Linear and nonlinear properties of heart rate control in infants at risk. *Am J Physiol* 1997; 273: R540-R547.
74. Patzak A, Lipke K, Orlow W, et al. Development of heart rate power spectra reveals neonatal peculiarities of cardiorespiratory control. *Am J Physiol* 1996; 271: R1025-R1032.
75. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dogs. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
76. Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-1831.
77. Raeder EA, Berger R, Kent R, et al. Assessment of autonomic cardiac control by power spectrum of heart rate fluctuations. *J Appl Cardiol* 1987; 2: 283-300.
78. Weise F, Heydenreich F, Runge U. Contributions of sympathetic and vagal mechanisms to the genesis of heart rate fluctuations during orthostatic load. *J Auton Nerv Syst* 1987; 21: 127-134.
79. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
80. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory

- electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-697.
81. Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS, et al. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events(1). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 742-749.
 82. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1249-1256.
 83. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1979-1985.
 84. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology: From Cell to Bedside*. 1990: 95-102.
 85. Kukreja RS, Datta BN, Chakravarti RN. Catecholamine-induced aggravation of aortic and coronary atherosclerosis in monkeys. *Atherosclerosis* 1981; 40: 291-298.
 86. Yu SM, Tsai SY, Guh JH, et al. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1996; 94: 547-554.
 87. Dzau VJ, Sacks FM. Regulation of lipoprotein metabolism by adrenergic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 9: S2-S6.
 88. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32: 215-220.
 89. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
 90. Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Huikuri HV, et al. Responses of heart rate variability to coronary occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1026-1030.
 91. Hamaad A, Lip GY, MacFadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 2004; 36: 448-461.
 92. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, et al. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 85: 815-820.
 93. Hohnloser SH. Repolarization alternans facilitated by structural abnormalities of the heart: another piece of the puzzle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 764-765.
 94. Osman AF, Gold MR. T wave alternans for ventricular arrhythmia risk stratification. *Curr Opin Cardiol* 2002; 1: 1-5.

95. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13: 502-512.
96. Ponce VJ, Pascual GF, Alvarez BA, et al. Cardiac arrhythmias induced by short-time maximal dynamic exercise (sprint): a study in greyhounds. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 559-565.
97. Wasir HS, Mohan JC. Exercise induced QRS, ST, T electrical alternans in a normal person. *Indian Heart J* 1987; 39: 69-70.
98. Weber S, Tillmanns H. Prevalence of T wave Alternans in Healthy Subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 49-51.
99. Kurz RW, Mohabir R, Ren XL, et al. Ischaemia induced alternans of action potential duration in the intact-heart: dependence on coronary flow, preload and cycle length. *Eur Heart J* 1993; 14: 1410-1420.
100. Hellerstein HK, Liebow IM. Electrical alternation in experimental coronary artery occlusion. *Am J Physiol* 1950; 160: 366-374.
101. Kwan T, Feit A, Alam M, Afflu E, Clark LT. ST-T wave alternans and myocardial ischemia. *Angiology* 1999; 50: 217-222.
102. Forth W, Henschler D, Rummel W, et al. Prinzipien der Pharmakotherapie myokardialer Ischämien. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 14.3.3. 7. Auflage. Spektrum akademischer Verlag. Heidelberg Berlin Oxford. 1998; 398-399
103. Fung AY, Gallagher KP, Buda AJ. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987; 76: 943-951.
104. Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992; 85: 1604-1612.
105. Carlson RE, Kavanaugh KM, Buda AJ. The effect of different mechanisms of myocardial ischemia on left ventricular function. *Am Heart J* 1988; 116: 536-545.
106. Picano E, Simonetti I, Carpeggiani C, et al. Regional and global biventricular function during dipyridamole stress testing. *Am J Cardiol* 1989; 63: 429-432.
107. Sheffield D, Krittayaphong R, Cascio W, et al. Heart rate variability at rest and during mental stress in patients with coronary artery disease: differences in patients with high and low depression scores. *Int J Behav Med* 1998; 5: 31-47.
108. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos J. *Kardiologie compact.* 2. Auflage, Thieme-Verlag, 2006: 142-144.

109. Hohnloser SH, Klingenheben T. Insights into the pathogenesis of sudden cardiac death from analysis of circadian fluctuations of potential triggering factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994; 17: 428-433.
110. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Diagnostische Herzkatheterisierung und Angiographie. In: *Harrisons Innere Medizin.* 16. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag GmbH. Berlin. 2005; 1425-1426
111. Picano E, Pingitore A, Conti U, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 1216-1222.
112. Scherhag A, Pflieger S, Schreckenberger A, et al. Value of dipyridamole-atropine stress echocardiography for detection of patients with restenosis after PTCA. *Z Kardiol.* 1996; 85: 570-579.
113. Klein HO, Ninio R, Eliyahu S, et al. Effects of the dipyridamole test on left ventricular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 482-488.
114. Frank E. An Accurate, Clinically Practical System For Spatial Vectorcardiography. *Circulation* 1956; XIII: 737-749.
115. Press WH, Teukolsky SA. *The Numerical Recipes in C.* Cambridge University Press 1992
116. Singleton RC. An Algorithm for Computing the mixed radix Fast Fourier Transform. 1969
117. Schlittgen R, Streitberg BHJ. *Zeitreihenanalyse.* 3. Auflage; Oldenburg-Verlag, München. 1989;
118. Mrowka R, Patzak A, Schubert E, Persson PB. Linear and non-linear properties of heart rate in postnatal maturation. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 447-454.
119. Klatt A, Wernecke KD, Kästner R, Gerhard A. Differentialdiagnose zwischen okulärer Hypertension und Weitwinkelglaukom. *Folia ophthalmologia* 1986; 11: 215-217.
120. Wernecke KD. *Medizinische Biometrie: Planung und Auswertung medizinischer Studien.* Scriptum zur Vorlesung: Biometrie für Humanmediziner. 1999: 5-141
121. Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD. *Medizinische Statistik.* Blackwell Verlag, Berlin, 1995
122. Brunner E, Langer F. *Modelle Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten.* 2. Kapitel. Oldenburg Verlag. München, Wien. 1999; 20-30

123. Kovach JA, Nearing BD, Verrier RL. Angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1719-1725.
124. Batur MK, Oto A, Ider Z, et al. T wave alternans can decrease after coronary revascularization. *Angiology* 2000; 51: 677-687.
125. Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1440-1449.
126. Martinez JP, Olmos S, Wagner G, et al. Characterization of repolarization alternans during ischemia: time-course and spatial analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 701-711.
127. Pelicano N, Oliveira M, da Silva N, et al. Assessment of T-wave alternans after acute myocardial infarction: influence of the timing of PTCA on cardiac electrical stabilization. *Rev Port Cardiol* 2006; 25: 379-387.
128. Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K, et al. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation* 2002; 105: 837-842.
129. Verrier RL, Hagestad EL. Mechanisms involved in reperfusion arrhythmias. *Eur Heart J* 1986; 7: 13-22.
130. Stryer L. Die oxidative Phosphorylierung. In: *Biochemie*. 21. Kapitel. 4. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford; 1996; 579-580.
131. Schneider D, Urbaszek W. Biochemical and histochemical findings in the heart in acute hypoxia, ischemia and myocardial infarction, respectively. *Z Gesamte Inn Med* 1974; 29: 180-191.
132. Boachie-Ansah G, Kane KA, Rankin AC. Effects of a combination of acidosis, lactate, and lysophosphatidylcholine on action potentials and ionic currents in guinea pig ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 4: 538-546.
133. Surawicz B. Ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 43B-54B.
134. Corr PB, Witkowski FX. Potential electrophysiologic mechanisms responsible for dysrhythmias associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1983; 68: I16-24.
135. Caffarone A, Martinelli A, Valentini P, Vanoli E. T wave alternans detection during exercise stress test and during dobutamine stress. A comparative study in patients with a recent myocardial infarction. *Ital Heart J* 2001; 2: 265-270.

136. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994; 90: 1168-1176.
137. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14: 705-711.
138. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2247-2253.
139. Franchi F, Lazzeri C, Barletta G, et al. Centrally mediated effects of bromocriptine on cardiac sympathovagal balance. *Hypertension* 2001; 38: 123-129.
140. Lucini D, Trabucchi V, Malliani A, et al. Analysis of initial autonomic adjustments to moderate exercise in humans. *J Hypertens* 1995; 13: 1660-1663.
141. Patzak G. Dissertation: T-Wellen-Alternanz und Herzfrequenzvariabilität im Verlauf nach akutem Myokardinfarkt. 2003. Humboldt University Berlin
142. Eckberg DL. Human sinusarrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983; 54: 961-966.
143. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39: 801-805.
144. Kawasaki T, Azuma A, Kuribayashi T, et al. Enhanced vagal modulation and exercise induced ischaemia of the inferoposterior myocardium. *Heart* 2006; 92: 325-330.
145. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. Reply. *Circulation* 1998; 98: 2643-2644.
146. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82: 1095-1105.
147. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 73-97.
148. Jackson EK. Role of adenosine in noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1987; 253: H909-H918.
149. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. Sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969; 217: 703-709.

150. Bigger JT, Jr., Hoover CA, Steinman RC, et al. Autonomic nervous system activity during myocardial ischemia in man estimated by power spectral analysis of heart period variability. The Multicenter Study of Silent Myocardial Ischemia Investigators. Am J Cardiol 15-8-1990; 66: 497-498.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AR	Alternanzratio
cAMP	zyklisches 3'5'-cyclo-Adenosinmonophosphat
CCS	Canadian Cardiovascular Society –Skala für Angina pectoris
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
FFT	Fast-Fourier-Transformation
G_s-Protein	stimulierendes Guanylnucleotid-Protein
G_i-Protein	inhibierendes Guanylnucleotid-Protein
GTP	Guanosintriphosphat
HF	Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität (0,15-2,0Hz)
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IAR	Integral der Alternanzratio
I_{T0}	spannungsabhängiger Kaliumkanal mit verzögerter Öffnung nach Depolarisation am Myokard (delayed rectifier)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Niederfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität (0,04-0,15Hz)
LF/HF-Quotient	Quotient gilt als Ausdruck der sympathovagalen Balance
MTWA	Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz
MAR	Maximale Alternanzratio
NYHA	New York Heart Association-Klassifizierung für Dyspnoe

PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
TP	Gesamtleistung der Herzfrequenzvariabilität (= total power)
TWA	T-Wellen-Alternanz
VF	ventricular fibrillation (Kammerflimmern)
vs.	versus
VT	ventricular tachycardia (ventrikuläre Tachykardie)
Ø	Mittelwert

7.2 Danksagung

Trotz vieler schmerzlicher Stunden stellt diese Arbeit eine Erfahrung dar, die ich nicht missen möchte.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Ralf Mrowka und Herrn PD Dr. Andreas Patzak. Sie haben es verstanden, durch enge wissenschaftliche Betreuung und viele kritische Diskussionen meinen motivierten Geist in die richtigen Bahnen zu lenken. Durch ihre professionelle und engagierte Art wissenschaftlich zu arbeiten, gaben sie mir die Gelegenheit, Grundlagen guter wissenschaftlicher Praxis zu lernen. Nicht zuletzt möchte ich mich auch für ihre unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung bedanken.

Ein herzlicher Dank sei für die Unterstützung bei der Sammlung der Datenreihen vor und nach PTCA an Herrn Prof. Dr. F. X. Kleber, Direktor der Inneren Klinik am Unfallkrankenhaus Berlin und an das ärztliche und pflegerische Mitarbeiterteam des kardiologischen Funktionsbereiches ausgesprochen. Bei ihnen durfte ich nicht nur im Rahmen meiner Dissertation viel Neues lernen, sondern konnte durch ihr Engagement wesentliche theoretische und praktische Grundlagen in der Patientenversorgung ausserhalb des Medizinstudiums erwerben.

Ich bedanke mich ebenso herzlich beim Team der kardiologischen Funktionsdiagnostik um Herrn PD Dr. A. Borges an der Charité Mitte unter Leitung von Herrn Prof. G. Baumann für die Unterstützung bei der Sammlung der Datenreihen zur Stressechokardiographie.

Meinem Ehemann Eckehard spreche ich großen Dank aus für die einfühlsame und motivierende Art, mit welcher er mich stets unterstützt. Vielen Dank an meine Kinder für die Liebe und Ablenkung wenn es mal nicht weitergegangen ist.

Meinen ganz besonderen Dank richte ich an meine Eltern. Durch ihren Glauben an mich und ihre Motivation mich unablässig zu unterstützen, haben sie mir den Weg zu dieser Laufbahn und diesem Leben geebnet.

7.3 Publikation zum Thema

Bitsch S, Patzak A, Persson PB, Kleber FX, Mrowka R. Does percutaneous transluminal coronary angioplasty influence Twave alternans and heart rate variability based risk predictors? Computers in Cardiology 2001 Sept. 23; 2001:397 – 400, Digital Object Identifier 10.1109/CIC.2001.977676

7.4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

7.5 Erklärung

„Ich, Sandra Frisch, geb. Bitsch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss akuter und chronischer Ischämie des Herzens auf die Parameter der Mikrovolt-T-Wellen-Alternanz und der Herzfrequenzvariabilität“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

21.11.2007

Sandra Frisch