

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislauferkrankungen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Effekte autonomer Provokationsmanöver auf die
Dezelerationskapazität des Herzens**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Jochen Kegreiß
aus
Herrenberg**

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Bauer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Walker

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Das klinische Problem – Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt	6
1.2 Herzfrequenzvariabilität	8
1.3 Dezelerationskapazität	10
1.4 Ziel der Arbeit.....	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Probanden	12
2.2 Studienprotokoll	13
2.3 Messungen	14
2.4 Analyse der Herzfrequenzvariabilität.....	16
2.5 Bestimmung der Dezelerationskapazität.....	18
2.6 Statistische Analyse	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Submaximale Belastung	23
3.2 Kipptischuntersuchung.....	26
3.3 „cold-hand-Immersion“-Test.....	28
3.4 „cold-face-Immersion“-Test	30
3.5 Gesamtübersicht der Ergebnisse	33
4. Diskussion	34
4.1 Dezelerationskapazität des Herzens.....	34
4.2 Prognostischer Wert der Dezelerationskapazität nach Myokardinfarkt ...	36

4.3 Physiologische Provokationsmanöver.....	39
4.3.1 Submaximale Belastung	39
4.3.2 Kipptischversuch.....	40
4.3.3 „cold-hand-immersion“-Test.....	43
4.3.4 „cold-face-immersion“-Test	45
4.4 Implikationen	48
4.5 Limitationen.....	49
5. Zusammenfassung.....	50
6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	52
6.1 Abbildungsverzeichnis	52
6.2 Tabellenverzeichnis	52
7. Literaturverzeichnis	53
8. Erklärung zum Eigenanteil	60
Danksagung.....	61

Abkürzungsverzeichnis

DC	deceleration capacity
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Power im high-frequency-Bereich
HRT	Heart-Rate Turbulence
HRV	heart rate variability
Hz	Hertz
ICD	implantable cardioverter defibrillator
LF	Power im low-frequency-Bereich
LF/HF-ratio	Verhältnis zwischen LF und HF
LVEF	left ventricular ejection fraction
ms	Millisekunde
N.	Nervus
PRSA	phase-rectified signal averaging
ROC	receiver-operator-characteristics
RR-Intervall	Schlag-zu-Schlag-Abstand
SAF	severe autonomic failure
SDNN	standard deviation of NN-intervals
VES	ventrikuläre Extrasystole
VLF	Power im very-low-frequency-Bereich

1. Einleitung

1.1 Das klinische Problem – Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt. Fortschritte der medikamentösen und interventionellen Therapie haben zu einem signifikanten Rückgang der Morbidität und Mortalität nach primär überlebtem Myokardinfarkt geführt. Dennoch versterben, trotz optimaler Therapie, etwa 5% der Patienten nach überlebtem Herzinfarkt an den Spätfolgen.

Etwa die Hälfte dieser Todesfälle ereignet sich dabei unter dem Bild des sogenannten „plötzlichen Herztodes“. Aus scheinbar stabilen Verhältnissen heraus kommt es dabei in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, zu tachykarden Herzrhythmusstörungen, die in Kammerflimmern degenerieren und innerhalb weniger Minuten zum Tode führen. Die primärprophylaktische Implantation eines Defibrillators (*implantable cardioverter defibrillator* – ICD) erwies sich in randomisierten Studien dabei als ein wirksames Mittel zur Bekämpfung des plötzlichen Herztodes (Buxton, Lee et al. 1999; Moss, Zareba et al. 2002; Bardy, Lee et al. 2005). Schwierig ist jedoch die sichere Identifikation von Hochrisikopatienten, die von der Therapie mit einem ICD profitieren.

Gegenwärtige Leitlinien empfehlen zur Identifikation von Hochrisikopatienten lediglich die angio- oder echokardiographische Bestimmung der „linksventrikulären Ejektionsfraktion“ (*left ventricular ejection fraction* – LVEF), die als Goldstandard in der Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt gilt. Ist die LVEF stark reduziert ($LVEF \leq 30\% - 35\%$), so besteht die Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation (Gregoratos, Abrams et al. 2002; Zipes, Camm et al. 2006). Jedoch haben große klinische Studien leider gezeigt, dass das Kriterium einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion wenig sensitiv in der Erkennung von Hochrisikopatienten ist. Lediglich 30% der Patienten, die in der Folgezeit nach primär überlebtem Myokardinfarkt

versterben, haben eine LVEF von 30% oder weniger (Huikuri, Castellanos et al. 2001; Barthel, Schneider et al. 2003), während die große Mehrheit potentiell gefährdeter Patienten durch dieses Kriterium nicht erfasst wird. Hier zeigt sich aktuell eine große Lücke in den gültigen Leitlinien. Die Entwicklung neuer, zur LVEF additiver, Risikoparameter ist daher von großem klinischem Interesse.

1.2 Herzfrequenzvariabilität

Einen vielversprechenden Ansatz, die Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt zu verbessern, liegt in der Bestimmung des Funktionszustandes des kardialen autonomen Nervensystems. Das autonome Nervensystem ist ein neuronales Netzwerk, welches sämtliche lebenswichtige Organe integriert und aus den zwei Gegenspielern, Nervus (*nervus* – N.) sympathikus und Nervus (*nervus* – N.) parasympathikus besteht. Störungen in autonomen Steuerungsprozessen sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Meist kommt es dabei zu einem relativen Übergewicht des Sympathikus und einer verminderten parasympathischen Aktivität. Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass insbesondere ein Verlust parasympathischer Aktivität mit einer erhöhten Anfälligkeit für maligne Herzrhythmusstörungen und damit schlechter Prognose vergesellschaftet ist (Eckberg, Drabinsky et al. 1971; Billman, Schwartz et al. 1982; Schwartz, Vanoli et al. 1988; Schwartz, La Rovere et al. 1992).

Die direkte Messung autonomer Aktivität ist im klinischen Alltag aufgrund der Invasivität nicht möglich. Die Qualität autonomer Steuerungsprozesse lässt sich jedoch auch nicht-invasiv, durch Analyse von Biosignalen bestimmen, die das autonome System selbst generiert. Ein seit langer Zeit bekannter diagnostischer Zugang zum autonomen Nervensystem besteht in der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (*heart rate variability* – HRV). In diesem Fall fungiert der, sowohl sympathisch, als auch parasympathisch innervierte, Sinusknoten als „Schreiber der autonomen Funktion“.

Zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität werden die aufeinanderfolgenden Schlag-zu-Schlag-Abstände (R-zu-R-Intervalle; RR-Intervalle) im Sinne einer Zeitreihenanalyse mit mathematischen Methoden analysiert (1996).

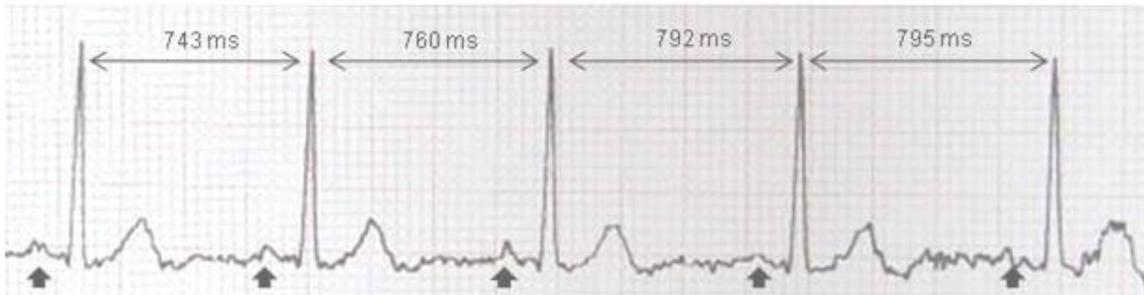


Abbildung 1: EKG-Aufzeichnung mit ausgemessenem RR-Intervall

Während der EKG-Aufzeichnung im Sinusrhythmus (einfache Pfeile markieren die P-Welle) hatte der Proband eine Herzfrequenz von 77 Schlägen/Minute. Die Doppelpfeile zeigen die unterschiedlichen RR-Intervalle in Millisekunden (ms).

Die Quantifizierung der HRV ist jedoch aufgrund verschiedener Ursachen nicht trivial. So ist das Signal der Herzfrequenz in hohem Maße „nicht-stationär“, das heißt Regulationsprozesse sind über die Aufzeichnungsperiode veränderlich (Glass 2001). Viele spezifischere Signalanalyseverfahren, wie die Fourier-Analyse, sind aus diesem Grund in ihrer Aussagekraft limitiert und hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes einfachen, robusten Maßen nicht überlegen. So gilt nach wie vor die einfache Standardabweichung aller RR-Intervalle über 24 Stunden als bester traditioneller HRV-Parameter zur Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt (Kleiger, Miller et al. 1987; La Rovere, Bigger et al. 1998; Priori, Aliot et al. 2001). Aufgrund der zu geringen Sensitivität und Spezifität hat die Bestimmung der HRV bislang allerdings keinen Einzug in die klinische Routine gehalten.

1.3 Dezelerationskapazität

Die Dezelerationskapazität des Herzens (*deceleration capacity* – DC) ist ein neues, vielversprechendes Maß der HRV, das sich in wesentlichen Aspekten von herkömmlichen HRV-Parametern unterscheidet (Bauer, Kantelhardt et al. 2006).

Zur Bestimmung der DC wird die Serie der RR-Intervalle mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus in ein neues wesentlich kürzeres Signal transformiert, welches sämtliche Schwingungen des Originalsignals enthält, Rauschen und Nicht-Stationaritäten werden hingegen eliminiert (Bauer, Kantelhardt et al. 2006; Kantelhardt, Bauer et al. 2007). Diese Schwingungen der Herzfrequenz reflektieren im Wesentlichen Steuerungsprozesse des autonomen Nervensystems und sind daher von großer diagnostischer Bedeutung.

Neben dem Vorteil des signifikant besseren Signal-Rausch-Abstandes (Bauer, Kantelhardt et al. 2006), besteht zudem eine weitere Besonderheit: Die DC quantifiziert spezifisch Oszillationen, die an Verlangsamungen der Herzfrequenz beteiligt sind. Dies könnte von großer Bedeutung sein, da Verlangsamungen der Herzfrequenz vornehmlich durch das parasympathische Nervensystem vermittelt sind und somit eine Möglichkeit bestehen könnte, spezifisch diesen Teil des autonomen Nervensystems zu quantifizieren.

In großen Beobachtungsstudien an insgesamt mehr als 2700 Postinfarktpatienten konnte gezeigt werden, dass eine eingeschränkte DC eine höhere prognostische Aussagekraft als herkömmliche Maße der HRV sowie als die LVEF besitzt (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Im Gegensatz zur klinischen Bedeutung der DC sind jedoch die genauen pathophysiologischen Hintergründe weitgehend unerforscht (Bauer, Barthel et al. 2009; Huikuri, Perkiömäki et al. 2009).

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Effekte autonomer, physiologischer Provokationsmanöver auf die DC bei gesunden Probanden zu untersuchen. Hierbei werden seriell folgende Tests zur differentiellen Aktivierung von N. sympathikus und N. parasympathikus durchgeführt: Aktivierung des sympathischen und Deaktivierung des parasympathischen Nervensystems durch submaximale Belastung, Kipptischuntersuchung und den „cold-hand-immersion“-Test, sowie Koaktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems durch den „cold-face-immersion“-Test (Tulppo, Hughson et al. 2001; Tulppo, Kiviniemi et al. 2005).

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Studie wurde an 10 gesunden, männlichen Probanden durchgeführt. Das Alter der Probanden betrug $23,1 \pm 2,4$ Jahre. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt. Alle Probanden gaben nach ausreichender Bedenkzeit ihr schriftliches Einverständnis.

Die Studienteilnehmer wurden angewiesen mindestens 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn keinen Alkohol mehr zu sich zu nehmen oder sich ausgiebig sportlich zu betätigen. Desweiteren wurden sie gebeten, 3 Stunden vor Beginn der Untersuchung nichts zu essen und keinen Kaffee zu konsumieren.

Die Untersuchungen fanden alle vormittags in einem abgedunkelten Raum ohne laute Umgebungsgeräusche statt. Keine der zehn Untersuchungen musste abgebrochen werden.

2.2 Studienprotokoll

Jede Untersuchung wurde nach folgendem Studienprotokoll durchgeführt:

Vor der Untersuchung wurde der Proband in horizontaler Lage auf einen Kipptisch mit Fussplatte gelegt und zur Sicherung während des Kipptischversuches mit Gurten fixiert.

Nach einer 15-minütigen Eingewöhnungsphase begann eine 20-minütige Aufzeichnung in Ruhe. Anschließend wurden dem Probanden für 5 Minuten kalte, in Eiswasser gekühlte und angefeuchtete, Kompressen auf Stirn und Wangen gelegt („cold-face-immersion“-Test).

Nach einer Ruhephase von 10 Minuten wurde eine Hand des Studienteilnehmers für 5 Minuten in kaltes Wasser (Wassertemperatur: 0-1°C) getaucht („cold-hand-immersion“-Test).

Nach einer erneuten 10-minütigen Ruhepause wurde der Kipptisch, auf welchem der Proband zu Beginn der Untersuchung positioniert worden war, für 10 Minuten auf 60° gekippt. Nach Zurückversetzen des Kipptisches in die horizontale Ausgangslage erfolgte eine weitere Ruhemessung über 15 Minuten.

Abschließend wurde der Studienteilnehmer, zur Durchführung eines dynamischen Belastungstestes, vom Kipptisch auf ein Fahrradergometer umgesetzt. Nach dem Einstellen des Fahrradergometers auf die individuellen Körpermaße des Probanden wurde wiederum eine 15-minütige Eingewöhnungsphase abgewartet, bevor eine 5-minütige Messung in Ruhe erfolgte.

Danach wurde die Belastungsmessung begonnen und die Belastung für den Studienteilnehmer kontinuierlich gesteigert, bis eine Herzfrequenz von 100-115 Schlägen/Minute erreicht war. Diese submaximale Belastung wurde nun für 10 Minuten konstant gehalten. Nach Abschluss dieser Belastungsphase wurde der Proband angewiesen weitere 10 Minuten ruhig auf dem Fahrradergometer sitzen zu bleiben und es erfolgte eine abschließende Ruhemessung während dieser Zeit.

2.3 Messungen

Während der gesamten Untersuchung wurde kontinuierlich ein hochauflösendes, digitales 5-Kanal-EKG mit 2000 Hz aufgezeichnet. Die EKG-Rohsignale wurden auf einen Rechner transferiert und mit der Software Cardioday (Firma GETEMED Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow, Brandenburg, Deutschland) manuell ausgewertet, um die Serie der RR-Intervalle zusammen mit der Schlagklassifikation (Normalschlag, Extrasystole, Artefakt) zu erhalten.

Abbildung 2, auf Seite 15, zeigt beispielhaft die Serie der RR-Intervalle eines Probanden während des gesamten Untersuchungsablaufes.

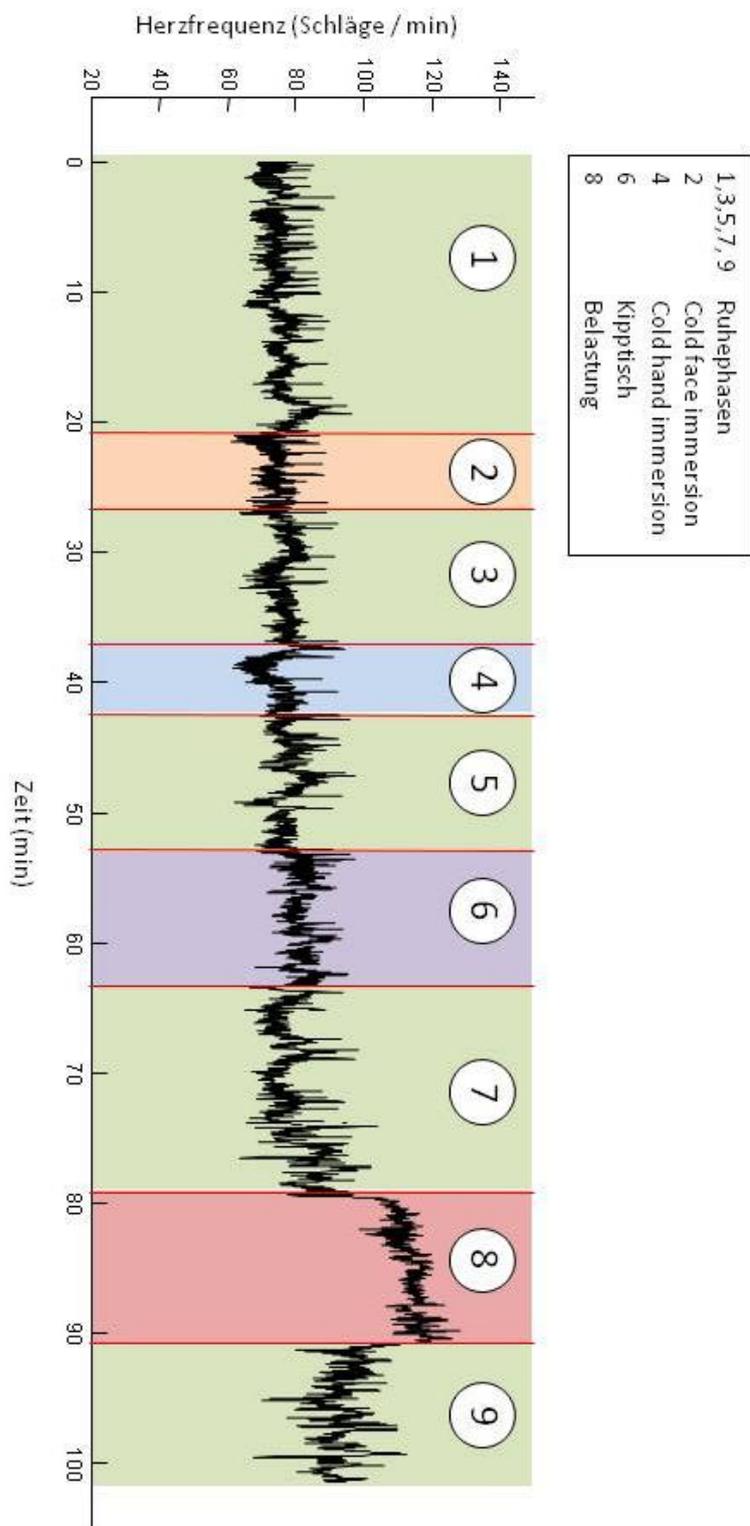


Abbildung 2: Serie der RR-Intervalle über den gesamten Untersuchungsablauf

Aufgetragen ist die Herzfrequenz eines Probanden über die Zeit der gesamten Untersuchung. Deutlich zu erkennen ist der Anstieg der Herzfrequenz auf 100-115 Schläge/Minute während der Phase der submaximalen Belastung (Minute - min).

2.4 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Für jede Untersuchungsphase wurden folgende vier Standardparameter der HRV berechnet:

- Mittleres RR-Intervall
- Power im Low-Frequency-Bereich (LF)
- Power im High-Frequency-Bereich (HF)
- Verhältnis zwischen LF und HF (LF/HF-ratio)

Das mittlere RR-Intervall errechnet sich als Summe aller einzelnen RR-Intervalle geteilt durch die Anzahl der beobachteten RR-Intervalle (1996; Patzak, Mrowka et al. 2000).

Zur Berechnung des Frequenzspektrums wurde die Serie der RR-Intervalle mittels linearer Interpolation (Abtastrate 500 ms) in ein Zeitsignal transformiert. Die eigentliche Berechnung des Frequenzspektrums erfolgte mit Welch's Methode, die einer gemittelten Periodogramm-Methode entspricht. Hierbei wird das Zeitsignal in sich überlappende Einzelsegmente (Länge 256 Sekunden, Überlappung 10 Sekunden) zerlegt, für jedes Einzelsegment ein Periodogramm erstellt und dieses abschließend gemittelt.

Es wurde die Power in zwei Frequenzbereichen quantifiziert: der Low-Frequency-Bereich (LF) reicht von 0.04 Hz bis 0.15 Hz und beinhaltet vorzugsweise Regelungsprozesse, die dem N. sympathikus zugeschrieben werden (Malliani, Pagani et al. 1991; Furlan, Porta et al. 2000). Der High-Frequency-Bereich (HF) reicht von 0.15 Hz bis 0.4 Hz und beinhaltet vorzugsweise Regelungsprozesse, die dem N. parasympathikus zugeschrieben werden (Pagani, Lombardi et al. 1986; Cohen and Taylor 2002). Dementsprechend gibt das Verhältnis der Power im LF-Bereich zur Power im HF-Bereich eine Aussage über die relativen Kontributionen beider Anteile (Malliani, Pagani et al. 1991; Montano, Ruscone et al. 1994). Die Power im LF- und HF-Bereich wird in absoluten Einheiten (ms^2) angegeben.

Neben LF und HF lässt sich der sogenannte Very-Low-Frequency-Bereich (VLF) im Bereich < 0.04 Hz abgrenzen (Akselrod, Gordon et al. 1981), welcher in dieser Arbeit aufgrund der kurzen Aufzeichnungsdauer keine Relevanz hat und nicht berechnet wird.

Abbildung 3 zeigt exemplarisch das Frequenzspektrum eines Probanden in Ruhe.

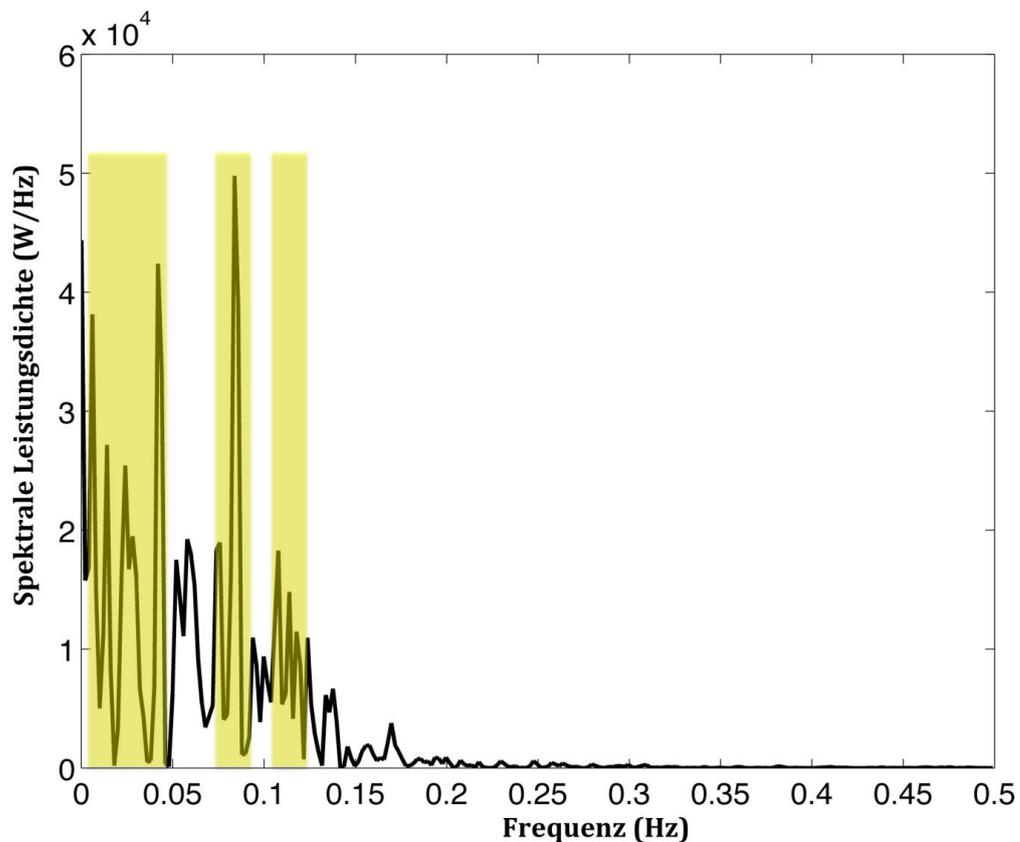


Abbildung 3: Spektralanalyse eines Probanden in Ruhe und liegender Position

Aufgetragen ist die spektrale Leistungsdichte über der Frequenz. Hier lassen sich die drei, oben beschriebenen Frequenzbereiche, HF, LF und VLF ausmachen. Die Stärke der einzelnen Parameter der Frequenzdomäne wird als Fläche unter der Kurve in den angegebenen Frequenzbereichen von HF, LF und VLF beschreiben (Watt – W, Hertz – Hz).

2.5 Bestimmung der Dezelerationskapazität

Für jede Untersuchungsphase wurde die DC entsprechend der publizierten Methode bestimmt (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Hierzu werden in der Serie der RR-Intervalle sogenannte Ankerpunkte definiert. Hierunter versteht man RR-Intervalle, die länger sind als ihr Vorintervall, nicht jedoch länger als 105%. Im zweiten Schritt werden Segmente, frei zu definierender Länge, um die Ankerpunkte gemittelt. Dies entspricht einer Phasen-Gleichrichtung an Verlangsamungen der Herzfrequenz. Die resultierende Mittelwertskurve (das sogenannte „PRSA-Signal“; *phase-rectified signal averaging* - PRSA) enthält sämtliche Schwingungen des Originalsignals. Das Zentrum des PRSA-Signals, in welchem sich sämtliche Schwingungen in Phase befinden und sich daher deren Amplituden addieren, wird mit Hilfe eines Haar-Wavelets der Skala 2 quantifiziert. Der Koeffizient des Haar-Wavelets entspricht der DC. Abbildung 4, auf Seite 18, veranschaulicht schematisch die Berechnung der DC.

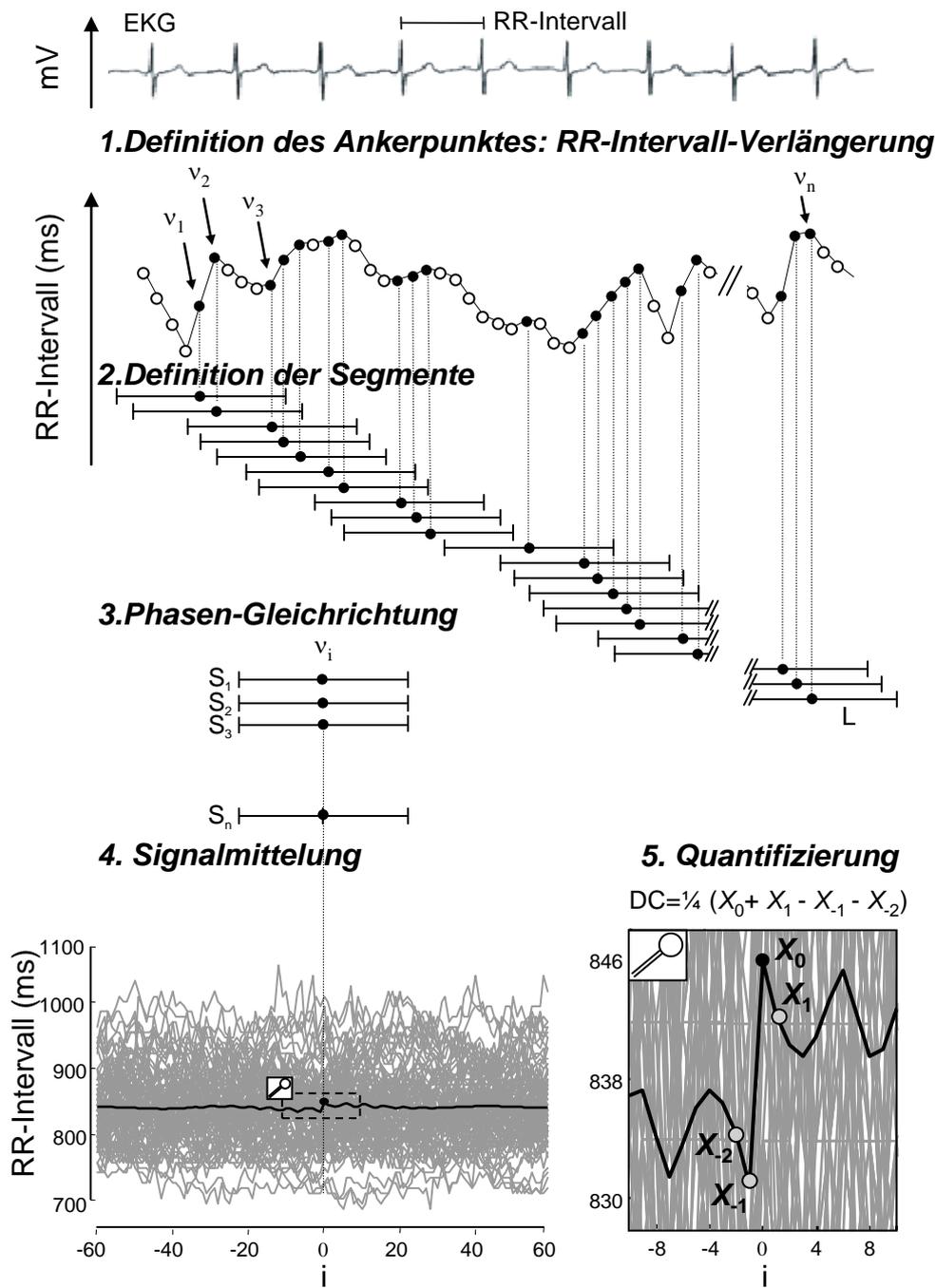


Abbildung 4: PRSA-Transformation einer 24h-RR-Intervall-Zeitreihe eines Postinfarktpatienten (adaptiert nach (Bauer, Kantelhardt et al. 2006))

(1) RR-Intervalle, die länger sind als das Vorintervall, werden als Anker definiert, da hier eine Dezeleration der Herzfrequenz stattfindet. (2) Segmente (Ketten von RR-Intervallen) werden um jeden Ankerpunkt herum definiert. (3) Phasen-Gleichrichtung, durch die Ausrichtung um die einzelnen Ankerpunkte herum. (4) Aus der Mittelung aller Segmente (graue Linien) entsteht die Mittelungskurve, das sog. PRSA-Signal (schwarze Linie). (5) Quantifizierung des PRSA-Signals durch ein Haar-Wavelet. Als Dezelerationskapazität bezeichnet man den Koeffizient des Wavelets.

Die Abbildungen 5 und 6, auf Seite 20 und 21, zeigen das Signal der RR-Intervalle eines Probanden in Ruhe, sowie das zugehörige PRSA-Signal:

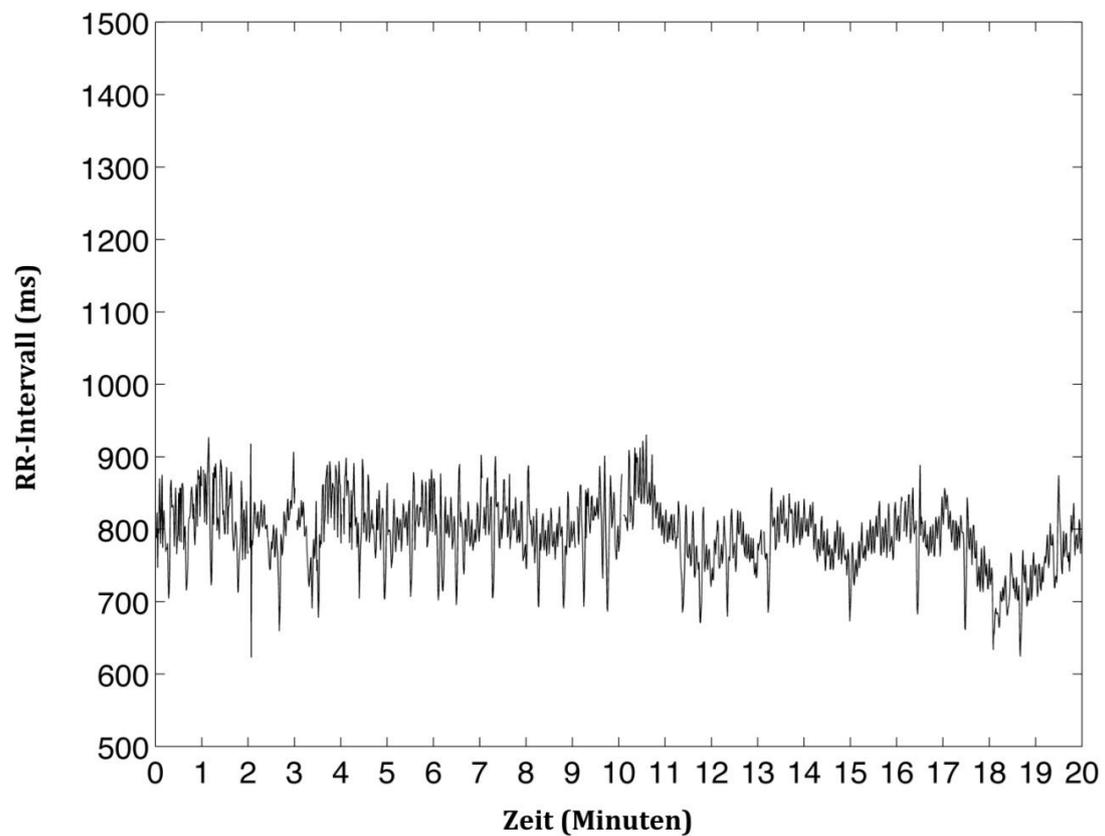


Abbildung 5: RR-Intervalle aufgetragen über der Zeit

Schlag-zu-Schlag-Intervalle (RR-Intervalle) in Millisekunden (ms) eines Probanden in Ruhe und liegender Position aufgetragen über der Zeit.

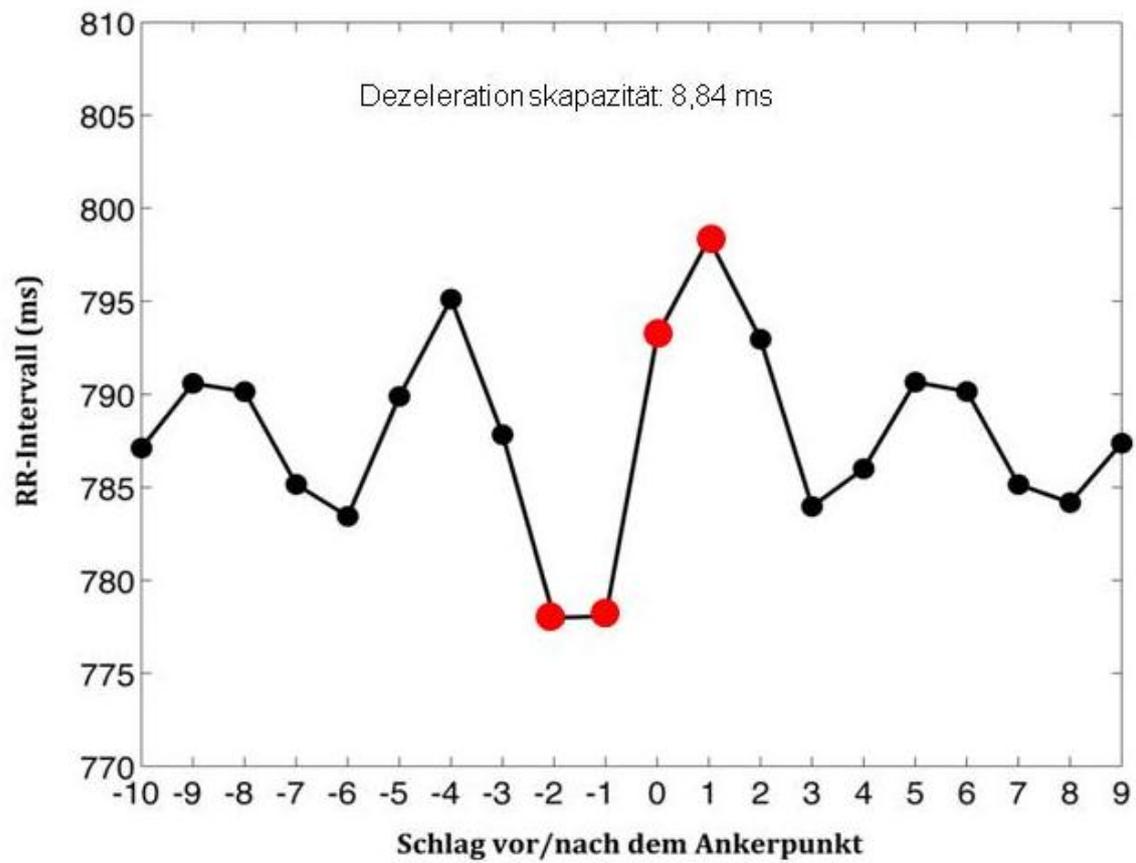


Abbildung 6: Zugehöriges PRSA-Signal zu Abbildung 5

Im Zentrum des PRSA-Signals dienen die rot markierten Punkte zur Berechnung der Dezelerationskapazität (Millisekunde – ms, Schlag-zu-Schlag-Intervall – RR-Intervall).

2.6 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Effekte der Provokationsmanöver auf die HRV-Parameter wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes untersucht. Als Referenz diente jeweils die Ruhemessung vor Provokation. Die Berechnung der verschiedenen HRV-Parameter erfolgte auf der Basis validierter Algorithmen im Programm Matlab R2011b. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R 2.12.0. Als statistisch signifikant wurde eine allgemeine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ betrachtet.

3. Ergebnisse

Bei allen Probanden konnten die Untersuchungen erfolgreich durchgeführt werden. Keine der Messungen zeigte technische Fehler und konnten dementsprechend ausgewertet werden.

3.1 Submaximale Belastung

Alle erhobenen Parameter, DC, mittleres RR-Intervall, LF, HF und LF/HF-Ratio, zeigten eine signifikante Abnahme im Vergleich zur Ruhemessung (siehe Tabelle 1 auf Seite 24). Abbildung 7 zeigt exemplarisch den Effekt einer submaximalen Belastung auf das PRSA-Signal. Hochfrequente wie niederfrequente Anteile des PRSA-Signals sind unterdrückt.

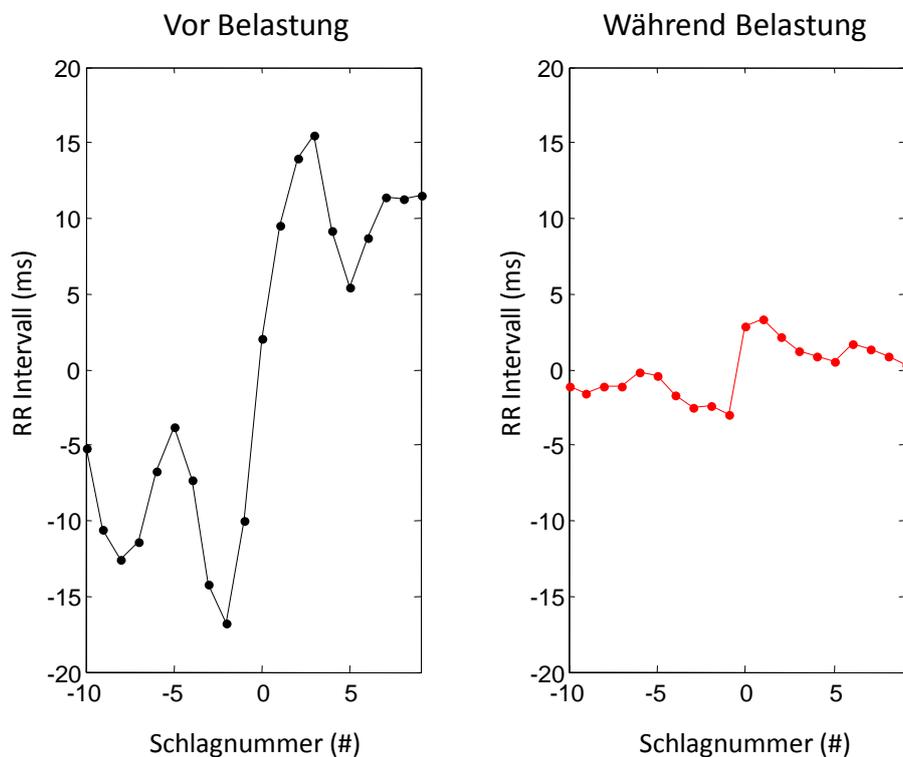


Abbildung 7: PRSA-Signal eines Probanden, vor und während Belastung

Deutlich ist der Rückgang der Amplitude im Zentrum des PRSA-Signals zwischen der Messung in Ruhe und unter Belastung zu erkennen (RR-Intervall – Schlag-zu-Schlag-Intervall; ms – Millisekunde).

Tabelle 1: Effekte der submaximalen Belastung

deceleration capacity - DC; Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor Belastung - Kontrolle

	Kontrolle	Belastung	P-Wert
DC (ms)	8.2 ± 3.5	2.8 ± 1.5	0.006
Mittleres RR (ms)	794 ± 162	540 ± 29	0.004
LF (ms²)	2166 ± 1272	341 ± 476	0.010
HF (ms²)	458 ± 414	127 ± 237	0.049
LF/HF-Ratio	7.3 ± 4.5	3.7 ± 2.6	0.027

Abbildung 8 zeigt die Boxplots der einzelnen Parameter während submaximaler Belastung im Vergleich zur Ruhephase.

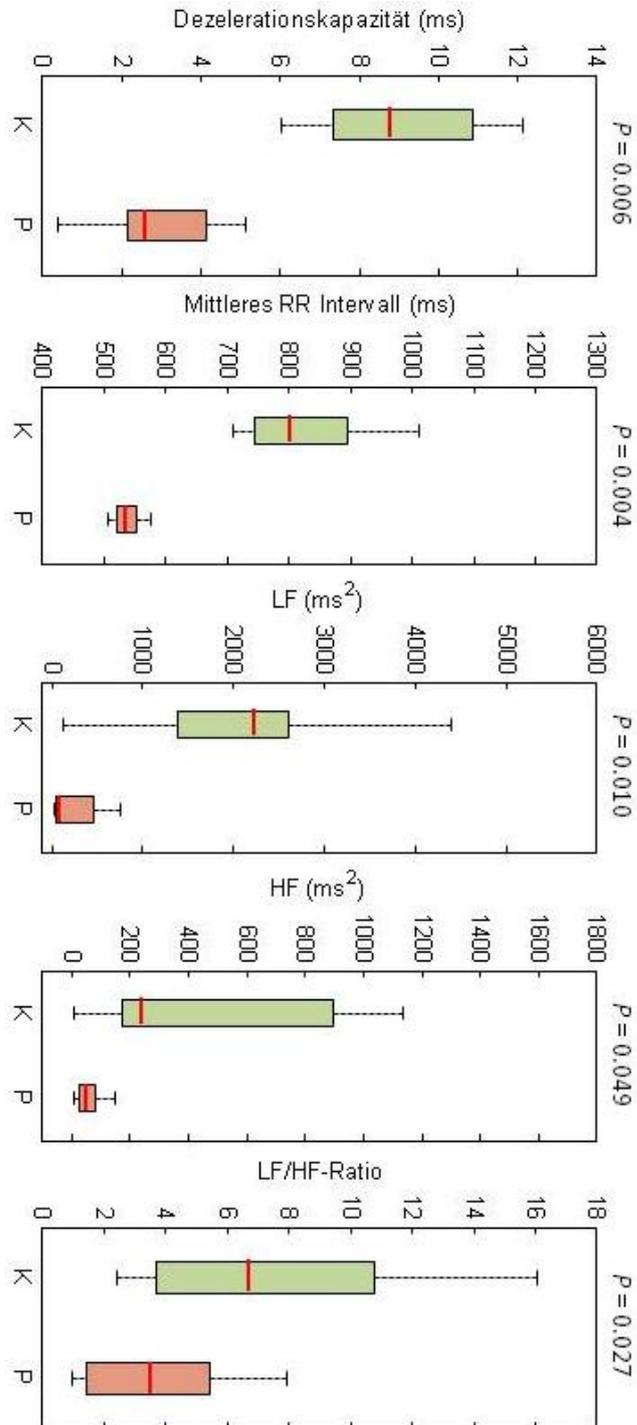


Abbildung 8: Boxplots der submaximalen Belastung

Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR-Intervall; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor Belastung - K; submaximale Belastung - P; P-Wert - p

3.2 Kipptischuntersuchung

Der Kipptischversuch führte zu einer signifikanten Abnahme des mittleren RR-Intervalls (969 ± 123 ms auf 792 ± 110 ms) und der HF-Komponente der Herzfrequenzvariabilität (684 ± 448 ms² auf 386 ± 248 ms²). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgetragen, welche zusätzlich einen Anstieg der LF/HF-Ratio (2.5 ± 2.0 auf 8.2 ± 5.3) zeigt.

Tabelle 2: Effekte des Kipptischversuches

deceleration capacity - DC; Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor dem Kipptischversuch - Kontrolle

	Kontrolle	Kipptisch 60°	P-Wert
DC (ms)	8.9 ± 2.0	9.2 ± 2.4	0.922
Mittleres RR (ms)	969 ± 123	792 ± 110	0.002
LF (ms²)	1392 ± 1032	2583 ± 1682	0.131
HF (ms²)	684 ± 448	386 ± 248	0.037
LF/HF-Ratio	2.5 ± 2.0	8.2 ± 5.3	0.002

Die Boxplots der erhobenen Parameter, Dezelerationskapazität, mittleres RR-Intervall, LF, HF und LF/HF-Ratio, sind aus Abbildung 9 ersichtlich.

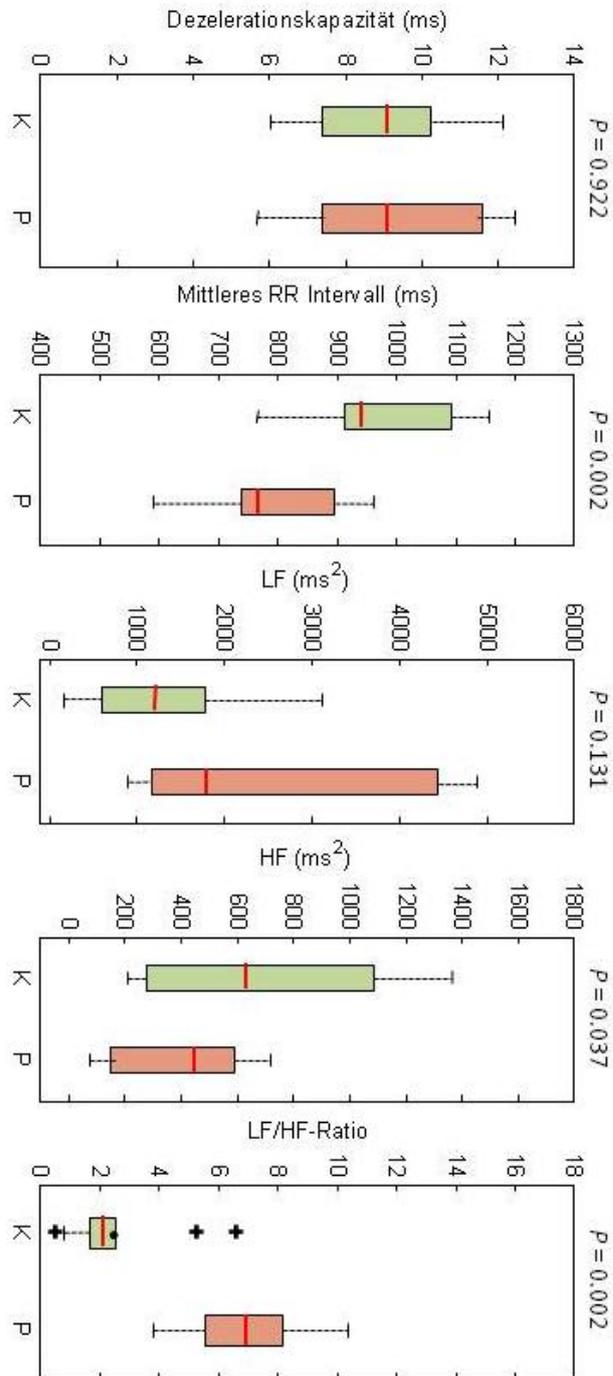


Abbildung 9: Boxplots des Kipptischversuches

Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR-Intervall; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor Belastung - K; Kipptischversuch - P; P-Wert - p

3.3 „cold-hand-Immersion“-Test

Der „cold-hand-immersion“-Test führte zu keinerlei signifikanten Veränderungen von DC, mittlerem RR-Intervall, LF, HF und LF/HF-Ratio. Die Ergebnisse des „cold-hand-immersion“-Testes sind im Folgenden tabellarisch (Tabelle 3) und grafisch (Abbildung 10, auf Seite 29) aufgearbeitet.

Tabelle 3: Effekte des „cold-hand-immersion“-Testes

deceleration capacity - DC; Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor „cold-hand-immersion“-Test - Kontrolle

	Kontrolle	„cold hand immersion“	P-Wert
DC (ms)	8.7 ± 2.5	8.1 ± 3.2	0,999
Mittleres RR (ms)	976 ± 136	954 ± 137	0.322
LF (ms²)	1259 ± 1470	1429 ± 1673	0.625
HF (ms²)	584 ± 519	836 ± 560	0.193
LF/HF-Ratio	2.3 ± 2.4	2.0 ± 1.2	0.770

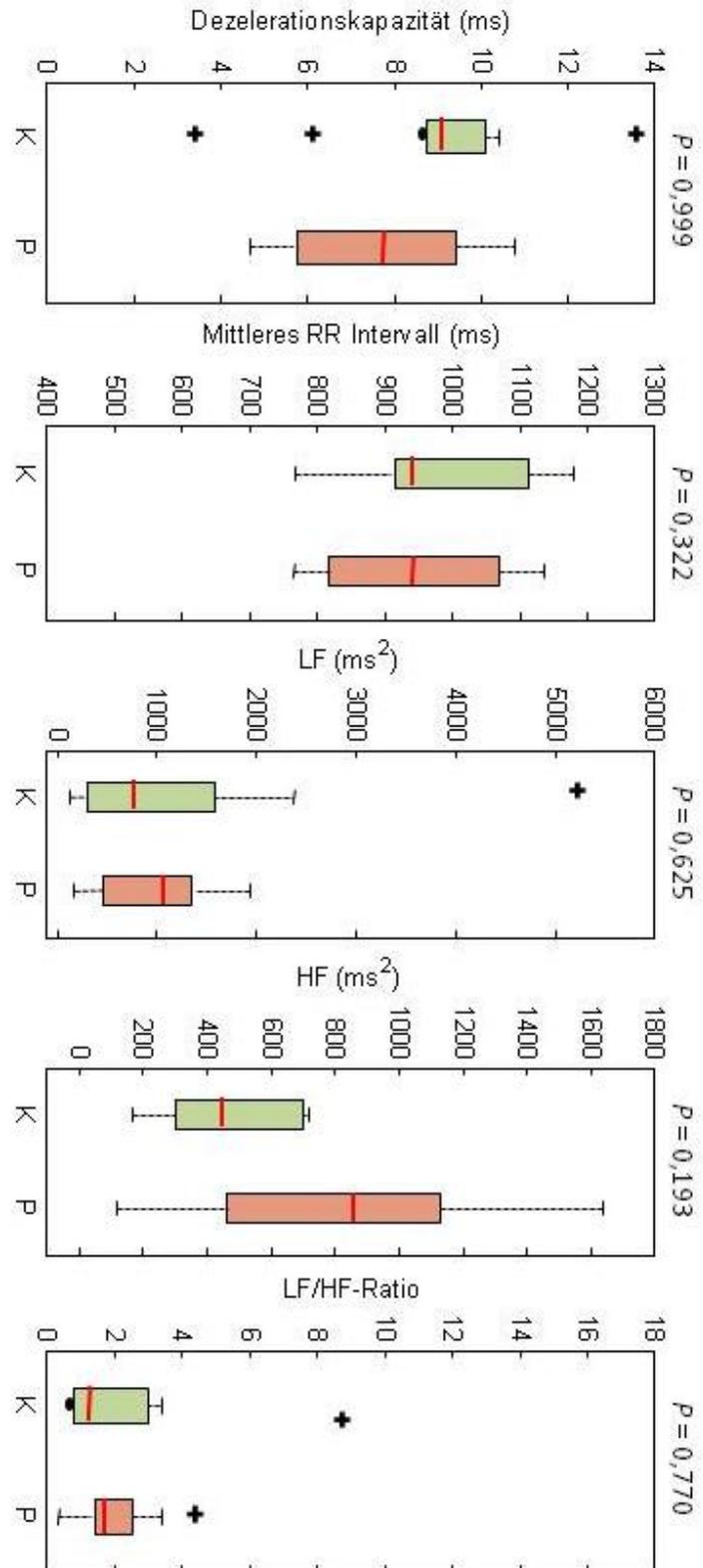


Abbildung 10: Boxplots des „cold-hand-immersion“-Testes

Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR-Intervall; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor Belastung - K; „cold-hand-immersion“-Test - P; P-Wert - p

3.4 „cold-face-Immersion“-Test

Der „cold-face-immersion“-Test führte bei 8 von 10 Probanden zu einem Anstieg der Dezelerationskapazität und des mittleren RR-Intervalls, was insgesamt, sowohl bei der DC (7.2 ± 3.3 ms auf 9.8 ± 3.5 ms), als auch dem mittleren RR-Intervall (954 ± 156 ms auf 1004 ± 137 ms), einen signifikanten Anstieg bewirkte. Zusätzlich zum signifikanten Anstieg der DC und des mittleren RR-Intervalls, stieg die HF-Komponente in Vergleich zur Ruhephase signifikant an (610 ± 526 ms² auf 953 ± 695 ms²).

Tabelle 4: Effekte des „cold-face-immersion“-Testes.

deceleration capacity - DC; Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor „cold-face-immersion“-Test - Kontrolle

	Kontrolle	„cold face immersion“	P-Wert
DC (ms)	7.2 ± 3.3	9.8 ± 3.5	0.002
Mittleres RR (ms)	954 ± 156	1004 ± 137	0.014
LF (ms²)	1436 ± 1810	1283 ± 1631	0.770
HF (ms²)	610 ± 526	953 ± 695	0.014
LF/HF-Ratio	2.1 ± 1.8	1.5 ± 1.4	0.232

In Abbildung 11 ist beispielhaft das PRSA-Signal eines Probanden, vor und während des „cold-face-immersion“-Testes, gezeigt. Deutlich zu erkennen ist hier die höhere Amplitude im Zentrum des Signals, was einen Anstieg der DC anzeigt.

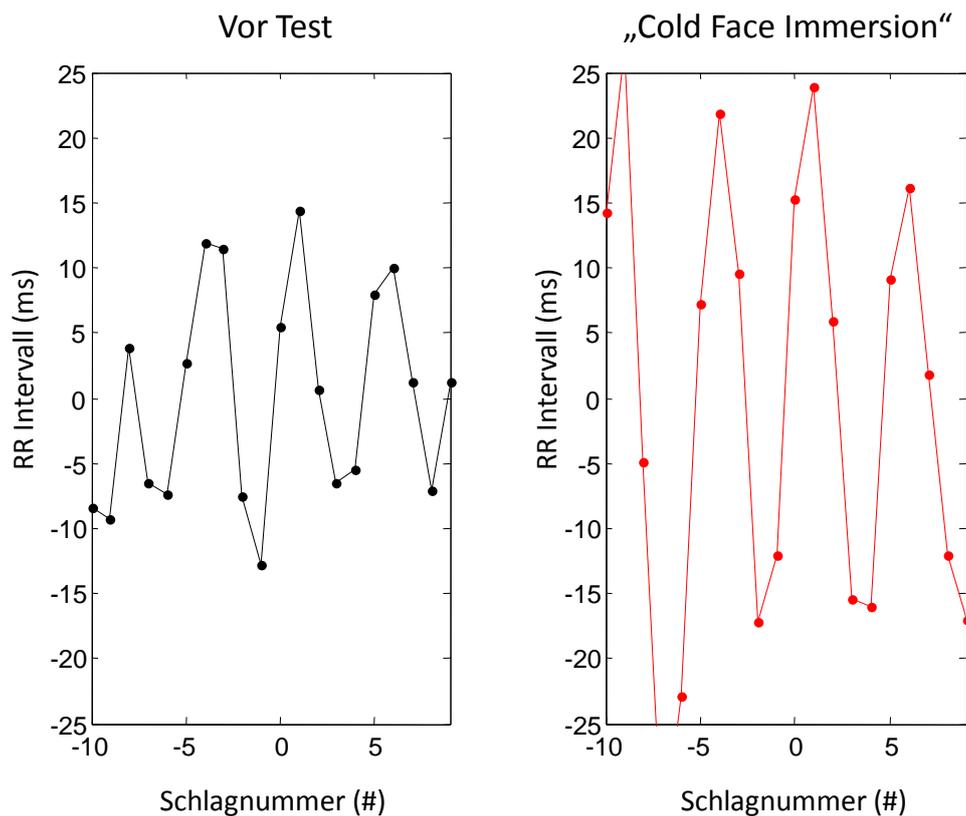


Abbildung 11: PRSA-Signal, vor und während „cold-face-immersion“-Test

Schlag-zu-Schlag-Intervall - RR-Intervall; Millisekunde - ms

Abbildung 12 zeigt die Boxplots vor und während des „cold-face-immersion“-Testes.

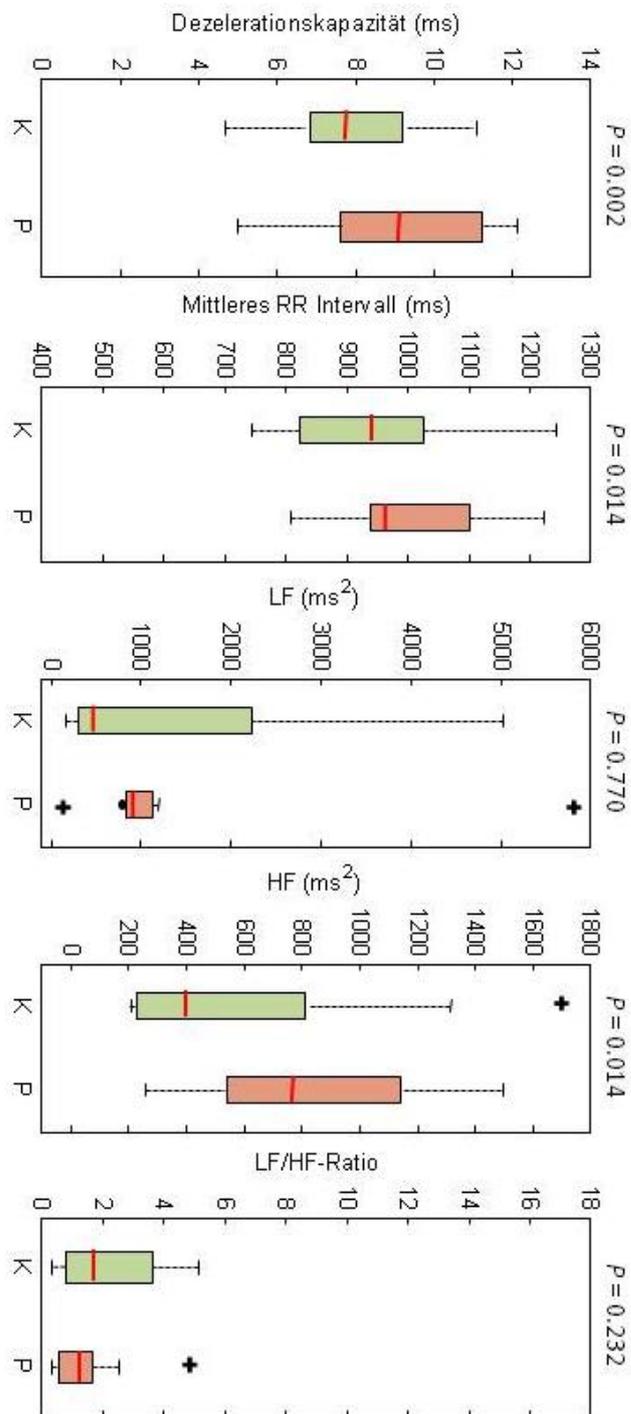


Abbildung 12: Boxplots des „cold-face-immersion“-Testes

Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR-Intervall; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; Ruhephase vor Belastung - K; „cold-face-immersion“-Test - P; P-Wert - p

3.5 Gesamtübersicht der Ergebnisse

In Tabelle 5 sind die Effekte der vier autonomen Provokationsmanöver auf die einzelnen untersuchten Parameter zusammengefasst.

Tabelle 5: Übersicht der Einzelergebnisse

deceleration capacity - DC; Mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall - Mittleres RR; low frequency - LF; high frequency - HF; Verhältnis zwischen LF und HF - LF/HF-Ratio; Millisekunde - ms; sehr stark positiver Effekt auf den Parameter - ↑↑; stark positiver Effekt auf den Parameter - ↑; kein Effekt auf den Parameter - ↔; sehr stark negativer Effekt auf den Parameter - ↓↓; stark negativer Effekt auf den Parameter - ↓.

	Belastung	Kipptisch 60°	cold-face- immersion	cold-hand- immersion
DC (ms)	↓↓	↔	↑↑	↔
Mittleres RR (ms)	↓↓	↓↓	↑	↔
LF (ms²)	↓	↔	↔	↔
HF (ms²)	↓	↓	↑	↔
LF/HF- Ratio	↓	↑↑	↔	↔

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Ergebnisse erbracht. Zusammenfassend lassen sich dabei fünf Hauptergebnisse extrahieren.

Zuerst ist festzustellen, dass die DC starken Einflüssen durch das autonome Nervensystem unterliegt, die durch verschiedenste physiologische Provokationsmanöver demaskiert werden können.

Veränderungen, als Reaktion auf diese physiologischen Provokationsmanöver, können sich sowohl in einer Zunahme als auch in einer Abnahme der DC darstellen.

Betrachtet man die Auswirkungen der submaximalen Belastung auf die DC, führt diese zu einer ausgeprägte Abnahme.

Demgegenüber führt der „cold-face-immersion“-Test, als einzig bekanntes nicht-invasives Manöver zur sympathisch-parasympathischen Koaktivierung (Stemper, Hilz et al. 2002), zu einer ausgeprägten Zunahme der DC.

Kipptischversuch und der „cold-hand-immersion“-Test haben hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die DC.

4.1 Dezelerationskapazität des Herzens

Die DC ist ein neues Maß der Herzfrequenzvariabilität, welches sich in wesentlichen Punkten von bekannten Maßen unterscheidet (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Die Berechnung der DC erfolgt durch ein neues Verfahren der Signalanalyse, dem sogenannten „Phase-Rectified-Signal-Averaging (PRSA)“. Prinzip der PRSA-Transformation ist es, im zu analysierenden Signal sogenannte „Ankerpunkte“ zu identifizieren, an welchen eine Phasengleichrichtung und anschließende Signalmittelung stattfindet. Kriterien für Ankerpunkte können in der Theorie beliebig definiert sein. Theoretische

Arbeiten konnten zeigen, dass die PRSA-Methode spezifisch periodische Komponenten, das heißt Oszillationen, aus Zeitserien extrahiert, während nicht-periodische Komponenten unterdrückt werden (Bauer, Kantelhardt et al. 2006; Kantelhardt, Bauer et al. 2007). Oszillationen spielen in kardiovaskulären Signalen eine bedeutende Rolle, da sie Regulationsprozesse des autonomen Nervensystems widerspiegeln und daher prognostische Bedeutung besitzen. Der wesentliche Vorteil im Vergleich zu Standardmethoden der Signalanalyse, wie beispielsweise der Fourieranalyse, liegt in einem signifikant besseren Signal-Rausch-Abstand (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Dies ist insbesondere bei verrauschten, nicht-stationären Signalen der Fall, bei welchen sich Frequenzkomponenten über die Zeit stets ändern.

Zur Berechnung der DC werden RR-Intervalle als Ankerpunkte definiert, die länger sind als ihr Vorintervall. Auf diese Weise wird der Herzrhythmus vor und nach Entschleunigungen, das heißt Verlangsamungen, des Herzens analysiert. Diese Phase könnte besondere Bedeutung haben, da hier vornehmlich vagale Einflüsse an der Herzfrequenzkontrolle beteiligt sind (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). In experimentellen und klinischen Studien ist belegt, dass insbesondere ein Verlust vagaler Aktivität mit schlechter Prognose assoziiert ist (Eckberg, Drabinsky et al. 1971; Schwartz, Pagani et al. 1973; Billman, Schwartz et al. 1982; Schwartz, Vanoli et al. 1988; Schwartz, La Rovere et al. 1992). Ein Maß der Herzfrequenzvariabilität, welches spezifisch vagale Einflüsse charakterisiert, könnte daher in der Theorie vorteilhaft sein, wenn das Risiko eines Postinfarktpatienten bestimmt werden soll.

4.2 Prognostischer Wert der Dezelerationskapazität nach Myokardinfarkt

Die prognostische Aussagekraft der DC ist an mehr als 7000 Post-Infarktpatienten validiert. Die DC wurde an einem Münchner Postinfarktkollektiv von 1455 Patienten entwickelt und an zwei Kollektiven aus London (England) und Oulu (Finnland) mit jeweils 600 und 656 Patienten geblindet überprüft. In dieser ersten Arbeit wurde die Hypothese überprüft, dass die DC eine stärkere prognostische Aussagekraft besitzt als die LVEF, welche als Goldstandard der Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt gilt (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). So wird nach gegenwärtigen Leitlinien eine eingeschränkte LVEF ($LVEF \leq 30\%$) als Kriterium für eine primärprophylaktische Implantation eines Defibrillators verwendet (Gregoratos, Abrams et al. 2002; Zipes, Camm et al. 2006). In allen drei Kollektiven, das heißt im Entwicklungsdatensatz wie auch in beiden Validierungsdatensätzen, war die DC der LVEF und auch allen anderen Standardmaßen der Herzfrequenzvariabilität, wie der Standardabweichung aller Normal-zu-Normal-Intervalle (*standard deviation of NN-intervals* – SDNN), hinsichtlich der Prognoseabschätzung überlegen. Primärer Endpunkt in allen Analysen war die Gesamtmortalität innerhalb von zwei Jahren nach Myokardinfarkt. Die diagnostische Güte wurde dabei mittels Receiver-Operator-Characteristics-Kurven (*receiver-operator-characteristics* – ROC) ermittelt, für deren Konstruktion die Sensitivität gegen die Spezifität für jeden möglichen Cut-Off-Wert aufgetragen wird. Hierbei zeigte sich, dass die Überlegenheit der DC vor allen Dingen bei einem hohen Sensitivitätslevel nachweisbar war, was bedeutet, dass die DC in erster Linie sensitiver in der Erkennung von Hochrisikopatienten war als herkömmliche Risikoprädiktoren. Dies macht die DC daher zu einem Verfahren, mit welchem sich Niedrigrisikopatienten erkennen lassen, die von weiteren invasiven Diagnostik- oder Interventionsmaßnahmen sicher ausgeschlossen werden können (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Im Gegensatz zur klinischen Bedeutung einer eingeschränkten DC sind die (patho-) physiologischen Hintergründe bislang nicht hinreichend untersucht (Bauer, Barthel et al. 2009; Huikuri, Perkiömäki et al. 2009).

In den Folgearbeiten wurde die DC mit einem weiteren EKG-basierten Risikoparameter kombiniert, der sogenannten Heart-Rate Turbulence (*Heart-Rate Turbulence* – HRT).

HRT quantifiziert die physiologische Kurzzeit-Oszillation der Herzfrequenz nach spontan einfallenden ventrikulären Extrasystolen (*ventrikuläre Extrasystole* – VES) (Schmidt, Malik et al. 1999). Bei der Reaktion auf eine VES kommt es, bedingt durch das verringerte Schlagvolumen dieser Herzaktion und die darauffolgende kompensatorische Pause, zu einer Reizung der Barorezeptoren im Carotissinus und dem Aortenbogen durch den geringen Blutdruckabfall. Der einsetzende Baroreflex führt zu einer Abnahme der parasympathischen und einer Zunahme der sympathischen Aktivität. Der rasch verringerte Vagotonus bedingt eine Verkürzung des RR-Intervalls, was bereits das erste RR-Intervall nach der VES betrifft, und es kommt zur Erhöhung der Herzfrequenz. Die Aktivierung des Sympathikus geschieht langsamer und es besteht dadurch eine gewisse Latenz zwischen den Effekten des Parasympathikus und denen des Sympathikus. Die sympathische Komponente des Baroreflexes hat einen Anstieg des peripher arteriellen Widerstandes und somit eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge. Wieder reagieren die Barorezeptoren auf eine Veränderung des Blutdrucks, diesmal einen Blutdruckanstieg. Der Tonus des Parasympathikus steigt wieder an, die RR-Intervalle verlängern sich und die Herzfrequenz wird langsamer. Diese biphasische Reflexantwort auf eine VES setzt also eine intakte Interaktion zwischen Sympathikus und Parasympathikus voraus (Wichterle, Melenovsky et al. 2006; Bauer, Malik et al. 2008). Bei Hochrisikopatienten ist die HRT abgeschwächt oder fehlt völlig.

Beide Risikoprädiktoren, DC und HRT, tragen demnach unabhängige prognostische Informationen. Sind beide Parameter abnormal, so spricht man von „schwerer autonomer Dysfunktion (*severe autonomic failure* – SAF)“. Die prognostische Bedeutung einer SAF wurde in einer prospektiven Kohortenstudie an 2343 Postinfarktpatienten überprüft (Bauer, Barthel et al. 2009). Bemerkenswert hierbei war, dass Patienten mit SAF jedoch erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF >30%) eine ähnlich schlechte Prognose aufwiesen wie Hochrisikopatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF ≤

30%). So waren die 5-Jahres-Mortalitätsraten bei Patienten mit SAF jedoch erhaltener Pumpfunktion beziehungsweise bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion mit 38.6% und 37.9% sehr ähnlich. Durch die Kombination von SAF mit dem Kriterium der hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion (LVEF \leq 30%) konnte die Sensitivität in der Erkennung von Hochrisikopatienten von 21.1% auf 42.1% bei gleichbleibendem positiv prädiktiven Wert gesteigert werden. Die prognostische Wertigkeit von SAF konnte mittlerweile in vier weiteren Kollektiven mit insgesamt 2534 Patienten bestätigt werden (Copie, Hnatkova et al. 1996; Julian, Camm et al. 1997; Malik, Camm et al. 2000; Huikuri, Tapanainen et al. 2003; Bauer, Barthel et al. 2009).

Flächendeckenden Einzug in den klinischen Alltag oder gar in die Leitlinien zur primärprophylaktischen Implantation eines Defibrillators nach Myokardinfarkt, haben beide Risikoprädiktoren bisher nicht gehalten. Hierfür müssen erst zukünftige klinische Studien zeigen, inwiefern bisher nicht beachtete Patientengruppen, wie Patienten mit SAF und erhaltener LVEF, oder gar Patientengruppen, deren Risikostratifizierung ausschließlich basierend auf einer SAF getätigt wurde, durch eine ICD-Implantation profitieren.

4.3 Physiologische Provokationsmanöver

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte von insgesamt vier verschiedenen Provokationsmanövern auf vier Standardmaße der HRV, mittleres RR-Intervall, HF, LF und LF/HF-ratio, wie auch ein neues Maß, die DC, untersucht. Nämlich submaximale Belastung, Kipptischversuch, „cold-hand-immersion“-Test und „cold-face-immersion“-Test.

4.3.1 Submaximale Belastung

Zahlreiche Studien haben verschiedene dynamische Belastungsprotokolle als Provokationsmanöver für das autonome Nervensystem genutzt und sich mit dem Verhalten der HRV während dieser Belastung beschäftigt (Yamamoto, Hughson et al. 1991; Nakamura, Yamamoto et al. 1993; Fei, Anderson et al. 1995; Shin, Minamitani et al. 1995; Shin, Minamitani et al. 1995; Tulppo, Mäkikallio et al. 1996; Tulppo, Hughson et al. 2001).

Während submaximaler Belastung kommt es anfänglich zu einem moderaten Anstieg der Herzfrequenz durch eine initiale Deaktivierung des parasympathischen Einflusses auf den Sinusknoten. Im weiteren Verlauf der Belastung wird die sympathische Aktivität hochreguliert und der parasympathische Einfluss geht weiter zurück. Diese Beobachtungen repräsentieren das normale reziproke Verhalten der beiden Gegenspieler des autonomen Nervensystems, N. sympathikus und N. parasympathikus (Yamamoto, Hughson et al. 1991; Nakamura, Yamamoto et al. 1993; Tulppo, Mäkikallio et al. 1996).

Betrachtet man nun die HRV unter Belastung, spiegelt sich das beschriebene Verhalten des autonomen Nervensystems in den einzelnen Parametern wieder. Der gesteigerte Einfluss des sympathischen Nervensystems zeigt sich durch einen Rückgang des mittleren RR-Intervalls (mittleres RR-Intervall während submaximaler Belastung: Abnahme von 794 ± 162 ms auf 540 ± 29 ms ($p = 0.004$)). Als Zeichen der Deaktivierung des Parasympathikus kommt es parallel

zu einem Abfall der HF (HF während submaximaler Belastung: Abnahme von $458 \pm 414 \text{ ms}^2$ auf $127 \pm 237 \text{ ms}^2$ ($p = 0.049$)). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich hierbei mit zahlreichen weiteren Studien, welche die Auswirkungen ähnlicher physiologischer Provokationsmanöver auf verschiedenste Parameter der HRV untersucht haben (Nakamura, Yamamoto et al. 1993; Tulppo, Hughson et al. 2001).

Als theoretische Limitation bei der Verwendung von Belastungstestes zur Provokation des autonomen Nervensystems wurde zeitweise der unterschiedliche Trainingszustand der Probanden gesehen. Diese Hypothese konnte zum einen in einer Studie zum Verhalten der HRV-Parameter unter Belastung bei trainierten und untrainierten Probanden entkräftet werden, lediglich im Rückgang der HF in der Erholungsphase unterschieden sich die beiden Versuchskollektive, nicht aber im Verhalten während der Belastung (Shin, Minamitani et al. 1995; Shin, Minamitani et al. 1995). Zum anderen wurde in der vorliegenden Arbeit auf ein homogenes Probandenkollektiv zurückgegriffen.

Die DC zeigt unter submaximaler Belastung einen stark signifikanten Abfall (Abnahme der DC durch submaximale Belastung von $8.2 \pm 3.5 \text{ ms}$ auf $2.8 \pm 1.5 \text{ ms}$ ($p = 0.006$)), was sich auf der einen Seite mit den Ergebnissen der übrigen gemessenen HRV-Parameter deckt, als auch auf der anderen Seite die These bestärkt, dass es sich bei der DC um ein Maß der parasympathischen Gesamtaktivität handelt. Da die parasympathischen Gesamtaktivität unter submaximaler Belastung zurückgeht und einem Übergewicht des Sympathikus weicht.

4.3.2 Kipptischversuch

Eine der frühen Arbeiten, welche sich mit dem klinischen Nutzen des Kipptischversuches auseinander gesetzt hat, stammt aus dem Jahre 1986. Hierbei wurde der Kipptischversuch als diagnostisches Mittel zur Abklärung

unklarer Synkopen beschrieben (Kenny, Ingram et al. 1986). Seither beschäftigen sich unzählige Arbeitsgruppen mit dem Kipptischversuch. Schnell wurde auch das Verhalten der HRV-Parameter während eines Kipptischversuches untersucht. Die Ziele der meisten Arbeiten können hierbei in drei große Kategorien untergliedert werden.

In der ersten Kategorie wird versucht den genauen pathophysiologischen Hintergrund der vasovagalen Synkope, mit Hilfe der Veränderungen der einzelnen HRV-Parameter, zu ergründen. In diesen Arbeiten wird das Verhalten der HRV-Parameter entweder an gesunden Probanden (Butler, Yamamoto et al. 1993; Furlan, Porta et al. 2000) oder an Patienten mit Synkopen in der Vorgeschichte untersucht. Häufig wurden Patienten, welche während eines Kipptischversuches synkopiert waren, am Folgetag der ersten Untersuchung, erneut getestet. Bei einigen Patienten ließ sich in der zweiten Untersuchung keine Synkope mehr induzieren (Morillo, Klein et al. 1994; Lippman, Stein et al. 1995; Suzuki, Hori et al. 2003). Über das Verhalten der HRV-Parameter werden dann Rückschlüsse auf die Mechanismen gezogen, welche sich im autonomen Nervensystem abspielen und der vasovagalen Synkope zugrunde liegen.

Eng mit der ersten Kategorie verzahnt, wird im zweiten Bereich versucht, mit Hilfe des vegetativen Nervensystems eine vasovagale Synkope anhand der Veränderungen der HRV-Parameter, bereits zu Beginn einer Kipptischuntersuchung vorherzusagen. Auch in diesen Arbeiten bestand das Probandenkollektiv häufig aus Patienten mit Synkopen in der Vorgeschichte und positivem Kipptischergebnis und wurde gegen eine Kontrolle aus gesunden Probanden oder Patienten mit Synkopen in der Vorgeschichte und negativem Kipptischergebnis getestet (Lippman, Stein et al. 1995; Kochiadakis, Orfanakis et al. 1997; Kochiadakis, Kanoupakis et al. 1998).

In der dritten Kategorie beschäftigen sich die Arbeiten nicht mit dem Kipptischversuch als klinisches Diagnostikverfahren, sondern verwenden diesen als Provokationstest des autonomen Nervensystems, um das Verhalten der HRV-Parameter zu untersuchen. Dieser Provokationstest wurde nicht nur bei den, mittlerweile als klassisch geltenden, HRV-Parametern verwendet,

sondern auch bei den neueren Parametern (Vybiral, Bryg et al. 1989; Ahmed, Kadish et al. 1994; Montano, Ruscone et al. 1994; Fei, Anderson et al. 1995; Tulppo, Hughson et al. 2001).

Der Kipptischversuch ruft bei den beiden Gegenspielern des autonomen Nervensystems ähnliche Effekte hervor, wie eine submaximale Belastung. Hierbei führt das rasche Aufkippen aus der Horizontalposition auf 60° zu einer schnellen Reflexantwort durch das autonome Nervensystem (Benditt, Ferguson et al. 1996; Parry and Kenny 1999). Durch das passive Aufkippen versackt das Blut, welches sich in liegender Position in den Kapazitätsgefäßen der Beine gesammelt hat. Der verminderte venöse Rückstrom verursacht eine abnehmende kardiale Auswurfleistung, welche vom Körper durch die Aktivierung des N. sympathikus und der damit verbundenen Steigerung der Herzfrequenz aufgefangen und ausgeglichen wird. Zeitgleich wird auch hier, im Sinne des Prinzips der Gegenspieler, die Aktivität des N. parasympathikus verringert (Mark 1983; Klingenhoben 2002; Barón-Esquivias and Martínez-Rubio 2003). Im Gegensatz dazu kommt es bei Patienten mit einer vasovagalen Synkope während des Kipptischversuches zu einer Hypotonie und gleichzeitigen Bradykardie, welche eine kurzzeitige Bewusstlosigkeit induziert. Ob hierbei allerdings eine starke sympathische Aktivierung mit anschließend überschießender parasympathischer Reflexantwort (Mark 1983; Kaufmann 1995; Morillo, Eckberg et al. 1997) oder eine ineffektive sympathische Aktivierung mit relativem parasympathischem Übergewicht ausschlaggebend ist (Suzuki, Hori et al. 2003), wird weiterhin kontrovers diskutiert.

Nicht nur die Interpretation der Ergebnisse und damit verbunden der pathophysiologische Hintergrund der vasovagalen Synkope variiert zwischen den unterschiedlichen Arbeiten, sondern auch die technische Durchführung des Kipptischversuches wird nicht einheitlich gehandhabt. Zwar gibt es klinische Reviews, welche ein einmaliges und promptes Aufkippen auf 60° als stärksten orthostatischen Stimulus betrachten (Benditt, Ferguson et al. 1996; Parry and Kenny 1999), allerdings verwenden einige Autoren auch unterschiedliche Stufenschemata, welche das schrittweise Aufkippen von 20° bis 90° beinhalten und den Vergleich der Ergebnisse erschweren (Butler, Yamamoto et al. 1993;

Montano, Ruscone et al. 1994; Furlan, Porta et al. 2000; Tulppo, Hughson et al. 2001).

Das, oben beschriebene, reziproke Verhalten des autonomen Nervensystems während des Kipptischversuches, mit einer verringerten parasympathischen und einer gesteigerten sympathischen Aktivität, schlägt sich in den klassischen HRV-Parametern nieder. Es kommt sowohl zur sympathisch vermittelten Verringerung des mittleren RR-Intervalls (mittleres RR-Intervall während des Kipptischversuches: Abnahme von 969 ± 123 ms auf 792 ± 110 ms ($p = 0.002$)) und der damit verbundenen Tachykardie, als auch zum signifikanten Abfall der HF (HF während des Kipptischversuches: Abnahme von 684 ± 448 ms² auf 386 ± 248 ms² ($p = 0.037$)), als Zeichen der parasympathischen Unterdrückung. Ähnliche Veränderungen der HRV-Parameter in der Frequenz- und der Zeitdomäne konnten in anderen Arbeiten ebenfalls beobachtet werden (Butler, Yamamoto et al. 1993; Montano, Ruscone et al. 1994; Furlan, Porta et al. 2000; Tulppo, Hughson et al. 2001).

Ein klar signifikanter Anstieg oder Abfall der DC konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. Da diese Arbeit die bisher einzige ist, welche das Verhalten der DC während des Kipptischversuches untersucht hat, liegen hierfür keine Vergleichsergebnisse vor.

4.3.3 „cold-hand-immersion“-Test

Als drittes Provokationsmanöver zur Aktivierung des N. sympathikus wurde der „cold-hand-immersion“-Test durchgeführt. Diesem, auch als „cold-pressor-test“ (CPT) bezeichneten, Provokationsmanöver dienen als Afferenzen hauptsächlich Schmerzfasern der Hand, welche dann, über die Efferenzen des N. sympathikus zum Sinusknoten, einen Anstieg der Herzfrequenz bewirken (Victor, Leimbach et al. 1987).

Neben der Testung des autonomen Nervensystems wurde der Test in der Vergangenheit in zwei anderen klinischen Anwendungen untersucht:

So wurde der „cold-hand-immersion“-Test zum einen als Screeningverfahren zur Erkennung von Patienten mit Neigung zu Bluthochdruck verwendet (Hines Jr and Brown 1936). Eine verstärkte vaskuläre Reaktion auf Kälte war ein Prädiktor für die zukünftige Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, wobei hier vor allem der Anstieg des systolischen Blutdrucks herangezogen wurde (Kasagi, Akahoshi et al. 1995; Kelsey, Patterson et al. 2000). Als Problem und stets kontrovers diskutiertes Phänomen für den klinischen Alltag stellte sich die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des „cold-hand-immersion“-Testes als Screeningverfahren heraus. Während einige Studien eine gute Reproduzierbarkeit zeigen konnten (GODDEN, ROTH et al. 1955), wurden in anderen Studien starke intraindividuelle Schwankungen beobachtet (Parati, Pomidossi et al. 1985). Sowohl wenn der Test mehrmals an einem Tag durchgeführt wurde, aber vor allem bei der Durchführung an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen (Fasano, Sand et al. 1996).

Zum anderen diente der Test als kardialer Stresstest, indem die Veränderungen der linksventrikulären Auswurfleistung als Reaktion auf die kältebedingte, hauptsächlich α -adrenerg vermittelte (GREENE, BOLTAX et al. 1965), Nachlasterrhöhung untersucht wurde (Northcote and Cooke 1987).

Vorherige Studien, welche den „cold-hand-immersion“-Test als Provokationsmanöver für das autonome Nervensystem nutzten, untersuchten dabei hauptsächlich die Auswirkungen des „cold-hand-immersion“-Testes auf das Verhalten klassischer HRV-Parameter. In der vorliegenden Arbeit konnten, während des „cold-hand-immersion“-Testes, keinerlei signifikante Veränderungen der LF-Komponente der HRV gezeigt werden. Hierbei decken sich unsere Ergebnisse mit einer vorangegangenen Studie (Tulppo, Kiviniemi et al. 2005). Allerdings konnten weitere Studien einen Abfall der HF und einen signifikanten Abfall des mittleren RR-Intervalls aufzeigen, was sich in unseren Untersuchungen nicht zeigte. Diese Tatsache der verringerten Aktivität im HF-Bereich, der Rückgang des mittleren RR-Intervalls, gleichbedeutend mit einem Anstieg der Herzfrequenz, und dem zusätzlich beobachteten Anstieg des systolischen Blutdrucks, setzen deren Autoren gleich mit einer sympathischen Aktivierung und gleichzeitiger parasympathischer Hemmung (Weise, Laude et

al. 1993; Tulppo, Kiviniemi et al. 2005), was sich mit den Beobachtungen zum physiologischen Mechanismus des „cold-hand-immersion“-Test deckt (Victor, Leimbach et al. 1987).

Eine signifikante Beeinflussung der DC durch den „cold-hand-immersion“-Test was bisher in keiner anderen Studie untersucht wurde, konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Dies mag jedoch methodenbedingt sein.

4.3.4 „cold-face-immersion“-Test

Im Gegensatz zu den reziproken Veränderungen im autonomen Nervensystem, hervorgerufen durch die anderen, in dieser Arbeit verwendeten, physiologischen Provokationsmanöver, stellt der „cold-face-immersion“-Test das einzig bekannte nicht-invasive Manöver dar, bei dem sympathischer und parasympathischer Anteil des autonomen Nervensystems gleichzeitig aktiviert werden (Stemper, Hilz et al. 2002).

Der afferente Schenkel dieses Reflexbogens, welcher dem „cold-face-immersion“-Test zugrunde liegt, besteht aus afferenten Fasern von Hautnerven im Gesicht, welche zusammen mit dem sensorischen Anteil des N. trigeminus in Richtung Hirnstamm verlaufen. Diese werden beim „cold-face-immersion“-Test durch kalte Kompressen auf Stirn und Wangen angeregt (Heath and Downey 1990). Eine ähnliche Stimulation wird auch beim Tauchen beobachtet, weshalb der Reflex auch als Tauchreflex bezeichnet wird (Kawakami, Natelson et al. 1967). Der efferente Anteil des Reflexbogens besteht aus parasympathischen Fasern zum Herzen (Khurana, Watabiki et al. 1980; Eckberg, Mohanty et al. 1984). Gleichzeitig kommt es zu einer Co-Aktivierung des N. sympathikus, welche sich in einer peripheren Vasokonstriktion und der daraus resultierenden Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks zeigt (Heath and Downey 1990; Stemper, Hilz et al. 2002; Edwards, Roy et al. 2008). Die Annahme, dass es sich bei der Bradykardie während des

„cold-face-immersion“-Testes um eine Reflexbradykardie als Reaktion auf die periphere Vasokonstriktion und den Blutdruckanstieg, im Rahmen einer Aktivierung des Baroreflexes, handeln könnte, konnten in Grundlagenstudien zum „cold-face-immersion“-Test widerlegt werden (Heistad, Abboud et al. 1968; Stemper, Hilz et al. 2002).

Neben der Verwendung als Provokationsmanöver für das autonome Nervensystem, wurde der „cold-face-immersion“-Test auch in anderen Zusammenhängen untersucht. Auf der einen Seite als diagnostisches Verfahren zur Detektion von Hirnstammläsionen oder Neuropathien im Rahmen zahlreicher Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, multipler Sklerose oder bei Patienten nach Hirnstamminfalten (Khurana, Watabiki et al. 1980). Auf der anderen Seite als therapeutisches Verfahren zur Behandlung paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien als Alternative zur Massage des Carotissinus (Wildenthal, Leshin et al. 1975).

Betrachtet man die autonomen Prozesse während des „cold-face-immersion“-Testes in Bezug auf das kardiale System und damit verbunden auf die HRV-Parameter, wurde in vorangegangenen Studien hauptsächlich auf die Abnahme der Herzfrequenz geachtet. Diese einfache Methode zeigt die Aktivität des N. parasympathikus an (Allen, Shelley et al. 1992; Hilz, Stemper et al. 1999; Stemper, Hilz et al. 2002; Edwards, Roy et al. 2008). Einige Studien bezogen zusätzlich die Frequenzdomäne der HRV mit ein und konnten hier eine Zunahme der HF nachweisen (Hilz, Stemper et al. 1999; Stemper, Hilz et al. 2002; Tulppo, Kiviniemi et al. 2005). In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls eine vagale Aktivierung durch den „cold-face-immersion“-Test gezeigt werden. Sowohl das mittlere RR-Intervall, als auch die HF, stiegen signifikant an. Ein signifikanter Einfluss des „cold-face-immersion“-Test auf die LF wurde nicht beobachtet, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Tulppo, Kiviniemi et al. 2005 deckt. Auf invasive Messmethoden der Aktivität des N. sympathikus, wie in deren Studie, wurde hierbei, aufgrund der Invasivität und der hohen Artefaktbelastung, bewusst verzichtet.

Zum Verhalten der DC gibt es bisher keine Vergleichsstudien. Die DC lässt sich durch die gleichzeitige Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus jedoch stärker beeinflussen (Zunahme der DC durch den „cold-face-immersion“-Test von 7.2 ± 3.3 ms auf 9.8 ± 3.5 ms ($p = 0.002$)) als jegliche Standardmaße der HRV, welche hauptsächlich parasymphatische Aktivität anzeigen (mittleres RR-Intervall während des „cold-face-immersion“-Test: Zunahme von 954 ± 156 ms auf 1004 ± 137 ms ($p = 0.014$); HF während des „cold-face-immersion“-Test: Zunahme von 610 ± 526 ms² auf 953 ± 695 ms² ($p = 0.014$)). Dieses Teilergebnis des „cold-face-immersion“-Test unterstützt die Hypothese, dass die DC ein spezielles Maß der vagalen Aktivität bzw. vagal-symphatischen Koaktivierung ist.

4.4 Implikationen

Bisherige Studien konnten eindeutig belegen, dass der prognostische Wert der DC nach überstandem Myokardinfarkt höher ist als der aller anderen Herzfrequenzvariabilitätsparameter. Dies gilt sowohl für den Vergleich mit Herzfrequenzvariabilitätsmaßen in der Zeitdomäne, wie in der Frequenzdomäne (Bauer, Kantelhardt et al. 2006).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass kein anderes untersuchtes Maß der Herzfrequenzvariabilität in ähnlicher Weise wie die DC auf die Provokationstests reagiert. Die DC nimmt unter Belastung stark ab, durch den „cold-face-immersion“-Test stark zu, bleibt jedoch vom Kipptischtest sowie vom „cold-hand-immersion“-Test unbeeinflusst. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen daher die Hypothese, dass die DC ein spezielles Maß der vagalen Aktivität bzw. vagalo-sympathischen Koaktivierung ist.

Insbesondere dem „cold-face-immersion“-Test mag hier eine besondere Bedeutung beikommen. Die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus führt entweder zu keinen (LF, LF/HF-Ratio) oder nur geringen (mittleres RR Intervall, HF) Veränderungen von herkömmlichen Herzfrequenzvariabilitätsmaßen.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die es zu beachten gilt. Die Fallzahl mit 10 Probanden ist klein, jedoch ausreichend groß um die antizipierten Effekte auf die DC zu untersuchen. Der fehlende Effekt des „cold-hand-immersion“-Testes könnte jedoch unter anderem auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine invasiven Messungen autonomer Aktivität durchgeführt. Diese ist jedoch selbst unter experimentellen Bedingungen sehr schwer zu messen. Die Aktivität des N. sympathikus kann mikroneurographisch durch Messung der sogenannten „muscle sympathetic nerve activity“ (MSNA), mittels einer Sonde im N. peroneus, erfasst werden. Dies ist jedoch eine invasive Untersuchungsmethode und setzt eine große Erfahrung des Untersuchers voraus, da die Messungen sehr Artefakt-belastet sind. Vagale Aktivität lässt sich an Menschen praktisch nicht direkt messen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur gesunde Probanden untersucht. Rückschlüsse auf die Auswirkungen autonomer Provokationstests bei kardialen Patienten, beispielsweise nach Myokardinfarkt, sind nicht direkt möglich. Aufgrund der veränderten autonomen Ausgangslage ist es jedoch durchaus vorstellbar, dass Patienten nach Myokardinfarkt anders reagieren. Die Untersuchung der Effekte auf die DC bei Patienten nach überstandener Myokardinfarkt ist daher Gegenstand zukünftiger Studien.

Aus logistischen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit die Reihenfolge der einzelnen Provokationstests nicht randomisiert. Dies könnte, zumindest theoretisch, eine Auswirkung auf die Ergebnisse haben.

5. Zusammenfassung

Der Myokardinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt. Trotz Senkung der Akutmortalität ist die Spätmortalität weiterhin hoch. Etwa die Hälfte aller Patienten verstirbt dabei unter dem Bild des plötzlichen Herztodes. Die primärprophylaktische Implantation eines Defibrillators (implantable cardioverter-defibrillator – ICD) ist eine effektive Methode zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes, allerdings bleibt die Identifikation gefährdeter Patienten ein ungelöstes Problem. Die Dezelerationskapazität (*deceleration capacity* – DC) des Herzens ist ein neues Maß der Herzfrequenzvariabilität welches mit Hilfe eines speziellen Signalverarbeitungsalgorithmus spezifisch Oszillationen der Herzfrequenz analysiert, die an Entschleunigungen (Verlangsamungen) der Herzfrequenz beteiligt sind. Die hohe prognostische Wertigkeit einer eingeschränkten DC ist zweifelsfrei belegt. Weit weniger klar ist jedoch der physiologische Hintergrund, der diesem neuen Maß zugrundeliegt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 10 gesunde, männliche Probanden im Alter von $23,1 \pm 2,4$ Jahren untersucht. Die Probanden wurden seriell folgenden autonomen Provokationsmanövern unterzogen, um Effekte auf die DC zu studieren: Submaximale Belastung, 60°-Kipptischversuch, „cold-face-immersion“-Test, „cold-hand-immersion“-Test. Submaximale Belastung, Kipptischversuch und „cold-hand-immersion“-Test führen zu einer reziproken Aktivierung des sympathischen und Deaktivierung des parasympathischen Nervensystems. Der „cold-face-immersion“-Test hingegen führt zu einer simultanen Koaktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Während der Testes wurde kontinuierlich ein hochaufgelöstes EKG aufgezeichnet. Neben der DC wurden folgende Parameter der Herzfrequenzvariabilität berechnet: High Frequency (HF), Low Frequency (LF), LF/HF-Ratio sowie mittleres Schlag-zu-Schlag-Intervall.

Die DC wurde signifikant durch submaximale Belastung und den „cold-face-immersion“-Test beeinflusst. Durch submaximale Belastung kam es zu einem

signifikanten Abfall der DC 8.2 ± 3.5 ms auf 2.8 ± 1.5 ms ($p = 0.006$). Durch den „cold-face-immersion“-Test kam es hingegen zu einer signifikanten Zunahme der DC von 7.2 ± 3.3 ms auf 9.8 ± 3.5 ms ($p = 0.002$). Kipptisch und „cold-hand-immersion“-Test führten zu keinen signifikanten Veränderungen der DC. Keiner der herkömmlichen Herzfrequenzvariabilitätsparameter zeigte ein vergleichbares Profil wie die DC.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Hypothese, dass die DC ein spezifisches Maß der vagalen Aktivität bzw. vagalo-sympathischen Koaktivierung ist, welche durch kein herkömmliches Maß der Herzfrequenzvariabilität erfasst wird.

6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG-Aufzeichnung mit ausgemessenem RR-Intervall.....	9
Abbildung 2: Serie der RR-Intervalle über den gesamten Untersuchungsablauf	15
Abbildung 3: Spektralanalyse eines Probanden in Ruhe und liegender Position	17
Abbildung 4: PRSA-Transformation einer 24h-RR-Intervall-Zeitserie eines Postinfarktpatienten (adaptiert nach (Bauer, Kantelhardt et al. 2006))	19
Abbildung 5: RR-Intervalle aufgetragen über der Zeit	20
Abbildung 6: Zugehöriges PRSA-Signal zu Abbildung 5	21
Abbildung 7: PRSA-Signal eines Probanden, vor und während Belastung.....	23
Abbildung 8: Boxplots der submaximalen Belastung.....	25
Abbildung 9: Boxplots des Kipptischversuches	27
Abbildung 10: Boxplots des „cold-hand-immersion“-Testes	29
Abbildung 11: PRSA-Signal, vor und während „cold-face-immersion“-Test.....	31
Abbildung 12: Boxplots des „cold-face-immersion“-Testes.....	32

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Effekte der submaximalen Belastung	24
Tabelle 2: Effekte des Kipptischversuches.....	26
Tabelle 3: Effekte des „cold-hand-immersion“-Testes	28
Tabelle 4: Effekte des „cold-face-immersion“-Testes.	30
Tabelle 5: Übersicht der Einzelergebnisse	33

7. Literaturverzeichnis

- (1996). "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." Circulation **93**(5): 1043-1065.
- Ahmed, M. W., A. H. Kadish, et al. (1994). "Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability." J Am Coll Cardiol **24**(4): 1082-1090.
- Akselrod, S., D. Gordon, et al. (1981). "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control." Science **213**(4504): 220-222.
- Allen, M. T., K. S. Shelley, et al. (1992). "A comparison of cardiovascular and autonomic adjustments to three types of cold stimulation tasks." Int J Psychophysiol **13**(1): 59-69.
- Bardy, G. H., K. L. Lee, et al. (2005). "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure." N Engl J Med **352**(3): 225-237.
- Barón-Esquivias, G. and A. Martínez-Rubio (2003). "Tilt table test: state of the art." Indian Pacing Electrophysiol J **3**(4): 239-252.
- Barthel, P., R. Schneider, et al. (2003). "Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence." Circulation **108**(10): 1221-1226.
- Bauer, A., P. Barthel, et al. (2009). "Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials." J Electrocardiol **42**(6): 597-601.
- Bauer, A., P. Barthel, et al. (2009). "Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)." Eur Heart J **30**(5): 576-583.
- Bauer, A., J. W. Kantelhardt, et al. (2006). "Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study." Lancet **367**(9523): 1674-1681.
- Bauer, A., J. W. Kantelhardt, et al. (2006). "Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data." Physica A: Statistical Mechanics and its Applications **364**(0): 423-434.

- Bauer, A., M. Malik, et al. (2008). "Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus." J Am Coll Cardiol **52**(17): 1353-1365.
- Benditt, D. G., D. W. Ferguson, et al. (1996). "Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology." J Am Coll Cardiol **28**(1): 263-275.
- Billman, G. E., P. J. Schwartz, et al. (1982). "Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death." Circulation **66**(4): 874-880.
- Butler, G. C., Y. Yamamoto, et al. (1993). "Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges." J Appl Physiol **75**(6): 2602-2612.
- Buxton, A. E., K. L. Lee, et al. (1999). "A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators." N Engl J Med **341**(25): 1882-1890.
- Cohen, M. A. and J. A. Taylor (2002). "Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies." J Physiol **542**(Pt 3): 669-683.
- Copie, X., K. Hnatkova, et al. (1996). "Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study." J Am Coll Cardiol **27**(2): 270-276.
- Eckberg, D. L., M. Drabinsky, et al. (1971). "Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease." N Engl J Med **285**(16): 877-883.
- Eckberg, D. L., S. K. Mohanty, et al. (1984). "Trigeminal-baroreceptor reflex interactions modulate human cardiac vagal efferent activity." J Physiol **347**: 75-83.
- Edwards, D. G., M. S. Roy, et al. (2008). "Wave reflection augments central systolic and pulse pressures during facial cooling." Am J Physiol Heart Circ Physiol **294**(6): H2535-2539.
- Fasano, M. L., T. Sand, et al. (1996). "Reproducibility of the cold pressor test: studies in normal subjects." Clin Auton Res **6**(5): 249-253.
- Fei, L., M. H. Anderson, et al. (1995). "Effects of passive tilt and submaximal exercise on spectral heart rate variability in ventricular fibrillation patients without significant structural heart disease." Am Heart J **129**(2): 285-290.
- Furlan, R., A. Porta, et al. (2000). "Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus." Circulation **101**(8): 886-892.

- Glass, L. (2001). "Synchronization and rhythmic processes in physiology." Nature **410**(6825): 277-284.
- GODDEN, J. O., G. M. ROTH, et al. (1955). "The changes in the intra-arterial pressure during immersion of the hand in ice-cold water." Circulation **12**(6): 963-973.
- GREENE, M. A., A. J. BOLTAX, et al. (1965). "CIRCULATORY DYNAMICS DURING THE COLD PRESSOR TEST." Am J Cardiol **16**: 54-60.
- Gregoratos, G., J. Abrams, et al. (2002). "ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines)." Circulation **106**(16): 2145-2161.
- Heath, M. E. and J. A. Downey (1990). "The cold face test (diving reflex) in clinical autonomic assessment: methodological considerations and repeatability of responses." Clin Sci (Lond) **78**(2): 139-147.
- Heistad, D. D., F. M. Abboud, et al. (1968). "Vasoconstrictor response to simulated diving in man." J Appl Physiol **25**(5): 542-549.
- Hilz, M. J., B. Stemper, et al. (1999). "Cold face test demonstrates parasympathetic cardiac dysfunction in familial dysautonomia." Am J Physiol **276**(6 Pt 2): R1833-1839.
- Hines Jr, E. A. and G. E. Brown (1936). "The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects." American Heart Journal **11**(1): 1-9.
- Huikuri, H. V., A. Castellanos, et al. (2001). "Sudden death due to cardiac arrhythmias." N Engl J Med **345**(20): 1473-1482.
- Huikuri, H. V., J. S. Perkiömäki, et al. (2009). "Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics." Philos Transact A Math Phys Eng Sci **367**(1892): 1223-1238.
- Huikuri, H. V., J. M. Tapanainen, et al. (2003). "Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era." J Am Coll Cardiol **42**(4): 652-658.
- Julian, D. G., A. J. Camm, et al. (1997). "Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators." Lancet **349**(9053): 667-674.
- Kantelhardt, J. W., A. Bauer, et al. (2007). "Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk." Chaos **17**(1): 015112.

- Kasagi, F., M. Akahoshi, et al. (1995). "Relation between cold pressor test and development of hypertension based on 28-year follow-up." Hypertension **25**(1): 71-76.
- Kaufmann, H. (1995). "Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis, and treatment." Neurology **45**(4 Suppl 5): S12-18.
- Kawakami, Y., B. H. Natelson, et al. (1967). "Cardiovascular effects of face immersion and factors affecting diving reflex in man." J Appl Physiol **23**(6): 964-970.
- Kelsey, R. M., S. M. Patterson, et al. (2000). "Consistency of hemodynamic responses to cold stress in adolescents." Hypertension **36**(6): 1013-1017.
- Kenny, R. A., A. Ingram, et al. (1986). "Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope." Lancet **1**(8494): 1352-1355.
- Khurana, R. K., S. Watabiki, et al. (1980). "Cold face test in the assessment of trigeminal-brainstem-vagal function in humans." Ann Neurol **7**(2): 144-149.
- Kleiger, R. E., J. P. Miller, et al. (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **59**(4): 256-262.
- Klingenheben, T. (2002). "[Autonomic dysfunction and orthostatic intolerance]." Internist (Berl) **43**(9): 1055-1060, 1062-1054.
- Kochiadakis, G. E., E. M. Kanoupakis, et al. (1998). "Reproducibility of tilt table testing in patients with vasovagal syncope and its relation to variations in autonomic nervous system activity." Pacing Clin Electrophysiol **21**(5): 1069-1076.
- Kochiadakis, G. E., A. E. Orfanakis, et al. (1997). "Reproducibility of time-domain indexes of heart rate variability in patients with vasovagal syncope." Am J Cardiol **79**(2): 160-165.
- La Rovere, M. T., J. T. Bigger, et al. (1998). "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 **351**(9101): 478-484.
- Lippman, N., K. M. Stein, et al. (1995). "Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test." Am J Cardiol **75**(8): 591-595.
- Malik, M., A. J. Camm, et al. (2000). "Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)." J Am Coll Cardiol **35**(5): 1263-1275.

- Malliani, A., M. Pagani, et al. (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." Circulation **84**(2): 482-492.
- Mark, A. L. (1983). "The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart." J Am Coll Cardiol **1**(1): 90-102.
- Montano, N., T. G. Ruscone, et al. (1994). "Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt." Circulation **90**(4): 1826-1831.
- Morillo, C. A., D. L. Eckberg, et al. (1997). "Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope." Circulation **96**(8): 2509-2513.
- Morillo, C. A., G. J. Klein, et al. (1994). "Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope." Am J Cardiol **74**(12): 1258-1262.
- Moss, A. J., W. Zareba, et al. (2002). "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction." N Engl J Med **346**(12): 877-883.
- Nakamura, Y., Y. Yamamoto, et al. (1993). "Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability." J Appl Physiol **74**(2): 875-881.
- Northcote, R. J. and M. B. Cooke (1987). "How useful are the cold pressor test and sustained isometric handgrip exercise with radionuclide ventriculography in the evaluation of patients with coronary artery disease?" Br Heart J **57**(4): 319-328.
- Pagani, M., F. Lombardi, et al. (1986). "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog." Circ Res **59**(2): 178-193.
- Parati, G., G. Pomidossi, et al. (1985). "Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man." Clin Sci (Lond) **69**(5): 533-540.
- Parry, S. W. and R. A. Kenny (1999). "Tilt table testing in the diagnosis of unexplained syncope." QJM **92**(11): 623-629.
- Patzak, A., R. Mrowka, et al. (2000). "[Heart rate variability--physiology, methods of registration and application in pediatric sleep laboratory]." Wien Klin Wochenschr **112**(5): 234-250.
- Priori, S. G., E. Aliot, et al. (2001). "Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **22**(16): 1374-1450.

- Schmidt, G., M. Malik, et al. (1999). "Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction." Lancet **353**(9162): 1390-1396.
- Schwartz, P. J., M. T. La Rovere, et al. (1992). "Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification." Circulation **85**(1 Suppl): I77-91.
- Schwartz, P. J., M. Pagani, et al. (1973). "A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat." Circ Res **32**(2): 215-220.
- Schwartz, P. J., E. Vanoli, et al. (1988). "Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction." Circulation **78**(4): 969-979.
- Shin, K., H. Minamitani, et al. (1995). "The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise--Part I." Clin Cardiol **18**(10): 583-586.
- Shin, K., H. Minamitani, et al. (1995). "The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise--Part II." Clin Cardiol **18**(11): 664-668.
- Stemper, B., M. J. Hilz, et al. (2002). "Evaluation of cold face test bradycardia by means of spectral analysis." Clin Auton Res **12**(2): 78-83.
- Suzuki, M., S. Hori, et al. (2003). "Role of vagal control in vasovagal syncope." Pacing Clin Electrophysiol **26**(2 Pt 1): 571-578.
- Tulppo, M. P., R. L. Hughson, et al. (2001). "Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics." Am J Physiol Heart Circ Physiol **280**(3): H1081-1087.
- Tulppo, M. P., A. M. Kiviniemi, et al. (2005). "Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics." Circulation **112**(3): 314-319.
- Tulppo, M. P., T. H. Mäkikallio, et al. (1996). "Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise." Am J Physiol **271**(1 Pt 2): H244-252.
- Victor, R. G., W. N. Leimbach, et al. (1987). "Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans." Hypertension **9**(5): 429-436.
- Vybiral, T., R. J. Bryg, et al. (1989). "Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects." Am J Cardiol **63**(15): 1117-1120.

- Weise, F., D. Laude, et al. (1993). "Effects of the cold pressor test on short-term fluctuations of finger arterial blood pressure and heart rate in normal subjects." Clin Auton Res **3**(5): 303-310.
- Wichterle, D., V. Melenovsky, et al. (2006). "Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence." J Cardiovasc Electrophysiol **17**(3): 286-291.
- Wildenthal, K., S. J. Leshin, et al. (1975). "The diving reflex used to treat paroxysmal atrial tachycardia." Lancet **1**(7897): 12-14.
- Yamamoto, Y., R. L. Hughson, et al. (1991). "Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis." J Appl Physiol **71**(3): 1136-1142.
- Zipes, D. P., A. J. Camm, et al. (2006). "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." Circulation **114**(10): e385-484.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Ich, Jochen Kegreiß, habe mich eigenständig um die Akquirierung der Probanden gekümmert und alle, unter 2.2 beschriebenen, Versuche selbst durchgeführt. Die vorliegende Dissertation habe ich eigenhändig verfasst. Außerdem war ich an der Konzeptionierung der Studie, sowie der Datenauswertung beteiligt.

Herr Prof. Dr. Bauer und Dr. Rizas waren an der Konzeptionierung der Studie und der Datenauswertung beteiligt.

Herr Prof. Dr. Bauer hat die Arbeit betreut.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem akademischen Lehrer Prof. Dr. Axel Bauer für die Überlassung der Arbeit danken. Er hat die Arbeit nicht nur angeregt, sondern auch stets aufmerksam verfolgt.

Ebenfalls möchte ich Dr. Konstantinos Rizas danken, der mich mit viel Geduld und einem ständig offenen Ohr begleitet hat.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe.

Abschließend möchte ich meiner Familie, meiner Freundin und allen Freunden danken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit immer aufgemuntert und motiviert haben.

