

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

QT-Intervall-Dynamik und Herzfrequenzvariabilität bei
Patienten mit subakutem Myokardinfarkt
während der verschiedenen Schlafphasen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Jana-Kristina Nötges
aus Berlin

Lübeck 2008

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Hendrik Bonnemeier

II. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. Klaus Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.07.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS:

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I. Abkürzungsverzeichnis..... | I |
| 1. Einleitung und Fragestellung..... | 1 |
| 1.1. Herzfrequenzvariabilität (HRV) | 2 |
| 1.1.1. Hintergrund und Entwicklung | 2 |
| 1.1.2. Physiologie, Pathologie und Schlaf | 3 |
| 1.1.3. Analyse im Zeitbereich (time domain) | 4 |
| 1.1.4. Analyse im Frequenzbereich (frequency domain)..... | 6 |
| 1.2. Physiologie und Pathologie der QT-Zeit, QT-Dynamik und zirkadiane Rhythmik ... | 9 |
| 1.3. Interaktion verschiedener Faktoren auf die Postinfarktletalität | 12 |
| 1.4. Physiologie der Schlafphasen und der Schlafzyklen | 13 |
| 1.5. Fragestellung..... | 16 |
| 2. Patienten, Probanden, Material und Methoden | 17 |
| 2.1. Untersuchungskollektive und Versuchsaufbau..... | 17 |
| 2.2. Patientenauswahl..... | 17 |
| 2.3. Probandenauswahl | 18 |
| 2.4. Versuchsaufbau- und ablauf | 18 |
| 2.4.1. Anlage des Poly-MESAM Gerätes | 18 |
| 2.4.2. Anlage des ELA medical EKG-Gerätes und Aufzeichnung des EKGs..... | 19 |
| 2.4.3. Anlage des Finometers..... | 19 |
| 2.4.4. Anlage der EEG-Elektroden | 19 |
| 2.5. Methode der HRV-Analyse | 20 |
| 2.5.1. Zeitbereich | 21 |
| 2.5.2. Frequenzbereich..... | 22 |
| 2.6. Methode der QT-Analyse | 23 |
| 2.6.1. QT-Intervall und QT-Variabilität | 23 |
| 2.6.2. QT/RR-Slope | 25 |
| 2.7. Statistik | 26 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. Ergebnisse | 27 |
| 3.1. Basischarakteristika der Patienten und Probanden | 27 |
| 3.2. Schlafdauer und Schlafphasen | 29 |
| 3.3. Parameter der Herzfrequenzvariabilität und QT-Analyse | 30 |
| 3.3.1. RR-Intervalle (RR) und Herzfrequenz (HR) | 30 |
| 3.3.2. Parameter der HRV | 32 |
| 3.3.2.1. HRV im Zeitbereich | 32 |
| 3.3.2.2. HRV im Frequenzbereich | 37 |
| 3.3.3. Parameter der QT-Analyse | 46 |
| 3.3.3.1. Parameter der QT-Intervall-Dauer | 46 |
| 3.3.3.2. Parameter der QT-Intervall-Variabilität | 53 |
| 3.3.3.3. Parameter der QT-Intervall-Dynamik | 54 |
| 3.4. Korrelationen | 57 |
| 4. Diskussion | 61 |
| 4.1. Basisdaten der Patienten und Probanden | 61 |
| 4.1.1. Medikation | 62 |
| 4.2. Schlafstadien und Schlafdauer | 62 |
| 4.3. HRV und sympathovagale Imbalance während der Schlafphasen | 63 |
| 4.3.1. Zeitdomäne und Schlafstadien | 64 |
| 4.3.2. Frequenzdomäne und Schlafstadien | 65 |
| 4.4. QT-Analyse | 67 |
| 4.4.1. QT-Intervalle, QT-Variabilität und Schlafstadien | 67 |
| 4.4.2. Vergleich QT-Dispersion und QT-Dynamik | 67 |
| 4.4.3. QT/RR-Slope und Schlafphasen | 68 |
| 4.4.4. Korrelation | 70 |
| 5. Zusammenfassung | 71 |
| 6. Literaturverzeichnis | 73 |
| 7. Abbildungsverzeichnis | 88 |
| 8. Tabellenverzeichnis | 92 |
| 9. Danksagung | 93 |
| 10. Curriculum vitae | 94 |
| 11. Publikationsverzeichnis | 95 |

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANOVA | Analysis of Variance |
| BMI | Body-Mass-Index, Kg/m ² |
| CK | Creatininkinase |
| CK-MB | herzspezifische Creatininkinase |
| DFT | diskrete Fourier-Transformation |
| EEG | Elektroencephalogramm |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EMG | Elektromyogramm |
| EOG | Elektrookulogramm |
| FA | Familienanamnese |
| FFT | Fast-Fourier-Transformation |
| HF | high frequency, Hochfrequenzbereich (0,15-0,5 Hz) |
| HF (%) | Prozentsatz der Spektralenergie des HF an der Gesamtspektralenergie |
| HR | Herzfrequenz (heart rate) |
| HRV | Herzfrequenzvariabilität |
| Hz | Hertz, SI Einheit für Frequenz, Anzahl der Schwingungen pro Sekunde, $1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1} = 1/\text{s}$ |
| Index V | (Variabilitätsindex) entspricht dem Prozentsatz der mittleren Abweichungen zwischen zwei aufeinander folgenden Schlägen |
| KHK | koronare Herzerkrankung |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LF | low frequency, Niedrigfrequenzbereich (0,05-0,15 Hz) |
| LF(%) | Prozentsatz der Spektralenergie des LF an der Gesamtspektralenergie |
| LF/HF | Verhältnis von LF zu HF |
| ln | natürlicher Logarithmus |
| LVEDP | linksventrikulärer enddiastolischer Druck (pressure) |

| | |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MI | Myokardinfarkt |
| NN | Abstand zwischen den Normalschlägen, von R-Zacke zu R-Zacke |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| PCI | percutane coronare Intervention |
| pNN50 | entspricht dem Prozentsatz aller sukzessiven NN-Intervalldifferenzen, die mehr als 50 Millisekunden voneinander abweichen |
| r | Korrelationskoeffizient |
| REM | Schlafstadium, charakterisiert durch schnelle Augenbewegungen -rapid eye movement- |
| rMSSD | -Root Mean Square of Successive Differences- entspricht der Quadratwurzel des Mittelwertes der Differenzen aufeinander folgender RR-Intervalle |
| RR | Abstand zwischen zwei R-Zacken |
| QT | QT-Intervall, Anfang des QRS-Komplexes bis Ende der T-Welle auf der isoelektrischen Linie (= QTe) |
| QTa | QT apex, QT-Intervall vom Anfang des QRS-Komplexes bis zum höchsten Punkt der T-Welle (apex) gemessen. |
| QTac | nach Bazett korrigiertes QTa-Intervall |
| QTa max | maximales QTa-Intervall |
| QTa min | minimales QTa-Intervall |
| QTa SD | Standardabweichung von QTa-Intervall |
| QTa/RR-Slope | Anstiegssteilheit der Regressionsgeraden aus QTa/RR, QTa bezogen auf die RR-Intervalle |
| QTc | nach Bazett korrigierte QT-Zeit (= QTec) |
| QTe | QT end, QT-Intervall, Anfang des QRS-Komplexes bis Ende der T- Welle auf der isoelektrischen Linie (= QT) |
| QTec | nach Bazett korrigierte QTe-Zeit (= QTc) |
| QT max | maximales QT-Intervall |
| QT min | minimales QT-Intervall |

| | |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QT SD | Standardabweichung des QT-Intervalls |
| QT/RR-Slope | Anstiegssteilheit der Regressionsgraden aus QT/RR, QT bezogen auf die RR-Intervalle, (= QTe/RR-Slope) |
| QTe/RR-Slope | Anstiegssteilheit der Regressionsgraden aus QTe/RR, QT bezogen auf die RR-Intervalle, (= QT/RR-Slope) |
| SD | Standardabweichung |
| SDANN | Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle, wobei jeder Mittelwert über 5 Minuten berechnet ist |
| SDNN | Standardabweichung aller NN-Intervalle pro Zeiteinheit |
| SDNNi | Mittelwert der Standardabweichung der NN-Intervalle, wobei jede Standardabweichung für je 5 Minuten berechnet ist |
| SpO₂ | pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung |
| STEMI | ST-Streckenelevationsinfarkt |
| TP | Total Power, gesamtes Frequenzspektrum der FFT |
| ULF | ultra low frequency, ultra niedriger Frequenzbereich (<0,0033 Hz) |
| VLF | very low frequency, sehr niedriger Frequenzbereich (0,0033-0,05 Hz), |

1. Einleitung und Fragestellung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache in den meisten europäischen Ländern. Im Jahre 2004 betrug die kardiovaskuläre Mortalität 5,1 pro 1000 Einwohner für Männer und 2,4 für Frauen. Die koronare Herzkrankheit nimmt aufgrund der Häufigkeit von Komplikationen und wegen der hohen Morbidität und Mortalität eine besondere Stellung ein (Scholte op Reimer; Euro Heart survey 2006).

Die Mehrzahl der Patienten, die am plötzlichen Herztod versterben, haben koronare Ereignisse in der Vorgeschichte. Auf koronare Herzerkrankung zurückzuführende Fälle von plötzlichem Herztod sind die häufigste singuläre Todesursache bei Erwachsenen in den Industrienationen. In den USA wird der Anteil des plötzlichen Herztodes an der Gesamtzahl der kardial bedingten Todesfälle mit 63% angegeben (Zheng et al., 2001). In etwa 80% der Fälle sind strukturelle Abnormalitäten des Herzen insbesondere im Bereich der Koronarien Ursache der tödlichen Arrhythmien (Huikuri et al., 2001). Trotz unauffälliger Anamnese konnten in der Sektion plötzlich Verstorbenen eine hohe Prävalenz der koronaren Herzerkrankungen nachgewiesen werden (Gottlieb et al., 1987; Schmitt et al., 1991; Farb et al., 1995).

In den frühen Morgenstunden ist das Vorkommen von Myokardinfarkten, transienten Myokardischämien, Schlaganfällen, malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen und vor allem plötzlichem Herztod erhöht (Muller et al., 1985; Muller et al., 1987; Rocco et al., 1987; Tsementzis et al., 1985; Marler et al., 1989; Rocco et al., 1987; ISIS-2, 1992). Dieses Problem fand, trotz der hohen Patientenzahlen, in der Vergangenheit keine angemessene Beachtung. Aus diesem Grund sind die pathophysiologische Erklärung dieser Zusammenhänge und die sich daraus ergebende therapeutische Konsequenz von grundlegendem Interesse. Auch Somers et al. zeigten, dass es vor allem in den frühen Morgenstunden eine stark erhöhte Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse gibt (Somers et al., 1993). Diese Inzidenz ist weitaus höher, als man sie während des Schlafes erwarten würde.

Aufgrund dieser Befunde lässt sich annehmen, dass die nächtlichen Ereignisse nicht zufällig auftreten, sondern durch bestimmte pathophysiologische Prozesse ausgelöst werden. Schlaf gilt im Allgemeinen als ein relativ kardioprotektiver Faktor, da es während des Schlafes nicht zu den während des Wachzustandes auftretenden Triggermechanismen kommt.

Verrier et al. zeigten ebenfalls, dass der Schlaf ein dynamischer Zustand mit sehr komplexen Regulationsvorgängen des autonomen Nervensystems mit Beeinflussung des systemischen Blutdrucks, des koronararteriellen Tonus und der Herzfrequenz ist (Verrier et al., 1996).

Für gesunde Probanden und vor allem für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt liegen, im Gegensatz zu tierexperimentellen Daten (Kirby et al., 1989), nur wenige Studienergebnisse über die autonome Regulation in den spezifischen Schlafstadien vor. Gezeigt wurde jedoch, dass es auch bei Menschen in der REM-Schlafphase zu einer signifikanten Zunahme des Sympathikotonus kommt (Somers et al., 1993).

Auch über die Zusammenhänge von Arrhythmogenese und den spezifischen Schlafstadien bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt liegen wenige Daten vor. King et al. wiesen in einer Studie den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Angina pectoris mit angiographisch nachweisbarer koronarer Verengung und der REM-Schlafphase nach (Nowlin et al., 1965; King et al., 1973).

1.1. Herzfrequenzvariabilität (HRV)

1.1.1. Hintergrund und Entwicklung

Im 19. Jahrhundert schon stellten Traube und Mayer fest, dass der Pulsschlag und auch der Blutdruck keineswegs immer konstant sind, sondern gewissen periodischen Schwankungen unterliegen (Traube, 1865; Mayer et al., 1876). Schon in Ruhe lassen sich Schwankungen in der Herzfrequenz feststellen. Diese Schwankungen sind physiologische, atemabhängige Zustände und werden als respiratorische Sinusarrhythmien bezeichnet. Sie werden im Wesentlichen durch den Parasympathikus moduliert, wobei es zum Frequenzanstieg während der Inspiration und zum Frequenzabfall während der Expiration kommt (Hirsch et al., 1981; Eckberg, 1983). Erstmals beschrieben wurde die Sinusarrhythmie 1927 von Wenckebach und Winterberg, die sie als Zeichen eines gesunden Herzens verstanden (Wenckebach und Winterberg, 1927). Bereits im Jahre 1932 wurde die Abwesenheit der Sinusarrhythmie als Begleiterscheinung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gesehen (Wilhelmson, 1932). Dass eine Assoziation zwischen der reduzierten respiratorischen Sinusarrhythmie und einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod besteht, wurde von Hinkle und seiner Arbeitsgruppe beschrieben (Hinkle et al., 1992).

1.1.2. Physiologie, Pathologie und Schlaf

Unter physiologischen Bedingungen wird die Herzfrequenz durch den Sinusknoten bestimmt, der durch vagale und sympathische Einflüsse die Herzfrequenz steuert. So lässt sich der autonome Grundtonus indirekt über die Aktivität des Sinusknotens ableiten. Der RR-Zyklus kann als ein relativ genaues Maß für die elektrische Tätigkeit des Sinusknotens angesehen werden (Esperer et al., 1992).

Das RR-Intervall zwischen zwei Sinusschlägen fluktuiert kontinuierlich. Die RR-Intervall-Schwankungen werden hauptsächlich vom autonomen Nervensystem kontrolliert, wozu sowohl die sympathischen als auch die parasympathischen Einflüsse gehören. Dies spiegelt die neurovegetativen Aktivität des Herzens wider und wird als Herzfrequenzvariabilität (HRV) bezeichnet. Die Messung der HRV gehört zu den nicht-invasiven Messmethoden, die die Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag über einen kürzeren oder einen längeren Zeitraum (meist 24-Stunden-Intervalle) erfasst und mittels eines Langzeit-EKGs aufzeichnet. Die HRV ist ein Maß für die Aktivität des autonomen Nervensystems. Bei der Analyse der HRV unterscheidet man zwischen zwei Methoden. Einerseits die Analyse im Zeitbereich (time domain), hier werden anhand der Normalschläge die NN-Intervalle ermittelt und zusammen mit der Herzfrequenz statistisch analysiert. Andererseits wird der Frequenzbereich (frequency domain) mit der Fast-Fourier-Transformation (FFT) analysiert.

Die HRV zeigt eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit höheren Werten während der Nacht. Es konnte eine starke Abnahme der HRV mit zunehmendem Alter gezeigt werden (Bonnemeier et al., 2003; Umetani et al., 1998; Yeragani et al., 1997; Huikuri et al., 1990). Es wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass Postinfarktpatienten ebenfalls eine signifikant eingeschränkte HRV haben. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, die im Verlauf auch vermehrt Arrhythmien oder eine eingeschränkte Herzleistung aufweisen (Bonnemeier, 1997). Ein direkter Zusammenhang zwischen Postinfarktletalität und verminderter HRV wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt (Wolf et al., 1978; Malik et al., 1989; Bigger et al., 1992). Bereits in den ersten 24 Stunden nach dem Infarkt ereignis zeigte sich eine eingeschränkte HRV (Chakko et al., 1996; Gonzalez et al., 1998). Eine Erholung der HRV erfolgte schon innerhalb weniger Wochen nach dem Infarkt ereignis. Die maximale, wenn auch nicht vollständige, Erholung war zwischen 6-12 Monaten nach Infarkt ereignis erreicht (Lombardi et al., 1992; Bigger et al., 1988). Malik et al. sowie Huikuri et al. konnten zeigen, dass die HRV bei Patienten um den 5. Tag nach stattgehabtem Myokardinfarkt sowohl während der Wachphase als auch in den

verschiedenen Schlafstadien im Vergleich zu Gesunden erheblich eingeschränkt ist (Malik et al., 1990; Huikuri et al., 1994).

1.1.3. Analyse im Zeitbereich (time domaine)

Der am häufigsten verwendeten Parameter ist die NN-Standardabweichung (SDNN), welche die Standardabweichung aller NN-Intervalle pro Zeiteinheit in Millisekunden angibt. Die Berechnungen erfolgten in definierten Zeitintervallen. Dieser Parameter beinhaltet respiratorische, thermoregulatorische und barorezeptorvermittelte Komponenten der Herzfrequenzvariabilität (Myers et al., 1986). Zudem lässt sich bei stündlichen Messungen eine zirkadiane Rhythmik erkennen. Der SDNN-Parameter konnte als prognostischer Index für Infarktpatienten gesichert werden (Kleiger et al., 1987; Kleiger et al., 1990; Kleiger et al., 1992).

Ein ebenfalls häufig angewandter Parameter des Zeitbereiches ist der SDNN-Index (SDNNi). Er ist der Mittelwert der Standardabweichung der NN-Intervalle in 5-Minuten-Intervallen und kann schnellere Schwankungen, von weniger als 5 Minuten erfassen. Er repräsentiert vor allem die vagale Aktivität.

Der rMSSD-Parameter entspricht der Quadratwurzel des Mittelwerts der Differenzen sukzessiver NN-Intervalle pro Zeiteinheit. Dieser Parameter ist ebenfalls ein selektives Maß für die kardiale Vagusaktivität (Neuman et al., 1941).

Eine weitere Analyse der Zeitebene kann aus den sukzessiven NN-Intervall-Differenzen berechnet werden. Der pNN50-Parameter stellt den Prozentsatz sukzessiver NN-Intervall-Differenzen, die größer sind als 50 Millisekunden, bezogen auf die NN-Intervall-Gesamtzahl pro Zeiteinheit dar. Dieser Parameter ist auch für plötzlich eintretende Frequenzsprünge sensitiv (Voss und Esperer, 1993).

Der SDANN-Parameter beschreibt die Standardabweichung der gemittelten NN-Intervalle in 5-Minuten-Intervallen für eine definierte längere EKG-Registrierung in Millisekunden. SDANN misst langsame Schwankungen der NN-Intervalle größer als 5 Minuten. Dieser Parameter wird durch körperliche Aktivität hervorgerufene niederfrequente Schwankungen der HRV beeinflusst, weist aber keine zirkadianen Schwankungen auf (Myer et al., 1986; Cornelissen et al., 1990).

Abbildung 1 und 2 zeigen ein typisches Verhalten der HRV. In den Histogrammen sind die HRV eines Gesunden und die eines Infarktpatienten zu sehen. Charakteristisch ist der breitbasische Gipfel des Histogramms eines Gesunden. Das schmalbasige Histogramm repräsentiert die eingeschränkte HRV des Infarktpatienten, siehe Abbildung 1 und 2.

Mittel HR = 52,2 P/min
Mittel RR = 1148 ms
SD = 171,87ms

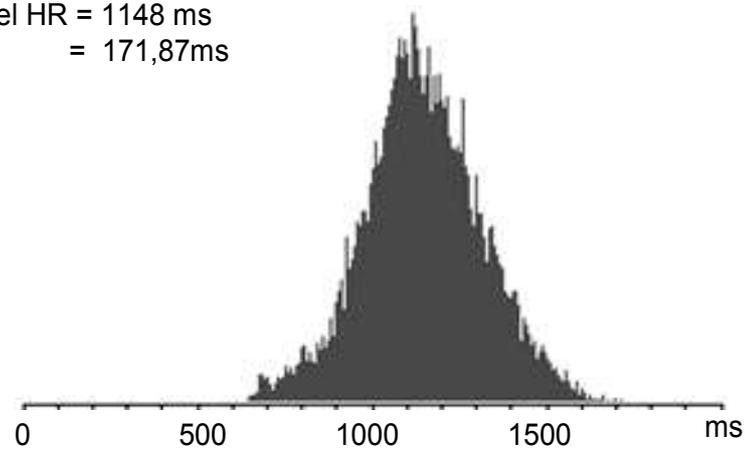


Abbildung 1:

Repräsentatives Beispiel eines RR-Intervall-Histogramms eines herzgesunden Probanden über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Zu sehen ist ein breitbasiges Bild mit einer großen SD.

Mittel HR = 63,6 P/min
Mittel RR = 943 ms
SD = 57,4 ms

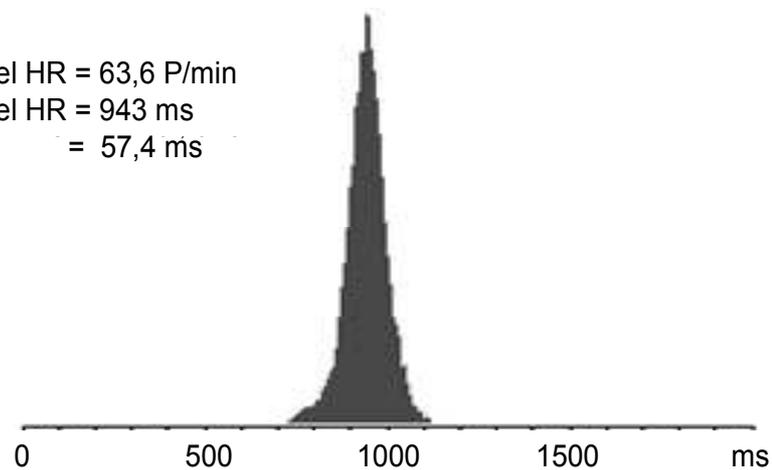


Abbildung 2:

Repräsentatives Beispiel eines RR-Intervall-Histogramms eines Postinfarktpatienten über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Zu sehen ist ein schmalbasiges Bild mit einer kleinen SD.

1.1.4. Analyse im Frequenzbereich (frequency domain)

Mittels der Fast-Fourier-Transformation (FFT), welche eine vereinfachte Form der diskreten Fourier-Transformation (DFT) darstellt, werden Frequenzanalysen durchgeführt. Die FFT ist ein mathematisch-physikalisches Verfahren zur Umwandlung zeitbezogener in frequenzbezogene Daten. Aus den kontinuierlichen Veränderungen der Spektralverteilung oder Energieverteilung (power) werden Frequenzbereiche und daraus abgeleitete Größen errechnet (Malik et al., 1996; Öri et al., 1992).

Durch Spektralanalyse werden periodische Fluktuationen der Herzfrequenz erfasst. Zur Berechnung der FFT werden Stichproben aus regelmäßigen Fluktuationen von Schlag-zu-Schlag-Intervallen, was beim Sinusrhythmus häufig nicht der Fall ist, benötigt. Aus diesen Grund wird durch lineare Interpolation aus Tachogrammen ein regelmäßiges Signal der Herzfrequenz erreicht. Die Messergebnisse werden als Spektralleistungen in verschiedenen Frequenzbändern dargestellt. Insgesamt reicht das Spektrum von 0 bis 1 Hz. Dies wird als gesamte Spektralleistung bezeichnet, siehe Abbildung 3 und 4.

Im physiologischen Bereich stellt sich in der FFT ein typisches dreigipfliges Bild dar, das das Ausmaß der sympathischen bzw. parasympathischen Aktivität widerspiegelt.

Man unterteilt in den vagusassoziierten Hochfrequenzgipfel (HF= high frequency), den sympathikusassoziierten Niedrigfrequenzgipfel (LF= low frequency) sowie bei kurzzeitigen Messungen einen sehr niedriger Gipfel (VLF= very low frequency), der die Fluktuation des peripheren kardiovaskulären und vasomotorischen Systems widerspiegelt, siehe Tabelle 3.

Im HF-Bereich wird die NN-Variabilität durch schnelle Fluktuationen der efferenten kardialen Vagusaktivität hervorgerufen (Esperer, 1995). Hauptkomponente ist hier die parasympathisch modulierte, physiologische respiratorische Sinusarrhythmie, welche bei niedriger Herzfrequenz steigt und im Alter abnimmt (Eckberg, 1983; Yeragani et al., 1997; Pikkujamsa et al., 1999). Bei Vagotomie oder Muskarinrezeptorblockade fehlt diese hochfrequente Komponente (Akselrod et al., 1981; Promeranz et al., 1985). Darüber hinaus wird die Vagusaktivität in diesem Frequenzbereich auch durch den Baroreflex moduliert (Goldman, 1979). Unter Voraussetzung konstanter Umgebungsbedingungen kann der Hochfrequenzbereich als Ausdruck der Vagusaktivität am Sinusknoten gesehen werden (Akselrod, 1995).

Der LF-Bereich wird durch sympathisch vermittelte Fluktuationen des arteriellen Blutdrucks und über den kardiopulmonalen Barorezeptorenreflex moduliert. Neben diesen geringen vagalen Anteilen des Barorezeptorenreflexes wird der LF-Bereich von der efferenten kardialen Sympathikusaktivität bestimmt. (Esperer, 1995; Akselrod et al., 1981; Lombardi et al., 1987).

Der VLF-Bereich reflektiert die humorale Sinusknotenmodulation. Er wird durch zyklische Variationen thermoregulatorischer Prozesse, sowie Effekte endogener Katecholamine und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflusst (Akselrod et al., 1981; Fleisher et al., 1996).

Durch exogene und endogene Einflüsse auf das kardiovaskuläre System kann das Gleichgewicht zwischen dem Einfluss des Sympathikus und des Vagus am Herzen verändert werden, was zu einer Herzfrequenzänderung und somit auch zu einer Veränderung des Frequenzspektrums führt. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ist somit ein geeignetes nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung der sympathovagalen Balance.

Die Abwesenheit oder die geringere Ausprägung einer dieser Gipfel kann als Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems gedeutet werden. Insbesondere das Verhältnis LF/HF stellt einen Indikator der sympathovagalen Balance dar. Konkret gemessen wird jeweils die Fläche unter der Kurve, siehe Abbildung 3 und 4.

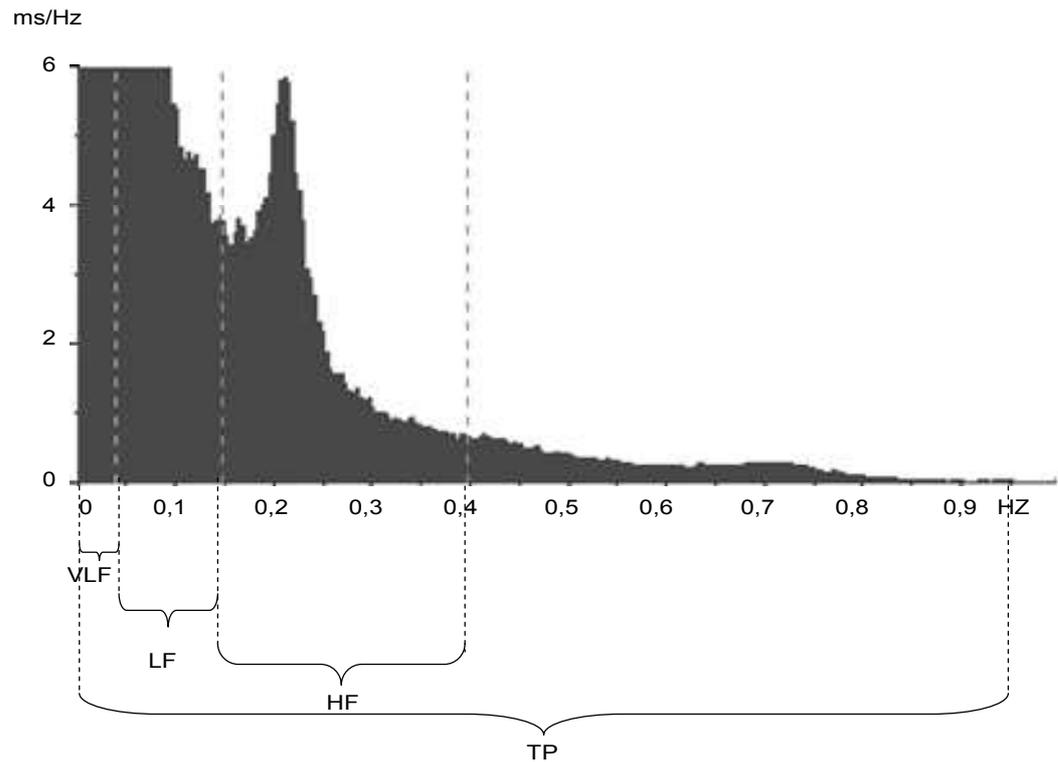


Abbildung 3: Repräsentatives Beispiel eines Power-Spektrums in der FFT eines herzgesunden Probanden über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Gezeigt wird ein Spektrum von 0-1 Hz. Es wird in VLF, LF, HF und TP unterteilt. Zu beachten ist insbesondere die hohe HF, der für einen vagalen Grundtonus eines herzgesunden Probanden spricht.

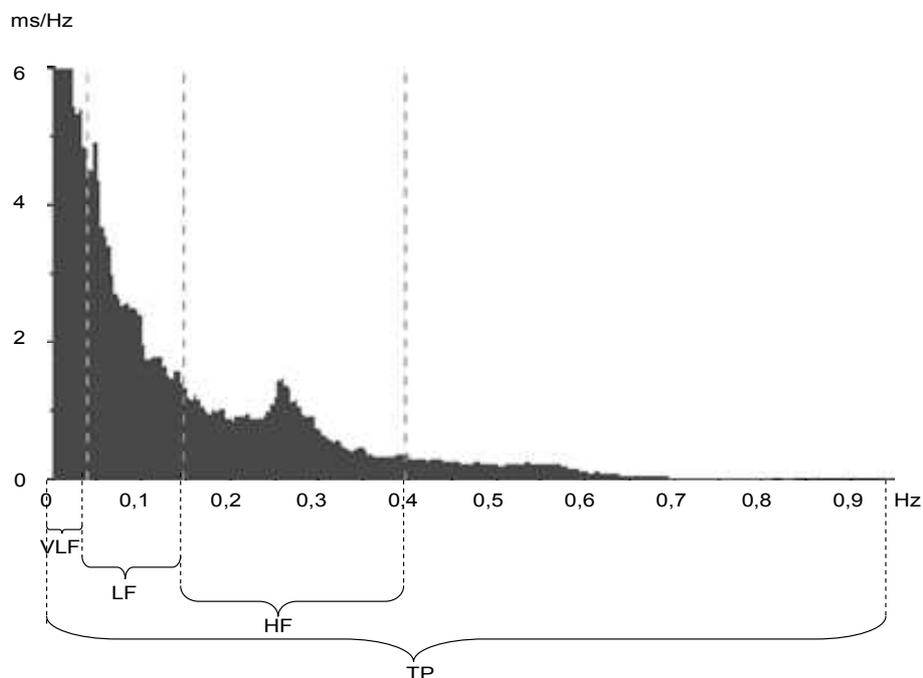


Abbildung 4: Repräsentatives Beispiel des Power-Spektrums in der FFT eines Postinfarktpatienten über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Gezeigt wird ein Spektrum von 0-1 Hz. Es wird in VLF, LF, HF und TP unterteilt. Zu beachten ist insbesondere die Reduktion in allen Frequenzen, die für eine Veränderung des autonomen Grundtonus spricht.

1.2. Physiologie und Pathologie der QT-Zeit, QT-Dynamik und zirkadiane Rhythmik

Das QT-Intervall repräsentiert die gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer, die von der Herzfrequenz abhängig ist. Das QT-Intervall wird als absolutes QT-Intervall vom frühesten Punkt des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen, siehe Abbildung 5.

Das QT-Intervall, als Maß für die Dauer der Repolarisation, weist eine seit längerem bekannte Varianz innerhalb der Ableitungen des konventionellen Oberflächen-EKGs auf (Lepeschkin und Surawicz, 1952). Die Dauer des QT-Intervalls wird sowohl von der Herzfrequenz als auch von der Regulation des autonomen Nervensystems bestimmt. Veränderungen mit frequenzunabhängiger, wechselnder Repolarisationsdauer- und morphologie werden als QT-Variabilität bezeichnet.

Das QT-Intervall ist während des Schlafes, vor allem aufgrund der niedrigen Herzfrequenz verlängert. Bei Vergleichen des QT-Intervalls mit identischen RR-Intervallen bei Tage und bei Nacht fiel jedoch auch eine frequenzunabhängige Inhomogenität des QT-Intervalls mit einer zirkadianen Rhythmik auf (Extramiana et al., 1999; Lande et al., 2000). Diese charakteristische zirkadiane Rhythmik des QT-Intervalls hat eine signifikant größere QT-Intervall-Differenz nachts als während des Tages (Molnar et al., 1996).

Erstmals unterzog Mirvis 1985 mittels Multielektrodenregistrierung die Differenz des maximalen und des minimalen QT-Intervalls bei Normalpersonen im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt einer systematischen Analyse (Mirvis, 1985). Bonnemeier et al. und Berger et al. konnten zeigen, dass es bei Patienten mit Myokardinfarkt oder ischämischer Kardiomyopathie zu einer gestörten bzw. aufgehobenen Kohärenz von QT- und RR-Intervall kommt (Bonnemeier et al., 2001; Berger et al., 1997).

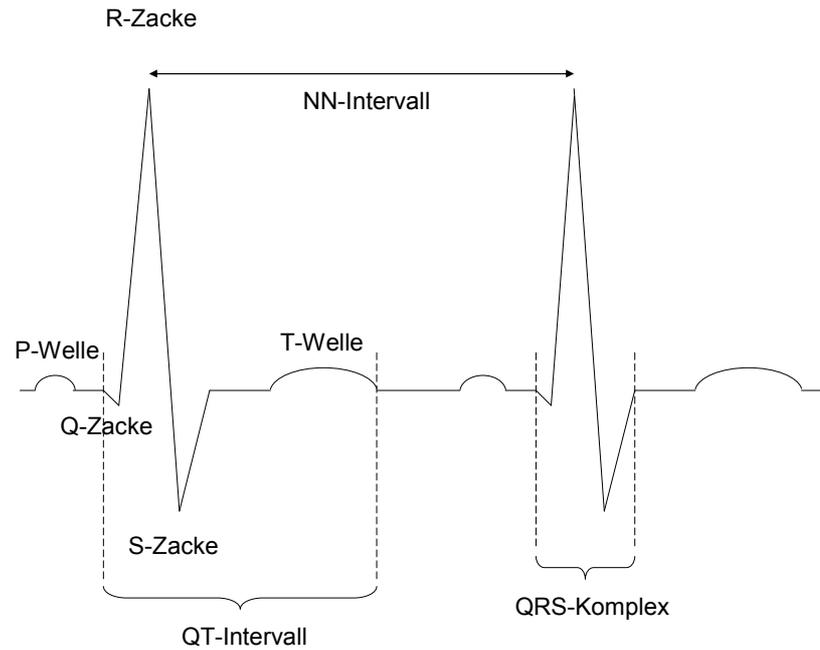


Abbildung 5: Zeitintervalle des normalen EKGs

Der Zusammenhang von Herzfrequenz- und QT-Intervall-Veränderungen wird als QT-Intervall-Dynamik (QT-Dynamik) bezeichnet. Es können hierbei die QT-Intervalle einer einzelnen Ableitung betrachtet werden. Nach akutem Myokardinfarkt kann es neben der autonomen Dysregulation (Bonnemeier et al., 2000; Bonnemeier, 1997), vor allem durch Leitungsverzögerungen bzw. Narbenbildung mit einer alterierten QT-Intervall-Dynamik, zu heterogenen Erregungsrückbildungen sowie Reentry-Mechanismen kommen. Diese können potentiell zu malignen ventrikulären Rhythmusstörungen führen (Hintze et al., 2002; Algra et al., 1991; Bonnemeier et al., 2001, Molar et al., 1996).

Ausgedrückt wird die QT-Dynamik als QT/RR-Slope. Der QT/RR-Slope beschreibt das Verhältnis der Steigung der linearen Regressionsgeraden von Repolarisationsdauer und zugrunde liegender Herzfrequenz. Chevalier et al. wiesen nach, dass ein steilerer QT/RR-Slope einen unabhängigen Prädiktor des plötzlichen Herztodes darstellt. Sie zeigten einen gesteigerten QT/RR-Slope bei Herzinfarktpatienten während des Tages, der als positiv prädiktiver Wert für den plötzlichen Herztod gewertet wird. Für den QT/RR-Slope während der Nacht konnte keine Signifikanz erreicht werden (Chevalier et al., 2003).

Ein repräsentatives Beispiel für das Verhalten des QT/RR-Slopes bei Postinfarktpatienten und Probanden ist in Abbildung 6 und 7 dargestellt.

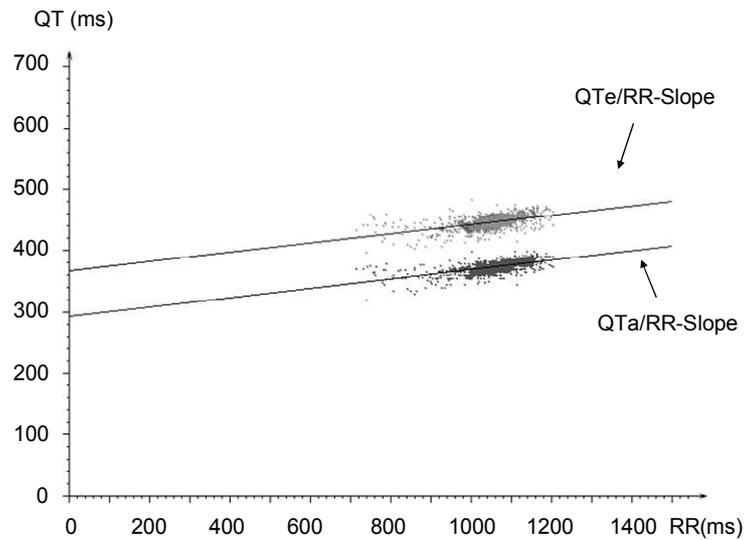


Abbildung 6: Ein repräsentatives Beispiel der Regressionsgeraden QT_a/RR-Slope und QT_e/RR-Slope. Zu sehen ist eine relativ flache Steigung der Geraden bei herzgesunden Probanden.

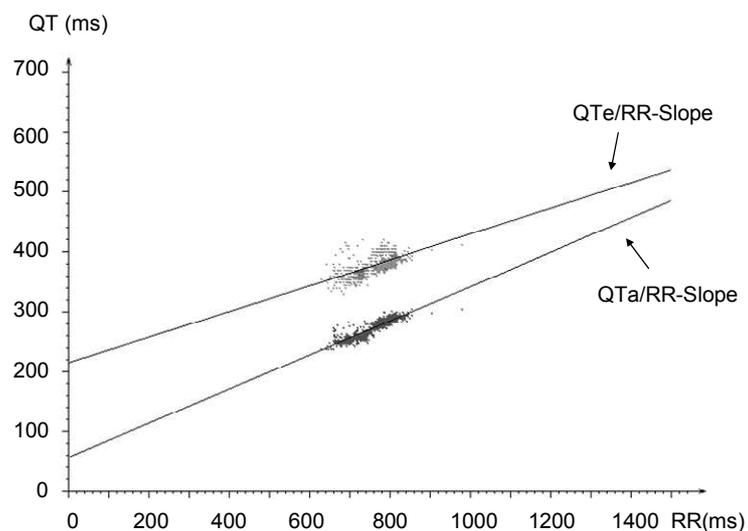


Abbildung 7: Ein repräsentatives Beispiel der Regressionsgeraden QT_a/RR-Slope und QT_e/RR-Slope mit deutlich steilerer Steigung der Geraden bei Postinfarktpatienten, als Ausdruck des alterierten Verhaltens der Erregungsrückbildung zur Herzfrequenz.

1.3. Interaktion verschiedener Faktoren auf die Postinfarktletalität

Verschiedene Marker der Aktivität des autonomen Systems wie z.B. die HRV, die QT-Dynamik und die Baroreflexsensitivität, ebenso wie die erniedrigte Ejektionsfraktion, gelten als anerkannte Risikomarker des plötzlichen Herztodes. Während die HRV und die Baroreflexsensitivität nur Aussagen über die sympathovagale Imbalance widerspiegeln (Zuanetti et al., 1996; La Rovere et al., 2001), ist die QT-Dynamik hingegen ein Risikomarker, der die Veränderung des Ventrikelmyokards und der Myocyten per se repräsentiert. Eine veränderte QT-Dynamik ist auch bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien beschrieben worden (Marti et al., 1992; Extramiana et al., 2000; Singh et al., 1998; Brüggemann et al., 1997).

Die Zusammenhänge der verschiedenen Faktoren, die zur Sterblichkeit bei Postinfarktpatienten beitragen und deren Interaktion, wurden bereits von Zareba beschrieben und lassen sich durch ein Schema darstellen, siehe Abbildung 8, (Zareba et al., 2001).

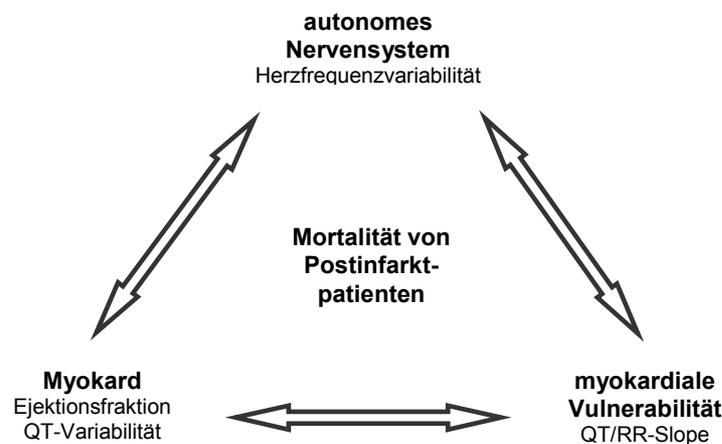


Abbildung 8: Faktoren, die die Mortalität nach MI beeinflussen können
-modifiziert nach Zareba et al. 2001-

1.4. Physiologie der Schlafphasen und der Schlafzyklen

Die durchschnittliche Schlafdauer nimmt im Laufe des Lebens ab. Während Säuglinge noch mehr als 16 Stunden unregelmäßig über den Tag und die Nacht verteilt schlafen, verlagert sich die Schlafperiode bei Erwachsenen auf die Nacht und hat eine durchschnittliche Dauer von 6-8 Stunden. Der normale Schlaf des Erwachsenen läuft in mehreren Phasen ab, die sich mehrmals pro Nacht wiederholen. Man unterscheidet insgesamt fünf verschiedene Schlafstadien. Die Schlafstadien 1 und 2 werden als Leichtschlafstadien bezeichnet, die nachfolgenden Stadien 3 und 4 als Tiefschlafstadien. Die Weckbarkeit nimmt mit zunehmender Schlaftiefe von Phase 1 bis 4 kontinuierlich ab, auch verringert sich die muskuläre Spannung (Muskeltonus) mit zunehmender Schlaftiefe. Zusätzlich existiert ein fünftes Schlafstadium, welches als der sog. REM-Schlaf bezeichnet wird (REM = rapid eye movement = schnelle Augenbewegungen). In diesem Stadium ist der Muskeltonus maximal reduziert und es kommt zu lebhaften Träumen. Die verschiedenen Stadien folgen periodisch aufeinander. Die Abfolge der Schlafphasen, in einer vorbeschriebenen Reihenfolge (1, 2, 3, 4, 3, 2, REM), wird als Schlafzyklus bezeichnet. Ein vollständiger Schlafzyklus dauert etwa 90 Minuten. Im Falle eines ungestörten Nachtschlafes werden durchschnittlich insgesamt fünf solcher Schlafzyklen durchlaufen. Somit werden die Stadien 1 bis 4 mit anschließendem REM-Schlaf mehrere Male pro Nacht wiederholt. Dabei ist zu sehen, dass die Dauer der Tiefschlafphasen abnehmen. Das Stadium 4 wird im späteren Verlauf der Nacht nicht mehr erreicht. Die REM-Schlafphasen verlängern sich hingegen mit zunehmender Schlafdauer und sind folglich in den Morgenstunden am längsten (Borbély, 2004; Schulz, 2001; Clarenbach, 1998). Die einzelnen Schlafphasen sind bei gesunden Erwachsenen neben ihrer charakteristischen Periodik auch in immer ähnlichen prozentualen Anteilen der gesamten Schlafdauer zu finden. Eine typische prozentuale Verteilung der physiologischen Schlafphasen ist in Abbildung 9 dargestellt. Der REM-Schlaf macht ungefähr ein Viertel (20-25%) des Gesamtschlafes aus (Kryger, Roth und Dement, 2005). Während des normalen Schlafes beginnen sich Nervenzellverbände zu synchronisieren. Die Aktionspotenziale haben dann alle mehr oder weniger die gleiche Frequenz und Amplitude. So können mittels Elektroenzephalogramm (EEG) die verschiedenen Schlafphasen differenziert werden, siehe Tabelle 1, (Borbély, 2004; Schulz, 2001; Clarenbach, 1998).

Die Überleitung in verschiedenen Schlafstadien wird auf neurohumoralen Ebenen durch ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Neurotransmittern, wie Noradrenalin, Adrenalin, Acetylcholin und Serotonin geregelt (Clarenbach, 1994). Abbildung 10 zeigt das typische EEG-Muster der Schlafphasen.

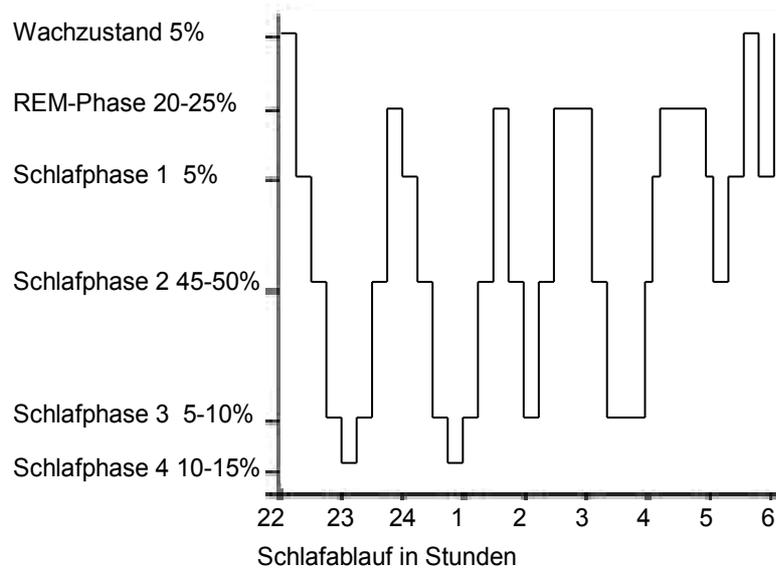


Abbildung 9: Verteilung der Schlafphasen bei Gesunden

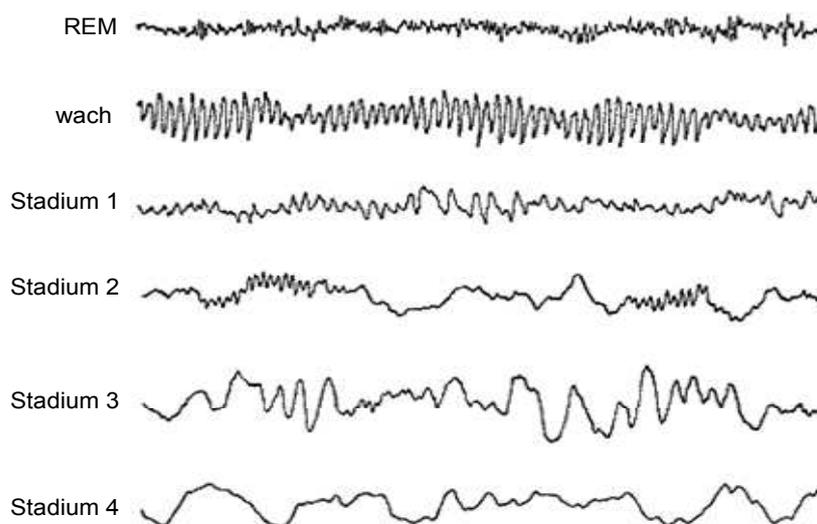


Abbildung 10: EEG der Schlafphasen

Tabelle 1

Definition der einzelnen Schlafphasen

| | |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stadium 0 | Wachzustand (überwiegend Alpha-Aktivität, 8-13 Hz) |
| Stadium 1 | Einschlafphase (Alpha-Wellen < 50% pro 30sec) |
| Stadium 2 | Leichtschlafphase (Theta-Wellen 4–7 Hz, K-Komplexen und Schlafspindeln Beta-Spindeln) |
| Stadium 3 | erste Tiefschlafphase (Delta-Wellen < 4 Hz, mindestens 20% bis höchstens 50% pro 30 sec) |
| Stadium 4 | zweite Tiefschlafphase (> 50% Delta-Wellen < 4 Hz) |
| Stadium 5 | REM-Schlaf (episodische Rapid-Eye-Movements; desynchronisiertes EEG, Beta-Wellen, Auftreten von Sägezahnwellen, niedrige EMG Amplituden) |
| Arousals | Movement-Arousals, Bewegungsartefakte > 50% pro 30 sec. |

Mehrere Untersucher beschrieben bereits das Verhalten von Herzfrequenz, Blutdruck und sympathischer Aktivität während des Schlafes (Khatri et al., 1967; George et al., 1985; Verrier et al., 1996). Es findet sich keine homogene Verteilung innerhalb der verschiedenen Schlafstadien. Somers et al. untersuchte die sympathische Aktivität und die hämodynamischen Veränderungen während der verschiedenen Schlafphasen von gesunden Probanden. Er betrachtete die Veränderungen von Herzfrequenz, Blutdruck und der sympathischen Aktivität während der Schlafphasen im Vergleich zum entspannten Wachzustand und zeigte, dass es in der REM-Phase zu einem signifikanten Anstieg der sympathischen Aktivität kommt. Die Herzfrequenz und der Blutdruck zeigen keinen Anstieg, sind aber im Vergleich zu den Non-REM-Phasen (Stadium 1-4) höher. In den Non-REM-Phasen kommt es zu einem signifikanten Abfall der sympathischen Aktivität und somit des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Diese Veränderung ist in der Tiefschlafphase (Stadium 4) besonders ausgeprägt (Somers et al., 1993).

1.5. Fragestellung

In der vorliegenden prospektiven Studie sollte der Einfluss von Schlafphasen auf Surrogatmarker der Arrhythmogenese (HRV, QT-Dynamik, QT-Variabilität) untersucht werden. Um ein Patientenkollektiv mit einem erhöhten Arrhythmierisiko zu untersuchen, wurden Postinfarktpatienten am fünften Tag nach stattgehabtem ersten ST-Streckenhebungsinfarkt eingeschlossen.

Um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, sollten nur männliche Patienten nach einem unkomplizierten Erstinfarkt eingeschlossen werden, welche keinen Anhalt für eine vorbestehende Dysfunktion des kardialen autonomen Tonus (z.B. Patienten mit Diabetes mellitus) hatten.

Diese Patientengruppe sollte mit einer gleichaltrigen, gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe herzgesunder Probanden hinsichtlich Surrogatmarker für die Arrhythmogenese für spezifische Schlafstadien verglichen werden. Hierzu sollten mittels Langzeit-EKG, EEG und Polysomnographie bei allen Studienteilnehmern Schlafstadien identifiziert und die Surrogatmarker der Arrhythmogenese für spezifische Schlafstadien bestimmt werden.

Es sollte untersucht werden, ob sich diese Surrogatmarker in den einzelnen Subgruppen hinsichtlich der Schlafstadien unterscheiden und ob sich auch schlafstadienspezifische Unterschiede der Parameter zwischen Postinfarktpatienten und Probanden finden.

2. Patienten, Probanden, Material und Methoden

2.1. Untersuchungskollektive und Versuchsaufbau

Wir untersuchten prospektiv 20 männliche Herzinfarktpatienten (Patienten) um den fünften Tag nach stattgehabtem ersten ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt und 10 gesunde Vergleichspersonen (Probanden) für eine Nacht im Schlaflabor. Bei allen Patienten und Probanden führten wir eine EEG und eine komplette polysomnographische Aufzeichnung mit nasaler und oraler Flussmessung, Sauerstoffsättigung, thorakalen- und abdominalen Atembewegungen, eine kontinuierliche Drei-Kanal-EKG-Aufzeichnung und eine nichtinvasive Schlag-zu-Schlag-Blutdruckmessung durch. Wir registrierten mittels eines Drei-Kanal-EKG-Gerätes (Spider-View™, ELA medical, Plessis Robinson, Frankreich), eines Polysomnographiegerätes (Poly-MESAM™, MAP ResMed Corporation, Poway, CA, USA) und eines Schlag-zu-Schlag-Blutdruckmessgerätes (Finometer™, FMS, Amsterdam, Niederlande).

2.2. Patientenauswahl

Einschlusskriterien für die Studie war ein erstmals aufgetretener ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt, eine erfolgreiche Reperfusion mit TIMI III Fluss nach der direkten perkutanen Koronarintervention sowie eine empfohlene Medikation nach akutem Myokardinfarkt mit Betablockern, ACE-Hemmern und Thrombozytenaggregationshemmern (The TIMI Study Group, 1985). Von allen Patienten wurde vor Einschluss in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung erlangt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Zustand nach kardiogenem Schock, mit Herzschrittmacherstimulation oder Schenkelblockbildung, mit vorangegangenen Infarkt ereignis, mit Bypassversorgung, mit Diabetes mellitus, mit bekannter malignen Grunderkrankung, Patienten älter als 80 Jahre sowie mit einem BMI von >30. Die Eigenanamnese, familiäre Vorbelastungen hinsichtlich der kardialen Risikofaktoren, die aktuellen Laborbefunde und eine Medikamentenanamnese für die Zeit vor dem Infarkt ereignis wurden dokumentiert. Festgehalten wurde auch der Zeitraum zwischen Schmerzbeginn und Reperfu sionszeitpunkt. Die infarkt assoziierten Herzenzyme wie CK, CKMB, LDH und Troponin T bei Aufnahme und im Verlauf wurden dokumentiert.

Im Rahmen der Koronarangiographie wurde der linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck (LVEDP) und die Ejektionsfraktion (EF) ermittelt sowie die

Infarktlokalisierung, das Infarktgefäß und das Infarktsegment festgestellt. Eine Kontrollechokardiographie mit Fokus auf die Herzwandkinetik wurde durchgeführt und der Verlauf in der Mobilisationsphase verfolgt, siehe Tabelle 5 und 6.

2.3. Probandenauswahl

Wir rekrutierten altersentsprechende Probanden der Feuerwehr Lübeck, welche routinemäßig im Rahmen arbeitsmedizinischer Untersuchungen engmaschigen Gesundheitskontrollen wie z.B. Ergometrien unterzogen werden. Es erfolgte eine Aufklärung der Studienteilnehmer über den Ablauf und die Art der Studie. Ebenso erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung. Nach Erheben einer Eigen- und Familienanamnese bezüglich der Vorerkrankungen und der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden die Probanden ärztlich untersucht. Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung, eines Ruhe-EKGs und einer Echokardiographie wurden kardiale Vorerkrankungen ausgeschlossen.

2.4. Versuchsaufbau- und ablauf

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sowie Probanden schliefen eine Nacht im überwachten Schlaflabor in einem geräuschgedämmten, abgedunkelten Einzelzimmer. Die Zeit der Aufzeichnungen wurde weitestgehend im gleichen Zeitfenster gehalten. Am Morgen wurden die Messdaten in die Computer eingegeben bzw. übertragen.

2.4.1. Anlage des Poly-MESAM Gerätes

Das Poly-MESAM Gerät (Poly-MESAMTM, MAP ResMed Corp., Poway, CA, USA) findet vielfach Anwendung in der Schlafdiagnostik und im Rahmen der Diagnostik von schlafbezogenen Atemstörungen. Mittels zweier Riemen, die thorakal und abdominal wie Gürtel um die Patienten bzw. Probanden gelegt wurden, registrierten wir die Atembewegungen. Darüber hinaus maßen wir mittels eines Finger-Oxymetriesensors die Sauerstoffsättigung (SpO₂) im Blut. Ein weiterer Sensor, den wir unter der Nase befestigten, registrierte den Atemfluss in der Inspirationsphase und eventuell auftretende Apnoephasen. Ein Mikrophon auf dem Kehlkopf maß auftretende Schnarchgeräusche. Das Poly-MESAM Gerät beinhaltet ebenfalls eine EKG-Ableitung.

2.4.2. Anlage des ELA medical EKG-Gerätes und Aufzeichnung des EKGs

Zur Berechnung der Herzfrequenzvariabilität (HRV), der QT-Dauer und QT-Variabilität, zur Arrhythmieaufzeichnung und zur ST-Streckenanalyse benutzten wir das Drei-Kanal-Langzeit-EKG-Gerät (Spider-ViewTM, ELA medical, Plessis Robinson, Frankreich). Es zeichnet das EKG mittels definierter Ableitungen hochauflösend und digitalisiert auf einer Chipkarte (MMC Flashcard) auf.

2.4.3. Anlage des Finometers

Das Finometer (FinometerTM, FMS, Amsterdam, Niederlande) ist eine Weiterentwicklung des Finapres (TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Niederlande). Es ist in der Lage nicht-invasiv am Finger den arteriellen Blutdruck plethysmographisch zu messen und daraus die aortale Blutdruckkurve zu rekonstruieren. Somit war eine durchgehende Blutdruckregistrierung und Überwachung möglich.

2.4.4. Anlage der EEG-Elektroden

Das verwendete EEG zur Auswertung der Schlafphasen zeichnete vier Hirnstromkurven auf: eine für die horizontale Augenbewegung, eine für die vertikalen Bewegungen der Bulbi, eine Aufzeichnung der Muskelaktivität meist am Mundboden und eine Ableitung der Hirnströme direkt am parietalen Schädel.

Die Auswertung der EEGs erfolgte nach den anerkannten Kriterien, entsprechend der Richtlinien des UCLA (University of California, Los Angeles) brain information service committee (Rechtschaffen und Kales, 1968). Alle EEGs wurden durch zwei unabhängige Untersucher hinsichtlich der verschiedenen Schlafstadien beurteilt.

2.5. Methode der HRV-Analyse

Wir ermittelten aus den durch das digitale EKG-Gerät aufgezeichneten Daten mittels der ELA medical Langzeit-EKG-Software (SyneTEC V 2.00) die verschiedenen Parameter der HRV. Für jede Schlafphase wurden jeweils alle Parameter separat berechnet. Die Berechnungen erfolgten in 5-Minuten-Intervallen und wurden für die jeweils ermittelte Schlafphase über die gesamte Nacht errechnet. Phasen kürzer als 5 Minuten wurde nicht berücksichtigt.

Manuell wurden die jeweiligen Zeitintervalle entsprechend der in der EEG-Aufzeichnung ermittelten Schlafphasendauer des einzelnen Patienten oder Probanden editiert. Mit Hilfe der oben genannten Software wurden die NN-Intervalle innerhalb dieser Zeitintervalle errechnet und ein NN-Intervall-Tachogramm für den ganzen Zeitraum der Messung (Nacht) und insbesondere für die editierten Intervalle der einzelnen Schlafphasenabschnitte erstellt. Berechnet wurden die verschiedenen Parameter der HRV in der Zeit- und der Frequenzdomäne. Aberrante Schläge, Extrasystolen sowie Aufzeichnungsartefakte wurden markiert und bei der Berechnung nicht mit einbezogen.

Die errechneten Parameter wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm übertragen und statistischen Analysen unterzogen.

2.5.1. Zeitbereich

Die Analyse im Zeitbereich beruht auf der Messung und der deskriptiven Statistik der sukzessiven NN-Intervalle, d.h. der Längen und Differenzen der aufeinander folgenden Normalschläge, abzüglich der Aufzeichnungsartefakte und der Extraschläge. Aus diesen Messwerten werden Mittelwerte, Standardabweichung und weitere Parameter gebildet.

Aus denen im Langzeit-EKG ermittelten NN-Intervallen wurden mittels der ELA medical Langzeit-EKG-Software die Parameter SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD und pNN50 errechnet, siehe Tabelle 2. Die Parameter wurden innerhalb der einzelnen Schlafphasen in 5-Minuten-Intervallen berechnet.

Tabelle 2

Parameter der HRV-Analyse im Zeitbereich (time domaine) der Task-Force, modifiziert nach HRV-Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use; Circulation 1996

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SDNN | Standardabweichung aller NN-Intervalle pro Zeiteinheit in Millisekunden |
| SDANN | Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle, wobei jeder Mittelwert über 5 Minuten berechnet ist |
| SDNNi | Mittelwert der Standardabweichung der NN-Intervalle, wobei jede Standardabweichung für je 5 Minuten berechnet ist |
| pNN50 | entspricht dem Prozentsatz aller sukzessiven NN-Intervall-Differenzen, die mehr als 50 Millisekunden voneinander abweichen |
| rMSSD | -Root Mean Square of Successive Differences- entspricht der Quadratwurzel des Mittelwertes der Differenzen aufeinander folgender RR-Intervalle in Millisekunden |

2.5.2. Frequenzbereich

Mittels der ELA medical Langzeit-EKG-Software wurden mit der Fast-Fourier-Transformation (FFT) kontinuierliche Veränderungen der Spektralverteilung oder Energieverteilung (power) analysiert, die daraus abgeleiteten Größen errechnet und die Messergebnisse als Spektralleistungen in verschiedenen Frequenzbändern dargestellt. Die gesamte Spektralleistung reicht von 0 bis 1 Hz. Gemessen wurde jeweils die Fläche unter der Kurve, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Parameter der Frequenzanalyse in Hz
 Unterteilt wird in einen VLF, LF, HF und LF/HF und TP;
 gemessen wird die Fläche unter der Kurve des jeweiligen
 Power-Spektrums der FFT

| | | |
|--------------|-------------------------------------------------------|-------------|
| VLF | sehr niedriger Frequenzgipfel (very low frequency) | 0,0 - 0,04 |
| LF | niedriger Frequenzgipfel (low frequency) | 0.04 - 0,15 |
| HF | hoher Frequenzgipfel (high frequency) | 0,15 - 0,4 |
| TP | gesamtes Power-Spektrum (total power) | 0,0 - 1,0 |
| LF/HF | Verhältnis LF zu HF | |

2.6. Methode der QT-Analyse

2.6.1. QT-Intervall und QT-Variabilität

Die Grundlage der QT-Analyse ist die exakte Messung des QT-Intervalls. Dies wiederum erfordert eine genaue Bestimmung des T-Wellenendes. Die Festlegung des T-Wellenendes bestimmt entscheidend die Dauer des QT-Intervalls.

In der Literatur kommen unterschiedliche Methoden zur Bestimmung des T-Wellenendes zur Anwendung. Am gebräuchlichsten ist die Messung nach Lepschkin. In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls diese Methode angewandt:

Nach Identifikation des T-Wellengipfels wird der Schnittpunkt der Tangente, die in der absteigenden T-Welle die größte Abfallssteilheit aufweist, mit der isoelektrischen Linie als T-Wellen-Ende definiert (Lepschkin et al., 1952), siehe Abbildung 11.

Mit Hilfe der von ELA medical entwickelten QT-Analyse-Software (SyneTEC V 2.00) konnte die Analyse der Dynamik des QT-Intervalls für alle zur Verfügung stehenden Ableitungen valide und reliabel durchgeführt werden. Die Grundlage für die Berechnung waren gemittelte Werte von jeweils 30-Sekunden-Intervallen, in denen der mittlere Komplex der Wellenform berechnet wurde. Die Anfänge der QRS-Komplexe wurden synchronisiert und daraus dann die QRS-Intervalle berechnet. Die errechnete mittlere Wellenform wurde zur T-Wellenberechnung verwendet. Wellenformen, die in ihrer Morphologie zu stark von der mittleren Wellenform abwichen, wurden in die Berechnung des Mittelwertes nicht mit einbezogen. Dies traf z.B. bei Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, wie auch bei einer T-Wellenamplitude $< 0,15$ mV und bei Aufzeichnungsartefakten zu.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Parameter wurden mit Hilfe der ELA medical Software (SyneTEC V 2.00) berechnet.

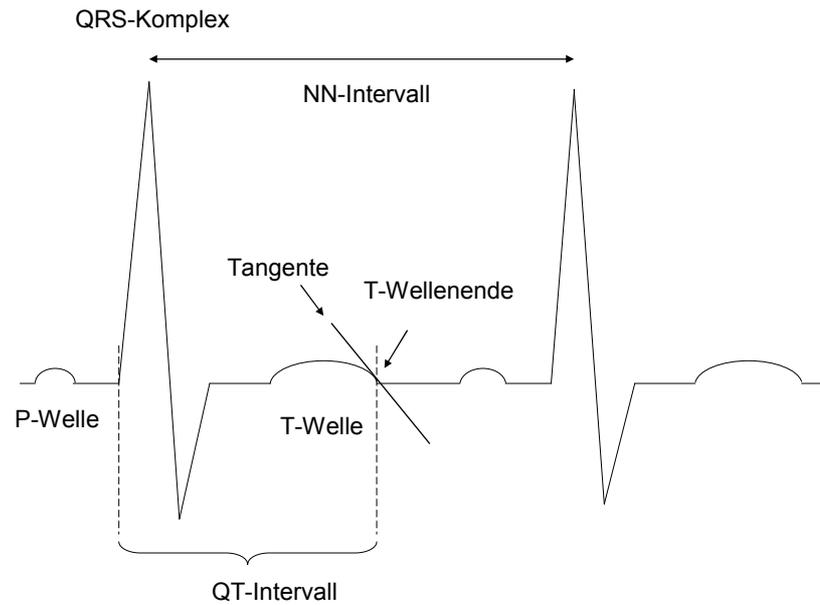


Abbildung 11: Bestimmung des T-Wellenendes mittels der Methode nach Lepeschkin.

Wegen der Frequenzabhängigkeit ist es sinnvoll die QT-Zeit hinsichtlich der zugrunde liegenden Herzfrequenz zu korrigieren, (Normalwert 80-120%). Von den zahlreichen Formeln zur Korrektur eines Einflusses der Herzfrequenz auf die QT-Zeit hat sich die Bazett-Formel durchgesetzt (Bazett, 1920). In der vorliegenden Studie wurde die Bazett-Formel zur Frequenzkorrektur der QT-Zeit verwendet.

Bazett-Formel:

$$QTc = \frac{\overline{QT} (ms)}{\sqrt{RR} (sec)}$$

2.6.2. QT/RR-Slope

Der QT/RR-Slope beschreibt das Verhältnis der Steigung der linearen Regressionsgeraden von Repolarisationsdauer und zugrunde liegender Herzfrequenz. Mit Hilfe der ELA-medical-Software wurde dieser errechnet und in einer Graphik als Regressionsgerade dargestellt.

Abbildung 6 und 7 zeigen ein Beispiel für ein typisches Verhalten von QT/RR-Slope bei Gesunden und Patienten nach Myokardinfarkt.

Tabelle 4

Parameter der dynamischen QT-Intervall-Analyse

| | |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QTa | QT apex (Anfang des QRS-Komplexes bis zum Apex der T-Welle) |
| QTa SD | Standardabweichung von QTa-Intervall |
| QTac | nach Bazett korrigiertes QTa-Intervall |
| QTa min | minimales QTa-Intervall |
| QTa max | maximales QTa-Intervall |
| QTa korrel | Korrelationskoeffizient der linearen Regressionsgeraden von QTa und RR-Intervall \cong QT/RR-Slope |
| QTa/RR-Slope | Anstiegssteilheit der Regressionsgeraden aus QTa/RR (QTa bezogen auf die RR-Intervalle) |
| QT | QT-Intervall (Anfang des QRS-Komplexes bis Ende der T-Welle auf der isoelektrischen Linie = QT _e) |
| QT SD | Standardabweichung von QT-Intervall |
| QTc | nach Bazett korrigierte QT _e |
| QT min | minimales QT-Intervall |
| QT max | maximales QT-Intervall |
| QT/RR-Slope | Anstiegssteilheit der Regressionsgeraden aus QT/RR (QT bezogen auf die RR-Intervalle) |

2.7. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Microsoft Office Excel 2003 Programms (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und des Statistikprogrammes MedCalc® (MedCalc® Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium).

Die stetigen Parameter wurden hinsichtlich des Vorhandenseins einer Normalverteilung mittels des Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstests geprüft. Eine Normalverteilung lag bei allen gemessenen Parametern der HRV und der QT-Dynamik vor. Mittels des t-Tests für unverbundene Stichproben konnte nun die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) der Unterschiede der verschiedenen Parameter der HRV und QT-Dynamik zwischen Patienten und Probanden in den verschiedenen Schlafphasen errechnet werden. Für nicht normalverteilte Werte wurde der Wilcoxon-Rangsummentest für unverbundene Stichproben durchgeführt. Dieser Test legt die Ränge der gemessenen Werte zugrunde und gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei ein- bzw. zweiseitigen Tests an.

Für die Vergleiche der Änderung der Parameter vom Wachzustand zu den verschiedenen Schlafphasen innerhalb der Gruppen (Patienten oder Probanden) wurde die Varianzanalyse mit Messwertwiederholung (Analysis of Variance, ANOVA) verwandt.

Die Nullhypothese wurde dementsprechend unter einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

Des Weiteren wurden Korrelationen zwischen Parametern der HRV bzw. der QT-Dynamik der Patienten und ausgewählten klinischen Werten wie z.B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($EF \leq 45\%$ bzw. $\geq 45\%$) mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) berechnet.

Bei allen Testverfahren wurden Unterschiede als signifikant betrachtet, sofern die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ betrug, somit galten folgende Signifikanzniveaus: $p > 0,05$ nicht signifikant (ns), $p < 0,05$ signifikant (*), $p < 0,01$, hochsignifikant (**), $p < 0,001$ höchstsignifikant (***)

3. Ergebnisse

3.1. Basis Charakteristika der Patienten und Probanden

Die klinischen Parameter der Studienpatienten und der Probanden sind in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst. Beide Kollektive unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Größe, Gewicht und BMI.

Ein studienbedingter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven bestand in der Medikation. Die Postinfarktpatienten waren, entsprechend den Leitlinien der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) und der Einschlusskriterien zu 100 % auf Betablocker, ACE-Hemmer und Thrombozytenaggregationshemmer eingestellt, wohingegen die Probanden keine Dauermedikation hatten.

Tabelle 5

Basisdaten der Patienten und Probanden mit SD

| | Patienten (n= 20) | Probanden (n = 10) | p-Wert |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|
| Alter (Jahre) | 55,6 ± 12,1 | 51,1 ± 11,4 | ns |
| Größe (m) | 1,78 ± 0,08 | 1,80 ± 0,07 | ns |
| Gewicht (Kg) | 89 ± 17 | 85 ± 7,5 | ns |
| BMI | 27,9 ± 4,1 | 26,4 ± 2,5 | ns |
| KHK in der Anamnese | 0 | 0 | ns |
| Hypertonus | 13 | 3 | ns |
| Hyperlipidämie | 11 | 3 | ns |
| positive FA | 10 | 3 | ns |
| LVEF (%) | 54 ± 13 | 63 ± 3 | 0,035 |

BMI=Body-Mass-Index, KHK=koronare Herzerkrankung, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, FA= Familienanamnese

Tabelle 6

Klinische Charakteristika von 20 Patienten mit STEMI

| | |
|--------------------------------------------------|------------|
| Lokalisation: | |
| anterior | 13 |
| nicht-anterior | 7 |
| CK max (U/l) | 2161 ±1327 |
| CK-MB max (U/l) | 185 ±115 |
| LDH (U/l) | 578 ±280 |
| TIMI-Fluss: | |
| vor PCI | 0,9 ±1 |
| nach PCI | 3,0 ±0 |
| Eingefäßerkrankung | 11 |
| Zeit vom Schmerzbeginn bis zur PCI (min.) | 375 ±360 |
| Stenting | 20 |
| Betablocker | 20 |
| ACE-Hemmer | 20 |
| GPIIb/IIIa-Antagonist | 20 |
| Clopidorgel | 20 |
| Acetylsalicylsäure | 20 |

STEMI= ST-Segmentelevationsinfarkt, CK= Creatinin kinase, CK-MB= myokardspezifische Creatinin kinase,
LDH= Laktatdehydrogenase

3.2. Schlafdauer und Schlafphasen

Die Dauer der Aufzeichnungen lag sowohl bei den Probanden als auch bei den Patienten im Mittel bei ca. 7,1 Stunden und zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Länge der einzelnen Schlafphasen beziehungsweise deren prozentualer Anteil an der jeweiligen Gesamtschlafdauer variierte bei Patienten und Probanden leicht. Allerdings nur in der Schlafphase 4 gab es einen signifikanten Unterschied mit einer durchschnittlich längeren Dauer bei den Patienten. Generell war sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden die Phase 4 von kürzerer Dauer als die Normwerte in der Literatur. Die Phase 1 hingegen hatte bei beiden Kollektiven einen größeren Anteil. Sowohl die Patienten als auch die Probanden zeigten eine gleichgerichtete Verlagerung prozentualer Anteile der einzelnen Schlafphasen im Vergleich zu Angaben aus der Literatur. Die genaue prozentuale Verteilung ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Prozentuale Verteilung der Schlafstadien der Patienten und Probanden

| | Patienten (n=20) | Probanden (n=10) | p-Wert |
|------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Wachphase | 8,4 | 8,9 | ns |
| Stadium 1 | 19,3 | 23,1 | ns |
| Stadium 2 | 27,1 | 30,3 | ns |
| Stadium 3 | 11,1 | 11,3 | ns |
| Stadium 4 | 10,2 | 6,2 | 0,04 |
| REM-Phase | 20,8 | 17,7 | ns |

3.3. Parameter der Herzfrequenzvariabilität und QT-Analyse

3.3.1. RR-Intervalle (RR) und Herzfrequenz (HR)

Im Weiteren sind die wichtigsten Parameter in ihrer graphisch dargestellten Form genau beschrieben. Hierbei ist zu vermerken, dass die Movement Arousals teilweise nur sehr kurze Zeitabschnitte betrafen. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit von Parametern dieser Zeitabschnitte mit den anderen Zeitabschnitten nur eingeschränkt aussagefähig.

Schlafbezogene Unterschiede der RR-Intervalle von Patienten und Probanden:

Es besteht bei den Patienten eine kontinuierliche Zunahme der RR-Intervalle von der Wachphase (Minimum) bis zu Stadium 4 (Maximum). Die Werte des REM-Stadiums sind wieder etwas niedriger. Das gleiche gilt für die Probanden, jedoch ist da Maximum schon in Stadium 3.

Weder die Unterschiede zwischen den Gruppen noch innerhalb der Gruppen sind signifikant.

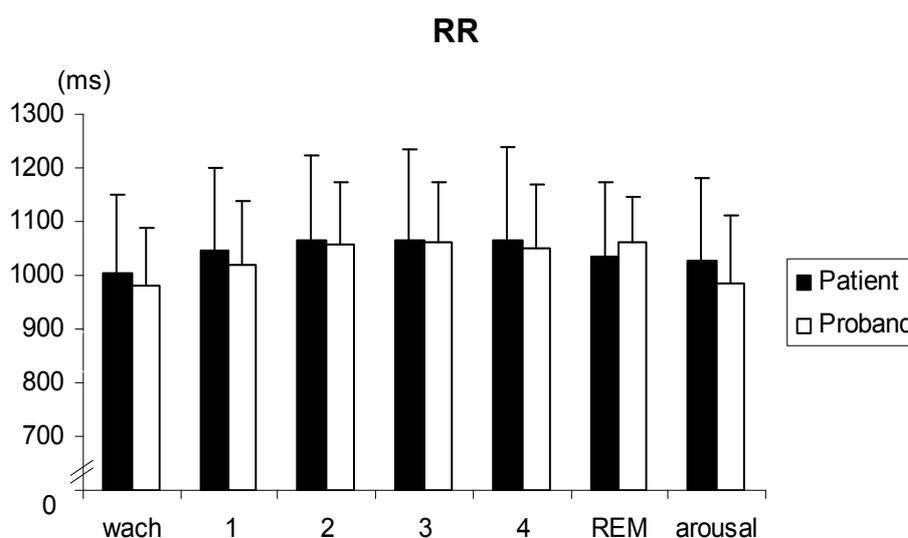


Abbildung 12: Schlafstadienspezifische Unterschiede des mittleren RR-Intervalls bei Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit der SD.

Schlafbezogene Unterschiede der Herzfrequenz von Patienten und Probanden:

Entsprechend der RR-Intervalle ist hier bei Patienten und Probanden von der Wachphase bis Schlafstadium 4 eine kontinuierliche Abnahme der Herzfrequenz zu erkennen. In der REM-Phase und während der Arousals steigt sie wieder an. Die Werte der Probanden sind in Stadium 2, 3 und 4 gleich. Die Werte der Patienten sind in Stadium 2 und 3 gleich. Die Unterschiede zwischen und innerhalb der beiden Kollektive sind durchweg nicht signifikant.

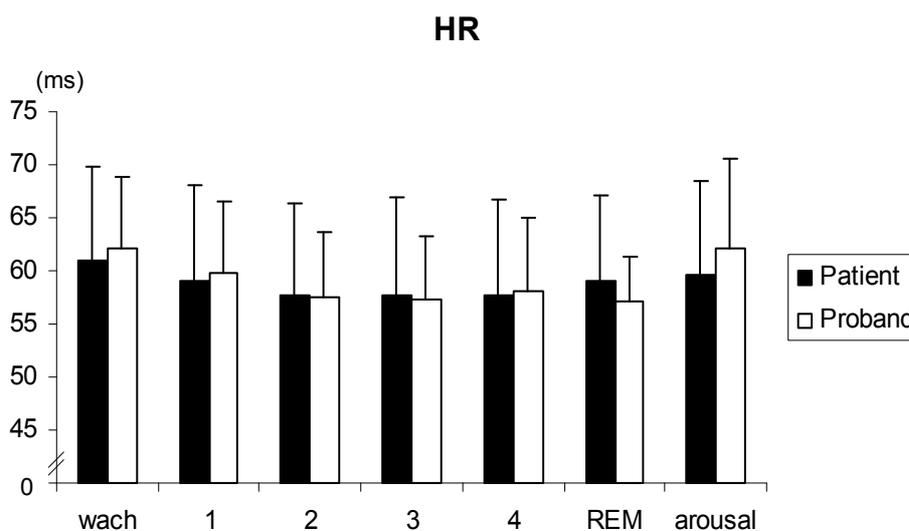


Abbildung 13: Schlafspezifische Unterschiede der mittleren Herzfrequenz (HR) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD.

3.3.2. Parameter der HRV

3.3.2.1. HRV im Zeitbereich

Schlafbezogenes Verhalten des SDNN-Parameters der Patienten und Probanden:

In beiden Kollektiven ist von der Wachphase zu Phase 1 ein Anstieg und dann bei den Patienten ein Abfall bis Phase 4 und bei den Probanden bis Phase 3 zu sehen.

Die höchsten Werte zeigen sich während der REM-Phase und der Arousals. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, mit niedrigeren Werten bei den Patienten, sind in der Wachphase, Stadium 1, Stadium 2, Stadium 4, REM und während der Arousals vorhanden. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive sind nicht signifikant.

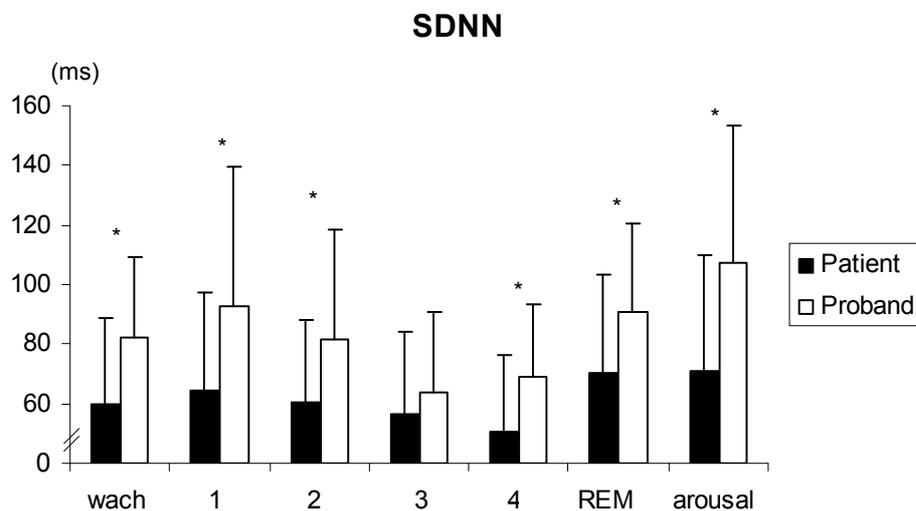


Abbildung 14: Schlafspezifische Unterschiede des Mittelwerts der Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), dargestellt mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des SDANN-Parameters der Patienten und Probanden:

Die Patienten weisen in der Wachphase signifikant niedrigere Werte als die Probanden auf. Die Werte fallen bis zu Stadium 2 ab. In Stadium 3 ist wieder ein leichter Anstieg zu sehen. Die Werte der Phase 2 und 4 sind gleich.

Die Werte der Probanden fallen von der Wachphase bis hin zu einem Minimum in Stadium 3 ab und steigen in Stadium 4 wieder an. Die REM-Phase entspricht in beiden Kollektiven etwa der Phase 1. Die höchsten Werte sind während der Movement Arousal zu verzeichnen. Die Patienten weisen von der Wachphase zu Stadium 3 und von der Wachphase zu Stadium 4 einen signifikanten Abfall auf. Die Probanden weisen hingegen von der Wachphase zu Stadium 2, 3 und 4 signifikante Werte auf.

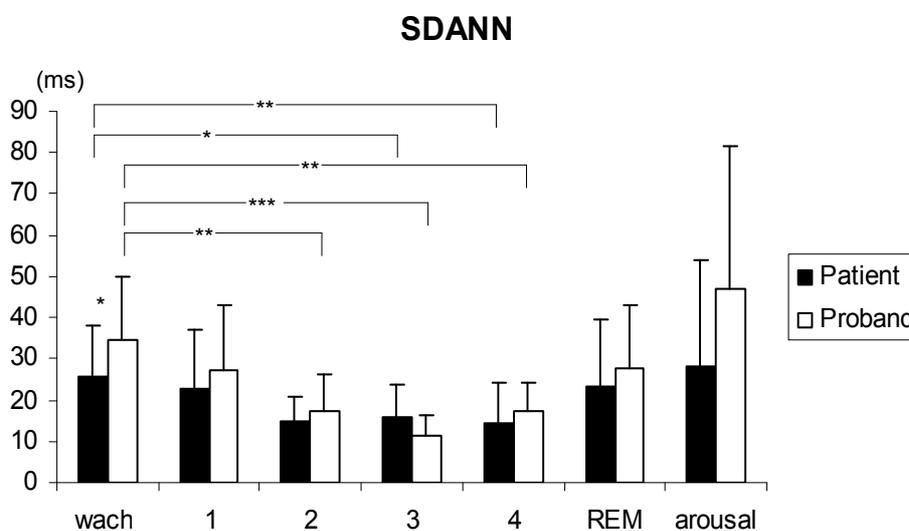


Abbildung 15: Schlafspezifische Unterschiede der Standardabweichung der gemittelten NN-Intervalle (SDANN) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), dargestellt mit der SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **, $P < 0,001$ ***.

Schlafbezogenes Verhalten des SDNNi der Patienten und Probanden:

Sowohl bei Patienten als auch bei Probanden steigt der SDNNi von der Wachphase zu Stadium 1 an. Bei den Patienten fällt er von Stadium 1 bis 4 ab, während er bei den Probanden nur bis Stadium 3 abfällt. In Stadium 4 bis zur REM-Phase steigen die Werte der Probanden und Patientin wieder an. Das Maximum wird in beiden Gruppen im Movement Arousal erreicht. Die Patienten haben in allen Stadien niedrigere Werte, die sich in Phase 1, Phase 2, Phase 4, REM-Phase und Arousal signifikant unterscheiden. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive sind nicht signifikant.

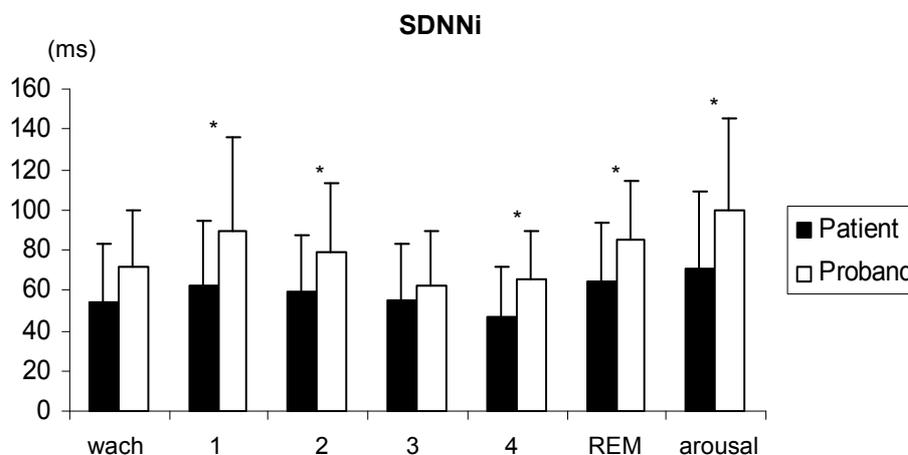


Abbildung 16: Schlafspezifische Unterschiede des Mittelwerts der Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNNi) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des pNN50-Parameters der Patienten und Probanden:

Der pNN50-Parameter der Patienten und Probanden nimmt von der Wachphase bis Schlafstadium 2 zu. Bei den Probanden nimmt er von dort bis Stadium 4 ab. Bei den Patienten nimmt er von Schlafstadium 2 bis Schlafstadium 3 wieder ab und bis Stadium 4 wieder zu. Die Werte der REM-Phase entsprechen in beiden Kollektiven denen im Schlafstadium 1. Während der Movement Arousal ist pNN50 der Patienten und Probanden ungefähr entsprechend Schlafstadium 2. PNN50 ist bei den Probanden durchweg nicht signifikant höher. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen sind ebenfalls nicht signifikant.

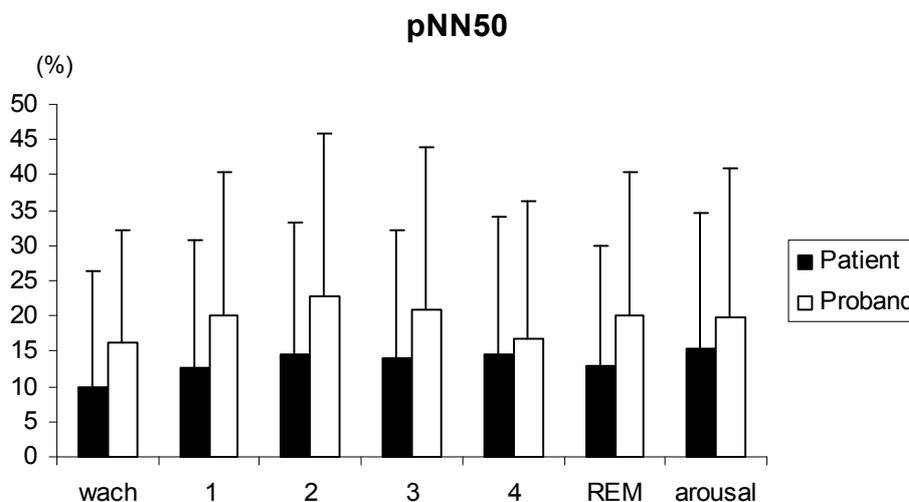


Abbildung 17: Schlafspezifische Unterschiede der Mittelwerte der prozentualen NN-Intervalle, die mehr als 50 ms vom Mittelwert abweichen (pNN50) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit SD.

Schlafbezogenes Verhalten des rMSSD-Parameter der Patienten und Probanden:

Der rMSSD-Parameter der Probanden nimmt von der Wachphase bis Schlafstadium 2 zu und von Schlafstadium 2 bis Schlafstadium 4 wieder ab. Die Werte der REM-Phase unterscheiden sich nicht von denen im Schlafstadium 1. Während der Movement Arousal ist rMSSD ungefähr entsprechend Schlafstadium 2. Alle diese Veränderungen treffen auch für die Myokardinfarktpatienten zu, jedoch liegt das Maximum hier in Phase 3. Der rMSSD-Parameter ist bei den Patienten stets niedriger. Dieser Unterschied und auch die Veränderungen innerhalb der Gruppen sind nicht signifikant.

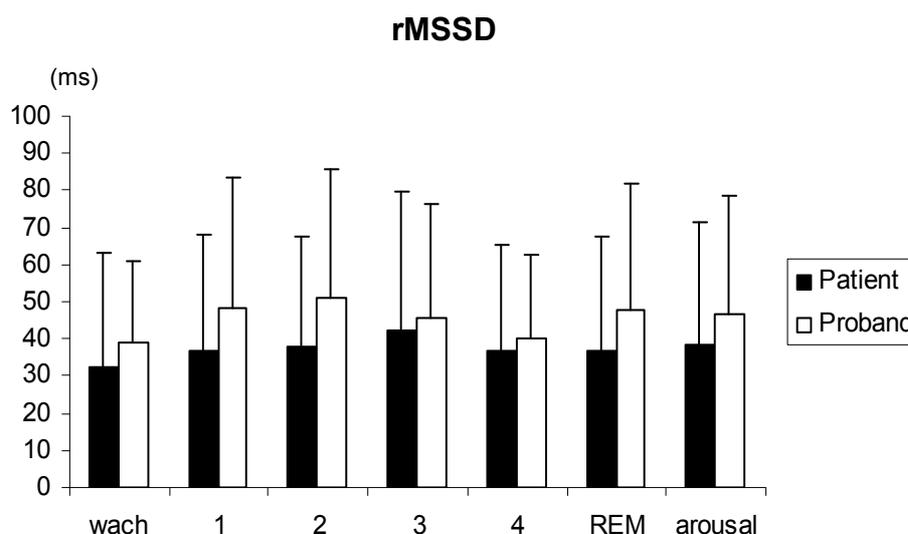


Abbildung 18: Schlafspezifische Unterschiede der Quadratwurzel des Mittelwertes der Differenzen in aufeinander folgenden RR-Intervallen (rMSSD) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit SD.

3.3.2.2. HRV im Frequenzbereich

Schlafbezogenes Verhalten der Total Power (m^2) der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten ist eine Zunahme der Werte vom Wachstadium bis zum Stadium 2 zu erkennen. Bis zum Stadium 3 fallen die Werte wieder ab und steigen im Stadium 4 wieder an. Bei den Probanden ist ebenfalls ein zweigipfliges Verhalten zu sehen. Ein Gipfel ist in Phase 1 und der andere in Phase 3. Das Wachstadium, Stadium 2 und 4 beschreiben niedrige Werte. In der REM-Phase ist sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden das Maximum. In allen Phasen bis auf Phase 4 haben die Patienten niedrigere Werte. Signifikant sind die Unterschiede nur in Phase 1, der REM-Phase und während der Arousal. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive von der Wachphase zu den einzelnen Stadien sind sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden nur in der REM-Phase signifikant.

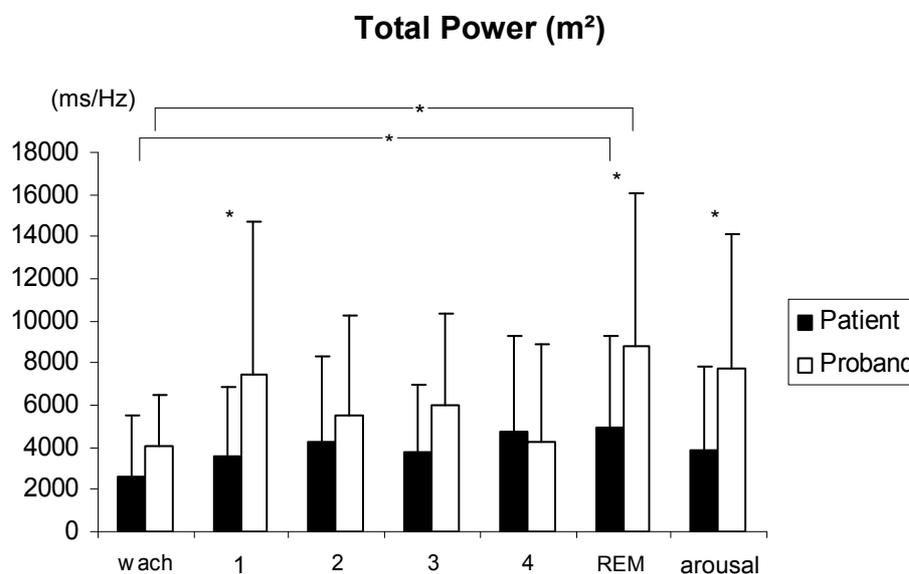


Abbildung 19: Schlafspezifische Unterschiede der quadrierten Total Power (TPm^2) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten der Total Power (ln) der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten ist eine Zunahme der Werte vom Wachstadium bis zum Stadium 2 zu erkennen. Bis zum Stadium 3 fallen die Werte wieder ab und steigen in Stadium 4 wieder an. Bei den Probanden ist ebenfalls ein zweigipfliges Verhalten zu sehen. Ein Gipfel ist in Phase 1 und der andere in Phase 3. Stadium 2 und 4 beschreiben niedrige Werte. Die REM-Phase stellt sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden das Maximum dar. In allen Phasen haben die Patienten niedrigere Werte. Dieser Unterschied ist allerdings nur in Phase 1, der REM-Phase und während der Arousal signifikant. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive von der Wachphase zu den einzelnen Stadien sind sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden nur in der REM-Phase signifikant.

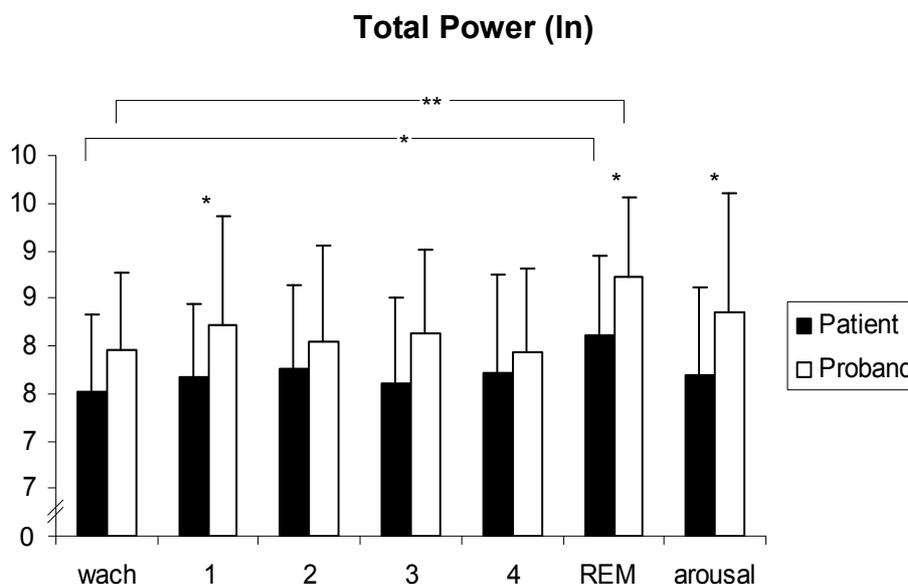


Abbildung 20: Schlafspezifische Unterschiede der logarithmierten Total Power (TP ln) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **.

Schlafbezogenes Verhalten der Very Low Frequency (ln) der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten sieht man eine leichte Zunahme von der Wachphase zu Stadium 1 und dann von dort bis zum Stadium 3 eine Abnahme. Die Werte steigen von dem Minimum in Stadium 3 bis Stadium 4 an. In der REM-Phase ist das Maximum zu erkennen. Die Werte der Arousals entsprechen denen in Stadium 2. Bei den Probanden ist ebenfalls eine Zunahme vom Wachstadium zu Stadium 1 und eine Abnahme von Stadium 1 zu Stadium 2 zu sehen. In Stadium 3 ist wieder ein leichter Anstieg zu vermerken. In Stadium 4 fallen die Werte allerdings wieder auf ein Minimum ab. Das Maximum ist in der REM-Phase zu erkennen; gleich gefolgt von den Werten der Movement Arousals. Die Patienten haben in allen Stadien außer in Stadium 4 niedrigere Werte. Diese Unterschiede sind nur in der REM-Phase und während der Arousals signifikant. Die Veränderungen innerhalb der Gruppen gegenüber der Wachphase sind mit Ausnahme der REM-Phase nicht signifikant.

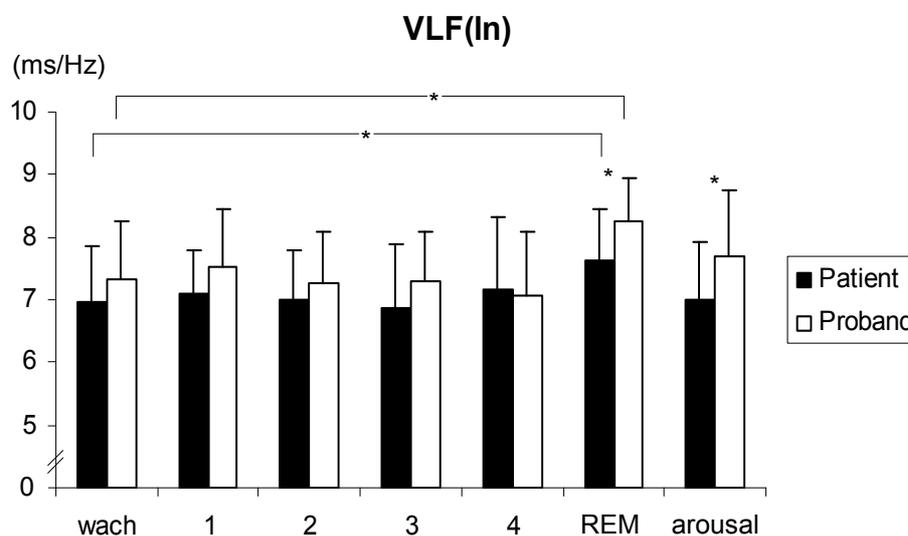


Abbildung 21: Schlafspezifische Unterschiede der logarithmierten Very Low Frequency (VLF ln) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten der Low Frequency (ms^2) der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten steigen die Werte von der Wachphase bis Stadium 2 an und fallen von dort über Stadium 3 bis Stadium 4 wieder ab. Die REM-Phase entspricht ungefähr der Phase 4. Die Arousals zeigen das Maximum. Die Werte der Probanden haben vom Wachzustand zu Stadium 1 (Maximum) einen deutlichen Anstieg und fallen dann bis Stadium 4 wieder ab. Das Stadium 3 hat jedoch minimal höhere Werte als Stadium 2. Die REM-Phase entspricht ungefähr Stadium 2 und die Arousals sind mit ihren Werten nur knapp unterhalb des Maximums. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven sind in Stadium 1, dem REM-Stadium und während der Arousals.

Die Veränderungen innerhalb der Kollektive von der Wachphase zu den einzelnen Stadien sind nicht signifikant.

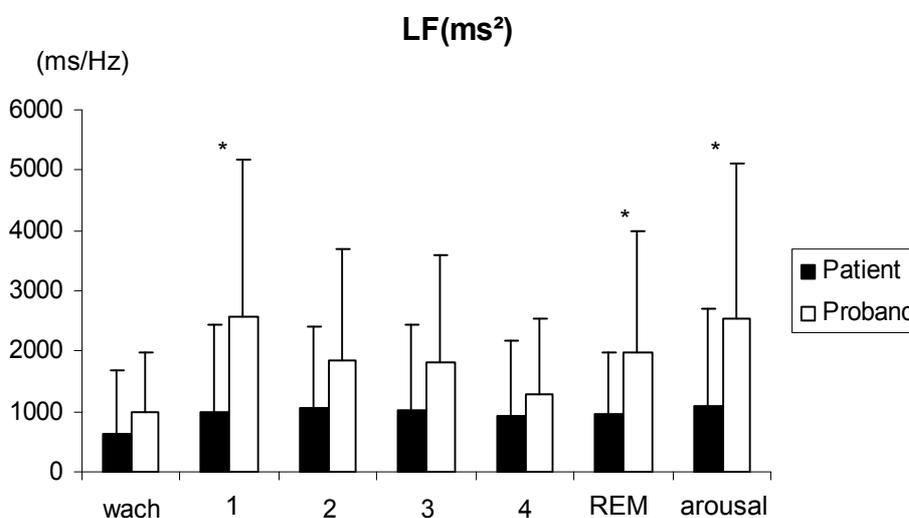


Abbildung 22: Schlafspezifische Unterschiede der quadrierten Low Frequency (LF ms^2) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * .

Schlafbezogenes Verhalten der Low Frequency (ln) der Patienten und Probanden:

Die Patienten haben einen leichten Anstieg von der Wachphase bis Stadium 1 mit gleich hohen Werten in Stadium 1 und 2. Zu Stadium 3 hin ist wieder ein Abfall zu vermerken. Die höchsten Werte zeigen sich in Schlafstadium 4. Die Probanden zeigen einen Anstieg der Werte von der Wachphase bis Stadium 1 und einen Abfall bis Stadium 2 mit gleich hohen Werten in Stadium 2 und 3. Hier sind jedoch die höchsten Werte in der REM-Phase zu sehen. Die Patienten haben durchweg niedrigere Werte, welche allerdings nur in der REM-Phase einen signifikanten Unterschied zu den Probanden aufweisen. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive sind nicht signifikant.

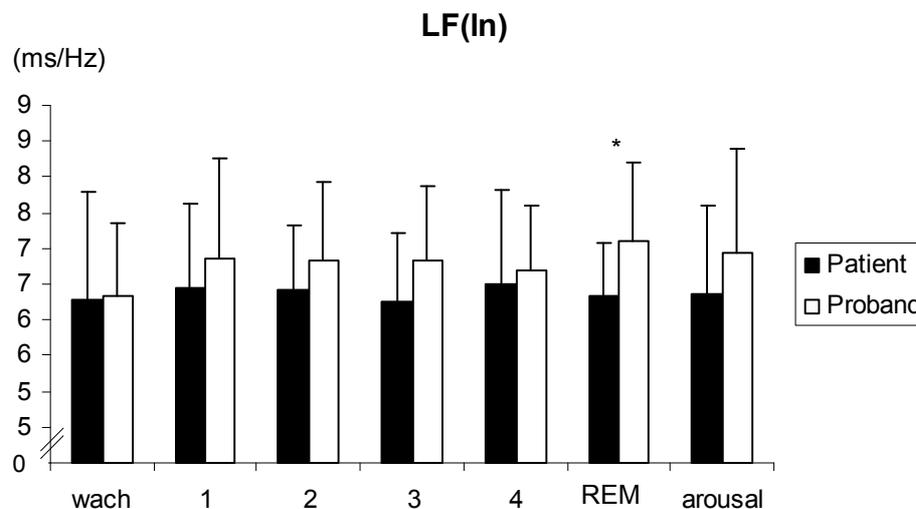


Abbildung 23: Schlafspezifische Unterschiede der logarithmierten Low Frequency (LF ln) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen, mit der SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * .

Schlafbezogenes Verhalten der Low Frequency (%) der Patienten und Probanden:

In beiden Kollektiven ist ein Anstieg zu erkennen, der bei den Patienten das Maximum in Stadium 3 und bei den Probanden schon in Stadium 2 hat. Beide Kollektive zeigen in der REM-Phase das Minimum. Die Probanden haben in allen Stadien höhere Werte bis auf in der Wachphase und während der Arousal. Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Signifikante Veränderungen gibt es innerhalb des Probandenkollektives von der Wachphase zu Stadium 1, 2, 3 und 4. Die Veränderungen innerhalb der Patientengruppe sind nicht signifikant.

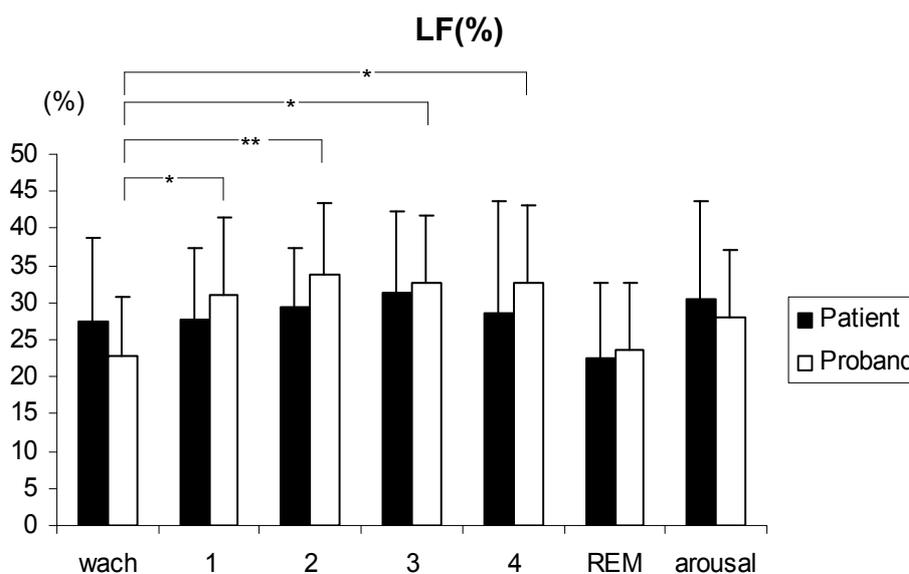


Abbildung 24: Schlafspezifische Unterschiede des Prozentsatzes der Low Frequency (LF %) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **.

Schlafbezogenes Verhalten der High Frequency (m^2) der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten ändern sich nur minimal. Es ist ein kontinuierlicher, leichter Anstieg vom Wachstadium bis zum Maximum in Stadium 3 zu erkennen. Von dort zu Stadium 4 fallen die Werte wieder etwas ab. Das REM-Stadium beschreibt das Minimum und die Werte der Arousals entsprechen denen des Stadiums 3.

Die Probanden zeigen einen Anstieg vom Wachstadium zu Stadium 1. Von dort fallen die Werte kontinuierlich ab bis sie in Stadium 4 das Minimum erreichen. Das Maximum wird in der REM-Phase erreicht und die Arousals haben Werte knapp unter diesem. Die Patienten haben niedrigere Werte als die Probanden. Diese Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven sind allerdings nur in der REM-Phase signifikant. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive von der Wachphase zu den einzelnen Stadien sind nicht signifikant.

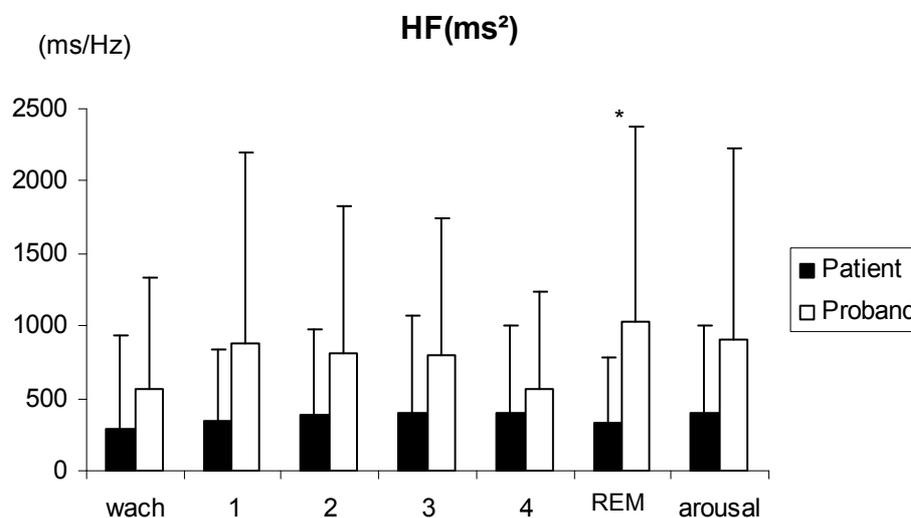


Abbildung 25: Schlafspezifische Unterschiede der quadrierten High Frequency (HFm^2) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des High Frequency (%) der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten steigen von der Wachphase bis Stadium 1 etwas an, fallen dann in Stadium 2 wieder ab. Von Stadium 2 bis 4 steigen die Werte an und erreichen dann in Stadium 4 das Maximum. Die Probanden beginnen in der Wachphase mit hohen Werten, fallen in Stadium 1 ab und steigen dann bis Stadium 4 wieder kontinuierlich zu einem Maximum an. Beide Kollektive haben das Minimum in der REM-Phase. Die Arousalphasen zeigen Werte entsprechend Stadium 1. In allen Stadien zeigen die Probanden höhere Werte bis auf in Stadium 1. Diese Unterschiede zwischen den Kollektiven zeigt aber keine Signifikanz. Dies trifft auch für die Änderungen innerhalb der einzelnen Gruppen zu.

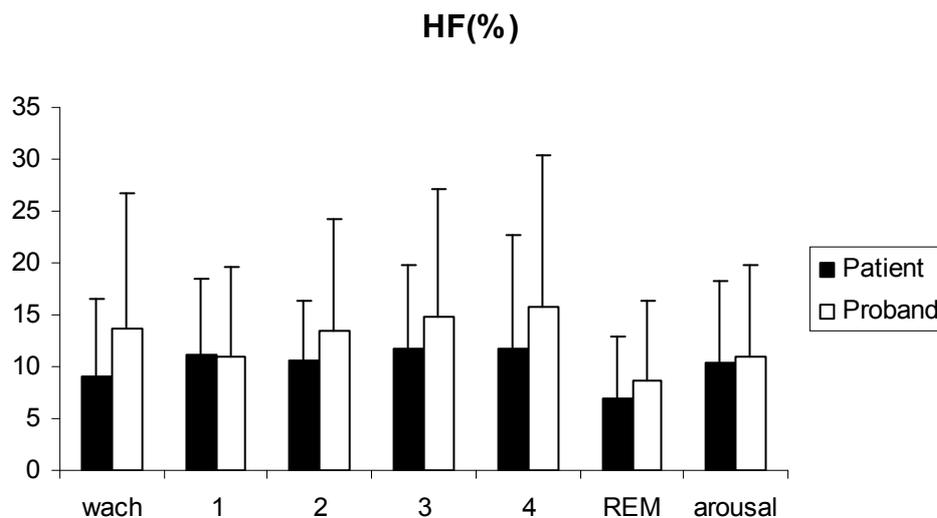


Abbildung 26: Schlafspezifische Unterschiede des Prozentsatzes der High Frequency (HF %) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD.

Schlafbezogenes Verhalten des Verhältnisses von Low Frequency zu High Frequency der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten ist eine kontinuierliche Zunahme vom Wachstadium bis zu Stadium 2 zu erkennen. Von Stadium 2 auf 3 nehmen die Werte ab, und steigen dann in Stadium 4 wieder etwas an. Die Werte für das REM-Stadium liegen knapp unter dem Maximum in Stadium 2 und die Arousals entsprechen dem Wachstadium.

Die Probanden zeigen eine kontinuierliche Zunahme vom Wachstadium bis zum Maximum in der REM-Phase. Die Werte der Arousals liegen zwischen denen der Wachphase und Stadium 1. Die Patienten haben, mit Ausnahme der Wachphase, durchweg höhere Werte. Weder die Veränderungen innerhalb der Gruppen noch die Unterschiede zwischen den Kollektiven sind signifikant.

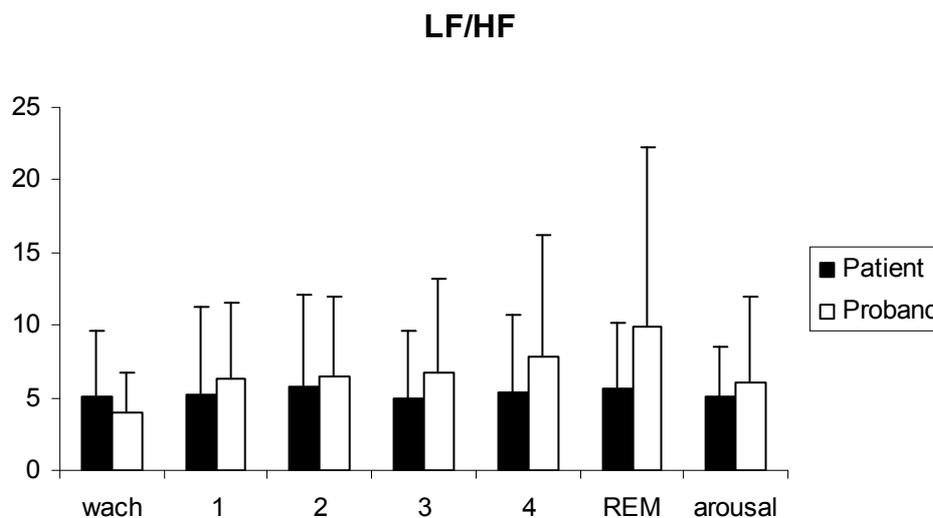


Abbildung 27: Schlafspezifische Unterschiede des Verhältnisses von Low zu High Frequency (LF/HF) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD.

Schlafbezogenes Verhalten des High Frequency (ln) der Patienten und Probanden:

Es zeigen sich weder innerhalb der Kollektive noch zwischen den Kollektiven signifikante Unterschiede der HF (ln).

3.3.3. Parameter der QT-Analyse

3.3.3.1. Parameter der QT-Intervall-Dauer

Schlafbezogenes Verhalten des QT-Intervalls der Patienten und Probanden:

Im Gegensatz zu den Probanden zeigen die Patienten eine nur sehr geringe kontinuierliche Zunahme von der Wachphase bis Phase 4 (Maximum) und eine Abnahme in der REM-Phase (Minimum). Das Maximum der Probanden liegt in der REM-Phase und das Minimum in der Wachphase. Der Unterschied zwischen den Kollektiven ist nur in der REM-Phase signifikant. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive sind nicht signifikant.

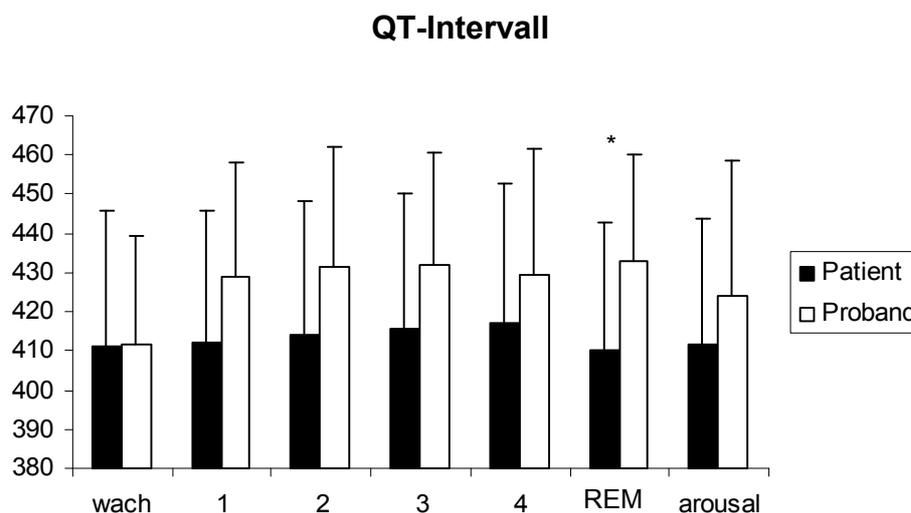


Abbildung 28: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QT-Intervalls der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des QTa-Intervalls der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten nimmt das Intervall von der Wachphase bis Stadium 4 zu und in der REM-Phase wieder ab. Für die Probanden gilt praktisch das gleiche. Sie haben nur ihr Maximum schon in Stadium 3. Die Arousals liegen mit den Werten auf dem Niveau der Stadien 1 und 2. In allen Phasen ist das QTa der Probanden nicht signifikant höher als das der Patienten. Die Veränderungen innerhalb der Gruppen sind nicht signifikant.

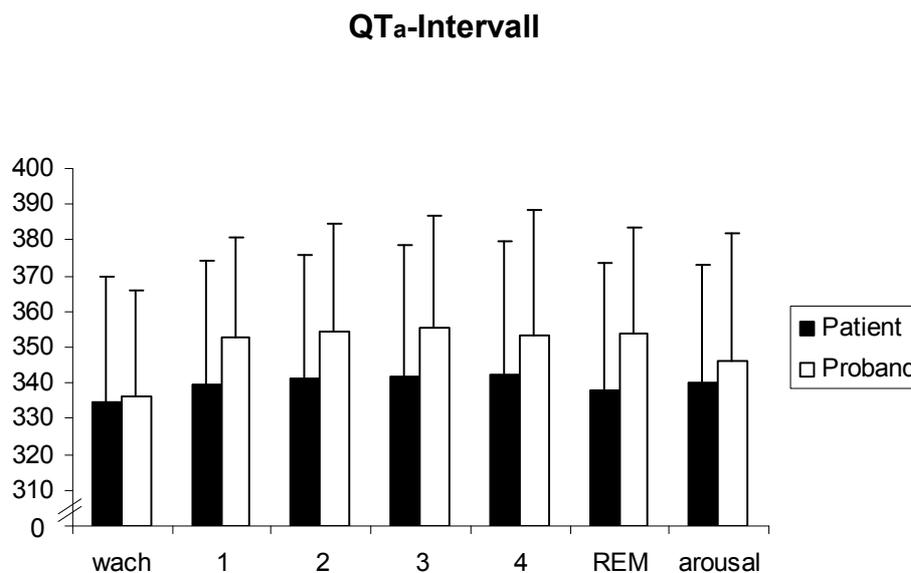


Abbildung 29: Schlafspezifische Unterschiede des QTa-Intervalls der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD.

Schlafbezogenes Verhalten des QTc-Intervalls der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten nehmen von der Wachphase zu Stadium 1 hin ab, von Stadium 1 bis 2 zu und von Stadium 2 bis 3 wieder ab. Von Stadium 3 bis zu Phase 4 ist eine weitere Zunahme zu sehen. Die REM-Phase entspricht ungefähr der Phase 4.

Bei den Probanden ist zuerst eine Zunahme der Werte von der Wachphase zu Stadium 1 dann eine Abnahme von Stadium 1 zu Stadium 2 zu verzeichnen. Danach in Stadium 3 nehmen die Werte wieder zu und in Stadium 4 ab. In der REM-Phase ist das Maximum zu sehen. Die Arousals entsprechen den Werten von Stadium 2. In allen Phasen sind die Werte der Patienten niedriger, jedoch nur in der REM-Phase signifikant. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive sind nicht signifikant.

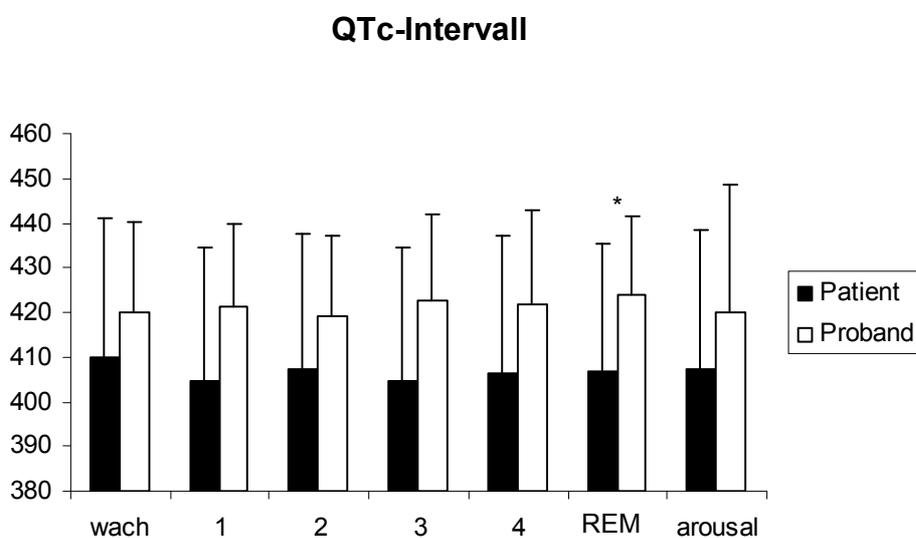


Abbildung 30: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QTc-Intervalls der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des QT-Intervall-Minimums der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten steigen von der Wachphase bis Stadium 2 kontinuierlich an. Von Stadium 2 an bis Phase 4 nehmen die Werte kontinuierlich ab. Die Werte der REM-Phase liegen zwischen denen von der Wachphase und Stadium 1.

Die Werte der Probanden nehmen ebenfalls von der Wachphase bis Stadium 2 zu und erreichen dort ihr Maximum. Von Stadium 2 bis Stadium 4 nehmen die Werte wieder ab. In der REM-Phase ist ein erneuter Anstieg zu sehen. Die Werte der Arousals liegen für beide Kollektive zwischen Stadium 1 und 2. In alle Stadien sind die Werte der Probanden höher, aber nur in der REM-Phase signifikant.

Die Unterschiede innerhalb der Kollektive von Wachphase zu den einzelnen Schlafstadien sind nur bei den Probanden in Stadium 2, 3 und der REM-Phase signifikant.

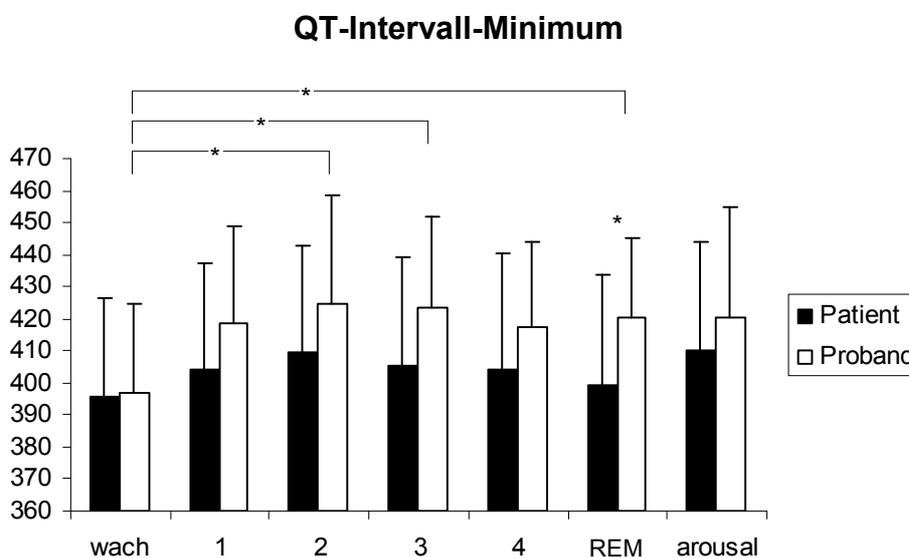


Abbildung 31: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QT-Intervall-Minimums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des QTa-Intervall-Minimums der Patienten und Probanden:

Von der Wachphase bis Stadium 2 steigen die Werte der Patienten an und nehmen dann von Stadium 2 bis zur REM-Phase wieder ab. Für die Probanden gilt das gleiche, jedoch steigen sie bis Phase 3 an. Die Maximalwerte beider Kollektive sind während der Arousals. In allen Phasen sind die Werte der Patienten nicht signifikant niedriger.

Innerhalb der Probanden gibt es signifikante Veränderungen von der Wachphase zu den einzelnen Schlafstadien in Stadium 1, 2, 3 und 4. Innerhalb der Patientengruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede.

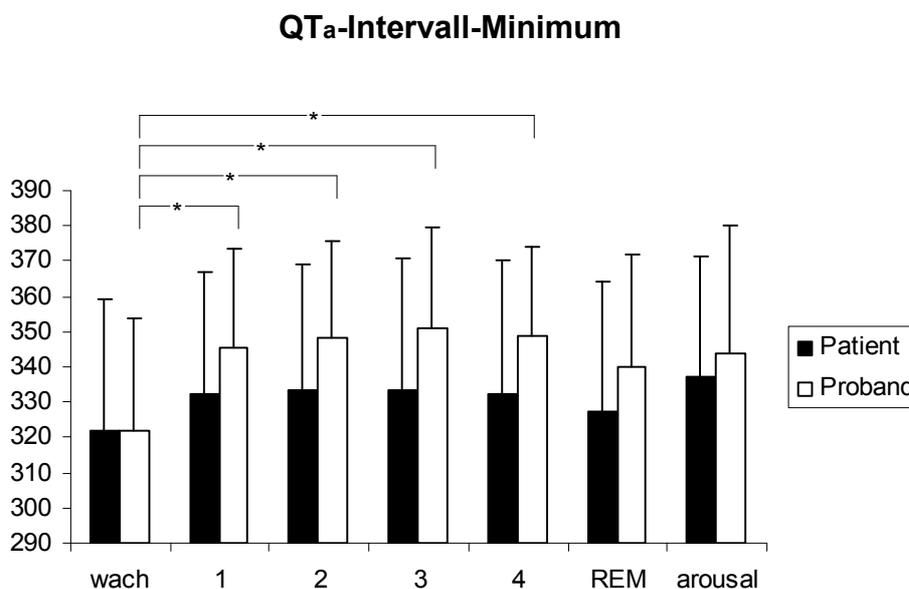


Abbildung 32: Schlafspezifische Unterschiede des QTa-Intervall-Minimums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des QT-Intervall-Maximums der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten von der Wachphase zeigen bis Schlafstadium 1 eine leichte Abnahme. Von dort nehmen sie bis Stadium 2 wieder zu und dann von dort bis Stadium 3 wieder ab. Das Maximum ist in Stadium 4 und das Minimum während der Arousals. Die REM-Phase liegt mit den Werten zwischen Stadium 1 und Stadium 3.

Bei den Probanden ist von der Wachphase bis Stadium 2, welches das Maximum repräsentiert, eine Zunahme zu sehen. Von dort bis Stadium 4 fallen die Werte wieder ab. Die REM-Phase zeigt wieder höhere Werte und die Arousals liegen zwischen der Wachphase und Stadium 4. In allen Stadien sind die Werte der Patienten niedriger als die der Probanden. Nur In der REM-Phase sind diese Unterschiede signifikant. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen sind nicht signifikant.

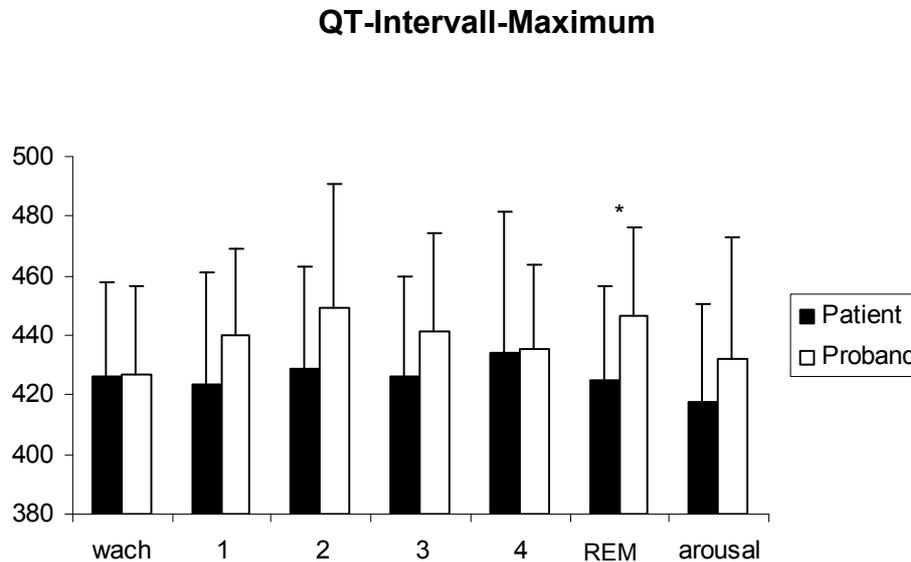


Abbildung 33: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QT-Intervall-Maximums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *.

Schlafbezogenes Verhalten des QTa-Intervall-Maximums der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten und Probanden nehmen vom Wachstadium bis zum Maximum in der REM-Phase zu. Die Arousals entsprechen ungefähr dem Wachstadium. In allen Stadien haben die Patienten niedrigere Werte. Dieser Unterschied ist, genauso wie die Veränderungen innerhalb der Kollektive, nicht signifikant.

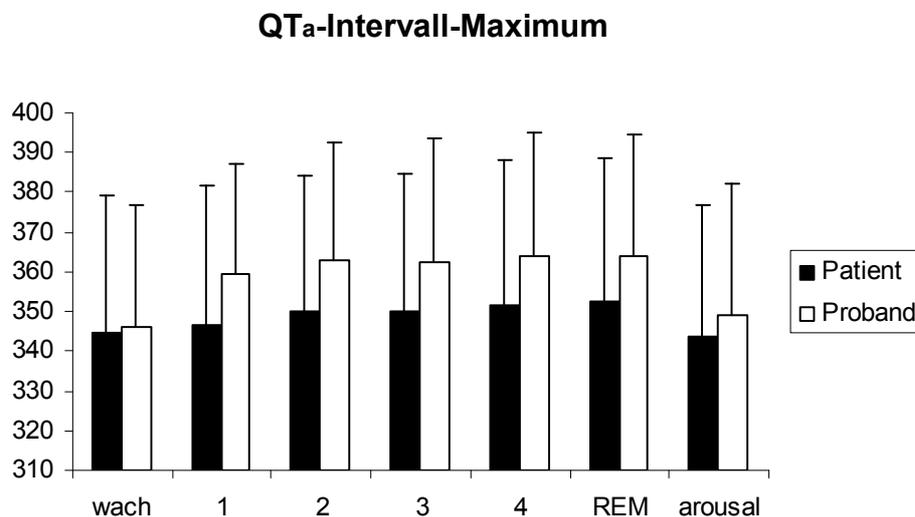


Abbildung 34: Schlafspezifische Unterschiede des QTa-Intervall-Maximums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD.

Schlafbezogenes Verhalten des QTac und QTa max der Patienten und Probanden:

Bei den Werten von QTac, QTa max zeigen sich weder innerhalb der Kollektive noch zwischen den Kollektiven signifikante Unterschiede. Man kann jedoch bei QTac und QTa max tendenziell niedrigere Werte bei den Patienten sehen.

3.3.3.2. Parameter der QT-Intervall-Variabilität

Schlafbezogenes Verhalten der QTa-Variabilität der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten fallen von der Wachphase bis Stadium 2 ab, und steigen bis zum Maximum in der REM-Phase an. Das gleiche gilt für die Werte der Probanden. Das Tal ist jedoch in Stadium 3. Das Minimum beider Kollektive ist während der Movement Arousals. In der Wachphase, Stadium 1, 2 und in der REM-Phase sind die Werte der Patienten niedriger als die der Probanden; in Stadium 3, 4 und während der Arousals zeigen sie höhere Werte. Nur der Unterschied in Stadium 3 ist signifikant. Die Veränderungen innerhalb des Probandenkollektivs von Wachphase zu den verschiedenen Stadien sind bis auf die REM-Phase signifikant. Innerhalb des Patientenkollektivs gibt es von der Wachphase zu Stadium 2 und den Arousals signifikante Änderungen.

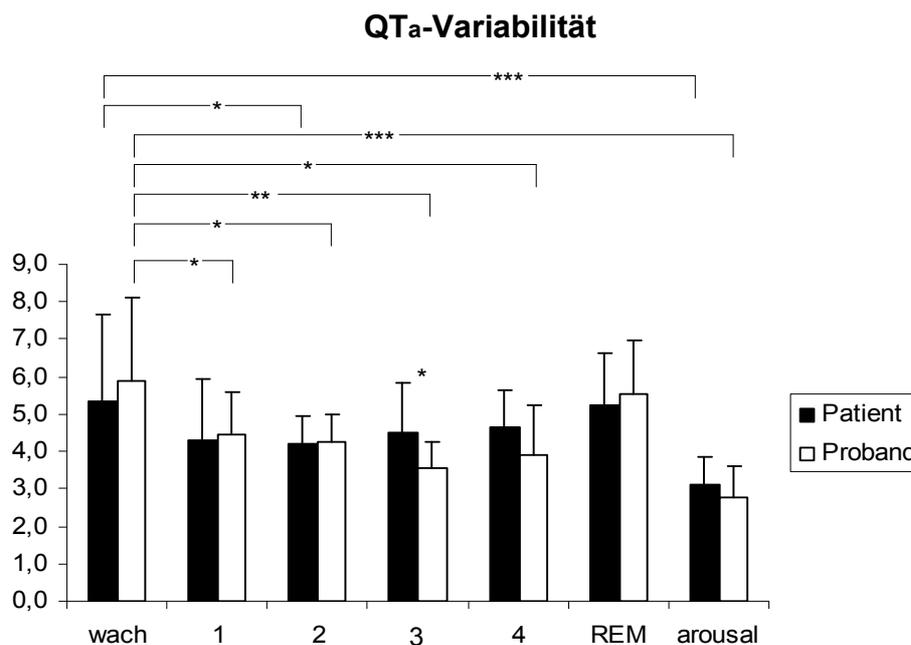


Abbildung 35: Schlafspezifische Unterschiede der QTa-Variabilität der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **, $P < 0,001$ ***.

Schlafbezogenes Verhalten der QT-Variabilität der Patienten und Probanden:

Bei den Werten der QT-Variabilität zeigen sich weder innerhalb der Kollektive noch zwischen den Kollektiven signifikante Unterschiede.

3.3.3.3. Parameter der QT-Intervall-Dynamik

Schlafbezogenes Verhalten des QT/RR-Slopes der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten steigen von der Wachphase zu Stadium 1 an. Von dort nehmen sie zu Stadium 2 wieder ab. Ein zweiter Anstieg ist von Stadium 2 zu Stadium 3 zu sehen. Von Stadium 3 bis 4 nehmen die Werte wieder ab. Die REM-Phase zeigt einen mittleren Wert. Während der Arousals ist das Maximum.

Die Werte der Probanden nehmen von der Wachphase bis Stadium 2 ab, steigen in Stadium 3 an und fallen dann in Stadium 4 auf ein Minimum ab. Die REM-Phase ist nur geringfügig höher als Stadium 4. Das Maximum ist während der Arousals. Außer in der Wachphase sind die Werte der Patienten höher. Diese Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven in Stadium 4 und während der REM-Phase signifikant. Innerhalb des Probandenkollektives zeigen sich von der Wachphase zu Stadium 4 und von der Wachphase zur REM-Phase signifikante Veränderungen. Die Veränderungen innerhalb des Patientenkollektivs sind nicht signifikant.

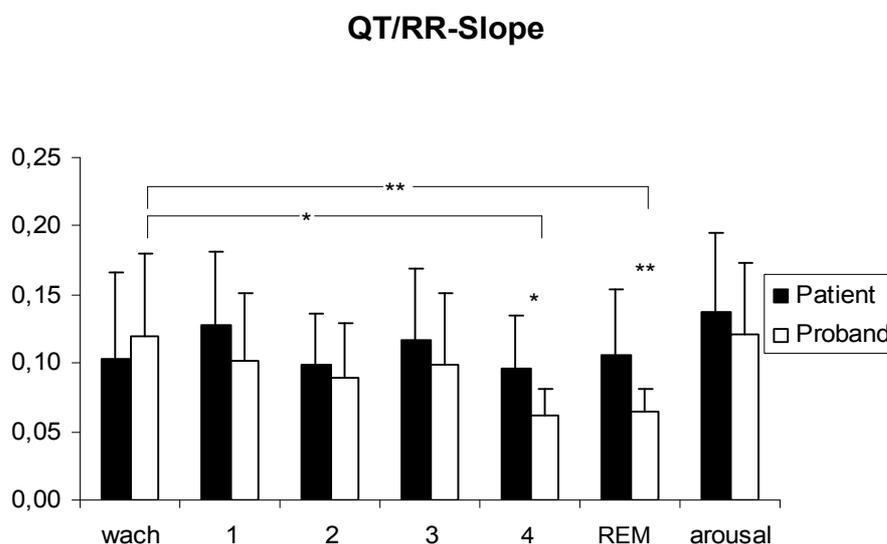


Abbildung 36: Schlafspezifische Unterschiede des QT/RR-Slopes der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ ** .

Schlafbezogenes Verhalten des QTa/RR-Slopes der Patienten und Probanden:

Bei den Patienten und auch bei den Probanden ist eine Abnahme von QTa/RR-Slope vom Wachstadium bis zur Phase 2 zu erkennen. In Phase 3 stagnieren die Werte der Patienten, die der Probanden steigen etwas an und fallen dann beide gleichermaßen bis zur REM-Phase ab. Das REM-Stadium zeigt für beide das Minimum und die Arousals das Maximum.

Die Patienten haben in allen Phasen, außer während der Arousals, höhere Werte. Diese Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven sind nicht signifikant. Die Änderungen von der Wachphase zum REM-Stadium sind in beiden Kollektiven signifikant. Alle anderen Änderungen sind nicht signifikant.

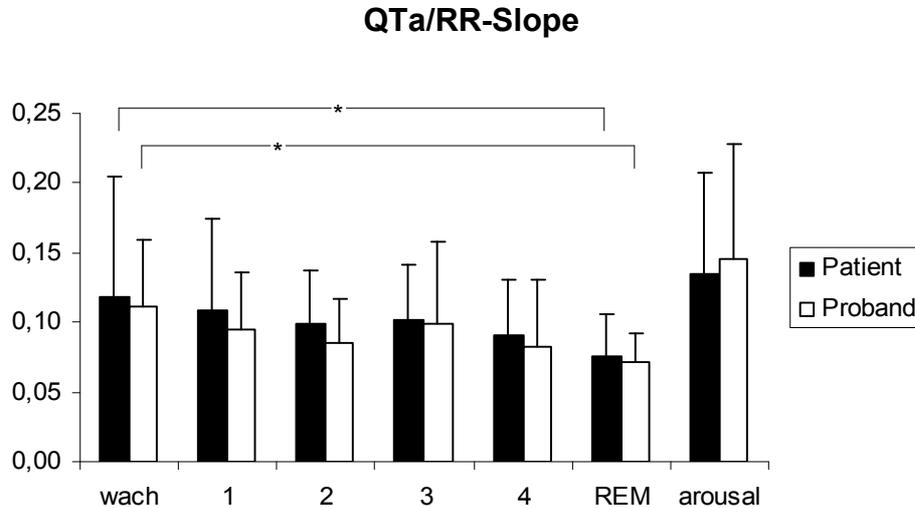


Abbildung 37: Schlafspezifische Unterschiede des QTa/RR-Slopes der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * .

Schlafbezogenes Verhalten des QTa-Korrelationskoeffizients der Patienten und Probanden:

Die Werte der Patienten nehmen von der Wachphase bis Stadium 3 ab. In Stadium 3 und 4 ist das Minimum. Die Werte der Probanden nehmen von der Wachphase bis Stadium 2 (Minimum) ab. Von hier bis Stadium 4 steigen sie an. In der REM-Phase entsprechen die Werte beider Kollektive ungefähr Stadium 3. Das Maximum beider Kollektive ist während der Arousal. In allen Stadien außer Stadium 2 sind die Werte der Patienten niedriger, allerdings nur in Stadium 4 signifikant. Die Veränderungen innerhalb der Kollektive von der Wachphase zu den Schlafstadien sind bei den Patienten in Stadium 3, 4 und in den Arousal signifikant. Im Probandenkollektiv sind signifikante Veränderungen von der Wachphase zu Stadium 2, 3 sowie zu REM und während der Arousal zu sehen.

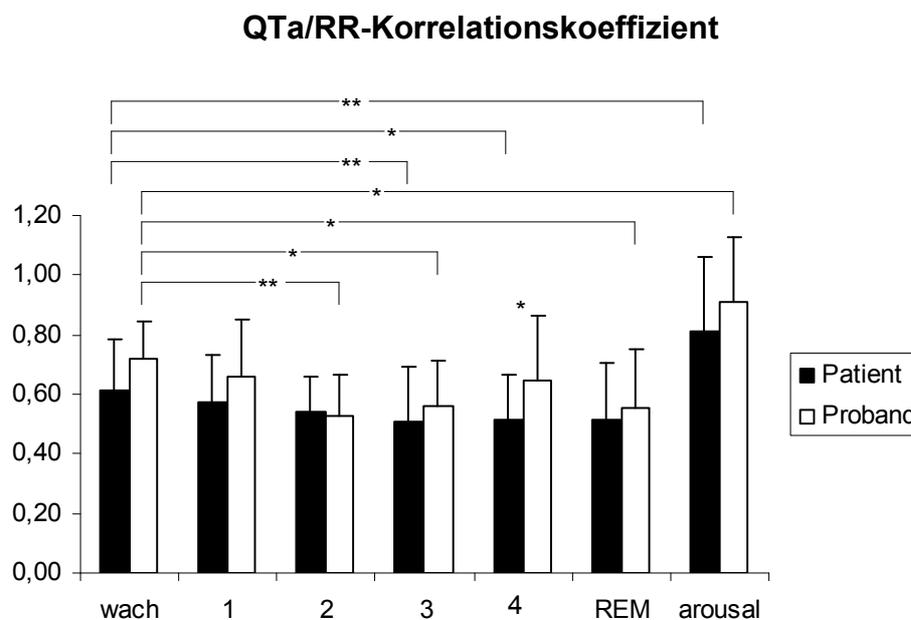


Abbildung 38: Schlafspezifische Unterschiede des QTa/RR-Korrelationskoeffizients der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **.

Schlafbezogenes Verhalten des QT/RR-Korrelationskoeffizients der Patienten und Probanden:

Bei den Werten des QT/RR-Korrelationskoeffizient zeigen sich weder innerhalb der Kollektive noch zwischen den Kollektiven signifikante Unterschiede.

3.4. Korrelationen

Die Korrelation von RR-Intervall und Herzfrequenz zu verschiedenen Parametern der HRV- und QT-Analyse der Patienten wurde berechnet. Lediglich die Korrelation von Herzfrequenz und QT/RR-Slope der Patienten ergab für Stadium 1 und Stadium 2 eine positive signifikante Korrelation. Die Korrelation der Ejektionsfraktion der Patienten zu den gemessenen Parametern der HRV und der QT-Analyse wurde untersucht. Es ergaben sich lediglich nichtsignifikante Korrelationen.

Die Unterteilung der Patienten nach Ejektionsfraktion $< 45\%$ und $> 45\%$ zeigte für die Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion für QT/RR-Slope in der REM-Phase eine positive Korrelation. Im Stadium 2 ergab sich eine hohe positive jedoch nicht signifikante Korrelation, siehe Tabelle 8-13.

Tabelle 8

Korrelation der Ejektionsfraktion der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM von:

| | |
|---------------------|----|
| Herzfrequenz | ns |
| RR-Intervall | ns |
| SDNN | ns |
| SDANN | ns |
| SDNNi | ns |
| pNN50 | ns |
| TP (ln) | ns |
| LF (ln) | ns |
| HF (ln) | ns |
| VLF (ln) | ns |
| QTa | ns |
| QT | ns |
| QT/RR-Slope | ns |

Tabelle 9

Korrelation der Ejektionsfraktion der Probanden zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM von:

| | |
|---------------------|----|
| Herzfrequenz | ns |
| RR-Intervall | ns |
| SDNN | ns |
| SDANN | ns |
| SDNNi | ns |
| pNN50 | ns |
| TP (ln) | ns |
| LF (ln) | ns |
| HF (ln) | ns |
| VLF (ln) | ns |
| QTa | ns |
| QT | ns |
| QT/RR-Slope | ns |

Tabelle 10

Korrelation von QT/RR- Slope der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM von:

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| Herzfrequenz:Stadium 1 | $r = 0,71; p = 0,0005$ |
| Herzfrequenz: Stadium 2 | $r = 0,71; p = 0,0006$ |
| RR-Intervall | ns |
| SDNN | ns |
| SDANN | ns |
| SDNNi | ns |
| pNN50 | ns |
| TP (ln) | ns |
| LF (ln) | ns |
| HF (ln) | ns |
| VLF (ln) | ns |
| QTa | ns |
| QT | ns |

Tabelle 11

Korrelation von QT/RR- Slope der Probanden zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM von:

| | |
|---------------------|----|
| Herzfrequenz | ns |
| RR-Intervall | ns |
| SDNN | ns |
| SDANN | ns |
| SDNNi | ns |
| pNN50 | ns |
| TP (ln) | ns |
| LF (ln) | ns |
| HF (ln) | ns |
| VLF (ln) | ns |
| QTa | ns |
| QT | ns |

Tabelle 12

Korrelation der Ejektionsfraktion unter 45% der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM von:

| | |
|-------------------------------|--------------------|
| Herzfrequenz | ns |
| RR-Intervall | ns |
| SDNN | ns |
| SDANN | ns |
| SDNNi | ns |
| rMSSD | ns |
| pNN50 | ns |
| TP | ns |
| LF | ns |
| HF | ns |
| VLF | ns |
| QTa | ns |
| QT | ns |
| QT/RR-Slope: Stadium 2 | r = 0,79; p = 0,06 |
| QT/RR-Slope: REM | r = 0,81; p = 0,04 |

Tabelle 13

Korrelation der Ejektionsfraktion über 45% der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM von:

| | |
|---------------------|----|
| Herzfrequenz | ns |
| RR-Intervall | ns |
| SDNN | ns |
| SDANN | ns |
| SDNNi | ns |
| rMSSD | ns |
| pNN50 | ns |
| TP | ns |
| LF | ns |
| HF | ns |
| VLF | ns |
| QTa | ns |
| QT | ns |
| QT/RR-Slope | ns |

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte das schlafspezifische Verhalten verschiedener nicht-invasiver elektrokardiographischer Parameter bei Patienten mit ST-Streckenelevationsinfarkt im Vergleich zu einem Normalkollektiv. Untersucht wurden HRV, hiervon abgeleitete Parameter sowie verschiedene Messungen der dynamischen QT-Intervall-Analyse mit und ohne Relation zum RR-Intervall während einer Wachphase und der verschiedenen Schlafstadien. Eine differenzierte Betrachtung von Gesunden und Postinfarktpatienten während der verschiedenen Schlafphasen existierte bislang noch nicht. Die vorliegende Arbeit unterschied mittels differenzierter Schlafanalyse, Ableitung von EEG, EOG, EMG, die verschiedenen Schlafphasen bei Postinfarktpatienten im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv und korrelierte diese zu den kardialen Prädiktoren des plötzlichen Herztodes.

Durch diese differenzierte Analyse konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die QT-Frequenzadaptation in der Tiefschlafphase und der REM-Phase bei Patienten mit subakutem Myokardinfarkt signifikant verändert ist. In den tiefen Schlafphasen und der REM-Phase blieb bei den Postinfarktpatienten die, bei Gesunden vorhandene Abflachung des QT/RR-Slopes aus, d.h. bei den Postinfarktpatienten war ein signifikant steilerer QT/RR-Slope zu verzeichnen. In der bis jetzt vorhandenen Literatur konnte lediglich während des Tages ein steilerer Verlauf des QT/RR-Slopes nachgewiesen und als positiver Prädiktor für den plötzlichen Herztod identifiziert werden (Chevalier et al., 2003).

4.1. Basisdaten der Patienten und Probanden

Die Basisdaten beider Kollektive wiesen entsprechend der Einschlußkriterien keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Größe und Gewicht auf. Dies ist insbesondere bezüglich des Alters von Wichtigkeit, denn in verschiedenen Arbeiten wurde gezeigt, dass bei zunehmendem Alter eine Reduktion des Tiefschlafes zu einer verminderten vagalen Aktivität während der Nacht führt (Crasset et al., 2001; Bonnemeier et al., 2003). Bei keinem der Patienten und Probanden bestand ein Diabetes mellitus. Vierzig Prozent aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine autonome Neuropathie, die zu einer eingeschränkten HRV führt (Ewing, 1981; Ewing, 1983; Malpas et al., 1990). Somit konnte eine hierdurch bedingte Beeinflussung des autonomen Nervensystems ausgeschlossen werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patienten war erwartungsgemäß signifikant niedriger als die der Probanden.

4.1.1. Medikation

Alle Patienten standen unter einer Dauermedikation mit Betablockern (Metoprolol), ACE-Hemmern, Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern. Die Probanden erhielten keine Medikation.

Betablocker haben neben ihrer sympatholytischen Wirkung auch antiarrhythmische, antifibrillatorische und indirekt parasymphomimetische Effekte, die die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt reduzieren (Bigger et al., 1984). In mehreren Studien konnte eine Erhöhung der HRV bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt unter Betablockermedikation nachgewiesen werden (Molgaard et al., 1993; Bonnemeier, 1997). Betablocker insbesondere Carvedilol können, wie bereits von mehreren Autoren beschrieben, den QT/RR-Slope signifikant vermindern (Marti et al., 1992; Extramiana et al., 2000; Singh et al., 1998). Dieser Effekt konnte auch bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt gezeigt werden (Hintze et al., 1998). Für das verwendete Metoprolol zeigte sich allerdings im Gegensatz zu Carvedilol keine signifikante Veränderung des QT-Intervalls und der QT-Dynamik bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention (Singh et al., 1998; Bonnemeier et al., 2005).

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten trotz bestehender Betablockermedikation einen signifikant steileren QT/RR-Slope in Schlafstadium 4 und in der REM-Phase sowie eine verminderte HRV.

4.2. Schlafstadien und Schlafdauer

Der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafphasen an der jeweiligen Gesamtschlafdauer bei Patienten und Probanden war nur in der Schlafphase 4 signifikant unterschiedlich, mit einer durchschnittlich längeren Dauer bei den Patienten. Generell war sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden die Phase 4 von kürzerer Dauer als die Normwerte in der Literatur. Die Phase 1 hingegen hatte bei beiden Kollektiven einen größeren Anteil.

Diese systematische Verschiebung der Dauer der Schlafphasen von Stadien des Tiefschlafes zu Phasen mit leichterem Schlaf, insbesondere bei den Probanden, ist ungeklärt. Anzunehmen ist jedoch eine Verminderung der Schlaftiefe durch die ungewohnte Situation im Schlaflabor. Hinweise hierfür finden sich in der Literatur nicht. Im Vergleich zu den Probanden war die Schlaflaborsituation für die Patienten einfacher, da sie gerade aus der akuten Behandlungsphase mit Aufenthalt auf der Intensivstation und in

Mehrbettzimmern kamen. Diese Voraussetzung könnte den signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden in Stadium 4 erklären.

Generell beträgt der Anteil der Tiefschlafphase und der REM-Phase entsprechen der Literatur 30-40% des Gesamtschlafes (Kryger, Roth und Dement, 2005). Somit ist das Risiko der Entwicklung von komplexen malignen Rhythmusstörungen aufgrund des steileren QT/RR-Slopes bei Postinfarktpatienten während dieser Schlafphasen, die einen wesentlichen Teil des Gesamtschlafes umfasst, als erheblich erhöht anzunehmen. In der Literatur findet sich keine entsprechende Arbeit, die differenziert kardiovaskuläre Mortalität und Schlafstadien verbindet.

4.3. HRV und sympathovagale Imbalance während der Schlafphasen

In der Literatur existiert eine große Anzahl von Arbeiten, die sich mit der grundsätzlichen Beziehung zwischen plötzlichem Herztod, HRV, QT-Intervall, QT-Dynamik und Baroreflexsensitivität befasst (Kleiger et al., 1987; Malik et al., 1989; Malik et al., 1990; Bonnemeier, 1997; La Rovere et al., 2001; La Rovere, 2000; Chevalier et al., 2003). Diese unterschiedlichen Marker beschreiben die Aktivität des autonomen Nervensystems. Sie haben sich als nützliche Prädiktoren zur Risikostratifizierung für lebensbedrohliche Arrhythmien sowie des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt erwiesen (Priori et al., 2001; La Rovere et al., 2001; Algra et al., 1993; Farrell et al., 1991).

Bonnemeier zeigte, dass Postinfarktpatienten eine signifikant eingeschränkte HRV im Vergleich zu Gesunden aufweisen (Bonnemeier, 1997). Malik und Huikuri wiesen nach, dass bei Patienten um den 5. Tag nach stattgehabtem Myokardinfarkt die HRV sowohl während der Wachphase als auch in den verschiedenen Schlafstadien, im Vergleich zu Gesunden, erheblich eingeschränkt ist (Malik et al., 1990; Huikuri et al., 1994). Vanoli zeigte ebenfalls eine signifikant verminderte HRV bei Postinfarktpatienten während der Nacht. Auch hier wurde nur zwischen REM- und Non-REM-Schlafphasen unterschieden (Vanoli et al., 1995).

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal durch eine differenzierte Analyse einzelner Schlafphasen ein signifikanter Unterschied zwischen der Wachphase und den Tiefschlafphasen (3, 4) bzw. REM-Phase der Patienten gezeigt. Hierdurch wird eine Eingrenzung des Ausmaßes der sympathovagalen Imbalance bei Postinfarktpatienten auf die Tiefschlafphasen und die REM-Phase möglich. Die Ergebnisse der Baroreflexsensitivität wurden in einer anderen Arbeit diskutiert (Bonnemeier et al. 2005).

4.3.1. Zeitdomäne und Schlafstadien

Die Parameter der Zeitdomäne der Patienten zeigten einen grundsätzlichen Trend zu niedrigeren Werten und insbesondere auch eine deutlich geringere Schwankungsbereite im Wechsel zwischen den verschiedenen Schlafphasen, was für eine eingeschränkte HRV während der verschiedenen Schlafphasen spricht.

Dies zeigte sich z.B. bei den vagusassoziierten Parametern SDNNi, rMSSD und pNN50. Allerdings nur bei dem erstgenannten Parameter waren die Unterschiede zwischen den Patienten und Probanden bis auf in der Wachphase und im Stadium 3 signifikant.

Der SDNN-Parameter der Patienten war auch durchgehend auf einem niedrigeren Niveau und zeigte ebenfalls weniger Schwankungen im Wechsel zwischen den einzelnen Schlafphasen. Diese Unterschiede waren in allen Phasen, bis auf Stadium 3, signifikant. Allerdings auch in Stadium 3 war bei den Patienten ein deutlicher gleichgerichteter Trend zu niedrigeren Werten zu sehen. Der Anstieg der SDNN-Parameter von der Wachphase zum REM-Schlaf zeigte bei den Probanden eine Zunahme von 15%, bei den Patienten hingegen nur von 10%.

Zuanetti und Tapanainen stellten SDNN und SDANN als geeignete Marker der HRV zur Unterscheidung von Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Zuanetti et al., 1996; Tapanainen et al., 2001).

Chevalier et al. konnten in einer Studie mit Postinfarktpatienten eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit erniedrigtem SDANN-Werten nachweisen. Er konnte diesen Parameter jedoch nicht als unabhängigen Prädiktor für den plötzlichen Herztod identifizieren. Allerdings zeigte sich auch in dieser Studie eine deutlich höhere Signifikanz für den QT/RR-Slope bei Tage (Chevalier et al., 2003).

In der vorliegenden Studie war der SDANN-Parameter insgesamt auch weniger aussagekräftig. Es konnte nur in der Wachphase ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden mit niedrigeren Werten für die Patienten nachgewiesen werden. Dieser signifikante Unterschied persistierte nicht während der Schlafphasen. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass SDANN auch in den Schlafphasen keinen prädiktiven Wert für den plötzlichen Herztod hat.

Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass sich Postinfarktpatienten vor allem durch die beschriebenen Marker auch während der verschiedenen Schlafstadien, teilweise signifikant, von Gesunden unterscheiden.

4.3.2. Frequenzdomäne und Schlafstadien

Die Herzfrequenzvariabilität ist bei Gesunden typischerweise während der Nacht erhöht. (Huikuri et al., 1990). Diese lässt die überwiegende Vagusaktivität während des Schlafes erkennen. Nach einem Myokardinfarkt ist dieser Mechanismus gestört und es kommt zu einer verminderten Vagusaktivität und somit zu einem fehlenden Anstieg der nächtlichen HRV (Vanoli et al., 1995). Genaue Angaben über das Verhalten während der verschiedenen Schlafphasen lagen bislang nicht vor. Vanoli führte Analysen während des Schlafes durch, differenzierte aber nicht zwischen den einzelnen Schlafstadien, sondern unterschied in eine REM-Phase und eine Non-REM-Phase, die Stadium 1-4 zusammenfasst. Er zeigte, dass bei Postinfarktpatienten in den Non-REM-Phasen der bei Gesunden vorhandene Anstieg der Vagusaktivität ganz aus blieb tendenziell sogar eher abnahm. Ebenfalls zeigte er bei Infarktpatienten in den Non-REM-Phasen und der REM-Phase einen signifikant niedrigeren HF-Bereich im Vergleich zu Gesunden (Vanoli et al., 1995).

Im HF-Bereich, der durch die Aktivität des Vagus bestimmt wird, zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, entsprechend der Ergebnisse von Vanoli, nur eine minimale Änderung bei den Patienten. In allen Schlafphasen ließ sich bei den Patienten ein ausgeprägter Trend zu niedrigeren Werten im Vergleich zu den Probanden mit allenfalls geringen Schwankungen nachweisen. Allerdings nur in der REM-Phase erreichte der Unterschied zwischen Patienten und Probanden das Signifikanzniveau. Der überproportionale Anstieg der HF der Probanden in der REM-Phase blieb bei den Patienten völlig aus, was auch hier belegt, dass die Fähigkeit der Vagusaktivierung der Postinfarktpatienten deutlich vermindert ist. Dies traf wenn auch nicht-signifikant für alle Schlafstadien zu. Bei den Probanden waren schon im Wachzustand höhere Werte vorhanden, die in den Schlafphasen 1-3 noch deutlich anstiegen. Die Probanden wiesen eine weitaus größere Schwankungsbreite des HF-Bereiches auf. Dies ist Ausdruck der ungestörten Parasympathikusaktivität, die bei den Patienten hochgradig supprimiert ist und auf eine Beeinträchtigung der sympathovagalen Regulation hinweist.

So lässt sich die von Vanoli global für die Non-REM-Phase und REM-Phase nachgewiesene Suppression des Vagus auch differenziert in einzelne Schlafstadien aufgeteilt bestätigen. Allerdings nur in der REM-Phase zeigten sich signifikante Werte.

Für den LF-Bereich, der die kombinierte Modulation des efferenten vagalen und efferenter Aktivität der sympathischen Einflüsse durch die Baroreflexsensitivität repräsentiert, gilt Ähnliches. Die Patienten wiesen ebenfalls tendenziell ein niedrigeres Gesamtniveau auf

und hatten eine geringere Schwankungsbreite im Wechsel zwischen den Schlafphasen. Die Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven waren allerdings nur in Stadium 1 und in der REM-Phase signifikant.

Die Betrachtung der prozentualen Anteile der HF- und LF-Bereiche (HF %, LF %) zeigte bei den Patienten in der REM-Phase einen, in der Literatur schon beschriebenen, Abfall für HF% (Vanoli et al., 1995) sowie auch für LF%, der hier allerdings mit nur nicht-signifikanten Werten nachzuweisen war.

In der Literatur wird allgemein diskutiert, dass während der Non-REM-Phase bei Gesunden vagale Einflüsse eine entscheidende Rolle spielen. Die in dieser Studie durchgeführte differenzierte Betrachtung der einzelnen Schlafphasen konnte dies nur begrenzt bestätigen, denn neben dem Anstieg der HF% in der Non-REM-Phase, stieg der LF% in der Non-REM-Phase, anders als in der Literatur (Vanoli et al., 1995), auch geringgradig an. Eine starke Korrelation zwischen der LF und der sympathischen Aktivität des Nervus peroneus konnte zwar demonstriert werden (Pagani et al., 1997), aber die Feststellung, dass die LF als Surrogat der sympathischen Modulation der Herzfrequenz dient, ist noch nicht allgemein akzeptiert (Hojgaard et al., 1998). Um diese mögliche Diskrepanz zu klären, wären weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven erforderlich.

Das Verhältnis LF/HF, ein einfacher und anerkannter Marker zur Beschreibung der Balance zwischen den zwei Komponenten des autonomen Nervensystems (Malliani et al., 1994), zeigte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine Tendenz zu sehr homogenen Werten im Patientenkollektiv. Es fehlte der, bei den Probanden vorhandene Anstieg während der Schlafphasen.

Es lässt sich also feststellen, dass die Patienten am 5.-10. Tag nach Myokardinfarkt eine gestörte, beziehungsweise eine veränderte sympathovagale Regulation auch während der verschiedenen Schlafphasen und insbesondere in der REM-Phase aufweisen. Dies ergänzt die Angaben in der Literatur (Vanoli et al., 1995).

4.4. QT-Analyse

4.4.1. QT-Intervalle, QT-Variabilität und Schlafstadien

Lanfranchi et al. stellte in einem Vergleich zwischen 9 gesunden Männern und 9 gesunden Frauen fest, dass sich die QT-Intervalle und die QTc-Intervalle bei Männern in den REM- und Non-REM-Phasen nicht veränderten, wogegen Frauen einen Anstieg beider Werte in der REM-Phase zeigten. Diese Ergebnisse können für Männer durch unsere Studie bestätigt werden. In der Studie von Lanfranchi fielen die RR-Intervalle während der Schlafphasen parallel zur Zunahme der absoluten QT-Intervalle ab, sodass die QTc-Zeit bemerkenswert stabil blieb. Hieraus schloss er auf eine vorwiegend parasympathische Dominanz der Sinusknotenkontrolle im Non-REM- und REM-Schlaf bei Männern.

In unserer Studie konnte ebenfalls keine signifikante Änderung der QTc-Zeit bei Probanden und Patienten gefunden werden. Da rMSSD als Marker des vagalen Tonus in diesen Schlafstadien stabil blieb, ist eine signifikante Abnahme des kardialen Sympathikotonus wahrscheinlich.

Bei Patienten mit überlebtem akutem Myokardinfarkt scheint eine QT-Verlängerung im Oberflächen-EKG prädiktiv bezüglich des plötzlichen Herztodes zu sein (Locati et al., 1987; Fioretti et al., 1987; Ahnve et al., 1984). In unserer Studie zeigte sich jedoch bei den Postinfarktpatienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv keine QT-Intervall-Verlängerung, sondern eine in der REM-Phase signifikante Verkürzung des QT- und QTc-Intervalls.

In einer Studie von Stopp et al. konnten an 239 Patienten in der chronischen Postinfarktphase keine Korrelation von QT-SD, QTa-SD und QTc-SD zu malignen ventrikulären Arrhythmien gezeigt werden (Stopp et al., 1998).

4.4.2. Vergleich QT-Dispersion und QT-Dynamik

Die QT-Dispersion ist definiert als die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall in einem Oberflächen-EKG, quantifiziert als Ausmaß der räumlichen Inhomogenität der Ventrikelrepolarisation. Sie wurde in zahlreichen klinischen Untersuchungen bei diversen kardialen Grunderkrankungen bestimmt. Es wurde versucht, eine „pathologisch“ erhöhte QT-Dispersion als Risikomarker für den plötzlichen Herztod

zu etablieren. Die wissenschaftliche Literatur ist jedoch von widersprüchlichen Ergebnissen geprägt.

Zabel et al. konnte durch überzeugende Studienergebnisse demonstrieren, dass die QT-Dispersion keinen prädiktiven Wert für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien und für den plötzlichen Herztod hat (Zabel et al., 1998). Gründe für das Verlassen der QT-Dispersion liegen vor allem in technischen Problemen, insbesondere da die inter- und intraindividuelle Variabilität bei der Messung des QT-Intervalls sehr groß ist.

Diese Probleme wurden in der vorliegenden Studie durch die Messung der QT-Dynamik vermieden. Es wurde über längere Zeiträume die Änderung in der QT-Dauer gemessen und nicht absolute Werte wie bei der QT-Dispersion. Außerdem bezieht die QT-Dynamik neben der räumlichen Komponente des QT-Intervalls die zeitliche Komponente der Herzfrequenz mit ein. Die QT-Dynamik ist für die T-Welle was die HRV für die P-Welle ist (Coumel et al., 1998). Die QT-Dynamik enthält zwei wichtige Informationen. Zum einen wird das Verhalten des zellulären Aktionspotentials durch das Verhältnis zwischen QT-Intervall und Frequenz reflektiert, zum anderen wird durch das autonome Nervensystem die QT-Dauer sowohl direkt als auch über die Frequenz beeinflusst. Verschiedenen Arbeitsgruppen haben auf die prognostische Bedeutung der QT-Dynamik für maligne Arrhythmien und den plötzlichen Herztod hingewiesen (Singh et al., 1997; Extramiana et al., 2000; Chevalier et al., 2003).

4.4.3. QT/RR-Slope und Schlafphasen

Die HRV ist ein Marker der sympathovagalen Balance auf der Ebene des Sinusknotens. Sie gibt allerdings keine Information des direkten Effektes der autonomen Modulation der Kardiomyozyten. Hierzu dient die abnorme Frequenzanpassung der ventrikulären Repolarisation, gemessen als die Steigung der linearen Regressionsgraden von QT/RR (QT/RR-Slope). Pathak et al. beschrieben die QT-Dynamik als einen unabhängigen Prädiktor des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Pathak et al., 2005). Diese Arbeiten zeigten vor allem Ergebnisse von Messungen über einen Zeitraum von 24 Stunden. Bei diesen Registrierungen wurde bisher keine Differenzierung nach Schlafphasen durchgeführt.

In der vorliegenden Studie zeigte der QT/RR-Slope der Probanden und Patienten zunächst ein konkordantes Verhalten in der Wachphase und den Stadien 1-3. In Stadium 4 und der REM-Phase fiel der QT/RR-Slope der Probanden signifikant ab, während das hohe Niveau

der Patienten persistierte. Dementsprechend war bei den Patienten ein signifikant steilerer QT/RR-Slope nachzuweisen. Der signifikant steilere QT/RR-Slope in der REM-Phase ist bei Postinfarktpatienten Ausdruck einer unzureichenden Verkürzung des QT-Intervalls bei hohen Herzfrequenzen bzw. einer zu geringen Verlängerung des QT-Intervalls bei niedriger Herzfrequenz oder einer Kombination aus beidem.

Die bei Gesunden vorhandene Abflachung des QT/RR-Slopes in der Schlafphase 4 und der REM-Phase ist bei konstantem rMSSD, welcher Ausdruck des Vagotonus ist, wahrscheinlich durch eine Abnahme des kardialen Sympathikotonus zu erklären. Somit impliziert das Fehlen dieser Abflachung bei Postinfarktpatienten ein Vorherrschen des Sympathikotonus in dieser Phase. Dies kann als mögliche Ursache einer Arrhythmogenese interpretiert werden.

Der prädiktive Wert des QT/RR-Slopes wurde von Chevalier et al. untersucht. Sie fanden bei Postinfarktpatienten eine direkte Abhängigkeit zwischen der Steilheit des QT/RR-Slopes, der am 9.-14. Tag nach dem Indexinfarkt registriert wurde, und dem plötzlichen Herztod sowie der Gesamtsterblichkeit. Diese Daten, erhoben an 265 Patienten, waren signifikant während des Tages jedoch nicht während der Nacht (Chevalier et al., 2003). Der Mangel dieser Studie besteht in einer fehlenden Differenzierung in die verschiedenen Schlafstadien, so dass keine prognostischen Aussagen über die Wertigkeit einzelner Schlafphasen in Bezug auf den plötzlichen Herztod gemacht werden konnten.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Steilheit des QT/RR-Slopes in der REM- und der Tiefschlafphase.

Somit zeigte diese Arbeit zum ersten Mal, dass eine differenzierte Analyse des QT/RR-Slopes in den verschiedenen Schlafstadien zu einer Erkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod beitragen kann. Zur klinischen Validierung des prädiktiven Wertes der QT-Dynamik während der Phase 4 und REM-Phase wäre allerdings zunächst eine weitere prospektive Mortalitätsstudie unter Berücksichtigung dieser Vorgaben erforderlich. Hinweise hierauf belegen Studienergebnisse, die die zeitliche Verteilung der Auslösung von implantierten Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) untersuchten. Es zeigte sich eine inhomogene Verteilung während der Nacht mit einem Maximum in den Morgenstunden (Lavery et al., 1997; Behrens et al., 1995), was wahrscheinlich mit einer erhöhten Inzidenz von REM-Schlafphasen einhergeht.

Die Analyse des QTa/RR-Slopes zeigte in unserer Arbeit kein vergleichbares Verhalten. Dieser Parameter erscheint zu unsensibel, was auch durch die Arbeitsgruppe um Chevalier bestätigt werden konnte (Chevalier et al., 2003).

4.4.4. Korrelation

Der Vergleich der Korrelation der Patienten mit einer linksventrikulären Pumpfunktion mit einer EF < 45% und einer linksventrikulären Pumpfunktion mit einer EF > 45% zeigte für erstere eine positive Korrelation zu QT/RR-Slope in der REM-Phase und dem Stadium 2. Bei den Patienten mit einer EF > 45% und bei den Probanden zeigte sich keinerlei Korrelation, siehe Tabelle 8-13.

Diese Daten stimmen mit einer Vielzahl von Publikationen überein, die eine eingeschränkte Pumpfunktion mit der Inzidenz des plötzlichen Herztodes verglichen (Austin et al., 2008; Moss et al., 2002).

Die positive Korrelation unterstreicht auch die Bedeutung des QT/RR-Slopes als nicht-invasiven Parameter bei Postinfarktpatienten zur Prädiktion des plötzlichen Herztodes.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde der Einfluss der verschiedenen Schlafphasen auf Surrogatmarker der Arrhythmogenese wie HRV, hiervon abgeleitete Parameter sowie verschiedene Messungen der dynamischen QT-Intervall-Analyse mit und ohne Relation zum RR-Intervall untersucht.

In den frühen Morgenstunden ist das Vorkommen von Myokardinfarkten und vor allem plötzlichem Herztod auf dem Boden komplexer ventrikulärer Arrhythmien erhöht. Differenzierte Untersuchungen unter Einbeziehung der einzelnen Schlafphasen lagen bislang nicht vor.

Es wurden 20 männliche Patienten am fünften Tag nach unkompliziertem Erstinfarkt und TIMI-Fluss III nach erfolgreicher Intervention mit 10 männlichen altersentsprechenden Probanden verglichen.

Die beiden Kollektive zeigten hinsichtlich der Basisdaten keinen signifikanten Unterschied.

Die Ejektionsfraktion (EF) war bei den Patienten erwartungsgemäß signifikant niedriger. Diese erniedrigte EF korrelierte positiv mit einem steileren QT/RR-Slope aber nicht mit den anderen Surrogatmarkern.

Trotz bestehender Betablockermedikation zeigten die Patienten einen signifikant steileren QT/RR-Slope im Stadium 4 und REM sowie eine verminderte HRV.

Die vagusassoziierten Parameter rMSSD, pNN50 und SDNNi zeigten niedrigere Werte für die Patienten. Jedoch nur SDNNi wies eine Signifikanz auf.

Hinsichtlich des SDANN-Parameters ergab sich ein Trend zu niedrigeren Werten bei den Infarktpatienten mit allerdings nur in der Wachphase signifikanten Unterschieden. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass SDANN in den Schlafphasen keinen prädiktiven Wert für den plötzlichen Herztod hat.

Der überproportionale Anstieg des HF-Bereichs der Probanden in der REM-Phase blieb bei den Patienten völlig aus. Dies ist hinweisend auf eine deutlich verminderte Vagusaktivierung bei Postinfarktpatienten auch während der Schlafstadien und insbesondere während der REM-Phase.

Die Postinfarktpatienten zeigten eine in der REM-Phase signifikante Verkürzung des QT- sowie QTc-Intervalls.

Bei Postinfarktpatienten war in der REM-Phase und im Stadium 4 ein signifikant steilerer QT/RR-Slope nachzuweisen.

Der signifikant steilere QT/RR-Slope in diesen Phasen ist bei Postinfarktpatienten Ausdruck einer unzureichenden Verkürzung des QT-Intervalls bei hohen Herzfrequenzen bzw. einer zu geringen Verlängerung des QT-Intervalls bei niedriger Herzfrequenz oder einer Kombination aus beidem. Die maximale sympathovagale Imbalance der Patienten zeigte sich somit in der Schlafphase 4 und der REM-Phase.

Eine differenzierte Analyse des QT/RR-Slopes in den verschiedenen Schlafstadien kann daher zur Erkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod beitragen. Zur klinischen Validierung des prädiktiven Wertes der QT-Dynamik während der Phase 4 und REM-Phase wäre allerdings zunächst eine weitere prospektive Mortalitätsstudie unter Berücksichtigung dieser Vorgaben erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

ACC/AHA Practice Guidelines, ACC/AHA Ambulatory Electrocardiography Journal of the American College of Cardiology 1999; Vol 34: No.3.

Ahnve V, Gilpin E, Madsen EB, Froelicher V, Henning H, Ross J: Prognostic importance of QTc interval at discharge after myocardial infarction. Am Heart J 1984; 108:395-400.

Akselrod S: Components of heart rate variability. Basic studies. In: Malik M, Camm AJ (des.) Heart rate variability. Future Publishing Inc, Armonk, NY 1995.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981; 213:220-222.

Algra A, Tijssen JGP, Roelandt RTC, Pool J, Lubsen J: QTs prolongation measured by standard 12-lead ECG is an independent risk factor for sudden cardiac death due to cardiac arrest. Circulation 1991; 83:1888-1894.

Algra A, Tijssen J, Roelandt J, Pool J, Lubsen J: Heart rate variability from 24 hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation 1993; 88:180-185.

Austin BA, Wang Y, Smith GL, Vaccarine V, Krumholz HM, McNamara RL: Systolic function as a predictor of mortality and quality of life in long-term survivors with heart failure. Clin Cardiol 2008 Mar; 31(3):119-24.

Bazett HC: An analysis of time relations of electrocardiograms. Heart 1920; 7:353-367.

Baccelli G, Albertini R, Mancina G, Zanetti A: Central and reflex regulation of sympathetic vasoconstrictor activity to limb muscles during desynchronized sleep in the cat. Circ Res 1974; 35:625-635.

Behrens S, Galecka M, Bruggemann T, Ehlers C, Willich SN, Ziss W, Dissmann R, Andresen D: Circadian variation of sustained ventricular tachyarrhythmias terminated by appropriate shocks in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 1995; 130:79-84.

Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al.: Beat-to-beat QT interval variability. Novel evidence for Repolarisation lability in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96:1557-1565.

Bigger JT Jr, Coromilas J: How do beta-blockers protect after myocardial infarction? *Ann Intern Med* 1984, 101:256-258.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171.

Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP, and the Multicenter Post-Infarction Research Group: Components of heart rate variability during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:208-215.

Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al.: Power law behaviour of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent myocardial infarction and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 93:2142.

Bonnemeier H: Die Herzfrequenzvariabilität bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt, *Med. Diss. Lübeck, 1997.*

Bonnemeier H, Hartmann H, Wiegand UKH, Irmer C, Tölg R, Kurz T, Katus AH, Richard G: Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 85:815-820.

Bonnemeier H, Hartmann H, Wiegand UKH, Bode F, Katus AH, Richard G: Course and prognostic implications of QT-interval and QT-intervariability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:44-50.

Bonnemeier H, Majunke B, Nötges JK, Ortak J, Barantke M, Voss C, Bode F, Wiegand U, Schunkert H: Spontaneous bradycardia during specific sleep stages in the subacute phase of myocardial infarction. *Z. Kardiol* 94: Suppl 1, 2005.

Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, Katus HA, Richardt G, Potratz J: Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14:791-799.

Borbély A: Schlaf. Moderne Schlafforschung, Schlafstadien, Regulation des Schlafes, Schlaf beim Säugling, Schlaf im Alter, Kurz- und Langschläfer, Träume, Schlafstörungen, Stimulantien und Schlafmittel, Schlaf von Tieren, Schlaf und Lernen, Risiken des Schlafmangels. Fischer, Frankfurt a. M., 2004.

Brüggemann T, Eisenreich S, Behrens S, Ehlers C, Müller D, Andresen D: Continuous QT interval measurements from 24-hours electrocardiography and risk after myocardial infarction. *Ann Non-invasive Electrocardiol* 1997; 2:264-273.

Campbell RWF, Day CP, Mc Comb JM: QT-dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342.

Chakko S, Fernandez A, Sequeira R et al.: Heart rate variability during the first 24 hours of successfully reperfused acute myocardial infarction: paradoxical decrease after reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132(3):586-92.

Chevalier P, Burri H, Adeleine P, Kirkorian G, Lopez M, Leizorovicz A, André-Fouet X, Chapon P, Rubel P, Touboul P: for the Group d'Etude du Prognostic de l'Infarctus du Myocarde (GREPI): QT-dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:234-240.

Clarenbach, Peter (Hrsg.): Schering Lexikon Schlafmedizin. 2. Aufl. MMV, Medizin-Verl., München, 1998.

Cornelissen G, Bakken E, Delmore P: from various kinds of heart rate variability to chronobiology. *Am J Cardiol* 1990; 66:863-868.

Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Born Ph: Effects of Aging and Cardiac Denervation on Heart Rate Variability During Sleep. *Circulation* 2001; 103:84-88.

Cripps TR, Malik M, Camm AJ: Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-19.

Coumel Ph, Maison-Blanche P, Badilini F: Editorial: Dispersion of Ventricular Repolarisation Reality? Illusion? Significance? *Circulation* 1998; 97:2491-2493.

Day CP, McComb JM, Campbell RWF: QT-dispersion: an indicator of arrhythmia risk in patients with long QT intervals *Br Heart J* 1990; 63:342.

Eckberg DL: Human sinus arrhythmias as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983; 54:961.

Esperer HD: Analyse der Herzfrequenzvariabilität mittels Langzeit-EKG. *Herzschr Elektrophys* 1995; 6:172-194.

Esperer HD: Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nicht invasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. Gegenwärtiger Stand und Perspektiven. *Zeitschr Elektrophys* 1991; 13:1-16.

Ewing DJ: Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of RR-intervall variation. *Diabetologia* 1981; 21:18-24.

Ewing DJ: Abnormalities of ambulatory 24 hours heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes* 1983; 32:101-105.

Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, Pinoteau J, Deseo T, Coumel P: Circadian modulation of QT rate depending in healthy volunteers: Gender and age differences. *J Electrocardiol* 1999; 32:33-43.

Extramiana F, Travenier R, Maison-Blanche P, Neyroud N, Jordaens L, Leenhardt A, Coumel P: Ventricular Repolarisation and Holter monitoring. Effect of sympathetic blockade on the QT/RR ratio. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93:1277-1283.

Faber TS, Kautzner J, Camm AJ, Zehender M, Malik M: Do recording conditions significantly influence the prognostic value of QT-dispersion? *Circulation* 1997; 96 Suppl. 760-I.

Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R: Sudden coronary death *Circulation* 1995; 92:7, 1701-1709.

Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, Ward D, Camm J: Risk stratification for arrhythmic events in post infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-697.

Fidericia S: Duration of systole in electrocardiogram. *Acta Med Scand* 1920; 53:469.

Fioretti P, Tijssen JGP, Azar AJ, Lazzeroni E, Brower RW, Katen HJ, Lubsen J, Hugenholtz PG: Prognostic value of pre-discharge 12 lead electrocardiogram after myocardial infarct compared with other routine clinical variables. *Br Heart J* 1987; 57:306-312.

Fleisher LA, Frank SM, Sessler DI: Thermoregulation and heart rate variability. *Clin Science* 1996; 90:97-103.

George CF, Kryger MH: Sleep and control of heart rate. *Clin Chest Med* 1985; 6:595-601.

Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP et al.: A comparison of T-wave alternans signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation of arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2247-2253.

Goldman MJ: Los Altos: Principals of clinical electrocardiography. Langem, 1979:25.

Gonzalez SA, Garcia AA, Jiminez FJ et al.: Heart rate variability during the first 24 hours of acute myocardial infarction. *Med Clin Banc* 1998; 110(3):81-85.

Gottlieb SH, Achuff SC, Mellitis D: Prophylactic antiarrhythmic therapy of high-risk survivors of myocardial infarction: lower mortality at one month but not at one year. *Circulation* 1987; 75:792.

Hinkle LE, Carver ST, Plakum A: Slow heart rate and an increased risk of cardiac death in middle-age men. *Arch Internal Med* 1972; 129:732-750.

Hintze U, Mickley H, Moller M, Effects of beta-blocker on the relation between QT interval and heart rate in survivors of acute myocardial infarction. *Ann Non-invasive Electrocardiol* 1998; 3:319-326.

Hintze U, Vach W, Burchardt H, et al.: QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36(5):276-281.

Hirsch JA, Bishop B: Respiratory sinus arrhythmia in humans. How breathing pattern modulates heart rates. *Am J Physiol* 1981; 241:H620.

Hohnloser SH: Untersuchung der Barorezeptorenfunktion. *Dt Ärztebl* 1999; 96: A- 1716-1719 (Heft 25).

Hojgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, Kanters JK: Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am J Physiol* 1998; 275:H213.

HRV-Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use; Circulation 1996.

Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg R J: Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345:1473-1482.

Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluto MK, Myerburg J: Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. Am J Cardiol 1990; 65:391-393.

Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, Rantala A, Ikaheimo MJ, Airaksinen J: Circadian rhythm of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease: effects of arousals and upright posture. Circulation 1994; 90:121-126.

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial; Eur Heart J 1992; 13:594-598.

Kautzner J, Hartikainen JE, Heald S, Camm AJ, Malik M: The effects of reflex parasympathetic stimulation on the QT interval and QT dispersion. Am J Cardiol 1997; 80: 1229-32.

Kautzner J, Hnatkova K: Correspondence of different methods for heart rate Variability measurement. In: Malik M, Camm AJ: Heart rate variability, Armonk, NY, Futura Publishing Co. 1995.

Kautzner J, Malik M: QT interval dispersion and its clinical utility. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20:2625-40.

Khatri IM, Freis ED: Haemodynamic changes during sleep. J Appl Physiol 1967; 22:867-873.

King MJ, Zir LM, Kaltman AJ, Fox AC: Variant angina associated with angiographically demonstrated coronary artery spasm and REM sleep. *Am J Med Sci* 1973; 265: 419-22.

Kirby DA, Verrier RL: Differential effects of sleep stage on coronary haemodynamic function during stenosis. *Physiol Behav* 1989; 45:1017-20.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ and The Multicenter Post infarction Research Group: decreased heart rate variability and its association with increased mortality in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262.

Kleiger RE, Miller JP, Krone RJ Bigger JT Jr, and The Multicenter Post infarction Research Group: The influence of cycle length variability and exercise testing in predicting mortality of patients surviving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:408-411.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, And Multicenter Post-Infarction Research Group: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262.

Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rozttman JN: Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10:487-498.

Kryger M H, Roth Th, Dement WC: Principles and Practice of Sleep Medicine, Elsevier/Saunders, 2005.

Lande G, Funk-Brentano C, Ghadanfar M, et al.: Steady state versus non steady state QT-RR relationships in 24-hour Holter recordings. *Pacing Clin Elektrophysiol* 2000; 23(3):293-302.

La Rovere MT: Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. *Z Kardiol* 2000; 89: Suppl 3: 44-50.

La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk of life-threatening arrhythmias: implications of clinical trials. *Circulation* 2001; 103:2072-2077.

Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL: Nonuniform night time distribution of acute cardiac events. A possible effect of sleep stages. *Circulation* 1997; 96:3321-3327.

Lepeschkin E, Surawicz B: The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6:378-388.

Locati E, Schwartz PJ: Prognostic value of QT interval prolongation in postmyocardial infarction patients. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl: 121-126.

Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A: Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123:1521-1529.

Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A: Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60:1239-1245.

Malliani A, Pagani M, Lombardi F: Methodes for assessment of sympatho-vagal balance: power spectral analysis. In: Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of the Heart Experimental Basis and clinical Implications*. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1994:433-454.

Malik M: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065 and *Eur Heart J* 1996; 17:354-381.

Malik M, Camm AJ: Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J* 1994; 71:3-6.

Malik M, Farrell T, Camm AJ: Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66:1049-054.

Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ: Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060-1074.

Malpas SC, Maling TJB: Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39:1177-1181.

Mancia G, Bacelli G, Adams DB, Zanchetti A: Vasomotor regulation during sleep in a cat. *Am J Physiol* 1971; 220:1086-1093.

Mancia G, Zanchetti A: Cardiovascular regulation during sleep. In: Oem J, Barnes CD, eds. *Physiology in sleep*. Vol. 3 of research topics in physiology. New York: Academic Press, 1980:2-55.

Marler JR, Price, TR, Clark GL, et al.: Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20:473-6.

Marti V, Guindo J, Homs E, Vinales X, Bayes de Luna A: Peaks of QTc lengthening measured in Holter recordings as a marker of life-threatening arrhythmias in post-myocardial infarction patients. *Am Heart J* 1992; 124:234-235.

Mayer S: Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. 5. Abhandlung: Über spontane Blutdruckschwankungen. *Sber Akad Wiss Wien*, 1876; 3. Abt 76, 281-307.

Merri M, Moss AJ, Benhorin J, Locati EH, Alberti M, Badilini F: Relation between ventricular repolarisation duration and cardiac cycle length during 24. hour Holter recordings. Findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation* 1992; 85:1816-1821.

Mirvis DM: Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:625-631.

Molgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Moller M: Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71:1357-1359.

Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosental JE: Diurnal Pattern of QTc Interval: How long prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:76-83.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML et al.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877–883

Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Pool WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E and the MILIS Study Group: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1315-1322.

Muller JE, Ludmer PI, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75:131-138.

Myerburg RJ, Kessler KM, Castallanos A: Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993, 119:1187.

Myer GA, Martin GJ, Magit NM: Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Engin* 1986; 33:1149.

Nearing BD, Huang AH, Verrier RL: Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave. *Science* 1991; 252:437-440.

Neuman von J, Kent RG, Bellinson HR, Hart BI: the mean square successive difference. *Ann Math Stat* 1941; 12:153-162.

Nowlin JB, Troyer WG Jr, Collins WS, et al.: association of nocturnal angina pectoris with dreaming. *Ann Intern Med* 1965; 63:1040-6.

Öri Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH: Heart rate variability: Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992; 10:499-537.

Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK: Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95:1441-1448.

Pathak A, Curnier D, Fourcade J, Roncalli J, Stein PK, Hermant P, Bousquet M, Massabuau P, Senard JM, Montastruc JL, Galinier M: QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:269-275.

Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, Raiha IJ, Puukka P, Skytta J, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV: Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new methods based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999; 100:393-399.

Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA., Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985; and 248:151-153.

Priori S G, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al.: Task Force Report-Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 2001; 22: 1374-1450.

Rechtschaffen A, Kales A: eds. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. NIH publication No 204, Bethesda, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, 1968

Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP: Circadian variation of transit myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75:395-400.

Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al.: Electrical alternans and Vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330:235-241.

Schmitt C, Brachmann J, Kübler W: Ventrikuläre Arrhythmien -Wann behandeln? Probleme der Indikationsstellung und Therapie. *Inn Med* 1991; 18:142-149.

Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML: eds. Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey, 2006. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology; 2006

Schulz H (Hrsg.): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) Ecomed, Landsberg/Lech, 2001.

Singer DH, Martin GJ, Magit N, Weiss JS, Schaad Jw, Kehoe R, Zheuthin T, Fintel DJ, Hsieh AM: Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 1988; Suppl, S 46-S 55.

Singh JP, Musialek P, Sleight P, Davey P, Marinho M, Hart G: Effect of atenolol or metoprolol on waking hour dynamics of QT interval in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81:924-926.

Singh N, Mironov D, Armstrong PW et al.: Heart rate assessment early after acute myocardial infarction. Pathological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded arteries. *Circulation* 1996; 93(7): 1388-1395.

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM: Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects, *N Engl J Med* 1993; 328:303-307.

Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use: *Circulation*, Vol 93, No. 5 March 1, 1996.

Stopp M, Jung J, Özbek C, Georg T, Fries R, Schiffer H, Heisel A: Prognostische Wertigkeit der dynamischen QT-Zeit-Analyse aus dem 24-h-Langzeit-EKG hinsichtlich arrhythmogener Ereignisse in der chronischen Postinfarktphase. *Herzschr Elektrophys* 1998; 9:53-60.

The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial; Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932-936.

Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV: Prognostic significance of risk stratification, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: Results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 645-652.

Traube L: Über periodische Tätigkeitsänderungen des vasomotorischen und Hemmungsnervensystems. *Centrbl Med Wiss*, 1865; 56:880.

Tsementzis SA, Gill JS Hitchcock ER, et al.: Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery* 1985; 42:459-904.

Umetani K, Singer DH, McCarty R, Atkinson M: Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate, relations to age and gender over decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 593-601.

Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC: Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1918-1922.

Verrier RL, Muller JE, Hobson JA: Sleep, dreams and sudden death: the case for sleep for an autonomic stress test for the heart. *Cardiovasc Res.* 1996; 31:118-211.

Voss A, Esperer HD: Herzfrequenzvariabilität: Definition, Analyse und klinische Bedeutung. *Herz & Rhythmus* 1994; 6:1-6.

Wenckebach KF, Winterberg H: Die unregelmäßige Herztätigkeit. Engelmann, Leipzig, 1927.

Wilhelmsen B: Schwankungen der Pulsfrequenz bei Belastung des Herzens. *Z exper Med* 1932; 85, 248-261.

Wolf MW, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Austral* 2, 52, 1978.

Yermatani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G: Effect of aging on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1997; 35:35-42.

Yildirim A, Sade E, Tokgozoglul L, et al.: The effect of chronic carvedilol therapy on QT-dispersion in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:717-721.

Zabel M, Klingenhoben Th, Franz MR, Hohnloser SH: Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. Results of a Prospective, long term follow-up study. *Circulation* 1998; 97:2543-2550.

Zareba W, Couderc JP, Burattini L: T wave alternans and T wave variability: non-invasive indices of vulnerability to ventricular tachyarrhythmias. In: Zareba W Locati E, Maison-Blanche P: eds: *Non-invasive Electrocardiography in Clinical Practice*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2001; pp. 123-143.

Zehng Z J, Croft J B, Wayne H G et al.: Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158-2163.

Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ: Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era, The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardio. *Circulation* 1996; 94:432-436.

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Repräsentatives Beispiel eines RR-Intervall-Histogramms eines herzgesunden Probanden über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Zu sehen ist ein breitbasiges Bild mit einer großen SD..... 5
- Abbildung 2:** Repräsentatives Beispiel eines RR-Intervall-Histogramms eines Post-Infarkt-Patienten über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Zu sehen ist ein schmalbasiges Bild mit einer kleinen SD. 5
- Abbildung 3:** Repräsentatives Beispiel eines Power-Spektrums in der FFT eines herzgesunden Probanden über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Gezeigt wird ein Spektrum von 0-1 Hz. Es wird in VLF, LF, HF und TP unterteilt. Zu beachten ist insbesondere der hohe HF, der für einen vagalen Grundtonus eines herzgesunden Probanden spricht. 8
- Abbildung 4:** Repräsentatives Beispiel des Power-Spektrums in der FFT eines Postinfarktpatienten über den Zeitraum der gesamten Untersuchung (22-6 Uhr). Gezeigt wird ein Spektrum von 0-1 Hz. Es wird in VLF, LF, HF und TP unterteilt. Die Reduktion in allen Frequenzen spricht für eine Veränderung des autonomen Grundtonus 8
- Abbildung 5:** Zeitintervalle des normalen EKGs 10
- Abbildung 6:** Ein repräsentatives Beispiel der Regressionsgeraden QTa/RR-Slope und QTe/RR-Slope. Zu sehen ist eine relativ flache Steigung der Geraden bei herzgesunden Probanden. 11
- Abbildung 7:** Ein repräsentatives Beispiel der Regressionsgeraden QTa/RR-Slope und QTe/RR-Slope mit deutlich steilerer Steigung der Geraden bei Postinfarktpatienten als Ausdruck des alterierten Verhaltens der Erregungsrückbildung zur Herzfrequenz..... 11
- Abbildung 9:** Verteilung der Schlafphasen bei Gesunden 14
- Abbildung 10:** EEG der Schlafphasen..... 14
- Abbildung 11:** Bestimmung des T-Wellen-Endes mittels der Methode nach Lepschkin. 24
- Abbildung 12:** Schlafstadienspezifische Unterschiede des mittleren RR-Intervalls bei Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit der SD..... 30
- Abbildung 13:** Schlafspezifische Unterschiede der mittleren Herzfrequenz (HR) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD..... 31

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 14: Schlafspezifische Unterschiede des Mittelwerts der Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) dargestellt mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * | 32 |
| Abbildung 15: Schlafspezifische Unterschiede der Standardabweichung der gemittelten NN- Intervalle (SDANN) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) dargestellt mit der SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * , $P < 0,01$ ** , $P < 0,001$ *** | 33 |
| Abbildung 16: Schlafspezifische Unterschiede des Mittelwerts der Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNNi) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * | 34 |
| Abbildung 17: Schlafspezifische Unterschiede der Mittelwerte der prozentualen NN-Intervalle, die mehr als 50 ms vom Mittelwert abweichen (pNN50) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit SD. | 35 |
| Abbildung 18: Schlafspezifische Unterschiede der Quadratwurzel des Mittelwertes der Differenzen in aufeinander folgenden RR-Intervallen (rMSSD) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr), mit SD. | 36 |
| Abbildung 19: Schlafspezifische Unterschiede der quadrierten Total Power (TPm ²) der Patienten u. Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * .. | 37 |
| Abbildung 20: Schlafspezifische Unterschiede der logarithmierten Total Power (TP ln) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * , $P < 0,01$ ** | 38 |
| Abbildung 21: Schafspezifische Unterschiede der logarithmierten Very Low Frequency (VLF ln) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * | 39 |
| Abbildung 22: Schlafspezifische Unterschiede der quadrierten Low Frequency (LF ms ²) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * | 40 |
| Abbildung 23: Schlafspezifische Unterschiede der logarithmierten Low Frequency (VLF ln) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit der SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * | 41 |
| Abbildung 24: Schlafspezifische Unterschiede des Prozentsatzes der Low Frequency (LF %) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * , $P < 0,01$ ** | 42 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 25: Schlafspezifische Unterschiede der quadrierten High Frequency (HFm ²) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * | 43 |
| Abbildung 26: Schlafspezifische Unterschiede des Prozentsatzes der High Frequency (HF %) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. | 44 |
| Abbildung 27: Schlafspezifische Unterschiede des Verhältnisses von Low zu High Frequency (LF/HF) der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit der SD. | 45 |
| Abbildung 28: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QT-Intervalls der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * | 46 |
| Abbildung 29: Schlafspezifische Unterschiede des QTa-Intervalls der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. | 47 |
| Abbildung 30: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QTc-Intervalls der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * | 48 |
| Abbildung 31: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QT-Intervall-Minimums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * | 49 |
| Abbildung 32: Schlafspezifische Unterschiede des QTa-Intervall-Minimum der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * | 50 |
| Abbildung 33: Schlafspezifische Unterschiede des mittleren QT-Intervall-Maximums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * | 51 |
| Abbildung 34: Schlafspezifische Unterschiede des QTa-Intervall-Maximums der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. | 52 |
| Abbildung 35: Schlafspezifische Unterschiede der QTa-Variabilität der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: P< 0,05 * , P< 0,01 ** , P< 0,001 *** | 53 |

- Abbildung 36:** Schlafspezifische Unterschiede des QT/RR-Slopes der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD, Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * , $P < 0,01$ ** 54
- Abbildung 37:** Schlafspezifische Unterschiede des QTa/RR-Slopes der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * 55
- Abbildung 38:** Schlafspezifische Unterschiede des QTa/RR-Korrelationskoeffizienten der Patienten und Probanden über die gesamte Aufzeichnungszeit (22-6 Uhr) in den verschiedenen Schlafphasen mit SD. Signifikanzniveau: $P < 0,05$ * , $P < 0,01$ ** 56

8. Tabellenverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1 | |
| Definition der einzelnen Schlafphasen | 15 |
| Tabelle 2 | |
| Parameter der HRV-Analyse im Zeitbereich (time domain) der Task-Force, modifiziert nach HRV-Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use Circulation 1996 | 21 |
| Tabelle 3 | |
| Parameter der Frequenzanalyse in Hz Unterteilt wird in einen VLF, LF, HF und LF/HF und TP; gemessen wird die Fläche unter der Kurve des Power-Spektrums der FFT | 22 |
| Tabelle 4 | |
| Parameter der dynamischen QT-Intervall-Analyse | 25 |
| Tabelle 5 | |
| Basisdaten der Patienten und Probanden mit SD..... | 27 |
| Tabelle 6 | |
| Klinische Charakteristika von 20 Patienten mit STEMI..... | 28 |
| Tabelle 7 | |
| Prozentuale Verteilung der Schlafstadien der Patienten und Probanden..... | 29 |
| Tabelle 8 | |
| Korrelation der Ejektionsfraktion der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM : | 57 |
| Tabelle 9 | |
| Korrelation der Ejektionsfraktion der Probanden zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM | 58 |
| Tabelle 10 | |
| Korrelation von QT/RR- Slope der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM | 58 |
| Tabelle 11 | |
| Korrelation von QT/RR- Slope der Probanden zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM | 59 |
| Tabelle 12 | |
| Korrelation der Ejektionsfraktion unter 45% der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM | 59 |
| Tabelle 13 | |
| Korrelation der Ejektionsfraktion über 45% der Patienten zu den Schlafstadien wach, 1, 2, 3, 4, REM | 60 |

9. Danksagung

Vor allem gilt mein ausdrücklicher Dank den Patienten und Probanden, die durch ihre hervorragende Kooperation die Durchführung der Studie ermöglichten.

Ganz besonders möchte ich Herrn PD Dr. med. H. Bonnemeier für die die freundliche Überlassung des interessanten Themas sowie die ausgezeichnete Betreuung bei dieser Studie danken. Ohne sein Engagement, seine Anregungen und Kritik wäre die Dissertation nicht in dieser Form möglich gewesen.

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. H. Schunkert für die Unterstützung und Förderung des Projektes.

Allen Kollegen des Schlaflabors danke ich für die gute Zusammenarbeit, die freundliche Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima.

Silke Schillinger danke ich für das ausführliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern möchte ich ebenfalls für ihre Unterstützung während des Studiums und während der Zeit dieser Arbeit danken.

10. Curriculum vitae

11. Publikationsverzeichnis

Bonnemeier H, Majunke B, Noetges JK, Barantke M, Voss C, Bode F, Wiegand U, Schunkert H: Spontaneous Baroreflex Sensitivity During Specific Sleep Stages in the Subacute Phase of Myocardial Infarction. *Z Kardiol* 94: Suppl 1; 2005; V 23.

Bonnemeier H, Noetges JK, Majunke B, Strassburg A, Orthak J, Kothe H, Weitz G, Schunkert H: Ventricular repolarization dynamics during different sleep stages in the subacute phase of myocardial infarction.
Pacing Clin Electrophysiol. 2007 Jan; 30 Suppl 1:S192-7.

Bonnemeier H, Ortak J, Majunke B, Noetges JK, Wilke IK, Eberhardt F, Bode F, Wiegand U: Atembezogene Schlafstörungen in der subakuten Phase des ST-Strecken-Elevationsinfarktes: Eine polysomnographische Studie.
Z Kardiol 95: Suppl 1; 2005; P1315.

Noetges JK, Majunke B, Ortak J, Wiegand UKH, Schunkert H, Bonnemeier H: QT-Dynamicity During Specific Sleep Stages in the Subacute Phase of Myocardial Infarction. *JACC* Feb. 1; 2005; 1137-251.

Ortak J, Barantke M, Voss C, Noetges JK, Majunke B, Wiegand U, Bonnemeier H: Changes of Tonus and Reflex Cardiac Autonomic Modulation Through out the Course of Reperfused Myocardial Infarction. *Z Kardiol* 94: Suppl 1; 2006; V1202.

Strassburg A, Majunke B, Noetges JK, Ortak J, Kothe H, Weitz G, Schunkert H, Bonnemeier H: Central sleep apnoea is associated with blunted baroreflex sensitivity in patients with myocardial infarction.
Int J Cardiol. 2008 Jun 6;126(3):333-9. Epub 2007 Jun 11.