

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**ENTWICKLUNG UND EVALUATION
EINER SOFTWARE ZUR ANALYSE DER
HERZFREQUENZVARIABILITÄT
AUF BASIS DES ROUTINE- EKG´S**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**vorgelegt von
HANNAH OPPEL
aus Nordhorn**

Kiel 2013

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Robert Hanß

2. Berichterstatter:

PD Dr. Derk Frank

Tag der mündlichen Prüfung:

21.10.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

06.07.2014

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	5
2.1 Einschlusskriterien	5
2.2 Ausschlusskriterien	5
2.3 Durchführung der Studie	6
2.3.1 Aufklärung und Voruntersuchungen	6
2.3.1.1 Aufklärung	6
2.3.1.2 Voruntersuchungen	6
2.4 Testbatterie	6
2.4.1 Parasympathische Tests	7
2.4.1.1 Valsalvamanöver	7
2.4.1.2 Metronomisches Atmen	7
2.4.2 Sympathische Tests	7
2.4.2.1 Kipptischversuch	7
2.4.2.2 CO ₂ - Rückatmung	7
2.5 Praktische Durchführung	8
2.6 Abbruchkriterien	11
2.7 Die HRV- Methode	11
2.7.1 Die Software	11
2.7.1.1 Filter	12
2.7.1.2 QRS- Komplex- Erkennung und Parametrisierung	13
2.7.1.3 Spektralanalyse	15

2.8 Statistische Methoden	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Demografische Daten	18
3.2 HRV- Analyse	18
3.2.1 Valsalvamanöver	18
3.2.2 Metronomisches Atmen	21
3.2.3 Hyperkapnie	24
3.2.4 Kipptischversuch	27
3.3 Zusätzliche Versuche	30
3.3.1 HRV- Analyse des Atropinversuchs	30
4. Diskussion	33
4.1 Auswahl der Versuche	33
4.2 Valsalvamanöver	34
4.3 Metronomisches Atmen	39
4.4 Hyperkapnie	44
4.5 Kipptischversuch	48
4.6 Atropinversuch	51
4.7 Ausblick	52
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	59
7. Anhang	67
8. Danksagung	70
9. Lebenslauf	71

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

FFT	Fast Fourier Transformation
EKG	Elektrokardiogramm
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HF	High Frequency
LF	Low Frequency
VLF	Very Low Frequency
TP	Total Power
Rel. HF (HF/TP %)	Relativer Anteil der High Frequency an der Total Power in Prozent
Rel. LF (LF/TP %)	Relativer Anteil der Low Frequency an der Total Power in Prozent
Rel. VLF (VLF/TP %)	Relativer Anteil der Very Low Frequency an der Total Power in Prozent

1. Einleitung

Das autonome Nervensystem ist für die Steuerung der Organfunktionen des menschlichen Körpers verantwortlich und trägt somit wesentlich zur Homöostase bei (Bootsma et al., 1994). Dabei beruht der Einfluss des parasympathischen Astes des autonomen Nervensystems auf Herz und Kreislauf überwiegend auf einer Freisetzung von Acetylcholin durch den Nervus Vagus, wobei eine sympathische Stimulation eine Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin verursacht.

Dieses empfindliche Gleichgewicht zu erhalten stellt eine zentrale Aufgabe des Anästhesisten dar, da verschiedene Faktoren während und nach einer Narkose und Operation mit der autonomen Regulation interagieren können. Hämodynamische und kardiale Reaktionen während einer Narkose werden durch das autonome Nervensystem ebenso vermittelt wie Angst- und Stressreaktionen. Um eine gute Kontrolle und Steuerung der vegetativen Funktionen während einer Anästhesie zu erreichen, ist es hilfreich, die Aktivität des autonomen Nervensystems zu untersuchen, wobei eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung steht (Hilz und Dütsch, 2005; Wasner et. al., 2002). Allerdings sind für den klinischen Einsatz, insbesondere in der perioperativen Medizin, invasive Methoden, wie zum Beispiel die direkte Aktivitätsmessung peripherer oder sympathischer Nerven (Aono et al., 2001) nicht geeignet. So nimmt bei den nicht invasiven Methoden die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) eine besondere Stellung ein, da sie auf dem Elektrokardiogramm (EKG) und somit auf einem Routinemonitoring beruht. Unter der HRV versteht man Schwankungen der Herzfrequenz im Sinusrhythmus über einen bestimmten Messzeitraum bei einer Analyse von Herzschlag zu Herzschlag.

Die Task Force der European Society of Cardiology und die North American Society of Pacing and Electrophysiology konnten bereits 1996 eine Bestandsaufnahme und eine Bewertung gängiger Verfahren zur HRV-Analyse herausgeben (Task Force, 1996). Hierbei stehen grundsätzlich zwei unterschiedliche mathematische Verfahren zur Verfügung, nämlich die statistische Analyse der HRV, die sogenannte Zeit Domäne, bei der einfache Berechnungen von Mittelwert und Standardabweichung zur HRV- Analyse verwendet werden und die Spektralanalyse, die sogenannte Frequenz Domäne, die eine differenzierte Bewertung und Interpretation der Herzfrequenzvariabilität verspricht. Durch bestimmte mathematische Verfahren, zum Beispiel der Fast- Fourier- Transformation, werden hierbei verschiedene Parameter

berechnet, die die Variabilität der Herzfrequenz und damit der autonomen Regulation quantitativ wiedergeben sollen. Einzelne Frequenzanteile der HRV- Analyse spiegeln hierbei die unterschiedlichen Äste des autonomen Nervensystems wider. Die VLF (Very Low Frequency) gilt als Indikator für langfristige Änderungen des autonomen Nervensystems (Taylor et al., 1998). Kurzfristige Änderungen werden durch die LF (Low Frequency) und die HF (High Frequency) wiedergegeben, wobei die LF für die Aktivität des Sympathikus steht und die HF die parasympathische Regulation reflektiert (Kimura et al., 1994). Die einzelnen Frequenzanteile der HRV ergeben in ihrer Gesamtheit den Wert der Total Power. Für die spektrale Analyse der HRV werden jedoch immer noch eine Vielzahl konkurrierender Methoden eingesetzt (Chamchad et al., 2004; Huang et al., 2006; Paris et al., 2001). Ein verbindlicher Standard konnte bisher nicht geschaffen werden.

Die Auswertung der HRV wurde von unterschiedlichen Arbeitsgruppen und Fachrichtungen benutzt, um mit ihrer Hilfe neonatologische (Goeschen, 1996), diabetologische (Knüttgen et al., 2005; Malpas et al., 1990; Masaoka et al., 1985) sowie kardiologische (Huikuri, 1995) Fragen zu analysieren. Wie bereits erwähnt, spielt die HRV zur Beurteilung der Aktivität des autonomen Nervensystems bei anästhesiologischen Fragestellungen eine besondere Rolle und konnte unter verschiedenen Anästhesieregimen erfolgreich zur Analyse der autonomen Regulation eingesetzt werden. Viele Studien untersuchten die verschiedenen Effekte von Allgemein- und Regionalanästhesie auf die HRV (Bootsma et al., 1994; Hopf et al., 1995; Landry et al., 1994; Pomeranz et al., 1985). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität des autonomen Nervensystems vor Spinalanästhesie und der postspinalen Hypotonie wurde an Schwangeren vor Sectio caesarea untersucht. Die HRV zeigte signifikante Unterschiede und konnte eine postspinale Hypotonie vorhersagen (Hanss et al., 2005). Die prädiktive Bedeutung der HRV für die postspinale Hypotonie konnte bei Männern mit Spinalanästhesie für einen Prostataeingriff bestätigt werden (Hanss et al., 2006). Somit können Risikopatienten identifiziert und prophylaktisch therapiert werden. Eine perioperativ erhöhte sympathische Aktivität, die sich in einer Depression der Total Power widerspiegelt, erhöht den Bedarf an Anästhetika (Maranets und Kain, 1999) und verschlechtert das postoperative Outcome des Patienten (Kertai et al., 2004; Mangano et al., 1996; (Poldermans et al., 2005). Eine größere Angst des Patienten führt zur Depression der HRV im Gegensatz zu Probanden (Ledowski et al., 2005). Bei Patienten mit

Begleiterkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems wurde vor allem die Bedeutung verschiedener Parameter der Langzeitanalyse (24- Stunden- Auswertung) für die Prognose der kardialen Morbidität und Mortalität untersucht (Adamson et al., 2004; Filipovic et al., 2005; Gilliam et al., 2003). Hier sind die Ergebnisse eindeutig.

Über die Bedeutung der Analyse von 5- minütigen Intervallen, was als Standardmethode gerade in der präoperativen Phase sinnvoll und wünschenswert wäre, ist bisher wenig bekannt und die Ergebnisse der aktuellen Literatur sind uneinheitlich (Huang et al., 2006; Knuettgen et al., 2005; Filipovic et al., 2003). Eine Ursache für die divergierende Datenlage könnte sein, dass schwerwiegende kardiale Erkrankungen und die chronische Einnahme von kardiovaskulär wirksamen Medikamenten zu Fehlern führen, die aufgrund der deutlich geringen Datenmenge bei der Kurzzeitanalyse stärker zur Geltung kommen. Dabei wäre besonders bei diesen Patienten, aber auch bei Patienten ohne bekannte Risikofaktoren eine präoperative Analyse der autonomen Regulation sinnvoll, um die Anästhesieplanung zu unterstützen und die Prognose des Patienten mitzubeurteilen. Eine weitere Schwierigkeit im perioperativem Bereich ist die Verfälschung des Spektrums der HRV durch Messartefakte, die zum Beispiel durch Behandlung des Patienten auftreten können.

Ziel dieses Projektes ist es also, ein robustes Werkzeug zur Analyse der HRV für den klinischen Gebrauch zu entwickeln und klinisch zu validieren, welches in der perioperativen Phase als 5- Minuten- EKG- Analyse eingesetzt werden kann und somit verlässliche Aussagen über das individuelle Narkoserisiko des Patienten machen kann. Verantwortlich für die Softwareentwicklung zeichnete das Institut für Experimentelle und Angewandte Physik der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel unter der Leitung von PD Dr. Dietmar Block, während sich diese Dissertationsarbeit mit der Testung und klinischen Einsatzfähigkeit des Programmes beschäftigte. Wesentliche Designmerkmale der Software und somit Änderungen gegenüber gängigen Verfahren zur HRV- Analyse sind:

- Systemunabhängigkeit, d. h. die Software erlaubt es, die Daten von Geräten verschiedener Hersteller zu lesen und ggf. in ein einheitliches Format zu konvertieren.

- Spektrale HRV- Analyse nach Lomb- Scargle, d. h. die Berechnung des Spektrums erfolgt durch eine mathematisch adäquatere Methode als die FFT (Lomb, 1976; Press,1992).
- Entwicklung einer optimierten QRS- Detektion, um den besonderen Randbedingungen der perioperativen HRV- Analyse Rechnung zu tragen, insbesondere in Datensätzen schlechter Qualität.
- Open Source, d. h. die Software wird am Ende des Projektes kostenfrei Dritten zur Verfügung gestellt.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Herzfrequenzvariabilität dient zur Aktivitätsmessung des autonomen Nervensystems und ist als 5- Minuten- Analyse trotz geringer Datenmenge einsetzbar.
2. Nach Spektralanalyse des 5- Minuten- EKG´s bildet das niederfrequente Spektrum, die sogenannte Low Frequency, die sympathische Aktivität ab. Eine Aktivierung des sympathischen Astes des autonomen Nervensystems gelingt durch den Hyperkapnie- und den Kipptischversuch.
3. Nach Spektralanalyse des 5- Minuten- EKG´s bildet das hochfrequente Spektrum, die sogenannte High Frequency, die parasympathische Aktivität ab. Zur Testung des parasympathischen Astes des autonomen Nervensystems eignen sich das Valsalvamanöver und das metronomische Atmen.

2. Material und Methoden

Die Studie wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen der „Exzellenzakademie Medizintechnik 2“ mit 31.000 Euro gefördert. Es handelte sich um ein Kooperationsprojekt der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein Campus Kiel mit dem Institut für Experimentelle und Angewandte Physik der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel unter der Leitung von PD Dr. rer. nat. D. Block, welches für die Softwareentwicklung verantwortlich zeichnete.

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Christian- Albrechts- Universität Kiel wurden 61 Probanden in die Studie eingeschlossen.

2.1 Einschlusskriterien

Untersucht wurden gesunde Probanden, Alter über 18 Jahre. Durch ein gründliches Anamnesegespräch sowie ein durchgeführtes 24-Stunden- EKG konnten eventuell bestehende Vorerkrankungen ausgeschlossen werden.

2.2 Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Punkte definiert:

- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Herzrhythmusstörungen
- Medikamenteneinnahme
- Ablehnung des Probanden

2.3. Durchführung der Studie

2.3.1 Aufklärung und Voruntersuchungen

2.3.1.1 Aufklärung

Bei den Probanden, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, erfolgte am Tag vor der geplanten Untersuchung die Aufklärung über die geplante Untersuchung in mündlicher und schriftlicher Form. Diese beinhaltet das Ziel der Studie, die praktische Durchführung, das Verweigerungsrecht sowie die Möglichkeit, aus der Untersuchung auszusteigen. Jedem Probanden wurde ein Aufklärungsbogen ausgehändigt.

2.3.1.2 Voruntersuchungen

Jeder Proband musste sich vor Versuchsbeginn einer gründlichen körperlichen Untersuchung unterziehen. Desweiteren wurde bei jedem Probanden ein 24h- EKG durchgeführt. Die Untersuchungen sowie die Auswertungen des 24h- EKGs wurden in enger Zusammenarbeit mit Dr. A. Tiroke, Klinik für Kardiologie, UK S-H, Campus Kiel, Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey, durchgeführt. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Herzrhythmusstörungen in der Anamnese, Medikamenteneinnahme sowie Auffälligkeiten in der EKG- Untersuchung führten zum Ausschluss des Probanden.

2.4 Testbatterie

Um das autonome Nervensystem quantitativ untersuchen zu können, kann man sich einer Vielzahl nicht invasiver klinischer Tests bedienen [Hilz u. Dütsch, 2005; Wasner, 2002]. Hierbei spiegeln sie niemals nur einen der beiden Äste des autonomen Nervensystems wider. Nach enger Beratung mit Prof. Baron, Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, sind das Valsalvamanöver und das metronomische Atmen geeignet, die parasympathische Aktivität zu untersuchen. Um den sympathischen Ast des autonomen Nervensystems nicht-invasiv zu beurteilen, bedient man sich der Kipptischuntersuchung sowie der CO₂- Rückatmung.

Folgende Tests wurden angewandt:

2.4.1 Parasympathische Tests

2.4.1.1 Valsalvamanöver

Der Proband hält für 20 sec einen expiratorischen Druck von 40 mmHg aufrecht, indem er in ein spezielles Mundstück bläst. Hierbei erhöht sich der intrathorakale Druck, so dass der venöse Rückfluss zum Herzen abnimmt. Es kommt zur konsekutiven Abnahme der Herzfrequenz durch eine Abnahme der sympathischen und eine Steigerung der parasympathischen Aktivität, vermittelt durch den Baroreflexbogen. Im Anschluss erfolgt normales Atmen für 40 sec. Nach 5 Durchläufen liegt eine ausreichende Datenmenge zur Auswertung vor.

2.4.1.2 Metronomisches Atmen

Hierbei atmet der Proband konstant mit 6 Atemzügen/ min. Dies führt zu einer maximalen Aktivierung des Parasympathikus.

2.4.2 Sympathische Tests

2.4.2.1 Kipptischversuch

Der Proband wird für 10 Minuten in eine horizontale ruhende Lage gebracht. Anschließend wird der Tisch in einen Winkel von 70° gekippt. Die passive Lageveränderung führt zu einer Aktivierung des Sympathikus.

2.4.2.2 CO₂- Rückatmung

Für diesen Test wird ein Anästhesiekreissystem mit Spirometrie sowie in- und expiratorischer Atemgasanalyse eingesetzt. Der Proband atmet über ein Mundstück zuerst für 5 Minuten 21% O₂ ein. Durch hohen Frischgasfluss (6-8 l) werden In- und Expiration im Sinne eines sog. halb-offenen Systems getrennt. Atemfrequenz und Atemzugvolumen können vom Probanden frei gewählt werden. Ziel ist eine Normokapnie, definiert als endexpiratorisches CO₂ zwischen 35 und 40 mmHg. Die Normokapnie ist mit einer niedrigen sympathischen Aktivität assoziiert. Im Anschluss wird der Frischgasfluss auf 3 l gesenkt und der CO₂ absorbierende Atemkalk entfernt. Dadurch entsteht ein sog. halb- geschlossenes System mit CO₂-Rückatmung. Die daraus resultierende Hyperkapnie, Ziel 45- 50 mmHg CO₂, führt zu einer Aktivierung des Sympathikus. Nach 5 Minuten atmet der Proband solange mit

hohem Frischgasfluss bis Normokapnie erreicht ist. Zu jedem Zeitpunkt bestand die Möglichkeit, den Versuch abubrechen.

2.5 Praktische Durchführung

Zum EKG- Monitoring wurde der „Task Force Monitor“ der Firma CNSystems eingesetzt (CNSystems Medizinprodukte, Graz, Österreich), der gleichzeitig die Daten für die anschließende Analyse der autonomen Regulation erfasst. Das Gerät ist als Medizinprodukt zugelassen und erfüllt die Auflagen des europäischen medizintechnischen Gesetzes 93/42/EEC, Konformitätserklärung Nr. TÜV-A-MT-1/99/KO63, Gruppe IIa. Es besitzt eine enorm hohe Abtastrate von 1000 Hz. Außerdem besteht die Möglichkeit, alle Rohdaten zu speichern und zu jedem beliebigen Zeitpunkt zu extrahieren.

Auf einen peripheren venösen Zugang konnte auf Grund des sehr niedrigen Risikos der Untersuchungen verzichtet werden.

Die Untersuchungen setzten sich aus vier Versuchen zusammen. Die einzelnen Schritte sind im Flussdiagramm 1 dargestellt. Jeder Versuch bestand aus drei Zyklen à 5 Minuten und je 5 Minuten Erholung. Bei der Kipptischuntersuchung wurden 10 Minuten Erholung angesetzt, um sicherzustellen, dass die autonome Regulation wieder ausgeglichen war. Die einzelnen Versuche wurden durch 5- minütige Ruhephasen getrennt. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug etwa 150 Minuten.

Nach Abschluss der Untersuchungen wurde jedem Probanden eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro überwiesen, was durch die Fördergelder der DFG ermöglicht wurde. Verwaltet wurde das Geld durch das Institut für Experimentelle und Angewandte Physik der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel.

Flussdiagramm 1: Versuchsablauf und Zeiten

<u>Schritte</u>	<u>Versuch</u>	<u>Intervalle</u>	<u>Zeitdauer</u>
Schritt 1	Etablierung des Monitorings		5 Minuten
Schritt 2	Ruhephase		5 Minuten
Schritt 3	Baseline		5 Minuten
Schritt 4 4.1 Valsalva 4.2 Ruhe 4.3 Valsalva 4.4 Ruhe 4.5 Valsalva	Versuch 1: Valsalva Presse: 20 sec, Ruhe: 40 sec (5 Wdh.)	5 min 5 min 5 min 5 min 5 min	25 Minuten
Schritt 5	Ruhephase		5 Minuten
Schritt 6 6.1 Metro. Atmen 6.2 Ruhe 6.3 Metro. Atmen 6.4 Ruhe 6.5 Metro. Atmen	Versuch 2: Metronomisches Atmen	5 min 5 min 5 min 5 min 5 min	25 Minuten
Schritt 7	Ruhephase		5 Minuten
Schritt 8 8.1 Hyperkapnie 8.2 Ruhe	Versuch 3: CO ₂ - Rückatmung	5 min 5 min	

8.3 Hyperkapnie		5 min	25 Minuten
8.4 Ruhe		5 min	
8.5 Hyperkapnie		5 min	
Schritt 9	Ruhephase		10 Minuten
Schritt 10	Versuch 4: Kipptisch		35 min
10.1 Kippen		5 min	
10.2 Ruhe		10 min	
10.3 Kippen		5 min	
10.4 Ruhe		10 min	
10.5 Kippen		5 min	
Schritt 11	Ruhephase		5 min
Zeitdauer gesamt: 150 min			

Flussdiagramm 1: Versuchsablauf und Zeiten. Die Versuche sind in ihrer durchgeführten Reihenfolge dargestellt. Nähere Versuchsbeschreibung siehe Text.

Die EKG- Daten wurden vom Task Force Monitor kontinuierlich erfasst und gespeichert. Aus jedem Untersuchungsintervall wurde mit Hilfe des entwickelten Programms eine HRV- Analyse berechnet. Veränderungen der autonomen Regulation wurden einzelnen Parametern der HRV zugeordnet und mit den zu erwartenden Reaktionen verglichen.

2.6 Abbruchkriterien

Traten durch die beschriebenen Tests Herz- Kreislaufstörungen , wie ein systolischer Blutdruck unter 80 mmHg, eine Herzfrequenz unter 50 Schläge pro Minute, Schwindel, Übelkeit oder Vigilanzstörungen auf, wurden die Untersuchungen abgebrochen. Wenn ein Proband während der Tests weitere Untersuchungen ablehnte, wurden diese nicht durchgeführt.

2.7 Die HRV- Methode

Ziel des Projektes war es, ein robustes Werkzeug zur Analyse der HRV für den klinischen Gebrauch zu entwickeln und klinisch zu validieren, wobei die Arbeitsgruppe von PD Dr. Dietmar Block vom Institut für Experimentelle und Angewandte Physik der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel für die Entwicklung der Software verantwortlich zeichnete.

2.7.1 Die Software

Als ein wesentliches Element wurde bei der Softwareentwicklung auf eine leichte Bedienbarkeit und einen transparenten Programmfluss geachtet, welche für medizinisches Fachpersonal eine Benutzung ermöglichen, ohne dass Kenntnisse der zugrunde liegenden mathematischen Verfahren erforderlich sind. Das Programm zur HRV- Analyse setzt sich aus 5 Komponenten zusammen wie in Abbildung 1 nachvollziehbar ist. Sie zeigt die Analyseschritte bei der Bestimmung der HRV. Die ersten drei Module dienen dem Datenimport und der EKG- Erkennung. Die Parametrisierung nutzt die Information von zwei EKG- Ableitungen, um bei der Spektralanalyse auf präzise RR- Intervalle zurückzugreifen.

Im Folgenden sollen die wesentlichen Merkmale erläutert werden, die zu einer Verbesserung der Analyse von Kurzzeit- EKGs führen. Zum Programmstart zeichnet sich das Programm durch einen flexiblen Importfilter für EKG- Daten aus. Als Grundstein für eine HRV- Analyse auf Basis des Routine- EKGs können nicht nur Daten von speziellen HRV- Monitoren wie Task Force und Holter verarbeitet werden,

sondern auch die von klinischen Monitoren. Auf diesem Wege kann auch eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen hergestellt werden.

Abbildung 1: Die 5 Komponenten des HRV- Analyse- Programmes

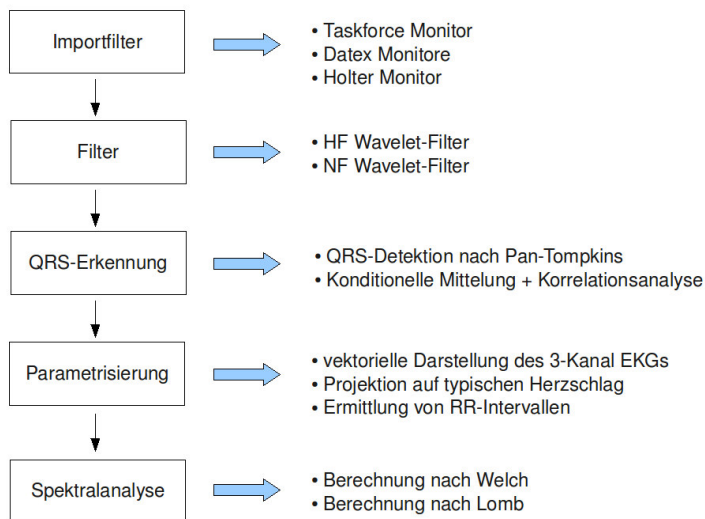


Abbildung 1: Die 5 Komponenten des HRV- Analyse-Programmes. Das Programm besteht aus 5 Modulen. Die ersten drei Module dienen dem Datenimport und der EKG- Erkennung. Die Parametrisierung benutzt die Information von zwei EKG- Ableitungen, um bei der Spektralanalyse auf präzise RR- Intervalldaten zurückgreifen zu können.

2.7.1.1 Filter

Um eine EKG- Auswertung vornehmen zu können, stellte sich heraus, dass ein leistungsfähiger Filter zur Rauschunterdrückung benötigt wurde. Um das eigentliche EKG- Signal dabei nicht zu unterdrücken, programmierte und implementierte die Arbeitsgruppe von PD Dr. Dietmar Block den von Dr. Antoun Khawaja (Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Olaf Dössel, Universität Karlsruhe) entwickelten Waveletfilter. Eine weitere wichtige Neuerung zu anderen HRV- Programmen ist die Verwendung von zwei Ableitungen. Hiermit verbessert sich die Artefakterkennung im EKG deutlich. Dies ist wichtig, da in den kurzen EKG- Zeitintervallen Messartefakte einen starken Einfluss auf die HRV- Analyse haben. Zum einen können sie durch Mittelung nicht eliminiert werden, zum anderen treten sie gerade in der perioperativen Phase, in der die Analyse geschehen soll, z. B. durch Behandlung des Patienten, häufig auf. Somit kann eine wesentliche Fehlerquelle bei der Spektralanalyse ausgeschlossen werden. Der Vorteil bei der Verwendung zweier Ableitungen ergibt sich jedoch erst in der

Kombination mit einer konditionellen Mittelung und einer Korrelationsanalyse, worauf in Abschnitt 2.7.1.2 eingegangen werden soll.

2.7.1.2 QRS- Komplex- Erkennung und Parametrisierung

Aus den EKG- Daten wird ein typischer Herzschlag (QRS- Komplex) ermittelt. Auf diesen Musterherzschlag wird jeder einzelne QRS- Komplex abgebildet und die korrelierenden Punkte in einen Zusammenhang gestellt. So kann man nicht nur die R- Zacke in jedem Schlag identifizieren, sondern auch den gesamten QRS- Komplex parametrisieren. Neben dem RR- Intervall kann eine Vielzahl anderer Intervalle (z. B. QQ und SS) bestimmt und spektral analysiert werden. Vorteil ist, dass kleine Fehler, die in der Intervallbestimmung unvermeidbar sind, durch Mittelung minimiert werden und die resultierenden Spektren von höherer Qualität sind. Bei der Langzeit- HRV wird dieser Mittelungsprozess durch die hohe Anzahl der QRS- Komplexe, also durch ein zeitliches Mittel realisiert, was bei der Kurzzeit- HRV nicht gegeben ist und bisher wegen der geringen Datenquantität der Grund für eine geringe Spezifität war. Ein weiterer Vorteil der Parametrisierung ist es, dass auch EKG- Daten mit einer Samplefrequenz von 300 Hz (normaler EKG- Monitor) statt 1000 Hz (Task-Force Empfehlung für HRV- Analysen) ohne qualitative Verluste aufgenommen und ausgewertet werden können.

Um das Prinzip der Parametrisierung anschaulich zu machen, sind nachfolgend zwei Screenshots des Benutzerinterfaces zur QRS- Detektion abgebildet. In Abbildung 2 sind die beiden EKG- Ableitungen dargestellt, die durch die Waveletfilter rauschbefreit sind. Zur Erkennung der QRS- Komplexe besteht die Möglichkeit, ein Triggerkriterium oder den Pan- Tompkin Algorithmus zu wählen. Bedient sich der Benutzer des Triggerkriteriums, werden die Positionen der R- Zacken über das gesetzte Schwellenwertkriterium ermittelt. Im Gegensatz hierzu benutzt der Pan- Tompkin Algorithmus statt einer Triggerschwelle das Integral über das Quadrat der ersten Ableitung des Datensatzes und ermittelt mit Hilfe der Sprünge in dieser Funktion die Position der R- Zacke. Die detektierten QRS- Komplexe sind durch schwarze Punkte markiert.

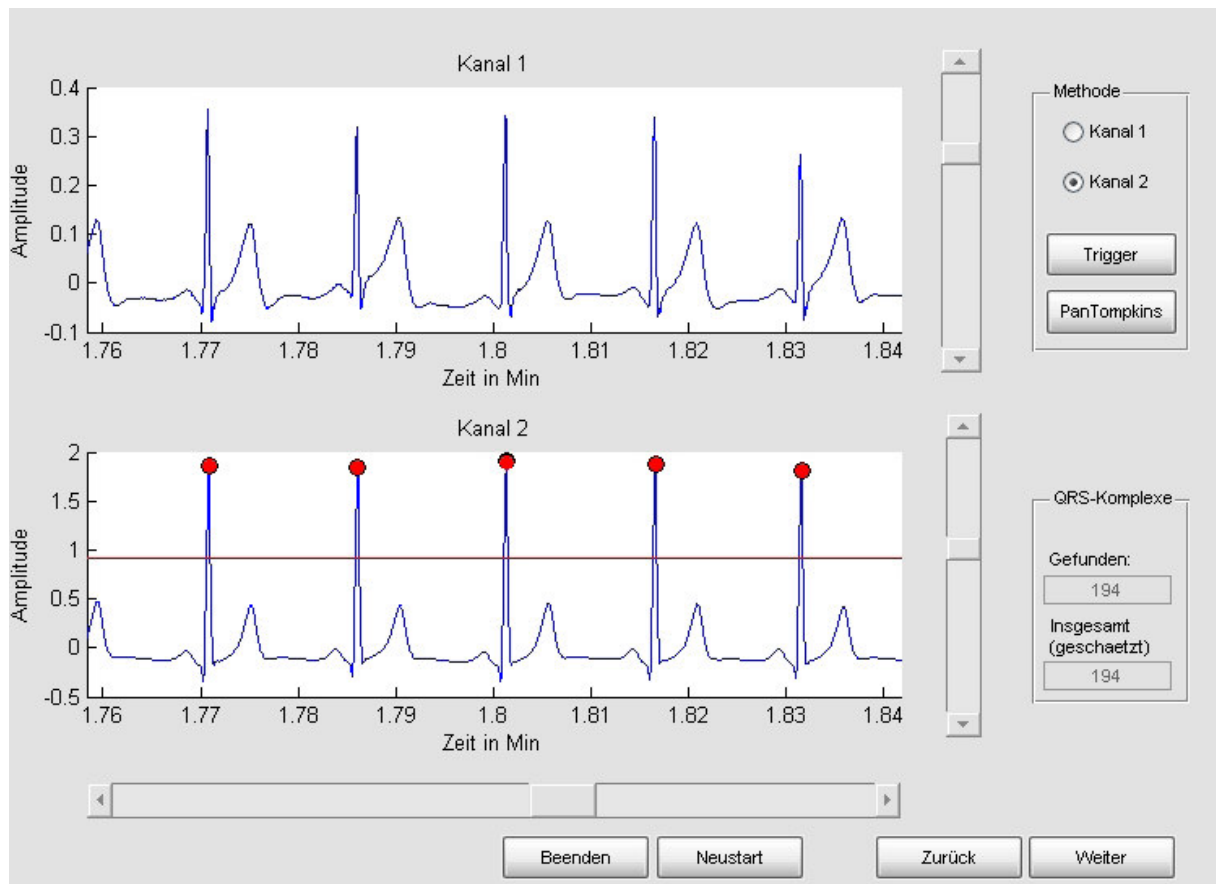
Abbildung 2: QRS- Detektion

Abbildung 2: QRS- Detektion. Zur QRS- Detektion wählt der Benutzer zwischen dem sog. Trigger- Kriterium oder dem Pan-Tompkin Algorithmus, nähere Erklärung siehe Text.

Anschließend wird der Mittelwert aller gefundenen QRS- Komplexe gebildet und dieser dann in einer Korrelationsanalyse mit dem gesamten EKG verglichen. Die koinzidenten Positionen sehr hoher Korrelation in beiden Ableitungen werden dann als neue QRS- Komplexe identifiziert und durch rote Punkte markiert. Hierbei werden auf sehr effiziente Art und Weise Artefakte und Störsignale eliminiert. Abbildung 3 zeigt nun das gemittelte Signal dieser QRS- Komplexe (linke Seite).

Abbildung 3: Parametrisierung

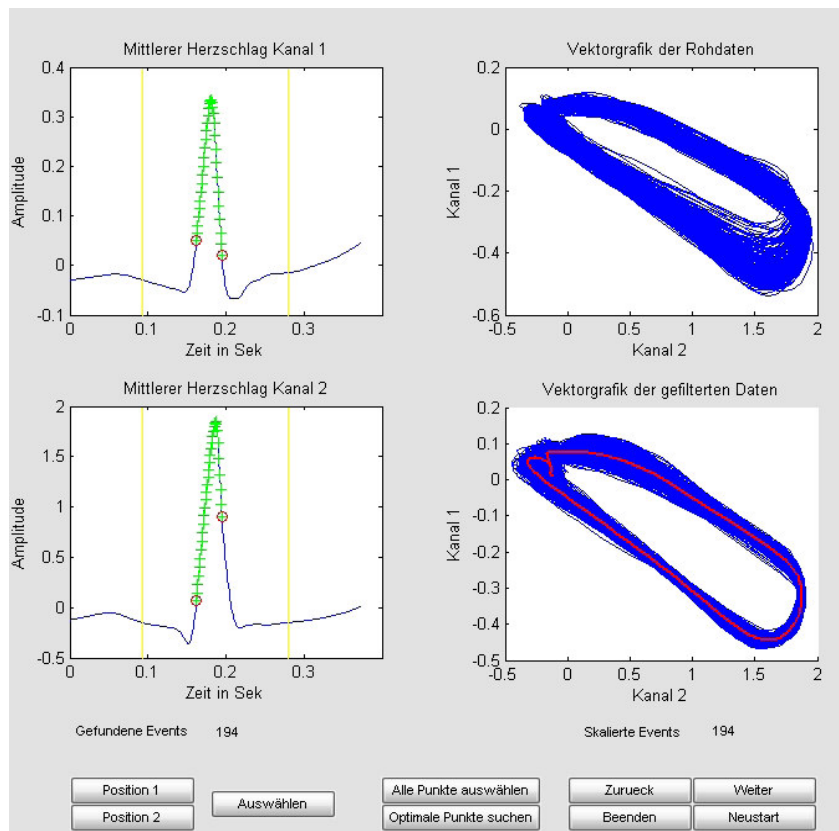


Abbildung 3: Parametrisierung. Rechts werden die gemittelten QRS- Komplexe beider Ableitungen dargestellt, wobei die grünen Kreuze diejenigen Punkte markieren, die durch die Parametrisierung auf jeden einzelnen QRS- Komplex des aufgezeichneten EKGs abgebildet werden. Auf der linken Bildseite ist die vektorielle Darstellung des QRS- Komplexes abgebildet, wobei die rote Kurve den gemittelten QRS- Komplex anzeigt.

Die vektorielle Darstellung (Kanal 1 auf der Ordinate und Kanal 2 auf der Abzisse) findet sich auf der rechten Seite, wobei jede einzelne blaue Kurve einem QRS- Komplex entspricht. Als Referenz sind die Mittelwerte rot eingezeichnet. Die Parametrisierung erfolgt dann durch Projektion der einzelnen blauen Kurven auf den Mittelwert, wobei der parametrisierte Bereich zusätzlich durch den Benutzer gewählt und durch Kreuze gekennzeichnet werden kann.

2.7.2.3 Spektralanalyse

Eine weitere wichtige Neuerung gegenüber anderen Programmen zur HRV- Analyse ist das Verfahren von Lomb. Im Gegensatz zu klassischen Fourier- Methoden (z. B. FFT nach Welch) ist dieses Verfahren geeignet, um nicht äquidistante Datensätze

spektral zu analysieren, wie dies bei HRV- Daten der Fall ist. Die Leistungsfähigkeit dieser Methode ist in Abbildung 4 und 5 nachweisbar. Abbildung 4 zeigt den spektralen Leistungsverlauf während aufeinanderfolgender Valsalvamanöver. Bereiche hoher (niedriger) spektraler Leistung erscheinen rot (blau). Abbildung 5 zeigt den spektralen Leistungsverlauf bei metronomischer Atmung mit einer Frequenz von 0,1 Hz. Bereiche hoher (niedriger) spektraler Leistung erscheinen rot (blau).

Abbildung 4: Spektraler Leistungsverlauf beim Valsalvamanöver

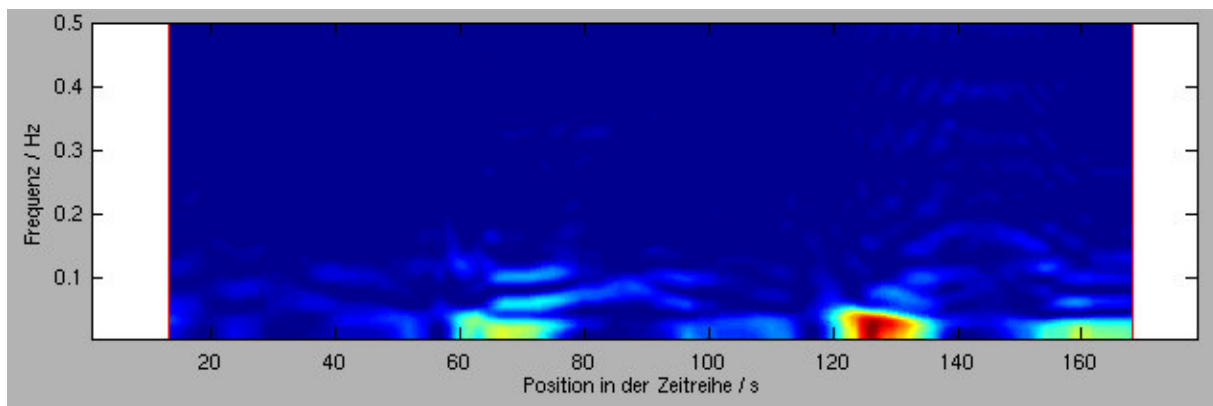


Abbildung 4: Spektraler Verlauf beim Valsalvamanöver. Deutlich zu erkennen sind die Änderungen im Leistungsspektrum nach 60 und 120 sec. Zu diesen Zeitpunkten führt der Proband den Pressversuch aus.

Abbildung 5: Spektraler Leistungsverlauf beim metronomischen Atmen

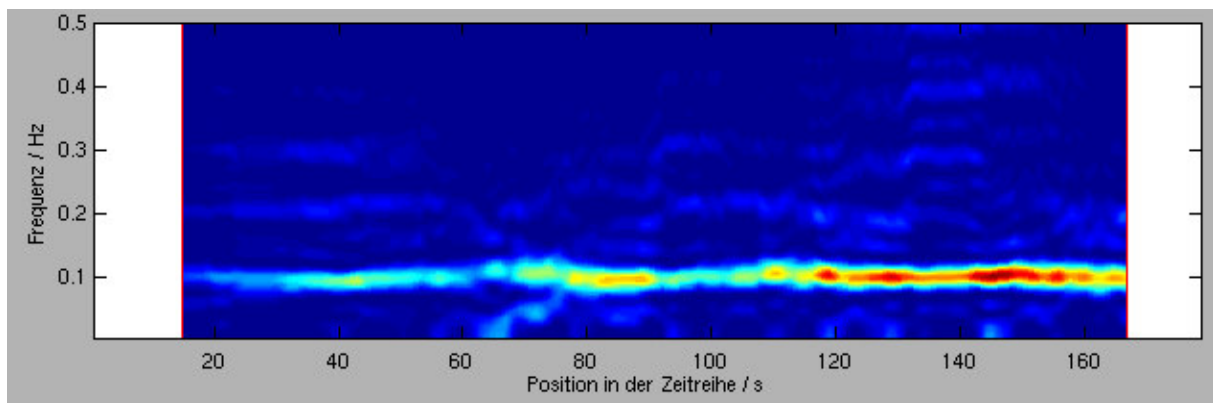


Abbildung 5: Spektraler Leistungsverlauf beim metronomischen Atmen. Bereiche hoher (niedriger) spektraler Leistung sind rot (blau) dargestellt.

2.8 Statistische Methoden

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm PRISM 5.0 (GraphPad Software, San Diego, Californien, USA) vorgenommen. Mittels Kolmogorow-Smirnow- Test wurden zunächst alle Daten auf Normalverteilung hin untersucht. Die nicht-parametrischen HRV- Daten wurden mittels Mann- Whithney- U- Test verglichen. Diese Ergebnisse wurden als Median, 25. und 75. Perzentile dargestellt. Außerdem sind Minimal- und Maximalwerte des gesamten Ergebnisbereiches angegeben. Als statistisch signifikant galt ein p- Wert $< 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Für die Studie wurden insgesamt 61 gesunde Probanden im Alter von 22 bis 31 Jahren untersucht. Von diesen waren 39 weiblich und 22 männlich. Durch eine körperliche Voruntersuchung, ein Anamnesegespräch und ein 24h- EKG konnten eine Medikamenteneinnahme, kardiovaskuläre Vorerkrankungen sowie Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen werden.

3.2 HRV- Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der 4 Versuche in ihrer durchgeführten Reihenfolge dargestellt. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 1- 4 nochmals zusammengefasst.

3.2.1 Valsalvamanöver

Das Valsalvamanöver entspricht einer Aktivierung des Parasympathikus, dass heißt in der HRV-Analyse würde man einen Anstieg der TP und der HF erwarten. Die Abbildungen 1 a-f demonstrieren die Ergebnisse der HRV- Analyse der TP, VLF, LF, HF sowie der relativen LF (LF/TP [%]) und der relativen HF (HF/TP [%]). Auf der Abszisse findet sich der Versuchsablauf mit seinen 5- minütigen Messintervallen wieder, die Ordinate zeigt das Leistungsspektrum des jeweils gemessenen Parameters in ms^2 .

Abbildung 1a zeigt jeweils signifikante Unterschiede in der TP zwischen Pause und Valsalvaversuch. Die TP steigt mit jedem der drei Pressmanöver signifikant an und sinkt in der Ruhephase ebenfalls signifikant ab.

Abbildung 1b spiegelt das Leistungsspektrum der VLF wider. Auch hier ist bei jedem der drei Valsalvaversuche ein signifikanter Anstieg der Leistung gegenüber den Ruhephasen zu verzeichnen, zu denen die Leistung wiederum signifikant abfällt.

Auf Abbildung 1c findet sich die Darstellung der LF. Auch dieser Parameter steigt signifikant in allen drei Messversuchen gegenüber der vorherigen Baselinemessung an und sinkt nach Beendigung des Pressvorganges.

Die HF ist in Abbildung 1d dargestellt. Hier zeigt sich ein signifikanter Abfall des Leistungsspektrums allein nach Valsalvaversuch 1 sowie ein signifikanter Anstieg der HF beim dritten Manöver gegenüber der vorherigen Ruhephase. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass sich die Größe der VLF in jedem Versuchsdurchgang sehr viel stärker ändert als die der LF und HF.

Abbildung 1e stellt die relative LF im Verlauf der Messungen dar. Hier lassen sich ein signifikanter Abfall der relativen LF bei den Valsalvaversuchen sowie ein signifikanter Anstieg zu den Ruhephasen verzeichnen.

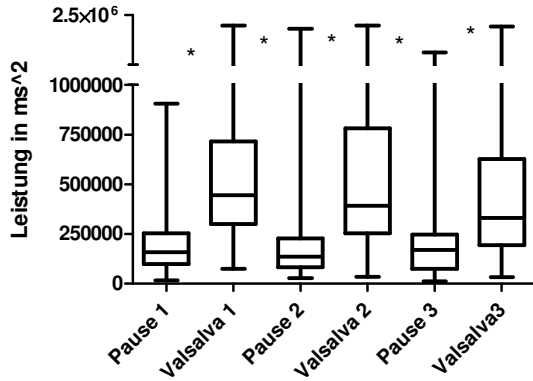
Ebenso verhält sich die relative HF dargestellt in Abbildung 1f. Diese fällt mit den Pressversuchen signifikant ab und steigt signifikant mit Übergang in die Ruhephase.

Auffällig ist hierbei, dass sowohl die relative LF als auch die relative HF eine entgegengesetzte Entwicklung zu den Absolutwerten zeigen. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse noch einmal zusammengefasst. Hier zeigt sich auch, dass die umgekehrte Entwicklung der Relativwerte zu den Absolutwerten auf den enormen Anstieg der VLF zurückzuführen ist.

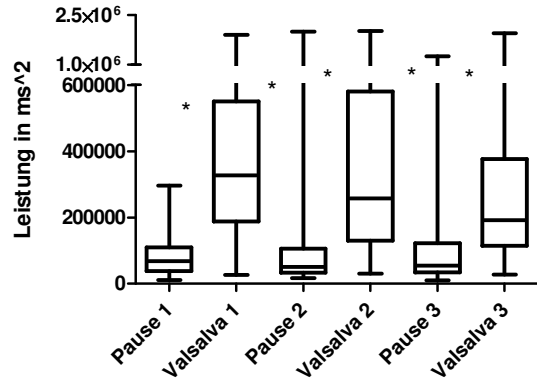
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wir wie erwartet bei einem parasympathisch aktivierenden Versuch, zwar einen Anstieg der TP verzeichnen, dieser aber auf den Anstieg des Langzeitparameters VLF zurückzuführen ist. Entgegen unseren Erwartungen sinkt die relative HF bei jedem Pressversuch signifikant ab, was keineswegs einer parasympathischen Aktivierung entspricht. Zwar lässt sich ein Abfall der relativen LF verzeichnen, jedoch müssen die Ergebnisse des Valsalvamanövers insgesamt als unbefriedigend gewertet werden.

Abbildung 1: Valsalvamanöver

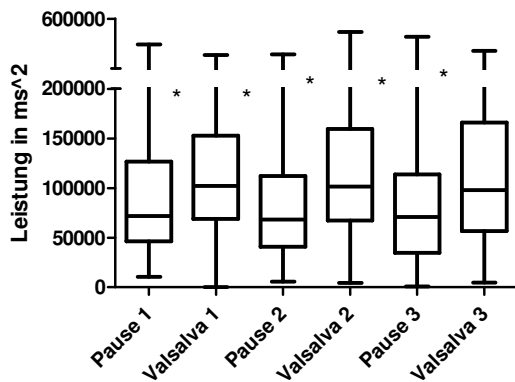
a) Total Power



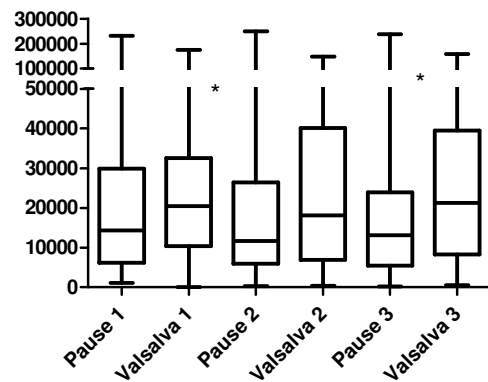
b) Very Low Frequency



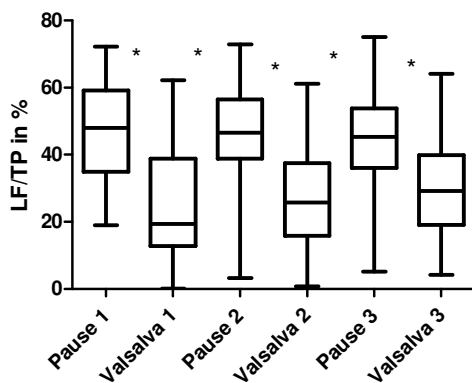
c) Low Frequency



d) High Frequency



e) relative Low Frequency



f) relative High Frequency

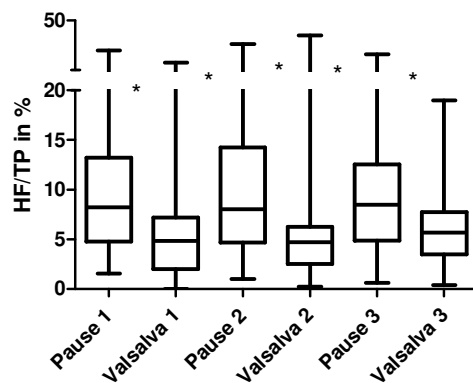


Abbildung 1 a- f: HRV- Analyse des Valsalvamanövers für die TP, VLF, LF, HF sowie für die rel. LF und die rel. HF. Die Abzisse zeigt die 5- minütigen Messintervalle, die Ordinate gibt das Leistungsspektrum des gemessenen Parameters in ms^2 an. Dargestellt sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Signifikante Anstiege und Abfälle des Leistungsspektrums sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 1: Ergebnisse des Valsalvamanövers

Valsalvaversuch	TP in ms ²	VLF in ms ²	LF in ms ²	HF in ms ²	Rel. VLF (VLF/TP%)	Rel. LF (LF/TP%)	Rel. HF (HF/TP%)
Pause 1	158300	67666	71812	14320	42,63	47,99	8,219
Valsalva 1	443989	327647	102078	20438	73,38	19,34	4,834
Pause 2	136018	50376	68232	11658	41,42	46,56	8,025
Valsalva 2	391564	257092	101449	18105	69,27	25,68	4,698
Pause 3	169635	54162	70673	13153	45,29	45,34	8,452
Valsalva 3	331309	191186	97897	21230	63,90	29,14	5,671

Tabelle 1: Ergebnisse des Valsalvamanövers. Die Zahlenwerte entsprechen dem Median der Ergebnisse der einzelnen Messintervalle. Statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$) zum Messwert der vorangegangenen Untersuchungsphase sind farbig hervorgehoben und mit einem Pfeil und Stern (\downarrow^* / \uparrow^*) gekennzeichnet. Die umgekehrte Entwicklung der Relativwerte zu den Absolutwerten erklärt sich aus den enormen Änderungen des Langzeitparameters VLF.

3.2.2 Metronomisches Atmen

Das metronomische Atmen ist ein Versuch, der den parasymphatischen Ast des autonomen Nervensystems aktiviert. Dementsprechend würden wir in der HRV-Analyse einen Anstieg der TP sowie der HF erwarten. Die folgenden Abbildungen 2 a- f zeigen den Verlauf der TP, VLF, LF, HF, der relativen LF und der relativen HF in Ruhe und beim metronomischen Atmen. Auch hier spiegelt sich auf der Abzisse der Versuchsablauf mit seinen sechs 5-minütigen Messintervallen wider. Die Ordinate zeigt die gemessene Leistung des jeweils untersuchten Parameters an.

Abbildung 2a stellt die TP dar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen Werten finden sich beim metronomischen Atmen 1 und der darauffolgenden Pause 2, wo ein Abfall der TP zu verzeichnen ist sowie zwischen Pause 2 und dem metronomischen Atmen 2. Außerdem findet sich ein signifikanter Anstieg im letzten Zyklus zwischen Pause 3 und dem metronomischen Atmen 3.

Die VLF wird in Abbildung 2b dargestellt. Hierbei lässt sich bei jedem der drei Atmungsversuche ein signifikanter Abfall der VLF gegenüber der vorherigen Ruhephase verzeichnen. Nach den jeweiligen Versuchen kommt es wieder zu einem signifikanten Anstieg der VLF.

Abbildung 2c zeigt die Entwicklung der LF während der Versuche. Diese steigt signifikant mit Beginn der metronomischen Atmung an und fällt mit Beginn der Ruhepause signifikant in allen drei Wiederholungen.

Die HF in Abbildung 2d zeigt einen signifikanten Anstieg beim ersten und dritten Atmungsversuch gegenüber der vorherigen Pause sowie einen signifikanten Abfall der Leistung nach dem ersten metronomischen Atmen.

Auf Abbildung 2e ist die relative LF dargestellt. Hier sieht man einen signifikanten Anstieg des prozentualen Anteils der LF an der TP mit Beginn der Aktivität und einen signifikanten Abfall zu den Ruhephasen.

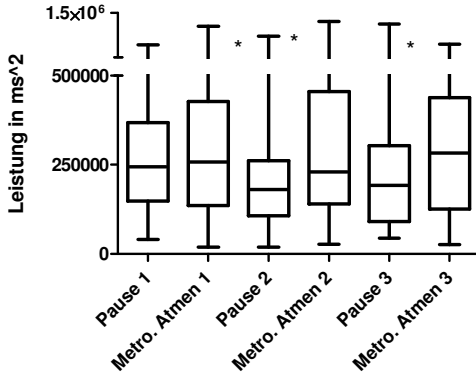
Abbildung 2f, die die relative HF beschreibt, stellt einen signifikanten Anstieg des prozentualen Anteils allein beim ersten Atmungsversuch sowie einen Abfall nach seiner Beendigung dar. Alle anderen Veränderungen sind ohne statistische Relevanz.

Im Gegensatz zum Valsalvaversuch zeigen Absolut- und Relativwerte die gleiche Entwicklung.

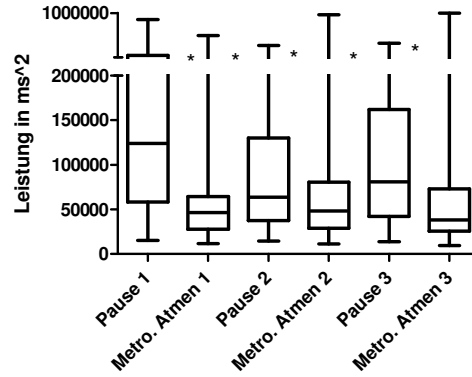
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir wie erwartet einen Anstieg der TP verzeichnen können, der jedoch nicht in allen Versuchsdurchgängen ein signifikantes Ergebnis zeigt. Die HF steigt erwartungsgemäß an, jedoch sind die Ergebnisse auch hier nicht in jedem Durchgang signifikant. Die Entwicklung der LF, die mit jedem Versuch in ihrer Größe sehr viel stärker ansteigt als die HF, stimmt nicht mit unseren Erwartungen überein, so dass das Versuchsergebnis auch hier unbefriedigend ist. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse noch einmal zusammen.

Abbildung 2: Metronomisches Atmen

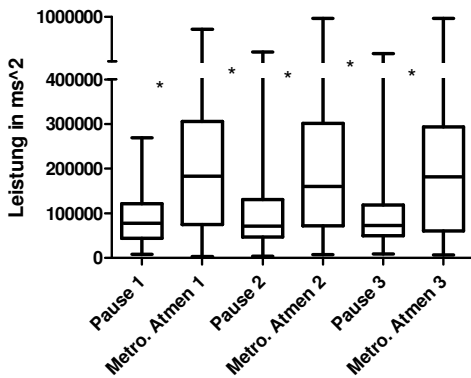
a) Total Power



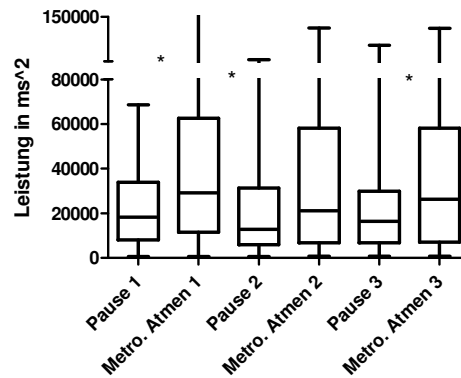
b) Very Low Frequency



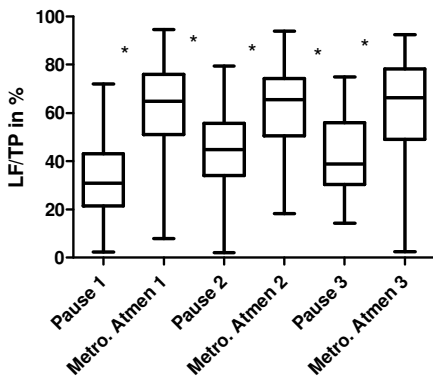
c) Low Frequency



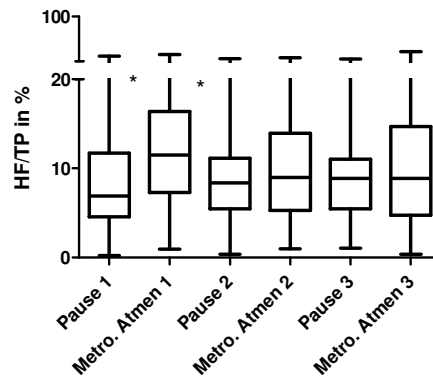
d) High Frequency



e) relative Low Frequency



f) relative High Frequency



Abbildungen 2 a- f: HRV- Analyse des metronomischen Atmens für die TP, VLF, LF, HF sowie für die rel. LF und die rel. HF. Die Abzisse zeigt die 5- minütigen Messintervalle, die Ordinate gibt das Leistungsspektrum des gemessenen Parameters in ms^2 an. Dargestellt sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Signifikante Anstiege und Abfälle des Leistungsspektrums sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 2: Ergebnisse des metronomischen Atmens

Metronomisches Atmen	TP in ms ²	VLF in ms ²	LF in ms ²	HF in ms ²	Rel. VLF (VLF/TP%)	Rel. LF (LF/TP%)	Rel. HF (HF/TP%)
Pause 1	244788 ↑	124081 ↓*	77922 ↑*	18189 ↑*	58,95 ↓*	30,87 ↑*	6,898 ↑*
Metro. Atmen 1	258234 ↓*	46183 ↑*	183757 ↓*	29209 ↓*	20,06 ↑*	64,90 ↓*	11,50 ↓*
Pause 2	181036 ↑*	63564 ↓*	71177 ↑*	12745 ↑	44,91 ↓*	44,85 ↑*	8,400 ↑
Metro. Atmen 2	230173 ↓	47988 ↑*	160351 ↓*	21110 ↓	21,84 ↑*	65,58 ↓*	8,981 ↓
Pause 3	192364 ↑*	80749 ↓*	72527 ↑*	16324 ↑*	50,57 ↓*	38,88 ↑*	8,907 ↓
Metro. Atmen 3	283057	37982	181523	26225	20,68	66,39	8,882

Tabelle 2: Ergebnisse des metronomischen Atmens. Die Zahlenwerte entsprechen dem Median der Ergebnisse der einzelnen Messintervalle. Statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$) zum Messwert der vorangegangenen Untersuchungsphase sind farbig hervorgehoben und mit einem Pfeil und Stern (↓*/↑*) gekennzeichnet. Weitere Erläuterungen im Text.

3.2.3 Hyperkapnie

Eine Hyperkapnie wirkt sich sympathisch aktivierend auf das autonome Nervensystem aus. Dementsprechend würde man einen Abfall der TP und der HF sowie einen Anstieg der LF erwarten. Die folgenden Abbildungen 3a- f stellen die Ergebnisse der HRV- Analyse des Hyperkapnieversuches dar. Auf der Abzisse findet sich auch hier der Versuchsablauf mit seinen 5- minütigen Messintervallen, wobei sich Ruhepausen (Normokapnie) und die Hyperkapnie abwechseln. Auf der Ordinate ist die Höhe der Leistung des untersuchten Parameters, nämlich der TP, VLF, LF, HF und der relativen LF oder HF, dargestellt.

Abbildung 3a zeigt die TP. Trotz der unterschiedlichen Messbedingungen lassen sich keine statistisch relevanten Unterschiede in der Entwicklung der TP aufzeigen.

Auch in Abbildung 3b zeigen sich keine relevanten Veränderungen der VLF.

Abbildung 3c stellt die LF dar. Hier steigt die LF signifikant mit Beginn der ersten hyperkapnischen Phase und fällt konträr dazu ebenfalls signifikant mit Beginn der zweiten hyperkapnischen Atmung.

Auch in Abbildung 3d zeigt sich kein einheitliches Verhalten des gemessenen Parameters -hier der HF- und somit kein statistisch relevantes Ergebnis.

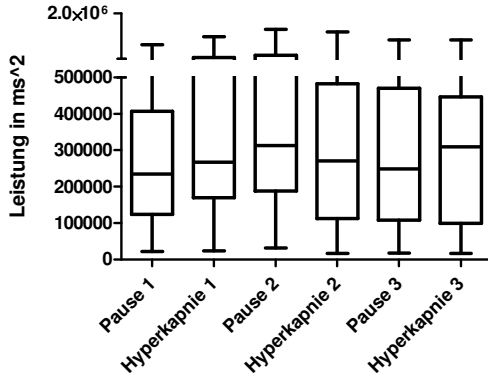
Abbildung 3e stellt die relative LF dar. Hier zeigt sich ein signifikanter Abfall der LF mit Beginn der Hyperkapnie 2, alle weiteren Messintervalle zeigen keine relevanten Änderungen.

Auch Abbildung 3f, die die relative HF anzeigt, zeigt kein einheitliches Bild in der Entwicklung des dargestellten Parameters. Der Anteil der HF an der TP steigt mit Beginn des zweiten Hyperkapnieversuches signifikant an, sinkt mit Beginn der Ruhephase, um dann mit dem dritten Hyperkapnieversuch wieder signifikant anzusteigen. Auch hier liefern alle anderen Messungen keine statistisch relevanten Ergebnisse.

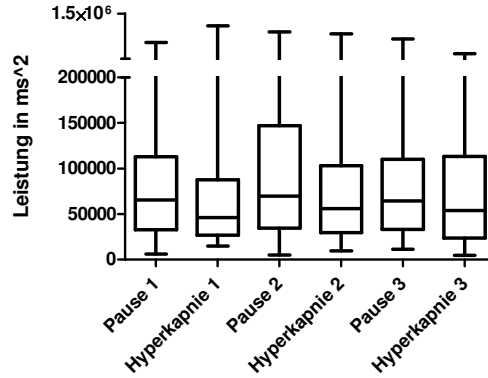
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieser Versuch kein einheitliches und befriedigendes Ergebnis zeigt. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Abbildung 3: Hyperkapnie

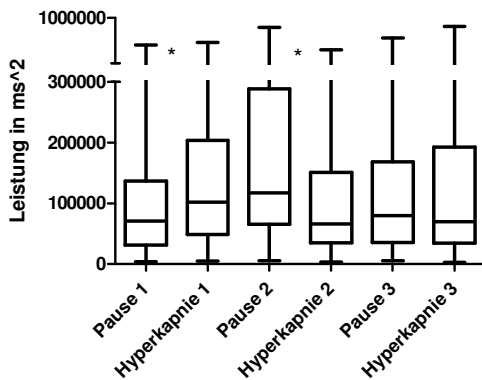
a) Total Power



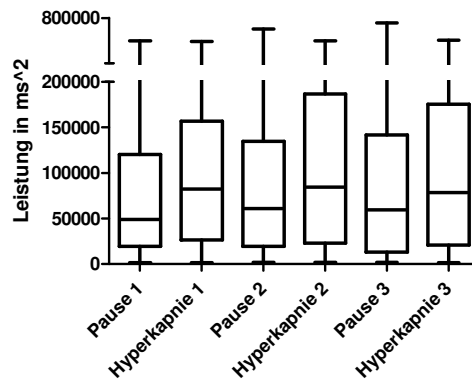
b) Very Low Frequency



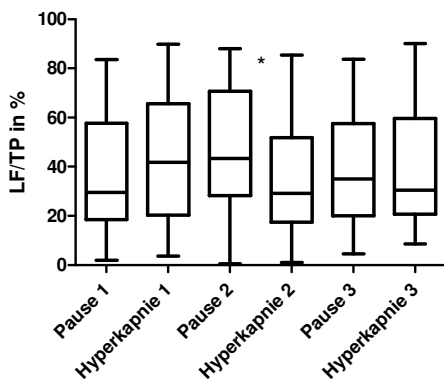
c) Low Frequency



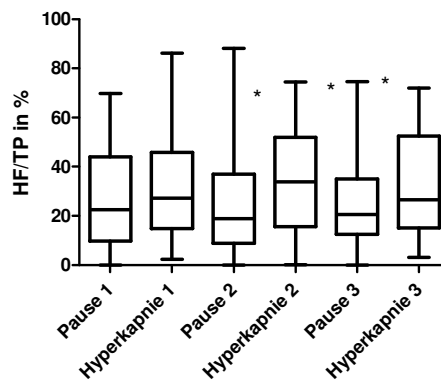
d) High Frequency



e) relative Low Frequency



f) relative High Frequency



Abbildungen 3 a-f: HRV- Analyse der Hyperkapnie für die TP, VLF, LF, HF sowie die rel. LF und die rel. HF. Dargestellt sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Die Abzisse zeigt die 5- minütigen Messintervalle, die Ordinate gibt das Leistungsspektrum des gemessenen Parameters in ms^2 an. Signifikante Anstiege und Abfälle des Leistungsspektrums sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 3: Ergebnisse des Hyperkapnieversuches

Hyperkapnie	TP in ms ²	VLF in ms ²	LF in ms ²	HF in ms ²	Rel. VLF (VLF/TP%)	Rel. LF (LF/TP%)	Rel. HF (HF/TP%)
Pause 1	234663	65485	70280	48821	34,18	29,63	22,56
Hyperkapnie 1	267268	46069	101435	82300	18,68	41,87	27,30
Pause 2	312916	69337	116886	60401	30,84	43,32	18,94
Hyperkapnie 2	271122	55888	65702	84391	22,98	29,22	33,88
Pause 3	247846	64492	79695	59504	29,60	34,98	20,64
Hyperkapnie 3	309042	53841	69307	78134	22,00	30,58	26,53

Tabelle 3: Ergebnisse des Hyperkapnieversuches. Die Zahlenwerte entsprechen dem Median der Ergebnisse der einzelnen Messintervalle. Statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$) zum Messwert der vorangegangenen Untersuchungsphase sind farbig hervorgehoben und mit einem Pfeil und Stern (\downarrow^* / \uparrow^*) gekennzeichnet. Weitere Erläuterungen im Text.

3.2.4 Kipptischversuch

Der Kipptischversuch ist ein Versuch, der den sympathischen Ast des autonomen Nervensystems aktiviert. Dementsprechend würden wir einen Abfall der TP und der HF sowie einen Anstieg der LF erwarten. Abbildung 4 a- f demonstriert die Ergebnisse der HRV- Analyse des Kipptischversuches. Auf der Abzisse ist der Versuchsablauf in durchgeführter Reihenfolge dargestellt, wobei die Pausen bei diesem Versuch jeweils 10 Minuten in Anspruch nehmen, um eine verlässliche Wiederherstellung der Ruhestellung des Organismus zu gewährleisten. Auf der Ordinate ist die Höhe des Leistungsspektrums des jeweils untersuchten Parameters TP, VLF, LF, HF, die relative LF oder die relative HF abzulesen.

Abbildung 4a stellt die Entwicklung der TP dar. Diese fällt mit Beginn der Kippstellung signifikant ab. Bei Übergang in die Ruhephase steigt sie wieder signifikant an.

Die VLF wird auf Abbildung 4b gezeigt. Auch hier zeigen sich ein signifikanter Abfall der Leistung mit Beginn des Kippvorganges und ein signifikanter Anstieg derselben bei Übergang in die Waagerechte.

Das Verhalten der LF während des Versuches wird auf Abbildung 4c dargestellt. Auch hier beobachtet man einen signifikanten Abfall der Leistung in gekippter Lage und einen signifikanten Anstieg in waagerechter Position.

Abbildung 4d zeigt die Analyse der HF. Auch diese sinkt signifikant mit Übergang in die gekippte Lage, um mit Beginn der Ruhephase wieder signifikant anzusteigen.

Die Entwicklung des prozentualen Anteils der LF an der TP wird auf Abbildung 4e dargestellt. Hier zeigen sich ein signifikanter Anstieg der relativen LF während des Kippvorganges und ein signifikanter Abfall des Quotienten mit Übergang in die Ruhephase. Eine Ausnahme bildet hier der Übergang nach der ersten Kippung, hier ist keine statistisch relevante Änderung zu verzeichnen. Auffällig ist die entgegengesetzte Entwicklung zu den Absolutwerten.

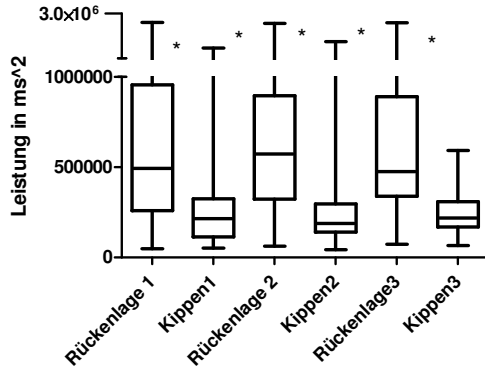
Das Verhalten der relativen HF wird auf Abbildung 4f demonstriert. Hier lässt sich ein signifikanter Abfall des Quotienten während der Kippposition beobachten. Er steigt in der Ruhephase in allen drei Wiederholungen wieder signifikant an.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die TP, die relative LF sowie die relative HF entsprechend unseren Erwartungen entwickeln. Allerdings sind die enormen Veränderungen des Langzeitparameters VLF, die zahlentechnisch der LF und HF weit überlegen sind, keineswegs typisch für einen Versuch wie diesen, so dass auch hier kein befriedigendes Ergebnis vorliegt.

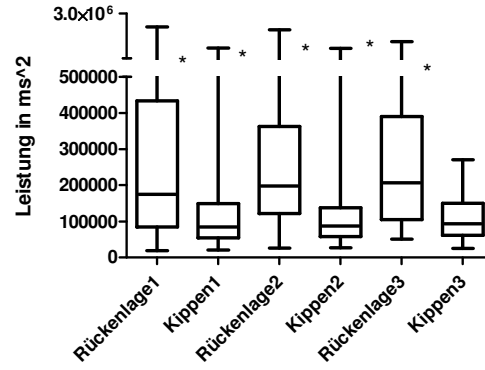
Tabelle 4 fasst die Ergebnisse noch einmal zusammen.

Abbildung 4: Kipptischversuch

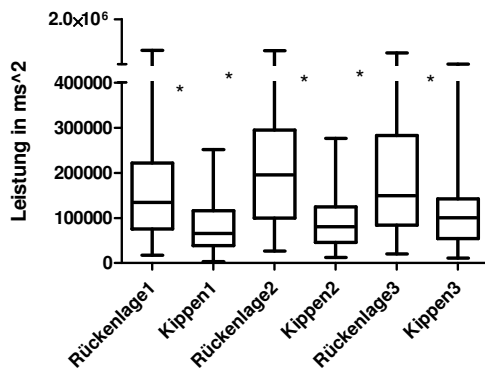
a) Total Power



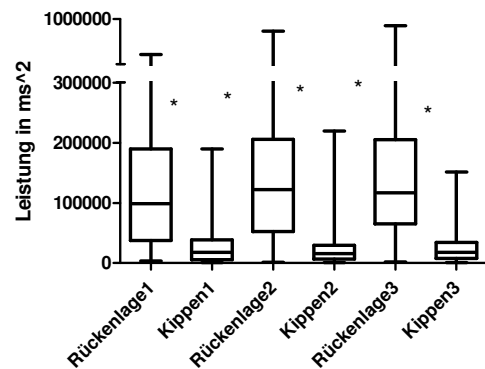
b) Very Low Frequency



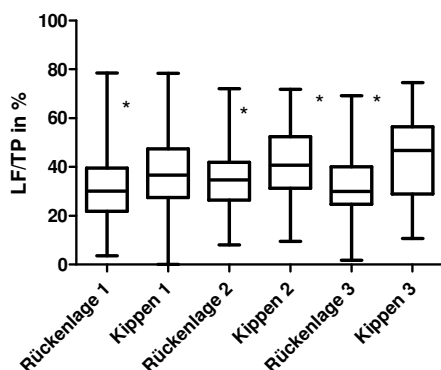
c) Low Frequency



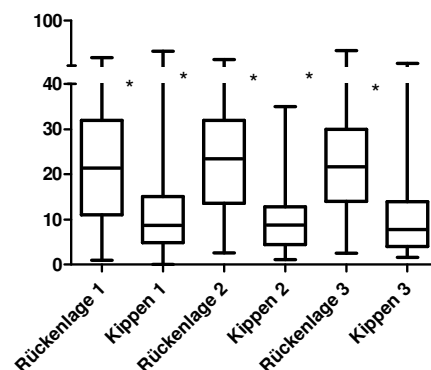
d) High Frequency



e) relative Low Frequency



f) relative High Frequency



Abbildungen 4 a-f: HRV- Analyse des Kipptischversuches für die TP, VLF, LF, HF sowie die rel. LF und die rel. HF. Dargestellt sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Die Abzisse zeigt die 5- minütigen Messintervalle, die Ordinate gibt das Leistungsspektrum des gemessenen Parameters in ms^2 an so. Signifikante Anstiege und Abfälle des Leistungsspektrums sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 4: Ergebnisse des Kipptischversuches

Kipptisch- versuch	TP in ms ²		VLF in ms ²		LF in ms ²		HF in ms ²		Rel. VLF (VLF/TP%)		Rel. LF (LF/TP%)		Rel. HF (HF/TP%)	
Pause 1	494196	↓*	175378	↓*	134627	↓*	98766	↓*	41,21		30,12	↑*	21,36	↓*
Kippen 1	215157		84357		66111		18213		50,29		36,79		8,733	
		↑*		↑*		↑*		↑*		↓*		↑*		
Pause 2	573601		197681		195441		122106		41,40		34,69		23,44	
Kippen 2	189592	↓*	87043	↓*	80950	↓*	15834	↓*	48,73		40,77	↑*	8,802	↓*
		↑*		↑*		↑*		↑*		↓*		↑*		
Pause 3	477292		206661		149428		116744		44,51		29,96		21,68	
Kippen 3	219454	↓*	93056	↓*	100525	↓*	17758	↓*	42,44		46,77	↑*	7,828	↓*

Tabelle 4: Ergebnisse des Kipptischversuches. Die Zahlenwerte entsprechen dem Median der Ergebnisse der einzelnen Messintervalle. Statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$) zum Messwert der vorangegangenen Untersuchungsphase sind farbig hervorgehoben und mit einem Pfeil und Stern (↓*/↑*) gekennzeichnet. Weitere Erläuterungen im Text.

3.3 Zusätzliche Versuche

Der zusätzlich durchgeführte Atropinversuch wurde an drei Mitgliedern (1 weiblich, 2 männlich) der Arbeitsgruppe auf freiwilliger Basis durchgeführt. Da der Versuch an jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten zweimal durchgeführt wurde, ist von $n = 6$ auszugehen. Nach einer 5-minütigen Baselinemessung in Ruhe wurde den Probanden jeweils eine Menge von 3 mg Atropin intravenös verabreicht.

3.3.1 HRV- Analyse des Atropinversuches

Die Verabreichung von Atropin sorgt für eine Hemmung des Parasympathikus, dementsprechend würde man einen Abfall der TP und HF sowie einen Anstieg der LF erwarten.

Die Ergebnisse der HRV- Analyse des Atropinversuches sind auf Abbildung 5 a- f dargestellt. Auf der Abzisse findet der Versuchsaufbau mit seinen 5-minütigen

Messintervallen. Auf der Ordinate ist die Leistung des jeweils untersuchten Parameters TP, VLF, LF, HF, relative LF relative HF abzulesen.

Abbildung 5a zeigt die Entwicklung der TP. Nach Gabe des Parasympatholytikums sinkt diese signifikant ab.

Auch die VLF sinkt nach Gabe von Atropin signifikant im Gegensatz zur Baseline, was Abbildung 5b veranschaulicht.

Die LF wird auf Abbildung 5c dargestellt. Auch hier kommt es zu einem signifikanten Abfall der Leistung nach Medikamentengabe.

Die HF, dargestellt in Abbildung 5d, verhält sich nach dem gleichen Muster und zeigt ebenfalls signifikant abfallende Werte.

Auf Abbildung 5e wird die Entwicklung der relativen LF an der TP veranschaulicht. Der Quotient sinkt signifikant mit Gabe von Atropin.

Auch die relative HF, dargestellt in Abbildung 5f, sinkt nach der Medikamentenverabreichung signifikant ab. Die Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 5 zusammengefasst.

Auch dieser Versuch zeigt trotz seiner Invasivität enttäuschende Ergebnisse. Zwar können wir einen Abfall der TP und der HF verzeichnen, allerdings sinkt die LF ebenfalls, was nicht mit einer Hemmung des Parasympathikus übereinstimmen kann.

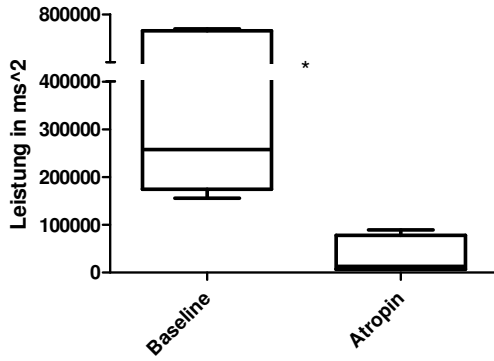
Tabelle 5: Ergebnisse des Atropinversuchs

Atropinversuch	TP in ms ²		VLF in ms ²		LF in ms ²		HF in ms ²		Rel. VLF (VLF/TP%)		Rel. LF (LF/TP%)		Rel. HF (HF/TP%)	
Baseline	257818	↓*	146238	↓*	76404	↓*	42220	↓*	56,72	↑	19,56	↓*	15,26	↓*
Atropin	13162		7548		63,29		104,7		57,35		0,41		1,01	

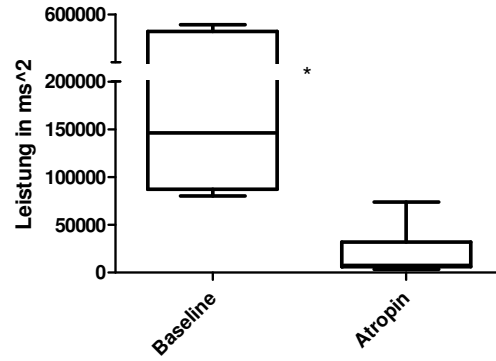
Tabelle 5: Ergebnisse des Atropinversuches. Die Zahlenwerte entsprechen dem Median der Ergebnisse der einzelnen Messintervalle. Statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$) zum Messwert der vorangegangenen Untersuchungsphase sind farbig hervorgehoben und mit einem Pfeil und Stern (↓/↑*) gekennzeichnet. Weitere Erläuterungen im Text.

Abbildung 5: Atropinversuch

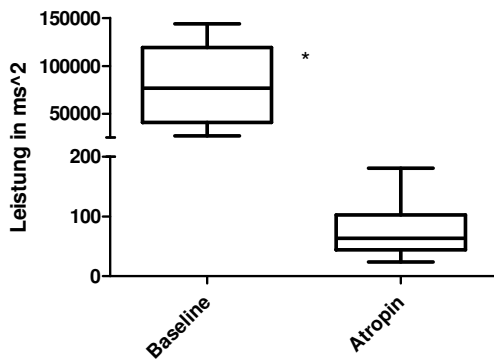
a) Total Power



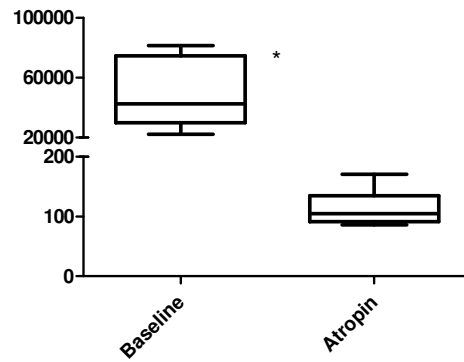
b) Very Low Frequency



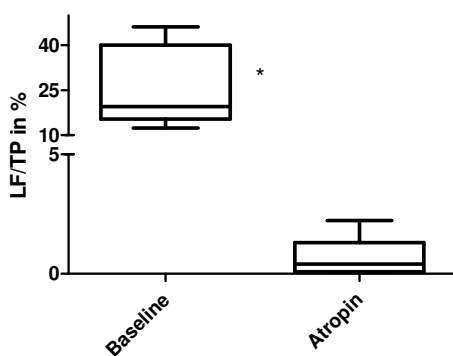
c) Low Frequency



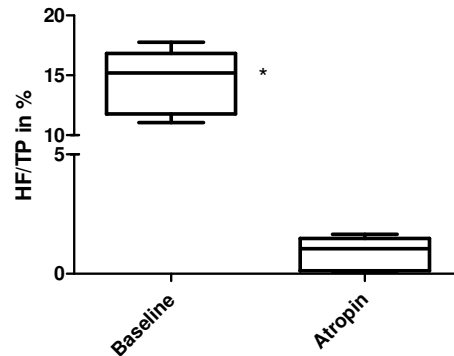
d) High Frequency



e) relative Low Frequency



f) relative High Frequency



Abbildungen 5 a-f: HRV- Analyse des Atropinversuches für die TP, VLF, LF, HF sowie die rel. LF und rel. HF. Dargestellt sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum. Die Abzisse zeigt die 5- minütigen Messintervalle, die Ordinate gibt das Leistungsspektrum des gemessenen Parameters in ms² an so. Signifikante Anstiege und Abfälle des Leistungsspektrums sind mit * gekennzeichnet.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 61 gesunde Probanden untersucht und die Ergebnisse mit dem vom Institut für Experimentelle und Angewandte Physik der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel entwickelten HRV- Analyse- Programm ausgewertet. Zur quantitativen Untersuchung des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems bedienten wir uns des Valsalvamanövers und des Metronomischen Atmens. Um den sympathischen Anteil der autonomen Regulation zu stimulieren, wurden Hyperkapnie- und Kipptischuntersuchungen durchgeführt. Jede Untersuchung dauerte 5 Minuten. In einem letzten Versuchsansatz wurden bei 3 Personen der Arbeitsgruppe jeweils 3mg Atropin intravenös appliziert. Durch diese deutlich invasivere Blockade der parasympathischen Aktivität sollten deutlichere Veränderungen der Aktivität des autonomen Nervensystems induziert werden.

Ausgewertet wurde jeweils die TP, VLF, LF und HF in absoluten Werten sowie als relativer Anteil an der TP (angegeben in Prozent). Die Daten wurden mit den erwarteten physiologischen Veränderungen verglichen.

Dabei konnten wir die erwarteten Veränderungen der autonomen Regulation, hervorgerufen durch die einzelnen Tests, nicht durch einen Anstieg bzw. Abfall der entsprechenden HRV-Parameter wieder finden. In den folgenden Abschnitten soll nun diskutiert werden, ob und inwiefern die negativen Ergebnisse Folge einer unzureichenden Stimulation des autonomen Nervensystems waren oder aber die neue HRV- Software nicht in der Lage ist, die Veränderungen korrekt wiederzugeben. Hierbei soll jeder Versuch in seiner durchgeführten Reihenfolge behandelt werden.

4.1 Auswahl der Versuche

Zu Beginn der Versuchsreihe stellte sich die Frage, mit welchen nicht- invasiven Funktionstests eine bestmögliche Stimulation von Sympathikus und Parasympathikus erreicht werden kann. Weitere Kriterien, die es zu beachten galt, waren die praktische Durchführbarkeit und der Ausschluss möglicher Risiken für die Probanden.

Eine Reihe von Autoren beschreiben nicht- invasive Versuche zur Stimulation der einzelnen Äste des autonomen Nervensystems (Hilz u. Dütsch, 2006; Weimer, 2010).

Neben den von uns ausgewählten Funktionstests werden der Cold- Pressor- bzw. der Cold- Face- Test (Eiswassertest), der Hock-Test, der Husten- Test und der Kopfrechnen- Test angewandt, wobei keiner von ihnen eindeutig nur sympathisch oder parasympathisch aktivierend wirkt (Ewing u. Clarke, 1982; Low, 2003). Die folgenden Abschnitte des Kapitels sollen jedoch herausstellen, dass unsere Testbatterie die bestmögliche Variante darstellt.

4.2 Valsalvamanöver

Der Valsalvatest gilt als Funktionstest zur Aktivierung des Parasympathikus. In der HRV- Analyse würde man einen Anstieg der TP sowie der HF erwarten. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch einen Abfall der HF.

Der Valsalvapressversuch dient zur Testung der Funktionsfähigkeit des Baroreflexbogens (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005). Dabei wird bei geschlossener Glottis oder durch Pressen gegen ein Manometer ein hoher intrathorakaler Expirationsdruck erzeugt. Hierbei unterscheidet man bei gesunden Probanden vier Phasen. In der ersten Phase kommt es durch den gesteigerten intrathorakalen Druck zu einem erhöhten Schlagvolumen und durch den Baroreflexbogen zu einer Abnahme der Herzfrequenz. In Phase 2 wird der venöse Rückstrom zum Herzen durch den intrathorakalen Druckanstieg vermindert, was das Schlagvolumen reduziert und somit wiederum zu einem Anstieg der Herzfrequenz führt. In Phase 3 kommt es mechanisch bedingt mit der Beendigung des Manövers nochmals zu einem Blutdruckanstieg verbunden mit einem Abfall der Herzfrequenz. Phase 4 beschreibt die Normalisierung der Herzfrequenz und des Blutdruckes (Hilz, 2002).

Aus dieser Beschreibung wird ersichtlich, dass es sich beim Valsalvamanöver initial um eine Aktivierung des parasympathischen Astes des autonomen Nervensystems handelt, jedoch auch eine gewisse sympathische Aktivierung erfolgt (Hilz u. Dütsch, 2006). Die Bradykardie in Phase 1 und 3 kann als Messparameter für die vagale

kardiale Innervation gewertet werden. Blutdruckänderungen während Phase 2 zeigen die sympathische Innervierung an. So bleibt ein Blutdruckanstieg bei Patienten mit sympathischer Dysfunktion während dieser Phase aus (Mosqueda- Garcia, 1995).

Eine mögliche Fehlerquelle in der Auswertung unserer Versuche könnte demnach die Addition der einzelnen Phasen sein, ohne sie in ihre einzelnen Abschnitte aufzuteilen. Es gibt eine Reihe von Tests, die das sympathische oder parasympathische Nervensystem aktivieren (Ewing u. Clarke, 1986; Low, 2003). Die American Diabetes Association und die American Academy of Neurology haben jedoch 1996 eine Standard Test- Batterie für die Testung der autonomen Dysfunktion definiert und konnten unter anderem das Valsalvamanöver als gut geeignet befinden, um bevorzugt die parasympathische Aktivität widerzuspiegeln, so dass wir davon ausgehen, dass die Auswahl und Art der Auswertung unseres Versuches korrekt war. Eine Reihe anderer Autoren stimmen mit dieser Ansicht überein und verwenden diesen Test zur Diagnose der autonomen Dysfunktion (Gerritsen et al., 2003; Vinik u. Ziegler, 2007). Außerdem erscheint eine Aufteilung und Auswertung des Versuches in einzelne Phasen angesichts der Zeitdauer von wenigen Sekunden als zu ungenau, um verlässliche Messergebnisse zu erzielen, weshalb wir die einzelnen Valsalvamanöver in ihrer Gesamtheit als 5- Minuten- Analyse auswerteten. Ein gewisser Anteil an sympathischer Aktivierung fließt demnach in unsere Messergebnisse mit ein, jedoch sollte er nicht so gewichtig sein, dass er eine Erklärung für den Abfall der relativen HF liefern kann.

Keet et al. konnten zeigen, dass die Reproduzierbarkeit von Versuchen zur Testung der autonomen Funktion unter standardisierten und nicht- standardisierten Bedingungen gegeben ist (Keet et al., 2011). Hierzu wurden 20 gesunde männliche Probanden zwischen 18 und 35 Jahren untersucht. Unter anderem wurde für die Testung der autonomen Funktion die Durchführung eines Valsalvamanövers beschrieben. Hierzu wurde ähnlich zu unseren Versuchen eine forcierte Expiration gegen einen Druck von 40 mmHg für 15 sec aufrechterhalten. Dieser Test wurde pro Proband an drei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Um den Einfluss von zyklischen physiologischen Variationen und Umwelteinflüssen möglichst gering zu halten, wurde das Valsalvamanöver zweimalig unter streng standardisierten Bedingungen abgehalten, die schon zuvor von anderen Autoren beschrieben wurden (Gerritsen et al., 2003). Der Test fand jeweils zwischen 8:00 und 10:30 Uhr in ruhiger

abgeschirmter Atmosphäre bei einer Raumtemperatur von 19-22°C statt. Die Probanden wurden unter nüchternen Bedingungen untersucht und zum Verzicht auf Nikotin und Koffein angehalten. Der gleiche Test wurde bei diesen Probanden noch einmal unter nicht- standardisierten Bedingungen ohne Restriktionen mit Ausnahme von Medikamentenkonsum durchgeführt. Außerdem wurde vor jedem Test ein 5-minütiges Ruhe- EKG aufgezeichnet und hieraus eine HRV- Analyse mittels FFT vorgenommen. Das Valsalvamanöver wurde nicht mittels spektraler HRV- Analyse ausgewertet, hierzu bediente man sich der sogenannten Valsalva- Ratio (Levin, 1966). Dabei dividiert man das längste RR- Intervall kurz nach dem Pressversuch durch das kürzeste RR- Intervall während des Pressvorganges. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass es bei der Durchführung des Valsalvamanövers keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den standardisierten und nicht- standardisierten Messbedingungen gab. Die ebenfalls von Keet et al. durchgeführte spektrale HRV- Analyse der aufgezeichneten Ruhe- EKGs zeigte im Vergleich eine Reproduzierbarkeit für die LF und HF ($p < 0,05$), jedoch eine starke Streuung der Werte für die VLF ($p = 0,172$).

In unserer Versuchsreihe wurde der Valsalvaversuch ebenfalls in ruhiger Umgebung durchgeführt, allerdings waren eine festgesetzte Uhrzeit sowie Nüchternheit und der Verzicht auf Nikotin und Koffein nicht Voraussetzung für die Teilnahme. Diese Gegebenheiten tragen laut Keet jedoch nicht zur Verfälschung der Messwerte bei und können so kein Grund für unsere unbefriedigenden Ergebnisse sein. Allerdings verwertet diese Arbeitsgruppe bei der Auswertung der Ergebnisse des Valsalvamanövers eine Berechnung, die mathematisch weitaus ungenauer ist als die spektrale HRV- Analyse. Probleme ergeben sich bei Keet bereits in der Reproduzierbarkeit der VLF in Ruhe unter standardisierten Bedingungen, was die Vermutung aufkommen lässt, dass eine spektrale HRV- Analyse des Valsalvamanövers ebenfalls zu stärker streuenden Ergebnissen führen würde. Es bleibt demnach fraglich, ob äußerliche Bedingungen sowie physische und psychische Prozesse zu unseren Messergebnissen beigetragen haben. Die Bedeutung und Interpretation der VLF für die Kurzzeitanalyse bleibt ungeklärt (Hilz, 2002; Hojgaard et al., 1998; Task Force, 1996).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Piha (Piha et al., 1991). Er untersuchte neben der Kurzzeit- Reproduzierbarkeit auch die Langzeit- Reproduzierbarkeit von

kardiovaskulären Reflextests, da eben diese zur Diagnose der autonomen Neuropathie verwendet werden und für die Langzeitprognose von Bedeutung sind (Mackay et al., 1980; Smith, 1982). Hierzu untersuchte er im ersten Teil der Studie 10 gesunde Probanden jeweils viermal während einer dreiwöchigen Periode, 7 von ihnen erneut nach einem Jahr und 9 von ihnen nach zwei Jahren. Im zweiten Teil der Studie untersuchte er 9 gesunde Probanden dreimal innerhalb eines Tages. Das Valsalvamanöver wurde wie oben beschrieben unter streng standardisierten Bedingungen durchgeführt. Auch hier wurde ein expiratorischer Druck von 40 mmHg für 15 sec aufrechterhalten. Der Test wurde dreimal hintereinander durchgeführt und vorher jeweils eine Pause von zwei Minuten eingehalten. Außerdem wurde der Test mehrmals eingeübt. Hier findet sich ein Unterschied zu unserem Versuchsaufbau, wo zwischen den 5 Pressakten von 20 sec nur eine Erholungsphase von 40 sec vorgesehen war. Eventuell ist diese Zeit zu kurz gewählt, um eine völlige Rehabilitierung des Probanden zu gewährleisten. Außerdem war keine Übungsphase vorgesehen. Piha kam zu dem Ergebnis, dass sowohl intra- als auch interindividuell eine hohe Reproduzierbarkeit für das Valsalvamanöver vorliegt und dies bei gesunden Probanden über einen kurzen Zeitraum von einem Tag als auch über einen langen von zwei Jahren. Demnach sollte auch bei unseren Probanden, die die Versuche alle innerhalb eines Tages durchgeführt haben, unabhängig von den äußeren Bedingungen (Keet, 2011) eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse vorliegen. Allerdings wurde in Piha's Studie zur Auswertung des Valsalvamanövers ebenfalls die sogenannte Valsalva- Ratio verwendet. Außerdem bediente man sich der Tachykardie- Ratio, die sich aus dem kürzesten RR- Intervall während des Pressens geteilt durch die durchschnittliche Länge eines RR- Intervalls vor dem Pressen errechnet (Baldwa u. Ewing, 1977). Diese Auswertung scheint sehr viel ungenauer als die unsere und lässt mutmaßen, dass eine Spektralanalyse der HRV nicht so eindeutige Ergebnisse liefern würde. Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass ein Valsalvamanöver für ein so sensibles HRV- Analyse- Programm nicht invasiv genug ist, um eindeutige Ergebnisse zu bringen und jede Unregelmäßigkeit, hervorgerufen durch kleinste Schwankungen in der Durchführung, Nervosität oder physiologische Variationen zu einer erheblichen Verfälschung des Spektrums führt.

Krönert und Luft machten im Jahr 1986 eine Untersuchung zur intraindividuellen Variabilität von kardiovaskulären Reflextests (Krönert u. Luft, 1986). Hierzu untersuchten sie 9 gesunde Probanden und 11 Typ-I- Diabetiker. Das

Valsalvamanöver wurde 6 Mal innerhalb von 12 Stunden durchgeführt. Auch die Ergebnisse dieser Studie widerlegten die Vermutung, dass die kardiovaskulären Reflextests einer zirkadianen Rhythmik unterliegen. Andere Autoren postulierten, dass autonome Funktionen wie Thermoregulation, Schlaf- und Wach- Rhythmus oder endokrine Sekretionen tageszeitabhängige Unterschiede aufweisen (Appenzeller, 1982; Aschoff, 1978). Auch der von einigen Autoren (Christensen, 1983; Ewing et al., 1981) beschriebene Einfluss von Insulin auf die kardiovaskulären Reflextests konnte von Krönert und Luft nicht bestätigt werden. Es konnte sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Typ-I-Diabetikern kein Unterschied zwischen prä- und postprandialen Werten bzw. zwischen den Ergebnissen vor und nach Insulininjektion festgestellt werden. Die Versuche in unserer Studie wurden zu unterschiedlichen Tageszeiten durchgeführt und es gab keine Auflagen bezüglich der Nahrungsaufnahme, jedoch können wir nach Krönert und Luft einen Einfluss von zirkadianer Rhythmik und Insulinsekretion nicht für die Datenlage verantwortlich machen. Es muss jedoch bei der Studie von Krönert und Luft wieder darauf hingewiesen werden, dass die Auswertung des Valsalvamanövers durch die Valsalva- Ratio erfolgte und die Ergebnisse weitaus unspezifischer sind als die unseren. Ein sensitiveres Analyse- Programm wie das unsere könnte vielleicht diese Änderungen registrieren. Krönert und Luft kamen zu dem Schluss, dass die intraindividuelle Variabilität bei kardiovaskulären Reflextests bei gesunden Probanden sehr viel höher ist als bei Diabetikern und begründeten diese Tatsache in einer durch autonome Neuropathie hervorgerufener geringere Flexibilität des vegetativen Nervensystems. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass je schlechter die autonomen Reflexmechanismen funktionieren, desto besser ist die Reproduzierbarkeit der einzelnen Ergebnisse. Sie gehen sogar soweit, dass sie eine reduzierte intraindividuelle Variabilität als Marker für eine beginnende Neuropathie ansehen, auch wenn die Ergebnisse an sich noch im Normbereich liegen. Da bei unseren Versuchen nur gesunde Probanden sehr jungen Alters (22 bis 31 Jahre) untersucht wurden, können wir nicht von einer Rigidität des autonomen Nervensystems ausgehen und können so mutmaßen, dass die intraindividuelle Variabilität der Reflexmechanismen sehr hoch ist und die Ergebnisse aus diesem Grund so stark streuen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wir die erwarteten Veränderungen der parasympathischen Aktivität des autonomen Nervensystems nicht zeigen konnten

obwohl der Valsalvaversuch, wie wir ihn durchführten, ein geeigneter Test der parasympathischen Aktivität ist. Es lässt sich vermuten, dass ein Valsalvamanöver für ein so sensibles Programm nicht invasiv genug ist, um eindeutige Ergebnisse zu liefern, allerdings muss man im Umkehrschluss auch auf mögliche methodische Grenzen oder eventuelle Fehlberechnungen der Software hinweisen, die immer noch zu unsensibel sein könnte, um die feinen Veränderungen anzuzeigen.

4.3 Metronomisches Atmen

Das metronomische Atmen gilt als Funktionstest für den parasympathischen Ast des autonomen Nervensystems. Demnach würden wir einen Anstieg der TP und der HF erwarten. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch nicht in jedem Versuchsdurchgang einen signifikanten Anstieg dieser Parameter sowie einen unerwarteten Anstieg der relativen LF.

Das metronomische Atmen gilt als sehr verlässlicher Test, um respiratorische Schwankungen des Sinusrhythmus hervorzurufen (Hilz u. Dütsch, 2006). Viele Autoren empfehlen hierbei eine Atemfrequenz von 6 Zyklen pro Minute (Angelone u. Coulter, 1964; Pfeifer et al., 1993; (Wheeler & Watkins, 1973)Wheeler u. Watkins, 1973). Bei gesunden Probanden kommt es mit der Inspiration zu einer physiologischen Akzeleration der Herzfrequenz und mit der Expiration zu einer Dezeleration der selbigen. Begründet wird diese Tatsache durch atmungsabhängige Veränderungen der parasympathischen Stimulation des Herzens. Durch eine Dehnung der Lungen bei einer Inspiration wird der Vagotonus auf das Herz gehemmt, was zu einem Herzfrequenzanstieg führt. Mit der Expiration kommt es über neuronale Regelkreise zu einer Aktivitätszunahme der kardialen Vagusfasern und somit zu einer Abnahme der Herzfrequenz (Klinke u. Silbernagl, 2003). Änderungen des zentralvenösen Blutvolumens, mechanische Änderungen des Blutdrucks während der Respiration sowie die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren in Lunge und Brustwand tragen ebenfalls zur sympathisch- und parasympathisch-gesteuerten Herzaktion bei (Saul u. Cohen, 1994). Auch bei diesem Versuch wird klar, dass es sich nicht um eine alleinige parasympathische Aktivierung handelt und die komplexen Regelkreisläufe des menschlichen Organismus es nicht möglich machen, ausschließlich einen der beiden Äste des autonomen Nervensystems zu

aktivieren und damit dessen Aktivität zu messen. Die Aktivierung beider Äste des ANS könnte eine Erklärung für den Anstieg der relativen LF sein, was auf eine Sympathikusaktivierung hindeutet. Dass die Modulation der Herzfrequenz mit intravenöser Gabe von Atropin, welches als Parasympatholytikum bekannt ist, jedoch deutlich zurückgeht, konnten Fouad et al. (Fouad et al., 1979) sowie Katona und Jih (Katona u. Jih, 1975) in einer Versuchsreihe zeigen. Somit können wir davon ausgehen, dass der Parasympathikus einen deutlicheren Einfluss auf die HRV hat und der Versuch richtig gewählt ist.

Sundkvist hat in einer Studie aus dem Jahr 1979 das metronomische Atmen zur Testung der autonomen Neuropathie bei Diabetikern verwendet (Sundkvist et al., 1979). Hierzu untersuchte er 41 Insulin- abhängige Diabetiker unterschiedlichen Geschlechts und eine Kontrollgruppe von 25 gesunden Männern und Frauen. Alle Studienteilnehmer waren unter 50 Jahren. Nach 15- minütiger Rückenlage wurde ein Ruhe- EKG aufgezeichnet und darauffolgend das metronomische Atmen vollzogen und für zwei Minuten aufgezeichnet. Hierbei wurde wie in unserem Versuch mit einer Frequenz von 6 Zügen pro Minute geatmet.

Sundkvist konnte in seiner Studie beweisen, dass die RR- Variationen und die intraindividuellen Variationen bei Diabetikern signifikant niedriger sind als bei gesunden Probanden und somit auch eine höhere Reproduzierbarkeit vorliegt. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Autoren (Murray et al., 1975; Gundersen u. Neubauer, 1977). Dies stützt die zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse bei unseren Versuchen und die These, dass die Reproduzierbarkeit der Tests mit der Verschlechterung der kardiovaskulären Reflexmechanismen zunimmt. Zur Berechnung der Ergebnisse von Sundkvists Studie wurde die sogenannte E:I- Ratio verwendet. Sie berechnet sich aus dem Mittelwert der längsten RR- Intervalle während der Expiration geteilt durch den Mittelwert der kürzesten RR- Intervalle während der Inspiration. Sundkvist konnte für die Diagnose einer autonomen Dysfunktion eine E:I- Ratio von $\leq 1:10$ festsetzen. Dies bedeutet, dass der Unterschied der RR- Intervall- Länge zwischen Expiration und Inspiration ≤ 10 Prozent beträgt. Hierauf deklarierte er das metronomische Atmen als sinnvollen Test für die präoperative Phase, um Risikopatienten vor einer Narkose herauszufiltern. Die Berechnung der E:I- Ratio im Vergleich zur Spektralanalyse der HRV scheint sehr viel ungenauer, was unsere Studie mit der von Sundkvist schwer vergleichbar

macht. Die Vermutung liegt nahe, dass ein so sensitives Analyse- Programm wie das unsere kleinste Unregelmäßigkeiten in der Atmung und deren Auswirkungen auf die HRV registriert und das Spektrum verfälschen lässt. Eventuell ist das metronomische Atmen für unsere Bedürfnisse nicht invasiv genug.

Das junge Durchschnittsalter unserer Probanden (unter 31) sollte zu eindeutigen Ergebnissen führen, da die respiratorische Arrhythmie mit dem Alter abnimmt (Low et al., 1997; O'Brien et al., 1986). Da dies allerdings nicht der Fall ist, stellt sich die Frage, ob unser HRV- Programm geeignet für eine solche Messung ist.

Bloomfield et al. machten eine Studie zur Messung der vagalen Aktivität, indem sie das metronomische mit dem spontanen Atmen verglichen (Bloomfield et al., 2001). Hiermit konnten sie widerlegen, dass die HF Power, wie von einigen Autoren vermutet (Brown et al., 1993), nur interpretiert werden kann, wenn der Proband kontrolliert atmet. Sie beweisen, dass metronomisches Atmen, wenn die HRV zur Identifizierung von kardialen Hoch- Risiko- Patienten verwendet wird, nicht notwendig ist. Hierzu untersuchten sie 20 gesunde Probanden unterschiedlichen Geschlechts und 19 Patienten, die an einer Herzerkrankung wie der koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz verschiedener Schweregrade oder einer Klappenerkrankung litten. Die Versuche wurden in liegender Position durchgeführt. Die Studienteilnehmer atmeten unkontrolliert für 7 Minuten in ihrem eigenen Atemrhythmus, darauffolgend für jeweils 7 Minuten mit einer Frequenz von 6, 9, 10, 12, 14, 16, 18 und 20 pro Minute. Während den Untersuchungen wurde mittels Holter- Rekorder ein EKG aufgezeichnet und die HRV durch ein Analyse- Programm (Ponemah, Version 1.21, Gould, Valley View, OH) mittels Fast- Fourier- Transformation ausgewertet. Wie erwartet war die HF bei den kardialen Risiko- Patienten signifikant niedriger als bei den gesunden Probanden. Das Durchschnittsalter der Probanden war zwar geringer als das der Patienten, doch die Abnahme der HF war weitaus stärker als eine normale altersbedingte Änderung hätte erwarten lassen (Bigger et al., 1995). Die HF änderte sich im Vergleich der beiden Atemtechniken nicht signifikant, sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Patienten, auch wenn man einen tendenziellen Anstieg der HF beim metronomischen Atmen verzeichnen konnte. Diese Beobachtung stimmt mit unseren Untersuchungsergebnissen überein. Außerdem konnte Bloomfield feststellen, dass die HF mit gesteigerter Atemfrequenz abnimmt, was die Vermutung aufkommen lässt, dass seine Ergebnisse bei einer

geringeren Atemfrequenz eine Signifikanz gezeigt hätten. Bloomfield beschreibt jedoch in seiner Studie, dass eine Atemfrequenz von 6 pro Minute den Parasympathikus und den Sympathikus in gleicher Weise aktiviere und sie nicht für eine vagale Aktivitätsmessung geeignet sei. So sei es nicht verwunderlich, dass die RR- Variabilität bei einer Atemfrequenz von 6 pro Minute weitaus höher ist als bei einer Frequenz von 12 bis 16 pro Minute, was der physiologischen Atemfrequenz entspricht und nach Bloomfield keinen sympathischen Einflüssen unterliegt. Eventuell lässt sich so der Anstieg der LF in unserer Studie erklären, die Bloomfield in seinen Versuchen jedoch nicht auswertete. Zusätzlich beschreibt er, dass eine Reihe anderer Mechanismen während des metronomischen Atmens Einfluss auf die HF nehmen. Zum einen führe die Tatsache, dass sich die Probanden beim metronomischen Atmen stärker konzentrieren als bei spontaner Atmung, zu einem Abfall der HF (Sloan et al., 1991). Zum anderen verleitet das metronomische Atmen den Probanden dazu, tiefer zu atmen und so das Tidalvolumen zu erhöhen, was ebenfalls Effekte auf das autonome Nervensystem hat und zu einem Anstieg der HF führt (Brown et al., 1993). Zusätzlich führt jede Kontrolle der Respiration und des Tidalvolumens zu einem Unbehagen des Probanden und somit zu einem Abfall der HF (De Meersman et al., 1995). Auch wenn diese Einflüsse gering sind, könnten sie in ihrer Gesamtheit das Spektrum verändern und so ein Grund für die zum Teil nicht-signifikante Ergebnislage unserer Studie sein. Hinzu kommt, dass die Einflüsse gegenläufig sind und daher nicht klar ist ob Dämpfung oder Aktivierung des autonomen Systems überwiegt oder sich die beiden Anteile tatsächlich aufheben.

Zusätzlich haben einige Autoren die These aufgestellt, dass der Sinusknoten Einflüssen der Atmung unterliegt, die weder sympathisch noch parasympathisch gesteuert werden. So haben Hayano et al. eine Studie an 7 gesunden Medizinstudenten durchgeführt (Hayano et al., 1994). Unter Blockade der betaadrenergen Rezeptoren und einer metronomischen Atemfrequenz von 0,1 bis 0,33 Hz konnte ein Abfall der HF verzeichnet werden, wobei die RR- Abstände unverändert blieben. Diese Tatsache lässt vermuten, dass metronomisches Atmen Änderungen im Power Spektrum der HRV verursacht, ohne dass parasympathische Einflüsse von Nöten sind.

Einen weiteren Hinweis auf Änderungen der HRV ohne Einflüsse des autonomen Nervensystems liefern Untersuchungen an herztransplantierten Patienten. Obwohl

die denervierten Herzen keinem vagalen Einfluss unterliegen, lassen sich die RR-Abstände durch Atmung beeinflussen (Bernardi et al., 1989). Die Ursache dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Unter anderem wird eine durch die Atmung verursachte Dehnung des Sinusknotens angenommen, die sich auf sein Aktionspotential auswirkt (Saul et al., 1991). Im Bezug auf unsere Studie können wir deshalb annehmen, dass unser Powerspektrum nicht wie erhofft eine ausschließlich parasymphatische Aktivierung widerspiegelt, sondern auch sympathische Einflüsse und Beeinflussungen, die nicht dem vegetativen Nervensystem unterliegen, das Spektrum der HRV verändern.

Kobayashi machte 2009 eine Studie zur Reproduzierbarkeit der HRV (Kobayashi, 2009). Hierzu untersuchte er 55 Männer im Alter von 20-54 Jahren, die in liegender und stehender Position spontan und metronomisch atmeten. Die Versuche wurden nach drei Wochen wiederholt und mittels Fast Fourier Transformation ausgewertet. Die Probanden wurden dazu angehalten, während des spontanen Atmens auf eine Regelmäßigkeit zu achten. Das metronomische Atmen erfolgte alle vier Sekunden nach einem akustischen Signal. Um möglichen Einflüssen einer zirkadianen Rhythmik zu entgehen, wurden alle Versuche zwischen 13 und 16 Uhr durchgeführt, was jedoch anderen Studien zufolge keinen Einfluss auf die Messungen hat und auch in unserer Studie nicht beachtet wurde (Keet et al., 2011). Es wurde jeweils ein 205 Sekunden langes EKG aufgezeichnet und ausgewertet. Auffällig bei dieser Studie ist, dass die Atemfrequenzen des spontanen und metronomischen Atmens sehr eng beieinander liegen. Die physiologische Atemfrequenz liegt bei 0,2-0,4 Hz in Ruhe, die des metronomischen Atmens bei Kobayashi liegt bei 0,25 Hz. Kobayashi wählte bewusst eine höhere Atemfrequenz als die unsere, da die Auswirkungen des Tidalvolumens auf die HRV so geringer sind und die physischen Unterschiede der Probanden einen geringeren Einfluss haben (Kollai u. Mizsei, 1990).

Eventuell ist diese Tatsache ein Grund für die divergierende Datenlage unserer Versuche, da keine Unterschiede in der Auswertung zwischen Männern und Frauen und unterschiedlichen Körpergrößen gemacht wurden und so auch keine Unterschiede im Tidalvolumen. Zusätzlich ist die simultane Messung von Atemrhythmus und Tidalvolumen sehr schwierig, da sie ein komplexes Equipment und eine hohe Konzentration des Probanden erfordert und damit in der Praxis schlecht umsetzbar ist. Allerdings liegt die Vermutung nahe, dass eine simultane

Messung reproduzierbare Ergebnisse erzeugen könnte. Kobayashi konnte in seiner Studie beweisen, dass sich die Reproduzierbarkeit der HRV durch metronomisches Atmen nicht signifikant ändert. Es ist allerdings zu erwarten, dass bei einer Atemfrequenz von 0,1 Hz wie in unserer Studie die Ergebnislage eindeutiger wäre.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob unser Versuchsaufbau die enttäuschenden Ergebnisse verschuldet hat. Eine Reihe von Fakten weist darauf hin, dass das metronomische Atmen, wie wir es durchführten, einen geeigneten Test darstellt, um die parasympathische Aktivität zu untersuchen. Da die Ergebnislage jedoch nicht einheitlich ist, bleibt die Frage offen, ob das HRV- Analyseprogramm für den klinischen Einsatz geeignet ist.

4.4 Hyperkapnie

Die CO₂- Rückatmung aktiviert den sympathischen Ast des autonomen Nervensystems. In der HRV- Analyse würden wir demnach einen Abfall der TP und der HF sowie einen Anstieg der LF erwarten. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch kein einheitliches Muster.

Über bislang unbekannte chemorezeptive Mechanismen in der Medulla oblongata kommt es durch einen Anstieg des arteriellen CO₂- Gehalts zu einem sehr starken tonisch aktivierenden Einfluss auf die Neurone in der ventrolateralen Medulla und damit zu einer gesteigerten Sympathikusaktivität (Klinke u. Silbernagl, 2003). Gleichzeitig kommt es durch die Hyperkapnie zu einer Steigerung des Atemzeitvolumens, wobei neben dem Atemzugvolumen insbesondere die Atemfrequenz erhöht wird. Von einer Hyperkapnie spricht man ab einem PaCO₂ von >40 mmHg (Schmidt u. Thews, 2000). In unseren Versuchen wurde ein endexpiratorisches CO₂ von 45-50 mmHg angestrebt, womit also eine ausreichend sympathische Stimulation erzeugt wurde.

Campen et al. haben in einer Studie die unterschiedlichen Reaktionen auf eine Hypoxie und Hyperkapnie auf die HRV von 7 unterschiedlichen transgenen Mausspezies untersucht (Campen et al., 2005). Die Mäuse wurden jeweils für vier Minuten einer Hypoxie (10% O₂), einer Hyperkapnie (5% CO₂) und einer kombinierten Hypoxie und Hyperkapnie ausgesetzt. Über einen arteriellen Katheter

wurden kontinuierlich der Blutdruck und die Herzfrequenz abgeleitet. Die gängige Literatur beschreibt, dass die physiologischen Reaktionen auf eine Hypoxie und eine Hyperkapnie sehr komplex und unterschiedlich sein können (Bao et al., 1997; Doyle et al., 1952; Kontos et al., 1967). Es kommt zu lokal und zentral gesteuerten Veränderungen der Herzfrequenz, der kardialen Kontraktilität sowie des peripheren Widerstands. Durch eine Hypoxie wird der Widerstand der Arteriolen durch lokal gesteuerte Vasodilatation vermindert. Um den Blutdruck konstant zu halten, kommt es zu einer Barorezeptor- gesteuerten Konstriktion größerer Gefäße sowie zu einem Anstieg der Herzfrequenz und der Kontraktilität. Durch die Hypoxie werden außerdem Chemorezeptoren in den Karotiden angeregt, die zu einer sympathischen und parasympathischen Aktivierung führen. Durch eine Hyperkapnie werden vorwiegend zentrale Rezeptoren stimuliert, die den Sympathikus aktivieren und zu einem Anstieg des peripheren Widerstands und des Blutdruckes führen. Campen beschreibt diese Aktivierung des Sympathikus als sehr robust und unidirektional und ist der Überzeugung, dass die sympathische Aktivierung durch eine Hyperkapnie weniger störanfällig ist und weniger interindividuelle Variationen zwischen den Spezies zeigt als eine Hypoxie. Die Studie konnte allerdings zeigen, dass sowohl die Hypoxie als auch die Hyperkapnie Unterschiede in der HRV zwischen den Mausstämmen zeigte. In allen Stämmen konnte jedoch bei Hypoxie ein signifikanter Anstieg der HF und ein Abfall der LF verzeichnet werden, wobei bei Hyperkapnie ein signifikanter Anstieg der LF und ein Abfall der HF beobachtet werden konnte.

Setzt man diese Tatsache in Bezug auf unsere Studie, lässt sich postulieren, dass sich die enorme Streuung der Werte in unserem Versuch nicht durch große inter- oder intraindividuelle Variationen zwischen den Probanden erklären lässt und die Hyperkapnie für ihre starke sympathische Aktivierung bekannt ist. Die Probanden in unserem Versuch konnten ihr Atemzugvolumen sowie die Atemfrequenz frei wählen. Unterschiedlich große Tidalvolumina, bedingt durch die Physis des Probanden als auch durch den CO₂- gesteuerten verstärkten Atemantrieb können das Spektrum der HRV zugunsten einer HF- Erhöhung verschieben (Brown et al., 1993). Sasano et al. registrierten sogar einen HF- Anstieg bei Probanden unter Hyperkapnie, die ihre Atemfrequenz und das Tidalvolumen konstant hielten (Sasano et al., 2002). Zurückzuführen ist das wahrscheinlich auf eine verstärkte respiratorische Sinusarrhythmie. Diese Tatsachen könnten einen wesentlichen Beitrag zu den Ergebnissen unserer Studie geleistet haben. Dagegen spricht allerdings, dass durch

den körperlichen Stress, dem der Proband ausgesetzt war, eine sympathische Aktivierung stattfindet und das Spektrum der HRV zugunsten der LF verschiebt (De Meersman et al., 1995). Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass es hierbei starke interindividuelle Unterschiede gibt und deshalb die Ergebnisse uneinheitlich waren. Daneben könnte die Tatsache, dass Raucher, die in unserer Studie nicht ausgeschlossen wurden und eine sehr viel höhere Toleranz für erhöhte CO₂- Werte haben als Nichtraucher, zu den nicht eindeutigen Ergebnissen beigetragen haben.

Brown et al. wollten in einer Studie aus dem Jahr 2007 zeigen, dass eine Hyperkapnie den Atemtrieb und somit auch die respiratorische Arrhythmie verstärkt (Brown et al., 2007). Hierbei baute er auf den Aussagen vieler Autoren auf, die die HF Komponente der HRV zur indirekten Messung des Vagotonus und auch zur Quantifizierung der respiratorischen Arrhythmie nutzen (Toska u. Eriksen, 1993; Yasuma et al., 2001). Da die Herzfrequenz unter Hyperkapnie ansteigt, wie in anderen Studie belegt (Tzeng et al., 2007), also der vagale und somit parasympathische Einfluss abnimmt, war Brown der Meinung, dass sich eine Vergrößerung der respiratorischen Arrhythmie unter Hyperkapnie in einer Erhöhung der HF zeigt. Hierzu untersuchte er 10 Nichtraucher im Alter von 20- 42 Jahren, bei denen anamnestisch weder kardiologische noch respiratorische Erkrankungen zu erheben waren und kein Medikamentenkonsum vorlag. Die Probanden waren seit 4 Stunden nüchtern und wurden dazu angehalten, auf koffeinhaltige Getränke zu verzichten. (Ob diese Gegebenheiten das HRV- Spektrum verändern, bleibt ungeklärt; außer der körperlichen Gesundheit führten weder eine Nahrungsaufnahme noch Nikotin- und Koffeinkonsum der Probanden zum Ausschluss von unserer Studie.) Eine Besonderheit ist hier sicherlich der Nikotinkonsum wie oben beschrieben. Die Probanden in Browns Studie wurden dazu angehalten, jeweils 5 Minuten Raumlufte oder Raumlufte mit einem CO₂- Gehalt von 5% durch ein spezielles Mundstück einzuatmen, während ein EKG aufgezeichnet wurde. Eine frühere Studie beweist, dass dieses Gasgemisch den endexpiratorischen CO₂- Gehalt auf ca. 51 mmHg erhöht (Howden et al., 2004). Die Ergebnisse dürften somit mit unseren vergleichbar sein. Die HRV wurde mittels „Zeitdomäne“ und „Frequenzdomäne“ der Fast Fourier Transformation analysiert. Außerdem wurden das Tidalvolumen, die Zeiten für Inspiration und Expiration sowie die Atemfrequenz bestimmt. Mit der CO₂- Inhalation konnte Brown einen signifikanten Anstieg des Tidalvolumens beobachten. Während in der Zeitdomäne keine signifikanten Änderungen der HRV in

Normokapnie und Hyperkapnie verzeichnet werden konnten, zeigten sich sehr wohl signifikante Änderungen in der Frequenzdomäne. Die prozentuale LF fiel und die prozentuale HF stieg mit CO₂- Inhalation. Die Werte für die Total Power zeigten keine eindeutige Entwicklung. Zum Teil stiegen sie mit der CO₂- Inhalation an, zum Teil fielen sie ab. So zeigten auch diese Ergebnisse keine sympathische Aktivierung und sind in dieser Hinsicht mit den unseren vergleichbar. Vielmehr zeigte Browns Studie einen Anstieg des Vagotonus mit Anstieg der Ventilation. Der erhöhte HF-Anteil als Folge des erhöhten Vagotonus und der respiratorischen Arrhythmie war nicht mit einer Erhöhung der Herzfrequenz während der Inhalation verbunden und Browns Hypothese, dass eine Hyperkapnie die respiratorische Arrhythmie vergrößert, konnte somit nicht bestätigt werden.

Andere Autoren konnten ebenfalls HF- Anstiege im HRV- Spektrum bei Hyperkapnie und normalen Atemfrequenzen von 0,2-0,3 Hz verzeichnen. Außerdem beobachteten sie, dass niedrigfrequentes Atmen (0,15 Hz) die LF-Komponente der HRV kaum beeinflusst und schlussfolgerten, dass der Einfluss der Atmung auf die sympathische Kontrolle des Herzens sehr klein ist (Cooke et al., 1998).

Poyhonen et al. untersuchten den Effekt von einem erhöhtem PaCO₂, des Tidalvolumens und der Atemfrequenz auf die HRV in 22 gesunden Probanden und 25 mechanisch- beatmeten Patienten während Anästhesie (Poyhonen et al., 2004). Sie konnten zeigen, dass mit gesteigertem CO₂ die LF und HF bei den spontan atmenden Probanden anstieg, während die anästhesierten Patienten kaum eine Veränderung zeigten. Ein erhöhtes Tidalvolumen ließ die HF ansteigen. Andererseits konnte eine Reduktion der Atemfrequenz die Balance zwischen LF und HF zugunsten der LF verschieben.

Auch wenn die Datenlage der verschiedenen Studien uneinheitlich ist, wird deutlich, dass zur Interpretation der HRV bei diesem Versuch eine Kontrolle des Tidalvolumens und der Atemfrequenz notwendig gewesen wäre. Zwar wurden unsere Probanden dazu angehalten, ruhig und gleichmäßig zu atmen. Inwieweit jeder einzelne diese Aufgabe unter körperlichen Stress bewältigen konnte, entzog sich jedoch unserer Beobachtung. Ob unsere nicht signifikanten Ergebnisse tatsächlich durch unseren Versuchsaufbau begründet sind, können wir nur mutmaßen. Sie stellen sicherlich eine Limitation für unsere Studie dar. Allerdings

muss auch hier darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse auch durch Fehlberechnungen des EKG- Analyse- Programmes verschuldet sein können.

4.5 Kipptischversuch

Der Kipptisch- oder Orthostaseversuch erregt den sympathischen Ast des autonomen Nervensystems (Hilz u. Dütsch, 2006). Somit würde man in der HRV-Analyse einen Abfall der TP und HF sowie einen Anstieg der LF erwarten. Unsere Ergebnisse können dies bestätigen. Wir verzeichneten in unseren Versuchen jedoch enorme Veränderungen des Langzeitparameters VLF, was für einen Kipptischversuch untypisch ist.

Beim passiven Übergang vom Liegen zum Stehen kommt es durch eine Minderung des venösen Rückstroms zum Herzen zu einem Abfall des Schlagvolumens und des arteriellen Blutdrucks. Durch die verminderte Erregung der arteriellen Pressor-Rezeptoren kommt es zu einer Steigerung des Sympathikotonus, was zu einer Zunahme der Herzfrequenz um ca. 25% und einer Erhöhung des peripheren Widerstands um ca. 40%, vor allem in der Muskulatur und im Splanchnikusgebiet, führt (Klinke u. Silbernagl, 2003). Die kardiovaskuläre Reaktion des Organismus findet bereits in den ersten 30 Sekunden des Lagewechsels statt (Wieling u. van Lieshout, 1993). Während des Aufrichtens werden 300 bis 900 ml Blut aus den zentralen Körpergefäßen in die untere Extremität umgelagert (Blomqvist et al., 1980; (Borst et al., 1982). Die frühe Kreislaufstabilisierung erfolgt bereits nach 1- 2 Minuten, die körperliche Reaktion auf die Orthostase hält für etwa 5 Minuten an (Wieling et al., 1997). Aus dieser Beschreibung wird ersichtlich, dass der Versuchsablauf, wie wir ihn wählten, ein geeigneter Test zur quantitativen Analyse des Sympathikus ist. Die körperlichen Reaktionen während der Kipptischuntersuchung sind nur gegeben, wenn der Proband in einen Winkel von 60- 70° gekippt wird, da nur auf diese Weise Kontraktionen der Muskulatur der unteren Extremität vermieden werden können (Hilz u. Dütsch, 2006). Auch diese Auflage wurde in unseren Versuchen verwirklicht.

Duplyakov et al. haben in einer Untersuchung aus dem Jahr 2011 eine Studie zur Vorhersagekraft einer Kipptischuntersuchung bei Patienten mit vasovagalen Synkopen gemacht (Duplyakov et al., 2011). Hierzu wurden 114 Patienten mit rekurrierenden Synkopen eingeschlossen. Diese wurden in vier Gruppen nach dem

„Westminster- und Italian“- Protokoll aufgeteilt. Da es keinen eigentlichen Goldstandard zur Diagnose des vasovagalen Syndroms gibt, sind verschiedene Arten der Kipptischuntersuchung zulässig. Beim Westminster- Protokoll wird der Patient über 45 Minuten in einem 60° Winkel gekippt. Beim Italian- Protokoll wird eine Synkope mittels Nitroglycerin nach 20- 45 Minuten provoziert (Fröhlig, 2006). Bei Duplyakov wurden die Patienten in Westminster- bzw. Italian positiv oder negativ eingeteilt und mit 14 gesunden Probanden verglichen. Die Kipptischuntersuchung wurde in den frühen Morgenstunden in ruhiger Atmosphäre und stabiler Raumtemperatur durchgeführt. Auch unsere Versuche erfolgten in ruhiger abgeschirmter Atmosphäre, jedoch zu unterschiedlichen Tageszeiten. Auch bei unserem Kipptisch handelte es sich um ein elektrisch betriebenes Modell mit unterstützender Fußplatte. Duplyakovs Patienten verbrachten vor dem eigentlichen Kippen 20 Minuten in liegender Position. Für unsere Probanden war eine Ruhepause von jeweils 10 Minuten zwischen den einzelnen Testphasen vorgesehen. Allerdings war bei unseren Probanden die Kippphase mit 5 Minuten wesentlich kürzer, weshalb wir eine Liegepause von 10 Minuten für angemessen hielten, um die autonome Regulation wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Duplyakovs Patienten wurden für maximal 40 Minuten in einen Winkel von 70° ohne die Gabe von Synkopen-provozierenden Medikamenten gekippt (Westminster- Protokoll) oder bekamen nach 20 Minuten eine Dosis von 400 µg Nitroglycerin sublingual (Italian- Protokoll). Bei präsynkopalen Anzeichen wurden die Patienten wieder in die waagerechte Position zurückgelagert. Während der Versuche wurde ein EKG aufgezeichnet. Es wurden jeweils die letzten 5 Minuten der liegenden Position, die ersten 5 Minuten des Kippens und die letzten 5 Minuten vor Auftreten einer Synkope mittels Fast- Fourier- Analyse ausgewertet, was den Vergleich zu unserer Studie erleichtert. Die Ergebnisse wurden mit denen von 14 gesunden Probanden verglichen. Die HF fiel in allen Patientengruppen sowie in der Kontrollgruppe signifikant ab, während ein Anstieg der LF verzeichnet werden konnte. Diese Ergebnisse stimmen mit den unseren überein und zeigen eine Aktivierung des sympathischen Astes des autonomen Nervensystems an. Leider wurde in der Studie von Duplyakov keine Auswertung der VLF vorgenommen, so bleiben die starken Veränderungen und die Bedeutung der VLF in unserer Studie weiter ungeklärt. Duplyakov konnte außerdem feststellen, dass die Veränderungen im HRV- Spektrum der einzelnen

Protokollgruppen in Ruhe und während der initialen Kippphase unterschiedlich sind und so eine gestörte sympathovagale Balance vorhergesagt werden kann.

Die Studienlage zur Vorhersagekraft einer Synkope durch eine Kipptischuntersuchung bleibt allerdings uneinheitlich. Einige Autoren berichten, dass es keine Unterschiede in der Baseline-Messung der HRV zwischen gesunden Probanden und synkopalen Patienten gibt (Evrengul et al., 2006), wobei andere eine erhöhte sympathische oder parasympathische Aktivität bei den synkopalen Patienten verzeichnen konnten (Virag et al., 2007; Tyrina, 2004). Ebenso unterschiedliche Ergebnisse existieren bei den Werten während des Kippvorganges. Hier wird von einer gesteigerten LF/HF- Ratio (Mehlsen et al., 2008) bzw. von einer geminderten LF/HF- Ratio (Kouakam et al., 1999) bei Patienten mit vasovagalen Synkopen berichtet. Da die HRV- Auswertung mittels Spektralanalyse ein sehr sensitives Werkzeug darstellt, können sicherlich kleine Unregelmäßigkeiten in der Untersuchung oder der Physis des Probanden zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Allerdings ist dann auch fraglich, inwiefern die Kipptischuntersuchung für eine Methode wie die spektrale HRV- Analyse geeignet ist. Da wir nur gesunde Probanden in unsere Studie eingeschlossen haben, können wir in keine Aussage darüber machen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Kipptischversuch zufriedenstellende Ergebnisse für die Werte der TP, der relativen LF und der relativen HF lieferte. Die Durchführung unseres Versuches stimmt mit dem Versuchsaufbau anderer Autoren überein. Leider wird in diesen keinerlei Aussage über die VLF gemacht, die in unserem Versuch zahlenmäßig den Änderungen der LF und HF weitaus überlegen war. Die Interpretation der VLF in 5- minütigen EKGs ist nach Meinung mehrerer Autoren unklar (Hilz, 2002; Hojgaard et al., 1998; Task Force, 1996). Allerdings müssen wir auch hier verdeutlichen, dass die enormen Änderungen der VLF auch auf Fehler oder methodische Grenzen der HRV- Software zurückzuführen sein können.

4.6 Atropinversuch

Atropin, das Gift der Tollkirsche, ist in der Pharmakologie als Parasympatholytikum bekannt. Es hebt die Wirkung von Acetylcholin auf vegetative Rezeptorzellen auf oder schwächt sie ab und gilt somit als kompetitiver Blocker an muscarinergen Synapsen (Schmidt u. Thews, 2000; Schmidt u. Silbernagl, 2003). Auf die Effektorgane hat Atropin demnach eine sympathomimetische Wirkung. Erwartungsgemäß würde es in unseren Versuchen zu einem Abfall der TP und HF sowie einem Anstieg der LF kommen. In unseren Versuchen kommt es zu einem Abfall aller drei Parameter.

Nach Atropingabe kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz und einer Steigerung der Leitungsgeschwindigkeit im AV- Knoten. Das Parasympatholytikum sorgt für eine Relaxation der glatten Muskulatur im Bronchialsystem und eine Hemmung der Drüsensekretion. Im Magen- Darm- Trakt wird ebenfalls die Sekretion gedrosselt und die Motilität gehemmt. Im Auge kommt es durch die Relaxation des M. sphincter pupillae und des M. ciliaris zu einer Mydriasis und einer Desakkomodation. Ureteren und Harnblase werden in ihrer Motilität gehemmt bzw. der Auslasswiderstand wird erhöht. In Tränen-, Speichel- und Schweißdrüsen kommt es zu einer Hemmung der Sekretion. Zusätzlich zeigt es Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem, die sich in einer Erregung oder Hemmung ausdrücken können. Bezogen auf seine kardialen Auswirkungen ist Atropin indiziert bei bradykarden Herzrhythmusstörungen wie Sinusbradykardie, wenn sie zu Kreislaufinsuffizienz führt, sowie beim AV-Block (Aktories u. Förstermann, 2005). In der Notfallmedizin werden Dosen von 0,5 bis 2 mg Atropin intravenös verabreicht (Kretz u. Schäffer, 2001).

Um sicher zu gehen, dass wir eine parasympathische Blockade und eindeutige Ergebnisse erzielen, bekamen die Teilnehmer dieses Versuches eine Atropindosis von 3 mg intravenös verabreicht. Die erwarteten Ergebnisse, nämlich eine Depression der TP und HF sowie ein Anstieg der LF konnten nur teilweise erreicht werden. Der Abfall der TP und HF spricht für eine parasympathische Blockade. Der ebenfalls starke Abfall der LF ist jedoch völlig unerwartet und spricht nach unseren Erkenntnissen nicht für eine Blockierung des Parasympathikus.

Houle und Billmann konnten in einer Studie an 91 Hunden ähnliche Beobachtungen machen (Houle u. Billman, 1999). Sie beobachteten einen Abfall der LF nach Atropininjektion und postulierten, dass die LF Komponente der HRV sowohl einen Großteil der sympathischen als auch die parasympathische Aktivität des autonomen Nervensystems widerspiegeln. Somit unterstützen sie Eckberg (Eckberg, 1997), der in seinem Review auf die Gefahr aufmerksam machte, hoch komplexe physiologische Vorgänge in mathematische Gleichungen zu übersetzen. Tatsächlich gibt es zur Interpretation der einzelnen Komponenten der HRV unterschiedliche Autorenmeinungen. Grundlage unserer Versuche ist die Überzeugung, dass die LF Komponente der HRV die sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems widerspiegelt (Inoue et al., 1990; Malliani et al., 1991; Pagani et al., 1986). Einige Autoren beschreiben aber auch, dass in einigen Fällen der Parasympathikus durch die LF Komponente widerspiegelt wird (Pomeranz et al., 1985; (Skyschally et al., 1996).

Somit bleibt unklar, ob die enttäuschende Ergebnislage auf methodische Grenzen in der Anwendung des HRV- Analyseprogrammes zurück zu führen ist oder ob die einzelnen Äste des autonomen Nervensystems nicht so eindeutig wie angenommen den verschiedenen Spektren der HRV entsprechen. Atropin gilt seit vielen Jahren als anerkanntes Parasympatholytikum und ist in seiner Wirkung unanfechtbar.

4.7. Ausblick

Das Ziel dieses Projektes war die Entwicklung und klinische Testung einer Software zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf Basis des Routine- EKGs. Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Dietmar Block der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel zeichnete dabei für die Softwareentwicklung verantwortlich, während sich diese Dissertationsarbeit mit der klinischen Testung und Evaluation beschäftigt.

Die Auswertung der Probandenstudie hat methodische Grenzen bei der Anwendbarkeit des HRV- Analyseprogrammes ergeben. Zwar ist die entwickelte Software in der Lage, spektrale Änderungen, die von einer Stimulation des autonomen Nervensystems stammen, zu detektieren, allerdings zeigen sich Probleme in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Langzeit- HRV- Analyse auf die Kurzzeit- HRV- Analyse. Wir können allerdings nicht mit Sicherheit ausschließen, ob

dies auch auf eine Fehlberechnung des Programmes zurückzuführen sein könnte. Hierzu könnte in Zukunft ein Vergleich mit einem anderen Analyseprogramm angestrebt werden. Zusätzlich sollte weitergehend überprüft werden, ob eine genaue Übertragung der Äste des autonomen Nervensystems in die einzelnen Spektren der HRV möglich ist und tatsächlich solch scharfe Grenzen zwischen den Spektren zu ziehen sind.

Trotz der Probleme in der Anwendung gehen wir davon aus, dass die klinische Testung, wie wir sie durchführten, geeignet für die Evaluation des Analyseprogrammes war. Für die Anwendung im klinischen Alltag befinden wir die Software momentan als ungeeignet. In zukünftigen Forschungsanstrengungen sollte sich somit die Frage nach geeigneten Parametern stellen, die die Änderungen der autonomen Regulation, wie sie das HRV- Analyseprogramm detektiert, korrekt erfassen. Für die Anwendung der Software in der Klinik ist es erforderlich, geeignete Bewertungsmethoden zu entwickeln.

5. Zusammenfassung

Im klinischen Alltag und besonders in der perioperativen Medizin gilt die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als geeignetes Verfahren, um die Aktivität des autonomen Nervensystems (ANS) nicht- invasiv zu beurteilen. Hierbei werden über einen bestimmten Zeitraum Schwankungen der Herzfrequenz im Sinusrhythmus bei einer Analyse von Herzschlag zu Herzschlag gemessen und mittels spezieller mathematischer Verfahren weiter ausgewertet. Ein weit verbreitetes Analyseverfahren ist die Fast Fourier Transformation, welches ein so genanntes Powerspektrum generiert. Die einzelnen Frequenzanteile des Powerspektrums der HRV-Analyse spiegeln dann die beiden Äste des autonomen Nervensystems, Sympathikus und Parasympathikus, wider. Die Very Low Frequency (VLF) gilt hierbei als Indikator für langfristige Änderungen des ANS. Die Low Frequency (LF) spiegelt die Aktivität des Sympathikus und die High Frequency (HF) die parasympathische Regulation wider. In ihrer Gesamtheit ergeben die einzelnen Frequenzanteile den Wert der Total Power (TP).

Die HRV konnte bei Patienten unter verschiedenen Anästhesieregimen bereits erfolgreich zur Analyse der autonomen Regulation eingesetzt werden. So konnte anhand der HRV-Analyse eines fünf minütigen EKG's unter anderem eine postspinale Hypotonie vorhergesagt werden oder Prognosen für die kardiale Morbidität und Mortalität gemacht werden. Problematisch sind, dass es kein System mit transparenter mathematischer Analyse gibt und die Geräte als „Stand-Alone“ Einheiten in ein bestehendes Monitoring-System nicht zu integrieren sind. Um eine solche Analyse in die tägliche Routine zu integrieren, wäre eine transparente Analyse auf der Basis des Routine-EKG's, welches durch die Überwachungs-Monitore abgeleitet wird, notwendig. Dann könnte die Kurzzeitanalyse der HRV die Anästhesieplanung unterstützen und Risikopatienten identifizieren, um damit zur Sicherheit der Patienten in der perioperativen Phase bei zu tragen.

Ziel dieses Projektes war es, ein robustes Werkzeug zur Analyse der HRV zu entwickeln und klinisch zu validieren, welches in der perioperativen Phase als 5-Minuten- EKG- Analyse eingesetzt werden kann und somit verlässliche Aussagen über das individuelle Narkoserisiko des Patienten machen kann. Hierzu entwickelte ein Team des Instituts für Experimentelle und Angewandte Physik der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel eine Software, die eine EKG-Analyse aus den

Routineaufzeichnungen erlauben sollte. Aufgabe dieser Dissertationsarbeit war es, die Software in Probandenuntersuchungen zu testen und die klinische Einsatzfähigkeit des Programms zu bewerten.

Diese Tests wurden bei 61 gesunden Probanden durchgeführt. Jeweils zwei nicht invasive Standardtests, die eine sympathische bzw. parasympathische Aktivierung des autonomen Nervensystems erzeugen, wurden durchgeführt. Um den parasympathischen Ast des autonomen Nervensystems darzustellen, wurden das Valsalvamanöver und das Metronomische Atmen ausgewählt. Um den sympathischen Ast des autonomen Nervensystems darzustellen, bedienten wir uns der CO₂- Rückatmung sowie der Kipptischuntersuchung. Alle vier Untersuchungen werden in der Literatur eindeutig dem jeweiligen Ast des autonomen Nervensystems zugeordnet. Jede Untersuchung dauerte 5 Minuten und wurde nach 5 minütiger Pause dreimalig wiederholt. In einem letzten Versuchsansatz wurden bei 3 Personen der Arbeitsgruppe jeweils 3 mg Atropin injiziert, um eine noch deutlichere Veränderung des ANS zu induzieren.

Ausgewertet wurde jeweils die TP, VLF, LF und HF in absoluten Werten sowie als relativer Anteil der TP (angegeben in Prozent). Die Ergebnisse wurden mit den erwarteten physiologischen Veränderungen verglichen. Dabei konnten wir die erwarteten Veränderungen der autonomen Regulation nicht mit einem Anstieg bzw. Abfall der entsprechenden HRV- Parameter korrelieren.

Beim Valsalvamanöver verzeichneten wir in einem Durchgang zwar einen signifikanten Anstieg des Medianwerts der HF von 13.153 ms² auf 21.230 ms² ($p < 0,05$), entgegen unseren Erwartungen zeigten die Relativwerte jedoch in keinem der drei Versuchsdurchgänge einen Anstieg des relativen Anteils der HF an der TP, sondern einen signifikanten Abfall der Werte. Der Medianwert des relativen Anteils der HF an der TP fiel bei den drei Versuchsdurchgängen im Mittel von 8,2 % in Ruhe auf 5,1 % beim Pressvorgang ($p < 0,05$).

Beim Metronomischen Atmen konnten wir wie erwartet einen Anstieg der TP und einen Anstieg des relativen Anteils der HF verzeichnen, jedoch zeigten sich nicht in allen drei Durchgängen Signifikanzen. So stieg der Median der TP von 181.036 ms² in Ruhe auf 230.173 ms² beim metronomischen Atmen und bei einem weiteren Durchgang von 192.364 ms² auf 283.057 ms² ($p < 0,05$). Der relative Anteil der HF stieg von 6,9 % im Ruhezustand auf einen Wert von 11,5 % beim metronomischen

Atmen um dann in Ruhe wieder auf 8,4% abzusinken, in Absolutwerten stieg sie in diesem Durchgang von 18.189 ms² auf 29.209 ms² und sank in Ruhe wieder auf 12.745 ms² ab ($p < 0,05$).

Der Hyperkapnieversuch konnte keine der von uns erwarteten Änderungen, nämlich einen Abfall der TP und der HF und einen Anstieg der LF, zeigen. Die TP zeigte in keinem der drei Versuchsdurchgänge einen signifikanten Abfall, sondern stieg durchschnittlich von 265.142 ms² auf 282.477 ms² an. Der Medianwert der HF stieg durchschnittlich von 56.242 ms² auf 81.608 ms² ($p > 0,05$). Auch der relative Anteil der HF an der TP zeigte, entgegen unseren Erwartungen, im Durchschnitt einen Anstieg von 20,7% in Ruhe auf 29,2% bei Hyperkapnie ($p > 0,05$). Der Medianwert der LF zeigte im Durchschnitt einen Abfall von 88.954 ms² in Ruhe auf 78.815 ms² bei Hyperkapnie ($p > 0,05$). Der relative Anteil der LF an der TP fiel durchschnittlich von 36% auf 33,9% und zeigt somit ebenso ein enttäuschendes Ergebnis.

Der ebenfalls den sympathischen Ast des autonomen Nervensystems aktivierende Kipptischversuch zeigte gemäß unseren Erwartungen einen signifikanten Abfall der TP und der HF. Der Medianwert der TP fiel durchschnittlich von 515.029 ms² in Ruhe auf 208.067 ms² in Kippstellung ($p < 0,05$). Der Medianwert der HF fiel beim Kippen durchschnittlich von 112.539 ms² auf 17.268 ms² ($p < 0,05$). Der Medianwert des relativen Anteils der HF an der TP fiel von durchschnittlich 22,2 % in Ruhe auf 8,5 % in Kippstellung ($p < 0,05$). Der Absolutwert der LF fiel durchschnittlich entgegen unseren Erwartungen von 159.832 ms² in Ruhe auf 82.529 ms² ($p < 0,05$). Der relative Anteil der LF an der TP stieg jedoch erwartungsgemäß in Kippstellung an. Hier stieg der Medianwert im Durchschnitt von 31,6 % in Ruhe auf 41,4 % ($p < 0,05$). Allerdings verzeichneten wir hier starke Änderungen des Langzeitparameters VLF von durchschnittlich 193.240 ms² in Ruhe auf 88.152 ms² in Kippstellung. Diese kurzfristigen Veränderungen widersprechen der etablierten Interpretation der VLF als Indikator für die langfristige Regulation des autonomen Nervensystems, weshalb auch dieser Versuch als unbefriedigend gewertet werden musste.

Der zuletzt durchgeführte Versuch mit dem Parasympatholytikum Atropin sollte einen Abfall der TP und HF sowie einen Anstieg der LF bewirken. Allerdings konnten wir neben einem Abfall der TP von 257.818 ms² auf 13.162 ms² und einem Abfall des Absolutwertes der HF von 42.220 ms² auf 105 ms² sowie dem relativen Anteil der HF an der TP von 15,3 % auf 1,1 % ($p < 0,05$) auch einen Abfall des relativen Anteils der LF verzeichnen. Der Absolutwert fiel von 76.404 ms² auf 63 ms² ab, der relative

Anteil der LF an der TP fiel von 19,6 % auf 0,4 % ($p < 0,05$). Diese Beobachtungen stimmen nicht mit den zu erwartenden Ergebnissen überein.

Die unerwarteten Ergebnisse können mehrere Ursachen haben:

1. Es könnte eine unzureichende Stimulation des ANS vorliegen, sodass die typischen Veränderungen nicht erreicht wurden. Die Software würde also korrekte Werte liefern.
2. Aufgrund der großen interindividuellen Streuung der Daten könnte die Fallzahl zu klein gewählt sein, um die Veränderungen im Mittel nachweisen zu können. Eine Poweranalyse wurde in der Vorbereitung der Studie nicht durchgeführt, was sich im Nachhinein als Nachteil erwies. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass andere Autoren an wesentlich kleineren Untersuchungsgruppen eindeutige Veränderungen zeigen konnten.
3. Da kein Test in der Lage ist, ausschließlich einen Ast des autonomen Nervensystems zu aktivieren bzw. zu unterdrücken, könnte es zu einem Mischbild aus Stimulation und Dämpfung beider Äste gekommen sein. Damit wären die wechselnden Ergebnisse zu erklären.
4. Viele publizierte Untersuchungen wurden bei Patienten durchgeführt, die eine bekannte Pathologie der autonomen Regulation vorwiesen. Zum Beispiel einen Diabetes mellitus, der bekanntermaßen eine Depression der autonomen Regulation bewirkt. Unsere Probanden waren alle jung und gesund. Möglicherweise können hier keine entsprechenden eindeutigen Ergebnisse bei Belastungstests provoziert werden, weil deren autonomes Nervensystem in geringerem Ausmaß auf die nicht invasiven Belastungen reagiert.
5. In unserer Untersuchung wurde bewusst ein kurzes Untersuchungsintervall gewählt. Damit sollte die klinische Einsetzbarkeit auch kurz vor Anästhesieeinleitung sicher gestellt werden. Andere Untersuchungen haben deutlich längere Intervalle ausgewertet. Die aufgetretenen Unterschiede lassen sich eventuell auf Schwierigkeiten in der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Langzeit- HRV- Analyse auf die Kurzzeit- HRV- Analyse zurückführen.
6. Es könnte sich um Fehlberechnungen der Software handeln. Dies kann natürlich ebenso wenig ausgeschlossen werden.

Welche Faktoren, einzelne oder die Summe aus verschiedenen Einflussgrößen, letztlich eine Rolle gespielt haben kann nicht eindeutig bewertet werden. Unter den

nicht invasiven Funktionstest zur Stimulation des vegetativen Nervensystems sind die von uns gewählten Untersuchungen nach Aussage der aktuellen Literatur geeignet, um den Sympathikus oder Parasympathikus zu aktivieren, wobei kein Test in der Lage ist, ausschließlich einen Ast des ANS zu stimulieren. Trotz dieser Probleme gehen wir davon aus, dass die klinische Testung, wie wir sie durchführten, geeignet für die Evaluation der Software war.

Damit müssen wir schlussfolgern, dass die entwickelte Software nicht in der Lage ist, spektrale Änderungen, die von einer Stimulation des ANS stammen, zu detektieren und damit für den klinischen Einsatz ungeeignet ist. Es sollte sich in zukünftigen Forschungsanstrengungen die Frage nach geeigneten Parametern stellen, die die Änderungen der autonomen Regulation korrekt erfassen können und es muss das Ziel sein, die entwickelte Software weiter zu optimieren.

6. Literaturverzeichnis

Adamson, P. B., Smith, A. L., Abraham, W. T., Kleckner, K. J., Stadler, R. W., Shih, A. (2004). Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 110 , S. 2389-94.

Aktories, K., Förstermann, U. (2005). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Urban & Fischer Verlag.

Angelone, A., Coulter, N. (1964). Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *J Appl Physiol* 19 , S. 479-82.

Aono, H., Hirakawa, M., Unruh, G. K., Kindscher, J. D., Goto, H. (2001). Anesthetic induction agents, sympathetic nerve activity and baroreflex sensitivity: a study in rabbits comparing thiopental, propofol and etomidate. *Acta Med Okayama* 55 , S. 197-203.

Appenzeller, O. (1982). *The autonomic nervous system*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Biomedical Press.

Aschoff, J. (1978). Circadian Rhythmen in endokrinen Systemen. *Klin. Wochenschr.* 56 , S. 425-35.

Baldwa, V. S., Ewing, D. (1977). Heart rate response to valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. *Br Heart J* 39 , S. 641-4.

Bao, G., Randhawa, P. M., Fletcher, E. C. (1997). Acute blood pressure elevation during repetitive hypocapnic and eucapnic hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 82 , S. 1071-8.

Bernardi, L., Keller, F., Sanders, M., Reddy, P. S., Griffith, B., Meno, F. (1989). Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *J Appl Physiol* 67 , S. 1447-55.

Bigger, J. T., Fleiss, J. L., Steinman, R. L., Rolnitzky, L. M., Schneider, W. J., Stein, P. K. (1995). RR variability in healthy, middle- aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91 , S. 1936-43.

Blomqvist, C. G., Nixon, J. V., Johnson, R. L., Mitchell, J. H. (1980). Early cardiovascular adaption to zero gravity simulated by head- down tilt. *Acta Astronaut* 7, S. 543-53.

Bloomfield, D. M., Magnano, H., Bigger, T., Rivadeneira, H., Parides, M., Steinman, R. C. (2001). Comparison of spontaneous vs. metronome guided breathing on assessment of vagal modulation using RR- variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280 , S. 1145-50.

- Bootsma, M.**, Swenne, C. A., Van Bolhuis, H. H., Chang, P. C., Cats, V. M., Brusckhe, A. V. (1994). Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 266 , S. 1565- 71.
- Borst, C.**, Wieling, W., Brederode, J., de Rijk, L., Hond, A., Dunning, A. (1982). Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am J Physiol* 243 , S. 676-81.
- Brown, R. B.**, Beightol, C. A., Koh, J., Eckbert, D. L. (1993). Important influence of respiration on human RR- interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 75, S. 2310-7.
- Brown, S. J.**, Mundel, T., Brown, J. A. (2007). Cardiac vagal control and respiratory sinus arrhythmia during hypercapnia in humans. *J Physiol Sci* 57 , S. 337-42.
- Campen, M. J.**, Tagaito, Y., Jenkins, T. P., Balbir, A., O'Donnell, C. P. (2005). Heart rate variability responses to hypoxic and hypercapnic exposures in different mouse strains. *J Appl Physiol* 99 , S. 807-13.
- Chamchad, D.**, Arkoosh, V. A., Horrow, J. C., Buxbaum, J. L., Izrailtyan, I., Nakhmchik, L. (2004). Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia. *Anesth Analg* 99 , S. 1818-21.
- Christensen, N. J.** (1983). Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. *Diabetologia* 25 , S. 377.
- Cooke, W. H.**, Cox, J. F., Diedrich, A. M., Taylor, A., Beightol, C. A., Ames, J. E. (1998). Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274 , S. 709-18.
- De Meersman, R. E.**, Reisman, S. S., Daum, M., Zorowitz, R., Leifer, M., Findley, T. (1995). Influence of respiration on metabolic, hemodynamic, psychometric and R-R interval parameters. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 269 , S. 1437-40.
- Deetjen, P.**, Speckmann, E. J., Hescheler, J. (2005). In *Physiologie* (S. 743). Elsevier.
- Doyle, J. T.**, Wilson, J. S., Warren, J. V. (1952). The pulmonary vascular response to short- term hypoxia in human subjects. *Circulation* 5 , S. 263-70.
- Duplyakov, D.**, Golovina, G., Sysuenkova, E., Garkina, S. (2011). Can the result of a tilt test be predicted in the first five minutes? *Cardiology Journal* 18 , S. 521-6.
- Eckberg, D.** (1997). Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 96 , S. 3224-32.
- Evrengul, H.**, Tavli, H. V., Evrengul, H., Tavli, T., Dursunoglu, D. (2006). Spectral and time- domain analysis of heart rate variability during head upright tilt- table testing in children with neurally mediated syncope. *Pediatr Cardiol* 27 , S. 670-8.

- Ewing, D. J.**, Clarke, B. F. (1986). Autonomic neuropathy: Its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 15 , S. 855-88.
- Ewing, D. J.**, Clarke, B. F. (1982). Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 285 , S. 916-8.
- Ewing, D. J.**, Borseley, D. Q., Bellavere, F., Clarke, B. F. (1981). Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of RR- interval variation. *Diabetologia* 21 , S. 18.
- Filipovic, M.**, Jeger, R. V., Girard, T., Probst, C., Pfisterer, M., Gurke, L. (2005). Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery . *Anaesthesia* 60 , S. 5-11.
- Filipovic, M.**, Jeger, R., Probst, C., Girard, T., Pfistere, M., Gurke, L. (2003). Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 42 , S. 1767-76.
- Fouad, F.**, Tarazi, R., Ferrario, C., Fighaly, S., Alicandri, C. (1979). Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 47 , S. 1218-22.
- Fröhlig, G.** (2006). *Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie: Indikation, Diagnose, Programmierung und Nachsorge*. Thieme- Verlag.
- Gerritsen, J.**, Ten Voorde, B. J., Dekker, J. M. (2003). Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 46 , S. 330-8.
- Gilliam, F. R.**, Singh, J. P., Mullin, C. M., Mc Guire, M., Chase, K. (kein Datum). Prognostic value of heart rate variability footprint and standard deviation of average 5-minute intrinsic R-R intervals for mortality in cardiac resynchronization therapy patients. *J Electrocardiol* 40 , S. 336-42.
- Goeschen, K.** (1996). Fetal monitoring by combined CTG and FBA. *J Perinat Med* 24 , S. 37-41.
- Gundersen, H. J.**, Neubauer, B. (1977). A long-term diabetic autonomic nervous abnormality. *Diabetologia* 13 , S. 137-40.
- Hanss, R.**, Bein, B., Weseloh., H., Bauer, M., Cavus, E., Steinfath, M. (2006). Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 104 , S. 537-45.
- Hanss, R.**, Bein, B., Ledowski, T., Lehmkuhl, M., Ohnesorge, H., Scherkl, W. (2005). Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 102 , S. 1086-93.

- Hayano, J.**, Mukai, S., Sakakibara, M., Okada, A., Takata, K., Fujinami, T. (1994). Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267 , S. 33-40.
- Hilz, M. J.** (2002). Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In W. F. Brown, *Basic, clinical and electrodiagnostic aspects* (S. 1899-1929). Philadelphia: WB Saunders.
- Hilz, M. J.**, Dütsch, M. (2005). Methods of quantitative evaluation of the autonomic nerve system. *Nervenarzt* 76 , S. 767-78.
- Hilz, M. J.**, Dütsch, M. (2006). Quantitative Studies of Autonomic Function. *Muscle Nerve* 33 , S. 6-20.
- Hojgaard, M. V.**, Holstein-Rathlou, N. H., Agner, E., Kauters, J. K. (1998). Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am J Physiol* 275 , S. 213-9.
- Hopf, H. B.**, Skyschally, A., Heusch, G., Peters, J. (1995). Low- frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology* 82 , S. 609-19.
- Houle, M. S.**, Billman, G. E. (1999). Low- frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276 , S. 215-23.
- Howden, R.**, Lightfoot, T., Brown, S. J., Swaine, I. (2004). The effects of breathing 5% CO₂ on human cardiovascular responses and tolerance to orthostatic stress. *Exp Physiol* 89 , S. 465-71.
- Huang, C. J.**, Kuok, C. H., Kuo, T. B., Hsu, Y. W., Tsai, P. S. (2006). Pre- operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 50 , S. 542-8.
- Huikuri, H. V.** (1995). Heart rate variability in coronary artery disease. *J Intern Med* 237 , S. 349-57.
- Inoue, K.**, Miyake, S., Kumashiro, M., Ogata, H., Yoshimura, O. (1990). Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 27 , S. 1722-6.
- Katona, P.**, Jih, F. (1975). Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 39 , S. 801-5.
- Keet, S. C. B.**, Boer, C., Bouwman, R. (2011). Reproducibility of non- standardised autonomic function testing in the pre-operative assessment screening clinic. *Anaesthesia* 66 , S. 10-14.

- Kertai, M. D.**, Bax, J. J., Klein, J., Poldermans, D. (2004). Is there any reason to withhold beta blockers from high-risk patients with coronary artery disease during surgery? *Anesthesiology* 100 , S. 4-7.
- Kimura, T.**, Komatsu, T., Hirabayashi, A., Sakuma, I., Shimada, Y. (1994). Autonomic imbalance of the heart during total spinal anesthesia evaluated by spectral analysis of heart rate variability. *Anesthesiology* 80 , S. 694-8.
- Klinke, R.**, Silbernagl, S. (2003). *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Knüttgen, D.**, Trojan, S., Weber, M., Wolf, M., Wappler, F. (2005). Präoperative Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität bei Diabetikern zur Einschätzung des Blutdruckverhaltens während der Anästhesieeinleitung. *Anaesthesist* 54 , S. 442-9.
- Kobayashi, H.** (2009). Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? *J Physiol Anthropol* 28 , S. 225-30.
- Kollai, M.**, Mizsei, G. (1990). Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J Physiol* 424 , S. 329-42.
- Kontos, H. A.**, Levasseur, J. E., Richardson, D. W., Mauck, H. P., Patterson, J. L. (1967). Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and unanesthetized dog. *J Appl Physiol* 23 , S. 381-6.
- Kouakam, C.**, Lacroix, D., Zghal, N. (1999). Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test . *Heart* 82 , S. 312-8.
- Kretz, F.**, Schäffer, J. (2001). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
- Krönert, K.**, Luft, D., Baumann, B., Müller, P. H., Eggstein, M. (1986). Reduced intraindividual variability of repeated cardiovascular reflex tests: An additional marker of autonomic neuropathy in insulin- dependent (type I) diabetes mellitus? *Acta diabetol. lat.* 23 , S. 279-89.
- Landry, D. P.**, Bennett, F. M., Oriol, N. E. (1994). Analysis of heart rate dynamics as a measure of autonomic tone in obstretical patients undergoing epidural or spinal anesthesia. *Reg Anesth* 19 , S. 189-95.
- Ledowski, T.**, Bein, B., Hanss, R., Tonner, P. H., Roller, N., Scholz, J. (2005). Pseudocholinesterase activity increases and heart rate variability decreases with preoperative anxiety. *Eur J Anaesthesiol* 21 , S. 289-92.
- Levin, A. B.** (1966). A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by valsalva manoeuvre. *Am J Cardiol* 18 , S. 404-6.

- Lomb, N.** (1976). Least square frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophysics and Space Science* 39 , S. 447-62.
- Low, P. A.** (2003). Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol* 23 , S. 407-21.
- Low, P. A.**, Denq, J. C., Opfer-Gehrking, T. L., Dyck, P. J., O'Brien, P. C., Slezak, J. M. (1997). Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure to hilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 20 , S. 1561-68.
- Mackay, J. D.**, Page, M., Cambridge, J., Watkins, P. J. (1980). Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia* 18 , S. 471-8.
- Malliani, A.**, Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84 , S. 482-92.
- Malpas, S. C.**, Maling, T. J. (1990). Heart- rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 39 , S. 1177-81.
- Maranets, I.**, Kain, Z. N. (1999). Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 89 , S. 1346-51.
- Masaoka, S.**, Lev-Ran, A., Hill, L. R., Vakil, G., Hon, E. H. (1985). Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. *Diabetes Care* 8 , S. 64-8.
- Mehlsen, J.**, Kaijer, M. N., Mehlsen, A. B. (2008). Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. *Europace* 10 , S. 91-5.
- Mosqueda- Garcia, R.** (1995). Evaluation of autonomic failure. In D. Robertson, B. I., *Disorders of the autonomic nervous system* (S. 25-60). Luxemburg: Harwood Academic Publishers.
- Murray, A.**, Ewing, D. J., Campbel, I. W., Neilson, J. M., Clarke, B. F. (1975). RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 37 , S. 882-5.
- Consensus Comitee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology** (1996). Consensus Statement on the Definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Neurology* 46 , S. 1470.
- O'Brien, I.**, O'Hare, P., Corral, R. (1986). Heart Rate variability in healthy subjects: effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 55 , S. 348-54.
- Pagani, M.**, Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, F., Pizzinelli, P. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dogs. *Circ Res* 59 , S. 178-93.

- Paris, A.**, Tonner, P. H., Bein, B., von Knobelsdorff, G., Scholz, J. (2001). Heart rate variability in anesthesia. *Anaesthesiol Reanim* 26 , S. 60-9.
- Pfeifer, M. A.**, Jung, S., Crain, G., Schumer, M. (1993). Autonomic neuropathy. *Diabetes Med* 10 , S. 709-39.
- Piha, S. J.**, Puukka, P., Seppänen, A. (1991). Short- and long-term reproducibility of cardiovascular tests of autonomic function in normal subjects. *Clinical Autonomic Research* 1 , S. 115-8.
- Poldermans, D.**, Boersma, E., Bax, J. J., Thomson, I. R., van de Ven, L. L. (1999). The effect of bisoprolol on preoperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 341 , S. 1789-94.
- Pomeranz, B.**, Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248 , S. 151-3.
- Poyhonen, M.**, Syvaioja, S., Hartikainen, J., Ruokonen, E., Takala, J. (2004). The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability. *Acta Anaest Scand* 48 , S. 93-101.
- Press, W. H.** (1992). Numerical Recipes in C (2. ed.). *Cambridge Univ. Press* .
- Sasano, N.**, Vesely, A., Hayano, J., Sasano, H., Somogyi, R., Preiss, D. (2002). Direct effect of PaCO₂ on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282 , S. 973-6.
- Saul, J. P.**, Berger, R. D., Albrecht, P., Stein, S. P., Chen, M. H., Cohen, R. J. (1991). Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261 , S. 1231-45.
- Saul, J.**, Cohen, R. (1994). Respiratory sinus arrhythmia. In M. Levy, & P. Schwartz, *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications* (S. 511-36). Armonk: Futura.
- Schmidt, R.**, Thews, G., Lang, F. (2000). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer- Verlag.
- Skyschally, A.**, Breuer, H. M., Heusch, G. (1996). The analysis of heart rate variability does not provide reliable measurement of cardiac sympathetic activity. *Clin Sci* 91 , S. 102-4.
- Sloan, R. P.**, Korten, J. B., Myers, M. M. (1991). Components of heart rate reactivity during mental arithmetic with and without speaking. *Physiol Behav* 50 , S. 1039-45.
- Smith, S. A.** (1982). Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age related normal range. *Br Med J* 285 , S. 1599-1601.

Sundkvist, G., Almer, L. O., Lilja, B. (1979). Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1 , S. 924-5.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: Standards of measurement , physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93 , S. 1043-65.

Taylor, J. A., Carr, D. L., Myers, C. W., Eckberg, D. L. (1998). Mechanisms underlying very- low- frequency RR- interval oscillations in humans. *Circulation* 98 , S. 547-55.

Toska, K., Eriksen, M. (1993). Respiration- synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol* 472 , S. 501-12.

Tyrina, T. (2004). Heart rate variability in cardioinhibitory and vasodepressor syncope. *J Arrhythmology* 35 , S. 70-2.

Tzeng, Y. C., Carsen, P. D., Galletly, D. C. (2007). Mechanism of cardioventilatory coupling: insights from pacing, vagotomy and sinoaortic denervation in the anesthetized rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292 , S. 1967-77.

Vinik, A. I., Ziegler, D. (2007). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 115 , S. 387-97.

Virag, N., Sutton, R., Vetter, R. (2007). Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1155 patients. *Heart rhythm* 11 , S. 1375-82.

Wasner, G., Brechot, A., Schattschneider, J., Allardt, A., Binder, A., Jensen, T. S. (2002). Effect of sympathetic muscle vasoconstrictor activity on capsaicin- induced muscle pain. *Muscle Nerve* 26 , S. 113-21.

Weimer, L. H. (2010). Autonomic Testing: Common Techniques and Clinical Applications. *The Neurologist* 16 , S. 215-22.

Wheeler, T., Watkins, P. J. (1973). Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 4 , S. 584-6.

Wieling, W., van Lieshout, J. J. (1993). Investigation and treatment of autonomic circulatory failure. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6 , S. 537-43.

Wieling, W., Smit, A. A., de Jong- de Vos van Steenwijk, C. C., van Lieshout, J. J., Karemaker, J. M. (1997). Pathophysiological mechanisms underlying vasovagal syncope in young subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* , S. 2034-8.

Yasuma, F., Hirai, M., Hyano, J. (2001). Differential effects of hypoxia and hypercapnia on respiratory sinus arrhythmia in conscious dogs. *Jpn Circ J* 65 , S. 738-42.

7. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Material und Methoden

Flussdiagramm 1: Versuchsablauf und Zeiten	9
Abb. 1: Die 5 Komponenten des HRV- Analyse- Programmes	12
Abb. 2: QRS- Detektion	14
Abb. 3: Parametrisierung	15
Abb. 4: Spektraler Leistungsverlauf beim Valsalvamanöver	16
Abb. 5: Spektraler Leistungsverlauf beim metronomischen Atmen	16

Ergebnisse

Abb. 1: HRV- Analyse des Valsalvamanövers	20
Tab. 1: Ergebnisse des Valsalvamanövers	21
Abb. 2: HRV- Analyse des metronomischen Atmens	23
Tab. 2: Ergebnisse des metronomischen Atmens	24
Abb. 3: HRV- Analyse der Hyperkapnie	26
Tab. 3: Ergebnisse der Hyperkapnie	27
Abb. 4: HRV- Analyse des Kipptischversuchs	29
Tab. 4: Ergebnisse des Kipptischversuchs	30
Tab. 5: Ergebnisse des Atropinversuchs	31
Abb. 5: HRV- Analyse des Atropinversuchs	32

Probandeninformation

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. J. SCHOLZ



CAMPUS KIEL

[Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Schwannenweg 21, D - 24105 Kiel]

PROBANDENINFORMATION

TELEFON: +49 431 597-2990
 SEKRETARIAT: +49 431 597-2972
 TELEFAX: +49 431 597-2230
 ZUSTÄNDIGER ARZT: PD Dr. med. R. Hanß

Entwicklung und Evaluation einer Software zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf Basis des Routine-EKG's

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Durch bestimmte Herz-Kreislauf-Untersuchungen ist es möglich, Rückschlüsse auf die Aktivität des autonomen Nervensystems zu ziehen. Hierzu sind EKG und Blutdruckmessungen notwendig und anschließend eine Auswertung der Daten mittels einer speziellen Software.

Die Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel hat in Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle und Angewandte Physik, Christian-Albrechts Universität, Kiel ein eigene Software zur Datenauswertung entwickelt.

Diese soll nun mit Hilfe von Belastungstests des autonomen Nervensystems getestet werden. Im einzelnen soll das Valsalvamanöver (20 sec Ausatmen gegen einen Druck von 40 mmHg), metronomisches Atmen (konstantes Atmen mit 6 Atemzügen/min) und der Eiswassertest (Hand und Unterarm werden für 5 Minuten in 0-4° C kaltes Wasser eingetaucht) eingesetzt werden.

Wir bitten Sie, sich für diese Untersuchungen zur Verfügung zu stellen und verpflichten uns unter allen Umständen zu folgenden Punkten:

1. Die Untersuchungen gelten insgesamt als risikoarm. Um Ihre absolute Sicherheit zu gewährleisten, wird Ihnen zusätzlich vor Versuchsbeginn ein peripher venöser Zugang gelegt, der nach Versuchsende wieder entfernt wird. Außerdem ist für Sie eine Probandenversicherung abgeschlossen worden.
2. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden streng anonym ausgewertet. Dazu ist Ihre Zustimmung notwendig.
3. Sie können jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchung, ohne Nennung von Gründen Ihre Zustimmung zurückziehen, ohne dass sich daraus Nachteile für Sie ergeben.

Einverständniserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. J. SCHOLZ



CAMPUS KIEL

Einverständniserklärung

Entwicklung und Evaluation einer Software zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf Basis des Routine-EKG's

Vor- und Zunahme des Probanden / der Probandin

Ich bin von _____ über die geplante Untersuchung ausreichend mündlich und schriftlich informiert worden. Ziele, Methoden und die möglichen Risiken wurden mir ausführlich in verständlicher Form dargelegt. Ich habe die Probandeninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit einem Studienarzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchung meine Daten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und anonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Einer wissenschaftlichen Auswertung der Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Ein Exemplar dieser Einwilligung und eine Kopie der Probandeninformation habe ich erhalten.

Unterschrift des Probanden / der Probandin

Datum

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Datum

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jens Scholz, dem ehemaligen Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath, dem kommissarischen Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, und Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler, dem akademischen Vertreter, für hilfreiche Ratschläge und für die Bewertung dieser Arbeit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Robert Hanß für die intensive und wertvolle Betreuung der gesamten Dissertationsarbeit sowohl in den Phasen der Versuchsabläufe als auch im theoretischen Teil. Er stand mir stets als geduldiger und zuverlässiger Ratgeber für alle Anliegen zur Seite.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Oke Büll für die Einweisung in alle Versuchsabläufe sowie für wertvolle Ratschläge während der experimentellen Phase der Arbeit und Herrn PD Dr. rer. nat. Dietmar Block für die Einweisung in das Analyse- Programm und die geduldige Beratung.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Team der Anästhesie für die gute Zusammenarbeit und Kooperation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung dieser Arbeit in jeder Hinsicht.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Hannah Elisabeth Oppel

Geburtsdatum: 02.02.1984

Geburtsort: Nordhorn

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Staatsangehörigkeit: deutsch

Facharztausbildung:

Seit 09/2013 Gynäkologie und Geburtshilfe im Imland Klinikum Rendsburg

Studium:

07/2011 Erhalt der Approbationsurkunde

06/2007-06/2011 Christian- Albrechts-Universität zu Kiel, Humanmedizin

09/2006-05/2007 Eberhard- Karl- Universität zu Tübingen, Humanmedizin

09/2004-08/2006 Semmelweis Universität Budapest, Humanmedizin

Praktisches Jahr:

09/2010-01/2011 Innere Medizin im Westküstenklinikum Heide

05/2010-09/2010 Gynäkologie im Diakonissenkrankenhaus Flensburg

02/2010-05/2010 Chirurgie im UKSH, Campus Kiel

Promotion:

2011-2013 Abfassen der Inauguraldissertation

2009-2011 Praktischer Teil mit Datenerhebung

Schulbildung:

1996-2003 Burg- Gymnasium Bad Bentheim, Abitur

1994-1996 Orientierungsstufe Schüttdorf

1990-1994 Kirchschnelle Schüttdorf