

## **Gesteigerte LF-Herzperiodenvariabilität tagsüber nach 4-wöchiger Rehabilitation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

### **Increase of daytime LF heart period variability after four week rehabilitation in patients with coronary artery disease**

H. Bettermann<sup>1</sup>, M. Karoff<sup>2</sup>, M. Schulte<sup>1</sup>, H. C. Kümmell<sup>1</sup>

*Abteilung für Klinische Forschung am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke<sup>1</sup>; Klinik Königsfeld der LVA-Westfalen<sup>2</sup>; beide kooperierende Klinik der Universität Witten/Herdecke*

#### **Zusammenfassung**

Bei 97 Patienten, die sich in einer stationären Rehabilitation nach einem Herzinfarkt, einer Bypassoperation oder einer Koronarangioplastie befanden, wurde zu Beginn und am Ende der Rehabilitation ein 24-Stunden-EKG aufgezeichnet und die Herzperiodenvariabilität mit einem FFT-Algorithmus für alle 10-Minuten-Intervalle berechnet. Zu Beginn der Rehabilitation war die Variabilität bei den Patienten mit Mehr-Gefäßerkrankung gegenüber den Patienten mit Ein-Gefäßerkrankung und bei den Bypassoperierten gegenüber den Nicht-Bypassoperierten am Tage und in der Nacht deutlich reduziert. Zwischen Aufnahme und Entlassung nahm die LF-Komponente am Tage signifikant ( $p < 0.005$ ) im Mittel über alle Patienten um 8% zu. Die anderen Spektralkomponenten der 24-Stunden-Registrierung zeigten keine bedeutsame Veränderung während der Rehabilitation. Da jede Veränderung des Vagotonus durch eine veränderte HF-Variabilität angezeigt würde, kann der Anstieg der LF-Variabilität als Indiz für einen durch die Rehabilitation herbeigeführten gesteigerten Sympathikotonus gewertet werden. Dieser positive Trainingseffekt scheint vorwiegend bei den weniger schwer erkrankten Patienten aufzutreten.

#### **Schlüsselwörter**

Herzperiodenvariabilität, Spektralanalyse, koronare Herzerkrankung, Rehabilitation

#### **Summary**

In 97 patients hospitalized in a rehabilitation clinic after myocardial infarction, bypass operation or coronary angioplasty a 24 hour ecg was recorded at the beginning and end of their hospital stay. From each ecg, heart period variability was calculated using an FFT based spectral algorithm. Spectral power within the frequency ranges 0.04-0.15 Hz (low frequency, LF), 0.15-0.4 Hz (high frequency, HF) and 0-0.5 Hz (total frequency, TF) was integrated for every 10 minute interval. Subsequently the mean of all integrals was evaluated between 8 am and 4 pm as well as between 12 pm and 5 am. At the beginning of rehabilitation variability both during the day and at night was lower in patients with multiple vessel disease as well as those after bypass operation when compared to patients with single vessel disease and those without bypass, respectively. During hospital stay the daytime LF component increased significantly ( $p < 0.005$ ) about 8% over all patients. Other spectral components of the 24 hour registration showed no

relevant changes during rehabilitation. As any change in vagal tone would affect the HF component of the spectrum, the increase in the LF component observed here may be interpreted as a change primarily in sympathetic tone due to rehabilitation. This positive training effect seems to be predominant in less seriously diseased patients.

### **Key words**

heart period variability, spectral analysis, coronary artery disease, rehabilitation

## **Einleitung**

Die Steuerung der Herzfrequenz nimmt einen bedeutenden Platz in der Gesamtfunktion des Organismus ein. In ihr spiegeln sich viele Formen der Regeldynamik zur Leistungsanpassung physiologischer Prozesse. Über sympathische und parasympathische Nervenbahnen, die das Herz afferent und efferent mit dem zentralen Nervensystem verbinden, findet die Informationsübertragung zwischen den Subsystemen statt. Eine eingeschränkte Variabilität der Herzfrequenz deutet auf eine zentralnervöse Funktionsstörung, eine autonome Neuropathie oder vor allen Dingen auf eine akute oder chronische Funktionseinschränkung des Herzens hin. Variabilitätsmessungen sind daher bei der koronaren Herzerkrankung (KHK), insbesondere bei dem Auftreten akuter Infarkte und in der Postinfarktphase angezeigt [16].

Im allgemeinen wird die Herzperiodenvariabilität (HPV) aus dem RR-Tachogramm, d.h. der Sequenz aufeinanderfolgender RR-Abstände ermittelt. Eine aktuelle Übersicht über die Methoden und Anwendungsgebiete der HPV-Analyse bietet der Report der internationalen Arbeitsgruppe im Rahmen der TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY [9]. Besonders nach akutem Herzinfarkt stellen die HPV-Parameter klinische Begleitgrößen dar, die Vorhersagen über den Langzeitverlauf nach Infarkt ermöglichen [2,4,8]. Einen aktuellen Überblick über HPV-Analysen im Zusammenhang mit der KHK bietet die Veröffentlichung von H.V. HUIKURI [7], der die größte Bedeutung der HPV-Analyse in der Anwendung bei Postinfarkt-Patienten sieht, da eine eingeschränkte Variabilität ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko anzeigt.

Da unseres Wissens die Herzperiodenvariabilität bei kardial Erkrankten in der Rehabilitationsphase bisher nicht näher untersucht wurde, interessierte uns die Frage, welchen Einfluß eine 4-wöchige Rehabilitation bei Patienten nach Herzinfarkt, Bypassoperation oder Koronarangioplastie (PTCA) auf die HPV hat.

## **Patienten und Methodik**

### **Patienten**

Von November 1993 bis April 1994 wurden in der Klinik Königsfeld<sup>♦</sup>, einem Zentrum für Medizinische Rehabilitation für Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen der Landesversicherungsanstalt Westfalen, 101 Patienten mit angiografisch gesicherter koronarer Herzerkrankung

---

<sup>♦</sup> Konzeption und Durchführung der Studie fanden in der Klinik Königsfeld statt. Die Bereitstellung der Methoden, die Berechnung der HPV-Parameter und die statistische Auswertung wurden in der Abteilung für Klinische Forschung am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke durchgeführt.

in die Studie aufgenommen. Eingeschlossen wurden Patienten jünger als 65 Jahre mit einer angiografisch gesicherten koronaren Herzerkrankung (Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung), deren akutes Ereignis (Herzinfarkt, Bypassoperation, PTCA) mindestens 10 Tage aber nicht mehr als 3 Monate zurücklag und die mit mindestens 75 Watt belastbar waren.

Zum Ausschluß aus der Studie führten absolute Arrhythmien bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern, manifeste Herzinsuffizienz, pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Hyperthyreose/Hypothyreose und Schlafapnoe-Syndrom.

Zwischen dem 1. und 4. Tag nach Aufnahme in die Klinik fanden die Eingangsuntersuchungen statt. Zu ihnen zählten die diagnostische Ergometrie, Laboruntersuchungen und das erste 24h-EKG. Zwischen dem 25. und 28. Tag des Klinikaufenthaltes wurde das zweite 24h-EKG aufgezeichnet.

Vier der 101 eingeschlossenen Patienten wurden wegen eines fehlerhaft aufgezeichneten 24h-EKG nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Die verbliebenen 97 Patienten waren 35 bis 65 Jahre alt (Mittelwert 54 Jahre, Standardabweichung 6.7 Jahre). Unter ihnen waren 89 Männer und 8 Frauen, 18 Raucher, 18 Nichtraucher und 61 ehemalige Raucher. Weitere klinische Daten finden sich in den Ergebnistabellen.

Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv gesunder Mitarbeiter der Klinik Königsfeld und des Gemeinschaftskrankenhauses Herdecke. Die 24 Probanden (7 Männer, 17 Frauen) waren 22 bis 55 Jahre alt (Mittelwert 38 Jahre, Standardabweichung 10.8 Jahre, 12 Raucher, 10 Nichtraucher, 2 ehemalige Raucher).

### **HPV-Analyse**

Die Aufzeichnung der 24h-EKG geschah mit OXFORD MEDILOG FD2 Festkörperspeichern (maximale Aufzeichnungsrate im QRS-Bereich: 1024 Hz). Die EKG wurden von einer medizinischen Mitarbeiterin auf einem OXFORD EXCEL Analyzer durch eine halbautomatische Template-Analyse vorbereitet. Mit einer schrittweisen FFT-Spektralanalyse des RR-Tachogramms wurden für alle 10-Minuten-Intervalle des 24h-EKG die HPV-Parameter berechnet. Der Algorithmus, der in dem OXFORD EXCEL Analyzer implementiert ist, wird im Anhang näher beschrieben.

Zur Verdichtung der HPV-Meßergebnisse unter besonderer Berücksichtigung tageszeitlicher Schwankungen der Herzaktivität wurden die Parameter LF, HF, TF und BL über die Tageszeiten 08.00 – 16.00 Uhr (Tageswerte) und 00.00 – 05.00 Uhr (Nachtwerte) gemittelt. Die Parameterbezeichnungen erhalten im folgenden den Zusatz 't' bzw. 'n'. Für jedes 24h-EKG standen somit 8 HPV-Parameter zur Verfügung, die zur Charakterisierung der Patientengruppen und des Kontrollkollektivs dienen.

### **Statistik**

*Im ersten Teil der Analyse* wurden zur Beschreibung der Ergebnisse die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen der HPV-Parameter LFt, LFn, HFt, HFn, BLt, BLn, TFt und TFn für alle gesunden Probanden (KTRL) und für alle Patienten bei Aufnahme (PAT) berechnet. Die Patienten wurden außerdem in die folgenden Untergruppen aufgeteilt:

Ein-Gefäßerkrankung	GE1
Zwei- bis Drei- Gefäßerkrankung	GE2-3
mit Bypassoperation	BYP
ohne Bypassoperation	NonBYP
mit Beta-Blockern	BETA
ohne Beta-Blocker	NonBETA

Die üblicherweise zur Behandlung der KHK zur Verfügung stehenden Medikamente kamen auch hier zur Anwendung. Da von ihnen die Beta-Blocker bekanntlich den stärksten frequenzsenkenden Effekt haben, interessierte uns deren Auswirkung auf die HPV besonders, und wir faßten die Patienten mit und ohne Beta-Blocker-Behandlung in getrennten Gruppen zusammen.

Die Gruppenunterschiede wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Wir benutzen die p-Werte des statistischen Tests nicht zur Konfirmation der Unterschiede, sondern als Ordnungshilfe, um die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale herauszuarbeiten.

Im *zweiten Teil der Analyse* wurde der Rehabilitationseffekt betrachtet. Hierzu dienten die individuellen Differenzen aller HPV-Parameter zwischen Entlassung und Aufnahme, für die ebenfalls Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet wurden. Die HPV-Differenzen werden durch ein vorangestelltes 'Δ' gekennzeichnet. Mit dem t-Test für abhängige Stichproben wurde untersucht, inwieweit Veränderungen der HPV-Parameter innerhalb der beschriebenen Patientengruppen auftreten, d.h. wie stark sich die Mittelwerte der Differenzen von Null unterscheiden. Auch hier diente der statistische Test als Ordnungskriterium und nicht zur Konfirmation der beobachteten Unterschiede.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse werden gemäß der beiden Vergleichskategorien in den Tabellen 1a, 1b, 2a und 2b zusammengefaßt. Die Tabellen 1a und 2a enthalten die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen, die Tabellen 1b und 2b umfassen die zugehörigen p-Werte der t-Tests. p-Werte < 0.005 sind mit einem durchgezogenen, p-Werte < 0.05 mit einem gestrichelten Rahmen eingerahmt.

Die totale HPV der Patienten ist gegenüber der Variabilität der gesunden Probanden am Tage um 31% und in der Nacht um 29% ( $p < 0.005$ ) deutlich reduziert. Bis auf die Balance zeigen alle Variabilitätsmaße auch einzeln einen Gruppenunterschied mit  $p < 0.005$  an. Unterschiede innerhalb der Patientengruppe sind besonders prägnant zwischen den Patienten mit Ein-Gefäßerkrankung und denen mit Mehr-Gefäßerkrankung in bezug auf die Größen LF und TF, sowie zwischen den Bypass- und den Nicht-Bypassoperierten in bezug auf die Komponenten LF, HF und TF.

Zwischen Aufnahme und Entlassung der Patienten zeigt nur die LF-Komponente der HPV am Tage eine relevante Zunahme um 8% (gegenüber dem Mittelwert von LFt). Diese Variabilitätszunahme verzeichnen mit einem p-Wert < 0.005 insbesondere die Patienten mit Ein-Gefäßerkrankung (um 8%), die Patienten ohne Bypassoperation (um 7%) und die Patienten ohne Beta-Blocker-Behandlung (um 11%). Alle anderen Spektralkomponenten der 24-Stunden-Registrierung zeigen keine bedeutsame Veränderung während der Rehabilitation.



**Tab. 2a** Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen ( $\Delta^*$ ) der HPV-Parameter während der Rehabilitation (Entlassung – Aufnahme) am Tage (\*t) und in der Nacht (\*n) für alle Patientengruppen

	Anzahl	$\Delta$ LFt (ms)	$\Delta$ LFn (ms)	$\Delta$ HFt (ms)	$\Delta$ HFn (ms)	$\Delta$ BLt	$\Delta$ BLn	$\Delta$ TFt (ms)	$\Delta$ TFn (ms)
PAT	97	1.5±4.2	1.0±8.3	0.2±3.3	-0.1±6.2	0.1±0.4	0.0±0.5	1.7±9.3	0.9±14.8
GE1	47	1.7±3.8	0.1±9.1	0.5±3.7	-0.6±6.2	0.1±0.5	0.0±0.4	1.3±8.7	-0.8±15.6
GE2-3	50	1.2±4.6	1.8±7.4	-0.1±3.0	0.4±6.3	0.1±0.4	0.0±0.6	2.2±9.9	2.5±14.1
BYP	28	1.3±4.7	3.0±7.8	0.6±2.7	1.2±5.4	0.0±0.3	0.1±0.5	3.3±10.2	5.1±12.9
NonBYP	69	1.5±4.0	0.1±8.4	0.1±3.6	-0.6±6.5	0.1±0.5	0.0±0.5	1.1±8.9	-0.8±15.3
BETA	40	0.8±4.9	1.3±9.2	0.0±3.4	-0.6±7.8	0.1±0.3	0.0±0.6	1.2±10.2	1.9±15.8
NonBETA	57	2.0±3.6	0.7±7.7	0.4±3.3	0.2±4.8	0.1±0.5	0.0±0.4	2.1±8.7	0.2±14.3

**Tab. 2b** p-Werte für Veränderungen der HPV-Parameter während der Rehabilitation für alle Patientengruppen; durchgezogene Umrahmung:  $p < 0.005$ , gestrichelte Umrahmung:  $p < 0.05$

	Anzahl	$\Delta$ LFt p-Wert	$\Delta$ LFn p-Wert	$\Delta$ HFt p-Wert	$\Delta$ HFn p-Wert	$\Delta$ BLt p-Wert	$\Delta$ BLn p-Wert	$\Delta$ TFt p-Wert	$\Delta$ TFn p-Wert
PAT	97	.001	.251	.506	.891	.070	.653	.067	.544
GE1	47	.004	.951	.334	.545	.274	.468	.322	.734
GE2-3	50	.060	.091	.897	.694	.144	.965	.123	.212
BYP	28	.151	.052	.283	.250	.768	.263	.097	.046
NonBYP	69	.002	.886	.832	.439	.069	.827	.304	.671
BETA	40	.338	.358	.998	.652	.128	.588	.463	.443
NonBETA	57	.000	.491	.386	.702	.226	.946	.068	.915

## Diskussion

Die Herzperiodenvariabilität im 24h-EKG von Patienten nach Herzinfarkt, Bypassoperation oder PTCA zu Beginn einer 4-wöchigen Rehabilitation zeigt wie erwartet große Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Der größte Unterschied besteht zwischen den Patienten mit und ohne Bypassoperation. Über das gesamte Spektrum ist die Variabilität bei den Operierten gegenüber den Nicht-Operierten hochgradig eingeschränkt. Neben dem ausgedehnten Gefäßbefall und der zumeist eingeschränkten linksventrikulären Funktion sind möglicherweise lokalisierte perioperative Verletzungen der Effektororgane und des autonomen Nervensystems an dieser Einschränkung zusätzlich beteiligt [12].

Die Gruppen der Ein- und der Mehrgefäßerkrankten lassen sich bei Aufnahme durch die HF-Variabilität gut voneinander trennen. Sie unterscheiden sich tagsüber mit 19% (GE1 vs. GE2-3,  $p = 0.089$ ) und nachts mit 37% ( $p = 0.012$ ). Dieses Ergebnis bestätigt den bekannten Zusammenhang zwischen der HF-Variabilitätseinschränkung und der Anzahl der befallenen Gefäße, der allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert wird [1,5,6,10,11,13]. Besser noch trennt die LF-Variabilität in unserer Untersuchung die beiden Gruppen voneinander. Hier sind die Unterschiede am Tage mit 42% ( $p = 0.000$ ) sogar noch größer als in der Nacht mit 36% ( $p = 0.003$ ). Diese letzteren Befunde wurden bisher in der Literatur nicht diskutiert; sie bieten speziell in der Postakutphase eindeutigere Differenzierungsmöglichkeiten.

Die Gesamtvariabilität (TF) korreliert in allen Gruppen stark mit der Variabilität im LF- aber auch im HF-Band und ist daher nur ein unspezifischer Diskriminator. Die Balance (BL) unterscheidet alle genannten Gruppen nicht.

Beim Vergleich der Patienten bei Aufnahme mit der Kontrollgruppe werden die bekannten Unterschiede der HPV-Parameter zwischen Herzgesunden und KHK-Patienten bestätigt. Die Unterschiede fallen etwas größer aus, als in der Literatur beschrieben [2]. Diese Diskrepanz beruht auf der unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsverteilung der Kollektive, so daß die Werte der Kontrollgruppe nur eingeschränkt als Normalwerte für das Patientenkollektiv verwendet werden können. Für die Unterschiede zwischen den Patientengruppen gilt diese Einschränkung selbstverständlich nicht.

Im Verlauf der Rehabilitation treten gemittelt nur geringfügige Veränderungen der HPV auf. Dennoch zeigt sich ein überraschendes Ergebnis. Wie die p-Werte in Tab. 2b zeigen, sind die Gruppenunterschiede für die niederfrequente HPV am Tage ( $\Delta Lf_t$ ) mit Abstand größer als für alle anderen 24h-HPV-Parameter. Besonders deutliche Veränderungen ( $p < 0.005$ ) von  $Lf_t$  treten bei den Patienten mit Ein-Gefäßerkrankung, ohne Beta-Blocker-Therapie oder ohne Bypassoperation, also bei den 'gesünderen' Patienten auf. Den stärksten und deutlichsten Anstieg der LF-Komponente verzeichnen die Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie. Für die mit Beta-Blockern behandelten Patienten ist der LF-Ausgangswert zu Beginn der Rehabilitation zwar etwas größer, steigt aber im Verlauf nur schwach und undeutlich an. Die Relevanz dieses letztgenannten Befundes müßte durch weitere Untersuchungen herausgefunden werden.

Die LF-Variabilität der Herzfrequenz wird in der Hauptsache durch blutdruckwirksame, vasomotorische Eigenoszillationen im sogenannten 10-Sekunden-Rhythmus verursacht, die durch die negative Rückkopplung in der Baroreflexsteuerung entstehen und über das autonome Nervensystem auf die Herzfrequenz übertragen werden [15]. Im Gegensatz zu der respiratorischen

Sinusarrhythmie im HF-Band der HPV, die rein parasymphatisch vermittelt wird, findet man für die Mediation der LF-Variabilität in der Literatur bis heute keine einheitliche Erklärung.

Bemerkenswert ist, daß der Anstieg der LF-Variabilität während der Rehabilitation nicht von einer Veränderung der HF-Variabilität begleitet wird. Diese Feststellung ist ein Indiz für einen gesteigerten Sympathikotonus, der in diesem Fall durch die vergrößerte LF-Variabilität angezeigt wird, da die HF-Komponente im Mittel unverändert bleibt, die streng mit dem Vagotonus korreliert. Für diese Auffassung sprechen auch die Unterschiede im Verlauf zwischen den mit und ohne Beta-Blocker behandelten Patienten.

BIGGER ET AL. [3] verglichen eine Kurzzeitregistrierung der Herzperiodenvariabilität, die sie sowohl tagsüber als auch nachts über 2 bis 15 Minuten durchführten, mit einer 24-Stunden-Langzeitregistrierung. Die Autoren fanden eine gute Übereinstimmung in bezug auf die Vorhersagbarkeit der Gesamtsterblichkeit, des Herztodes ('cardiac death'), des plötzlichen Herztodes ('sudden death') und des Arrhythmietodes ('arrhythmic death'). Ihr Ergebnis zeigte, daß die Variabilität über 5-Minuten am Tage und in der Nacht in allen Frequenzbereichen als Prädiktor für die genannten Ereignisse ebenso gut verwendet werden kann, wie ein entsprechender Mittelwert über 24 Stunden. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Rehabilitationsmaßnahme nur bei der LF-Variabilität und ausschließlich tagsüber eine statistisch bedeutsame Zunahme bewirkt, die um so stärker ausfällt, je weniger schwer die Erkrankung ist. Der LF-Anstieg am Tage darf als Ausdruck dafür gewertet werden, daß die körperliche Aktivität als positiver Trainingseffekt mit einem gesteigerten Sympathikotonus einhergeht, ohne den Vagotonus im Mittel über alle Patienten zu dämpfen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der Postakutphase nach Herzinfarkt, Bypassoperation oder Koronarangioplastie die LF-Variabilität am Tage während einer 4-wöchigen Rehabilitation merklich gesteigert werden kann. Am deutlichsten fällt die LF-Steigerung bei den Nicht-Bypassoperierten, den Ein-Gefäßerkrankten und den Nicht-Beta-Blocker-Behandelten aus. Die bekannte parasymphatisch gesteuerte HF-Variabilitätszunahme während der Akutphase erfährt in dem relativ kurzen Zeitraum der anschließenden Rehabilitation keine weitere Steigerung.

## Literatur

- 1 Airaksinen, K.E.J., Jikäheimo, M.J., Linnaluoto, M.K. et al.: Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br. Heart J.* 58, 592-597 (1987)
- 2 Bigger, J.T. Jr., Fleiss, J.L., Rolnitzky, L.M., Steinman, R.C., Schneider, W.J.: Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18 (7), 1643-9 (1991)
- 3 Bigger, J.T. Jr., Fleiss, J.L., Rolnitzky, L.M., Steinman, R.C.: The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 88 (3), 927-934 (1993)
- 4 Bigger, J.T. Jr., Fleiss, J.L., Steinman, R.C., Rolnitzky, L.M., Kleiger, R.E., Rottman, J.N.: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85 (1), 164-71 (1992)
- 5 Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Ohte, N., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., Takata, K.: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 81 (4), 1217-24 (1990)

- 6 Huikuri, H.V., Niemelä, M., Ojala, S., Rantala, A., Ikäheimo, M.J., Airaksinen, K.E.J.: Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease: effects of arousal and upright posture. *Circulation* 90, 121-126 (1994)
- 7 Huikuri, H.V.: Heart rate variability in coronary artery disease. *J. Intern. Med.* 237 (4), 349-357 (1995)
- 8 Kümmell, H.C., Van Leeuwen, P., Heckmann, C., Engelke, P., Kesting, G., Kremer, H., Becher, A.: Quality of life and circadian variation of heart rate and heart rate variability in short-term survivors and nonsurvivors after acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 16, 776-782 (1993)
- 9 Malik, M., Bigger, J.T., Camm, A.J., Kleiger, R.E., Malliani, A., Moss, A.J., Schwartz, P.J.: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93, 1043-1065 (1996)
- 10 Nolan, J., Flapan, A.D., Capewell, S., MacDonald, T.M., Neilson, J.M., Ewing, D.J.: Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br. Heart J.* 67 (6), 482-5 (1992)
- 11 Nolan, J., Flapan, A.D., Reid, J., Neilson, J.M., Bloomfield, P., Ewing, D.J.: Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *Br. Heart J.* 71 (6), 515-520 (1994)
- 12 Piha, S.J., Hamalainen, H.: Effect of coronary bypass grafting on autonomic cardiovascular reflexes. *Ann. Med.* 26 (1), 53-56 (1994)
- 13 Rich, M.W., Saini, J.S., Kleiger, R.E., Carney, R.M., te Velde, A., Freedland, K.E.: Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* 62 (10 P), 714-7 (1988)
- 14 Rottman, J.N., Steinman, R.C., Albrecht, P., Bigger, J.T. Jr, Rolnitzky, L.M., Fleiss, J.L.: Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am. J. Cardiol.* 66 (20), 1522-4 (1990)
- 15 Van Ravenswaaij-Arts, C.M.A., Kollee, L.A.A., Hopman, J.C.W., Stoeltinga, G.B.A., Van Geijn, H.P.: Heart rate variability. *Ann. Intern. Med.* 118 (6), 436-447 (1993)
- 16 Zipes, D.P.: Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 82 (4), 1095-1105 (1990)

## Anhang

Die HPV-Analyse orientierte sich an den Methoden von T. BIGGER und Mitarbeitern, die durch Reanalysen großer Patientenkollektive die FFT-Spektralanalyse (FFT = Fast Fourier Transformation) des RR-Tachogramms [Beschreibung der Methode: 14, Studien: 2,3,4] evaluieren konnten und für Kontrollkollektive Normalwerte der HPV-Parameter zur Verfügung stellten.

Die HPV-Spektralanalyse unterteilt sich in folgende Abschnitte:

- OXFORD-Ektopienfilter
  - Inserting: Einsetzen von fehlenden R-Zacken in der Mitte des aktuellen RR-Intervalls, wenn der aktuelle RR-Abstand 90% des zweifachen vorangegangenen RR-Abstandes überschreitet
  - Merging: Entfernen einer zusätzlichen R-Zacke, wenn sich die Summe aus dem aktuellen und dem folgenden RR-Abstand nur um 10% vom vorangegangenen RR-Abstand unterscheidet
  - Averaging: Versetzen einer R-Zacke in die Mitte aufeinanderfolgender RR-Intervalle, wenn sich der aktuelle und der folgende RR-Abstand um mehr als 35% unterscheiden, ihr Mittelwert aber um weniger als 10% vom vorangegangenen RR-Abstand abweicht
  - Smoothing: Lineare Interpolation von RR-Abständen, die sowohl um 25% von dem Vorgänger als auch um 25% vom Nachfolger abweichen
- Bildung der maximal 144 RR-Tachogramme für aufeinanderfolgende 10-Minuten-Abschnitte im 24h-EKG
- Auffüllen der RR-Tachogramme bis zu einer RR-Anzahl, die eine Potenz von 2 ist (Datenpadding)
- Anwendung eines Parzen-Fensters
- Fast Fourier Transformation (FFT)
- Berechnung der Quadratwurzeln der Leistungsintegrale (Einheit: ms) für die Frequenzbereiche (Einheit Hze, s.u.):
 

Low Frequency Band (LF):	0.04 - 0.15 Hze
High Frequency Band (HF):	0.15 - 0.4 Hze
Total Frequency Band (TF):	0 - 0.5 Hze
- Berechnung der sympatho-vagalen Balance  $BL = LF / HF$

Die Leistungsintegrale entsprechen der Varianz der Schlaglängen in dem entsprechenden Modulationsfrequenzband. Die Gesamtleistung, die mit der totalen Schlaglängenvarianz übereinstimmt, stellt gleichermaßen eine Größe sowohl aus dem Frequenz- als auch aus dem Zeitbereich dar. Die berechnete Quadratwurzel der Leistungsintegrale läßt sich analog als Standardabweichung interpretieren und wird in der Einheit ms angegeben.

Um die Modulationsfrequenzen des RR-Tachogramms mit den Modulationsfrequenzen einer RR-Zeitreihe vergleichen zu können, wurde die Einheit 1/Schlag auf der Frequenzachse des Spektrogramms durch den reziproken mittleren RR-Abstand des Tachogramms ersetzt und so in eine Hertz-äquivalente Einheit (Hze) umgewandelt.

## **Übersicht zum Inhalt**

In der vorliegenden Studie wurde mit den Methoden der FFT-Spektralanalyse die Herzperiodenvariabilität über 24 Stunden von 97 Patienten am Anfang und am Ende einer 4-wöchigen stationären Rehabilitation nach Herzinfarkt, Bypassoperation oder PTCA untersucht. Die niederfrequente Variabilitätskomponente (LF) zeigte tagsüber eine signifikante Zunahme ( $p < 0.005$ ) um 8%. Alle anderen Spektralkomponenten veränderten sich im Mittel über alle Patienten während der Rehabilitation kaum. Der Anstieg der LF-Variabilität wird in dem vorliegenden Fall auf einen gesteigerten Sympathikotonus bei unverändertem Vagotonus zurückgeführt und als positiver Trainingseffekt gewertet.