

1. Berichterstatter: Prof.-Doz. Dr. med. Hendrik Bonnemeier
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.09

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.04.09

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

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

Der Einfluss von einzelnen Schlafstadien auf die
Baroreflexsensitivität bei Patienten in der subakuten Phase
eines Myokardinfarktes

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Humanmedizin der
Universität zu Lübeck

vorgelegt von
Benina Majunke
aus Hamburg

Lübeck 2008

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	5
II. MATERIAL UND METHODEN.....	8
II.1	Auswahl der Patienten 8
II.1.1	Einschlusskriterien 8
II.1.2	Ausschlusskriterien 9
II.1.3	Procedere beim Patientenkollektiv 9
II.2	Auswahl der Probanden 12
II.2.1	Procedere beim Probandenkollektiv 12
II.3	Weiteres Vorgehen..... 13
II.3.1	Anlage der EEG Elektroden..... 14
II.3.2	Anlage des Langzeit-EKGs..... 15
II.3.3	Anlage des Finometers® 15
II.3.4	Ermittlung der Baroreflexsensitivität (BRS) und anderer Parameter durch das Finometer® 17
II.3.5	Die Baroreflexsensitivität (BRS) 22
II.3.6	Der totale periphere Widerstand (TPR) 28
II.3.7	Auswertung der EEGs..... 28
II.3.8	Zuordnung von der BRS zu den Schlafstadien 30
II.4	Statistische Auswertung..... 32
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE.....	33
III.1	Änderung des Blutdrucks der beiden Kollektive während des Schlafes 33
III.1.1	Änderung des Blutdrucks im Vergleich von jüngeren und älteren Patienten. 36
III.1.2	Änderung des Blutdrucks im Vergleich von normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten 37
III.1.3	Änderung des Blutdrucks im Vergleich von Hinterwand- und Vorderwandinfarkten sowie der Ejektionsfraktion 37
III.2	Änderung der Herzfrequenz im Schlaf 40
III.2.1	Änderung der Herzfrequenz im Vergleich von Untergruppen 44
III.3	Einfluss der Schlafstadien auf die BRS im Vergleich von Infarktpatienten und gesunden Probanden 46
III.3.1	Änderung der BRS im Vergleich von normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten 49
III.3.2	Änderung der BRS im Vergleich von jüngeren und älteren Patienten 49
III.3.3	Änderung der BRS im Vergleich von Patienten mit Vorderwand- und Hinterwandinfarkt und der Ejektionsfraktion 51
III.3.4	Änderung der BRS bei Patienten mit Vorerkrankungen und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren 51
III.3.6	Korrelationen von BRS mit anderen ermittelten Parametern 53
III.4	Schlafphasen und Schlafarchitektur..... 55
III.5	Weitere Ergebnisse 58
III.5.1	Änderung des totalen peripheren Widerstandes im Schlaf..... 58
IV. DISKUSSION	60
IV.1.	Schlafarchitektur bei Patienten und Probanden 61
IV.1.2	Einfluss von Schlaf auf die BRS..... 61
IV.2	Die autonome kardiovaskuläre Regulation..... 64
IV.2.1	Die Baroreflexsensitivität (BRS) und die Konstanthaltung des Herzzeitvolumens 64

IV.2.2	BRS und der Einfluss einer Beta Rezeptor Blockade.....	66
IV.2.3	Prognostische Aussagen zur BRS.....	67
IV.2.4	Einfluss von zirkadianer Rhythmik auf die autonome Funktion und die BRS	69
IV.2.5	Einfluss von Alter und Geschlecht auf die BRS.....	69
IV.2.6	Einfluss von arteriellem Hypertonus und TPR auf die BRS.....	70
IV.2.7	Einfluss von weiteren Faktoren auf die BRS.....	71
IV.3	Ermittlung der Messdaten durch das Finometer®	72
V.	ZUSAMMENFASSUNG.....	73
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	75
VII.	ANHÄNGE	87
	Abkürzungsverzeichnis	87
	Tabellenverzeichnis	88
	Abbildungsverzeichnis	89
VIII.	DANKSAGUNG.....	91
IX.	LEBENS LAUF	92

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems stellen in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache dar. Die Inzidenz von Myokardinfarkten liegt bei Männern um die 330/100 000 pro Jahr, bei Frauen ca. 120/100 000. Bei Patienten, die das akute Ereignis überstanden, lag die Mortalität in den ersten 1 bis 2 Jahren bei 7-12 % (Hombach et al., 2000). In zahlreichen Untersuchungen konnte bisher gezeigt werden, dass die frühen Morgenstunden durch ein erhöhtes Auftreten von bis zu 40 % aller Myokardinfarkte gekennzeichnet sind und mit transienten Myokardischämien, Apoplexien, plötzlichen Herztoden und malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen assoziiert sind (Muller et al., 1985; Tsementzis et al., 1985; Muller et al., 1987; Rocco et al., 1987). Dies unterstreicht die Bedeutung von zirkadianen Rhythmen und des Schlafes per se hinsichtlich der Pathogenese des akuten Myokardinfarktes und der infarktassoziierten Komplikationen.

Die Häufigkeit und das Auftreten von kardialen Ereignissen in den frühen Morgenstunden wirft die Frage auf, ob der Schlaf oder einzelne Schlafstadien Einfluss auf die Induktion des plötzlichen Herztodes haben, und ob kardiale Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen in bestimmten Schlafphasen gehäuft auftreten.

Infarktpatienten haben ein erhöhtes Risiko an malignen Herzrhythmusstörungen zu erkranken. Häufig ereignen sich diese Herzrhythmusstörungen in den frühen Morgenstunden (Muller et al., 1985; Tsementzis et al., 1985; Muller et al., 1987; Rocco et al., 1987). Maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sind eine gefährliche Komplikation und Folge eines Myokardinfarktes. Zahlen über die Inzidenz divergieren zwischen 0-5 % (Statters et al., 1996; Hohnloser et al., 1999) im zwei bis fünf Jahres Follow-up und 5-10 % (Bhatia et al., 2004). Die Rolle des Schlafes auf die Arrhythmogenese und der Einfluss auf kardiale autonome Reflexe, welche Herzrhythmusstörungen als Modulator hervorrufen können, ist bislang nicht näher untersucht worden.

Eine Einschränkung der kardialen Reflexaktivität, gemessen an der Baroreflexsensitivität (BRS), konnte bei Postmyokardinfarkt-Patienten als Prädiktor für die Gesamtmortalität beschrieben werden. Als Baroreflexsensitivität wird die reflektorische Änderung der Herzfrequenz nach Abweichungen des Blutdrucks bezeichnet. Hierbei wird die Steigung der Regressionsgraden des Verhältnisses von Pulsintervall (PI) und Blutdruckveränderungen in

ms/mmHg bestimmt. Die BRS wird durch primär vagale kardiale Reflexe beeinflusst. Sie gilt somit als Parameter für die reflektorische parasympathische kardiale Modulation.

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Myokardinfarkten und einem erhöhten Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, ist bekannt (Farrell et al., 1991; Farrell et al., 1992; La Rovere et al., 1998; La Rovere et al., 2001). Hierbei spielt auch die Regulationsstörung des Parasympathikus eine Rolle. Die Bestimmung der BRS war bislang ein aufwändiges Verfahren, welches eine medikamentöse Intervention und eine invasive Blutdruckmessung voraussetzte: Durch intravenöse Applikation von Katecholaminen oder durch Druck auf den Carotissinus wird eine Blutdruckalteration provoziert und die reflektorischen Schlag zu Schlag Veränderungen der Herzfrequenz werden mit den Blutdruckveränderungen assoziiert. Allerdings wurde diese aufwändige und invasive Messung der BRS in der bisherigen Literatur erst 2-3 Wochen nach Infarkt (La Rovere et al., 1998) durchgeführt. Eine frühzeitige Ermittlung der BRS – also noch während der stationären Behandlung nach dem Akutereignis – wäre allerdings zur Prognoseabschätzung deutlich effektiver und von klinischem Vorteil. Allerdings ist die intravenöse Gabe von Katecholaminen in der subakuten Phase des Myokardinfarktes kontraindiziert. Die nichtinvasive Schlag zu Schlag Blutdruckmessung mittels Finapres-Methode und die hieraus resultierende Kalkulation der BRS durch spontane Herzfrequenzveränderungen nach Blutdruckfluktuationen ist eine neue und vorteilhafte Methode.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Baroreflexsensitivität mittels Finometer® - und der darin verwendeten Ermittlung der BRS durch die „Cross-Correlation“ Methode - während der ganzen Nacht aufgezeichnet. Dies ermöglicht so eine exakte Verlaufsdarstellung und somit erstmalig den Vergleich der BRS in einzelnen Schlafphasen. Ferner kann so die Frage, ob sich in den einzelnen Schlafphasen die BRS von Infarktpatienten von denen herzgesunder Menschen unterscheidet und ob sich eventuelle Änderungen des Sympathiko- und Parasympathikotonus zu einzelnen Schlafstadien zuordnen lassen, beantwortet werden.

Durch die vorliegende Untersuchung sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1.) Ändert sich die spontane BRS abhängig von einzelnen Schlafstadien ?
- 2.) Wenn eine Fluktuation der BRS beim Übergang von einem Schlafstadium zum anderen festgestellt wird, gibt es dann Unterschiede in beiden Kollektiven ?
- 3.) Wie verhält sich die spontane BRS vor allem während des sympathisch dominierten REM Schlafes ?
- 4.) Gibt es innerhalb des Infarktkollektivs Faktoren, die die BRS positiv oder negativ beeinflussen ?
- 5.) Unterscheidet sich das Schlafmuster von Patienten in der subakuten Phase eines Myokardinfarktes von dem Schlafmuster gesunder Probanden ?

II. MATERIAL UND METHODEN

II.1 Auswahl der Patienten

In der in dieser Dissertationsschrift beschriebenen Studie wurden 21 konsekutive männliche Herzinfarktpatienten und 10 gesunde altersentsprechende Vergleichsprobanden für eine Nacht schlafmedizinisch überwacht. Aufgrund unzureichender Aufzeichnungsqualität mussten jeweils ein Patient und ein Proband von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Die Patienten befanden sich im Alter zwischen 37 und 78 Jahren ($54,7 \pm 12,0$ Jahre). Die weiteren Patientencharakteristika sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

II.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren ein stattgehabter ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI), definiert als eine ST-Streckenhebung im EKG nach dem J Punkt von $> 0,2$ mV in V1-V3 und $> 0,1$ mV in anderen Ableitungen. Die Kriterien hierfür sind in der Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (Priori et al., 2001) beschrieben. Die Patienten mit STEMI wurden innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden einer primären percutanen Koronarangioplastie (PCI) zugeführt.

Weitere Einschlusskriterien waren eine erfolgreiche Reperfusion mit TIMI III Fluss nach der direkten percutanen Koronarintervention. Die Einteilung der Koronarperfusion wird anhand des Kontrastmittelflusses in TIMI 0 bis III vorgenommen (Gibson et al., 1996). Eine vollständige Reperfusion ohne Flussverzögerung entspricht TIMI III, eine partielle Perfusion TIMI II, eine Penetration des Kontrastmittels in das Gefäß ohne Perfusion TIMI I. Kein Fluss nach der Okklusion entspricht TIMI Fluss Grad 0.

Um bei dem kleinen Patientenkollektiv eine relativ homogene Patientengruppe zu erhalten, sollten alle Patienten einen BMI von ≤ 35 kg/m² und die leitlinienkonforme Medikation nach akutem Myokardinfarkt mit Betablocker und ACE-Hemmer aufweisen.

II.1.2 Ausschlusskriterien

Um ein homogenes Patientenkollektiv ohne Vorschädigung des kardialen autonomen Nervensystems zu erhalten, wurden Patienten mit vorangegangenen Infarkt oder Bypassversorgung, mit Herzschrittmacherstimulation oder Schenkelblockbildung, Patienten mit Adipositas oder Diabetes mellitus, Patienten älter als 80 Jahre und Frauen von der Studie ausgeschlossen.

II.1.3 Procedere beim Patientenkollektiv

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten schliefen 2 bis 4 Tage nach dem stattgehabten Myokardinfarkt eine Nacht in einem überwachten Schlaflabor der Medizinischen Klinik, welches auf einer internistischen Station integriert ist. Währenddessen wurde ein digitales hoch auflösendes Langzeit-EKG, ein EEG zur Ableitung der Hirnströme und eine nichtinvasive Schlag zu Schlag Blutdruckmessung aufgezeichnet. Beginn der Aufzeichnungen war jeweils um 22.30 Uhr, die Nacht wurde meist gegen 5.30 Uhr beendet. Die Dauer der zu verwertenden Aufzeichnungen lag im Schnitt bei 428 ± 45 Minuten.

Nach einer eingehenden Aufklärung des Patienten über die Teilnahme, den Ablauf und die Art der Studie, sowie über die Auswertung der Daten, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Es folgte eine ausführliche Anamnese und eine vom Arzt durchgeführte körperliche Untersuchung des Patienten. Eine Übersicht über alle dokumentierten Parameter bietet die folgende Tabelle:

Tabelle 1: Patienten- und Probandencharakteristika

	Patienten n = 20	Probanden n = 9	Signifikanzniveau
Alter (Jahre)	54,7 ± 12,0	51,5 ± 11,4	ns
Gewicht (kg)	89,0 ± 17,0	84,8 ± 7,5	ns
Größe (cm)	178 ± 8	180 ± 7	ns
BMI (kg/m ²)	27,9 ± 4,1	26,4 ± 2,5	ns
Hypertonus (%)	13 (65)	3 (33)	ns
Nikotin (%)	10 (50)	4 (44)	ns
Familienanamnese (%)	9 (45)	3 (33)	ns
Hypercholesterinämie (%)	11 (55)	3 (33)	ns
Bekannte KHK (%)	7 (35)	0 (0)	≤ 0,05
Infarktgefäß			
LAD (%)	14 (70)		
RCA (%)	5 (25)		
LCX (%)	1 (5)		
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)			
LVEDP (mmHg)	26 ± 6		
Ejektionsfraktion (EF)			
EF (%)	55 ± 13 (Angiografie)	61 ± 3 (Echo)	ns
Koronare Herzkrankheit (KHK)			
1-Gefäß KHK (%)	11 (55)		
2-Gefäß KHK (%)	7 (35)		
3-Gefäß KHK (%)	2 (10)		
Reperfusionzeit (min)	376 ± 363		

Laborparameter	
CK max (U/l)	2161 ± 1327
CKMB max (U/l)	185 ± 116
LDH max (U/l)	578 ± 281
Troponin T (ng/ml)	0,87 ± 1,6
Kalium (mmol/l)	3,89 ± 0,34
Natrium (mmol/l)	139 ± 2
Kalzium gesamt (mmol/l)	2,36 ± 0,09
Kreatinin (µmol/l)	153 ± 267
C-reaktives Protein (mg/l)	26,3 ± 23,1
Leukozyten (/µl)	9385 ± 2509

Laborwerte erfasst in der Medizinischen Klinik II (Universitätsklinikum Lübeck)

Die Infarktlokalisierung, das Infarktgefäß und das –segment wurden anhand der sofort nach Krankenhausaufnahme durchgeführten Koronarangiografie bestimmt.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine percutane transluminale Koronarintervention (PCI) mit Einlage eines Stents in das Infarktgefäß. Während der Intervention erhielten alle Patienten einen GIIb/IIIa Antagonisten (Tirofiban). Im Rahmen der PCI wurde auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) mittels Angiografie ermittelt.

Alle Patienten erhielten postinterventionell den Betablocker Metoprolol sowie den ACE Hemmer Ramipril in einer vom zuständigen Stationsarzt angepassten Dosierung zwischen 2,5-10 mg für Ramipril und 50-200 mg für Metoprolol. Die weitere Medikation entsprach der von den Leitlinien empfohlenen Standardtherapie inklusive Clopidogrel, Aspirin und Statin. Eine Einnahme von Schlafmedikamenten wurde ausgeschlossen, um eine natürliche Schlafarchitektur nicht zu manipulieren.

II.2 Auswahl der Probanden

Die Vergleichsgruppe bestand aus herzgesunden männlichen Probanden, welche vorwiegend Mitglieder der Berufsfeuerwehr Lübeck waren. Die zur Patientengruppe altersentsprechenden Probanden befanden sich zwischen 35 und 70 Jahren mit einem Mittelwert von $51,5 \pm 11,4$ Jahren. Dies ermöglicht eine Vergleichbarkeit der beiden Kollektive.

II.2.1 Procedere beim Probandenkollektiv

Alle Probanden wurden einer internistischen Routineuntersuchung mit kardiovaskulärem Schwerpunkt unterzogen. Es folgte eine genaue Anamnese sowie eine Aufklärung über die Studie mit Durchführung einer schriftlichen Einverständniserklärung. Eingangs wurde eine Echokardiografie durchgeführt und ein 12 Kanal-EKG aufgezeichnet. Keiner der Probanden nahm eine chronische Medikation ein oder hatte eine Schlafmedikation in der Vorgeschichte.

Die echokardiografisch erfassten Parameter sind in der Tabelle 1 zusammengetragen.

II.3 Weiteres Vorgehen

Für eine optimale Auswertbarkeit und letztlich eine gute Zuordnung der Schlafphasen zu den elektrokardiologischen Aufzeichnungen wurde ein sorgfältiges Vorgehen bei der Anlage der Geräte benötigt.

II.3.1) Anlegen der EEG Elektroden

II.3.2) Anlegen des Langzeit-EKGs

II.3.3) Anlage des Finometers®

II.3.4) Ermittlung der Baroreflexsensitivität (BRS) und anderer Parameter durch das Finometer®

Im Schlaflabor wurde das Licht um 22.30 Uhr gelöscht, um einheitliche Bedingungen für alle Patienten und Probanden zu schaffen. Am Morgen wurden die Messdaten sofort in die Computer eingegeben bzw. automatisch übertragen.

Im Folgenden werden nun die einzelnen Schritte genauer erläutert.

II.3.1 Anlage der EEG Elektroden

Eine Elektroencephalografie (EEG) zur Auswertung der Schlafphasen besteht aus vier Hirnstromkurven: eine für die horizontale Augenbewegung, eine für die vertikalen Bewegungen der Bulbi, eine Aufzeichnung der Muskelaktivität meist am Mundboden und eine Ableitung der Hirnströme direkt vom Kortex.

Diese vier Hirnstromkurven und damit eine optimale Ableitung der Hirnströme wurden durch 10 Elektroden ermöglicht. Zwei wurden jeweils am lateralen Augenrand für die horizontalen Augenbewegungen (HEOG) befestigt, für die vertikalen (VEOG) wurden an einem Auge oberhalb der Augenbraue und unterhalb des Unterlides in etwa gleichem Abstand zwei Elektroden fixiert. Diese zwei Augenableitungen wurden gegeneinander gemessen. Für die Hirnströme (EEG) wurden zwei Elektroden parasagittal am Hinterkopf benötigt, die parallel zur Sagitalnaht angebracht und gegen die Referenzelektrode auf der Nasenspitze abgeleitet wurden. Ebenfalls zwei Elektroden ermöglichten auf der Mundbodenmuskulatur unterhalb des Mandibularbogens eine Ableitung eines Elektromyogramms (EMG). Dieses spiegelt den Tonus der Muskulatur wider. Als Erdung wurde eine weitere Elektrode auf der Stirnmitte befestigt.

Damit sich während der Bewegungen im Schlaf die Elektroden nicht lösten, wurde die Haut zuerst mit Wundbenzin entfettet und mit einem Wattestäbchen und einer abrasiven Salbe (EVERI®-abrasiv paste) leicht aufgeraut. Für die parietalen Ableitungen wurde eine Elektrodenpaste (TECA®) verwendet, die auf die Elektroden aufgebracht wurde, bevor diese dann fest auf der Kopfhaut fixiert werden konnten. Im Gesicht wurden EEG-Kleberinge verwendet, die mit einer Elektrodencreme (SYNAPSE®) auf der Haut hafteten. Zusätzlich wurden die Ableitungen mit Klebeband fixiert, damit sie nicht durch Bewegungen während des Schlafes gelöst werden konnten.

Die Aufzeichnung der EEG Ableitungen erfolgte zeitgleich digital am Computer.

II.3.2 Anlage des Langzeit-EKGs

Zum Monitoring und zur Aufzeichnung eines kontinuierlichen 3-Kanal-EKGs wurde den Patienten ein digitales Langzeit-EKG (Spider-View®, ELA medical) angelegt, welches eine kontinuierliche Aufzeichnung eines hoch auflösenden digitalen Elektrokardiogrammes ermöglichte. Hierbei wurden 5 Elektroden wie folgt befestigt: jeweils eine Elektrode im 2. Intercostalraum (ICR) rechts und links, eine im Bereich der Herzspitze (6.-7. ICR in der Medioclavikularlinie) und zwei Elektroden jeweils links und rechts im mittleren Abdomen.

II.3.3 Anlage des Finometers®

Das Finometer® (FMS, Finapres Measurement Systems, Arnhem, Niederlande) ist eine Weiterentwicklung des in vielen Studien beschriebenen und etablierten Finapres Gerätes (TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Niederlande) (Dorlas et al., 1985; Imholz et al., 1988; Gizdulich et al., 1995; Wesseling 1996; Gizdulich et al., 1996; Schwick et al., 1997; Harms et al., 1999; Schutte et al., 2003). Es ist in der Lage, nichtinvasiv den arteriellen Blutdruck und das Pulsintervall am Finger zu messen und hieraus mit geeigneter Software die spontane Baroreflexsensitivität zu ermitteln. Der genaue Prozess der Ermittlung der BRS wird in Kapitel II.3.4 beschrieben.

Zum Anlegen des Finometers® an den Patienten erfolgte die Befestigung der Finger-Blutdruckmanschette an einen Mittelfinger zwischen proximalem und mittlerem Fingergelenk. Idealerweise sollte die Leuchtdiode an der Fingermanschette direkt über den palmarseitigen Fingerarterien liegen, um eine optimale Erfassung der Pulswelle zu garantieren. Die Abbildungen 1 und 2 verdeutlichen das Anlegen der Fingermanschette. Ein Höhensensor ermöglichte eine exakte Messung auch bei aufrechter Position, damit nicht durch Änderung der Herzhöhe falsche Werte ermittelt wurden. Da die Patienten bei der vorliegenden Untersuchung jedoch durchweg liegende Körperpositionen einnahmen, lag die Fingerblutdruckmanschette auf Herzhöhe. Der Fingerblutdruck wurde durch den Armblutdruck nach Riva Rocci kalibriert. Die Blutdruckmanschette pumpte nun automatisch auf und jede Änderung von Blutdruck oder Puls wurde konstant gemessen. Das angeschlossene Finometer® zeichnete die funktionelle Herzaktion synchron auf und errechnete die in der Tabelle 2 genannten Parameter. Anschließend wurden die Daten auf

einen Computer mit der oben genannten Software zur Weiterverarbeitung übertragen und gespeichert.

Abbildung 1: Anlegen der Blutdruckmanschette am 2. Endglied des III. Fingers [a) Fotodiode; b) LED (light emitting diode)]

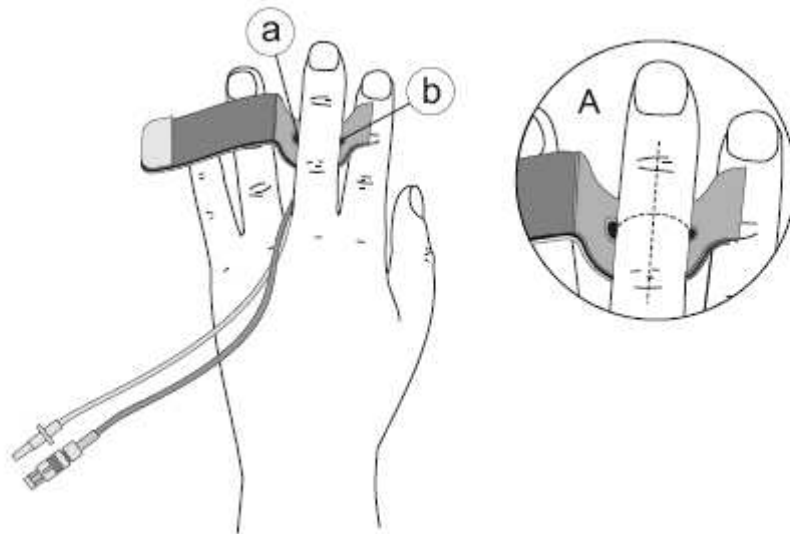
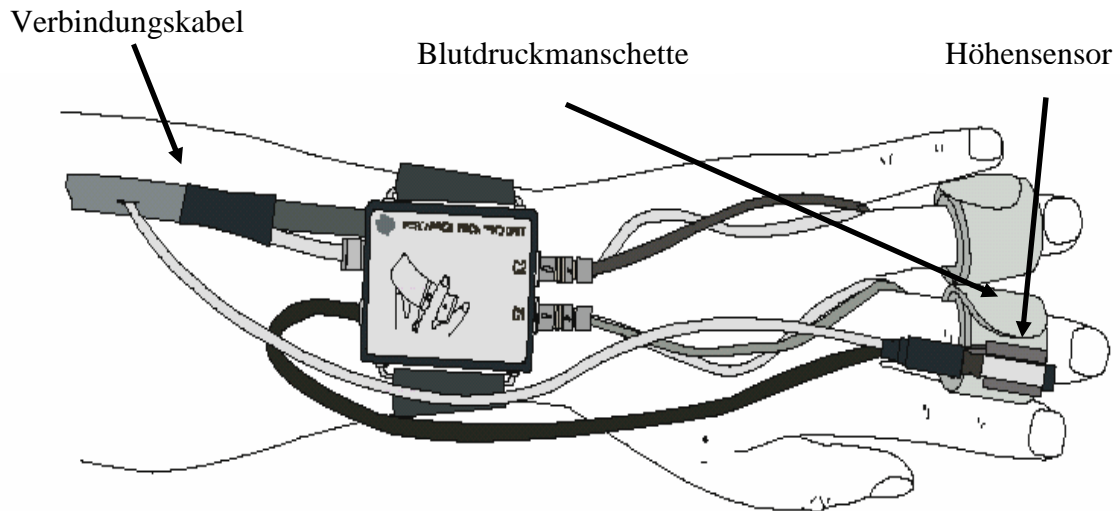


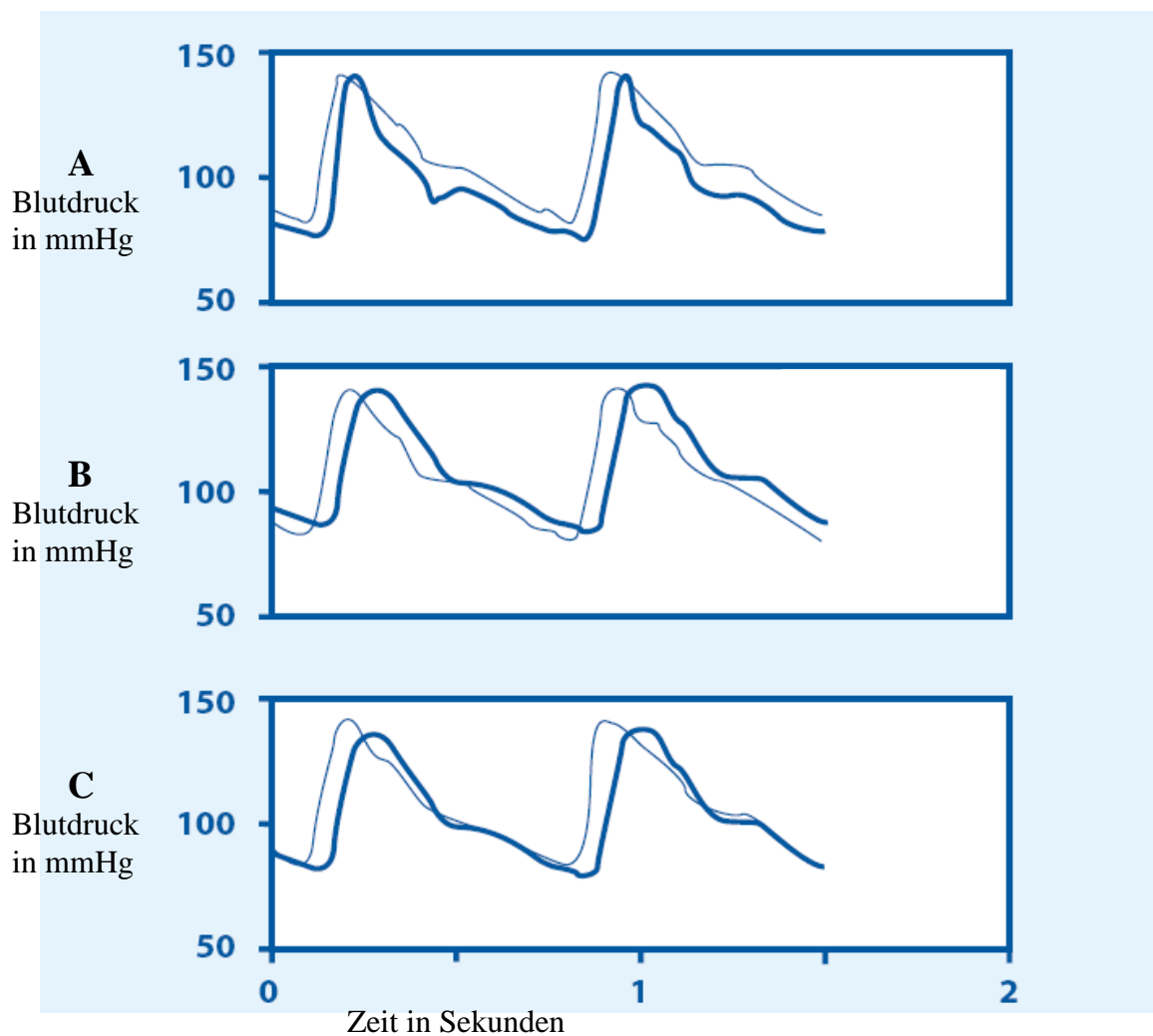
Abbildung 2: Blutdruckmanschette und Hörsensor am zweiten Finger. Dargestellt ist ein Portapres® Gerät, welches durch die Verbindung an das Finometer® angeschlossen wird. Die Manschette am dritten Finger ist zu vernachlässigen und wurde in der vorliegenden Studie nicht benötigt.



II.3.4 Ermittlung der Baroreflexsensitivität (BRS) und anderer Parameter durch das Finometer®

Das Finometer® ist ein etabliertes Gerät zur nichtinvasiven Blutdruckmessung und ist in der Lage, über einen Sensor am Finger die Druckwelle einer Fingerarterie zu erfassen. Die Pulswelle der Fingerarterie ist durch Zunahme der Druckamplitude höher und schmäler als die der Armarterie. Ein frequenzabhängiger Rücklauffilter ermöglicht jedoch eine Rekonstruktion der Druckkurve in der Arteria brachialis aus der Druckkurve der Fingerarterie.

Abbildung 3: Rekonstruktion der Druckkurve der Armarterie aus der Fingerarterie. Die mittelblaue, dünne Kurve repräsentiert die Druckkurve der Fingerarterie. Die dunkelblaue, dicke Kurve beschreibt die Druckkurve der Armarterie (A). Mittels eines digitalen Rücklauffilters wird die Verzerrung der Druckkurven aufgehoben (B) und nach Höhenkorrektur gleichen sich die beiden Druckkurven an (C):



Neben den Parametern systolischer, diastolischer, mittlerer Blutdruck und Herzfrequenz, ist das Finometer® in der Lage weitere Parameter zu ermitteln (s. Tab. 2). Dieses basiert auf dem Prinzip der so genannten „Modelflow“-Methode. Es handelt sich dabei um eine Modellbasierte Messmethode und einen Algorithmus, der es dem Gerät ermöglicht, aus der arteriellen Pulsation des Blutdrucks die Flusskurve der Aorta zu ermitteln. Dies geschieht durch Simulation eines nichtlinearen, selbstlernenden Modells der Aortenimpedanz (Gefäßwiderstand). Das Modell beinhaltet drei Elemente und ist aus der Physiologie zur Errechnung des Schlagvolumens bekannt: die charakteristische Aortenimpedanz (Z_{ao}) entsprechend dem Gefäßwiderstand der Aorta, die Dehnbarkeit der Aorta, also die Windkesselcompliance (C_w) und der totale periphere Gefäßwiderstand (TPR). Das Schlagvolumen (SV) ergibt sich aus der Fläche unter der Flusskurve in der Systole. Das Herzzeitvolumen (CO) ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz. Eine Veränderung des Herzzeitvolumens oder der Auswurfrate ist durch die Modelflow-Methode im Finometer® integriert und somit einfach und schnell zu ermitteln. Durch Eingabe von genauen Patientendaten wie Geschlecht, Größe, Alter und Gewicht ist eine hohe Präzision der Parameter gewährleistet.

Tabelle 2: Messparameter des Finometers®

SYS	Systolischer Blutdruck als maximaler Wert der arteriellen Systole [mmHg]
DIA	Diastolischer Blutdruck als niedrigster Wert vor dem nächsten Anstieg [mmHg]
MAP	Mean arterial pressure: Mittlerer arterieller Druck als ermittelter mittlerer Druck zwischen dem laufenden und dem folgenden Anstieg des Blutdrucks [mmHg]
PI	Pulsintervall (PI) entspricht dem Abstand zwischen zwei Pulswellen; ermittelt als die Zeit zwischen dem laufenden und dem folgenden Anstieg [ms] oder [s].
HR	Heart rate: Herzfrequenz ist die Anzahl der Pulswellen pro Minute; ermittelt aus dem Pulsintervall [/min]
LVET	Left ventricular ejection time: Linksventrikuläre Ejektionszeit entspricht der Auswurfzeit des linken Ventrikels; ermittelt als die Zeit zwischen dem laufenden Anstieg und der zweiten Pulswelle [s]
SV	Stroke volume: Schlagvolumen entspricht der Blutmenge, die jeder Ventrikel in der Systole auswirft; ermittelt als Fläche unter der simulierten Flusskurve zwischen dem laufenden Anstieg und der zweiten Pulswelle [ml]
CO	Cardiac output: Herzzeitvolumen als Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz [l/min]

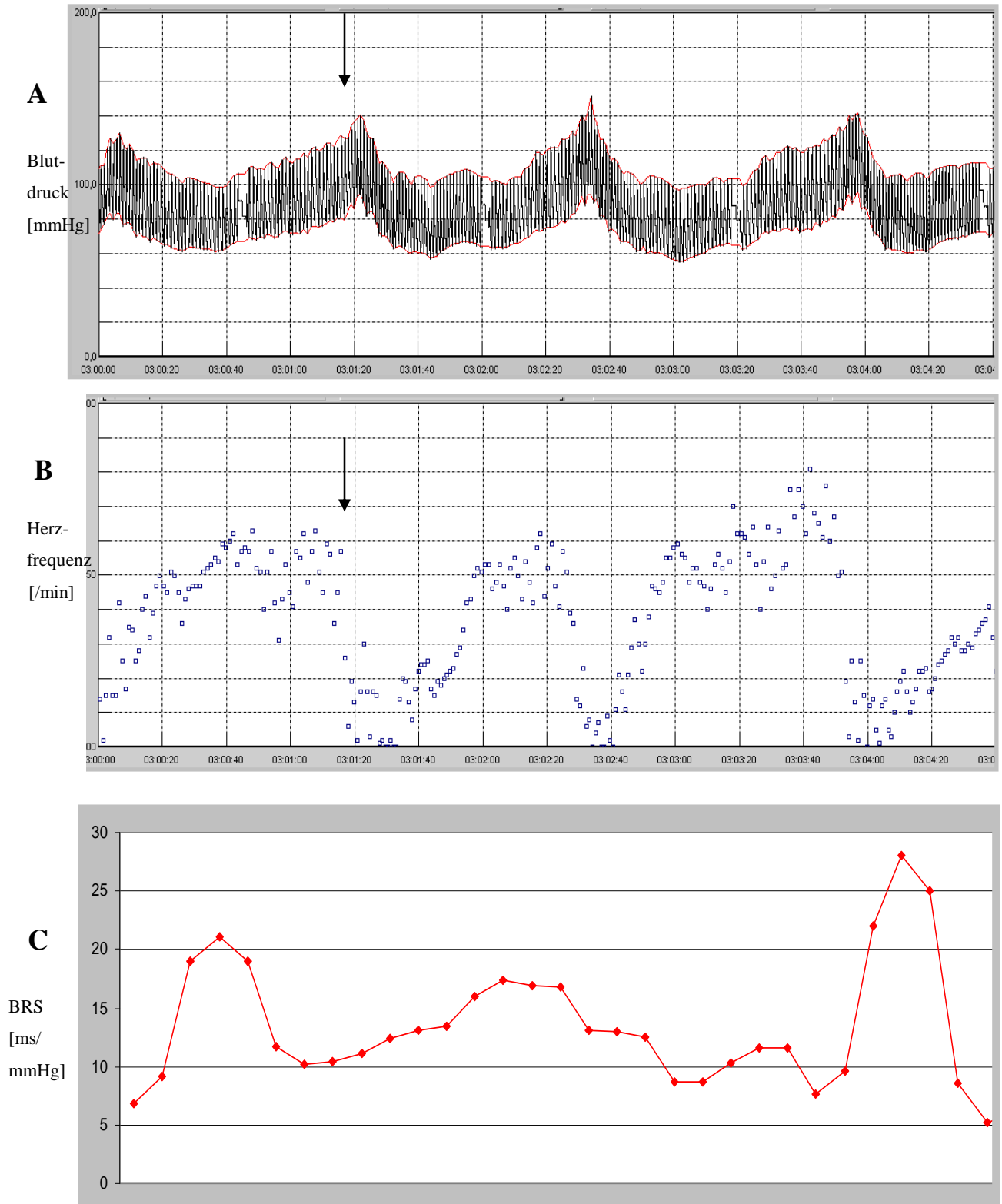
TPR	Total peripheral resistance: Totaler peripherer Widerstand als das Verhältnis vom mittleren arteriellen Druck zum Herzzeitvolumen (venöser Druck gleich 0 im rechten Vorhof) [mmHg.s/ml]
BRS	Baroreflex sensitivity: Änderung der Schlag zu Schlag Intervalle (in ms) gemessen gegen die gleichzeitige Änderung des Blutdrucks (in mmHg) [ms/mmHg]
r	Korrelationskoeffizient; Regressionsgrade zwischen Blutdruck und Puls
Δp	Steilheit der Druckkurve
ΔI	Steilheit der Intervallkurve

II.3.5 Die Baroreflexsensitivität (BRS)

Die Baroreflexsensitivität (BRS) wird aus zwei Komponenten berechnet: dem Blutdruck und der Herzfrequenz. Sie ist ein Maß für die reflektorische Anpassung der einen Komponente auf Veränderungen der anderen Komponente. So gibt sie die Änderung der Herzfrequenz (in ms) für eine gleichzeitige Änderung des Blutdrucks (in mmHg) an. Dies wird deutlich in der Einheit der BRS: ms/mmHg. Beide Anteile dienen der Aufrechterhaltung eines konstanten Herzzeitvolumens. Die Barorezeptoren z.B. im Carotissinus oder im Aortenbogen werden durch Blutdruckanstieg stimuliert und als Gegenregulation tritt eine vagal vermittelte Bradykardie und Vasodilatation auf.

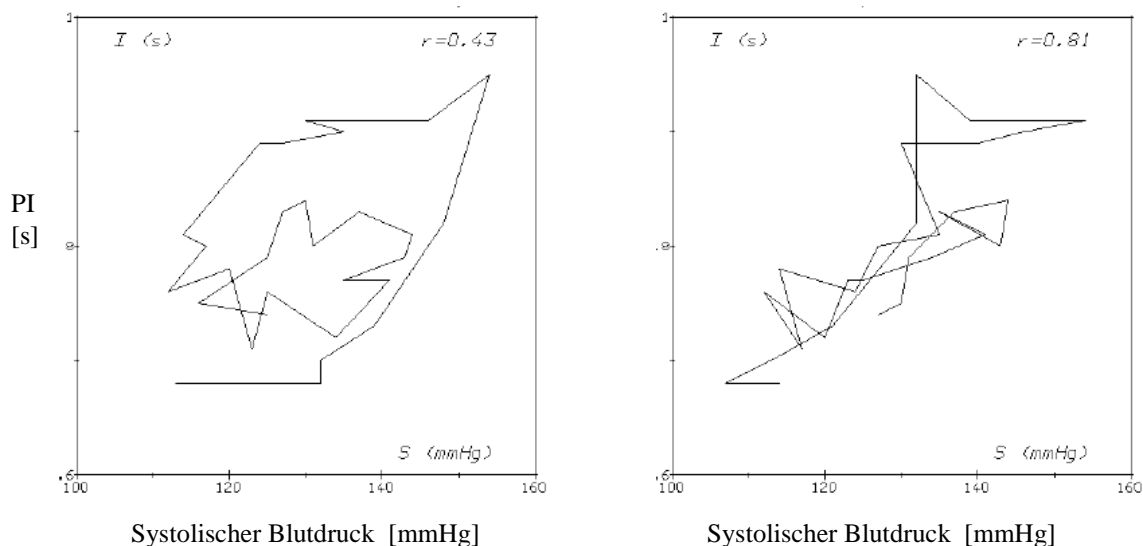
Es werden sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz ermittelt und jede Änderung derselben innerhalb von Millisekunden erfasst (s. Abb. 4). Hieraus ermittelt das Finometer® dann die entsprechende BRS.

Abbildung 4: Repräsentatives Beispiel einer 4-minütigen Aufzeichnung der Schlag zu Schlag Blutdruckkurve (A), des Schlag zu Schlag Pulsintervalls (B) und der daraus resultierenden BRS (C). Durch Anstieg des Blutdrucks (Pfeil in A) kommt es zu einer reflektorischen Abnahme der Herzfrequenz (Pfeil in B). Hierdurch kann die spontane BRS berechnet werden (C).



Ein im Finometer® integrierter Algorithmus kann Schlagsequenzen mit simultanem Anstieg oder Abfall von Blutdruck und Pulsintervall (PI) detektieren. Es handelt sich hierbei um die sequenzielle time-domain Methode (DiRienzo et al., 1985). Ändert sich das Pulsintervall statistisch signifikant für mindestens drei Schläge in dieselbe Richtung, so erfolgt die Anpassung des systolischen Blutdrucks in dem betrachteten R-R Intervall ohne Verzögerung. Eine lineare Regression aus der Änderung des Blutdrucks und der Änderung des Pulsintervalls des nächsten Schlags wird errechnet. Diese entsprechende Steigung der Regressionsgeraden repräsentiert die geschätzte BRS.

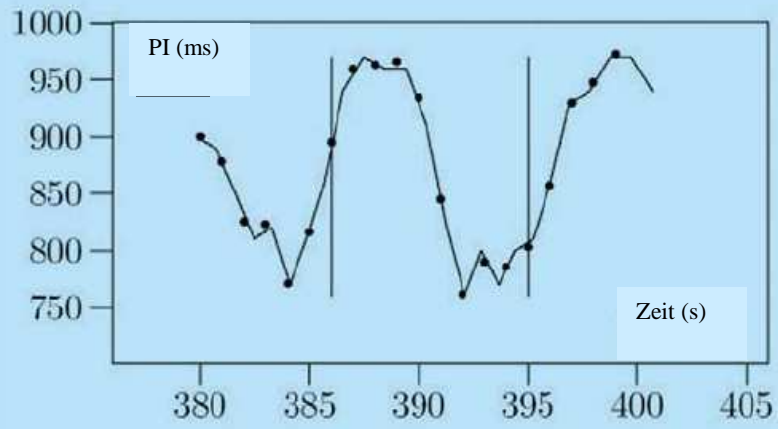
Abbildung 5: Schematische Zeichnung des zeitgleichen Auftrags von Pulsintervall (PI) und Blutdruck (linke Seite); mit 3 Schlägen Verzögerung (rechte Seite). Vor Verzögerungskorrektur ist eine deutliche Hysterese der Herzfrequenzveränderungen nach Blutdruckänderungen zu sehen. Hier liegt der Regressionskoeffizient r der linearen Regression nur bei 0,43, was die hysteresebedingte Streuung der Datenpunkte widerspiegelt. Nach Verzögerungskorrektur liegen alle Datenpunkte in der Nähe der Regressionsgeraden, was auch der deutlich höhere Regressionskoeffizient r von 0,81 deutlich macht.



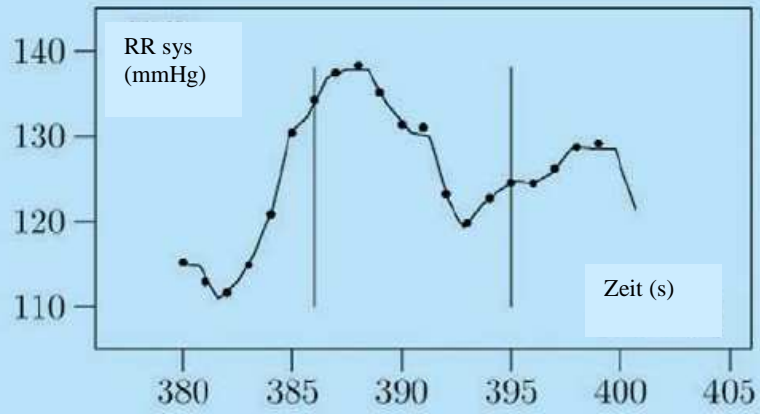
In dem Finometer® wird die weiterentwickelte Methode der „Cross-Correlation“ zur Ermittlung der BRS genutzt. Hierbei wird im Gegensatz zur sequenziellen time-domain Methode die Änderung von Pulsintervall und Blutdruck in einem bestimmten Zeitintervall und nicht über eine Anzahl von Pulsschlägen betrachtet. Die Korrelation zwischen Blutdruck und PI wird über verschiebbare 10 Sekunden Fenster errechnet. Diese Zeitspanne ist ausreichend, um sich an Rhythmusveränderungen oder respiratorische Einflüsse anzupassen, wobei jedoch nicht zwischen respiratorisch bedingten Änderungen und wirklicher BRS differenziert werden kann. Es erfolgt nun die Errechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen einem Blutdruckwert und entsprechendem Pulsintervall. Dafür werden Zeitverzögerungen (τ) von 0-5 Sekunden angenommen. Die Verzögerung wird nicht in Schlägen, sondern in Sekunden angegeben. Die erste Errechnung erfolgt für 0 Sekunden Verzögerung (zwischen dem Blutdruck und entsprechendem Pulsintervall der 1. und 10. Sekunde). Die nächste Rechnung findet für 1 Sekunde Verzögerung statt und wird zwischen Blutdruck- und Pulsintervallpaar der 2. und 11. Sekunde ermittelt. Die Errechnungen werden fortgeführt, bis die 10 Blutdruckwerte mit den 10 Pulsintervallen für alle Verzögerungen von 0-5 Sekunden ermittelt wurden. Aus der Verzögerung mit der höchsten Cross-correlation (mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten r) wird die entsprechende Regressionsschleife als geschätzte BRS angenommen. Diese Analyseschritte werden durch eine geeignete Software, welche auch in dieser Studie angewendet wurde, automatisch berechnet (BEATSCOPE; PRVBRS von „TNO TPD Biomedical Instrumentation“). Die Abbildung 6 verdeutlicht in schematischer Weise die Verzögerung des Pulsintervalls (PI) um $\tau = 0$ bis 5 Sekunden sowie die Regressionsschleife, aus der sich die entsprechende BRS ergibt.

Abbildung 6: (nächste Seite) Ermittlung des Pulsintervalls (PI), des systolischen Blutdrucks, der Zeitverzögerungen von $\tau = 0$ bis 5 Sekunden, sowie der entsprechenden Regressionsschleife als geschätzte BRS. PI [ms] wird in einem Zeitintervall von 20 Sekunden dargestellt (A). Ebenso wird der systolische Blutdruck [mmHg] in diesem Zeitintervall aufgetragen (B). Durch Verzögerungskorrektur von $\tau = 0$ bis 5 Sekunden (C) ergibt sich in diesem Fall für $\tau = 0$ Sekunden die in D dargestellte Regressionsgrade. Alle Datenpunkte von PI [ms] zu systolischem Blutdruck [mmHg] liegen nahezu auf einer Geraden, welches der lineare Regressionskoeffizient von $r = 0,86$ deutlich macht. Als Δp wird die Steigung der Druckkurve, als ΔI die Steigung der Intervallkurve bezeichnet.

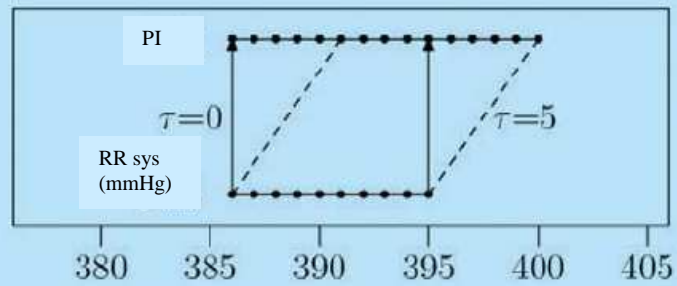
A



B



C



D

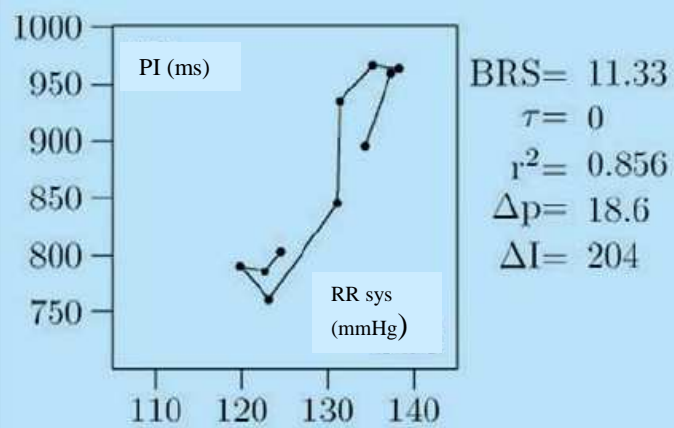
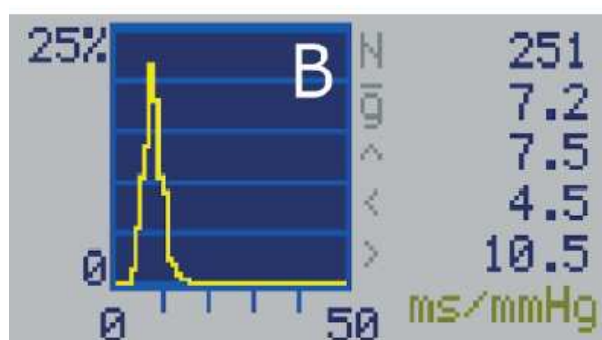


Abbildung 7: A) Bildschirmausdruck der Ermittlung der Regressionsgraden

In dieser Abbildung wird die aktuelle BRS (slope), d. h. die Steigung der Regressionsgraden in ms/mmHg berechnet. Die mittlere BRS ist 5,9 ms/mmHg bei einem mittleren systolischen Blutdruck von 124 mmHg und einem mittleren PI von 690 ms. Die optimale Verzögerung ist mit einem τ von 1 angegeben, der Regressionskoeffizient liegt bei 0,7.

B) Ermittlung der Baroreflexsensitivität (BRS Histogramm)

Das Histogramm zeigt auf der x-Achse die BRS in ms/mmHg und auf der y-Achse die Prozentanzahl. N ist die absolute Anzahl von 251, \bar{g} ist das geometrische und \wedge das arithmetrische Mittel. Der Pfeil nach links symbolisiert mit 4,5 ms/mmHg den kleinsten, der rechte Pfeil mit 10,5 ms/mmHg den größten gemessenen BRS Wert.



II.3.6 Der totale periphere Widerstand (TPR)

Als totaler peripherer Widerstand werden die gesamten Widerstände der einzelnen Organkreisläufe und die Summe der gesamten Gefäßwiderstände bezeichnet. Jedoch machen die präkapillären Arteriolen und die kleinen Arterien den größten Anteil am Gesamtwiderstand aus. In der Physiologie wird der TPR als Quotient aus mittlerem arteriellem Druck minus dem zentralvenösen Druck und dem Herzzeitvolumen (multipliziert mit 80) ermittelt. Hierbei bleibt jedoch die pulsatile Blutflusskomponente unberücksichtigt.

$$\text{TPR} = \frac{\text{MAP-ZVD}}{\text{HZV}} \times 80 \quad [\text{dyn.s.cm}^5]$$

Im Finometer wird der periphere Gefäßwiderstand aus den hämodynamischen Werten mittels Modelflow Methode errechnet. Er wird für jede Herzaktion neu errechnet und es wird die Einheit mmHg.s/ml verwendet.

II.3.7 Auswertung der EEGs

Die Auswertung der EEGs erfolgte nach den anerkannten Kriterien des Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects (Rechtschaffen et Kales, 1968). Dabei wurden alle EEGs unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Personen ausgewertet, d.h. die jeweiligen Schlafstadien wurden ermittelt. Die zeitlichen Intervalle der einzelnen Schlafphasen wurden mit der Stadieneinteilung in einer Tabelle zusammengefasst. Die Bedeutsamkeit der unabhängigen Auswertung durch zwei oder mehr Experten wurde bereits in zahlreichen Studien festgestellt (Danker-Hopfe und Herrmann, 2001; Penzel et al., 2003). Hierbei wurde die Auswertung nach dem oben genannten Manual (Rechtschaffen et Kales, 1968) als methodischer Standard angesehen.

Die Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales wurde folgendermaßen vorgenommen:

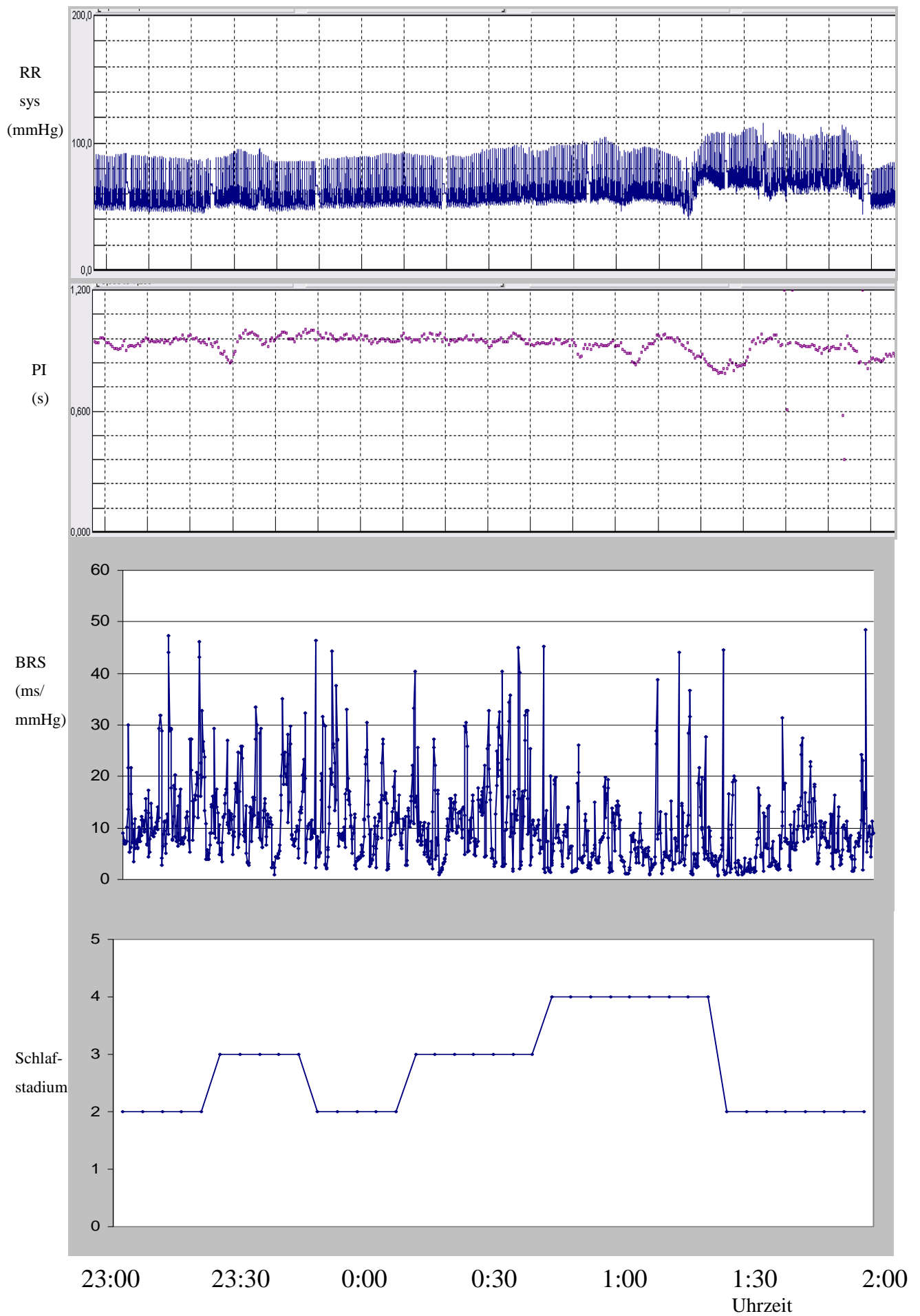
Tabelle 3: Kriterien zur Einteilung der einzelnen Schlafstadien

Stadium 0	entspricht dem Wachzustand (überwiegend α Aktivität, 8-13 Herz)
Stadium 1	entspricht dem entspannten Wachzustand (α Aktivität < 50 % pro 30 sec)
Stadium 2	entspricht der ersten Schlafphase (Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln)
Stadium 3	entspricht der ersten Tiefschlafphase (mind. 20 % bis höchstens 50 % Deltawellen pro 30 sec)
Stadium 4	entspricht der tiefen Tiefschlafphase (> 50 % Deltawellen)
Stadium 5	entspricht dem REM-Schlaf (episodische Rapid-Eye-Movements = schnelle Augenbewegungen; Auftreten von Sägezahnwellen, niedrige EMG Amplituden)
Arousal	entspricht Bewegungen („Movement Time“; bei Bewegungsartefakten mehr als 50 % pro 30 sec)

II.3.8 Zuordnung von der BRS zu den Schlafstadien

Die Blutdruckaufzeichnungen des Finometers® wurden nach manueller Kontrolle mit den Schlafstadien synchronisiert. Es wurden jeweils Mittelwerte für jede einzelne Schlafphase berechnet. Die Abbildung 8 verdeutlicht exemplarisch wie Blutdruck, PI, die mittlere BRS und die entsprechenden Schlafstadien über einen Zeitraum von 3 Stunden in der Nacht aufgezeichnet wurden.

Abbildung 8: (nächste Seite) Darstellung der Aufzeichnung von systolischem Blutdruck in mmHg (blau); Pulsintervall in s (violett); mittlerer BRS in ms/mmHg (rot) sowie entsprechende Schlafstadien anhand eines Patientenbeispiels. Gezeigt ist ein Zeitraum von 23:00 bis 2:00 in der Nacht, in dem überwiegend Tiefschlafphasen (Stadium 3 und 4) erreicht werden. Eine REM Phase ist in diesem Zeitraum nicht dargestellt.



II.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2000 für Windows und dem Statistikprogramm MedCalc®. Es wurden absolute und relative (in %) Häufigkeiten ermittelt. Errechnet wurden arithmetische Mittelwerte der Resultate. Bei Unterteilung des Infarktkollektivs nach Altersgruppen wurde der Median errechnet. Als Streuungsmaß wurde die Standardabweichung in der Patienten- und Probandengruppe angegeben.

Für den Vergleich von klinischen Parametern wurde der Wilcoxon Rangsummentest verwendet (z.B. Hypertonus, Nikotinabusus u.a). Ein Kolmogorov-Smirnov-Test wurde als Test für die Prüfung der Normalverteilung der Ergebnisse durchgeführt. Für normal verteilte Parameter wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Grundsätzlich wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p < 0,05$) als statistisch signifikant akzeptiert. Eine Varianzanalyse für die Ermittlung von Verlaufsparemtern in den beiden Kollektiven erfolgte mittels ANOVA mit Messwertwiederholung (z.B. die Entwicklung der BRS in den einzelnen Schlafstadien).

Ein Chi-Quadrat Test wurde bei dem Vergleich der beiden Gruppen für dichotome Merkmale angewendet. Assoziationen zwischen verschiedenen Variablen und der abhängigen Variablen wurden durch Pearson`s Korrelation analysiert und als Korrelationskoeffizient r angegeben.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

III.1 Änderung des Blutdrucks der beiden Kollektive während des Schlafes

Es wurden Schlafphase 1 und 2 als „entspannter Wachzustand und leichter Schlaf“, Phase wach und Arousal als „Wachzustand“ und Phase 3 und 4 als „Tiefschlaf“ zusammengefasst und mit dem REM Stadium verglichen. Im wachen Zustand (Phase wach und Arousal) zeigen die Patienten signifikant niedrigere Werte für den mittleren Blutdruck als die gesunde Vergleichsgruppe (84 ± 11 mmHg vs. 93 ± 17 mmHg, $p < 0,05$ für mittleren Blutdruck). In der Phase des leichten Schlafes und der Tiefschlafphase finden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Kollektive.

Bei Betrachtung des Gesamtschlafes, sowie auch bei Vergleich des Blutdruckanstiegs im REM Schlaf gegenüber den Tiefschlafphasen finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 9: Schlafstadienspezifische Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (\pm Standardabweichung) bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden.

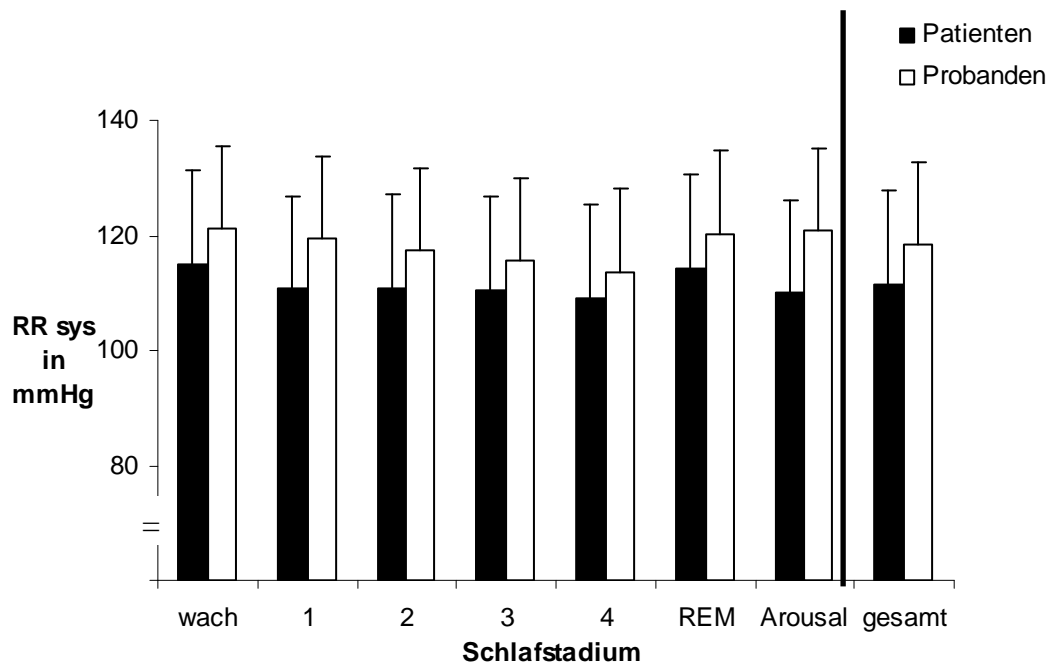


Abbildung 10: Schlafstadienspezifische Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks (\pm Standardabweichung) bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden.

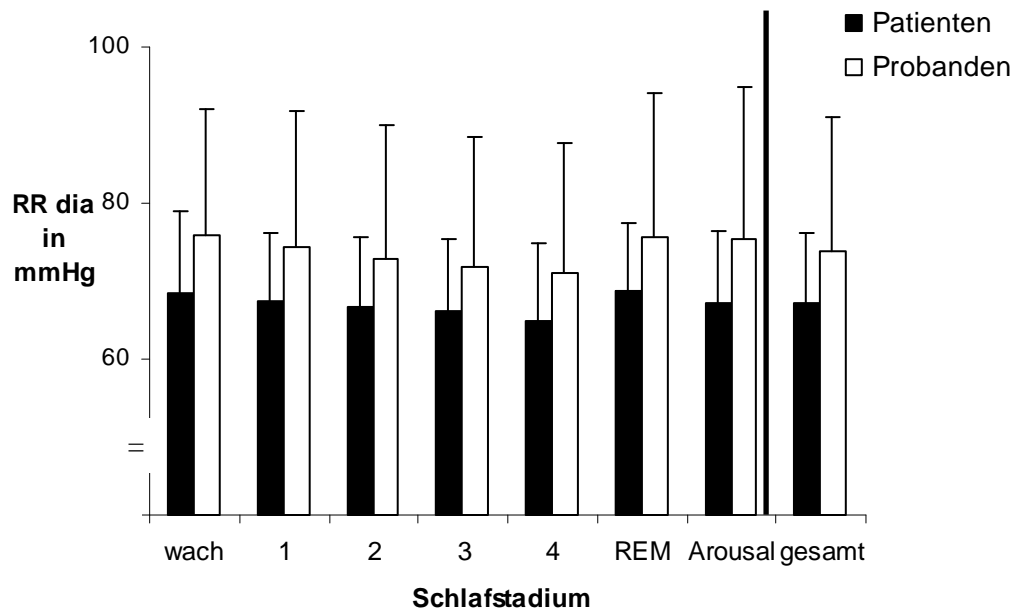
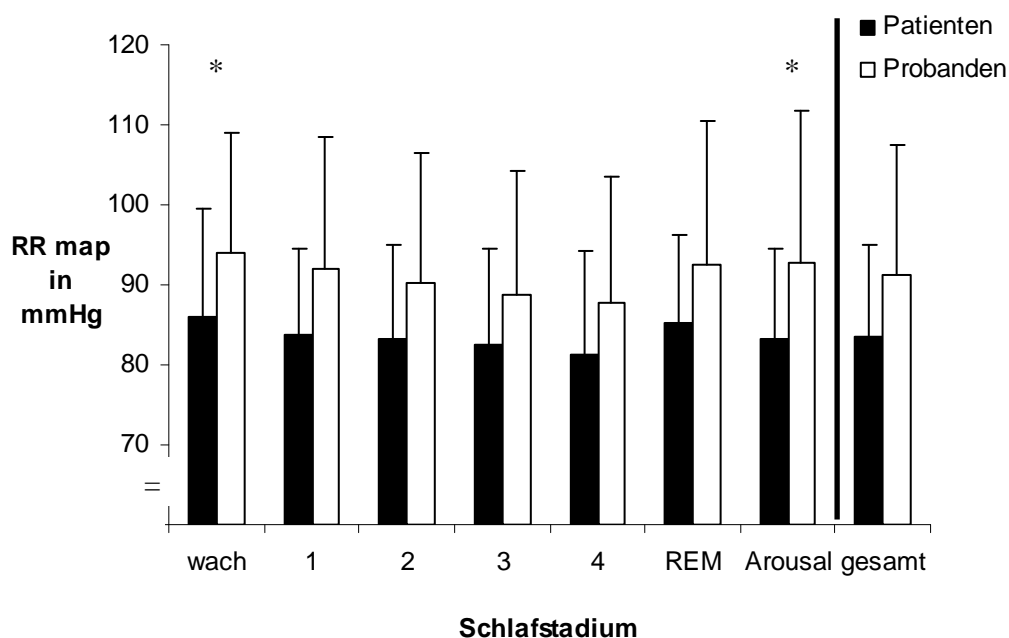


Abbildung 11: Schlafstadienspezifische Mittelwerte des mittleren Blutdrucks (\pm Standardabweichung) bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden.



* = $p < 0,05$ wach Myokardinfarktpatienten versus Probanden

III.1.1 Änderung des Blutdrucks im Vergleich von jüngeren und älteren Patienten

Die Bildung von Untergruppen innerhalb des Infarktkollektivs zeigt, dass sich signifikante, altersabhängige Unterschiede der Parameter ergeben. Zur Bildung von Altersgruppen wurde der Median (54,5 Jahre) der Probandengruppe als Unterteilung verwendet. Insgesamt liegt der systolische Blutdruck in der Altersgruppe > 55 Jahren signifikant höher als in der jüngeren Vergleichsgruppe ≤ 55 Jahren ($p < 0,01$). Auf die jeweiligen Schlafphasen bezogen finden sich ebenfalls signifikante Differenzen: in den wachen (0 und Arousal), leichten (1 und 2) und tiefen (3 und 4) Schlafstadien zeigen die älteren Infarktpatienten deutlich höhere systolische Blutdruckwerte als die jüngeren (s. Tab. 4).

III.1.2 Änderung des Blutdrucks im Vergleich von normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten

Eine weitere Unterteilung des Infarktkollektivs erfolgt nach Kannel et al. (2002) in Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² und Patienten mit einem BMI > 25 kg/m². Hier zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

III.1.3 Änderung des Blutdrucks im Vergleich von Hinterwand- und Vorderwandinfarkten sowie der Ejektionsfraktion

Es zeigen sich keine spezifischen Unterschiede hinsichtlich systolischem, diastolischem und mittlerem Blutdruck in den einzelnen Schlafstadien bei Patienten mit Hinterwand- und Vorderwandinfarkt (s. Tab. 4).

Bei einer Unterteilung des Infarktkollektivs in eine Gruppe mit Ejektionsfraktion (EF) $\geq 50\%$ und eine mit leicht reduzierter EF ($< 50\%$) zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Blutdruckniveau. Im Patientenkollektiv präsentieren sich lediglich 7 Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion, alle anderen zeigen mit Werten zwischen 50 und 60 % wenig Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Insgesamt findet sich bei allen Untergruppen keine Änderung der dynamischen Entwicklung des Blutdruckes über den gesamten Schlaf: es zeigt sich ein Absenken der Blutdruckwerte im Tiefschlaf und dem gegenüber ein leichter Anstieg des Blutdrucks im REM Schlaf. Dies gilt sowohl für systolischen als auch diastolischen und mittleren Blutdruck. Diese dynamische Entwicklung findet sich auch im gesunden Vergleichskollektiv.

Tabelle 4: Durchschnittliche Blutdruckwerte bei Bildung von Untergruppen innerhalb des Infarktkollektivs

		Wach	Arousal	Schlafstadium				REM	gesamt
				1	2	3	4		
Alter ≤ 55 Jahre (n=10)	RR sys [mmHg]	105 ±19	103 ±16	104 ±16	103 ±18	101 ±18	99 ±19	106 ±17	103 ±17
	RR dia [mmHg]	65 ±13	66 ±12	66 ±11	65 ±12	64 ±12	63 ±12	68 ±10	65 ±12
	RR map [mmHg]	81 ±16	80 ±13	81 ±13	80 ±14	78 ±14	77 ±15	82 ±13	80 ±13
Alter >55 Jahre (n=10)	RR sys [mmHg]	* 122 ±16	* 117 ±13	* 118 ±13	* 119 ±14	** 120 ±14	** 120 ±16	* 123 ±16	** 120 ±14
	RR dia [mmHg]	71 ±8	68 ±7	68 ±6	68 ±6	68 ±6	66 ±8	70 ±7	69 ±6
	RR map [mmHg]	90 ±10	87 ±8	87 ±8	86 ±8	87 ±8	86 ±10	88 ±9	87 ±9
HW-Infarkt (n=6)	RR sys [mmHg]	112 ±23	109 ±18	110 ±19	109 ±21	106 ±22	105 ±22	109 ±20	109 ±20
	RR dia [mmHg]	70 ±16	70 ±14	71 ±12	70 ±14	68 ±14	67 ±15	70 ±13	69 ±13
	RR map [mmHg]	87 ±18	86 ±15	86 ±14	85 ±16	83 ±17	82 ±18	85 ±15	85 ±15
VW-Infarkt (n=14)	RR sys [mmHg]	116 ±18	110 ±16	111 ±16	112 ±17	112 ±17	111 ±20	116 ±18	113 ±17
	RR dia [mmHg]	68 ±9	66 ±7	66 ±7	65 ±6	65 ±7	64 ±8	68 ±7	66 ±7
	RR map [mmHg]	86 ±12	82 ±10	83 ±10	82 ±10	82 ±10	81 ±11	85 ±10	83 ±10

		Schlafstadium							gesamt
		Wach	Arousal	1	2	3	4	REM	
EF < 50 % (n=7)	RR sys [mmHg]	130 ±14	112 ±20	114 ±25	112 ±26	115 ±28	110 ±30	117 ±26	112 ±16
	RR dia [mmHg]	76 ±7	67 ±5	67 ±9	65 ±8	67 ±9	65 ±11	69 ±9	68 ±7
	RR map [mmHg]	98 ±10	85 ±11	86 ±15	83 ±15	86 ±17	83 ±18	88 ±16	85 ±10
EF ≥ 50 % (n=13)	RR sys [mmHg]	113 ±19	110 ±16	110 ±15	111 ±17	110 ±17	109 ±19	114 ±18	111 ±19
	RR dia [mmHg]	67 ±11	67 ±10	67 ±9	67 ±9	66 ±10	65 ±10	69 ±9	66 ±10
	RR map [mmHg]	84 ±13	83 ±12	83 ±11	83 ±12	82 ±12	81 ±13	85 ±11	83 ±12
BMI ≤ 25 kg/m ² (n=6)	RR sys [mmHg]	107 ±19	106 ±14	105 ±18	103 ±20	103 ±22	102 ±20	107 ±19	105 ±18
	RR dia [mmHg]	65 ±11	62 ±8	64 ±10	62 ±10	62 ±12	61 ±11	67 ±11	63 ±10
	RR map [mmHg]	81 ±14	79 ±10	79 ±10	80 ±13	78 ±14	78 ±15	77 ±15	79 ±13
BMI > 25 kg/m ² (n=14)	RR sys [mmHg]	120 ±18	112 ±17	113 ±16	114 ±17	114 ±17	112 ±20	117 ±18	114 ±17
	RR dia [mmHg]	70 ±10	69 ±9	69 ±8	69 ±8	68 ±8	67 ±10	70 ±8	69 ±8
	RR map [mmHg]	89 ±12	85 ±11	85 ±11	85 ±10	85 ±11	85 ±10	83 ±12	85 ±11

* = p < 0,05 Alter ≤ 55 Jahren versus > 55 Jahren

** = p < 0,01 Alter ≤ 55 Jahre versus > 55 Jahren für Stadium 3 und 4 und Gesamtschlaf

III.2 Änderung der Herzfrequenz im Schlaf

Bei den gesunden Probanden zeigt sich ein signifikant größerer Abfall der Herzfrequenz während des Schlafes im Vergleich zum Wachstadium. Deutlich wird dies anhand der Differenzen der Herzfrequenz in den einzelnen Schlafphasen im Verhältnis zum wachen Stadium (Stadium 0) (s. auch Tabelle 5,6 und Abb. 13). So liegt die Frequenz in der leichten Schlafphase 2 ($p < 0,05$), in der Tiefschlafphase 3 ($p < 0,05$), aber auch im REM Schlaf ($p < 0,05$) signifikant niedriger als im wachen Zustand (s. Tab. 6).

Bei dem Infarkt Kollektiv gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Schlafstadien (s. Abb. 14 und Tab. 5). Im Durchschnitt lässt sich über die gesamte Nacht kein signifikanter Unterschied der beiden Kollektive dokumentieren (60 ± 8 vs. 59 ± 6 /min).

Niedrige Herzfrequenzen entsprechen hohen Pulsintervallwerten und hohe Herzfrequenzen resultieren aus niedrigen Pulsintervallwerten.

Abbildung 12: Repräsentatives Beispiel des Schlag zu Schlag Blutdrucks (A) und des Pulsintervalls (B) eines Myokardinfarktpatienten während des Übergangs von der Tiefschlafphase in eine leichtere Schlafphase. Deutlich wird dies an der Zunahme des Blutdrucks bei gleichzeitigem Absinken des PI. Der Blutdruck ist während der ersten Messminute bei 100/ 60 mmHg konstant und es sind ebenfalls kaum Fluktuationen beim Pulsintervall (PI zwischen 0,6 und 0,8 s) zu verzeichnen.

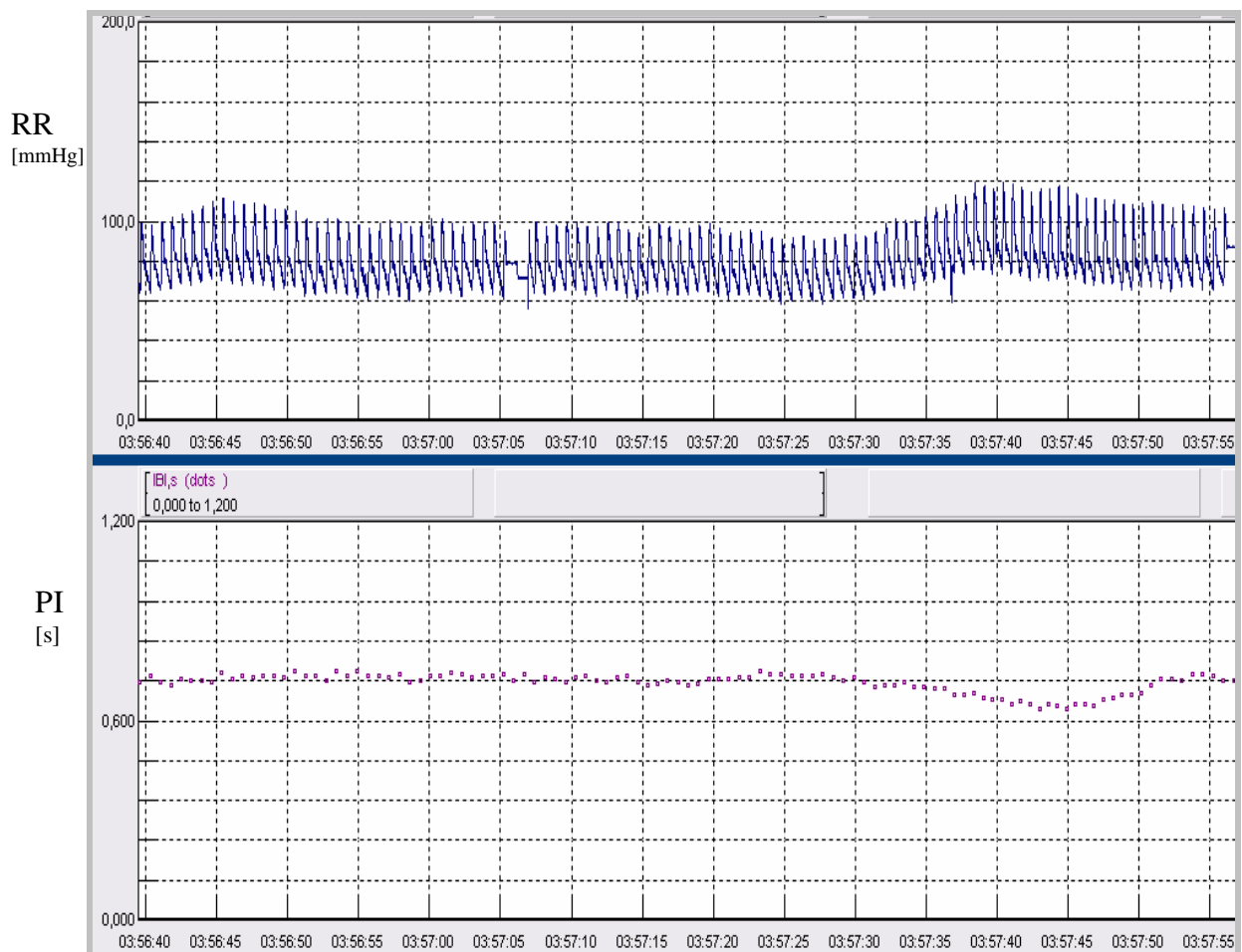


Tabelle 5: Mittlere Herzfrequenz (/min) in den einzelnen Schlafstadien bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden (\pm Standardabweichung)

Schlafstadium	Patienten	Probanden	p-Werte
wach	63 \pm 10	64 \pm 8	NS
1	60 \pm 8	59 \pm 7	NS
2	59 \pm 9	58 \pm 6	NS
3	59 \pm 9	57 \pm 6	NS
4	59 \pm 9	58 \pm 7	NS
REM	60 \pm 8	57 \pm 4	NS
Arousal	61 \pm 8	61 \pm 8	NS
wach	62 \pm 9	62 \pm 8	NS
leichter Schlaf	59 \pm 8	58 \pm 6	NS
tiefer Schlaf	59 \pm 9	57 \pm 7	NS

Tabelle 6: Differenz ($=\Delta$) der Herzfrequenz in den einzelnen Schlafstadien im Vergleich zur Herzfrequenz im Wachzustand (Stadium 0) mit entsprechendem Signifikanzniveau

Schlafstadium	Patienten	p-Wert	Probanden	p-Wert
Wach				
1	$\Delta= 3$	0,12	$\Delta= 5$	0,10
2	$\Delta= 4$	0,07	$\Delta= 6$	0,04
3	$\Delta= 4$	0,07	$\Delta= 7$	0,03
4	$\Delta= 4$	0,07	$\Delta= 6$	0,06
REM	$\Delta= 3$	0,10	$\Delta= 7$	0,02
Arousal	$\Delta= 2$	0,22	$\Delta= 3$	0,23

Abbildung 13: Abweichung der Herzfrequenz ($=\Delta$) in den einzelnen Schlafstadien im Vergleich zur Herzfrequenz im Wachzustand. Deutlich wird eine signifikant niedrigere Herzfrequenz im Schlaf; insbesondere bei den Probanden.

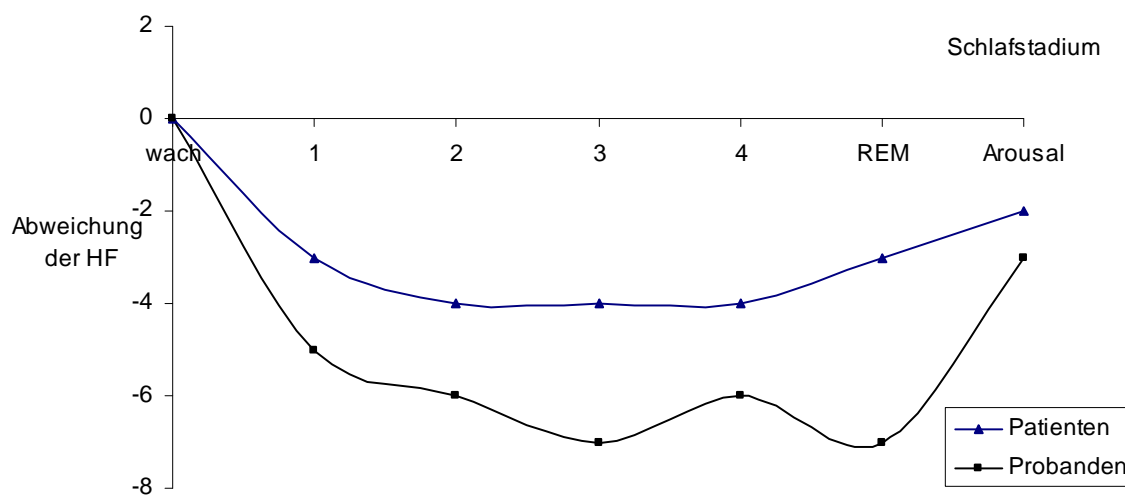
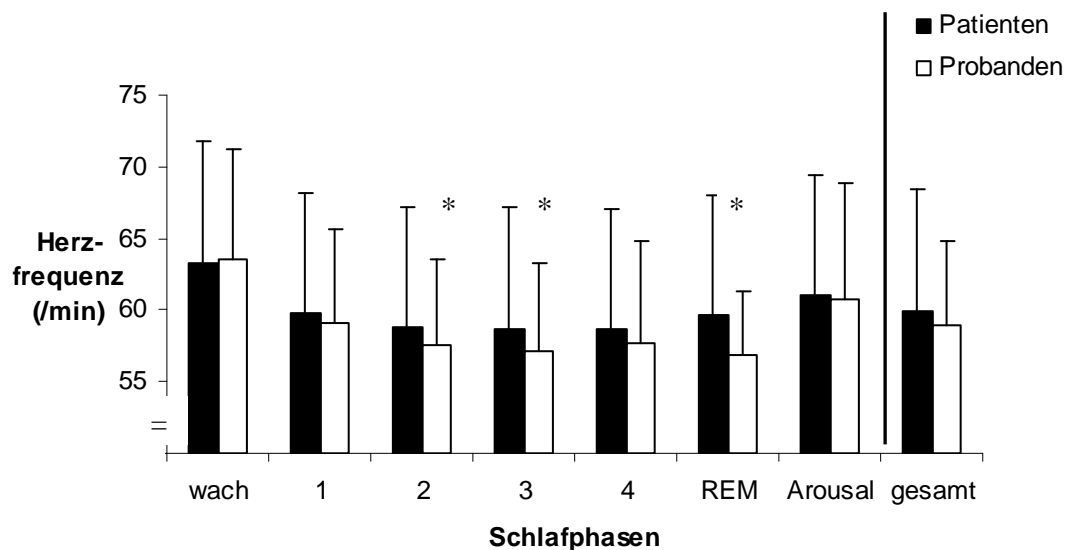


Abbildung 14: Schlafstadienspezifische Mittelwerte der Herzfrequenz von Patienten mit Myokardinfarkt und gesunden Probanden (\pm Standardabweichung)



* = $p < 0,05$ Herzfrequenz der Probanden in der Schlafphase wach versus Schlafphase 2, 3, REM

III.2.1 Änderung der Herzfrequenz im Vergleich von Untergruppen

Bei Unterteilung des Patientenkollektivs in die oben genannten Untergruppen ergeben sich für Patienten mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ versus Patienten mit BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ keine signifikanten Unterschiede ($58 \pm 9 \text{ /min}$ vs. $63 \pm 7 \text{ /min}$, $p = \text{ns}$).

Bei der Altersunterteilung finden sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Herzfrequenz. So liegt die mittlere Herzfrequenz in der Altersgruppe ≤ 55 Jahren bei $60 \pm 10 \text{ /min}$, in der Altersgruppe > 55 Jahren bei $60 \pm 7 \text{ /min}$.

Tabelle 7: Schlafstadienspezifische Mittelwerte der Herzfrequenz (/min) in den einzelnen Untergruppen im Infarktkollektiv (\pm Standardabweichung)

	Schlafstadium							gesamt
	Wach	Arousal	1	2	3	4	REM	
BMI \leq 25 kg/m ² (n=6)	66 \pm 8	64 \pm 7	63 \pm 7	62 \pm 7	62 \pm 7	63 \pm 6	63 \pm 6	63 \pm 7
BMI > 25 kg/m ² (n=14)	62 \pm 11	60 \pm 9	58 \pm 9	57 \pm 9	57 \pm 9	57 \pm 10	58 \pm 8	58 \pm 9
\leq 55 Jahre (n=10)	65 \pm 12	62 \pm 10	59 \pm 10	58 \pm 10	58 \pm 10	59 \pm 11	60 \pm 8	60 \pm 10
> 55 Jahre (n=10)	62 \pm 8	60 \pm 8	60 \pm 7	59 \pm 8	59 \pm 8	59 \pm 7	59 \pm 7	60 \pm 7
EF < 50 % (n=7)	65 \pm 8	62 \pm 6	62 \pm 8	60 \pm 8	60 \pm 8	60 \pm 8	60 \pm 7	61 \pm 7
EF \geq 50 % (n=13)	62 \pm 11	60 \pm 9	59 \pm 9	58 \pm 9	58 \pm 10	58 \pm 10	59 \pm 8	59 \pm 9
HW-Infarkt (n=6)	67 \pm 16	63 \pm 12	61 \pm 12	59 \pm 12	59 \pm 12	59 \pm 13	61 \pm 10	61 \pm 12
VW-Infarkt (n=14)	62 \pm 7	60 \pm 7	59 \pm 7	58 \pm 7	58 \pm 7	58 \pm 7	59 \pm 7	59 \pm 7

III.3 Einfluss der Schlafstadien auf die BRS im Vergleich von Infarktpatienten und gesunden Probanden

Bei Betrachtung des Gesamtschlafes zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Myokardinfarktpatienten und der gesunden Vergleichsgruppe ($13,7 \pm 6,2$ vs. $16,6 \pm 7,8$ ms/mmHg; $p = \text{ns}$).

Jedoch lassen sich im wachen Zustand signifikant niedrigere BRS Werte bei Infarktpatienten als in der gesunden Vergleichsgruppe feststellen ($11,5 \pm 3,6$ vs. $17,0 \pm 7,5$ ms/mmHg; $p < 0,05$ für Stadium 0). Dies wird in Tabelle 9 und Abbildung 16 verdeutlicht.

Die BRS bleibt in beiden Kollektiven über die Nacht nicht konstant, sondern es kommt zu Fluktuationen der BRS während der verschiedenen Schlafphasen, jedoch erreichen diese Unterschiede kein Signifikanzniveau.

Abbildung 15: Übergang vom leichten in tiefen Schlaf mit Blutdruckabfall (Pfeil oben), insgesamt leichtem Absinken der Herzfrequenz (HF) und leichtem Anstieg der gemessenen BRS (unten). Dargestellt durch die rote Linie sind die Mittelwerte der BRS (5,54 und 6,35 ms/mmHg).

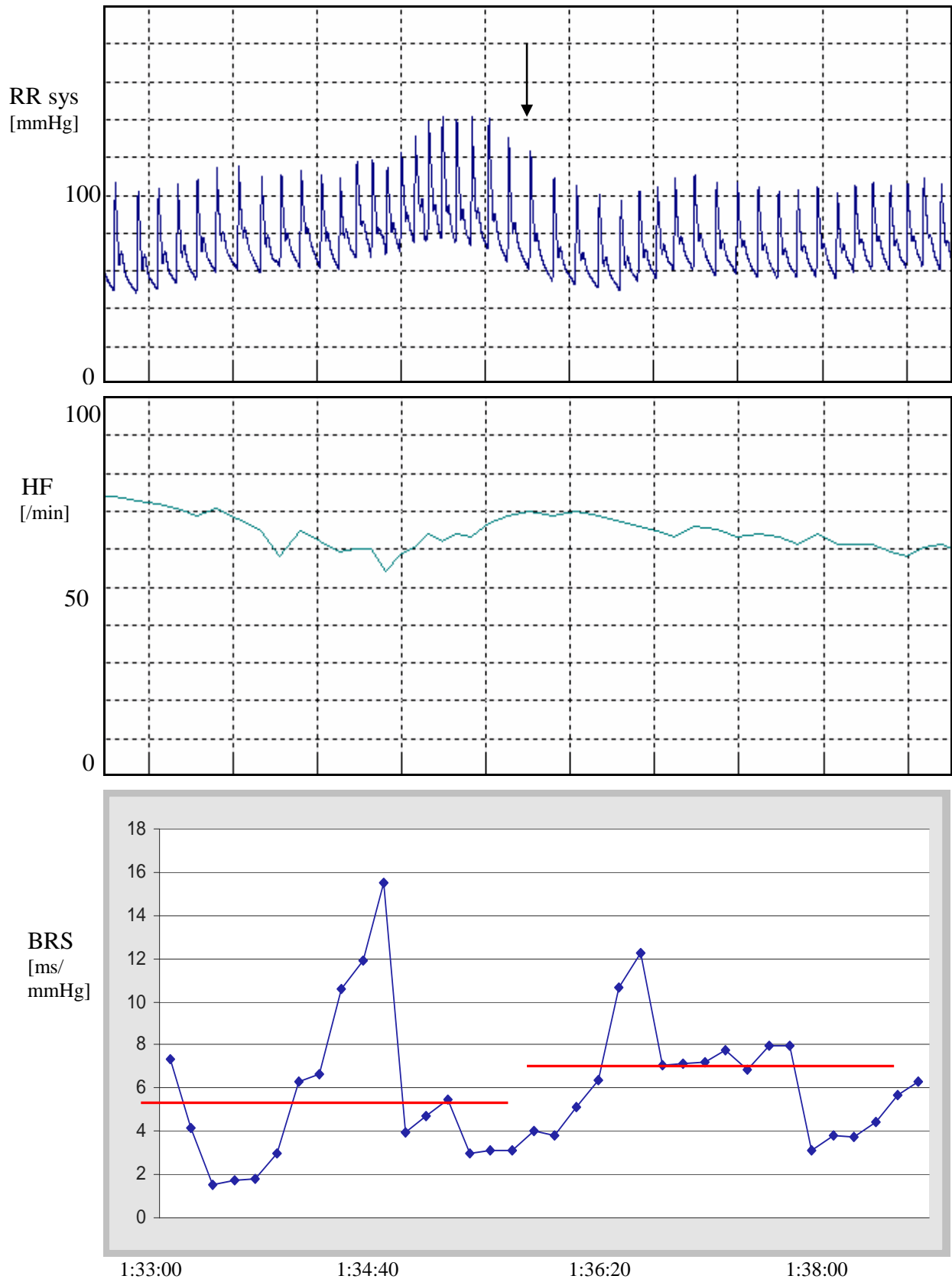


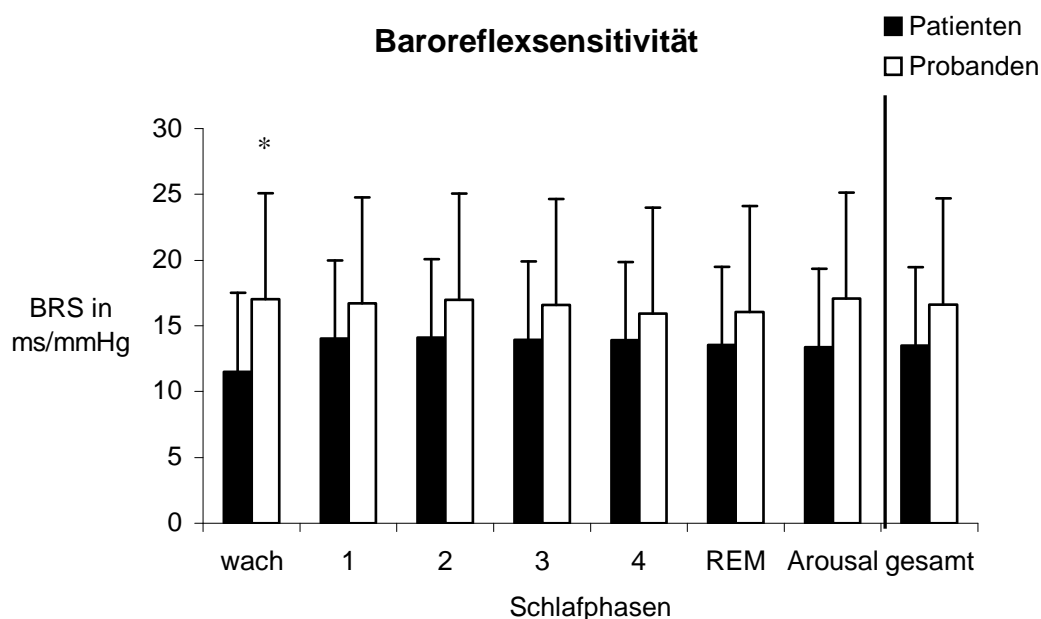
Tabelle 8: mittlere Blutdruck-, Herzfrequenz- und BRS- Werte in den einzelnen Schlafstadien sowie der absolute und relative Anteil der Schlafstadien am Gesamtschlaf anhand eines Patientenbeispiels.

Schlafstadium	RR sys (mmHg)	PI (s)	BRS (ms/mmHg)	Dauer (min)	Häufigkeit (absolut)	Häufigkeit (relativ)
Wach	119	0,72	13,3	31	5	6,8 %
1	120	0,79	12,8	112	10	24,6 %
2	95	0,85	14,8	131	13	28,8 %
3	93	0,84	10,8	69	6	15,2 %
4	91	0,76	15,4	32,5	2	7,2 %
REM	123	0,72	11,9	67	3	14,7 %
Arousal	143	0,63	13,3	9,5	7	2,1%

Tabelle 9: BRS (in ms/mmHg) in den einzelnen Schlafphasen (\pm Standardabweichung)

Schlafstadium	Patienten (n=20)	Probanden (n=9)	p-Wert
0	11, 5 \pm 3, 6	17, 0 \pm 7, 5	< 0,05
1	14, 0 \pm 5, 9	16, 7 \pm 6, 8	NS
2	14, 1 \pm 6, 7	17, 0 \pm 8, 3	NS
3	13, 9 \pm 7, 4	16, 6 \pm 8, 9	NS
4	13, 9 \pm 7, 0	15, 9 \pm 10, 0	NS
REM	13, 6 \pm 4, 8	16, 1 \pm 7, 3	NS
Arousal	13, 4 \pm 6, 3	17, 1 \pm 7, 6	NS
wach	13, 3 \pm 6, 3	17, 1 \pm 7, 5	NS
leichter Schlaf	14, 1 \pm 6, 2	16, 9 \pm 7, 5	NS
tiefer Schlaf	13, 8 \pm 7, 0	16, 3 \pm 9, 4	NS
gesamt	13, 7 \pm 6, 2	16, 6 \pm 7, 8	NS

Abbildung 16: Mittlere Baroreflexsensitivität in den einzelnen Schlafstadien von Infarktpatienten und Probanden (\pm Standardabweichung)



* = $p < 0,05$ für Stadium 0 Patienten versus Probanden

III.3.1 Änderung der BRS im Vergleich von normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten

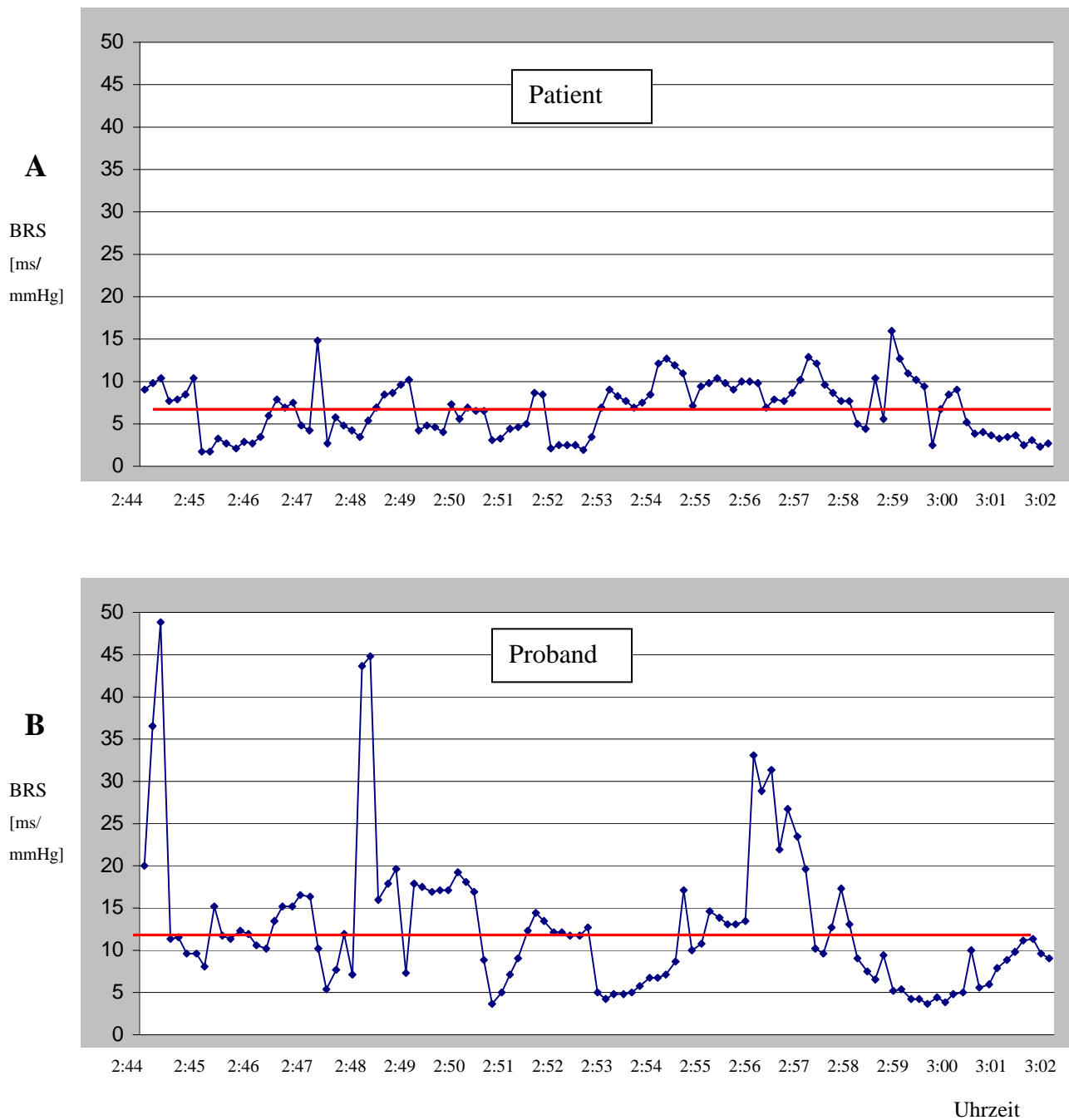
Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BRS Werte zu Patienten mit einem BMI > 25 kg/m².

III.3.2 Änderung der BRS im Vergleich von jüngeren und älteren Patienten

Bei Betrachtung des gesamten Aufzeichnungszeitraum ergeben sich keine Unterschiede bei Unterteilung der Probanden in > 55 Jahren und ≤ 55 Jahren. Jedoch im wachen Zustand (Stadium 0 und Arousal) zeigt sich in der jüngeren Altersgruppe eine signifikant höhere

Baroreflexsensitivität gegenüber den älteren Infarktpatienten ($15,6 \pm 8,0$ vs. $11,0 \pm 3,0$ mmHg; $p < 0,05$).

Abbildung 17: Repräsentative Darstellung der spontanen BRS über einen Zeitraum von 18 Minuten bei einem Patienten mit reduzierter BRS (A) und einem Probanden mit erhaltener BRS (B) während des Schlafstadiums 3. Der Mittelwert des Patienten A liegt bei $6,3 \pm 2,7$ ms/mmHg; bei Patient B bei $11,6 \pm 8,2$ ms/mmHg.



III.3.3 Änderung der BRS im Vergleich von Patienten mit Vorderwand- und Hinterwandinfarkt und der Ejektionsfraktion

Patienten mit Hinterwandinfarkt zeigen im Vergleich zu solchen mit Vorderwandinfarkt keine signifikanten BRS Wert Unterschiede, ebenso bei Betrachtung der Ejektionsfraktion nach oben genannten Kriterien (s. Tab. 10).

III.3.4 Änderung der BRS bei Patienten mit Vorerkrankungen und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren

Infarktpatienten werden unterschieden nach seit längerer Zeit bestehendem und behandeltem arteriellen Hypertonus (aHTN) und keinem bekannten Hypertonus. Es zeigen sich dabei keine signifikanten Unterschiede bezüglich der BRS Werte.

Bei Infarktpatienten, die Nikotinkonsum in der Anamnese angaben, zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten ohne Nikotinkonsum.

Bei einer Familienanamnese hinsichtlich kardialer Ereignisse zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Infarktpatienten mit positiver und Patienten mit negativer Familienanamnese bei Betrachtung des Gesamtschlafes. Im wachen Zustand (Stadium 0) haben Patienten mit positiver Familienanamnese jedoch signifikant höhere BRS Werte ($13,0 \pm 3,3$ vs. $10,0 \pm 3,4$; $p < 0,05$).

In allen Untergruppen finden sich die gleiche Dynamik sowie die beschriebenen Fluktuationen der BRS Werte im Schlaf wie in der Gesamtgruppe.

Tabelle 10: Schlafstadienspezifische Mittelwerte der BRS (in ms/mmHg) bei Bildung von Untergruppen im Infarkt Kollektiv

	wach	Arousal	Schlafstadium					gesamt
			1	2	3	4	REM	
Alter ≤ 55 Jahre (n=10)	12,9 ± 3,6	15,2 ± 8,2	15,9 ± 7,6	16,2 ± 8,6	16,1 ± 9,3	15,2 ± 9,4	15,1 ± 5,8	15,7 ± 8,1
		*						
Alter > 55 Jahre (n=10)	10,4 ± 3,4	11,6 ± 3,1	12,2 ± 2,6	12,0 ± 3,3	11,8 ± 4,3	12,5 ± 2,8	12,0 ± 3,0	11,7 ± 2,9
EF < 50 % (n=7)	10,7 ± 4,5	14,1 ± 6,4	14,8 ± 6,2	14,7 ± 7,2	15,0 ± 8,3	15,3 ± 7,6	13,5 ± 4,2	14,2 ± 6,2
EF ≥ 50 % (n=13)	12,0 ± 3,1	13,0 ± 6,5	13,6 ± 5,9	13,8 ± 6,7	13,4 ± 7,1	13,3 ± 7,0	13,6 ± 5,2	13,4 ± 6,2
BMI >25 kg/m ² (n=14)	10,7 ± 3,7	13,3 ± 7,2	13,9 ± 6,7	13,7 ± 7,7	13,2 ± 8,2	14,1 ± 8,4	13,2 ± 5,3	13,5 ± 7,1
BMI ≤ 25 kg/m ² (n=6)	12,9 ± 3,4	13,6 ± 4,0	14,3 ± 3,9	15,1 ± 3,9	15,6 ± 5,3	13,4 ± 2,8	14,4 ± 3,5	14,2 ± 3,5
VW-Infarkt (n=14)	11,4 ± 3,5	13,6 ± 4,5	13,7 ± 5,2	13,4 ± 6,1	14,1 ± 5,5	13,2 ± 3,4	12,8 ± 4,7	13,3 ± 4,7
HW-Infarkt (n=6)	11,8 ± 4,5	15,0 ± 8,8	15,0 ± 10,0	15,3 ± 10,4	13,5 ± 10,2	14,5 ± 7,5	14,8 ± 9,6	14,7 ± 9,2
aHTN (n=13)	10,5 ± 3,5	12,8 ± 6,7	12,8 ± 5,8	12,8 ± 6,8	12,5 ± 7,0	13,1 ± 7,1	12,8 ± 5,3	12,7 ± 6,4
Kein aHTN (n=7)	13,3 ± 3,1	14,4 ± 5,6	16,4 ± 5,3	16,4 ± 5,8	16,7 ± 7,2	15,3 ± 6,7	15,0 ± 3,5	15,6 ± 5,9

	Schlafstadium							gesamt
	wach	Arousal	1	2	3	4	REM	
Pos. FA (n=9)	13,0 ± 3,3	15,0 ± 8,0	15,5 ± 7,0	15,5 ± 7,9	15,8 ± 8,7	14,3 ± 8,0	15,1 ± 5,9	15,2 7,3
	*							
Neg. FA (n=11)	10,0 ± 3,4	12,1 ± 4,6	12,8 ± 4,8	12,9 ± 5,6	12,4 ± 6,1	13,6 ± 6,4	12,3 ± 3,4	12,4 ± 5,0

* = $p < 0,05$ für Wach und Arousal der unter 55 Jährigen vs. der über 55 Jährigen

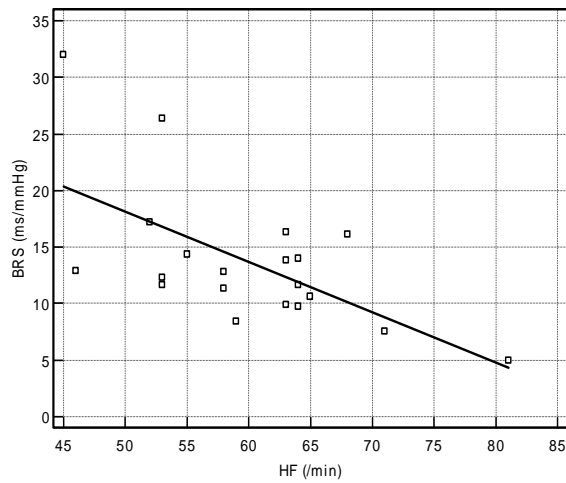
* = $p < 0,05$ für Stadium 0 bei Patienten mit positiver FA vs. negativer FA

III.3.6 Korrelationen von BRS mit anderen ermittelten Parametern

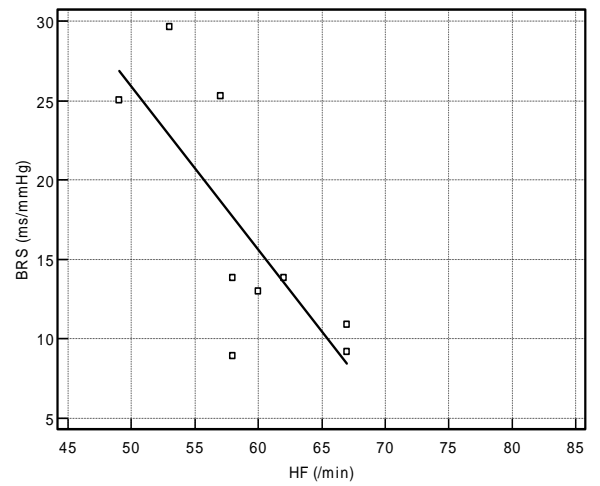
Der Korrelationskoeffizient r für die mittlere BRS und Herzfrequenz im Infarkt Kollektiv ergibt $-0,62$ ($p < 0,01$; 95 % KI $-0,8$ bis $-0,2$; s. Abb. 18). Im Stadium 1 und 4 ergeben sich Werte von $r = -0,65$ ($p < 0,01$). Dagegen zeigt sich für den systolischen Blutdruck und die TPR keine Korrelation zur BRS im Infarkt Kollektiv. Ebenso ergeben sich keine signifikanten Korrelationen für die mittlere BRS und das Alter der Patienten.

Im gesunden Vergleichskollektiv wird für die mittlere BRS und die Herzfrequenz ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,77$ ($p < 0,05$; 95% KI $-0,95$ bis $-0,22$) ermittelt. Für die TPR und den systolischen Blutdruck ergeben sich auch hier keine signifikanten Korrelationen zur mittleren BRS.

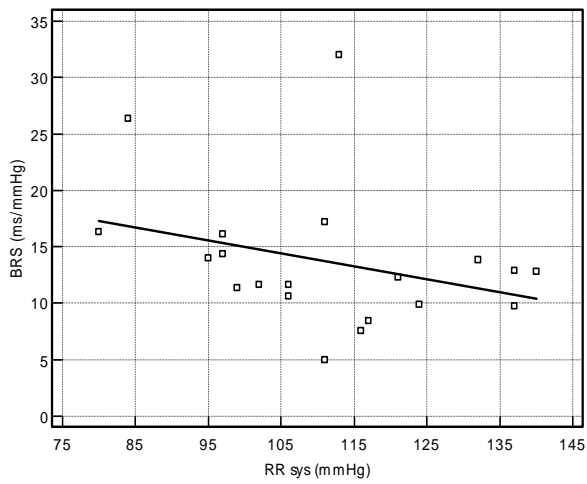
Abbildung 18: Regressionsgrade aus mittlerer BRS und Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und Totalem Peripherem Widerstand in allen Schlafstadien im Infarkt Kollektiv (links) und bei gesunden Probanden (rechts).

Patienten

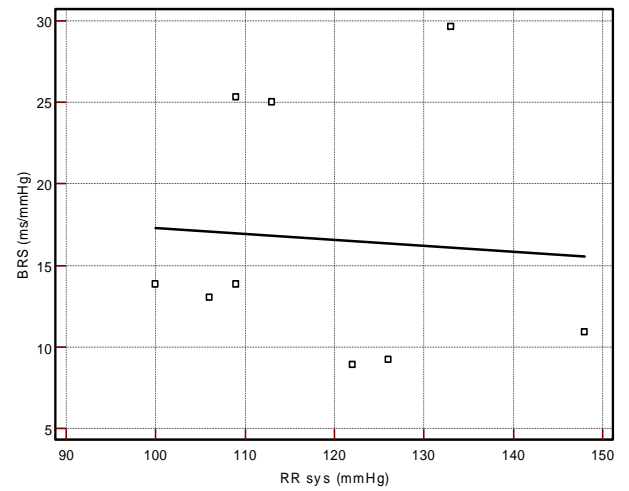
$r = -0,62$; $p < 0,01$; 95% KI -0,8 bis -0,2

Probanden

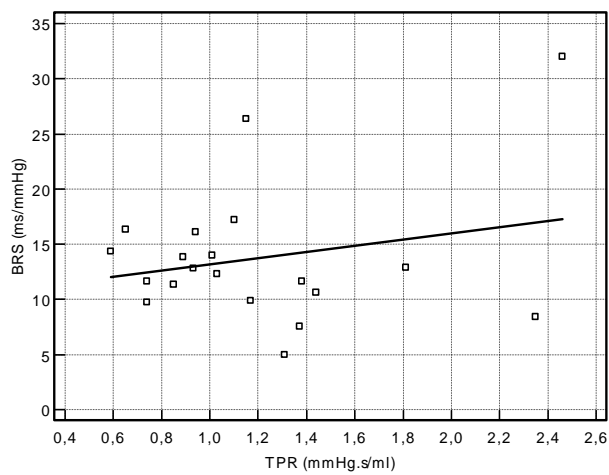
$r = -0,77$; $p < 0,05$; 95% KI -0,95 bis -0,22



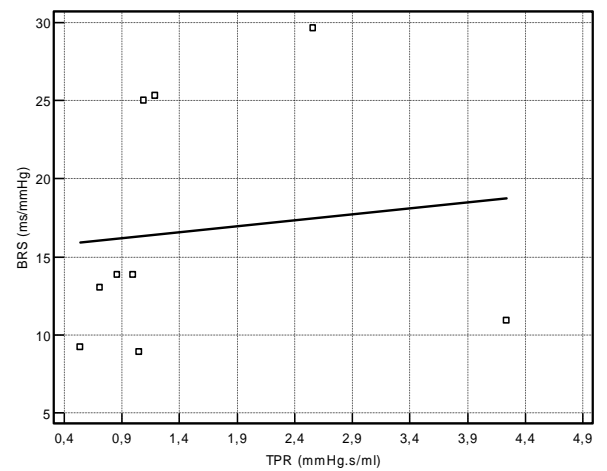
$r = 0,32$; $p = 0,17$; 95% KI -0,66 bis 0,15



$r = -0,07$; $p = 0,86$; 95% KI -0,7 bis 0,62



$r = 0,23$; $p = 0,32$; 95% KI -0,23 bis 0,61



$r = 0,12$; $p = 0,77$; 95% KI -0,59 bis 0,72

III.4 Schlafphasen und Schlafarchitektur

In Abbildung 19 ist der Anteil der jeweiligen Schlafstadien am Gesamtschlaf der Patienten und Probanden dargestellt.

Die Dauer des Gesamtschlafes unterscheidet sich bei beiden Kollektiven nicht signifikant. Im Patientenkollektiv beträgt die Gesamtaufzeichnungsdauer 417 (\pm 49) Minuten; in der Vergleichsgruppe 452 (\pm 19) Minuten. Das Verhältnis Schlafdauer zu Aufzeichnungsdauer beträgt in beiden Gruppen 1,1. Somit gibt es in beiden Kollektiven keinen Unterschied hinsichtlich der absoluten Schlafdauer und dem Aufzeichnungszeitraum.

Die Dauer der einzelnen Schlafstadien unterscheidet sich nur hinsichtlich der Tiefschlafphase 4. Hier zeigen Infarktpatienten signifikant längere Tiefschlafphasen als gesunde Probanden. Die Dauer der Tiefschlafphase (Stadium 4) beträgt in der Infarktgruppe 43 (\pm 21) Minuten. Im Vergleichskollektiv liegt die Dauer des Stadiums 4 bei 28 (\pm 20) Minuten ($p < 0,05$).

Im Verhältnis entspricht jedoch sowohl die Dauer als auch der Anteil der Non-REM Schlafphasen am Gesamtschlaf einer natürlichen Schlafarchitektur. Der relativ hohe Anteil an Traumphasen (REM Schlafphase, entsprechend 20,8 % am Gesamtschlaf bei Patienten bzw. 17,7 % bei Gesunden) zeigt somit einen charakteristischen Aufbau der Schlafphasenanteile am Gesamtschlaf.

Abbildung 19: Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der absoluten Dauer der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf von Infarktpatienten und gesunden Vergleichsprobanden

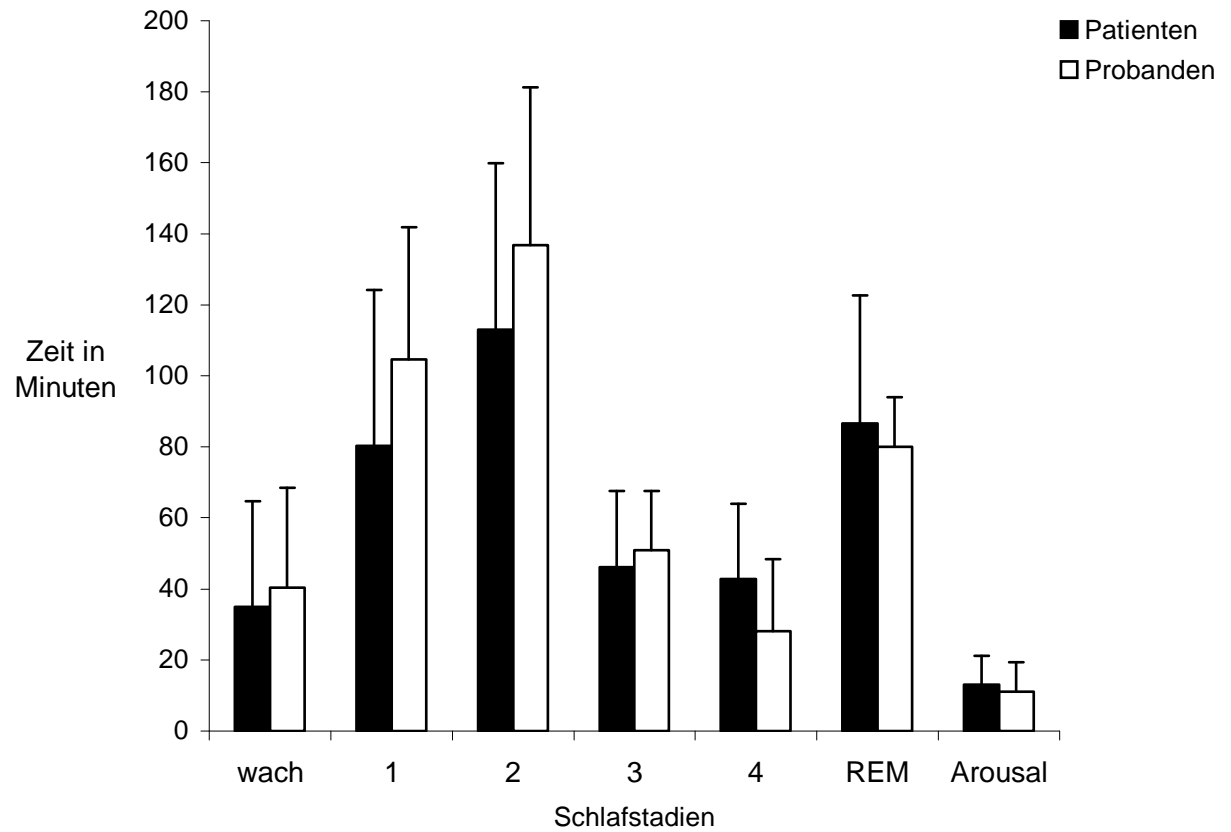


Tabelle 11: Schlafanteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf in Prozent

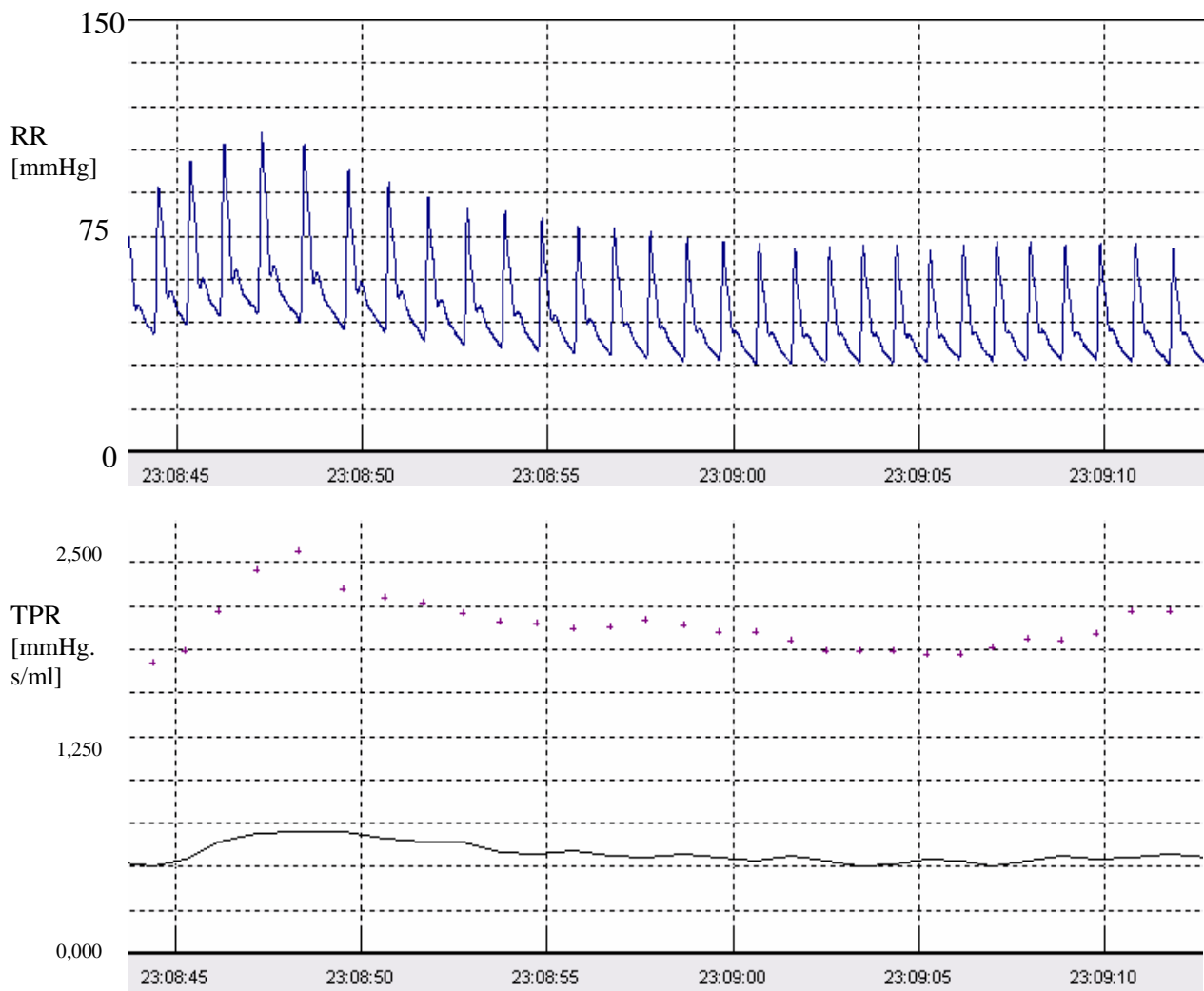
	Patienten (n=20)	Dauer (min)	Probanden (n=9)	Dauer (min)
Wach	8,3 %	35 ± 30	8,9 %	40 ± 28
Stadium 1	19,3 %	80 ± 44	23,1 %	105 ± 37
Stadium 2	27,1 %	113 ± 47	30,3 %	137 ± 44
Stadium 3	11,1 %	46 ± 21	11,3 %	51 ± 17
Stadium 4	10,2 %	43 ± 21	6,2 %	28 ± 20
REM Stadium	20,8 %	87 ± 36	17,7 %	80 ± 14
Arousal	3,1 %	13 ± 8	2,5 %	11 ± 8

III.5 Weitere Ergebnisse

III.5.1 Änderung des totalen peripheren Widerstandes im Schlaf

Für den totalen peripheren Widerstand ergeben sich weder beim Vergleich der beiden Kollektive noch bei Betrachtung der Änderung der TPR Werte im Tiefschlaf gegenüber den REM Phasen signifikante Unterschiede.

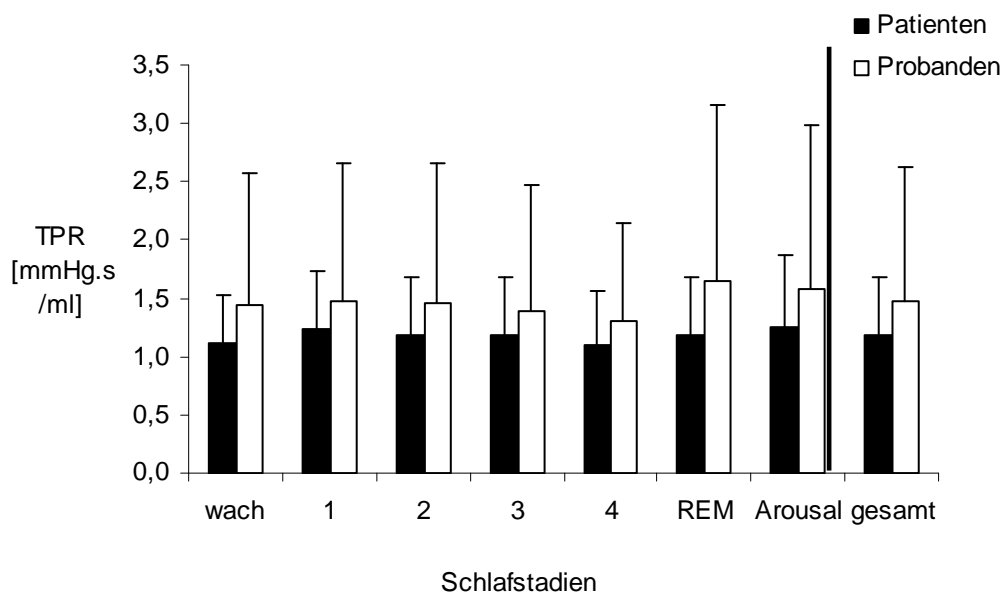
Abbildung 20: Übergang vom leichten Schlafstadium in den Tiefschlaf mit Abfall des Blutdrucks (oben, blau) und der TPR (unten, schwarz). Die Kreuze repräsentieren das Pulsintervall (in s). Es verhält sich reziprok zur Herzfrequenz und sinkt im Tiefschlaf ab. Der Aufzeichnungszeitraum beträgt eine halbe Minute.



Werden die oben erwähnten Untergruppen innerhalb des Infarkt Kollektivs gebildet, so zeigen sich bei der TPR ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung von Patienten mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ und Patienten mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$.

Auch in der Altersgruppenunterteilung des Infarkt Kollektivs zeigen sich kaum Unterschiede hinsichtlich der TPR über die gesamte Nacht. Doch auch hier wird die dynamische Entwicklung im Schlaf offensichtlich.

Abbildung 21: Mittlere Werte des Totalen Peripheren Widerstandes bei Infarktpatienten und gesunden Probanden (\pm Standardabweichung)



IV. DISKUSSION

Die vorliegende Studie ist die erste Untersuchung, bei der die spontane BRS im Schlaf bei Patienten in der subakuten Phase nach Myokardinfarkt ermittelt und mit gesunden Probanden verglichen wurde. Die wichtigsten Ergebnisse sind niedrigere BRS Werte während der wachen Schlafphase 0 im Infarktkollektiv im Vergleich zu gesunden Probanden, sowie die Feststellung, dass innerhalb des Infarktkollektivs die Patienten ≥ 55 Jahren und Patienten mit negativer Familienanamnese in der Vorgeschichte signifikant reduzierte BRS Werte in den wachen Phasen aufweisen. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass es zu Fluktuation der BRS im Schlaf kommt, es jedoch keine signifikanten Unterschiede in den REM Schlafphasen im Vergleich zu den Non-REM Schlafphasen bei Patienten und Probanden gibt. Die Schlafarchitektur der beiden Kollektive ist vergleichbar und entspricht einer physiologischen Abfolge der einzelnen Schlafstadien.

IV.1. Schlafarchitektur bei Patienten und Probanden

Es wird allgemein angenommen, dass Schlaf kardioprotektiv wirkt, da entsprechende Triggerfaktoren in der Nacht fehlen, die tagsüber auf den Menschen einwirken. Doch stellt Schlaf an sich einen dynamischen Zustand dar, welcher vom autonomen Nervensystem durch komplexe Regulationsvorgänge beeinflusst wird. Darunter fällt z.B. die Regulation des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der BRS und des Tonus der Koronararterien (Verrier et al., 1996).

In der vorliegenden Untersuchung zeigen sowohl die Patienten als auch die gesunde Vergleichsgruppe eine physiologische Schlafarchitektur. Mit 21,3 % bei den Patienten bzw. 17,5 % Tiefschlafanteil bei den Probanden und 20,8 % bzw. 17,7 % REM Schlafphasen (s. Abb. 19) entspricht der Anteil der einzelnen Schlafphasen annähernd der natürlichen Schlafrhythmik. Dies steht im Gegensatz zu einer 2006 durchgeführten polysomnografischen Untersuchung von Patienten drei Tage nach akutem Myokardinfarkt (BaHammam A., 2006). Hierbei zeigten sich ein deutlich reduzierter REM-Schlafanteil und erhöhte Wachphasen beim Infarkt Kollektiv im Vergleich zur physiologischen Schlafarchitektur. In der vorliegenden Studie finden sich dagegen Veränderungen der BRS während des Schlafes, jedoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Schlafphasen beim Vergleich von Patientenkollektiv und der gesunden Vergleichsgruppe. So konnte auch nicht die These bestätigt werden, dass in der Patientengruppe der Anteil an Arousals höher liegt. Es muss an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass sowohl die Patienten als auch die Probanden im Schlaflabor unter fremden Bedingungen schlafen und sie sich durch zahlreiche Messfühler gestört fühlen können. Um jedoch eine artifizielle Manipulation der Schlafarchitektur durch Medikamente auszuschließen, wurde jegliche Schlafmedikation im Vorfeld abgesetzt.

IV.1.2 Einfluss von Schlaf auf die BRS

In der Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology von 2001 werden die autonomen kardialen Marker wie HRV und auch BRS mit dem Evidenzgrad I A beurteilt. Somit wird bei reduzierter HRV und BRS von einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod –unabhängig von klinischen Parametern wie EF und ventrikulären Arrhythmien– ausgegangen. Die Annahme, dass das nächtliche Auftreten von kardialen Ereignissen durch spezifische physiologische Prozesse getriggert wird, beruht auf einer

Untersuchung (Lavery et al., 1997), die 19 epidemiologische Studien zusammenfasste. Es konnte gezeigt werden, dass die Verteilung von Myokardinfarkten, plötzlichem Herztod und automatischer Defibrillatorauslösung, das heißt also lebensgefährlichen ventrikulären Arrhythmien, während der Nachtzeit eine nicht-uniforme Verteilung darstellt. Dabei wurde deutlich, dass es sich nicht um eine gleichmäßige Verteilung von kardialen Ereignissen während der Nacht handelt, sondern dass vielmehr die von den Schlafphasen abhängigen physiologischen Veränderungen einen möglichen triggernden Einfluss auf das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen haben könnten. Unter diese triggernden Effekte fällt eben auch eine mögliche Veränderung der BRS in den jeweiligen Schlafphasen.

Schlaf gilt als protektiv am Herzen, denn auf die ganze Nacht bezogen, sinkt der Blutdruck in den Non-REM Schlafphasen deutlich ab (Iellamo et al., 2004; Monti et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung wurde bestätigt, dass die autonome Regulation von den einzelnen Schlafphasen beeinflusst ist: im Non-REM Schlaf kommt es zur größten vagalen Aktivität. Damit einhergehend ist das Absinken des Blutdrucks und/ oder der Herzfrequenz. Besonders deutlich zeigt sich das Absinken der Herzfrequenz in der gesunden Vergleichsgruppe. So kommt es im Probandenkollektiv nach dem Einschlafen zu einem signifikanten Abfall der Frequenz (s. Tab. 6 und Abb. 13, 14). Erwartet werden sympathikoton bedingte Blutdruck- und/ oder Herzfrequenzanstiege in den REM Phasen. Dieser Blutdruckanstieg ist jedoch in der vorliegenden Untersuchung in beiden Kollektiven nicht signifikant (s. Abb. 9, 10, 11). Auch die Herzfrequenz steigt im Patientenkollektiv nur minimal beim Übergang in den REM Schlaf.

In anderen Vorstudien an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass es vor allem in den Tiefschlafphasen neben einer Abnahme der Herzfrequenz zu einer Zunahme der Baroreflexsensitivität kommt (Somers et al., 1993). Eine Studie an 10 gesunden Männern untersuchte, ob die unterschiedlichen Schlafphasen einen Einfluss auf die BRS, die HRV und den Blutdruck haben (Legramante et al., 2003). Es wurde deutlich, dass insbesondere im REM Schlaf, welcher 20-25 % des gesamten Schlafes ausmacht und vor allem gegen Morgen hin zunimmt, eine signifikant erhöhte sympathische Aktivität auftrat und die BRS signifikant anstieg. Dieses ging einher mit Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdrucks bis auf Werte des wachen Zustands (Somers et al., 1993). Zurückgeführt wurde dies auf eine Tonusänderung der Muskulatur. Die dadurch bedingten hämodynamischen Reaktionen könnten eine wichtige Rolle als Triggerfaktoren für Ischämien am Herzen spielen. In der

vorliegenden Untersuchung zeigt sich, dass es durchaus bei beiden Kollektiven zu Veränderungen der BRS während des Schlafes kommt. Jedoch sind die einzelnen Fluktuationen von einem Schlafstadium zum anderen nicht signifikant. Dieses steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Somers et al.

Weitere Autoren (Smyth et al., 1969; Hartikainen et al., 1993; Parati et al., 1995) beschrieben ebenfalls übereinstimmend einen Anstieg der BRS über die gesamte Nacht, ohne Unterscheidung einzelner Schlafphasen.

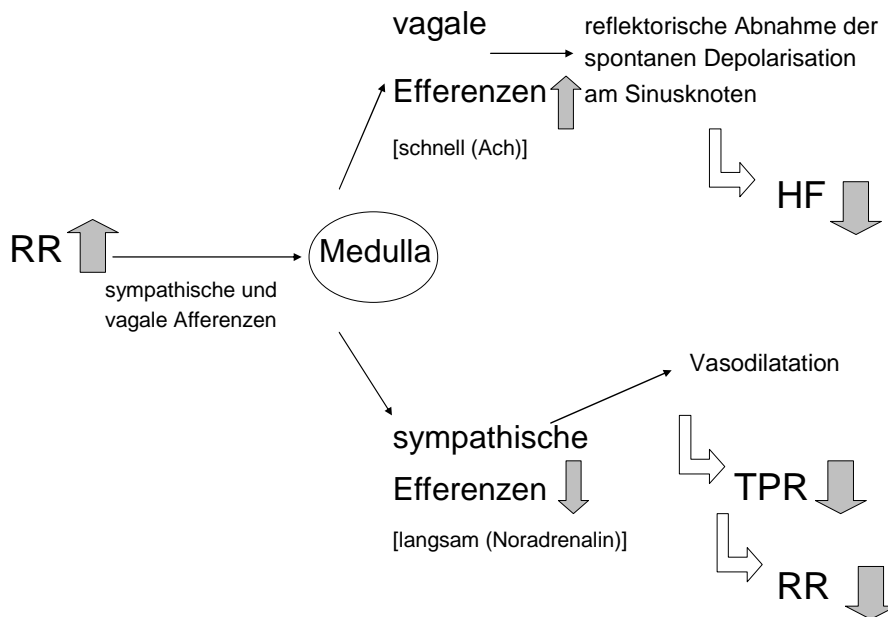
Junge gesunde Probanden zeigen während der Non-REM Schlafphasen (Phase 1 bis 4) durch ein Überwiegen des kardialen vagalen Einflusses erhöhte Pulsintervalle (also eine niedrigere Herzfrequenz) (Prinz et al., 1990; van de Borne et al., 1994; Baharav et al., 1995; Elsenbruch et al., 1999). Die beschriebene Frequenzabnahme im Schlaf (Somers et al., 1993) bestätigt sich in dieser Untersuchung: es zeigt sich ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz im Tiefschlaf gegenüber dem wachen Zustand um bis zu 7 /min bei den gesunden Probanden. Der Herzfrequenzabfall im Tiefschlaf entspricht hohen Pulsintervallwerten.

IV.2 Die autonome kardiovaskuläre Regulation

IV.2.1 Die Baroreflexsensitivität (BRS) und die Konstanthaltung des Herzzeitvolumens

Die Baroreflexsensitivität kann durch zahlreiche indirekte Methoden ermittelt werden. Die meisten dieser Methoden benötigen jedoch Laborbedingungen und spezielle invasive Maßnahmen. So werden z.B. Blutdruckänderungen durch intravenöse Phenylephrin Gabe, das Valsalva Manöver oder äußerlichen Druck auf den Hals ausgelöst. Daraufhin wird die Abnahme des Pulsintervalls auf den gleichzeitigen Blutdruckanstieg gemessen. Der Quotient aus der Änderung der Länge des Pulsintervalls und der Änderung des Blutdrucks repräsentiert die BRS ($\Delta PI / \Delta BP$). Diese „künstlich“ erzeugten Baroreflexe sollen zeigen, dass auf einen plötzlichen Blutdruckanstieg über das autonome Nervensystem die Herzfrequenz abgesenkt wird. Dies bedingt eine Konstanthaltung des Herzzeitvolumens und stellt eine physiologische Reaktion des Körpers dar (s. Abb. 22).

Abbildung 22: Sympathische und parasympathische Reaktionen zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens



Um eine gleichmäßige kardiovaskuläre Homöostase zu erreichen, wird durch zahlreiche regulatorische Systeme die Entladungsrate des Sinusknotens erfasst und in Korrelation zum Blutdruck gesetzt. Schlag zu Schlag Variationen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz entsprechen der dynamischen Antwort des kardiovaskulären Systems auf physiologische Veränderungen. Das wichtigste Kontrollsystem ist dabei das autonome Nervensystem, dessen Funktionen über multiple Reflexbögen reguliert werden (Chess et al., 1975; Opie, 1998). Die sensorischen Rezeptoren für diesen Regelkreis finden sich zahlreich im Aortenbogen, im Carotissinus, in der Lunge sowie im Vorhof des Herzens. Die afferenten - das heißt zuführenden - Fasern des sensorischen Organs verlaufen im N. vagus und in den sympathischen Nerven zum Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata (s. Abb. 22). Dagegen übermitteln die efferenten parasympathischen und sympathischen Fasern Impulse vom Kreislaufzentrum zum Effektor Organ und haben somit Einfluss auf die kardiale Funktion (z.B. Herzfrequenz). Der Barorezeptorreflex hängt hauptsächlich von vagaler Reflexaktivität ab (Smyth et al., 1969; Eckberg et al., 1971; Eckberg, 1980). Des Weiteren besteht auch ein Einfluss auf den peripheren Gefäßtonus (Opie, 1998) und weitere vegetative Funktionen. Doch sind alle Regulationen des kardiovaskulären Systems schwierig zu

differenzieren, da sie vielfach miteinander interagieren und so ihre strikte Trennung in „sympathisch“ oder „parasympathisch“ erschwert wird (Hainsworth, 1998).

IV.2.2 BRS und der Einfluss einer Beta Rezeptor Blockade

Patienten in der Post-Infarktphase profitieren deutlich von einer Medikation aus Betablocker und ACE- Hemmer, so dass sie heute standardmäßig den Patienten verordnet wird. Auch das untersuchte Patientenkollektiv wurde einheitlich mit Metoprolol in einer vom behandelnden Arzt angepassten Dosis therapiert. Als eine wesentliche Wirkung eines Betarezeptorenblockers am Herzen gelten die Absenkung der Herzfrequenz (negative Chronotropie) sowie eine Senkung der Kontraktilität (negative Inotropie), welches signifikant den myokardialen Sauerstoffverbrauch senkt. Gerade Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt profitieren nachweislich von der Einnahme dieses Medikamentes.

Da sich die BRS aus der Steigung des linearen Verhältnisses zwischen der Länge des Pulsintervalls und dem Blutdruck ergibt, ist ein Einfluss von Betablockern auf die BRS anzunehmen. Diese Hypothese wird jedoch von zahlreichen Autoren widerlegt (Simon et al., 1977; Floras et al., 1988; Pereira de Souza Neto et al., 2000; Melenovsky et al., 2005). So zeigten Simon et al. eine unveränderte BRS nach Propranolol bzw. Timolol Einnahme bei Hypertonie Patienten. Eine weitere Studie konnte nur minimale und nicht-signifikante Änderungen der BRS bei gesunden Probanden nach Metoprolol Einnahme dokumentieren (Melenovsky et al., 2005). Insgesamt konnte in einigen Studien jedoch auch ein positiver Einfluss der Betablocker für die Infarktpatienten durch eine Erhöhung der BRS festgestellt werden. So zeigten Untersuchungen, dass Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) die BRS in gesunden Probanden erhöhte (Haberthur et al., 1999). Auch bei hypertensiven Patienten konnte ein Anstieg der BRS unter Betablocker Einnahme registriert werden (Chen et al., 1999). Des Weiteren konnte eine Studie an Ratten zeigen, dass nach operativer Legierung der LAD, also Induktion eines „künstlichen Herzinfarktes“, die BRS reduziert war. Im Verlauf der Betablocker Medikationseinnahme stieg bei den Infarkt-Ratten die BRS wieder deutlich an (Kruger et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurden alle Infarktpatienten mit Metoprolol behandelt. Im Vergleich zur herzgesunden Probandengruppe ohne Dauermedikation zeigen die Patienten im Schlafstadium 0 signifikant niedrigere BRS Werte. Es stellt sich also die Frage, ob die Infarktpatienten des vorliegenden Kollektivs ohne Betablocker Medikation noch niedrigere

BRS Werte zeigten und somit ein noch höheres prognostisches Risiko hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes trügen. In den anderen Schlafphasen ergeben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zum gesunden Vergleichskollektiv.

Bei der Herzfrequenz gibt es im Mittel keine Unterschiede. 10 Infarktpatienten haben Frequenzen unter 60/min; zwei davon unter 50/min. Ein Patient hat einen durchschnittlichen Herzschlag von 81/min über die gesamte Nacht unter Betablocker Medikation. Die Probanden haben dagegen Pulswerte zwischen 49 bis 67 /min.

IV.2.3 Prognostische Aussagen zur BRS

In einer Untersuchung über den prognostischen Wert der BRS in Post-Myokardinfarktpatienten konnte gezeigt werden, dass eine erniedrigte BRS signifikant häufig mit einem erhöhten Auftreten von Arrhythmien und plötzlichen Herztoden assoziiert ist (Farrell et al., 1992). Die Studie offenbarte einen Zusammenhang zwischen den prognostischen Indikatoren und den tatsächlich gemessenen Störungen der autonomen Funktionen.

Die ATRAMI Studie zeigte, dass BRS und HRV einen prognostischen Faktor für die kardiale Mortalität darstellen (La Rovere et al., 1998). In dieser multizentrischen Studie waren 1284 Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt eingeschlossen und wurden prospektiv über 21 Monate untersucht. Ca. 20 % der Patienten wurden einer PCI, ca. 30 % einer Lysetherapie zugeführt. Als Medikation erhielten ca. 30 % einen Betablocker und 30 % einen ACE Hemmer. Es wurde 14 bis 28 Tage nach Infarkt ereignis durch Phenylephringabe die induzierte BRS ermittelt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass reduzierte BRS Werte mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert sind. So konnte bewiesen werden, dass nach einem Myokardinfarkt die Analyse der vagalen Reflexe einen signifikanten prognostischen Wert darstellt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden dagegen die spontanen BRS Werte im Schlaf in der subakuten Phase nach Infarkt untersucht. Die Patienten erhielten alle eine direkte PCI sowie die leitliniengerechte Therapie aus Betablocker und ACE Hemmer. Es zeigt sich, dass im Infarktkollektiv die BRS im wachen Zustand (Schlafstadium 0) signifikant niedriger als

im gesunden Vergleichskollektiv sind. Es gibt Schwankungen der BRS abhängig von der jeweiligen Schlafphase, jedoch sind die Veränderungen der BRS beim Übergang von einer in die nächste Schlafphase nicht signifikant. Diskutiert wurde anfangs eine Änderung der BRS vorwiegend in den sympathisch dominierten REM Schlafphasen gegenüber den vagal dominierten Tiefschlafphasen.

Die BRS ist nicht nur von der Methodik, sondern ebenfalls vom Aufzeichnungszeitraum abhängig.

Ferner konnte bestätigt werden, dass eine verminderte BRS und eine Entwicklung von malignen Arrhythmien nach akutem Myokardinfarkt ein signifikant erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod bedeuten (La Rovere et al., 2001). Hierdurch erhöhte sich das Risiko zu versterben um das 22-fache. Ebenfalls von Bedeutung ist die Erkenntnis, dass bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 35 % eine niedrige BRS genauso eine höhere Sterblichkeit vorhersagt. Da es infolge eines Myokardinfarktes häufig zu reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktionen kommt, besteht also bei vielen post Infarktpatienten ein deutlich erhöhtes Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und einer erniedrigten BRS bei Patienten nach Myokardinfarkt konnte in einer weiteren Untersuchung nachgewiesen werden (Farrell et al., 1993). Ein ähnliches Ergebnis fand auch eine Untersuchung heraus, welche Patienten mit Herzrhythmusstörungen und Patienten ohne Arrhythmie Ereignis nach Herzinfarkt miteinander verglich (De Ferrari et al., 1995). Bei der Patientengruppe mit Herzrhythmusstörungen fand sich eine reduzierte BRS. De Ferrari beschrieb die BRS daraufhin als einen Parameter zur Risikostratifizierung. Diese Hypothese wurde in einer vergleichenden Arbeit bestätigt, die ebenfalls auf das erhöhte Risiko für Arrhythmien bei niedriger BRS hinwies (Hohnloser et al., 1996).

Zusammenfassend bestätigen alle hier zitierten Untersuchungen übereinstimmend ein erhöhtes kardiales Risiko für Patienten mit niedrigen BRS Werten. Auch in der durchgeführten Studie zeigen die Post-Infarkt Patienten im Schlafstadium 0 deutlich reduzierte BRS Werte im Vergleich zu Herzgesunden. Hier scheint eine kardioprotektive Funktion also zu fehlen. Somit wird die Notwendigkeit der intensiven Überwachung und der therapeutischen Abklärung bei Patienten nach Myokardinfarkt evident.

IV.2.4 Einfluss von zirkadianer Rhythmik auf die autonome Funktion und die BRS

Durch die zirkadiane Rhythmik beeinflusst sind die vegetative Blutdruckregulation und die autonome Regulation am Herzen. So steigt am Tag der sympathische Anteil, während in der Nacht der parasympathische überwiegt. Eine signifikante Abnahme der kardialen parasympathischen Aktivität während der Nacht konnte in einer Untersuchung (Bonnemeier et al., 2003) festgestellt werden. Deutlich wurde dies in einer konstanten Reduktion der HRV Parameter. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die High Frequency (HF) Komponente, welche als Vagus-assoziiert gilt, in der Nacht höhere Werte erreicht als am Tag (Goldsmith et al., 1992; Molgaard et al., 1991 und 1994). Ebenso zeigte die BRS nachts deutlich höhere Werte als tagsüber (Smyth et al., 1969; Hartikainen et al., 1993; Parati et al., 1995). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit vagaler Aktivität assoziierte Parameter in der Nacht ansteigen, während die Sympathikus-assoziierten eher nichteinheitliche Ergebnisse ergaben und somit kritisch zu betrachten sind.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich, dass es zu Veränderungen der BRS Werte in den jeweiligen Schlafphasen kommt. Allerdings bleibt zu bedenken, dass die Aufzeichnungen der BRS ausschließlich am Abend und die Nacht hindurch dokumentiert wurden. Begonnen wurde die Untersuchung erst am Abend und somit ergaben sich wenige Daten zur Tageszeit. Für eine Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik ist eine Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden nötig, um intraindividuelle Schwankungen zu erfassen.

IV.2.5 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die BRS

Das Alter und das Geschlecht haben ebenfalls Einfluss auf die autonome nervale Modulation während des Schlafes. In einer Untersuchung wurde der Einfluss des Geschlechtes auf die autonome neuronale Aktivität genauer betrachtet (Bonnemeier et al., 2003). Es zeigte sich, dass bei jungen Männern die vagus-assoziierten Parameter deutlich höher lagen als bei Frauen gleichen Alters. Eine signifikant niedrigere BRS bei gesunden Frauen im Vergleich zu gesunden Männern konnte auch eine weitere Studie feststellen (Pikkujäämsä et al., 1999). Allerdings glichen sich diese geschlechtsspezifischen Unterschiede mit steigendem Alter wieder an. Eine Untersuchung an 117 gesunden Probanden und Probandinnen ergab

ebenfalls einen Einfluss von Alter und Geschlecht auf die BRS (Laitinen et al., 1998). Männliche Probanden hatten hier deutlich höhere BRS Werte als weibliche. Mit steigendem Alter reduzierte sich in beiden Gruppen die BRS. Eine Forschergruppe untersuchte 2001 1134 gesunde Menschen beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 60 Jahren (Kardos et al., 2001). Es zeigte sich, dass bei dieser Untersuchung ebenfalls die weiblichen Probanden niedrigere BRS Werte aufwiesen als die vergleichbaren männlichen Probanden. Darüber hinaus wurde deutlich, dass sich die BRS unabhängig vom Geschlecht gegenläufig zum Alter entwickelte. D.h., mit steigendem Alter kam es zu einer Abnahme der BRS. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Reihe von weiteren Untersuchungen überein (Gribbin et al., 1971; Laitinen et al., 1998; Parati et al., 1995; Ylitalo et al., 1997; Dawson et al., 1999). Bestehen bleibt somit die Notwendigkeit, sowohl Alter als auch Geschlecht bei der Untersuchung der autonomen kardialen Regulation zu beachten. Dieses stellt einen weiteren Grund dafür dar, dass die Studienteilnehmer der Untersuchung ausschließlich Männer in ähnlichen Altersgruppen waren. Bei genauerer Unterteilung der Patientengruppe in eine Altersgruppe > 55 Jahren und eine ≤ 55 Jahren zeigt sich, dass die BRS im wachen Zustand bei den jüngeren Infarktpatienten signifikant höher liegt als bei den älteren Patienten. Dies bestätigt die Aussage von Kardos et al., nach der sich BRS gegenläufig zum Alter entwickelt.

IV.2.6 Einfluss von arteriellem Hypertonus und TPR auf die BRS

Es wird ein Einfluss von Hypertonie auf die BRS angenommen. So konnte eine Studie zeigen, dass bei Hypertonie Patienten die BRS reduziert war (Ylitalo et al., 1997). Des Weiteren zeigte eine Untersuchung an 70 gesunden Probanden, dass bei induziertem Blutdruckanstieg die BRS Werte signifikant abgesenkt wurden (Dawson et al., 1999). Eine weitere Studie untersuchte Hypertonie Patienten und konnte zeigen, dass die BRS im Schlaf deutlich anstieg, jedoch insgesamt signifikant reduziert war (Vaile et al., 1996). In der vorliegenden Studie können diese Aussagen soweit nicht bestätigt werden.

Bedingt durch die Behandlung des Patientenkollektivs mit einem Betablocker und einem ACE-Hemmer sind die deutlich niedrigeren mittleren Blutdruckwerte der Postinfarktpatienten im Vergleich zu der herzgesunden Probandengruppe. Diese nahm keinerlei Medikation ein. Pharmakokinetischen Einfluss hat der ACE-Hemmer auf den

totalen peripheren Widerstand (TPR), der sich überwiegend aus den einzelnen präkapillären Widerständen zusammensetzt. Durch den ACE Hemmer sinkt die TPR nachweislich ab, so dass es in der Folge zu einer deutlichen Reduzierung des Hypertonus kommt.

Innerhalb des Infarktkollektivs ergibt sich eine Altersgrenze beim Median des Patientenkollektivs von 55 Jahren. Die über 55 jährigen Patienten weisen signifikant höhere systolische Blutdruckwerte als die Patienten ≤ 55 Jahren auf. Auch hier finden sich in den Schlafphasen wach, leichter Schlaf und tiefer Schlaf signifikante Unterschiede zwischen den älteren und den jüngeren Patienten. Die Tatsache, dass das Alter häufig mit erhöhten Blutdruckwerten einhergeht, haben bereits zahlreiche Autoren beschrieben (Kannel et al., 2000; Hanon 2006; Franklin 2006). Trotz antihypertensiver Medikation finden sich also im Infarktkollektiv noch altersspezifische Differenzen.

IV.2.7 Einfluss von weiteren Faktoren auf die BRS

Die oben erwähnte Studie offenbarte noch weitere Faktoren, die die autonome Funktion am Herzen beeinflussten (Kardos et al., 2001). So zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen BRS und Herzfrequenz, Blutdruck und BMI. In der vorliegenden Untersuchung liegen sowohl die Infarktpatienten als auch die gesunde Vergleichsgruppe mit dem BMI über dem Normalgewicht, wobei der BMI der Infarktgruppe minimal höher liegt. Hier zeigt sich im Stadium 0 eine niedrigere BRS als in der gesunden Vergleichsgruppe. Da der Unterschied der BMI Werte der beiden Kollektive jedoch nicht signifikant ist, kann die Aussage von Kardos et al. und zahlreichen anderen Autoren so nicht bestätigt werden.

IV.3 Ermittlung der Messdaten durch das Finometer®

Wie im Kapitel II.3.4 beschrieben gibt es zahlreiche Möglichkeiten zur Ermittlung der BRS. Beim Finometer® handelt es sich um die Weiterentwicklung des Finapres Gerätes, welches in vielen Studien untersucht wurde (Dorlas et al., 1985; Imholz et al., 1988; Gizdulich et al., 1995; Wesseling 1996; Gizdulich et al., 1996; Schwick et al., 1997; Harms et al., 1999; Schutte et al., 2003). Mittlerweile stellt es eine etablierte Möglichkeit zur Messung der BRS dar.

In dem Finometer® wird die weiterentwickelte Methode der „Cross-Correlation“ genutzt. Gegenüber der sequenziellen time-domain Methode offeriert dieses Verfahren die Möglichkeit, die Änderung von Pulsintervall und Blutdruck in einem bestimmten Zeitintervall und nicht über die Anzahl von Pulsschlägen zu ermitteln. Hierdurch werden deutlich mehr Messungen pro Zeiteinheit und eine Reduzierung der Varianz um 50 % erreicht.

In der EUROBAVAR Studie (Laude et al., 2003) wurden die unterschiedlichen Methoden der BRS Messung miteinander verglichen. So untersuchte Westerhof et al. die in dem Finometer® verwandte Methode der Ermittlung der BRS mittels „Cross-Correlation“ und verglich die Ergebnisse mit den Daten der EUROBAVAR Studie (Westerhof et al., 2004). Es zeigte sich eine deutliche Korrelation mit Werten dicht an denen der Datenbank. Somit ist das Finometer® eine anerkannte und valide Messmethode zur Ermittlung der BRS.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Herz-Kreislaufkrankungen gehören nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen. Darunter fällt mit einer Inzidenz von 300/100000 der Myokardinfarkt als eine schwerwiegende kardiale Erkrankung. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infarktereignissen und einer Regulationsstörung des Parasympathikus hinsichtlich eines erhöhten Risikos nach Infarkt ist bekannt. Als Baroreflexsensitivität wird dabei die reflektorische Änderung des Parasympathikotonus auf Abweichungen des Blutdrucks bezeichnet. In dieser Untersuchung wurde erstmalig die Baroreflexsensitivität nach der „Cross-Correlation“ Methode mittels Finometer® während der ganzen Nacht in der subakuten Phase nach Myokardinfarkt aufgezeichnet. Dies ermöglicht eine exakte Verlaufsdarstellung und somit auch den Vergleich von einzelnen Schlafphasen.

In dieser Untersuchung sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich die BRS in den einzelnen Schlafphasen bei Infarktpatienten von denen herzgesunder Menschen unterscheidet und ob sich eventuelle Änderungen des Sympathiko- und Parasympathikotonus zu einzelnen Schlafstadien zuordnen lassen. Es wurden 21 konsekutive männliche Patienten 2 bis 4 Tage nach akutem STEMI und 10 herzgesunde Probanden eine Nacht im Schlaflabor untersucht. Einschlusskriterien für die Studie waren ein stattgehabter ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt, eine erfolgreiche Reperfusion mit TIMI III Fluss nach der direkten perkutanen Koronarintervention, ein BMI von $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ und eine empfohlene Medikation nach akutem Myokardinfarkt mit Betablocker und ACE-Hemmer. Die herzgesunden männlichen Probanden waren altersentsprechend, vom BMI vergleichbar und nahmen keinerlei Medikation ein.

Es zeigte sich, dass die Schlafarchitektur bei beiden Kollektiven ähnlich ist und der physiologischen Abfolge der Schlafstadien entspricht.

Es finden sich signifikant niedrigere mittlere Blutdruckwerte im wachen Zustand (Stadium 0 und Arousal) beim Infarktkollektiv als bei den gesunden Probanden.

Hinsichtlich der Herzfrequenz zeigen die Infarktpatienten dagegen keine signifikanten Veränderungen. Beim herzgesunden Kollektiv kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz nach dem Einschlafen.

Die BRS wird aus Blutdruck und Pulsintervall ermittelt und ist ein dynamischer Parameter. Es zeigen sich Fluktuationen der BRS beim Übergang von einem Schlafstadium zum anderen. Es kommt nicht zu dem erwarteten Absinken in der sympathisch dominierten REM Schlafphase. Insgesamt lassen sich im Schlafstadium 0 signifikant niedrigere BRS Werte bei den Myokardinfarktpatienten im Vergleich zum herzgesunden Kollektiv feststellen. Beim Gesamtschlaf ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Kollektive.

Auch bei den gesunden Probanden ergeben sich entgegen der Erwartung keine signifikanten Änderungen der BRS im REM Schlaf gegenüber parasymphatisch dominierten Tiefschlafphasen. Wie erwartet korreliert in beiden Kollektiven die Herzfrequenz positiv mit der BRS, der systolische Blutdruck korreliert dagegen nicht mit der BRS. Bei Untersuchung der Infarktgruppe hinsichtlich weiterer Einflüsse auf die BRS wird offensichtlich, dass Infarktpatienten jünger als 55 Jahre im wachen Zustand höhere BRS Werte aufweisen. Daneben zeigen Patienten mit positiver Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse im Stadium 0 ebenfalls höhere BRS Werte.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit deshalb erstmals, dass es zu Veränderungen der BRS im Schlaf kommt. Es kommt entgegen der Erwartung nicht zu einem signifikanten Absinken der BRS im sympathisch dominierten REM Schlaf. Ein weiteres Ergebnis ist die Feststellung, dass jüngeres Alter (< 55 Jahre) und eine positive Familienanamnese einen Einfluss auf die Entwicklung der BRS haben, denn sie führen zu höheren BRS Werten als in den jeweiligen Vergleichsgruppen. Schließlich haben Infarktpatienten gleiche Anteile von REM-Schlafphasen und Tiefschlafphasen am Gesamtschlaf wie die gesunden Vergleichsprobanden. Die Schlafarchitektur ist bei beiden Kollektiven annähernd identisch.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

A

Airaksinen KEJ, Hartikainen JE, Niemelä MJ, Huikuri HV, Mussalo HM, Tahvanainen KU. Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1993; 14: 1519- 1523

B

BaHammam A. Sleep quality of patients with acute myocardial infarction outside the CCU environment: a preliminary study. *Med Sci Monit.* 2006 Apr; 12(4): CR 168-172

Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 1995; 45: 1183-1187

Bhatia GS, Lip GY. Atrial fibrillation post-myocardial infarction: frequency, consequences and management. *Curr Heart Fail Rep* 2004 Dec; 1(4): 149-155

Bonnemeier H, Brandes A, Potratz J, Katus HA. Circadian rhythm of heart rate variability in patients with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19: 430

Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, Katus HA, Richardt G, Potratz J. Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: Differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Aug; 8 (14): 791-799

Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39: 48-54

C

Casadei B, Cochrane S, Johnston J, Conway J, Sleight P. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 1995; 153: 125-131

Chen X, Hassan MO, Jones JV, Sleight P, Floras JS. Baroreflex sensitivity and the blood pressure response to beta-blockade. *J Hum Hypertens* 1999 Mar; 13 (3): 185-190

Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975, 228: 775-780

Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Borne P. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* 2001; 103: 84-88

D

Danker-Hopfe H, Herrmann WM. Interrater Reliability of Sleep Stage Scoring According to Rechtschaffen and Kales Rules (RKR): A Review and Methodological Considerations. *Klin Neurophysiol* 2001; 32: 89-99

Dawson SL, Robinson TG, Youde JH, Martin A, James MA, Weston PJ, Panerai RB, Potter JF. Older subjects show no age-related decrease in cardiac baroreceptor sensitivity. *Age Ageing* 1999; 28: 347-353

De Ferrari GM, Landolina M, Mantica M, Manfredini R, Schwartz PJ, Lotto A. Baroreflex sensitivity, but not heart rate variability, is reduced in patients with life-threatening ventricular arrhythmias long after myocardial infarction. *Am Heart J* 1995 Sep; 130(3 Pt 1): 473-480

De Lusignan S, Hague N, van Vlymen J, Dhoul N, Chan T, Thana L, Kumarapeli P. A study of cardiovascular risk in overweight and obese people in England. *Eur J Gen Pract* 2006; 12(1): 19-29

Di Rienzo M, Bertinieri G, Mancia G, Pedotti A. A new method for evaluating the baroreflex role by a joint pattern analysis of pulse interval and systolic blood pressure series. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23(1): 313-314

Dorlas JC, Nijboer JA, Butijn WT, van der Hoeven GM, Settels J, Wesseling KH. Effects of peripheral vasoconstriction on the blood pressure in the finger measured continuously by a new noninvasive method (the finapres). *Anesth* 1985; 62(3): 342-345

E

Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285: 877-883

Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol* 1980; 239: H581-593

Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999; 22: 1067-1071

F

Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE, Camm AJ. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992 Feb; 67(2): 129-137

Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, Camm AJ. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991 Mar; 83(3): 945-952

Floras JS, Jones JV, Hassan MO, Sleight P. Effects of acute and chronic beta-adrenoceptor blockade on baroreflex sensitivity in humans. *J Auton Nerv Syst* 1988 Dec; 25(2-3): 87-94

Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006 Jun; 8(6): 444-449

G

Gibson CM, Cannon CP, Daley W, Dodge JT, Alexander B, Marble SC, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole KW, Braunwald E, for the TIMI 14 study group. TIMI Frame

Count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-888

Gizdulich P, Aschero G, Guerrisi M, Wesseling KH. Effect of hydrostatic pressure on finger pressure measured noninvasively by Finapres. *Homeostasis* 1995; 36(2-3): 120-129

Gizdulich P, Imholz BP, van de Meiracker AH, Parati G, Wesseling KH. Finapres tracking of systolic pressure and baroreflex sensitivity improved by waveform filtering. *J Hypertension* 1996 Feb; 14(2): 243-250

Goldsmith RL, Bigger JT, Jr., Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 552-558

Goldstein DS, Horwitz D, Keiser HR. Comparison of techniques for measuring baroreflex sensitivity in man. *Circulation* 1982; 66: 432-439

Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29: 424-431

Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1100-1117

H

Haberthur C, Schachinger H, Langewitz W, Ritz R. Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol*. 1999 Mar; 19 (2): 143-152

Hainsworth R. The physiological approach to cardiovascular reflexes. *Clin Sci (Colch)* 1998; 43-49

Hanon O. Management of hypertension in the very elderly. *Presse Med* 2006 Jun; 35(6 Pt 2): 1047-1053

Harms MP, Wesseling KH, Pott F, Jenstrup M, van Goudoever J, Secher M, Lieshout JJ. Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clin Sci* 1999 Sep ; 97(3) : 291-301

Hartikainen J, Tarkiainen I, Tahvanainen K, Mäntysaari M, Länsimies E, Pyörälä K. Circadian variation of cardiac autonomic regulation during 24-h bed rest. *Clin Physiol* 1993; 13: 185-196

Hirayanagi K, Iwase S, Kamiya A, Sasaki T, Mano T, Yajima K. Functional changes in autonomic nervous system and baroreceptor reflex induced by 14 days of 6 degrees head-down bed rest. *Eur J Appl Physiol* 2004a Jun ; 92 (1-2): 160-167

Hirayanagi K, Kamiya A, Iwase S, Mano T, Sasaki T, Oinuma M, Yajima K. Autonomic cardiovascular changes during and after 14 days of head-down bed rest. *Auton Neurosci* 2004b Feb 27; 110 (2): 121-128

Hohnloser SH, Klingenhöfen T. Stratification of patients at risk for sudden cardiac death with special reference to the autonomic nervous system. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 6:35-43

Hohnloser SH, Klingenhöfen T, Zabel M, Schopferl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1895-1902

Hombach V, Osterhues HH, Höher M, Scharf B, Kochs M: Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 2000; 89: Suppl 3: III/75-III/86

I

Iellamo F, Placidi F, Marciari MG, Romigi A, Tombini M, Aquilani S, Massaro M, Galante A, Legramante JM. Baroreflex buffering of sympathetic activation during sleep: evidence from autonomic assessment of sleep macroarchitecture and microarchitecture. *Hypertension* 2004 Apr; 43(4): 814-819. Epub 2004 Feb 23.

Imholz BP, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GMA, Wieling W. Continuous noninvasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre. *Cardiovasc Res* 1988; 22(6): 390-397

K

Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000 Feb; 14(2): 83-90

Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk Stratification of obesity as coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002 Oct 1; 90(7): 697-701

Kardos A, Watterich G, deMenezes R, Csanady M, Casadei B, Rudas L. Determinants of Spontaneous Baroreflex Sensitivity in a Healthy Working Population. *Hypertension* 2001; 37: 911-916

Kirby DA, Verrier RL. Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function during stenosis. *Physiol Behav* 1989; 45: 1017-1020

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

Kruger C, Zugck C, Lauderer V, Kubler W, Haass M. D,L-Sotalol enhances baroreflex sensitivity in conscious rats surviving acute myocardial infarction. *Pharmacol Res* 2001 Jul; 44 (1): 13-20

L

Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84: 576-583

La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortasa A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction.

ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998 Feb 14; 351(9101): 478-484

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

Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, Di Rienzo M, Fortrat JO, Janssen B, Karemaker JM, Leftheriotis G, Parati G, Persson PB, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rüdiger H, Stauss HM. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 226-231

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

Lee K, Jackson DN, Cordero DL, Nishiyasu T, Peters JK, Mack GW. Change in spontaneous baroreflex control of pulse interval during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1789-1798

Legramante JM, Marciani MG, Placidi F, Aquilani S, Romiti A, Tombini M, Massaro M, Galante A, Iellato F. Sleep-related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation. *J Hypertension* 2003 Aug; 21(8): 1555-1561

Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803-1810

M

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

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

Melenovsky V, Simek J, Sperl M, Malik J, Wichterle D. Relation between actual heart rate and autonomic effects of beta blockade in healthy men. *Am J Cardiol* 2005 Apr; 95 (8): 999-1002

Molgaard H, Hermansen K, Bjerregaard P. Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. *Eur Heart J* 1994; 15: 1174-1183

Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. Circadian variations and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68: 777-784

Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-1831

Monti A, Medigue C, Nedelcoux H, Escourrou P. Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. *Eur J Appl Physiol* 2002 Jun; 87(2): 174-181

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

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

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

O

Opie LH, The Heart. Physiology, from Cell to Circulation. Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA 1998

P

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193

Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, Liberati D, Cerruti S, Vaitl D, Tavazzi L, Malliani A. Sympathovagal interaction during mental stress. A study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: II43-51

Parati G, Frattola A, di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A, Mancia G. Effects of aging on 24-hour dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol* 1995; 268: H1606-H1612

Penzel T, Behler PG, von Buttlar M, Conradt R, Meier M, Möller A, Danker-Hopfe H. Reliabilität der visuellen Schlafauswertung nach Rechtschaffen und Kales von acht Aufzeichnungen durch neun Schlaflabore. *Somnologie* 2003 May; 7(2): 49-58

Pereira de Souza Neto E, Frutoso J, Somody L, Gharib C, Fortrat JO. Effect of acute atenolol on short-term blood pressure variability and baroreflex sensitivity in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2000 Jul-Aug; 14(4): 341-349

Pikkujämsä S. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in subjects without heart disease: Effects of age, sex and cardiovascular risk factors. *Dissertationsschrift*. Oulu 1999

Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon KM, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans with heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, DiMario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450

R

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC:US Government Printing Office; 1968. NIH publication No 204

Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. *Circ Res* 1966; 19: 400-411

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

S

Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-1299

Schutte AE, Huisman HW, Van Rooyen JM, Oosthuizen W, Jerling JC. Sensitivity of the Finometer device in detecting acute and medium-term changes in cardiovascular function. *Blood Press Monit* 2003 Oct; 8(5): 195-201

Schwick N, Seidl K, Hauer B, Polak S, Zahn R, Senges J. Problems in carrying out baroreflex sensitivity measurements in clinical routine practice: practicability and complications. *Z Kardiol* 1997 Mar; 86(3): 165-170

Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25

Simon G, Kiowski W, Julius S. Effect of beta adrenoceptor antagonist on baroreceptor reflex sensitivity in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1977 Sep; 22(3): 293-298

Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circ Res* 1969; 24: 109-121

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

Statters DJ, Malik M, Redwood S, Hnarkova K, Staunton A, Camm AJ. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Cardiol* 1996; 77: 133-138

T

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

V

Vaile JC, Stallard TJ, al-Ani M, Jordan PJ, Townend JN, Littler WA. Sleep and blood pressure : spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non-dippers. *J Hypertens* 1996 Dec; 14 (12): 1427-1432

Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1449-1454

Van de Borne P, Ngyen H, Biston P, et al. Effects of wake and sleepstages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994; 266:H548-H554

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

Virtanen R, Jula A, Huikuri H, Kuusela T, Helenius H, Ylitalo A, Voipio-Pulkki LM, Kauma H, Kesaniemi YA, Airaksinen J. Increased pulse pressure is associated with reduced baroreflex sensitivity. *J Hum Hypertension* 2004 Apr; 18 (4): 247-252

Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1117-1120

W

Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol* 1996; 85(3): 38-44

Westerhof BE, Gisolf J, Stok WJ, Wesseling KH, Karemaker JM. Time-domain cross-correlation baroreflex sensitivity: performance on the EUROBAVAR data set. *J Hypertension* 2004; 22: 1-10

Y

Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1136-1142

Ylitalo A, Airaksinen KE; Tahvanainen KU, Kuusela TA, Ikaheimo MJ, Rantala A, Lilja M, Huikuri HV. Baroreflex sensitivity in drug-treated systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1369-1372

VII. ANHÄNGE

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
aHTN	arterieller Hypertonus
BMI	Body Mass Index
BRS	Baroreflexsensitivität
CK	Creatinkinase
DIA	Diastolischer Blutdruck
EEG	Elektroencephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
FA	Familienanamnese
HEOG	Horizontales Elektrookulogramm
HF	High Frequency
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left Anterior Descending Artery = Ramus anterior descendens
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAP	Mittlerer arterieller Druck
PI	Pulsintervall
PTCA	Percutane Transluminale Coronare Angioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
REM	Rapid Eye Movement
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
SPO2	Periphere Sauerstoffsättigung
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
SYS	Systolischer Blutdruck
TPR	Total peripheral resistance = Totaler peripherer Widerstand
VEOG	Vertikales Elektrookulogramm

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patienten- und Probandencharakteristika	9
Tabelle 2:	Messparameter des Finometers®	19
Tabelle 3:	Kriterien zur Einteilung der einzelnen Schlafstadien	28
Tabelle 4:	Durchschnittliche Blutdruckwerte bei Bildung von Untergruppen innerhalb des Infarktkollektivs	37
Tabelle 5:	Mittlere Herzfrequenz (/min) in den einzelnen Schlafstadien bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden (± Standardabweichung)	41
Tabelle 6:	Differenz (=Δ) der Herzfrequenz in den einzelnen Schlafstadien im Vergleich zur Herzfrequenz im Wachzustand (Stadium 0) mit entsprechendem Signifikanzniveau	42
Tabelle 7:	Schlafstadienspezifische Mittelwerte der Herzfrequenz in den einzelnen Untergruppen im Infarktkollektiv (± Standardabweichung)	44
Tabelle 8:	mittlere Blutdruck-, Herzfrequenz- und BRS Werte in den einzelnen Schlafstadien sowie der absolute und relative Anteil der Schlafstadien am Gesamtschlaf anhand eines Patientenbeispiels.	47
Tabelle 9:	BRS (in ms/mmHg) in den einzelnen Schlafphasen (± Standardabweichung)	47
Tabelle 10:	Schlafstadienspezifische Mittelwerte der BRS bei Bildung von Untergruppen im Infarktkollektiv	51
Tabelle 11:	Schlafanteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf in Prozent	56

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Anlegen der Blutdruckmanschette am 2. Endglied des III. Fingers
[a) Fotodiode; b) LED (light emitting diode)] **15**
- Abbildung 2:** Blutdruckmanschette und Höhsensor am zweiten Finger. Dargestellt ist ein Portapres® Gerät, welches durch die Verbindung an das Finometer® angeschlossen wird. **16**
- Abbildung 3:** Rekonstruktion der Druckkurve der Armarterie aus der Fingerarterie. **17**
- Abbildung 4:** Repräsentatives Beispiel einer 4-minütigen Aufzeichnung der Schlag-zu-Schlag Blutdruckkurve (A), des Schlag zu Schlag Pulsintervalls (B) und der daraus resultierenden BRS (C). **22**
- Abbildung 5:** Schematische Zeichnung des zeitgleichen Auftragens von Pulsintervall (PI) und Blutdruck (linke Seite); mit 3 Schlägen Verzögerung (rechte Seite). **23**
- Abbildung 6:** Ermittlung des Pulsintervalls (PI), systolischen Blutdrucks, Zeitverzögerungen von $\tau = 0$ bis 5 Sekunden, sowie der entsprechenden Regressionsschleife als geschätzte BRS. **24**
- Abbildung 7:** **A)** Bildschirmausdruck der Ermittlung der Regressionsgraden
B) Ermittlung der Baroreflexsensitivität (BRS Histogramm) **26**
- Abbildung 8:** Darstellung der Aufzeichnung von systolischem Blutdruck in mmHg (blau); Pulsintervall in s (violett); mittlerer BRS in ms/mmHg (rot) sowie entsprechende Schlafstadien anhand eines Patientenbeispiels. **29**
- Abbildung 9:** Schlafstadienspezifische Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (\pm Standardabweichung) bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden. **33**
- Abbildung 10:** Schlafstadienspezifische Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks (\pm Standardabweichung) bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden. **34**
- Abbildung 11:** Schlafstadienspezifische Mittelwerte des mittleren Blutdrucks (\pm Standardabweichung) bei Myokardinfarktpatienten und gesunden Probanden. **35**

-
- Abbildung 12:** Repräsentatives Beispiel des Schlag zu Schlag Blutdrucks (A) und des Pulsintervalls (B) eines Myokardinfarktpatienten während des Übergangs von der Tiefschlafphase in eine leichtere Schlafphase. **40**
- Abbildung 13:** Abweichung der Herzfrequenz ($=\Delta$) in den einzelnen Schlafstadien im Vergleich zur Herzfrequenz im Wachzustand. **42**
- Abbildung 14:** Schlafstadienspezifische Mittelwerte der Herzfrequenz von Patienten mit Myokardinfarkt und gesunden Probanden (\pm Standardabweichung) **43**
- Abbildung 15:** Übergang vom leichten in tiefen Schlaf mit Blutdruckabfall (Pfeil oben), insgesamt leichtem Absinken der Herzfrequenz (HF) und sukzessiver Reduktion der gemessenen BRS (unten). **46**
- Abbildung 16:** Mittlere Baroreflexsensitivität (ms/mmHg) in den einzelnen Schlafstadien von Infarktpatienten und Probanden (\pm Standardabweichung) **48**
- Abbildung 17:** Repräsentative Darstellung der spontanen BRS über einen Zeitraum von 2 Minuten bei einem Patienten mit reduzierter BRS (A) und einem Patienten mit erhaltener BRS (B) während des Schlafstadiums 3. **49**
- Abbildung 18:** Regressionsgrade aus mittlerer BRS und Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und Totalem Peripherem Widerstand in allen Schlafstadien im Infarktkollektiv (links) und bei gesunden Probanden (rechts). **52**
- Abbildung 19:** Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der absoluten Dauer der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf von Infarktpatienten und gesunden Vergleichsprobanden **55**
- Abbildung 20:** Übergang vom leichten Schlafstadium in den Tiefschlaf mit Abfall des Blutdrucks (oben, blau) und der TPR (unten, schwarz). **57**
- Abbildung 21:** Mittlere Werte des Totalen Peripheren Widerstandes bei Infarktpatienten und gesunden Probanden (\pm Standardabweichung) **58**
- Abbildung 22:** Sympathische und parasympathische Reaktionen zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens **64**

VIII. DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. med. Hendrik Bonnemeier gilt mein besonders herzlicher Dank für die unermüdliche Hilfe und die Anregung zu dieser Dissertation. Er gab mir die Chance unter seiner Anleitung und unter Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Materialien diese Promotion fertig zu stellen. Für diese tatkräftige Unterstützung, seine Hilfe und Geduld danke ich ihm besonders.

Weiter danke ich den diensthabenden Ärzten der kardiologischen Intensivstation (12a) und den Mitarbeitern der peripheren kardiologischen Stationen für die freundliche Zusammenarbeit sowie der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Lübeck für die Bereitstellung des Schlaflabors. Nur so waren eine Rekrutierung der Patienten und eine Durchführung der Studie möglich.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei Frau Jana-Kristina Nötges für die geteilte Arbeit und die gute Zusammenarbeit bedanken. Mithilfe ihres nächtlichen Engagements im Schlaflabor war die Fertigstellung dieser Dissertation erheblich leichter.

Ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern für ihre Liebe und Unterstützung sowie meinem Bruder Björn Majunke für die technische Hilfestellung und seine Geduld. Meinem Freund, Dr. med. Alexander Gröbe, gilt mein aufrichtiger Dank für die Motivation, die er mir in dieser Zeit gegeben hat. Auch er hat mir in technischen Fragen stets zur Seite gestanden und mir in vielerlei Hinsicht sehr geholfen. Herrn Dr. med. Kai Gatzert danke ich für seine Liebe, die mir sehr viel bedeutet.

IX. LEBENS LAUF

	Benina Majunke
Anschrift	Hafenstrasse 12 23568 Lübeck Deutschland
Telefon	+49.451.3977382
Mobil	+49.177.9176773
e-mail	<u>Benina.Majunke@gmx.de</u>
geboren	31.01.1980 in Hamburg
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
<u>Ausbildung und Studium</u>	
08.90-06.99	Gymnasium Trittau, Abitur (Note 1,6) Leistungskurse: Chemie und Deutsch
	Fremdsprachenkenntnisse: Englisch: fließend in Wort und Schrift Französisch: gute Schulkenntnisse Spanisch: dritte Fremdsprache und Aufbaukurs seit 09/2007
10.99-05.06	Studium der Humanmedizin:
10.99-09.02	Philipps-Universität Marburg/Lahn
10.02-05.06	Universität zu Lübeck
09.2001	Ärztliche Vorprüfung
08.2002	1. Staatsexamen (Note 3,0)
03.2005	2. Staatsexamen (Note 1,6)
05.2006	3. Staatsexamen (Note 2,0)
06.2006	Approbation mit der Gesamtnote „Gut“ (1,97)

Praktische Berufserfahrung/Auslandsaufenthalte

- 08.1996-11.1996 Schüleraustausch: Le Loroux-Bottereau,
Frankreich
- 05.1997-06.1997 Schüleraustausch: Saarijärvi,
Finnland
- 06.1997-08.1997 Stipendium: Melbourne,
Australien
- 07.1999-10.1999 “travel & work” Victoria, New South Wales,
Australien
- 11.2001-10.2002 Extrawachen: Neurochirurgische Intensivstation,
Universitätsklinikum Marburg
- 01.2003-05.2006 Extrawachen: Universitätsklinikum Lübeck
- 02.2002-03.2002 Famulatur: Emergency Department, Goulburn Base
Hospital, Director: Dr. G. Bayliss, Goulburn, New South
Wales, Australien
- 09.2002-10.2002 Famulatur: Family-Medicine, Padhar Hospital, Medical
Superintendent: Dr. V. K. Solomon, Madhya Pradesh,
Indien
- 07.2003-08.2003 Famulatur: Hausärztliche Versorgung,
Gemeinschaftspraxis, Dres. med. Dürkop, Radtke,
Reimann, 22946 Trittau
- 02.2004-03.2004 Famulatur: Innere Medizin, Klinikum Konstanz,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg,
Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Müller-Esch, 78461 Konstanz

Praktisches Jahr

- 04.2005-08.2005 **Wahltertial (Anästhesie und Intensivmedizin):**
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck;
 Klinik für Anästhesiologie, Prof. Dr. med. Schmucker
- 08.2005-11.2005 **Chirurgisches Tertial:** Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; Klinik für Chirurgie, Prof. Dr. med. Bruch
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck;
 Sektion für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Prof. Dr. med. Mailänder
- 11.2005-03.2006 **Medizinisches Tertial:** Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; Medizinische Klinik II, Prof. Dr. med. Schunkert
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck;
 Medizinische Klinik I, Prof. Dr. med. Fehm

Berufserfahrung

- 06.2006-03.2007 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin,
 Schwerpunkt Kardiologie der Ostseeklinik Schönberg-Holm,
 24217 Schönberg, Chefarzt: D. Neetz
- Seit 04.2007 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und
 Intensivmedizin des Schön-Klinikums Neustadt, Am Kiebitzberg
 10, 23730 Neustadt, Chefarzt: Dr. med. K. Dalke

Zusatzqualifikationen

- 16.-23.09.2006 Teilnahme am 80-Stunden-Kurs zum Erwerb der Fachkunde
 Rettungsdienst/Zusatzweiterbildung Notfallmedizin

Ehrenamtliche Tätigkeit

05.2000-05.2002 Erste Vorsitzende von GASS Germany e.V. (German Australian Scholarship Students)

Lübeck, 10.07.2008

Benina Majunke