

Falluntersuchungen zur nicht-linearen Dynamik der *Arrhythmia absoluta*

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Stefan Wiese

aus
Kiel

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. G. Kalff

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. H. Schmid-Schönbein

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Januar 1999

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	i
II. Abbildungsverzeichnis	iv
III. Tabellenverzeichnis	v
IV. Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Untersuchungen zu nicht-linearen Eigenschaften kardialer Dynamik	1
1.1 Literaturüberblick.....	2
1.2 Mathematische Grundlagen.....	8
1.2.1 Das Attraktorkonzept.....	10
2 Absolute Arrhythmie.....	13
2.1 Epidemiologie	13
2.2 Klinik	16
2.2.1 Paroxysmales Vorhofflimmern	16
2.2.1.1 Vagoton vermitteltes Vorhofflimmern.....	17
2.2.1.2 Sympathikoton vermitteltes Vorhofflimmern	17
2.2.2 Chronisches Vorhofflimmern	18
2.3 Mechanismus des Vorhofflimmerns.....	19
2.4 Ventrikuläre Antwort	24
3 Untersuchungsmethoden.....	29
3.1 Patientenkollektiv.....	29
3.2 Meßsystem	33
3.2.1 EKG-Ableitungen.....	33
3.2.2 SDN-Interface	34
3.3 Statistische Methoden	35
3.3.1 Statistische Kenngrößen	35
3.3.2 Statistische Verteilung der Meßwerte der jeweiligen Messung	37
3.3.3 Statistische Verteilung der Kenngrößen	37

3.3.4	Trendänderungen.....	38
3.3.4.1	Der Vorzeichen-Trendtest von COX und STUART.....	39
3.4	Methoden der nicht-linearen Dynamik.....	40
3.4.1	Attraktorrekonstruktion.....	40
3.4.2	Auto-Korrelationsanalysen.....	43
3.4.3	Typisierung der POINCARÉ-Plots.....	44
3.4.4	Dispersionsmaße.....	45
3.4.5	Differenzen-Plots.....	45
4	Ergebnisse.....	47
4.1	Statistische Eigenschaften der Intervall-Fluktuation.....	47
4.1.1	Beschreibende Statistik.....	48
4.1.2	Vergleich statistischer Parameter in unterschiedlichen Stichproben.....	51
4.1.2.1	Grunderkrankung.....	52
4.1.2.2	Vigilanz und circadiane Abhängigkeit.....	52
4.1.2.3	Medikation.....	52
4.1.3	Trendänderungen.....	53
4.1.4	Histogramme.....	54
4.2	Nicht-lineare Eigenschaften der Intervall-Fluktuation.....	61
4.2.1	Autokorrelations-Analysen.....	61
4.2.1.1	Autokorrelationsfunktionen.....	63
4.2.2	Typisierung der POINCARÉ-Plots.....	66
4.2.2.1	Interrater-Übereinstimmung der Typisierung.....	68
4.2.3	Typeneinteilung in unterschiedlichen Stichproben.....	68
4.2.4	Verschiedene Typen der POINCARÉ-Plots in einer Meßreihe.....	69
4.2.5	Statistische Unterschiede innerhalb der Typen der POINCARÉ-Plots.....	72
4.2.5.1	Dispersionsdaten.....	74
4.2.6	Differenzen-Plots.....	76
5	Diskussion.....	79
5.1	Methodische Betrachtungen.....	79
5.1.1	Meßsystem und Meßfehler.....	79
5.1.2	Statistische Methoden.....	81
5.1.3	POINCARÉ-Plots.....	82
5.1.3.1	Einfluß unterschiedlicher Verzögerungskonstanten.....	84
5.1.4	Nicht-stationäre Daten.....	85
5.2	Statistik.....	88

5.2.1 Interindividuelle Unterschiede in den statistische Kenngrößen.....	88
5.2.2 Korrelation zwischen Intervall-Länge und Variabilität	90
5.2.3 Autokorrelations-Funktionen.....	90
5.3 Entstehung der Typen im POINCARÉ-Plot	92
5.3.1 Typ A „Haufen“	93
5.3.2 Typ C „Winkel“	95
5.3.3 Typ E „Haufen und Winkel“	101
5.3.4 Typ B „Punkte“	103
5.3.5 Typ D „Formen“	106
5.3.6 Typenkonstanz bei den Patienten	109
6 Zusammenfassung	112
Anhang I :Patientendaten.....	113
Anhang II :Literaturverzeichnis	149

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Phasenraumdiagramme.....	8
Abb. 2-1 Prävalenz des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	13
Abb. 2-2 Schematische Darstellung des <i>concealed conduction</i> Modells modifiziert nach MOE et al.	25
Abb. 2-3 Modifizierte Darstellung des <i>concealed conduction</i> Modells von HONZIKOVA et al. 1973.....	26
Abb. 2-4 Transmembranpotential des AV-Knotens modifiziert nach dem Modell von COHEN et al. 1983.....	28
Abb. 3-1: Typische EKG-Befunde bei Arrhythmia absoluta	29
Abb. 3-2: Verteilung der Messungen über den Tag	31
Tab. 3-2: Übersicht über die im Patientenkollektiv verwendeten Antiarrhythmika	32
Abb. 3-3 Schema der Konstruktion der Return-Plots	45
Abb. 4-1 Intervall-Längen-Histogramm bei Sinusrhythmus	47
Abb. 4-2 Verteilung der Herzfrequenzen im Kollektiv.....	48
Abb. 4-3 Positive und negative Korrelation zwischen \bar{T}_{100} und s_{T100}	50
Abb. 4-4 Korrelation zwischen \bar{T}_{100} und s_{T100} für alle $\bar{T}_{100} < 700$ msec.....	51
Abb. 4-5 xT -Plots.....	53
Abb. 4-6 Übersicht über die Kurtosis und die Schiefe der Verteilungen der unimodalen Messungen.	55
Abb. 4-7 Histogramm (Beispiel).....	57
Abb. 4-8 Histogramme (Beispiele).	60
Abb. 4-9 Verteilung der Autokorrelationskoeffizienten	61
Abb. 4-10 Serieller Autokorrelationskoeffizient.....	65
Abb. 4-11 Verteilung der Messungen auf die verschiedenen Typen.	68
Abb. 4-12 Änderung der Dynamik im Poincaré-Plot (Beispiel).	70
Abb. 4-13 Änderung der Dynamik im Poincaré-Plot (Beispiel).	71
Abb. 4-14 Darstellung der unterschiedlichen Größen für \bar{T} und s_T für unterschiedliche Typen.	73
Abb. 4-15 Verteilung der Dispersionsdaten zwischen den Typen.	75
Abb. 4-16 Dispersionsdaten in Abhängigkeit vom jeweiligen NYHA-Stadium.	75
Abb. 4-17 Beispiel eines Differenzen-Plots.....	77
Abb. 4-18 Anzahl der Punkte in den einzelnen Quadranten der Differenzen-Plots.	78
Abb. 5-1 Effekt von unterschiedlichen Verzögerungskonstanten l auf die POINCARÉ-Plots.....	85
Abb. 5-2 Abhängigkeit der Autokorrelations-Funktion von der Datensatzgröße bei trend-behafteten Daten.	86
Abb. 5-3 Typ A „Haufen“	94

Abb. 5-4 Typ C „Winkel“	95
Abb. 5-5 Verteilung der $ \Delta T $ im Vergleich	96
Abb. 5-6 Modell der Intervall-Längen-Verkürzung im Typ C.....	96
Abb. 5-7 Form der Wahrscheinlichkeitsdichte einer ERLANG-Verteilung	99
Abb. 5-8 Typ E „Haufen und Winkel“	101
Abb. 5-9 Typ B „Punkte“	103
Abb. 5-10 Typ D „Formen“.....	106
Abb. 5-11 Histogramm.	107
Abb. 5-12 Entwicklung eines Poincaré-Plots des Typs D „Formen“.....	109

III Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1: Prävalenz des Vorhofflimmerns	14
Tab. 3-1: Verteilung der kardialen Grunderkrankungen im Patientenkollektiv	30
Tab. 3-2: Übersicht über die im Patientenkollektiv verwendeten Antiarrhythmika	32
Tab. 4-1: Typenbeschreibung und Beispiele für die Typenzuordnung	67

IV Abkürzungsverzeichnis

\bar{T}	mittlere Intervall-Länge einer Messung
$\overline{\Delta T}$	Mittelwert aller $ \Delta T_i $ einer Messung
\tilde{T}	Median einer Messung
τ	Refraktärzeit
φ	Phasenraumfluß
λ	Wellenlänge
α_3	Schiefe einer Verteilung
α_4	Kurtosis einer Verteilung
ΔT_i	$= T_{i+1} - T_i$
ΔT_i^*	$= 2 \frac{T_{i+1} - T_i}{T_{i+1} + T_i}$
$ z(r_1) $	Betrag des durch FISHER-z-Transformation normalisierten ersten Autokorrelationskoeffizienten
μ	Erwartungswert einer Wahrscheinlichkeitsverteilung
A	Attraktor
D	Dichtemittel einer Messung
ΔV	Depolarisation, die durch eine Vorhoferregung im AV-Knoten bewirkt wird
I, II, III, IV	Anzahl der Punkte in den Quadranten der Differenzen-Plots
j	Index der Autokorrelationsfunktion
k	Anzahl diskreter Ereignisse (hier Vorhoferregungen)
KHK	koronare Herzkrankheit

msec	Millisekunde
N	Nulldurchgang der Autokorrelationsfunktion
NYHA	Herzinsuffizienzstadien gemäß der Kriterien der <i>New York Heart Association</i>
QT	Zeitdauer vom Beginn des QRS -Komplexes bis zur T -Welle im EKG
R	Spannweite einer Messung
r_1	1. Autokorrelationskoeffizient (PEARSON)
r_j	j ter Autokorrelationskoeffizient
r_s	1. Autokorrelationskoeffizient
RT	Zeitdauer von R bis zur T -Welle
$RVES$	Zeitdauer von R bis zum Einfall einer ventrikulären Extrasystole im EKG
t	Zeit
T_i	Intervall-Länge des i ten Intervalls einer Messung
T_{\max}	größtes Intervall einer Messung
T_{\min}	kleinstes Intervall einer Messung
v	Leitungsgeschwindigkeit
VES	ventrikuläre Extrasystole

1 Untersuchungen zu nicht-linearen Eigenschaften kardialer Dynamik

„Somehow a myth has arisen [...] that detailed mathematical and theoretical analysis are not appropriate in biology. Certainly the mathematical training of most biologists and physicians is minimal. Yet if the complex dynamic phenomena that occur in the human body were to arise in some inanimate physical system [...] they would be subjected to the most sophisticated experimental and theoretical study.“ [GLASS & MACKEY 1988]

Konzepte und Methoden der nicht-linearen Dynamik oder -populärer- Chaosforschung werden mittlerweile in vielen naturwissenschaftlichen Bereichen angewandt, um ein besseres Verständnis komplexer Systeme zu erreichen. Häufig hängt dabei der Fortschritt von der effektiven Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen ab, insbesondere dann, wenn der Arbeitsbereich dort liegt, wo „klassische“ Methoden nur unzureichende Ergebnisse erzielt haben. In der Kardiologie konnte die Untersuchung der nicht-linearen Dynamik der Erregbarkeit und Erregungsfortleitung innovative Einsicht in Prozesse vermitteln, die bislang als probabilistisch galten und deshalb rein phänomenologisch beschrieben worden sind. Möglicherweise ist die Chaosforschung sogar in der Lage, zum Beispiel gefährliche kardiale Arrhythmien auf der Grundlage des Verständnisses der zugrundeliegenden nicht-linearen Physiologie vorherzusagen und so die Intervention vor dem katastrophalen klinischen Ereignis zu ermöglichen [KARRAKCHOU et al. 1996, MORFILL & SCHMIDT 1994, ROSENBAUM et al. 1994, ALBERT 1992, SKINNER et al. 1991].

Auf einer viel fundamentaleren Ebene geht es aber vor allem um ein verbessertes Verständnis des komplexen Systems *Herz*, von dem man sich neue Impulse sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie verspricht, insbesondere dann, wenn sich wesentliche Eigenschaften vereinfachend durch gleichartiges nicht-lineares Verhalten charakterisieren lassen.

Bevor hier mit einer Analyse der Dynamik der absoluten Arrhythmie ein Versuch in dieser Richtung gezeigt werden soll, folgt zunächst ein kurzer Überblick über die eher an mathematisch-physikalischen Modellen orientierten Untersuchungen der Herzdynamik:

1.1 Literaturüberblick

Ein früher Versuch zur mathematischen Modellierung der Herzaktivität aus den 20er Jahren dieses Jahrhunderts stammt von VAN DER POL, der das Herz aus drei nichtlinearen, elektrischen Bauelementen, durch Entladungsröhren realisiert, stellvertretend für Sinusknoten, Vorhof und Kammer modellierte, wobei der AV-Knoten durch einen elektrischen Widerstand repräsentiert wurde. Das Spannungsverhalten der Röhren ist durch eine nicht-lineare Differentialgleichung beschrieben, die als VAN DER POL-Gleichung einige Berühmtheit in der Mathematik erlangt hat [GLASS & MACKEY 1988]:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + (1 - \varepsilon x^2) \frac{dx}{dt} + x = 0 \quad (1-1)$$

Für einen bestimmten Bereich des Parameters ε zeigt der VAN-DER-POL-Oszillator grenzzyklisches Verhalten. Dementsprechend konnten die Autoren sowohl die reguläre Herztätigkeit als auch Blockphänomene und einige Formen der Extrasystolie simulieren, so daß aufgenommene Spannungskurven den entsprechenden EKG-Bildern glichen. Andere frühe Versuche der mathematischen Modellierung von Erregungsleitungsphänomenen stammen von MOBITZ 1924 und von WIENER & ROSENBLUETH 1946 [LIEBERT 1991]. Mit zunehmender Computerisierung wurden dann ab den 70er Jahren immer wieder Modellierungsversuche unternommen, die auf der numerischen Methode der finiten Elemente beruhen und die Verhaltensweise eines größeren Komplexes gekoppelter, selbsterregbarer Einheiten helfen sollten [MOE et al. 1977, VON CAPELLE & DURRER 1980, SMITH & COHEN 1984, ROBERGE et al. 1986, MCPHERSON et al. 1987]. Besonders erwähnt seien hier noch MOE et al. 1964, die ein Modell eines flimmernden zwei-dimensional gedachten Vorhofs vorstellten und aus diesem bereits die Existenz von mehreren unabhängig im Vorhof

zirkulierenden *wavelets* vorhersagten, noch ehe sie durch entsprechend *mapping*-Untersuchungen direkt nachgewiesen werden konnten.

Ein anderer Zugang befaßt sich mehr mit physiologischen Beobachtungen und erkennt die Veränderung der Phasenlage gekoppelter biologischer Oszillatoren als Ursache für eine Fülle nichtlinearer Phänomene [PAVLIDIS 1973, WINFREE 1980]. Mit einer ein-dimensionalen Abbildung, der Phasenübergangskurve, wird das dynamische Verhalten von getriebenen biologischen Oszillatoren beschreibbar. Bei periodischem Stimulus zeigt das Verhalten von iterierten ein-dimensionalen Abbildungen, das heißt Kreisabbildungen, die Dynamik des beobachteten Systems [GUEVARA & GLASS 1982, GLASS et al. 1984], so daß ein weitgehend ausgearbeitetes Konzept aus der theoretische Physik verwendet werden kann [LIEBERT 1991]. Damit können nun kardiale Blockphänomene durch Phasen-Kopplung (*phase-locking*) erklärt werden und das Auftreten irregulärer Dynamiken bishin zum Übergang ins Chaos scheinen möglich. Die Analyse zweier gekoppelter nicht-linearer Oszillatoren mit Hilfe der Phasenübergangskurven als sehr einfaches Herzmodell zeigte ähnliche komplexe Dynamik [HONERKAMP 1983, STRITTMATTER & HONERKAMP 1984].

Ein mathematische Beschreibung der Phänomene des *reentry* und der kreisenden Erregungen¹ kann sich auf auf ein von HODGKIN und HUXLEY 1952 aufgestelltes nicht-lineares Differentialgleichungssystem stützen, die für die Beschreibung von Nervenimpulsen entwickelt wurde. Hierbei werden Diskontinuitäten als Ursache für nicht-lineare Phänomene angenommen. Auch auf mikroskopischer Skala wurden Diskontinuitäten entdeckt, deren Bedeutung für physiologische und pathologische Abweichungen von linear gedachten Abläufen im Herzmuskel erkannt wurden [SPACH & STARMER 1995, SPACH et al. 1989]. Gemeinsam ist diesen Ansätzen, die Abweichungen vom regulären Herzrhythmus nicht so sehr in unkontrollierten Extrasystolen, sondern in eher dynamischen Eigenschaften des Myokards zu sehen, die durch Veränderungen, die zunächst lokal auftreten, gefährliche Herzrhythmusstörungen mit kreisenden Erregungswellen hervorbringen können.

Nicht-lineares Verhalten in lebenden Herzmuskelzellen wurde erstmalig von GUEVARA et al. 1981 beschrieben. Sie waren in der Lage durch intrazelluläre Strominjektion in spontan depolarisierende Ventrikelzellen von Hühnerembryonen sowohl periodische als auch nicht-

periodische Rhythmen zu erzeugen. Dabei traten eine Reihe von Phänomenen auf, wie zum Beispiel Phasenverdoppelungen und *phase-locking*, die in ähnlicher Form auch im Verhalten determiniert gekoppelter Differenzgleichungen (beispielsweise in der klassischen *logistischen Gleichung* [MAY 1976]) beim graduellen Verändern von einzelnen Parametern als Vorläufer von chaotischen Verhalten zu beobachten sind. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse entwickelten sie einfache nicht-lineare mathematisch-theoretische Modelle, die das beobachtete Verhalten erklären und sogar voraussagen konnten. Eine mögliche klinische Anwendung ihrer Beobachtungen liegt besonders in der Beobachtung der Phasenverdoppelungen, die bemerkenswert mit denen korrespondieren, die in bestimmten Formen von AV-Blockierungen beobachtet werden können (2:1, 3:1, 4:1-Block). Hier mag sich eine mögliche mathematisch Modellierung der AV-Überleitung selbst anbahnen [WEST et al. 1985].

Während diese Beobachtungen auf der Grundlage von Zellen, die intrinsische Schrittmacheraktivität haben, gemacht wurden, konnten CHIALVO et al. 1987 auch an PURKINJE-Fasern, die keine spontane Eigenaktivität besitzen, ähnliche Phasenverdoppelungen in der Aktionspotentialamplitude beobachten. Außerdem simulierten sie in ihrem Ansatz Diskontinuitäten in bestimmten Faserbereichen und fanden, daß unter diesen Bedingungen auch die Erregungsleitungsgeschwindigkeiten eine Dispersion in Bifurkationen aufwiesen. Dies stellt ein Modell für eine häufige klinische Situation dar. Eine Ischämie- oder Infarktzone, die umgeben ist von intaktem Gewebe, provoziert aperiodisches Verhalten aufgrund unterschiedlicher Erregungsleitungsgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Herzfrequenzen. Die Dispersion tritt in einem solchen Fall nicht allmählich auf, sondern sprunghaft, wenn eine Bifurkationszone erreicht ist.

In *in vivo*-Verhältnissen beobachteten RITZENBERG et al. 1984 an anästhesierten Hunden eine Vielzahl hämodynamischer und elektrophysiologischer Effekte, die Anzeichen für *prächaotisches* Verhalten seien. Wann immer diese charakteristischen Vorläufer des Chaos auftauchten, war die Schwelle für die Induktion von Kammerflimmern signifikant gesenkt. Diese Untersuchungen schlagen erstmalig die Brücke von rein elektrophysiologischen *in vitro*-Experimenten zu lebenden Systemen, in denen man eine Vielzahl anderer von den

¹ Vergleiche dazu auch eine Reihe von Beiträgen in KRINSKY 1984 und einen Überblick in WINFREE 1987.

Untersuchern nicht berücksichtigten Rückkopplungsmechanismen annehmen kann. Nichtsdestotrotz waren sie in der Lage auf der Grundlage ihrer Beobachtungen ein Computermodell des Kammerflimmerns zu entwickeln, das harmonische Interintervall-Oszillationen aufwies und als Anzeichen für einen chaotischen Rhythmus gewertet wurde.

GOLDBERGER et al. 1976) analysierten das Spektrum einer Spektralanalyse der digitalisierten Wellenformen bei Kammerflimmern, das bei Hunden künstlich erzeugt wurde. Sie beobachteten ein schmales Frequenzspektrum, und da Chaos zumeist mit einem breiten Spektrum in der Analyse der zugrundeliegenden Frequenzen assoziiert wird, verwarfen sie die bis dahin populäre Idee, daß Kammerflimmern chaotisch sei. Unlängst jedoch beobachteten CHEN et al. 1988 in einem ähnlichen Modell, daß Kammerflimmern bei seinem Beginn ein „Acht“-förmiges Muster des *reentry* bildet, was allein schon ein schmales Frequenzspektrum erklären könnte. Dieser Einwand zeigt auch deutlich die Grenzen der Frequenzanalyse als Instrument zur Charakterisierung von bestimmten biologischen Prozessen als „chaotisch“ auf.

Jüngere Untersuchungen konnten mit einer endlichen Anzahl von in physiologischer Weise gekoppelten Oszillatoren im Modell Kammerflimmern simulieren und auf diese Weise die deterministische Natur dieser Erscheinung nahelegen [KÄSMACHER-LEIDINGER & SCHMID-SCHÖNBEIN 1994].

GOLDBERGER et al. 1987 halten den normalen Sinusrhythmus durchaus für chaotisch. Diese auf den ersten Blick überraschende Ansicht läßt sich recht treffend theoretisch fundieren: Das „System“, das dem Sinusrhythmus zugrunde liegt, besteht aus dem Sinusknoten, einem periodischen Oszillator, der kontrolliert wird durch eine Vielzahl nicht-linear gekoppelter Mechanismen (Tonus des Vegetativums, Hormone, *preload*, *afterload*), die verglichen mit der Zeitskala der basalen Sinusfrequenz recht lange Rückkopplungs-Schleifen haben. Dies stellt fast perfekte Voraussetzungen für die Induktion chaotischen Verhaltens dar.

Jüngere Untersuchungen jedoch gehen davon aus, daß sich kein niedrig-dimensionales Chaos in der normalen Herzschlagvariabilität entdecken läßt [VIBE-RHEYMER et al. 1995, KANTERS et al. 1994]. Die Untersucher weisen jedoch auf den deterministischen Charakter der Interintervallfluktuation hin.

Unlängst wurde in einer Vielzahl von Arbeiten nachgewiesen, daß der Verlust an Komplexität und Variabilität der Herzfrequenz mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen

Herztod als Ausdruck einer plötzlichen linksventrikulären Dysfunktion assoziiert ist [ALGRA et al. 1993 BIGGER et al. 1993, ZUANETTI et al. 1991, BIGGER et al. 1989, KLEIGER et al. 1987, LOMBARDI et al. 1987, BERGER et al. 1986]. Dies scheint nicht verwunderlich, da ja in der Neonatologie der Verlust an Herzschlagvariabilität im Kardiotokogramm schon recht lange mit *fetal distress* assoziiert wird [SCHECHTMAN et al. 1992].

SHRIER et al. 1987 konnten nicht-lineares Verhalten des AV-Knotens beim Menschen nachweisen. AV-Knoten-Erholungszeiten wurden bei Patienten parametrisiert, indem die Überleitungszeit eines vorzeitigen Stimulus zum His-Bündel als Funktion der Repolarisationszeit des Herzschlages unmittelbar vor dem Extrastimulus aufgetragen wurde. An diese Kurven wurde ein Satz nicht-linearer Gleichungen angepaßt, die das Verhalten des AV-Knotens nicht nur adäquat beschreiben, sondern auch eine Vielzahl von komplexen Verhalten, wie die WENCKEBACH-Periodik und andere höhere AV-Rhythmen iterativ simulieren können. Diese Studie geht über die beschriebenen tierexperimentellen Arbeiten hinaus und zeigt, daß mathematische Modelle in der Lage sind, zumindest in einem kurzen Zeitrahmen das komplexe elektrodynamische Verhalten des intakten menschlichen Herzens vorherzusagen.

Schließlich konnte WINFREE 1983 bemerkenswerte Voraussagen treffen über die Art und Weise wie Kammerflimmern entsteht und sich unterhält auf der Grundlage von allgemeinen Betrachtungen über die topologischen Eigenschaften von biologischen *limit-cycle*-Oszillatoren machen. Er beschrieb, wie ein Depolarisationsfeld, daß in einer bestimmten Weise zu einem Repolarisationsfeld ausgerichtet ist einen Punkt bedingen kann, an dem der Zustandsraum instabil wird, eine sogenannte *Singularität* und so eine rotierende Spirale des *reentry* im Myokardium schafft. Dieses Flimmerfeld ist „Acht“-förmig oder kreisförmig. Verschiedene Aspekte dieser Hypothese sind mittlerweile auch experimentell nachgewiesen worden [CHEN et al. 1988], was die Validität der Anwendung abstrakter mathematischer Prinzipien auf das Problem der kardialen Arrhythmien beweist.

Einen Ausblick auf eine mehr praktische Anwendung der Chaosforschung in der Kardiologie bietet die Arbeit von GARFINKEL et al. 1992, die die Tatsache nutzten, daß sich die

Trajektorien eines chaotischen System in einigen Bereichen des Attraktors² im Zeitverlauf infinitesimal nähern, bevor sie wieder exponentiell auseinanderweichen. Durch Linearisierung in der Nähe eines periodischen instabilen Fixpunktes, eines sogenannten Rekurrenzpunktes, in einem mittels *delay*-Koordinaten rekonstruierten Attraktors der Herzdynamik flimmernder embryonaler Herzzellaggregate, waren sie in der Lage, einen äußeren Steuerparameter zu bestimmen, und konnten den Herzrhythmus in diesem Präparat stabilisieren. Dieser Ansatz geht auf GREBOGI et al. 1987 zurück. Möglicherweise sind diese Untersuchungen richtungsweisend für die zukünftige Entwicklung eines *smart pacemakers*.

Zugleich aber werfen sie ein Licht auf einen hypothetischen „Sinn“ einer chaotischen Dynamik der physiologischen Herztätigkeit: Es ist denkbar, daß es die sensible Abhängigkeit von Ausgangsbedingung nicht-linearer Systeme ist, die dem Organismus eine Steuerung der Herztätigkeit in einem weiten Rahmen mit sehr kleinen Steuersignalen ermöglicht und ihm so gestattet, sehr schnell und flexibel auf wechselnde Umweltbedingungen zu reagieren.

² Siehe auch 1.2.1.

1.2 Mathematische Grundlagen

Ein gegliederter Zusammenhang, dessen Glieder sinnvoll aufeinander abgestimmt sind, wird im allgemeinen und im folgenden als System (griech. $\sigma\sigma\tau\eta\mu\alpha$) bezeichnet. Eine solche Definition bedingt eine mehr oder minder willkürliche Grenzziehung zwischen dem betrachteten System selbst und dem Rest der Wirklichkeit, mit dem es idealerweise gar nicht oder nur in bekannter Weise interagieren sollte.

Das Verhalten nicht-linearer, komplexer Systeme läßt sich durch die Messung seiner Zustandsvariablen erfassen. Es weist typischerweise eine gewisse Abhängigkeit von dem jeweiligen Zustand des Systems auf im Gegensatz zu rein stochastischen Systemen, allerdings ist das Langzeitverhalten nicht-linearer, komplexer Systeme nur recht begrenzt vorhersagbar im Gegensatz zu klassischen, deterministischen Systemen.

Die Zustandsvariablen von den meisten nicht-trivialen Systemen unterliegen anregenden und dämpfenden Einflüssen. Thermodynamisch abgeschlossene Systeme streben einen stabilen Zustand, einen *steady state*, an. Mathematisch gesprochen gilt für eine Zustandsvariable x in diesem Zustand $dx/dt = 0$. Wird unter Energieaufwand das System gestört kehrt es zum *steady state* zurück, wenn $t \rightarrow \infty$. Ein Beispiel für einen solchen *steady state*-„Regelkreis“ ist der

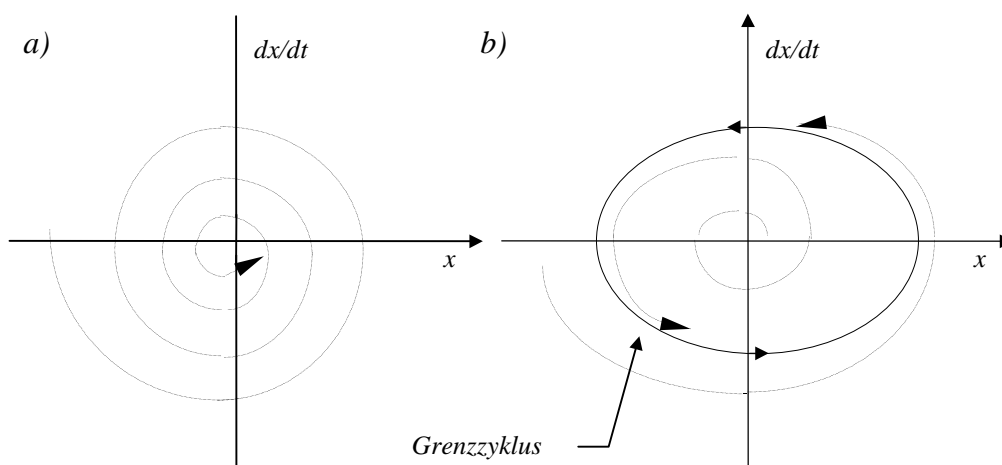


Abb. 1-1: Phasenraumdiagramme: a) *steady state* nach einer geringfügigen Störung; b) POINCARÉ-Grenzyklus-Oszillator

Ortsvektor eines gedämpften Pendels geringer Auslenkung in einem Schwerfeld (siehe Abb. 1-1 a)). Die Zustandsvariable bewegt sich im Ereignisraum des Systems, hier dargestellt als Phasenraum aufgespannt durch Ort und Geschwindigkeit des Ortsvektors, auf einer definierten Bahn, einer Trajektorie. Um solche Verhältnisse zu beschreiben, bietet sich der Begriff *Homoistase* an, da hier nach einer Einschwingphase eine Stase erreicht wird.

Biologische Systeme sind *qua definitionem* nie thermodynamisch abgegrenzt; es handelt sich um dissipative Systeme. Ihre normale Funktionsweise, ihr *steady state*, manifestiert sich durch die Oszillation ihrer Zustandsvariablen um einen bestimmten Wert, der jedoch nur kurzzeitig erreicht und durchlaufen wird, so daß auch für große t stets $dx/dt \neq 0$. Ein solcher Zustand wird der oben gegebenen Definition für die Homoiostase nicht gerecht, vielmehr bedingt die Dynamik des Systems den Begriff *Homiodynamik*. Mathematisch benötigt man POINCARÉ'S Konzept des *Grenzyklus-Oszillators*, um diesen Zustand zu beschreiben. Dieser beschrieb 1881 erstmalig punktsymmetrische Differentialgleichungen, also keine real existierenden, biologischen Systeme, mit einem solchen Grenzyklus [GARFINKEL 1983]. Abb. 1-1 b) zeigt die graphische Abbildung eines solchen Systems in einem Phasenraumdiagramm. Jedweder Ausgangspunkt in einem solchen System mit Ausnahme des Ursprungs $x = 0$ wird den Grenzyklus erreichen, wenn $t \rightarrow \infty$. Es ist unmöglich, solche Grenzyklen durch lineare Gleichungen³ oder in ein-dimensionalen Differentialgleichungen zu beschreiben [GLASS & MACKAY 1988].

Biologische Systeme müssen nicht im strengen Sinne deterministisch-chaotisch sein, so daß sie streng durch gewöhnliche, nicht-linear gekoppelte Gleichungssysteme darstellbar sein müßten. Sie können aber mit Abstrichen auf solche Gleichungssysteme reduzierbar sein. Bei natürlichen biologischen Systemen können wir häufig lediglich deren Verhalten über einen begrenzten Zeitraum messen und aus den so gewonnen Meßgrößen versuchen, eine mathematischen Beschreibung der Systeme selbst zu erreichen.

Die beschriebenen Schwankungen um einen Gleichgewichtszustand, die sich in den entsprechenden, gemessenen Parametern widerspiegeln, enthalten Informationen über die wechselwirkenden Prozesse und über die inneren Koppelungen des Systems. Wenn sich die

³Für eine lineare Gleichung gilt sowohl $F(x+y) = F(x)+F(y)$ als auch $F(kx) = kF(x)$. Da beispielsweise $2^2+3^2 \neq (2+3)^2$ oder $\ln(2x) \neq 2 \ln(x)$ sind dies Beispiele für nicht-lineare Gleichungen.

Einflüsse oder die inneren Koppelungen des Systems ändern, kann es zu Übergängen zu völlig anderen Verhaltensweisen kommen.

In der Grundlagenforschung wird man durch Modenreduktion der beschreibenden Gleichungen, d. h. einer FOURIER-Entwicklung nur bis zu den wichtigsten Moden, versuchen, solche komplexen Systeme auf die zugrunde liegenden deterministisch-chaotischen Systeme zu reduzieren, immer in der Hoffnung, daß die größten Moden auch tatsächlich die wesentlichen Eigenschaften beschreiben. Dieser Reduktionismus als wertvolles Werkzeug der Grundlagenforschung muß nun bei komplexen Systemen an prinzipielle Grenzen stoßen und durch Komplexitätsanalysen ergänzt werden [MORFILL & SCHMIDT 1994]. Weiterhin ergeben sich aus der Forderung, daß die gesamte Information in den verbliebenen Meßdaten verblieben sein soll, Schwierigkeiten bei der Interpretation der Daten. Probleme tauchen insbesondere dann auch, wenn das System durch intrinsisches Rauschen gestört wird oder durch starkes extrinsisches Rauschen überlagert wird. Auch sind meistens die Zeitskalen der zu beobachtenden Effekte unbekannt beziehungsweise überdecken einen zu großen Parameterraum.

1.2.1 Das Attraktorkonzept

Manche qualitative Eigenschaften von vielen derartigen dynamischen, biologischen Systemen lassen sich darstellen durch autonome Evolutionsgleichungen des Typs⁴

$$dx/dt = F(x), \quad x \in R^n \quad (1-2)$$

wobei die Koordinaten von x die Zustandsvariable des Systems in einem Phasenraum bestimmt, dessen Dimension n durch die Anzahl der Freiheitsgrade des Systems bestimmt ist. Die zeitliche Dynamik der Zustandvariablen wird durch eine in der Regel nicht-lineare Funktion F bestimmt, so daß die Lösung von (1-2)

⁴ Diese Gleichung kann als autonomes System 1. Ordnung geschrieben werden, da eine eventuelle Zeitabhängigkeit durch Einführung einer Koordinate $x_i = t$ berücksichtigt werden kann [SCHUSTER 1988] und zum anderen viele Differentialgleichungen höherer Ordnung durch die Einführung entsprechender Koordinaten auf ein System 1. Ordnung reduzierbar sind [LIEBERT 1991].

$$x(t) = \varphi_t(x(0)), \quad (1-3)$$

über den Phasenraumfluß φ und alle denkbaren Ausgangszustände $x(0)$ den Systemfluß zu jeder Zeit t bestimmt. Für den Phasenraumfluß ist außer der kontinuierlichen Phasenraumdarstellung wie in Abb. 1-1 auch eine stroboskopische Abbildung (ein sog. POINCARÉ-Schnitt) denkbar, die das System als zeitdiskretisierte Funktion beschreibt [LIEBERT 1991].

Wie oben erwähnt handelt es sich bei natürlichen Systemen um offene Systeme. Für solche dissipativen Systeme bleibt das Phasenraumvolumen nicht erhalten, sondern konzentriert sich im Zeitverlauf auf eine beschränkte Untermenge des Phasenraumes [GARFINKEL 1983]. Solche asymptotischen Mengen, die für fast alle Anfangsbedingungen [BOWEN 1975] für $t \rightarrow \infty$ nach einem vorübergehenden „Einschwingverhalten“ angestrebt werden, heißen *Attraktoren*. Das Attraktorbassin ist die Menge aller Anfangsbedingungen, die letztendlich vom Attraktor „angezogen“ werden. Ein Attraktor A ist eine Menge, die folgende Eigenschaften besitzt

- (1) A ist invariant unter dem Fluß, das heißt aus $x \in A$ folgt auch $\varphi_t(x) \in A$ für alle t .
- (2) A hat eine anziehende Umgebung $U \neq A$, so daß $\varphi_t(x) \rightarrow A$ für alle $x \in U$ und $t \rightarrow \infty$.
- (3) A kann nicht in mehrere verschiedene invariante, nicht miteinander verbundene Teile aufgespalten werden.

Da alle drei Eigenschaften nicht in einer mathematischen Definition zu vereinigen sind⁵, wird sich im allgemeinen begnügt mit einer eher operationalen Definition, nach der ein Attraktor die Gesamtmenge aller Punkte $\varphi_t(x)$ für große Zeiten t ist, wobei sich die Trajektorie im Langzeitverhalten innerhalb einer beschränkten Teilmenge des Phasenraums beliebig nahe kommt. Das einfachste Beispiel ist der oben erwähnte Fixpunktattraktor (Abb. 1-1, Beispiel *a*)), der im Ursprung des von Ort und seiner ersten Ableitung aufgespannten Phasenraums liegt und dessen Bassin die gesamte Phasenraumebene umfaßt. Weitere Beispiele sind der ebenfalls erwähnte Grenzyklus (Abb. 1-1, Beispiel *b*)) oder seine Varianten, Tori, die von periodischen beziehungsweise quasi-periodischen Dynamiken⁶ gebildet werden. An diesen

⁵ Vergleiche ECKMANN & RUELLE 1985 und besonders MILNOR 1985.

⁶ Quasi-periodisches Verhalten entsteht, wenn das Verhalten des Systems durch mindestens zwei Frequenzen gekennzeichnet wird, die in einem irrationalen Verhältnis zueinander stehen.

Beispielen wird schon ersichtlich, daß die Anzahl der Freiheitsgrade im Langzeitverhalten dissipativer Systeme deutlich reduziert sein kann [GARFINKEL 1983], so daß eine geeignete Charakterisierung möglich erscheint.

Dennoch lassen sich gemessene Zustandgrößen biologischer Systeme meistens nur im Sinne von primär *beschreibenden Meßgrößen* verwenden, um erstens ein Ensemble ähnlicher Systeme zu klassifizieren und zweitens Veränderungen eines Systems über die Zeit gegebenenfalls zu quantifizieren.

2 Absolute Arrhythmie

Es ist der Verdienst von ROTHBERGER und WINTERBERG als erste bereits 1909 darauf hingewiesen zu haben, daß dem unregelmäßigen Rhythmus von HERINGS *pulsus irregularis perpetuus* eine supraventrikuläre Rhythmusstörung zugrunde liegt, nämlich das unkoordinierte Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit unregelmäßiger AV-Überleitung [SÖDERSTROM 1950]. Diese Erkrankungen sind durch völlig desorganisierte Vorhofdepolarisationen ohne effektive Vorhofkontraktion gekennzeichnet. Obwohl beim Vorhofflattern zum Teil noch ein definierter Rhythmus zu erkennen sein kann, so verhindert doch häufig eine unregelmäßige AV-Überleitung eine geordnete Ventrikelfunktion. Die absolute Arrhythmie hat außer den subjektiv als unangenehm empfundenen supraventrikulären Rhythmusstörungen vor allem auch schwerwiegende hämodynamische Konsequenzen.

2.1 Epidemiologie

In der Tat ist das Vorhofflimmern eine außerordentlich häufige Rhythmusstörung, die in ihrer chronischen Form zwischen 0,15% und 1,28% der allgemeinen Bevölkerung betrifft (siehe Tab. 2-1) [CAMERON et al. 1988, DIAMANTAPOULOS et al. 1987, ONURDARSON et al. 1987, HIROSAWA et al. 1987 und SAVAGE et al. 1983]. Betrachten wir hingegen eine Population von 60jährigen oder Älteren, so

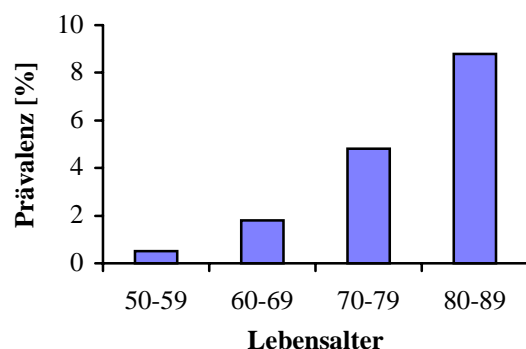


Abb. 2-1 Prävalenz des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit vom Lebensalter [modifiziert nach HEISEL et al. 1995]

steigt die Prävalenz auf sogar 8% bis 17% [TRESEDER et al. 1986, MARTIN et al. 1984, KANNEL et al. 1982, COBLER et al. 1984 und TAMMARO et al. 1983]. Bei Patienten mit einer Mitralklappenstenose beträgt der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern sogar bis zu 79% [HIROSAWA et al. 1987]. Über die Altersabhängigkeit der Prävalenz des Vorhofflimmerns berichteten in jüngerer Zeit auch HEISEL et al. 1995 (siehe Abb. 2-1).

Die wahre Prävalenz des paroxysmalen, nicht chronischen Vorhofflimmern ist hingegen schwerer zu beziffern sei es wegen unterschiedlichen Definitionen und diagnostischen Kriterien oder sei es wegen der Schwierigkeit, die Rhythmusstörung besonders bei ambulanten Patienten einwandfrei festzustellen. Bei hospitalisierten Patienten bestand die paroxysmale Form bei 35% der Patienten mit Vorhofflimmern [CHUN et al. 1993].

Vorhofflimmern ist mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die *Framingham Study* fand ein doppelt so hohe Sterblichkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen mit solchen Patienten, die sich im Sinusrhythmus befanden [WOLF et al. 1978]. Patienten unter 70 Jahren mit chronischen Vorhofflimmern hatten dabei eine Ein-Jahres-Mortalität von 10% und solche, die älter als 70 Jahre waren, sogar eine über 16%.

Es gibt drei klinisch wichtige hämodynamische und epidimiologisch bedeutsame Konsequenzen des Vorhofflimmern und der daraus resultierenden absoluten Arrhythmie. Obwohl die subjektiv empfundenen Beschwerden von Patient zu Patient variieren, kann man diese Komplikationen relativ durchgängig im betroffenen Patientenkollektiv finden

Untersuchung	Land	n	% mit Vorhofflimmern
CAMERON et al. 1988	USA (CASS)	18.343	0,60
DIAMANTAPOULOS et al. 1987	Griechenland	2.000	0,15
ONURDARSON et al. 1987	Island	9.067	1,28
HIROSAWA et al. 1987	Japan	31.886	0,30
SAVAGE et al. 1983	USA (Fram.)	5.532	1,00
Gesamt:		66.828	0,40

Tab. 2-1: Prävalenz des Vorhofflimmerns in der allgemeinen Bevölkerung. CASS: Coronary Artery Surgery Study; Fram.: Framingham Study

[FERGUSON et al. 1993]:

- (1) Die erste betrifft das subjektive Beschwerdebild einer supraventrikulären absoluten Arrhythmie, die sich als besonders bedrohlich für den Patienten darstellt. Vor allem Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern sind betroffen, bei denen die Rhythmusstörung aus dem normalen Sinusrhythmus heraus auftritt. Zum Zeitpunkt der spontanen Kardioversion sind Synkopen möglich, die manchmal auch zum Einsatz eines passageren Schrittmachers zwingen.
- (2) Weiterhin ist die hämodynamische Einschränkung durch den Verlust der Vorhoffunktion von Bedeutung. Die Wichtigkeit einer synchron abgestimmten atrio-ventrikulären Funktion ist recht gut dokumentiert. Einige Untersucher stellen eine signifikante Minderung des *cardiac output* von etwa 20% mit Sistieren des atrialen Beitrags fest [GILMORE et al. 1963, HAMBY et al. 1983]. MIDDLEKAUFF et al. 1991 stellten eine signifikant schlechtere Prognose fest für Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern gegenüber herzinsuffizienten Patienten im Sinusrhythmus. Es erscheint deshalb indiziert, die atriale Pumpfunktion überall dort, wo es möglich ist, wiederherzustellen.
- (3) Insbesondere stellen thromboembolische Insulte besonders gefürchtete Komplikationen des Vorhofflimmerns dar. Die enge Verbindung von systemischen Embolien und Vorhofflimmern ist besonders in Patienten mit Mitralklappenvitien gut dokumentiert [CAIRNS & CONNOLLY 1991]. Ebenso ist jedoch auch die Inzidenz von Embolien etwa vierfach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung bei Patienten ohne zugrundeliegender Herzerkrankung. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wurden 2,9 bis 4,5mal häufiger stille Hirninfarkte im CT entdeckt als in der Normalbevölkerung [HALPERIN & HART 1988]. Obwohl diese Patienten meist asymptomatisch sind, ist das Vorkommen multipler kleiner Infarkte assoziiert mit dem Verlust an kognitiven Fähigkeiten.

2.2 Klinik

Vorhofflimmern kann entweder als chronische Form vorliegen oder die Patienten als paroxysmale Form überraschen. Die reine paroxysmale Form konvertiert spontan ohne Intervention zum Sinusrhythmus innerhalb von 48h nach Beginn der Arrhythmie [CHUN et al. 1993]. Abweichend von dieser sind auch andere Definitionen für das paroxysmale Vorhofflimmern gefunden worden, insbesondere im Hinblick auf den Fortbestand der Arrhythmie nach therapeutischer Intervention mit Pharmaka oder Elektrokardioversion.

2.2.1 Paroxysmales Vorhofflimmern

Per definitionem sind bei dieser Art der Rhythmusstörung die Flimmerepisoden von nur kurzer Dauer und terminieren spontan nach einigen Minuten, Stunden oder Tagen. Bei dieser Art des Vorhofflimmern ist scheint der akute Myokardinfarkt eine ätiologisch wichtige Rolle zu spielen. MERX et al. 1971 berichten, daß über 16% der Herzinfarktpatienten über diese Rhythmusstörung innerhalb der ersten fünf Tage nach dem Infarkt ereignis klagen. Auffällig ist eine Häufung der Vorderwandinfarkte unter den zu Vorhofflimmern führenden Ereignissen. Möglicherweise addieren sich hier zwei begünstigende Faktoren:

- (1) Eine Ischämie des linken Vorhofes durch Verschuß der linken Koronararterie und
- (2) eine Volumenbelastung des linken Vorhofs infolge einer relativen Insuffizienz der linken Kammer.

Jedoch scheint nur das chronische Vorhofflimmern nach Myokardinfarkt signifikanten Einfluß auf die Mortalität zu nehmen.

Auch alkoholische Exzesse scheinen ihren Beitrag für die Ätiologie des plötzlich auftretenden Vorhofflimmerns zu leisten [KOSKINEN 1991, THORNTON 1984]. Bei paroxysmalen Vorhofflimmer-Attacken ohne erkennbare Grunderkrankung spielen hingegen Störungen der Balance des autonomen Nervensystems eine besondere Rolle. COUMEL 1990

unterscheidet zwei klinische Subtypen des noch nicht chronischen paroxysmalen Vorhofflimmerns:

2.2.1.1 Vagoton vermitteltes Vorhofflimmern

Die Inzidenz dieser Art der Rhythmusstörung ist bei Männer viermal höher als bei Frauen [COUMEL et al. 1978 und COUMEL 1990]. Symptome zeigen sich gewöhnlich erst mit 40 bis 50 Jahren mit Extrema bei 25 und 60 Jahren. Diese Patienten haben gewöhnlich keine zu Grunde liegende Herzerkrankung und neigen nicht zu chronischen Verläufen. Die größte Gemeinsamkeit aller beobachteten Patienten ist, daß die Flimmerepisoden häufig nächtlich beginnen oder postprandial, in der Entspannung nach großen Anstrengungen oder während des Schlafens. Streß und körperliche Aktivität sind hingegen nicht arrhythmieauslösend, sondern sogar geeignet eine Attacke zu verhindern. Das EKG zeigt gewöhnlich ein Mischbild zwischen Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Meistens ist es möglich ein Schwellenwert einer relativen Sinusbradykardie zu finden, die dem Flimmern unmittelbar vorausgeht. Weiterhin zeigt sich häufig eine Zunahme der respiratorisch bedingten Herzschlagvariabilität.

Der zugrunde liegenden Mechanismen liegen hier in der cholinerg vermittelten Verkürzung der Refraktärzeit des Vorhofmyokards. Die Kammerfrequenz der resultierenden absoluten Arrhythmie liegt selten über 120 min^{-1} .

2.2.1.2 Sympathikoton vermitteltes Vorhofflimmern

Bei dieser weniger häufigen Gruppe von Patienten geht dem Beginn der Anfälle im Langzeit-EKG stets eine - wenn auch geringfügige - Verkürzung der RR-Intervalle voraus. Die Patienten bekommen ihre Anfälle in unmittelbarem Zusammenhang mit körperlicher Belastung, mit psychophysischen Streßsituationen und häufig nach dem morgendlichen Aufstehen. Die resultierende Herzfrequenz liegt bei diesen Patienten deutlich höher, sie berichten häufig über ein *Urina spastica* [SCHLEPPER 1986]. Es erscheint nicht verwunderlich, daß unter diesen Patienten zuweilen solche mit Hyperthyreodismus zu finden sind.

Sind diese Mechanismen klar unterscheidbar, ergeben sich hieraus therapeutische Konsequenzen, wie z. B. die Indikation oder Kontraindikation einer Behandlung mit β -

Rezeptorenblockern. Diese Rhythmusstörungen sind im allgemeinen nicht gefährlich, jedoch müssen selbstverständlich zugrundeliegende Erkrankungen wie Vitien oder endokrine Störungen ausgeschlossen werden. Allerdings neigt Vorhofflimmern in jeder Form dazu bei längerem Fortbestand permanent zu werden.

2.2.2 Chronisches Vorhofflimmern

Bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischem Vorhofflimmern liegt eine kardiovaskuläre Erkrankung zugrunde. Der übliche Mechanismus für die Entwicklung dieser Art des Vorhofflimmerns ist eine längerandauernde Volumenbelastung des Vorhofs. Typischerweise dilatiert so das Atrium durch Mitralklappenstenosen, arterielle Hypertension oder höhergradige Herzinsuffizienz. Diese Problem aggraviert mit der zunehmend ausdünnenden Vorhofwand. Wenn die strukturelle Umgestaltung lange genug fortgeschritten ist, führt dann ein elektrisch inhomogenes Atrium zum Vorhofflimmern. Wenn rheumatisch bedingte Herzvitien vor 1970 noch in der Mehrzahl der Fälle die Auslöser für Vorhofflimmern waren, so haben gegenwärtig die meisten Patienten mit Vorhofflimmern nicht-valvuläre Herzerkrankungen [CHUN et al. 1993]. Dessenungeachtet stellen rheumatische Klappenerkrankungen zusammen mit höhergradiger Herzinsuffizienz die zwei größten Risikofaktoren dar [KANNEL et al. 1982]. In der Framingham Studie waren Herzinsuffizienz und rheumatische Herzerkrankungen mit 11,3% beziehungsweise 10,2% prävalent bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern. Da diese Erkrankungen eher selten in den Kontrollgruppen waren, haben sie also einen recht hohen Vorhersagewert. Arterielle Hypertension war insgesamt am häufigsten mit chronischem Vorhofflimmern assoziiert. Es war in etwa der Hälfte der Patienten vorhanden, doch auch ein Drittel der Kontrollgruppe litt an Bluthochdruck. Ähnlich fand man die koronare Herzkrankheit (KHK) bei etwa 50% der Patienten mit Vorhofflimmern, aber Vorhofflimmern trat nur bei 1 bis 2% der an KHK Leidenden auf. Damit übereinstimmend fand die Coronary Artery Surgery Study lediglich bei 0,6% von 18.343 Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK auch Vorhofflimmern [CAMERON et al. 1988]. Vorhofflimmern kommt bei 10% der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und bei etwa 20% der an dilatativer Kardiomyopathie Leidenden vor.

Vorhofflimmern tritt häufig in Verbindung mit Thyreotoxikose auf (10 bis 30%), während nur 2,5% der Patienten mit Vorhofflimmern Zeichen der Hyperthyreose bieten. Andere nicht-kardiale Ursachen umfassen chronische obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Pneumonien, Lungenembolien, Perikarditiden, Diabetes mellitus und Alkoholabusus [CARR et al. 1991, KOSKINEN 1991]. Störungen des Elektrolythaushaltes können ebenso zu Vorhofflimmern führen wie die Medikamentenwirkung von zum Beispiel Theophyllin oder β -Rezeptorenagonisten. Etwa 10% der Patienten mit Vorhofflimmern haben keine erkennbare Grunderkrankung oder kardiovaskuläre Störungen und sind deshalb mit der Diagnose *lone atrial fibrillation* belegt worden [BRAND et al. 1985].

2.3 Mechanismus des Vorhofflimmerns

Die außerordentliche Häufigkeit des Vorhofflimmerns und dessen Bedeutung als arrhythmogenes Substrat der Arrhythmia absoluta führten schon recht früh zu verschiedenen Überlegungen hinsichtlich des elektrophysiologischen Mechanismus dieser Erkrankung.

ROTHBERGER und WINTERBERG, die als erste die Rolle des Vorhofflimmerns in der Genese der absoluten Arrhythmie erkannten, boten 1914 zunächst eine Erklärung an, in der ein ektopter Fokus im Atrium mit einer extrem schnellen spontanen Aktivität das gesamte Vorhofmyokard zum Flimmern bringt.

Wäre diese Annahme zutreffend, so müßte es möglich sein, den Vorhof in Untereinheiten zu zerteilen, von denen nur eine einzige der isolierten Komponenten im Flimmern verbleibt, nämlich diejenige, die den ektopten Fokus enthält. GARREY führte 1924 ein solches Experiment durch und fand, daß alle isolierten Atriumkomponenten fortführen zu flimmern, womit ROTHBERGER und WINTERBERGs Hypothese widerlegt war.

Es wäre nun aber prinzipiell möglich, daß alle der kontinuierlich weiter flimmernden Vorhofanteile unabhängige automatische Foki enthielten. Dann wäre die Aktivität des flimmernden Vorhofs durch *multiple* unabhängige Foki zu erklären. GARREY führte darauf ein Experiment durch, in dem er die Vorhofsegmente in noch kleinere Untereinheiten zerteilte. Er nahm an, daß unter der Voraussetzung, daß im Atrium multiple Foki existieren, die spontane

Aktivität zumindest nicht in *allen* Segmenten gleichzeitig zum Erliegen kommen müßte. Jedoch terminierte das Flimmern aller Segmente, sobald eine gewisse Größe unterschritten war. Weiterhin war es unmöglich, in diesen kleinen isolierten Segmenten erneut Flimmern zu erzeugen [COX et al. 1991].

Mit diesen Untersuchungen wies GARREY bereits vor mehr als 65 Jahren auf zwei wesentliche Voraussetzungen für das Vorhofflimmern hin:

- (1) Eine bestimmte kritische Gewebemasse ist notwendig, um Flimmern zu unterhalten.
- (2) Der zugrunde liegende Mechanismus ist *reentry*, nicht Automtizität.

Die *reentry*-Hypothese wurde schon vier Jahre vor GARREYS Untersuchungen von LEWIS 1920 vorgeschlagen, aber aufgrund von technischen Unzulänglichkeiten konnte sie damals nicht bewiesen werden. Dieser hatte ein *mapping* des Vorhofflimmerns in einem Hundeherzen mit wenigen Elektroden durchgeführt und kam zum Schluß, daß die Rhythmusstörung auf einer einzigen Erregungswellenfront beruhen müßte, die die Einmündung der Vena cava superior in den rechten Vorhof umrundet.

Trotz dieser Untersuchungen persistierte die irrige Annahme, daß Vorhofflimmern durch multiple automatische Foki erzeugt und unterhalten werde, in der Literatur durch die darauf folgenden Dekaden bis MOE 1962 eine Reihe eleganter Experimente veröffentlichte, die in seiner sogenannten *multiple-wavelet*-Hypothese kulminierten. Er zeigte, daß Vorhofflimmern durch eine Serie schnell aufeinanderfolgender vorzeitiger Stimuli erzeugt werden kann. Diese Beobachtung bewies die Hypothese, daß Vorhofflimmern in der Tat auf *reentry* beruht, da *per definitionem* eine auf Automtizität beruhende Rhythmusstörung nicht allein durch programmierte elektrische Stimulation zu erzeugen sein kann. MOE beobachtete, daß Vorhofflimmern nur dann induziert werden konnte, wenn die Refraktärzeit einzelner Bereiche des Atriums deutlich unterschiedlich von denen in anderen Bereichen war. Er nahm an, daß die ungleiche Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Erregungswelle im Vorhof durch eine inhomogene örtliche Verteilung der Refraktärzeiten im Myokard zur Dissoziation der Wellenfront in multiple *reentry*-Kreise (*multiple wavelets*) führe, was sich dann klinisch als „Vorhofflimmern“ äußere. Jede dieser kreisenden Erregungen wandere dann auf einem zufälligen Weg durch das Vorhofmyokard jeweils beschleunigend oder verlangsamend nach dem Stadium der Repolarisation und damit der Wiedererregbarkeit des Gewebes, das sie auf

ihrem Weg antreffen. Deshalb fluktuiert jedes einzelne *wavelet* auch kontinuierlich in Größe, Form und Ausbreitungsrichtung. Es kann ohne weiteres mit einem anderen konfluieren, sich in zwei unabhängige Erregungsfronten teilen oder sogar vollständig verlöschen, wenn es auf refraktäres Myokard oder Bindegewebe trifft. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, daß Vorhofflimmern spontan terminiert hängt so von der durchschnittlichen Anzahl der *wavelets* ab. Wenn viele existieren, ist die Wahrscheinlichkeit gering, daß alle *wavelets* simultan verlöschen oder zu einer einzigen Wellenfront verschmelzen und so das Vorhofflimmern beenden.

Obwohl MOES Konzept der elektrophysiologischen Grundlage des Vorhofflimmerns bahnbrechend war, mußten doch viele Aspekte theoretisch bleiben, da technische Unzulänglichkeiten es unmöglich machten, ein detailliertes *mapping* der Vorhöfe während des Vorhofflimmerns durchzuführen. 1977 zeichneten ALLESSIE et al. mittels mehrerer simultaner Ableitungen aus beiden Vorhöfen von Kaninchen erstmalig vollständige und akkurate Karten, auf denen sie durch Isopotentiallinien den zeitlichen Verlauf der Erregungsfortleitung beobachten konnten. Auf diese Weise waren sie in der Lage in der Tat kreisende Erregungen während experimentell erzeugter Flimmerepisoden festzustellen. Sie interpretierten ihre Befunde dahingehend, daß keinerlei anatomisches Hindernis (*anatomical obstacle*) als Führungsstruktur für ein *reentry*-Phänomen notwendig sei, um das Flimmern oder Flattern zu unterhalten. Eine solche Struktur war hingegen von einer Vielzahl von Untersuchern gefordert worden [LEWIS et al. 1920, KIMURA et al. 1954 und HAYDEN et al. 1967].

SPACH et al demonstrierten 1981, daß die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Erregungswelle von dem Verhältnis der Ausbreitungsrichtung und der Ausrichtung der Myokardfasern, in denen die Erregung fortgeleitet wird, abhängt. Sie konnten so zeigen, daß ein unidirektionaler Block ebenso wie *reentry* durch die unterschiedliche Ausbreitungsgeschwindigkeit parallel und senkrecht zur Hauptfaserrichtung entstehen kann. Da die Ausbreitungsgeschwindigkeit entlang der Fasern schneller als senkrecht zu ihnen war, wiesen die Untersucher auf die Wichtigkeit der myokardialen Anisotropie für die Genese und den Fortbestand von *reentry*-Arrhythmien hin.

Erst 1984 konnten ALLESSIE et al. ihren Versuch MOES *multiple-wavelet*-Hypothese experimentell zu belegen, veröffentlichen. Sie führten dazu ein *high-density-mapping* des

Erregungsprozesses während Vorhofflimmerns an isolierten Hundeherzen durch. In der Tat konnten die Untersucher auf diese Weise zeigen, daß durchschnittlich sechs *wavelets* ausreichend waren, um Vorhofflimmern im Hundeherzen zu unterhalten.

Kürzlich konnte die gleiche Arbeitsgruppe zeigen, daß diese Ergebnisse auch die Verhältnisse beim Vorhofflimmern des Menschen widerspiegeln. [ALLESSIE et al. 1990] Sie maßen die epikardiale Aktivität während Vorhofflimmerns bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen mußten und auch hier zeigten sich Anzeichen für eine Vielzahl kreisender Erregungen, die die Rhythmusstörung unterhielten.

Während wir also gegenwärtig den Mechanismus des Vorhofflimmerns auf der Grundlage der *multiple-wavelet*-Hypothese besser zu verstehen beginnen, ist der Prozeß der *Einleitung* von Vorhofflimmern weniger klar. Es scheint, als ob zumindest zwei Voraussetzungen simultan erfüllt sein müssen, damit Vorhofflimmern spontan entstehen kann [LAMMERS & ALLESSIE 1993]:

- (1) Ein lokaler unidirektionaler Block muß bestehen, der einen Sinus- oder sonstigen Schrittmacherimpuls aus der normalen Leitungsbahn bringen kann. Dies setzt eine Inhomogenität der Erregungsleitungsgeschwindigkeit in unterschiedlichen Teilen des Vorhofs voraus.
- (2) Die Wellenlänge der Erregung muß kurz genug sein, um eine kreisende Erregung im verfügbaren Myokard zu ermöglichen.

Zahlreiche Studien zeigen, daß der Heterogenität anatomischer und elektrophysiologischer Eigenschaften eine wesentliche Rolle bei der Initiierung eines *reentry*-Mechanismus zukommt. [ALLESSIE et al. 1976, BOINEAU et al. 1980, SPACH et al. 1989 und SPACH et al. 1981] Die Mikroarchitektur und die anisotropen Eigenschaften des Myokards können eine inhomogene und diskontinuierliche im Zusammenhang mit funktionellen Charakteristika wie räumliche Dispersion in der Refraktärzeit verursachen. LAMMERS und ALLESSIE 1993 entwickelten eine Methode zur Quantifizierung der Leitungsinhomogenität unter Verwendung von Aktivierungsdaten, die mittels *high-density-mapping* gewonnen wurden. Die Inhomogenität der Impulsausbreitung nahm in dieser Untersuchung am isolierten Kaninchenvorhof unter Hypoxie, Hypokaliämie und bei der Fortleitung vorzeitiger künstlich gesetzter Stimuli zu und somit auch die Suszeptibilität für Vorhofflimmern. SPACH et al.

wiesen unlängst 1995 nach, daß eine altersbedingt zunehmende Mikrofibrosierung zwischen den Myokardzellen ebenfalls die Anisotropie zunehmen läßt. Der teilweise Verlust der elektromechanischen Koppelung benachbarter Zellen führt so auch zur Chronifizierung des Vorhofflimmerns.

Die zweite Voraussetzung für einen erfolgreichen *reentry*-Mechanismus und die Initiierung von Vorhofflimmern ist eine hinreichende Länge der Bahn der Exzitationswelle während der ersten und den folgenden kreisenden Erregungen. Der Weg des fortgeleiteten Impulses um ein Areal des Blocks muß lang genug sein, damit sich die Erregbarkeit der Fasern proximal der fortschreitenden Wellenfront wiederherstellen kann. Diesen Zusammenhang wurde bereits von LEWIS 1925 erkannt. Auf WIENER und ROSENBLUETH 1946 geht ein mehr mathematisch definiertes Konzept zurück, nach dem mindestens eine Wellenlänge λ in die anatomische Kreisbahn, in der die Erregung kreist, passen muß. Wenn v die Leitungsgeschwindigkeit ist und τ der Refraktärzeit des Vorhofmyokards entspricht, ist $\lambda = v\tau$. Bei $v = 0,25 \text{ m sec}^{-1}$ und $\tau = 200 \text{ msec}$ ergibt sich beispielsweise so eine Mindestlänge für eine kreisende Erregung von 5 cm, also durchaus den Umfang eines zum Beispiel durch ein Mitralvitium dilatierten Vorhofs. Diese Konzept wirft aber auch ein neues Licht auf die oben erwähnte Anisotropie des Myokards, da hypoxische Bereiche und anatomische Strukturen wie die Crista terminalis eine geringere Leitungsgeschwindigkeit aufweisen können, während zum Beispiel im BACHMANNschen Bündel eine höhere Leitungsgeschwindigkeit vorherrscht. In isolierten Kaninchenvorhöfen maßen SMEETS et al 1986 das λ unter Normalbedingungen und in Gegenwart von einigen Pharmaka. RENSMA et al. 1988 schließlich korrelierten die gemessene atriale Wellenlänge direkt mit der Induktion bestimmter supraventrikulärer Arrhythmien.

LAMMERS und ALLESSIE 1993 zeigten dann, daß die Vorhersagekraft der Refraktärzeit oder der Leitungsgeschwindigkeit allein hinsichtlich der Art der induzierbaren Arrhythmien gering ist. Die Wellenlänge hingegen als integrativer Parameter dieser Größen korrelierte deutlich mit dem Entstehen von supraventrikulären Arrhythmien. War λ groß, traten keine Arrhythmien auf. Hingegen waren bei abnehmenden λ zunächst rasche repetitive Schläge, dann Vorhofflattern und schließlich Vorhofflimmern zu beobachten. Die kritischen Werte für τ und v variierten in einem weiten Bereich unter verschiedenen Bedingungen, während der kritische Wert für λ auffallend konstant war.

Es ist anzunehmen, daß andere Faktoren, wie zum Beispiel anatomische Abnormitäten des Vorhofs den jeweiligen Beitrag dieser Faktoren modifizieren. Die Abhängigkeit λ von τ legt weiterhin den Einfluß verschiedener die Refraktärzeit beeinflussender Antiarrhythmika nahe und läßt weiterhin einen Mechanismus für die bereits beschriebene Chronifizierung des Vorhofflimmerns erahnen. So beobachteten SMEETS et al. 1986, daß die Fortleitung vorzeitiger Vorhofaktionen die Wellenlänge auf nahezu die Hälfte der Länge für die Kontrollen schrumpfen läßt. Daß die Aktionspotentialdauer und damit τ eine Funktion der Frequenz ist, mit der das Myokard erregt wird, erkannten schon TRAUTWEIN et al. 1962. Somit schafft sich eine einmal bestehende kreisende Erregung des Vorhofmyokards selbst ein immer kürzeres λ der Depolarisationswelle und damit die Bedingungen zu ihrem Fortbestand.

Cox et al. 1991 weisen auf die Schwierigkeit hin, in einer Standard-EKG-Untersuchung zwischen Vorhofflattern und -flimmern zu unterscheiden. Diese Diagnosen seien in erster Linie *klinische* Diagnosen, die mitunter recht wenig über die zugrundeliegenden elektrophysiologischen Gegebenheiten verrieten. Sowohl Vorhofflattern als auch Vorhofflimmern sind *reentry*-Arrhythmien. Vorhofflattern besteht wahrscheinlich aufgrund eines einzelnen *reentry*-Kreises, der wegen der normalen Unterschiede der Refraktärzeiten in den Vorhöfen (im rechten Vorhof länger als im linken) häufiger den rechten Vorhof betrifft. Im Standard-EKG können nun irreguläre P-Wellen und eine äußerst unregelmäßige ventrikuläre Antwort durch organisch bedingte Disparitäten der Überleitungsgeschwindigkeiten in den Vorhöfen selber als auch durch eine variierende AV-Überleitung (s. u.) bedingt sein und somit Anlaß für die Diagnose *Vorhofflimmern* geben, obwohl eigentlich elektrophysiologisch eher ein Vorhofflattern besteht.

2.4 Ventrikuläre Antwort

Obwohl wie oben beschrieben ein höchst rapider und unregelmäßiger Einstrom von Vorhoferregungs-*wavelets* auf den AV-Knoten wahrscheinlich ist, bleibt die Frage, warum der Ventrikel hierauf in einer solch bemerkenswert arrhythmischen Form reagiert, da man ja annehmen könnte, daß die Kammerfrequenz unter dem Dauereinfluß des Vorhofs vor allem

durch die Refraktärzeit des AV-Knotens bestimmt wird und so eigentlich mehr oder minder regelmäßig sein sollte [SÖDERSTRÖM 1950]. Eine Reihe von Überlegungen sind gemacht worden, um diesen scheinbaren Widerspruch und die außerordentliche Variationsbreite in den Intervall-Längen zwischen zwei Kammeraktionen zu erklären.

MOE und ABILDSKOV 1964 stellten das Konzept der *concealed conduction* vor. Sie nahmen an, daß sich der AV-Knoten wie aus zwei separaten Regionen mit unterschiedlichen Refraktärzeiten bestehend verhält. In der Tat legen auch einige elektrophysiologische Untersuchungen nahe, daß das Aktionspotential in distalere Anteilen des AV-Knotens etwas länger ist als in proximalen Anteilen [HOFFMAN et al. 1961, MOE et al. 1964]. Dieses Konzept geht auf LANGENDORF et al. 1965 zurück und ist seitdem in mancherlei Variationen in der Literatur zu finden [LANGENDORF et al. 1965, HOFFMAN et al. 1961, MOE & ABILDSKOV 1964, MOORE 1967].

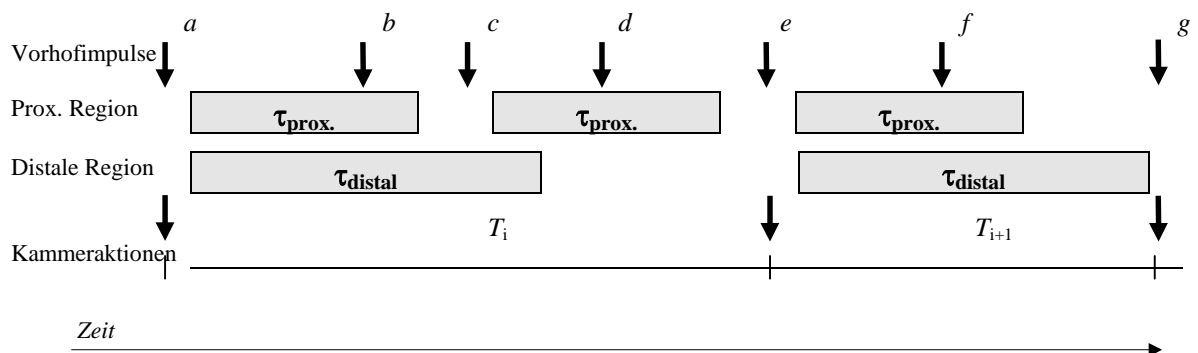


Abb. 2-2 Schematische Darstellung des *concealed conduction* Modells modifiziert nach MOE & ABILDSKOV 1964. Impulse *a*, *e* und *g* erreichen den AV-Knoten und lösen eine Kammeraktion aus, wobei eine volle Refraktärzeit initiiert wird. Impulse *b*, *d* und *f* werden ignoriert, weil sie während $\tau_{\text{prox.}}$ einfallen. Impuls *c* fällt in die *concealment zone* und löst lediglich eine Refraktärzeit der proximalen Region aus ohne jedoch in die distale fortgeleitet zu werden. Erläuterungen siehe Text.

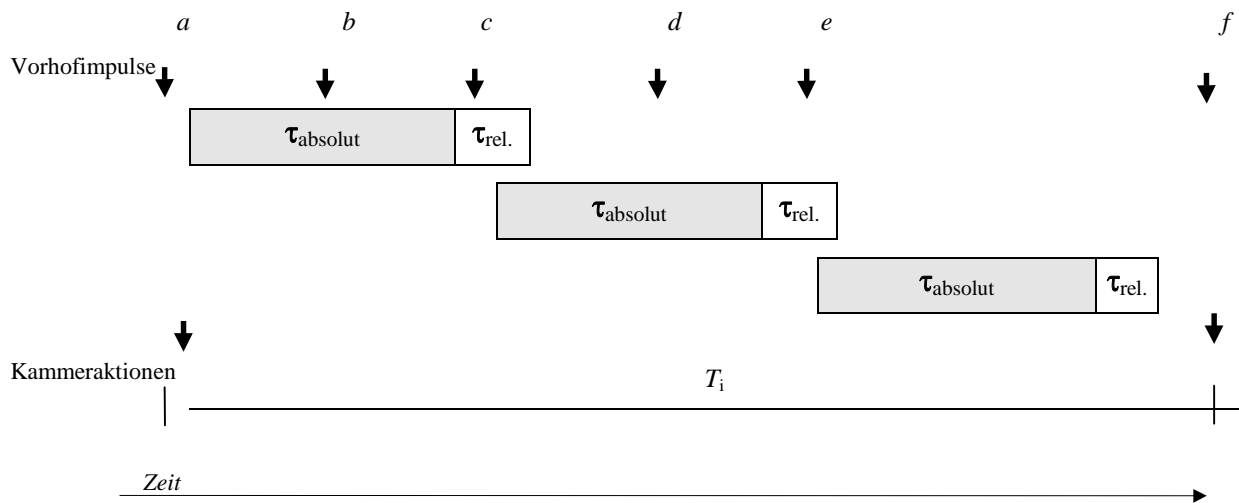


Abb. 2-3 Modifizierte Darstellung des *concealed conduction* Modells von HONZIKOVA et al. 1973. Ein Zyklus der Länge $\tau_{\text{absolut}} + \tau_{\text{rel.}}$ wird initiiert durch Impuls *a*, der erfolgreich übergeleitet wird. *b* und *d* erreichen den AV-Knoten während τ_{absolut} und werden ignoriert. Impulse wie *c* und *e* fallen während $\tau_{\text{rel.}}$ ein und initiieren jeweils einen neuen Zyklus $\tau_{\text{absolut}} + \tau_{\text{rel.}}$, werden aber nicht fortgeleitet und so „versteckt“ (*concealed*). Beachte, daß auf diese Weise zwei und mehr *concealment zones* pro RR-Intervall möglich werden. Erläuterungen siehe Text.

In diesem Modell kann jede der zwei erwähnten Regionen in genau zwei Zuständen vorliegen, erregbar oder refraktär. Es wird nun angenommen, daß Vorhofferregungen zufällig über die Zeit verteilt am AV-Knoten eintreffen. Wenn die Erregung in der proximalen Region auf refraktäres Myokard trifft, wird sie ignoriert, während sie bis zur distalen Region fortgeleitet wird, wenn die proximale Region erregbar ist. Vorausgesetzt daß die distale Region ebenfalls erregbar ist, propagiert die Erregungswelle durch diese und bewirkt eine ventrikuläre Kontraktion, woraufhin für beide Regionen je eine volle Refraktärperiode beginnt (siehe Abb. 2-2). Wenn nun aber die distale Region refraktär ist beim Eintreffen der Erregungswelle, terminiert die Propagation des Vorhofimpulses und er wird „versteckt“ (*concealed*). Die Dauer der Refraktärperiode für jede Region wird als Funktion der Zeit angenommen, die verstrichen ist, seit die jeweilige Region zuletzt erregt worden ist, wobei vorausgesetzt wird, daß die distale Region eine längere intrinsische Refraktärperiode (τ_{distal}) hat als die proximale ($\tau_{\text{prox.}}$).

HONZIKOVA et al. 1973 analysierten eine Variation dieses Modells, in dem sie den AV-Knoten als Einheit betrachten, die drei mögliche Zustände einnehmen kann: absolut refraktär, relativ refraktär oder erregbar. Wenn voll erregbar erlaubt der AV-Knoten die Passage eines Vorhofimpulses und evoziert so eine ventrikuläre Aktion. Ein solches Ereignis initiiert einen Zyklus, in dem der AV-Knoten zunächst absolut refraktär wird für die Zeit τ_{absolut} und unmittelbar danach relativ refraktär für $\tau_{\text{rel.}}$. Während τ_{absolut} wird eine etwaig eintreffende Vorhofferregung ignoriert. Trifft aber ein Vorhofimpuls in der Zeit $\tau_{\text{rel.}}$, so wird sie nicht fortgeleitet und „versteckt“ (*concealed*), woraufhin wieder eine völlig neue Refraktärperiode, $\tau_{\text{absolut}} + \tau_{\text{rel.}}$, beginnt (siehe Abb. 2-3).

GOLDSTEIN und BARNETT 1967 beobachteten, daß viele Histogramme von RR-Intervallen bei Vorhofflimmern einen exponentiellen Abfall zu langen Intervall-Längen aufweisen und erklärten dies mit der Annahme, daß die Wahrscheinlichkeit, mit der Vorhofferregungen am AV-Knoten eintreffen, das durchschnittliche RR-Intervall determiniert und am ehesten einem POISSON-Prozess der Form

$$P_k(t) = \frac{e^{-\mu t} (\mu t)^k}{k!} \quad (2-1)$$

entspricht, wobei $P_k(t)$ die Wahrscheinlichkeit ist, daß in der Zeit t genau k Vorhofaktionen am AV-Knoten eintreffen und μ dem Erwartungswert, d. h. der Anzahl der Vorhofaktionen pro Zeiteinheit entspricht.

TEN HOOPEN präsentierte 1966 eine weitere Modifikation, indem er annahm, daß verschiedene aus unterschiedlichen Richtungen im AV-Knoten eintreffende Erregungen aufsummiert werden und die Erregungsfortleitung beim Erreichen eines Schwellenpotentials initiieren, das durch die Summe kleinerer lokaler Depolarisationen erreicht wird. Einen Anhalt für eine Aufsummierung atrialer Impulse findet sich bei ZIPES et al. 1973, während JANSE 1969 auf den Einfluß der Richtung, aus der eine Vorhofferregung am AV-Knoten eintrifft, auf die Propagation hinwies. TEN HOOPEN 1966 nahm weiterhin für sein Modell der *retarded excitation* die Gegenwart inhibierender Impulse auf den AV-Knoten an.

HASHIDA et al. 1978 und HASHIDA et al. 1984 wiesen darauf hin, daß die Wahrscheinlichkeit, daß in einer Zeitspanne zwischen t und dt die Aufsummierung von n Vorhofimpulsen im AV-Knoten und so das Schwellenpotentials erreicht wird, am ehesten durch eine ERLANG-

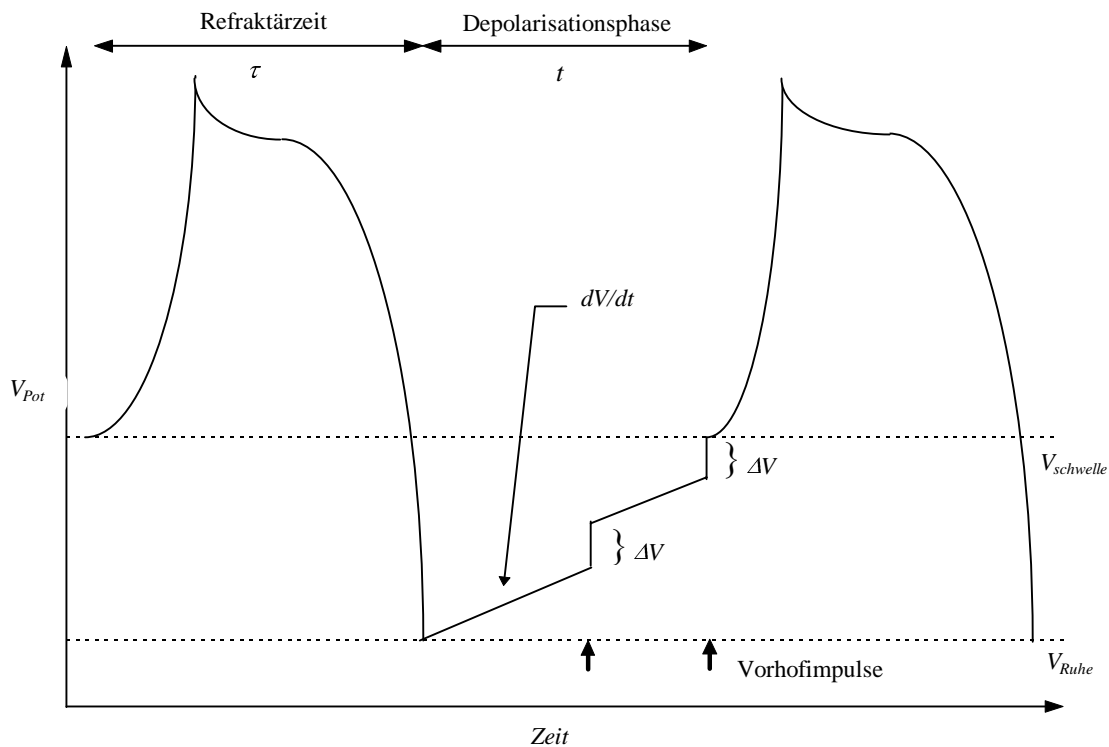


Abb. 2-4 Transmembranpotential des AV-Knotens modifiziert nach dem Modell von COHEN et al. 1983. Das Aktionspotential der Dauer τ ist die Periode, in der der AV-Knoten refraktär ist. Während der darauffolgenden Phase t depolarisiert der AV-Knoten langsam spontan (dV/dt) und wird zusätzlich sprunghaft beim Eintreffen von Vorhofimpulsen depolarisiert, jeweils um den Betrag ΔV . Erläuterung siehe Text.

Wahrscheinlichkeitsverteilung niedriger Ordnung beschrieben werden kann. Auch diese Verteilung ist vereinbar mit dem exponentiellen Abfall bei längeren Intervall-Längen im RR-Intervall-Histogramm.

COHEN et al. 1983 schließlich erweiterten den Ansatz der Aufsummation von Vorhofimpulsen im AV-Knoten um eine Rate der langsamen spontanen Depolarisation dV/dt , die interponiert durch das Eintreffen einzelner Vorhofimpulse sprunghaft anwächst, um nach einer Zeit t das Schwellenpotential zu erreichen und eine Kammeraktion auszulösen. Ihr Modell (siehe Abb. 2-4) ist in der Lage viele der statistischen Eigenschaften der RR-Intervall-Variabilität bei Vorhofflimmern zu erklären, so zum Beispiel das Vorkommen von bi- oder mehr-modalen Verteilungen in Histogrammen der RR-Intervalle.

3 Untersuchungsmethoden

In der vorliegenden Arbeit werden Untersuchungen und Überlegungen zur zeitlichen Dynamik der *Arrhythmia absoluta* angestellt. Zu diesem Zweck werden an verschiedenen Patienten Herzschlagintervalle gemessen und gleichzeitig Daten erhoben, die geeignet erscheinen, eine etwaige zeitliche Entwicklung dieser Arrhythmie zu erfassen und sie gegebenenfalls im Zusammenhang mit variablen Umwelteinflüssen zu würdigen.

3.1 Patientenkollektiv

Sechzehn Patienten im Alter von 57 bis 87 Jahren ($67,9 \pm 9$ Jahre) wurden ausgewählt, bei denen die klinische Diagnose einer *Arrhythmia absoluta* gestellt worden war. Die Diagnose begründete sich auf den folgenden EKG-Kriterien:

- (1) P-Wellen fehlen.
- (1) Auftreten von feinen und groben "Flimmerwellen" des Vorhofs mit einer mittleren Frequenz von $350 - 600 \text{ min}^{-1}$, am deutlichsten in Ableitung V_1 .

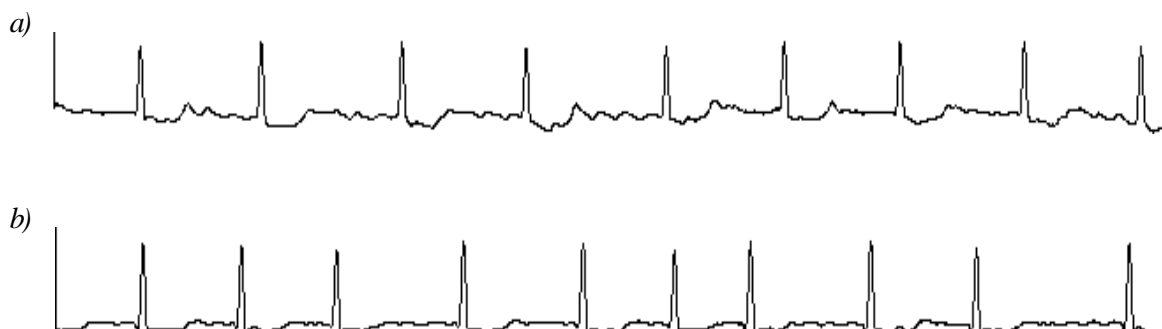


Abb. 3-1: Typische EKG-Befunde bei *Arrhythmia absoluta*: a) Patient B. S., weibl., 10. Aufz.; b) Patient I. S., weibl., 10. Aufz.

- (2) Absolut unregelmäßiger Kammerrhythmus bei totalem AV-Block (bei Kammertachykardie hingegen würde man eine regelmäßige Kammererregung beobachten).
- (3) QRS-Komplexe normal geformt bei ungestörter intraventrikulärer Erregungsüberleitung, bei Tachyarrhythmia absoluta auch deformierte QRS-Komplexe infolge aberrierender Überleitung.

Hierbei zeigten sich häufig andere mit Vorhofflimmern assoziierte EKG-Veränderungen, zum Beispiel sind nach BÖRGER (1987) grobe Vorhofflimmerwellen insbesondere bei Mitralvitien, feine hingegen bei degenerativen Erkrankungen zu finden. Weiterhin zeigten die EKGs natürlich auch oft die Anzeichen der etwaig zugrunde liegenden Grundkrankheiten wie beispielsweise von Vitien, koronarer Herzkrankheit oder einem stattgehabten Herzinfarkt und Kardiomyopathien. Zuweilen waren auch einzelne ventrikuläre Extrasystolen zu beobachten. Abb. 3-1 zeigt zwei typische EKG-Befunde, die unmittelbar vor der jeweiligen Messung erhoben worden sind.

Bei der Auswahl der Patienten wurde darauf verzichtet, eine Selektion nach bestimmten Grunderkrankungen zu treffen. Eine Übersicht über die Verteilung der kardialen Grunderkrankungen im Patientenkollektiv gibt Tab. 3-1. Erwartungsgemäß (siehe 2.1) läßt sich die Mehrzahl der beobachteten Patienten unter den Diagnosen einer koronaren Herzkrankheit oder eines Herzklappenvitiums einordnen.

Weiterhin wurde nicht nach der Dauer des Bestehens der Arrhythmia absoluta diskriminiert.

Kardiale Grunderkrankung	Anzahl der Patienten
Koronare Herzkrankheit (KHK)	4
Vitium	6
KHK und Vitium	2
Herzinsuffizienz	3
Sonstige	1

Bei sieben Patienten bestand die Rhythmusstörung zum Zeitpunkt der Messung weniger als 30 Tage, während bei neun Patienten ein chronischer Verlauf zu verzeichnen war.

Hingegen wurde darauf geachtet, daß die Patienten im Rahmen ihrer Untersuchungen im Klinikum der RWTH Aachen

Tab. 3-1: Verteilung der kardialen Grunderkrankungen im Patientenkollektiv.

mindestens solange verblieben, daß mehrere Messungen an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten möglich waren.

Bei der Auswahl der Zeitpunkte für die einzelnen Messungen wurde auf eine möglichst ebene Verteilung der Messungen bei den jeweiligen Patienten über

den Tag gelegt, um eine Übersicht über etwaige den Verlauf der Arrhythmia absoluta beeinflussenden circadianen Einflüsse zu gewinnen. Dabei wurde darauf geachtet, möglichst wenig mit dem Ablauf des klinischen Aufenthaltes zu interferieren, um die Compliance der Untersuchten für die freiwillige Untersuchung zu sichern. Zuweilen ergaben sich deshalb Kompromisse mit der Forderung nach möglichst gleichmäßig über den Tag verteilten Messungen. Eine Übersicht über die zeitliche Verteilung der Messungen gibt Abb. 3-2.

Die Patienten wurden über die geplante Untersuchung und ihre Freiwilligkeit aufgeklärt und erklärten ihr Einverständnis, bevor eingehende anamnestische Daten erhoben wurden, insbesondere zu kardialen Vorerkrankungen, zur Dauer des Bestehens der Rhythmusstörung und gegebenenfalls stattgehabten Operationen, in deren Verlauf der Patient durch einen extrakorporalen Kreislauf perfundiert werden mußte. Weiterhin wurden die gegenwärtige Behandlung und Medikation sowie etwaige neuere Ergebnisse von Herzkatheter- und elektrophysiologischen Untersuchungen dokumentiert. Vor Beginn einer jeden Meßreihe wurde eine EKG-Standardableitungen registriert zur Sicherung der Diagnose des Vorhofflimmerns. Ferner wurden die jeweiligen Aufzeichnungsbedingungen zum Zeitpunkt jeder Messung kategorisierend beschrieben und die subjektiven Beschwerden durch die Arrhythmie erfragt.

Bei sechs der sechzehn Patienten war in der Anamnese eine Herzoperation vorausgegangen, davon befanden sich zwei im Zustand nach aortokoronaren Venenbypass (ACVB), drei nach

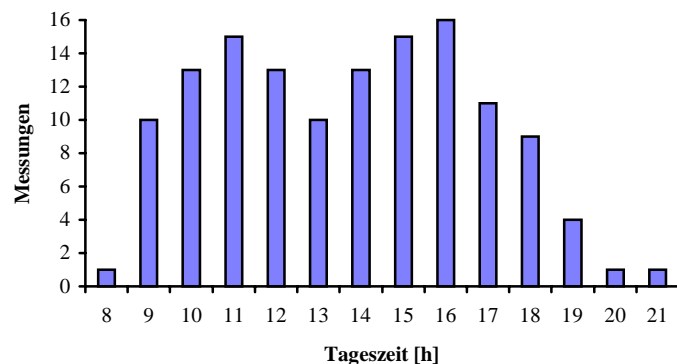


Abb. 3-2: Verteilung der Messungen über den Tag.

Aorten- beziehungsweise Mitralklappenersatz (AKE bzw. MKE) und einer nach Aortenersatz nach Dissektion.

Alle Patienten befanden sich in mehr oder minder fortgeschrittenem Stadium der Herzinsuffizienz. Gemäß der Einteilung der *New York Heart Association* (NYHA) waren drei Patienten schwach herzinsuffizient (NYHA II) und acht bzw. fünf Patienten mußten unter NYHA III bzw. NYHA IV eingeordnet werden.

Alle Patienten wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes antiarrhythmisch behandelt, eine Übersicht über die verwendeten Präparate gibt Tab. 3-2.

Des weiteren war noch eine etwaige blutdruckregulierende Medikation von Interesse, die unter Umständen eine reflektorische, über das Vegetativum vermittelte Herzfrequenzänderung nach sich ziehen kann. Außer Nitraten (11 Patienten) und Diuretica (9 Patienten) zur Vorlastsenkung bei mehr oder minder schweren Herzinsuffizienz, kamen noch ACE-Hemmer bei sieben Patienten sowie Nifedipin bei zwei Patienten zum Einsatz. Ein einziger Patient (W. S.) wurde nicht blutdruckkontrolliert. Anamnestisch bekannte Hypertoniker waren sechs Patienten.

Bis auf zwei Patienten waren alle Patienten antikoagulatorisch behandelt zur Prävention thromboembolischer Komplikationen, wobei Heparin bei 14 Patienten verwendet wurde, gleichzeitig Dicumarolderivate oder ASS bei jeweils einem Patient.

Als Kriterium zum Abbruch einer Meßreihe wurde gewertet, wenn die Arrhythmie nicht fortbestand, sei es, daß sie spontan zum Sinusrhythmus konvertierte oder daß der Patient im Verlaufe seiner stationären Behandlung kardiovertiert wurde oder er einen passageren Schrittmacher erhielt. Bei vier Patienten mußte die Meßreihe abgebrochen werden, bevor die vorgesehenen zehn Messungen durchgeführt waren. Ein Patient verstarb vor Beendigung der

	Klasse II	Klasse III	Klasse IV	Digitalis
ja	2	2	7	14
nein	14	14	9	2

Tab. 3-2: Übersicht über die im Patientenkollektiv verwendeten Antiarrhythmika.

Meßreihe aus nichtkardialer Ursache und ein weiterer entzog sich schließlich der Untersuchung durch mangelnde Kooperation. Insgesamt konnte so bei zehn Patienten die vollständige Meßreihe von

jeweils zehn Messungen durchgeführt werden.

3.2 Meßsystem

Die Messungen wurden mit Hilfe eines *HP CMS*[®]-Patientenmonitors der Firma *Hewlett-Packard* aufgezeichnet, der mit den anderen Komponenten des Meßsystems über ein serielles Netzwerk in Verbindung steht.

3.2.1 EKG-Ableitungen

Vor den einzelnen Messungen wurden die Patienten in Rückenlage gebracht und handelsübliche Ag-AgCl-Überwachungselektroden (*Red Dot*[®]) des EKG-Moduls in geeigneter Weise aufgebracht. Für die Qualität der Intervallängenmessung ist die einwandfreie Detektion der R-Zacke des EKGs von entscheidender Bedeutung, deshalb wurde zur Aufzeichnung zumeist eine modifizierte bipolare Ableitung II aus einem verkleinerten EINTHOVEN-Dreieck verwendet, die bei den meisten Messungen eine zufriedenstellende R-Detektion ermöglichte. Dabei wurde darauf geachtet, die Ableitung so zu wählen, daß größtmögliche Störfreiheit gegenüber Muskelzitterungen und Willkürbewegungen der Patienten während der Messung erzielt wurde. Dazu wurden zur Platzierung der Elektroden muskelarme Stellen gewählt. Die indifferente Elektrode lag deshalb zumeist über dem Manubrium sterni und die differente über dem Processus xiphoideus. Diese Ableitung eignete sich insbesondere für Patienten mit der für die absolute Arrhythmie typischen Mitralstenose und daraus folgender Rechtsherzhypertrophie. Wenn sich mit dieser Platzierung der Elektroden nur eine ungenügende R-Amplitude erreichen ließ, wurde modifiziert, so daß die Ableitungen möglichst parallel zur Herzachse zu liegen kamen. Beim Indifferenztyp hat es sich bewährt, die differente Elektrode weiter nach lateral zu verlegen, etwa in Höhe des fünften Intrakostalraums links in der Medioclavikularlinie oder sogar bis in die vordere Axillarlinie bei einem ausgesprochenen Linkstyp. Letztere Aufbringung der Elektroden erwies sich

allerdings als ausgesprochen störanfällig gegenüber Muskelverzitterung, so daß einer Verlagerung der indifferenten Elektrode der Vorzug gegeben wurde. Die dritte (gelbe) Elektrode der dreiadrigen Ableitung wurde in der Nähe des linken Akromions aufgeklebt.

Die Merkmale eines gut verwertbaren EKG-Signals bei normalem QRS-Komplex waren im einzelnen:

- (1) Der QRS-Komplex ist hoch, schmal und nicht eingekerbt.
- (2) Die R-Zacke liegt gänzlich oberhalb der Grundlinie.
- (3) Die T-Welle beträgt ist möglichst klein.

Zuweilen war es nicht möglich eine ausreichend hohe R-Amplitude zu erzielen, zum Beispiel wenn die Impedanz durch Adipositas des Probanden besonders hoch war. In diesem Falle war es notwendig eine manuelle Einstellung der EKG-Amplitude am Monitor vorzunehmen. Auf diese Weise konnte ein bis zu doppelt überhöhtes Signal aufgezeichnet werden. Nachdem auf diese Weise eine zufriedenstellende Ableitung erzielt worden ist, blieb der Proband fünfzehn Minuten ruhend an das Meßsystem angeschlossen, bevor die eigentliche Intervallängenmessung begann, um Aufregungsartefakte durch die Manipulation auszuschließen. Geräteseitig wurde ein Niederfrequenzfilter eingestellt, um Verzitterungsartefakte und niederfrequente Störungen (z. B. durch die Thoraxexkursionen während der Atmung) weitgehend zu unterdrücken.

Zu Beginn einer jeden Messung wurde eine normale EKG-Sequenz aufgezeichnet, die zum Verifizieren des Fortbestands der Rhythmusstörung dient. Sie umfaßt etwa fünf bis sieben Herzaktionen.

3.2.2 SDN-Interface

Der *HP CMS*[®]-Monitor wurde in einem *Serial Distribution Network* (SDN) mit dem eigentlichen Meßrechner verbunden. Es fand das *HP 78360A Careplane*[®] der Firma *Hewlett-Packard* Verwendung, um die Patientendaten zunächst in einem *shared memory* der Interface-Platine zu speichern und sie so weiterer Verarbeitung durch den eigentlichen Meßrechner zugänglich zu machen. Die seriellen Daten werden zunächst im *Transceiver* geglättet und mit

dem Zeitsignal des Interface-Prozessors synchronisiert. Der Datensatz wird auf Differentialsprünge untersucht und ihnen jeweils ein Zeitsignal der mit 28,8 MHz getakteten Uhr zugeordnet. Die auf diese Weise digitalisierten parallelen Daten werden über ein *buffer-memory* einer internen Kontrolle durch den Prozessor unterzogen und in das *shared memory* überführt, wo sie dann SDN und dem Meßrechner gleichermaßen zur Verfügung stehen. Die hohe Taktfrequenz des Interface ermöglicht eine Meßgenauigkeit von 1 msec, so daß dem Meßrechner Echtzeitdaten mit nur vernachlässigbarer Verzögerung zur Verfügung stehen. Im Meßrechner wurde dann mittels einer von SCHMIDT 1992 im Rahmen einer Diplomarbeit am Helmholtz-Institut für Medizintechnik erstellten *Software* die R-Zacken-Detektion ermöglicht. Wuchs der Spannungsverlauf des abgeleiteten EKGs über eine für jede Messung individuell regelbare Meßschwelle, so wurde die Intervall-Längenmessung begonnen und wieder gestoppt, wenn die nächste R-Zacke den nächsten Meßzyklus initiierte. Dabei wurden in den ersten 200 msec die Meßschwelle erreichende Signale ignoriert, um eine Fehlmessung irregulärer QRS-Komplexe zu unterbinden.

Als Meßrechner fand ein IBM®-kompatibler Personal Computer mit einem 25 Mhz getakteten 80 386-Prozessor Verwendung.

3.3 Statistische Methoden

3.3.1 Statistische Kenngrößen

Jede der insgesamt 132 Messungen wurde durch einige statistische Kenngrößen charakterisiert. Es wurden der arithmetische Mittelwert \bar{T} sowie die Standardabweichung s_T bestimmt aus allen gemessenen Intervallen T_1, T_2, \dots, T_n , wobei n der Gesamtzahl der gemessenen RR-Intervalle entspricht. Weiterhin wurde der Median \tilde{T} , das kleinste gemessene Intervall T_{min} , das größte gemessene Intervall T_{max} und die Spannweite $R = T_{max} - T_{min}$

ermittelt. Als Maß für die „Beschleunigung“¹ zwischen jeweils zwei Intervallen wurde außerdem $\Delta T_i = T_{i+1} - T_i$ errechnet (mit Ausnahme von T_n). Zur Darstellung der Variabilität in einer Messung wurde anschließend aus allen $|\Delta T_i|$ für jede Messung das arithmetische Mittel $\overline{\Delta T}$ und die Standardabweichung $s_{\Delta T}$ bestimmt.

Für jede Messung wurde ein Histogramm der unterschiedlichen Intervall-Längen untersucht mit einem kleinsten Intervall von 200 msec und einer Klassenbreite von 50 msec.

Zur Charakterisierung der Verteilungen wurde für die Histogramme die Kurtosis α_4 (Exzeß) bestimmt. Sie ist eine dimensionslose Größe und dient als Maß für die Wölbung einer Verteilung im Vergleich zu der Normalverteilung. Eine positive Kurtosis weist auf eine relativ schmale, spitze Verteilung hin, während eine negative Kurtosis eine relativ flache Verteilung anzeigt. Die Kurtosis α_4 wurde über die Potenzmomente der Verteilung bestimmt und ist wie folgt definiert [Vergleiche SACHS 1992]:

$$\alpha_4 = \frac{n(n+1)}{(n-1)(n-2)(n-3)} \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{T_i - \bar{T}}{s_T} \right)^4 - \frac{3(n-1)^2}{(n-2)(n-3)} \quad \text{Gl. 3-1}$$

Genaugenommen bezeichnet ein negativer Wert von α_4 nicht nur eine flachere Verteilung als die Normalverteilung, sondern auch *lack of shoulders* [SACHS 1992] und ist daher bei bimodalen Verteilungen stark negativ. Deshalb wurde α_4 nur für unimodale Verteilungen bestimmt.

Ferner wurde die Schiefe α_3 der Verteilung der Intervall-Längen bestimmt ebenfalls durch die Berechnung der Potenzmomente gemäß

$$\alpha_3 = \frac{n}{(n-1)(n-2)} \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{T_i - \bar{T}}{s_T} \right)^3 \quad \text{Gl. 3-2}$$

[Vergleiche Sachs 1992]

Die Schiefe ist ein Maß dafür, wie asymmetrisch eine Verteilung um ihren Mittelwert ist. Liegt der Hauptanteil einer Verteilung auf der linken Seite ist α_3 positiv und man nennt sie linkssteil. In diesem Falle gilt $D < \tilde{T} < \bar{T}$. Rechtssteile Verteilungen haben ein negatives α_3 .

¹ Ein echtes Differential etwa der Form dx/dt läßt sich bei den gemessenen Daten nicht ermitteln, da ja der Meßparameter selber eine Zeit ist. Es wurde deshalb hier als operationalisierter Parameter eine

Auch die Bestimmung dieses Formmaßes einer Verteilung ist nur sinnvoll bei unimodalen Verteilungen.

3.3.2 Statistische Verteilung der Meßwerte der jeweiligen Messung

Die Verteilung der unterschiedlichen Intervall-Längen in jeder Messung wurde anschließend auf Normalität untersucht. Es wurde ein Schnelltest einer Stichprobe auf Nicht-Normalität angewendet.. Der Quotient aus R und s_T wurde auf dem $p < 0,1$ -Niveau² auf Normalität der betreffenden Messung untersucht [SACHS 1992].

Bei denjenigen Messungen, bei denen der Homogenitätstest keine Abweichung von der Normalverteilung feststellen konnte, wurde der χ^2 -Anpassungstest zur Prüfung empirischer Stichproben auf Normalverteilung angewandt Als signifikante Abweichung von der Normalverteilung wurde angesehen, wenn die These, daß die Messung einer Normalverteilung entspricht, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,1$ zurückgewiesen werden konnte. Voraussetzung für diesen Test ist ein nicht zu kleines n , da die Prüfgröße $\hat{\chi}^2$ nur für $n \rightarrow \infty$ asymptotisch χ^2 -verteilt ist [SACHS 1992]. Diese Voraussetzung war bei allen Messungen mit einem n von durchschnittlich $5033 \pm 98,7$ Intervall-Längen³ gegeben.

Einige Messungen wurden ferner mittels eben dieses χ^2 -Anpassungstests auf logarithmische Normalverteilung getestet.

3.3.3 Statistische Verteilung der Kenngrößen

Es wurde überprüft, ob für einen Vergleich verschiedener Messungen hinsichtlich der gemessenen oder errechneten Größen parametrische verteilungsfreie Testverfahren wie beispielweise der STUDENT- t -Test oder ANOVA (*analysis of variance*) angewendet werden konnte, die zumindest eine angenäherte Normalverteilung voraussetzen. Es wurden die

„Punktbeschleunigung“ eingeführt.

² Dieses Signifikanzniveau wird von verschiedenen Autoren für die Entscheidung über Anwendung oder nicht Anwendung parametrischer Verfahren empfohlen (vergleiche SACHS 1992). Die Normalitätshypothese wird so bereits bei $\alpha \leq 10\%$ abgelehnt.

³ Angegeben sind jeweils die Konfidenzintervalle ($p < 0,05$).

Verteilung aller Parameter untersucht mittels des KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Tests für die Güte der Anpassung an eine theoretisch erwartete Verteilung, hier der Normalverteilung [SACHS 1992]. Dieser entdeckt besonders bei kleinen Stichprobenumfängen eher Abweichungen von der Normalverteilung als der χ^2 -Anpassungstest (s. o.). Obwohl dieser Test streng genommen stetige Verteilung voraussetzt, kann er auch bei diskreten Verteilungen eingesetzt werden. Die Verteilung der Autokorrelations-Koeffizienten (siehe 3.4.2, Seite 43) wurde mittels gewöhnlicher FISHER-z-Transformation⁴ normalisiert. Abhängige Stichproben wurden für jeden Patienten gemittelt und dann verglichen.

Normalverteilte Größen wurden dem Zweistichproben-*t*-Test unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen unterzogen. Für diesen als heteroskedastischen *t*-Test bezeichneten Test wird nicht die Gleichheit der Varianzen vorausgesetzt. Für einen Vergleich von mehr als zwei Stichproben wurde der ANOVA-Test zur ein-faktoriellen Varianzanalyse eingesetzt. Dabei wurde eine etwaige Abhängigkeit von Meßbedingungen (meist von \bar{T}) mittels Kovarianzanalyse aufgedeckt und gegebenenfalls korrigiert. Im Falle eines signifikanten Unterschieds im ANOVA-Test wurde im *post hoc*-Test die Gruppenbildung mit Hilfe des LSD-Tests (*least significant difference*) überprüft.

Nicht normalverteilte Größen wurden im MANN-WHITNEY-U-Test oder im KRUSKALL-WALLIS-Test verglichen. Die Signifikanz der Unterschiede ordinal verteilter Daten wurden im *k*-2-Felder- χ^2 -Test verglichen [SACHS 1992].

3.3.4 Trendänderungen

Die berechneten Parameter einer Intervall-Längen Zeitserie sind selten zeitunabhängig. Monotone oder relativ nieder-frequente periodische Änderung der Intervall-Längen-Fluktuation werden in dieser Untersuchung Trends genannt. Um zu überprüfen, ob eine jeweilige Messung sich aus stationären Daten zusammensetzt, wurden verschiedene

⁴ $z = 0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}$

graphische Methoden zu Visualisierung einer etwaigen Dynamik eingesetzt. Außerdem wurden die Meßreihen mittels eines Trendtests untersucht.

Im xT -Plot werden die Intervall-Längen T_i gegen das jeweilige n aufgetragen, so daß sowohl eine graphische Abbildung der Intervall-Längen-Variation von QRS-Komplex zu QRS-Komplex darstellt, als auch eine etwaige globale Veränderung der Herzdynamik erkennbar wird.

Ferner wurde zur Erhöhung der Übersichtlichkeit bei einigen Messungen ein gleitendes Mittel über jeweils 100 Intervall-Längen bestimmt und in einem Diagramm zusammen mit der jeweiligen positiven und negativen Standardabweichung dargestellt.

3.3.4.1 Der Vorzeichen-Trendtest von COX und STUART

Für die Prüfung einer Meßreihe auf Trendänderung gemäß COX und STUART werden die n Werte der Reihe in drei Gruppen geteilt, so daß die erste und die letzte mit $n' = n/3$ gleich viele Meßwerte enthält⁵. Jede Beobachtung des ersten Drittels wird mit der ihr entsprechenden des letzten Drittels verglichen und die jeweilige Differenz berechnet. Die Summe S aller positiven (bzw. negativen) Differenzen ist über einen Erwartungswert von $n/6$ und einer Standardabweichung von $\sqrt{n/12}$ annähernd normal verteilt, so daß die Prüfgröße

$$\hat{z} = \frac{|S - n/6|}{\sqrt{n/12}} \quad (3-3)$$

[modifiziert nach SACHS 1992]

ist. Die Zeitreihen wurden im zweiseitigen Test auf Trendänderung innerhalb einer Messung auf dem $p < 0,05$ - und dem $p < 0,01$ -Niveau überprüft.

⁵ Das mittlere Drittel wird bei Stichprobenumfängen, die nicht durch drei teilbar sind, um ein oder zwei Werte reduziert.

3.4 Methoden der nicht-linearen Dynamik

Im vorangegangenen Abschnitt wurden konventionelle statistische Methoden zur Untersuchung einer Zeitserie beschrieben. Diese liefern jedoch lediglich Einblicke in das integrale Verhalten der Herzdynamik über den gesamten Meßzeitraum, nicht jedoch über eine etwaige Interdependenz von einzelnen Ereignissen innerhalb einer jeweiligen Messung. Im folgenden wird über Methoden berichtet, die Abhängigkeit eines RR-Intervalls von seinem unmittelbaren Vorgänger zu untersuchen. Dies dient der Erhellung der Fragestellung, ob die RR-Intervalle bei absoluter Arrhythmie zufällig aufeinander folgen oder ob es Gesetzmäßigkeiten in der Abfolge von Intervallen gibt.

3.4.1 Attraktorrekonstruktion

Könnten Attraktoren nur von wohldefinierten Modellsystemen untersucht werden, bliebe die Analyse von chaotischen Dynamiken von weitgehend akademischen Interesse. Die Daten einer Messung von RR-Intervallen zeichnen sich nun durch folgende Eigenschaften aus:

- (1) Es gibt keine Kenntnis des Modells und der zugrundeliegenden Differential- oder Differenzgleichung.
- (2) Es liegt eine diskrete Zeitreihe aus skalaren Daten vor.
- (3) Das zugrundeliegende System ist dissipativ.

Folglich ist es notwendig, den Attraktor, der möglicherweise durch die Dynamik der absoluten Arrhythmie generiert wird, aus skalaren Daten, nämlich den jeweils durch die QRS-Komplexe begrenzten Intervallen, zu rekonstruieren, die zu diskreten Zeitpunkten, nämlich immer dann, wenn das R-Potentials über einen Schwellenwert anwächst, aufgezeichnet werden. Dies ist nur dann auch sinnvoll, wenn die betrachtete Variable mit den anderen Zustandsgrößen in einem funktionellen Zusammenhang steht, wovon im vorliegenden Beispiel mit einiger Berechtigung ausgegangen wird [LIEBERT 1991, BABLOYANTZ & DESTEXHE 1988].

Nach einem Vorschlag von RUELLE 1971 und PACKARD 1980 ist das Problem der Rekonstruktion aus einer einzigen zeitäquidistant aufgenommenen Observablen lösbar durch die Einführung einer Verzögerungskordinate⁶. TAKENS lieferte 1981 die mathematische Absicherung dieses Konzeptes, die unter anderem besagt, daß die Rekonstruktion eines Attraktors dann gelingt, wenn die Dimensionalität des Einbettungsraumes groß genug ist⁷. Die aus Messungen am Patienten gewonnenen Datenreihen können prinzipiell nur eine begrenzte Länge haben. Dies liegt insbesondere an der Forderung, daß die Daten aus einem weitgehend stationären Prozeß stammen müssen, damit die Würdigung von geometrischen und dynamischen Eigenschaften des zugrundeliegenden Attraktors sinnvoll erscheint. Wie für begrenzte Datenmengen die Rekonstruktionsparameter zu wählen sind, darüber macht die mathematische Theorie keine Aussage.

Die Möglichkeit der Attraktorrekonstruktion aus einer einzelnen gemessenen Observablen impliziert, daß nicht der Zugriff auf alle Zustandsgrößen des Systems notwendig ist, um Aussagen über die Systemdynamik machen zu können. Dies rechtfertigt auch den Versuch, den der absoluten Arrhythmie etwaig zugrunde liegenden Attraktor zu rekonstruieren und so deren Dynamik zu charakterisieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine künstliche zwei-dimensionaler Ebene benutzt, um die in den Rhythmuschwankungen enthaltene Information zu visualisieren.

In einem kartesischen Koordinatensystem wird ein Punkt P_i definiert durch T_i und das l Intervalle (eng. *lag*, Verzögerung) später folgende T_{i+l} , gemäß $P_i = (T_i, T_{i+l})$. Der nächste Punkt P_{i+1} wird durch die nächsten zwei aufeinanderfolgenden Intervalle T_{i+1} und T_{i+1+l} definiert. Auf diese Weise wird nun die gesamte Messung aufgetragen, so daß eine mehr oder minder strukturierte Punktwolke entsteht. Sie ist im Idealfall eine sinnvolle Abbildung des zugrundeliegenden Attraktors und kann nun durch verschiedene Kennzeichen charakterisiert

⁶ Ursprünglich [vergl. PACKARD et al. 1980] wurden die sukzessiven Zeitableitungen der Observablen als Koordinaten für eine günstige Rekonstruktion $v_i = (x, \dot{x}, \ddot{x}, \dots)$ angesehen. Doch wirken die für höherdimensionale Rekonstruktionsvektoren notwendigen numerisch erzeugten höheren Zeitableitung im Sinne einer zusätzlichen Verrauschung der Rekonstruktion. Daher wird dieses Verfahren heute nicht mehr angewendet [LIEBERT 1991].

⁷Für eine ausführliche Diskussion der verschiedenen Einbettungstheoreme sei auf TAKENS 1981 verwiesen und auf den Anhang in LIEBERT 1991.

werden. Für die vorliegende Untersuchung wurde $l = 1$ gewählt (siehe Abb. 3-3). Diese Darstellung wird im folgenden POINCARÉ-Plot genannt.

Eine Besonderheit stellen diejenigen Teile des auf diese Weise rekonstruierten Attraktors dar, für die $T_i = T_{i+1}$ gilt (gestrichelte Linie in Abb. 3-3). GARFINKEL et al. 1992 bezeichnen diese Linie als Identitätslinie (*line of identity*), und wo sich die Punktwolke des POINCARÉ-Plots diese Linie kreuzt, befindet sich ein Rekurrenzpunkt, der sich durch eine lokale Stabilität auszeichnet.

Die beschriebene Darstellung als POINCARÉ-Plot, die in der Literatur auch verschiedentlich als *return-map* bezeichnet wird [DENTON et al. 1990], eignet sich für diskrete Daten im Gegensatz zum Phasenraumdiagramm aus Abb. 1-1 (S. 8), das kontinuierliche Daten voraussetzt. Topologisch sind die Darstellungen jedoch verwandt (vergl. 5.1.3.1, S. 79). Eine Darstellung, bei der die Trajektorien in einem n -dimensionalen Phasenraumdiagramm durch

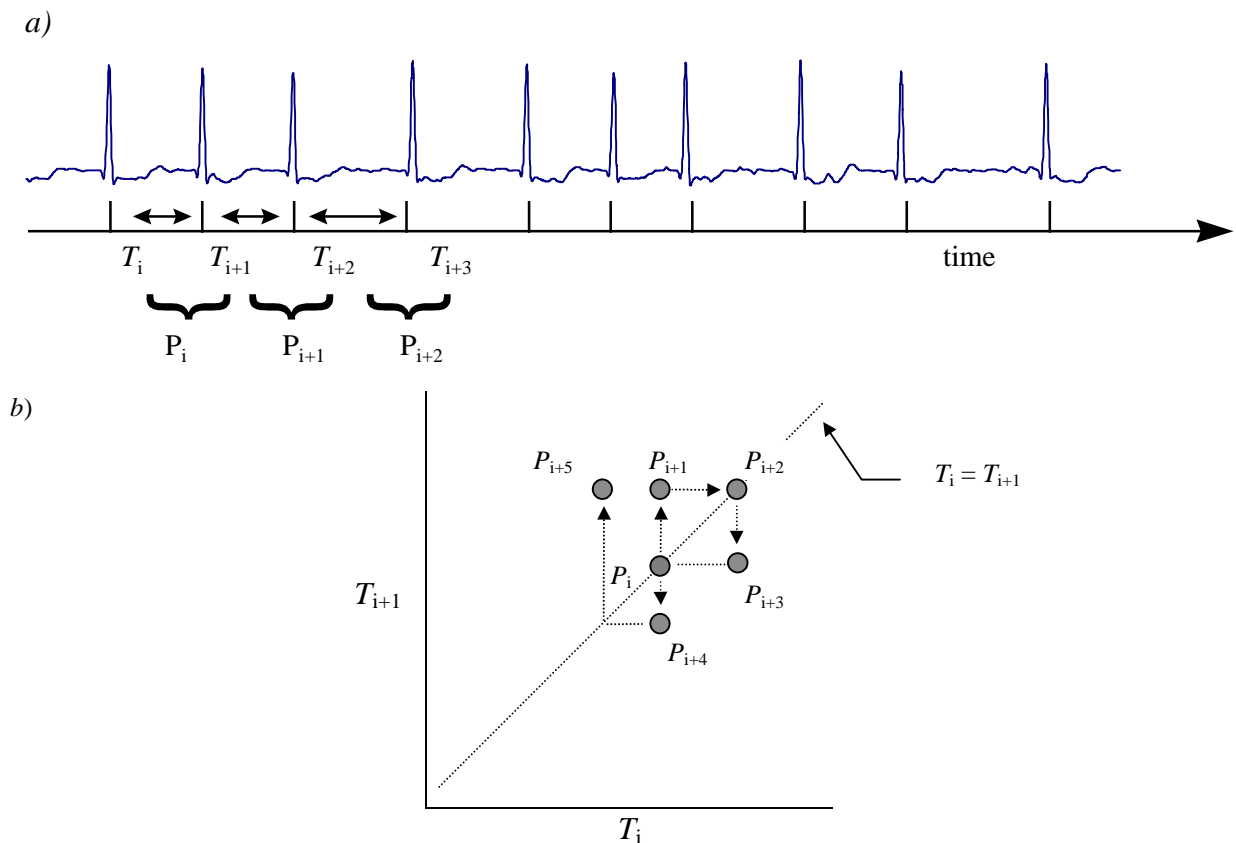


Abb. 3-3 Schema der Konstruktion der Return-Plots: a) Grundlage ist eine gemessene Intervall-Abfolge. b) Der Phasenraum wird aufgespannt durch die Achsen T_i und T_{i+1} . Die Punkte $P_i = (T_i, T_{i+1})$, $P_{i+1} = (T_{i+1}, T_{i+2})$... sind Teile des zu rekonstruierenden Attraktors. $P_{i+7} = P_{i+4}$ und $P_{i+8} = P_{i+2}$. Erläuterung siehe Text.

einen $n-1$ -dimensionalen Schnitt abgebildet werden, wird demgegenüber als POINCARÉ-Schnitt oder -Sektion bezeichnet.

3.4.2 Auto-Korrelationsanalysen

Einem Vorschlag verschiedener Autoren folgend [COHEN et al. 1983, BOOTSMA et al. 1970, GOLDSTEIN & BARNETT 1967, HOFF & GEDES 1965, BRAUNSTEIN & FRANKE 1960] wurde der Grad der Abhängigkeit zwischen T_i und den darauf folgenden T_{i+j} untersucht, wobei j das jeweils betrachtete folgende Intervall bezeichnet. Um diese Eigenschaft einer RR-Intervall-Sequenz zu untersuchen, wurde der serielle Autokovarianz-Koeffizient R_j bestimmt:

$$R_j = \frac{1}{(\bar{T})^2 (n-j-1)} \sum_{i=0}^{n-j-1} (T_i - \bar{T})(T_{i+j} - \bar{T}) \quad (3-4)$$

Der Autokorrelations-Koeffizient r_j ergibt sich aus dem Quotient aus R_j und R_0 , dem Quadrat des Variationskoeffizienten der jeweiligen Messung:

$$R_0 = \frac{1}{(\bar{T})^2 (n-1)} \sum_{i=0}^{n-1} (T_i - \bar{T})^2 = \left(\frac{\sigma_T}{\bar{T}}\right)^2 \quad (3-5)$$

Seine Signifikanz wurde überprüft anhand der Prüfgröße t auf dem $p < 0,05$ -Niveau⁸. Es wurden nur signifikante erste Autokorrelations-Koeffizienten r_1 berücksichtigt. Trägt man r_j auf gegen den jeweiligen Index j ergibt sich eine Autokorrelations-Funktion, deren Form Informationen enthält über die Dynamik der Rückkoppelungs-Mechanismen, die Einfluß haben auf die Herzfrequenz [AKSELROD et al. 1981]. Ihre FOURIER-Transformation ist das *power-spectrum*, das hier nicht untersucht wurde.

Wird geprüft, ob eine Korrelation zwischen zwei Reihen von Meßwerten besteht, impliziert die Verwendung der parametrischen Produktmoment-Korrelation wie bei dem obigen Verfahren, das Vorliegen weitgehend normalverteilter Grundgesamtheiten. Da diese Voraussetzung hier zum überwiegenden Teil nicht gegeben ist, wurde weiterhin der erste Rangkorrelations-Koeffizient nach SPEARMAN zwischen T_i und T_{i+1} bestimmt. Dafür wurden alle T_i geordnet und mit $T_i(1), T_i(2), \dots, T_i(n)$ bezeichnet, so daß $T_i(1) \leq T_i(2) \leq \dots \leq T_i(n)$. Bei

⁸ $t = |r| \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$

gleichen T_i werden mittlere Rangplätze zugeordnet. Der erste Rangautokorrelations-Koeffizient ist nun

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=0}^{n-1} [x(T_i) - y(T_{i+1})]^2}{(n-1)[(n-1)^2 - 1]} \quad (3-6)$$

wobei x und y , den jeweiligen Rangwert (*rank*) bezeichnen. Es gilt $-1 \leq r_s \leq 1$. Es wurden lediglich deutlich signifikante ($p < 0,001$) r_s berücksichtigt.

3.4.3 Typisierung der POINCARÉ-Plots

Die Inspektion der POINCARÉ-Plots informiert unmittelbar über

- (1) die Dispersion der T_{i+1} für ein gegebenes T_i , gegeben durch das Ausmaß der Streuung der Werte auf der Abszisse.
- (2) die Änderung der Dispersion für unterschiedliche T_i
- (3) die Gesamtspannweite der Daten gegeben durch das absolute Ausmaß der Streuung entlang Ordinate und Abszisse.

Es wurde versucht, die POINCARÉ-Plots nach optischen Kriterien kategorisierend in verschiedene Typen einzuteilen. Dabei wurde darauf geachtet, möglichst reproduzierbare Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Erscheinung innerhalb der einzelnen Typen zu finden, unabhängig von ihrer jeweiligen herzfrequenz-bedingten absoluten Lage im Koordinatensystem.

Zur Bewertung der gewählten Klassifizierung wurde je zehn Untersuchern eine zufällige Folge der 132 Messungen vorgelegt, damit diese nach einer vorgegebenen Klassifizierung bewertet würden. Das Ergebnis wurde untersucht hinsichtlich der Übereinstimmung der Einteilung bei verschiedenen Untersuchern.

3.4.4 Dispersionsmaße

Um das Ausmaß der Dispersion der Punkte und die Form der Punktwolke innerhalb der POINCARÉ-Plots zu quantifizieren, wurde die Spannweite der T_{i+1} -Werte jeweils beim 0,1- und 0,9-Quantil sowie am Median (0,5-Quantil) der T_i bestimmt. Da die Spannweite recht anfällig für Ausreißer ist, wurden die größten und die kleinsten 10% der T_{i+1} -Werte ausgeschlossen, so daß hier die Spannweite definiert ist als die Differenz in [msec] vom 0,9- bis zum 0,1-Quantil der T_{i+1} -Werte. Ferner wurde das Quantil der T_i , an dem die T_{i+1} -Dispersion maximal wird, bestimmt, sowie das Ausmaß der maximalen T_{i+1} -Dispersion untersucht.

3.4.5 Differenzen-Plots

Es wurden Differenzen-Plots erstellt zur Visualisierung der Dynamik der RR-Intervall-Fluktuation. Um den Einfluß unterschiedlicher Herzfrequenzen oder Trendänderungen in der jeweiligen Meßreihe auszuschalten, wurde jede Differenz durch den Mittelwert des jeweilig betrachteten Intervall-Paars dividiert:

$$\Delta T_i^* = 2 \frac{T_{i+1} - T_i}{T_{i+1} + T_i} \quad (3-7)$$

Jedes ΔT_i^* wurde gegen seinen Nachfolger ΔT_{i+1}^* aufgetragen ähnlich wie unter 3.4.1 für die Attraktorrekonstruktion beschrieben. Auf diese Weise werden serielle Abhängigkeiten kardialer Akzelerationen und Dezelerationen erkennbar.

Die Differenzen-Plots wurden wie ähnlich bei SCHECHTMAN et al. 1992 beschrieben durch das im Ursprung liegende Koordinatenkreuz in vier Quadranten eingeteilt. Jeder Quadrant repräsentiert auf diese Weise die „Richtung“ zweier

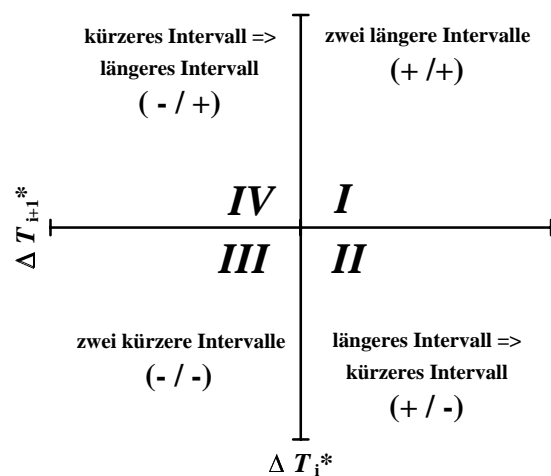


Abb. 3-4 Schema der Quadranten in den Differenzen-Plots. Erläuterungen siehe Text.

konsekutiver RR-Intervalle (siehe Abb. 3-4). Jeder Plot wurde charakterisiert durch die Anzahl der Punkte in jedem Quadranten. Um den Effekt von Meßungenauigkeiten und „Rauschen“ zu minimieren, wurden lediglich Differenzen berücksichtigt, deren Betrag ≥ 5 msec ist. Die Anzahl der berücksichtigten Punkte in einem jeweiligen Quadranten wurde in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl der insgesamt berücksichtigten Differenzen im Plot, um den Einfluß verschieden großer Datensätze auszuschalten.

Auf diese Weise zeigen die Differenzen-Plots das Verhältnis zwischen hochfrequenten und niedrigfrequenten Änderungen der Intervall-Längen an. Hochfrequente Änderungen sind charakterisiert durch sukzessive kleine Zuwächse und Abnahmen der Herzfrequenz, woraus fortwährende Richtungsänderungen im xT -Plot resultieren. Diese Änderungen sind durch die Anzahl der Punkte in den Quadranten *II* und *IV* gekennzeichnet. Niedrigfrequente Änderungen der Intervall-Länge gekennzeichnet durch konsekutive Abnahmen oder Zunahmen der Intervall-Länge finden ihre Entsprechung in den Quadranten *I* und *III*. Auskunft über das Verhältnis der hochfrequenten Änderungen der Intervall-Länge zu den niedrigfrequenten gibt der Quotient $\frac{II + IV}{I + III}$.

Ferner zeigen die Differenzen-Plots Trends der Intervall-Längen-Fluktuation an. Wären die Änderungen unabhängig voneinander und völlig zufällig, würde man eine Gleichverteilung der Punkte über die Quadranten erwarten. Nimmt hingegen die Herzfrequenz schnell zu gekennzeichnet durch eine Abnahme der Intervall-Länge, um danach wieder langsam abzufallen (längere Intervall-Längen), so wird man mehr Punkte in den Quadranten *I* und *IV* finden. Umgekehrt findet man mehr Punkte in den Quadranten *II* und *III*, wenn die Herzfrequenz schneller abfällt (längere Intervalle) als zunimmt. Auskunft über derartige Trends der Herzschlagvariation gibt der Quotient $\frac{I + IV}{II + III}$.

4 Ergebnisse

4.1 Statistische Eigenschaften der Intervall-Fluktuation

Bevor näher auf die statistischen Eigenschaften der RR-Intervall-Fluktuationen bei Patienten mit absolute Arrhythmie eingegangen wird, seien noch kurz auf die Eigenarten in einem normalen Sinusrhythmus dargestellt. Diese werden hier exemplarisch an einer Messung beschrieben, bei der die Probandin (C. K.) vor Beginn einer Meßreihe spontan zum Sinusrhythmus konvertierte. Erwartungsgemäß waren die erhobenen Daten deutlich unterschiedlich von denen, die in Patienten mit absolute Arrhythmie festgestellt werden konnten. Es sei dies hier lediglich zur Verdeutlichung vorangestellt; systematische Vergleiche

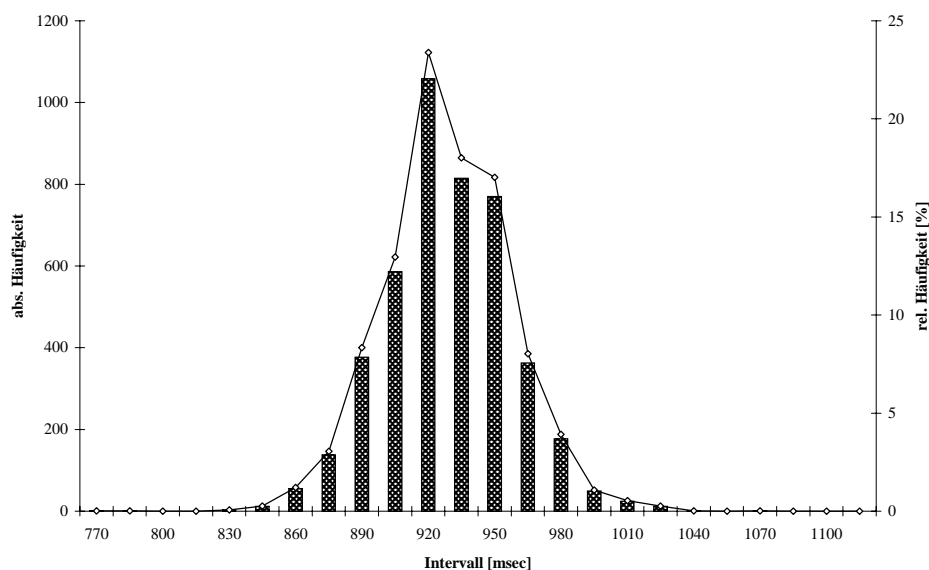


Abb. 4-1 C. K., weibl., 1. Messung: Diese Patientin konvertierte bereits vor Untersuchungsbeginn zu einem völlig unauffälligen Sinusrhythmus im Standard-EKG. Die Verteilung der Intervall-Längen entspricht am ehesten einer GAUSS-Kurve. Die Klassenbreite im Histogramm beträgt 15 msec.

mit einem Kollektiv von Probanden im Sinusrhythmus wurde im Rahmen dieser Untersuchungen nicht durchgeführt.

Das typische RR-Intervall-Histogramm eines Patienten im Sinusrhythmus zeigt eine Verteilung der Intervalle in Form einer engen GAUSS-Kurve (siehe Abb. 4-1). In der Tat waren die Intervalle auch im χ^2 -Anpassungstest normalverteilt ($p < 0,001$). Weiterhin charakterisiert es die RR-Intervall-Fluktuation des Sinusrhythmus, daß die Standardabweichung s_T klein ist gegenüber der mittleren Intervall-Länge \bar{T} . Die Literatur [COHEN et al. 1983, JENNINGS et al. 1974] spricht von typischen Variationskoeffizienten s_T/\bar{T} in der Größenordnung von 0,05 bis 0,08 bei ruhenden Erwachsenen. In dem hier betrachteten Beispiel findet sich bei $\bar{T} = 914,81$ msec und $s_T = 63,27$ msec ein Variationskoeffizient von 0,069. Die Spannweite R beträgt 1046 msec.

4.1.1 Beschreibende Statistik

Bei den 132 Messungen von Patienten mit absoluter Arrhythmie fand sich eine mittlere Intervall-Länge \bar{T} von $724,20 \pm 21,65$ msec¹. 126 (95,5 %) der Messungen wiesen keine Normalverteilung der Intervall-Längen auf, so daß als Maß zur Charakterisierung „schiefer“

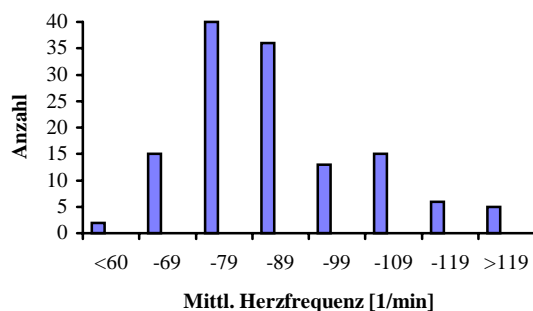


Abb. 4-2 Verteilung der Herzfrequenzen im Kollektiv

Verteilungen weiterhin der Median \tilde{T} bestimmt wurde. Im Mittel war \tilde{T} allerdings mit $718,73 \pm 21,42$ msec \bar{T} recht ähnlich, es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Größen. Auch das sogenannte gestutzte Mittel, das insgesamt 10 % der Extremwerte aus der Mittelwertberechnung eliminiert, war mit durchschnittlich $734,56 \pm 20,9$ msec nur nicht signifikant größer als das arithmetische

¹ Angegeben ist jeweils das Konfidenzintervall zu $p < 0,05$.

Mittel. Es erscheint deshalb gerechtfertigt, wenn im folgenden nur vom \bar{T} zur Charakterisierung einer durchschnittlichen Intervall-Länge die Rede sein wird.²

Das mittlere Intervall entspricht einer mittleren Herzfrequenz von $85,51 \pm 2,68 \text{ min}^{-1}$, so daß das Kollektiv im wesentlichen normfrequent war. Vier Patienten zeigten während insgesamt 26 Messungen (19,7 % aller Messungen) tachykarde Herzfrequenzen ($> 100 \text{ min}^{-1}$), während ein Patient (C. W.) während zwei Messungen bradykard ($\leq 60 \text{ min}^{-1}$) war. Einen Überblick über die Verteilung der Herzfrequenzen im Kollektiv zeigt Abb. 4-2. Die Standardabweichung s_T war mit durchschnittlich $192,98 \pm 10,95 \text{ msec}$ mehr als dreimal so hoch wie bei der Messung im Sinusrhythmus, was sich auch in einem großen Variationskoeffizienten widerspiegelte. Dieser betrug durchschnittlich $0,26 \pm 13,8 \cdot 10^{-3}$ und war nie kleiner als 0,1 sondern in 38 Fällen sogar größer als 0,3. Die Länge des mittleren Intervalls \bar{T} korrelierte schwach mit s_T . Der Korrelationskoeffizient dieser beiden Größen betrug $r = 0,44$ ($p < 0,01$). Auffällig ist allerdings, daß s_T in den normfrequenten Messungen mit durchschnittlich 205,84 msec hochsignifikant größer war als in den tachykarden Messungen mit 140,54 msec ($p < 0,001$). Dieser Zusammenhang wurde bei allen Messungen exemplarisch untersucht, indem ein gleitendes Mittel über jeweils 100 aufeinanderfolgende Intervall-Längen \bar{T}_{100} mitsamt der zugehörigen Standardabweichung s_{T100} bestimmt wurde, die anschließend miteinander korreliert wurden. Bei 82 Messungen (62,12 %) zeigte sich dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen \bar{T}_{100} und der Variabilität der Intervall-Längen ausgedrückt als s_{T100} ($p < 0,05$). Diese Korrelation war bei 47 Messungen (57,3 % der Messungen mit oben beschriebenen signifikanten Zusammenhang) positiv und bei 35 Messungen (42,7 %) negativ, d. h. je länger die Intervall-Länge desto größer beziehungsweise geringer wurde die Variabilität (siehe Abb. 4-3 a) und b)). Bei vier Messungen wiederum bestand diese enge Korrelation nur bei kleinen Intervall-Längen; in Abb. 4-4 zum Beispiel nur bei Intervall-Längen kleiner als 700 msec ($r = 0,96$). Bei größeren Intervall-Längen war die Variabilität drastisch kleiner und blieb über einen recht weiten Bereich stabil. Augenfällig wird dies auch durch die jeweils zugehörigen Variationskoeffizienten: Bei Intervall-Längen

² Signifikanzniveau jeweils zu mindestens $p < 0,05$.

von 700 msec erreichte dieser sein Maximum von 0,39, um bei 800 msec Werte um 0,15 zu erreichen.

$\overline{\Delta T}$ als Maß für die Variabilität zwischen zwei Herzschlägen betrug gemittelt über alle Messungen $179,73 \pm 11,01$ msec. Dieser Wert erwies sich als außerordentlich variabel, so daß $s_{\Delta T}$ mit $164,21 \pm 10,7$ msec recht groß ist. Auffallend ist die außerordentlich hohe Korrelation zwischen den beiden Variabilitätsmaßen s_T und $\overline{\Delta T}$. Hier betrug der Korrelationskoeffizient $r = 0,93$ ($p < 0,001$). Hingegen korreliert auch $\overline{\Delta T}$ nur schwach mit \overline{T} ($p < 0,05$).

Die Minima der Messungen T_{min} betragen durchschnittlich $207,35 \pm 2,65$ msec, und liegen damit also durchaus in der Nähe der seitens der Meß-Software gesetzten unteren Meßschwelle (vergl. 3.2.2). Die Maxima der Messungen T_{max} betragen durchschnittlich $1852,38 \pm 87,19$ msec und die durchschnittliche Spannweite der Messungen war $1645,03 \pm 87,19$ msec.

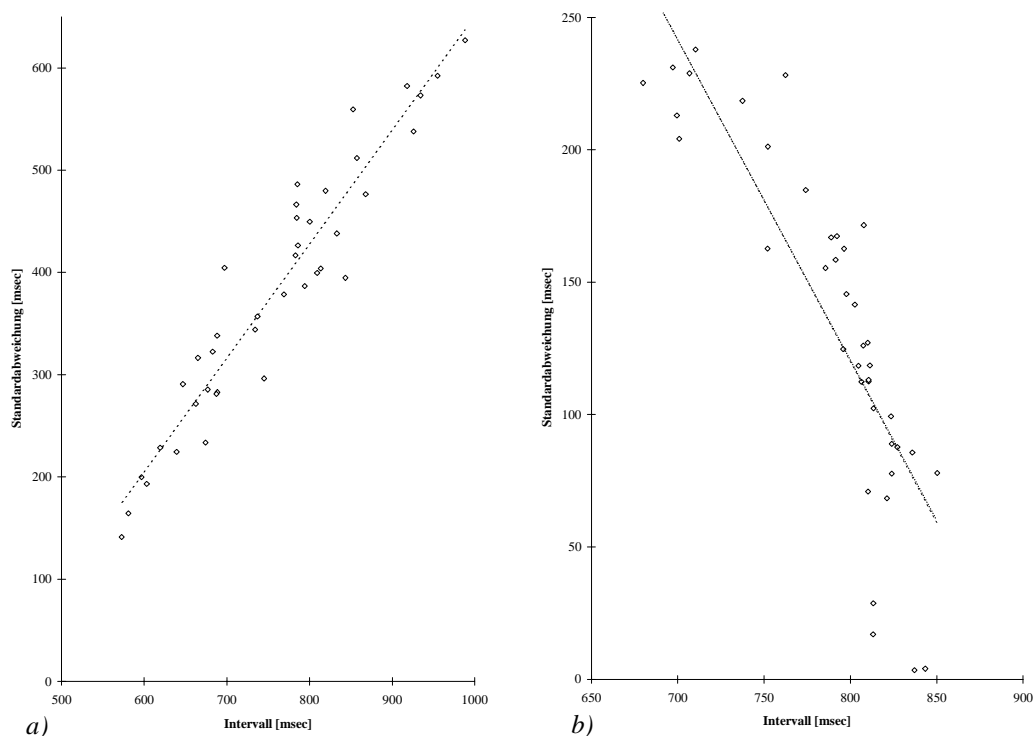


Abb. 4-3 a) J. B., männl., 3. Messung: Deutliche positive Korrelation zwischen \overline{T}_{100} und s_{T100} ($r = 0,95$, $p < 0,001$). b) F. J., männl., 6. Messung: Deutliche negative Korrelation ($r = -0,85$, $p < 0,001$). Beachte die geringe Spannweite der \overline{T}_{100} (< 200 msec).

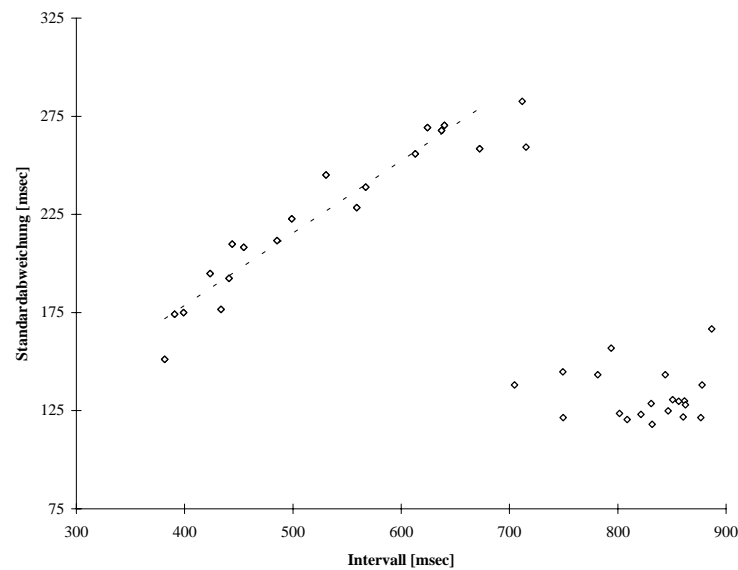


Abb. 4-4 J. B., männl., 5. Messung: Es zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen \bar{T}_{100} und $s_{T_{100}}$ für alle $\bar{T}_{100} < 700$ msec ($r = 0,96$, $p < 0,001$). Bei größeren Intervallen wird $s_{T_{100}}$ klein. Erläuterungen siehe Text.

4.1.2 Vergleich statistischer Parameter in unterschiedlichen Stichproben

Bei der Auswahl der Patienten wurde weitgehend auf eine Selektion verzichtet, so daß das Patientenkollektiv lediglich in seiner Eigenschaft des Vorhofflimmerns einheitlich war, sich aber darüber hinaus aus einer äußerst heterogenen Gruppe bestand hinsichtlich unterschiedlicher Grunderkrankungen, unterschiedlicher Medikation und sonstiger Vorbehandlung. Weiterhin waren die Aufzeichnungsbedingungen und die „Tagesform“ der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten in einer Meßreihe bisweilen deutlich verschieden. Es wurde deshalb angenommen, daß einzelne Messungen aus unterschiedlichen Stichproben erhoben sein können, die miteinander mit den üblichen statistischen Methoden³ verglichen werden können. Einschränkend sei allerdings vorausgeschickt, daß dies sicherlich nicht das Ziel dieser Arbeit sein kann insbesondere angesichts der betrachteten Fallzahlen.

³ Siehe 3.3 Statistische Methoden.

4.1.2.1 Grunderkrankung

Alle Patienten litten an mehr oder minder fortgeschrittener Herzinsuffizienz und somit konnten die Beschwerden klinisch gemäß den Kriterien der *New York Heart Association* (NYHA) im jeweiligen Meßzeitraum kategorisierend erfaßt werden. Die einzelnen Stichproben unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich \bar{T} . Hingegen waren schwach signifikante Unterschiede bei den gemittelten s_T für jeden Patienten über die verschiedenen Herzinsuffizienzstadien festzustellen. Wie oben erwähnt hing s_T mit \bar{T} in der Kovarianzanalyse zusammen, so daß zum Vergleich \bar{T} als Kovarianz-Faktor im ANOVA-Test eingeführt wurde. s_T war so durchschnittlich 284,1 msec am größten in der NYHA II-Gruppe. Bei NYHA-Stadien III und IV war sie kleiner mit 197,6 bzw. 171,7 msec ($p < 0,05$).

Es ließen sich keinerlei signifikante Unterschiede in den statistischen Kenngrößen feststellen hinsichtlich unterschiedlicher Grundkrankheit, Zustand nach stattgehabter Operation mit extrakorporaler Zirkulation oder der Dauer des Bestands der Arrhythmia absoluta.

4.1.2.2 Vigilanz und circadiane Abhängigkeit

Es wurde darauf Wert gelegt, die Aufzeichnungen der RR-Intervalle zu möglichst unterschiedlichen Tageszeiten vorzunehmen, wobei die Patienten in unterschiedlichen Stadien der Vigilanz angetroffen wurden. Diese wurden kategorisierend beschrieben. 27mal wurde an einem schlafenden Patienten gemessen, 105mal schliefen die Patienten nicht. Es läßt sich jedoch nicht zeigen, daß sich die während des Schlafens oder Wachens erhobenen Messungen signifikant voneinander unterscheiden.

Auch fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den statistischen Kenngrößen zwischen Messungen, die zu unterschiedlichen Tageszeiten gemacht wurden.

4.1.2.3 Medikation

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den statistischen Kenngrößen zwischen Gruppen mit unterschiedlicher kardial wirksamer Medikation.

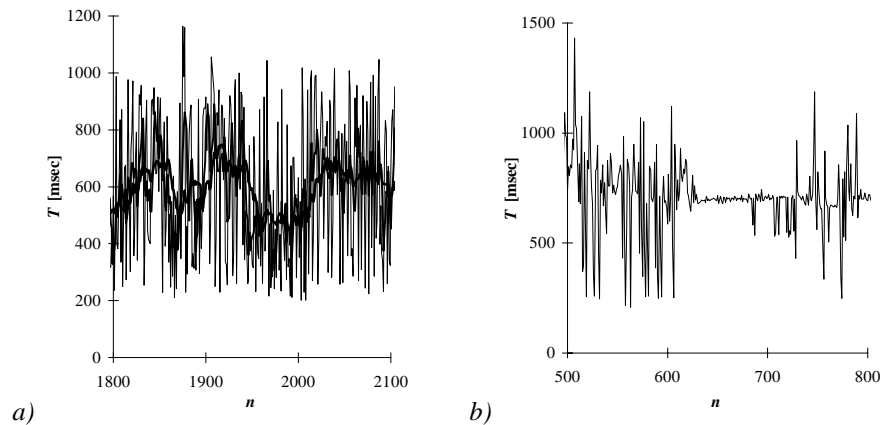


Abb. 4-5 a) J. B., männl., 9. Messung. Niederfrequente Schwankungen der T_i überlagert durch hochfrequente b) B. S., weibl., 5. Messung. Abrupte Änderung der Dynamik ab $n = 630$. Kaum Veränderung der Lagemaße. Erläuterungen siehe Text.

4.1.3 Trendänderungen

In vielen xT -Plots waren monotone Steigungen der Kurve der Intervall-Längen oder im Verhältnis zur durchschnittlichen Intervall-Länge nieder-frequente periodische Wechsel zu erkennen. Der Vorzeichen-Trendtest ergab für 101 Messungen (76,5%) einen signifikanten Trend, für 84 Messungen (63,6%) sogar einen höchstsignifikante Lageänderung ($p < 0,001$). Nur 31 Messungen (23,5%) wiesen keinen signifikanten Trend auf. Bei 54 Messungen (53,5% der Messungen, die einen signifikanten Trend aufwiesen) wurden die Intervall-Längen im Mittel länger und bei 47 Messungen (46,5%) kürzer.

Bei einigen Messungen wurde das gleitende Mittel verwendet, um diejenige Stelle im Datensatz zu lokalisieren, an der eine etwaige abrupte Trendänderung stattfand. Dabei zeigte sich, daß zumeist eine allmähliche Änderung der Lagemaße überlagert war von hochfrequenten Intervall-Längen-Schwankungen hoher Amplitude. Zuweilen fanden sich Anzeichen für die abrupte Änderung der Dynamik innerhalb der Messung (siehe Abb. 4-5). Auf ausgesprochen „unruhige“ Bereiche folgen hier mehrere Intervalle, die nahezu unverändert bleiben. Solche im xT -Plot offensichtliche Änderung in der Dynamik sind naturgemäß in den statistischen Tests nicht erkennbar.

4.1.4 Histogramme

Es wurden Histogramme erstellt zur Visualisierung der Verteilung der unterschiedlichen Intervall-Längen in einer jeweiligen Messung. Dabei zeigte sich, daß die Form der Histogramme außerordentlich variabel war und zum Teil mehrgipflige Verteilungen offenbar wurden. Mehrgipfeligkeit wurde angenommen, wenn mehr als ein Maximum in der Verteilung der Intervall-Längen deutlich wurde, d. h. über 5% der relativen Häufigkeit „herausragte“ bei einer Klassenbreite von 50 msec. SACHS 1992 bezeichnet dies als relatives Dichtemittel. Es fanden sich außer unimodalen auch bimodale sowie multimodale Verteilungen. In diesem Fall wurden neben dem Dichtemittel D auch die lokalen Dichtemittel D' , D'' , etc. bestimmt. D wurde festgelegt als⁴:

$$D = U + b \left(\frac{f_u - f_{u-1}}{2 f_u - f_{u-1} - f_{u+1}} \right) \quad (4-1)$$

[aus SACHS 1992]

wobei U die untere Klassengrenze der am stärksten besetzten Klasse, b die Klassenbreite, f_u die Anzahl der Werte in der am stärksten Klasse und f_{u-1} sowie f_{u+1} die Anzahl der Werte in den jeweiligen Nachbarklassen ist.

82 (62,1%) der Datensätze waren unimodal, 39 (29,5%) bimodal und 12 (9,1%) wiesen mehr als zwei Häufigkeitsgipfel auf. Unter den unimodalen Verteilungen waren 7 (8,5%) als normalverteilt anzusehen.

Die Mehrzahl der unimodalen Verteilungen wies eine positive Kurtosis auf. Der Mittelwert von α_4 ist $3,46 \pm 1,06$. Lediglich eine der unimodalen Verteilungen wies eine flachere Wölbung auf als die Normalverteilung. Bei dieser wie auch bei sechs anderen Messungen (7,3%) war $-0,5 \leq \alpha_4 \leq 0,5$ und damit der Normalverteilung hinsichtlich der Wölbung sehr ähnlich. Alle anderen zeigten eine spitzere Wölbung und bei neun Messungen (11,0%) war

⁴ Streng genommen ist das Dichtemittel der Variablenwert, der dem Maximum der idealen Kurve mit der besten Anpassung an die Stichprobenverteilung entspricht. Seine Bestimmung ist daher recht schwierig. Für die

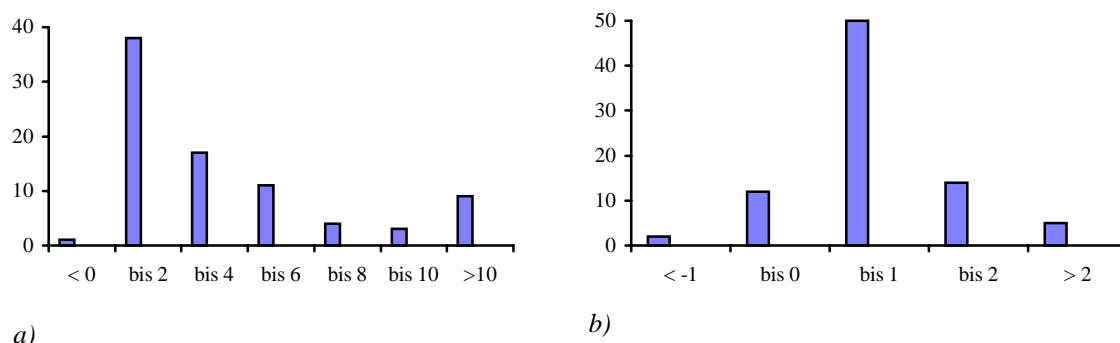


Abb. 4-6 Übersicht über die Kurtosis *a)* und die Schiefe *b)* der Verteilungen der unimodalen Messungen.

das Histogramm sogar wesentlich spitzer mit $\alpha_4 > 10$. Einen Überblick über die Verteilung der Kurtosis in den unimodalen Meßreihen gibt Abb. 4-6 *a)*.

Der Mittelwert der Schiefe α_3 in den unimodalen Messungen liegt bei $0,42 \pm 0,18$. 68 der unimodalen Messungen (82,9%) waren linkssteil, d. h. es gilt $D < \tilde{T} < \bar{T}$, und fünf (6,0%) waren mit $\alpha_3 > 2$ sogar erheblich linkssteil. 14 Messunge (17,1%) wiesen eine negative Schiefe auf. 36 Messungen (43,9%) sind mit $-0,5 \leq \alpha_3 \leq 0,5$ als nahezu symmetrisch anzusehen. Einen Überblick über die Schiefen in den unimodalen Messungen gibt Abb. 4-6 *b)*.

Beispiele für Histogramme zeigt Abb. 4-7. Abb. 4-7 *a)* zeigt eine unimodale, mäßig linkssteile Verteilung ($\alpha_3 = 0,88$, $\alpha_4 = 1,65$). D liegt bei 741,5 msec. Abb. 4-7 *b)* hingegen ist deutlich spitzer und nach links steil ($\alpha_3 = 0,98$, $\alpha_4 = 3,09$). D liegt hier bei 739,7 msec. Auffallend ist bei beiden Meßreihen der allmählich nach rechts abfallende Teil der Verteilung, die eine logarithmische Abnahme der Häufigkeit von langen Intervall-Längen nahelegt. In der Tat läßt sich f_u als die Besetzung der Häufigkeitsklassen $> D$ recht gut beschreiben durch eine Gleichung der Form

$$f_u = a e^{-b T_u} \quad (4-2)$$

wobei T_u die jeweilige untere Grenze der Klassen bezeichnet. Eine logarithmische Kurve läßt sich so an das Histogramm anpassen mit einem nicht-linearen Regressionskoeffizienten von

meisten praktischen Fälle reicht jedoch (4-1) aus [SACHS 1992]. D ist hier das Maximum einer Näherungsparabel durch die benachbarten Klassen.

$r = 0,99$ für a) und $r = 0,97$ für b) (jeweils $p < 0,001$). Linkssteile, positiv schiefe Kurven, die nach rechts flach auslaufen legen eine Verteilung der Intervall-Längen im Sinne einer logarithmischen Normalverteilung nahe. Eine stetige Zufallsvariable ($x > 0$) heißt logarithmisch normalverteilt, wenn $\ln x$ normalverteilt ist. Zur weiteren Prüfung, ob T_i in Abb. 4-7 a) logarithmisch normalverteilt ist, wurde ein Histogramm verwandt, das auf der Abzisse die logarithmierten Intervall-Längen und auf den Ordinaten die absolute sowie die kumulierte Häufigkeit aufweist (siehe Abb. 4-7 d)). Das Histogramm sieht einer Normalverteilung sehr ähnlich und auch der Schnelltest auf Nicht-Normalität (siehe 3.3.2) legt eine Normalverteilung in den klassierten, logarithmierten Intervall-Längen nahe. Der mittlere Bereich der Kurve der kumulierten Häufigkeit der Intervall-Längen in den Klassen zeigt eine geradlinige Tendenz (linearer Regressionskoeffizient $r = 0,94$, $p < 0,001$), so daß zumindest eine angenäherte logarithmische Normalverteilung vorliegt [SACHS 1992]. Insgesamt lagen 44 (53,7%) der unimodalen Messungen als logarithmische Normalverteilung vor, nachgewiesen durch den χ^2 -Anpassungstest (siehe 3.3.2) mit $p < 0,05$. Die nicht auf diese Weise verteilten 38 unimodalen Messungen (46,3%) waren zumeist sehr breit und flach. Deshalb ist auch ihre mittlere Standardabweichung s_T mit $183,83 \pm 20,28$ msec signifikant größer als die der logarithmisch normalverteilten Messungen mit $157,09 \pm 12,94$ msec ($p < 0,05$). Desweiteren waren die logarithmisch normalverteilten Messungen mit $\alpha_3 = 0,80 \pm 0,24$ schiefere als die übrigen unimodalen Messungen mit $\alpha_3 = 0,24 \pm 0,46$ ($p < 0,05$). Hinsichtlich ihrer Kurtosis und ihrer mittleren Intervall-Länge unterschieden die Stichproben sich nicht signifikant.

Abb. 4-7 b) weist im Gegensatz zu a) eine Besonderheit auf, weil sich links von D kaum Werte befinden. Linkssteile Verteilungen, die nur Werte oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts (in diesem Fall $\geq D$) aufweisen, heißen Pareto-Verteilungen. Da eine Pareto-Verteilung sich verhält wie eine logarithmische Normalverteilung, die bis D gestutzt wurde, wird sie als Spezialfall der logarithmischen Normalverteilung aufgefaßt [SACHS 1992]. Insgesamt waren 14 (17,1%) der unimodalen Messungen oder 46,7% der logarithmisch normalverteilten Messungen dieses Types. \bar{T} war bei diesen Messungen mit 815,20 msec größer als bei den anderen logarithmisch normalverteilten Messungen mit 701,93 msec ($p < 0,05$).

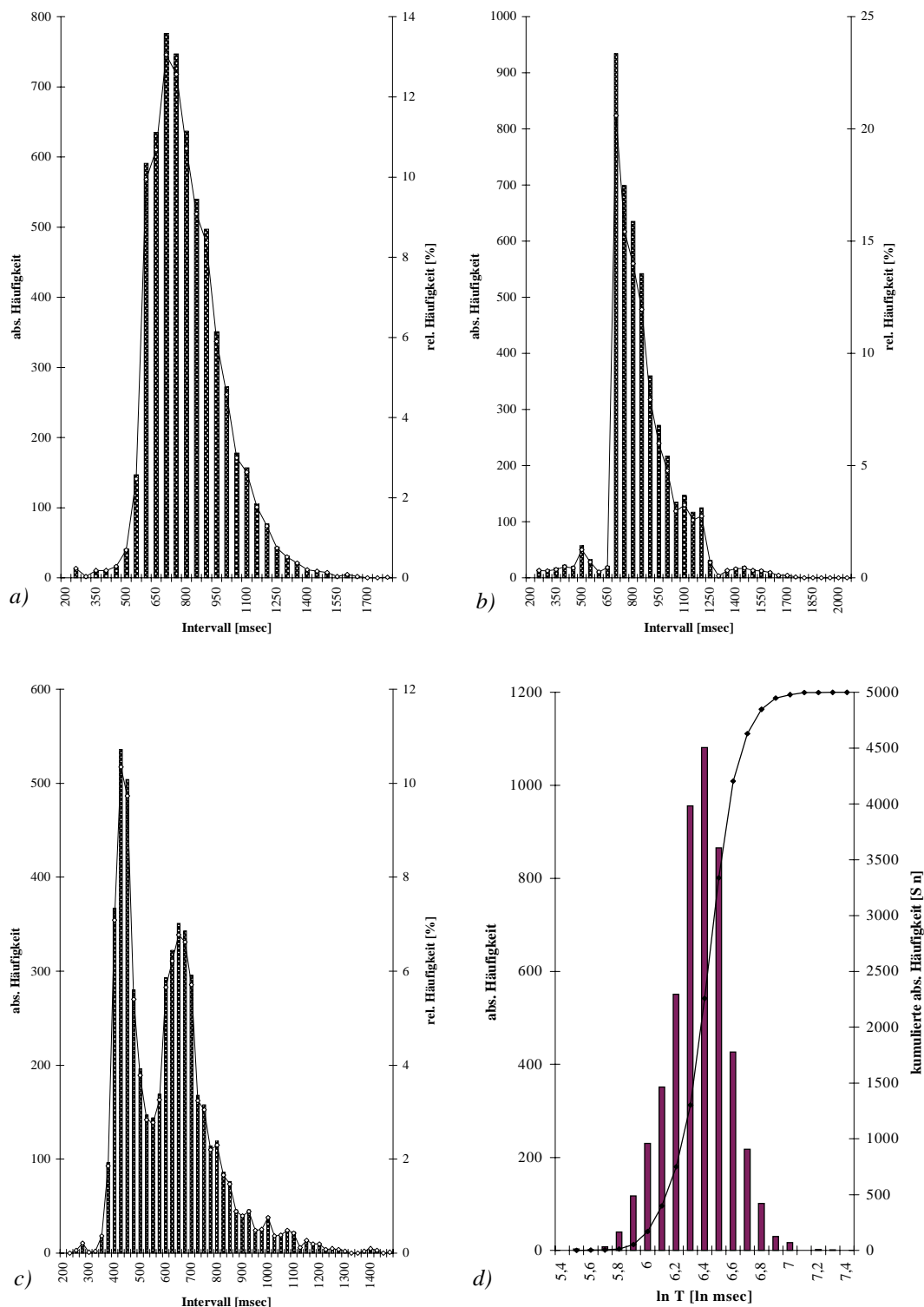


Abb. 4-7 a) W. K., männl., 3. Messung. b) B. S., weibl., 8. Messung. c) H. B., männl., 3. Messung. d) W. K., männl., 3. Messung: Aufgetragen sind die klassierten, logarithmierten Intervall-Längen gegen ihre jeweilige absolute und ihre kumulierte Häufigkeit.

Die Verteilung von Abb. 4-7 c) ist bimodal mit $D = 467,07$ und $D' = 689,19$ msec. Auch hier läuft die Anzahl der Intervall-Längen $> D'$ nach rechts flach aus und läßt sich durch eine Kurve gemäß (4-2) beschreiben ($r = 0,97$, $p < 0,001$).

In 4-8 a) ist eine Verteilung zu sehen mit mehr als zwei Häufigkeitsgipfeln. Von links nach rechts sind ihre Dichtemittel $D = 275,14$, $D' = 470,52$, $D'' = 666,64$, $D''' = 929,28$ und $D'''' = 1171,24$ msec. Der Modalwert liegt mit 1124 msec im Bereich von D'''' . Interessant ist hier die regelmäßige Abfolge der lokalen Dichtemittel, die sich auszeichnen durch ihre jeweils sehr ähnlichen Differenzen. Die Dichtemittel lassen sich auseinander entwickeln durch eine Gleichung der Form $D' = aD + b$ und können so als ganzzahlige Vielfache bezeichnet werden.

Abb. 4-8 b) zeigt eine Messung mit $D = 1260,00$ msec, die stark rechtssteil ist mit $\alpha_3 = -2,01$ und $\alpha_4 = 5,66$. Im Unterschied zu den in Abb. 4-7 betrachteten Histogrammen scheint es bei den zuletzt betrachteten einen Höchstwert der Intervall-Länge zu geben, der nicht überschritten wird, vom dem aus die Intervall-Längen zu kleineren streuen. Im Fall von 4-8 a) geschieht dies mit regelmäßigen Abstufungen, bei 4-8 b) hingegen findet sich ein kontinuierliches Spektrum. Kleinere Intervalle sind dabei jeweils seltener als längere. Insgesamt sind derartige Histogramme, die sich durch einen negativen Wert für α_3 auszeichnen, selten mit neun Messungen (6,8%), von denen vier ein kontinuierliches Spektrum wie in 4-8 b) aufwiesen.

Histogramme stellen eine integrative Veranschaulichung der Verteilung der Intervall-Längen in einer jeweiligen Messung dar, die jedoch keine Würdigung einer zeitlichen Entwicklung zuläßt. In Abb. 4-8 c) ist dargestellt, wie das Histogramm von Abb. 4-7 a) sich im zeitlichen Verlauf ändert. Zu diesem Zweck sind jeweils 1000 Intervalle Grundlage für jeweils ein Histogramm. Es wird deutlich, daß zum Anfang der Meßreihe eine bimodale Verteilung vorlag mit zwei Dichtmitteln bei $D = 618,8$ msec und $D' = 934,8$ msec. Die Abnahme der Häufigkeit von größeren Intervall-Längen ist durch (4-2) beschreibbar ($r = 0,90$). Die Intervalle von $n = 3000$ bis 4000 hingegen sind unimodal verteilt ($D = 770,5$ msec), wobei auch hier der Abfall nach links logarithmisch ist ($r = 0,96$). Nur in der Überlagerung ist das unimodale Bild von Abb. 4-7 a) zu finden. Die Histogramm-Muster sind also veränderlich in

der zeitlichen Entwicklung und somit problematische Parameter zur Beschreibung der Dynamik der Arrhythmie.

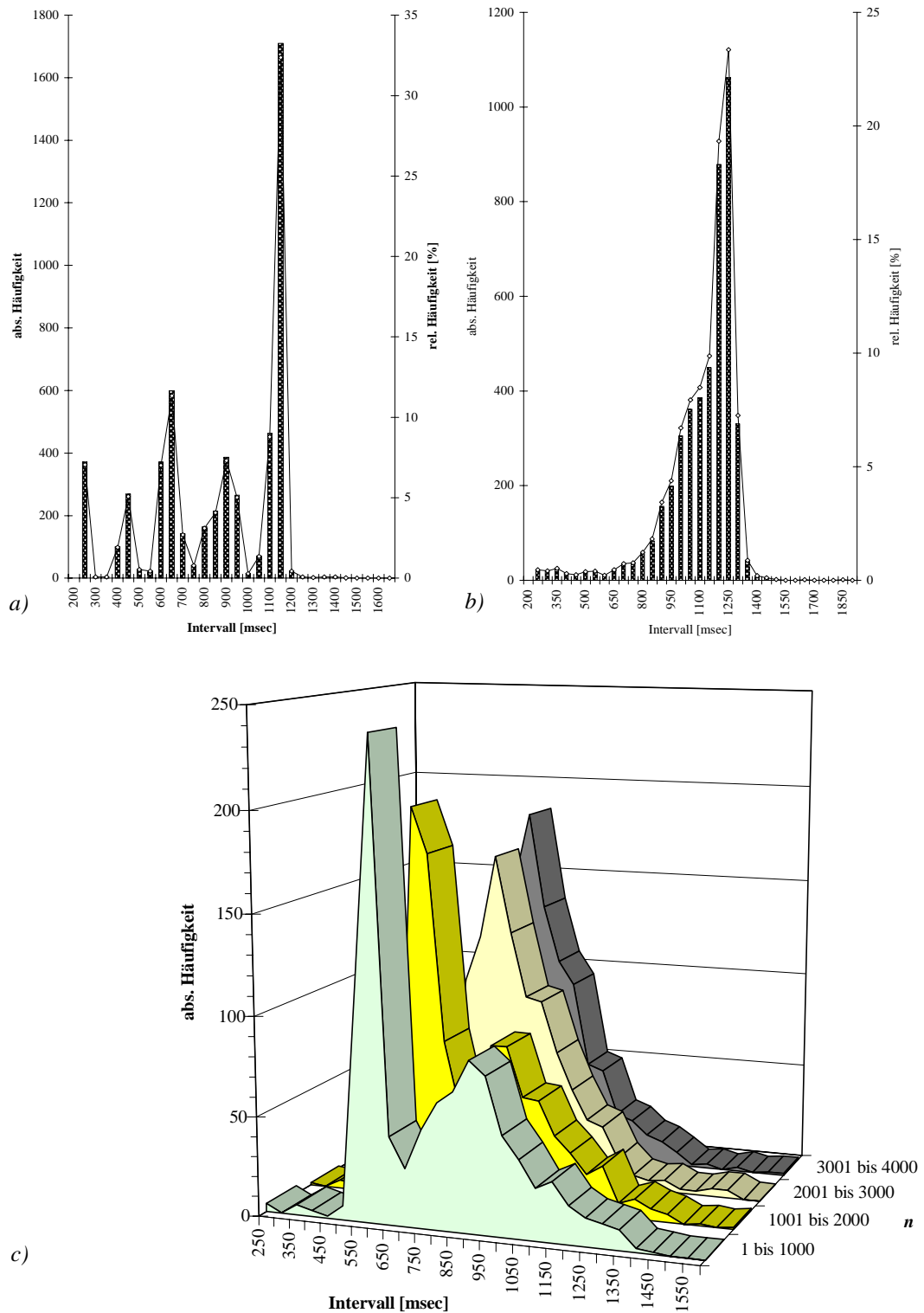


Abb. 4-8 a) W. S., männl., 1. Messung. b) C. W., weibl., 3. Messung. c) W. K., männl., 3. Messung: Dargestellt ist das Histogramm von Abb. 4-7 a) aufgeteilt auf vier Histogramme über verschiedene n , gruppiert jeweils in Tausenderschritten. Die anfänglich bimodale Verteilung wird später unimodal, wobei \bar{T}_{1000} größer wird. Erläuterungen siehe Text.

4.2 Nicht-lineare Eigenschaften der Intervall-Fluktuation

Es wurden für jede Messung Autokorrelations-Analysen erstellt zur Quantifizierung des Ausmaßes der Abhängigkeit eines Intervalls T_i mit dem jeweils j Intervallen später folgenden T_{i+j} .

Die erstellten POINCARÉ-Plots geben Auskunft über die Art der etwaigen Abhängigkeit eines jeweiligen RR-Intervalls von seinen Vorgänger. Für jede Messung wurde jeweils ein POINCARÉ-Plot mit einer Verzögerungskonstanten von $l = 1$ untersucht.

4.2.1 Autokorrelations-Analysen

Der erste Autokorrelationskoeffizient r_1 war bei elf Messungen (8,3%) nicht signifikant von Null verschieden auf dem $p < 0,05$ -Niveau. Hingegen war r_1 bei insgesamt 112 Messungen (84,8%) hoch signifikant ($p < 0,001$). Es wurden nur die signifikant von Null verschiedenen r_1 betrachtet.

r_1 war bei 68 Messungen (56,1% der signifikanten r_1) relativ klein in der Größenordnung von $-0,2 < r_1 < 0,2$. Bei nur bei sechs Messungen (4,9%) ist r_1 negativ. Bei elf Messungen (9,1%)

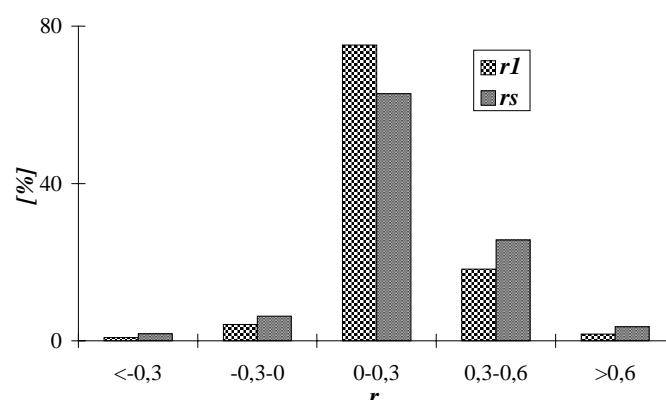


Abb. 4-9 Verteilung der Autokorrelationskoeffizienten angegeben als Prozent der zugrundegelegten Grundgesamtheit der signifikant von Null verschiedenen Autokorrelationskoeffizienten (für r_l : $n=121$; für r_s : $n=113$).

ist r_1 relativ groß mit $|r_1| > 0,4$. Einen Überblick über die Verteilung von r_1 über die signifikanten Messungen gibt Abb. 4-9.

In der Vermutung, daß ein etwaiger nicht-linearer Zusammenhang zwischen T_i und T_{i+1} besser Ausdruck finden könnte in der Bestimmung des ersten SPEARMANSchen Rangkorrelationskoeffizienten, wurde der dieser als r_s für alle Messungen bestimmt. Berücksichtigt wurden lediglich diejenigen 113 Messungen (85,6% aller Messungen), die hoch signifikant von Null verschiedene r_s ($p < 0,001$) aufwiesen.

r_s war bei 51 Messungen (45,1% der signifikanten r_s) klein mit $-0,2 < r_s < 0,2$. Bei acht Messungen (7,0%) ist r_s negativ. Bei 16 Messungen (14,2%) ist r_s relativ groß mit $|r_s| > 0,4$. Einen Überblick über die Verteilung der r_s bietet Abb. 4-9.

Um parametrische statistische Verfahren anwenden zu können, wurden r_1 und r_s durch eine FISHER-z-Transformation normalisiert (vergl. 3.3.3) [SACHS 1992]. Obwohl der Mittelwert aller hoch signifikanten $|z(r_1)|$ mit $0,240 \pm 0,03$ etwas kleiner ist als der Mittelwert aller hoch signifikanten $|z(r_s)|$ mit $0,255 \pm 0,03$, ist dieser Unterschied doch nicht signifikant ($p > 0,05$). Auch die Häufigkeit des Vorkommens einzelner Werte innerhalb der klassierten r_1 beziehungsweise r_s ergibt im $k \cdot 2$ -Felder- χ^2 -Test keinerlei signifikante Unterschiede, so daß der Schluß nicht erlaubt ist, daß der SPEARMANSche Rangkorrelationskoeffizient besser geeignet sei, etwaige Zusammenhänge zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervalle zu entdecken.

r_1 korrelierte in der SPEARMAN-Rangkorrelation signifikant ($r = 0,20$; $p < 0,05$) mit \bar{T} . Keine Korrelation bestand zwischen s_T und r_1 .

Höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) liessen sich mittels eines ANOVA-Vergleichs des $|z(r_1)|$ in den verschiedenen Histogramm-Formen finden. Unimodale Verteilungen weisen den geringsten Zusammenhang zwischen unmittelbar aufeinander folgenden RR-Intervallen auf mit einem $|z(r_1)|$ von durchschnittlich 0,196, gefolgt von bimodalen mit 0,248 und mehrmodalen Verteilungen mit 0,368. Ferner war r_1 bei schlafenden Patienten durchschnittlich kleiner (0,120) als bei wachenden (0,217; $p < 0,05$).

Mittelt man $|z(r_1)|$ über alle Messungen an einem jeweiligen untersuchten Patienten, so stellt man fest, daß $|z(r_1)|$ bei Patienten mit erlittener extrakorporaler Zirkulation durchschnittlich größer ist mit 0,265 als bei Patienten ohne OP mit 0,155 ($p < 0,05$). Patienten, an starker

Herzinsuffizienz leiden (NYHA IV), wiesen mit $|z(r_1)| = 0,141$ einen schwächeren Zusammenhang mit den folgenden RR-Intervall auf als Patienten mit nicht so starker Herzinsuffizienz mit $|z(r_1)| = 0,228$ ($p < 0,05$).

4.2.1.1 Autokorrelationsfunktionen

Trägt man das jeweilige r_j gegen j , dem jeweiligen Abstand der betrachteten RR-Intervalle, auf, ergibt sich die Autokorrelationsfunktion, deren Form Information enthält über die Dynamik der Inter-Intervallabhängigkeit der untersuchten Intervall-Abfolge. Die auf diese Weise erhaltenen Autokorrelations-Funktionen sind in ihrer Form außerordentlich variabel.

Abb. 4-10 zeigt Beispiele für einige Funktionen. In Abb. 4-10 a) ist eine typische Kurve dargestellt, in die zusätzlich gestrichelt die Grenzen des signifikanten Unterschieds von Null auf dem $p < 0,001$ -Niveau eingezeichnet sind. r_1 ist signifikant, woraufhin die folgenden Koeffizienten für $j \geq 2$ unter die Signifikanzgrenze sinken. Die Funktion kreuzt die Null-Linie bei $j = 4$. Der erste Nulldurchgang der Autokorrelationsfunktion wurde für alle Messungen zur Charakterisierung ihrer Form bestimmt. Insgesamt 26 Messungen (19,7%) haben auf diese Weise einen Nulldurchgang $N \leq 10$.

Abb. 4-10 b) zeigt eine Funktion, in der r_j für $j = 11$ erstmalig unter das Signifikanz-Niveau sinkt. Für die folgenden j erscheinen immer wieder einzelne oder Gruppen signifikant positiver r_j bis die Funktion die Null-Linie schneidet bei $j = 94$. Insgesamt 40 Messungen (30,3%) haben auf ähnliche Weise $10 < N \leq 100$. Beachte die unregelmäßige Oszillation der Funktion.

Abb. 4-10 c) zeigt eine Funktion, die erst bei großen j ihren signifikanten Unterschied von r_j zu Null für r_j verliert. Sie hat ihren Nulldurchgang bei $j = 594$. Insgesamt ist bei 66 Messungen (50%) $N \geq 100$.

Besonderheiten stellen Autokorrelationsfunktionen wie in Abb. 4-10 d) gezeigt dar. Da r_1 hier signifikant und negativ ist, haben diese Funktionen einen Nulldurchgang bei $j = 1$. Die dargestellte Funktion führt eine gedämpfte Oszillation um die Null-Linie aus, um bei $j > 50$ ihre Signifikanz zu verlieren. Insgesamt sechs Messungen (4,5%) weisen solche Autokorrelationsfunktionen auf.

Es ließ sich ein hochsignifikanter Einfluß eines etwaig vorhandenen Trends auf den absoluten Betrag von r_1 feststellen ($p < 0,01$). Messungen, in denen ein signifikanter Trend festzustellen war, wiesen einen durchschnittlich höheren Zusammenhang mit dem ersten folgenden Intervall auf (0,21) als solche, in denen scheinbar stationäre Daten vorlagen (0,14). Auch ist N für Messung mit Trend höchstsignifikant größer (288,1) als bei Messungen ohne Trend (56,2; $p < 0,001$).

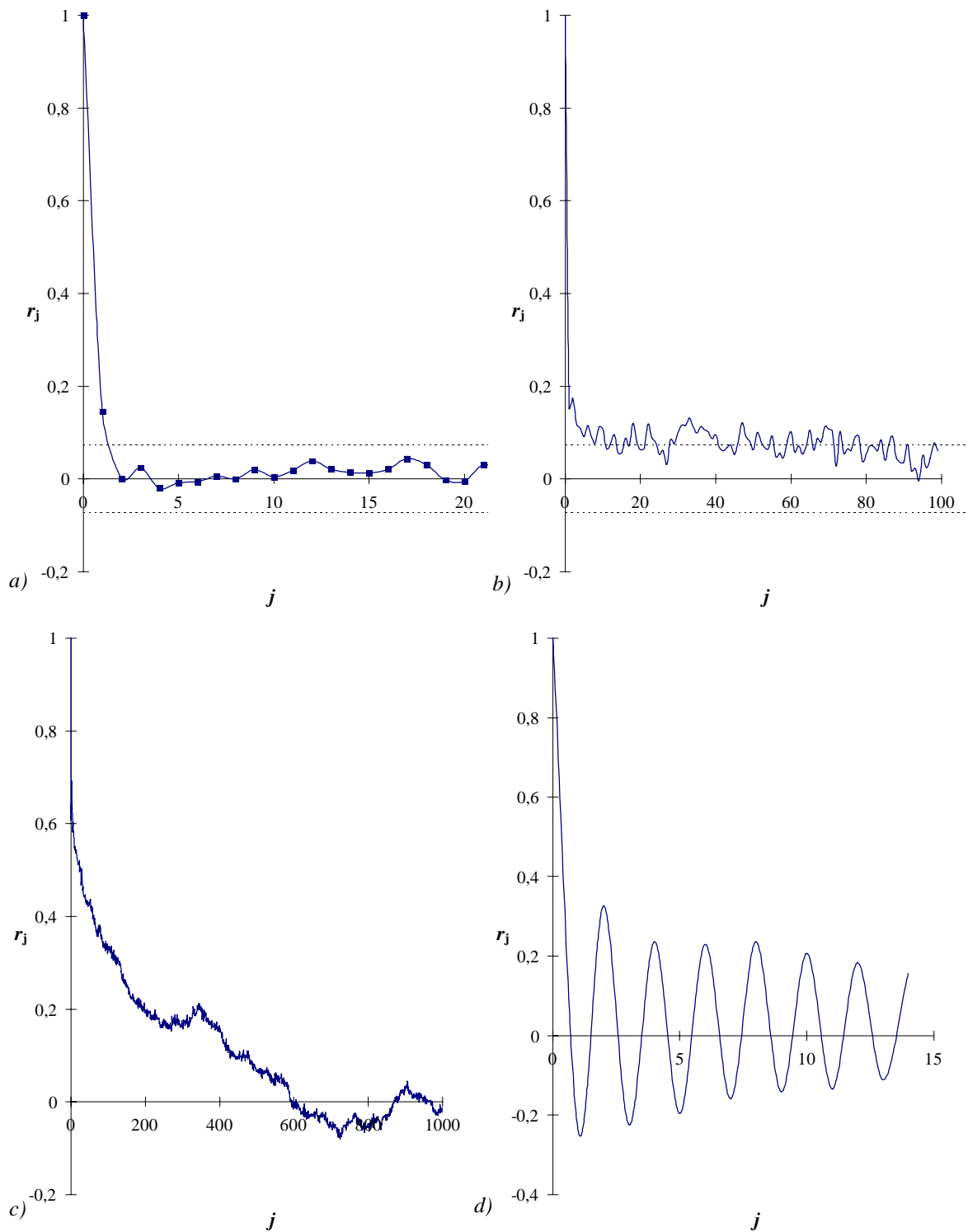


Abb. 4-10 Serieller Autokorrelationskoeffizient. a) H. B., männl., 1. Messung. Gestrichelt eingezeichnet ist das Signifikanzniveau zu $p < 0,001$ b) F. J., männl., 4. Messung. c) W. S., männl., 2. Messung. d) W. K., männl., 4. Messung.

4.2.2 Typisierung der POINCARÉ-Plots

Die POINCARÉ-Plots wurden hinsichtlich ihrer Erscheinung charakterisiert, wobei fünf verschiedene reproduzierbare Erscheinungsformen bestimmt wurden. Diese wurden in einer willkürlichen Reihenfolge mit lateinischen Großbuchstaben unterschieden. Einen Überblick über die verwendete Klassierung bietet Tab. 4-1.

Typ A „Haufen“ zeichnet sich aus durch eine rundliche Punktwolke, deren Mittelpunkt typischerweise auf der Identitätslinie im Schnittpunkt von \bar{T} liegt. Ihre Begrenzungen sind zu allen Seiten hin unregelmäßig und verlieren sich zu den Extremwerten.

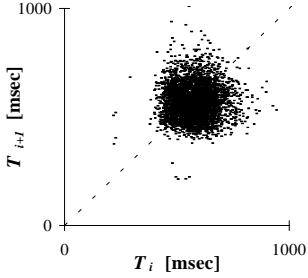
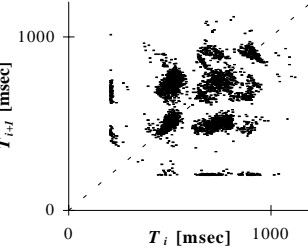
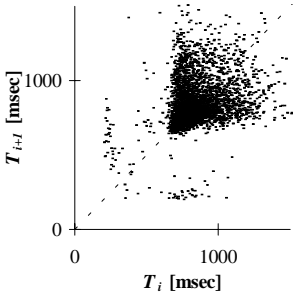
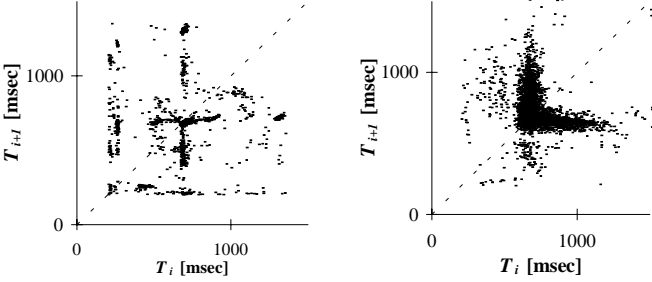
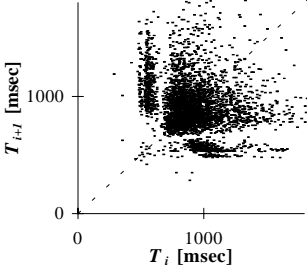
Typ B „Punkte“ ist gekennzeichnet durch mehrere voneinander getrennte Punktwolken. Diese sind zumeist symmetrisch um die Identitätslinie verteilt. Es gibt meist mehrere getrennte Rekurrenzpunkte.

Typ C „Winkel“ ist eine zusammenhängende Punktwolke, bei der zumindest zwei Kanten recht scharf als Geraden verlaufen. Diese schneiden sich auf der Identitätslinie. Die dem Scheitel abgewandten Anteile der Punktwolke sind unregelmäßig und verlieren sich zu den Extremwerten. \bar{T} schneidet die Identitätslinie typischerweise in der Nähe des Scheitels des Winkels.

Typ D „Formen“ zeichnet sich aus durch eine Vielfalt der Formen in den Punktwolken. Es finden sich ein oder mehrere zusammenhängende Gebilde, die eher linear sind und „kreuz“- oder „winkel“-artige Figuren bilden. Im Unterschied zum Typ C sind die „winkel“-artige Figuren nicht zwischen den Schenkel ausgefüllt. Typischerweise wird die Identitätslinie nur einmal gekreuzt.

Typ E „Haufen und Winkel“ ist eine zusammenhängende Punktwolke des Typs A oder C, die eingerahmt wird durch abgesetzte lineare Punktwolken, die sich jedoch zumeist nicht in der Identitätslinie treffen. Dieser Typ E wurde von den bisher genannten abgegrenzt trotz seiner Ähnlichkeit zu den genannten Typen, weil vermutet wurde, daß die linearen Anteile der Punktwolke nicht durch eine auf Vorhof- oder AV-Knoten-Ebene stattfindenden Dynamik begründbar sind.

POINCARÉ-Plots, die sich nicht den genannten Formkriterien unterwerfen liessen, wurden mit „F“ als „nicht bewertbar“ eingestuft.

Typ	Bezeichnung	Beispiel
A	„Haufen“ rundliche Punktwolke	
B	„Punkte“ Mehrere, unverbundene Punktwolken	
C	„Winkel“	
D	„Formen“ Kreuz oder unausgefüllter Winkel	
E	„Haufen und Winkel“ Zusammenhängende Punktwolke und abgesetzter Winkel	
F	nicht bewertbar	

Tab. 4-3 Typenbeschreibung und Beispiele für die Typenzuordnung. Erläuterungen siehe Text.

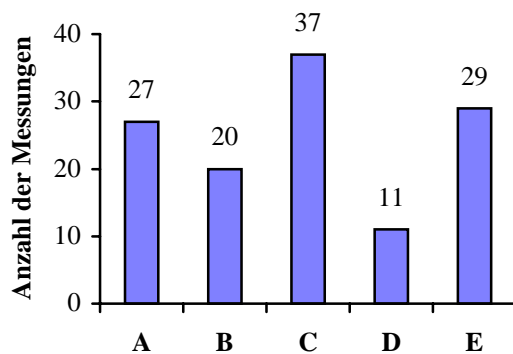


Abb. 4-11 Verteilung der Messungen auf die verschiedenen Typen.

Die 132 Messungen verteilen sich gemäß Abb. 4-11 auf die einzelnen Typen. Acht POINCARÉ-Plots waren nicht verwertbar wegen einer hohen Signalkontamination, die zu einer ausgeprägtem zufälligen Streuung der Punkte führte.

4.2.2.1 Interrater-Übereinstimmung der Typisierung

Es wurde überprüft, ob die nach Erscheinungsformen gruppierten Plots auch von anderen Untersuchern reproduzierbar ähnlich eingeordnet wurden.

Dabei wurden absolute Übereinstimmungen von durchschnittlich 76,5% erzielt. Im $k \cdot 2$ -Felder- χ^2 -Test waren die Abweichungen der Einteilungen unterschiedlicher Tester in keinem Fall signifikant auf dem $p < 0,1$ -Niveau.

Die größten Übereinstimmungen (89,4%) waren bei der Einschätzung des Typ A zu finden gefolgt von Typ E (85,3%). Schwierigkeiten machte die Erkennung des Typ D (48,6%) und der nicht zu bewertenden Messungen Typ F (56,6%). Typ B und Typ C wurden mit 78,5% und 74,8% übereinstimmend erkannt. Gruppiert man die Bewertungen von Typ A und Typ C so findet man, daß die Abweichungen in der Bewertung hauptsächlich begründet sind durch die nicht eindeutige Unterscheidung dieser Gruppen. Es wurden hier 92,2% übereinstimmend diesen beiden Gruppen zugeordnet.

4.2.3 Typeneinteilung in unterschiedlichen Stichproben

Obwohl sich innerhalb der Messungen an einem Patienten unterschiedliche Typen der POINCARÉ-Plots ergaben, wurde den Patienten jeweils ein vorwiegender Typ zugeordnet. Es liessen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Typen finden, die sich

durch Grunderkrankung, Medikation, durch chronisches oder neu aufgetretenes Vorhofflimmern, durch das Geschlecht der Patienten oder durch eine stattgehabte Operation begründen liessen.

Ferner ließ sich im $k \cdot 2$ -Felder- χ^2 -Test nicht nachweisen, daß das Vorhandensein von Trends Einflüsse hat auf die Zuordnung von Typen. Bei ein und derselben Meßreihe wurde häufig ein hinsichtlich seines Aspekts unveränderter POINCARÉ-Plot festgestellt, obwohl in einer der Messungen ein höchstsignifikanter Trend festzustellen war und die andere scheinbar stationär war.

4.2.4 Verschiedene Typen der POINCARÉ-Plots in einer Meßreihe

Häufig ließ sich beobachten, daß in einer Meßreihe Übergänge stattfanden zwischen einem Typen zu einem oder mehreren anderen. Zehn Meßreihen der sechzehn (62,5%) wiesen diese Art der Veränderung auf. Bei vier Meßreihen waren Übergänge von einem Grundtyp (Typ A oder Typ C) zu Typ E festzustellen. In diesen Fällen wurde zumeist der ursprünglich bestehende Typ beibehalten und der abgesetzte Winkel des Typ E kam zusätzlich dazu. Weiterhin änderte sich das Dichtemittel D der Vormessungen nicht wesentlich, sondern im Histogramm trat lediglich ein zusätzlicher Gipfel bei kürzeren Intervall-Längen auf. Bei den übrigen sechs Meßreihen fand ein Übergang von Typ A zu Typ C, von Typ B zu Typ D und von Typ C zu Typ B oder Typ D (je zweimal) statt. Es gab bei den Übergängen keine signifikante Änderung der Lagemaße wie \bar{T} oder s_T .

Bei zwei Patienten fand während der Meßreihe ein kardial bedeutsames Ereignis statt, nämlich ein Aortenklappen-Ersatz als Re-OP nach der 9. Messung von W. S. beziehungsweise eine Episode des Kammerflimmerns, die eine mehrmalige Defibrillation notwendig machten nach der 3. Messung von F. J. Es zeigte sich, daß ein solches Ereignis jeweils eine Änderung der Dynamik zufolge hatte. Bei W. S., herrschte zunächst ein Typ B oder Typ D, nach der Operation dann ein Typ A. Bei F. J. herrschte anfangs ein Typ E vor, dann nach dem Ereignis fand sich zunächst ein Typ D, der später in einen Typ A wechselte, teilweise mit abgesetzten Winkel (Typ E).

Zuweilen trat ein Übergang zwischen den verschiedenen Typen auch während einer jeweiligen Messung auf. Diese Fälle seien hier exemplarisch vorgestellt, da es hier möglich war, den Mechanismus des Übergangs von einem Typ zum anderen zu beobachten. Zumeist konnte hier eine plötzliche Veränderung der Lagemaße beobachtet werden. In Abb. 4-12 ist die 9. Messung von R. M., männl.; dargestellt. Im gleitenden Mittel zeigt sich, daß die zwischenzeitlich ($n = 700$ bis 1800) recht kurzen Intervall-Längen mit einem Typ C assoziiert sind, während die nachfolgende Verlangsamung der Herzfrequenz einem Typ A im POINCARÉ-Plot entspricht. In der gesamten Messung ist diese Dynamik schwer zu erkennen, weil sich durch den integrierenden Charakter der POINCARÉ-Plots die entsprechenden Bereiche überlagern. Wie schon die Inspektion des gleitenden Mittelwertes zeigt (siehe Abb. 4-12 c), ändern sich zwischen den jeweils betrachteten Bereichen die mittleren Intervall-Längen

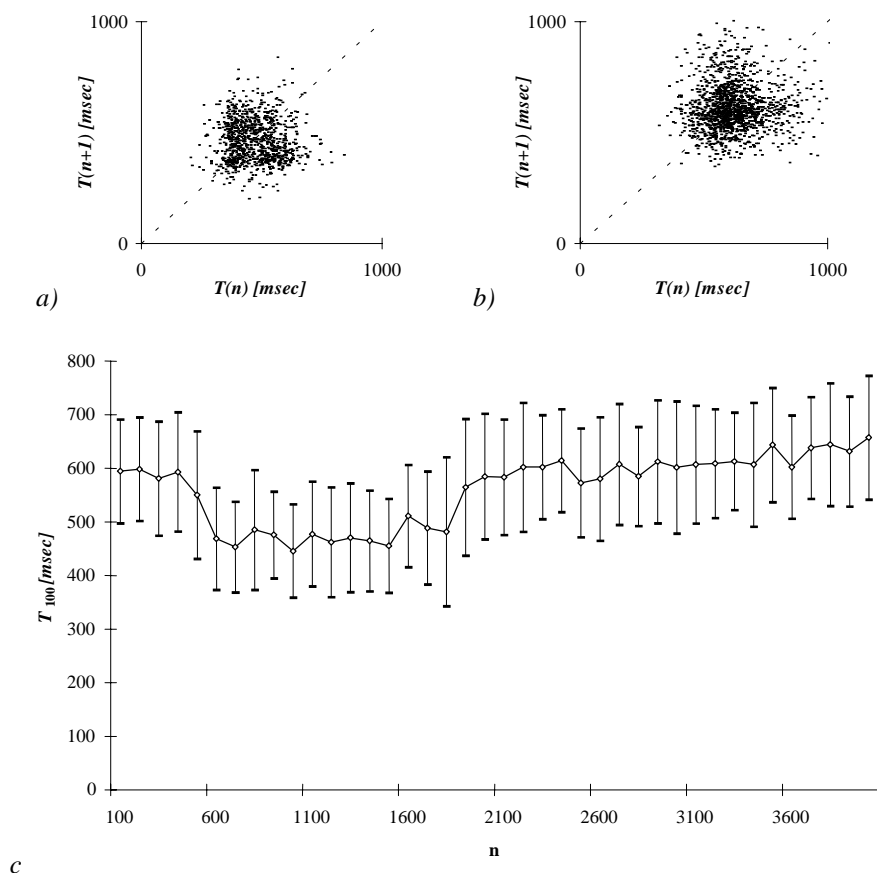


Abb. 4-12 R. M., männl., 9. Messung. a) POINCARÉ-Plot. Intervalle zwischen $n = 800$ bis 1500 . b) POINCARÉ-Plot. Intervalle zwischen $n = 2500$ bis 3500 . c) Gleitender Mittelwert der gleichen Messung. Erläuterungen siehe Text.

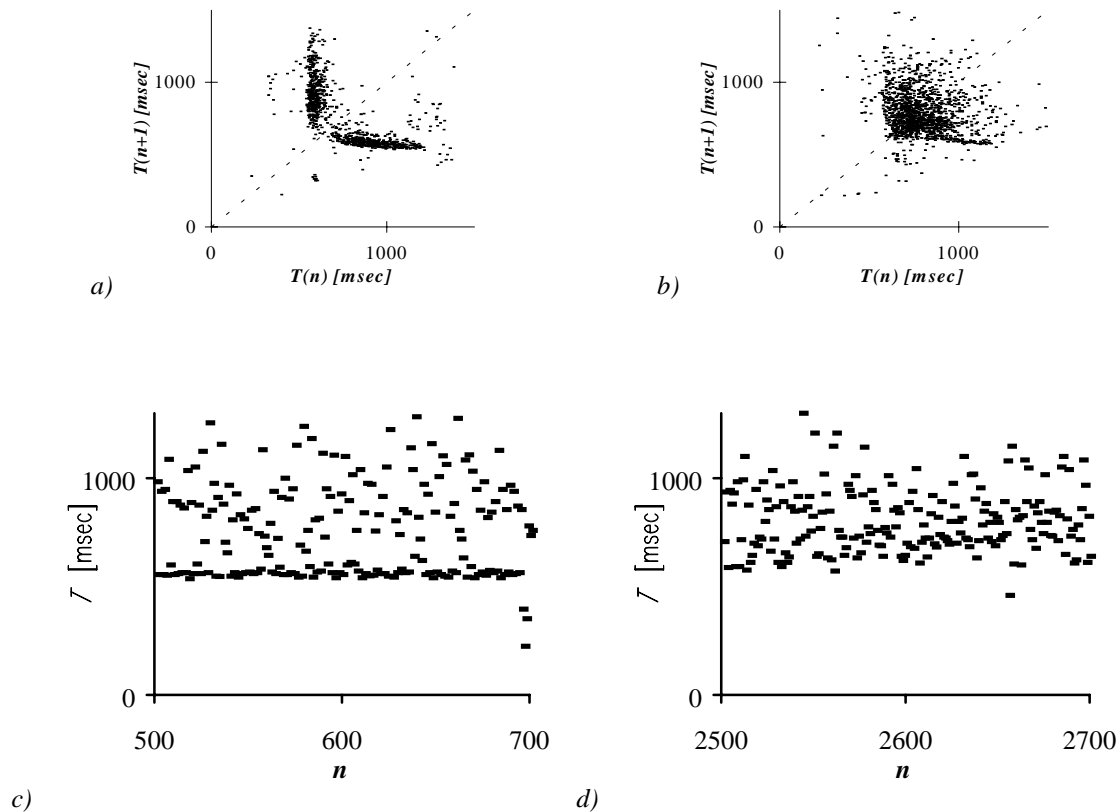


Abb. 4-13 W. K., männl., 3. Messung. *a)* Intervalle von 100 bis 1500. *b)* Intervalle von 2500 bis 3500. *c)* und *d)* Ausschnitte aus den xT -Plots der entsprechenden Intervall-Bereiche. Erläuterungen siehe Text.

erheblich. Während in den Intervallen $n = 500$ bis 1500 $\bar{T} = 465,34$ ist \bar{T} zwischen $n = 2500$ bis 3500 gleich 606,26 msec.

Eindeutiger werden die Übergänge, wenn wie in Abb. 4-13 die unmißverständlich als verschieden zu erkennenden Typen E und C wechseln. Im xT -Plot zeigt sich, daß in den Intervallen $n = 100$ bis 1500 ein kurzes Intervall bei $D = 550,4$ msec (siehe Abb. 4-13 *c)*) regelmäßig abwechselt mit längeren Intervallen unterschiedlicher Länge. In den Intervallen von $n = 2500$ bis 3500 ist die Verteilung der Intervall-Längen unimodal und streut zu längeren Intervallen (Abb. 4-13 *b)* und *d)*). Der Mittelwert der entsprechenden T_i läßt diese Dynamik nicht erkennen und bleibt fast unverändert.

4.2.5 Statistische Unterschiede innerhalb der Typen der POINCARÉ-Plots

Die typisierten POINCARÉ-Plots wurden untersucht auf signifikante Unterschiede der statistischen Kenngrößen zwischen den einzelnen Typen. Da Typ E im $k \cdot 2$ -Felder- χ^2 -Test höchstsignifikant ($p < 0,001$) mit dem Auftreten von breiten irregulären QRS-Komplexen während der Messung assoziiert war, die die statistischen Eigenschaften der Messung verändern könnten, wurde er aus dem statistischen Vergleich ausgeschlossen. \bar{T} und s_T sowie die Dispersionsdaten der Messungen waren normal verteilt und wurden deshalb mittels einfaktorieller Varianzanalyse-Test verglichen.

Es bestanden signifikante Unterschiede in \bar{T} zwischen den einzelnen Typen ($p < 0,05$). Die größten durchschnittlichen Intervalle waren bei Vorliegen eines Typ C zu finden (768,98 msec), die kleinsten bei Typ A mit durchschnittlich 660,66 msec (siehe Abb. 4-14).

Die Variabilität gemessen als s_T wies höchstsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den Typen auf. s_T wies in der Kovarianz-Analyse einen starken Zusammenhang mit dem jeweiligen \bar{T} der Messungen auf, so daß im folgenden die mit \bar{T} als Korrekturfaktor berichtigten Werte dargestellt werden. Auf diesen Zusammenhang wies ja auch bereits die zumeist signifikante Korrelation von \bar{T} mit s_T hin (vergleiche 4.1.1, Seite 45).

Der LSD-Test zeigt, daß Typ A und Typ C sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer jeweils relativ kleinen Variabilität ausgedrückt durch s_T von 162,44 bzw. 154,84 msec unterscheiden ($p > 0,05$), beide Typen jedoch jeweils eine signifikant kleinere s_T aufwiesen als Typ D mit 201,87 und Typ B, der mit durchschnittlich 231,51 msec die Variabilität aufwies. Beide letztgenannte Typen sowie Typ A und Typ C zusammen können hinsichtlich s_T als drei separate Gruppen aufgefaßt werden.

ΔT war als nicht normalverteilte Größe im KRUSKAL-WALLIS-Test höchstsignifikant unterschiedlich über die Typen verteilt ($p < 0,001$). Die 205,3 msec des Typ D waren signifikant größer als die 193,4 des Typ B. Noch kleiner waren dann Typ C und Typ A mit 150,5 beziehungsweise 145,5 msec. Bis auf den Tausch in der Reihenfolge von Typ A und Typ C stimmt diese Verteilung mit den Verhältnissen bei s_T überein. Die gleiche Verteilung trat dann noch einmal bei $s_{\Delta T}$ auf.

$|z(r_1)|$ war ebenfalls über die Typen im ANOVA-Test unterschiedlich verteilt ($p < 0,05$). Der Zusammenhang zwischen T_i und T_{i+1} war am geringsten im Typ D mit durchschnittlich $0,08 \pm 0,14$ und am größten im Typ B ($0,29 \pm 0,11$). Beide Korrelationsmaße streuen erheblich mehr als das durchschnittliche $|z(r_1)|$ für Typ A und Typ C, das bei $0,16 \pm 0,03$ und $0,20 \pm 0,05$ liegt.

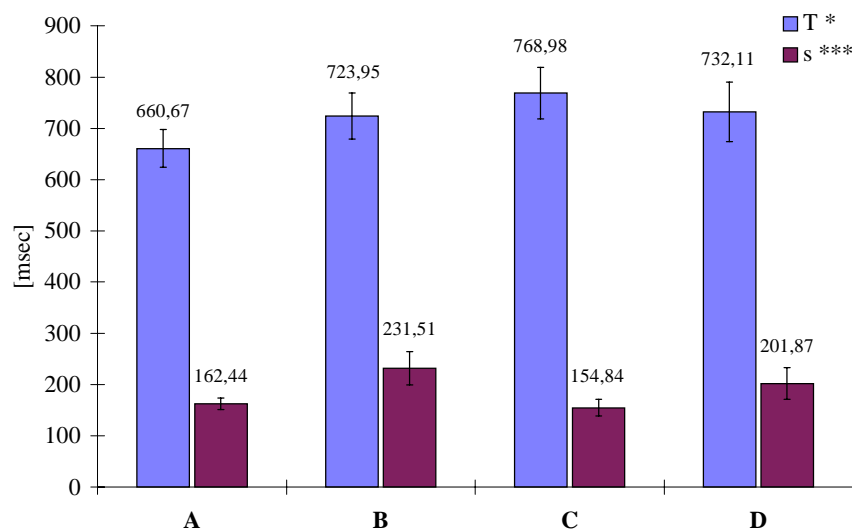


Abb. 4-14 Darstellung der unterschiedlichen Größen für \bar{T} und s_T für unterschiedliche Typen.⁵ Angegeben ist ferner jeweils das Konfidenzintervall zu $p < 0,05$.

⁵ Im folgenden bedeuten:

- * signifikanter Unterschied ($p < 0,05$)
- ** hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$)
- *** höchstsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$)

4.2.5.1 Dispersionsdaten

Auch die Dispersionsdaten waren normalverteilt und wiesen in der Kovarianz-Analyse die Notwendigkeit der Korrektur mit \bar{T} aus. Das Quantil, bei dem die Dispersion maximal wurde, unterschied sich zwischen den Typen nicht signifikant und betrug durchschnittlich 0,51, womit es also in der Nähe des Medians lag. Die maximale Dispersion unterschied sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse höchstsignifikant zwischen den Typen ($p < 0,001$). Der LSD-Test zeigt, daß Typ A und Typ C sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer jeweils relativ kleinen maximalen Dispersion von 462,21 bzw. 455,78 msec unterscheiden, beide Typen jedoch jeweils eine signifikant kleinere Dispersion aufwiesen als Typ D mit 635,57 und Typ B, der mit durchschnittlich 796,61 msec die größte maximale Dispersion aufwies. Beide letztgenannte Typen sowie Typ A und Typ C zusammen können hinsichtlich ihrer Dispersion als drei separate Gruppen aufgefaßt werden. Es fällt auf, daß dieses Ergebnis mit der Verteilung der s_T übereinstimmt (Abb. 4-15 a)).

Diese Verteilung wiederholt sich, wenn man die Verteilung der T_{i+1} -Dispersion beim 0,1- und beim 0,5-Quantil der T_i betrachtet, die einen hochsignifikanten beziehungsweise signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Typen aufweist. Diese Daten sind in Abb. 4-15 b) ebenfalls mit \bar{T} als Korrekturfaktor berichtigt dargestellt. Auch hier weisen Typ A und Typ C die kleinsten Dispersionswerte auf und Typ B die größte. Die T_{i+1} -Dispersion unterscheidet sich nicht mehr signifikant zwischen den Typen beim 0,9-Quantil der T_i . Auffällig ist weiterhin, daß die Dispersionswerte des Typ B und Typ D wesentlich weiter streuen, als die der Typ A und Typ C.

Die Dispersionsdaten weisen ferner eine signifikante Abhängigkeit von NYHA-Stadium auf (siehe Abb. 4-16). Die T_{i+1} -Dispersionsdaten des 0,1-Quantils und des 0,5-Quantils zeigen eine signifikante Abnahme der Dispersion bei zunehmender Herzfrequenz ($p < 0,05$ und $p < 0,01$). Die Dispersion des 0,9-Quantils zeigt ebenfalls eine Abnahme, die aber nicht signifikant ist. Die maximale Dispersion zeigt ebenfalls höchstsignifikante Unterschiede über die zunehmenden Stadien der Herzinsuffizienz ($p < 0,001$). Allerdings ist hier die Streuung im NYHA-Stadium III durchschnittlich am kleinsten, um bei NYHA IV wieder größer zu werden.

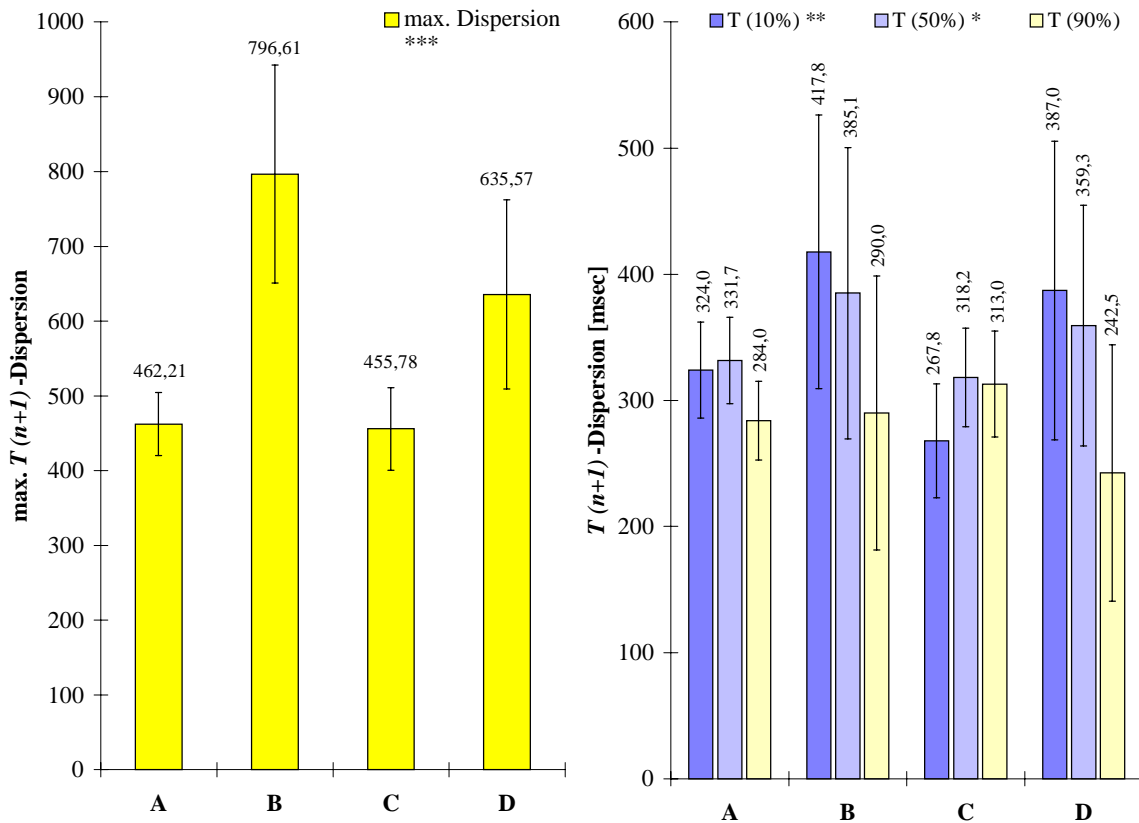


Abb. 4-15 Verteilung der Dispersionsdaten zwischen den Typen. Angegeben ist das Konfidenzintervall des Mittelwerts. a) maximale T_{i+1} -Dispersion. b) Dispersion der T_{i+1} in den 0,1-, 0,5- und 0,9-Quantile der T_i .

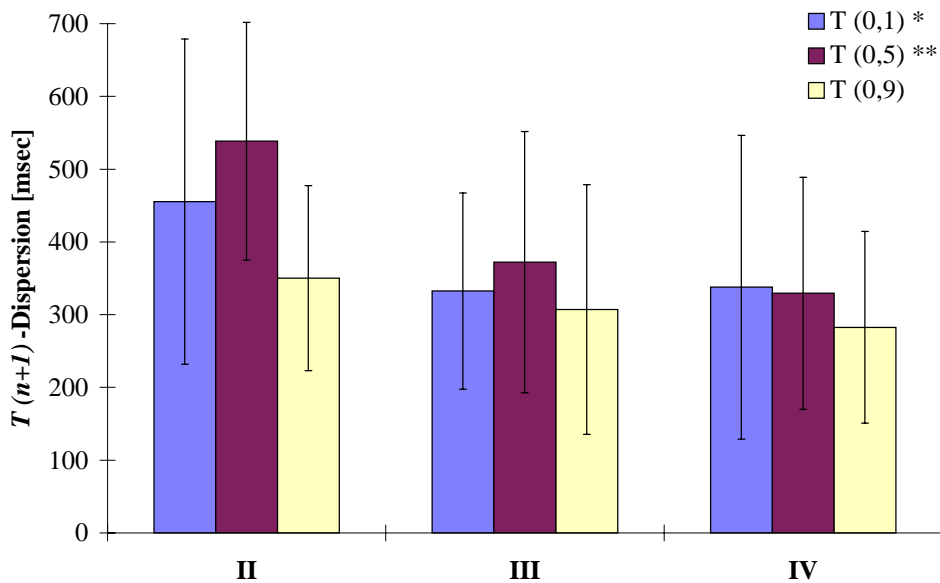


Abb. 4-16 Dispersionsdaten in Abhängigkeit vom jeweiligen NYHA-Stadium.

4.2.6 Differenzen-Plots

Die Anzahl der Punkte in jedem Quadranten angegeben als Fraktion der Gesamtzahl der berücksichtigten Punkte war nicht normal verteilt und ließ sich nicht durch Transformation in eine Normalverteilung überführen. Zum statistischen Vergleich fand deshalb der KRUSKAL-WALLIS-Test Anwendung. Ein Beispiel dieser Plots zeigt Abb. 4-17.

Die Anzahl der Punkte in den einzelnen Quadranten der Differenzen-Plots zeigen, daß erhebliche Unterschiede zwischen den Typen hauptsächlich in den niedrigfrequenten Intervall-Länge-Fluktuationen vorhanden sind (siehe Abb. 4-18). Die Anzahl der Punkte unterscheidet sich in den Quadranten *II* (kürzeres Intervall folgt auf längeres) und *IV* (längeres Intervall folgt auf kürzeres) nicht signifikant für alle Typen, jedoch fällt auf, daß hochfrequente Änderungen der Intervall-Länge bei Typ B und bei Typ D zusammengenommen häufiger auftreten, als bei den anderen beiden Typen ($p < 0,05$). Signifikante Unterschiede über alle Typen finden sich in den Quadranten *I* (zwei länger werdende Intervalle) ($p < 0,001$) sowie in Quadrant *III* (zwei kürzer werdende Intervalle) ($p < 0,01$). Am häufigsten fanden sich zwei sukzessive längere Intervalle (Quadrant *I*) beim Vorliegen eines Typ A. Am seltensten trat dies beim Typ D auf. Umgekehrt war das Vorliegen zweier aufeinander folgenden kürzeren Intervall-Längen (Quadrant *III*) verteilt. Dies trat am häufigsten beim Typ D auf, am seltensten beim Typ A.

Die in der sonstigen Statistik ähnlichen Typen A und C unterscheiden sich höchstsignifikant ($p < 0,001$) durch die unterschiedliche Anzahl der Punkte in den Quadranten *I* und *III*. Auffällig ist ferner die starke Streuung in der Besetzung der Quadranten besonders bei Vorliegen eines Typ D. Typ A und Typ C zeichnen sich hingegen durch eine besonders geringe Streuung in der Besetzung der Quadranten aus.

Das Verhältnis von hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz zu niedrigfrequenten gemessen als $\frac{II + IV}{I + III}$ unterschied sich nicht signifikant über die verschiedenen Typen. Gleichwohl wiesen Typ B und Typ D zusammen signifikant mehr niedrigfrequente Intervall-Längen-Fluktuationen auf als Typ A und Typ C.

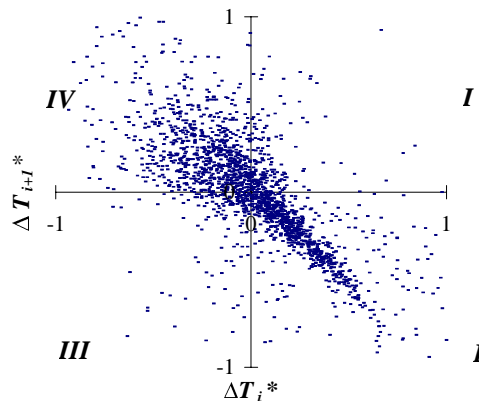


Abb. 4-17 Beispiel eines Differenzen-Plots. (W. K., männl. 4. Messung). Die Anzahl der Punkte in den einzelnen Quadranten wird in Beziehung zu der Gesamtzahl der Meßpunkte gesetzt.

Die Trends der Intervall-Längen-Fluktuation definiert als $\frac{I + IV}{II + III}$ unterschieden sich höchstsignifikant ($p < 0,001$) über die verschiedenen Typen. Während Typ A eine annähernde Gleichverteilung der Punkte in beiden Hälften der Differenzen-Plots aufwies, zeigen Typ B bis Typ D eine zunehmende Tendenz zu relativ schneller Intervall-Verlängerung mit konsekutiven langsameren Verkürzen der Intervall-Längen über mehrere Herzschläge. Die Konfidenzbereiche für $p < 0,00001$ der Typen A und C überlappen nicht, so daß dieser Quotient auch als zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal der sonst im Erscheinungsbild als einzelne zusammenhängende Punktwolke recht ähnlichen Typen dienen kann.

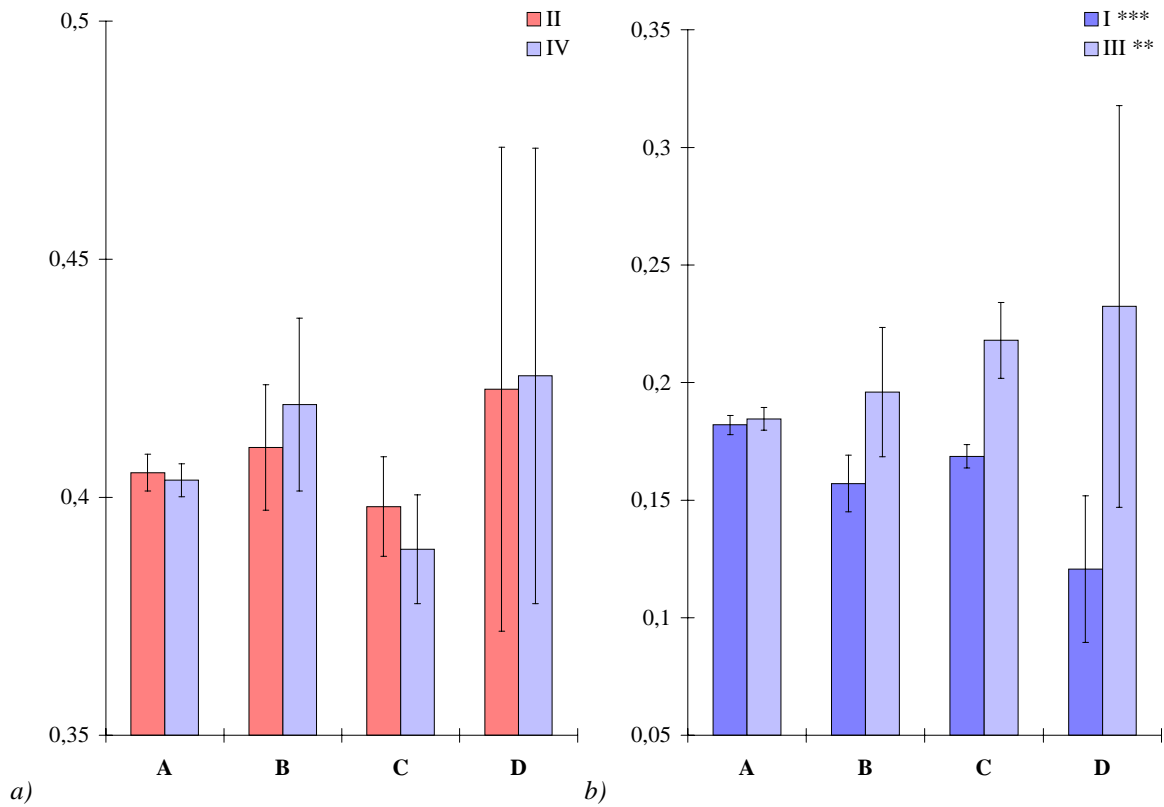


Abb. 4-18 Anzahl der Punkte in den einzelnen Quadranten der Differenzen-Plots jeweils angegeben als Fraktion der insgesamt berücksichtigten Punkte und nach Typen aufgeschlüsselt a) Hochfrequente Intervall-Änderungen. Anzahl, der Punkte in den Quadranten II und IV. b) Niedrigfrequente Intervall-Änderungen. Anzahl der Punkte in den Quadranten I und III. Das Verhältnis der Anzahl der Punkte in I und III nimmt von Typ A bis Typ D zugunsten zweier sukzessiven Verkürzungen der Intervall-Länge (III) zu.

5 Diskussion

5.1 Methodische Betrachtungen

5.1.1 Meßsystem und Meßfehler

Die Meßdaten wurden bereits bei ihrer Aufzeichnung vereinfacht, dergestalt, daß nicht der gesamte Spannungsverlauf aufgezeichnet wurde, sondern daß *Software*-seitig bereits nur die Intervall-Längen aufgezeichnet wurden. Eine Kontrolle der morphologische Kriterien des Spannungsverlaufs ist deshalb nach erfolgter Messung unmöglich. Dies verunmöglicht die Zuordnung bestimmter Ereignisse zu definierten Anteilen des POINCARÉ-Plots. Es ist deshalb notwendig gewesen anzunehmen, daß alle Meßsignale, die Ausdruck in Punkten in den POINCARÉ-Plots finden, Ventrikelaktionen zuzuordnen sind und hier wiederum, daß alle Herzaktionen im jeweiligen Meßzeitraum bei fortbestehenden Vorhofflimmern aufgezeichnet worden sind.

Ein hieraus möglicherweise erwachsener systematischer Fehler beispielsweise betrifft die Wahl der Meßschwelle. Obgleich große Sorgfalt verwendet wurde, das EKG-Signal hinsichtlich der Höhe der QRS-Zacke zu optimieren und gleichzeitig die T-Welle klein zu halten, ist es denkbar, daß eine besonders hohe T-Welle die Meßschwelle kreuzt und so die Zeitmessung beeinflußt, insbesondere wenn sich die morphologischen Eigenschaften der QRS-Komplexe während der Messung ändern. Ein solcher Fehler würde bewirken, daß statt einem RR-Intervall ein RT- und nachfolgend ein TR-Intervall gemessen würde. Da das RT-Intervall empirisch ungefähr als

$$RT_i \approx 390\sqrt{T_{i-1}} - 100 \quad [\text{msec}] \quad (5-1)$$

[modifiziert nach BÖRGER 1987]

festgestellt wurde [BÖRGER 1987], würde ein RT-Intervall erstmalig bei $T_{i-1} \geq 550$ msec lang genug sein, damit es über die von der Software gesetzte untere Grenze von 200 msec meßbar wird. Vorausgesetzt sei hier eine QRS-Komplexdauer von ungefähr 100 msec. Im POINCARÉ-Plot würde dabei eine scharf abgegrenzte bei einer unteren Grenze von $T_i \approx 550$ msec beginnende Punktwolke erscheinen, die stetig anwachsende T_{i+1} aufweist gemäß des in (5-1) aufgewiesenen Zusammenhangs. Auch wäre das folgende Intervall der Länge $T_{i+1}-RT$, also kürzer als durchschnittliche Intervalle.

Eine solche Morphologie entspricht am ehesten Typ E, jedoch finden sich in POINCARÉ-Plots dieses Typs keine derartigen Auffälligkeiten. Vielmehr ist der „abgesetzte Winkel“ des Typ E meist von einem horizontalen Verlauf und weist damit auf eine Intervall-Länge hin, die unabhängig vom vorausgehenden T_i ist. Auch folgen auf ein kürzeres Intervall im Typ E keine weiteren relativ kurzen Intervall-Längen, die etwa $T_{i+1}-RT$ entsprächen, sondern typischerweise durchschnittlich lange oder längere entsprechend einer post-extrasystolischen Pause.

Durch Bewegungen des Patienten während der Messung kann es weiterhin zu Verschiebungen der Null-Linie des Spannungsverlaufs des EKGs kommen. Obwohl die Meß-Software solche Fehler automatisch ausgleicht, ist es denkbar, daß der Spannungsverlauf über mehrere Sekunden die Meßschwelle nicht kreuzt und so für extrem lange Intervalle sorgt. Eine solche Situation sorgt beispielsweise häufig für Fehlalarme bei der automatischen Patientenüberwachung mittels eines EKG-Monitor [Hewlett-Packard-Produktinformation]. Im POINCARÉ-Plot zeigen sich in diesem Fall extrem lange Intervall-Längen, die nicht in Beziehung stehen zum vorausgehenden Intervall. Diese langen Intervall-Länge werden zumeist auf in üblichen Maßstab abgebildeten POINCARÉ-Plots nicht abgebildet und sind so als unsystematische Fehler problemlos als Artefakte zu erkennen. Die Bestimmung der Dispersionsmaße, die ja jeweils 10% der „Ausreißer“-Intervalle ausschließt wird von dieser Art Fehler nicht betroffen und auch bei den Differenzenplots sorgt eine entsprechende Filterung für eine weitgehende Vermeidung von verzerrenden Einflüssen. Hingegen sind die statistischen Lagemaße in extremer Weise störungsanfällig.

Zukünftige Untersuchungen könnten profitieren von einer Modifikation des Meßsystems, die vor Anwenden der Meßschwelle den Spannungsverlauf des Oberflächen-EKGs differenziert

mit einer geeigneten Zeitkonstante, um die R-Zacke weiter zu maximieren. Somit könnte das Anwachsen der Spannung bis über die Meßschwelle bei Willkürbewegungen des Patienten, das typischerweise mit einer geringen Steigung vonstatten geht, als nicht für die Meßung relevant erkennbar werden.

Jüngere Untersuchungen [SCHREIBER & KAPLAN 1995] berichten von der Möglichkeit, EKG-Daten durch geometrische Projektion, eine aus der Interpretation von chaotischen Daten abgeleitete Methode, von Artefakten zu reinigen.

Weiterhin erscheint die Speicherung aller morphologischen Kriterien des aufgezeichneten EKGs im Sinne eines Langzeit-EKGs sinnvoll, wobei eine nachfolgende Vereinheitlichung und Verkleinerung durch Digitalisierung und Abspeichern lediglich der Intervall-Längen nach Sichtung des Datensatzes und der etwaigen Eliminierung von Artefakten durchaus möglich sind.

5.1.2 Statistische Methoden

Standardmäßige statistische Methoden wurden in dieser Arbeit verwendet wie die Bestimmung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Median usw. Es wurde deutlich, daß diese Lagemaße nur sinnvoll die jeweiligen Eigenschaften der sukzessiven Intervall-Längen beschreiben, wenn diese eine unimodale Verteilung aufweisen und der Datensatz keine systematische Verschiebung im Sinne eines etwaigen die Messung beherrschenden Trends enthält. Bei bi- und mehrmodalen Verteilungen erfaßt die Bestimmung des Dichtemittels D aussagekräftiger die jeweilige Lage des dynamischen Systems.

Auch die Variabilität der Intervallfluktuation wird in diesen Fällen nur unzureichend durch die Standardabweichung oder den Variabilitätskoeffizienten erfaßt, da diese ebenfalls zumindest eingipflige Verteilung voraussetzen. Diese Voraussetzungen waren allerdings nur bei Vorliegen eines Typ A oder Typ C gegeben. Der Vergleich der statistischen Parameter zwischen den anderen Typen erscheint vor diesem Hintergrund fragwürdig. Da die Intervall-Längen auch überwiegend nicht normal verteilt sind und eine etwaige Normalverteilung ausschließlich bei Messungen vom Typ A anzutreffen waren, erübrigt sich die Anwendung parametrischer Verfahren in den meisten Fällen. Dies weist auch auf eine Verwendung der

POINCARÉ-Plots als Schnelltest für die Entscheidung zur Anwendung geeigneter statistischer Verfahren zur Analyse der Intervall-Fluktuation hin. Die Insuffizienz konventioneller statistischer Methoden für die Würdigung komplexerer Herzschlag-Dynamik ist hinlänglich bekannt [VIBE-REYMER & VESIN 1996, WEBBER & ZBILUT 1994, ZBILUT et al. 1991, DENTON et al. 1990, BABLOYANTZ & DESTEXHE 1988].

Anstatt globale Variabilitätsmaße zu ermitteln, erscheint es somit sinnvoller, die Variabilität einer jeweiligen Messung mittels der gemittelten intervall-weise ermittelten Differenzen $\overline{\Delta T}$ zu erfassen. Dieses Maß korrelierte in dieser und anderen Untersuchungen [KAMEN & TONKIN 1995] stark mit s_T , ebenso wie $s_{\Delta T}$. Es hat den Vorteil, daß es sich normalisieren läßt (ΔT_i^*) und so der Einfluß etwaiger Trends ausgeschlossen werden kann, die s_T stark verzerren. Ferner läßt sich in Differenzen-Plots die Richtung der jeweiligen Änderung erfassen.

BIGGER et al. 1989 wiesen nach, daß eine starke Korrelation besteht zwischen der Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten, sukzessiven Differenzen der Intervall-Längen (*root mean squared successive difference, r-MSSD*), die mathematisch eng verwandt ist mit dem hier verwendeten $\overline{\Delta T}$, und dem Vorherrschen von Energie im hochfrequenten Bereich des RR-Intervall-*power-spectrum* (der FOURIER-Transformation der Autokorrelations-Funktion). Unlängst wurde gezeigt, daß diese Dispersionsmaße der Streuung der Werte um die Identitätslinie entsprechen [KAMEN & TONKIN 1995]. Die POINCARÉ-Plots erlauben nun ferner visuell außer diesem Parameter auch die jeweilige Variabilität als Streuung der T_{i+1} für unterschiedliche T_i zu erfassen.

5.1.3 POINCARÉ-Plots

POINCARÉ-Plots wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben finden als graphische Abbildung einer möglicherweise komplexen Dynamik standardmäßig in der Untersuchung nicht-linearer Prozesse Anwendung [DENTON et al. 1990]. Ursprünglich wurden sie verwendet, um komplexe periodische Rhythmen in diskreten Daten zu entdecken [ANAN et al. 1990, CRUTCHFIELD et al. 1986, PACKARD et al. 1980]. Im Gegensatz zu Phasenraum-Diagrammen sind POINCARÉ-Plots wesentlich weniger anfällig, durch von Rauschen gestörte Daten ihre

Formmerkmale zu verlieren [DENTON et al. 1991]. Ihre Anwendung erscheint besonders sinnvoll im Rahmen einer integrativen Analyse, die verschiedene Methoden anwendet, um eine etwaige regelhafte Dynamik sichtbar und beschreibbar zu machen. DENTON et al. 1991 beschreiben derart graphische Methoden als zweckmäßige Form der Analyse, weil sie etwaige Strukturmerkmale aufdecken, die statistischen Methoden verborgen bleiben müssen. Ferner erlauben sie als zeit-integrierende Analyse, die Eigenschaften vieler sukzessiver Daten beschreibend zu gruppieren [KAMEN & TONKIN 1995, WOO et al. 1992]. Sie kann so als Methode angesehen werden, die es erlaubt, in kompakter visueller Form einen aktuellen Datensatz qualitativ und semi-quantitativ zu bewerten.

POINCARÉ-Plots zur näheren Würdigung der Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern eingesetzt wie in der vorliegenden Arbeit werden erstmalig beschrieben bei ANAN et al. 1982. ANAN et al. 1993 erwähnen die Möglichkeit durch POINCARÉ-Plots jene Eigenschaften der Arrhythmia absoluta zu beschreiben, die vom Kopplungsintervall des vorhergehenden Intervalls abhängen. Vor dem Hintergrund der Untersuchung dieses Kopplungsintervalls in POINCARÉ-Plots stellen diese Autoren und SUYAMA et al. 1993 Vermutungen an über den physiologischen Hintergrund einzelner Anteile der Punktwolken, wobei letztere auch morphologische Kriterien des zugrundeliegenden EKGs in Betracht ziehen. Ferner machen genannte Untersucher besonders aber CHISHAKI et al. 1991 Aussagen über die Möglichkeit, in POINCARÉ-Plots die funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens bei Vorhofflimmern zu messen. Systematische Analysen der zeitlichen Dynamik bei den jeweiligen Patienten über die Zeit werden hingegen nicht angestellt.

POINCARÉ-Plots wurden in verschiedenen Untersuchungen zur semi-quantitativen Klassifizierung von Intervall-Längen-Fluktuationen eingesetzt [KAMEN & TONKIN 1995, WOO et al. 1992]. Allerdings fanden diese Untersuchungen statt mit dem Ziel, eine diagnostische Methode zu finden, um die Kontrolle des autonomen Nervensystems auf Herzschlagvariabilität zu visualisieren. Ihr Bestreben ist es, die Dynamik des Sinusknotens unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen. Entsprechende klassierende Untersuchungen bei Arrhythmia absoluta, die unterschiedliche Dynamiken in der Filterfunktion des AV-Knoten mittels POINCARÉ-Plots behandeln, gibt es in der gesichteten Literatur jedoch bisher nicht.

5.1.3.1 Einfluß unterschiedlicher Verzögerungskonstanten

Die Verzögerungskonstante l ist bei der Abbildung von Zeitseriendaten in Phasenraum-Diagrammen der zeitliche Unterschied zwischen einem Meßpunkt und dem nächsten und damit von konstanter Länge. In den hier verwendeten POINCARÉ-Plots ist die Verzögerungskonstante zu verstehen als die Anzahl diskreter Ereignisse (RR-Intervalle) zwischen einem Meßpunkt und dem nächsten. Die Topologie der entstehenden Abbildungen ist so trotz unterschiedlicher Datenanforderungen sehr ähnlich. Die Ordinate ist jeweils die Meßgröße und die Abzissen sind mathematisch verwandt, nämlich im Phasenraum-Diagramm dx/dt und im POINCARÉ-Plot $x + \Delta x/\Delta t$. Dieser zeitliche Unterschied ist neben einem topologischen Konstruktionsmerkmal ferner wichtig zum Glätten des Datensatzes bei seiner Abbildung [DENTON et al. 1990]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, wenn die Daten wie hier nicht gefiltert wurden [TONKIN & KAMEN 1995].

Die Wahl der Verzögerungskonstante ist kritisch, da die Abbildung von begrenzten diskreten Daten eine günstige Wahl der Rekonstruktionsparameter voraussetzt. Für eine zu vermeidende ungünstige Wahl der Verzögerungskonstante gilt, daß sie nicht zu nahe einer systemimmanenten sogenannten charakteristischen Zeit des Systems liegen darf [LIEBERT 1991]. Ferner steigt der Datenbedarf exponentiell mit der Größe der Verzögerungskonstante und der Einbettungsdimension des betrachteten Systems. Letztere stellen BABLOYANTZ und DESTEXHE 1988 auch als grundsätzliche Beschränkung der POINCARÉ-Plots dar, weil es nicht möglich ist, höherdimensionale Dynamiken auf ihnen abzubilden.

Einige Autoren empfehlen die Verzögerungskonstante bei diskreten Daten entsprechend des Ordinatenabschnitts zu wählen, an dem die Autokorrelations-Funktion die Null-Linie schneidet, das heißt $l = N$ [WEBBER & ZBILUT 1994, SIGNORINI et al. 1994, WEBBER 1991]. ANAN et al. 1993, GARFINKEL et al. 1992, DENTON et al. 1990, BABLOYANTZ und DESTEXHE 1988 hingegen verwenden in ihren Analysen jeweils $l = 1$.

In Abb. 5-1 sind exemplarisch die Einfluß unterschiedlicher Werte für l auf das Erscheinungsbild der POINCARÉ-Plots gezeigt. In beiden Beispielen wurde sowohl $l = 1$ als auch $l = N$ gewählt.

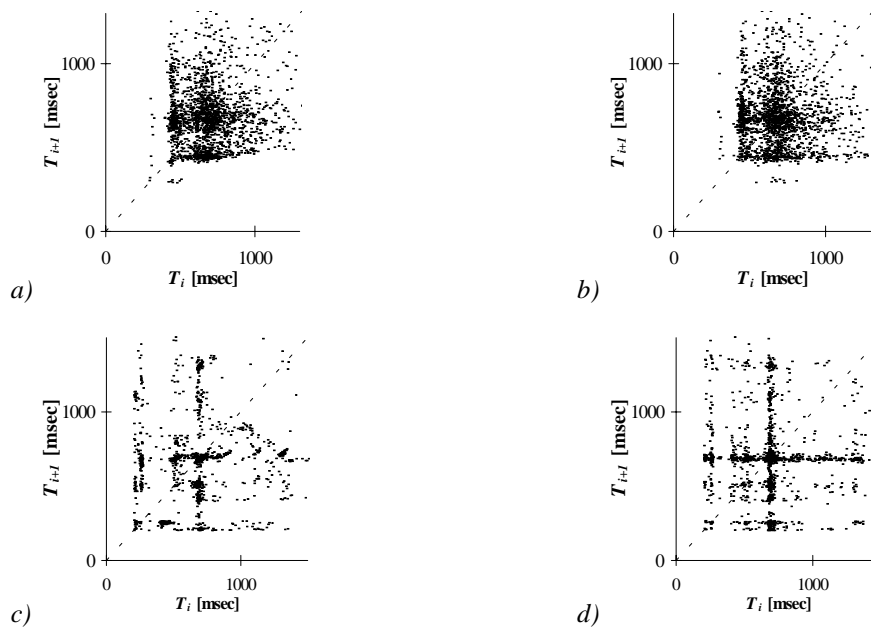


Abb. 5-1 Effekt von unterschiedlichen Verzögerungskonstanten l auf die POINCARÉ-Plots. a) und b) H. B., männl. 2. Messung: a) $l = 1$; b) $l = 30$. c) und d) F. J., männl., 4. Messung: c) $l = 1$; b) $l = 94$. l wurde in b) und d) entsprechend N gewählt. Dennoch bleiben wesentliche Gestaltmerkmale der POINCARÉ-Plots klar erkennbar.

Es konnte in dieser Arbeit kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden zwischen dem Erscheinungsbild der POINCARÉ-Plots bei unterschiedlichen l , noch wurden signifikante Unterschiede in den erhobenen Kenngrößen festgestellt für unterschiedliche Werte für l . Es scheint deshalb gerechtfertigt, anzunehmen, daß POINCARÉ-Plots mit $l = 1$ die jeweilige Dynamik zufriedenstellend abbilden.

5.1.4 Nicht-stationäre Daten

Die Mehrzahl der Datensätze war nicht zeitunabhängig und wies einen positiven oder negativen Trend auf. Die Richtung der jeweiligen Trends war unterschiedlich, eine systematische, gerichtete Beeinflussung der Messung ist nicht zu vermuten. Der Einfluß nicht-stationärer Daten auf konventionelle statistische Parameter wurde bereits weiter oben beschrieben. Von besonderer Bedeutung sind ferner die Beeinflussung der Trendänderungen auf die Form der Histogramme. Es konnte gezeigt werden, daß die Histogramme beim Vorliegen eines Trends nicht lediglich entsprechend der veränderten mittleren Intervall-Länge

entlang der Ordinate verschoben werden, sondern daß sich ihre Form entscheidet ändert. Dies läßt die Existenz zumindest einer Bifurkation vermuten, an der sich die Dynamik der Intervall-Längen-Fluktuation grundlegend ändert. Vor diesem Hintergrund erscheinen quantitative Modelle wie bei HASHIDA & TASAKI 1984, COHEN et al. 1983 und HASHIDA et al. 1978 unzureichend, weil sich in diesen Versuchen, das Verhalten des AV-Knotens bei Arrhythmia absoluta zu modellieren, die Veränderung von \bar{T} lediglich in einer Lageveränderung äußert. Stattdessen erscheint es denkbar, daß die Veränderung der Herzfrequenz Ausdruck ist einer veränderten Aktivität der Rückkoppelungsmechanismen, die auf die Herzfrequenz Einfluß nehmen, wie z. B die des autonomen Nervensystems, und so die Eigenschaften des in diesen Arbeiten betrachteten AV-Knotens grundlegend verändert.

Von besonderer Bedeutung ist das Vorliegen nicht-stationärer Daten für die Berechnung des seriellen Autokorrelations-Koeffizienten, da die Autokorrelationsfunktion eines Prozesses, der überlagert wird von monotonen oder nieder-frequenten periodischen Änderungen im

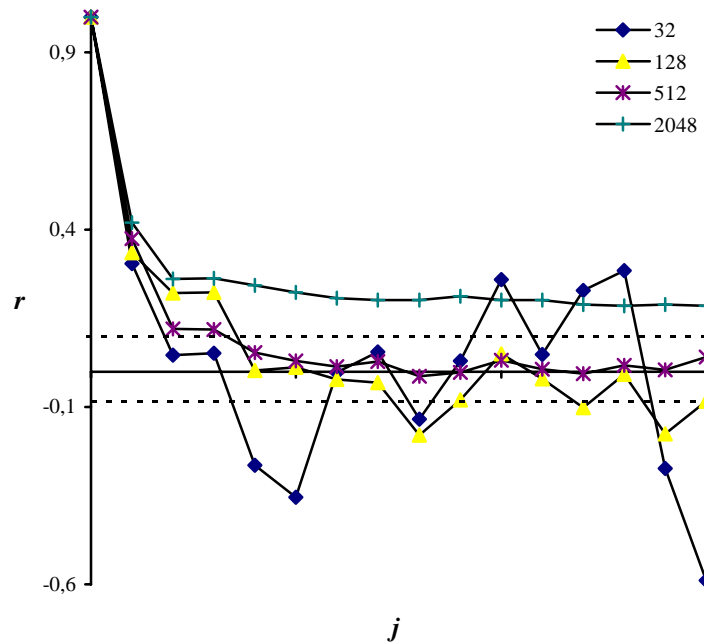


Abb. 5-2 J. B., männl., 5. Messung. Abhängigkeit der Autokorrelations-Funktion von der Datensatzgröße bei trend-behafteten Daten. Gestrichelt eingezeichnet ist das Signifikanzniveau zu $p < 0,001$.

Vergleich zur Periode des betrachteten Prozesses, nicht angesehen wird als Abbild des periodischen Prozesses selbst [WEBBER & ZBILUT 1994, BOOTSMA et al. 1970]. Dabei ist in der Theorie der Grad der Verzerrung abhängig von der Größe des Trends und der Standardabweichung. Auch kleine Trends verzerren die Autokorrelationsfunktion erheblich im Sinne einer Parallelverschiebung der Funktion entlang der Abszisse, wenn die Varianz der Daten klein ist. In der Tat konnte eine signifikante Abhängigkeit von r_1 und N von dem Vorhandensein eines Trends festgestellt werden. Einen Einfluß von s_T konnte hingegen nicht festgestellt werden. Abb. 5-2 zeigt die Problematik an einem Beispiel: Je größer der Ausschnitt aus dem Datensatz gewählt wurde desto deutlicher wird der Einfluß des hier vorliegenden hochsignifikanten Trends. Die Autokorrelations-Funktion bei großen Datensätzen wirkt geglättet und scheint außerdem zu größeren Korrelationskoeffizienten zu tendieren. Lediglich für $j=1$ stellt sich der Autokorrelations-Koeffizient als relativ unabhängig von der Größe des zugrundegelegten Datensatzes dar.

Einerseits erscheint es sinnvoll, die Messung des dynamischen Prozesses lang genug zu wählen, weil die Zeitskala der zu beschreibenden Dynamik primär unbekannt ist; zum anderen enthalten größere Datensätze mit größerer Wahrscheinlichkeit nicht-stationäre Daten, deren Interpretation schwierig sein kann. Verschiedene Untersuchungen ergaben, daß die Größe des Datensatzes keinen Einfluß auf die statistische Häufigkeitsverteilung der Intervall-Längen hat [HASHIDA & TASAKI 1984, TALBOT & DREIFUS 1978]. Nicht-stationäre Daten erschienen auch problematisch bei der Erstellung des *power-spektrums*, das in einer Vielzahl von Arbeiten zur Untersuchung der Herzschlagdynamik eingesetzt wird [BIGGER et al. 1993, BABLOYANTZ & DESTEXHE 1988, AKSELROD et al. 1981], wobei verschiedene Filtermethoden zur Kontrolle des Trendeffekts verwendet wurden. BERGER et al. 1986 wiesen auf diese Problematik hin. Diverse Filtertechniken erwiesen sich nur als sinnvoll bei Vorliegen eines monotonen Trends [BOOTSMA et al. 1970].

Ferner stellen die üblichen Schätzungen des *power-spektrums* diskrete FOURIER-Transformationen der Anzahl der Schwingungen der *sampling*-Frequenz pro Intervall-Länge dar, die später auf einer Zeitachse dargestellt wird, indem sie mit einer durchschnittlichen Intervall-Länge multipliziert wird. Es erscheint deshalb nicht erstaunlich, daß die genannten

Autoren deshalb zahlreiche harmonische Artefakte in den Untersuchungen zur Herzschlagvariabilität feststellen konnten.

Die Typisierung der POINCARÉ-Plots steht ebenfalls unter der Einwirkung von Trends. Es konnte gezeigt werden, daß in einem Meßzeitraum mehrere Typen angenommen werden. Dabei ist der Übergang nicht allmählich sondern erfolgt sprunghaft. POINCARÉ-Plots erlauben in der Mehrzahl der Fälle die Würdigung dieser Wechsel, da typischerweise der Übergang auch mit einer Lageveränderung einhergeht und so die verschiedene Dynamik keine vollständig kongruenten Überlappungen erzeugt. Denkbar ist weiterhin eine „dynamische Visualisierung“ durch einen punktweise, verzögert gezeichneten POINCARÉ-Plot, so daß die Bildung der Punktwolke zeitgerafft beobachtet werden kann. Eine genaue zeitliche Zuordnung erlaubt die Methode aber nur mittels der Parallelverwendung eines xT -Plots.

5.2 Statistik

5.2.1 Interindividuelle Unterschiede in den statistische Kenngrößen

Zur Würdigung der allgemeinen Lagemaße wie \bar{T} und \tilde{T} ist zu beachten, daß alle Patienten während der Untersuchung antiarrhythmisch behandelt wurden, mit dem Ziel, die Frequenz der ventrikulären Antwort zu senken.

Bei symptomatischen Patienten mit Tachyarrhythmia absoluta ist die schnelle Aufdigitalisierung (intravenös aber auch per os) gegenwärtig das Mittel der Wahl zum Senken der Ventrikelfrequenz [URBASZEK 1991]. Dabei scheint es zwischen den einzelnen Substanzgruppen außer einer unterschiedlichen Pharmakokinetik keine nennenswerten Unterschiede zu geben [HAASIS 1982]. Die Wirkung der Digitalispräparate bei Vorhofflimmern entfaltet sich vor allem durch ihre negativ dromotrope Wirkung auf das Erregungsleitungssystem.

Vierzehn Patienten waren zum Zeitpunkt der Meßreihe unter Digitaliseinfluß. Auf den Einfluß der Digitaliswirkung auf r_1 sowie auf die Form des Intervall-Längen-Histogramms

wiesen BOOTSMA et al. 1970 und BRAUNSTEIN & FRANKE 1961 hin. Sie konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Allerdings war die beobachtete Dynamik in keinem Fall völlig unbeeinflusst von Medikamentenwirkung.

Auch zeichneten sich keinerlei signifikanten statistische Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlicher Behandlung oder Grundkrankheit ab, was jedoch angesichts der betrachteten Fallzahlen nicht verwunderlich ist.

Die einzigen Kenngrößen, die mit dem jeweiligen Zustand der Patienten korrelierten, betrafen die Variabilität in Abhängigkeit von dem Grad der Herzinsuffizienz. Sowohl s_T , $\overline{\Delta T}$ und $s_{\Delta T}$ als auch die Dispersionsdaten wiesen darauf hin, daß zunehmende Herzinsuffizienz mit einem Verlust an Intervall-Variabilität einhergeht. Eine solche Beziehung ist auch in der Literatur in einer Vielzahl von Arbeiten außergewöhnlich gut dokumentiert [KAMEN & TONKIN 1995, SIGNORINI et al. 1994, BIGGER et al. 1993, KAPLAN et al. 1991], wobei SCHECHTMAN et al. 1992 und KLEIGER et al. 1987 bereits auf eine signifikant erhöhte Mortalität bei eingeschränkter Variabilität der Intervall-Längen-Fluktuation hinwiesen. Diese Untersuchungen beziehen sich allerdings auf das Vorliegen eines Sinusrhythmus. Die Fragestellung, ob sich die genannten Variabilitätsmaße auch auf die Prognoseeinschätzung bei Arrhythmia absoluta anwenden lassen, sei künftigen Untersuchungen vorbehalten.

Möglicherweise macht sich aber auch eine weitere Medikamentenwirkung bemerkbar. Eine Studie von KLEIN et al. 1984 postuliert, daß sich die Wirkung von Antiarhythmika der Klasse IV [nach WILLIAMS 1984] auf die Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern aus zwei Komponenten zusammensetze: Die Verkürzung der längsten beobachteten Intervalle, die hervorgerufen werde durch eine reflektorische adrenerge Aktivierung verursacht durch die vasodilatatorischen Wirkungen des Ca^{2+} -Kanal-Blockers, zusammen mit der direkten negativ-dromotropen Wirkung führe zu einer Reduktion der Variabilität der Herzschlagintervalle, was durch eine Regularisierung der beobachteten Ventrikelfrequenzen imponiere. Knapp die Hälfte der Patienten wurde mit Antiarhythmika dieses Typs behandelt (siehe 3.1).

5.2.2 Korrelation zwischen Intervall-Länge und Variabilität

Die beobachtete Korrelation zwischen Intervall-Länge und Variabilität scheint Ausdruck zu sein für die Tendenz des Systems aus flimmernden Vorhof und Erregungsleitungssystem sich nicht monoton in eine Richtung fortzuentwickeln, sondern durch Faltung immer wieder in Richtung einer stabilen Intervall-Länge oder eines Intervall-Bereiches zurückzukehren. Faltung ist ein Charakteristikum vieler nicht-linearer Prozesse [SCHUSTER 1988, GLASS & MACKEY 1988]. Wie weiter unten beschrieben, findet diese „Rückstellbewegung“ häufig mit exponentiell kleiner werdenden Differenzen statt, d. h. je größer die Intervall-Länge desto größer die jeweilige Änderung. Die häufiger festgestellte positive Korrelation reflektiert den Befund, daß mehrheitlich Quotienten $\frac{I+IV}{II+III} < 1$ gefunden wurden, d. h. bei den meisten Messungen bestand die Tendenz zu einem schnellen Wechsel zu einer längeren Intervall-Länge und zum nachfolgendlangsamen Abfall über mehrere Intervall-Längen zu kürzeren.

Bei denjenigen Fällen, wo bis zu einer bestimmten größten Intervall-Länge eine positive Korrelation mit s_{100} gegeben war (siehe Abb. 4-4, S. 47) könnte in einer vorherrschenden Arrhythmia absoluta mit kürzeren Intervall-Längen intermittierend ein Sinusrhythmus mit längeren Intervallen vorliegen. Diese Vermutung wird erhärtet durch die Abwesenheit einer Korrelation bei längeren Intervall-Längen, da im normalen Sinusrhythmus keine Korrelation zwischen Intervall-Länge und Variabilität besteht [KÄSMACHER-LEIDINGER 1997].

Eine positive Korrelation war allerdings in manchen Fällen auch nur scheinbar als Inhomogenitäts-Korrelation zu erkennen [SACHS 1992]. Hier gab es verschiedene Teilmassen in dem Diagramm von T_{100} und zugehöriger s_{100} , die in unterschiedlichen Bereichen des Koordinatensystems liegen, wodurch ein scheinbarer Korrelationseffekt erzielt wurde. Solche Fälle betrafen vor allem die periodischen Intervall-Längen-Fluktuationen des Typ B.

5.2.3 Autokorrelations-Funktionen

Zahlreiche Untersuchungen bezeugen die Abhängigkeit der Refraktärzeit des AV-Knoten vom vorausgehenden T_{i-1} [COHEN et al. 1983, MENDEZ et al. 1956]. Gleichsam wird auch die

Erregungsüberleitungsgeschwindigkeit vom vorausgehenden Intervall beeinflusst [SHRIER et al. 1987, BILLETTE 1976]. Deshalb liegt es nahe, eine eine meßbare Korrelation zwischen T_i und dem j Intervalle später folgenden T_{i+j} zu vermuten. Da jedoch wahrscheinlich viele derartige Rückkoppelungsschleifen existieren, ist ihr Einfluß auf die Länge auf das folgende Intervall uneinheitlich. Schon bei den oben exemplarisch genannten Mechanismen erwartet man eine positive Korrelation des folgenden Intervalls im Falle der Abhängigkeit von der Refraktärzeit, während auf ein langes Intervall eine schnellere Überleitungszeit und damit ein kürzeres Intervall zu erwarten ist.

Auch alle *concealed-conduction*-Modelle (siehe 2.4) implizieren eine solche Abhängigkeit einer jeweiligen Intervall-Länge vom vorausgegangenen T_{i-1} .

Mit den genannten Einschränkungen der Meßmethode ließ sich in dieser Untersuchung bei der überwiegenden Mehrzahl der Messungen ein hochsignifikant von Null verschiedenen r_1 nachweisen. Wie bei BOOTSMA et al. 1970 konnte auch hier ein Einfluß des Herzfrequenz auf die Höhe von r_1 festgestellt werden. Diese Untersucher stellten für Patienten unter physischer Belastung einen höheren ersten Autokorrelationskoeffizienten fest.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine positive Korrelation zwischen r_1 und \bar{T} festgestellt werden, was die Abhängigkeit der Inter-Intervallabhängigkeit von der Herzfrequenz dokumentiert.

Möglicherweise reflektiert dieser Befund die Tatsache, daß einige Kontrollmechanismen, die auf die Herzfrequenz rückwirken, wie z. B. die Barorezeptor-Kontrolle, der Tonus des peripheren Gefäßbetts, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, mit relativ langer Verzögerung eintreten, wenn man sie mit der basalen Herzfrequenz vergleicht.

Typische Wellenlängen dieser langschleifigen Kontrollmechanismen sind beschrieben worden, so beispielsweise 0,12 Hz für die Barorezeptorkontrolle [GOLDBERGER et al. 1984] oder 0,04 Hz für die vasomotorische Kontrolle [AKSELROD et al. 1981].

Bei einer Herzfrequenz von 100 min^{-1} beispielsweise tritt somit die Rückkoppelung der Vasomotorik mit einer Verzögerung von jeweils ≈ 40 Intervallen ein, während bei einer Herzfrequenz von 60 min^{-1} jeweils ≈ 25 Intervallen unter ihrer Kontrolle stehen. Möglicherweise ist deshalb bei einer niedrigeren Herzfrequenz (d. h. längere Intervalle) der

Einfluß der Rückkopplungen stärker zu bemerken und infolgedessen die Abhängigkeit vom jeweils vorangehenden Intervall ausgedrückt als r_1 deutlicher.

Naheliegender erscheint auch, daß das Vegetativum einen Einfluß auf die eingangs erwähnten von T_{i-1} abhängigen Parameter der Erregungsleitungsgeschwindigkeit [WALLICK et al. 1982] und der Refraktärzeit des AV-Knoten [CHISHAKI et al. 1991] hat.

Diese Annahme wird unterstützt durch die Feststellung, daß Patienten, die eine extrakorporale Zirkulation erlitten haben und deren Herzen damit weitgehend als denerviert gelten müssen, ebenfalls eine signifikant erhöhte r_1 aufwiesen. Hier müssen die Rückkopplungen auf die Herzfrequenz aus den erwähnten Kontrollmechanismen als beeinträchtigt angesehen werden. Möglicherweise üben dadurch intrinsische Rückkopplungen der Refraktärzeit und Erregungsüberleitung, die sonst uneinheitlich durch verschiedenen nervalen Einstrom beeinflusst werden könnten, einen stärkeren Einfluß auf das jeweils folgende Intervall und sorgen so für eine höhere Korrelation.

Die tageszeitliche Abhängigkeit von supraventrikulären Arrhythmien ist bereits wiederholt beschrieben worden [KUPARI et al. 1990, CINCA et al. 1986]. Eine zirkadiane Abhängigkeit der ventrikulären Antwort bei Vorhofflimmern wie bei RAEDER 1990 beschrieben konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Allerdings hatten schlafende Patienten einen kleineren r_1 als wache.

5.3 Entstehung der Typen im POINCARÉ-Plot

Die Tatsache, daß verschiedene Typen der Intervall-Längen-Fluktuation im POINCARÉ-Plot unterschieden werden können bei Vorliegen einer gemeinsamen Diagnose, legt nahe, daß es möglicherweise sehr verschiedene Ausprägung der „Unregelmäßigkeit“ der ventrikulären Antwort bei Vorhofflimmern gibt. Schon BRAUNSTEIN und FRANKE erkannten 1961, daß es kontinuierliche Abstufungen innerhalb der überbegrifflich verwendeten Diagnose der Arrhythmia absoluta gibt; diese Vermutung wurde unlängst durch ausgedehnte intraoperative *mapping*-Untersuchungen am Menschen bestätigt [COX et al. 1991].

Im folgenden werden Überlegungen angestellt, die versuchen, die unterschiedliche Dynamik der Intervall-Abfolge exemplarisch zu erklären. Diese wird im wesentlichen bestimmt durch das Zusammenwirken von AV-Knoten und Erregungsleitungssystem sowie deren jeweiliger Refraktärzeiten [TOIVONEN et al. 1990]. Wenn im folgenden vom AV-Knoten die Rede ist, sei weniger die anatomische Struktur als solche angesprochen, sondern vielmehr das über die Zeit und räumliche Distanz integrierte Verhalten aller Zellen eines „funktionellen AV-Knotens“, das die ventrikuläre Antwort bei fortwährenden Einstrom von Vorhofimpulsen bestimmt. Dieser funktionelle AV-Knoten verhält sich insofern wie eine „Synapse“, als er Vorhoferregungen sowie die intrinsische spontane diastolische Depolarisation aufsummiert. Diese Vereinfachung findet sich in ähnlicher Form bei HASHIDA & TASAKI 1984 und COHEN et al. 1983.

Es werden die Typen nicht in der vorab willkürlich gewählten, alphabetischen Reihenfolge besprochen, sondern es wurde eine Abfolge nach steigender Komplexität der Dynamik gewählt.

5.3.1 Typ A „Haufen“

Dieser Typ entspricht am ehesten einem stochastischen Zufallsprozess, der innerhalb bestimmter Grenzen um einem bestimmten Erwartungswert streuende Intervall-Längen generiert. Die zufällige Streuung der Intervalle ist auch in einer Vielzahl von Arbeiten für die adäquate Beschreibung der Intervall-Längen-Fluktuation gehalten worden [BOOTSMA et al. 1970, GOLDSTEIN & BARNETT 1967, BRAUNSTEIN & FRANKE 1961]. In der Tat ist der Aspekt einer nahezu symmetrischen GAUSSsch abfallenden Verteilung der Intervall-Längen im Histogramm (siehe Abb. 5-3 *b*)) stark suggestiv auf einen Zufallsprozess. Im POINCARÉ-Plot erscheint eine rundliche Punktwolke mit mehr oder minder scharfen Rändern. Im xT -Plot streuen die Intervall-Längen gleichmäßig beidseits der eingezeichneten Grenze der meistbesetzten Klasse des Histogramms (siehe Abb 5-3 *c*)), wobei nieder-frequente Oszillationen um einen mittleren Wert häufig sind (vergleiche Abb. 4-3 *a*)).

In Abb. 5-3 *a*) sind ferner die Dispersion senkrecht zur Identitätslinie (x), die wie oben erwähnt proportional ist zu $\overline{\Delta T}$ [KAMEN & TONKIN 1995], sowie die Dispersion entlang des Wertebereichs (y), die proportional zu s_T ist, eingezeichnet. Die Dispersion senkrecht zur

Identitätslinie erscheint ebenso groß wie die Dispersion entlang der Größenachsen, d. h. $x \approx y$. In der Tat unterschied sich bei Vorliegen eines Typ A s_T als Maß für y nicht signifikant von $\overline{\Delta T}$ als Maß für x .

Durchschnittlich bestand ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen der Größe von T_i zur jeweiligen Variabilität s_T .

Es besteht Grund zu der Annahme, daß die Dynamik von Typ A in der Tat hauptsächlich von dem stochastisch verteilten Zeitpunkt des Eintreffens von Vorhofimpulsen am AV-Knoten abhängig ist.

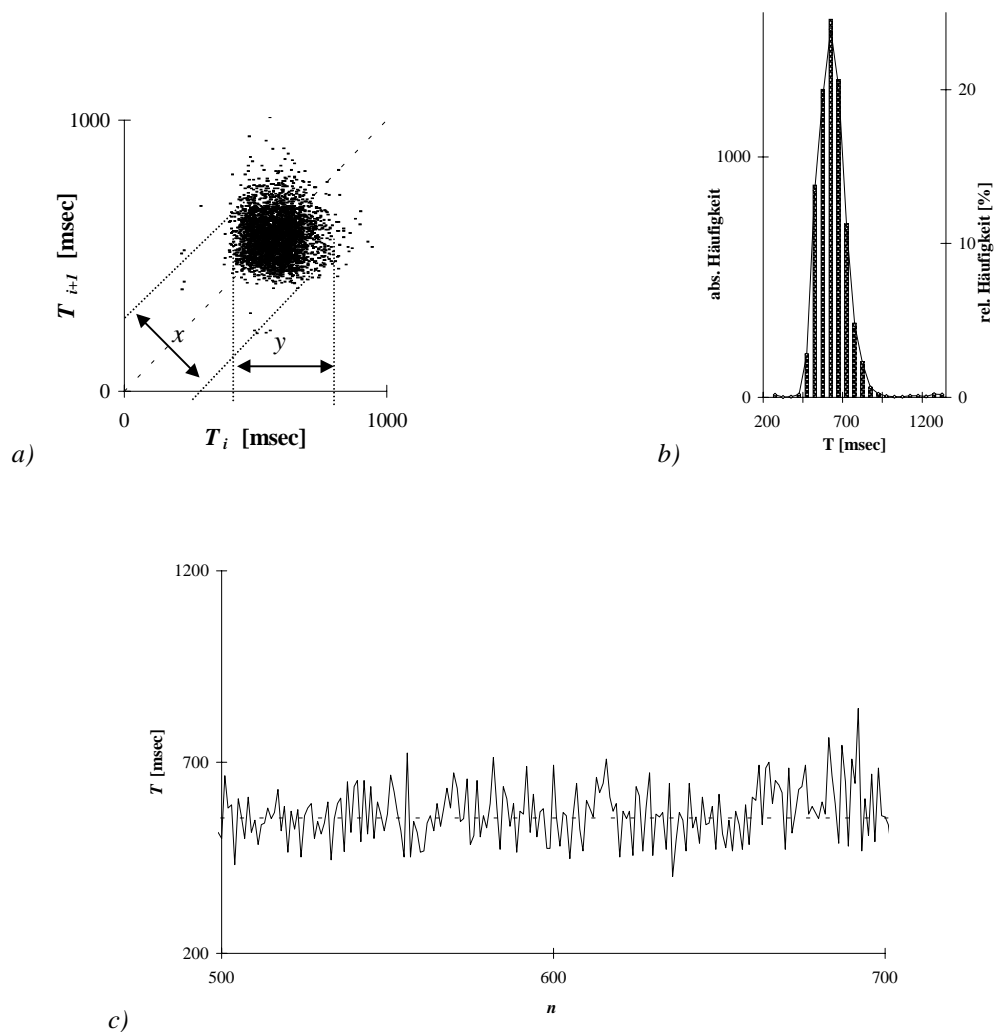


Abb. 5-3 W. H., männl., 3. Messung. Typ A. a) POINCARÉ-Plot Eingezeichnet sind die Dispersion senkrecht zur Identitätslinie (x) und die Dispersion entlang des Wertebereichs (y) b) Histogramm c) xT -Plot. Gestrichelt eingezeichnet ist die Intervall-Länge der am stärksten besetzten Klasse im Histogramm. Erläuterungen siehe Text.

5.3.2 Typ C „Winkel“

Diese Form des POINCARÉ-Plot halten ANAN et al. 1993, SUYAMA et al. 1993 und ANAN et al. 1982 für typisch bei Vorliegen einer Arrhythmia absoluta. CHISHAKI et al. 1990 konnten sie durch die Registrierung der ventrikulären Antwort nach zufallsgesteuerte Stimulation des Atriums eines Hundeherzens erzeugen.

Dieser Typ zeichnet sich aus durch eine Verteilung im Histogramm, die linkssteil ist und bei durchschnittlich größeren Intervall-Längen als bei Typ A zu finden ist. (siehe Abb. 5-4 b)).

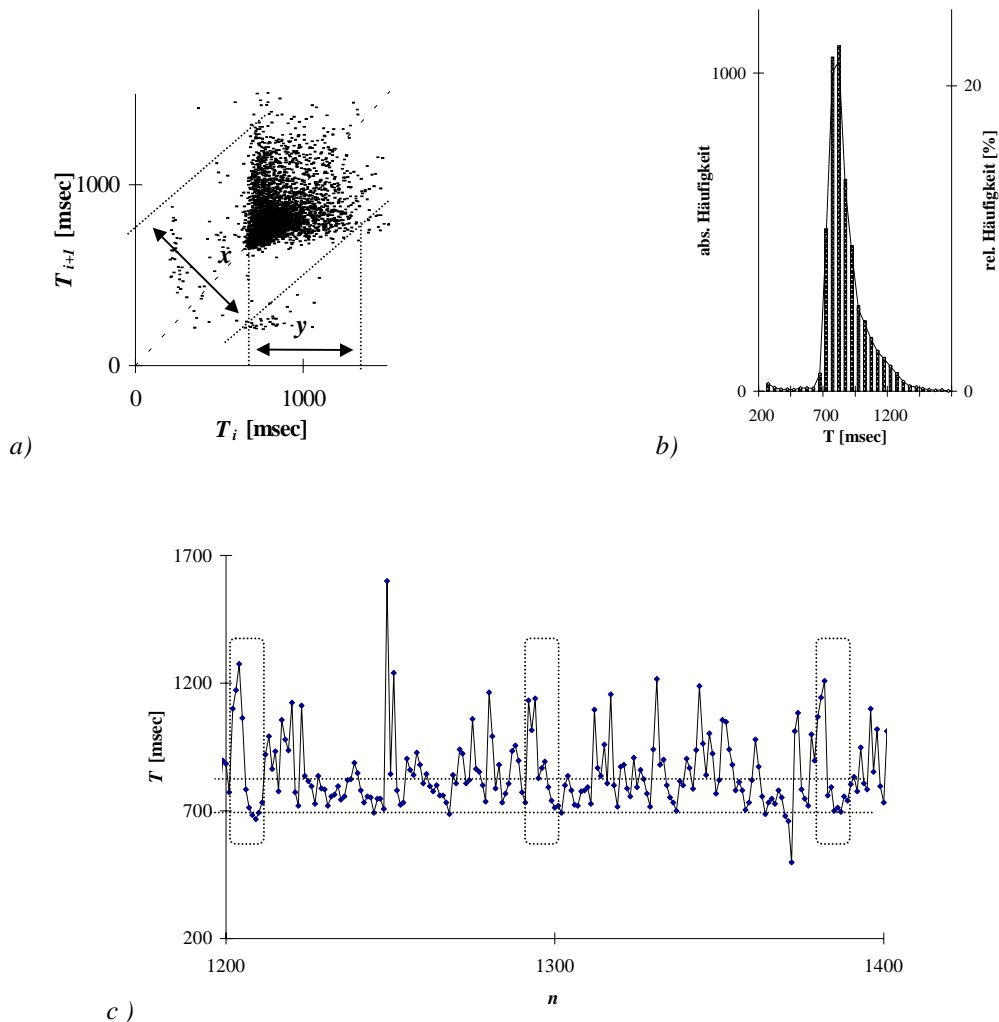


Abb. 5-4 V. L., weibl.; 4. Messung. Typ C a) POINCARÉ-Plot. Eingezeichnet sind die Dispersion senkrecht zur Identitätslinie x und die Dispersion entlang des Wertebereichs y b) Histogramm c) xT -Plot. Gestrichelt eingezeichnet sind die Grenzen der meistbesetzten Klassen des Histogramms. Erläuterungen siehe Text.

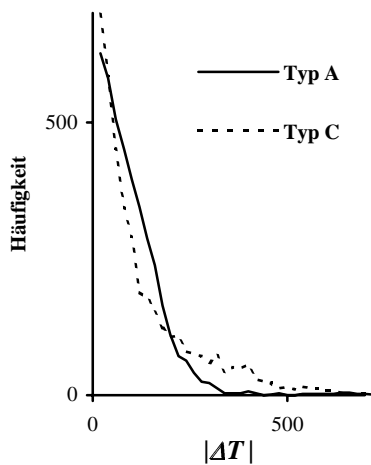


Abb. 5-5 Verteilung der $|\Delta T|$ im Vergleich. Siehe Text

Diese Verteilung wird von HASHIDA und TASAKI 1984 sowie TALBOT und DREIFUS 1978 als typisch bei Vorliegen einer Arrhythmia absoluta angesehen.

Die Dispersion der Punktwolke senkrecht zur Identitätslinie (x) erscheint größer als die Streuung entlang der Ordinate (y) (Abb. 5-4 a)). Das Histogramm der Beträge von ΔT ist dementsprechend im Vergleich zu Typ A breiter sowie höher und spitzer (siehe Abb. 5-5). Die Abwesenheit der „Schulter“ im ΔT -Histogramm bedeutet, daß die Variation entsteht durch vergleichsweise größere Veränderungen von Intervall zu

Intervall. Der durchschnittliche Betrag $\overline{|\Delta T|}$ ist hingegen nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Typen.

Im xT -Plot erscheint ein unterer „Grenzwert“, von dem die Intervall-Längen zu längeren Intervallen streuen (siehe Abb. 5-4 c), hier sind ferner die Grenzen der am stärksten besetzten Klassen im Histogramm eingezeichnet). Auffällig ist ferner, daß die Intervalle von diesem „Grenzwert“ aus schnell bis zu einem großen Intervall anwachsen, um dann langsam über mehrere Intervalle hinweg wieder zu diesem Wert kleiner zu werden (hervorgehobene Bereiche im xT -Plot). Dem entspricht, daß die durchschnittliche Anzahl der Punkte des

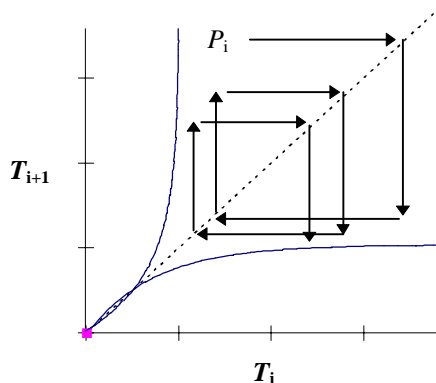


Abb. 5-6 Modell der Intervall-Längen-Verkürzung im Typ C. Der „Winkels“ ist konstruiert nach (5-2). Erläuterungen siehe Text.

Quadranten *III* in den Differenzen-Plots höchstsignifikant größer ist als im Quadranten *I*. Des weiteren zeigt ein im Vergleich zu Typ A kleinerer Quotient $\frac{I + IV}{II + III}$ die Tendenz zu schneller Intervall-Verlängerung mit sukzessiver Verkürzung über mehrere Intervalle an. Topologisch steht dieses Verhalten im Einklang mit den Qualitäten eines winkligen „Attraktors“, dessen Schenkel eine konkave „Biegung“ aufweist

(siehe Abb. 5-6). Ein beliebiges relativ langes Intervall T_i und der zugehörige Punkt P_i wird beim Verkürzen durch die Begrenzungen der Punktwolke „gezwungen“ mehrere konsekutive Verkürzungen zurückzulegen. Dabei wird der Betrag der jeweiligen Differenz zu einem mittleren Intervall immer kleiner und nähert sich asymptotisch Null. In der Tat lassen sich im xT -Plot häufig abfallende Intervall-Abfolgen dieses Typs finden (hervorgehobene Bereiche in Abb. 5-4 c)).

Der physiologische Hintergrund dieses Verhaltens läßt sich mutmaßen, wenn man annimmt, daß der Ereignisraum dieser Art von Plots begrenzt wird zu kurzen Intervall-Längen durch die funktionelle Refraktärzeit τ , wie auch CHISHAKI et al. 1991 vermuteten. Die Form dieser Begrenzung ist gegeben durch die Abhängigkeit der Refraktärzeit des AV-Knotens τ von dem vorangehenden Intervall T_{i-1} [MENDEZ et al. 1956]. COHEN et al. 1983 beschrieben diesen Zusammenhang mit

$$\tau_i = \tau_\infty (1 - e^{-T_{i-1}/\tau_\infty}) \quad (5-2)$$

wobei τ_∞ typischerweise in der Größenordnung von 300 msec liegt. Die Beziehung von (5-2) liegt der Konstruktion des „Winkels“ in Abb. 5-6 zugrunde. Die Kurve wurde interpoliert bis $T_{i-1} = 0$, obwohl es physiologischerweise natürlich keine gemessenen Intervalle nahe des Ursprungs des Graphen gibt. Da ein Intervall T_i sich zusammensetzt aus τ und der Länge des Aktionspotentials, ist der Ursprung individuell verschieden gelegen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz und dem Tonus der autonomen Innervation. Die Ähnlichkeit der Form der Kurve mit den beobachteten Grenzen der Punktwolken bei Typ C legt die Bedeutung der Refraktärzeit für die Form dieser POINCARÉ-Plots nahe.

Daß POINCARÉ-Plots in der Tat eine adäquate Schätzung der Refraktärzeit ermöglichen, konnten bereits CHISHAKI et al. 1991 im Tierversuch durch den Vergleich der Bestimmung der funktionellen Refraktärzeit mittels POINCARÉ-Plots und mittels programmierter Stimulation nachweisen, obwohl τ in diesen Untersuchungen in den POINCARÉ-Plots etwa 10 msec zu klein erscheint.

Es fällt auf, daß ANAN et al. 1993, SUYAMA et al. 1993 und ANAN et al. 1982 in ihren Untersuchungen lediglich Typ C in den POINCARÉ-Plots von Patienten mit Arrhythmia

absoluta beschrieben. Zwar trat dieser Typ am häufigsten in der vorliegenden Untersuchung mit wesentlich geringerer Individuenfallzahl auf, war aber nicht der einzige, der zu beobachten war. Möglicherweise ist dieser Typ C deshalb ein Resultat eines besonderen physiologischen Zustands [*state dependent aspect*, LYDIC 1987], der in einer bestimmten Konstellation der regulierenden physiologischen Einflußgrößen entsteht. Augenfällig ist beispielsweise, daß Typ C die durchschnittlich längsten Intervall-Längen dieser Untersuchung aufweist und daß dieser Unterschied im Vergleich mit der anderen beobachteten unimodalen Intervall-Längen-Verteilung des Typ A hochsignifikant ist. Möglicherweise begrenzt bei Messungen des Typ C eine durchschnittlich längere funktionelle Refraktärzeit des AV-Knotens etwa hervorgerufen durch relativ stärkeren vagalen Einfluß die eigentlich rundliche Punktvolke in Richtung der kurzen Intervalle. Durch vagale Stimulation konnte in der Untersuchung von CHISHAKI et al. 1991 die Refraktärzeit des AV-Knotens signifikant verlängert werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte allerdings keine signifikante Häufung von Typ C bei schlafenden Patienten, denen man wohl einen besonders starken Vagustonus zusprechen muß, festgestellt werden.

GOLDSTEIN und BARNETT 1967 wiesen darauf hin, daß der Einstrom von Vorhoferregungen auf den AV-Knoten mit einem POISSON-Prozess vergleichbar ist. Ausgangspunkt dieser Annahme war die Beobachtung, daß die Verteilung der Intervall-Längen bei Vorhofflimmern häufig linkssteil ist und einen exponentiellen Abfall zu langen Intervallen aufweist, was der logarithmischen Normalverteilung des hier beschriebenen Typ C entspricht. Angenommen ein funktioneller AV-Knoten leitet die Erregung weiter, wenn $k+1$ Vorhoferregungen eine partielle Depolarisation bewirkt haben, so ist deshalb die Wahrscheinlichkeit, daß in einer gegebenen Zeitspanne t genau k Vorhoferregungen eintreffen, gegeben durch (2-1) (siehe S. 24) zu einem Erwartungswert μ , hier der durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit des Eintreffens der Vorhofimpulse pro Zeiteinheit. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Impuls in einer kurzen Zeit dt stattfindet, ist bei gleichem Erwartungswert μ einfach μdt . Dadurch ergibt sich die Wahrscheinlichkeit, daß der die Schwelle erreichende Vorhofimpuls $k+1$ in der Zeitspanne zwischen t und $t + dt$ eintrifft, als das Produkt der genannten Wahrscheinlichkeiten durch Differenzierung:

$$P_{k+1}(t) = \frac{e^{-\mu t} \mu^k t^{k+1}}{k!} \quad (5-3)$$

Da k hier nur ganzzahlig sein kann, wird dieser Spezialfall der Gammaverteilung als ERLANG-Prozess bezeichnet [COHEN et al. 1983, HASHIDA et al. 1973].

Nun ist die resultierende Form der Wahrscheinlichkeitskurve eines ERLANG-Prozesses stark an die Größe des Erwartungswert μ sowie der Größe von k geknüpft und deshalb nicht notwendigerweise mit einer linkssteilen Form der Wahrscheinlichkeitskurve assoziiert. Die Schiefe dieser Verteilung ist gegeben durch $1/\sqrt{\mu}$ [SACHS 1992], dieser Ausdruck strebt mit zunehmenden $\mu \rightarrow \infty$ gegen Null, so daß die Verteilung dann symmetrisch wird und einer Normalverteilung ähnelt. Bei einem großen Erwartungswert wird unter der Annahme Notwendigkeit zur Aufsummation von $k+1$

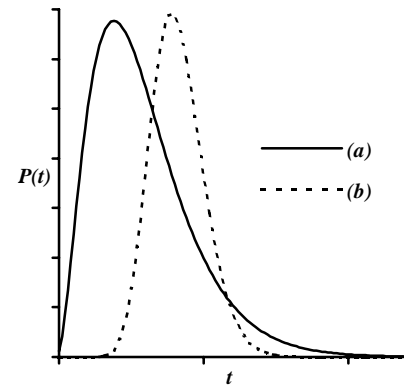


Abb. 5-7 Form der Wahrscheinlichkeitsdichte einer ERLANG-Verteilung in Abhängigkeit von t für $\mu=2$. (a) $k+1=5$; (b) $k+1=20$. (Jeweils unterschiedlicher Maßstab)

Vorhofimpulsen in einem funktionellen AV-Knoten [COHEN et al. 1983, HONZIKOVA et al. 1973, ZIPES et al. 1973] der Schwellenwert schneller erreicht und die resultierenden durchschnittlichen Intervalle sind kürzer als bei Vorliegen eines niedrigen Erwartungswerts.¹ Die zugehörige Wahrscheinlichkeitskurve ist die symmetrische Normalverteilung bei relativ kurzen durchschnittlichen Intervall-Längen, während ein kleineres μ bewirkt, daß die Schwelle später erreicht wird und die Wahrscheinlichkeitskurve linkssteil wird bei längeren Intervall-Längen (siehe Abb. 5-7).

Ferner ist der Betrag der durchschnittlich erreichten Depolarisation (ΔV , vergleiche Abb. 2-4, S. 26) für die Form der Intervall-Längen-Verteilung von Bedeutung, da dieser in reziproken Verhältnis zu $k+1$ steht und die Schiefe der ERLANG-Verteilung proportional zu $1/k+1$ ist. Je

¹ Diese Einschätzung ist stark vereinfacht: Die ventrikuläre Antwort wird ferner moduliert durch die Erregungsleitungsgeschwindigkeit, die ihrerseits invers korreliert ist mit der Frequenz der Vorhofimpulse [SHRIER et al. 1987]. In der Tat scheint deshalb in manchen Fällen die ventrikuläre Antwort langsamer zu sein bei steigender Vorhoffrequenz [CHORRO et al. 1990].

größer der Beitrag einer einzelnen Vorhofaktion ΔV im Verhältnis zum Schwellenpotential, desto kleiner wird $k+1$ und desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, die Verteilung der Intervall-Längen mit einer Normalverteilung zu verwechseln. Auf diesen Zusammenhang wird in der vorliegenden Literatur an keiner Stelle hingewiesen.

In dieser Untersuchung waren \bar{T} bei Typ A hochsignifikant kleiner als bei Typ C ($p < 0,01$). Dieser Befund läßt sich erklären, wenn man eine unterschiedliche Vorhofflimmer-Frequenzen annimmt oder eine Verteilung der *wavelets*, die den AV-Knoten jeweils häufiger oder weniger häufig erreichen. Eine hohe Flimmerfrequenz und damit ein großes μ könnte aufgrund der oben beschriebenen Beziehung einen Typ A nach sich ziehen, während eine niedrige Flimmerfrequenz einen Typ C bewirkt. Dieser Übergang könnte recht abrupt stattfinden, weil er lediglich von der diskreten Zahl der im jeweiligen Zustand auf den AV-Knoten einströmenden Vorhofimpulse oder dem Betrag der jeweiligen partiellen Depolarisation abhängt. Auch die Zahl der Vorhofimpulse hängt von dem jeweiligen Zustand der autonomen Innervation ab, da ja -wie oben beschrieben (siehe 2.3; S. 17)- die Refraktärzeit des Vorhofmyokards entscheidend die Wellenlänge der kreisenden *wavelets* bestimmt. Möglicherweise bestimmt die Anzahl der kreisenden *wavelets* auch den individuellen Beitrag an der Vorhofdepolarisation. Auch die Richtung der Vorhoferregungsfront ist von Bedeutung [JANSE 1969].

5.3.3 Typ E „Haufen und Winkel“

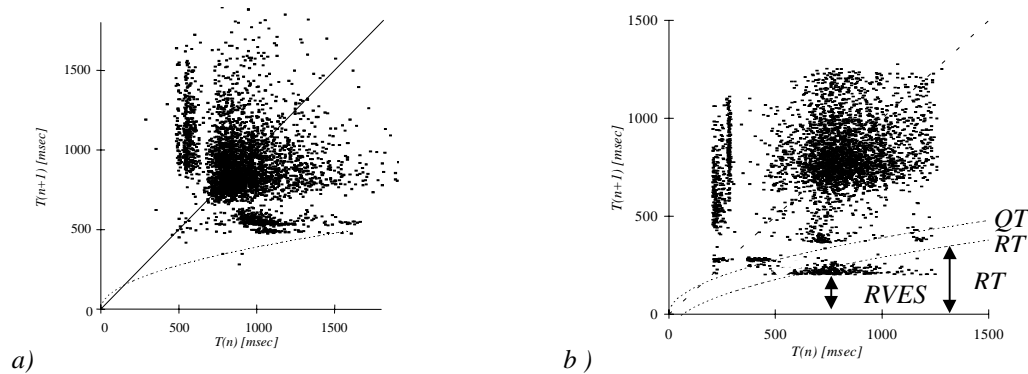


Abb. 5-8 a) W. K., männl., 11. Messung. b) F. J., männl., 7. Messung. Gestrichelt eingezeichnet ist jeweils die errechnete QT-Zeit in Abhängigkeit von T_i gemäß der empirischen Formel aus BÖRGER 1987. In b) zusätzlich eingezeichnet ist die RT Zeit [vergleiche (5-1), S. 74]. Zwischen beiden Kurven liegt somit ein Bereich, der der Zeitdauer eines QRS-Komplexes entspricht. Erläuterungen siehe Text.

Die Tatsache, daß die hier gewählte Aufzeichnungsmethode nicht erlaubt, irreguläre QRS-Komplexe hinsichtlich ihrer Morphologie zu differenzieren, bewirkt, daß dieser Typ unterschiedliche Dynamiken der ventrikulären Aktivität subsummiert. Es fällt auf, daß der „Winkel“ dieses Typs im POINCARÉ-Plot einen unterschiedlichen Aspekt im Vergleich zu dem des Typ C aufweist. Zumeist ist sein unterer Schenkel mit relativ kleinen Intervall-Längen assoziiert und verläuft mehr oder minder horizontal. Er erreicht zumeist die Identitätslinie nicht und steht an keiner Stelle mit der Punktwolke des „Grundtyps“ (zumeist Typ A oder Typ C) in Verbindung.

Es ist anzunehmen, daß es sich bei dieser Struktur um QRS-komplexe handelt, die ventrikulären Ursprungs sind oder die aufgrund einer aberrierenden Leitung bedingt durch ein äußerst kurzes Kopplungsintervall schenkelblockartig verändert sind. Eine Unterscheidung anhand der Lokalisation derartiger kurzer Intervalle im POINCARÉ-Plot postulieren SUYAMA et al. 1993. Allerdings ist die Anwendbarkeit ihrer Methode, die sich an der Lokalisation der kurzen Intervalle innerhalb oder außerhalb des die Punktwolke einhüllenden Winkels orientiert, beschränkt auf solche POINCARÉ-Plots, die eine zusammenhängende Punktwolke aufweisen also Typ A oder Typ C. Im vorliegenden Typ E ist per Definition der Winkel immer abgesetzt, so daß dieser am ehesten vereinzelt ventrikulären Extrasystolen mit

anschließender postextrasystolischen Pause entspricht. Diese verändern natürlich die Lagemaße wie \bar{T} und \tilde{T} sowie die Variabilitätsmaße s_T und $\overline{\Delta T}$ erheblich, weswegen sie aus statistischen Vergleichen zwischen den Typen ausgeschlossen wurden. Daß es sich hier nicht um Artefakte, die aus einer irrtümlichen Registrierung einzelner RT-Intervalle resultieren, handelt ist unwahrscheinlich, wenn man den Verlauf der jeweils rechnerisch bestimmten QT-Intervalle bei unterschiedlicher Herzfrequenz beachtet (vergleiche 5.1.1, S. 74). Der Zusammenhang aus BÖRGERS 1987 empirischer Bestimmung von RT (Gleichung 5-1) entspricht einer konvexbogigen Kurve, wobei die QT-Zeit von der Länge des Intervalls abhängt. Diese hat jedoch keine Ähnlichkeit mit dem horizontal verlaufendem „Winkel“ des Typ E, der in keinem Zusammenhang mit dem jeweiligem T_i steht (siehe Abb. 5-8).

Allerdings ermöglicht die Würdigung dieses Anteils des POINCARÉ-Plots im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Typ E, Warnarrhythmien in Form eines R-auf-T-Phänomens zu entdecken, wenn man einen Vorzeitigkeitsindex in Betracht zieht, der das Verhältnis der Zeiten R bis zum Einfall einer ventrikulären Extrasystole (*RVES*) und RT betrachtet [HEROLD et al. 1996]. Wenn $RVES < RT$, liegen vorzeitig einfallende Extrasystolen vor².

Wenn man davon ausgeht, daß der „Winkel“ im POINCARÉ-Plot dem Einfallen von Extrasystolen entspricht, kann man *RVES* abschätzen als das Lot von der Ordinate auf den „Winkel“. Die T-Welle hat normalerweise keine Entsprechung im POINCARÉ-Plot. In Abb. 5-8 ist deshalb die berechnete *RT*-Zeit gemäß Gleichung (5-1) gestrichelt eingezeichnet. Ventrikuläre Ektopien, die ihre Abbildung unter der *RT*-Kurve finden, weisen somit auf vorzeitig einfallende Extrasystolen hin (siehe Abb. 5-8 b)). In ähnlicher Form wiesen bereits ANAN et al. 1990 auf diesen Zusammenhang hin.

In Abb. 5-8 b) ist ferner ist zwischen den gestrichelten Linien ein Bereich zwischen berechneter *QT*- und *RT*-Zeit abgegrenzt worden. Zwischen den beiden gestrichelten Kurven ist somit ein Bereich, der mit Einschränkungen der Zeidauer des QRS-Komplexes entspricht. Hier findet man interessanterweise keine gemessenen Intervalle. Hier einfallende

² In der Tat werden zur Berechnung des Vorzeitigkeitsindex im allgemeinen *QVES* und *QT* verwendet. Da es hier aber auf das Verhältnis beider Größen ankommt, liefert auch die hier beschriebene Methode gleiche Ergebnisse.

Extrasystolen würden einem R-auf-T-Phänomen entsprechen. Hingegen finden sich hier zahlreiche vorzeitig einfallenden Extrasystolen.

5.3.4 Typ B „Punkte“

Dieser Typ zeigt im Histogramm eine bi- bis mehrmodale Verteilung (siehe Abb. 4-7 c), S. 54, und Abb. 4-8 a), S. 56), wobei die Dynamik der sukzessiven Intervalle häufig nicht eindeutig zu erkennen ist. Aufschluß liefert hier die Würdigung des jeweiligen POINCARÉ-Plots (Abb. 5-9). Es scheint, als wären unter diesem Typ verschiedene Dynamiken subsummiert.

Übereinstimmend ist bei diesem Typ die Punktwolke im Unterschied zu Typ A und Typ C nicht zusammenhängend den Ereignisraum ausfüllend, sondern weist mehrere Anteile auf, die mehr oder minder an Einzelhaufen erinnern, die teilweise linear wirken und die durch freie Stellen im Plot (*forbidden zones*) voneinander getrennt sind. Verschiedene Autoren attribuieren solcherart Muster im POINCARÉ-Plot als einem Prozess, der mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den Regeln des deterministischen Chaos folgt [DENTON et al. 1992,

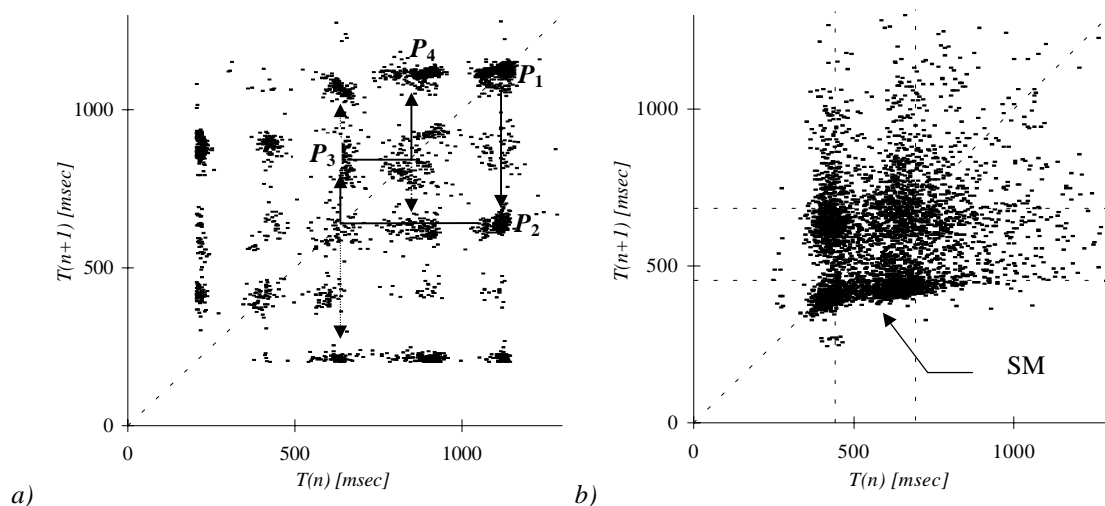


Abb. 5-9 a) W. S., männl., 1. Messung. Ein deutlicher Rekurrenz-Punkt bei ≈ 1100 msec (RP). Drei schwächer besetzte Rekurrenzpunkte bei kleineren Intervall-Längen (vergleiche Abb. 4-6 a)) Quasiperiodischer Attraktor. b) H. B., männl. 3. Messung. Zwei deutliche Rekurrenz-Punkte. Gestrichelt eingezeichnet sind die Dichtemittel der im Histogramm (vergleiche Abb. 4-7 c), S. 54) am meisten besetzten Klassen. SM: Stabile Mannigfaltigkeit. Erläuterungen siehe Text.

DENTON et al. 1990, BABLOYANTZ & DESTEXHE (1988]. Dies würde bedeuten, daß die hier vorliegenden POINCARÉ-Plots Abbilder eines chaotischen Attraktors im zweidimensionalen Raum sind. Eine begrenzte Anzahl von Punkten geringer Ausdehnung (vergleiche besonders Abb. 5-9 a)), ist hingegen eher ein Anzeichen für einen periodischen Prozess, wobei die Übergänge zwischen komplexer periodischer Dynamik und deterministischen Chaos nur schwer zu erkennen sind.

In Abb. 5-9 a) ist exemplarisch der POINCARÉ-Plot der 1. Messung von W. S., männl.; dargestellt. Das Histogramm (siehe Abb. 4-8 a), S. 56) zeigt deutlich scharf begrenzte Dichtemaxima, die in gleichbleibenden Verhältnissen zueinander stehen (nämlich $T_D \approx 275 a + konst$). Es fällt auf, daß das häufigste Intervall auch das größte beobachtete ist, oder $a = 5$ (P_1). Von dort variiert die Intervall-Länge durchschnittlich in einem Drittel der Fälle zu einem kürzeren Intervall bei $a = 3$. Es ist bemerkenswert, daß diese Variation offensichtlich immer nur eine definierte Verkürzung der Intervall-Länge um den genannten Betrag ist. Von dort sind nun zwei Varianten der Intervall-Entwicklung mit nahezu der gleichen Wahrscheinlichkeit denkbar. Entweder verkürzt sich das Intervall weiter bis $a = 2$ oder es wird wieder länger (P_3 , $a = 4$). Von P_3 wiederum die Verlängerung zum Grundintervall etwas wahrscheinlicher möglich (P_4), als eine erneute Verkürzung des Intervalls. Obwohl es zu jeder vorkommenden Intervall-Länge (außer bei $a = 1$) einen Rekurrenzpunkt gibt, ist anscheinend nur P_1 stabil. Über 30% aller Intervalle hatte diese Länge.

An diesem Beispiel wird deutlich, daß die Intervall-Variation bei Vorliegen des Typ B in festen Verhältnissen zueinander stattfindet und nicht kontinuierlich, wie in den bisher betrachteten Beispielen. Die Vielfalt der Möglichkeiten dieser festen Sprünge zu einem T_{i+1} ist recht streng abhängig von dem jeweiligen T_i . Nicht verwunderlich ist deshalb, daß dieser Typ die größten ersten Autokorrelationskoeffizienten aufweist.

Die beobachteten Dynamiken sind trotz dieser Abhängigkeit recht komplex. Die gestrichelten Richtungen der Intervall-Entwicklung in Abb. 5-9 a) zeigen nur einige wenige der möglichen an. Ob tatsächlich alle der möglichen Richtungen auch eingeschlagen werden, konnte in den POINCARÉ-Plots, die ja zeitlich integrierende Meßverfahren sind, nicht entschieden werden.

Dieses Verhalten der Intervall-Sprünge ist recht suggestiv auf eine Abhängigkeit von etwaigen AV-Blockierungen, die bestimmte Überleitungen in festen Verhältnismäßigkeiten zuläßt (2:1-, 3:1-, 3:2-, [...] -Überleitung). AV-Blockierungen und *concealed conduction* im Erregungsleitungssystem ist gebunden an relativ schnelle Stimulations- beziehungsweise Flimmerfrequenzen. CHORRO et al. 1990 zeigten, daß so die Flimmerfrequenz negativ mit der Frequenz der ventrikulären Antwort korreliert. Typisierung des Musters der resultierenden ventrikulären Antwort nahmen sie jedoch nicht vor.

In der vorliegenden Untersuchung lagen die Dichtemittel bei Typ B oder Typ D ebenfalls durchschnittlich bei einer höheren Intervall-Länge als \bar{T} bei Typ A und Typ C ($p < 0,05$). SHRIER et al. 1987 konnten nachweisen, daß außerordentlich komplexe Varianten der AV-Überleitung in der nicht-linearen Kurve der AV-Knoten-Überleitungszeit bei verschiedener atrialer Stimulationsfrequenz begründet sind. Diese Kurve ist ebenso wie der Zusammenhang von (5-2) (S. 92) logarithmisch abhängig von der Refraktärzeit des AV-Knotens des vorhergehenden Intervalls. Die unterschiedlichen Überleitungsverhältnisse waren in dieser Untersuchung stabil oder fluktuierend abhängig vom jeweiligen Intervall und der Stimulationsfrequenz.

Eine mathematische Analyse der AV-Überleitung findet sich bei KEENER 1981. Er wies nach, daß für jedes Überleitungsverhältnis n/m bei einer gegebenen Stimulationsfrequenz und einem anderen Verhältnis n'/m' bei einer anderen Frequenz auch ein Überleitungsverhältnis von $n+n'/m+m'$ bei einer intermediären Frequenz geben muß. Dies impliziert, daß es unendlich viele verschiedene, komplexe Überleitungsverhältnisse geben muß in einer begrenzten Spannweite an Stimulationsfrequenzen ohne die Notwendigkeit, jeweils grundlegend andere Mechanismen annehmen zu müssen. Die Bandbreite der -theoretisch unendlich vielen-möglichen unterschiedlichen Verhältnissen zwischen zwei gegebenen Verhältnissen wird als CANTOR-Menge bezeichnet oder als *devil's staircase* [GLASS & MACKEY 1988].

Es wird deutlich, daß dieses Konzept die beobachteten Veränderungen der Intervall-Länge in festen Verhältnissen mühelos erklärt. Möglicherweise war die Flimmer- oder Flutterfrequenz des Vorhofs vergleichsweise klein, so daß die Filterfunktion des AV-Knotens diese komplexen Rhythmen durch die nicht-lineare Erholungskurven des Erregungsleitungssystems in Abhängigkeit von der Flimmerfrequenz hervorruft.

Obwohl die 3. Messung der Herzschlag-Intervalle von H. B. (Abb. 5-9 b)) auch zum Typ B gehört, erscheint die Morphologie des POINCARÉ-Plot sehr verschieden vom vorhergehenden Beispiel. Es zeigen sich zwei deutliche Rekurrenzpunkte bei 450 beziehungsweise 690 msec (RP 1 und RP 2), die ihre Entsprechung auch im Histogramm (Abb. 4-7 c), S. 54) finden. Auffällig ist, daß bei der Intervall-Länge von RP 1 im Histogramm ein scharf begrenztes Maximum zu finden ist, während die Intervall-Längen bei RP 2 stärker streuen, so daß das Maximum im Histogramm breitbasiger und flacher ist. Betrachtet man den zugehörigen POINCARÉ-Plot, so fällt auf, daß es einen nach außen konvex-bogigen nahezu kontinuierlichen Bereich der Punktwolke gibt, die auf RP 1 zuweist (SM). Dieser Teil der Punktwolke erinnert an die Begrenzungen des Winkels bei Typ C.

Diese linearen Anteile qualifizieren die Annahme, daß die abgebildete Dynamik den Regeln eines determinierten, nicht-linearen Prozesses folgt. Auch treten um RP 1 lokal stabile Bereiche (s. u.) auf, in denen die Intervall-Längen kaum streuen, um danach wieder alternierend zwei verschiedenen Intervall-Längen anzunehmen bis das System wieder in die Nähe von RP 1 gelangt ist.

5.3.5 Typ D „Formen“

Gerade das letzte Beispiel zeigt, daß der Unterschied der Dynamik, die den Typen B

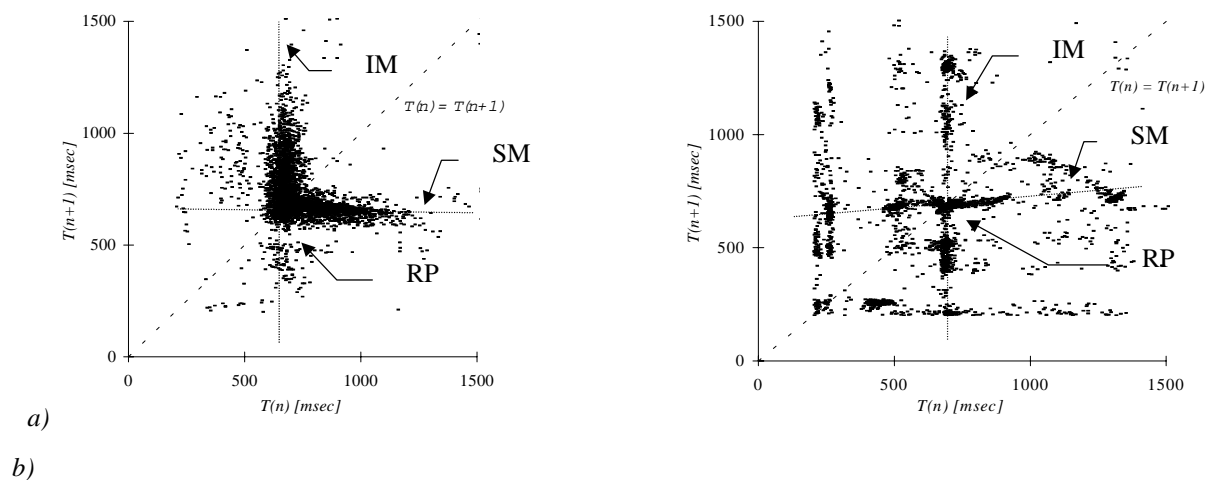


Abb. 5-10 a) W. K., männl., 4. Messung. b) F. J., männl., 4. Messung. RP: Rekurrenzpunkt. SM: Stabile Mannigfaltigkeit IM: Instabile Mannigfaltigkeit.

beziehungsweise D zugrunde liegt, nur graduell ist. Typ D weist keine punktförmigen Anteile des Attraktors mehr auf, sondern besteht aus einem oder mehreren linearen Elementen, die die Identitätslinie an einer oder mehreren Stellen schneiden.

Abb. 5-10 a) zeigt ein Beispiel, daß sich dadurch auszeichnet, daß eine nahezu konstante kurze Intervall-Länge (SM) alternierend wechselt mit einer längeren, wobei das Spektrum von letzter kontinuierlich ist (IM). Da dieses Spektrum unmittelbar mit der Intervall-Länge des Rekurrenzpunktes beginnt, ist das zugehörige Histogramm (Abb 5-11) unimodal und stark linkssteil ($\alpha_3 = 1,33$). Abb. 5-10 b) zeigt ein ähnliches Beispiel, allerdings ist hier eine Variation der Intervall-Länge des Rekurrenzpunktes in Richtung auf kürzere oder längere Intervall-Längen möglich. Auch hier ist das Spektrum der Variation nahezu kontinuierlich. Ferner zeigen sich Anzeichen für ventrikuläre Ektopien mit entsprechender postextrasystolischer Pause.

Wo ein chaotischer Attraktor die Identitätslinie kreuzt befindet sich ein instabiler Rekurrenzpunkt (oder Fixpunkt), der (nahezu) gleiche sukzessive Intervall-Längen repräsentiert. Ihnen entspricht die Beobachtung, daß sich die Trajektorien infinitesimal nahekommen, ohne sich jedoch zu treffen [LIEBERT 1991]. Solche Rekurrenzpunkte sind assoziiert mit Richtungen, entlang derer sich die Trajektorien im Phasenraum den Rekurrenzpunkten nähern beziehungsweise entlang derer sie wieder divergieren. Diese Richtungen werden stabile beziehungsweise instabile Mannigfaltigkeiten im POINCARÉ-Plot genannt [GARFINKEL et al. 1992]. Die lokale Geometrie des Bassins um einen Rekurrenzpunkt (vergleiche 1.2.1, S. 10) ist die eines Sattels. Das heißt, daß die Distanz zu diesem Fixpunkt entlang der instabilen Mannigfaltigkeit zunimmt und entlang der stabilen Mannigfaltigkeit gegen den Fixpunkt strebt [GREBOGI et al. 1987]. Ein scharfbegrenzte Dichtemittel im Histogramm sowie die Feststellung, daß im xT -Plot die Intervall-Längen an einem bestimmten Wert stabil werden (siehe Abb. 5-10 a) und Abb. 4-5 b), S. 55), deutet auf eine solche lokale Stabilität hin.

In mehr mathematischer Terminologie bezeichnet man solche Bereiche, in der das Phasenraumportrait einen eindimensionalen

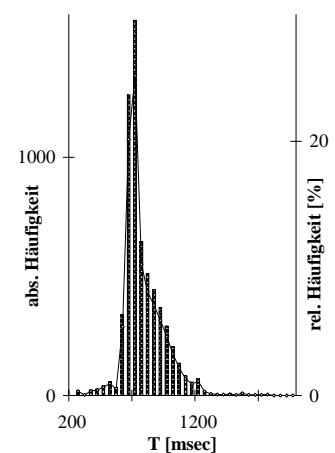


Abb. 5-11 W. K., männl.,
4. Messung.
Histogramm.

Punktattraktor abzubilden scheint, als laminare Bereiche der nicht-linearen Dynamik [MAY 1976]. In Abb. 5-12 *b*) ist anhand einiger exemplarisch gewählter Intervall-Längen dargestellt, wie die Dynamik ihrer Entwicklung vorstellbar ist. Bis P908 sind finden sich Intervall-Längen in ausreichender Nähe des Rekurrenzpunktes (RP) um stabil zu bleiben. Intervall 909 ist etwas kürzer und der resultierende P909 liegt bereits außerhalb des RP. Bis P911 entfernt sich das System nun sukzessiv weiter von RP entlang der instabilen Mannigfaltigkeit IM bis P912 in die Nähe der stabilen Mannigfaltigkeit zu liegen kommt und sich das System über P913 wieder auf RP zubewegt.

GARFINKEL et al. 1992 wiesen darauf hin, daß Richtungen der Mannigfaltigkeiten häufig nicht konstant bleiben, sondern im Laufe der Zeit wechseln können. In der vorliegenden Untersuchungen zeigten sich jedoch häufig lineare Bereiche im POINCARÉ-Plot, die auf Rekurrenzpunkte hindeuten. Da POINCARÉ-Plots die Dynamik der Intervall-Längen-Fluktuation über einen Zeitraum von ca. einer Stunde integrieren, muß man davon ausgehen, daß die Dynamik über diesen Zeitraum stabil bleibt. Auch zeigte sich, daß Messungen zu verschiedenen Tageszeiten und Tagen bei einer Versuchsperson doch häufig ein recht ähnliches Bild bieten, was nahelegt, eine weitgehende Stabilität der betreffenden Dynamik auch über längere Zeiträume zu postulieren.

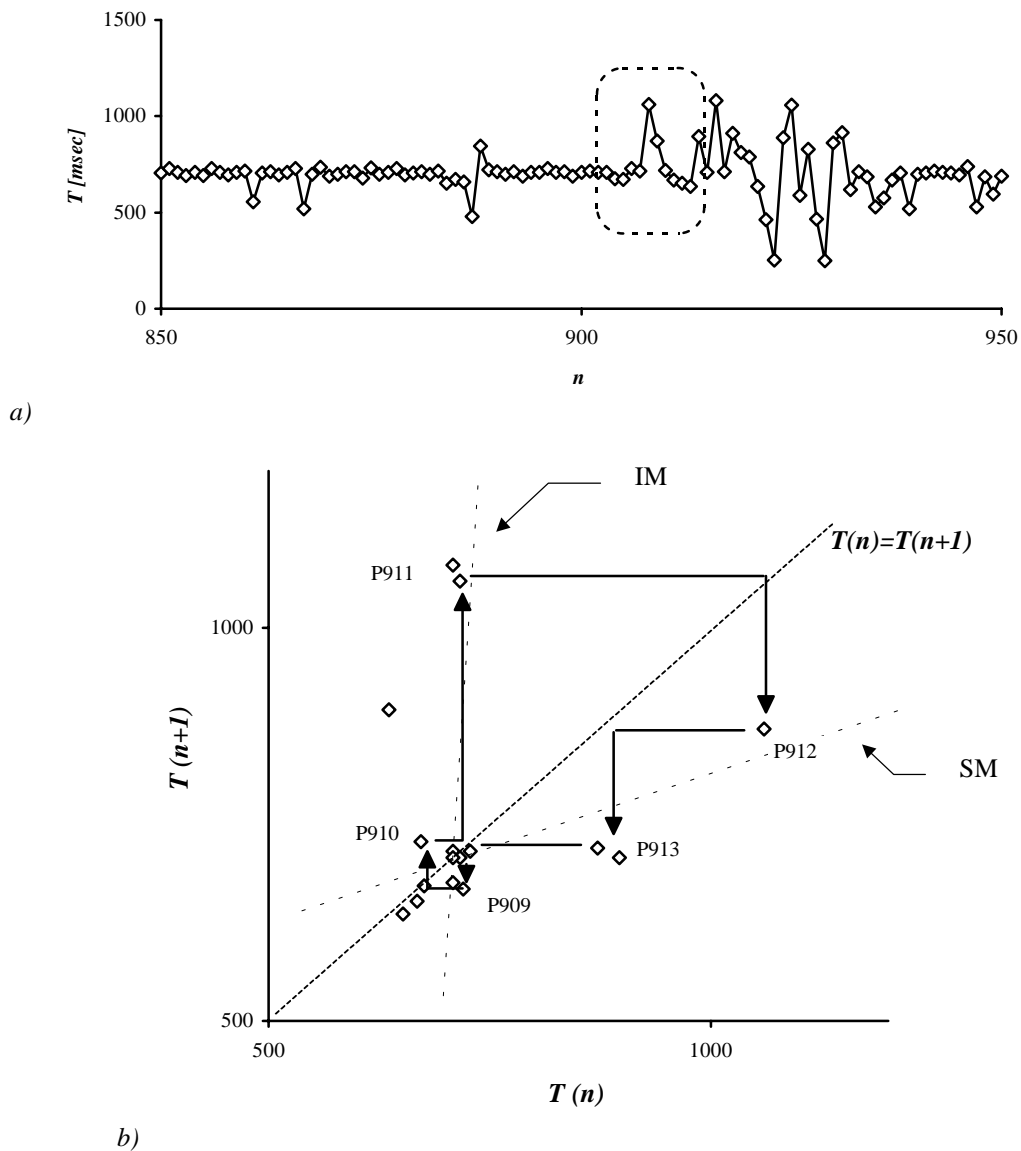


Abb. 5-32 B. S., weibl., 5. Messung. a) xT -Plot. Gestrichelt eingezeichnet ist der in b) dargestellte Bereich. b) Intervalle von 900 bis 915. Durchgezogen eingezeichnet ist die Intervall-Entwicklung. Gestrichelt eingezeichnet ist die Richtung der stabilen (SM) und die der instabilen Mannigfaltigkeit (IM). Erläuterung siehe Text.

5.3.6 Typenkonstanz bei den Patienten

Die POINCARÉ-Plots blieben bei den einzelnen Patienten im wesentlichen einheitlich hinsichtlich ihres Aspektes über die Dauer der Meßreihe hinweg. Obgleich die Mehrzahl der

Meßreihen unterschiedliche Typen auftreten ließ, betrafen diese Änderungen doch überwiegend zwei Fälle:

- (1) Auftreten eines Typ E während einer Meßreihe: Wie oben ausgeführt stellt das Auftreten von Typ E keine grundlegende Änderung der Dynamik der Intervall-Längen-Fluktuation dar, sondern ist vielmehr Ausdruck des Vorhandensein von ventrikulären Ektopien.
- (2) Wechsel zwischen Typ B und Typ D innerhalb einer Meßreihe: Diese Typen sind wie oben ausgeführt nur graduell unterschieden. Sie repräsentieren den Übergang zwischen einer periodischen Dynamik und einer chaotischen. Außerdem ist eine unbefriedigende *interrater*-Korrelation Ausdruck der relativ uneinheitlichen Bewertung dieser Typen (siehe 4.1.3.1). Es scheint deshalb gerechtfertigt, diese Typen zusammenzufassen und lediglich die streng periodischen Dynamiken (vergleiche beispielsweise Abb. 5-8 a)) abzutrennen.

Zwar erwiesen sich die Erscheinungsbilder von Typ A und Typ C ausgewiesen durch die *interrater*-Korrelation als nicht besonders trennscharf, jedoch machen es die Maßzahlen \bar{T} und besonders der Quotient $\frac{I+IV}{II+III}$ möglich, eine zweifelsfreie Unterscheidung herbeizuführen. Weiterhin scheint beiden Typen eine eher stochastische Variation ihrer Intervall-Längen zugrunde zu liegen, weswegen die Komplexität ihrer Dynamik vergleichbar erscheint.

Die *interrater*-Übereinstimmung der Typisierung ist als hinreichend anzusehen im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen [REIDBORG & REDINGTON 1992]. Eine Modifikation der hier gewählten phänomenologisch beschreibenden Typen scheint jedoch im Hinblick auf die zugrundeliegende Komplexität der Dynamik anzuraten. Unterscheidet man hingegen stochastische (Typ A und C sowie mit Einschränkung Typ E) von periodischen (Typ B) und augenscheinlich deterministisch chaotischen (Typ D) Prozessen, so steigt nicht nur die *interrater*-Übereinstimmung, sondern ist auch eine Unterscheidung hinsichtlich der Komplexität der ventrikulären Antwort getroffen.

Mit obengenannten Einschränkungen blieb bei 12 Patienten (75%) der Patienten die Komplexität der Abfolge der Intervalle über den Meßzeitraum mehr oder minder konstant. Bei zwei Patienten (W. S. und F. J.) führten Ereignisse, die mit hinreichender

Wahrscheinlichkeit die organische Entität des Herzens änderten, zu einer Änderung der Dynamik der Intervall-Längen-Fluktuation. Eine Richtung der Änderung der Komplexität ist nicht erkennbar. In den zwei übrigen Fällen kommt es im Meßzeitraum zu einer Änderung der Komplexität. Hier läßt sich vermuten, daß eine Veränderung des Tonus der autonomen Innervation die Änderung bewirkte, da sich in beiden Fällen zeigen läßt, daß sich die unterschiedlichen Stadien der Komplexität mit unterschiedlichen durchschnittlichen Lagemaßen angetroffen wurden.

Zusammenfassend läßt sich jedoch aus der vorliegenden Untersuchung vermuten, daß eine einmalige Messung der Intervall-Längen und ihre Auswertung mittels POINCARÉ-Plots ausreicht, eine Charakterisierung der jeweiligen Dynamik der Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern zu ermöglichen, die relativ stabil erscheint gegenüber unterschiedlicher Vigilanz und Tageszeit. Im Vergleich der Komplexitätsmaße zu unterschiedlichen Zeitpunkten lassen sich so Auswirkungen einer etwaigen medikamentösen oder chirurgischen Therapie studieren. POINCARÉ-Plots sind unempfindlich gegenüber nicht-normalverteilten Daten und relativ resistent gegenüber mit zufälligen Fehlern behafteten Messungen. Ferner sei hier noch einmal auf die einfache Durchführung der Untersuchung hingewiesen: In einer einzigen Sitzung ist so eine im klinischen Alltag verwendbare semi-quantitative Methode zur Visualisierung von Echtzeit-Daten ebenso verfügbar, wie ein Verfahren zum Vergleich von Behandlungsmethoden. Die Methode zeichnet sich außerdem durch ihre Wirtschaftlichkeit aus, da nahezu jeder Standardmonitor zur Patientenüberwachung entsprechend umrüstbar ist.

Im Rahmen einer Bewertung von Rhythmusstörungen erscheinen POINCARÉ-Plots infolgedessen neben dem Standard-EKG eine probate Methode zur Visualisierung der qualitativen und semi-quantitativen Eigenschaften der nicht-linearen Dynamik der Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern.

6 Zusammenfassung

Es wurden RR-Intervall-Längenfluktuation bei sechzehn Patienten zu unterschiedlichen Meßzeitpunkten ausgewertet mittels konventioneller statistischer Methoden sowie mit Methoden der nicht-linearen Dynamik, insbesondere mittels POINCARÉ-Plots. Statistische Methoden beschrieben nur unzureichend die zugrundeliegende Dynamik der Intervall-Längen-Variation, teils wegen verrauschter Daten, teils wegen der intrinsischen Qualitäten der aufgezeichneten Daten selber, namentlich stellten sowohl nicht-unimodal verteilte Daten sowie Datensätze, denen ein Trend innewohnt, Limitationen dieser Methoden dar.

POINCARÉ-Plots erweisen sich in allen Fällen als ein befriedigendes Verfahren, das integrierte Verhalten der Abfolge der Intervall-Längen semiquantitativ zu würdigen und nach Gestaltmerkmalen zu gliedern. Dabei liessen sich kontinuierliche Intervall-Längen-Fluktuationen unterscheiden von periodischen. Erstere untergliederten sich in stochastische Variationen und solche, die Kriterien nicht-linearen, komplexen Verhaltens aufwiesen. Diese Untergliederung blieb für den jeweiligen Patienten im Meßzeitraum nahezu konstant. In zwei Fällen konnte nachgewiesen werden, daß organisch bedingte Veränderungen des Herzens auch Änderungen in der Dynamik der Intervall-Längenfluktuation bedingen.

POINCARÉ-Plots eignen sich als gering zeitaufwendige, wirtschaftliche Methode dazu, die Komplexität der ventrikulären Antwort bei bestehender Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern kategorisierend zu beschreiben. Dabei sind zur Visualisierung bereits relativ kleine Datensätze ausreichend, so daß die Methode nahezu eine Echtzeitabbildung der betreffenden Dynamik erlaubt. Dies legt ihre mögliche Bedeutsamkeit für experimentelle, physiologische Versuchsaufbauten nahe.

Die klinische Implikation der hier festgestellten Komplexitätsunterschiede in der ventrikulären Antwort könnte die Therapie ebenso betreffen wie die Einschätzung der Prognose, wenngleich die Verifizierung künftigen Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Anhang I: Patientendaten

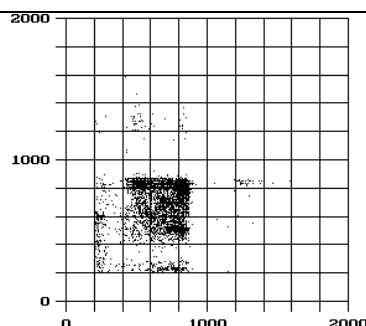
Im folgenden sind die Patientendaten aus dieser Untersuchung geordnet nach Patienten dargestellt. Die Patientenidentität wurde anonymisiert durch die Angabe ihrer Initialen.

Bei der Medikation gibt *kursiver* Druck jeweils den Handelsnamen wieder.

Auf der Abszisse der dargestellten POINCARÉ-Plots ist jeweils T_i dargestellt, auf der Ordinate T_{i+1} . Die Einheit ist jedesmal Millisekunden.

J. B., männl., 66 Jahre, Größe: 173 cm; Gewicht 98 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Dekompensierte Herzinsuffizienz	<i>Decortin</i> 15 mg 1 - 0 - 0
2. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>Corvaton</i> 0 - 0 - 1
3. COPD	<i>Xanef</i> 5mg 1 - 0 - 0
4. Plattenepithel-CA d. Bronchien	<i>ASS</i> 100 1 - 0 - 0
5. Diabetes mellitus IIb	<i>Sanasthamax</i> 3 x 1 Hub
6. Adipositas	<i>Sultanol</i> 4 x 2 Hübe
	Theophyllin 200 1 - 0 - 2
	Heparin 15.000 I. E. / d



Messung Nr. 1 vom 08. Dez 93 ab 14:56h, $n = 5139$

$$\bar{T} = 696,77 \text{ msec}$$

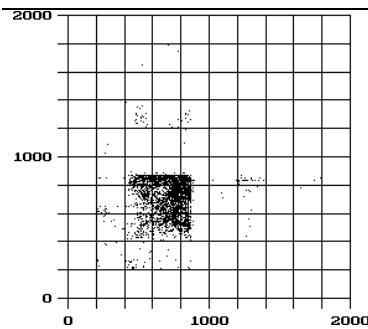
$$s_T = 169,11 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,156, N = 82, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 303,2 \text{ msec}$$

Typ E



Messung Nr. 2 vom 08. Dez 93 ab 16:05h, $n = 4510$

$$\bar{T} = 735,15 \text{ msec}$$

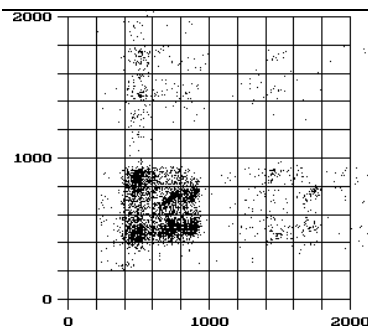
$$s_T = 135,51 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,072, N = 2, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 280,4 \text{ msec}$$

Typ E



Messung Nr. 3 vom 09. Dez 93 ab 12:04h, $n = 4745$

$$\bar{T} = 756,39 \text{ msec}$$

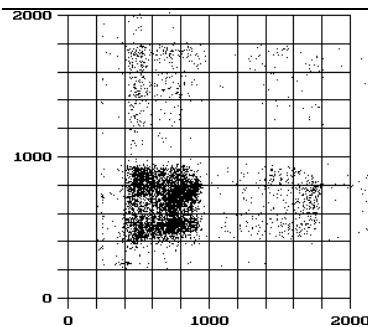
$$s_T = 408,78 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = \text{ns}, N = 458, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 710,4 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 4 vom 09. Dez 93 ab 16:02h, $n = 7026$

$$\bar{T} = 810,70 \text{ msec}$$

$$s_T = 429,44 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,059, N = 5, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

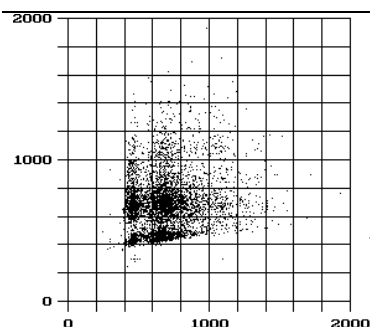
$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 394,4 \text{ msec}$$

Typ B

(ns: nicht signifikant)

H. B., männl., 60 Jahre, Größe: 172 cm, Gewicht: 80 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Mitralklappenstenose mit führender Stenose	<i>Novodigal</i> 1 - 0 - 0
2. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>Isoptin ret 120</i> 1 - 0 - 1
3. Hyperlipoproteinämie	<i>Lasix 40</i> 2 - 1 - 0
4. Prostatahypertrophie	<i>Harzol</i> 1 - 1 - 1
5. Nierenzyste rechts	<i>Irenat-tropfen</i>
	Heparin 25.000 I.E. / d



Messung Nr. 1 vom 25. Okt 93 ab 13:37h, $n = 5310$

$$\bar{T} = 685,85 \text{ msec}$$

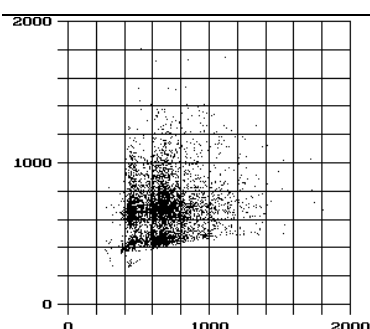
$$s_T = 203,08 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,146, N = 4, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 505,6 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 2 vom 25. Okt 93 ab 15:55h, $n = 5064$

$$\bar{T} = 672,97 \text{ msec}$$

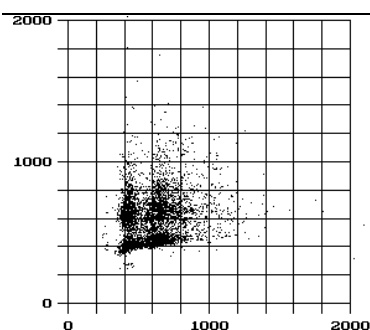
$$s_T = 192,62 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,140, N = 30, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 490,8 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 3 vom 26. Okt 93 ab 09:25h, $n = 5181$

$$\bar{T} = 589,84 \text{ msec}$$

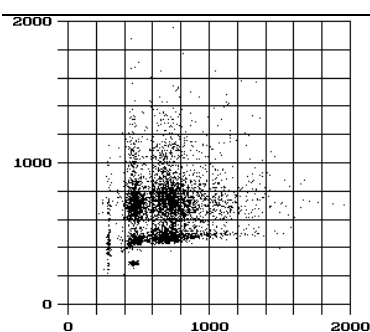
$$s_T = 178,52 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,201, N = 14, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 300,8 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 4 vom 27. Okt 93 ab 10:20h, $n = 5300$

$$\bar{T} = 671,56 \text{ msec}$$

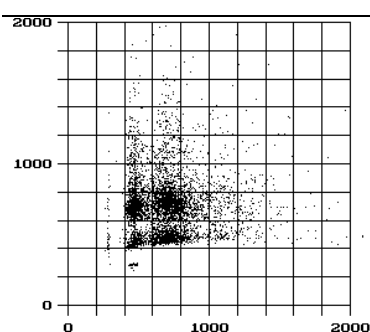
$$s_T = 215,15 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,123, N = 5, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 544 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 5 vom 27. Okt 93 ab 11:30h, $n = 5354$

$$\bar{T} = 687,94 \text{ msec}$$

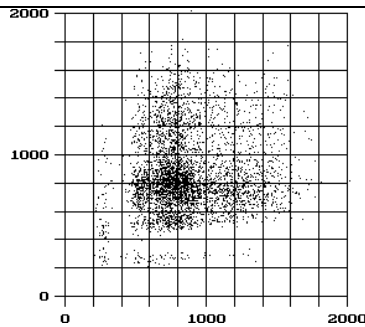
$$s_T = 221,33 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = \text{ns}, N = 4, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 445,2 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 6 vom 28. Okt 93 ab 11:26h, $n = 4376$

$$\bar{T} = 829,30 \text{ msec}$$

$$s_T = 275,12 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,068$, $N = 176$, Trend in der Messung: ns

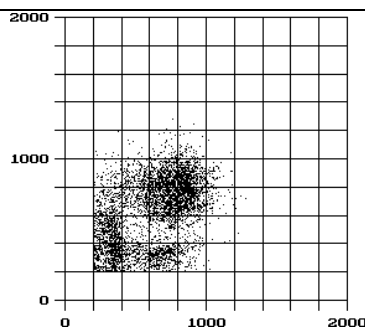
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 748 msec

Typ F

(ns: nicht signifikant)

J. B., männl., 63 Jahre, Größe: 1,64m, Gewicht: 65 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Zustand nach Vorderwandinfarkt 85 mit Aneurysmaausbildung	<i>Lanitop</i> ½ - 0 - 0
2. Zustand nach Aneurysmektomie und 1 x ACVB auf RCA 86	<i>Lasix 40</i> 2 - 1 - 0
3. Zustand nach Reinfarkt, 24. Jan. 94	<i>ASS 100</i> 0 - 1 - 0
4. Stenose der koronaren Anastomose	<i>Ismo 20</i> 1 - 1 - 0
5. Zustand nach Reinfarkt am 5. Mär. 94	<i>Cordarex</i> 1 - 0 - 0
6. Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern	<i>Cor Tensobon</i> 1 - 0 - 1
7. COLD	<i>Berotec</i> 3 x 2 Hub
	<i>Heparin</i> 25.000 IE/d



Messung Nr. 1 vom 07. Mär 94 ab 16:35h, $n = 5061$

$$\bar{T} = 646,48 \text{ msec}$$

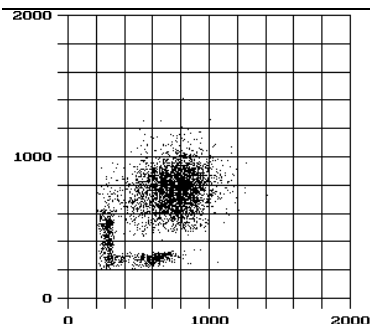
$$s_T = 227,97 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,460$, $N = 124$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 548,4 msec

Typ D



Messung Nr. 2 vom 08. Mär 94 ab 08:12h, $n = 4510$

$$\bar{T} = 680,50 \text{ msec}$$

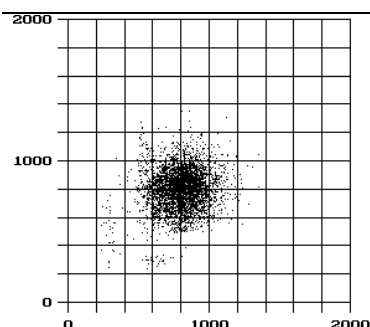
$$s_T = 207,34 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,495, N = 480, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 542 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 3 vom 08. Mär 94 ab 09:06h, $n = 4509$

$$\bar{T} = 797,49 \text{ msec}$$

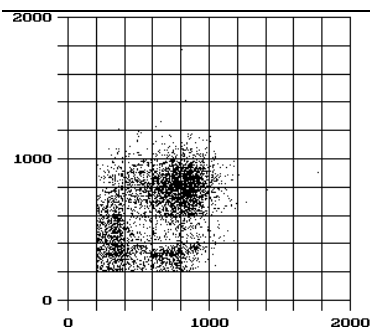
$$s_T = 137,51 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,131, N = 220, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 304 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 4 vom 08. Mär 94 ab 12:34h, $n = 5105$

$$\bar{T} = 642,36 \text{ msec}$$

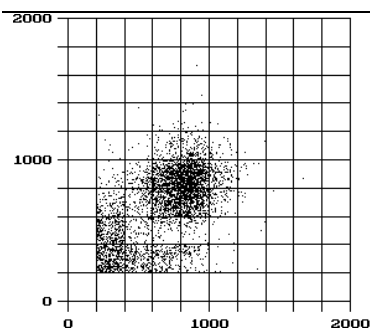
$$s_T = 235,11 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,364, N = 252, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 610,4 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 5 vom 09. Mär 94 ab 08:01h, $n = 4527$

$$\bar{T} = 692,31 \text{ msec}$$

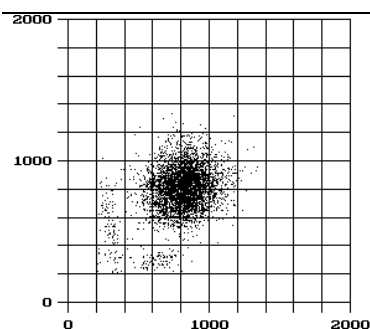
$$s_T = 243,65 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,572, N = 986, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 446,4 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 6 vom 09. Mär 94 ab 09:03h, $n = 4516$

$$\bar{T} = 799,42 \text{ msec}$$

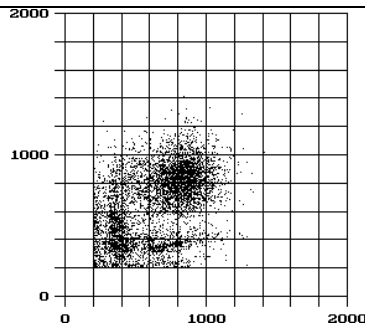
$$s_T = 156,99 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,313, N = 244, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 329,2 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 7 vom 09. Mär 94 ab 12:59h, $n = 5936$

$$\bar{T} = 693,64 \text{ msec}$$

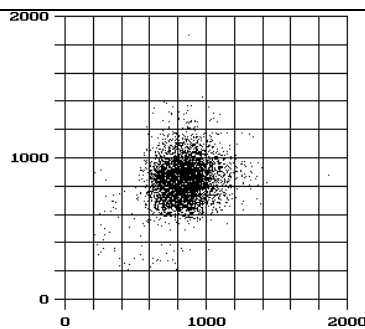
$$s_T = 237,95 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,458$, $N = 249$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 669,8 msec

Typ D



Messung Nr. 8 vom 10. Mär 94 ab 08:49h, $n = 4793$

$$\bar{T} = 843,66 \text{ msec}$$

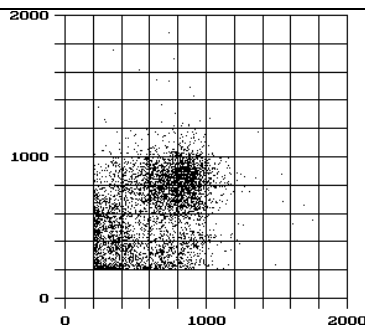
$$s_T = 141,97 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,152$, $N = 351$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 289,6 msec

Typ A



Messung Nr. 9 vom 10. Mär 94 ab 13:06h, $n = 5119$

$$\bar{T} = 657,94 \text{ msec}$$

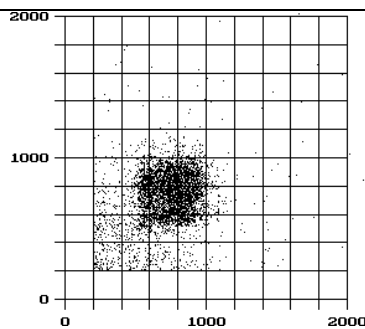
$$s_T = 250,72 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,401$, $N = 184$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 649,8 msec

Typ D



Messung Nr. 10 vom 10. Mär 94 ab 15:15h, $n = 4522$

$$\bar{T} = 726,53 \text{ msec}$$

$$s_T = 199,78 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,244$, $N = 204$, Trend in der Messung: ns

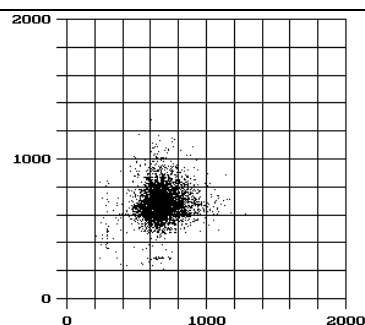
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 329,6 msec

Typ A

(ns: nicht signifikant)

W. H., männl. 82 Jahre, Größe: 1,78m, Gewicht: 65 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Aortenstenose Grad I	<i>Corangin 20</i> 1 - 0 - 0
2. KHK, Dreifäßerkrankung (RIVA 70%, LCX 90%, RCA 100%)	<i>Isoptin 120 ret</i> 1 - 0 - 1
3. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>Dusodril ret</i> 1 - 0 - 1
4. Vertebrobasiläre Insuffizienz	<i>Insidon</i> 0 - 0 - 1
5. Benigne Prostatahyperplasie	
6. Hirnorganisches Psychosyndrom mit affektiver Tönung	



Messung Nr. 1 vom 23. Nov 93 ab 14:57h, $n = 4708$

$$\bar{T} = 675,71 \text{ msec}$$

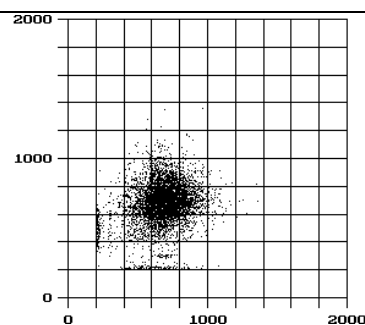
$$s_T = 110,31 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,120, N = 14, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 211,2 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 2 vom 23. Nov 93 ab 15:53h, $n = 5740$

$$\bar{T} = 698,14 \text{ msec}$$

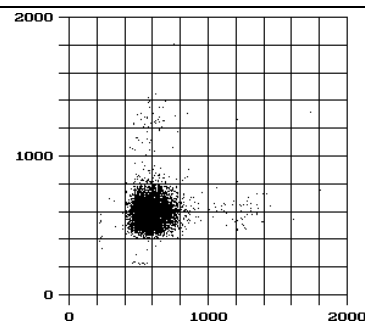
$$s_T = 123,27 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,126, N = 7, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 299,2 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 3 vom 24. Nov 93 ab 09:10h, $n = 6569$

$$\bar{T} = 579,04 \text{ msec}$$

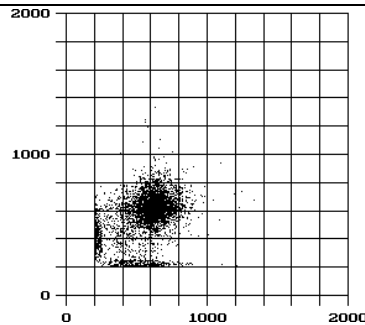
$$s_T = 96,43 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = \text{ns}, N = 28, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 232 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 4 vom 25. Nov 93 ab 07:38h, $n = 4623$

$$\bar{T} = 569,02 \text{ msec}$$

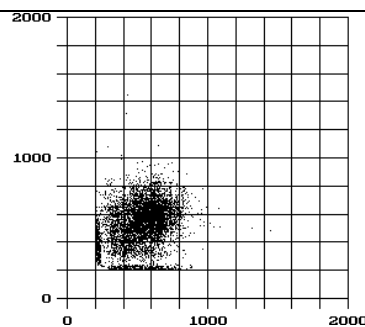
$$s_T = 154,28 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,388, N = 722, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 330,4 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 5 vom 25. Nov 93 ab 12:14h, $n = 5984$

$$\bar{T} = 524,93 \text{ msec}$$

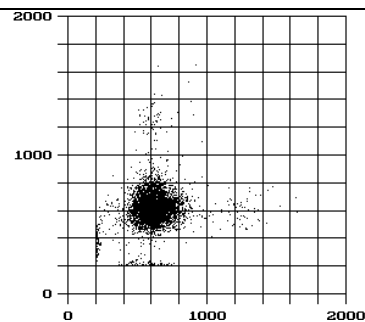
$$s_T = 143,60 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,283, N = 173, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 340 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 6 vom 25. Nov 93 ab 15:26h, $n = 5134$

$$\bar{T} = 611,08 \text{ msec}$$

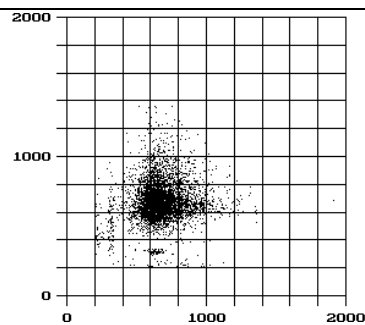
$$s_T = 126,76 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,126, N = 185, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 219,2 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 7 vom 26. Nov 93 ab 13:07h, $n = 4811$

$$\bar{T} = 669,17 \text{ msec}$$

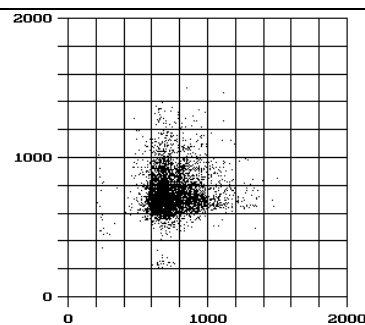
$$s_T = 144,76 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,089, N = 28, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 438 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 8 vom 26. Nov 93 ab 14:07h, $n = 4892$

$$\bar{T} = 748,11 \text{ msec}$$

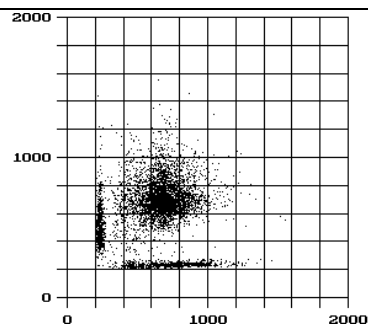
$$s_T = 144,88 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = \text{ns}, N = 3, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 344,4 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 9 vom 28. Nov 93 ab 12:57h, $n = 5454$

$$\bar{T} = 619,70 \text{ msec}$$

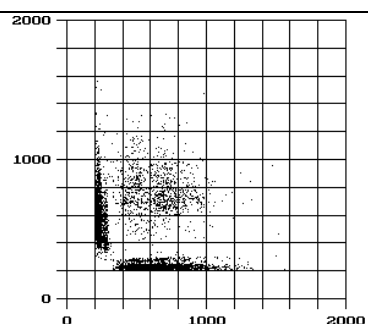
$$s_T = 207,73 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,198$, $N = 115$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 369,6 msec

Typ D



Messung Nr. 10 vom 28. Nov 93 ab 13:56h, $n = 5038$

$$\bar{T} = 484,23 \text{ msec}$$

$$s_T = 250,76 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = -0,250$, $N = 1$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 702 msec

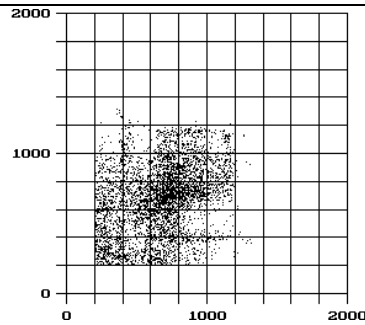
Typ E

(ns: nicht signifikant)

Der Patient verstarb am 7- Dez. 93 an den Folgen eines Mesenterialinfarkts.

F. J., männl., 59 Jahre, Größe: 1,87 m, Gewicht: 90 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Zustand nach Aneurysma Typ De Bakey I und Ersatz von Aorta ascendens und Aortenbogen 2. Pericarderguß 3. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern 4. Dilatative Kardiomyopathie 5. Art. Hypertonie 6. Anämie	<i>Digimerck 0,1</i> 1 - 0 - 0
	<i>Lopirin cor</i> 1 - 0 - 1
	<i>Bayotensin 20 mg</i> 1 - 0 - 1
	<i>ASS 100</i> 0 - 1 - 0
	<i>Beloc mite</i> 1 - 0 - 1
	<i>Fluimucil long</i> 0 - 0 - 1
	<i>Dytide H</i> 1 - 0 - 0
	<i>Augmentan 1 gr.</i> 1 - 1 - 1
	<i>Calciparin 7.500 IE</i> 1 - 0 - 1



Messung Nr. 1 vom 21. Feb 94 ab 16:42h, $n = 5012$

$$\bar{T} = 686,10 \text{ msec}$$

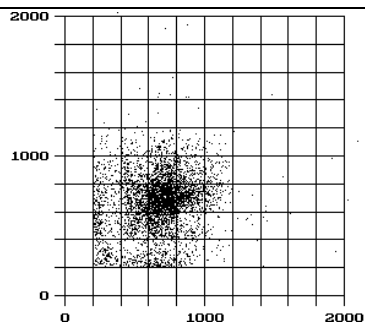
$$s_T = 243,92 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,307, N = 648, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 648 \text{ msec}$$

Typ F



Messung Nr. 2 vom 22. Feb 94 ab 16:26h, $n = 4509$

$$\bar{T} = 671,51 \text{ msec}$$

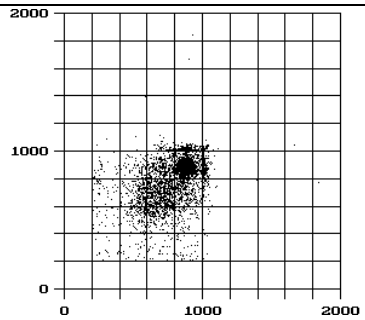
$$s_T = 210,69 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,152, N = 53, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 533,2 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 3 vom 22. Feb 94 ab 17:26h, $n = 4508$

$$\bar{T} = 814,89 \text{ msec}$$

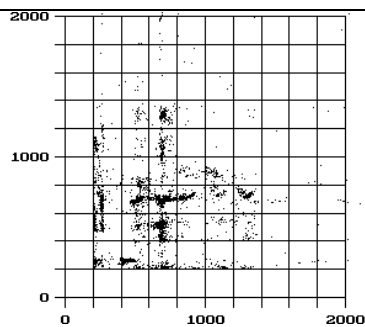
$$s_T = 169,66 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,490, N = 945, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 215,8 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 4 vom 25. Feb 94 ab 13:51h, $n = 5093$

$$\bar{T} = 685,14 \text{ msec}$$

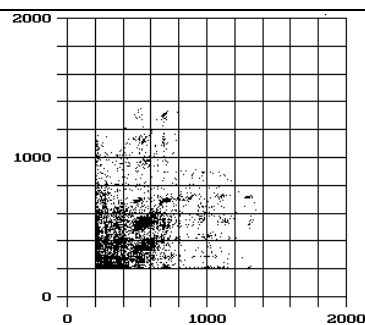
$$s_T = 293,77 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,153, N = 94, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 248 \text{ msec}$$

Typ E



Messung Nr. 5 vom 25. Feb 94 ab 15:06h, $n = 5887$

$$\bar{T} = 487,54 \text{ msec}$$

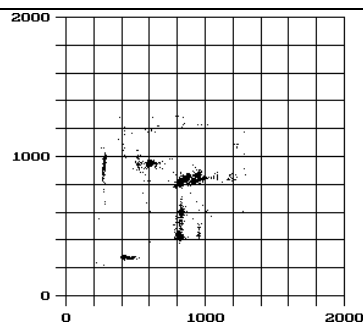
$$s_T = 219,11 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,245, N = 524, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 441 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 6 vom 26. Feb 94 ab 09:50h, $n = 4637$

$$\bar{T} = 784,93 \text{ msec}$$

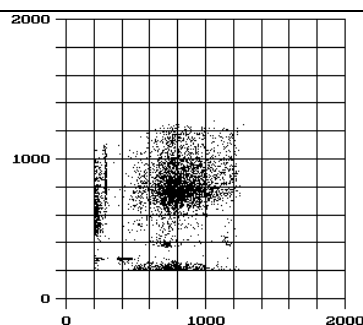
$$s_T = 160,02 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,154$, $N = 2$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 224 msec

Typ E



Messung Nr. 7 vom 27. Feb 94 ab 10:21h, $n = 5006$

$$\bar{T} = 741,63 \text{ msec}$$

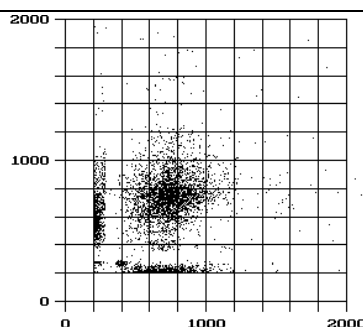
$$s_T = 242,90 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,262$, $N = 9$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 723,2 msec

Typ D



Messung Nr. 8 vom 27. Feb 94 ab 11:27h, $n = 4510$

$$\bar{T} = 679,99 \text{ msec}$$

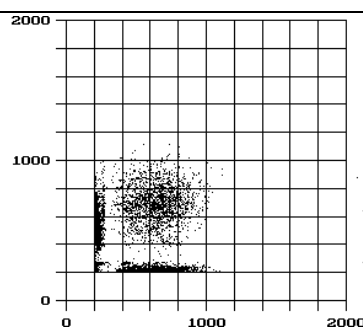
$$s_T = 299,20 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,229$, $N = 202$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 823,6 msec

Typ D



Messung Nr. 9 vom 28. Feb 94 ab 15:15h, $n = 4557$

$$\bar{T} = 511,06 \text{ msec}$$

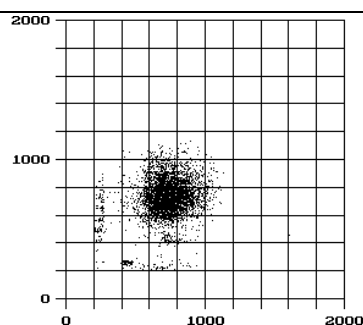
$$s_T = 224,13 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = \text{ns}$, $N = 61$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 463,4 msec

Typ D



Messung Nr. 10 vom 28. Feb 94 ab 15:59h, $n = 4509$

$$\bar{T} = 719,48 \text{ msec}$$

$$s_T = 142,11 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,249$, $N = 210$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

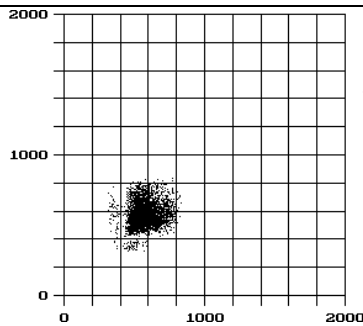
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 304 msec

Typ A

(ns: nicht signifikant)

S. J., weibl. 59 Jahre, Größe: 1,60m, Gewicht: 42 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Exacerbierte COLD	<i>Digimerck minor</i> 1 - 0 - 0
2. Hochgradige Mitralstenose	<i>Lasix 40</i> 1 - 0 - 0
3. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>Isoket 40 ret</i> 1 - 0 - 0
4. Zustand nach Apoplex 87 und 88 mit Rest- aphasie	<i>Decortin 20</i> 1 - 0 - 0
5. Verdacht auf GI-Blutung	<i>Isoptin 80</i> 1 - 1 - 1
6. Hyperurikämie	<i>Uniphyllin 600</i> 1 - 0 - 2
	<i>Kalinor-Brause</i> 1 - 0 - 0

Messung Nr. 1 vom 07. Mär 94 ab 14:55h, $n = 4345$

$$\bar{T} = 570,58 \text{ msec}$$

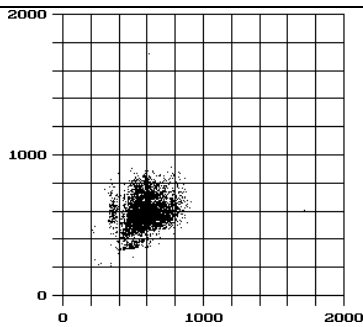
$$s_T = 79,80 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,135, N = 100, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 191,2 \text{ msec}$$

Typ C

Messung Nr. 2 vom 07. Mär 94 ab 15:45h, $n = 4526$

$$\bar{T} = 582,04 \text{ msec}$$

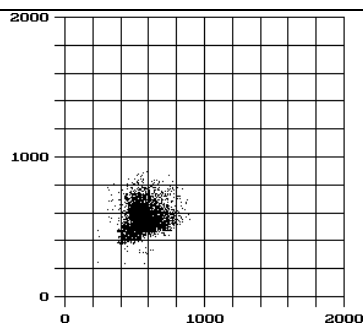
$$s_T = 102,84 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,248, N = 566, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 243,8 \text{ msec}$$

Typ C

Messung Nr. 3 vom 08. Mär 94 ab 10:18h, $n = 4503$

$$\bar{T} = 559,67 \text{ msec}$$

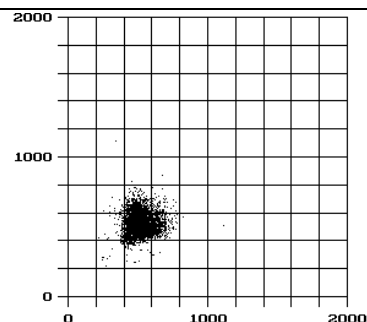
$$s_T = 85,47 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,052, N = 140, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 184 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 4 vom 08. Mär 94 ab 13:41h, $n = 4505$

$$\bar{T} = 515,19 \text{ msec}$$

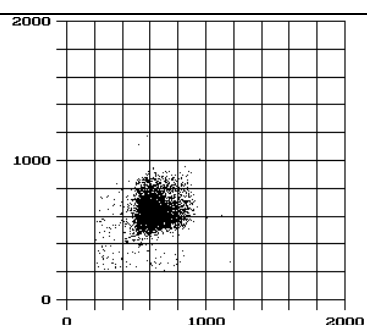
$$s_T = 73,46 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = \text{ns}$, $N = 61$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 184 msec

Typ C



Messung Nr. 5 vom 09. Mär 94 ab 10:13h, $n = 4539$

$$\bar{T} = 628,50 \text{ msec}$$

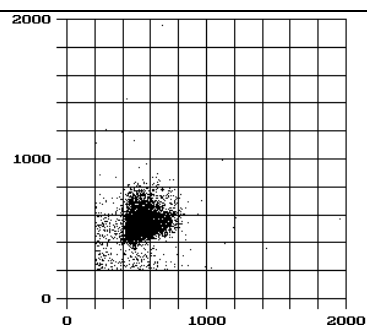
$$s_T = 102,98 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,197$, $N = 198$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 220 msec

Typ C



Messung Nr. 6 vom 09. Mär 94 ab 11:03h, $n = 5464$

$$\bar{T} = 542,06 \text{ msec}$$

$$s_T = 101,49 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,157$, $N = 352$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

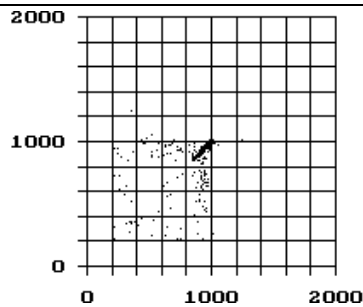
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 207 msec

Typ C

(ns: nicht signifikant)

C. K., weibl., 77 Jahre, Größe: 1,51m, Gewicht: 76 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Akute Linksherzdekompensation	<i>Digimerck minor</i> 1 - 0 - 0
2. Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern	<i>ASS 100</i> 0 - 1 - 0
	<i>Corvaton ret</i> 1 - 0 - 1
3. Art. Hypertonie	<i>Isoptin 80</i> 1 - 1 - 1
4. Degeneratives WS-Leiden	<i>Lasix 40</i> 1 - 0 - 0
5. Weitwinkelglaukom bds.	Heparin 25.000 IE/d



Messung Nr. 1 vom 21. Feb 94 ab 14:05h, $n = 4525$

$$\bar{T} = 914,81 \text{ msec}$$

$$s_T = 63,27 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (normalverteilt)

$r_1 = 0,558$, $N = 273$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

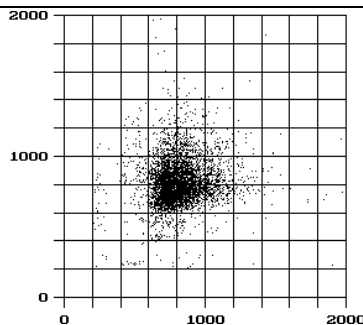
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 19,6 msec

Typ F

Diese Patientin konvertierte vor Beginn der Meßreihe zu einem Sinusrhythmus. Ihre Messung wurde in dieser Untersuchung lediglich zum Vergleich verwendet.

W. K., männl., 70 Jahre, Größe: 172 cm, Gewicht: 83 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Zustand nach 6-fach ACVB Okt. '93	<i>Novodigal 0,2</i> 1 - 0 - 0
2. Respiratorische Partialinsuffizienz bei beidseitiger Bronchopneumonie	<i>Ebrantil 90</i> 1 - 1 - 1
3. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>Beloc mite</i> 1 - 0 - 1
4. Rechtshirniger apoplektischer Insult	<i>ASS 100</i> 0 - 1 - 0
5. Parenchymzyste der rechten Niere	<i>Ismo 20</i> 1 - 1 - 0
6. Zustand nach rechter operativer Nierensteinentfernung	Heparin 25.000 I.E. / d
7. Prostatahypertrophie	



Messung Nr. 1 vom 27. Okt 93 ab 13:07h, $n = 5022$

$$\bar{T} = 813,16 \text{ msec}$$

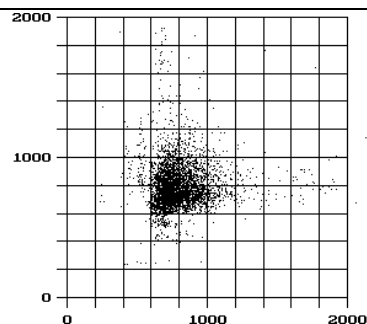
$$s_T = 164,06 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,101$, $N = 39$, Trend in der Messung: $p < 0,05$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 349 msec

Typ C



Messung Nr. 2 vom 27. Okt 93 ab 14:21h, $n = 4393$

$$\bar{T} = 793,53 \text{ msec}$$

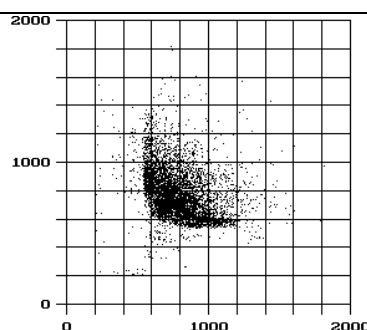
$$s_T = 168,13 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = \text{ns}$, $N = 3$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 296 msec

Typ C



Messung Nr. 3 vom 28. Okt 93 ab 09:53h, $n = 5945$

$$\bar{T} = 781,02 \text{ msec}$$

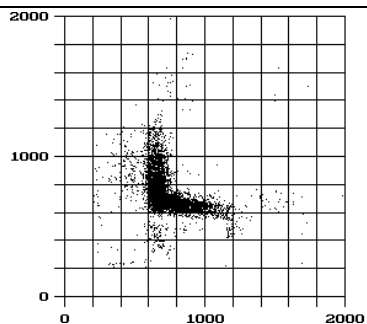
$$s_T = 181,46 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = -0,375$, $N = 1$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 278,8 msec

Typ C



Messung Nr. 4 vom 28. Okt 93 ab 16:21h, $n = 6257$

$$\bar{T} = 734,00 \text{ msec}$$

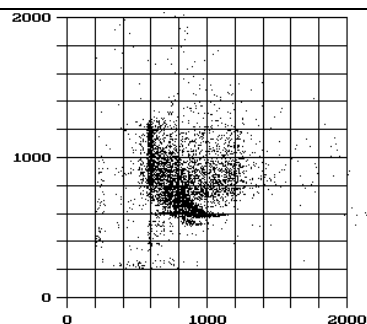
$$s_T = 153,43 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = -0,241$, $N = 1$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 301,6 msec

Typ E



Messung Nr. 5 vom 29. Okt 93 ab 10:50h, $n = 5234$

$$\bar{T} = 843,84 \text{ msec}$$

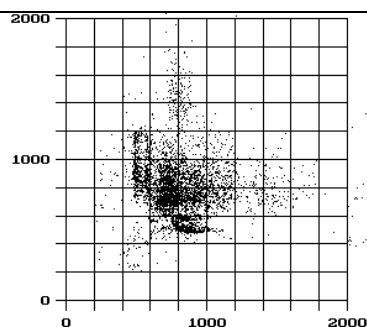
$$s_T = 257,84 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = \text{ns}$, $N = 1$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 269,6 msec

Typ E



Messung Nr. 6 vom 29. Okt 93 ab 12:08h, $n = 5031$

$$\bar{T} = 802,39 \text{ msec}$$

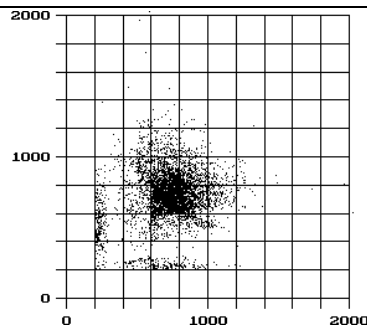
$$s_T = 224,14 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = -0,087$, $N = 1$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 463 msec

Typ D



Messung Nr. 7 vom 30. Okt 93 ab 16:17h, $n = 5062$

$$\bar{T} = 725,23 \text{ msec}$$

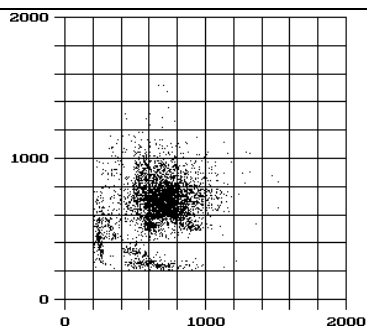
$$s_T = 184,87 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,129, N = 15, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 397,6 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 8 vom 30. Okt 93 ab 17:29h, $n = 5007$

$$\bar{T} = 668,98 \text{ msec}$$

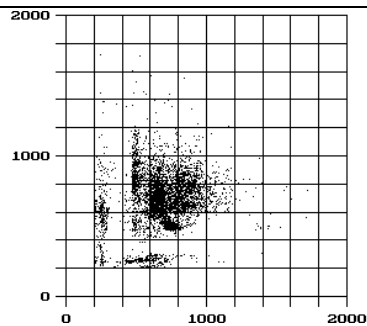
$$s_T = 173,87 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,199, N = 57, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 319,6 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 9 vom 31. Okt 93 ab 14:18h, $n = 5025$

$$\bar{T} = 681,21 \text{ msec}$$

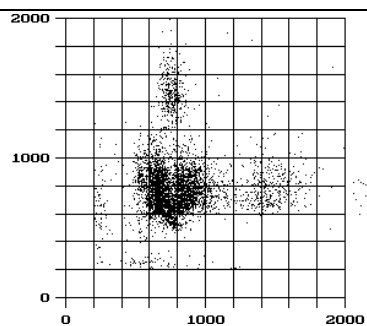
$$s_T = 191,19 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,105, N = 50, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 301,6 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 10 vom 31. Okt 93 ab 15:19h, $n = 5008$

$$\bar{T} = 823,69 \text{ msec}$$

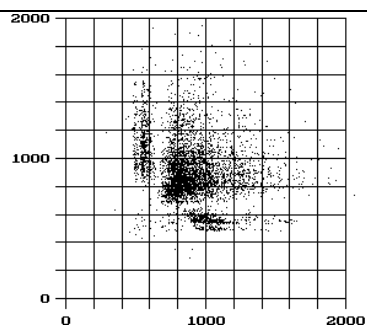
$$s_T = 292,32 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = \text{ns}, N = 774, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 1019,2 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 11 vom 03. Nov 93 ab 09:31h, $n = 5091$

$$\bar{T} = 901,95 \text{ msec}$$

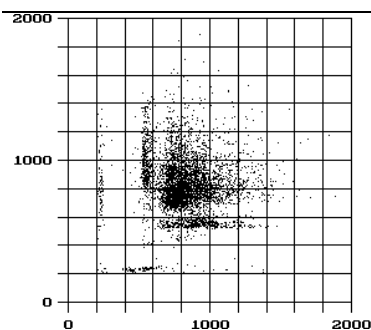
$$s_T = 230,95 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = -0,201, N = 1, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 334,4 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 12 vom 04. Nov 93 ab 11:47h, $n = 5184$

$$\bar{T} = 820,36 \text{ msec}$$

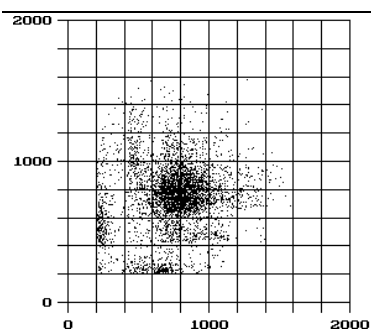
$$s_T = 201,48 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = -0,051$, $N = 1$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 318 msec

Typ D



Messung Nr. 13 vom 08. Nov 93 ab 14:07h, $n = 4587$

$$\bar{T} = 751,02 \text{ msec}$$

$$s_T = 233,73 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,089$, $N = 17$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

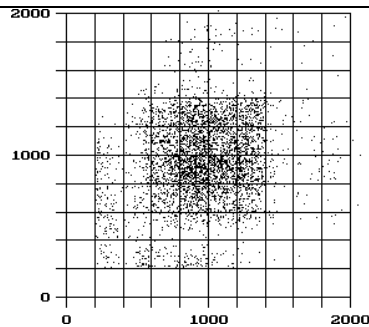
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 289,6 msec

Typ D

(ns: nicht signifikant)

J. K., weibl. 68 Jahre, Größe: 1,73m, Gewicht: 75 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Zustand nach Doppelklappenersatz (AKE und MKE) 87 mit Ausräumung von Vorhofthromben	<i>Digimerck</i> 1 - 0 - 0 <i>Lasix 40</i> 2 - 1 - 0 <i>Lopirin cor</i> 1 - 0 - 1
2. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit intermittierender Tachyarrhythmie	<i>Isoptin 40</i> 1 - 1 - 1 <i>Bactrim</i> 1 - 0 - 1
3. Psoriasis	Nitro 1 mg / h
4. Sigmapolypen	Heparin 25.000 I. E. / d
5. Diabetes mellitus IIa	<i>H-Insulin Profil III</i> 20 - 0 - 6
6. Akuter Harnwegsinfekt	



Messung Nr. 1 vom 30. Nov 93 ab 11:35h, $n = 4625$

$$\bar{T} = 973,24 \text{ msec}$$

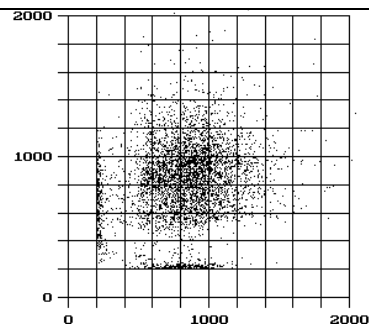
$$s_T = 305,71 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,172, N = 343, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 664,2 \text{ msec}$$

Typ F



Messung Nr. 2 vom 01. Dez 93 ab 07:24h, $n = 4711$

$$\bar{T} = 830,51 \text{ msec}$$

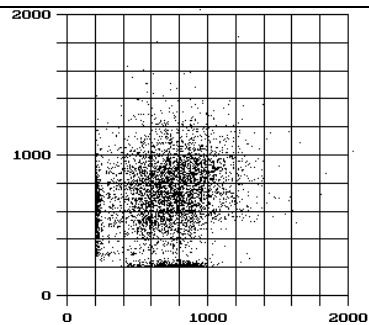
$$s_T = 277,48 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,170, N = 250, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 656,8 \text{ msec}$$

Typ F



Messung Nr. 3 vom 01. Dez 93 ab 08:42h, $n = 5095$

$$\bar{T} = 712,50 \text{ msec}$$

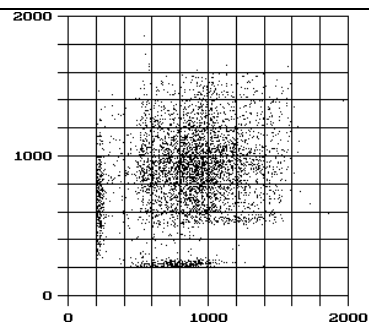
$$s_T = 256,72 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,169, N = 385, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 557,6 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 4 vom 01. Dez 93 ab 17:01h, $n = 4665$

$$\bar{T} = 885,86 \text{ msec}$$

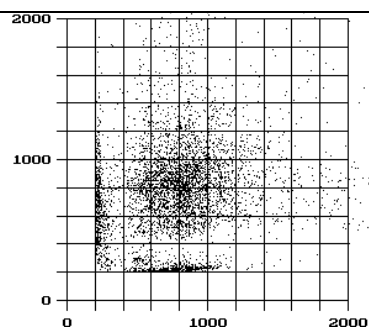
$$s_T = 306,72 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,193, N = 740, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 895 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 5 vom 02. Dez 93 ab 08:22h, $n = 4803$

$$\bar{T} = 795,80 \text{ msec}$$

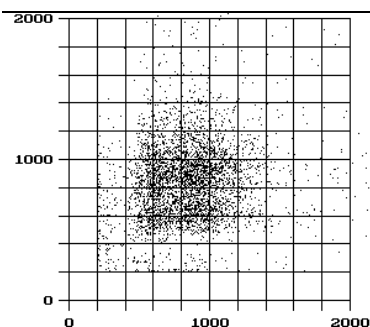
$$s_T = 372,36 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,162, N = 90, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 790 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 6 vom 02. Dez 93 ab 09:36h, $n = 4328$

$$\bar{T} = 864,02 \text{ msec}$$

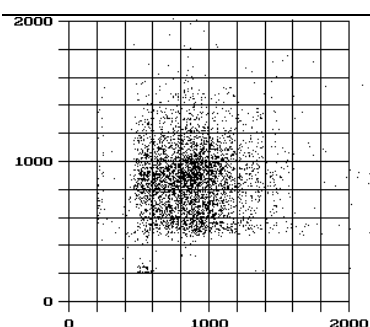
$$s_T = 318,89 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,136$, $N = 187$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 623,4 msec

Typ F



Messung Nr. 7 vom 02. Dez 93 ab 10:54h, $n = 4533$

$$\bar{T} = 893,53 \text{ msec}$$

$$s_T = 312,39 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,108$, $N = 32$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

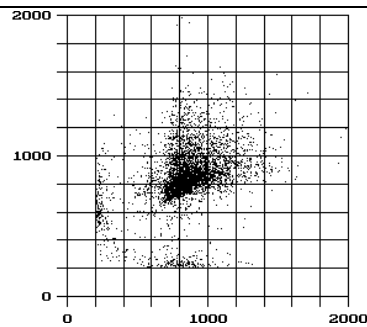
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 564 msec

Typ F

(ns: nicht signifikant)

V. K., weibl., 59 Jahre, Größe: 163 cm, Gewicht: 52 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Kombiniertes Mitralvitium mit hochgradiger Stenose	<i>Digimerck</i> 1 - 0 - 0 <i>Sotalex mite</i> 1 - 0 - 0
2. Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern	<i>Ismo</i> 1 - 1 - 0
3. Zustand nach Mitralklappensprengung 70	<i>Lasix 40</i> 1 - 0 - 0
4. Verdacht auf M. Menière	<i>Ferrosanal duodenal</i> 1 - 0 - 0 <i>Paspertin</i> Heparin 17.500 I. E. / d



Messung Nr. 1 vom 30. Okt 93 ab 13:36h, $n = 5030$

$$\bar{T} = 856,43 \text{ msec}$$

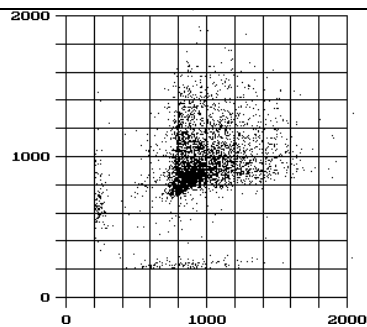
$$s_T = 212,31 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,375, N = 753, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 473,6 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 2 vom 30. Okt 93 ab 14:58h, $n = 4505$

$$\bar{T} = 953,49 \text{ msec}$$

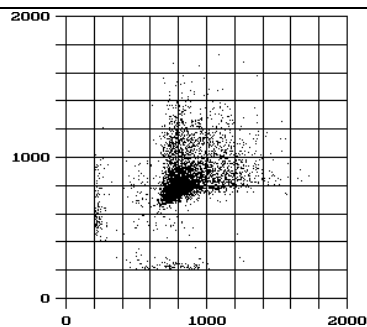
$$s_T = 234,10 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,287, N = 39, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 470,8 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 3 vom 30. Okt 93 ab 19:09h, $n = 5046$

$$\bar{T} = 850,03 \text{ msec}$$

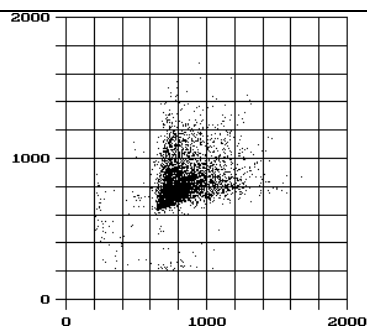
$$s_T = 184,84 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,322, N = 62, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 302,4 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 4 vom 30. Okt 93 ab 20:23h, $n = 5022$

$$\bar{T} = 824,64 \text{ msec}$$

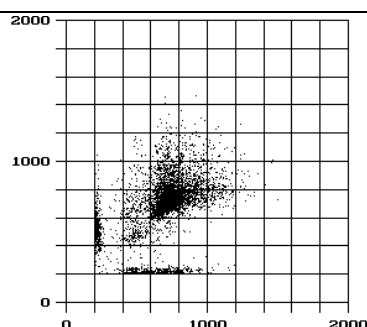
$$s_T = 154,65 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,290, N = 36, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 188 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 5 vom 31. Okt 93 ab 12:06h, $n = 5049$

$$\bar{T} = 700,32 \text{ msec}$$

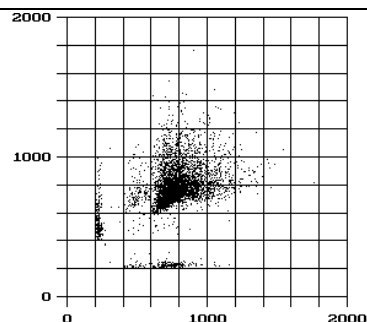
$$s_T = 198,40 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,457, N = 419, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 344 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 6 vom 31. Okt 93 ab 13:08h, $n = 5052$

$$\bar{T} = 761,71 \text{ msec}$$

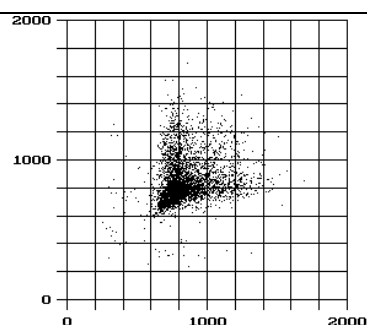
$$s_T = 178,52 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,352$, $N = 14$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 192 msec

Typ D



Messung Nr. 7 vom 31. Okt 93 ab 16:47h, $n = 4509$

$$\bar{T} = 842,23 \text{ msec}$$

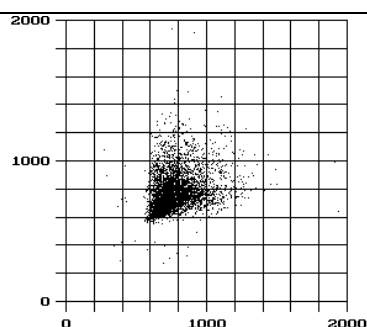
$$s_T = 164,97 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,161$, $N = 32$, Trend in der Messung: $p < 0,001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 348,4 msec

Typ C



Messung Nr. 8 vom 31. Okt 93 ab 17:53h, $n = 5011$

$$\bar{T} = 766,41 \text{ msec}$$

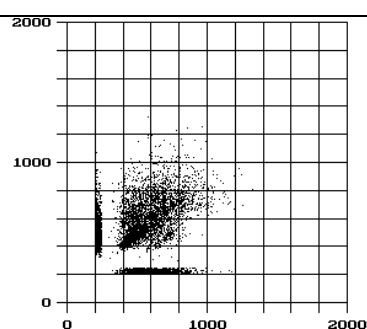
$$s_T = 134,17 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,291$, $N = 506$, Trend in der Messung: $p < 0,01$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 274,4 msec

Typ C



Messung Nr. 9 vom 01. Nov 93 ab 10:17h, $n = 5950$

$$\bar{T} = 524,64 \text{ msec}$$

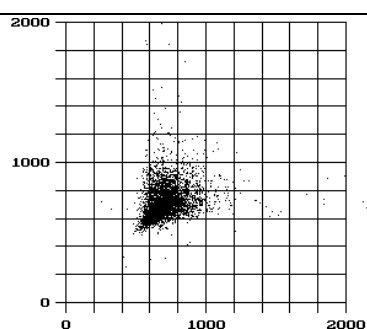
$$s_T = 205,55 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$r_1 = 0,234$, $N = 51$, Trend in der Messung: $p < 0,001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 663,6 msec

Typ D



Messung Nr. 10 vom 01. Nov 93 ab 11:17h, $n = 5045$

$$\bar{T} = 707,95 \text{ msec}$$

$$s_T = 123,36 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,250$, $N = 17$, Trend in der Messung: $p < 0,05$

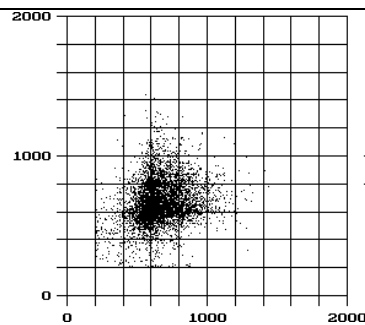
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 160 msec

Typ C

(ns: nicht signifikant)

R. M., männl., 71 Jahre, Größe: 153 cm, Gewicht: 61 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Aortenklappeninsuffizienz II°	<i>Novodigal</i> 1½ - 0 - 0
2. perakute Herzinsuffizienz NYHA IV	<i>Isoket 120 ret</i> 1 - 0 - 0
3. Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern	<i>Cor Tensobon</i> 1 - 0 - 1
	<i>Lasix 40</i> 1 - 1 - 0
4. Verdacht auf KHK	<i>Fluimucil</i> 1 - 0 - 0
5. Gestörte Glucosetoleranz	<i>Bactrim</i> 1 - 0 - 1
6. Sinusitis	<i>Calciparin 7.500 IE</i> 1 - 0 - 1



Messung Nr. 1 vom 21. Feb 94 ab 15:25h, $n = 5709$

$$\bar{T} = 666,47 \text{ msec}$$

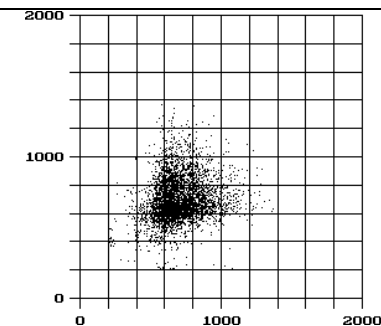
$$s_T = 150,95 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,192, N = 359, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 457,6 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 2 vom 21. Feb 94 ab 17:55h, $n = 4533$

$$\bar{T} = 698,00 \text{ msec}$$

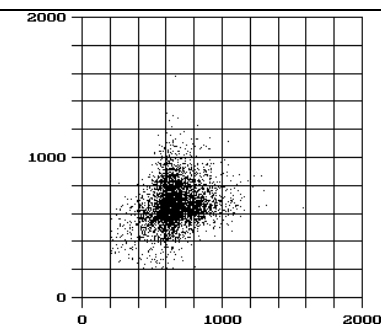
$$s_T = 149,01 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,100, N = 328, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 330,4 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 3 vom 22. Feb 94 ab 07:42h, $n = 4651$

$$\bar{T} = 657,71 \text{ msec}$$

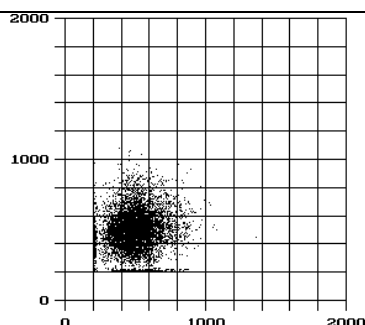
$$s_T = 137,59 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,256, N = 699, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 285,6 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 4 vom 22. Feb 94 ab 08:39h, $n = 7727$

$$\bar{T} = 486,31 \text{ msec}$$

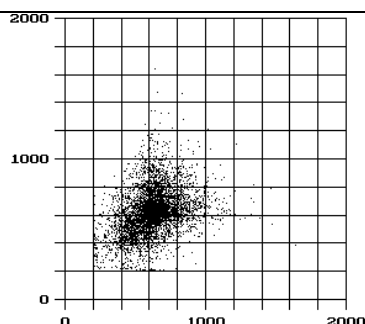
$$s_T = 126,05 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,175$, $N = 711$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 251,2 msec

Typ A



Messung Nr. 5 vom 22. Feb 94 ab 15:15h, $n = 5018$

$$\bar{T} = 623,81 \text{ msec}$$

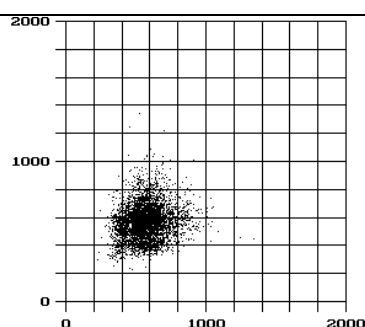
$$s_T = 156,27 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,258$, $N = 560$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 219,2 msec

Typ A



Messung Nr. 6 vom 23. Feb 94 ab 07:52h, $n = 5009$

$$\bar{T} = 563,53 \text{ msec}$$

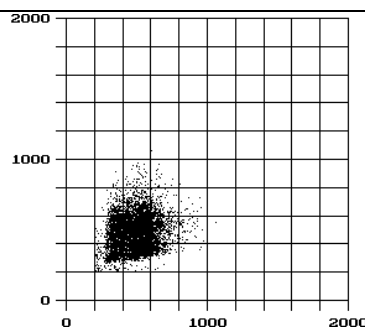
$$s_T = 117,14 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,127$, $N = 70$, Trend in der Messung: $p < 0,05$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 365 msec

Typ A



Messung Nr. 7 vom 23. Feb 94 ab 08:49h, $n = 7074$

$$\bar{T} = 461,64 \text{ msec}$$

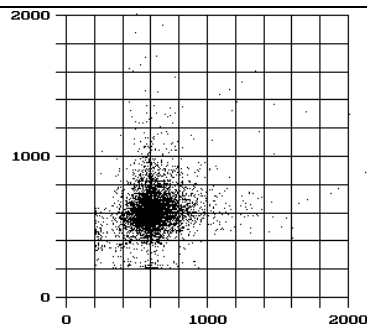
$$s_T = 117,54 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,100$, $N = 371$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 290,4 msec

Typ C



Messung Nr. 8 vom 23. Feb 94 ab 15:22h, $n = 5002$

$$\bar{T} = 622,95 \text{ msec}$$

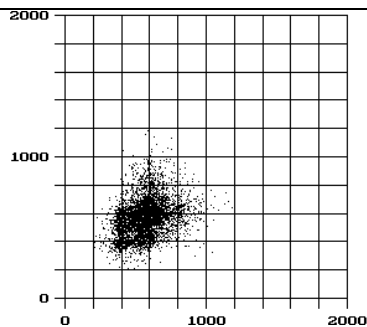
$$s_T = 170,08 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,183, N = 221, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,01$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 396 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 9 vom 24. Feb 94 ab 11:21h, $n = 5004$

$$\bar{T} = 571,32 \text{ msec}$$

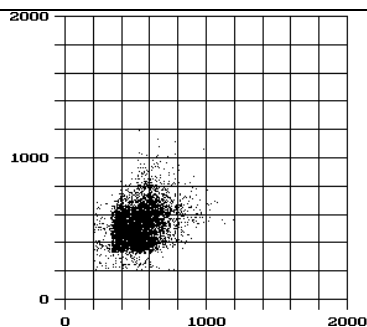
$$s_T = 125,30 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,298, N = 846, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 278,2 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 10 vom 24. Feb 94 ab 12:11h, $n = 6283$

$$\bar{T} = 487,50 \text{ msec}$$

$$s_T = 109,69 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = \text{ns}, N = 296, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

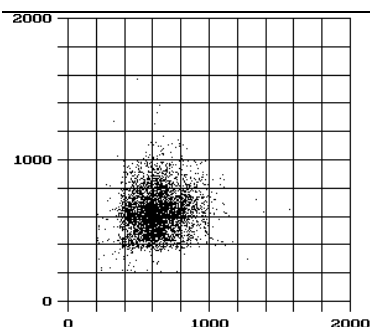
$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 293,6 \text{ msec}$$

Typ C

(ns: nicht signifikant)

I. R., weibl., 70 Jahre, Größe: 168 cm, Gewicht: 63 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Zustand nach Vorderwandinfarkt 28. Nov. 93 und PTCA in der LAD	<i>Novodigal 0,2</i> 1 - 0 - 0
2. Zustand nach erfolgreicher Reanimation	<i>Ismo 20</i> 1 - 1 - 0
3. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>ASS 100</i> 1 - 0 - 0
4. Latente Hypothyreose	<i>Sostril 300</i> 0 - 0 - 1
	<i>Lopirin cor</i> 1 - 0 - 1
	Heparin 25.000 I. E./d



Messung Nr. 1 vom 06. Dez 93 ab 15:31h, $n = 4601$

$$\bar{T} = 629,65 \text{ msec}$$

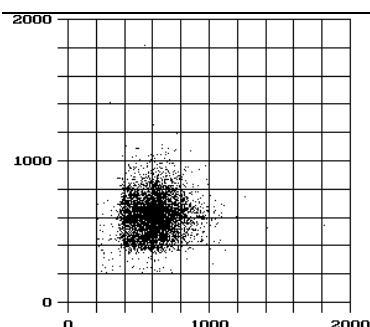
$$s_T = 144,96 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,098, N = 25, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 326 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 2 vom 06. Dez 93 ab 16:21h, $n = 5442$

$$\bar{T} = 603,90 \text{ msec}$$

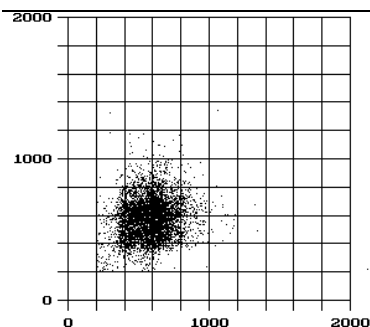
$$s_T = 137,91 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,062, N = 4, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 348,8 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 3 vom 07. Dez 93 ab 11:59h, $n = 5539$

$$\bar{T} = 576,46 \text{ msec}$$

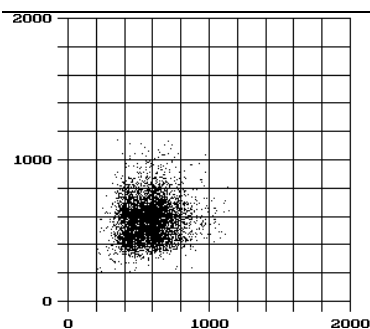
$$s_T = 138,08 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,100, N = 13, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 361 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 4 vom 07. Dez 93 ab 12:58h, $n = 5655$

$$\bar{T} = 570,67 \text{ msec}$$

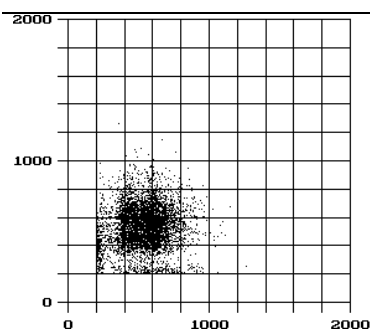
$$s_T = 132,16 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,082, N = 3, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 41,6 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 5 vom 08. Dez 93 ab 08:23h, $n = 5291$

$$\bar{T} = 531,82 \text{ msec}$$

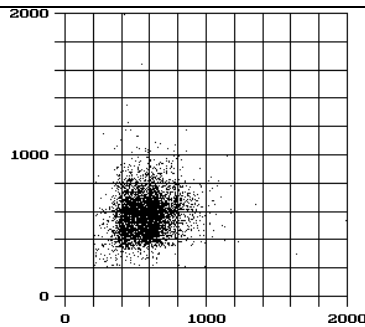
$$s_T = 144,73 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,083, N = 30, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 338,6 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 6 vom 08. Dez 93 ab 09:23h, $n = 4835$

$$\bar{T} = 573,71 \text{ msec}$$

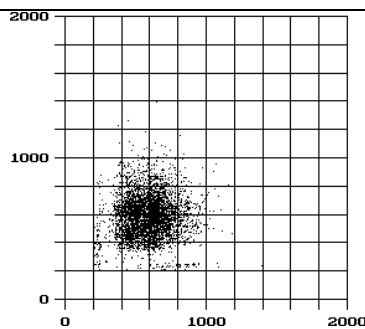
$$s_T = 141,67 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,117, N = 8, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,01$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 302,4 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 7 vom 08. Dez 93 ab 13:01h, $n = 4847$

$$\bar{T} = 578,74 \text{ msec}$$

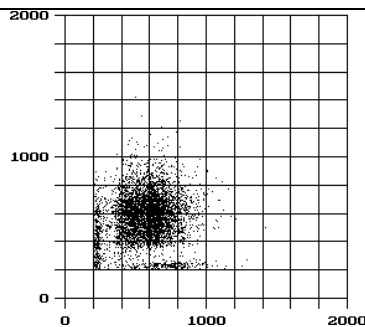
$$s_T = 138,98 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,055, N = 2, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 346 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 8 vom 08. Dez 93 ab 13:50h, $n = 5368$

$$\bar{T} = 574,44 \text{ msec}$$

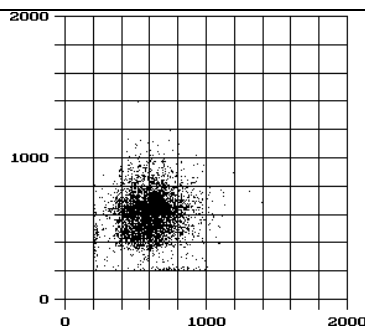
$$s_T = 162,15 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,076, N = 2, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 283,2 \text{ msec}$$

Typ D



Messung Nr. 9 vom 09. Dez 93 ab 09:27h, $n = 5261$

$$\bar{T} = 596,93 \text{ msec}$$

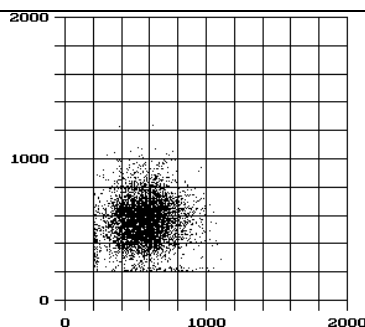
$$s_T = 139,95 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,071, N = 27, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 280,4 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 10 vom 09. Dez 93 ab 10:23h, $n = 5592$

$$\bar{T} = 556,39 \text{ msec}$$

$$s_T = 145,14 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,071, N = 144, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

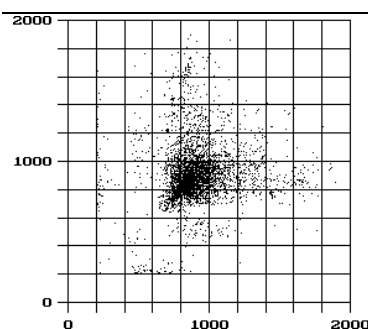
$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 326,2 \text{ msec}$$

Typ A

(ns: nicht signifikant)

B. S., weibl., 87 Jahre, Größe: 158 cm, Gewicht: 55 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Dekompensierte Herzinsuffizienz	<i>Digimerck minor</i> 1 - 0 - 0
2. Akute Niereninsuffizienz	<i>Fluimucil long</i> 0 - 0 - 1
3. KHK	<i>Euphylong</i> 0 - 0 - 1
4. Chronische Bronchitis	<i>Zyloric 100</i> 1 - 0 - 0
5. Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern	<i>Xanef 5mg</i> 1 - 0 - 0
6. Arterieller Hypertonus	<i>Berodual</i> 4 x je 2 Hübe
7. Diabetes Typ II	<i>Sanasthamax</i> 4 x je 2 Hübe
	Heparin 25.000 I. E./d

Messung Nr. 1 vom 22. Nov 93 ab 13:05h, $n = 5030$

$$\bar{T} = 901,54 \text{ msec}$$

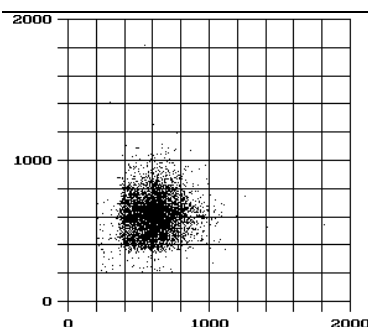
$$s_T = 201,76 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,094, N = 4, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,01$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 228 \text{ msec}$$

Typ C

Messung Nr. 2 vom 23. Nov 93 ab 10:53h, $n = 5272$

$$\bar{T} = 752,03 \text{ msec}$$

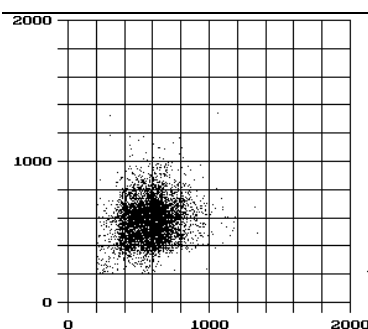
$$s_T = 307,68 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: multimodal

$$r_1 = 0,123, N = 440, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 733,6 \text{ msec}$$

Typ D

Messung Nr. 3 vom 23. Nov 93 ab 12:05h, $n = 4728$

$$\bar{T} = 844,35 \text{ msec}$$

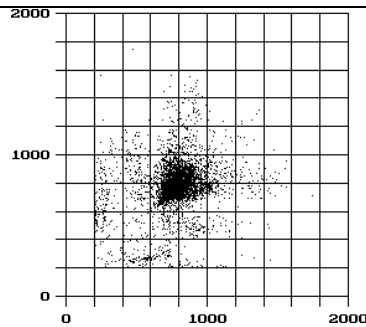
$$s_T = 199,63 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,145, N = 79, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,01$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 212 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 4 vom 25. Nov 93 ab 08:39h, $n = 4875$

$$\bar{T} = 769,72 \text{ msec}$$

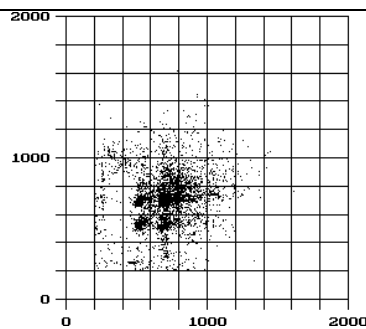
$$s_T = 176,80 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,237, N = 88, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 244 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 5 vom 25. Nov 93 ab 09:46h, $n = 5435$

$$\bar{T} = 695,09 \text{ msec}$$

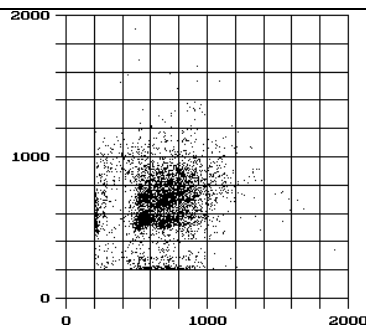
$$s_T = 163,04 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,127, N = 73, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 192,4 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 6 vom 25. Nov 93 ab 10:56h, $n = 4918$

$$\bar{T} = 667,04 \text{ msec}$$

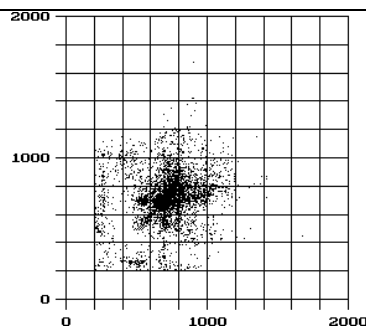
$$s_T = 195,86 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: bimodal

$$r_1 = 0,178, N = 339, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 372,4 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 7 vom 26. Nov 93 ab 15:27h, $n = 4811$

$$\bar{T} = 708,48 \text{ msec}$$

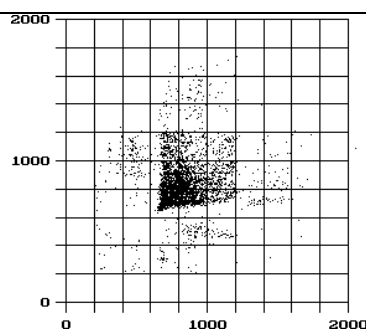
$$s_T = 176,02 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,181, N = 139, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 178 \text{ msec}$$

Typ E



Messung Nr. 8 vom 26. Nov 93 ab 16:30h, $n = 4535$

$$\bar{T} = 821,53 \text{ msec}$$

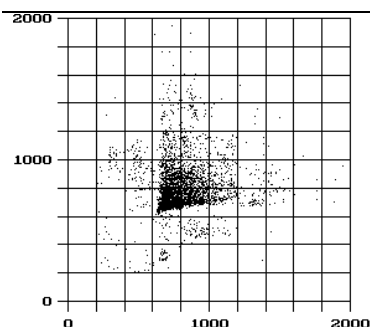
$$s_T = 189,35 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,136, N = 21, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 314 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 9 vom 26. Nov 93 ab 17:36h, $n = 4538$

$$\bar{T} = 778,79 \text{ msec}$$

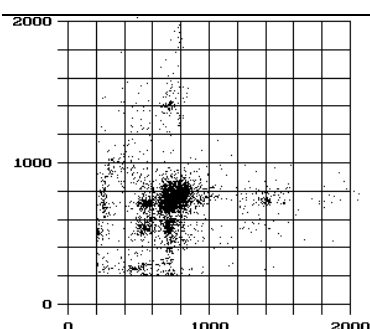
$$s_T = 177,82 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,141$, $N = 65$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 273,2 msec

Typ C



Messung Nr. 10 vom 29. Nov 93 ab 13:49h, $n = 5579$

$$\bar{T} = 704,75 \text{ msec}$$

$$s_T = 189,89 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,078$, $N = 29$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

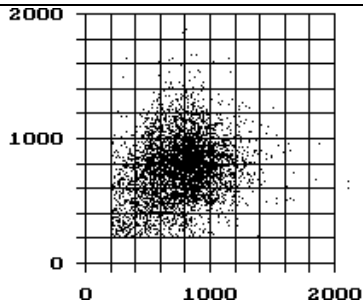
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 171,6 msec

Typ B

(ns: nicht signifikant)

J. S., weibl., 65 Jahre, Größe: 166 cm, Gewicht: 86 kg

Diagnosen:	Medikation:	
1. Zustand nach Lateralwandinfarkt, März '89	<i>Novodigal</i>	1 - 0 - 0
2. Neuauftretenes Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie	<i>Adalat ret</i>	1 - 0 - 1
3. Arterielle Hypertonie	<i>ASS 100</i>	0 - 1 - 0
4. Fettstoffwechselstörung IV	Fenofibrat 250mg	0 - 0 - 1
	Perphenacin 4mg	0 - 0 - 1
	Heparin	25.000 IE/d
	Glyceroltrinitrat	1mg/h



Messung Nr. 1 vom 15. Feb 94 ab 14:39h, $n = 5014$

$$\bar{T} = 762,79 \text{ msec}$$

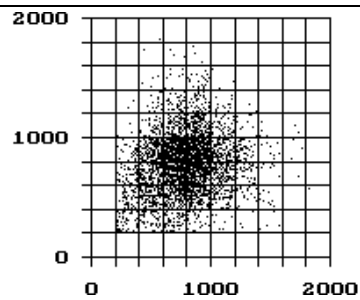
$$s_T = 236,51 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,220$, $N = 87$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 462,4 msec

Typ A



Messung Nr. 2 vom 15. Feb 94 ab 15:50h, $n = 3702$

$$\bar{T} = 786,49 \text{ msec}$$

$$s_T = 251,77 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (normalverteilt)

$r_1 = 0,217$, $N = 298$, Trend in der Messung: $p < 0,001$

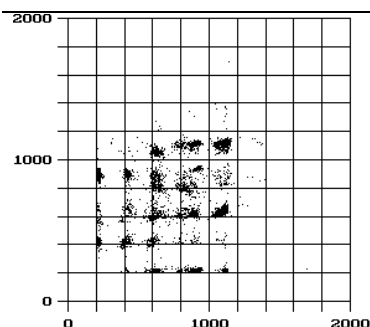
T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 541,6 msec

Typ F

(ns: nicht signifikant)

W. S., männl., 72 Jahre, Größe: 180 cm, Gewicht: 75 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Zustand nach Mitralklappenersatz im Aug. 89	<i>Novodigal 0,2</i> 1 - 0 - 1
2. Kombiniertes Aortenvitium mit führender Stenose	<i>Isoptin 80</i> 1 - 0 - 1
3. Zustand nach motorischer Aphasie Dez. 92	<i>Valium</i> 1 - 0 - 1
4. Tachyarrhythmia absoluta	<i>Ismo 20</i> 1 - 1 - 0
5. Zustand nach stationärer Zahnsanierung	Nitroglycerin 1 mg / h
6. Entfernung eines Fibroms am linken Augenlid	Heparin 25. 000 I. E. / d



Messung Nr. 1 vom 03. Nov 93 ab 07:55h, $n = 5282$

$$\bar{T} = 839,46 \text{ msec}$$

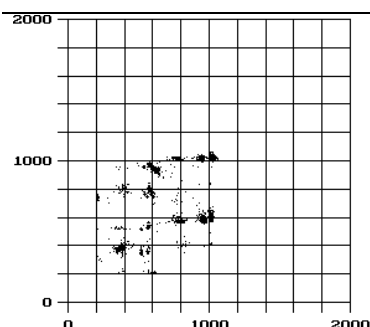
$$s_T = 296,58 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,360, N = 943, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 901,2 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 2 vom 03. Nov 93 ab 11:12h, $n = 5018$

$$\bar{T} = 919,86 \text{ msec}$$

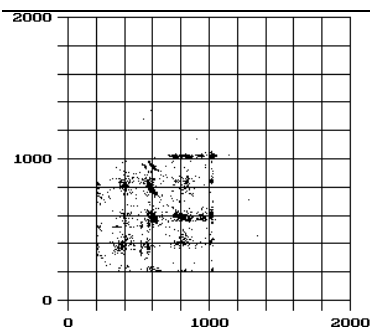
$$s_T = 198,76 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,615, N = 594, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 24 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 3 vom 03. Nov 93 ab 12:20h, $n = 5550$

$$\bar{T} = 876,32 \text{ msec}$$

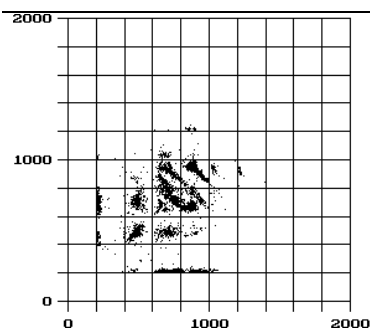
$$s_T = 229,55 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,734, N = 888, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 8 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 4 vom 04. Nov 93 ab 08:14h, $n = 5087$

$$\bar{T} = 749,52 \text{ msec}$$

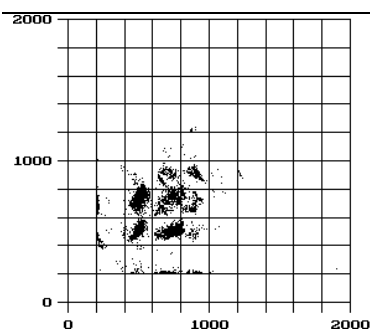
$$s_T = 214,62 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,288, N = 746, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 296,8 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 5 vom 04. Nov 93 ab 09:25h, $n = 5013$

$$\bar{T} = 627,82 \text{ msec}$$

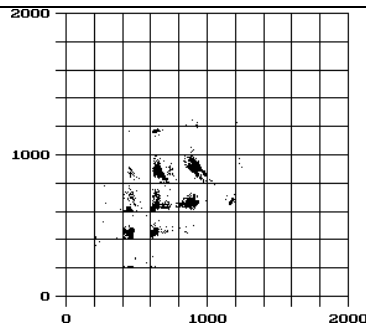
$$s_T = 167,81 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: mehrmodal

$$r_1 = 0,168, N = 427, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 186,4 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 6 vom 04. Nov 93 ab 10:30h, $n = 5031$

$$\bar{T} = 675,79 \text{ msec}$$

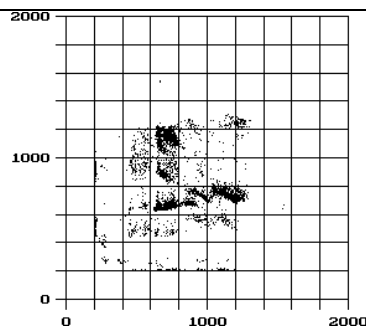
$$s_T = 183,92 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: multimodal

$$r_1 = 0,286, N = 961, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 288 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 7 vom 08. Nov 93 ab 12:47h, $n = 4526$

$$\bar{T} = 823,82 \text{ msec}$$

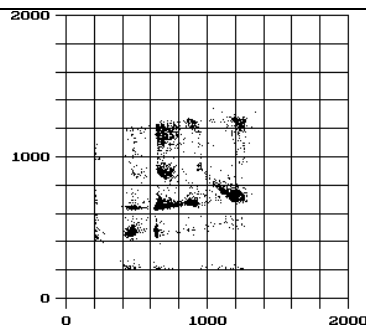
$$s_T = 240,25 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: multimodal

$$r_1 = \text{ns}, N = 1, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,05$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 520 \text{ msec}$$

Typ E



Messung Nr. 8 vom 09. Nov 93 ab 12:05h, $n = 5376$

$$\bar{T} = 736,16 \text{ msec}$$

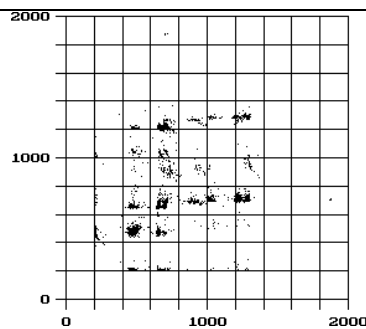
$$s_T = 234,14 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: multimodal

$$r_1 = 0,371, N = 214, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 533,6 \text{ msec}$$

Typ E



Messung Nr. 9 vom 10. Nov 93 ab 08:04h, $n = 5039$

$$\bar{T} = 721,94 \text{ msec}$$

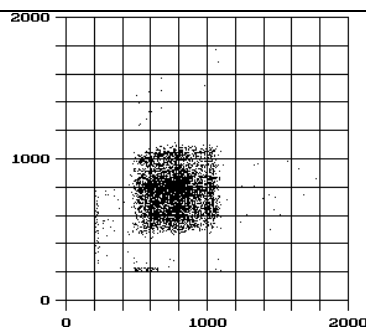
$$s_T = 255,94 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: multimodal

$$r_1 = 0,326, N = 270, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 188 \text{ msec}$$

Typ B



Messung Nr. 10 vom 19. Nov 93 ab 13:37h, $n = 5065$

$$\bar{T} = 762,40 \text{ msec}$$

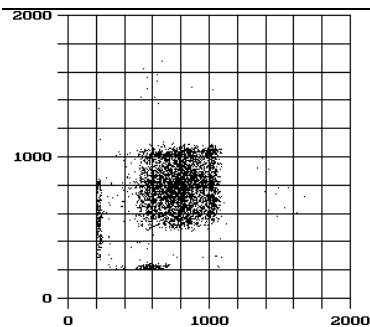
$$s_T = 163,86 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,104, N = 11, \text{ Trend in der Messung: ns}$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 367,2 \text{ msec}$$

Typ A



Messung Nr. 11 vom 19. Nov 93 ab 15:00h, $n = 5334$

$$\bar{T} = 766,17 \text{ msec}$$

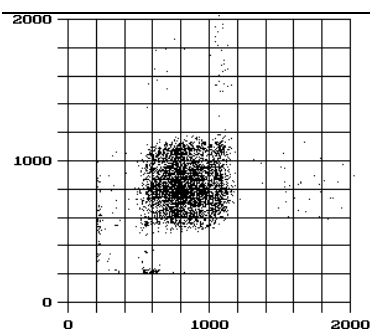
$$s_T = 192,73 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,243$, $N = 5$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 484 msec

Typ A



Messung Nr. 12 vom 20. Nov 93 ab 09:36h, $n = 5015$

$$\bar{T} = 826,29 \text{ msec}$$

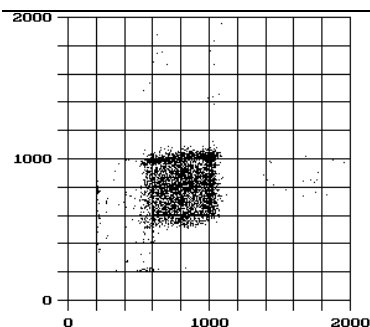
$$s_T = 185,27 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,189$, $N = 102$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 320 msec

Typ A



Messung Nr. 13 vom 23. Nov 93 ab 13:33h, $n = 4802$

$$\bar{T} = 820,67 \text{ msec}$$

$$s_T = 168,40 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$r_1 = 0,137$, $N = 2$, Trend in der Messung: $p < 0,05$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 415 msec

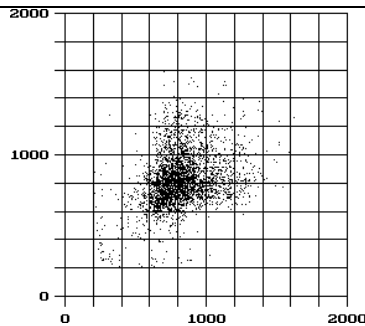
Typ E

(ns: nicht signifikant)

Am 12. Nov. '93 Re - Op: Aortenklappenersatz

C. W., weibl., 57 Jahre, Größe: 168 cm, Gewicht: 68 kg

Diagnosen:	Medikation:
1. Mitralvitium mit führender Stenose II°	<i>Digimerck 0,07</i> 1 - 0 - 0
2. Kombiniertes Aortenvitium Grad II° mit führender Insuffizienz	<i>Isoptin KHK</i> 1 - 0 - 0
3. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	<i>Lasix 40</i> 1 - 0 - 0
4. Zustand nach Apoplex 83 mit Hemiparese links	Heparin 25.000 I. E. / d
5. Herzinsuffizienz NYHA III	
6. Hypercholesterinämie	
7. Asymptomatische Hyperuricämie	



Messung Nr. 1 vom 10. Nov 93 ab 10:05h, $n = 3511$

$$\bar{T} = 825,33 \text{ msec}$$

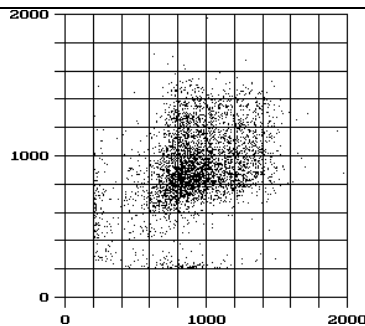
$$s_T = 185,48 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,338, N = 397, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 465,6 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 2 vom 10. Nov 93 ab 11:01h, $n = 4504$

$$\bar{T} = 932,44 \text{ msec}$$

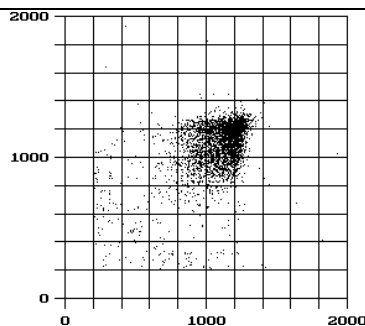
$$s_T = 255,66 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,351, N = 207, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 551,2 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 3 vom 10. Nov 93 ab 12:59h, $n = 4547$

$$\bar{T} = 1094,63 \text{ msec}$$

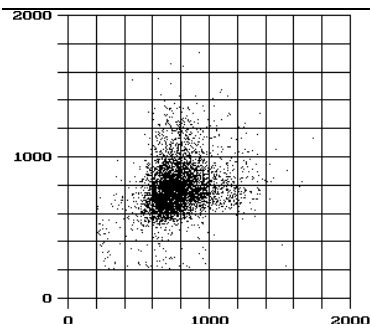
$$s_T = 185,25 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal

$$r_1 = 0,480, N = 300, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 338 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 4 vom 11. Nov 93 ab 08:28h, $n = 5187$

$$\bar{T} = 762,27 \text{ msec}$$

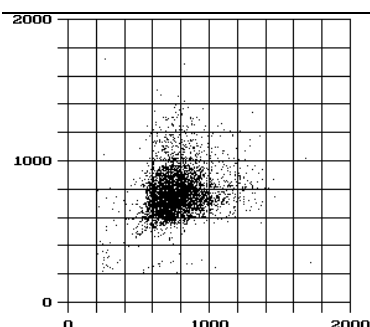
$$s_T = 163,47 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,237, N = 112, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 332 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 5 vom 11. Nov 93 ab 09:41h, $n = 5045$

$$\bar{T} = 768,41 \text{ msec}$$

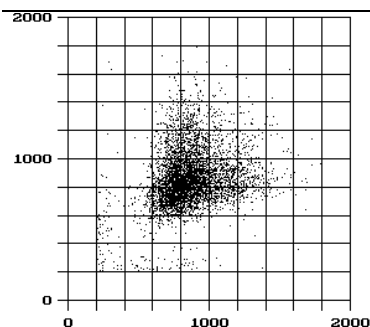
$$s_T = 150,44 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,172, N = 41, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 371 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 6 vom 11. Nov 93 ab 10:52h, $n = 5088$

$$\bar{T} = 856,82 \text{ msec}$$

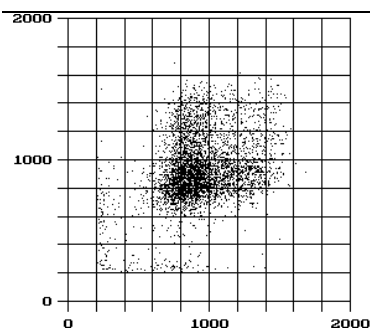
$$s_T = 202,10 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,252, N = 108, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 503,6 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 7 vom 12. Nov 93 ab 13:45h, $n = 4575$

$$\bar{T} = 932,63 \text{ msec}$$

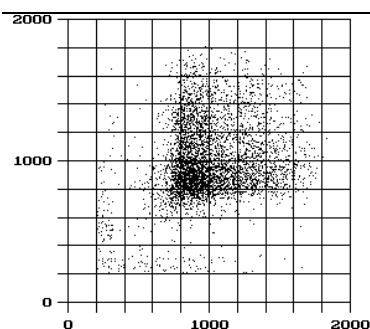
$$s_T = 232,30 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,308, N = 172, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,0001$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 419,4 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 8 vom 12. Nov 93 ab 15:03h, $n = 5026$

$$\bar{T} = 999,65 \text{ msec}$$

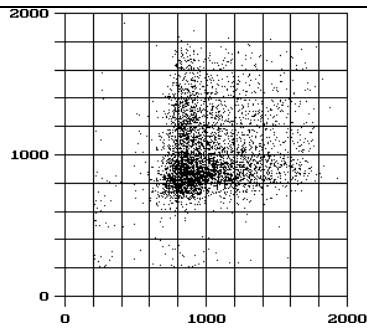
$$s_T = 265,26 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$$r_1 = 0,222, N = 147, \text{ Trend in der Messung: } p < 0,01$$

$$T_{i+1}\text{-Dispersion im } T(0,5)\text{-Quantil} = 509,6 \text{ msec}$$

Typ C



Messung Nr. 9 vom 12. Nov 93 ab 16:34h, $n = 4616$

$$\bar{T} = 1005,29 \text{ msec}$$

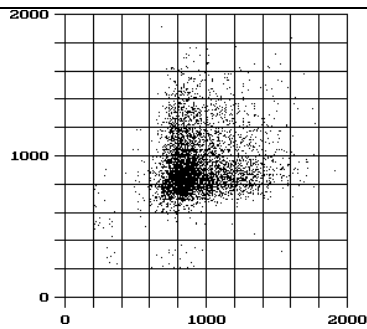
$$s_T = 255,41 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,152$, $N = 260$, Trend in der Messung: $p < 0,0001$

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 680 msec

Typ C



Messung Nr. 10 vom 12. Nov 93 ab 17:55h, $n = 5158$

$$\bar{T} = 936,28 \text{ msec}$$

$$s_T = 210,30 \text{ msec}$$

Verteilung im Histogramm: unimodal (lognormal verteilt)

$r_1 = 0,126$, $N = 69$, Trend in der Messung: ns

T_{i+1} -Dispersion im $T(0,5)$ -Quantil = 462 msec

Typ C

(ns: nicht signifikant)

Anhang II: Literaturverzeichnis

- AKSELROD S, GORDON D, UBEL F A, SHANNON D C, BARGER A C, COHEN R J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220 (1981)
- ALBERT D E. Chaos and the ECG: Fact and Fiction. *J Electrocardiol Suppl.* 24: 102 (1992)
- ALLESIE A, BONKE F I, SCHOPMAN F J G. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studies with multiple microelectrodes. *Circ Res* 39: 168 (1976)
- ALLESIE M A, BONKE F I M, SCHOPMAN F J G. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: III. The "leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomic obstacle. *Circ Res* 67: 9 (1977)
- ALLESIE M, LAMMERS W, BONKE I M, HOLLEN J. Intra-atrial Reentry as a Mechanism for Atrial Flutter Induced by Acetylcholine and Rapid Pacing in the Dog. *Circulation* 70: 123 (1984)
- ALLESIE M A, RENSMAN P L, BRUGADA J, SMEETS J L, PENN O, KIRCHHOF H J. Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes, D, Jalife J. (Hersg.) W. B. Saunders, Philadelphia, London: 548 (1990)
- ANAN T, NAGAGAKI O, NAKAMURA M. An application of LORENZ and multi-LORENZ plot to computerized analysis of arrhythmia. *Jpn Heart J* 23 Supplement: 695 (1982)
- ANAN T, SUNAGAWA K, ARAKI H, NAKAMURA M. Arrhythmia analysis by successive RR plotting. *J Electrocardiology* 23(3): 243 (1990)
- BABLOYANTZ A, DESTEXHE A. Is the normal heart a periodic oscillator?. *Biol Cybern* 58(3): 203 (1988)
- BERGER R D, AKSELROD S, GORDON D, COHEN R J. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Transactions on biomedical engineering* 9: 900 (1986)
- BIGGER J T, FLEISS J F, ROLNITZKY L M, STEINMAN R C. The ability of several short-term measures of RR-variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 88: 927 (1993)
- BIGGER J T, JR., ALBRECHT P, STEINMAN R C, ROLNITZKY L M, FLEISS J L, COHEN R J. Comparisons of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64: 536 (1989)
- BILLETTE J. Preceding His-atrial interval as a determinant of atrio-ventricular nodal conduction time in the human and rabbit heart. *Am J Cardiol* 38: 889 (1976)
- BOOTSMA B, HOELEN A, STRACKEE J, MEIJLER F. Analysis of RR intervals in patients with atrial fibrillation at rest and during exercise. *Circulation* 41 (5): 783 (1970)
- BÖRGER H H. EKG-Information: Grundlagen, vektorielle Deutung, morphologische Interpretation, klinische Syndrome, Rhythmusstörungen, Schrittmacher-EKG, EKG-Technik und Artefakte. Bearb. u. erg. von K. v. Olshausen 5. Aufl. - Darmstadt; Steinkopff (1987)
- BOWEN R, RUELLE D. The ergodic theory of axiom A flows. *Inventiones Math* 29: 181 (1975)
- BOWEN R. A horseshoe with positive measure. *Inventiones Math* 29: 203 (1975)
- BRAND F N, ABBOTT R D, KANNEL W B, WOLF P A. Characterisation and prognosis of lone atrial fibrillation: 30 year follow up in the Framingham Study. *J Amer Med Ass* 254: 3449 (1985)

- BRAUNSTEIN J R, FRANKE E K. Autocorrelation of ventricular response in atrial fibrillation. *Circ Res* 9: 300 (1961)
- CAIRNS J A, CONNOLLY S J. Nonrheumatic atrial fibrillation (Risk of stroke and antithrombotic therapy). *Circulation* 84: 469 (1991)
- CAMERON A, SCHWARTZ M J, KRONMAL R A, KOSINSKI A S. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 61: 714 (1988)
- CARR B, HAWLEY K, CHANNER K S. Cardioversion of atrial fibrillation of recent onset with flecainide. *Postgrad Med J* 67: 659 (1991)
- CHEN P S, WOLF P D, DIXON E G, DANIELY N D, FRAZIER D W, SMITH W M, IDEKER R E. Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs. *Circ Res* 62: 1191 (1988)
- CHIALVO D R, JALIFE J. Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation. *Nature* 330: 749 (1987)
- CHISHAKI A S, SUNAGAWA K, HAYASHIDA K, SUGIMACHI M, NAKAMURA M. Identification of the rate-dependent functional refractory period of the atrioventricular node in simulated atrial fibrillation. *Am Heart J* 121: 820 (1991)
- CHORRO F J, KIRCHHOF H J, BRUGADA J, ALLESSIE M A. Ventricular response during irregular atrial pacing and atrial fibrillation. *Am J Physiol* 259: H1015 (1990)
- CHUN J G, BRODSKY M A, ALLEN B J. Modern concepts of atrial fibrillation. *Herz* 18: 67 (1993)
- CINCA J, MOYA A, FIGUERAS J, ROMA F, RIUS J. Circadian variations in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing. *Am Heart J* 112: 315 (1986)
- COBLER J L, WILLIAMS M E, GREENLAND P. Thyreotoxicosis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Int Med* 144: 1758 (1984)
- COHEN R J, BERGER R D, DUSHANE T E. A quantitative model for the ventricular response during atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng* 30: 769 (1983)
- COUMEL P. Clinical Approach To Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol* 13: 209 (1990)
- COX J L, CANAVAN T E, SCHUESSLER R B, CAIN M E, LINDSAY B D, STONE C, SMITH P K, CORR P B, BOINEAU J P. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 406 (1991)
- COX J L, SCHUESSLER R B, D'AGOSTINO H J, STONE C M, CHANG B C, CAIN M E, CORR P B, BOINEAU J P. The surgical treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 402 (1991)
- CRUTCHFIELD J P, FARMER J D, PACKARD N H, SHAW R S. Chaos. *Sci Am* 255: 46 (1986)
- DAVID H A, HARTLEY H O, PEARSON E S. The distribution of the ratio, in a single normal sample, of range to standard deviation. *Biometrika* 41: 482 (1954)
- DENTON T A, DIAMOND G A, HELFANT R H, KHAN S, KARAGUEUZIAN H. Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application in cardiology. *Am Heart J* 120: 1419 (1990)
- DENTON T A, DIAMOND G A, KHAN S S, KARAGUEUZIAN H S. Can the techniques of nonlinear dynamics detect chaotic behavior in electrocardiographic signals?. *J Electrocardiol Suppl.* 24: 84 (1991)
- DIAMANTOPOULOS E J, ANTHOPOULOS L, NANAS S. Detection of arrhythmias in a representative sample of the Athens population. *Europ Heart J* 8, Suppl. D: 17 (1987)
- ECKMANN J P, RUELLE D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev Mod Phys* 57: 617 (1985)
- FERGUSON T B, JR, COX J L. Surgical therapy for atrial fibrillation. *Herz* 18: 39 (1993)
- GARFINKEL A, SPANO M L, DITTO W L, WEISS J N. Controlling cardiac chaos. *Science* 257: 1230 (1992)

-
- GARFINKEL A. A mathematics for physiology. *Am J Physiol* 245: R455 (1983)
- GILMORE J P, SARNOFF S J, MITCHELL J M, LINDEN R J. Synchronicity of ventricular contraction. Observations comparing hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Brit Heart J* 25: 299 (1963)
- GLASS L, GUEVARA M, BELAIR J, SHRIER A. Global bifurcations of a periodically forced biological oscillator. *Phys Rev A* 29: 1348 (1984)
- GLASS L, MACKEY M C. *From Clocks to Chaos. The Rhythms of Life.* Princeton University Press, N J (1988)
- GOLDBERGER A L, BHARGAVA V, WEST B J, MANDELL A J. Nonlinear dynamics of the heartbeat. II. Subharmonic bifurcations of the cardiac interbeat interval in sinus node disease. *Physica D* 17: 207 (1985)
- GOLDBERGER A L, BHARGAVA V, WEST B J, MANDELL A J. Some observations on the question: is ventricular fibrillation "chaos"? *Physica D* 19: 282 (1986)
- GOLDBERGER A L, FINDLEY L J, BLACKBURN M R, MANDELL A J. Nonlinear dynamics in heart failure: implications of long-wavelength cardiopulmonary oscillations. *Am Heart J* 107: 612 (1984)
- GOLDSTEIN R E, BARNETT G O. A statistical study of the ventricular irregularity of atrial fibrillation. *Computer Biom Res* 1: 146 (1967)
- GREBOGI C, OTT E, YORKE J A. Chaos, Strange Attractors, and Fractal Basin Boundaries in Nonlinear Dynamics. *Science* 238: 632 (1987)
- GUEVARA M, GLASS L. Phase locking, period bifurcations and chaos in a mathematical model of a periodically driven oscillator: a theory for the entrainment of biological oscillators and the generation of cardiac dysrhythmias. *J Math Biol* 14: 1 (1982)
- HAASIS R. Indikationen und Kontraindikationen für eine Therapie mit Herzglykosiden. *Fortschr Med* 31 - 32: 1436 (1982)
- HAMBY R I, NOBLE W J, MURPHY D H. Atrial transport function in coronary artery disease: relation to left ventricular function. *JACC* 1: 1011 (1983)
- HASHIDA E, TASAKI T. Considerations on the nature of irregularity of RR intervals and the function of the atrioventricular node in atrial fibrillation in man based on time series analysis. *Jpn Heart J* 25: 669 (1984)
- HASHIDA E, YOSHITANI N, TASAKI T. A study on the irregularity of the sequence of R-R Intervals in chronic atrial fibrillation in man based on the time series analysis and the information theory. *Jpn Heart J* 19: 839 (1978)
- HAYDEN W G, HURLEY E J, RYTAND D A. The mechanism of canine atrial flutter. *Circ Res* 20: 496 (1967)
- HEISEL A, JUNG J, STOPP M, BAY W, SCHIEFFER H. Vorhofflimmern. Bedeutendste Arrhythmie beim Alterspatienten. *Therapiewoche* 24: 1426 (1995)
- HEROLD G. Extrasystolen. in: Herold G *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*: 212 (1996)
- HIROSAWA K, SEKIGUCHI M, KASANAUKI H. Natural history of atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2, Suppl.: 14 (1987)
- HODGKIN A, HUXLEY A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117: 500 (1952)
- HOFF H E, GEDDES L A. The respiratory-heart rate response in atrial fibrillation. *Bull Cardiovasc Res Center* Vol. 4: 81 (1965)
- HOFFMAN B F, CRANFIELD P F, STUCKEY J W. Concealed conduction. *Circ Res* 9: 194 (1961)
- HONERKAMP J. The heart as a system of coupled nonlinear oscillators. *J Math Biol* 18: 69 (1983)
- HONZIKOVA N, FISER B, SEMRAD B. Ventricular function in patients with atrial fibrillation. *Cor Vasa* Vol. 15: 257 (1973)

- JANSE M J. Influence of the direction of the atrial wave front on a-v nodal transmission in isolated hearts of rabbits. *Circ Res* 25: 439 (1969)
- JENNINGS J R, STRINGFELLOW J C, GRAHAM M. A comparison of the statistical distribution of beat-by-beat heart rate and heart period. *Psychophysiology* 11: 207 (1974)
- KAMEN P W, TONKIN A M. Application of the Poincaré plot to heart rate variability: a new measure of functional status in heart failure. *Aust NZ J Med* 25: 18 (1995)
- KANNEL W B, ABBOTT R D, SAVAGE D D, PATRICIA M M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *New Engl J Med* 306: 1018 (1982)
- KANTERS J K, HOLSTEIN-RATHLOU N H, AGNER E. Lack of evidence for low-dimensional chaos in heart rate variability. *J Cardiovascular Electrophysiology* 5(7): 591 (1994)
- KAPLAN D T, FURMAN M I, PINCUS S M, RYAN S M, LIPSITZ L A, GOLDBERGER A L. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J* 59: 945 (1991)
- KARRAKCHOU M, VIBE-RHEYMER K, VESIN J M, PRUVOT E, KUNT M. Improving cardiovascular monitoring through modern techniques. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 9/10: 68 (1996)
- KÄSMACHER-LEIDINGER H, SCHMID-SCHÖNBEIN H. Complex dynamic order in ventricular fibrillation. *J Electrocardiology* 27 (4): 287 (1994)
- KÄSMACHER-LEIDINGER H. unveröffentlichte Daten (1997)
- KEENER J P. On cardiac arrhythmias: AV conduction block. *J Math Biol* 12: 215 (1981)
- KLEIGER R E, MILLER P, BIGGER J T JR., MOSS A J, MULTICENTER POST-INFARCTION RESEARCH GROUP. Decreased heart rate variability and Its association with Increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 256 (1987)
- KOSKINEN P. A 4-year prospective follow-up study of the role of alcohol in recurrences of atrial fibrillation. *J Internal Med* 230: 423 (1991)
- KRINSKY (HRSG.). *Self-organization - Autowaves and structures far from equilibrium*. Springer Berlin: (1984)
- KUPARI M, KOSKINEN P, LEIONEN H. Double-peaking circadian variation of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 120: 1364 (1990)
- LAMMERS W J, ALLESSIE M A. Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects. *Herz* 18: 1 (1993)
- LANGENDORF R, PICK A, KATZ L N. Ventricular response in atrial fibrillation: Role of concealed conduction in the A-V junction. *Circulation* 32: 69 (1965)
- LEWIS T, FEIL H, STROUD W. Observations upon flutter and fibrillation. *Heart* 7: 191 (1920)
- LIEBERT W. *Chaos und Herzdynamik: Rekonstruktion und Charakterisierung seltsamer Attraktoren aus skalaren chaotische Zeitreihen*. Thun, Reihe Physik; Bd. 4, Frankfurt am Main: (1991)
- LOMBARDI F, SANDRONE G, PERNPRUNER S ET AL.. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60: 1239 (1987)
- LYDIC R. State-dependent aspects of regulatory physiology. *FASEB J* 1: 6 (1987)
- MARTIN A, BENBOW L J, BURTOUS G S. Five year follow-up of 101 elderly subjects by means of long-term ambulatory cardiac monitoring. *Europ Heart J* 5: 592 (1984)
- MAY R M. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature* 261: 459 (1976)
- MCPHERSON, SKORTON D, KODIYALAM S, PETREE L, NOEL M, KIESO R, KERBER R, COLLINS S, CHANDRAN K. Finite element analysis of myocardial diastolic function using three-dimensional echocardiographic reconstructions: application of a new method for study of acute ischemia in dogs. *Circ Res* 60: 674 (1987)
- MIDDLEKAUFF H R, STEVENSON W G, STEVENSON L W. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 84: 40 (1991)

-
- MILNOR J. On the concept of attractor. *Commun Math Phys* 99: 177 (1985)
- MOBITZ W. Über die unvollständige Störung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des menschlichen Herzens. *Z Ges Exp Med* 41: 180 (1924)
- MOE G K, ABILDSKOV J A. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 21: 447 (1964)
- MOE G, JALIFE, MUELLER W, MOE B. A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 56: 968 (1977)
- MOORE E N. Observations on concealed conduction in atrial fibrillation. *Circ Res* 14: 201 (1967)
- MORFILL G E, SCHMIDT G. Komplexitätsanalyse in der Kardiologie. Fahndung nach Frühzeichen des Plötzlichen Herztodes. *Phys Bl* 50, Nr. 2: 156 (1994)
- ONUNDARSON P T, THORGIERSON G, JOHMUNDSON E. Chronic atrial fibrillation - epidemiologic features and 14 year follow-up: A case control study. *Europ Heart J* 8: 521 (1987)
- PACKARD N, CRUTCHFIELD J P, FARMER J D, SHAW R S. Geometry from a time series. *Physical Review Letters* 45/9: 712 (1980)
- PAVLIDIS T. *Biological oscillators: their mathematical analysis*. Acad. Press New York (1973)
- RAEDER E. Circadian Fluctuations in Ventricular Response to Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 66: 1013 (1990)
- REIDBORG S P, REDINGTON D J. Psychophysiological Processes During Insight-Orientated Therapy. *J Nerv Ment Dis* 180: 649 (1992)
- RENSMA P L, ALLESIE M A, LAMMERS W J E P, BONKE F I M, SCHALIJ M A. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62: 395 (1988)
- RITZENBERG A L, ADAM D R, COHEN R J. Period multiplying - evidence of nonlinear behavior of the canine heart. *Nature* 307: 159 (1984)
- ROBERGE F, VINET A, VICTORRI B. Reconstruction of propagated electrical activity with a two-dimensional model of anisotropic heart muscle. *Circ Res* 58: 461 (1986)
- ROSENBAUM D S, JACKSON L E, SMITH J M. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 330: 235 (1994)
- RUELLE D, TAKENS F. On the nature of turbulence. *Comm Math Phys* 20: 167 (1971)
- SACHS L. *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 7. Aufl. (1992)
- SAVAGE D D, GARRISON R J, CASTELLI W P. Prevalence of submitral calcium and its correlates in a general population sample (the Framingham Study). *Am J Cardiology* 51: 1375 (1983)
- SCHECHTMAN V L, RAETZ S L, HARPER R K, GARFINKEL A, WILSON A J, SOUTHWALL, HARPER R M. Dynamic analysis of cardiac RR intervals in normal infants and in infants who subsequently succumbed to the sudden infant death syndrome. *Pediatric Research* 31 (6): 606 (1992)
- SCHLEPPER M. Einflüsse des autonomen Nervensystems bei supraventikulären Rhythmusstörungen. *Z Kardiol Suppl.* 5: 35 (1986)
- SCHREIBER T, KAPLAN D T. *Nonlinear noise reduction for electrocardiograms*. Centre for Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine, McGill University, Montréal, Kanada. Unveröffentlichte Mitteilung: (1995)
- SCHUSTER H G. *Deterministic Chaos*. Physik-Verlag, Weinheim 2. Auflage: (1988)
- SHRIER A, DUBARSKY H, ROSENGARTEN M, GUEVARA M R, NATTEL S, GLASS L. Prediction of complex atrioventricular conduction rhythms in humans with use of the atrioventricular nodal recovery curve. *Circulation* 76: 1196 (1987)

- SIGNORINI M G, CERUTTI S, GUZZETTI S, PAROLA R. Non-linear dynamics of cardiovascular variability signals. *Methods Inf Med* 33(1): 81 (1994)
- SKINNER J E, CARPEGGIANI C, LANDISMAN C E. Correlation dimension of heartbeat intervals is reduced in conscious pigs by myocardial ischemia. *Circ Res* 68: 966 (1991)
- SMEETS J L R M, ALLESIE M A, LAMMERS W J E P, BONKE F I M, HOLLEN J. The wavelength of cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium: The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circ Res* 5: 96 (1986)
- SMITH J, COHEN R. Simple finite-element model accounts for wide range of cardiac dysrhythmias. *Proc Nat Acad Sci USA* 81: 233 (1984)
- SÖDERSTRÖM N. What is the reason for the ventricular arrhythmia in cases of auricular fibrillation? *Am Heart J* 40: 212 (1950)
- SPACH M S, DOLBER P C, HEIDLAGE J F. Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria. A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* 65: 1612 (1989)
- SPACH M S, STARMER C F. Altering the topology of gap junctions a major therapeutic target for atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 30: 336 (1995)
- SPACH M, MILLER W T, GESELOWITZ D B, BARR R C, KOOTSEY J M, JOHNSON E A. The discontinuous nature of propagation in normal canine muscle: evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect membrane currents. *Circ Res* 48: 39 (1981)
- STEIN R B. A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophys J* 5: 173 (1965)
- STRITTMATTER W, HONERKAMP J. Fibrillation of a cardiac region and the tachycardia mode of a two-oscillator system. *J Math Biol* 20: 171 (1984)
- SUYAMA A C, SUNAGAWA K, SUGIMACHI M, ANAN T, EGASHIRA K, TAKESHITA A. Differentiation between aberrant ventricular conduction and ventricular ectopy in atrial fibrillation using RR interval scattergram. *Circulation* 88 (1): 2307 (1993)
- TAKEN F. Detecting strange attractors in turbulence. in: *Lecture Notes in Mathematics, Dynamical Systems and Turbulence*, Hrsg.: Dold A, Eckmann B Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: 366 (1980)
- TALBOT S, DREIFUS L. Differentiation of irregular rhythms by frequency distribution analysis. *Postgraduate Med J* 54: 86 (1978)
- TEN HOOPEN M. Ventricular response in atrial fibrillation: a model based on retarded excitation. *Circ Res* 19: 911 (1966)
- THORNTON J R. Atrial fibrillation in healthy non alcoholic people after an alcoholic binge. *Lancet* II: 1013 (1984)
- TOIVONEN L, KADISH A, KOU W, MORADY F. Determinants of the ventricular rate during atrial fibrillation. *JACC* 16: 1194 (1990)
- TRESEDER A S, SASTRY B S, THOMAS T P. Atrial fibrillation and stroke in elderly hospitalized patients. *Age Ageing* 15: 89 (1986)
- URBASZEK W. Zeitgemäße Therapie der Tachyarrhythmia absoluta. *Z Arztl Fortbild Jena* 85: 510 (1991)
- VIBE-REYMER K, VESIN J M. Using statistical parameters for chaos detection. *Proceedings of the 1996 IEEE Digital Signal Processing Workshop*, Loen, Norway September 1-4: 510 (1996)
- VIBE-RHEYMER K, VESIN J M, PRUVOT E. Chaos and heart rate variability. *Proc of 17th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Montreal, Kanada: 6.4.2.6 (1995)*
- WALLICK D W, MARTIN P J, MASUDA Y, LEVY M N. Effects of autonomic activity and changes in heart rate on atrioventricular conduction. *Am J Physiol* 243: H523 (1982)

-
- WEBBER C L, JR. Rhythmogenesis of deterministic breathing patterns. In: Rhythms in Physiological Systems. Hersg.: Haken H, Koepchen H P Springer Verlag, Berlin: 171 (1991)
- WEBBER C L, ZBILUT J P. Dynamical assesment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol* 76(2): 965 (1994)
- WEST B J, GOLDBERGER A L, ROVNER G, BHARGAVA V. Nonlinear dynamics of the heartbeat: I. The AV junction: Passive conduit or active oscillator?. *Physica D* 17: 198 (1985)
- WINFREE A. The geometry of biological time. Springer New York (1980)
- WINFREE A. When time breaks down: the three-dimensional dynamics and cardiac arrhythmias. Univ Press Princeton (1987)
- WOLF P A, DAWBER T R, THOMAS H E, KANNEL W B. Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology (Minneap.)* 28: 973 (1978)
- WOO M A, STEVENSON W G, MOSER D K, TRELEASE R B, HARPER R M. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 123: 704 (1992)
- ZBILUT P Z, KOEBBE M, LOEB H, MAYER-KRESS G. Use of recurrence plots in the analysis of heart beat intervals. *Proc. IEEE Computers in Cardiology*, Hersg.: Muray A, Ripley K L Los Alamitos, CA: 263 (1991)
- ZIPES D P, MENDEZ C, MOE G K. Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 32: 170 (1973)
- ZUANETTI G, LATINI R, NELSON J M, SCHWARTZ P J, EWING D J, ANTIARRHYTHMIC DRUG EVALUATION GROUP. Heart Rate Variability in Patients With Ventricular Arrhythmias: Effect of Antiarrhythmis Drugs. *JACC* 17: 604 (1991)

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von September 1993 bis August 1996 an der Klinik für Anästhesiologie der medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen. Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. med. H. Käsmacher-Leidinger für die Übernahme der Betreuung der Arbeit. Seine zahllosen wertvollen Anregungen, die engagierten Fachdiskussionen sowie die freundschaftliche und kollegiale Betreuung in jeder Phase meiner Arbeit werden mir unvergessen bleiben,

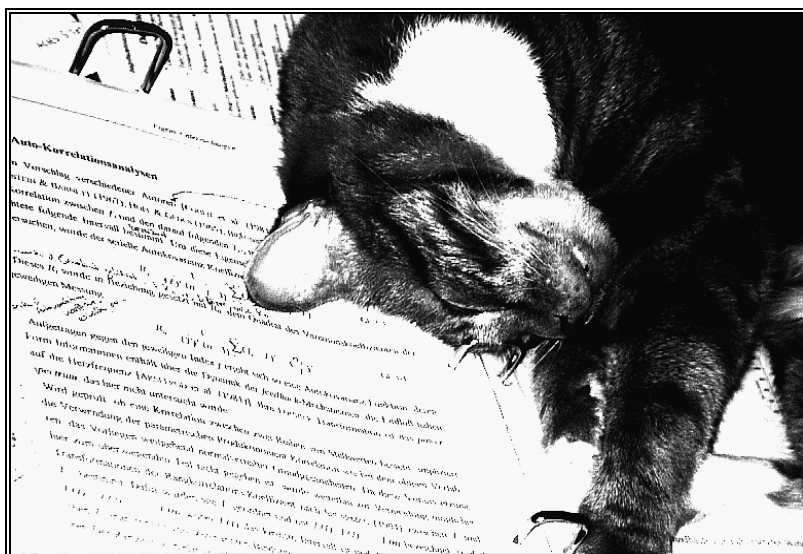
Herrn Universitätsprofessor em. Dr. med. G. Kalff für die Übernahme des Referats und die hilfsbereite Unterstützung des Projekts,

Herrn Universitätsprofessor. Dr. med. H. Schmid-Schönbein für die Übernahme des Koreferats sowie für die nachhaltige Förderung besonders in der Phase des Abschlusses der Arbeit,

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Ch. Mittermayer für die freundliche Übernahme des Prüfungsvorsitzes und das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte,

sowie allen Patienten, die durch ihre Einwilligung und Geduld bei den Messungen diese Untersuchung erst ermöglicht haben.

Weiterhin möchte ich all jenen danken, deren Liebe, Freundschaft und vorbehaltlose Unterstützung mich in den Jahren als Doktorand in Aachen begleitet hat. Besonders Frau Isolde Conradus sowie meiner Tochter Luna Marie Conradus gilt mein besonderer Dank für ihre Hilfsbereitschaft sowie für ihre Geduld während des Erstehungsprozesses dieser Arbeit.



Ferner danke ich noch unserem Kater Sam für seine nimmermüde persönliche und fachliche Begleitung bis zur endgültigen Fertigstellung der vorliegenden Dissertation.

Aachen im Januar 1999

Lebenslauf

- 04. Mai 1967 geboren in Kiel als Kind der Eheleute Reinhardt und Jutta Wiese.
- 1973 - 1987 Schulbesuch.
Abitur am Hans-Geiger-Gymnasium, Kiel.
- 1987 - 1989 Zivildienst: Individuelle Schwerstbehindertenbetreuung beim DPWV, Hamburg.
- 1989 - 1996 Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes, Abschluß der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“ (1,66).
Berufserlaubnis als Arzt im Praktikum am 11. Juni 1996.
- 1996 - 1998 Tätigkeit als Arzt im Praktikum im Fachgebiet Anästhesie an der medizinischen Fakultät der RWTH Aachen.
Approbation als Arzt am 01. April 1998.
- 24. August 1996 Geburt meiner Tochter Luna Marie Conradus.
- seit März 1998 Tätigkeit als Assistenzarzt im Fachgebiet Anästhesie an der medizinischen Fakultät der RWTH Aachen.