

3. Material und Methodik

3.1. Patientencharakterisierung

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine permanente Herzschrittmacherversorgung und eine bekannte chronotrope Inkompetenz, da nur bei dieser Patientengruppe eine externe Kontrolle der Herzfrequenz im Sinne standardisierter experimenteller Bedingungen möglich war.

Die chronotrope Inkompetenz wurde definiert durch einen Herzfrequenzanstieg von weniger als 2 Schlägen / Minute pro ml Steigerung der Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht pro Minute unter körperlicher Belastung (Mc ELROY, 1988). Ein Beispiel für das verwendete Belastungsprotokoll ist in Abb. 7 dargestellt.

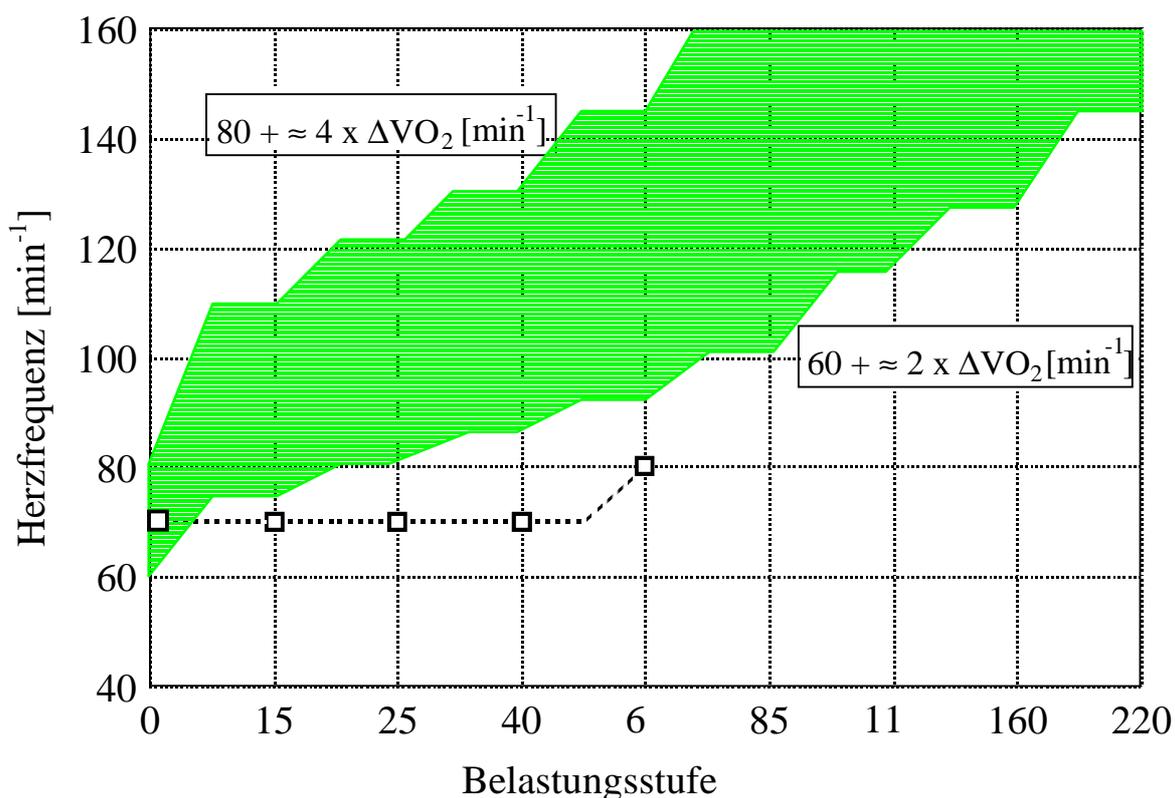


Abb. 7: Darstellung der chronotropen Inkompetenz. Der grüne Bereich repräsentiert den physiologischen, belastungsadäquaten Herzfrequenzanstieg, der zwischen 2 und 4 Schlägen pro Steigerung der Sauerstoffaufnahme um 1 ml / kg / min liegt. Die mit den Rechteck – Symbolen markierte Kurve zeigt einen Studienpatienten mit chronotroper Inkompetenz.

Anhand der oben dargestellten Auswahlkriterien wurden 49 Patienten (im Alter zwischen 58 und 83,7 Jahren, davon 44 Männer) in die Studie aufgenommen.

Wegen einer Bradyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern wurden 5 Patienten im VVI - Modus stimuliert. Zwei Patienten mit Sinusknotenerkrankung wurden vorhofstimuliert (AAI - Modus). Die Mehrzahl von 42 Patienten wurde wegen einer binodalen Erkrankung (Dysfunktion von Sinus- und AV - Knoten) im DDD - Modus stimuliert.

Bei allen Patienten unter DDD - Stimulation wurde das atrioventrikuläre Stimulationsintervall (sog. AV - Delay) individuell vor Beginn der Studie optimiert. Die für die Optimierung der AV - Zeit verwendeten Methoden waren entweder die Dopplerechokardiographie des transmitralen (KINDERMANN, 1997) oder transaortalen (MEHTA, 1989) Blutflusses oder die Impedanzkardiographie (KINDERMANN, 1997).

3.2. Dichotomisierung

Um die Bedeutung der linksventrikulären Funktion für die optimale obere Grenzfrequenz analysieren zu können, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt.

Gruppe I wurde definiert durch eine linksventrikuläre Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion ≤ 45 %; in Gruppe II wurden Patienten mit einer normalen systolischen Funktion des linken Ventrikels, definiert durch eine Ejektionsfraktion von ≥ 55 %, aufgenommen.

Patienten mit intermediärer Ejektionsfraktion (45 % $<$ Ejektionsfraktion $<$ 55 %) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Ejektionsfraktion wurde entweder durch Echokardiographie unter Verwendung der Teichholz - Methode bestimmt oder lävokardiographisch gemessen, falls eine Linksherzkatheteruntersuchung aufgrund medizinischer Indikation durchgeführt wurde.

3.3. Spiroergometrie

Alle Patienten unterzogen sich einer symptomlimitierten kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung mit kontinuierlicher Gasaustauschanalyse (CPxD Spiroergometriesystem Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA).

Die Patienten wurden der Ergometer - Belastung in einer 45 ° halbsitzenden Position auf dem ergometrics 900EL Liegeergometer (Ergoline cardio - systems, Bitz, Germany) unterzogen.

Nach Kalibrierung des Pneumotachographen und der Gasanalysatoren sowie individueller Äquilibration der Gasaustauschparameter in Ruhe, erfolgte die Ergometrie nach einem Rampenprotokoll mit einer Laststeigerung von 15 Watt / Minute (Tab. 2).

Herzfrequenzanstieg – Verlauf unter Belastung (Rampenprotokoll)		
Zeit [Minute]	Leistung [Watt]	Schrittmacherfrequenz [1/min]
0	0	70
1	15	85
2	30	90
3	45	100
4	60	105
5	75	110
6	90	120
7	105	130
8	120	140
9	135	150
10	150	160

Tab. 2: Rampenprotokoll – Programmierung der Herzfrequenz unter Belastung

Während der Belastung war die Frequenzadaptation des Schrittmachers ausgeschaltet, und die Schrittmacherfrequenz wurde mithilfe eines externen Programmiergerätes manuell so eingestellt, dass ein durchschnittlicher Frequenzanstieg von $3 \frac{1}{2}$ Schlägen / Minute pro ml errechneter Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht pro Minute erreicht wurde (Tabelle 2).

Bei allen Patienten erfolgte die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle. Die gemessenen VO_2 - Rohdaten wurden vor der Datenanalyse einer laufenden Mittelwertbildung aus 7 Atemzügen unter Eliminierung von Ausreißerwerten unterzogen. Die maximale Sauerstoffaufnahme war definiert als höchster während der Belastung erreichter VO_2 - Wert. Die anaerobe Schwelle wurde mit Hilfe der v – slope – Methode bestimmt (BEAVER, 1986).

3.4. Beschreibung der Plateau – Methode

Die optimale Maximalfrequenz unter Belastung wurde definiert durch die größte Stimulationsfrequenz, die noch eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches (VO_2) hervorrufen konnte.

Der Zeitverlauf der Sauerstoffaufnahme am Belastungsende spiegelt den Verlauf des Herzzeitvolumens wieder (Mc ELROY, 1988). Diese Annahme wird durch das Fick'sche Prinzip untermauert, wonach der Sauerstoffverbrauch das Produkt aus Herzzeitvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz ist. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz verhält sich kurvilinear, ihre Steigerung wird mit zunehmender Belastung immer geringer (EKELUND, 1967), so dass das Herzzeitvolumen (nach Fick: Sauerstoffverbrauch / arteriovenöse Sauerstoffdifferenz) am Ende der Belastung im wesentlichen vom Verhalten des Sauerstoffverbrauches bestimmt wird, welcher in der vorliegenden Studie direkt gemessen wurde.

Unter dieser Annahme muss die Sauerstoffaufnahme in ein Plateau übergehen oder sogar abfallen, sobald die optimale obere Grenzfrequenz überschritten ist und zu einer Stagnation oder einem Rückgang des Herzzeitvolumens führt.

Ein Plateau der Sauerstoffaufnahmekinetik war definiert durch eine Abnahme des Verhältnisses aus Sauerstoffaufnahme und Laststeigerung auf unter 10 ml / min / Watt (HANSEN, 1984).

3.5. Doppler – Echokardiographie – Methode

Alle Untersuchungen wurden mit dem Ultramark 9 HDI Ultraschallsystem (Advanced Technology Laboratory, Inc., Bothell, WA, USA) ausgerüstet mit einem 3,5 MHz Phased Array Transducer im gepulsten Modus durchgeführt.

Aufgezeichnet wurde jeweils das transmitrale und transaortale Flussgeschwindigkeits-Spektrum. Die Aufzeichnungen wurden in Ruhe und während der Belastung nach jeder Steigerung der Herzfrequenz vorgenommen und auf Super – VHS - Videokassetten zur späteren Auswertung gespeichert.

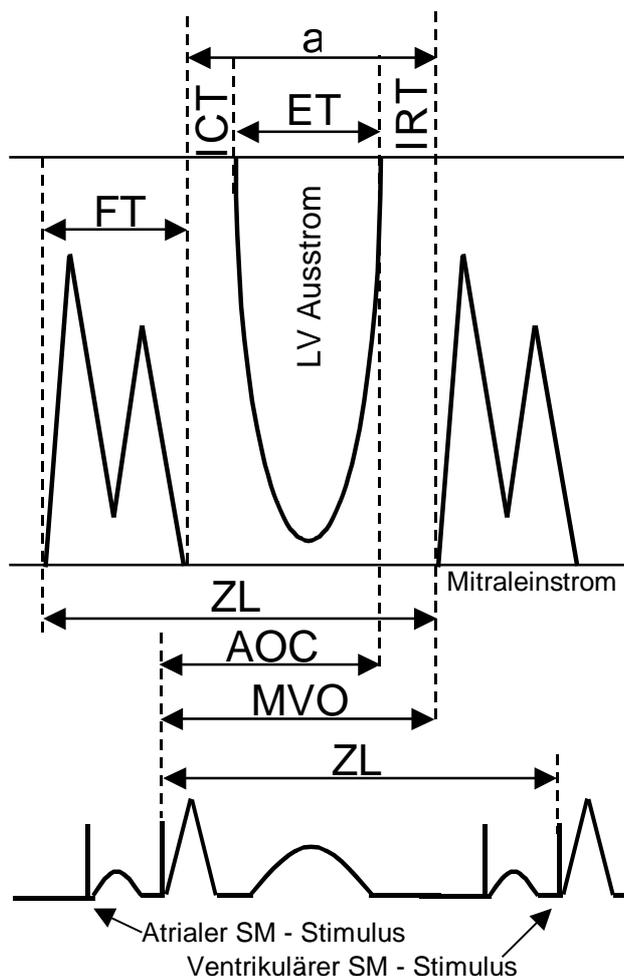


Abb. 8: Dopplerechokardiographische Zeitintervalle.

Abkürzungen: FT: linksventrikuläre Füllungszeit; ICT: isovolumetrische Kontraktionszeit; ET: linksventrikuläre Ejektionszeit; IRT: isovolumetrische Relaxationszeit; ZL: Zykluslänge; a: Intervall zwischen Mitralklappenschluss und -öffnung; AOC: Intervall zwischen Schrittmacherspike (oder Beginn QRS – Komplex) und Aortenklappenschluss; MVO: Intervall zwischen Schrittmacherspike und Mitralklappenöffnung; SM: Schrittmacher; LV: linksventrikulär.

Die linksventrikuläre Ejektionszeit (ET), das Intervall zwischen Mitralklappenschluss und -öffnung (a), das Intervall zwischen Schrittmacherspike (oder Beginn des QRS – Komplexes) und Aortenklappenschluss (AOC) sowie das Intervall zwischen Schrittmacherspike (oder Beginn des QRS – Komplexes) und Mitralklappenöffnung (MVO) wurden direkt ausgemessen.

Die Zykluslänge ergab sich aus der Schrittmacherfrequenz: $\text{Zykluslänge} = \frac{6000 \text{ ms}}{\text{Schrittmacherfrequenz}}$

Abgeleitete Parameter waren:

- Isovolumetrische Relaxationszeit (IRT): Differenz zwischen dem Mitralklappenöffnungs- und Aortenklappenschluss – Intervall; $IRT = MVO - AOC$
- Isovolumetrische Kontraktionszeit (ICT): Intervall zwischen Mitralklappenschluss und –öffnung (Intervall a) abzüglich der isovolumetrischen Relaxationszeit und der Ejektionszeit; $ICT = a - IRT - ET$
- Füllungszeit (FT): Zykluslänge minus Intervall a zwischen Mitralklappenschluss und Mitralklappenöffnung; $FT = ZL - a$

Für jede Frequenzstufe wurden jeweils zwei dopplerechokardiographische Performance - Indices bestimmt: der Tei - Index (TEI, 1995) und die Z - Ratio (ZHOU, 2000).

Der Tei – Index ergibt sich aus der Summe der isovolumetrischen Kontraktionszeit und der Relaxationszeit, dividiert durch die linksventrikuläre Auswurfzeit. Für den Tei - Index konnte eine umgekehrte Korrelation zur systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels gezeigt werden; der Tei – Index wird deshalb als einfacher Globalindex zur Bewertung der Ventrikelfunktion verwendet (TEI, 1995; TEI, 1997).

Die Z - Ratio ergibt sich aus der Summe der linksventrikulären Füllungszeit und der Ejektionszeit und wird als prozentualer Anteil aktiver Blutförderung an der Herzzykluslänge angegeben.

Die Relation der Z - Ratio zu systolischen und diastolischen Parametern der linksventrikulären Funktion ist weniger gut untersucht; es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Z - Ratio bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und normaler QRS - Dauer am höchsten ist, während sie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Linksschenkelblock den kleinsten Wert aufweist (ZHOU, 2000).

Der Tei - Index wurde folgendermaßen berechnet: (Intervall zwischen Mitralklappenschluss und –öffnung – Ejektionszeit) / Ejektionszeit; $Tei - Index = (a - ET) / ET$.

Die Z - Ratio ergab sich aus: (linksventrikuläre Füllungszeit + linksventrikuläre Ejektionszeit) / Zykluslänge; $Z - Ratio = (FT + ET) / ZL$.

Alle Messungen wurden fünfmal durchgeführt und die Mittelwerte für die späteren Berechnungen verwendet.

Die Schrittmacherfrequenz, für die der Tei - Index sein Minimum und die Z - Ratio ihr Maximum annahm, wurde seitens der Belastungs – Doppler - Echokardiographie als optimale obere Grenzfrequenz definiert.

3.6. Statistik

Alle Daten wurden mit Hilfe von Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit und ohne linksventrikuläre Dysfunktion wurden mit Hilfe des U - Testes nach Mann und Whitney verglichen. Unterschiede zwischen den ergometrischen Belastungsstufen wurden mit Hilfe des Friedman -Tests auf Signifikanz untersucht. Häufigkeitsverteilungen wurden mit Hilfe des Fischer – Exakt - Tests analysiert. Der Spearman - Test und der Wilcoxon - Test wurden benutzt, um die Übereinstimmung der Spiroergometrie (Plateau - Methode) mit der Belastungs – Doppler - Echokardiographie (Tei - Index, Z - Ratio) bezüglich der Bestimmung der optimalen oberen Grenzfrequenz zu beurteilen.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zugrunde gelegt.