

2. Einleitung

2.1. Herzfrequenzregulation und körperliche Leistungsfähigkeit

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist die leistungslimitierende Größe bei allen Belastungen, die mehr als ein Sechstel der Skelettmuskulatur beanspruchen und länger als drei Minuten andauern (zum Beispiel Laufen, Fahrradfahren, Schwimmen).

Die Steigerung der Herzfrequenz ist nach der Zunahme der Sauerstoffausschöpfung (arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, $AVDO_2$) der zweitwichtigste Adaptationsmechanismus zur Steigerung der Sauerstoffaufnahme. Sie allein bestimmt über ein Drittel der körperlichen Leistungsreserve (Abb. 1) (ALT, 1986).

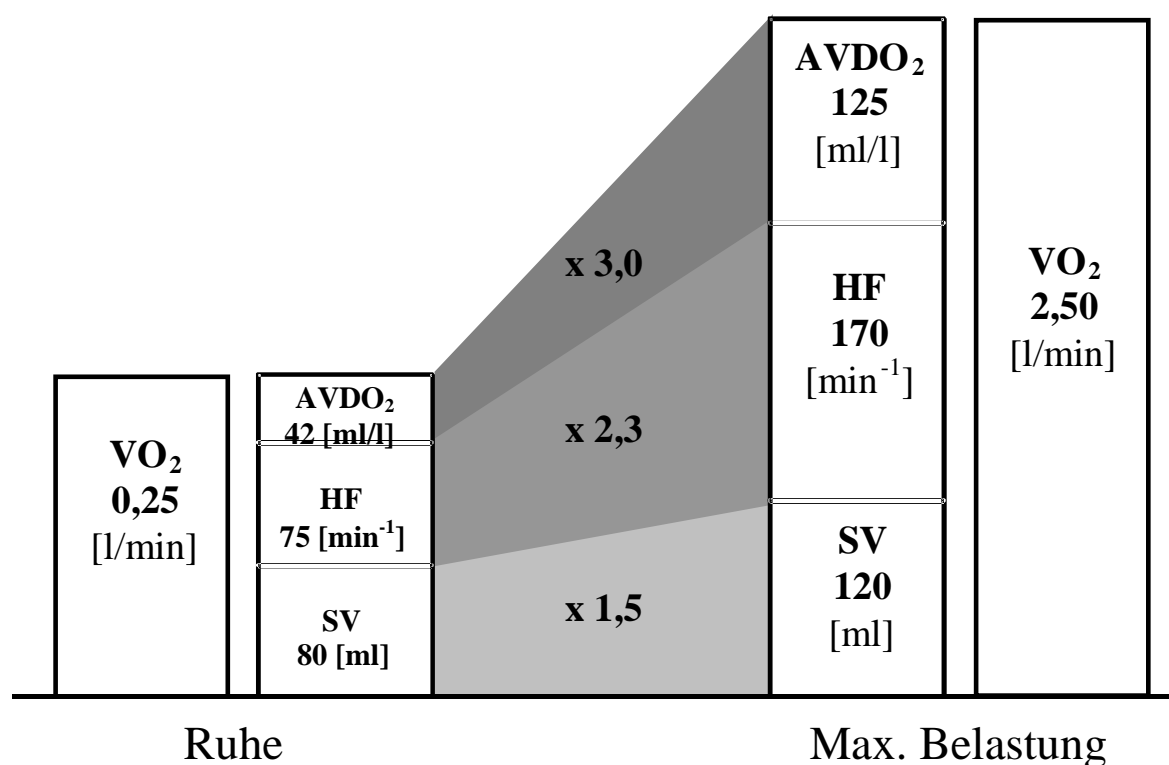


Abb. 1: Stellglieder der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und unter Belastung und ihr relativer Anteil an der Steigerung der metabolischen Versorgung während körperlicher Arbeit (modifiziert nach Alt, 1986). Am bedeutsamsten für die Steigerung der Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Belastung ist die Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz gefolgt von der Steigerung der Herzfrequenz.

Abkürzungen: VO_2 : Sauerstoffaufnahme. $AVDO_2$: arteriovenöse Sauerstoffdifferenz („Ausschöpfung“). HF: Herzfrequenz. SV: Schlagvolumen.

Unter pathologischen Bedingungen nimmt dieser Anteil noch zu, etwa wenn bei einer Herzinsuffizienz das Schlagvolumen nicht mehr angemessen steigt oder schon der Ruhestoffwechsel nur mit vermehrter Sauerstoffausschöpfung aufrechterhalten werden kann.

Als physiologische Norm für den Herzfrequenzanstieg unter körperlicher Belastung gilt, dass bei einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme um 1 ml / min pro kg Körpergewicht die Herzfrequenz zwischen 2 und 4 Schlägen / min zunimmt (Tab. 1) (Mc ELROY, 1988). Dieser Wert ist unter- und oberhalb der anaeroben Schwelle leicht unterschiedlich und bei Frauen tendenziell höher als bei Männern (McELROY, 1988). Mit wachsendem Trainingszustand ist der Herzfrequenzanstieg geringer, mit zunehmender Herzinsuffizienz wird er größer, auch wenn die Streuung innerhalb der Herzinsuffizienzklassen groß ist und damit ein breiter Überlappungsbereich besteht (Tab. 1) (Mc ELROY, 1988).

Gruppe	VO _{2max} [ml/min/kg]	Alter [Jahre]	n	ΔHF/ΔVO ₂ [Schläge/ml/min/kg]		p (vs.C)
				m±SD	Spanne	
Gesunde	Tab	30± 7	27	2,91±0,51	2,1-3,9	0,001
A	>20	40±17	10	3,43±0,81	2,2-5,3	0,01
B	16-20	42±20	13	3,67±1,13	1,8-5,6	0,05
C	10-16	56±12	34	4,66±1,35	2,4-7,6	-

Tab. 1: Beziehung zwischen der Steigerung von Herzfrequenz (HF) und Sauerstoffaufnahme (VO₂) bei normalen Probanden und bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ausprägung.

Abkürzungen: A-C entspricht der metabolischen Klassifikation der Herzinsuffizienz anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) (Weber, 1982); Tab: Tabellarischer Sollwert als Funktion von Alter und Geschlecht; ΔHF/ΔVO₂: Anstieg der Herzfrequenz in Relation zum Anstieg der Sauerstoffaufnahme. m±SD: Mittelwert ± Standardabweichung (Mc ELROY, 1988).

Wie aus der oben abgebildeten Tabelle ersichtlich wird, ist es vor allen Dingen für herzinsuffiziente Patienten von herausragender Bedeutung, dass die Herzfrequenz ausreichend variieren und so die Sauerstoffaufnahme der Belastung angepasst werden kann.

2.2. Chronotrope Inkompetenz bei Schrittmacherpatienten

Als chronotrope Inkompetenz bezeichnet man das Unvermögen, die Herzfrequenz in einem der Belastungsintensität adäquaten Maß steigern zu können. Für den 1975 von ELLESTAD in die Literatur eingeführten Begriff (Ellestad, 1975) existiert eine Vielzahl von Definitionen (Übersicht bei SCHWAAB, 2000). Aus Praktikabilitätsgründen wird oft die maximale Herzfrequenz herangezogen, die während eines Belastungstests erreicht wird (SCHWAAB 2000) und deren Sollwert altersabhängig ist.

Die chronotrope Inkompetenz ist eine Erkrankung des Erregungsbildungs- und Reizleitungssystems des Herzens. Die autonome Frequenzregulation setzt atrial an und moduliert die Automatie des Sinusknotens. Dieser verliert seine Funktion als Mittler zwischen metabolischem Bedarf und Herzfrequenz, wenn er selbst erkrankt ist und auf vegetativen Antrieb nur zögerlich reagiert (Sinusknotenerkrankung) oder wenn der Vorhof infolge Rhythmusstörungen (Vorhofflattern / Vorhofflimmern) der Sinusknotenpriorität entzogen wird.

Bei Unterbrechung der atrioventrikulären Erregungsleitung (AV - Block) wird die Kammer von den positiv chronotropen Einflüssen aus dem Vorhof nicht mehr erreicht und bleibt unter Belastung hinter den metabolischen Erfordernissen zurück. Auch "bradykardes Vorhofflimmern" setzt eine Überleitungsstörung im AV - Knoten voraus. In allen Fällen sind zusätzliche medikamentöse Einflüsse denkbar, zum Beispiel die Gabe negativ chronotroper Pharmaka (z.B. β -Blocker, Kalziumantagonisten vom Phenylalkylamin- oder Benzothiazepintyp, Digitalis, Amiodarone).

Bei Patienten, die sich einer Schrittmacherimplantation unterziehen müssen, hängt die Häufigkeit einer chronotropen Inkompetenz von der zugrundeliegenden bradykarden Rhythmusstörung ab.

So leiden nach Daten der eigenen Arbeitsgruppe (Abb. 2) knapp 60% der Patienten mit krankem Sinusknoten auch an einer mangelnden Frequenzanpassung unter Belastung. Patienten mit Bradykardie – Tachykardie - Syndrom, die häufig eine bradykardisierende antiarrhythmische Medikation erhalten, weisen sogar in 80% der Fälle eine chronotrope Inkompetenz auf. Beim AV-Block wird nach Implantation eines Zweikammer - Schrittmachers die bradykarde Kammerantwort wieder auf das Niveau der Sinusknotenfrequenz angehoben, so dass eine verbleibende chronotrope Inkompetenz selten und in der Regel auf Patienten mit negativ chronotroper Begleitmedikation beschränkt ist.

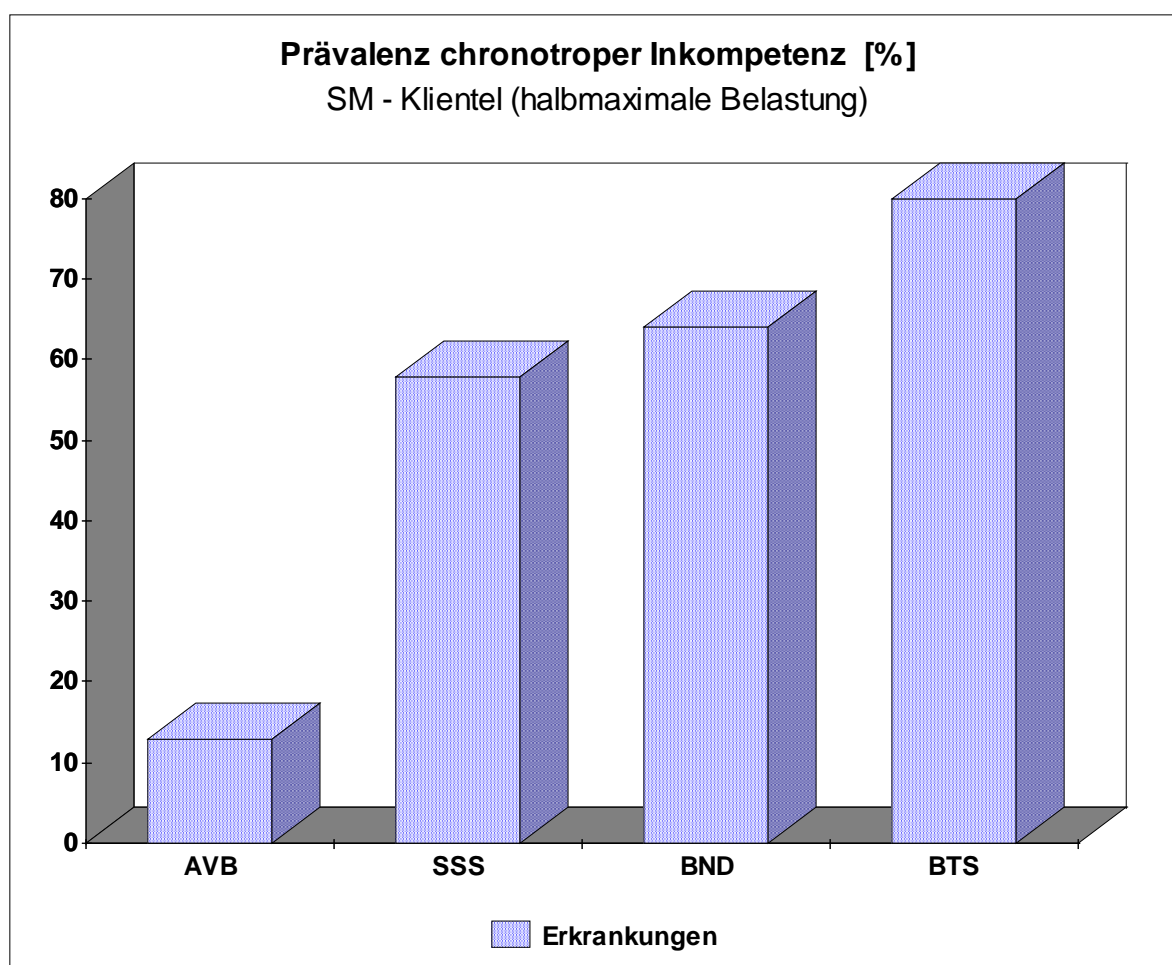


Abb. 2: Prävalenz chronotroper Inkompetenz in einer typischen Schrittmacher – Klientel. Bei erhaltenem Sinusrhythmus wurde dessen Frequenzadaptation, sonst die Anpassung der Kammerfrequenz unter Belastung geprüft. Die Diagnose der chronotropen Inkompetenz wurde anhand eines für die Fahrradergometrie modifizierten CAEP – Protokolls gestellt (CAEP: Chronotropic Assessment Exercise Protocol) (WILKOFF, 1989).

Entscheidungskriterium ist dabei die Herzfrequenz bei der halbmaximalen Belastungsstufe. Die Patienten wurden unter voller chronischer Medikation untersucht (KINDERMANN, 2002).

Abkürzungen: AVB: AV – Block; SSS: Sick Sinus Syndrom; BND: Zweiknotenerkrankung; BTS: Bradykardie – Tachykardie – Syndrom

Für die klinische Bewertung der chronotropen Inkompetenz lässt sich aus der Literatur (EPPERLEIN, 1996; MEINE, 2000) folgende, pragmatische Faustregel formulieren: Eine relevante Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist dann zu erwarten, wenn die Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle, die grob der halbmaximalen Ergometerleistung entspricht, bei weniger als 90 - 95 / min liegt. Diese Patienten profitieren in der Regel von der Versorgung mit einem frequenzadaptiven Schrittmachersystem.

Diese Aggregate sind in der Lage, das körperliche Aktivitätsniveau des Schrittmacherträgers mit Hilfe eines sogenannten Sensors zu quantifizieren und davon abhängig eine annähernd belastungsproportionale Stimulationsfrequenz bereitzustellen.

Gebräuchliche Sensoren sind zum Beispiel Accelerometer, welche bewegungsabhängige Beschleunigungen des Körpers im Raum detektieren. Andere Sensoren messen das während ansteigender Belastung zunehmende Atemminutenvolumen, um den Herzfrequenzanstieg zu steuern. In jedem Falle bestimmt letztendlich der betreuende Arzt die Programmierung bestimmter Zielparameter, nach denen der Sensor des Schrittmachers die Belastungsherzfrequenz anpasst. Kritischer Parameter ist dabei die sogenannte obere Sensorfrequenz. Sie gibt die maximale Frequenz an, mit der das Aggregat im frequenzadaptiven Modus stimulieren kann.

2.3. Grenzen der Belastungsherzfrequenz bei struktureller Herzerkrankung

Mit der sogenannten Astrand - Formel (Maximale Herzfrequenz = 220 – Lebensalter) kann die maximale Herzfrequenz, die während körperlicher Belastung erwartet wird, abgeschätzt werden (Validierung bei TANAKA, 2001). Ginge man davon aus, dass bei Gesunden wie Herzschrittmacherpatienten das Herzzeitvolumen unter Belastung bis zur maximalen Herzfrequenz ansteigt, so könnte die Astrand-Formel auch zur Programmierung frequenzadaptiver Schrittmachersysteme, speziell der oberen Sensorfrequenz, verwendet werden.

Dieses in manchen Lehrbüchern (WILKOFF, 1995) empfohlene Vorgehen übersieht jedoch, dass bei Schrittmacherpatienten neben der bradykarden Rhythmusstörung häufig auch eine strukturelle Herzerkrankung besteht (Abb. 3).

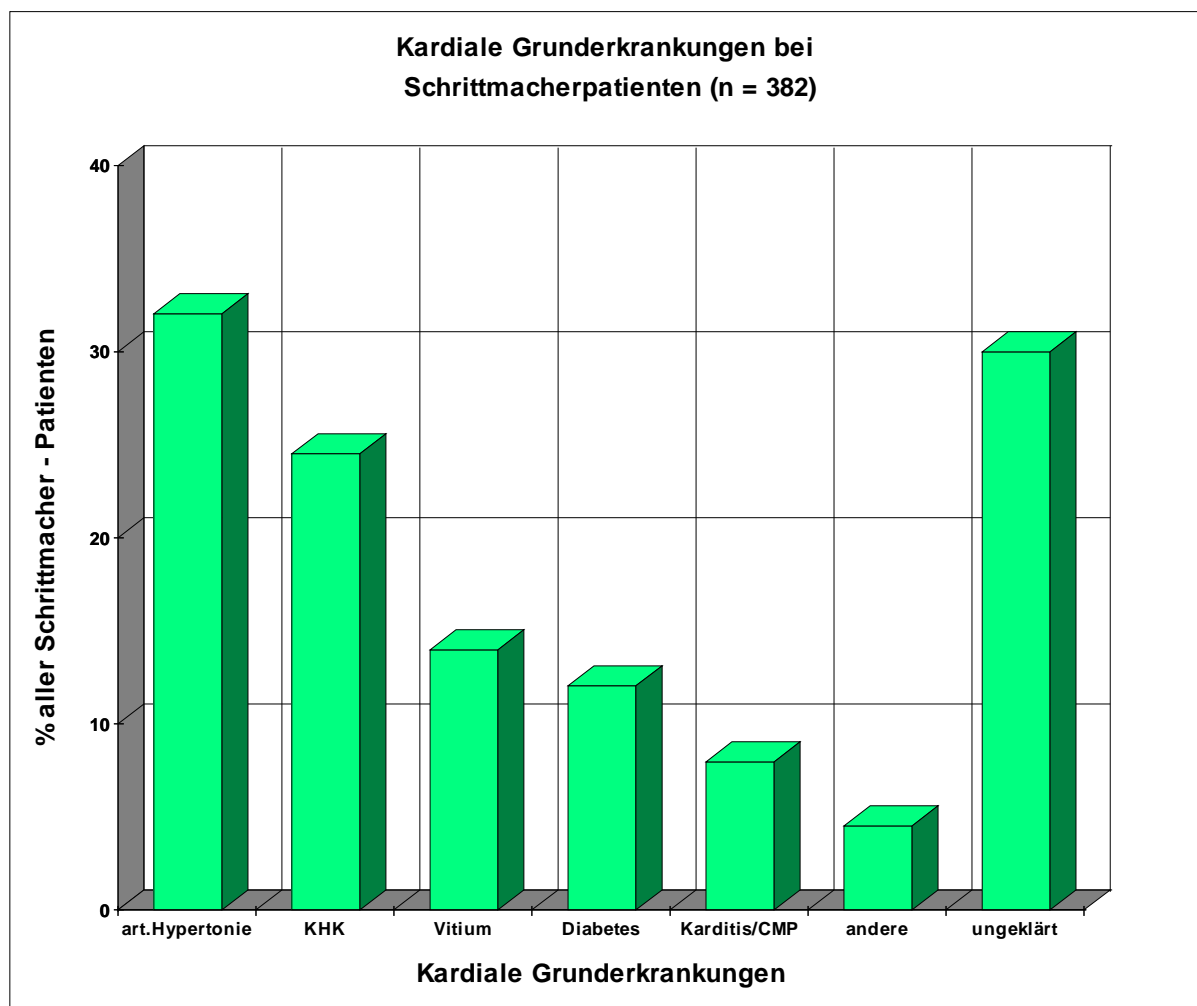


Abb. 3: Kardiale Grunderkrankungen in % aller Schrittmacher – Patienten (n = 382 konsekutive Patienten der eigenen Schrittmacherambulanz, Mehrfachnennungen möglich).

Abkürzungen: Art. Hypertonie: arterielle Hypertonie, KHK: koronare Herzkrankheit, Vitium: Vitium cordis, CMP: Kardiomyopathie

Bei den meisten Herzerkrankungen (Abb. 4) besteht im Unterschied zum gesunden Herzen eine Tachykardie - Intoleranz, die sich darin ausdrückt, dass während körperlicher Belastung das Herzzeitvolumen bis zu einer optimalen Maximalfrequenz zu- und bei Überschreiten dieses Optimums wieder abnimmt. In der Regel liegt diese optimale Maximalfrequenz beim Herzkranken unterhalb der von der Astrand - Formel angegebenen maximalen Herzfrequenz.

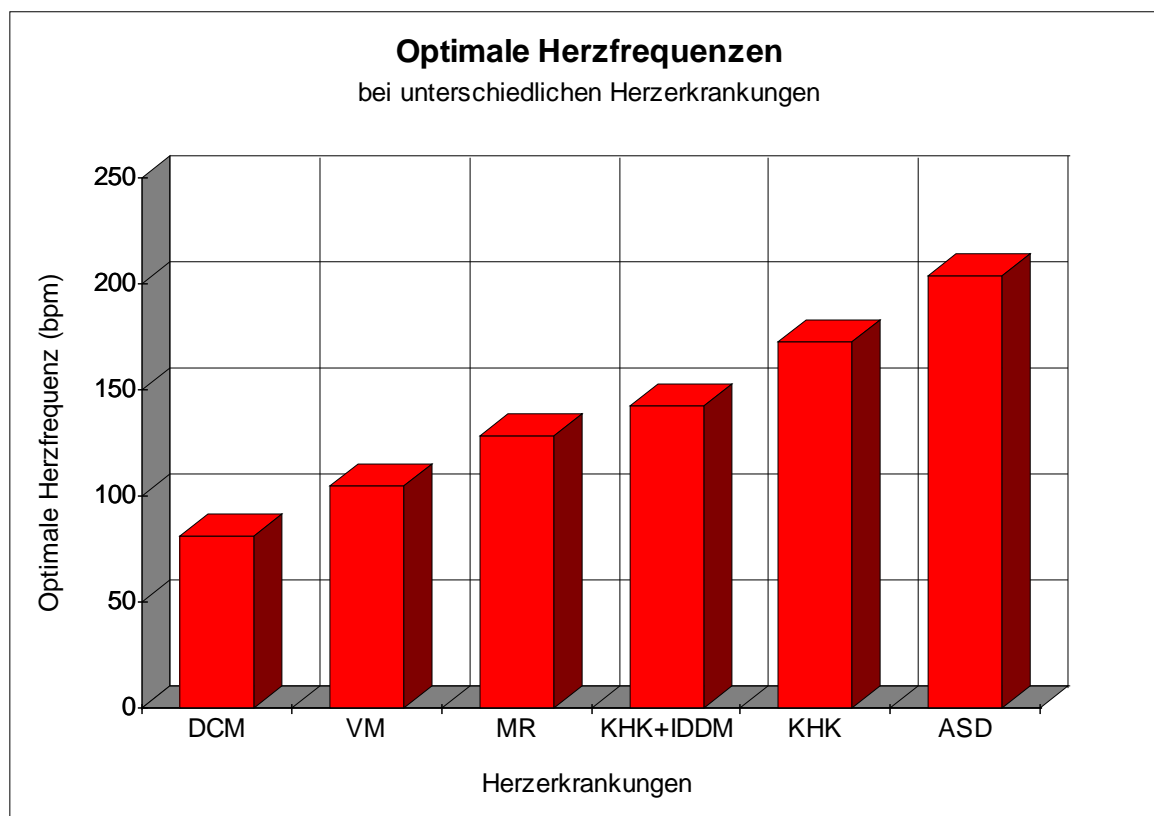


Abb. 4: Optimale Herzfrequenzen bei verschiedenen Herzerkrankungen (ALPERT 1998)

Abkürzungen: DCM: dilatative Cardiomyopathie, VM: virale Myokarditis, MR: mitrale Regurgitation, KHK: koronare Herzkrankheit, IDDM: insulinpflichtiger Diabetes mellitus, ASD: Vorhofseptumdefekt

Mehrere Ursachen kommen für die Tachykardie - Intoleranz in Frage: das Auftreten von Ischämien, eine kritisch verkürzte diastolische Füllung (BRUTSAERT, 1993) und eine abgeflachte oder sogar umgekehrte Kraft – Frequenz - Relation (SCHWINGER, 1992; PIESKE, 1995; ALPERT 1998) sind die Hauptfaktoren, die zu einer Abnahme der Pumpleistung bei Überschreitung der optimalen Herzfrequenz führen.

Der Mechanismus einer tachykardiebedingten Ischämieinduktion ist evident: eine Tachykardie verkürzt die vor allem in der Diastole stattfindende Koronarperfusion. Damit verringert sich das Sauerstoffangebot an das Herz, während gleichzeitig der myokardiale Sauerstoffbedarf durch die Zunahme der Kontraktionen pro Zeiteinheit steigt. Das Missverhältnis aus Sauerstoffangebot und –bedarf, das nicht nur bei koronarer Herzkrankheit, sondern auch bei jedweder Myokardhypertrophie zu beobachten ist, wird somit durch eine Tachykardie weiter verschlechtert.

Beim gesunden Herzen trägt die positive Kraft – Frequenz - Relation, der sogenannte Bowditch - Effekt, wesentlich zur Steigerung des Schlagvolumens unter Belastung bei. Im insuffizienten Myokard kann der Bowditch - Effekt abgeschwächt, gänzlich aufgehoben oder sogar durch eine negative Kraft – Frequenz - Kopplung ersetzt sein (Abb. 5).

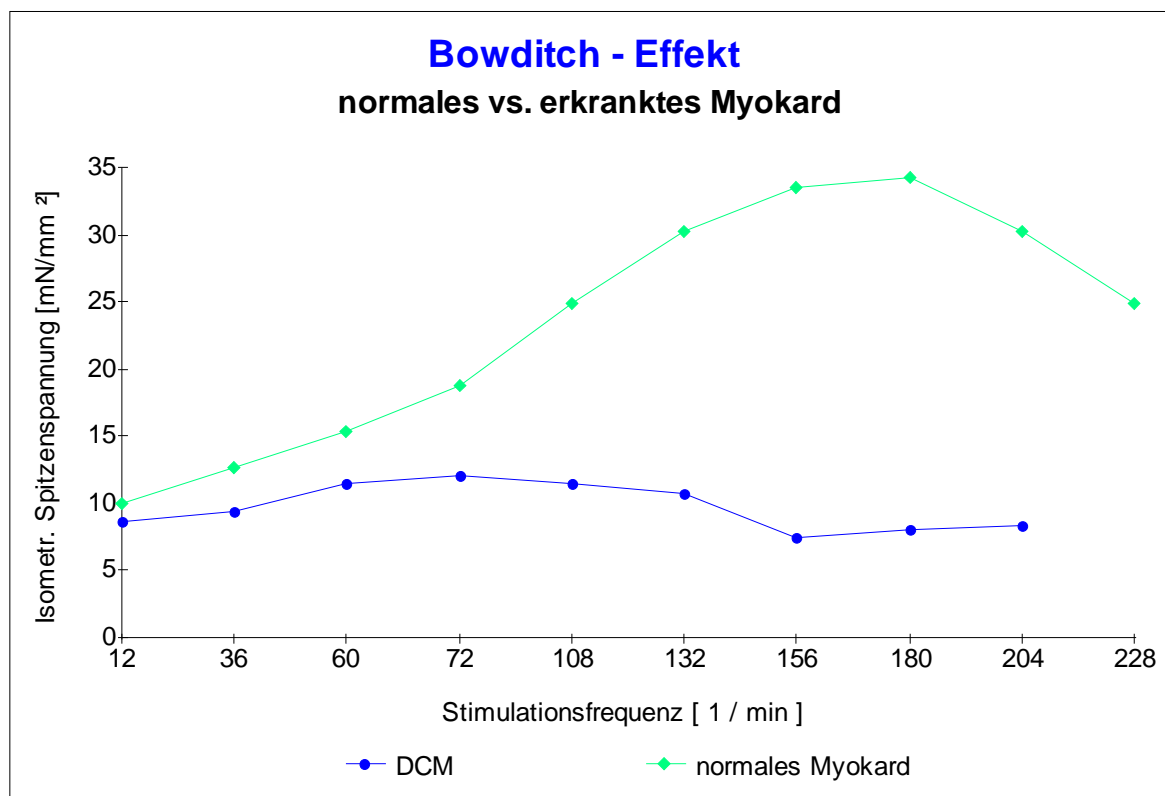


Abb. 5: Durchschnittliche isometrische Spitzenspannung am isolierten Papillarmuskelstreifen unter elektrischer Stimulation (modifiziert nach ALPERT, 1998).

Abkürzungen: DCM: Myokard eines Patienten mit dilatativer Cardiomyopathie

Strukturelle Herzerkrankungen sind funktionell nicht nur durch eine gestörte systolische Ventrikelfunktion gekennzeichnet. Regelmäßig liegt auch eine diastolische Funktionsstörung vor, die sich in einer Beeinträchtigung der aktiven frühdiastolischen Relaxation, in einer Abnahme der passiven Dehnbarkeit (Compliance) oder einer Kombination aus beiden Störungen ausdrückt (BRUTSAERT, 1993).

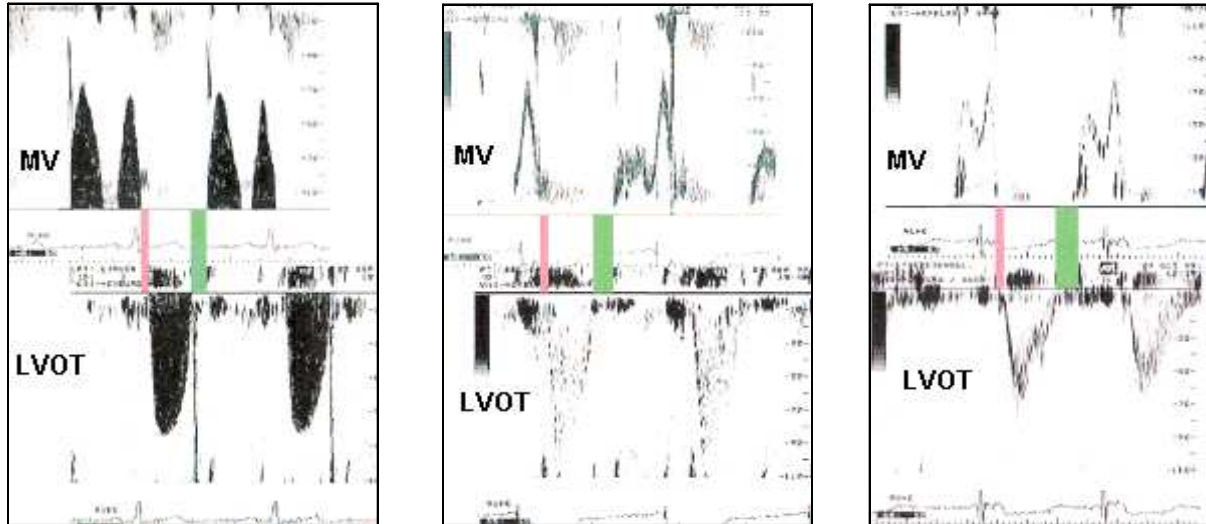
Bei Patienten mit Herzschrittmacher tritt das Problem der unphysiologischen Erregungsausbreitung hinzu, das durch die konventionelle Ventrikelstimulation in der Spitze der rechten Kammer provoziert wird und zur Dissoziation des mechanischen Kontraktionsablaufs zwischen beiden Ventrikeln und innerhalb des linken Ventrikels führt (BAROLD, 2003).

Im Ergebnis kommt es zu einer stimulationsbedingten additiven und kombinierten systolisch - diastolischen Funktionsstörung, die sich besonders ausgeprägt bei Schrittmacherpatienten mit bereits eingeschränkter Ventrikelfunktion zeigt, die aber auch bei solchen ohne vorbestehende strukturelle Herzerkrankung nachweisbar ist (Abb. 6a und 6b).

Dopplerechokardiographische Befunde bei Schrittmacherpatienten

Darstellung der Problematik hoher Herzfrequenzen

In Ruhe



kein Schrittmacher
LV – Funktion normal

Schrittmacher
LV – Funktion normal

Schrittmacher
LV – Funktion ↓↓

HF [1/min]	66	65	72
IVRT [ms]	95	129	148
DFT [ms]	463	396	314
Tei-Index [ms]	0,46	0,59	0,63

Abb. 6 a: Dopplerechokardiographie des transmitalen Einstroms (MV) und des transaortalen Ausstroms (LVOT) bei einer Kontrollperson (links), einem Schrittmacherpatienten mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF) (Mitte) und einem Schrittmacherpatienten mit reduzierter EF (rechts). Aufzeichnung in Ruhe.

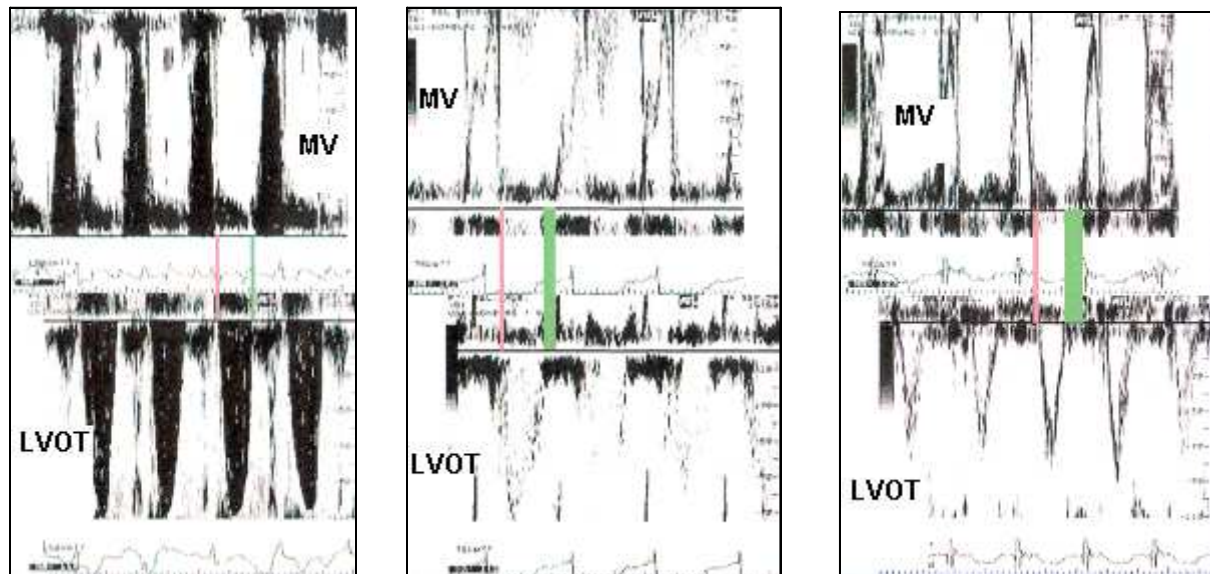
Bei vergleichbarer Herzfrequenz (HF) ist die isovolumentrische Relaxationszeit (IVRT, grüner Balken) unter Schrittmacherstimulation verlängert. Die längste IVRT ergibt sich bei Schrittmacherstimulation und eingeschränkter Pumpfunktion. Die diastolische Füllungszeit (DFT) ist unter Schrittmacherstimulation und bei eingeschränkter EF kürzer.

Der Tei - Index, ein globaler Indikator der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion, zeigt beim Kontrollpatienten den besten (= kleinsten) Wert, er verschlechtert sich unter Schrittmacherstimulation und zeigt bei der Kombination aus Schrittmacherstimulation und verminderter EF den ungünstigsten (= größten) Wert (eigene Daten).

Dopplerechokardiographische Befunde bei Schrittmacherpatienten

Darstellung der Problematik hoher Herzfrequenzen

Bei Belastung



kein Schrittmacher
LV – Funktion normal

Schrittmacher
LV – Funktion normal

Schrittmacher
LV – Funktion ↓↓

Last [Watt]	150	75	75
HF [1/min]	137	108	129
IVRT [ms]	16	65	101
DFT [ms]	186	202	132
DFT [%]	43	36	28
TEI-Index [ms]	0,09	0,33	0,75

Abb. 6 b: Dopplerechokardiographie des transmitralen Einstroms (MV) und des transaortalen Ausstroms (LVOT) unter symptomlimitierter körperlicher Belastung. Gleiche Patienten wie in Abb. 6 a.

Die Patienten zeigen eine sehr unterschiedliche Leistungsfähigkeit, woraus sich die Unterschiede in der erreichten Herzfrequenz und Belastung (in Watt) ergeben. Obwohl die Kontrollperson die höchste Herzfrequenz erreicht hat (137 / min), wird die diastolische Füllungszeit (DFT) nicht pathologisch verkürzt; über eine maximale Verkürzung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) auf 16 ms kann die Kontrollperson einen hohen Anteil der DFT an der Herzperiode ($DFT [\%] = DFT / (60000 / HF)$) von 43% aufrechterhalten. Der Patient mit Schrittmacher und erhaltener Ventrikelfunktion kann die IVRT nicht gleichermaßen verkürzen (65 ms). Die relative DFT ist - trotz niedrigerer Herzfrequenz - kleiner (36%). Bei dem Patienten mit Schrittmacher und eingeschränkter Ventrikelfunktion verharrt die IVRT auf einem pathologisch hohen Wert von 101 ms. Dementsprechend verkürzt sich die relative DFT auf einen pathologisch niedrigen Wert von 28 %.

Der systolisch / diastolische Funktionsindex nach Tei verbessert sich bei der Kontrollperson unter Belastung von 0,46 auf 0,09; beim Schrittmacherpatienten mit erhaltener Ventrikelfunktion ist diese Verbesserung geringer (0,59 → 0,33); sie bleibt vollends aus beim Schrittmacherpatienten mit eingeschränkter EF (0,63 → 0,75) (eigene Daten).

2.4. Problemstellung

Aus der dargestellten Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und speziell der Situation nach Implantation eines Herzschrittmachers ergibt sich, dass die optimale Maximalfrequenz herzinsuffizienter Schrittmacherpatienten keineswegs schematisch aus der Astrand - Formel abgelesen werden kann. Prinzipiell hängt die optimale Maximalfrequenz vom Alter, der kardialen Grunderkrankung und dem Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung ab. Die Kenntnis des Frequenzoptimums hat nicht nur besondere Bedeutung für die Programmierung der maximalen Sensorfrequenz von frequenzadaptiven Schrittmachersystemen. Ein methodischer Ansatz zur individuellen Bestimmung der optimalen Maximalfrequenz wäre auch für die allgemeine Herzinsuffizienztherapie von Bedeutung. In Kenntnis der optimalen Maximalfrequenz des individuellen Patienten könnte etwa die Dosis eines Beta-blockers besser angepasst werden. Patienten, die trotz Herzinsuffizienz hohe optimale Maximalfrequenzen aufweisen, könnten bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit von einer Reduzierung der negativ chronotropen Medikation profitieren, während eine niedrige optimale Maximalfrequenz ein wichtiges Argument für eine strikte medikamentöse Frequenzlimitierung wäre.

Mit der vorliegenden Arbeit wurden deshalb folgende Ziele verfolgt:

- Entwicklung einer nichtinvasiven Methode zur individuellen Bestimmung der optimalen Maximalfrequenz. Die optimale Maximalfrequenz wurde dabei definiert als Maximalwert der Herzfrequenz unter körperlicher Belastung, der noch mit einem Zuwachs des Herzzeitvolumens verbunden ist.
- Anwendung der Methode an einem Kollektiv von Patienten mit eingeschränkter und einem Kontrollkollektiv von Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion. Es wurden ausschließlich Schrittmacherpatienten mit chronotroper Inkompetenz eingeschlossen, da nur in diesem Fall eine komplette externe Kontrolle des Herzfrequenzverlaufs unter Belastung möglich ist.
- Überprüfung der Hypothese, dass Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion eine kleinere optimale Maximalfrequenz aufweisen, als Patienten mit erhaltener Ventrikelfunktion.