

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Rafael Mikolajczyk

und der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Daniel Sedding

**Einfluss unterschiedlicher elektrokardiographischer Aufzeichnungsmethoden
auf die Korrelation von Herzfrequenzvariabilitäts-Parametern
mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen –
Ergebnisse der CARLA-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Evelyn Helga Maria Friedrich, geborene Walter

geboren am 13.08.1987 in Dresden

Gutachter: Herr Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting

Herr Prof. Dr. med. Matthias Girndt

Frau Prof. Dr. med. Christa Meisinger, MPH (Augsburg)

26.06.2018

18.12.2018

Referat

Zielsetzung: Das kardiale autonome Nervensystem, erfasst über den Indikator Herzfrequenzvariabilität (HRV), wird durch zahlreiche bio-psycho-soziale Faktoren beeinflusst. Eine geringe HRV gilt als Maß für eine autonome kardiale Dysfunktion.

Diese methodische Arbeit überprüft, ob sich unterschiedliche EKG-Aufzeichnungsmethoden (AZM) auf die Assoziation von HRV-Parametern mit kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) bzw. Erkrankungen auswirken.

Methoden: 192 Probanden der CARLA-Studie erhielten zusätzlich zum standardisierten Kurzzeit- ein ambulant Langzeit-EKG. Von 84 Männern und 64 Frauen konnten vollständige Daten ausgewertet werden. Aus dem gesamten Langzeit-EKG sowie aus 5min-Abschnitten der Tag- und Nachtphase vom Langzeit-EKG und vom Kurzzeit-EKG wurden fünf HRV-Parameter bestimmt. Um Einflüsse der EKG-AZM zu detektieren, wurden normierte β -Koeffizienten aus linearen Regressionsanalysen bei zehn CVRF miteinander verglichen. Zudem erfolgte eine Adjustierung für Alter und Geschlecht. Der Einfluss zweier EKG-AZM wurde als relevant bewertet, wenn sich die normierten β -Koeffizienten um mehr als zehn Prozent unterscheiden. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse: Es gibt relevante Einflüsse zwischen den EKG-AZM beim Zusammenhang von Geschlecht, Nikotinkonsum und arterieller Hypertonie mit HRV-Parametern, in nur einem Fall statistisch signifikant beim Geschlecht. Beim Zusammenhang BMI, WHR und Gesamt/HDL-Cholesterin mit HRV-Parametern zeigen sich teilweise relevante Einflüsse der EKG-AZM. Bei der körperlichen Aktivität besteht kein relevanter Einfluss. Die Adjustierung hat sporadisch einen Effekt, sowohl auf Zusammenhänge zwischen CVRF und HRV-Parametern als auch auf Einflüsse gegenüber EKG-AZM.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen abhängig vom CVRF einen Trend hin zum Einfluss der EKG-AZM auf die Zusammenhänge von CVRF mit HRV-Parametern, aber ohne Signifikanz bei der vorliegenden Fallzahl von 148 Probanden.

Die HRV wird durch multiple endo- und exogene Faktoren beeinflusst, die sowohl intra- als auch interindividuell einen unterschiedlich starken Einfluss haben können. Deshalb ist eine vergleichende Interpretation mehrerer HRV-Studien bei stark differierendem Studiendesign wie etwa unterschiedlichen EKG-AZM oder hohen Altersunterschieden problematisch.

Friedrich, Evelyn: Einfluss unterschiedlicher elektrokardiographischer Aufzeichnungsmethoden auf die Korrelation von Herzfrequenzvariabilitäts-Parametern mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen – Ergebnisse der CARLA-Studie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2018.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung in die Herzfrequenzvariabilität (HRV)	2
1.2 Physiologische Grundlagen der HRV	2
1.3 Bestimmung der HRV	5
1.3.1 Messung der HRV	5
1.3.2 HRV-Parameter des Zeitbereiches	6
1.3.3 HRV-Parameter des Frequenzbereiches	8
1.3.4 Nichtlineare Darstellungsformen der HRV	11
1.3.5 Vergleich der HRV-Parameter	12
1.4 Einflussfaktoren der HRV	13
1.4.1 HRV und CVRF	13
1.4.2 HRV und kardiovaskuläre Erkrankungen	16
1.4.3 Weitere die HRV beeinflussende Faktoren	18
1.5 Anwendungsgebiete der HRV	18
2 Zielstellung	20
3 Material und Methodik	20
3.1 Probandenrekrutierung.....	21
3.2 Ablauf der Datenerhebung der CARLA-Studie.....	22
3.3 Erhebungsmethoden von CVRF und Erkrankungen.....	23
3.4 EKG-Aufzeichnung und EKG-Verarbeitung	25
3.4.1 Kurzzeit-EKG unter kontrollierten Bedingungen	25
3.4.2 Langzeit-EKG unter spontanen Bedingungen	26
3.5 HRV-Berechnung	27
3.6 Datenauswertung und statistische Analyse	29
4 Ergebnisse.....	32
4.1 Beschreibung der Untersuchungsstichprobe.....	32
4.2 Ergebnisdarstellung	35
4.3 Vergleich des Einflusses der EKG-Aufzeichnungsmethoden auf die Assoziation von CVRF mit HRV-Parametern	37
4.4 Fazit Ergebnisse	44
5 Diskussion	45
5.1 Ergebnisdiskussion	46
5.1.1 Geschlecht und Alter.....	47
5.1.2 Körperliche Aktivität	48
5.1.3 Nikotinkonsum.....	49

5.1.4	BMI, WHR und Cholesterin-Quotient	50
5.1.5	Diabetes mellitus Typ 2	52
5.1.6	Arterielle Hypertonie und Betablocker-Therapie.....	53
5.1.7	PROOF-Studie	55
5.2	Methodendiskussion	56
5.3	Fazit Diskussion.....	61
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	63
7	Literaturverzeichnis	65
8	Thesen.....	79
9	Selbstständigkeitserklärung	VI
10	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VII
11	Lebenslauf	VIII
12	Danksagung	IX

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin spaltendes Enzym (<i>Angiotensin converting enzyme</i>)
aHT	Arterielle Hypertonie
ANS	Autonomes Nervensystem
ARIC	<i>Artherosclerosis Risk in Communities</i> -Studie
AZM	Aufzeichnungsmethode
BMI	Körpermassen-Index (<i>Body-Mass-Index</i>)
CARLA	<i>Cardiovascular disease, living and ageing in Halle/Saale</i> -Studie
CI	Konfidenzintervall (<i>Confidence interval</i>)
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren (<i>Cardiovascular riskfactors</i>)
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
EKG	Elektrokardiographie/Elektrokardiogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
HF	HRV-Parameter aus dem höheren Frequenzbereich (<i>High frequency</i>)
HRV	Herzfrequenzvariabilität (<i>Heart rate variability</i>)
HRV-P	HRV-Parameter
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg-Studie
KZ	Kurzzeit
LF	HRV-Parameter aus dem niedrigen Frequenzbereich (<i>Low frequency</i>)
LZ	Langzeit
NN	Normal- zu Normalschlag
p/p-Wert	Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese
pNN50	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle um mindestens 50 ms vom vorherigen NN-Intervall
RMSSD	Quadratisches Mittel aller Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle (<i>Root mean square of successive differences</i>)
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen 5min-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung (<i>Standard deviation of the average of normal-to-normal intervals for each 5 minute period over 24 hours</i>)
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle (<i>Standard deviation of normal-to-normal intervals</i>)
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TP	HRV des gesamten Leistungsdichtespektrums (<i>Total power</i>)
ULF	HRV-Parameter aus dem ultra niedrigen Frequenzbereich (<i>Ultra low frequency</i>)
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VLF	HRV-Parameter aus dem sehr niedrigen Frequenzbereich (<i>Very low frequency</i>)
WHR	Tailen-Hüft-Verhältnis (<i>Waist-Hip-Ratio</i>)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakteristika von Parasympathikus und Sympathikus, modifiziert nach [46] [47].....	5
Abbildung 2: Prozessschritte vom EKG zur NN-Zeitreihe, Ausschnitt aus [21, S. 142].....	6
Abbildung 3: Herzfrequenz-Tachogramm aus [51].....	6
Abbildung 4: Vom EKG zur SDNN a) EKG-Streifen b) NN-Tachogramm mit Visualisierung der SDNN c) markante Punkte eines EKGs	7
Abbildung 5: Datenaufbereitung zur HRV-Frequenzanalyse, Ausschnitt aus [21, S. 142].	11
Abbildung 6: Beispiel eines Leistungsdichtespektrums eines 24h-EKGs, modifiziert nach [41]	11
Abbildung 7: Rekrutierungsverfahren der CARLA-Studie.....	21
Abbildung 8: Ansichten aus der Software <i>CardioScan</i> [183] <i>links</i> : Bestimmung der exakten QRS-Klassifikation, <i>rechts</i> : Kategorien der Templates	26
Abbildung 9: (Lorenz-)Plots eines LZ-EKG-Berichtes vor und nach manueller Bearbeitung	27
Abbildung 10: Ausschnitt eines LZ-EKG-Berichtes nach Auswertung mit der <i>CardioScan-Software</i>	28
Abbildung 11: Ursachen für den Ausschluss von LZ-EKG	32
Abbildung 12: Deskriptive Statistik der HRV-Parameter, dargestellt als Boxplot	34
Abbildung 13: Erklärung der Ergebnis-Darstellung a) Regressionsdiagramm b) modifizierter Forest-Plot c) Delta-Plot <i>links</i> : Geschlecht und HF zwischen 5k & 5d ($\Delta\gamma$ mit $p < 0,05$, dichotomer CVRF), <i>rechts</i> : Alter und SDNN zwischen 5k & 24h ($\Delta\gamma$ maximal, stetiger CVRF)	36
Abbildung 14: Forest-Plots und Delta-Plot für Geschlecht.....	38
Abbildung 15: Forest-Plots und Delta-Plot für Alter	39
Abbildung 16: Forest-Plots und Delta-Plot für körperliche Aktivität	39
Abbildung 17: Forest-Plots und Delta-Plot für Nikotinkonsum.....	40
Abbildung 18: Forest-Plots und Delta-Plot für BMI	41
Abbildung 19: Forest-Plots und Delta-Plot für WHR	41
Abbildung 20: Forest-Plots und Delta-Plot für den Cholesterin-Quotienten	42
Abbildung 21: Forest-Plots und Delta-Plot für Diabetes mellitus Typ 2	42
Abbildung 22: Forest-Plots und Delta-Plot für arterielle Hypertonie	43
Abbildung 23: Forest-Plots und Delta-Plot für Betablocker-Therapie.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einflussfaktoren der HRV, modifiziert nach [32] [42, S. 105 ff.] [44]	4
Tabelle 2: Vergleich von HRV-Zeit- und Frequenzparametern, modifiziert nach [21, S. 180]	13
Tabelle 3: Vergleich von HRV-Parametern, modifiziert nach [20] [41].....	13
Tabelle 4: Charakteristika der vier EKG-Aufzeichnungsmethoden.....	30
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der CARLA-Subpopulation mit LZ-EKG	33
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der jeweiligen HRV-Parameter der vier EKG-AZM.....	34
Tabelle 7: Maximale Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$ in absteigender Reihenfolge von a) stetigen CVRF (links) und b) dichotomen CVRF (rechts) gegenüber 5k	44
Tabelle 8: Zusammenhänge CVRF und HRV mit den kleinsten p-Werten (ohne Adjustierung).....	61
Tabelle 9: Rangfolge der Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$ für CVRF von 5k gegenüber 24h....	61

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) und Erkrankungen bedingen, trotz effektiver diagnostischer Verfahren sowie Präventions- und Therapiemaßnahmen, eine hohe Mortalität in den Industrienationen [1]. Die Herzinsuffizienz und chronisch ischämische Herzerkrankung inklusive Herzinfarkt führten 2015 in Deutschland mit insgesamt 18,6 % die Todesursachenstatistik an. Insbesondere durch ungesunde Lebensgewohnheiten wie übermäßige Ernährung in Kombination mit mangelnder Bewegung steigt das Risiko für ein metabolisches Syndrom und somit die Morbidität sowie Mortalität von Herzkreislauf-Erkrankungen. Bei zugleich zunehmender Lebenserwartung erhöhen sich auch die Kosten, die 2015 in Deutschland allein für Krankheiten des Herzkreislauf-Systems fast 46,5 Milliarden Euro betragen [2].

Das Elektrokardiogramm (EKG) gilt als zuverlässiges, nicht invasives Verfahren, wodurch sich unter anderem die Herzfrequenzvariabilität (HRV, *heart rate variability*) bestimmen lässt. Sie gibt die Schwankungen der Herzfrequenz an. Die Abkürzung HRV findet entsprechend der Literatur auch in dieser Arbeit Anwendung. Eine erniedrigte HRV gilt als Indikator für eine autonome Dysfunktion des Herzens, die mit erhöhter (kardialer) Morbidität und Mortalität einhergeht [3] [4] [5], insbesondere nach einem Myokardinfarkt [6] [7] und bei Herzinsuffizienz [8] [9] [10].

Obwohl die Anzahl der wissenschaftlichen Studien zum Thema HRV seit den 1980er Jahren stets zugenommen hat [11], existieren keine einheitlichen Richtlinien bezüglich EKG-Aufzeichnungsbedingungen oder HRV-Berechnungsmethodik, sodass sich die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichen lassen. Um dennoch eine valide Aussage in epidemiologischem Zusammenhang über den Zustand des kardialen vegetativen Nervensystems und mögliche Einflussfaktoren wie CVRF zu erhalten, sind spezielle Anforderungen bei der EKG-Aufnahme und der HRV-Analyse erforderlich. In dieser methodischen Arbeit soll daher der Einfluss von unterschiedlichen EKG-Aufzeichnungsmethoden (AZM) auf den Zusammenhang von CVRF bzw. Erkrankungen mit HRV-Parametern in der älteren Bevölkerung untersucht werden. Die Daten entstammen der CARLA-Studie, die von 2002 bis 2010 in Halle/Saale mittels hochstandardisierter Untersuchungen durchgeführt wurde. Das Akronym CARLA steht für CARDiovascular disease, Living and Ageing in Halle/Saale. Diese prospektive Kohortenstudie hat das Ziel, Daten über die Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Herzkreislauf-Erkrankungen zu erheben. [12]

1.1 Einführung in die Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Die Fähigkeit des Organismus die Herzfrequenz den erforderlichen internen und externen Gegebenheiten fortlaufend anzupassen, wird als Herzfrequenzvariabilität (HRV) bezeichnet. Die HRV gilt als einer der vielversprechendsten quantitativen Marker des autonomen Funktionszustands [22]. Obwohl häufig von „der HRV“ gesprochen wird, handelt es sich stets um konkrete HRV-Parameter, die nach verschiedenen methodischen und physiologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden können. Zur HRV-Bestimmung existieren zahlreiche mathematische Verfahren, die in der Klinik überwiegend aus EKG-Aufzeichnungen extrahiert werden [20] [23] [24]. Aufgrund des nichtinvasiven Verfahrens und des technologischen Fortschrittes ist die LZ-EKG-Aufzeichnung inklusive HRV-Bestimmung heute in vielen Bereichen etabliert. Dies gilt insbesondere in der Diagnostik und Prognosebeurteilung bei vorwiegend internistisch-neurologischen Krankheitsbildern [25] [26] [27] [28] [29] [30] sowie in der Sportmedizin [31] [32], aber auch in der Psychophysiologie bzw. bei psychiatrischen Erkrankungen [33] [34] [35] [36].

1.2 Physiologische Grundlagen der HRV

In Kooperation mit dem somatischen Nervensystem, welches sowohl reflexartige als auch willkürliche Bewegungen koordiniert, befähigt das Vegetativum den Organismus zur unwillkürlichen Auseinandersetzung mit der Umwelt. Dieses viszerale bzw. *autonome Nervensystem (ANS)*, steuert die Aktivität der Organsysteme zur Aufrechterhaltung der Homöostase über diverse kardiovaskuläre, neuroendokrine und humorale Regelkreise. [37, S. 189] Der ergotrope Sympathikus sorgt durch Freisetzung von Katecholaminen an adrenergen Rezeptoren für eine Leistungssteigerung des Organismus durch Mobilisierung von Stoffwechselreserven in Stress- und Notfallsituationen. Im Gegensatz dazu koordiniert der trophotrope Parasympathikus, auch (Nervus) Vagus genannt, unter Vermittlung von Acetylcholin an muskarinergen Rezeptoren Regenerationsprozesse durch Zunahme von Verdauung und Resorption. Er dominiert in Phasen der Ruhe und Entspannung. [38, S. 156 f., S. 169 f.]

Die Steuerung des Herzkreislaufsystems basiert überwiegend auf Druckveränderungen in den Blutgefäßen. Sobald Dehnungs- und Druckrezeptoren in zentral gelegenen Gefäßabschnitten Blutdruckschwankungen registrieren, wird zur Optimierung der Leistung des Herzens bzw. des Organismus die Herzfrequenz entsprechend angepasst. Ohne Beeinflussung durch das ANS beträgt die intrinsische Herzfrequenz bei gesunden Erwachsenen etwa 100 bis 120 Schläge pro Minute. Durch die ständige Angleichung zwischen sympathischer und

parasympathischer Wirkung schlägt das Herz in Ruhe ca. 60 bis 80 mal pro Minute, wohingegen es unter Belastung deutlich höhere Frequenzen erreicht [39, S. 34 ff.].

Der Sinusknoten, der physiologische oberste Taktgeber des Herzens, bestimmt die Rate und Variation der Herzschlagabfolge, indem er stets über vegetative Efferenzen moduliert wird. Der *Parasympathikus* induziert an den Schrittmacherzellen eine flachere diastolische Depolarisation, wodurch das Schwellenpotenzial später erreicht wird. Diese negativ chronotrop wirkende Anpassung erfolgt sehr schnell innerhalb von 250 bis 400 Millisekunden. Daraus resultiert eine hohe HRV, weil sich die Herzfrequenz in kurzer Zeit stark verändern kann. [40] Die durch den *Sympathikus* infolge physischer und psychischer Belastung beschleunigte diastolische Depolarisation benötigt in der Regel ein bis fünf Sekunden, bis eine frequenzerhöhende Wirkung eintritt.

Für die langsamere sympathische Nervenleitungsgeschwindigkeit im Vergleich zum Parasympathikus gibt es mehrere Gründe:

- Der sympathische Botenstoff Noradrenalin wird, im Gegensatz zum vagalen Acetylcholin, durch intrazelluläre Wiederaufnahme zeit- und energieaufwendig recycelt.
- Die Noradrenalinwirkung ist c-AMP-abhängig, benötigt also einen sekundären Botenstoff. Eine hohe Konzentration der Acetylcholinesterase im synaptischen Spalt bewirkt dagegen eine schnelle Hydrolyse des parasympathischen Neurotransmitters.
- Aufgrund der unmyelinisierten Sympathikusfasern ist die Übertragungsgeschwindigkeit ca. zehnmal geringer als bei den myelinisierten Vagus-Nerven. [41] [42, S. 19]

Rasche Schwankungen der Herzfrequenz sind demnach ausschließlich parasympathisch bzw. vagal vermittelt, während langsame Herzfrequenzänderungen eine Kombination von sympathischen und vagalen Modulationen sowie nicht autonomen Faktoren widerspiegeln [40] [42, S. 18]. Innerhalb einer Sekunde kehrt die vagale Innervation des Sinusknotens wieder zum Ausgangspunkt zurück, wohingegen das sympathische System mit einer Latenzzeit von 15 bis 20 Sekunden vergleichsweise träge reagiert. [21, S. 121] Die HRV unterliegt somit der ständigen Kontrolle von Sympathikus und Parasympathikus auf die Sinusknotenaktivität. Ein anhaltendes Ungleichgewicht des ANSs, bedingt durch eine sympathische Hyperaktivität und/oder eine vagale Hypoaktivität, wird als autonome Dysfunktion bezeichnet. Diese steht mit diversen Pathologien im direkten Zusammenhang. [43]

Da die HRV eine Anpassungsreaktion des Herzens an ständig wechselnde Bedingungen darstellt, wird sie von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt. Detaillierte Informationen zu bestimmten Einflüssen auf die HRV, speziell für diese Arbeit relevante CVRF und Erkrankungen, finden sich im Abschnitt 1.4.

Tabelle 1: Einflussfaktoren der HRV, modifiziert nach [32] [42, S. 105 ff.] [44]

Konstitutionell	Endogen	Exogen
Genetische Veranlagung	Atmungsfrequenz & -tiefe	Körperlage
Geschlecht	Blutdruck	Ernährung
Lebensalter	Körper- & Außentemperatur	Noxen/Schadstoffe
Tageszeit	Hormone	Medikamente
Immunsystem	Vegetative Aktivität	Nikotin-/Koffeinkonsum
Gesundheitszustand	Muskelaktivität	Körperliche Aktivität
Fitness/Leistungsfähigkeit	Schlaf	Mentale Aktivität
Gewicht	Schmerz	Stress
Konstitution/Körperfettanteil	(Kardiovaskuläre) Erkrankungen	Umweltbelastungen (z. B. Lärm)

Aufgrund der sich gegenseitig stark beeinflussenden Herzkreislauf- und Atemtätigkeit wird deren physiologischer Zusammenhang nachfolgend näher erläutert:

Bereits mit bloßem Auge fällt, insbesondere bei jungen Menschen, eine periodische atem-synchrone Schwankung der NN-Abstände im EKG auf. Bei dieser sogenannten *respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA)* handelt es sich um eine vagal vermittelte inspiratorische Zu- und expiratorische Abnahme der Herzfrequenz zur Maximierung des Gasaustausches. Bereits in den 1990er-Jahren wurde die Existenz eines zentralen kardiorespiratorischen Netzwerks mit Sitz in der Medulla oblongata und bestehenden Verbindungen zu vasomotorischen Zentren des Parasympathikus beschrieben, das während der Atmung chronotrope Impulse triggert [45]. Diese zentral gesteuerte, hochfrequente Modulation der Herzschlaggeschwindigkeit wird zusätzlich durch periphere Baro- und Chemorezeptoren in Blutgefäßen sowie Dehnungsrezeptoren in der Lunge verstärkt. [21, S. 120] Die Intensität der RSA sinkt mit zunehmendem Alter, einer aufrechten Körperposition oder unter paralytischen Medikamenten. Mehrere Reflexbögen verstärken den Mechanismus, sodass es in der Einatemphase zur Hemmung und bei der Ausatmung zur Aktivierung des Parasympathikus kommt. Der zunehmende venöse Rückstrom zum Herzen aufgrund des geringeren Thoraxdruckes während der Inspiration erhöht den kardialen Füllungsdruck. Die durch den *Bainbridge-Reflex* induzierte Tachykardie steigert über den *Frank-Starling-Mechanismus* das Schlagvolumen. Das gegensätzliche Prozedere während der Expiration führt letztlich über die atemabhängige Fluktuation des (derzeitig niedrigen) Blutdrucks zur Aktivierung des *Baroreflexes*. Dieser passt durch Veränderung der vagalen Aktivität die Herzfrequenz kontinuierlich den Blutdruckschwankungen an. [42, S. 32 ff.]

Abbildung 1 fasst die wesentlichen Charakteristika des ANSs, speziell in Bezug auf die Herzfrequenz, zusammen.

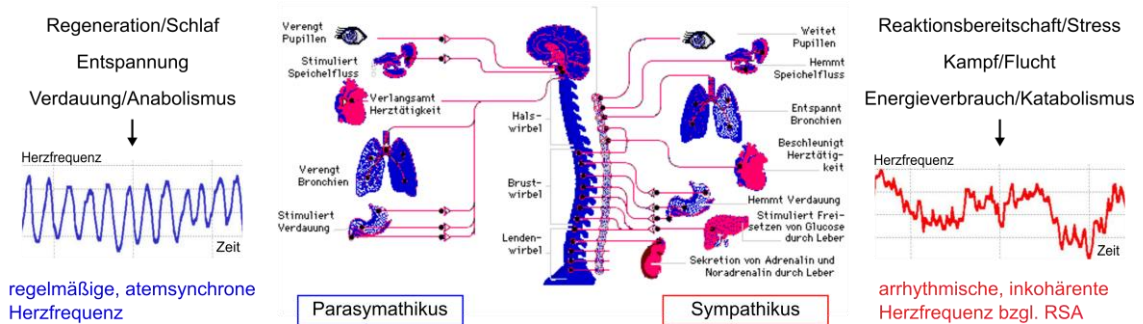


Abbildung 1: Charakteristika von Parasympathikus und Sympathikus, modifiziert nach [46] [47]

1.3 Bestimmung der HRV

1.3.1 Messung der HRV

Seit den 1960er-Jahren hat sich die nichtinvasive HRV-Analyse zunehmend im klinischen Alltag etabliert [48]. Um die Herzschlagabfolge zu analysieren, können zum Beispiel mobile Herzfrequenzmessgeräte wie in der Sportmedizin verwendet werden [32] [49]. Wesentlich genauer erfolgt die Aufzeichnung durch ein Elektrokardiogramm (EKG), wobei die elektrische Spannung einer Herzaktion über die Zeit aufgezeichnet wird und regelrechte von pathologischen Schlägen unterschieden werden können.

Beim *Kurzzeit (KZ)-EKG* hat die Aufnahme einen Umfang von zehn Sekunden bis zu zwei Stunden und wird in der Regel unter klinisch kontrollierten Bedingungen aufgenommen [40]. Das *Langzeit (LZ)-bzw. Holter-EKG* wird länger als zwei Stunden, meist einen ganzen Tag und eine ganze Nacht, aufgezeichnet. Im ambulanten Bereich unterliegt die Herzfrequenz den erforderlichen Anpassungen des Organismus an die Umwelt im Alltag. [50]

Aus dem typischen Kurvenverlauf einer Herzaktion lässt sich aus benachbarten QRS-Komplexen der zeitliche Abstand zwischen zwei R-Zacken bestimmen (siehe auch Abbildung 4 im folgenden Abschnitt). Die HRV kennzeichnet die Streuung bzw. *Variation* des zeitlichen Abstandes zwischen benachbarten R-Zacken aufeinanderfolgender Sinusknotenschläge [41]. Um eine Verwechslung mit dem Akronym RR bezüglich des Blutdruckes zu vermeiden, wird der R-Zackenabstand bei Normalschlägen nachfolgend wie in der Klinik und Literatur als NN (*normal-to-normal*)-Intervall bezeichnet.

Um valide HRV-Parameter zu erhalten, wird das EKG-Signal von Artefakten, beispielsweise verursacht durch schnelle Bewegungen, Niesen oder Husten, sowie von Extrasystolen bereinigt. Extrasystolen als vorzeitig einsetzende Herzschläge entstehen in einem ektopen Erregungszentrum, welches supraventrikulär (SVES) oder ventrikulär (VES) gelegen sein kann. Die Verwendung von automatischen Korrekturalgorithmen gegenüber der manuellen

Bearbeitung bietet hinsichtlich der Reproduzierbarkeit sowie der zeitlichen und personellen Aufwendungen Vorteile, sodass diese insbesondere bei großen Studienpopulationen sowie in der Klinik angewandt werden. Hinweise zu Qualitätskriterien bei der Aufzeichnung von NN-Intervallen für die anschließende HRV-Analyse finden sich in [20] und [42, S. 27] sowie im Abschnitt 3.4.

Abbildung 2 fasst die erforderlichen Arbeitsschritte vom EKG-Signal bis zur NN-Zeitreihe zusammen. Zur Visualisierung der NN-Zeitreihe dient ein Tachogramm, wobei auf der Ordinate die Herzfrequenz (Abbildung 3) oder die Periodendauer eines Herzschlags (siehe b in Abbildung 4) in Abhängigkeit von der Zeit abgetragen ist.

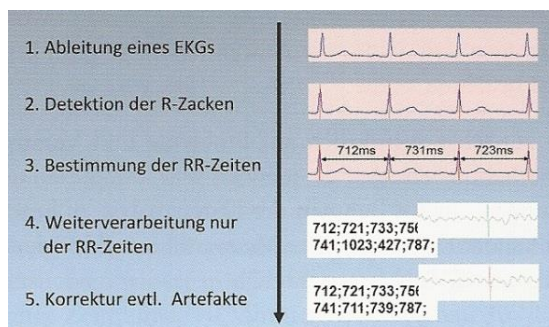


Abbildung 2: Prozessschritte vom EKG zur NN-Zeitreihe, Ausschnitt aus [21, S. 142]

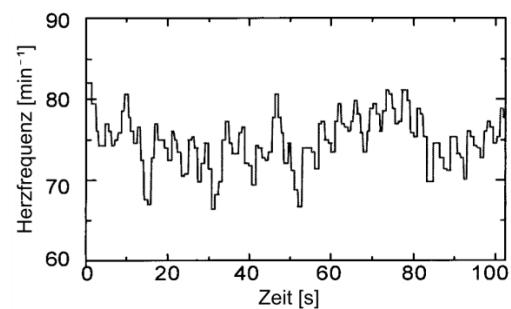


Abbildung 3: Herzfrequenz-Tachogramm aus [51]

Zur Bestimmung der HRV-Parameter werden die einzelnen zeitlichen Abstände der NN-Abschnitte mittels verschiedener statistischer, geometrischer und mathematisch-physikalischer Methoden verrechnet. Die häufigste Anwendung in der Literatur finden zeit- und frequenzbezogene HRV-Parameter, die auf linearen Messmethoden basieren. Zusätzlich existieren nichtlineare Verfahren, die überwiegend graphisch dargestellt werden.

1.3.2 HRV-Parameter des Zeitbereiches

Den HRV-Parametern des Zeitbereiches liegen deskriptive statistische Verfahren zugrunde, um die Streuung der NN-Intervalle zu beschreiben. Nachfolgend werden die wichtigen Kenngrößen erläutert [20] [21, S. 130 ff.][42, S. 29 ff.]:

Die *SDNN* (*standard deviation of all NN intervals*, Einheit ms) bezieht sich auf die Standardabweichung aller NN-Intervalle einer Messung, unabhängig von der Reihenfolge der NN-Intervalle. Die SDNN berechnet sich zu [52]

$$SDNN = \text{std}(NN) = \sqrt{\text{var}(NN)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (NN_i - \overline{NN})^2}{n - 1}}$$

Die SDNN gibt das Ausmaß der Streuung der NN-Intervalle um ihren Mittelwert an. Dies ist in Abbildung 4 schematisch gezeigt.

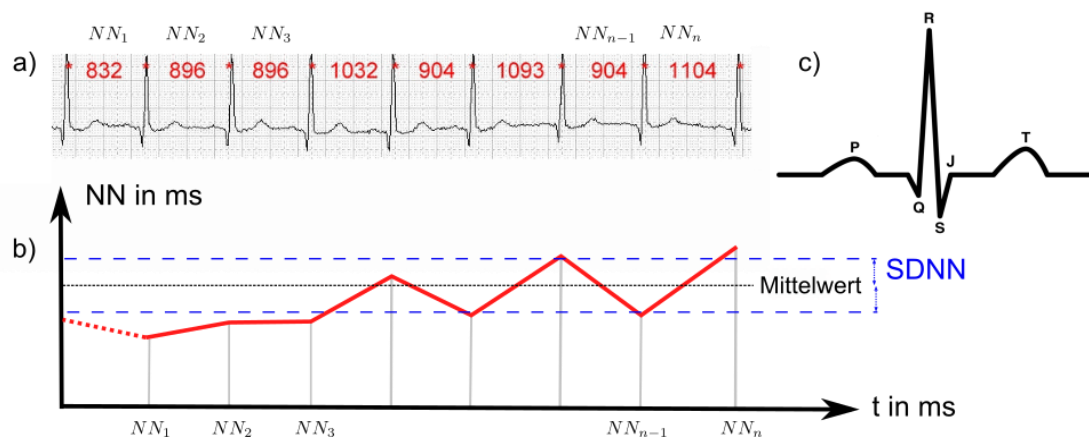


Abbildung 4: Vom EKG zur SDNN a) EKG-Streifen

b) NN-Tachogramm mit Visualisierung der SDNN c) markante Punkte eines EKGs

Zu beachten ist, dass die SDNN bei einem ausgeprägten Aktivitätsgrad mit konsekutiv erhöhter Herzfrequenz sowie bei zunehmender Messdauer aufgrund der größeren Streuung der NN-Intervalle steigt. Obwohl die SDNN ursprünglich von der Task Force in der Leitlinie zur HRV von 1996 [41] nur für LZ-EKG-Auswertungen empfohlen wurde, liefert sie auch in KZ-EKG plausible Ergebnisse [53]. Zur EKG-Aufnahmedauer existieren unterschiedliche Empfehlungen von fünf Minuten [21, S. 131] bis zu 24 Stunden [42, S. 31]. Die SDNN als einer der am häufigsten verwendeten HRV-Parameter spiegelt kurz- und langfristige Veränderungen der Herzfrequenz wider und gilt daher als frequenzabhängiger Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität bzw. für das Gesamtniveau der autonomen Regulation. [20]

Die mit der SDNN hoch korrelierende *SDANN* (*standard deviation of the average of NN intervals*, Einheit ms), ist die Standardabweichung der Mittelwerte von NN-Intervallen aller fünfminütigen EKG-Abschnitte. Die SDANN charakterisiert ebenfalls die sympathische und parasympathische Gesamtaktivität [21, S. 131]. Dabei kann nicht zwischen zunehmendem sympathischen oder abnehmendem vagalen Tonus unterschieden werden [22].

Die *RMSSD* (*root mean square of successive differences*, Einheit ms) entspricht dem quadratischem Mittel aller Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle und beachtet somit deren Reihenfolge. Die RMSSD ergibt sich aus [21, S. 132]

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} (NN_{i+1} - NN_i)^2}.$$

Die RMSSD beschreibt, wie sehr sich die Herzfrequenz zwischen aufeinander folgenden Herzschlägen ändert und gilt als das derzeit bewährteste Maß, um die hochfrequenten Variationen des Herzschlags zu erfassen [21, S. 132]. Je höher die RMSSD ist, umso größer ist der in Körperruhe dominierende vagale Einfluss auf die Herzfrequenz. Als Vorteil der RMSSD gilt deren Unempfindlichkeit gegenüber Artefakten. [41] [51]

Die $pNN50$ [%] gibt an, wie viele NN-Intervalle sich um mindestens 50 ms vom vorherigen NN-Intervall NN_{i-1} unterscheiden und bezieht somit wie die RMSSD die Reihenfolge der NN-Intervalle mit ein. Die Anzahl dieser differierenden NN-Intervalle wird im Verhältnis zur Gesamtzahl gemessener NN-Intervalle angegeben, weshalb p für „percentage“ steht. Somit ergibt sich $pNN50 = p(|NN_{i-1} - NN_i| > 50 \text{ ms})$ [52].

RMSSD und $pNN50$ sind hoch miteinander korreliert und gelten jeweils als Indikator der parasympathischen Aktivität bei Kurzzeitmessungen. [40] [41]

Der 1988 von Bigger et al. [54] eingeführte Begriff $pNN50$ wurde 2002 durch Mietus et al. [55] um die $pNNx$ -Familie erweitert, da zum Beispiel bei Herzinsuffizienz eine pNN -Schwelle von 20 Millisekunden oder gar darunter relevanter ist als die klassische $pNN50$ [42, S. 31].

1.3.3 HRV-Parameter des Frequenzbereiches

Um frequenzbezogene HRV-Parameter zu bestimmen, wird die NN-Zeitreihe mittels Spektralanalyse in ihre Frequenzkomponenten zerlegt. Dies erfordert eine aufwendige und fehleranfällige Vorverarbeitung der Artefakt bereinigten Daten, damit alle mathematischen Voraussetzungen erfüllt sind: gleichmäßige zeitliche Abstände einzelner Datenpunkte (*Äquidistanz*), keine Sprungstellen der auf der Ordinate abgetragenen Werte (*Stetigkeit*), Konstanz von Mittelwert und Varianz innerhalb der Zeitreihe (*Stationarität*). [20] [56] [57]

Nach Artefakt-Elimination von Extrasystolen und Störsignalen sollten diese mittels Interpolation durch ein artifizielles NN-Intervall ersetzt werden. Ansonsten würde durch Herausschneiden des Signalanteils die Gesamtdauer der Aufzeichnung verkürzt und die HRV-Analyse negativ beeinflusst werden. Wittling et al. [21, S. 164 ff.] beschreiben eindrücklich, wie sich eine einzelne SVES auf die Spektralanalyse auswirkt, abhängig davon, ob und wie diese eliminiert wurde. Bei wissenschaftlichen Studien sollte die Artefaktbelastung insgesamt (inklusive Extrasystolen) demzufolge weniger als zwei Prozent betragen.

Die ursprünglich diskrete NN-Zeitreihe erhält durch Neuabtasten (*resampling*) zeitlich äquidistante Datenpunkte. Nach Möglichkeit sollte die Signallänge auf 2^n Datenpunkten basieren, damit auf ein Auffüllen mit Nullen (*zeropadding* [58]) verzichtet werden kann.

Anschließend wird zur Verbesserung der Stationarität eine Trendbereinigung (*detrending*) durchgeführt, indem eine Gerade oder Kurve berechnet und von der ursprünglichen NN-Zeitreihe subtrahiert wird, die dem mittleren Verlauf des Signals folgt. [20] [21, S. 167]

In der sich nun anschließenden *Spektralanalyse* wird berechnet, welche Sinusschwingungen welcher Frequenz, Amplitude und Phase im Originalsignal der vorverarbeitenden Zeitreihe enthalten sind. Die Summe der ermittelten Schwingungen ergibt wiederum das Originalsignal. Das so erhaltene Amplitudenspektrum bzw. Leistungsdichtespektrum stellt die Amplitude der berechneten Sinusfunktionen in Abhängigkeit ihrer Frequenz dar. Für die Spektralanalyse wird üblicherweise die *Fast-Fourier-Transformation (FFT)* als nicht parametrische Methode aufgrund ihrer hohen Verarbeitungsgeschwindigkeit und des einfachen Algorithmus genutzt [41]. Alternativ geschieht dies mittels der parametrischen *autoregressiven Korrelation (AR)*. Sie liefert qualitativ vergleichbare Ergebnisse wie die FFT und erreicht bei kurzen EKG-Aufzeichnungen eine höhere zeitliche Auflösung [59] [60].

Anhand ihrer Lage im Frequenzband haben sich mehrere frequenzbezogene HRV-Parameter etabliert, die mehr oder minder einem physiologischen Prozess zugeordnet werden können. Die Angabe der HRV-Frequenzparameter erfolgt in der Einheit ms^2 .

Die *High frequency (HF)*-Komponente umfasst Frequenzen zwischen 0,15 und 0,40 Hertz, was einer Periodendauer von 2,5 bis 7 Sekunden bzw. 8,5 bis 24 Schwingungen pro Minute entspricht. Die HF-Bande reflektiert vor allem die vagal modulierte RSA mit Atemfrequenzen zwischen 0,2 und 0,3 Hertz (12–15/min). Somit gilt die HF als stabiler Indikator der parasympathischen Modulation [56]. [20] [21, S. 132] [42, S. 32]

Die *Low frequency (LF)*-Komponente ist durch Frequenzen zwischen 0,04 und 0,15 Hertz (Periodendauer 7–25 s bzw. 2,4–8,5 Schwingungen/min) begrenzt. Bei dessen physiologischer Bedeutung differieren die Meinungen der Autoren zwischen sympathischer Aktivität [61] [62] [63] und sympathovagaler Aktivität [51] [56] [64]. Dass die sympathische Regulation neben der parasympathischen Beteiligung durchaus bedeutsam ist, zeigen Kipptisch-Untersuchungen über Orthostase, wo die LF im Verhältnis zum Neigungswinkel des Tisches steht. Die sympathisch induzierte alphaadrenerge Vasokonstriktion in der Vertikalen erhöht den Blutdruck, damit keine Synkope eintritt. [65]

Nach neueren Erkenntnissen ist die LF-Komponente vor allem durch Baroreflex vermittelte Blutdruckschwankungen mit Einfluss auf das Herzschlagfrequenzverhalten bedingt [66] [67]. Einerseits wird eine hauptsächlich parasympathische Beeinflussung vermutet [42, S. 37 f.], andererseits scheint dieser Mechanismus vor allem sympathisch vermittelt zu sein [20] [21, S. 134]. [42, S. 37 f.]

HF und LF werden in manchen Studien in relativen bzw. normalisierten Werten (*normalized units*) angegeben. Sie stellen den relativen Anteil von LF bzw. HF an der Gesamtleistung abzüglich der VLF-Komponente dar. [21, S. 134]

Das Verhältnis von LF zu HF ist ein eigenständiger HRV-Parameter. Die Annahme, der Quotient LF/HF reflektiere die sympathovagale Balance [63] [68] [69], basiert auf einem reziproken Verhältnis zwischen Sympathikus- und Parasympathikus. Dieses Modell ist nach dem derzeitigen Wissenstand nicht mehr haltbar, da sich die zwei Anteile vom ANS teilweise simultan, gegensinnig bzw. unabhängig voneinander verhalten. Dies beruht maßgeblich auf der Kopplung des Herzkreislauf- und Atmungssystems. [70] Das Konzept des betonten Antagonismus von Thayer hebt die vagale Dominanz hinsichtlich der Herzfrequenz hervor, wobei die Sympathikusaktivität durch gleichzeitige starke vagale Effekte unterdrückt und ein verringertes parasympathisches Aktivierungsniveau durch einen hohen sympathischen Tonus verstärkt wird. [42, S. 41]

Der sehr niederfrequente (*Very low frequency, VLF*) Bereich umfasst Frequenzen zwischen 0,003 und 0,04 Hertz (Periodendauer 25 s–5,5 min bzw. $\approx 0,2$ –2,4 Schwingungen/min) und stellt den größten Anteil der Gesamtleistung. Diese Komponente wird laut Bernston et al. [56] vor allem durch thermoregulative Vorgänge (insbesondere vasomotorische Aktivitäten der Hautgefäße) und das Renin-Angiotensin-System beeinflusst. Auch hier unterscheiden sich die jüngsten Ergebnisse: einerseits wird von überwiegend vagalem Einfluss ausgegangen [42, S. 39], zum anderen wird unter Betonung der starken Abhängigkeit von Algorithmen der Trendbereinigung eine sympathische Aktivität angenommen [20]. Da die Analyse von Frequenzbändern etwa die zehnfache Periodendauer der zu untersuchenden Frequenz betragen sollte, verbietet sich für die VLF eine Aufnahmedauer von unter einer Stunde. [21, S. 133]

Noch langsamere Rhythmen sind im ultraniederfrequenten (*Ultra low frequency, ULF*) Bereich vereint, dessen Frequenzen weniger als 0,003 Hertz betragen. Demzufolge sollte die ULF nur bei 24h-Messungen ausgewertet werden. [42, S. 39] Über die physiologische Bedeutung gibt es keine gesicherten Erkenntnisse [21, S. 133] [41].

Womöglich haben VLF und ULF eine prädiktive Bedeutung bezüglich der Mortalität nach einem Myokardinfarkt [71].

Die Fläche des gesamten Leistungsdichtespektrums wird als *Total power (TP)* bezeichnet und umfasst demnach die Summe aller Frequenzbänder. Sie ist ein Maß für die Gesamtvariabilität der Herzschlagfolge und korreliert hoch mit der SDNN [21, S. 133]. Die TP wird bevorzugt bei LZ-Aufzeichnungen eingesetzt [20].

In den Abbildungen 5 und 6 sind die Datenaufbereitung der frequenzbezogenen HRV-Werte sowie dessen Ergebnis, das Leistungsdichtespektrum, veranschaulicht.

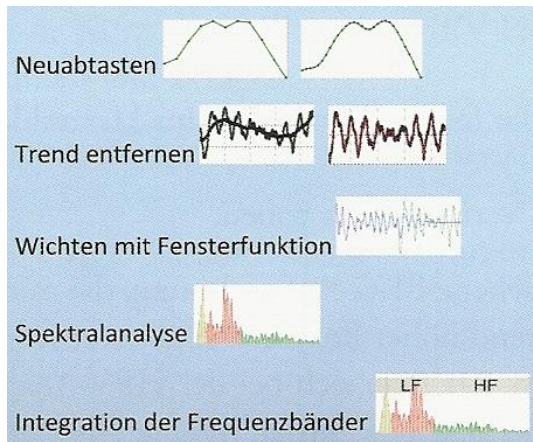


Abbildung 5: Datenaufbereitung zur HRV-Frequenzanalyse, Ausschnitt aus [21, S. 142]

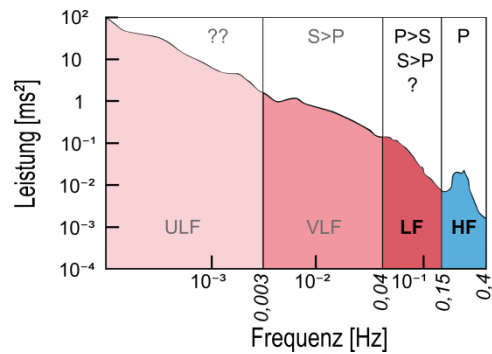


Abbildung 6: Beispiel eines Leistungsdichtespektrums eines 24h-EKGs, modifiziert nach [41],
 P Parasympathikus, S Sympathikus,
 ??? unklare Zuordnung zum ANS

Um die Wahrscheinlichkeit stationärer Bedingungen der NN-Zeitreihe zu erhöhen, sollte die Frequenzanalyse grundsätzlich bei KZ-Registrierungen eingesetzt werden [20]. Dies widerspricht allerdings den Empfehlungen für sehr bzw. ultraniederfrequente Frequenzbänder. Die Aufnahmedauer von VLF und ULF sollte mindestens das Zehnfache der Periodendauer der zu untersuchenden Frequenz betragen, was einem LZ-EKG entspricht [72]. Kuss et al. [53] empfehlen HRV-Frequenzparameter nur zu verwenden, wenn physiologische Gründe dies rechtfertigen.

Für ausführlichere Informationen bezüglich der zeit- und frequenzbezogenen HRV-Kenngrößen sei auf entsprechende Literatur inklusive tabellarischer Übersichten verwiesen [13] [41] [61] [73].

1.3.4 Nichtlineare Darstellungsformen der HRV

Bei der nichtlinearen HRV-Analyse existieren zahlreiche verschiedene Verfahren.

Im klinischen Alltag hat sich im Wesentlichen der *Lorenz-* bzw. *Poincaré-Plot* durchgesetzt, sodass auf diesen näher eingegangen wird. Da es sich beim Lorenz-Plot nicht um Normalschläge handeln muss, wird bewusst die Bezeichnung RR-Intervall verwendet.

Ein Lorenz-Plot ist ein Streudiagramm, in dem jedes RR_{n+1} -Intervall (Ordinate) in Abhängigkeit vom vorausgehenden RR_n -Intervall (Abszisse) in einem zweidimensionalen Koordinatensystem dargestellt wird. [21, S. 185 ff.]

Die charakteristische Plot-Form einer gesunden Person wird subjektiv als Keule, Torpedo oder Zigarre beschrieben. Demnach zeigt sich bei einem Sinusrhythmus mit normaler HRV

eine vergleichsweise breite Streuung der Wertepaare um die erste Winkelhalbierende. Bestimmte Herzrhythmen weichen von dem in der Regel elliptischen Verteilungsmuster ab, dessen Interpretation einem Kardiologen vorbehalten bleiben sollte. Eine einem Schmetterling ähnliche Form entsteht beispielsweise bei Vorhofflimmern. [20] [21, S. 186 f.]

Da der Lorenz-Plot im Gegensatz zu anderen HRV-Parametern keine lückenlose und stetige NN-Zeitreihe voraussetzt, eignet er sich auch bei stark Artefakt überlagerten Messreihen oder bei einer hohen Prävalenz von SVES und VES. Der Vorteil dieser qualitativen Methode besteht zudem in der schnellen Identifizierung von Ausreißern, wobei eine Mindest-Aufzeichnungsdauer von 20 Minuten eingehalten werden sollte [13]. Um Variabilitätsmaße des Lorenz-Plots zu quantifizieren, können Standardabweichungen der Punktabstände zum Quer- (SD1) und Längsdurchmesser (SD2) einer um die Punktwolke gelegten imaginären Ellipse berechnet werden. Diese spiegeln spontane kurzzeitige (SD1) bzw. längerfristige (SD2) HRV-Änderungen wider. Es gilt $SD1 = \sqrt{2} \cdot RMSSD$. [20] [21, S. 187 f.]

Beispiele für Lorenz-Plots sind in Abbildung 9 im Abschnitt 3.4.2 dargestellt. Details zum Lorenz-Plot sowie zahlreiche charakteristische Plot-Muster finden sich bei Malik et al. [74].

Nähere Informationen zu anderen nichtlinearen Methoden, wie der *trendbereinigenden Fluktuationsanalyse* oder Verfahren zur *Entropie*, sind der entsprechenden Literatur zu entnehmen [73] [75]. Geometrische Methoden sind für KZ-EKG gänzlich ungeeignet [20].

1.3.5 Vergleich der HRV-Parameter

Der Vorteil der zeitbezogenen HRV-Werte gegenüber denen aus dem Frequenzbereich besteht in der besseren prognostischen Vorhersagekraft. Einschränkend ist, dass die SDNN mit zunehmender EKG-Aufzeichnungsdauer wegen der zunehmenden Streuung größer wird. Für alle HRV-Werte gilt jedoch, dass diese aus gleich langen EKG-Segmenten verglichen werden sollten. [41]

Zusammenfassend sind in Tabelle 2 wesentliche Informationen der zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parameter einander gegenüber gestellt.

Tabelle 3 gibt unter anderem Gemeinsamkeiten von HRV-Werten und deren physiologische Bedeutung wider. Die Zuordnung von HRV-Parametern zu einem Anteil vom ANS bzw. zu einer physiologischen Entsprechung ist aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren schwierig zu erforschen, sodass auch divergente Ergebnisse vorliegen. Es besteht eine Korrelation zwischen RMSSD, pNN50 und HF als HRV-Indices des Parasympathikus [42, S. 30 f.]. Einzelheiten zur Korrelation der HRV-Parameter finden sich in [21, S. 137 ff.].

Tabelle 2: Vergleich von HRV-Zeit- und Frequenzparametern, modifiziert nach [21, S. 180]

HRV-Zeitparameter	HRV-Frequenzparameter
bis auf Artefaktkorrektur keine Datenaufbereitung nötig → robuster gegenüber Artefakten & Extraschlägen	zusätzlich zum empfohlenen Artefaktersatz aufwendige Datenaufbereitung (Neuabtasten, Trendentfernung, Fenstern) → nur für äquidistante, stetige, stationäre Signale
kürzere EKG-Signallängen möglich	bei FFT größere EKG-Signallängen erforderlich, Stationarität der Zeitreihe
nicht eindeutig zugeordnete physiologische Mechanismen der HRV [76]	detaillierte Untersuchung der Frequenzbänder, spezifischer für physiologische Prozesse [20]
Vergleich gleicher HRV-Parameter bei gleicher Aufzeichnungsdauer (meist 5 min), gleichem Aktivitätsgrad & ähnlichem Alter (gilt v. a. für SDNN) empfohlen [42, S. 29]	

Tabelle 3: Vergleich von HRV-Parametern, modifiziert nach [20] [41]

HRV-Zeitbereich	HRV-Frequenzbereich	Überwiegende Aktivität ANS	Physiologische Grundlage	Bemerkung/Besonderheit
RMSSD, pNN50	HF	nur P	respiratorische Sinusarrhythmie	relativ robust gegenüber Artefakten
	LF	P > S [42, S. 38] S > P [20] [21, S. 133]	Baroreflex	
	LF/HF	S > P	Baroreflex	Modell der S-P-Balance obsolet
	VLF	(überwiegend) S	Thermoregulation, hormonell	LZ-EKG als Bedingung → eingeschränkte Anwendung v. a. VLF & ULF wegen fehlender Stationarität
SDANN	ULF	keine klare Zuordnung	SDANN: Gesamtvariabilität ULF: unklar (Mortalitätsrisiko nach MI?)	
SDNN	TP	S & P	Gesamtvariabilität ANS/ Überlagerung aller Faktoren	SDNN aktivitätsabh., empf. Messdauer 5 min [21, S. 131] bzw. 24 h [42, S. 31]

abh. abhängig, empf. empfohlen, MI Myokardinfarkt, S Sympathikus, P Parasympathikus

1.4 Einflussfaktoren der HRV

1.4.1 HRV und CVRF

Die autonom-nervösen Regulationsprozesse und somit die HRV werden durch die Summe von perinatalen, (epi-)genetischen, bio-psycho-sozialen und pathogenen Faktoren beeinflusst. Die für diese Arbeit relevanten CVRF und Erkrankungen werden nachfolgend erläutert.

Das *Lebensalter* ist höchstwahrscheinlich die Einflussgröße, die neben der Herzfrequenz die HRV am stärksten beeinflusst [21, S. 212] [77]. Mehrere Studien ergaben, dass die in 24h-Messungen ermittelte HRV mit zunehmendem Alter abnimmt [78] [79] [80], darunter auch

die über 1.700 Probanden umfassende prospektive SAPALIDA-Studie von Felber-Dietrich et al. [81].

In der 2010 publizierte Übersichtsarbeit von Fenzl et al. [82] wurden vorwiegend Kohortenstudien zur HRV mit einer Fallzahl von mindestens 50 Probanden mittleren Alters hinsichtlich Methodeneinflüssen betrachtet. Es gingen zwölf zwischen 1994 und 2006 publizierte Studien in die Auswertung ein, die bei durchschnittlich 238 Personen HRV-Parameter aus LZ-EKG erhoben hatten. Zudem wurden acht von 1995 bis 2005 veröffentlichte Studien mit HRV-Daten aus KZ-EKG betrachtet, wobei die durchschnittliche Teilnehmerzahl mehr als doppelt so groß war als bei der LZ-Gruppe ($n = 491$). Es wurde eine signifikante negative Alterskorrelation festgestellt, die sich am besten als quadratische Funktion beschreiben lässt. Die deutlichsten Abnahmen zeigten sich zwischen der zweiten und vierten Lebensdekade. Allerdings findet sich im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kuo et al. [83] nach der sechsten Lebensdekade kein verstärkter Abwärtstrend mehr.

In Studien von LZ-Aufnahmen [81] [84], aber auch bei KZ-Messungen [85] [86], stiegen verschiedene HRV-Parameter bei Älteren wieder an, was durch eine mit zunehmenden Alter verschlechterte intrinsische Sinusknotenfunktion [87] bzw. pathologische Sinusknoten-Aktivität [88] erklärt werden kann.

Die kontroversen Ergebnisse zum Einfluss des *Geschlechts* auf die HRV lassen den zentralen Schluss zu, dass bei Frauen unter 30 Jahren die meisten HRV-Werte niedriger sind als bei Männern [21, S. 216]. Dies gilt überwiegend für LZ-Messungen [89] [90] [91], aber auch für kürzere EKG-Aufzeichnungen [81]. Ab der vierten Lebensdekade verringern sich die Unterschiede und verschwinden ab dem 50. Lebensjahr komplett. Dies ist vor allem durch Unterschiede im Körperbau und Hormonsystem bedingt. [42, S. 148] Prämenopausale Frauen verfügen über eine höhere Herzfrequenz und niedrigere Gesamtvariabilität (SDNN, SDANN, TP), aber einen höheren HF-Anteil als Männer mit einer entsprechend höheren parasympathischen Regulationsfähigkeit [42, S. 150]. Aus diesen Ergebnissen wird eine östrogene kardioprotektive Schutzwirkung für Frauen bzw. eine höhere sympathische Aktivität für Männer abgeleitet [84] [92] [93].

Von diesem Bild abweichend existieren Studien mit höheren, vagal dominierenden Werten (RMSSD, HF) [94] oder höheren Werten bei Frauen bezüglich SDNN, HF und LF [77], jeweils beim 24h-EKG. Auch in KZ-Aufzeichnungen wurde ein generell erhöhtes parasympathisches Niveau bei weiblichen Personen festgestellt [95] [96]. Überwiegend niedrige HRV-Werte bei Männern in allen Altersgruppen zeigten sich sowohl bei KZ-Messungen [97] als auch bei LZ-Aufnahmen [98] in Studien von 1995. [42, S. 148 ff.] [82]

Ein weiterer Faktor, der sich vor allem in Industrieländern negativ auf das Herzkreislauf-System auswirkt, ist Bewegungsarmut bzw. -mangel. Hinsichtlich des Einflusses von *körperlicher Aktivität* auf die HRV fällt auf, dass moderater regelmäßiger Ausdauersport mit einer deutlichen Verbesserung der (kardialen) autonomen Regulationsfähigkeit einhergeht [99] [100] [101] [102]. Dies manifestiert sich vorzugsweise in einer gesteigerten Parasymphikusaktivität [21, S. 317]. Die HRV-Analyse basierte jeweils auf KZ-Messungen, außer bei Galetta et al. [102].

Die HRV-Werte von Personen mit regelmäßigem *Nikotinkonsum* wurden überwiegend aus KZ-EKG bestimmt, wobei insbesondere das vagale Aktivierungsniveau herabgesetzt ist [103] [104]. Bei langjährigem Zigarettenkonsum ist die sympathische Aktivität je nach Dauer und Intensität im Vergleich zu Nichtrauchern zusätzlich herabgesetzt [21, S. 222 f.] [105], wohingegen sie bei kurzfristigem Nikotinkonsum steigt [106]. Detailliertere Informationen bezüglich Rauchen, körperlicher Leistungsfähigkeit und Alkoholkonsum im Zusammenhang mit der HRV lassen sich bei [21, S. 221, S. 311] und [107] nachlesen.

Bei Personen mit (Prä-) *Adipositas* zeigten sich im Vergleich zu Normalgewichtigen reduzierte HRV-Werte hinsichtlich des vagalen Tonus [21, S. 224] [108] [109]. Nach Gewichtsreduktion glichen sich diese autonom nervösen Regulationsmaße wieder an diejenigen von normalgewichtigen Personen an, was sowohl für KZ-EKG [110] [111] als auch LZ-EKG [112] gilt. [5] [21, S. 224] [42, S. 178 ff.]

Eine *Hyperlipidämie*, wie sie oft bei Adipösen vorkommt, geht ebenfalls mit einer reduzierten HRV einher. Die Ergebnisse stammen aus LZ-Registrierungen [81] [113] und KZ-Aufzeichnungen [16] [114] [115], wo die Whitehall II-Studie mit fast 2.200 Probanden hervorzuheben ist [115]. Allerdings sind die spezifischen Lipide, insbesondere die Cholesterin-Gruppen versus Triglyceride, zu unterscheiden. [107]

Bereits vor über 40 Jahren wurde *Diabetes mellitus Typ 2* als bedeutsamer Risikofaktor von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität durch die Framingham-Studie nachgewiesen [116] [117]. Im Vergleich zu normoglykämischen Verhältnissen gehen erniedrigte HRV-Werte, abgeleitet aus KZ-EKG, mit einem erhöhten Risiko für eine (prä-)diabetogene Stoffwechsellage einher [118] [119] [120] [121]. Im Rahmen der ARIC-Studie ergab sich neben einem reduzierten vagalen Tonus bei Diabetikern eine fast lineare Beziehung zwischen dem Nüchtern-Insulinspiegel und dem parasymphischen Aktivierungsniveau [119]. [5] [21, S. 280 ff.] Vor allem bei schlechter Blutzuckereinstellung besteht überdies eine positive Korrelation zwischen der HRV-Ausprägung sowie der Diabetes-Dauer (LZ-EKG

[122]) und auch beim metabolischen Syndrom konnte eine Abhängigkeit der HRV vom Krankheits-Schweregrad festgestellt werden (KZ-EKG [123]).

Laut Thayer handelt es sich bei der *arteriellen Hypertonie* womöglich um den wichtigsten CVRF, eine Herzkreislauf-Erkrankung zu entwickeln [5]. Die (relative) Sympathikusdominanz als pathogenetische Grundlage der meisten CVRF wird bei der essentiellen arteriellen Hypertonie insbesondere durch hohe Insulin- und Leptinspiegel getriggert [42, S. 202]. In Quer- und Längsschnittanalysen der ARIC-Studie [114] [124] [125] sowie der Framingham-Studie [126] mit jeweils über 1.300 bis über 11.000 Probanden zeigte sich bei KZ-EKG eine reduzierte HRV bei Hypertonikern im Vergleich zu normotensiven Personen, jeweils auch nach Berücksichtigung mehrerer relevanter Kovariaten.

Weitere Studien, sowohl unter LZ-Messungen [81] [127] als auch KZ-Messungen [77] [115] [128], ergaben ebenfalls, dass der kardiovagale Tonus bei Probanden mit erhöhtem Blutdruck bedeutsam geringer als bei Normotensiven ist. Dies weist auf einen reduzierten Barorezeptorreflex hin [127]. Es wurde zudem ein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Hypertonie und der Beeinträchtigung des kardialen ANSs bei 10min-EKG gefunden [129]. [5] [21, S. 279]

Unter antihypertensiver Therapie mit ACE-Inhibitoren bzw. Sartanen nimmt die HRV wieder zu [81] [127] [130], was jeweils bei 24h-Messungen festgestellt wurde. Eine hohe Plasma-Renin-Aktivität gilt als unabhängiger Indikator der reduzierten vagalen Aktivität (5min-EKG [131]). Eine Abnahme der nächtlichen HRV erhöht bei symptomfreien Hypertonikern das Risiko für einen Hirninfarkt [42, S. 202].

1.4.2 HRV und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die traditionellen CVRF prädisponieren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Hierzu gehören im engeren Sinne (neben der arteriellen Hypertonie) die koronare Herzkrankheit, der Herz- und Hirninfarkt sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit, deren gemeinsame Ätiologie auf degenerativen atheromatösen Entzündungsprozessen basiert.

Bemerkenswert ist, dass sich die krankheitsrelevanten HRV-Veränderungen mitunter offenbaren bevor klinische Symptome auftreten [5] [132]. Hillebrand et al. [133] fanden in einer Metaanalyse anhand von fast 22.000 Teilnehmern aus acht Studien heraus, dass eine niedrige HRV mit einem 32 % bis 45 % erhöhten Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis verbunden ist, wenn bis dahin keine kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert wurde.

Speziell bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, nach Myokardinfarkt und/oder arrhythmogener Synkope wird der reduzierten HRV eine prognostische Bedeutung für eine erhöhte Inzidenz an Kammertachykardien bzw. plötzlichem Herztod bzw. Mortalität beigemessen. Dies wurde bereits 1987 durch Kleiger et. al. anhand von über 800 Myokardinfarkt-Patienten mittels 24h-EKG festgestellt. Die SDNN erwies sich als der stärkste unabhängige Prädiktor hinsichtlich Mortalität. [3] Nolan et al. (24h-EKG [10]) sowie La Rovere et al. (8min-EKG [8]) kamen über zehn Jahre später zu ähnlichen Ergebnissen, nachdem jeweils herzinsuffiziente Patienten untersucht wurden. Zusammenfassend gilt eine SDNN von weniger als 100 ms im 24h-EKG bei entsprechend geringgradiger Alltagsaktivität nach stattgehabten kardialen Ereignis bzw. höheren *New York Heart Association*-Klassen als signifikante Einschränkung der HRV mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko [42, S. 199].

Weitere Studien bestätigten eine erhöhte Mortalität bei manifesten kardiovaskulären Erkrankungen mit erniedrigter HRV aus LZ-Aufzeichnungen [134] [135], insbesondere nach einem ischämischen Ereignis des Herzens [136]. Nach einem Hirninfarkt korrelierte die reduzierte HRV aus LZ-EKG mit der Schwere der neurologischen Defizite [137]. Generell wird eine dezimierte parasympathische Aktivität für die verringerte kardiale Stabilität verantwortlich gemacht (2h-EKG [138] [139]) [21, S. 277] [140]. Dies erklärt die höhere Rate an Vorhofflimmern, koronarer Herzkrankheit, plötzlichem Herztod und Gesamtmortalität bei etabliertem metabolischen Syndrom (3min-EKG [141]). Bei herzinsuffizienten Patienten zeigte sich in ambulanten 24h-EKG-Messungen eine eingeschränkte HRV mit höherer Prävalenz von ventrikulären Arrhythmien im Vergleich zu Gesunden [142]. Es wird empfohlen Patienten nach akut erlittenem Myokardinfarkt hinsichtlich des kardialen ANSs intensivmedizinisch zu überwachen, wobei eine SDNN kleiner 50 ms als hochgradig gemindert gilt [61].

Allerdings muss genau differenziert werden, welcher HRV-Parameter betrachtet wird, ob eine Adjustierung an Kovariablen erfolgt ist und ob es sich um die kardiale oder die Gesamt-Mortalität handelt. Nach der Adjustierung für Kovariablen war die SDNN nicht mehr mit der Mortalität für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert [17]. Auch Mäkikallio et. al. fanden heraus, dass speziell HRV-Frequenzparameter prognostische Informationen liefern, jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor nach der Adjustierung mit anderen CVRF [143]. Obwohl die Mortalität bei Probanden nach akutem Myokardinfarkt mit sehr niedriger HRV beachtlich war, ergab sich nur ein geringer positiver prädiktiver Wert der SDNN [144].

Grundsätzlich weisen die bisherigen Erkenntnisse darauf hin, dass eine verminderte vagale bzw. erhöhte sympathische Aktivität in die Pathogenese von CVRF bzw. Erkrankungen involviert ist.

1.4.3 Weitere die HRV beeinflussende Faktoren

Die HRV ist neben den zuvor genannten CVRF und Erkrankungen insbesondere ebenfalls von der *Atmung* (siehe auch Abschnitt 1.1) sowie von der *zirkadianen Rhythmik* abhängig. Mehrfach fanden sich Hinweise, dass die HRV durch die RSA beeinflusst wird und überwiegend vagal vermittelt ist [145] [146] [147], was sich vor allem in der RMSSD und im HF-Band widerspiegelt [20] [51] [56]. Im Gegensatz dazu stellten Hill et al. [148] fest, dass die RMSSD von der Atmung unbeeinflusst zu sein scheint. Die RSA-Intensität sinkt mit zunehmendem Alter [42, S. 32].

Es existiert ein einheitliches Bild dahingehend, dass die HRV aufgrund der überwiegenden Sympathikusaktivität tagsüber reduziert und nachts durch den dominierenden Vagotonus erhöht ist, wobei hier die Daten aus 24h-EKG überwiegen und vor allem frequenzbezogene Werte betrachtet wurden [149] [150]. Unterschiede im Tagesablauf verändern die typische individuelle Struktur des HRV-Bildes kaum [42, S. 26].

Das ANS wird zudem durch *pharmakologische Interventionen* beeinflusst, wobei die Intensität von diversen Faktoren wie etwa Alter, Ausprägung der (Begleit-)Erkrankung(en) und speziell Dosierung sowie langfristiger Therapie abhängig ist. Im weitesten Sinne führen Medikamente, die den Vagotonus erhöhen bzw. die sympathische Aktivität und Entzündungen minimieren zu einer Zunahme der HRV. Beispielhaft werden parasymphomimetische Substanzen in der Glaukom- und Alzheimertherapie eingesetzt. Zu den Sympatholytika zählen neben Betablockern, Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auch zentrale Alpha-Rezeptorenblocker mit sedierender und anxiolytischer Komponente. Demzufolge kann die HRV zum Beispiel durch betamimetische Inhalativa, trizyklische Antidepressiva oder Anticholinergika gegen Harninkontinenz negativ beeinflusst werden. [42, S. 157 ff.]

1.5 Anwendungsgebiete der HRV

Bereits im dritten Jahrhundert nach Christus erkannte ein chinesischer Arzt, dass eine starre Herzfrequenz mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [11]: "*Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, dann wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.*"

In der Klinik erlangte die HRV zunächst in den 70ern des 20. Jahrhunderts in der Geburtshilfe Bedeutung, wo sie im Rahmen der Kardiotokographie bis heute genutzt wird [11]. In [42, S. 10 ff.] und [48] lässt sich die geschichtliche Entwicklung der HRV nachvollziehen. Durch verbesserte technische Aufzeichnungsmöglichkeiten bei relativ geringen Kosten etablierte sich die HRV in der Grundlagenforschung sowie in zahlreichen interdisziplinären Bereichen, allen voran zur Prognose- und Risikobeurteilung sowie zur Therapiekontrolle.

Kardiologie

Indikationen für eine LZ-EKG-Aufzeichnung mit HRV-Analyse [151]

- Verlaufsprognose nach Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion
- Schwere chronische Herzinsuffizienz
- Patienten mit kardialer Beteiligung einer anderen extrakardialen Grunderkrankung

Innere Medizin, Neurologie, Anästhesie, Intensivmedizin

- Zusammenhänge zu medizinischen (insbesondere kardiovaskulären) Risikofaktoren und medikamentösen Intervention [127]
- Plötzlicher Herztod nach Herzinfarkt [152], Monitoring [153]
- Pulmologie (Asthma [154], COPD [155]), Diabetologie [120], Nephrologie [156]
- Sepsis [157], Critical-Illness-Polyneuropathie [158], (Schädel-Hirn-)Trauma [159]
- Epilepsie [160], Morbus Parkinson [161], Multiple Sklerose [162]

Geburtshilfe, Pädiatrie

- Kardiotokographie im weiteren Sinne, Asphyxie bei Neugeborenen [163]
- Juvenile Adipositas [164]

Psychophysiologie, Psychosomatik, Psychiatrie [21, S. 250 ff.] [42, S. 207 ff.];

Arbeitsmedizin [165]

- Effizienzkontrolle von Interventionsverfahren wie Lebensstiländerung
- Entspannungs- und Biofeedback-Verfahren, Training; HRV-Coaching
- Stressforschung, Burnout
- Angststörungen, Depression, Interaktion mit Psychopharmaka

Fitness und Sportmedizin, Rehabilitation [21, S. 293 ff.]

- Leistungsdiagnostik, Trainingssteuerung zur Beurteilung der körperlichen Fitness und des Trainingsstatus, Kontrolle von Trainingsprogrammen
- Bewegungsorientierende Rehabilitationsprogramme, kardiovagale Regeneration nach Belastung

Grundlagenforschung: Genetik, Epigenetik, Alter [42, S. 83 ff.]

- Autonomes Nervensystem, Immunsystem, Inflammation
- Schlaf, Ernährung, Bewegung, Genuss- und Suchtmittel

2 Zielstellung

Den Ausgangspunkt für diese Arbeit bildet eine Vielzahl an Literatur zur HRV. Eine erniedrigte HRV gilt als Prädiktor für die kardiale autonome Dysfunktion [13] [14] [15] bzw. für eine erhöhte Mortalität, vor allem bei manifesten Herzerkrankungen [16] [17] [18]. Die HRV wird als neurovegetativer Marker zum Beispiel durch Stress beeinflusst und kann sich somit auf die Gesundheit auswirken [19]. Die unterschiedlichen Studien zur HRV sind jedoch kaum miteinander vergleichbar, weil zum Beispiel unterschiedliche EKG-Aufnahmebedingungen einen Einfluss auf die Ergebnisse der HRV-Analyse haben können [20] [21, S. 141 ff.].

Im Rahmen der CARLA-Studie besteht die Gelegenheit innerhalb einer großen bevölkerungsbezogenen Studie verschiedene EKG-Aufzeichnungsmethoden (AZM) und deren Einfluss auf die Assoziation von HRV-Parametern mit kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) bzw. Erkrankungen zu untersuchen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen verschiedenen EKG-AZM statistisch zu beschreiben und zu vergleichen. Anhand einer epidemiologischen Fragestellung soll geprüft werden, ob sich der Zusammenhang von CVRF und HRV-Parametern von Daten aus Langzeit-EKG im Vergleich zu Kurzzeit-EKG unterscheidet und damit auf den Einfluss der EKG-AZM zurückzuführen ist. Daraus leitet sich die Hypothese dieser Arbeit ab, die besagt, dass Einflüsse der EKG-AZM hinsichtlich der CVRF-HRV-Assoziation existieren.

Die Zielstellung wird in drei Schritten erarbeitet.

- 1) Beschreibung und Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen den HRV-Parametern der unterschiedlichen EKG-AZM und den CVRF bzw. Erkrankungen mithilfe von Regressionsanalysen bei Probanden, die sowohl ein KZ- als auch ein LZ-EKG erhalten haben
- 2) Normierung der β -Koeffizienten für den Vergleich der EKG-AZM hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen CVRF bzw. Erkrankungen und der HRV, um relevante Einflüsse gegenüber den EKG-AZM zu detektieren
- 3) Graphische Darstellung der Ergebnisse in modifizierten Forest-Plots und daraus abgeleiteten Delta-Plots sowie Diskussion eventuell auftretender Einflüsse der EKG-AZM

3 Material und Methodik

Dieses Kapitel beinhaltet einen Überblick über die Datenerfassung im Rahmen der CARLA-Studie [12]. Es behandelt die Erhebung, Auswahl und Verarbeitung der Daten, welche die Grundlage der vorliegenden Arbeit bilden. Des Weiteren werden die Erfassungs- und Auswertungsmethoden der unter unterschiedlichen Bedingungen aufgezeichneten EKG genauer beschrieben. Außerdem werden die in dieser Arbeit ausgeführten Arbeitsschritte zur Verarbeitung, Berechnung und Darstellung der Daten erläutert, um die Ergebnisse vergleichen zu können.

3.1 Probandenrekrutierung

Bei der in Greiser et al. [12] beschriebenen *CARLA-Studie* handelt es sich um eine bevölkerungsbezogene prospektive Kohortenstudie, die repräsentativ für die ältere Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle/Saale in Ostdeutschland ist. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie der Datenschutzbeauftragte des Bundeslandes Sachsen-Anhalt erteilten ihre Zustimmung. Die Einladung der Studienteilnehmer erfolgte in einem mehrstufigen Rekrutierungsverfahren, wie Abbildung 7 zeigt.

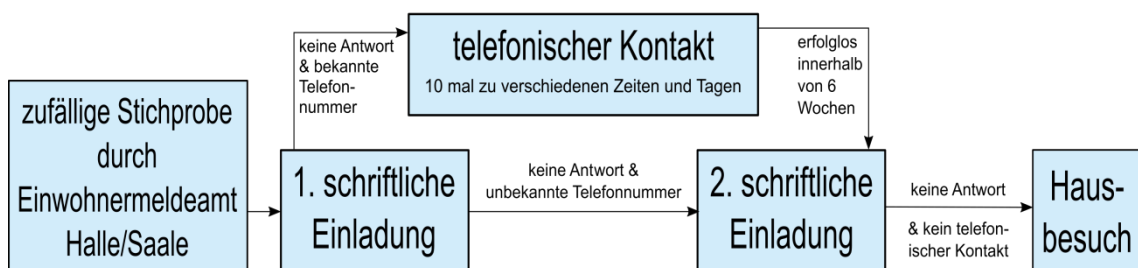


Abbildung 7: Rekrutierungsverfahren der CARLA-Studie

Per Zufall wurden vom Einwohnermeldeamt der Stadt Halle 5.000 Einwohner ausgelost, jeweils in sieben 5-Lebensjahres-Intervallen (45–49 , 50–54 usw.) getrennt für Männer und Frauen. Von 3.437 eingeladenen Personen der Basis-Untersuchung verweigerten 974 die Teilnahme und 663 wurden wegen schwerer Krankheit, Tod, langen Anfahrtswegen, fehlenden Kontaktes oder Kommunikationsproblemen ausgeschlossen (Aufzählung in abnehmender Reihenfolge) [166]. Die CARLA-Basis-Untersuchung erfolgte bei 1.779 Probanden (967 Männer, 812 Frauen) von Dezember 2002 bis Januar 2006. Dies entspricht einer um Ausfälle bereinigten Response von 64 %. In der Follow up-Studie von April 2007 bis März 2010 wurden 1.436 Teilnehmer, davon 790 Männer und 646 Frauen, nachbeobachtet. Hier-

bei verweigeren 123 eingeladenen Personen die Teilnahme, 115 wurden ausgeschlossen und 105 verstarben [166]. Es ergab sich eine um Ausfälle bereinigte Response von 92,1 %. Das Alter zum Studienzeitpunkt der teilnehmenden Probanden lag zwischen 45 und 83 Jahren. [12] [107] Eine nähere Beschreibung der untersuchten Subpopulation findet sich im Abschnitt 4.1.

3.2 Ablauf der Datenerhebung der CARLA-Studie

Die Datenerhebung erfolgte im CARLA-Studienzentrum des Universitätsklinikums in Halle-Kröllwitz und dauerte pro Teilnehmer etwa dreieinhalb Stunden. Eine schriftliche Einverständniserklärung eines jeden Probanden nach entsprechender Aufklärung über Durchführung und Ziele der Studie liegt vor.

Während eines computergestützten persönlichen *Interviews* durch geschulte Studienschwestern wurden Daten des Probanden zu verschiedenen Aspekten des Lebens wie Alltagsaktivität, (ehemaliger) Beruf, derzeitige finanzielle Situation und soziale Integration erhoben. Außerdem erfolgte eine Anamneseerhebung mit Betonung auf CVRF und Erkrankungen sowie zur Einnahme bestimmter Arzneimittel mit vorherrschender Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System innerhalb der letzten Woche. Mehrere *Fragebögen* gaben Auskunft über weitere Aspekte zur Gesundheit und des Lebens (z. B. psychisches Befinden, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsplatzbelastung bei Berufstätigen).

Eine allgemeine *Untersuchung* durch entsprechend ausgebildetes Personal erfasste die Bestimmung unterschiedlicher Körpermaße (Gewicht, Größe, Hüft- und Taillenumfang) sowie die mehrmalige Blutdruckmessung in Rückenlage und im Sitzen, u. a. zur Berechnung vom crurobrachialen Quotienten. In einer venösen *Blutprobe* der nicht nüchternen Probanden wurden unter anderen laborchemische Werte des Lipid- und Glukosestoffwechsels sowie Entzündungsparameter bestimmt. EDTA-Blut, Serum und Plasma wurden bei -80 °C in der Blutprobenbank der CARLA-Studie asserviert.

Zudem erfolgten bei allen Studienteilnehmern eine *Echokardiographie* durch speziell dafür geschulte Studienärzte sowie die Aufzeichnung eines 10s- und eines 20min-*Elektrokardiogrammes*. [12] Gemäß dem CARLA-Studienprotokoll war geplant, dass 200 Probanden ein LZ-EKG erhalten. Schließlich wurde ein LZ-EKG bei 192 Probanden aufgenommen.

Die Untersuchungsmethodik im Follow up entsprach derjenigen der Basisuntersuchung. Die teilweise für die CARLA-Studie abgewandelten hochstandardisierten und validen Erhebungsverfahren für das Studiendesign kamen bereits bei verschiedenen nationalen und eu-

ropäischen bzw. internationalen Studien zum Einsatz; darunter bei der KORA-Studie [167] als Fortsetzung der MONICA-Studie [168], der SHIP-Studie [50], der EPIC-Studie [169], der Rotterdam-Studie [170] und der HAPIEE-Studie [171].

3.3 Erhebungsmethoden von CVRF und Erkrankungen

Nachfolgend wird auf die für diese Arbeit bedeutsame Erhebungsmethoden näher eingegangen. Für weitere Informationen zum Studiendesign, zum Ablauf und zu Methoden der Datenerhebung wird auf das 2005 veröffentlichte Studienprotokoll der CARLA-Studie von Greiser et. al. [12] und auf deren Publikation von 2009 [166] verwiesen. Eine tabellarische Übersicht von Komponenten und Instrumenten der CARLA-Studie findet sich in [172].

Soziodemographische Daten

Im Rahmen des standardisierten Interviews wurden jegliche soziodemographische Daten nach Empfehlung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie erhoben [173]. In die Auswertung ging das derzeitige Alter während des Untersuchungszeitpunktes ein. Bei der Auswahl der Probanden, die zusätzlich ein LZ-EKG erhalten sollten, wurde auf eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung geachtet.

Verhaltensbezogene Faktoren

Gesundheitsbezogenes Verhalten wurde mittels verschiedener Fragebögen dokumentiert. In Anlehnung an den EPIC-Fragebogen gaben die Probanden Auskunft zur Ernährung. Das Rauchverhalten wurde nach einem modifizierten Rauchfragebogen von W. Ahrens, Bremen abgefragt [172]. Es wurde eine dichotome Variable erstellt, die Probanden mit derzeitigem Konsum von Nikotin bzw. Tabakwaren als „aktuelle Raucher“ charakterisiert. Ex-Raucher wurden der Kategorie „Nichtraucher“ zugeordnet.

Mittels des Baecke-Fragenkataloges wurden Informationen zur körperlichen Aktivität innerhalb des letzten Jahres während der Arbeit, zum Sport und sonstiger körperliche Betätigung in der Freizeit erhoben. Für jede der drei Komponenten wurde gemäß dem Baecke-Algorithmus ein Sportindex berechnet, dessen Spanne zwischen 1,00 und 5,00 liegt, wobei 5,00 dem maximalen körperlichen Intensitätslevel entspricht. [174] In dieser Arbeit gibt der Sportindex die körperliche Aktivität der Probanden wider. Für ausführlichere Informationen zum Baecke-Fragebogen wird auf [107] verwiesen.

Anthropometrische Daten

Mit einer digitalen Waage (*SECA 701*) und einem Körpergrößen-Messgerät (*SECA 220*) wurden Körpergewicht und Körpergröße mit einer Messunsicherheit von einem Prozent zur

Berechnung des *Body-Mass-Indexes (BMI)* erfasst. Der Taillen- und Hüftumfang für die Bestimmung der *Waist-Hip-Ratio (WHR)* wurden am stehenden Probanden vor einem Ganzkörperspiegel ermittelt, um die horizontale Position des Bandmaßes zu überprüfen. Diese (modifizierten) Messmethoden kamen bereits in mehreren internationalen Studien zum Einsatz [50] [175] [176].

Blutdruck, arterielle Hypertonie und Einnahme von Medikamenten

Um den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz in einer standardisierten, aber bequemen Sitzposition zu ermitteln, wurde das automatische Blutdruckmessgerät *OMRON HEM-705CP* benutzt. Der Oberarmumfang gab die entsprechende Manschettengröße vor. Nach einer fünfminütigen Ruhephase wurde der Blutdruck am linken Oberarm gemessen und die Messung jeweils im Abstand von drei Minuten zweimal wiederholt. Der Mittelwert aus der zweiten und dritten Messung ging in die Auswertung ein.

Aufgrund des großen Anteils von Studienteilnehmern mit antihypertensiver Medikation im Rahmen der CARLA-Studie wurde die dichotome Variable „Bluthochdruck“ eingeführt, die nach den Empfehlungen des *Joint National Committees on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* [177] erstellt wurde. Sie beschreibt Probanden, die einen systolischen Wert größer gleich 140 mmHg und/oder einen diastolischen Wert größer gleich 90 mmHg aufwiesen. Zur Hypertonie-Gruppe gehörten außerdem Probanden, die derzeit Antihypertensiva einnahmen.

Im Rahmen des Interviews wurde die Medikamenteneinnahme während der letzten sieben Tage erfasst, angelehnt an die Erhebungsmethoden der KORA-Studie [176]. Mit Hilfe des integrierten Dokumenten- und Output-Management Programms, in dem die aktuelle Datenbank der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelindex) hinterlegt ist, wurden Medikamente mit Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System sogleich dem entsprechendem *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC-Code)*-Klassifikationssystem zugeschrieben [107]. Aus der Kategorie C (*cardiovascular*) gingen Antihypertonika (C02), ACE-Inhibitoren (C09), Betablocker (C07), Diuretika (C03) und Antiarrhythmika (C01B) in die Bewertung als blutdrucksenkende Medikamente ein.

Fettstoffwechsel- und Blutzuckerwerte im Serum sowie Diabetes mellitus Typ2

Aus einer nicht nüchternen venösen Serumblutprobe wurden unter anderem Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin nebst Triglyceriden sowie Glukose und HbA_{1c} bestimmt. Nach vorheriger Zentrifugation der Blutproben im Labor des Universitätsklinikums Kröllwitz in Halle/Saale erfolgte die Analyse in einem kooperierenden Labor der Universitätsklinik Leipzig. Probanden wurden als Diabetiker klassifiziert, wenn die Diagnose „Diabetes mellitus Typ

2“ bereits gestellt wurde und/oder wenn derzeit antidiabetische Medikamente (ATC-Code 10) eingenommen wurden.

3.4 EKG-Aufzeichnung und EKG-Verarbeitung

Neben der Aufzeichnung eines KZ-EKGs bei allen Probanden der CARLA-Studie erhielten insgesamt 192 Probanden zusätzlich ein LZ-EKG (73 Probanden aus der CARLA-Basis-Untersuchung und 119 Probanden aus dem Follow up). Probanden mit bekanntem Vorhofflimmern oder -flattern, implantiertem Herzschrittmacher oder automatischen implantierbaren Defibrillator wurden von vornherein ausgeschlossen.

Die manuelle Aufbereitung und Auswertung dieser LZ-EKG stellte einen bedeutenden Teil dieser Arbeit dar.

3.4.1 Kurzzeit-EKG unter kontrollierten Bedingungen

Vor der Aufnahme des 20-minütigen 12-Kanal-EKGs erfolgte bei jedem Probanden eine mindestens ebenso lange Ruhephase in Rückenlage, um den lageabhängigen Einfluss der den Blutdruck registrierenden Barorezeptoren auf die HRV zu minimieren [178]. Die Person wurde gebeten während der gesamten EKG-Aufnahme ruhig zu liegen, nicht zu sprechen und gleichmäßig zu atmen. Ein auf einem Bildschirm dargestelltes visuelles Metronom gab eine Atemfrequenz von 15/min (0,25 Hz) vor. Dadurch sollten mögliche respiratorische Einflüsse und die damit verbundene vagal vermittelte RSA gering gehalten werden [145], da die atemsynchrone Abhängigkeit der Herzfrequenz überwiegend durch den Nervus vagus beeinflusst wird [56]. Diese kontrollierten Bedingungen dienten der interindividuellen Angleichung der bedeutendsten physiologischen Mechanismen mit Einfluss auf die HRV. Dadurch sollte eine maximale Standardisierung der zu berechnenden HRV garantiert werden. Eventuell auftretende Unterschiede der HRV zwischen den Probanden(gruppen) lassen somit Rückschlüsse auf Faktoren wie pathologische Vorgänge oder andere die HRV beeinflussende Risikofaktoren zu. [12]

Die korrekte einheitliche Positionierung der zwölf EKG-Elektroden erfolgte gemäß dem EKG-Untersucher-Handbuch der KORA-Studie [167]. Zur exakten Bestimmung der sechs Brustwandableitungen wurde ein Thoraxwinkel benutzt. Mittels der *Cardio Control Medical Diagnostic Workstation 1.3.1* wurden die aufgezeichneten EKG-Signale digital gespeichert. Die Abtastrate des *Cardio Perfect MD Recorders (Welch Allyn Cardio Control, Delft, Niederlande)* betrug 600 Hertz. Nach automatischer Lokalisation und Typisierung der QRS-Komplexe durch das umfassend validierte EKG-Verarbeitungsprogramm *Modular ECG Analysis System (MEANS)* [179] wurden die Zeit- und Frequenzparameter für die 20min-

HRV-Analyse berechnet. Die hierfür nötigen standardisierten Bestimmungsverfahren, fanden bereits in vorangegangenen Studien [180] [181] [182] unter Einhaltung der Richtlinien der Task Force [41] Anwendung. Extrasystolen und Artefakte wurden durch interpolierte normale Sinusschläge ersetzt, sodass die Länge der ursprünglichen Zeitreihe erhalten blieb.

3.4.2 Langzeit-EKG unter spontanen Bedingungen

Bei den 192 zufällig ausgewählten Teilnehmern der CARLA-Studie wurde ein 3-Kanal-Holter-EKG aufgezeichnet. Die Anlage der Elektroden orientierte sich ebenfalls an einem standardisierten Schema äquivalent zur KORA- und SHIP Studie [50] [121]. Die LZ-EKG-Aufnahme im alltäglichen Umfeld des Probanden enthielt auch die gesamte Nachtepisode. Die Aufzeichnung erfolgte mit dem *DMS 300-9 holter ECG recording system* und einer Abtastrate von 1024 Hertz (*mtm Multitechmed*, Hünfelden, Deutschland).

Im Gegensatz zu den KZ-EKG waren die LZ-EKG als wesentlicher Teil dieser Arbeit mittels semiautomatischer-Technik manuell editiert worden. Die *Cardioscan 12-Software* [183] legte bei den drei EKG-Ableitungen zunächst einen typischen QRS-Komplex als Referenz fest. Diese Referenz wurde in Eigenarbeit auf Korrektheit überprüft. Falls nötig, erfolgte eine Nachjustierung des exakten Q- und J-Punktes bzw. des Endpunktes der ST-Strecke. Basierend auf dieser Grundlage nahm das Programm eine Klassifikation der Schläge vor. Danach wurde nahezu jede Klasse von Schlägen (sogenannte *Templates*; unterteilt in Normalschlag, SVES, VES, aberranter Schlag, Artefakt) auf Korrektheit visuell überprüft, wie Abbildung 8 veranschaulicht. Fehlerhaft zugeordnete Schläge wurden der entsprechenden Kategorie hinzugefügt. Artefakte wurden manuell als solche klassifiziert und dann interpoliert, sodass die gesamte Länge des Ursprungssignals erhalten blieb. Zusätzlich wurden erfasste Einzelereignisse wie Pausen oder Salven kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.



Abbildung 8: Ansichten aus der Software *Cardioscan* [183]

links: Bestimmung der exakten QRS-Klassifikation, *rechts*: Kategorien der Templates

In der abschließenden HRV-Analyse wurden die zuvor klassifizierten Schläge nochmals auf Korrektheit geprüft. Bei fehlerhafter Klassifikation fand die manuelle Nachbearbeitung weiterer Schläge in einem zusätzlichen Kontrollschritt statt.

Um den Erfolg der manuellen Bearbeitung zu überprüfen, wurden (Lorenz-)Plots vor und nach der manuellen LZ-EKG-Korrektur verglichen. Diese (Lorenz-)Plots sind in Abbildung 9 beispielhaft gegenüber gestellt. In der Regel zeigt sich nach der Bearbeitung aller Schläge eine kleinere Schlag-zu-Schlag-Variabilität der normalen Schläge (kleinere Punktwolke) als Hinweis auf eine geringere Anzahl von Artefakten bzw. ein bereinigtes LZ-EKG. Dadurch wurde eine geringere Beeinflussung durch Ausreißer und somit eine genauere Messung der HRV-Parameter erreicht. Außerdem ließ sich Vorhofflimmern visuell schnell erfassen. Wenn dies der Fall war, dann wurden diese LZ-EKG von der Auswertung ausgeschlossen.

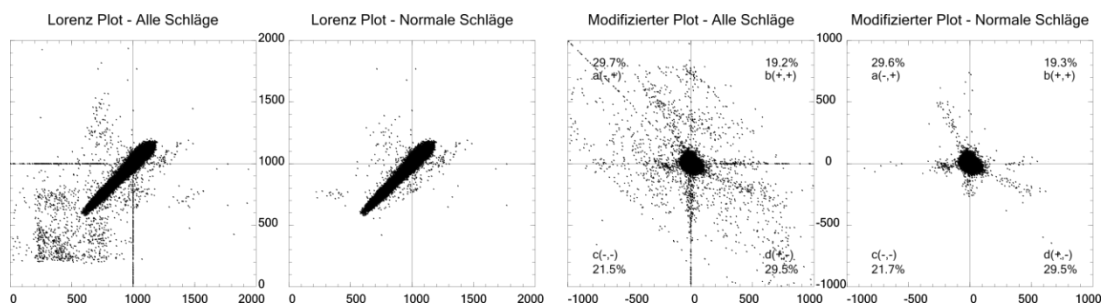


Abbildung 9: (Lorenz-)Plots eines LZ-EKG-Berichtes vor und nach manueller Bearbeitung

3.5 HRV-Berechnung

Die manuell bezüglich Störsignalen und Extrasystolen korrigierte NN-Zeitreihe diente als Grundlage zur Berechnung sowohl der zeit- als auch frequenzbezogenen HRV-Werte. Dafür wurde die NN-Zeitreihe vor Berechnung der HRV-Werte entsprechend mathematisch aufbereitet, wie in Abschnitt 1.3.3 beschrieben. Für die HRV-Frequenzparameter erfolgte die Bestimmung der Spektralkomponenten aus dem Tachogramm mittels Fast-Fourier-Analyse.

Zum einen wurden die HRV-Parameter aus dem gesamten, in der Regel 24-stündigen, LZ-EKG ermittelt. Zum anderen erfolgte die HRV-Berechnung für die spontane Tag- und Nachtphase jeweils aus fünfminütigen LZ-EKG-Teilabschnitten analog zu den bereits vorliegenden HRV-Werten aus den KZ-EKG der Arbeitsgruppe von Greiser et al. [166]. Hierzu wurde das KZ-EKG in mehrere 5min-Intervalle durch ein gleitendes Fenster von einer Minute unterteilt, sodass die letzten vier Minuten des vorherigen Segments immer im nachfolgenden EKG-Segment enthalten waren. So ergaben sich im 20min-EKG 16 fünfminütige EKG-Abschnitte.

Die Analyse der HRV-Daten des KZ-EKGs bezog sich ausschließlich auf jenen 5min-Abschnitt, der zuerst bestimmte Qualitätskriterien einhielt, wohingegen beim LZ-EKG derjenige EKG-Abschnitt in die Auswertung einging, der am besten bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllte. Diese nachfolgend „CARLA-Kriterien“ genannten Merkmale beinhalteten den Ausschluss von Probanden mit bekanntem Vorhofflimmern oder -flattern, mit schweren Arrhythmien sowie mit Implantation eines Herzschrittmachers bereits vor der LZ-EKG-Aufnahme. Des Weiteren enthielten die für die HRV-Analyse berücksichtigten EKG-Segmente weniger als zehn Prozent abnormale Schläge (Extrasystolen). Die EKG-Abschnitte wurden auch hinsichtlich ihrer Stationarität des Tachogrammes entsprechend dem *reverse arrangement test* [184] bewertet.

Abbildung 10 zeigt beispielhaft Ausschnitte aus einem LZ-EKG-Bericht nach Auswertung einer 24h-Messung mit der *CardioScan-Software* [183]. Dieser Bericht enthält unter anderem Ergebnisse zu zeit- und frequenzbezogenen HRV-Werten sowie Lorenz-Plots.

HERZ-FREQUENZ		Ventrikuläre Ektopie		HERZFREQUENZ VARIABILITÄT	
Min. HF 4 Interv.:	52 bpm at 10:25	VES Total:	255	SDNN 24 Std.:	86
Max. HF 4 Interv.:	129 bpm at 8:16	V-Paare Total:	0	SDANN Index:	75
Durchschn. HF / 24 Std.:	78 bpm	V-Tach Total:	0	SDNN Index:	34
Min. HF / Stunde:	69 bpm at 3:00	Längste V-Tach:	Nicht vorhanden	rMSSD:	28
Max. HF / Stunde:	97 bpm at 8:00	Max. HF V-Tach:	Nicht vorhanden	pNN50:	1
Analysierte Schläge:	109927	Min. HF V-Tach:	Nicht vorhanden	Spektral Power 24 Std.:	1334.1
Analys. Minuten:	1413	VES per 1000/p.Std.:	3/11	Std. Min. Spektral Power:	386.0
Ende EKG Monitoring Periode:	11:33	Ventrik. R auf T:	8	Std. Max. Spektral Power:	6389.8
ST-SEGMENT ANALYSE		Supraventrikuläre Ektopie		BRADYKARDIE / Pausen	
ST Min. Total Kanal1:	0	SVES Total:	64	Pausen, länger als 2.5 sec.:	0
ST Min. Total Kanal2:	0	SV-Tach Total:	2	Maximale Pause::	Nicht vorhanden
ST Min. Total Kanal3:	0	Längste SV-Tach:	4 beats at 9:16	QT	QT
Max. Delta ST-Senkung:	Nicht vorhanden	Max. HF SV-Tach:	150 bpm at 16:20	Max. QT:	487 ms (Kanal 2)
Max. Delta ST-Hebung:	+1.1 um 8:17@CH 2	SVEs per 1000/p. Std.:	1/3	Max. QTc:	505 ms
Max. ST Episode:	Nicht vorhanden	Aberrante Schläge/Runs:	0/0	Zeit der max. QT:	um 02:47. HF 72 1/min.
Max. HF während ST Episode:	0	Vorhofflimmern / Flattern:	0.0%	Ventrikuläres Escape	Nicht vorhanden

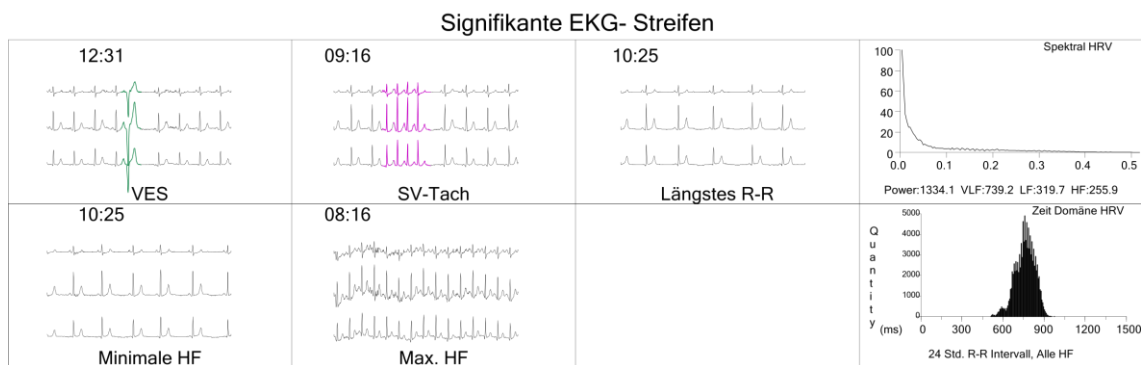


Abbildung 10: Ausschnitt eines LZ-EKG-Berichtes nach Auswertung mit der *CardioScan-Software*

Die Signalanalyse der EKG-Auswertungsprogramme zur Ermittlung der HRV-Werte, insbesondere der frequenzbezogenen HRV-Parameter, ist je nach verwendetem Gerät bzw. Herstellerfirma unterschiedlich. Um methodisch adäquate sowie valide interpretierbare Ergebnisse zu erhalten, erfolgte die technisch sehr anspruchsvolle und zeitintensive Berechnung

nung aller HRV-Parameter auf Grundlage der NN-Zeitreihe durch die Kooperationspartner am *Cardiology Department* des *University Medical Centers* in Leiden, Niederlanden.

Bei Greiser et al. [166] lässt sich eine genaue Beschreibung zum Prozedere der HRV-Analyse nachlesen.

3.6 Datenauswertung und statistische Analyse

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Einflüsse der EKG-AZM hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen HRV-Parametern (mathematische Zielvariable) und CVRF (mathematische Einflussvariable) überprüft werden. Die Bezeichnungen Ziel- und Einflussvariable sind auf die postulierte Wirkungsrichtung hin gewählt. Sie lassen bei einer Querschnitts-Untersuchung keinen Rückschluss auf eine Kausalität zwischen CVRF und HRV-Parametern zu.

Es flossen zehn CVRF in die Auswertung ein:

- *fünf dichotome CVRF*: Geschlecht, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Betablocker-Therapie
- *fünf stetige CVRF*: Alter, körperliche Aktivität (erfasst über den Sportindex), BMI, WHR, Cholesterin-Quotient (Gesamt-/HDL-Cholesterin)

Die CVRF wurden so ausgewählt, dass möglichst verschiedene Aspekte betrachtet werden. Für die Risikogruppe Adipositas wurden bewusst zwei Surrogat-Parameter gewählt, um zu überprüfen, ob sich ihre Einflüsse unterscheiden. Um eine Variable für die Lipid-Fractionen zu finden, wurde das Verhältnis von Gesamt- und HDL-Cholesterin berechnet. Ein Cholesterin-Quotient über fünf gilt als pathologisch [185].

Da RMSSD und pNN50 als parasympathische Indikatoren hoch miteinander korrelieren und in den Leitlinien der Task Force nebst RMSSD die SDNN als Maß der Gesamtvariabilität zur Abschätzung der zeitbezogenen HRV empfohlen wurde, finden die Zielvariablen SDNN und RMSSD Anwendung in dieser Arbeit.

Von den HRV-Frequenzparametern gingen die HF als Marker des Parasympathikus sowie die LF und LF/HF als Vertreter einer vorwiegend sympathischen Aktivität in die Auswertung ein. Auf VLF und ULF wurde wegen des Widerspruchs zwischen erforderlicher langer EKG-Aufzeichnungsdauer, aber notwendiger Stationarität bewusst verzichtet [53]. Zudem sind VLF und ULF in KZ-EKG nicht messbar, weil die EKG mindestens eine Stunde aufgezeichnet werden sollten. Die TP korreliert stark mit der SDNN, weshalb die TP nicht zusätzlich ausgewertet wurde.

Einführend werden alle für diese Arbeit genutzten CVRF und HRV-Parameter aus der Subpopulation der CARLA-Studie von Probanden mit einem LZ-EKG deskriptiv dargestellt.

Für eine übersichtliche Darstellung werden im Folgenden für die vier untersuchten EKG-AZM entsprechend der ausgewerteten EKG-Dauer die Abkürzungen **5k** (KZ-EKG 5min kontrolliert), **5d** (KZ-EKG 5min spontan tags), **5n** (KZ-EKG 5min spontan nachts) bzw. **24h** (LZ-EKG 18-24h spontan) verwendet. Zur visuellen Unterscheidung setzt sich die einheitliche farbige Markierung durch die gesamte Dissertation fort. Tabelle 4 stellt die vier zu vergleichenden EKG-Aufzeichnungsmethoden einander gegenüber.

Tabelle 4: Charakteristika der vier EKG-Aufzeichnungsmethoden

Abkürzung	Bezeichnung EKG-AZM	EKG-Dauer	Ursprüngliche EKG-Dauer	Aufnahme-Bedingung	Atmung	CARLA-Kriterien
5k	HRV 5min kontrolliert	5 min	20min-KZ-EKG	Ruhe	kontrolliert	erfüllt
5d	HRV 5min spontan tags	5 min	24h-LZ-EKG	Aktivität	spontan	erfüllt
5n	HRV 5min spontan nachts	5 min	24h-LZ-EKG	überwiegend Ruhe	spontan	erfüllt
24h	HRV 24h spontan	> 18 h	24h-LZ-EKG	Aktivität & Ruhe	spontan	nicht erfüllt

Um auch quantitative Aussagen zu den Zusammenhängen zwischen CVRF und HRV-Parametern treffen zu können, wurde die Regressionsanalyse einer Korrelationsanalyse vorgezogen. Um Regressionsanalysen durchführen zu können, wurden die dichotomen CVRF zu „0“ und „1“ gesetzt. Bei den stetigen CVRF wurden die entsprechenden Werte in der jeweiligen Einheit verwendet.

Aufgrund der für den Vergleich zwischen den EKG-AZM erforderlichen quantitativen Aussagen zum Zusammenhang wurde der *Beta-Koeffizient* (β) zwischen CVRF und HRV-Parametern bestimmt. β gibt die Steigung und das Vorzeichen der Regressionsgeraden an und ist somit ein quantitatives Maß für den Zusammenhang beider Variablen. In der folgenden linearen Regressionsgleichung steht n für den Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate und e für den verbleibenden Fehler: $HRV = \beta * CVRF + n + e$.

Die Wertebereiche der HRV-Werte unterschieden sich zwischen den EKG-AZM. Um β und dessen 95 %-Konfidenzintervall (CI) zwischen den vier EKG-AZM innerhalb eines CVRFs vergleichen zu können, erfolgte die Normierung von β auf die Standardabweichung der HRV-Werte. Der *normierte β -Koeffizient* (γ) berechnet sich nach

$$\gamma_{AZM} = \frac{\beta_{AZM}}{std(HRV_{AZM})} \Leftrightarrow \gamma.$$

Der Einfluss gegenüber zwei EKG-AZM ist die Differenz der jeweiligen normierten Regressionskoeffizienten γ . Dieser Einfluss ist demzufolge ein relatives Maß.

Für dichotome CVRF wurde festgelegt, dass es sich um einen relevanten bzw. interpretationswürdigen Einfluss der EKG-AZM handelt, wenn sich zwischen den EKG-AZM ein Wertunterschied der normierten Regressionskoeffizienten von mehr als 0,1 ergibt. Von besonderem Interesse ist der Einfluss der spontanen EKG-AZM 24h, 5d, 5n gegenüber der kontrollierten EKG-AZM 5k. Dazu werden γ -Differenzen betrachtet. Hierzu ergibt sich das Maß für den Einfluss

$$\Delta\gamma_{AZM} = \gamma_{AZM} - \gamma_{5k} = \frac{\beta_{AZM}}{std(HRV_{AZM})} - \frac{\beta_{5k}}{std(HRV_{5k})}$$

Für dichotome CVRF ergibt sich wegen der Normierung auf die HRV und den konstanten Wertebereich der CVRF von null oder eins ein konstanter Wert für einen relevanten Einfluss der EKG-AZM von $\Delta\gamma_{relevant,dichotom} = 0.1$.

Für stetige CVRF muss zusätzlich der jeweilige Wertebereich des CVRFs berücksichtigt werden. Deshalb ist hier der relevante Einfluss der EKG-AZM gegenüber einer anderen EKG-AZM als

$$\Delta\gamma_{relevant,stetig} = \frac{0,1}{std(CVRF)}$$

definiert. Bei den stetigen CVRF hängt der relevante Einfluss von der Standardabweichung des CVRFs ab.

Um die Ergebnisse für γ und sein CI graphisch kompakt zu präsentieren, wurde γ für jede EKG-AZM und den jeweiligen CVRF in modifizierten Forest-Plots dargestellt. Zudem veranschaulicht der Delta-Plot zusammenfassend die Einflüsse ($\Delta\gamma$) aller EKG-AZM des CVRFs gegenüber 5k. Im Delta-Plot ist $\Delta\gamma_{relevant}$ als dicke schwarze Linie kenntlich gemacht.

Die Wirkungen zweier CVRF können sich gegenseitig beeinflussen respektive kann sich die Stärke des Effekts einer Variablen ändern, wenn weitere Variablen hinzukommen [186]. Um einem Confounding entgegenzuwirken, wurden bei der begrenzten Stichprobe mit 148 Probanden multivariate Verfahren nur für zwei CVRF eingesetzt.

Aufgrund des in mehreren Reviews nachgewiesenen Einflusses von Alter und Geschlecht auf die HRV-Parameter wurde für diese beiden Confounder multivariat adjustiert und die Berechnungen für die übrigen acht CVRF wiederholt [5] [72] [82]. Laut der Metaanalyse von Fenzl et al. [82] können etwa 30 % der HRV-Änderungen durch das Alter erklärt werden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software *MATrix LABoratory* (*MATLAB*, Version 7.9) der Firma *MathWorks* [187].

4 Ergebnisse

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der untersuchten Querschnittsanalyse einer Subpopulation der CARLA-Studie vor. Nach einer deskriptiven Darstellung der Stichprobe folgen vergleichende Einflussanalysen der EKG-AZM auf die Assoziation CVRF und HRV. Zudem schließen sich eine graphisch kompakte Darstellung der Ergebnisse mittels modifizierten Forest-Plots und Delta-Plots sowie eine zusammenfassende Betrachtung der Einflüsse der EKG-AZM an. Dies gilt auch für adjustierte Daten bezüglich Alter und Geschlecht.

4.1 Beschreibung der Untersuchungsstichprobe

Von ursprünglich 192 Probanden mit vorhandener LZ-EKG-Aufzeichnung konnten von 148 Teilnehmern die vollständigen HRV-Daten ausgewertet werden. Die 84 Männer und 64 Frauen befanden sich während der Studienteilnahme im Alter zwischen 45 und 83 Jahren. Wie in Abbildung 11 ersichtlich, waren bestimmte LZ-EKG aus verschiedenen Gründen nicht zur Auswertung geeignet.

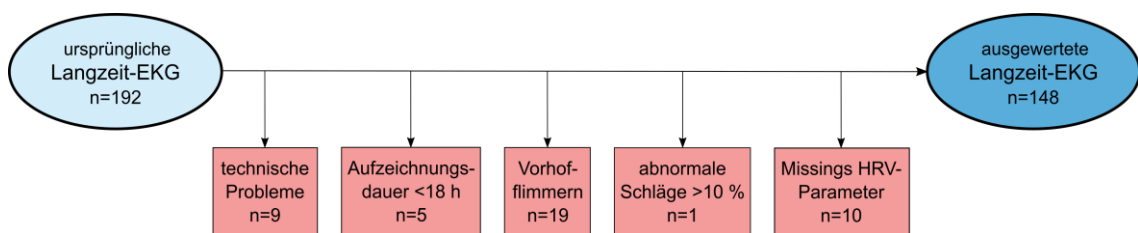


Abbildung 11: Ursachen für den Ausschluss von LZ-EKG

Tabelle 5 zeigt die Charakteristik der Untersuchungsstichprobe inklusive der Prävalenz von CVRF. Insgesamt war die hohe Anzahl von hypertonen und adipösen Personen bemerkenswert. Der durchschnittliche Blutdruck lag bei 141/82 mmHg. Über drei Fünftel aller Probanden bekamen dauerhaft antihypertensive Medikamente verabreicht. Über die Hälfte davon zeigte weiterhin einen Blutdruck 140/90 mmHg oder höher. Das weibliche Geschlecht wies einen höheren Anteil mit antihypertensiver Medikation auf als männliche Probanden. Bei über einem Drittel der Probanden betrug der BMI mehr als 30 kg/m². Fast 70 % aller Probanden wiesen ein erhöhtes Hüft-Taille-Verhältnis (WHR) auf. Wenn nur der Taillenumfang betrachtet wurde, dann galten 83 % als adipös. Männer konsumierten mehr Nikotin und Alkohol als Frauen. 80 der 148 Personen wiesen nach der häufig angewandten Definition der IDF 2005 [188] ein metabolisches Syndrom auf, davon 46 Männer und 34 Frauen. Dies entspricht einem Anteil von über 54 %. Lediglich fünf Männer und eine Frau zeigten zum Untersuchungszeitpunkt keine CVRF.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der CARLA-Subpopulation mit LZ-EKG

Subpopulation mit LZ-EKG & erfüllten CARLA-Kriterien	Gesamt n = 148		Männer n = 84		Frauen n = 64	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Dichotome CVRF						
Geschlecht	148	100,0%	84	56,8%	64	43,2%
Nikotinkonsum	27	18,2%	18	21,4%	9	14,1%
Diabetes mellitus Typ 2*	36	24,3%	20	23,8%	16	25,0%
Arterielle Hypertonie**	115	77,7%	63	75,0%	52	81,3%
Betablocker-Therapie	62	41,9%	31	36,9%	31	48,4%
Stetige CVRF	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter [Jahre]	65,2	8,9	66,2	9,2	63,8	8,3
Körperliche Aktivität	2,40	0,76	2,38	0,75	2,42	0,76
BMI [kg/m ²]	28,9	4,9	28	3,6	30,0	6,1
WHR	0,96	0,08	1,01	0,05	0,90	0,06
Cholesterin/HDL-Cholesterin	4,14	1,24	4,49	1,25	3,67	1,08

MW Mittelwert, SD Standardabweichung

* Ärztlich diagnostiziert und/oder Einnahme von Antidiabetika

** RR \geq 140/90 mmHg und/oder Einnahme Antihypertensiva

Ursprünglich war geplant auch Probanden mit kardialen Erkrankungen, wie stattgehabten Herz- bzw. Hirninfarkt oder kardialen Ereignissen (Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie bzw. aortokoronarer Bypass-Operation), gesondert zu untersuchen. Dies wurde aufgrund eines zu geringen Anteils mit 4,7 % an der Gesamtpopulation (n = 7, nur Männer) und somit zu niedriger statistischer Power unterlassen.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die HRV-Parameter der untersuchten Subpopulation. Beim Vergleich der deskriptiven Statistik der jeweiligen HRV-Parameter bezüglich der vier EKG-AZM in Abbildung 12 fällt auf, dass 5k stets den kleinsten Mittelwert aller vier EKG-AZM besitzt. Es imponiert eine große Standardabweichung, die bei fast allen frequenzbezogenen HRV-Parametern außer bei 24h über dem Mittelwert liegt. Die Standardabweichung von HF bei 5n beträgt dreimal so viel wie dessen Mittelwert. In diesem Zusammenhang zeigt sich ein großer Wertebereich, insbesondere bei den HRV-Frequenzparametern von 5n. Der stets kleinere Median im Vergleich zum Mittelwert weist auf eine rechtsschiefe Verteilung der HRV-Werte außer bei SDNN hin.

Anhand der deskriptiven Werte lässt sich ablesen, dass 5d und 5n aus dem LZ-EKG zumeist eine deutlichere Streuung und eine höhere Quote an Ausreißern aufweisen als 5k und 24h. Dies ist nachvollziehbar, weil beim LZ-EKG keine standardisierten Bedingungen wie bei 5k vorliegen und im Gegensatz zum 24h-EKG erlaubt die kurze Messzeit nur eine Momentaufnahme der aktuellen HRV ohne über den ganzen Tag zu mitteln. Prinzipiell sind für den jeweiligen fünfminütigen LZ-EKG-Ausschnitt 5d und 5n die Aufzeichnungsbedingungen nicht genau definiert.

Die Zahlenwerte von 5k und 24h unterschieden sich am deutlichsten bei SDNN und RMSSD. Hier fallen die Werte für 24h größer aus.

Bei 24h ist die LF größer und die HF kleiner als 5k. Es ist deshalb plausibel, dass auch die LF/HF von 24h über den Werten von 5k liegt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der jeweiligen HRV-Parameter der vier EKG-AZM

n = 148		MW	SD	Min	Max	Range	P25	Median	P75
5k	SDNN [ms]	29,2	12,4	5	73	68	19	28	37,5
	RMSSD [ms]	19,7	10,1	5	53	48	12	17	25
	LF [ms ²]	273,8	285,8	5,9	1911,4	1905,5	95,8	184,3	345,2
	HF [ms ²]	189,8	208,3	2,2	1550,2	1548	58,9	118,2	256,9
	LF/HF	2,08	1,8	0,19	11,34	11,16	0,92	1,45	2,78
5d	SDNN [ms]	45,9	25,3	8	150	142	27	42	57
	RMSSD [ms]	32	25,6	5	188	183	18	24	38,5
	LF [ms ²]	449,1	641,9	5,4	3757,4	3752	74,1	246,6	500,5
	HF [ms ²]	371,2	932,1	2,3	7550,8	7548,5	47,9	109,3	302,9
	LF/HF	2,39	2,59	0,18	21,62	21,43	0,86	1,68	2,83
5n	SDNN [ms]	48,6	31,8	11	214	203	25,5	40,5	60,5
	RMSSD [ms]	36,1	29,3	9	261	252	20	26,5	42
	LF [ms ²]	998	2035,4	8,3	16033,4	16025	139,3	306,9	999,3
	HF [ms ²]	592,7	1784,5	14,5	20411,2	20396,7	104,4	226,8	495,2
	LF/HF	2,49	2,76	0,09	15,27	15,18	0,75	1,57	3,06
24h	SDNN [ms]	133	35,3	55	266	211	107,5	129,5	153,5
	RMSSD [ms]	26	11,6	8	65	57	17,5	23	32
	LF [ms ²]	441,7	314,2	15,6	1619,9	1604,3	217,7	387,4	529,2
	HF [ms ²]	153,9	136	11,8	976,4	964,6	60,1	119,3	207,1
	LF/HF	3,89	2,7	0,67	14,17	13,5	1,95	3,16	5

Mittlere Herzfrequenz 24h-EKG: gesamt $74,3 \pm 9,4$ /min, Männer $74,1 \pm 9,5$ /min, Frauen $74,6 \pm 9,3$ /min

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, Min Minimum, Max Maximum

P25 unteres Quartil, P75 oberes Quartil

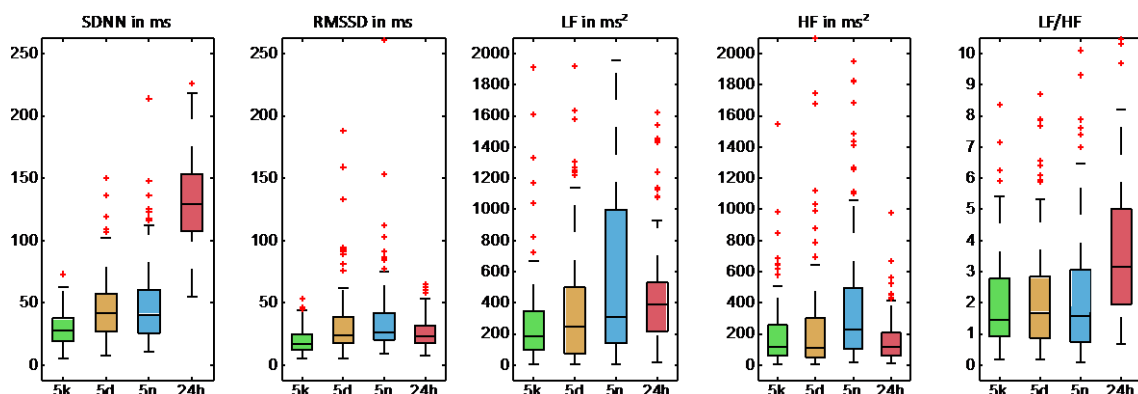


Abbildung 12: Deskriptive Statistik der HRV-Parameter, dargestellt als Boxplot

Abszisse: EKG-AZM; Ordinate: Wertebereich des HRV-Parameters;

Box: 25-75 %; Whisker: maximal 2,7-fache Standardabweichung [187]

4.2 Ergebnisdarstellung

Ob die EKG-AZM einen Einfluss auf die Assoziation zwischen CVRF und HRV-Parametern aufweist, wurde mittels der Differenzen von normierten β -Koeffizienten ($\Delta\gamma$) aus Regressionsanalysen überprüft. Demzufolge gilt $\Delta\gamma$ als relatives Maß für den Einfluss der EKG-AZM. Außerdem wird auf Besonderheiten von $\Delta\gamma$ nach multivariater Adjustierung für Alter und Geschlecht eingegangen ($\Delta\gamma_a$).

Zur Veranschaulichung von γ dienen *modifizierte Forest-Plots*, die auf der Ordinate den HRV-Parameter der jeweiligen EKG-AZM repräsentieren. Auf der Abszisse ist γ des CVRFs abgetragen. Dessen Mittelwert ist durch ein schwarz umrandetes Quadrat und das umgebende 95 %-CI als horizontale Linie dargestellt. Für jede EKG-AZM einzeln betrachtet ist die Assoziation zwischen dem jeweiligen CVRF und HRV-Parameter umso stärker, je weiter γ und sein CI von der gestrichelten Nulllinie entfernt sind. Tangiert das CI die Nulllinie nicht, gilt der einzelne Zusammenhang als signifikant. Das heißt p beträgt dann weniger als fünf Prozent.

Um die Fragestellung dieser Arbeit zu beantworten, müssen die γ -Koeffizienten relativ zueinander betrachtet werden. Hierzu werden ihre Differenzen $\Delta\gamma$ zwischen den vier EKG-AZM, hauptsächlich im Vergleich zu 5k betrachtet. Je größer die Differenzen $\Delta\gamma$ sind, desto mehr unterscheidet sich der Einfluss der einen EKG-AZM von der anderen EKG-AZM auf den Zusammenhang zwischen CVRF und HRV.

Im sogenannten *Delta-Plot*, der sich jeweils im rechten unteren Abschnitt von der Abbildung mit den modifizierten Forest-Plots befindet, sind für den jeweiligen CVRF die γ -Differenzen ($\Delta\gamma$) als Säulendiagramm im Verhältnis zu $\Delta\gamma_{\text{relevant}}$ aufgetragen. Sie berechnen sich zu:

$$\Delta\gamma_{AZM}(CVRF, HRVP) = \gamma_{AZM}(CVRF, HRVP) - \gamma_{5k}(CVRF, HRVP).$$

Die Säulen repräsentieren jeweils $\Delta\gamma_{5d}$, $\Delta\gamma_{5n}$ und $\Delta\gamma_{24h}$ und somit den jeweiligen Einfluss der EKG-AZM im Vergleich mit 5k.

In Abbildung 13 sind beispielhaft die verschiedenen Schritte der *Ergebnisdarstellung* vom a) Regressionsdiagramm über den b) modifizierten Forest-Plot zum c) Delta-Plot dargestellt. Vereinfachend wird dieser Prozess an zwei EKG-AZM verdeutlicht. Es wurde jeweils ein Beispiel mit deutlich relevantem Einfluss gegenüber zwei EKG-AZM bei der Assoziation eines dichotomen sowie eines stetigen CVRFs mit der HRV gewählt. Das linke Regressionsdiagramm zeigt die Assoziation vom Geschlecht mit der HF für 5d und 5k. Auf der rechten Seite ist die Assoziation vom Alter mit der SDNN für 24h und 5k dargestellt.

An dem rechtsseitigen Beispiel Alter und SDNN wird der Prozess vom a) Regressionsdiagramm über den b) modifizierten Forest-Plot zum c) Delta-Plot erklärt.

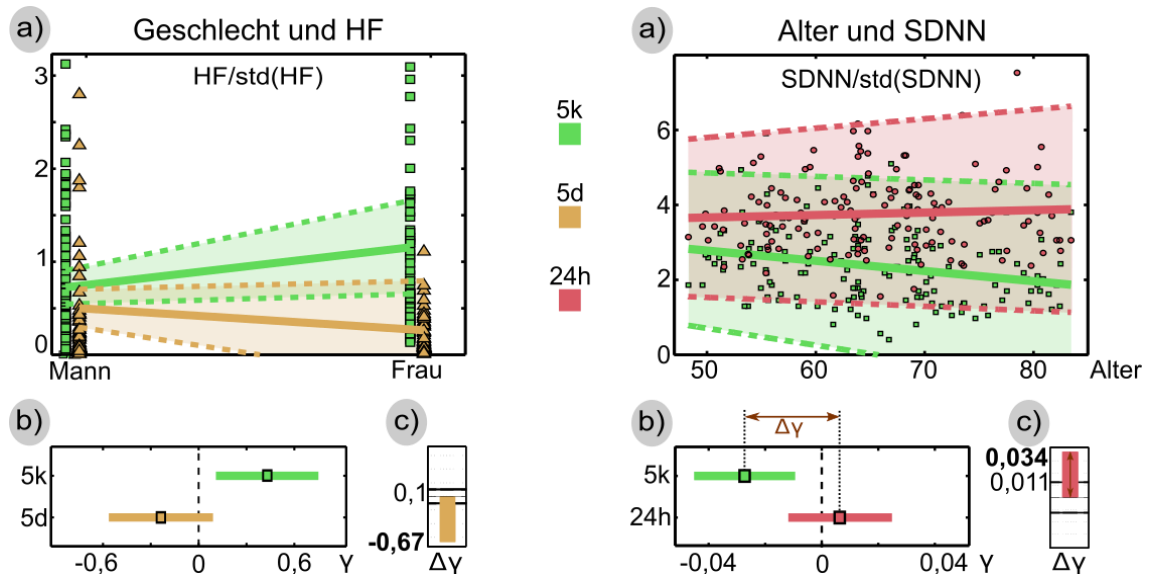


Abbildung 13: Erklärung der Ergebnis-Darstellung

a) Regressionsdiagramm b) modifizierter Forest-Plot c) Delta-Plot

links: Geschlecht und HF zwischen 5k & 5d ($\Delta\gamma$ mit $p < 0,05$, dichotomer CVRF),

rechts: Alter und SDNN zwischen 5k & 24h ($\Delta\gamma$ maximal, stetiger CVRF)

a) Durch die Regression wird der lineare Zusammenhang zwischen dem Alter und der SDNN berechnet. Die *Regressionsdiagramme* veranschaulichen dies visuell. Grün steht für die EKG-AZM 5k und rot für 24h. Die Fläche bzw. der Bereich zwischen den gestrichelten Geraden einer Farbe umfasst das 95 %-CI der Regressionsgeraden. Der Anstieg der (durchgängigen) Regressionsgeraden von 5k beträgt -0,03 pro Jahr und der von 24h beträgt 0,01 pro Jahr. Die CI schließen zu 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit den Anstieg der normierten Regressionsgeraden γ ein. Beide Regressionsgeraden besitzen ein CI für γ von +/-0,02 pro Jahr. Das bedeutet, dass sich der HRV-Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % pro Lebensjahr um drei Prozent plus/minus zwei Prozent seiner Standardabweichung ändert.

Aus a) der Abbildung 13 geht hervor, dass sich die relevanten Informationen im Regressionsdiagramm bei mehr als zwei EKG-AZM nur schwer zuordnen lassen. Weil die Anstiege der Regressionsgeraden verglichen werden müssen, lässt sich schwer erkennen, welchen Einfluss die EKG-AZM hat.

b) Um die Informationen aus der Regressionsanalyse zu aggregieren, zeigt ein Balken im *Forest-Plot* die für den Vergleich der EKG-AZM relevanten Anstiege der Regressionsgeraden. Der Balken ist durch das obere und untere CI von γ begrenzt, während γ in der Mitte

des Balkens durch ein Quadrat gekennzeichnet ist. Die EKG-AZM sind einzeln übereinander aufgetragen. Weil das CI von γ_{AZM} innerhalb eines CVRFs nahezu gleich ist, sind alle Balken nahezu gleich lang. Durch die modifizierte Forest-Plot-Darstellung sind γ und sein CI zwischen den EKG-AZM untereinander gut vergleichbar. Bei 24h liegt das CI des Regressionsgeraden-Anstiegs zwischen -0,01 und +0,03. Bei 5k ist der Anstieg deutlich kleiner, nämlich zwischen minimal ca. -0,05 und -0,01. Diese Information lässt sich in b) besser ablesen als in a).

c) Ziel der Untersuchung ist es zu berechnen, wie groß der Einfluss der EKG-AZM bezüglich des Zusammenhangs von CVRF mit HRV-Parametern ist. Das Maß für diesen Einfluss ist die Differenz von γ zwischen den EKG-AZM. Weil insbesondere der Einfluss gegenüber dem kontrollierten KZ-EKG untersucht wird, beziehen sich die Differenzen immer auf 5k. Um alle Differenzen gegenüber zu stellen, wird der *Delta-Plot* eingeführt. Im Delta-Plot sind die Differenzen $\Delta\gamma$ für die EKG-AZM 5d, 5n und 24h immer im Vergleich zu 5k jeweils als eine Säule zusammengefasst. Weil 5k als Bezug dient, entfällt die grüne Säule.

Für das Beispiel ergibt sich für den Einfluss gegenüber zwei EKG-AZM nur eine Säule, während bei vier EKG-AZM drei Säulen resultieren. Aus der roten Säule lässt sich ablesen, dass das Alter mit der SDNN bei 24h einen um 0,034 pro Jahr höheren Anstieg (γ) besitzt als bei 5k. Bei der dicken, waagerechten Linie mit 0,011 handelt es sich um die festgelegte Grenze $\Delta\gamma_{rel}$, abhängig vom CVRF. Diese Grenze entspricht einem Zehntel der Standardabweichung vom Alter. Liegt der Betrag von $\Delta\gamma$ über dieser Grenze, so gilt der Einfluss der EKG-AZM gegenüber 5k als relevant. Weil $\Delta\gamma$ mit 0,034 über 0,011 liegt, ist der Einfluss der EKG-AZM gegenüber 24h und 5k bei der Assoziation von Alter und SDNN relevant.

4.3 Vergleich des Einflusses der EKG-Aufzeichnungsmethoden auf die Assoziation von CVRF mit HRV-Parametern

Nachfolgend werden die Ergebnisse jeweils für die ausgewählten zehn CVRF vertiefend dargestellt. Dazu folgen zu jedem CVRF eine Abbildung mit modifizierten Forest-Plots und einem zusammenfassenden Delta-Plot bezüglich der Einflüsse der EKG-AZM.

Bei den *Forest-Plots* liegt der Fokus auf dem Zusammenhang CVRF-HRV einer EKG-AZM. Je stärker sich das CI von zwei EKG-AZM überlappt, desto geringer ist der Einfluss der einen EKG-AZM gegenüber der anderen EKG-AZM. Die nebenstehende Tabelle mit γ_{5k} und dessen Differenz $\Delta\gamma$ zu je einer der übrigen EKG-AZM gibt den Zusammenhang CVRF-HRV und den Einfluss der EKG-AZM auf die Assoziation CVRF-HRV quantitativ wider.

Der *Delta-Plot* zeigt die Einflüsse der EKG-AZM 5d, 5n und 24h in Bezug zu 5k auf. Überragt eine Säule die dicke schwarze $\Delta\gamma_{rel}$ -Linie, handelt es sich um einen für diese Arbeit definierten relevanten Einfluss der EKG-AZM wie im Abschnitt 3.6 beschrieben.

Um den Lesefluss zu vereinfachen, wird auf eine ausführliche Schreibweise $\Delta\gamma_{AZM-5k}^{HRV-P}$ bewusst verzichtet. Beispielsweise verkürzt sich $\Delta\gamma_{24h-5k}^{SDNN}$ zu $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$.

Bei stetigen CVRF ist die Einheit von $\Delta\gamma$ diejenige vom jeweiligen CVRF⁻¹. Durch die Normierung der HRV-Parameter bleibt $\Delta\gamma$ bei dichotomen CVRF einheitenlos.

In Abbildung 14 ist ersichtlich, dass beim *Geschlecht* starke Einflüsse der EKG-AZM existieren. Die stärkste Ausprägung besteht bei $\Delta\gamma_{5d}^{HF}$ mit -0,67, wie bereits in Abbildung 13 gezeigt wurde. Ein $\Delta\gamma$ von -0,67 bedeutet, dass sich die HRV-Werte zwischen Männern und Frauen um 67 % der Standardabweichung von HF unterscheiden. Weil sich die CI von 5k und 5d nicht überlappen, besteht ein signifikanter Einfluss der EKG-AZM von 5k gegenüber 5d.

Es folgen $\Delta\gamma_{5d}^{RMSSD}$ mit einem starken relevanten Einfluss von -0,59 und $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$ bzw. $\Delta\gamma_{24h}^{HF}$ mit -0,4. Nur bei $\Delta\gamma_{24h}^{LF/HF}$ ist der Einfluss der EKG-AZM auf die Assoziation Geschlecht-LF/HF nicht relevant. Zudem fällt auf, dass $\Delta\gamma$ (außer bei $\Delta\gamma_{5d}^{LF/HF}$) stets negativ ist. Dies bedeutet, dass bei 5k für Frauen im Vergleich zu den anderen drei EKG-AZM einheitlich größere HRV-Werte existieren als für Männer. Bemerkenswert ist, dass bei $\Delta\gamma_{24h}^{LF/HF}$ mit -0,04 der kleinste Einfluss der EKG-AZM besteht und dabei die einzelnen Zusammenhänge von 5k und 24h mit dem Geschlecht zusätzlich signifikant sind.

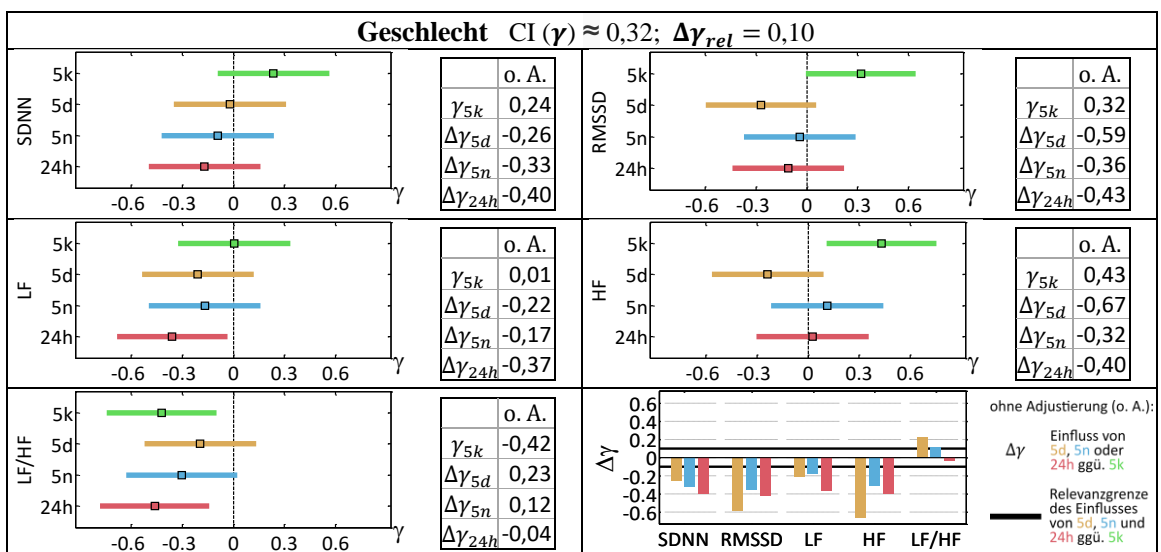


Abbildung 14: Forest-Plots und Delta-Plot für Geschlecht

Beim *Alter* finden sich die stärksten relevanten Einflüsse der EKG-AZM gegenüber 5k bei $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$ und $\Delta\gamma_{AZM}^{HF}$ mit mehr als 0,03 pro Jahr, wie Abbildung 15 zeigt. Dies bedeutet, dass bei einem Altersunterschied von etwa 33 Jahren der Unterschied des HRV-Werts von 24h und 5k um eine Standardabweichung des HRV-Parameters ansteigt. Bis auf $\Delta\gamma_{24h}^{LF}$ und $\Delta\gamma_{5d}^{LF/HF}$ existiert jeweils ein relevanter Einfluss gegenüber 5k. Der Betrag von $\Delta\gamma_{5n}^{HRVP}$ ist (außer bei LF) immer größer als der von $\Delta\gamma_{5d}^{HRVP}$. Das Vorzeichen von $\Delta\gamma$ ist (bis auf $\Delta\gamma_{24h}^{LF}$ und $\Delta\gamma_{AZM}^{LF/HF}$) stets positiv. Zwischen SDNN, RMSSD, HF und Alter besteht bei 5k ein signifikanter Zusammenhang, wobei dies bei 24h nicht gilt. Der gegensätzliche Fall besteht bei LF/HF.

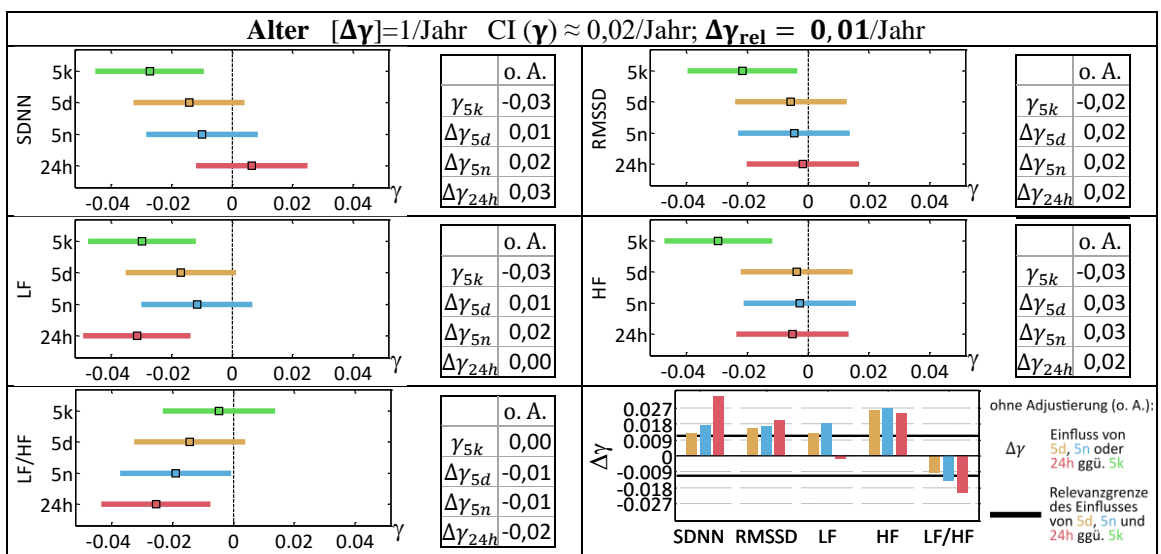


Abbildung 15: Forest-Plots und Delta-Plot für Alter

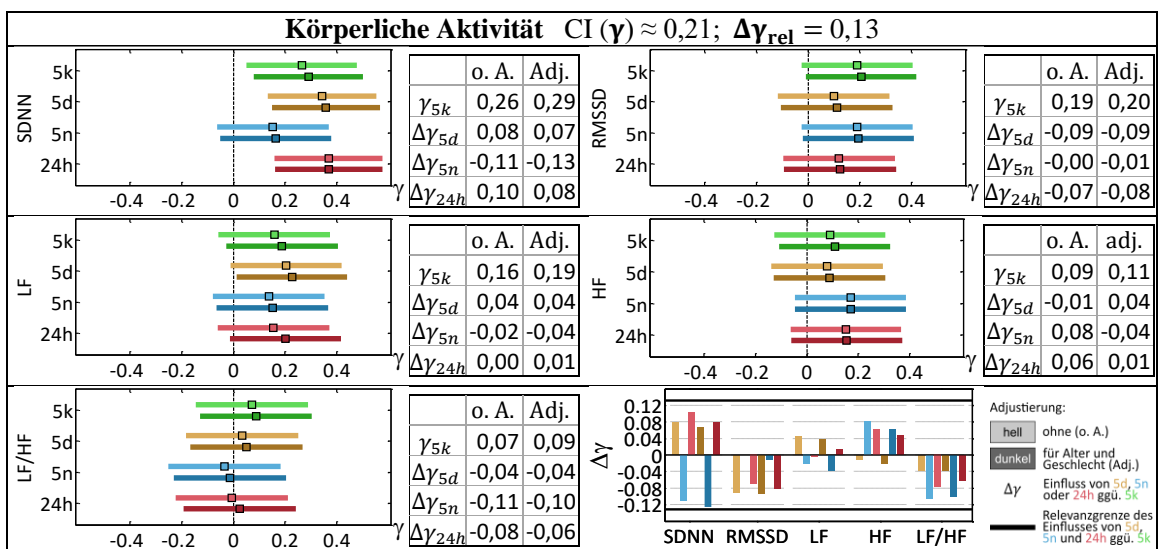


Abbildung 16: Forest-Plots und Delta-Plot für körperliche Aktivität

Abbildung 16 gibt die Beziehung zwischen *körperlicher Aktivität* und den HRV-Parametern wider, wobei kein relevanter Einfluss der EKG-AZM existiert. Die HRV steigt mit zunehmender körperlicher Aktivität unabhängig von der EKG-AZM mit Ausnahmen bei LF/HF. Bei RMSSD und LF/HF ist $\Delta\gamma$ stets negativ, bei den übrigen HRV-Parametern wechseln die Vorzeichen. LF weist den geringsten Einfluss der EKG-AZM auf. Bei SDNN sind die Zusammenhänge von CVRF und HRV-Parametern unabhängig von der EKG-AZM (außer bei 5n) signifikant.

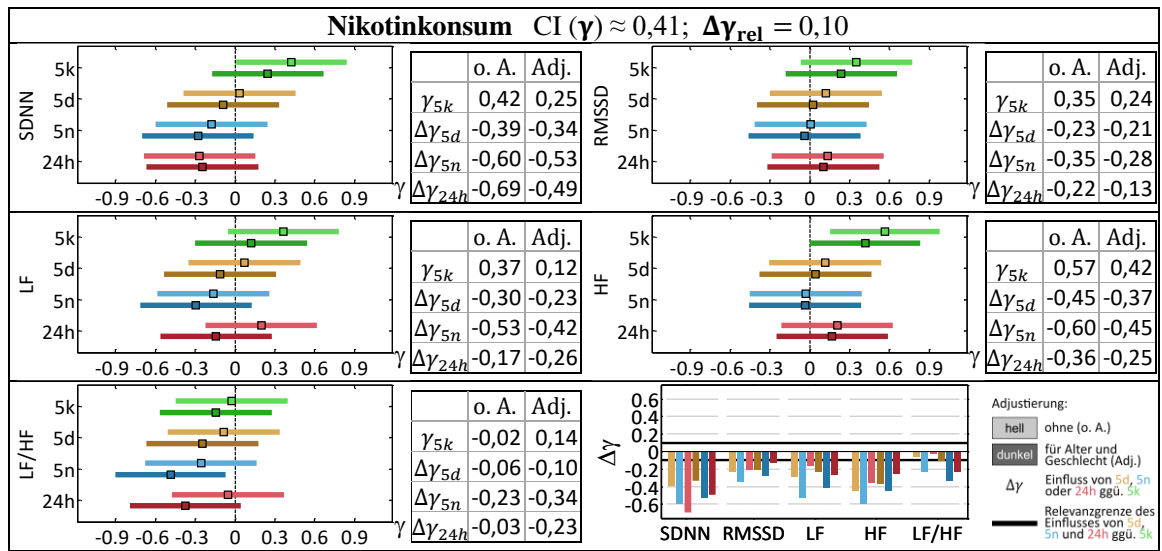


Abbildung 17: Forest-Plots und Delta-Plot für Nikotinkonsum

In Abbildung 17 lassen sich deutlich relevante Einflüsse der EKG-AZM beim *Nikotinkonsum* erkennen. Bei $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$ beträgt dieser Einfluss fast das Siebenfache von $\Delta\gamma_{rel}$ mit dem höchsten Wert überhaupt von knapp -0,7. Bei $\Delta\gamma_{5n}^{HF}$ ist es das Sechsfache von $\Delta\gamma_{rel}$. Neben $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$ zeigen sich besonders bei $\Delta\gamma_{5n \& 5n_a}^{HRV}$ die größten Einflüsse gegenüber 5k. Bis auf zwei Ausnahmen bei LF/HF sind alle Einflüsse der EKG-AZM gegenüber 5k relevant. Das stets negative Vorzeichen von $\Delta\gamma$ bedeutet, dass der Anstieg der Regressionsgeraden bei 5k von Rauchern, unabhängig vom HRV-Parameter, höher liegt als bei den anderen EKG-AZM. Nach der Alters- und Geschlechtsadjustierung besitzt $\Delta\gamma$ außer bei LF/HF einen geringeren Wert, dagegen wird $\Delta\gamma$ bei LF/HF erst relevant. Der Effekt der Altersadjustierung ist bei LF und LF/HF bei 5k und 24h besonders groß.

Wie in Abbildung 18 erkennbar, lassen sich für den *BMI* nur bei LF und teilweise bei SDNN (außer $\Delta\gamma_{5d \& 5d_a}^{SDNN}$) relevante Einflüsse der EKG-AZM detektieren. $\Delta\gamma$ ist stets negativ. Im Rahmen der Alters- und Geschlechtsadjustierung wird der Betrag von $\Delta\gamma$ bei den HRV-Zeitparametern geringfügig kleiner. Der größte relevante Einfluss $\Delta\gamma_{24h}^{LF}$ beträgt -0,04

(kg/m²)⁻¹. Da alle CI die Nulllinie einschließen, ist für alle EKG-AZM kein Zusammenhang zwischen BMI und HRV-Parametern signifikant.

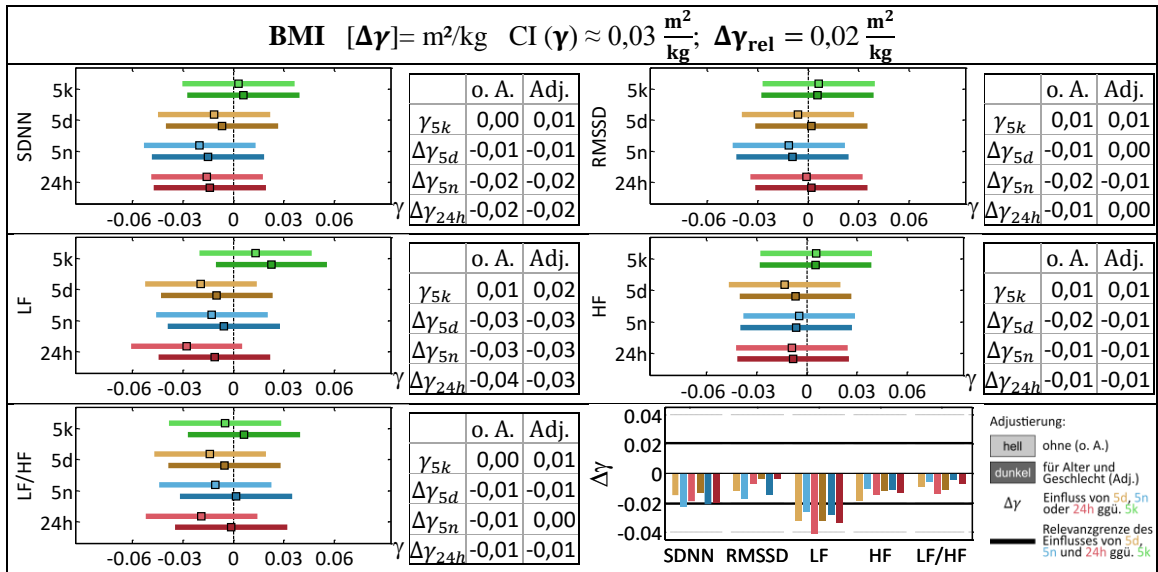


Abbildung 18: Forest-Plots und Delta-Plot für BMI

Beim *WHR* in Abbildung 19 scheinen die Einflüsse der EKG-AZM (im Vergleich zum BMI) unsystematisch verteilt, sowohl bezüglich der Relevanz als auch hinsichtlich des Vorzeichens. Das maximale $\Delta\gamma_{5d}^{HF}$ mit 3,41 ist nach der Adjustierung fast null. Nach der Adjustierung verschwinden bei $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$, $\Delta\gamma_{AZM}^{RMSSD}$, $\Delta\gamma_{AZM}^{HF}$ und $\Delta\gamma_{5d}^{LF/HF}$ zuvor relevante Einflüsse. Im Gegensatz dazu wird $\Delta\gamma$ bei LF nach der Adjustierung erst relevant. Die Adjustierung hat besonders auf 5k einen großen Effekt. Die einzigen signifikanten Zusammenhänge existieren bei γ_{5k}^{HF} und $\gamma_{5k}^{LF/HF}$, diese verschwinden nach der Adjustierung komplett.

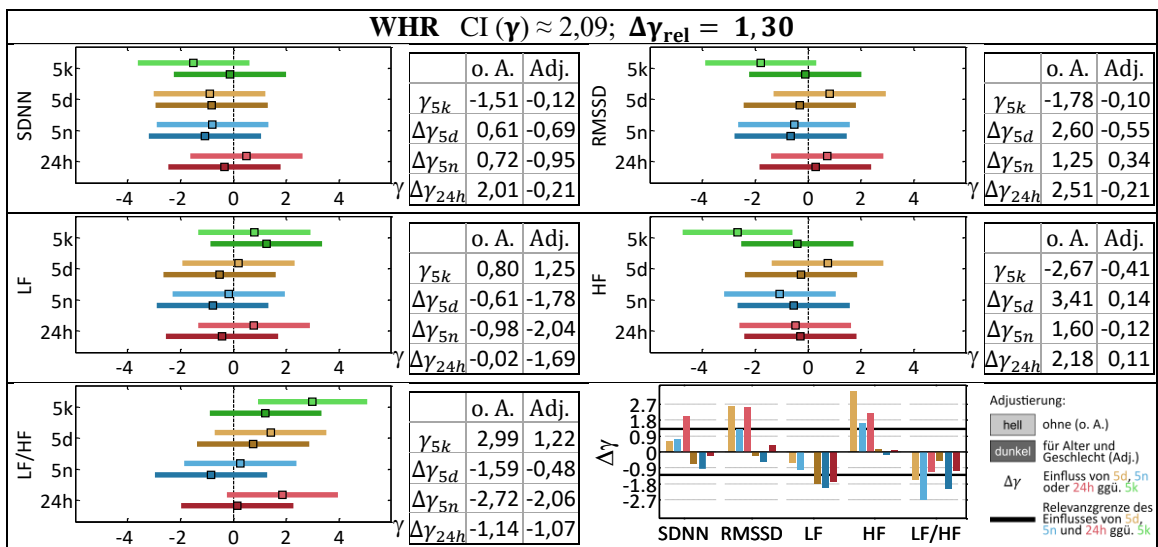


Abbildung 19: Forest-Plots und Delta-Plot für WHR

Wie in Abbildung 20 dargestellt, zeigen sich gegenüber den EKG-AZM beim *Cholesterin-Quotienten* (Gesamt-/HDL-Cholesterin) und den HRV-Parametern nur vereinzelt relevante Einflüsse bei $\Delta\gamma_{5d}^{RMSSD}$, $\Delta\gamma_{5n_a}^{LF}$, $\Delta\gamma_{5d\&24h}^{HF}$ sowie $\Delta\gamma_{5n\&5n_a}^{LF/HF}$. Nur bei der SDNN existiert kein relevanter Einfluss, zudem werden die zunächst positiven Vorzeichen von $\Delta\gamma_{AZM}^{SDNN}$ nach der Adjustierung negativ. Bei den restlichen HRV-Werten ist das Vorzeichen von $\Delta\gamma$ (bis auf je eine Ausnahme bei RMSSD und LF/HF) stets innerhalb eines HRV-Parameters gleich. Bei HF und LF/HF besteht nur ohne Adjustierung ein signifikanter Zusammenhang von Cholesterin/HDL mit 5k.

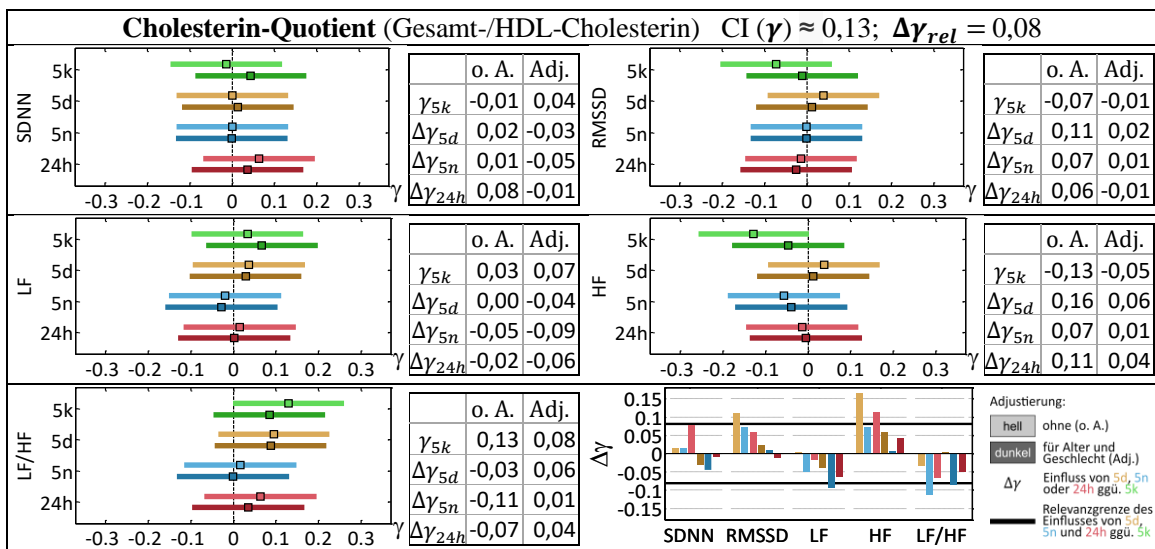


Abbildung 20: Forest-Plots und Delta-Plot für den Cholesterin-Quotienten

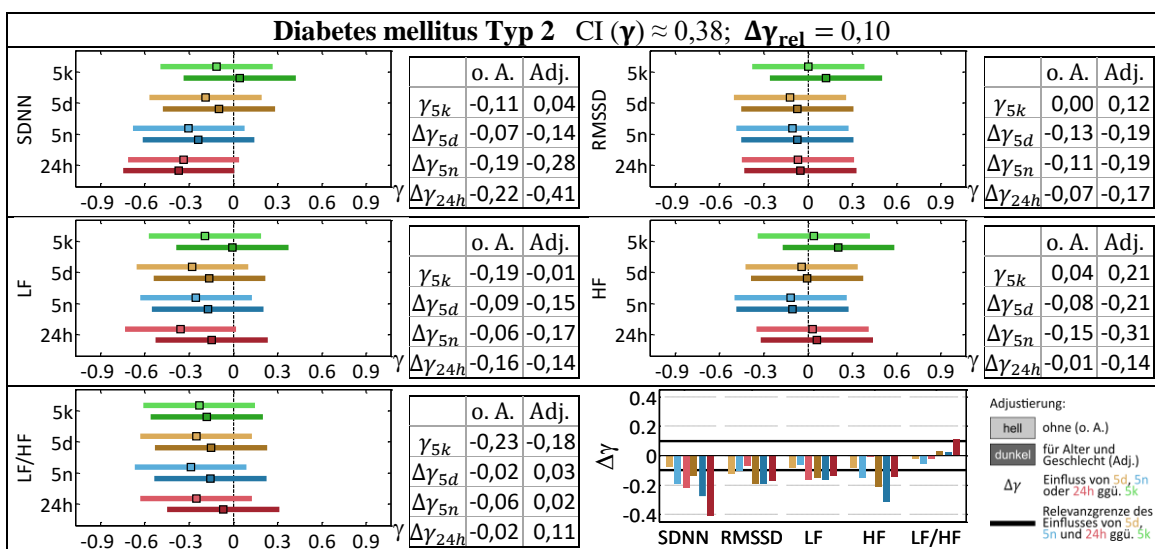


Abbildung 21: Forest-Plots und Delta-Plot für Diabetes mellitus Typ 2

Wie in Abbildung 21 gezeigt, bestehen beim *Diabetes mellitus Typ 2* überwiegend relevante Einflüsse der EKG-AZM. Die größten $\Delta\gamma$ finden sich bei $\Delta\gamma_{24h}^{SDNN}$ mit -0,41. Außer bei den

adjustierten Daten von $\Delta\gamma_{AZM_a}^{LF/HF}$ besitzt $\Delta\gamma$ ein negatives Vorzeichen. Signifikante Zusammenhänge zwischen DM2 und HRV-Parametern existieren bei allen EKG-AZM nicht. γ geht bei RMSSD und HF gegen null und besitzt sonst negative Werte.

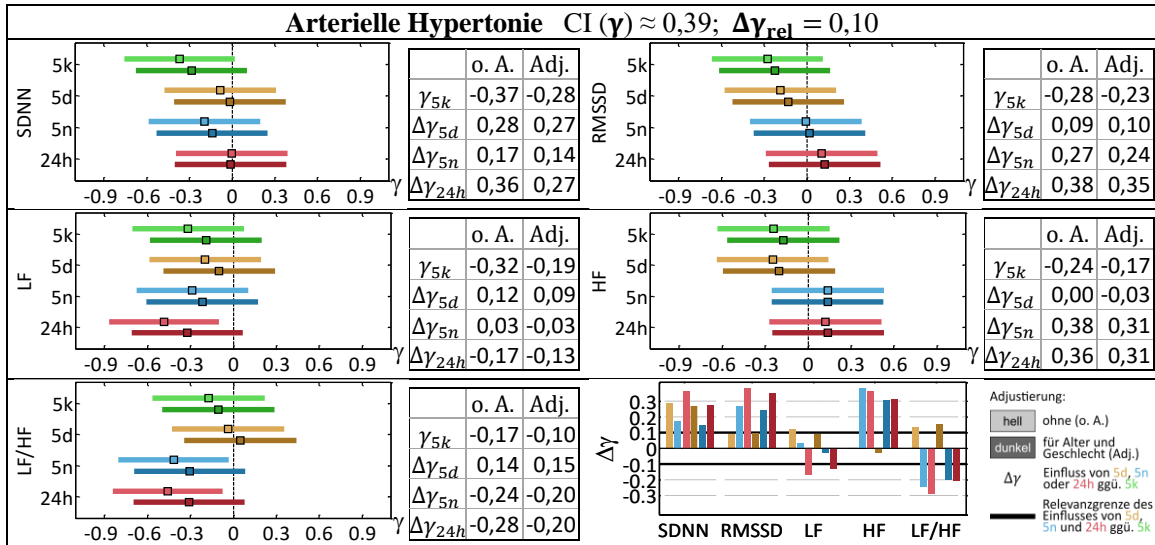


Abbildung 22: Forest-Plots und Delta-Plot für arterielle Hypertonie

Für die *arterielle Hypertonie* ergibt sich entsprechend Abbildung 22 bei $\Delta\gamma$ ein überwiegend positives Vorzeichen, außer bei $\Delta\gamma_{AZM}^{LF \& LF/HF}$. Bei SDNN, RMSSD und HF existieren die größten relevanten Einflüsse der EKG-AZM mit bis zu 0,38. $\Delta\gamma_{5d}^{HF \& 5d_a}$ und $\Delta\gamma_{5d}^{LF/HF}$ sind gegensätzlich im Vorzeichen zu den übrigen $\Delta\gamma$ der EKG-AZM. Alle $\Delta\gamma_{24h}^{HRV-P}$ weisen einen relevanten Einfluss der EKG-AZM auf. Bei 24h finden sich nur vor der Adjustierung bei LF ein und bei LF/HF zwei signifikante Zusammenhänge mit der aHT.

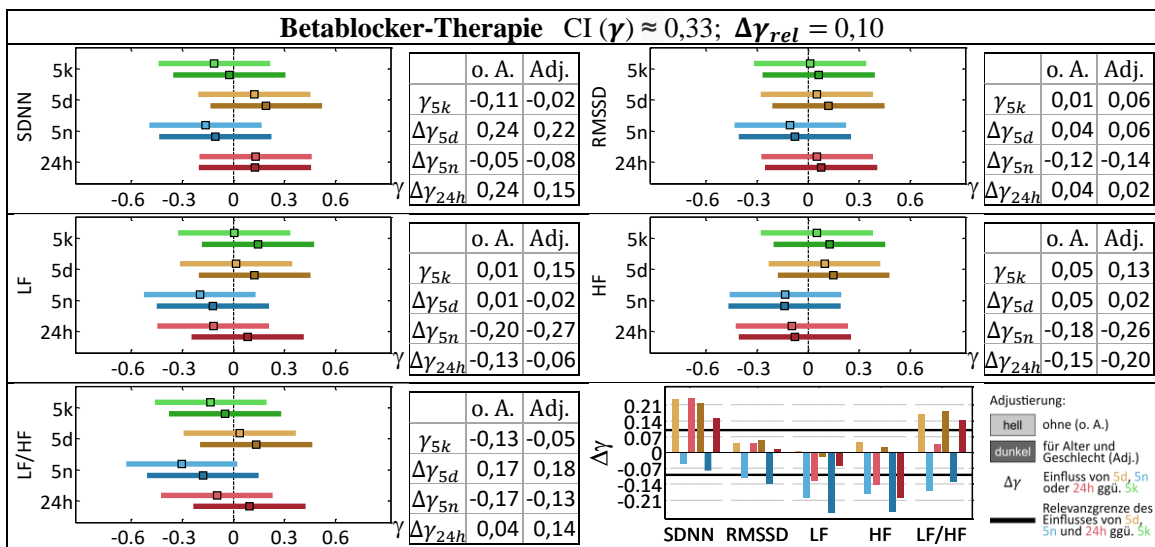


Abbildung 23: Forest-Plots und Delta-Plot für Betablocker-Therapie

Bei der *Betablocker-Therapie* in Abbildung 23 finden sich die größten $\Delta\gamma$ mit mehr als 0,2, zum Beispiel bei $\Delta\gamma_{5d,24h \& 5d_a}^{SDNN}$ und $\Delta\gamma_{5n_a}^{LF \& HF}$. Alle $\gamma_{5n \& 5n_a}^{HRVP}$ sinken unter Betablocker-Therapie. Bei $\Delta\gamma$ lässt sich generell keine Systematik erkennen. Die unterschiedlichen EKG-AZM haben insbesondere auf die RMSSD wenig Einfluss. Es zeigen sich nirgendwo signifikante Zusammenhänge zwischen der Betablocker-Therapie und HRV-Parametern.

4.4 Fazit Ergebnisse

In dieser Arbeit wird der Einfluss der EKG-AZM auf den Zusammenhang von CVRF und HRV untersucht und hierfür die Differenz normierter β -Koeffizienten ($\Delta\gamma$) ausgewertet. Der festgelegte Grenzwert für relevante Differenzen $\Delta\gamma_{rel}$ beträgt bei dichotomen CVRF 0,1 und ist bei stetigen CVRF von dessen Standardabweichung abhängig. Um eine Rangfolge der größten relevanten Einflüsse zu erstellen, wurde das Verhältnis von $\Delta\gamma$ zu $\Delta\gamma_{rel}$ gebildet. Dieses Maß für die Einflussrelevanz ist in Tabelle 7 a) und b) und aufgeführt.

Tabelle 7: Maximale Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$ in absteigender Reihenfolge von
a) stetigen CVRF (links) und b) dichotomen CVRF (rechts) gegenüber 5k

CVRF	HRV-P	EKG-AZM	$\Delta\gamma$	$\Delta\gamma_{rel}$	$\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$	CVRF	HRV-P	EKG-AZM	$\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$
Alter	SDNN	24h - 5k	0,034	0,011	2,99	Rauchen	SDNN	24h - 5k	-6,92
WHR	HF	5d - 5k	3,407	1,296	2,63	Geschlecht	HF	5d - 5k	-6,67
Alter	HF	5n - 5k	0,027	0,011	2,37	Rauchen	SDNN	5n - 5k	-6,01
Alter	HF	5d - 5k	0,026	0,011	2,29	Rauchen	HF	5n - 5k	-5,97
Alter	HF	24h - 5k	0,024	0,011	2,17	Geschlecht	RMSSD	5d - 5k	-5,89
WHR	LF/HF	5n - 5k	-2,720	1,296	-2,10	Rauchen	LF	5n - 5k	-5,30
CholQuo	HF	5d - 5k	0,165	0,080	2,05	Rauchen	SDNN	5n _a - 5k _a	-5,25
BMI	LF	24h - 5k	-0,041	0,020	-2,01	Rauchen	SDNN	24h _a - 5k _a	-4,92
WHR	RMSSD	5d - 5k	2,599	1,296	2,01	Rauchen	HF	5n _a - 5k _a	-4,52
WHR	RMSSD	24h - 5k	2,514	1,296	1,94	Rauchen	HF	5d - 5k	-4,47

Ausschließlich bei der Assoziation von Geschlecht und HF besteht gegenüber den EKG-AZM 5k und 5d ein signifikanter Einfluss, da $\Delta\gamma$ hier mehr als das Doppelte des normierten CIs von γ_{5k} und γ_{5d} beträgt. Aufgrund des größeren CIs von γ_{5k}^{SDNN} und γ_{24h}^{SDNN} ist der verhältnismäßig stärkste Einfluss bei der SDNN von Rauchern zwischen 24k und 5k nicht signifikant.

Ein $\Delta\gamma$ von -0,69 bedeutet, dass sich γ beim Nikotinkonsum um 0,69 erhöht, wenn 5k anstelle von 24h als EKG-AZM verwendet wird. Für den Regressionskoeffizienten β bedeutet dies eine Änderung um 69 % der Standardabweichung von 5k bzw. 24h.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu prüfen, ob verschiedene EKG-Aufzeichnungsbedingungen wie Aufnahmedauer und ein einheitlicher Untersuchungsstandard einen Einfluss auf die Assoziation von HRV und CVRF haben. Laut des CARLA-Studienprotokolls fehlen Studien der allgemeinen älteren Bevölkerung, die den positiven Vorhersagewert von HRV-Analysen aus KZ-EKG im Vergleich zu LZ-EKG untersuchen. Deshalb soll geprüft werden, ob KZ-EKG dieselben validen Ergebnisse bezüglich reduzierter HRV wie LZ-EKG liefern. [12] Daraus leitet sich die Hypothese dieser Arbeit ab, die besagt, dass ein Einfluss der EKG-Aufzeichnungsmethoden (AZM) hinsichtlich der CVRF-HRV-Assoziation existiert. Dies bedeutet mittels LZ-EKG erhobene HRV-Parameter sind gegenüber CVRF unterschiedlich assoziiert wie die aus standardisierten KZ-EKG-Messungen. Demnach zeigen die HRV-Parameter aus beiden Messungen andere Zusammenhänge. Dies soll durch den Vergleich von Zusammenhangsmaßen untersucht werden.

Um die Arbeitshypothese zu prüfen, wurde der normierte Regressionskoeffizient γ für alle zehn CVRF mit jedem der fünf HRV-Parameter berechnet. Es ergaben sich insgesamt 300 Kombinationspaare hinsichtlich der CVRF-HRV-Parameter-Assoziation aufgrund der vier verschiedenen EKG-AZM mit insgesamt sechs Kombinationsmöglichkeiten (5k-5d, 5k-5n, 5k-24h, 5d-5n, 5d-24h und 5n-24h). Bei all diesen Kombinationen wurde mittels Regressionskoeffizienten der Einfluss der EKG-AZM innerhalb eines CVRFs analysiert. Davon waren 141 Einflüsse relevant, das heißt $\Delta\gamma$ lag über den festgelegten Grenzwert, was einem relativen Anteil von 47 % entspricht. Werden nur die 240 möglichen Kombinationen ohne Alter und Geschlecht betrachtet, ergeben sich 100 relevante Einflüsse, was einer Quote von 42 Prozent gleicht. Bei den für Alter und Geschlecht adjustierten Daten ergeben sich für die acht verbleibenden CVRF 240 mögliche Kombinationen. Mit 74 relevanten Einflüssen beträgt deren Anteil knapp 31 %. Die Adjustierung verringert somit etwas den Anteil der relevanten Einflüsse im Mittel um elf Prozent sowie höchstwahrscheinlich den Einfluss von Alter und Geschlecht als Confounder.

In Bezug auf alle 540 untersuchten EKG-AZM-Kombinationen ist nur ein relevanter Einfluss signifikant, nämlich von 5k gegenüber 5d bei Geschlecht und HF. Auch die stärkste, aber nicht signifikante, Einflussrelevanz bei SDNN und Nikotinkonsum besteht gegenüber 5k und 5d. Es wurden keine signifikanten Einflüsse gegenüber 5k und 24h gefunden. Die vorliegenden Ergebnisse widerlegen somit wegen fehlender signifikanter Einflüsse der EKG-AZM die Arbeitshypothese, dass sich die EKG-AZM unterscheiden. Allerdings ist zwischen 5k und 24h trotz fehlender Signifikanz bei einigen CVRF ein Trend erkennbar,

dass ein Einfluss der EKG-AZM existieren könnte. Durch höhere Probandenzahlen und ein dadurch kleineres CI für γ sollte die Arbeitshypothese erneut geprüft werden.

Im Vorfeld wurde für den Einfluss der EKG-AZM eine Relevanzgrenze von weniger als zehn Prozent Veränderung von γ festgelegt. Die CI von γ fallen jedoch deutlich größer aus, weshalb die für die vorliegende Fallzahl $n = 148$ relevanten Einflüsse von einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ weit entfernt sind. Wenn ein Einfluss gegenüber zwei EKG-AZM nicht relevant ist, dann besteht demzufolge eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse der EKG-AZM ähnlich sind. Ein Einfluss der EKG-AZM unter der Relevanzschwelle ist somit zu vernachlässigen. Relevante Einflüsse sollten noch nach ihrer Ausprägung beurteilt werden, da sie mit kleineren CI für γ potenziell signifikant sein können. Demzufolge handelt es sich bei einem relevanten Einfluss im Vergleich zum CI um einen eher kleinen Unterschied. In dieser Arbeit betragen 95 % aller Einflüsse der EKG-AZM weniger als ein Drittel der Standardabweichung des jeweiligen CVRFs. Wenn beispielsweise die Relevanzschwelle unter Beachtung der großen CI für γ von zehn Prozent auf 33 % erhöht würde, dann verblieben (anstatt der 215) noch 27 relevante Einflüsse. Dies entspräche einem Anteil von fünf Prozent aller möglichen 540 EKG-AZM-Kombinationen (inklusive Adjustierung). Bei dem einzigen gefundenen signifikanten Einfluss könnte es sich aufgrund der multiplen Tests auch um einen Zufallsbefund handeln.

Im ersten Abschnitt der Diskussion werden die nach CVRF gruppierten Ergebnisse dieser Arbeit unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstandes betrachtet, Zusammenhänge erläutert und Einflüsse der EKG-AZM mit dem Schwerpunkt auf 5k und 24h eingeordnet. Es folgt in der Methodendiskussion eine kritische Auseinandersetzung bezüglich Stärken und Limitationen der eigenen Studie, auch im Vergleich zur Literatur.

Generell hängen die erhobenen HRV-Parameter stark vom Probandenkollektiv, dem Studiendesign, der EKG-Aufzeichnungsmethodik sowie der HRV-Berechnungsgrundlage ab. Der Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund dieser Heterogenität nur sehr eingeschränkt bzw. unter Berücksichtigung (annähernd) gleicher Bedingungen möglich. Die in dieser Promotion gewonnenen HRV-Ergebnisse lassen sich demnach nicht verallgemeinern.

5.1 Ergebnisdiskussion

In den letzten Jahrzehnten stieg die Anzahl der Publikationen zur HRV durch den technischen Fortschritt um ein Vielfaches an [42, S. 12]. Hierbei muss stets berücksichtigt werden, dass es „*die HRV*“ im engeren Sinne nicht gibt. Jeder einzelne HRV-Parameter stellt einen eigenständigen komplexen diagnostischen Parameter dar, um den (vorherrschenden)

Einfluss von Sympathikus bzw. Parasympathikus mathematisch zu beschreiben. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass die physiologische Zuordnung der HRV-Parameter unzureichend erforscht bzw. schwierig zu erforschen ist und dass die Ergebnisse und Meinungen in der Literatur diesbezüglich differieren.

Studien, die sich auf nichtlineare HRV-Analysen oder neuere technische Entwicklungen wie etwa die Herzraten-Turbulenz [21, S. 135] beziehen, wurden aufgrund der unübersichtlichen Datenlage und ihrer teils schwer verständlichen komplexen mathematischen Berechnung nicht in die Diskussion mit einbezogen. Ebenso wurden Studien von Kindern oder Tieren zur HRV ausgeschlossen.

5.1.1 Geschlecht und Alter

Bezüglich Alter und Geschlecht existiert eine sehr heterogene Studienlage. Eine allgemeingültige Aussage lässt sich insofern treffen, dass mit zunehmendem Lebensalter der Einfluss des Geschlechts abnimmt und ab ca. der fünften Lebensdekade gänzlich verschwindet. [21, S. 212] [42, S. 148] [82] Bis zum jungen Erwachsenenalter nimmt die HRV zunächst zu und fällt ab ca. dem sechsten Lebensjahrzehnt nichtlinear ab [72]. Ätiopathogenetisch könnte eine mit fortschreitendem Alter einsetzende Verringerung kardialer Schrittmacherzellen hierfür verantwortlich sein [189].

Laut der Metaanalyse von Fenzl et al. [82], die sich mit acht Studien von KZ-EKG und zwölf Studien von LZ-Aufzeichnungen um die Jahrtausendwende unter einem vergleichbaren Studiendesign wie bei der CARLA-Studie beschäftigte, wurden bezüglich des Geschlechts anhand von LZ-EKG keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt. Aufgrund einer unzureichenden Datenlage ließen sich bei der KZ-Erfassung keine grundsätzlichen Aussagen der HRV zum Geschlecht treffen.

In der Sk2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin [72] belegen mehr Studien einen erhöhten Vagotonus bei Frauen als bei Männern, wobei dieser in [83] [96] ab dem 50. Lebensjahr kaum noch nachweisbar ist. Fast alle Studien nutzen zur HRV-Bestimmung KZ-EKG von eher jüngeren und gesunden Personen [77] [89] [95] [190]. Nur Jenson-Urstad et al. [92] werteten LZ-EKG von Gesunden aus und fanden auch einen dominierenden Parasympathikotonus bei Frauen. Im Gegensatz dazu detektierten andere Arbeiten in LZ-EKG einen überwiegend sympathischen Einfluss bei Frauen [79] [81] [84].

In der vorliegenden Arbeit finden sich beim *Geschlecht* gehäuft relevante Einflüsse der EKG-AZM. Frauen weisen bei 5k höhere HRV-Parameter auf, außer bei LF/HF. Bei 5d, 5n und 24h erzielen Männer dagegen überwiegend höhere HRV-Werte. Die bei fast allen

EKG-AZM bis auf LF/HF stark relevanten Unterschiede um 0,4 zwischen 5k und 24h deuten auf einen Einfluss gegenüber dieser EKG-AZM hin. Ein weiterer Hinweis darauf ist, dass bei RMSSD und HF nur 5k einen signifikanten Zusammenhang beschreibt, während dieser bei 24h nicht besteht. Der gegensätzliche Fall zeigt sich bei LF. Hier besteht bei 24h ein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht, jedoch nicht bei 5k. Einzig bei LF/HF erzielten Frauen bei 5k wie auch bei 24h signifikant kleine Werte als Männer. Es fällt auf, dass sich die Forest-Plots von RMSSD und HF ähneln, was auf die gemeinsame Funktion als Indexparameter für parasympathische Aktivität hinweisen könnte.

Beim *Alter* ergab diese Untersuchung stets negative oder sehr geringe Zusammenhänge mit allen HRV-Parametern bei allen EKG-AZM, das heißt mit zunehmenden Alter sinkt die HRV. Obwohl es keine signifikanten Einflüsse der EKG-AZM beim Alter gibt, deutet sich mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ein Einfluss gegenüber 5k und 24h an, denn außer bei LF sind die Einflüsse deutlich relevant. Allerdings hat LF bei 5k und bei 24h einen identischen signifikant indirekten Zusammenhang mit dem Alter. Für die übrigen EKG-AZM ist der Einfluss gegenüber 5k und 24h allerdings stets deutlich relevant. Bei den HRV-Zeitparametern und HF zeigt 5k einen signifikant indirekten Zusammenhang, während 5k, 5n und 24h einen sehr kleinen Regressionskoeffizienten besitzen.

Sowohl für Geschlecht und Alter überwiegen die relevanten Einflüsse gegenüber 5k und 24h. Damit lässt sich ein Trend hin zum Einfluss der EKG-AZM annehmen, wobei der Einfluss jedoch nicht signifikant ist. Oft ist ein Zusammenhang zwischen CVRF und HRV jeweils nur bei 5k oder 24h signifikant, während der andere fast zu vernachlässigen ist. Ausnahmen sind LF/HF beim Geschlecht und LF beim Alter. Hier existiert kein Einfluss der EKG-AZM gegenüber 5k und 24h bei gleichzeitig signifikanten Zusammenhängen.

5.1.2 Körperliche Aktivität

Regelmäßiger Ausdauersport induziert durch einen erhöhten Vagotonus eine reduzierte Herzfrequenz, mitunter sogar eine Bradykardie [72]. Die Metaanalyse von Sandercock et al. [191] zeigte anhand von 13 Studien, dass die HF als Marker für den Parasympathikus unter körperlicher Aktivität steigt, wobei jedoch keine Trennung der HRV-Analyse entsprechend KZ- versus LZ-EKG erfolgte. Aus den Daten geht hervor, dass über die Hälfte der HRV-Parameter aus KZ-EKG extrahiert wurde (im Mittel $n = 216$). Eine verbesserte Barorezeptoren-Empfindlichkeit bewirkt die mehrfach nachgewiesene HRV-Erhöhung bei körperlicher Aktivität [192], sowohl bei KZ-EKG [32] [193] [194] als auch bei LZ-EKG [81] [195] [196] [197] [198]. Ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining von mäßigem Umfang und Intensität über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten scheint erforderlich zu sein,

um positive Effekte auf die HRV zu gewährleisten, die mit einem prognostischen Nutzen für die Gesamtmortalität verbunden sein könnten [32]. Übermäßige körperliche Belastung wie im Leistungssport kann jedoch über ein überwiegend sympathischen Tonus eine Verringerung der HRV bedingen [31] [32]. Womöglich könnte dieser Effekt dazu beitragen, dass die Studienlage zur körperlichen Aktivität insgesamt kontrovers ist, da einige Autoren keine Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und HRV nachweisen konnten (KZ-EKG [199] [200] [201], LZ-EKG [202]). Letztlich muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass keine einheitliche Definition hinsichtlich körperlicher Aktivität existiert und eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien somit erschwert ist. [72]

Bei der durchschnittlich sportlich aktiven Subpopulation der CARLA-Studie zeigen sich bei der *körperlichen Aktivität*, erhoben über den Sportindex, bis auf 5n und 24h bei LF/HF nur direkte Zusammenhänge zur HRV, was auch die meisten Autoren bestätigen. Die Adjustierung für Alter und Geschlecht hat praktisch keinen Effekt auf den Zusammenhang der körperlichen Aktivität mit HRV-Parametern. Nur bei der körperlichen Aktivität ließen sich überhaupt keine relevanten Einflüsse der EKG-AZM feststellen. Dies lässt den Schluss zu, dass der Zusammenhang der körperlichen Aktivität mit der HRV einerseits von den EKG-AZM und andererseits vom Alter sowie vom Geschlecht unabhängig ist.

5.1.3 Nikotinkonsum

Nikotin gilt als starkes Sympathikus-Stimulans. Die sowohl aktive als auch passive Inhalation von Nikotin führt meistens zur HRV-Reduktion, jedoch nicht immer konsistent für alle Indices (KZ-EKG [104] [115] [203], LZ-EKG [81] [204]) [72] [107]. Zwei Studien fanden bei je ca. 70 Rauchern anhand eines 24h-EKGs eine reduzierte SDNN, RMSSD und HF sowie eine erhöhte LF und LF/HF im Vergleich zu Nichtrauchern [205] [206]. Die Anzahl der am Tag gerauchten Zigaretten korreliert dosisabhängig mit der HRV [81] [206]. Es wurde jedoch auch über eine fehlende Assoziation zwischen Rauchen und HRV berichtet [91] [131]. Eine Raucherentwöhnung lässt die HRV aus 24h-EKG wieder ansteigen [207]: Beispielsweise betrug die SDNN 114 +/- 28 ms während des Rauchens von mindestens einer Schachtel pro Tag und 135 +/- 26 ms bei erfolgreicher Nikotinkarenz [208].

Es deutet sich auch in dieser Arbeit an, dass die SDNN im 24h-EKG durch Rauchen abnimmt. Im Gegensatz dazu steigt die SDNN von *Nikotinkonsumenten* bei 5k. Generell sind die Ergebnisse bezüglich Rauchen und HRV heterogen. Der Zusammenhang mit den HRV-Parametern ist bei 5n von SDNN (hier auch 24h), LF und HF negativ und generell bei LF/HF. Beim Nikotinkonsum nimmt bei allen EKG-AZM aller HRV-Parameter der HRV-Wert nach der Adjustierung für Alter und Geschlecht teilweise stark ab, das heißt der γ -

Wert von $5k$ ist immer größer als der von $5k_a$. Demzufolge scheint es sich beim Alter und Geschlecht um einflussreiche Confounder zu handeln. Dies könnte damit zusammen hängen, dass Nichtraucher in der untersuchten Population mit durchschnittlich 68 Jahren bei Männern (21 % Raucher) bzw. 65 Jahren bei Frauen (14 % Raucherinnen) älter sind als Raucher (Männer und Frauen durchschnittlich 59 Jahre) und Jüngere im Allgemeinen eine höhere HRV aufweisen als Ältere. Zudem überwiegen in der Population mit regelmäßigem Nikotinkonsum die Männer. Es ist somit am wahrscheinlichsten, dass es sich bei einer Person mit Nikotinkonsum um einen jüngeren Mann handelt. Die geringe Anzahl von Rauchern mit ungleicher Verteilung in dieser Gruppe schmälert die Aussagekraft der Ergebnisse dieses CVRFs.

Zusammenfassend sind die Effekte der Alters- und Geschlechts-Adjustierung von allen zehn untersuchten CVRF beim Nikotinkonsum am stärksten ausgeprägt. Allerdings besitzen die normierten Regressionskoeffizienten γ ein großes CI. Insgesamt sind die Einflüsse gegenüber $5k$ und $24h$ relevant, allerdings sind die Einflüsse der EKG-AZM nur bei SDNN deutlich ausgeprägt. Dabei besteht die untersuchte Population zu weniger als einem Fünftel aus aktiven regelmäßigen Nikotinkonsumenten.

5.1.4 BMI, WHR und Cholesterin-Quotient

Zentrale (Prä-)Adipositas bedingt eine verminderte Parasympathikus- sowie eine erhöhte Sympathikusaktivität und zeigt unabhängig von weiteren CVRF ein signifikantes Risiko für eine veränderte kardiale autonome Funktion. Das viscerale Bauchfett produziert unter anderem proinflammatorisch wirkende Botenstoffe, die langfristig die Entstehung des metabolischen Syndroms vorantreiben. [42, S. 179] Einigkeit besteht bei den Autoren darüber, dass ein erhöhtes Körpergewicht mit reduzierten HRV-Werten einhergeht (KZ-EKG [96] [209], LZ-EKG [21, S. 224] [210]). [72] Wenn der überflüssige intraabdominelle Fettanteil wieder abnimmt, dann erholt sich auch der dadurch unterdrückte Vagotonus bzw. erhöhte Sympathikus. Dies wird von verschiedenen Studien einheitlich berichtet, die die Auswirkungen einer Gewichtsabnahme auf die HRV und die Assoziation mit traditionellen CVRF untersuchten [91] [111] [112] [209]. Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen dem BMI und der HRV festgestellt [131] [211]. Yi et al. [209] fanden hingegen anhand von 1.409 gesunden Koreanern (58 % Männer) heraus, dass die WHR stärker mit jedem HRV-Index im Vergleich zum BMI und Prozentsatz der Körperfettmasse korreliert ist.

Die Ergebnisse aus der Literatur, dass ein erhöhter BMI bzw. eine erhöhte WHR mit reduzierten HRV-Werten einhergehen, decken sich mit denen der hier untersuchten Subpopulation, wenn auch nur schwach. Bei einem Anteil von 45 % Übergewichtigen sowie zusätz-

lich über einem Drittel Adipösen besteht beim *BMI* ein überwiegend negativer Zusammenhang zu den HRV-Parametern. Die HRV-Werte von 5k liegen leicht über denen der anderen EKG-AZM. Nach der Adjustierung nehmen die Werte von γ häufig zu, vor allem bei LF und LF/HF. Nur bei LF sind alle Einflüsse der EKG-AZM im Vergleich zu 5k relevant. Bei SDNN ist dies nur vereinzelt der Fall und bei den übrigen HRV-Parametern überhaupt nicht. Zusammenfassend sind die Einflüsse der EKG-AZM bezüglich der Assoziation BMI-HRV eher gering ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu liefert die bei fast 70 % der Probanden erhöhte *WHR* ein eher uneinheitliches Bild, wobei der im Mittel 100 cm betragende Taillenumfang sogar bei vier Fünfteln der Studienteilnehmer erhöht war. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zu wenig schlanke Personen eingeschlossen sind, um den Einfluss der *WHR* umfassend zu ermitteln. Bei SDNN sowie HF zeigen drei EKG-AZM und bei RMSSD zwei EKG-AZM einen negativen Zusammenhang, wogegen bis auf 5n von LF sonst ein positiver Zusammenhang existiert. Relevante Einflüsse bestehen vor allem gegenüber 24h und 5k sowie noch stärker gegenüber 5d und 5k, was insbesondere für die parasympathischen Marker RMSSD und HF gilt. Bei LF sind nur die Einflüsse der EKG-AZM nach Adjustierung relevant, während bei den zeitbezogenen HRV-Parametern und HF nach der Adjustierung die Einflüsse der EKG-AZM nicht mehr relevant sind. Bei vier HRV-Parametern (außer LF) sinken die Einflüsse der EKG-AZM nach der Adjustierung erheblich, bei den HRV-Zeitparametern und HF werden die Einflüsse fast null. Nach der Adjustierung wird $\Delta\gamma$ insbesondere im HRV-Zeitbereich kleiner. Demzufolge lassen sich bei der *WHR* 5k und 24h unter der Voraussetzung einer Adjustierung miteinander gut vergleichen.

Bei der Serumlipiderrhöhung, die häufig mit Adipositas assoziiert ist, zeigt sich in der Literatur ein inkonsistentes Bild bezüglich HRV. In den 1990ern ergab sich jeweils eine negative Assoziation zwischen sowohl Gesamt- als auch LDL-Cholesterin und 24h-HRV (ebenso nach Adjustierung für Alter und BMI) [113], aber auch zwischen LDL-Cholesterin und RMSSD [103]. Auch unter Gabe von Atorvastatin zeigte sich eine positive Korrelation zwischen LDL und HRV [212]. Beim gefäßprotektiven HDL-Cholesterin konnten Kuch et al. [91] einen positiven Zusammenhang mit LF nachweisen. Auch die knapp 2.200 britische Beamte umfassende Whitehall II-Studie [115] stimmte hinsichtlich mittlerer Altersspanne und KZ-EKG mit zuvor erwähnter Studie überein. Es wurde jeweils eine positive Korrelation von HRV mit HDL-Cholesterin, aber auch mit Triglyceriden, festgestellt [91] [115].

Beim *Cholesterin-Quotienten (Gesamt-/HDL-Cholesterin)*, der bei fast 22 % der Probanden bei über fünf lag und somit als pathologisch gilt, sind die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls

unspezifisch. Es deutet sich allenfalls bei 5k ein Einfluss der EKG-AZM auf die Assoziation Cholesterin-Quotient und HRV an. Nach der Adjustierung für Alter und Geschlecht sind die Einflüsse der EKG-AZM (außer bei $\Delta\gamma_{AZM}^{LF}$ und $\Delta\gamma_{5n}^{LF/HF}$) nicht mehr relevant, weil insbesondere 5k deutlich ansteigt. Die geringen Zusammenhänge beim Cholesterin-Quotienten und HRV-Parametern deuten darauf hin, dass gegenüber den EKG-AZM 5k und 24h kein Einfluss besteht. Dies gilt außer bei LF speziell für die adjustierten Daten.

Generell ergeben sich bezüglich BMI, WHR und Cholesterin-Quotient keine signifikanten und selten relevante Einflüsse der EKG-AZM. Insbesondere nach der Alters- und Geschlechts-Adjustierung existieren kaum relevante Einflüsse der EKG-AZM in der Assoziation CVRF-HRV. Dabei wirkt sich die Adjustierung bei 5k am stärksten aus.

Da sich die Delta-Plots von der WHR und dem Cholesterin-Quotienten ähneln, bei SDNN sogar nahezu kongruent sind, ist davon auszugehen, dass die HRV-Parameter bei diesen zwei CVRF als Komponenten des metabolischen Syndroms von der EKG-AZM gleich beeinflusst werden.

5.1.5 Diabetes mellitus Typ 2

Wie bereits mehrfach beschrieben, ist Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) bzw. eine Glukosetoleranzstörung oft mit klassischen CVRF assoziiert. Viele Autoren sind einer Meinung, dass DM2 (KZ-EKG [77] [119], LZ-EKG [120] [122]) und ein metabolisches Syndrom (KZ-EKG [114] [115] [123] [213], LZ-EKG [141] [197]) zu einer reduzierten HRV aller Variablen führen. [72] Nirgendwo ist die Studienlage so eindeutig wie bei dieser Krankheitsentität.

Bereits in der prospektiven ARIC-Studie von 1995 konnten Liao et al. [119] bei über 150 Diabetikern im Vergleich zu fast 1.800 Nichtdiabetikern zwischen 45 und 64 Jahren nachweisen, dass die vagale HRV aus KZ-EKG reduziert ist. In der „Blutzucker-gesunden“ Vergleichsgruppe war die inverse Assoziation vom Nüchtern-Insulinspiegel als Marker der Insulinresistenz mit der parasympathischen Aktivität auffällig. Bezüglich des Glukosespiegels waren die Ergebnisse ähnlich, aber im Vergleich zu den beiden vorher genannten Untersuchungen nach Adjustierung für diverse CVRF nicht mehr signifikant. [21, S. 280 f.]

Singh et al. [120] fanden fünf Jahre später in einer populationsbasierten Querschnittsuntersuchung der *Framingham Heart Study* bei über 1.900 Personen anhand von LZ-EKG vergleichbare Ergebnisse. Hier war das vagale Aktivierungsniveau bereits bei Probanden mit einer Glukosetoleranzstörung ohne manifesten DM2 reduziert, was die zentrale Bedeutung einer reduzierten parasympathischen Modulationsfähigkeit in der Pathogenese bezüglich DM2 verdeutlicht. [21, S. 281]

Auch in dieser Arbeit zeigen sich bis auf $\Delta\gamma_{5k}^{RMSSD \& HF}$ stets negative Zusammenhänge zwischen DM2 und HRV. Dabei wurde bei knapp einem Viertel der Probanden DM2 diagnostiziert. Womöglich könnte bei entsprechend hoher Komorbidität von arterieller Hypertonie und (Prä-)Adipositas eine bereits bestehende Glukosetoleranzstörung eine Rolle spielen. Hierfür könnte der leichtgradig erhöhte Durchschnitts-HbA_{1c} mit 5,7 % der Gesamtpopulation ein Indiz sein, wobei der HbA_{1c} der Diabetesgruppe nur 0,3 % darüber liegt. Womöglich ist der manifeste DM2 in der Subpopulation zu gering. Die Serum-Glukose liefert hierzu keine Aussage, da die Blutabnahme nicht nüchtern erfolgte.

Relevante Einflüsse der EKG-AZM finden sich vor allem nach der Adjustierung und insbesondere bei SDNN. Nach der Adjustierung nimmt γ bei allen EKG-AZM zu. Entgegen den Erkenntnissen aus den meisten Studien ist die HRV bei Diabetikern nach der Adjustierung kaum reduziert. Dies könnte daran liegen, dass die Diabetesgruppe nur eine geringe Krankheitsschwere aufweist, wofür auch deren niedriger Durchschnitts-HbA_{1c} von 6 % spricht. Der Diabeteseffekt könnte durch erfolgreiche diätetische bzw. medikamentöse Therapie verringert sein. Nach der Adjustierung werden die relevanten Einflüsse der EKG-AZM größer, jedoch nicht bei LF/HF. Wegen der Einflüsse nur knapp über der Relevanzschwelle ist davon auszugehen, dass unabhängig von der Adjustierung (außer bei SDNN) wahrscheinlich keine Einflüsse gegenüber den EKG-AZM beim DM2 existieren.

5.1.6 Arterielle Hypertonie und Betablocker-Therapie

Auch bei der arteriellen Hypertonie (aHT) weist eine Vielzahl an Studien einen Zusammenhang mit reduzierter HRV nach. Dies gilt sowohl für KZ-EKG [125] [126] [128] [214] [215] als auch für LZ-EKG [127] [216] [217] [218] [219] [220].

Salles et al. [220] fanden bei 260 hypertensiven „Nondippern“ in LZ-EKG für Blutdruck eine niedrigere SDNN und SDANN im Vergleich zu denjenigen mit erhaltener Tag-Nacht-Rhythmik („Dipper“). Nach Adjustierung für mehrere Confounder zeigte sich bei Personen mit einer SDNN kleiner 70 ms (bzw. SDANN kleiner 50 ms) ein erhöhtes Risiko für ein aufgehobenes Tages-Nacht-Profil hinsichtlich Blutdruckregulation.

Eine der bedeutendsten groß angelegten Kohortenstudien mit fast 15.800 Probanden mittleren Alters aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung ist die bereits mehrfach erwähnte *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*-Studie, aus deren in über 1.000 Fachzeitschriften erscheinenden Artikeln zahlreiche medizinische Leitlinien und politische Entscheidungen resultieren. In einer Querschnittsanalyse konnten Liao et al. [124] 1996 bei 2.061 Personen mit KZ-EKG nachweisen, dass das parasympathische Aktivierungsniveau bei Hypertonikern sinkt, was von Schröder et al. [125] 2003 bei über 11.000 Probanden aus

zwei- und sechsminütigen EKG-Abschnitten bestätigt wurde. Auch nach jeweiliger Adjustierung für relevante Kovariaten blieben die Ergebnisse einer reduzierten HRV signifikant. In einer Längsschnittuntersuchung mit dreijähriger Nachbeobachtungszeit konnten Liao et al. [124] 1996 nachweisen, dass die Inzidenz von aHT mit abnehmendem HF-Quartil nahezu linear ansteigt. In der wesentlich umfangreicheren prospektiven Untersuchung an fast 7.100 Personen und neunjährigem Follow up konnten Schröder et al. [125] 2003 diese Ergebnisse für RMSSD bestätigen [125]. Allerdings ist das relative Risiko, bei niedrigem kardiovagalen Tonus eine Hypertonie zu entwickeln, hier geringer ausgeprägt. [21, S. 279] Dođru et al. [216] unterzogen drei Probandengruppen zwischen 16 und 75 Jahren mit jeweils optimalem, normalem und hoch normalem Blutdruck einer LZ-EKG-Messung. Einerseits wurden die HRV-Parameter über 24 Stunden und andererseits über den Tag (17 Stunden) bzw. die Nacht (sieben Stunden) erhoben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Tages-HRV-Parameter. Allerdings waren die nachts erhobenen Werte von LF_{normiert} und HF_{normiert} und $LF_{\text{normiert}}/HF_{\text{normiert}}$ zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich.

Auch bei der aHT stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchung grundsätzlich mit den bereits veröffentlichten Daten überein. Bis auf $\gamma_{24h}^{\text{RMSSD}}$ und $\gamma_{5n \& 24h}^{\text{HF}}$ sind die Zusammenhänge zwischen aHT und HRV-Parametern negativ, wobei 78 % der Probanden eine Hypertonie aufweisen. Davon wird der Bluthochdruck bei fast vier Fünfteln medikamentös therapiert, vor allem mit ACE-Inhibitoren und Betablockern. Trotzdem lagen bei über der Hälfte aller Probanden die Blutdruckwerte über dem Normbereich. Bei der aHT zeigen sich außer bei LF deutlich ausgeprägte relevante Einflüsse der EKG-AZM. Nach der Adjustierung bleiben diese überwiegend relevanten Einflüsse bestehen. Die Adjustierung für Alter und Geschlecht hat insbesondere auf RMSSD und HF nahezu keinen Einfluss. Generell konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen aHT und HRV gefunden werden.

Die Therapie mit Betablockern ist speziell nach einem Myokardinfarkt oft untersucht und die sympathikusdämpfende Wirkung gut dokumentiert worden. Hierbei zeigt sich anhand von LZ-EKG vor allem ein Anstieg der HF als parasympathischem Marker mit zumeist reduzierter LF bzw. LF/HF, die den überwiegenden sympathischen Anteil repräsentiert [81]. [21, S. 301] [42, S. 158] Malfatto et al. [221] belegten anhand von HRV-Parametern aus 15min-EKG eine deutlich verbesserte sympathovagale Regulation durch ein bewegungsorientiertes Rehabilitationsprogramm nach Herzinfarkt in Kombination mit langfristiger Gabe eines Betablockers, wogegen die alleinige medikamentöse Therapie keine positiven Auswirkungen auf das parasympathische Niveau hatte. Lampert et al. [222] fanden

dagegen signifikant verbesserte HF- und LF/HF-Werte aus KZ- und LZ-EKG, wenn Patienten nach einem Herzinfarkt mit Propranolol behandelt wurden. Propranolol dämpfte den morgendlichen LF/HF-Anstieg, was erklären könnte, dass Betablocker das Risiko eines morgendlichen plötzlichen Herztods verringern. Nach einem Herzinfarkt dauert es ca. ein halbes bis ein Jahr, bis sich der Vagotonus wieder erholt [42, S. 195]. Informationen bezüglich anderer Antihypertensiva und ihre Wirkung auf die HRV finden sich in [21, S. 302] [42, S. 158].

Unter Berücksichtigung des hohen Anteils an Hypertonikern, wovon über die Hälfte mit *Betablockern* behandelt wurden, zeigt sich bezüglich der EKG-AZM-Einflüsse ein durchmisches Bild. Bei 5d steigt die HRV stets mit der Einnahme von Betablockern und sinkt stets bei 5n. 5k und 24h sind mit ihrem sehr kleinen γ insgesamt recht ähnlich, aber bei SDNN und HF nicht vergleichbar. Die Adjustierung hat bei LF und LF/HF einen Einfluss. Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten CVRF zeigt sich bei den Betablockern der deutlichste Einfluss gegenüber 5d und 5n. Dieser Einfluss ergibt sich aus $\Delta\gamma_{5n} - \Delta\gamma_{5d}$, denn $\gamma_{5n} - \gamma_{5k} - (\gamma_{5d} - \gamma_{5k}) = \gamma_{5n} - \gamma_{5k} - \gamma_{5d} + \gamma_{5k} = \gamma_{5n} - \gamma_{5d}$. Das heißt, dass die Differenz von $\Delta\gamma_{AZM1} - \Delta\gamma_{AZM2}$ gleich der Differenz von $\gamma_{AZM1} - \gamma_{AZM2}$ ist. Der Einfluss zum Beispiel bei LF/HF gegenüber 5n und 5d beträgt somit -0,34. Der Einfluss der EKG-AZM bei LF/HF gegenüber 5n und 5d beträgt 34 % der Standardabweichung der HRV bei Betablockern.

5.1.7 PROOF-Studie

Trotz der umfassenden Literatur zur HRV ist die PROOF-Kohortenstudie eine der Wenigen, die mit der CARLA-Studie in Bezug auf die gleichzeitige Aufnahme eines KZ- und LZ-EKGs sowie hinsichtlich der Studienpopulation teilweise vergleichbar ist. In der 2010 von Assoumou et al. [223] veröffentlichten Publikation wurde in der Stadt Saint Etienne (Frankreich) die HRV im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom anhand von 1.011 älteren Bewohnern ohne klinische Manifestation von kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Die ausschließlich frequenzabhängigen HRV-Werte aus 5min-, nächtlichen und 24h-EKG-Abschnitten wurden mittels Holter-Monitoring bestimmt. Nach der Adjustierung für DM2, Rauchen und Depression ergaben sich unter anderen signifikante Assoziationen zwischen dem metabolischen Syndrom, Taillenumfang und HDL-Cholesterin mit TP, LF/HF und normalisierter LF. HDL-Cholesterin und das metabolische Syndrom waren signifikant mit verminderten LZ-HRV-Parametern assoziiert. Sowohl die nächtliche HRV als auch die 24h-HRV zeigten engere Zusammenhänge mit dem metabolischen Syndrom als die 5min-HRV. Je stärker das metabolische Syndrom ausgeprägt war, umso geringer war

sowohl die LZ- als auch die KZ-HRV. Die Veränderung des kardiovaskulären ANSs war bei der LZ-HRV, insbesondere bei Frauen, stärker ausgeprägt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich mit denen der PROOF-Studie aufgrund unterschiedlicher CVRF und unterschiedlicher Adjustierung nicht direkt vergleichen. Zudem wurden ausschließlich frequenzbezogene HRV-Parameter betrachtet.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass in der PROOF-Studie ein Einfluss der EKG-AZM gegenüber der HRV aus einem KZ- bzw. LZ-EKG im Zusammenhang zum metabolischen Syndrom gefunden wurde. Dabei hing die HRV aus dem LZ-EKG stärker mit dem metabolischen Syndrom zusammen als die HRV aus dem KZ-EKG. Bei den in der PROOF-Studie gefundenen signifikanten Zusammenhängen zwischen Blutfetten und HRV spielt vermutlich eine Rolle, dass die Probanden im Vergleich zur CARLA-Studie zuvor mindestens zwölf Stunden nüchtern waren.

5.2 Methodendiskussion

In jeder wissenschaftlichen Arbeit bestehen Stärken und Schwächen hinsichtlich ihrer Methodik, Messdaten zu erhalten und diese auszuwerten. Diese Stärken und Schwächen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Datenerhebung

Eine bedeutende Stärke der CARLA-Studie besteht in der hoch standardisierten Datenerhebung. Viele Untersuchungsmethoden wie das computerassistierte systematische Interview wurden bereits in anderen Studien erfolgreich eingesetzt [50] [169]. Durch die zusätzliche Verwendung von anonymen Fragebögen kommt die CARLA-Studie ohne persönliche Befragungen aus und somit ohne größeren Bias hinsichtlich Antwortverzerrung aufgrund der sozialen Erwünschtheit [224]. Ein Freiwilligen-Bias bleibt nicht ausgeschlossen.

Die Erfassung komplexer Verhaltensweisen wie Raucheranamnese, Ernährungsgewohnheiten oder körperliche Aktivität unterliegen temporären Schwankungen wie etwa einem verschlechterten Gesundheitszustand, familiären oder saisonalen Bedingungen. Auch der Recall-Bias hat einen Einfluss auf die Güte der Daten. In Kluttig et al. [107] finden sich vertiefende methodenkritische Anmerkungen zu allen drei Verhaltensweisen im Rahmen der Datenerhebung der CARLA-Studie.

Eine weitere Stärke der CARLA-Studie ist die sorgfältige Erfassung und Einbeziehung möglicher Einflussfaktoren auf das EKG. Um einen minimalen Untersuchungsbias zu gewährleisten, erfolgte die Aufnahme eines 20min-KZ-EKGs unter klinisch kontrollierten

Bedingungen. Vor der Aufnahme des KZ-EKGs musste eine mindestens 20-minütige Ruhephase eingehalten werden, um die vorwiegend Baroreflex vermittelten orthostatisch bedingten Einflüsse auf die RSA zu vermeiden [56]. Da die HRV von der Atmung [48] und speziell von der Atemfrequenz [225] abhängt, wurden alle KZ-EKG unter visueller Kontrolle des Atemrhythmus aufgezeichnet. Die vorgegebene Atemfrequenz von 15 Zügen pro Minute lag mit 0,25 Hertz mitten im Bereich der von 0,15 bis 0,40 Hertz definierten HF-Bande sowie innerhalb in der physiologischen Atemfrequenzspanne.

In anderen Studien zur HRV erfolgte ebenfalls eine metronomgesteuerte Atemfrequenz von 15 pro Minute [90] [91] [226], wobei einige Studien mit weniger als 50 jungen gesunden Probanden nur eingeschränkt statistisch vergleichbare Aussagen erlauben [101] [227] [228]. Auch in Untersuchungen zur HRV im Zusammenhang mit Hypertonie kam eine kontrollierte Atmung zur Anwendung [129] [229].

Allerdings bezweifelt McGee in seinem Standardwerk *Evidence-Based Physical Diagnosis* [230] die „aus unklaren Gründen vieler Lehrbücher fälschlicherweise zitierte normale Atemrate von 12 bis 18 pro Minute“. Er gibt stattdessen einen Normbereich von 16 bis 25 Atemzügen pro Minute an, dessen Erhebung auf sorgfältigen Messungen gesunder Erwachsener basiert.

Wittling et al. [21, S. 208] sehen die Kontrolle des Atemrhythmus als problematisch an, insbesondere wenn die vorgegebene Atemfrequenz stark von der natürlichen abweicht. Durch die Konzentration des Probanden auf den vorgegebenen Atemrhythmus beeinflussen kortikale Aktivierungsprozesse die autonome Herzkontrolle. Die Autoren wiesen anhand einer Untersuchung von 132 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung nach, dass bei metronomgesteuerter Atmung die HF ansteigt, wohingegen LF und LF/HF geringer ausfallen, sodass sie von der Verwendung kontrollierter Atmung abraten.

Da die venöse Blutentnahme nicht nüchtern erfolgte, sind bei den laborchemischen Werten Abweichungen zu Referenzwerten unter Nüchternbedingungen zu erwarten. Bei einigen Personen besteht eine medikamentöse Therapie, die sich auf diverse CVRF bzw. HRV-Parameter (in-)direkt auswirken. Dazu gehören etwa die frequenzsenkenden Betablocker, Antidiabetika oder Statine. Ein vorübergehendes Absetzen erscheint medizinisch und ethisch nicht sinnvoll. Die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Polypharmakotherapie ist in einer älteren Population höher als in einer jüngeren. Zudem ist mit intra- und interindividuellen medikamentösen Wechselwirkungen zu rechnen. Bei Querschnittsuntersuchungen ist es kaum möglich, die zu vergleichenden Gruppen hinsichtlich ihrer Kontrollvariablen exakt zu parallelisieren [21].

EKG-Aufzeichnung und HRV-Bestimmung

In der Literatur existieren zu den verschiedenen Sachverhalten hinsichtlich EKG-Aufzeichnung und HRV-Bestimmung unterschiedliche Ansichten. Um die erhaltenen Ergebnisse einordnen zu können, sind einige dieser Ansichten beispielhaft aufgeführt.

Für eine valide HRV-Bestimmung müssen vor allem bei den HRV-Frequenzparametern diverse mathematisch-physikalische Voraussetzungen erfüllt sein, um die Ergebnisse der Spektralanalyse nicht zu verzerren. Die lückenlose Abfolge von Normalschlägen spielt hierbei eine wichtige Rolle [20] [21, S. 164 ff.] [32] [42, S. 27].

Aufgrund der intra- sowie interindividuellen Unterschiede und komplexen Berechnungsmethodik ist die HRV-Analyse mitunter nicht sehr reliabel [231]. Dabei sind zeitbezogene HRV-Werte deutlich robuster gegenüber Artefakten als frequenzbezogene, solange die Anzahl der Artefakte in Relation zur Gesamtzahl der Herzschläge klein ist, das heißt kleiner zehn Prozent. Im Gegensatz dazu sind die HRV-Werte des Frequenzbereiches besonders empfindlich auf Ausreißer. Da Datenlücken meist durch ein künstliches Signal interpoliert werden, ist Artefaktfreiheit umso wichtiger, je kürzer der analysierte Zeitraum ist. [42, S. 27] Die HRV-Zeitparameter können mit viel kleinerem Bias und deutlich geringerer Variabilität berechnet werden als die Frequenzparameter. Die Frequenzparameter obliegen wegen zahlreicher Varianten zur Berechnung der Spektralanalyse einem hohen Fehlerrisiko [20].

Laut Kuss et al. [53] wird häufig die zweistufige Prozedur zur Schätzung der HRV-Frequenzbereichsparameter ignoriert, bei der sich der statistische Fehler aus dem ersten Schritt der Spektralanalyse in der nachfolgenden HRV-Analyse fortsetzt. In einer Simulationsstudie stellten die Autoren fest, dass bei fehlender Stationarität der NN-Zeitreihe die Schätzung der Frequenzbereichsparameter im Vergleich zur SDNN mit einer bis zu zehnfachen erhöhten Variabilität verbunden ist. Darüber hinaus hat die SDNN eine höhere Präzision. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, schlagen sie vor HRV-Frequenzparameter nur anzuwenden, wenn wichtige physiologische Gründe ihre Verwendung rechtfertigen. Falls dies der Fall ist, dann sollte die HRV mit Vorsicht interpretiert werden.

Nunan et al. [18] verglichen 24 zwischen 1997 und 2008 veröffentlichte Studien ($n = 21.438$), wobei interindividuelle Variationen um das 260-fache aufgedeckt wurden, speziell bei der Spektralanalyse. Die Autoren gehen sogar von einem systematischen Fehler innerhalb der Literatur aus, die Relevanz von NN-Erkennungs- bzw. Editierverfahren zu unterschätzen. Unterschiedliche HRV-Werte, die bei vergleichbar Gesunden erhoben wurden, sollten aufgrund ihres systematischen Fehlers in Frage gestellt und mögliche Ursachen diesbezüglich gesucht werden.

Gemäß Malik et. al. [40, Kap. 2] ist es häufig problematisch eine hohe Auswertungsqualität im LZ-EKG zu erreichen, insbesondere wenn bei der Anwendung im klinischen Alltag nicht genügend Personal vorhanden ist.

Für eine möglichst valide und reliable HRV-Messung zeigt Eller-Berndl [42, S. 26 f.] Grundregeln auf und geht auf mögliche Störfaktoren ein.

Um das grundsätzliche Problem von HRV-Analysen wegen ihrer (überwiegend) nicht stationären NN-Zeitreihen so gering wie möglich zu halten, wurden Extrasystolen und Artefakte bei den LZ-Messungen in dieser Arbeit manuell bereinigt. Beim 20min-EKG erfolgte eine computergestützte und somit untersucherunabhängige Auswertung. Demzufolge ist ein Untersucher-Bias bei der LZ-EKG-Auswertung nicht auszuschließen.

Die frequenzbezogenen HRV-Werte unterliegen aufgrund eines mehrschrittigen Berechnungsverfahrens (inklusive Schätzung der Spektraldichte durch FFT) einer statistischen Schwäche [53]. Demnach sollten diese nach Möglichkeit nur aus stationären EKG bestimmt werden. Da eine Stationarität des EKG-Signals in LZ-Aufzeichnungen generell nicht gegeben ist, dürfte eine Bestimmung der Frequenzparameter nur aus einem stationären (KZ-)EKG (unter kontrollierten Bedingungen) erfolgen. Aufgrund dessen wurden in dieser Arbeit die KZ-HRV 5d und 5n aus dem LZ-EKG anhand des ersten stationären 5min-Segments ermittelt. Die aus dem nicht stationären 24h-EKG abgeleiteten Frequenz-HRV-Werte sind demzufolge aus oben genannten Gründen nur eingeschränkt zu interpretieren.

In die Auswertung der Tag- (5d) und Nachtphasen (5n) des 24h-EKGs gingen nur die ersten aufgezeichneten 20 min ein, wo sich die Probanden höchstwahrscheinlich noch in der Klinik befanden bzw. noch nicht tief geschlafen haben. Die Ergebnisse sind demzufolge stark von der Tag-Nacht-Trennung abhängig. Eine Klassifizierung anhand eines definierten Zeitraums wie beispielsweise drei Stunden nach EKG-Anlage bzw. nach Beginn der Schlafphase hätte die Güte der Ergebnisse womöglich gesteigert. Somit würden gegebenenfalls auch intraindividuelle Besonderheiten der zirkadianen Rhythmik und jahreszeitliche Einflüsse Berücksichtigung finden. Eine Schlafphase ab 22:00 Uhr erscheint insgesamt unrealistisch.

Ergebnisinterpretation

Bei der HRV-Auswertung gibt es aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren diverse Aspekte zu berücksichtigen. Nach Möglichkeit sollten HRV-Werte aus gleich langen EKG-Segmenten unter gleichen Messbedingungen interpretiert werden. Wenn die EKG-Aufzeichnungsbedingungen unterschiedlich sind, dann erschwert das die Vergleichbarkeit innerhalb und zwischen den verschiedenen Studien. Insbesondere die SDNN reagiert sensitiv auf die EKG-Aufzeichnungslänge und Herzfrequenzänderungen durch Körperlage sowie

körperliche Betätigung. Deshalb sollte die SDNN nur bei gleicher Aufnahmedauer mit entsprechender Alltagsaktivität verglichen werden. Es wurde nachgewiesen, dass sich SDNN und RMSSD je nach Körperposition signifikant unterscheiden [232] [233] [234]. Alle HRV-Werte sollten innerhalb derselben Alterskategorie beurteilt werden [42, S. 29].

Die CARLA-Studienpopulation ist durch eine auffallend hohe Prävalenz für Hypertonie, (Prä-)Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (in abnehmender Reihenfolge) charakterisiert [172]. Insgesamt stellt die Heterogenität der älteren kaukasisch stämmigen Probanden aufgrund der verschiedenen klassischen CVRF eine Schwäche dar [18]. Eine gegenseitige Beeinflussung bzw. kumulative Wirkung von Herz-Kreislaferkrankungen ist nicht auszuschließen. Zudem ist ein Vergleich mit einer jüngeren, gesünderen Population oder Personen anderer Ethnizität problematisch.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen in der LZ-EKG-Subpopulation ist mit 84 (57 %) zu 64 (43 %) weitestgehend ausgeglichen. Einschränkend muss die rechtsschiefe Verteilung des Datensatzes, vor allem hinsichtlich CVRF und noch mehr bei der HRV, erwähnt werden. Somit könnten die Regressionsanalysen verzerrt sein.

Die relevanten Einflüsse der EKG-AZM treten verhältnismäßig oft bei dichotomen CVRF auf. Es besteht womöglich ein Missverhältnis in der Umrechnung der Relevanzschwelle von dichotomen zu stetigen CVRF.

Generell sind Alter und Geschlecht die wichtigsten Determinanten der HRV [72] [82], was die erhaltenen Ergebnisse teilweise bestätigen. Aus diesem Grund sind die von der Task Force von 1996 [41] etablierten Referenzwerte kritisch zu betrachten, da diese weder auf das Alter noch auf das Geschlecht bezogen sind. Die ausschließlich aus LZ-EKG basierenden zeitbezogenen HRV-Parameter beruhen auf einer einzigen Studie von Bigger et al. [235] ein Jahr zuvor, wo 202 gesunde Männer sowie 72 gesunde Frauen mit 684 Probanden nach Myokardinfarkt verglichen wurden. Somit besteht ein überproportionaler Anteil an Männern im gesunden Kollektiv, zudem war damals die technische Entwicklung hinsichtlich EKG-Aufzeichnungsmethodik und HRV-Analyse noch weit vom heutigen Niveau entfernt. Aufgrund dieses Bias sollten diese „Normalwerte“ eher bei jungen, gesunden Personen mit LZ-EKG Beachtung finden.

Die im Jahr 2010 veröffentlichten HRV-Mittelwerte von 5min-EKG-Aufzeichnungen im Review von Nunan et al. [72] unter Berücksichtigung von 44 Studien fallen geringer aus. Auch hier erfolgte keine Altersanpassung. Im Gegensatz dazu erstellten Umetani et al. [79] bereits 1998 eine Übersicht mit HRV-Normalwerten in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter (10–90 Jahre, klassifiziert in 10-Jahres-Intervallen). Die aus 24h-EKG erhobenen

HRV-Zeitparameter von Gesunden bilden dafür die Grundlage. Buchhorn entwickelte mittels LZ-EKG-Daten aus dem Jahr 2005 einen HRV-Score, um den vagalen Zustand sowohl für Kinder bis 16 Jahre als auch für Erwachsene zwischen 20 und 70 Jahren zu beurteilen [42, S. 153]. Dieser HRV-Score klassifiziert den vagalen Zustand gesunder Personen anhand von Herzfrequenz, SDNN und RMSSD über ein Punktesystem. Fenzl et al. [82] erstellten 2010 Minimalnormen für Aussagen zur Morbiditätswahrscheinlichkeit beim Vorliegen kritischer HRV-Werte und empfehlen den Normalwert des jeweiligen HRV-Parameters innerhalb des unteren und oberen Quartils einzugrenzen.

5.3 Fazit Diskussion

Bevor die Einflüsse der EKG-AZM betrachtet werden, wird zunächst auf die Zusammenhänge zwischen CVRF und HRV-Parametern eingegangen.

Die stärksten signifikanten Zusammenhänge zwischen CVRF und der HRV wurden in Tabelle 8 anhand der p-Werte eingeordnet. Bei den adjustierten Daten ist der Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und SDNN, sowohl bei 5k und 24h, am stärksten. Dagegen existieren beim BMI, dem Cholesterin-Quotienten, DM2 und bei der Betablocker-Therapie weder bei 5k noch bei 24h signifikante Zusammenhänge mit der HRV ($p < 0,05$).

Tabelle 8: Zusammenhänge CVRF und HRV mit den kleinsten p-Werten (ohne Adjustierung)

5k			24h		
CVRF	HRV-P	p-Wert	CVRF	HRV-P	p-Wert
Alter	LF	0,0012	Alter	LF	0,0006
Alter	HF	0,0013	Körperliche Aktivität	SDNN	0,0006
Alter	SDNN	0,0031	Geschlecht	LF/HF	0,0051
WHR	LF/HF	0,0047	Alter	LF/HF	0,0058
Rauchen	HF	0,0075	Arterielle Hypertonie	LF	0,0141

Um eine Rangfolge für die Einflüsse der EKG-AZM zu erhalten, wurde die Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$ berechnet. Um alle HRV-Parameter innerhalb eines CVRFs zu berücksichtigen, wurde der Mittelwert der Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$ für alle HRV-Parameter eines CVRFs gegenüber 5k und 24h ermittelt. In Tabelle 9 ist ersichtlich, dass beim Geschlecht im Mittel die deutlichsten und bei der körperlichen Aktivität kaum relevante Einflüsse gegenüber 5k und 24h bestehen.

Tabelle 9: Rangfolge der Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel}$ für CVRF von 5k gegenüber 24h

Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel} > 2$	$\frac{\Delta\gamma}{\Delta\gamma_{rel}}$	Einflussrelevanz $2 > \Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel} > 1$	$\frac{\Delta\gamma}{\Delta\gamma_{rel}}$	Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{rel} < 1$	$\frac{\Delta\gamma}{\Delta\gamma_{rel}}$
Geschlecht	3,28	Alter	1,78	WHR	0,87
Nikotinkonsum	2,83	Diabetes mellitus Typ 2	1,46	BMI	0,85
Arterielle Hypertonie	2,82	Betablocker-Therapie	1,12	Cholesterin-Quotient	0,64
				Körperliche Aktivität	0,45

Zusammenfassend existieren bei der Mehrheit der CVRF relevante Einflüsse der EKG-AZM, aber der Einfluss auf den Zusammenhang von CVRF und HRV-Parameter ist selten größer als das Dreifache der Relevanzschwelle. Generell verhalten sich die Einflüsse gegenüber 5k und 24h ähnlich wie gegenüber 5d und 24h sowie gegenüber 5n und 24h. Damit können diese Einflüsse auch aus anderen Schwankungen der HRV-Parameter resultieren.

Bei den stetigen CVRF ist die Einflussrelevanz $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{\text{rel}}$ geringer. Bei stetigen CVRF beträgt die maximale Einflussrelevanz mit $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{\text{rel}} \approx 3$ und somit fast 30 % der Standardabweichung des HRV-Parameters, wogegen es bei den dichotomen CVRF mit $\Delta\gamma/\Delta\gamma_{\text{rel}} \approx 7$ fast 70 % sind. Eine Ursache könnte der unterschiedliche Wertebereich von null oder eins bei den dichotomen CVRF im Vergleich zu den stetigen CVRF sein. Im Gegensatz dazu wird bei stetigen CVRF die Relevanzschwelle überschritten, wenn sich β im Bereich der Standardabweichung des CVRFs um zehn Prozent ändert. Dabei umfasst die Standardabweichung der stetigen CVRF nur einen Teil des Wertebereichs des stetigen CVRFs, wohingegen bei dichotomen CVRF der ganze Wertebereich von null bis eins eingeschlossen ist.

Beim Nikotinkonsum und der WHR hat die Alters- und Geschlechtsadjustierung einen großen Effekt auf den Zusammenhang mit der HRV sowie auf die Einflüsse der EKG-AZM. Bei der körperlichen Aktivität besteht der mit Abstand geringste Effekt durch die Alters- und Geschlechtsadjustierung, kombiniert mit dem geringsten Einfluss der EKG-AZM.

Des Weiteren zeigt sich, dass die Delta-Plots bei RMSSD und HF innerhalb eines CVRFs meistens ähnlich ausfallen. Dies unterstützt die vielfach belegte Feststellung, dass RMSSD und HF als parasympathische Indikatoren miteinander hoch korrelieren.

Die HRV wird einerseits durch multiple endo- und exogene Faktoren beeinflusst, die sowohl intra- als auch interindividuell je nach vorherrschenden Bedingungen einen unterschiedlich starken Einfluss haben können [72]. Orientierend muss zwischen Studien von jüngeren, gesunden Erwachsenen und Älteren, vor allem kardiovaskulär vorbelasteten Probanden, KZ- versus LZ-EKG sowie zeit- und frequenzbezogener HRV unterschieden werden. Mitunter lässt sich bei der Literaturrecherche zur HRV der Eindruck gewinnen, dass durch die vielen Abhängigkeiten der HRV einzelne Zusammenhänge unterschiedlich ausfallen und sich teilweise aufgrund unterschiedlicher Einflüsse auf die HRV-Parameter widersprechen.

Es ist zu berücksichtigen, dass signifikante Ergebnisse sowohl durch das multiple Testen als auch durch den Zufall bedingt sein können, sodass diese in weiteren Studien überprüft werden sollten [236].

6 Zusammenfassung und Ausblick

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) gilt als Indikator für eine (kardiale) autonome Dysfunktion. Vor allem bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 ist dieser Zusammenhang gut belegt.

Das Ziel dieser Dissertation ist es zu untersuchen, inwieweit sich unterschiedliche EKG-Aufnahme-Bedingungen auf den Zusammenhang von kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) mit HRV-Parametern auswirken. Die Arbeitshypothese lautet, dass die EKG-Aufzeichnungsmethode (AZM) die CVRF-HRV-Assoziation beeinflusst.

192 zufällig ausgewählte Probanden ohne Herzrhythmusstörung im Alter von 45 bis 83 Jahren der bevölkerungsbezogenen CARLA-Studie erhielten zusätzlich zum standardisierten Kurzzeit-EKG ein spontanes Langzeit-EKG. Bei 148 Probanden waren alle sogenannten CARLA-Kriterien erfüllt und die HRV-Daten aller EKG-AZM waren vollständig.

Um Einflüsse der EKG-AZM auf den Zusammenhang von je zehn CVRF und fünf HRV-Parametern festzustellen, wurden normierte β -Koeffizienten aus Regressionsanalysen miteinander verglichen. Einflüsse wurden als relevant bewertet, wenn die normierten Regressionskoeffizienten zweier EKG-AZM um zehn Prozent der HRV-Standardabweichung auseinander lagen. Zudem erfolgte eine Adjustierung der Daten für Alter und Geschlecht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit detektieren deutlich relevante Einflüsse der EKG-AZM in abnehmender Reihenfolge beim Geschlecht, Nikotinkonsum und arterieller Hypertonie. Der einzige signifikante Einfluss einer EKG-AZM findet sich beim Geschlecht und HF. Beim BMI, WHR und dem Cholesterin-Quotienten (Gesamt-/HDL-Cholesterin) zeigen sich gelegentlich relevante Einflüsse gegenüber den EKG-AZM. Beim Zusammenhang von HRV mit körperlicher Aktivität besteht kein relevanter Einfluss der EKG-AZM.

Der Effekt der Adjustierung für Alter und Geschlecht auf die Zusammenhänge CVRF-HRV in Abhängigkeit der EKG-AZM ist beim Nikotinkonsum am stärksten ausgeprägt. Beim Diabetes mellitus Typ 2 werden die Einflüsse der EKG-AZM nach der Adjustierung relevant. Im Gegensatz dazu sind beim WHR und Cholesterin-Quotienten die Einflüsse der EKG-AZM nach der Adjustierung nicht mehr relevant.

Von allen auf ihren Einfluss untersuchten EKG-AZM-Kombinationen inklusive der adjustierten Daten ist genau ein Einfluss signifikant. Die vorliegenden Ergebnisse widerlegen somit wegen fehlender signifikanter Einflüsse die Arbeitshypothese, dass sich die EKG-

AZM unterscheiden. Allerdings ist trotz fehlender Signifikanz bei einigen CVRF ein Trend erkennbar, dass Einflüsse der EKG-AZM existieren könnten.

Die EKG-Aufnahmebedingungen, die HRV-Analyse-Methodik und die Zusammensetzung der Population sollten bei der Interpretation von Studien zur HRV berücksichtigt werden. Aus diesem Grund ist ein Vergleich der HRV von unterschiedlichen Studien aus der Literatur schwierig, weil die zugrundeliegenden methodischen Unterschiede berücksichtigt werden sollten.

Zukünftig sollten HRV-Normwerte jeweils für KZ- und LZ-EKG, gesündere und kränkere Populationen sowie für Alter und Geschlecht getrennt festgelegt werden. Denn Alter und Geschlecht scheinen den größten Einfluss auf HRV-Parameter zu haben. Deshalb wäre es erstrebenswert, wenn die Normen der Task Force zur HRV von 1996 überarbeitet würden. Dazu werden Follow up-Daten aus bevölkerungsbezogenen, prospektiven, multizentrischen Langzeit-Studien mit hohen Fallzahlen und validierten HRV-Messmethoden eines einheitlichen Studiendesigns mit sowohl 5min- und 24h-Messungen befürwortet, um die bisherigen oft kontroversen Studienergebnisse zu verifizieren bzw. zu entkräften. Die NAKO Gesundheitsstudie kann gegebenenfalls dazu beitragen. In dieser deutschen Langzeit-Bevölkerungsstudie werden ca. 200.000 Probanden über einen Zeitraum von über zwei Jahrzehnten untersucht.

7 Literaturverzeichnis

- [1] H. Löwel, „Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt“, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, Robert-Koch-Institut, Berlin, S. 38, 2006.
- [2] Statistisches Bundesamt Wiesbaden, „Gesundheit“, 2016. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheit.html>. [Zugegriffen: 29-Okt-2017].
- [3] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, und a J. Moss, „Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 59, Nr. 4, S. 256–62, Feb. 1987.
- [4] H. V Huikuri, T. H. Makikallio, K. E. Airaksinen, T. Seppanen, P. Puukka, I. J. Raiha, und L. B. Sourander, „Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly“, *Circulation*, Bd. 97, Nr. 20, S. 2031–2036, 1998.
- [5] J. F. Thayer, S. S. Yamamoto, und J. F. Brosschot, „The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors.“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 141, Nr. 2, S. 122–31, Mai 2010.
- [6] M. Malik, T. Cripps, T. Farrell, und a J. Camm, „Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods“, *Med. Biol. Eng. Comput.*, Bd. 27, Nr. 6, S. 603–611, 1989.
- [7] P. K. Stein, P. P. Domitrovich, H. V Huikuri, und R. E. Kleiger, „Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction.“, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Bd. 16, Nr. 1, S. 13–20, Jan. 2005.
- [8] M. T. La Rovere, „Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients“, *Circulation*, Bd. 107, Nr. 4, S. 565–570, Jan. 2003.
- [9] T. D. J. Smilde, D. J. van Veldhuisen, und M. P. van den Berg, „Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure.“, *Clin. Res. Cardiol.*, Bd. 98, Nr. 4, S. 233–9, Apr. 2009.
- [10] J. Nolan, P. D. Batin, R. Andrews, S. J. Lindsay, P. Brooksby, M. Mullen, W. Baig, a D. Flapan, A. Cowley, R. J. Prescott, J. M. M. Neilson, und K. a. a. Fox, „Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)“, *Circulation*, Bd. 98, Nr. 15, S. 1510–6, Okt. 1998.
- [11] M. Mück, Herbert; Löllgen, Deborah; Mück-Weymann, „Kurze Geschichte der HRV“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.hrv24.de/HRV-Geschichte.htm>. [Zugegriffen: 01-Jan-2017].
- [12] K. H. Greiser, A. Kluttig, B. Schumann, J. a Kors, C. a Swenne, O. Kuss, K. Werdan, und J. Haerting, „Cardiovascular disease, risk factors and heart rate variability in the elderly general population: design and objectives of the CARdiovascular disease, Living and Ageing in Halle (CARLA) Study.“, *BMC Cardiovasc. Disord.*, Bd. 5, S. 33, Jan. 2005.
- [13] J. Sztajzel, „Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system.“, *Swiss Med. Wkly.*, Bd. 134, Nr. 35–36, S. 514–22, Sep. 2004.
- [14] L. G. Futterman und L. Lemberg, „Heart rate variability: prognostic implications.“, *Am. J. Crit. Care*, Bd. 3, Nr. 6, S. 476–80, Nov. 1994.
- [15] P. Nicolini, M. M. Ciulla, C. De Asmundis, F. Magrini, und P. Brugada, „The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory.“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 35, Nr. 5, S. 622–38, Mai 2012.
- [16] J. M. Dekker, R. S. Crow, A. R. Folsom, P. J. Hannan, D. Liao, C. A. Swenne, und E. G. Schouten, „Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities.“, *Circulation*, Bd. 102, Nr. 11, S. 1239–44, Sep. 2000.
- [17] P. K. Stein, J. I. Barzilay, P. H. M. Chaves, S. Q. Mistretta, P. P. Domitrovich, J. S. Gottdiener, M. W. Rich, und R. E. Kleiger, „Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular

- Health Study (CHS).“, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Bd. 19, Nr. 11, S. 1169–74, Nov. 2008.
- [18] D. Nunan, G. R. H. Sandercock, und D. a Brodie, „A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults.“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 33, Nr. 11, S. 1407–17, Nov. 2010.
- [19] J. F. Thayer, F. Ahs, M. Fredrikson, J. J. Sollers, und T. D. Wager, „A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health.“, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Bd. 36, Nr. 2, S. 747–56, Feb. 2012.
- [20] S. Sammito und I. Böckelmann, „Analyse der Herzfrequenzvariabilität“, *Herz*, Bd. 40, Nr. S1, S. 76–84, 2014.
- [21] R. A. Wittling, Werner; Wittling, *Herzschlagvariabilität: Frühwarnsystem, Stress- und Fitnessindikator*. Heiligenstadt: Eichsfeld-Verlag, 2012.
- [22] L. C. M. Vanderlei, C. M. Pastre, R. A. Hoshi, T. D. De Carvalho, und M. F. De Godoy, „Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability.“, *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, Bd. 24, Nr. 2, S. 205–17, 2009.
- [23] C. M. A. van Ravenswaaij-Arts, „Heart Rate Variability“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 118, Nr. 6, S. 436, März 1993.
- [24] R. E. Kleiger, P. K. Stein, und J. T. Bigger, „Heart rate variability: Measurement and clinical utility“, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, Bd. 10, Nr. 1, S. 88–101, 2005.
- [25] H. V Huikuri, V. Jokinen, M. Syväne, M. S. Nieminen, K. E. Airaksinen, M. J. Ikäheimo, J. M. Koistinen, H. Kauma, a Y. Kesäniemi, S. Majahalme, K. O. Niemelä, und M. H. Frick, „Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis.“, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Bd. 19, Nr. 8, S. 1979–85, 1999.
- [26] F. Lombardi, A. Colombo, B. Basilio, R. Ravaglia, M. Garbin, D. Vergani, P. M. Battezzati, und C. Fiorentini, „Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 37, Nr. 1, S. 157–162, 2001.
- [27] M. R. Carnethon, R. J. Prineas, M. Temprosa, Z. M. Zhang, G. Uwaifo, und M. E. Molitch, „The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the diabetes prevention program“, *Diabetes Care*, Bd. 29, Nr. 4, S. 914–919, 2006.
- [28] G. Grutter, U. Giordano, S. Alfieri, F. Iodice, F. Drago, L. Rava, und M. S. Silvetti, „Heart rate variability abnormalities in young patients with dilated cardiomyopathy“, *Pediatr. Cardiol.*, Bd. 33, Nr. 7, S. 1171–1174, 2012.
- [29] V. N. Nikolic, T. Jevtic-Stoimenov, D. Stokanovic, M. Milovanovic, R. Velickovic-Radovanovic, S. Pesic, M. Stoiljkovic, G. Pesic, S. Ilic, M. Deljanin-Ilic, D. Marinkovic, N. Stefanovic, und S. M. Jankovic, „An inverse correlation between TNF alpha serum levels and heart rate variability in patients with heart failure“, *J. Cardiol.*, Bd. 62, Nr. 1, S. 37–43, 2013.
- [30] V. E. Papaioannou, A. O. Verkerk, A. S. Amin, und J. M. T. de Bakker, „Intracardiac origin of heart rate variability, pacemaker funny current and their possible association with critical illness.“, *Curr. Cardiol. Rev.*, Bd. 9, Nr. 1, S. 82–96, 2013.
- [31] A. E. Aubert, B. Seps, und F. Beckers, „Heart rate variability in athletes.“, *Sports Med.*, Bd. 33, Nr. 12, S. 889–919, 2003.
- [32] K. Hottenrott, O. Hoos, und H. D. Esperer, „[Heart rate variability and physical exercise. Current status].“, *Herz*, Bd. 31, Nr. 6, S. 544–52, Sep. 2006.
- [33] G. Tan, T. K. Dao, L. Farmer, R. J. Sutherland, und R. Gevirtz, „Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study“, *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, Bd. 36, Nr. 1, S. 27–35, 2011.
- [34] M. H. Kamphuis, M. I. Geerlings, J. M. Dekker, S. Giampaoli, A. Nissinen, D. E. Grobbee, und D. Kromhout, „Autonomic dysfunction: a link between depression and cardiovascular mortality? The FINE Study.“, *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, Bd. 14, Nr. 6, S. 796–802, 2007.
- [35] R. M. Carney, K. E. Freedland, und R. C. Veith, „Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease.“, *Psychosom. Med.*, Bd. 67 Suppl 1, Nr. 1, S. S29–S33, 2005.
- [36] N. Kudo, H. Shinohara, und H. Kodama, „Heart rate variability biofeedback intervention for reduction of psychological stress during the early postpartum period.“, *Appl. Psychophysiol.*

- Biofeedback*, Bd. 39, Nr. 3–4, S. 203–11, 2014.
- [37] G. Aumüller, G. Aust, und A. Doll, *Duale Reihe Anatomie*, 1. Aufl. Thieme, 2007.
- [38] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, und M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt: Basiswissen, Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2006.
- [39] H. Renz-Polster und S. Krautzig, *Basislehrbuch Innere Medizin*, 4. Urban & Fisher, 2008.
- [40] M. Malik und A. J. Camm, Hrsg., *Dynamic Electrocardiography*. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2004.
- [41] 'Task Force', „Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.“, *Eur. Heart J.*, Bd. 17, Nr. 3, S. 354–81, März 1996.
- [42] D. Eller-Berndl, *Herzratenvariabilität*, 2. Aufl. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2015.
- [43] S. Ketelhut, „HRV - Anwendung und Stellenwert in der Kardiologie, Teil 1“, *J. by Fax*, Bd. 19, Nr. 18, S. 1, 2016.
- [44] G. Parati und M. Di Rienzo, „Determinants of heart rate and heart rate variability.“, *J. Hypertens.*, Bd. 21, Nr. 3, S. 477–80, 2003.
- [45] G. G. Berntson, J. T. Cacioppo, und K. S. Quigley, „Cardiac psychophysiology and autonomic space in humans: empirical perspectives and conceptual implications.“, *Psychol. Bull.*, Bd. 114, Nr. 2, S. 296–322, Sep. 1993.
- [46] R. Dober, „Nervensystem“, 2017. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.sportunterricht.de/lksport/nervsys1.html>. [Zugegriffen: 10-Feb-2018].
- [47] S. Wallner, „Herzratenvariabilität als Fitness-Messung im Karate“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.karate-treff.de/de/karate-und-gesundheit/d/gesundheitscheck-bei-karate.html>. [Zugegriffen: 10-Feb-2018].
- [48] G. E. Billman, „Heart rate variability - a historical perspective.“, *Front. Physiol.*, Bd. 2, S. 86, Jan. 2011.
- [49] K. Kuhn, „Herzfrequenzvariabilität während stufenförmiger fahrradergometrischer Belastung bei Patient/innen mit kardialen Vorerkrankungne sowie jungen Leistungssportlern und Breitensportler/innen mittleren Alters“, 2007.
- [50] U. John, B. Greiner, E. Hensel, J. Lüdemann, M. Piek, S. Sauer, C. Adam, G. Born, D. Alte, E. Greiser, U. Haertel, H. W. Hense, J. Haerting, S. Willich, und C. Kessler, „Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design.“, *Soz. Präventivmed.*, Bd. 46, Nr. 3, S. 186–94, Jan. 2001.
- [51] H. Kobayashi, K. Ishibashi, und H. Noguchi, „Heart rate variability; an index for monitoring and analyzing human autonomic activities.“, *Appl. Human Sci.*, Bd. 18, Nr. 2, S. 53–59, 1999.
- [52] O. Masek, „Heart Rate Variability Analysis“, 2009. [Online]. Verfügbar unter: <https://cyber.felk.cvut.cz/research/theses/papers/49.pdf>. [Zugegriffen: 03-Okt-2014].
- [53] O. Kuss, B. Schumann, A. Kluttig, K. H. Greiser, und J. Haerting, „Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability.“, *J. Electrocardiol.*, Bd. 41, Nr. 4, S. 287–91, 2008.
- [54] J. T. Bigger, R. E. Kleiger, J. L. Fleiss, L. M. Rolnitzky, R. C. Steinman, und J. P. Miller, „Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 61, Nr. 4, S. 208–15, Feb. 1988.
- [55] J. E. Mietus, C.-K. Peng, I. Henry, R. L. Goldsmith, und a L. Goldberger, „The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure.“, *Heart*, Bd. 88, Nr. 4, S. 378–380, 2002.
- [56] G. G. Berntson, J. T. Bigger, D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja, S. W. Porges, J. P. Saul, P. H. Stone, und M. W. van der Molen, „Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats.“, *Psychophysiology*, Bd. 34, Nr. 6, S. 623–48, Nov. 1997.
- [57] J. Franz, „Herzratenvariabilität als Marker kardialer vagaler Aktivität bei Patienten mit katatonen Schizophrenien im Vergleich zu Patienten mit anderen schizophrenen oder schizophreniformen

- Störungen“, 2014.
- [58] „Padding (Informatik)“, 2016. [Online]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/wiki/Padding_%28Informatik%29. [Zugegriffen: 21-Apr-2016].
- [59] A. Pichon, M. Roulaud, S. Antoine-Jonville, C. de Bisschop, und A. Denjean, „Spectral analysis of heart rate variability: interchangeability between autoregressive analysis and fast Fourier transform.“, *J. Electrocardiol.*, Bd. 39, Nr. 1, S. 31–7, Jan. 2006.
- [60] A. Boardman, F. S. Schlindwein, A. P. Rocha, und A. Leite, „A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability.“, *Physiol. Meas.*, Bd. 23, Nr. 2, S. 325–36, Mai 2002.
- [61] H. Löllgen, „Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik - Herzfrequenzvariabilität“, *Dtsch. Arztebl.*, Bd. 96, Nr. 31–32, S. 2029–2032, 1999.
- [62] a. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, und S. Cerutti, „Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.“, *Circulation*, Bd. 84, Nr. 2, S. 482–92, Aug. 1991.
- [63] A. Malliani, F. Lombardi, und M. Pagani, „Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms.“, *Br. Heart J.*, S. 1–2, 1994.
- [64] Akselrod, „Power spectrum analysis of heart rate fluctuation- a quantitative probe of beat-to-beat cardiovasc control.pdf“. 1981.
- [65] S. Jasson, C. Médigue, P. Maison-Blanche, N. Montano, L. Meyer, C. Vermeiren, P. Mansier, P. Coumel, A. Malliani, und B. Swynghedauw, „Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method.“, *Circulation*, Bd. 96, Nr. 10, S. 3521–6, Nov. 1997.
- [66] D. S. Goldstein, O. Benth, M.-Y. Park, und Y. Sharabi, „Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes“, *Exp. Physiol.*, Bd. 96, Nr. 12, S. 1255–1261, Dez. 2011.
- [67] D. Rahman, Faisal; Pechnik, Sandra; Gross, Daniel; Sewell, LaToya; Goldstein, „LF Power Reflects Baroreflex Function, Not Cardiac Sympathetic Innervation“, *Clin. Auton. Res.*, Bd. 21, Nr. 3, S. 133–141, 2011.
- [68] M. Reardon und M. Malik, „Changes in heart rate variability with age.“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 19, Nr. 11 Pt 2, S. 1863–6, Nov. 1996.
- [69] F. Enseleit und F. Duru, „Long-term continuous external electrocardiographic recording: A review“, *Europace*, Bd. 8, Nr. 4, S. 255–266, 2006.
- [70] G. E. Billman, „The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance“, *Front. Physiol.*, Bd. 4 FEB, Nr. February, S. 1–5, 2013.
- [71] S. Sherazi, „Very Low Frequency Heart Rate Variability Identifies Clinical and Echocardiographic Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy in MADIT-CRT“, *Circulation*, Bd. 128, Nr. 22, S. A15331, 2013.
- [72] S. Sammito, „Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft“, 2014.
- [73] A. J. E. Seely und P. T. Macklem, „Complex systems and the technology of variability analysis.“, *Crit. Care*, Bd. 8, Nr. 6, S. R367–R384, 2004.
- [74] M. Malik, „Standard measurement of heart rate variability“, *Dyn. Electrocardiogr.*, S. 13–21, 2008.
- [75] T. H. Mäkikallio, J. M. Tapanainen, M. P. Tulppo, und H. V. Huikuri, „Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics“, *Card. Electrophysiol. Rev.*, Bd. 6, Nr. 3, S. 250–255, 2002.
- [76] J. Pumprla, J. Pumprla, K. Howorka, K. Howorka, D. Groves, D. Groves, M. Chester, M. Chester, J. Nolan, und J. Nolan, „Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 84, S. 1–14, 2002.
- [77] H. Tsuji, F. J. Venditti Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman, D. Levy, und Anonymous, „Determinants of heart rate variability“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 28, Nr. 6, S. 1539–1546, 1996.

- [78] M. J. Cowan, K. Pike, und R. L. Burr, „Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest.“, *J. Electrocardiol.*, Bd. 27 Suppl, S. 1–9, 1994.
- [79] K. E. N. Umetani, D. H. Singer, R. M. C. Craty, und M. Atkinson, „Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate : Relations to Age and Gender Over Nine Decades“, *J Am Coll Cardiol*, Bd. 31, Nr. 3, S. 593–601, 1998.
- [80] H. Bonnemeier, G. Richardt, J. Potratz, U. K. H. Wiegand, A. Brandes, N. Kluge, und H. A. Katus, „Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability.“, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Bd. 14, Nr. 8, S. 791–9, Aug. 2003.
- [81] D. Felber Dietrich, C. Schindler, J. Schwartz, J.-C. Barthélémy, J.-M. Tschopp, F. Roche, A. von Eckardstein, O. Brändli, P. Leuenberger, D. R. Gold, J.-M. Gaspoz, und U. Ackermann-Liebrich, „Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study.“, *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. popaacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.*, Bd. 8, Nr. 7, S. 521–9, 2006.
- [82] M. Fenzl und C. Schlegel, „Herzratenvariabilität – Diagnosemittel für die Gesundheit : altersbezogene Effektgrößen“, *Schweizerische Zeitschrift für "Sportmedizin und Sport.*, Bd. 58, Nr. 4, S. 134–140, 2010.
- [83] T. B. Kuo, T. Lin, C. C. Yang, C. L. Li, C. F. Chen, und P. Chou, „Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate.“, *Am. J. Physiol.*, Bd. 277, Nr. 6 Pt 2, S. H2233-9, Dez. 1999.
- [84] D. Ramaekers, H. Ector, A. E. Aubert, A. Rubens, und F. Van de Werf, „Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?“, *Eur. Heart J.*, Bd. 19, Nr. 9, S. 1334–41, Sep. 1998.
- [85] M. C. de Bruyne, J. A. Kors, A. W. Hoes, P. Klootwijk, J. M. Dekker, A. Hofman, J. H. van Bommel, und D. E. Grobbee, „Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study“, *Am. J. Epidemiol.*, Bd. 150, Nr. 12, S. 1282–1288, 1999.
- [86] K. Stolarz, J. A. Staessen, T. Kuznetsova, V. Tikhonoff, D. State, S. Babeanu, E. Casiglia, R. H. Fagard, K. Kawecka-Jaszcz, Y. Nikitin, und European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators, „Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations.“, *J. Hypertens.*, Bd. 21, Nr. 3, S. 525–35, März 2003.
- [87] M. de Marneffe, J. M. Gregoire, P. Waterschoot, und M. P. Kestemont, „The sinus node and the autonomic nervous system in normals and in sick sinus patients.“, *Acta Cardiol.*, Bd. 50, Nr. 4, S. 291–308, 1995.
- [88] P. K. Stein, P. P. Domitrovich, N. Hui, P. Rautaharju, und J. Gottdiener, „Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses.“, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Bd. 16, Nr. 9, S. 954–9, Sep. 2005.
- [89] M. W. Agelink, R. Malessa, B. Baumann, T. Majewski, F. Akila, T. Zeit, und D. Ziegler, „Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate.“, *Clin. Auton. Res.*, Bd. 11, Nr. 2, S. 99–108, Apr. 2001.
- [90] R. Sinnreich, J. D. Kark, Y. Friedlander, D. Sapochnikov, und M. H. Luria, „Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics.“, *Heart*, Bd. 80, Nr. November 2007, S. 156–162, 1998.
- [91] B. Kuch, H. W. Hense, R. Sinnreich, J. D. Kark, A. von Eckardstein, D. Sapochnikov, und H. D. Bolte, „Determinants of short-period heart rate variability in the general population.“, *Cardiology*, Bd. 95, Nr. 3, S. 131–8, 2001.
- [92] K. Jensen-Urstad, N. Storck, F. Bouvier, M. Ericson, L. E. Lindblad, und M. Jensen-Urstad, „Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender.“, *Acta Physiol. Scand.*, Bd. 160, Nr. 3, S. 235–41, Juli 1997.
- [93] G.-H. Wan und F.-F. Chung, „Working conditions associated with ovarian cycle in a medical center nurses: a Taiwan study.“, *Jpn. J. Nurs. Sci.*, Bd. 9, Nr. 1, S. 112–8, Juni 2012.

- [94] I. Antelmi, R. S. de Paula, A. R. Shinzato, C. A. Peres, A. J. Mansur, und C. J. Grupi, „Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 93, Nr. 3, S. 381–5, Feb. 2004.
- [95] H. A. Abhishekh, P. Nisarga, R. Kisan, A. Meghana, S. Chandran, Trichur Raju, und T. N. Sathyaprabha, „Influence of age and gender on autonomic regulation of heart.“, *J. Clin. Monit. Comput.*, Bd. 27, Nr. 3, S. 259–64, Juni 2013.
- [96] R. H. Fagard, K. Pardaens, und J. a Staessen, „Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population.“, *J. Hypertens.*, Bd. 17, Nr. 11, S. 1589–1599, 1999.
- [97] D. Liao, R. W. Barnes, L. E. Chambless, R. J. Simpson, P. Sorlie, und G. Heiss, „Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 76, Nr. 12, S. 906–12, Nov. 1995.
- [98] J. T. Bigger, J. L. Fleiss, R. C. Steinman, L. M. Rolnitzky, W. J. Schneider, und P. K. Stein, „RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction.“, *Circulation*, Bd. 91, Nr. 7, S. 1936–43, Apr. 1995.
- [99] E. L. Melanson, „Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity.“, *Med. Sci. Sports Exerc.*, Bd. 32, Nr. 11, S. 1894–901, Nov. 2000.
- [100] K. L. Rennie, H. Hemingway, M. Kumari, E. Brunner, M. Malik, und M. Marmot, „Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants“, *Am. J. Epidemiol.*, Bd. 158, Nr. 2, S. 135–143, 2003.
- [101] M. Buchheit, C. Simon, A. Charloux, S. Doutreleau, F. Piquard, und G. Brandenberger, „Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons.“, *Med. Sci. Sports Exerc.*, Bd. 37, Nr. 9, S. 1530–4, Sep. 2005.
- [102] F. Galetta, F. Franzoni, F. R. Femia, N. Roccella, F. Pentimone, und G. Santoro, „Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people.“, *J. Sports Med. Phys. Fitness*, Bd. 45, Nr. 2, S. 217–21, Juni 2005.
- [103] M. Kupari, J. Virolainen, P. Koskinen, und M. J. Tikkanen, „Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 72, Nr. 12, S. 897–903, Okt. 1993.
- [104] B. Eryonucu, M. Bilge, N. Güler, K. Uzun, und M. Gencer, „Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability.“, *Acta Cardiol.*, Bd. 55, Nr. 5, S. 301–5, Okt. 2000.
- [105] R. E. Nabors-Oberg, R. S. Niaura, J. J. Sollers, und J. F. Thayer, „The effects of controlled smoking on heart period variability.“, *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, Bd. 21, Nr. 4, S. 65–70, 2002.
- [106] O. Karakaya, I. Barutcu, D. Kaya, A. M. Esen, M. Saglam, M. Melek, E. Onrat, M. Turkmen, O. B. Esen, und C. Kaymaz, „Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability.“, *Angiology*, Bd. 58, Nr. 5, S. 620–4, 1994.
- [107] A. Kluttig, „Zusammenhang von gesundheitsrelevantem Verhalten und autonomer Funktion des Herzens: Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudie“, 2010.
- [108] P. Riva, G. Martini, F. Rabbia, A. Milan, C. Paglieri, L. Chiandussi, und F. Veglio, „Obesity and autonomic function in adolescence.“, *Clin. Exp. Hypertens.*, Bd. 23, Nr. 1–2, S. 57–67, 2001.
- [109] F. Rabbia, B. Silke, A. Conterno, T. Grosso, B. De Vito, I. Rabbone, L. Chiandussi, und F. Veglio, „Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity“, *Obes. Res.*, Bd. 11, Nr. 4, S. 541–548, 2003.
- [110] M. Petretta, D. Bonaduce, E. de Filippo, G. F. Mureddu, L. Scalfi, F. Marciano, V. Bianchi, L. Salemme, G. de Simone, und F. Contaldo, „Assessment of cardiac autonomic control by heart period variability in patients with early-onset familial obesity.“, *Eur. J. Clin. Invest.*, Bd. 25, Nr. 11, S. 826–32, Nov. 1995.
- [111] N. Sjöberg, G. D. Brinkworth, T. P. Wycherley, M. Noakes, und D. A. Saint, „Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes.“, *J. Appl. Physiol.*, Bd. 110, Nr. 4, S. 1060–4, Apr. 2011.
- [112] K. Karason, H. Mølgaard, J. Wikstrand, und L. Sjöström, „Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 83, Nr. 8, S. 1242–7, Apr. 1999.

- [113] J. H. Christensen, E. Toft, M. S. Christensen, und E. B. Schmidt, „Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease.“, *Atherosclerosis*, Bd. 145, Nr. 1, S. 181–6, Juli 1999.
- [114] D. Liao, R. P. Sloan, W. E. Cascio, A. R. Folsom, A. D. Liese, G. W. Evans, J. Cai, und A. R. Sharrett, „Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study.“, *Diabetes Care*, Bd. 21, Nr. 12, S. 2116–22, Dez. 1998.
- [115] H. Hemingway, M. Shipley, E. Brunner, A. Britton, M. Malik, und M. Marmot, „Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study“, *Circulation*, Bd. 111, Nr. 23, S. 3071–3077, 2005.
- [116] I. I. Kessler, „Mortality experience of diabetic patients. A twenty-six-year follow-up study.“, *Am. J. Med.*, Bd. 51, Nr. 6, S. 715–24, Dez. 1971.
- [117] M. J. Garcia, P. M. McNamara, T. Gordon, und W. B. Kannel, „Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study.“, *Diabetes*, Bd. 23, Nr. 2, S. 105–11, Feb. 1974.
- [118] M. A. Pfeifer, D. Cook, J. Brodsky, D. Tice, A. Reenan, S. Swedine, J. B. Halter, und D. Porte, „Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man.“, *Diabetes*, Bd. 31, Nr. 4 Pt 1, S. 339–45, Apr. 1982.
- [119] D. Liao, J. Cai, F. L. Brancati, A. Folsom, R. W. Barnes, H. A. Tyroler, und G. Heiss, „Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus--The ARIC Study.“, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, Bd. 30, Nr. 3, S. 211–21, Dez. 1995.
- [120] J. P. Singh, M. G. Larson, C. J. O'Donnell, P. F. Wilson, H. Tsuji, D. M. Lloyd-Jones, und D. Levy, „Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study).“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 86, Nr. 3, S. 309–12, Aug. 2000.
- [121] D. Ziegler, C. Zentai, S. Perz, W. Rathmann, B. Haastert, C. Meisinger, H. Löwel, und KORA Study Group, „Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population.“, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, Bd. 114, Nr. 4, S. 153–9, Apr. 2006.
- [122] P. K. Stein, J. I. Barzilay, P. P. Domitrovich, P. M. Chaves, J. S. Gottdiener, S. R. Heckbert, und R. A. Kronmal, „The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: the Cardiovascular Health Study.“, *Diabet. Med.*, Bd. 24, Nr. 8, S. 855–63, Aug. 2007.
- [123] K.-B. Min, J.-Y. Min, D. Paek, und S.-I. Cho, „The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions.“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 31, Nr. 5, S. 584–91, Mai 2008.
- [124] D. Liao, J. Cai, R. W. Barnes, H. A. Tyroler, P. Rautaharju, I. Holme, und G. Heiss, „Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study.“, *Am. J. Hypertens.*, Bd. 9, Nr. 12 Pt 1, S. 1147–56, Dez. 1996.
- [125] E. B. Schroeder, D. Liao, L. E. Chambless, R. J. Prineas, G. W. Evans, und G. Heiss, „Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.“, *Hypertension*, Bd. 42, Nr. 6, S. 1106–11, Dez. 2003.
- [126] J. P. Singh, M. G. Larson, H. Tsuji, J. C. Evans, C. J. O'Donnell, und D. Levy, „Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study.“, *Hypertension*, Bd. 32, Nr. 2, S. 293–7, Aug. 1998.
- [127] A. da S. Menezes, H. G. Moreira, und M. T. Daher, „Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors.“, *Arq. Bras. Cardiol.*, Bd. 83, Nr. 2, S. 169–72–8, Aug. 2004.
- [128] J.-H. Ahn und M. Kong, „The Relationship among Pulse Wave Velocity, Ankle-Brachial Pressure Index and Heart Rate Variability in Adult Males.“, *Korean J. Fam. Med.*, Bd. 32, Nr. 7, S. 406–11, Nov. 2011.
- [129] H. Mussalo, E. Vanninen, R. Ikäheimo, T. Laitinen, M. Laakso, E. Länsimies, und J. Hartikainen, „Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension.“, *Clin. Physiol.*, Bd. 21, Nr. 5, S. 594–604, Sep. 2001.

- [130] M. Karas, Y. Lacourcière, A.-R. LeBlanc, R. Nadeau, B. Dubé, M. Florescu, M. Lamarre-Cliche, L. Poirier, P. Laroche, und J. de Champlain, „Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients.“, *J. Hypertens.*, Bd. 23, Nr. 6, S. 1251–60, Juni 2005.
- [131] R. Virtanen, A. Jula, T. Kuusela, H. Helenius, und L.-M. Voipio-Pulkki, „Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity.“, *J. Hum. Hypertens.*, Bd. 17, Nr. 3, S. 171–9, März 2003.
- [132] C. M. Masi, L. C. Hawkey, E. M. Rickett, und J. T. Cacioppo, „Respiratory sinus arrhythmia and diseases of aging: obesity, diabetes mellitus, and hypertension.“, *Biol. Psychol.*, Bd. 74, Nr. 2, S. 212–23, Feb. 2007.
- [133] S. Hillebrand, K. B. Gast, R. De Mutsert, C. A. Swenne, J. W. Jukema, S. Middeldorp, F. R. Rosendaal, und O. M. Dekkers, „Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: Meta-analysis and dose-response meta-regression“, *Europace*, Bd. 15, Nr. 5, S. 742–749, 2013.
- [134] J. Gerritsen, J. M. Dekker, B. J. TenVoorde, P. J. Kostense, R. J. Heine, L. M. Bouter, R. M. Heethaar, und C. D. Stehouwer, „Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study.“, *Diabetes Care*, Bd. 24, Nr. 10, S. 1793–8, Okt. 2001.
- [135] H. V. Huikuri, T. H. Mäkikallio, C. K. Peng, a. L. Goldberger, U. Hintze, und M. Møller, „Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction.“, *Circulation*, Bd. 101, Nr. 1, S. 47–53, Jan. 2000.
- [136] S. Vaishnav, R. Stevenson, B. Marchant, K. Lagi, K. Ranjadayalan, und a D. Timmis, „Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 73, Nr. 9, S. 653–7, Apr. 1994.
- [137] J. T. Korpelainen, K. a Sotaniemi, H. V Huikuri, und V. V Myllyä, „Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction.“, *Stroke.*, Bd. 27, Nr. 11, S. 2059–2063, 1996.
- [138] H. V Huikuri und P. K. Stein, „Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients.“, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, Bd. 56, Nr. 2, S. 153–9, 2011.
- [139] H. Tsuji, M. G. Larson, F. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, C. L. Feldman, und D. Levy, „Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study.“, *Circulation*, Bd. 94, Nr. 11, S. 2850–5, Dez. 1996.
- [140] A. Tanindi, H. Olgun, B. Celik, und B. Boyaci, „Heart rate variability in patients hospitalized for decompensated diastolic heart failure at admission and after clinical stabilization.“, *Future Cardiol.*, Bd. 8, Nr. 3, S. 473–82, Mai 2012.
- [141] A. K. Gehi, R. Lampert, E. Veledar, F. Lee, J. Goldberg, L. Jones, N. Murrah, A. Ashraf, und V. Vaccarino, „A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone.“, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Bd. 20, Nr. 4, S. 422–8, Apr. 2009.
- [142] G. T. Lasisi, A. P. Adebola, O. S. Ogah, und F. A. Daniel, „Prevalence of ventricular arrhythmias and heart rate variability pattern in chronic heart failure.“, *Niger. Postgrad. Med. J.*, Bd. 19, Nr. 3, S. 157–62, Sep. 2012.
- [143] T. H. Mäkikallio, H. V Huikuri, U. Hintze, J. Videbaek, R. D. Mitrani, a Castellanos, R. J. Myerburg, und M. Møller, „Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 87, Nr. 2, S. 178–82, Jan. 2001.
- [144] A. Erdogan, M. Coch, M. Bilgin, M. Parahuleva, H. Tillmanns, B. Waldecker, und N. Soydan, „Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction in the era of immediate reperfusion.“, *Herzschrittmacherther. Elektrophysiol.*, Bd. 19, Nr. 4, S. 161–8, Dez. 2008.
- [145] J. P. Saul, R. D. Berger, M. H. Chen, und R. J. Cohen, „Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia.“, *Am. J. Physiol.*, Bd. 256, Nr. 1 Pt 2, S. H153–H161, 1989.

- [146] A. E. Draghici und J. A. Taylor, „The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans.“, *J. Physiol. Anthropol.*, Bd. 35, Nr. 1, S. 22, Sep. 2016.
- [147] M. Barantke, T. Krauss, J. Ortak, W. Lieb, M. Reppel, C. Burgdorf, P. P. Pramstaller, H. Schunkert, und H. Bonnemeier, „Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers.“, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Bd. 19, Nr. 12, S. 1296–303, Dez. 2008.
- [148] L. K. Hill und A. Siebenbrock, „Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009.“, *Biomed. Sci. Instrum.*, Bd. 45, S. 71–6, 2009.
- [149] A. Bilan, A. Witczak, R. Palusiński, W. Myśliński, und J. Hanzlik, „Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects.“, *J. Electrocardiol.*, Bd. 38, Nr. 3, S. 239–43, Juli 2005.
- [150] H. V Huikuri, M. J. Niemelä, S. Ojala, A. Rantala, M. J. Ikäheimo, und K. E. Airaksinen, „Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture.“, *Circulation*, Bd. 90, Nr. 1, S. 121–6, Juli 1994.
- [151] G. Sauer, D. Andresen, R. Cierpka, B. Lemke, F. Mibach, C. Perings, und R. Vaerst, „Positionspapier zur Durchführung von Qualitätskontrollen bei Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG“, *Z. Kardiol.*, Bd. 94, Nr. 12, S. 844–857, 2005.
- [152] J. Kautzner, P. St’ovicek, Z. Anger, J. Savlíková, und M. Malik, „Utility of short-term heart rate variability for prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction.“, *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.*, Bd. 141, S. 69–73, 1998.
- [153] A. T. Mazzeo, E. La Monaca, R. Di Leo, G. Vita, und L. B. Santamaria, „Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care.“, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, Bd. 55, Nr. 7, S. 797–811, Aug. 2011.
- [154] P. M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo, S.-E. Lu, D. L. Eckberg, R. Edelberg, W. J. Shih, Y. Lin, T. A. Kuusela, K. U. O. Tahvanainen, und R. M. Hamer, „Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow.“, *Psychosom. Med.*, Bd. 65, Nr. 5, S. 796–805, 2003.
- [155] A. L. Roque, V. E. Valenti, T. Massetti, T. D. da Silva, C. B. de M. Monteiro, F. R. Oliveira, Á. D. de Almeida Junior, S. N. B. Lacerda, G. C. Pinasco, V. G. Nascimento, L. G. Granja Filho, L. C. de Abreu, D. M. Garner, und C. Ferreira, „Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update.“, *Int. Arch. Med.*, Bd. 7, S. 43, 2014.
- [156] P. E. Drawz, D. C. Babineau, C. Brecklin, J. He, R. R. Kallem, E. Z. Soliman, D. Xie, D. Appleby, A. H. Anderson, M. Rahman, und C. S. Investigators, „Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study“, *Am J Nephrol*, Bd. 38, Nr. 6, S. 517–528, 2013.
- [157] S. Ahmad, T. Ramsay, L. Huebsch, S. Flanagan, S. McDiarmid, I. Batkin, L. McIntyre, S. R. Sundaresan, D. E. Maziak, F. M. Shamji, P. Hebert, D. Fergusson, A. Tinmouth, und A. J. E. Seely, „Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults“, *PLoS One*, Bd. 4, Nr. 8, 2009.
- [158] E. Sagui, P. Y. Cordier, A. Nau, C. Rogier, M. Bregigeon, und C. Brosset, „Is critical illness polyneuropathy associated with decreased heart rate variability?“, *Rev. Neurol. (Paris)*, Bd. 170, Nr. 1, S. 32–36, 2014.
- [159] W. P. Riordan, P. R. Norris, J. M. Jenkins, und J. A. Morris, „Early loss of heart rate complexity predicts mortality regardless of mechanism, anatomic location, or severity of injury in 2178 trauma patients.“, *J. Surg. Res.*, Bd. 156, Nr. 2, S. 283–9, Okt. 2009.
- [160] P. A. Lotufo, L. Valiengo, I. M. Benseñor, und A. R. Brunoni, „A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs.“, *Epilepsia*, Bd. 53, Nr. 2, S. 272–82, Feb. 2012.
- [161] S. J. Sriranjini, M. Ganesan, K. Datta, P. K. Pal, und T. N. Sathyaprabha, „Effect of a single dose of standard levodopa on cardiac autonomic function in Parkinson’s disease.“, *Neurol. India*, Bd. 59, Nr. 5, S. 659–63, 2011.
- [162] T. Tombul, O. Anlar, M. Tuncer, N. Huseyinoglu, und B. Eryonucu, „Impaired heart rate

- variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis.“, *Acta Neurol. Belg.*, Bd. 111, Nr. 2, S. 116–20, Juni 2011.
- [163] E. Salamalekis, E. Hintipas, I. Salloum, G. Vasios, C. Loghis, N. Vitoratos, C. Chrelias, und G. Creatas, „Computerized analysis of fetal heart rate variability using the matching pursuit technique as an indicator of fetal hypoxia during labor.“, *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, Bd. 19, Nr. 3, S. 165–9, März 2006.
- [164] G. Martini, P. Riva, F. Rabbia, V. Molini, G. B. Ferrero, F. Cerutti, R. Carra, und F. Veglio, „Heart rate variability in childhood obesity.“, *Clin. Auton. Res.*, Bd. 11, Nr. 2, S. 87–91, Apr. 2001.
- [165] DGAUM und AWMF, „Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin“, 2006.
- [166] K. H. Greiser, A. Kluttig, B. Schumann, C. a Swenne, J. a Kors, O. Kuss, J. Haerting, H. Schmidt, J. Thiery, und K. Werdan, „Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006.“, *Eur. J. Epidemiol.*, Bd. 24, Nr. 3, S. 123–42, Jan. 2009.
- [167] S. Perz, „KORA – Survey 2000 Die elektrokardiographische Untersuchung“, 1999.
- [168] K.-H. Ladwig, B. Marten-Mittag, H. Löwel, a Döring, und H.-E. Wichmann, „Synergistic effects of depressed mood and obesity on long-term cardiovascular risks in 1510 obese men and women: results from the MONICA-KORA Augsburg Cohort Study 1984-1998.“, *Int. J. Obes. (Lond.)*, Bd. 30, Nr. 9, S. 1408–14, Sep. 2006.
- [169] a Kroke, K. Klipstein-Grobusch, S. Voss, J. Möseneder, F. Thielecke, R. Noack, und H. Boeing, „Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water“, *Am. J. Clin. Nutr.*, Bd. 70, Nr. 4, S. 439–47, Okt. 1999.
- [170] A. Hofmann, D. E. Grobee, P. T. V. M. de Jong, und F. A. van den Ouweland, „Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study“, *Eur. J. Epidemiol.*, Bd. 7, Nr. 4, S. 403–422, 1991.
- [171] M. Bobak, „Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations“, *J. Epidemiol. Community Heal.*, Bd. 58, Nr. 3, S. 238–242, März 2004.
- [172] J. Haerting, A. Kluttig, K. H. Greiser, S. Nuding, und K. Werdan, „A cohort study investigating risk factors for cardiovascular disease in an urban elderly East-German population (CARLA study)“, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, Bd. 55, Nr. 6–7, S. 795–800, 2012.
- [173] C. Jöckel, Karl-Heinz and Babitsch, Birgit and Bellach, Bärbel-Maria and Bloomfield, Kim and Hoffmeyer-Zlotnik, J and Winkler, Joachim and Wolf, „Messung und Quantifizierung soziodemographischer Merkmale in epidemiologischen Studien“, *Messung soziodemographischer Merkmale der Epidemiol. RKI-Schriften*, Bd. 1, S. 7–38, 1998.
- [174] J. A. Baecke, J. Burema, und J. E. Frijters, „A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies.“, *Am. J. Clin. Nutr.*, Bd. 36, Nr. 5, S. 936–42, Nov. 1982.
- [175] U. Hense, HW and Filipiak, B and Döring, A and Stieber, J and Liese, A and Keil, „Ten-year trends of cardiovascular risk factors in the MONICA Augsburg Region in Southern Germany Results from the 1984/ 85, 1989/90 and 1994/1995 surveys“, *CVD Prev.*, S. 318–327, 1998.
- [176] Z. G. Döring A, Fischer B, Holle R, Hoppe S, Immervoll T, Janssen C, John J, Merkl J, Nagl H, Mühlberger N, Papke K, Perz S, Pietsch M, Rath- mann W, Schäfer T, Schwertner B, Stieber J, „KORA- Survey 2000. Manual of Operation. Untersucher-Handbuch“, *GSF Neuherb.*, 2000.
- [177] „Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure“, 2003.
- [178] D. Eckberg und P. Sleight, „Human baroreflexes in health and disease“, *Monogr. Physiol. Soc.*, Bd. 43, S. 19–30, 1992.
- [179] J. H. van Bommel, J. A. Kors, und G. van Herpen, „Methodology of the modular ECG analysis system MEANS.“, *Methods Inf. Med.*, Bd. 29, Nr. 4, S. 346–53, Sep. 1990.

- [180] M. Bootsma, C. A. Swenne, C. Chang, und V. G. Brusckhe, „Heart rate and heart rate variability of sympathovagal balance as indexes“, 1994.
- [181] B. M. Pluim, C. A. Swenne, A. H. Zwinderman, A. C. Maan, A. Van Der Laarse, und J. Doornbos, „Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with tra“, Nr. February 2008, 1999.
- [182] J. Dekker, E. de Vries, R. Lengton, E. Schouten, C. Swenne, und A. Maan, „Reproducibility and Comparability of Short- and Long-Term Heart Rate Variability Measures in Healthy Young Men“, *Ann. ...*, Bd. 1, Nr. 3, S. 287–292, 1996.
- [183] „CardioScan 12 Configurations - User Manual“.
- [184] T. Reiter, „Statistik, Zuverlässigkeit, QM & Mehr“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.reiter1.com/Glossar/Glossar.htm> 19.4.16. [Zugegriffen: 19-Apr-2016].
- [185] T. D. Wang, W. J. Chen, K. L. Chien, S. S. Seh-Yi Su, H. C. Hsu, M. F. Chen, C. S. Liao, und Y. T. Lee, „Efficacy of cholesterol levels and ratios in predicting future coronary heart disease in a Chinese population.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 88, Nr. 7, S. 737–43, Okt. 2001.
- [186] H. Herkner und M. Müllner, *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*, 3. Wien: Springer, 2011.
- [187] „MATLAB“. MathWorks, 2009.
- [188] E. S. Ford, „Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S.“, *Diabetes Care*, Bd. 28, Nr. 11, S. 2745–9, Nov. 2005.
- [189] M. Huonker, A. Schmidt-Trucksäss, H. W. Heiss, und J. Keul, „[Effects of physical training and age-induced structural and functional changes in cardiovascular system and skeletal muscles].“, *Z. Gerontol. Geriatr.*, Bd. 35, Nr. 2, S. 151–6, Apr. 2002.
- [190] T. Sookan und A. J. McKune, „Heart rate variability in physically active individuals: reliability and gender characteristics.“, *Cardiovasc. J. Afr.*, Bd. 23, Nr. 2, S. 67–72, März 2012.
- [191] G. R. H. Sandercock, P. D. Bromley, und D. A. Brodie, „Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis.“, *Med. Sci. Sports Exerc.*, Bd. 37, Nr. 3, S. 433–9, März 2005.
- [192] R. W. Braith und D. G. Edwards, „Neurohormonal abnormalities in heart failure: impact of exercise training.“, *Congest. Heart Fail.*, Bd. 9, Nr. 2, S. 70–6, 2003.
- [193] C. P. Earnest, C. J. Lavie, S. N. Blair, und T. S. Church, „Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study.“, *PLoS One*, Bd. 3, Nr. 6, S. e2288, Juni 2008.
- [194] E. Henje Blom, E. M. G. Olsson, E. Serlachius, M. Ericson, und M. Ingvar, „Heart rate variability is related to self-reported physical activity in a healthy adolescent population.“, *Eur. J. Appl. Physiol.*, Bd. 106, Nr. 6, S. 877–83, Aug. 2009.
- [195] H. Shiotani, Y. Umegaki, M. Tanaka, M. Kimura, und H. Ando, „Effects of aerobic exercise on the circadian rhythm of heart rate and blood pressure.“, *Chronobiol. Int.*, Bd. 26, Nr. 8, S. 1636–46, Dez. 2009.
- [196] N. Nakayama, K. Negi, K. Watanabe, und M. Hirai, „Life activities improve heart rate variability in patients with mild hypertension and/or the initial stage of heart failure.“, *J. Clin. Nurs.*, Bd. 23, Nr. 3–4, S. 367–73, Feb. 2014.
- [197] L. Soares-Miranda, G. Sandercock, S. Vale, R. Santos, S. Abreu, C. Moreira, und J. Mota, „Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function.“, *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, Bd. 28, Nr. 4, S. 363–9, Mai 2012.
- [198] M. P. Tulppo, A. J. Hautala, T. H. Mäkikallio, R. T. Laukkanen, S. Nissilä, R. L. Hughson, und H. V. Huikuri, „Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects.“, *J. Appl. Physiol.*, Bd. 95, Nr. 1, S. 364–72, Juli 2003.
- [199] M. R. Carnethon, D. Liao, G. W. Evans, W. E. Cascio, L. E. Chambless, und G. Heiss, „Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study.“, *Am. Heart J.*, Bd. 143, Nr. 5, S. 808–13, Mai 2002.

- [200] A. L. T. Uusitalo, T. Laitinen, S. B. Väisänen, E. Länsimies, und R. Rauramaa, „Physical training and heart rate and blood pressure variability: a 5-yr randomized trial.“, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Bd. 286, Nr. 5, S. H1821-6, Mai 2004.
- [201] B. Verheyden, B. O. Eijnde, F. Beckers, L. Vanhees, und A. E. Aubert, „Low-dose exercise training does not influence cardiac autonomic control in healthy sedentary men aged 55-75 years.“, *J. Sports Sci.*, Bd. 24, Nr. 11, S. 1137-47, Nov. 2006.
- [202] A. Loimaala, H. Huikuri, P. Oja, M. Pasanen, und I. Vuori, „Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity.“, *J. Appl. Physiol.*, Bd. 89, Nr. 5, S. 1825-9, Nov. 2000.
- [203] D. Liao, J. Cai, W. D. Rosamond, R. W. Barnes, R. G. Hutchinson, E. A. Whitsel, P. Rautaharju, und G. Heiss, „Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study.“, *Am. J. Epidemiol.*, Bd. 145, Nr. 8, S. 696-706, Apr. 1997.
- [204] D. Felber Dietrich, J. Schwartz, C. Schindler, J.-M. Gaspoz, J.-C. Barthélémy, J.-M. Tschopp, F. Roche, A. von Eckardstein, O. Brändli, P. Leuenberger, D. R. Gold, U. Ackermann-Liebrich, und SAPALDIA-team, „Effects of passive smoking on heart rate variability, heart rate and blood pressure: an observational study.“, *Int. J. Epidemiol.*, Bd. 36, Nr. 4, S. 834-40, Aug. 2007.
- [205] G. Cagirci, S. Cay, O. Karakurt, N. Eryasar, V. Kaya, A. Canga, A. B. Yesilay, H. Kilic, S. Topaloglu, D. Aras, A. D. Demir, und R. Akdemir, „Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters.“, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, Bd. 14, Nr. 4, S. 327-32, Okt. 2009.
- [206] O. Alyan, F. Kacmaz, O. Ozdemir, O. Maden, S. Topaloglu, C. Ozbakir, F. Metin, A. Karadede, und E. Ilkay, „Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers?“, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, Bd. 13, Nr. 2, S. 137-44, Apr. 2008.
- [207] M. Yotsukura, Y. Koide, K. Fujii, Y. Tomono, A. Katayama, H. Ando, J. Suzuki, und K. Ishikawa, „Heart rate variability during the first month of smoking cessation.“, *Am. Heart J.*, Bd. 135, Nr. 6 Pt 1, S. 1004-9, Juni 1998.
- [208] P. K. Stein, J. N. Rottman, und R. E. Kleiger, „Effect of 21 mg transdermal nicotine patches and smoking cessation on heart rate variability.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 77, Nr. 9, S. 701-5, Apr. 1996.
- [209] S. H. Yi, K. Lee, D.-G. Shin, J. S. Kim, und H.-C. Kim, „Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans.“, *Yonsei Med. J.*, Bd. 54, Nr. 1, S. 55-61, Jan. 2013.
- [210] D. Felber Dietrich, U. Ackermann-Liebrich, C. Schindler, J.-C. Barthélémy, O. Brändli, D. R. Gold, B. Knöpfli, N. M. Probst-Hensch, F. Roche, J.-M. Tschopp, A. von Eckardstein, J.-M. Gaspoz, und Sapaldia team, „Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study.“, *Eur. J. Appl. Physiol.*, Bd. 104, Nr. 3, S. 557-65, Okt. 2008.
- [211] N. Poliakova, J.-P. Després, J. Bergeron, N. Alméras, A. Tremblay, und P. Poirier, „Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men.“, *Metabolism.*, Bd. 61, Nr. 9, S. 1270-9, Sep. 2012.
- [212] A. N. Pehlivanidis, V. G. Athyros, D. S. Dimitriadis, A. A. Papageorgiou, V. J. Bouloukos, und A. G. Kontopoulos, „Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease.“, *Atherosclerosis*, Bd. 157, Nr. 2, S. 463-9, Aug. 2001.
- [213] Y.-W. Chang, J.-D. Lin, W.-L. Chen, C.-F. Yen, C.-H. Loh, W.-H. Fang, und L.-W. Wu, „Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in adults with intellectual disabilities.“, *Res. Dev. Disabil.*, Bd. 33, Nr. 6, S. 1701-7, 2012.
- [214] R. H. Fagard, K. Pardaens, und J. A. Staessen, „Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population.“, *J. Hypertens.*, Bd. 19, Nr. 3, S. 389-97, März 2001.
- [215] G. K. Pal, P. Pal, N. Nanda, V. Lalitha, T. K. Dutta, und C. Adithan, „Sympathovagal imbalance in young prehypertensives: importance of male-female difference.“, *Am. J. Med. Sci.*, Bd. 345, Nr. 1, S. 10-7, Jan. 2013.

- [216] M. T. Dođru, V. Simşek, O. Sahin, und N. Ozer, „Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels.“, *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, Bd. 38, Nr. 3, S. 182–8, Apr. 2010.
- [217] T. Fujikawa, O. Tochikubo, N. Kura, und S. Umemura, „Factors related to elevated 24-h blood pressure in young adults.“, *Clin. Exp. Hypertens.*, Bd. 31, Nr. 8, S. 705–12, Nov. 2009.
- [218] H. V Huikuri, A. Ylitalo, S. M. Pikkujämsä, M. J. Ikäheimo, K. E. Airaksinen, A. O. Rantala, M. Lilja, und Y. A. Kesäniemi, „Heart rate variability in systemic hypertension.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 77, Nr. 12, S. 1073–7, Mai 1996.
- [219] Y. Kasamaki, Y. Izumi, Y. Ozawa, M. Ohta, A. Tano, I. Watanabe, A. Hirayama, T. Nakayama, H. Kawamura, D. Himmit, M. Mahemuti, und A. Sezai, „Relationship between status of plasma atrial natriuretic peptide and heart rate variability in human subjects.“, *Heart Vessels*, Bd. 28, Nr. 2, S. 208–14, März 2013.
- [220] G. F. Salles, F. M. Ribeiro, G. M. Guimarães, E. S. Muxfeldt, und C. R. L. Cardoso, „A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension.“, *J. Hypertens.*, Bd. 32, Nr. 3, S. 644–51, März 2014.
- [221] G. Malfatto, M. Facchini, L. Sala, G. Branzi, R. Bragato, und G. Leonetti, „Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 81, Nr. 7, S. 834–40, Apr. 1998.
- [222] R. Lampert, J. R. Ickovics, C. J. Viscoli, R. I. Horwitz, und F. A. Lee, „Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial.“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 91, Nr. 2, S. 137–42, Jan. 2003.
- [223] H. G. N. Assoumou, V. Pichot, J. C. Barthelemy, V. Dauphinot, S. Celle, P. Gosse, M. Kossovsky, J. M. Gaspoz, und F. Roche, „Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease: the PROOF study.“, *Rejuvenation Res.*, Bd. 13, Nr. 6, S. 653–63, Dez. 2010.
- [224] V. Stocké, „Entstehungsbedingungen von Antwortverzerrungen durch soziale Erwünschtheit“, *Z. Soziol.*, Bd. 33, Nr. 4, S. 303–320, 2004.
- [225] H. Schächinger, M. Oelke, I. Curio, W. Langewitz, H. Rüddel, und W. Schulte, „Impact of respiratory frequency on short-term blood pressure and heart rate variability.“, *J. Hypertens. Suppl.*, Bd. 9, Nr. 6, S. S330-1, Dez. 1991.
- [226] S. M. Ryan, A. L. Goldberger, S. M. Pincus, J. Mietus, und L. A. Lipsitz, „Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men?“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 24, Nr. 7, S. 1700–7, Dez. 1994.
- [227] J. Hayano, M. Yamada, S. Mukai, T. Fujinami, K. Yokoyama, Y. Watanabe, und K. Takata, „Accuracy of Assessment of Cardiac Vagal Tone“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 67, S. 199–204, 1991.
- [228] T. Schaffer, B. Hensel, C. Weigand, J. Schüttler, und C. Jeleazcov, „Evaluation of techniques for estimating the power spectral density of RR-intervals under paced respiration conditions“, *J. Clin. Monit. Comput.*, Bd. 28, Nr. 5, S. 481–486, 2014.
- [229] K. Muralikrishnan, K. Balasubramanian, und B. V. Rao, „Heart rate variability in normotensive subjects with family history of hypertension.“, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, Bd. 55, Nr. 3, S. 253–61, 2011.
- [230] S. McGee, *Evidence-based physical diagnosis*, 3rd Aufl. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012.
- [231] G. Sandercock, „Normative values, reliability and sample size estimates in heart rate variability.“, *Clin. Sci. (Lond.)*, Bd. 113, Nr. 3, S. 129–30, Aug. 2007.
- [232] R. H. Fagard, „A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain.“, *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.*, Bd. 63, Nr. 1, S. 57–89–1, 2001.
- [233] P. Sharma, B. H. Paudel, P. N. Singh, und P. Limbu, „Heart rate variability: Response to graded head up tilt in healthy men.“, *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*, Bd. 7, Nr. 27, S. 252–7, 2009.
- [234] L. G. G. Porto und L. F. Junqueira, „Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram.“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 43–51, Jan. 2009.

-
- [235] M. Engelmann, „Untersuchung des Einflusses verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und -Aufzeichnungsdauern auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität aus dem Zeitbereich anhand einer Stichprobe der CARLA-Studie“, Halle Saale, 2016.
- [236] M. Victor, Anja; Elsäßer, Amelie; Hommel, Gerhard; Blettner, „Wie bewertet man die p-Wert-Flut?“, *Dtsch. Arztebl.*, Bd. 107, Nr. 4, S. 50–56, 2010.

8 Thesen

- (1) Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) gilt als Indikator für eine eingeschränkte Funktion des (kardialen) autonomen Nervensystems und als Risikofaktor für eine erhöhte (kardiovaskuläre) Morbidität sowie Mortalität.
- (2) Die HRV wird durch multiple endo- und exogene Faktoren beeinflusst, die sowohl intra- als auch interindividuell einen unterschiedlich starken Effekt haben können.
- (3) In dieser Dissertation wurde untersucht, ob verschiedene EKG-Aufzeichnungsmethoden (EKG-AZM) einen Einfluss auf die Assoziation von HRV-Parametern mit kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) haben.
- (4) Es wurden die Ergebnisse von 148 Probanden zwischen 45 und 83 Jahren aus der bevölkerungsbezogenen CARLA-Studie der Stadt Halle/Saale analysiert.
- (5) Aus einem 5min-Abschnitt vom Kurzzeit-EKG, je einem 5min-Abschnitt tags und nachts sowie einem mindestens 18h-Abschnitt vom Langzeit-EKG wurden jeweils fünf HRV-Parameter berechnet, die jeweils mit zehn CVRF ausgewertet wurden.
- (6) Um Einflüsse gegenüber der vier EKG-AZM anhand der einzelnen Assoziationen eines CVRFs mit einem HRV-Parameter festzustellen, wurden bezüglich der HRV-Parameter normierte β -Koeffizienten (γ) aus Regressionsanalysen miteinander verglichen. Zusätzlich erfolgte eine Adjustierung der Daten für Alter und Geschlecht.
- (7) Der Einfluss der EKG-AZM auf die Assoziation von CVRF mit HRV-Parametern hängt vom CVRF ab. Ein hoher Einfluss der EKG-AZM zeigt sich beim Geschlecht (hier signifikant bei einer von sechs Kombinationen), beim Nikotinkonsum und bei arterieller Hypertonie. Beim BMI hat die EKG-AZM gelegentlich einen relevanten Einfluss. Bei der körperlichen Aktivität hat die EKG-AZM keinen relevanten Einfluss.
- (8) Der Effekt der Adjustierung ist beim Nikotinkonsum am stärksten ausgeprägt. Beim WHR und Gesamt-/HDL-Cholesterin sind die Einflüsse gegenüber den EKG-AZM nach der Adjustierung nicht mehr relevant. Beim Diabetes mellitus Typ 2 werden die Einflüsse der EKG-AZM nach der Adjustierung erst relevant.
- (9) Um signifikante Einflüsse der EKG-AZM auf die Assoziation von CVRF mit HRV-Parametern zu finden, sollte die Arbeitshypothese erneut geprüft werden, weil einige relevante Einflüsse der EKG-AZM einen Trend zur Signifikanz vermuten lassen.
- (10) In der Literatur ist ein Vergleich der HRV-Parameter zwischen methodisch verschiedenen Studien problematisch und damit auch die Einordnung der eigenen Ergebnisse.

9 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle Regeln der wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Dresden, den 17.07.2018

Evelyn Friedrich

10 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keinen früheren Promotionsversuch unternommen habe.

Dresden, den 17.07.2018

Evelyn Friedrich

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Evelyn Helga Maria Friedrich, geborene Walter

Geb.-datum & -ort: 13.08.1987 in Dresden

Beruflicher Werdegang

08/2017 bis aktuell Ärztliche Tätigkeit beim Sozialunternehmen „*Was hab‘ ich?*“
in Dresden für verständliche Patienten-Kommunikation

10/2016–07/2017 HELIOS Weißeritztal-Kliniken in Freital und Dippoldiswalde,
Assistenzärztin für Innere Medizin

10/2013–08/2016 Fach- und Privatkrankenhaus der Bavaria Klinik in Kreischa,
Assistenzärztin für Innere Medizin

seit 07/2011 Ehrenamtliche Tätigkeit beim Internetportal „*Was hab‘ ich?*“

Studium

2006–2013 Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Abschluss: Staatsexamen (Prädikat gut)

Praktisches Jahr

10/2012–01/2013 Chirurgie-Tertial im Kantonsspital Luzern

06–09/2012 Allgemeinmedizin-Tertial in einer Gemeinschaftspraxis in Merseburg

02–06/2012 Innere-Tertial im Städtischen Klinikum Dessau

Schulische Ausbildung

1998–2006 Geschwister-Scholl-Gymnasium Nossen
Abschluss: Abitur (Prädikat gut)

1994–1998 Grundschule Krögis

Dresden, im Juni 2018

11 Danksagung

Hiermit möchte ich all denen Menschen danken, die bei der Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Ich danke meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Haerting und Herrn Prof. Dr. Werdan, die mir diese Arbeit in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Kluttig und Herrn Dr. Nuding ermöglicht haben. Ich danke insbesondere den Mitarbeitern vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die zahlreichen Anmerkungen, um diese Arbeit zu verbessern, und ebenso für die Hilfsbereitschaft bei organisatorischen Angelegenheiten.

Ebenfalls danke ich sehr meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets motiviert oder mir anderweitig geholfen haben.

Mein allergrößter Dank gilt meinem verständnisvollen und geduldigen Ehemann Christian, der mich in jeglicher Hinsicht bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt hat. Neben seinem kritischen Lektorat hat er vor allem durch seine wertvollen Hinweise bei statistischen Problemen und beim Umgang mit diversen Computerprogrammen wie etwa *MATLAB* oder *Inkscape* wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein großer Dank gilt auch Conny und Alex für ihr konstruktives Lektorat.

Abschließend möchte ich allen Probanden, Mitarbeitern und Förderern der CARLA-Studie danken, ohne deren Bemühungen diese Arbeit nicht entstanden wäre.