

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)

und

aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Stefan Frantz)

**Untersuchung des Einflusses verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und
-Aufzeichnungsdauern auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität aus dem
Zeitbereich anhand einer Stichprobe 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 Matthias Peter Engelmann

geboren am 24.07.1986 in Köthen

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
2. Prof. Dr. med. Matthias Girndt
3. Prof. Dr. med. Christa Meisinger, München

14.06.2016

07.04.2017

Referat

Zielsetzung: Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Parameter der autonomen Funktion des Herzens wird über eine Zeitreihe von RR-Intervallen über das EKG gemessen. Das Ziel der Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses verschiedener Aufzeichnungslängen und der Aufzeichnungsbedingungen auf die HRV-Parameter aus dem Zeitbereich (SDNN und RMSSD).

Methoden: Insgesamt 172 Teilnehmer der populationsbasierten CARLA-Studie, einer Kohortenstudie der Stadt Halle mit insgesamt 1.779 Probanden, wurden in die Untersuchung einbezogen. Bei diesen Probanden führte man zusätzlich zu einer hoch standardisierten Kurzzeit-Ruhe-EKG-Aufzeichnung von 20 Minuten Länge (KZ-EKG-20-min) eine ambulante Langzeit-EKG-Aufnahme über 24 Stunden (LZ-EKG-24-h) durch. Die Zeitbereichsparameter, SDNN und RMSSD, wurden als Untersuchungsschwerpunkt definiert.

Ergebnisse: *Aufzeichnungsdauer:* Der Median der SDNN steigt wie erwartet mit zunehmender Aufzeichnungslänge. Im Gegensatz dazu wird der Median der RMSSD nicht wesentlich von der Aufzeichnungslänge des EKGs beeinflusst. *Aufzeichnungsmethoden:* Die SDNN der 24-h-Aufzeichnung korreliert am stärksten mit der spontanen, nächtlichen 20-min-Registrierung ($r = 0,40$) und am schlechtesten mit der kontrollierten 20-min-Kurzzeit-EKG-Registrierung ($r = 0,20$). Auch bei Betrachtung der RMSSD finden sich die höchsten Korrelationen zwischen diesen oben genannten Aufzeichnungsmethoden. Das Ausmaß der Korrelation ist jedoch ungleich höher ($r = 0,80$ bzw. $r = 0,38$). Beim Vergleich aller Aufzeichnungsmethoden besteht, wie zu erwarten, die größte Korrelation zwischen den beiden standardisierten Kurzeitaufzeichnungen der Zeitbereichsparameter.

Zusammenfassung: Es konnte gezeigt werden, dass die HRV unterschiedlicher Aufzeichnungsmethoden insgesamt nur schwach bis mittelgradig bezüglich der untersuchten Zeitbereichsparameter miteinander korrelieren. Die 24-h-Langzeit-EKG-Aufzeichnung korreliert wie erwartet am besten mit der nächtlichen, spontanen 20-min-Separation, welche aus der Langzeitregistrierung extrahiert wurde. Die höchsten Korrelationen findet man jedoch unter hoch standardisierten Aufzeichnungsmethoden. Es muss postuliert werden, dass *die HRV* nicht existiert und nur in Abhängigkeit von vielen Variablen und Registrierungsmethoden interpretiert werden kann. In Anlehnung an die *Guideline der Task Force* sollten weitere Standards eingefordert und eingehalten werden.

Engelmann, Matthias Peter: Untersuchung des Einflusses verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und -Aufzeichnungsdauern auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität aus dem Zeitbereich anhand einer Stichprobe der CARLA-Studie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 57 Seiten, 2016.

“A healthy heart is not a metronome.”

Fred Shaffer, 2014

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung.....	1
1.1	Physiologie des Herzens	3
1.1.1	Aufbau und Grundfunktion.....	3
1.1.2	Grundlagen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung	3
1.1.3	Einfluss des vegetativen Nervensystems	4
1.1.4	Auswirkung auf den gesamten Organismus	5
1.2	EKG-Aufzeichnungsmethoden.....	6
1.2.1	Allgemeines	6
1.2.2	Kurzzeit-EKG	7
1.2.3	Langzeit-EKG.....	7
1.3	Herzfrequenzvariabilität	8
1.3.1	Definition.....	8
1.3.2	Messmethodik.....	9
1.4	Aktueller Forschungsstand	12
1.4.1	Bedeutung der HRV als Risiko- und Prognosefaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	12
1.4.2	EKG-Aufzeichnungsbedingungen und HRV.....	15
2	Zielstellung	16
3	Methodik.....	17
3.1	CARLA-Studie	17
3.2	Stichprobe.....	19
3.2.1	Untersuchungskollektiv	19
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien der CARLA-Studie.....	20
3.2.3	Darstellung im FlowChart	21
3.3	EKG-Aufzeichnung	22
3.3.1	Ablauf der EKG-Aufzeichnung.....	22
3.3.2	Aufbereitung der EKG-Daten.....	24
3.3.3	HRV-Berechnung	26
3.4	Statistische Auswertung	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Deskriptive Statistik der Studiengruppe	27
4.2	Analyse der Abhängigkeit verschiedener HRV-Parameter von der Aufzeichnungsmethodik	30

4.2.1	Korrelation der HRV-Parameter.....	30
4.2.2	Regressionsanalyse.....	33
4.2.3	Bland-Altman-Plots.....	37
5	Diskussion.....	40
6	Zusammenfassung.....	47
7	Literaturverzeichnis.....	49
8	Thesen.....	57
9	Selbstständigkeitserklärung.....	V
10	Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	VI
11	Danksagung.....	VII

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAI	<i>Ankle-arm index</i> – Knöchel-Arm-Index
BMI	<i>Body mass index</i>
BP	<i>Blood pressure</i> – Blutdruck
CARLA	Studie „Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle“ – „Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Krankheiten in der älteren Allgemeinbevölkerung“
CHF/CHD	<i>Chronic/congestive heart failure/disease</i> – chronische Herzinsuffizienz
CVD	<i>Cardiovascular disease</i> – kardiovaskuläre Erkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DFA	<i>Detrended fluctuation analysis</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	<i>Fast Fourier transformation</i>
HF	<i>High frequency power</i>
HR	<i>Heart rate</i> – Herzfrequenz
HRT	<i>Heart rate turbulence</i>
HRV	<i>Heart rate variability</i> – Herzfrequenzvariabilität
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
KI	Konfidenzintervall
LA	Linker Vorhof (Atrium)
LF	<i>Low frequency power</i>
LF/HF-Ratio	Verhältnis <i>low frequency power/high frequency power</i>
LV	Linker Ventrikel
MI	Myokardinfarkt
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
NN	Normal-to-normal-Intervall – Abstand zweier Herzschläge
NN50 count	Anzahl von Paaren benachbarter NN-Abstände, die sich um mehr als 50 ms in der Aufzeichnung unterscheiden
n. u.	<i>Normalized units</i>
P-Welle	Intraatriale Erregungsausbreitung
pNN50	<i>NN50 count</i> dividiert durch die Anzahl aller NN-Intervalle
PQ	PQ-Intervall
QRS	Intraventrikuläre Erregungsausbreitung
QT	QT-Zeit
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rechter Vorhof (Atrium)

RMSSD	<i>Square root of the mean squared differences of successive NN intervals –</i> Quadratwurzel des Mittelwerts aller quadrierten Differenzen benachbarter NN-Intervalle
RR-Intervall	Abstand von zwei R-Zacken aus benachbarten QRS-Komplexen im EKG
RV	Rechter Ventrikel
SD	<i>Standard deviation –</i> Standardabweichung
SDANN	<i>Standard deviation of the average NN interval –</i> Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle für jeden 5-Minuten-Abschnitt
SDNN	<i>Standard deviation of the NN interval –</i> Standardabweichung aller NN- Intervalle
SDNNi	Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle 5-Minuten-Segmente der gesamten Aufzeichnungslänge
ST	ST-Strecke
T	T-Welle
TP	<i>Total power</i>
ULF	<i>Ultra low frequency power</i>
VLF	<i>Very low frequency power</i>
WHR	<i>Waist-hip ratio –</i> Taille-Hüft-Verhältnis

1 Einleitung

Die Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems sind noch vor Krebserkrankungen und anderen Krankheitsentitäten im mittleren Lebensalter in Deutschland vorherrschend. Die kardiovaskulären Erkrankungen sind, trotz rückläufiger Tendenz, mit 38,9 % die Haupttodesursache in Deutschland und verursachen mit etwa 37 Milliarden EURO (14,5 %) die höchsten Krankheitskosten (Statistisches Bundesamt, 2010; Robert-Koch-Institut, 2015).

Aus diesem Grund ist es nicht nur von wissenschaftlichem, sondern auch von gesellschaftlichem und wirtschaftlichem Interesse, die Physiologie und Pathophysiologie des Herzens besser zu verstehen – insbesondere im Hinblick auf die Prävention dieser Erkrankungen. Diese führte in jüngster Vergangenheit nachweislich zu einer Verminderung der Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten (Robert Koch-Institut, 2015).

Als Wegbereiter der Disziplin gilt Augustus Desiré Waller, der 1887 zum ersten Mal ein menschliches Elektrokardiogramm (EKG) aufzeichnete. Willem Einthoven aus Leiden verbesserte Anfang des 20. Jahrhunderts (1903) die grafische Darstellung so, dass eine Auswertung der aufgezeichneten Kurven stattfinden konnte. Damit war der Weg zum Verständnis der Elektrophysiologie des Herzens geebnet. In der Folge wurden die EKG-Geräte technisch kontinuierlich weiterentwickelt, um die Anwenderfreundlichkeit zu verbessern. Heutzutage ist das EKG zur Primärdiagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im ambulanten und stationären Setting unersetzlich. Der Anwendungsbereich wird bis heute stetig erweitert.

Nach wie vor intensiviert die Forschung ihre Anstrengungen auf dem vielfältigen Gebiet der Funktionen des Herzens, insbesondere im Hinblick auf die elektrophysiologische Dynamik der einzelnen Herzaktionen. So kommt der Herzfrequenzvariabilität unter anderem in kardiologischen Bereichen wachsende Bedeutung zu. Die HRV spiegelt mit ihren verschiedenen Parametern die Modulationsfähigkeit der einzelnen Herzaktionen wider. Zur Interpretation und Vergleichbarkeit dieses überaus komplexen Parameters müssen sowohl die Registrierungsart als auch die Registrierungslänge bekannt sein. Allerdings sind die diversen Zusammenhänge, die sich aus der Untersuchungsmethodik und den individuellen Faktoren ergeben, noch längst nicht in allen Details verstanden und erklärbar. Es zeichnet sich jedoch eine Vielzahl von methodischen Einflussmöglichkeiten ab, die die HRV wesentlich beeinflussen. So wurden unter anderem die Körperposition, die Atemfrequenz und die Tageszeit neben dem autonomen Nervensystem als solche beeinflussenden Faktoren identifiziert. Es ist daher bedeutsam, diese Einflüsse in Bezug auf die HRV zu quantifizieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und -Aufzeichnungsdauern auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität aus dem Zeitbereich (SDNN und RMSSD) herauszuarbeiten. Hierzu wurden Daten aus der prospektiven populationsbasierten CARLA-Studie (Cardiovascular Disease, Living and

Ageing in Halle) verwendet (Greiser et al., 2005). Diese groß angelegte Kohortenstudie wurde vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik und der Medizinischen Klinik III der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gemeinschaftlich durchgeführt.

1.1 Physiologie des Herzens

1.1.1 Aufbau und Grundfunktion

Das Herz als muskuläres Hohlorgan, das den Motor des Blutkreislaufes darstellt, liegt zwischen den Pleurablättern und wird komplett vom Perikard umhüllt. Es teilt sich durch das Septum interventrikuläre und interatriale in eine rechte und eine linke Herzhälfte, welche sich wiederum jeweils in einen Vorhof und eine Kammer unterteilen (Trebsdorf, 2006).

Das Herz pumpt innerhalb des kleinen Kreislaufs sauerstoffarmes Blut in die Lunge. In den Lungenkapillaren erfolgt die Oxygenierung des Blutes. Das sauerstoffreiche Blut wird in alle Organe des großen Kreislaufs transportiert. Aufgrund der Pumpfunktion des Herzens unterliegt das Blut einer ständigen Zirkulation. Dies ist essenziell, um Transport- und Regulationsfunktionen zu ermöglichen. Die rhythmische und koordinierte Kontraktion des gesamten Organs ermöglicht den Auswurf eines suffizienten Schlag- und Herzminutenvolumens. Dabei wird die Auswurfrichtung durch die Ventilfunktion der Herzklappen bestimmt. Dank seiner raschen Anpassungsfähigkeit reagiert das Herz schnell auf veränderte Bedürfnisse in der Peripherie des Körpers (Schmidt und Lang, 2007).

1.1.2 Grundlagen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung

Die einzelne Herzaktion wird von einem elektrischen Impulsgenerator, dem Sinusknoten im rechten Vorhof, stimuliert. Diese spontan aktiven Schrittmacherzellen leiten den Impuls auf das Vorhofmyokard weiter (sinuatriale Überleitung). Anschließend kontrahiert sich die Vorhofmuskulatur. Währenddessen erfolgt die intraatriale Erregungsausbreitung. Die elektrische Erregung erreicht nach etwa 60 ms den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), der rechtsseitig am Septum interatriale liegt. Nach weiteren 60 ms gelangt das elektrische Signal zum His-Bündel im Septum interventrikuläre. Von dort wird die Kammermuskulatur über den linken und rechten Reizleitungsschenkel (Tawara-Schenkel) sowie die Purkinje-Fasern erregt. Im Anschluss daran erfolgt die koordinierte rhythmische Kontraktion der Kammermuskulatur. Während der intraventrikulären Erregungsausbreitung findet bereits im Vorhof die Erregungsrückbildung statt, die sich nach der ventrikulären Kontraktion fortsetzt (Schmidt und Lang, 2007; Schuster und Trappe, 2009).

Die Herzfrequenz ist dabei variabel und wird unter anderem durch die Atmung, den zirkadianen Rhythmus, die Bewegung und durch die individuelle Konstitution beeinflusst. Des Weiteren wird die „beat-to-beat“-Variation durch das autonome Nervensystem moduliert (Hainsworth, 2004, S. 3).

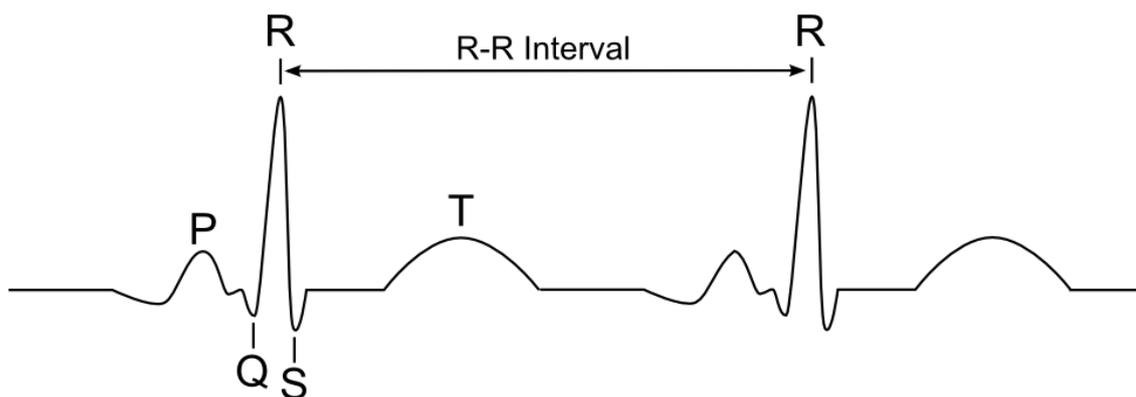


Abbildung 1: EKG mit RR-Intervall aus zwei QRS-Komplexen (AQSCS, 2014)

1.1.3 Einfluss des vegetativen Nervensystems

„Vegetative (und neuroendokrine) Systeme kontrollieren und koordinieren diejenigen Funktionen, die das innere Milieu des Körpers an die externen und internen Belastungen, denen der Organismus ausgesetzt ist, anpassen. Diese Kontrolle und Koordination wird vom Gehirn ausgeübt und ermöglicht höheren Vertebraten, Extremlastungen [...] für eine bestimmte Zeit zu überstehen“ (Jänig, 2007, S. 440).

Das periphere Nervensystem setzt sich aus dem thorakolumbalen (Sympathikus), kraniosakralen (Parasympathikus) und Darmnervensystem zusammen. Das Herz reagiert sowohl auf Sympathikus als auch auf Parasympathikus, und das in antagonistischer Weise. Dies stellt eine Ausnahme in der Physiologie des menschlichen Körpers dar (Jänig, 2007).

Diese Wirkungsweise wird durch die Botenstoffe Acetylcholin (N. vagus) und Noradrenalin beziehungsweise Adrenalin (Sympathikus) ermöglicht. Das vegetative Nervensystem beeinflusst die Spontanaktivität der Schrittmacherzellen und die Erregungsleitung am Herzen. Die Herzfrequenz ist dabei von der Geschwindigkeit der Spontandepolarisation abhängig, die durch den N. vagus verlängert oder durch den Sympathikus verkürzt wird (negative oder positive Chronotropie). Dies erfolgt über die Stimulation der muskarinischen Rezeptoren durch den parasympathischen Botenstoff oder die Stimulation der β -Adrenorezeptoren durch die sympathischen Botenstoffe. Außerdem wird die Erregungsleitung an den AV-Knotenzellen (Dromotropie) verändert. Es kommt zu einer Verlängerung der Leitungszeit durch Acetylcholin beziehungsweise einer Verkürzung dieser durch Noradrenalin (Piper, 2007).

Die intrinsische Herzfrequenz beträgt, in Abwesenheit von parasympathischen und sympathischen Nerven und Hormonen (Katecholaminen), 100–120 Schläge pro Minute (Levy und Martin, 1984).

Eine parasympathische Stimulation führt zu einer hyperbolischen Vergrößerung der NN-Intervalle, wobei der Effekt bei niedrigeren Frequenzen wesentlich größer ist. Die Antwort auf

einen vagalen Reiz erfolgt innerhalb von 400 ms, wohingegen nach sympathischer Stimulation erst nach einer Latenzzeit von etwa fünf Sekunden die Reizantwort in Form einer Herzfrequenzsteigerung erfolgt (Lévy, 2004; Shaffer et al., 2014).

Des Weiteren wird die Herzfrequenz durch eine Vielzahl von Reflexsystemen beeinflusst, etwa die Baro- und Chemoreflexe, die pulmonalen „J“-Rezeptoren sowie die Trigeminafferenzen. Diese haben bei Reizung eine Verringerung der Herzfrequenz zur Folge. Eine Erhöhung der Schlaganzahl pro Minute erfolgt durch die Stimulation von Vorhof-, pulmonalen Dehnungs- und Schmerzrezeptoren (Hainsworth, 2004).

Diese Herzfrequenzveränderungen lassen sich mithilfe der Herzfrequenzvariabilität (HRV) messen und analysieren (Malik und Camm, 2004).

1.1.4 Auswirkung auf den gesamten Organismus

Zur optimalen Anpassung an externe und interne Belastungen ist eine koordinierte Erregungsbildung und Erregungsleitung sowie eine regelmäßige Kontraktion des Herzmuskels notwendig (Jänig, 2007).

Die Adaptation erfolgt durch extrakardiale (hormonelle und nervale) und intrakardiale Signale. Aufgrund der Hämodynamik ist es unabdingbar, dass diese Vorgänge im rechten und linken Ventrikel synchron ablaufen. Schon minimale Unterschiede in der Fördermenge der einzelnen Herzhälften führen zu einer Diskrepanz im kleinen und großen Kreislauf sowie zu einer ungleichmäßigen Belastung des Herzens (Aurich, 2010).

Ist diese Automatie gestört, kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen, die bis zum Exitus letalis führen können (Zilles und Tillmann, 2010).

Die Auswirkungen auf das Individuum reichen von völliger Symptombfreiheit bis hin zur Asystolie. Häufige, aber unspezifische Symptome sind Müdigkeit, Leistungsminderung, Dyspnoe oder Palpitationen. Zudem können ein Brustengegefühl (Angina pectoris) oder Thromboembolien durch Vorhofflimmern auftreten (Mewis et al., 2006).

Das Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Hierbei können im EKG P-Wellen nicht eindeutig identifiziert werden. Dabei zeigt sich eine vollständige Unregelmäßigkeit der einzelnen RR-Intervalle, die als absolute Arrhythmie bezeichnet wird. Die Abstände der RR-Intervalle sind dabei abhängig von der Funktionsfähigkeit des AV-Knotens, dem vagalen oder sympathischen Erregungszustand oder von eingenommenen Medikamenten. Das Vorhofflimmern kann zur Thrombusbildung in den Vorhöfen führen. Diese Thromben können in den Kreislauf ausgeworfen werden und zum Beispiel einen Apoplexia cerebri (Schlaganfall) verursachen (Mewis et al., 2006; Camm et al., 2010).

Außerdem kann ein sympathovagales Ungleichgewicht zugunsten des Sympathikus lebensbedrohliche Arrhythmien triggern. Diese Dysbalance führt zu einer Erhöhung des Risikos, an

einem plötzlichen Herztod zu sterben (Haberl und Steinbigler, 1999). Für diese autonome Dysfunktion ist die reduzierte HRV ein wesentlicher Marker (Meinertz et al., 2005).

1.2 EKG-Aufzeichnungsmethoden

1.2.1 Allgemeines

Das Elektrokardiogramm (EKG) zeichnet nicht invasiv die zeitlich variierende Spannung des dreidimensionalen elektrischen Feldes im Extrazellularraum des Herzens mithilfe von Ableitungselektroden auf der Haut auf. Es registriert also die Potenzialdifferenz eines Dipols und den sich daraus entwickelnden Summationsvektor. Dieser ist umso größer, je mehr Herzmuskelzellen gleichzeitig und gleichsinnig erregt werden. Die Richtung des Summationsvektors verändert sich adäquat zur Erregungsausbreitung und Erregungsleitung (Schmidt und Lang, 2007).

Wie in Abbildung 2 ersichtlich zeigt das Oberflächen-Elektrokardiogramm die intrakardiale Ausbreitung und Rückbildung elektrischer Impulse, die vom Sinusknoten gebildet und über Vorhöfe, AV-Knoten und His-Bündel auf die Kammern übergeleitet werden und sich in den Kammern über Reizleitungsschenkel und Purkinje-Faser-System fortsetzen. Jeder elektrische Teilvorgang ist im EKG repräsentiert, mit Ausnahme der Impulsbildung im Sinusknoten und der sinuatrialen Erregungsüberleitung (Schuster und Trappe, 2009).

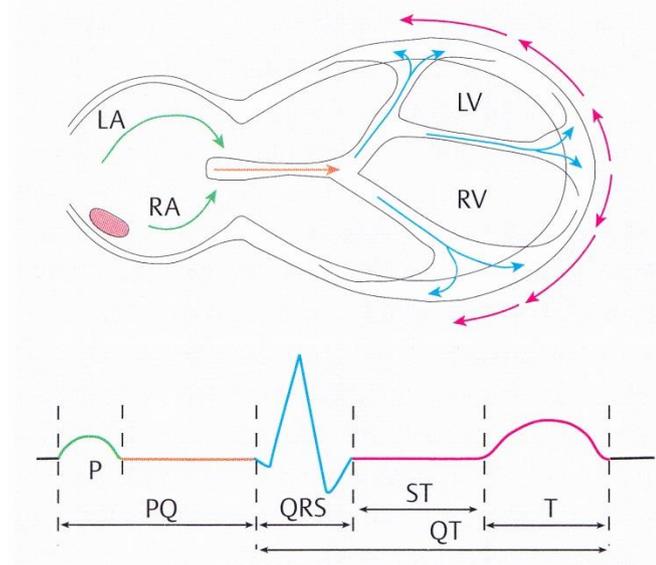


Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung der Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung in Verbindung mit der entsprechenden elektrokardiografischen Ableitung (Schuster und Trappe, 2009, S. 3)

Die Ableitung des elektrischen Feldes in der Frontalebene erfolgt durch die Anlage von drei Extremitätenelektroden, die am rechten und linken Arm sowie am linken Bein zu befestigen sind. Zusätzlich wird eine Erdungselektrode am rechten Bein angebracht. Es werden zwei ver-

schiedene Ableitungsformen unterschieden: die Aufzeichnung nach Einthoven, die bipolar abgeleitet wird, und die Registrierung nach Goldberger, die unipolar erfolgt (Schmidt und Lang, 2007).

Die Projektion der Horizontalebene des Herzens wird nach Wilson unipolar mit sechs Brustwandableitungen durchgeführt (Schmidt und Lang, 2007). Ein 12-Kanal-EKG (Standard-EKG) sollte in Ruhe registriert und unter Berücksichtigung des Alters, des Körperbaus, der Atmung und des aktuellen vegetativen Zustands interpretiert werden (Kalusche und Czapot, 2004).

Zur Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen und zur Bestimmung von diversen HRV-Parametern werden verschiedene Aufzeichnungsformen angewendet. Hierzu zählen unter anderem Belastungs-, Kurz- beziehungsweise Ruhe- sowie Langzeit-EKGs unterschiedlicher Aufzeichnungsdauer (Sauer et al., 2005). Insbesondere auf Letztere soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1.2.2 Kurzzeit-EKG

Das Kurzzeit-EKG wird in Ruhe und liegender Position in der Regel mithilfe einer 12-Kanal-Registrierung aufgenommen. Die Aufnahmedauer variiert laut Malik und Camm zwischen zehn Sekunden und zwei Stunden (Malik, 1996; Malik und Camm, 2004).

Die durch die Ruheposition erzielte Stationarität führt zu einer weitgehenden Reduktion der kurzzeitigen physiologischen Reaktionen und lässt sich als „steady state“ der Herzfrequenz beschreiben (Malik und Camm, 2004, S. 20).

Das Kurzzeit-EKG ermöglicht die kostengünstige und schnelle Diagnostik von permanenten Herzrhythmusstörungen und Ischämiezeichen der Herzmuskulatur (Schwab, 2010).

1.2.3 Langzeit-EKG

„Bei der Langzeit-Elektrokardiographie handelt es sich um die kontinuierliche EKG-Registrierung mittels eines speziellen Aufnahmerekorders und die nachfolgende Analyse des gespeicherten EKG über eine Wiedergabe- und Analyseeinheit“ (Brandes und Bethge, 2008, S. 108).

N. J. Holter führte die elektrokardiografische Langzeitregistrierung zu Beginn der 1960er-Jahre ein (Holter, 1961). Die Aufnahme elektrokardiografischer Signale wurde zu dieser Zeit auf einem tragbaren Magnetbandrekorder gespeichert. Heute erfolgt die Speicherung digital und die Auswertung rechnergestützt. Auch dank der Verbesserungen, die in den letzten Jahrzehnten in puncto Handhabung und Leistungsfähigkeit erzielt werden konnten, hat sich das Langzeit-EKG als ambulant mögliche und nicht invasive Untersuchungsmethode zur Diagnostik von intermittierenden und persistierenden Herzrhythmusstörungen, Ischämiezeichen und zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität etabliert. Diese Aufzeichnungsmethode ermöglicht den Erhalt um-

fangreicher Informationen, da sie über einen längeren Zeitraum unter Alltagsbedingungen angewendet wird (Brandes und Bethge, 2008).

Die kontinuierliche Registrierung über eine Zeitspanne von mindestens 24 Stunden wird empfohlen (Seipel, 2004); keinesfalls aber sollte sie die Dauer von 18 Stunden unterschreiten (Malik, 1996; Sauer et al., 2005). In der Langzeit-Elektrokardiografie lassen sich drei unterschiedliche Analysemethoden unterscheiden. Allen gemeinsam ist, dass die vom Rekorder gespeicherten EKG-Signale durch eine Replay-Unit umgesetzt werden müssen, um sie dann auf einem Scanner für die Analyse sichtbar zu machen. Erst danach ist eine visuelle Analyse möglich (Seipel, 2004).

1.3 Herzfrequenzvariabilität

1.3.1 Definition

Die HRV beschreibt die Veränderlichkeit einzelner RR-Intervalle von normalen Schlägen, gemessen in einem bestimmten Zeitraum. Damit lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die autonome Modulation am Herzen auf Sinus- und AV-Knoten, da diese nicht im EKG repräsentiert sind. Ein RR-Intervall bezeichnet den Abstand von zwei R-Zacken aus benachbarten QRS-Komplexen im EKG. Alternativ wird dieses Intervall auch als Normal-to-Normal-Intervall (NN) angegeben, um Verwechslungen mit der gängigen Blutdruckbezeichnung nach *Riva Rocci* zu vermeiden (Malik, 1996; Brandes und Bethge, 2008).

Die Schwankungsbreite der NN-Intervalle unterliegt einer vielfachen Beeinflussung durch die Atmung, die körperliche Aktivität, den zirkadianen Rhythmus und das autonome Nervensystem (Hainsworth, 2004). Die Analyse der HRV liefert somit wichtige Informationen über die sympathovagale Beeinflussung der Herzfrequenz (Brandes und Bethge, 2008; Kluttig et al., 2010).

Die Herzfrequenz und Abstände der Herzschläge lassen sich durch die nicht invasive Messung mittels EKG erfassen. Unter Zuhilfenahme von zeit- und frequenzbezogenen Techniken sowie nicht linearer Methoden ist damit eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität möglich (Batin und Nolan 1996; Nolan, 1996; Malik, 1996).

1.3.2 Messmethodik

Die Variabilität der Herzfrequenz kann mit sehr unterschiedlichen Methoden analysiert werden. Unter der HRV werden Parameter aus dem Zeit- und Frequenzbereich und den nicht linearen Methoden summiert.

Zeitbereichsparameter (*time domain measurements*)

Mithilfe der Zeitbereichsanalyse kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt eines kontinuierlich aufgezeichneten EKGs die Intervallgröße zwischen den benachbarten QRS-Komplexen bestimmt werden. Daraus lassen sich das mittlere NN-Intervall, die mittlere Herzfrequenz oder die Differenz zwischen dem kürzesten und längsten Intervall ermitteln. Durch die Verwendung von statistischen Methoden, insbesondere der Varianz und Standardabweichung, lassen sich weitere Variablen berechnen.

Die mit am häufigsten verwendete Variable ist die SDNN (*standard deviation of the NN interval*). Sie wird aus der Wurzel der Varianz der NN-Intervalllängen berechnet.

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

Die SDNN erfasst sowohl kurzfristige als auch langfristige Änderungen der Herzfrequenz als Zeichen der Gesamtvariabilität. Es lassen sich nur die Standardabweichungen der Intervalle einer bestimmten Aufzeichnungsdauer direkt miteinander vergleichen. Die Größe der SDNN ist unter anderem von der Registrierungsdauer abhängig; bei steigender Aufzeichnungslänge ergibt sich eine anwachsende Varianz der NN-Intervalle, da in diesem Falle eine größere Streuung zu erwarten ist. Sie ist keinem spezifischen Anteil des autonomen Nervensystems zuzuordnen. Gleiches gilt für die SDANN (*standard deviation of the average NN interval*), welche aus dem Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-min-NN-Intervalle berechnet wird (Malik, 1996).

Als weiterer Parameter für den Zeitbereich ist RMSSD (*the square root of the mean squared differences of successive NN intervals*) zu nennen. Er wird aus der Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen berechnet.

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

Er symbolisiert somit die Herzfrequenzänderung von R-Zacke zu R-Zacke. Ähnlich dem RMSSD kann der pNN50-Wert gesehen werden, der den Prozentsatz aller NN-Intervalle angibt, die sich aufeinanderfolgend mindestens um 50 ms unterscheiden. Sowohl RMSSD als auch pNN50 lassen sich dem Parasympathikus zuordnen. SDNN, SDANN als auch RMSSD werden in der Einheit Millisekunden (ms) angegeben.

Alle aufgeführten Messmethoden zur Bestimmung der Zeitbereichsparameter sind dabei stark abhängig von der Qualität der EKG-Aufzeichnung und Güte der R-Zacken-Erkennung. Diese Abhängigkeit besteht mindestens im gleichen Ausmaß bei den Frequenzbereichsparametern. Es ist deshalb unabdingbar, die EKG-Rohdaten zu korrigieren. Insbesondere müssen Artefakte, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen identifiziert und ersetzt werden, da dies sonst zu einer deutlichen Verzerrung der RR-Intervalle und letztlich der HRV führen würde. Diese Korrektur kann manuell oder automatisch erfolgen (Malik und Camm, 2004).

Frequenzbereichsparameter (*frequency domain measurements*)

Die Herzfrequenzvariabilität lässt sich auch mit Parametern des Frequenzbereichs quantifizieren. Die Analyse des Leistungsdichtespektrums in Bezug auf die Parasympathikus- und Sympathikusaktivität wurde bereits 1981 von Akselrod et al. beschrieben. Das Eingangssignal des RR-Tachogramms wird mithilfe der Spektralanalyse in einzelne periodische Signalbestandteile aufgesplittet. Die Frequenzbereichsanalyse wird dann mittels parametrischer und nicht parametrischer Methoden durchgeführt; allerdings führen diese in den meisten Fällen zu vergleichbaren Ergebnissen (Malik und Camm, 2004).

Für die nicht parametrische Berechnung wird meist die *Fast Fourier transformation* (FFT) genutzt. Diese weist einen einfachen Algorithmus und eine hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit auf. Die parametrische Kalkulation mittels autoregressiver Modelle kann unabhängig von vorgewählten Frequenzbändern die zentralen Frequenzkomponenten unterscheiden. Diese komplexere Methode bedarf einer Stationarität und der zwingenden Notwendigkeit, das gewählte Modell im Nachhinein mit Blick auf die Stationarität zu überprüfen (Malik und Camm, 2004).

In EKG-Aufzeichnungen konnten so vier Hauptfrequenz-Spektren identifiziert werden (Akselrod et al., 1981; Malliani et al., 1991). Insgesamt reicht das Frequenz-Spektrum von 0 bis 0,4 Hz. Die *very low frequency* (VLF) liegt unter 0,04 Hertz, die *low frequency* (LF) erstreckt sich von 0,04 bis 0,15 Hz und die *high frequency* (HF) ist kleiner als 0,4 Hz, aber größer als 0,15 Hz. Insbesondere bei der Analyse von Langzeit-EKGs kann das vierte Frequenzband, die *ultra low frequency* (ULF), bestimmt werden. Diese ist kleiner-gleich 0,003 Hz (Malik, 1996). Die HF wird als Marker der vagalen Stimulation interpretiert (Akselrod, 1988; Rahman et al., 2011). Dieses Frequenzband wird sowohl durch die respiratorische Sinusarrhythmie als auch die Atemfrequenz, die Atmungstiefe sowie die Herzfrequenz beeinflusst (Libby et al., 2012).

Die Zuordnung der LF zu einer bestimmten neuralen Innervation ist schwierig. In vielen Publikationen (Pagani et al., 1991, Challapalli et al., 1999) wird von einer Kombination aus sympathischer und parasympathischer Modulation ausgegangen. In Langzeitaufzeichnungen werden an diesem Parameter Informationen zur sympathischen Aktivität des Gesamtorganismus abgelesen. Um eine bestmögliche Interpretation zu gewährleisten, sollte die EKG-Aufzeichnung unter stationären Bedingungen, das heißt in Ruhe erfolgen (Malik, 1996).

Noch schwieriger lassen sich die VLF und ULF zuordnen. Es werden nervale, hormonelle, thermoregulatorische und vasomotorische Stimuli als Einflussfaktoren für dieses Frequenzband diskutiert. Die ULF beinhaltet die größte Varianz in der 24-h-Aufzeichnung und reflektiert so den zirkadianen Rhythmus (Stein et al., 1994; Malik, 1996; Malik und Camm, 2004).

Die *absolute power* für ULF, VLF, LF und HF wird nach der Leitlinie der *Task Force* in der Einheit ms^2 angegeben. Zusätzlich können die LF und die HF in *normalized units* (n. u.) bestimmt werden. Sie geben dann den relativen Anteil am gesamten Leistungsspektrum abzüglich der VLF an. Allerdings sollten diese stets mit den absoluten Werten der LF und HF bewertet werden.

$$LF \text{ norm} = \frac{LF}{(Total \text{ Power} - VLF)} \times 100 \quad HF \text{ norm} = \frac{HF}{(Total \text{ Power} - VLF)} \times 100$$

Zudem kann das Verhältnis von LF und HF berechnet werden. Dieses soll die globale sympathovagale Balance widerspiegeln (Malik, 1996). Nach Eckberg und Malik (1998) kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich Parasympathikus und Sympathikus in exakt antagonistischer Weise verhalten. Es muss bei der Interpretation dieser Ratio immer auch die mögliche gleichzeitige Innervation des gesamten autonomen Nervensystems berücksichtigt werden.

Nicht lineare Methoden (*nonlinear analysis*)

Die Analyse von physiologischen Signalen ist eine sehr komplexe Aufgabe. Sie zeigen oft ein aperiodisches beziehungsweise nicht regelmäßiges Verhalten. Ursächlich dafür können ebenso gut auch Reize nicht linearen Ursprungs sein, die ebenfalls die HRV beeinflussen (Lehmann, 2005). Diese wiederum ergeben sich aus der Komplexität der autonomen und zentralnervösen Regulation, den hämodynamischen Regelkreisen, elektrophysiologischen und humoralen Determinanten (Malik und Camm, 2004).

Da die nicht linearen Methoden das Thema dieser Dissertation allerdings nur am Rande berühren, sei an dieser Stelle lediglich auf die einschlägige Literatur verwiesen.

1.4 Aktueller Forschungsstand

1.4.1 Bedeutung der HRV als Risiko- und Prognosefaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die HRV hat in den letzten Jahrzehnten – insbesondere in der letzten Dekade – deutlich an Bedeutung gewonnen. Der Anstieg der Publikationen bei PubMed zum Akronym „HRV“ aus den Jahren 1973–2013 belegt dies, wie die folgende Grafik (Abb. 3) zeigt.

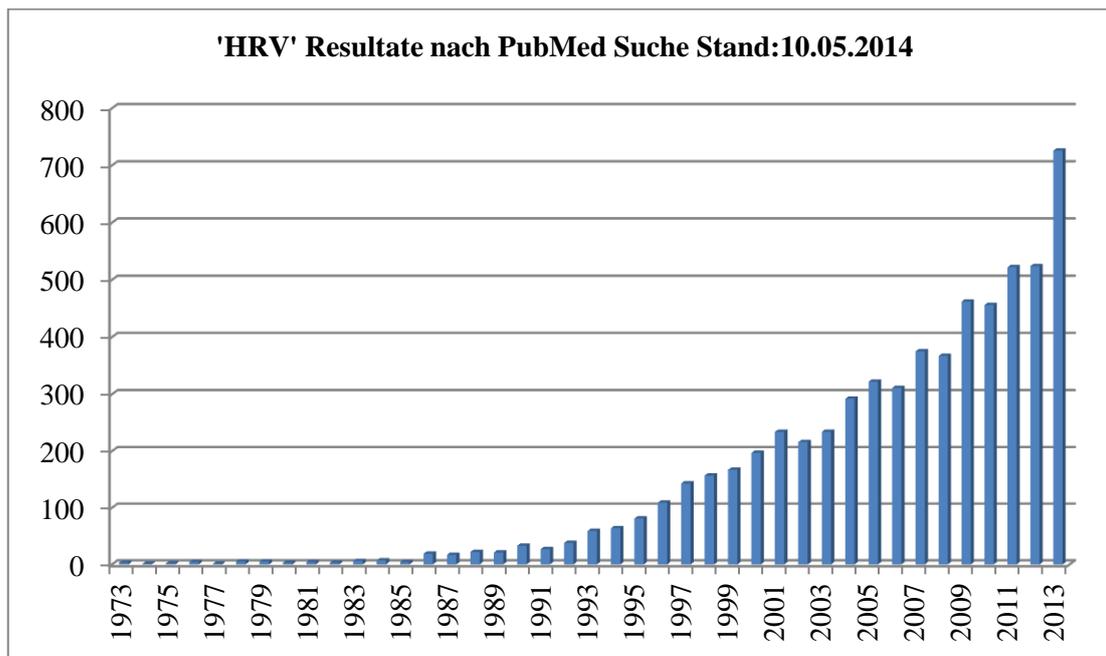


Abbildung 3: Publikationen pro Jahr nach der Begriffssuche „HRV“ in PubMed

Eine Recherche zum Stichwort „Heart Rate Variability“ ergibt ein Abbildung 3 vergleichbares Bild: Auch hier steigt die Kurve exponentiell an und gipfelt in 1.269 Publikationen für das Jahr 2013. Der Bedeutungszuwachs, den die HRV erfahren hat, zeigt sich jedoch nicht nur in der Anzahl der Veröffentlichungen, sondern auch an deren disziplinärer Streuung. So finden sich Publikationen in den unterschiedlichsten Fachrichtungen – von der Kardiologie über die Sportmedizin oder Gynäkologie bis hin zu Geburtshilfe und Psychologie.

Erste Hinweise, dass die Herzfrequenzvariabilität mit der Langzeitsterblichkeit in Zusammenhang steht, lieferten die Untersuchungen von Wolf et al. von 1978. Neun Jahre später beschrieben Kleiger et al. in einer Multicenter-Studie mit 24-h-Langzeit-EKGs von 808 Herzinfarktpatienten den direkten Zusammenhang von reduzierter HRV und steigender Mortalität. Das Ergebnis des 31-monatigen Follow-ups zeigte ein 5,3-fach erhöhtes Risiko, nach einem Myokardinfarkt zu versterben, falls die SDNN kleiner als 50 ms war. Im Gegensatz dazu wies die Referenzgruppe eine SDNN von mehr als 100 ms auf (Kleiger et al., 1987).

Damit war der Grundstein gelegt für weitere Forschungen mit den HRV-Parametern bezüglich Prognoseabschätzung und Risikostratifizierung. Um eine einheitliche Entwicklung und Forschung vergleichbarer Ergebnisse zu ermöglichen, wurden 1996 von der *Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) and North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)* standardisierte Messmethoden für die Frequenz- und Zeitbereichsanalyse sowie für die nicht linearen Methoden festgelegt (Malik, 1996).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs als auch die Werte von nicht linearen Methoden mit steigendem Alter abnehmen und mit einer erhöhten Mortalität korrelieren (Liao et al., 1997; Fukusaki et al., 2000; Beckers et al., 2006; Stein et al. 2008, 2010). Innerhalb einer Subgruppe der Framingham Heart Study fanden Tsuji et al. 1994 mit einer zweistündigen ambulanten EKG-Aufzeichnung heraus, dass eine verminderte *total power*, SDNN, VLF, LF und HF zur Prädiktion der Gesamt-Mortalität (*all-cause mortality*) geeignet sind.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz verändert sich die sympathovagale Balance zugunsten des Sympathikus und es kann dadurch zum vorzeitigen Herztod kommen (Pumprla et al., 2002). Eine gute Reproduzierbarkeit wird durch die Messung des Zeitbereiches unter ambulanten Bedingungen erzielt, einen tieferen Einblick in das Verhältnis von Sympathikus und Parasympathikus erreicht man mit der Analyse des Frequenzbereichs. Diese bedingt allerdings eine stationäre Aufnahmetechnik und ist daher vorzugsweise von Kurzzeit-EKGs abzuleiten (Nolan, 1996; Pumprla et al., 2002).

Im Rahmen der prospektiven UK Heart Study wurden Herzinsuffizienzpatienten untersucht. Es stellte sich im Kurzzeit-Follow-up heraus, dass die HRV ein unabhängiger Vorhersagewert für die Mortalität in dieser Patientengruppe ist. Dabei stellt die SDNN den besten und einfachsten HRV-Parameter zur allgemeinen Mortalitätsabschätzung dar (Nolan et al., 1998; Kearney et al., 2002).

Moore et al. (2006) konnte im 5-Jahres-Follow-up der UK Heart Study nicht reproduzieren, dass HRV-Parameter mit dem plötzlichen Herztod (*sudden death*) assoziiert sind. Dies zeigt, wie schwierig es ist, einen unabhängigen HRV-Prädiktor für den plötzlichen Tod zu finden, da die Genese unterschiedlichster Natur sein kann (Moore und Nolan, 2004). Es folgten viele weitere Studien und Autoanalysen, die diesen Aspekt der Risiko- und Mortalitätsabschätzung mit den gleichen Variablen oder weiteren HRV-Parametern untersuchten und bestätigten. Eine Übersicht findet sich in dem Review von Nicolini et al. von 2012 (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Übersicht aus dem Review von Nicolini et al. 2012							
Studienübersicht über die prognostische Signifikanz der HRV in der allgemeinen, älteren Bevölkerung in Hinblick auf HRV-Veränderung und Mortalität							
Studie	Anzahl (N)	Alter (Jahre)	EKG-Dauer	FU	HRV-Parameter	Mortalitätserhöhung	Todesursache
Tsuji et al., 1994	736	63–93	2 h	4a	TP, VLF, LF, HF, R, SDNN, pNN50, RMSSD	↓ TP, ↓ VLF, ↓ LF, ↓ HF	alle
Dekker et al., 1997	885	65–85	15–30 sec	5a	SDNN	↓ SDNN	alle, keine CHD
Bruyne et al., 1999	5.272	>55	10 sec	4a	SDNN	↓ SDNN	alle, kardial, nicht kardial
Huikuri et al., 1998	347	>65	24 h	10a	ULF, VLF, LF, HF, SDNN, β	↓ β	alle, kardial, cerebrovaskulär
Mäkikallio et al., 2001	325	>65	24 h	10a	SDNN, $\alpha 1$, β	↓ $\alpha 1$, ↓ β	alle, kardial, cerebrovaskulär, nicht kardiovaskulär
Hotta et al., 2005	289	>75	1 h	3a	VLF, LF, HF, R, SDANN, pNN50, RMSSD, $\alpha 1$, $\alpha 2$	↓ $\alpha 2$	alle
Sajadieh et al., 2006	638	55–75	24 h	4,4a	SDNN, pNN50, SDNNi, MEANN	↓ SDNNi, ↓ MEANN	alle
Stein et al., 2008	1.172	>65	24 h	12a	SDNN, $\alpha 1$, HRT	↓ $\alpha 1$, abnormal HRT [†]	kardiovaskulär
Stein et al., 2011	1.272	>65	24 h	12a	HRT	Abnormal HRT [‡]	kardial

TP = total power; ULF = ultra low frequency power; VLF = very low frequency power; LF = low frequency power; HF = high frequency power; R = Verhältnis LF/HF; SDNN = Standardabweichung der NN-Intervalle; pNN50 = percentage of successive NN intervals differing by > 50 ms; SDNNi = Mittelwert der Standardabweichung von allen normalen NN-Intervallen von 5-min-Segmenten aus dem 24-h-EKG; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; MEANN = Mittelwert der Zeit zwischen NN-Intervallen; $\alpha 1$ = fraktionierter Kurzzeitexponent; $\alpha 2$ = fraktionierter „Zwischenzeit“-Exponent; β = Powersteigung; HRT = heart rate turbulence mit TO (Turbulence Beginn) und TS (Turbulence Steigung); CHD = coronary heart disease; [†] = erhöht, [↓] = erniedrigt; [†]Entweder TO > 0 oder TS < 3 ms/NN-Intervall; [‡]Both TO > 0 und TS < 3 ms/NN-Intervall; FU = Follow-up in Jahren (a)

Die Vorhersagekraft der einzelnen HRV-Parameter kann und wird, insbesondere in Hinblick auf die Mortalität, unterschiedlich interpretiert. Ebenso differenziert muss die Assoziation dieser Werte mit demografischen Faktoren und Risikofaktoren interpretiert werden.

1.4.2 EKG-Aufzeichnungsbedingungen und HRV

Aktuell klinischer Standard zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen und zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität ist die 24-h-EKG-Aufzeichnung, das sogenannte Holter-Monitoring (Malik, 1996). Damit kann die dynamische Schwankungsbreite der HRV unter alltäglichen Aktivitäten abgeleitet werden. Diese Information ist in Kurzzeit-EKGs weniger zu finden. Allerdings kann bei standardisierten und metronomgestützten, also atemfrequenzregulierten Aufzeichnungen ein „steady state“ erreicht werden. Auf diesem Wege ist es möglich, viele umweltbedingte Einflussfaktoren auf die HRV zu reduzieren beziehungsweise auszuschalten. Dadurch kann die Herzfrequenzvariabilität einfacher und in einem größeren Stichprobenumfang angewandt werden (Greiser et al., 2005).

Die Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung sollte erst nach einer 20-minütigen Wartezeit in Rückenlage beginnen, damit sich die Baroreflex-Sensoren im Aortenbogen und im Sinus caroticus und der daraus resultierende Blutdruck an die gegebene Position adaptieren und deren Einfluss reduziert wird (La Rovere et al., 2000; Parati et al., 2001).

Huikuri et al. (1998, 2009) stellten fest, dass die *Heart rate turbulence* (HRT) und *deceleration capacity* eine stärkere Mortalitätsvorhersage nach Herzinfarkt ermöglichen als die traditionellen HRV-Parameter aus dem Zeit- und Frequenzbereich. Auch wenn diese Erkenntnis sich noch nicht in der klinischen Praxis niederschlägt, zeigt sie doch eine großartige Möglichkeit auf, die Komplexität der Herzfrequenzvariabilität zu erfassen. Um die wirkliche Prädiktionskraft dieser Parameter festzustellen, bedarf es jedoch noch prospektiver Studien (Malik und Camm, 2004; Stein et al., 2008; Huikuri et al., 2009; Stein et al., 2010).

Die HRV-Analyse als nicht invasives Messinstrument zur Quantifizierung der autonomen Balance, zur Risikostratifizierung, Mortalitätsabschätzung im Allgemeinen, nach Herzinfarkt oder bei der Herzinsuffizienz ist nach wie vor in einem Entwicklungsprozess, der durch standardisierte und methodisch korrekte Studien fortgeführt werden muss (Nicolini et al., 2012).

2 Zielstellung

Bereits 1996 wurde durch die *Task Force of the European Society of Cardiology* die Notwendigkeit einer standardisierten Erhebung der HRV-Parameter erkannt, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu erreichen (Malik, 1996). Darauf folgte die internationale Empfehlung, sich auf gewisse Standards und Grundvoraussetzungen festzulegen. Als zentrale Parameter aus dem Zeitbereich gelten die SDNN und die RMSSD. Mit diesen Parametern ist unter bestimmten Voraussetzungen eine Vergleichbarkeit von Kurzzeit- und Langzeitaufzeichnung möglich (Malik, 1996; Malik und Camm, 2004).

Die Berechnung der HRV kann und wird nachfolgend aus einer Vielfalt verschiedener EKG-Aufzeichnungslängen und unter den unterschiedlichsten Aufzeichnungsbedingungen erfolgen. Wie bereits mehrfach gezeigt beeinflussen dabei die Rahmenbedingungen natürlich die Herzfrequenzvariabilität in ihrem Zeit- und Frequenzbereich (Malik et al., 2004; Behrens et al., 2015; Jarrin et al., 2015). Allerdings gibt es in der Literatur bisher nur sehr wenige Erkenntnisse, wie stark HRV-Parameter in Abhängigkeit von unterschiedlichen Aufzeichnungsmethoden miteinander korrelieren.

Aus diesem Grund soll in dieser Dissertation der Einfluss verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und unterschiedlicher Aufzeichnungslängen auf die HRV-Parameter aus dem Zeitbereich anhand einer Studiengruppe der populationsbasierten CARLA-Studie untersucht werden. Insbesondere die Korrelation der Aufzeichnungsmodalitäten soll hinsichtlich ihrer epidemiologischen Aussagekraft analysiert werden. Dies soll im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie untersucht werden, um die Interpretation von HRV-Analyseergebnissen, vor allem in epidemiologischen Studien, zu verbessern. Hierfür bilden die hoch standardisierten und protokollorientierten EKG-Aufzeichnungen von fünf und 20 Minuten Länge der CARLA-Studie und die ambulante dynamische 24-h-EKG-Aufzeichnung und deren Segmente die Grundlage. Insgesamt sieben verschiedene Segmente sollen innerhalb einer Studiengruppe der CARLA-Kohorte verglichen werden.

Im Detail sollen folgende zentrale Fragestellungen beantwortet werden:

Welchen Einfluss hat die EKG-Aufzeichnungslänge auf die zwei wichtigsten Zeitbereichs-HRV-Parameter?

Welchen Einfluss haben die EKG-Aufzeichnungsbedingungen (ambulant nicht standardisiert vs. standardisierter Ruhezustand) auf die HRV?

Welcher Zusammenhang besteht zwischen der SDNN und der RMSSD, insbesondere in Hinblick auf die kontrollierten und unkontrollierten Aufzeichnungsbedingungen der EKG-Segmente?

3 Methodik

3.1 CARLA-Studie

Die CARLA-Studie (Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle) ist eine prospektive, populationsbasierte Kohortenstudie der Allgemeinbevölkerung der Stadt Halle (Saale) ab einem Alter von 45 Jahren. Die Studie hat sich unter anderem zum Ziel gesetzt, die Ursachen für die hohe Herz-Kreislauf-Sterblichkeit in dieser Region und hinsichtlich des Ost-West-Gradienten zu untersuchen. Die Studie, die vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik sowie der Medizinischen Klinik III der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gemeinschaftlich durchgeführt wird, wurde im Jahr 2002 als Teilprojekt eines DFG-Sonderforschungsbereichs mit dem Teilprojekt-Titel „Prävalenz der eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität und ihre Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Krankheiten in der älteren Allgemeinbevölkerung“ (Haerting, 2012, S. 795) initiiert.

Dazu wurde im Juli 2002 aus dem Melderegister der Stadt Halle eine Zufallsstichprobe mit 5.000 potenziellen Teilnehmern in 5-Jahres-Altersstrata (45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–80 Jahre) gezogen. Der Anteil der Männer und Frauen war in diesen Altersklassen gleich. Es wurden pro Altersgruppe 322 Frauen und 323 Männer vom Melderegister zufällig ausgewählt. In der Altersgruppe von 75 bis 80 Jahren wurden je 625 Frauen und Männern gezogen. Diese hohe Stichprobenanzahl war notwendig aufgrund der zu erwartenden niedrigeren Response-Rate. Mithilfe eines mehrstufigen Einladungssystems, welches schriftliche Einladungen, telefonische Kontaktaufnahme und gegebenenfalls einen Hausbesuch beinhaltete, konnten 1.779 Studienteilnehmer (812 Frauen und 967 Männer im Alter zwischen 45 und 83 Jahren) rekrutiert werden (Greiser et al., 2005, 2009).

Es ergab sich letztlich eine um Ausfälle bereinigte Response von 64,1 % (59,5 % Frauen und 68,6 % Männer). Dabei wurde die HRV als Surrogat-Endpunkt für kardiovaskuläre Endpunkte festgesetzt. Mit dieser Stichprobengröße ist es möglich, Effekte auf die eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität zu erkennen.

An allen Probanden wurde eine Basisuntersuchung durchgeführt, die sich aus einem Interview- und einem Untersuchungsteil zusammensetzte. Die Teilnehmer wurden von geschulten Studienmitarbeitern mithilfe eines computergestützten Interviews hinsichtlich ihres sozioökonomischen Status, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und chronischer Erkrankungen (Eigen- und Familienanamnese) befragt. Auch die Medikamenteneinnahme während der letzten sieben Tage, das gesundheitsbezogene Verhalten (Ernährung, Rauchen, Alkohol und körperliche Aktivität), die soziale Integration und Arbeitslosigkeit wurden erhoben. Des Weiteren wurden Daten zu materiellen Verhältnissen, Lebensqualität, Arbeitsplatzbelastung und Befindlichkeit erfasst.

Das Interview und die verwendeten Fragebögen wurden zur besseren Vergleichbarkeit adaptiert an die Instrumente der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (Bingham und Riboli, 2004), der HAPIEE-Studie (Health, Alcohol, and Psychosocial Factors in Eastern Europe) (Bobak, 2004), der KORA-Studie (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) (Löwel et al., 2005), der MONICA-Studie (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) (Böthig, 1989) und der SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania) (John et al., 2001).

Es folgten hoch standardisierte medizinische Untersuchungen. Die anthropometrischen Parameter wie Körpergewicht und -größe sowie Taillen- und Hüftumfang wurden bestimmt. Die Messung des Blutdrucks erfolgte nach einer fünfminütigen Ruhepause im Sitzen und Liegen sowie zur Bestimmung des *ankle-arm index* (AAI). Außerdem wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG von zehn Sekunden Länge und ein 20-minütiges 12-Kanal-EKG mit metronomgestützter Atmung abgeleitet (für weitere Details s. EKG-Aufzeichnung 3.3).

Anschließend erfolgte eine venöse Blutentnahme der nicht nüchternen Probanden zur Bestimmung von unter anderem: Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Glukose, HbA1c (Hämoglobin A1c), Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), *n-terminal brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), Interleukin 1 und 6 sowie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α).

Zum Abschluss wurde von einem Studienarzt eine transthorakale Echokardiografie – in der Follow-up-Untersuchung zusätzlich noch eine Pulswellenanalyse – durchgeführt (Greiser et al., 2005; Haerting et al., 2012).

Die Basisuntersuchung fand im Untersuchungszentrum des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Zeitraum Dezember 2002 bis Januar 2006 statt. Die von vornherein geplante Follow-up-Untersuchung konnte nach vier Jahren im März 2007 beginnen und endete im März 2010 mit der Untersuchung von 1.436 Probanden (Response von 92 %). Es mussten 115 Teilnehmer der Basisuntersuchung unter anderem wegen Krankheit oder Umzug ausgeschlossen werden, weitere 105 waren zu Beginn der Follow-up-Untersuchung bereits verstorben. Im Jahr 2013 wurde ein 10-Jahres-Follow-up durchgeführt (Haerting et al., 2012).

3.2 Stichprobe

3.2.1 Untersuchungskollektiv

Die zugrunde liegende Stichprobe setzt sich aus 172 gewählten Teilnehmern der CARLA-Studie mit insgesamt 1.779 rekrutierten Probanden zusammen. Die Gesamtpopulation wurde aus der älteren Bevölkerung der Stadt Halle als Zufallsstichprobe erhoben. Bei diesen Teilnehmern wurde zusätzlich zum protokollorientierten Kurzzeit-EKG eine 24-h-Langzeit-EKG-Aufzeichnung durchgeführt. Sie wurden sowohl während der Basisuntersuchung 2002–2006 als auch während des ersten Follow-ups innerhalb des Zeitraums 2007–2010 untersucht. Die Studiengruppe besteht aus 93 Männern und 79 Frauen. Abbildung 4 veranschaulicht ihre Verteilung auf die 10-Jahres-Altersgruppen; die Verteilung der Geschlechter ist bis auf die Altersklasse über 75 Jahre annähernd gleich.

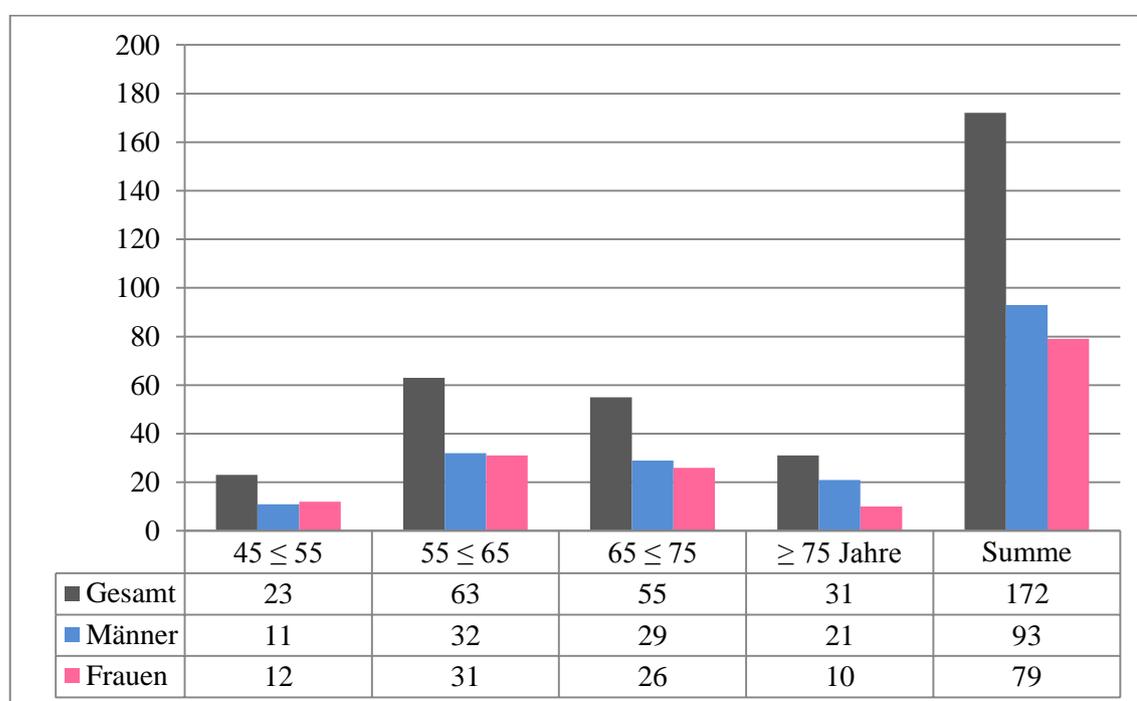


Abbildung 4: Studiengruppenübersicht nach Altersgruppen

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Verteilungscharakteristik hinsichtlich Alter und anthropometrischer Parameter der Studiengruppe aus der CARLA-Studie. Dabei zeigen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Frauen sind im untersuchten Kollektiv im Mittel 2,04 Jahre jünger als die männlichen Probanden. Die durchschnittliche Herzfrequenz und der durchschnittliche systolische beziehungsweise diastolische Blutdruck liegen bei den Frauen marginal unterhalb der Werte der Männer. Der Raucheranteil und die Menge an täglich konsumiertem Alkohol sind beim männlichen Geschlecht vergleichsweise größer.

Tabelle 2: Kollektivcharakteristik der Studiengruppe				
	Männer (n = 93)		Frauen (n = 79)	
	Anzahl	Mittelwert \pm SD oder %	Anzahl	Mittelwert \pm SD oder %
Alter	93	66,63 (\pm 9,11)	79	64,59 (\pm 8,54)
Herzfrequenz (1/min)	93	72,27 (\pm 9,19)	79	73,25 (\pm 7,66)
Syst. Blutdruck (mmHg)	93	141,38 (\pm 22,14)	79	139,47 (\pm 9,48)
Diast. Blutdruck (mmHg)	93	83,12 (\pm 10,96)	79	80,78 (\pm 10,12)
<i>Body mass index</i> (kg/m ²)	93	27,92 (\pm 3,55)	79	29,3 (\pm 5,95)
<i>Waist-hip ratio</i>	93	1,01 (\pm 0,05)	79	0,9 (\pm 0,06)
Nichtraucher	73	78,5 %	70	88,6 %
Raucher	20	21,5 %	9	11,4 %
Alkoholkonsum (g/Tag)	92	16,45 (\pm 18,19)	79	4,01 (\pm 6,41)
Sport (Stunden/Woche)	56	1,58 (\pm 2,28)	60	1,81 (\pm 1,97)
Medikamenteneinnahme				
Betablocker	35	37,6 %	37	46,8 %
Diuretika	9	9,7 %	11	13,9 %
ACE-Hemmer	39	41,9 %	34	43,0 %
Kalziumkanalblocker	7	7,5 %	16	20,6 %
Antiarrhythmika	2	2,2 %	0	0,00 %
Krankheitsprävalenz				
Hypertension	71	76,3 %	63	79,8 %
Kardiovaskuläre Erkrankung	15	16,1 %	2	2,5 %
Diabetes mellitus	22	23,7 %	22	27,9 %
Herzinfarkt	10	10,8 %	0	0,00 %

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der CARLA-Studie

Zum Zeitpunkt der Ziehung (Juli 2002) aus dem Melderegister der Stadt Halle sollten die Probanden zwischen 45 und 80 Jahre alt sein. Diese ausgewählten Personen mussten ihren Wohnsitz aktuell in der Stadt Halle haben. Folgende Ausschlusskriterien wurden innerhalb der CARLA-Studie definiert:

Der Proband ist

- (1) vor der Einladung oder dem Untersuchungsdatum verstorben,
- (2) unbekannt verzogen,
- (3) nicht fähig, an der vierstündigen Untersuchung teilzunehmen,
- (4) aufgrund von sprachlichen Barrieren nicht fähig, das Interview zu verstehen, oder
- (5) während der Rekrutierungsphase lange Zeit außerhalb der Region Halle.

Bei den Probanden sollte ein standardisiertes, metronomgestütztes (atemfrequenzkontrolliertes) 20-min-EKG aufgezeichnet werden. Es wurden aus der Basisuntersuchung 73 Probanden und aus dem 4-Jahres-Follow-up 111 Probanden für die Langzeit-EKG-Aufzeichnung ausgewählt. Es wurden Probanden von der hier ausgeführten Auswertung ausgeschlossen, falls die Aufzeichnungsdauer 18 Stunden unterschritt oder im Langzeit-EKG Vorhofflimmern auftrat. Diese Kriterien wurden vom Autor der vorliegenden Arbeit mit Unterstützung der CardioScan-Software überprüft und in einem Flussdiagramm (s. Abb. 5) zusammengefasst.

3.2.3 Darstellung im FlowChart

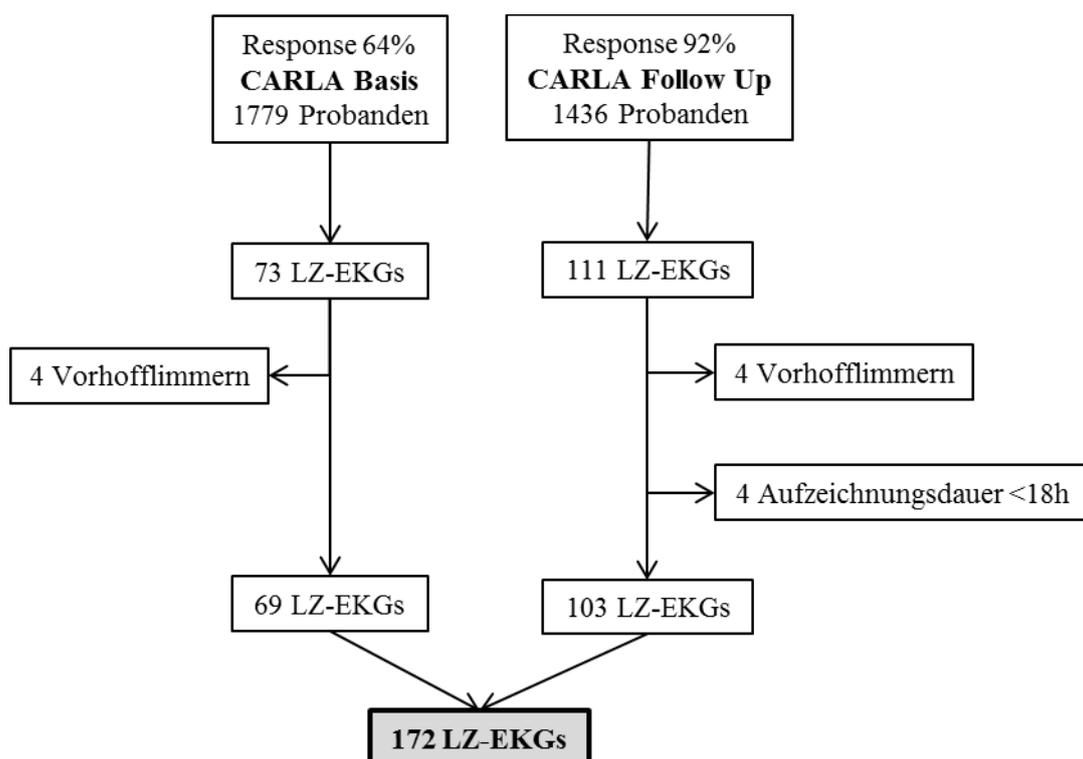


Abbildung 5: Flussdiagramm zum Einschluss und Ausschluss von Probanden für die nachfolgenden Untersuchungen

Alle ausgewählten Teilnehmer unterzogen sich einer Langzeit-EKG-Registrierung. Von den 73 Basis-Langzeit-EKGs mussten vier aufgrund von Vorhofflimmern ausgeschlossen werden. Damit verblieben 69 Langzeit-EKGs aus der CARLA-Basisuntersuchung. Bei der Analyse der 111 Follow-up-Langzeit-EKGs entsprachen ebenfalls vier Langzeit-EKGs – wiederum aufgrund von Vorhofflimmern – nicht den Kriterien. Bei weiteren vier EKGs betrug die Aufzeichnungsdauer weniger als 18 Stunden, die aus diesem Grund ebenfalls ausgeschlossen werden mussten. So ergibt sich aus 103 Follow-up-EKGs und 69 Basis-EKGs eine zu analysierende Gesamtmenge von 172 Langzeit-EKGs. Es konnten damit 93,5 % der EKGs der bestimmten Probanden in die statistische Auswertung einfließen.

3.3 EKG-Aufzeichnung

3.3.1 Ablauf der EKG-Aufzeichnung

20-Minuten-EKG

Jeder Proband musste sich für die 20-minütige EKG-Aufzeichnung in Rückenlage befinden. Nach entsprechender Aufklärung durfte diese Position nicht mehr verlassen werden. Zudem war es nicht gestattet, während der Registrierung zu sprechen. Die Befestigung und Positionierung der EKG-Elektroden (DT-100, Fa. Strässle & Co., Albstadt, Deutschland) erfolgte nach einem Standardverfahren mit dem Thorax-Winkel (DAL-Square) (s. Abb. 6 & 7). Dieser wurde aus dem ARIC Manual 5 Electrocardiography bestimmt und angepasst an die KORA/MONICA-Studie. Die Aufnahme erfolgte über die Cardio Control Medical Diagnostic Workstation 1.3.1 mit einem Cardio Perfect Resting EKG MD Recorder mit einer Abtastrate von 600 Hz (Welch Allyn Cardio Control, Delft, NL). Die EKG-Aufnahme begann erst nach einer Ruhezeit von 20 Minuten in Rückenlage. Während der Aufzeichnung sollte der Proband mit einer Atemfrequenz von 15 pro Minute atmen. Um diesen 0.25-Hertz-Rhythmus zu ermöglichen, wurde eine metronomgestützte visuelle Darstellung auf einem Bildschirm durch das Leiden Respiratory Metronome genutzt (Entwicklung: H. v. d. Vooren and M. Santunione, © Leiden University Medical Center, Cardiology Department, NL, used in permission with C. A. Swenne). Mit diesem standardisierten Verfahren wird eine größtmögliche Vergleichbarkeit der Probanden erreicht, da die zentralen physiologischen Einflussfaktoren wie Lage und Atemfrequenz auf die Kurzzeit-HRV kontrolliert werden können.

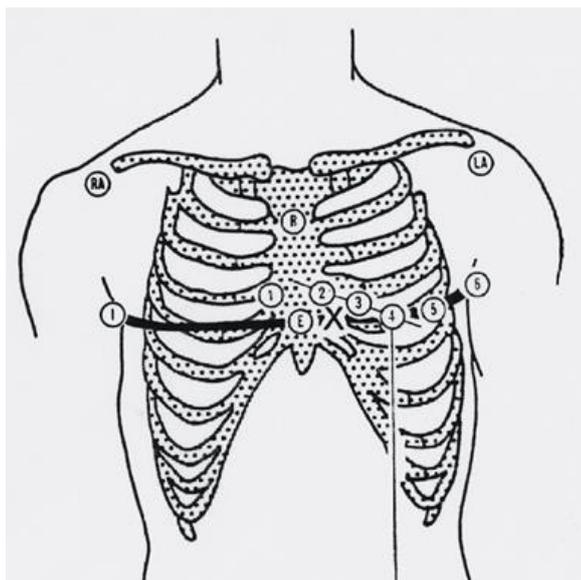


Abbildung 6: Bestimmung der Elektrodenposition C1–C6 (Perz, 1999, S. 7)

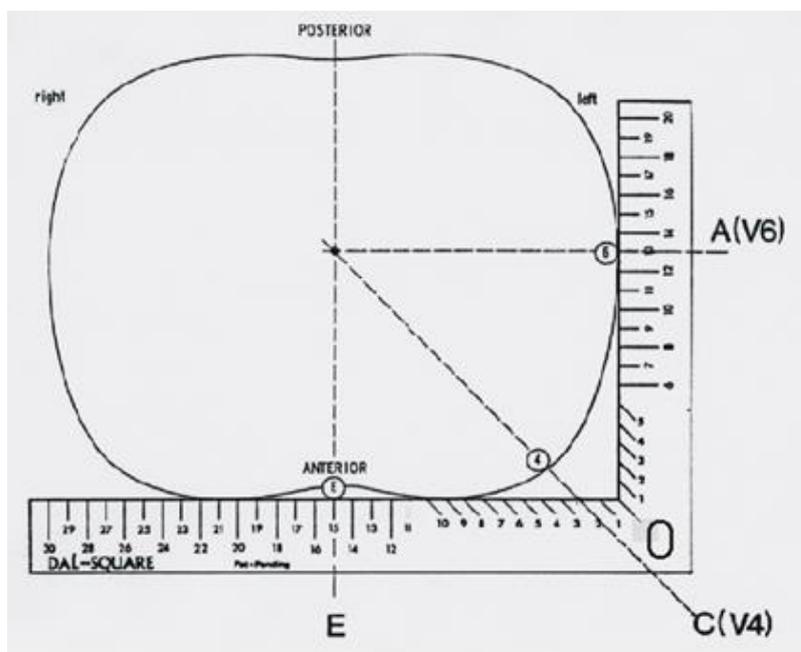


Abbildung 7: Thorax-Winkel (DAL-Square) (Perz, 1999, S. 8)

24-Stunden-EKG

Die ausgewählten Teilnehmer der Stichprobe erhielten für mindestens 18 Stunden Aufzeichnungsdauer ein Langzeit-EKG. Nach Harold L. Kennedy wurden die Elektroden auf nicht behaarten und entfetteten Klebestellen der Haut angebracht, und zwar an folgenden Stellen: am 2. Intercostalraum rechts parasternal, links neben dem Processus xiphoideus und am 5. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie links. Die Erdungselektrode wurde in der Medio-Clavicular-Linie unter dem rechten Rippenbogen positioniert. Für jedes Elektrodenkabel wurde

eine Zugentlastung befestigt. Das 24-h-EKG wurde mit dem DMS 300-9 Holter ECG Recording System mit einer Abtastrate von 1.024 Hz aufgenommen (MTM multitechmed, Hünfelden, Deutschland).

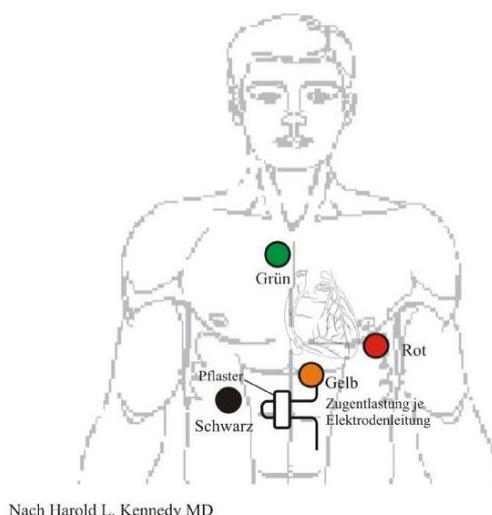


Abbildung 8: Elektrodenanlagenschema nach Harold L. Kennedy zur 24-h-Registrierung (MTM multitechmed GmbH)

Danach konnten die Probanden ihren alltäglichen Aufgaben nachgehen. Sie wurden gebeten ein Aktivitätsprotokoll zu führen. Die Anlage und Abnahme des Langzeit-Rekorders erfolgte im Studienzentrum des Universitätsklinikums Kröllwitz durch geschulte Studienmitarbeiter.

3.3.2 Aufbereitung der EKG-Daten

Die 20-minütigen EKGs wurden mit dem validierten Modular ECG Analysis System (MEANS inkl. Minnesota Codierung, Cardio Control Software-Modul Ruhe-EKG, Medizininformatik der Erasmus-Universität Rotterdam, NL) ausgewertet, um Informationen zur Lage und Art der QRS-Komplexe zu gewinnen (Bemmel et al., 1990; Kors et al., 1996, 2000). Mithilfe dieser Informationen konnte die HRV-Analyse erfolgen. Die zuvor identifizierten Artefakte und Extrasystolen supra- und ventrikulärer Genese wurden durch interpolierte normale Sinusschläge ersetzt. Der Prozentsatz der ersetzten Schläge wurde für jedes EKG einzeln berechnet (Anteil abnormaler Schläge in %). Von der HRV-Analyse wurden EKGs mit einem nicht normalen Sinusrhythmus – etwa aufgrund von Vorhofflimmern oder von einem Herzschrittmacher getriggerte Schläge – ausgeschlossen.

Vor der Spektraldichtemessung wurden mehrere Verarbeitungsschritte am Tachogramm durchgeführt. Zudem erfolgte die Berechnung des Stationaritäts-Scores. Dieser Test war notwendig, um die stationäre Ruhesituation des Probanden mathematisch zu überprüfen. EKGs, die keiner rechnerischen stationären Aufnahme (z-Score -2,5 bis +2,5) entsprachen, flossen nicht in die

weitere Analyse ein. Alle EKGs wurden vom Autor semiautomatisch visuell nacheditiert. Anschließend erfolgte die Berechnung der Zeitbereichsparameter der HRV (SDNN, RMSSD, pNN50).

Die Auslesung, Digitalisierung und Speicherung der 24-h-Langzeit-EKG-Rekorder fand mittels DMS 300-9 Holter ECG Recording System statt. Die QRS-Komplexe aller 184 EKGs sind in Eigenarbeit mittels DM Software CardioScan 12 Premier (General Hospital, 12 Maple Street, Los Angeles, CA, USA) visuell nacheditiert worden. Es wurden supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Artefakte und Salven identifiziert, als solche klassifiziert und gegebenenfalls als interpolierte Normalschläge ersetzt. Die Nacheditierung diente auch dazu, bei stark abweichenden HRV-Parametern mögliche Fehlerquellen auszuschließen beziehungsweise Erklärungen für solche Werte zu finden. Die notwendigen Intervallinformationen wie Länge und QRS-Typen jedes einzelnen EKGs wurden analog zu den 20-minütigen EKGs ebenfalls vom Autor visuell editiert. Die HRV aus der 24-h- und der Kurzzeit-Registrierung wurde identisch bestimmt. Auf diese Weise wurde die potenzielle Vergleichbarkeit beider Aufzeichnungsmethoden erhöht.

Aus den Kurzzeit- und Langzeit-EKGs erfolgte die Extraktion definierter Segmente. Es wurde aus den 20-min-EKG-Abschnitten beider Registrierungsmethoden das 5-min-Segment ausgewählt, das die vorab definierten Qualitätskriterien am besten erfüllte.

Diese Qualitätskriterien sind nachfolgend dargestellt und werden im weiteren Text als CARLA-Kriterien bezeichnet:

- Weniger als 10 % ersetzte Schläge
- Stationarität des Tachogramms (Stationaritäts-z-Score zwischen -2,5 und +2,5)
- Abwesenheit von Vorhofflimmern/-flattern, künstlich stimulierten Schlägen und anderen schweren Herzrhythmusstörungen

Aus dem 24-h-EKG wurden zwei 20-min-Abschnitte bestimmt und extrahiert – einer repräsentativ für den Tag und einer für die Nacht. Dazu dienten die initialen 20 Minuten nach Langzeit-EKG-Anlage für den Tagesabschnitt. Der Zeitraum zwischen 00:00 Uhr und 00:20 Uhr wurde als Nachtaufzeichnung definiert. Aus diesen 20-min-Segmenten erfolgte die Bestimmung eines 5-min-Abschnittes nach den oben genannten Qualitätskriterien. Die Anwendung der CARLA-Kriterien erfolgte nicht bei den 20-min-Segmenten und der 24-h-Registrierung, da eine Stationarität bei diesen Aufnahmelängen nicht zu erwarten war. Tabelle 3 liefert einen Überblick über die verwendeten EKG-Segmente und ihren Ursprung. Die Separation der EKGs in verschiedene Zeitsegmente soll die Vergleichbarkeit gleicher Aufzeichnungslängen bei unterschiedlichen Aufzeichnungsmethoden ermöglichen.

Tabelle 3: Übersicht der EKG-Segmente				
CARLA-Kriterien sind Qualitätskriterien mit weniger als 10 % ersetzten Schlägen, Stationarität des Tachogramms (z-Score zwischen -2,5 und +2,5), Abwesenheit von Vorhofflimmern/-flattern, künstlich stimulierten Schlägen und anderen Herzrhythmusstörungen				
EKG-Bezeichnung	Ursprüngliches EKG	EKG-Segment	Atmung	CARLA-Kriterien
LZ-EKG-24	24-h-EKG	24 Stunden	spontan	nicht angewendet
LZ-EKG-20-Tag	24-h-EKG	20 Minuten	spontan	nicht angewendet
LZ-EKG-20-Nacht	24-h-EKG	20 Minuten	spontan	nicht angewendet
LZ-EKG-5-Tag	24-h-EKG	5 Minuten	spontan	angewendet
LZ-EKG-5-Nacht	24-h-EKG	5 Minuten	spontan	angewendet
KZ-EKG-5	20-min-EKG	5 Minuten	kontrolliert	angewendet
KZ-EKG-20	20-min-EKG	20 Minuten	kontrolliert	nicht angewendet

3.3.3 HRV-Berechnung

Zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität dienen die Zeitbereichsparameter SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle) und RMSSD (Quadratwurzel des Mittelwerts aller quadrierten Differenzen benachbarter NN-Intervalle). Als weiterer Parameter wurde die mittlere Herzfrequenz der einzelnen EKG-Abschnitte hinzugezogen.

3.4 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte vom Autor für die vorliegende Arbeit mithilfe der Statistical Analysis Software (SAS 9.2, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) und Microsoft Excel 2010. Zur Beschreibung der HRV-Parameter wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung, Median und der Interquartilsabstand bestimmt. Es wurden 95 % Konfidenzintervalle berechnet und das globale Signifikanzniveau wurde entsprechend auf 0,05 festgelegt. Die Scatter-Plots mit den linearen Regressionsgeraden sollen die Assoziation der HRV-Parameter untereinander darstellen. Zur Überprüfung der Korrelation der HRV-Parameter untereinander wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient bestimmt. Um Alters- und Geschlechtseffekte zu berücksichtigen, wurden stratifizierte Berechnungen durchgeführt. Zur weiteren Quantifizierung der Unterschiede über den gesamten Wertebereich und optischen Beurteilung zweier verschiedener Messmethoden erfolgte die Berechnung von Bland-Altman-Plots für die SDNN und RMSSD.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Studiengruppe

Die beschreibende Statistik der Zeitbereichsparameter SDNN und RMSSD der gesamten Studiengruppe ist im Folgenden in tabellarischer Form (Tab. 4) zusammengefasst. Zur Einschätzung der Verteilung wurden zudem das untere und obere Quartil sowie der Mittelwert und die Standardabweichung mit in die Tabelle aufgenommen.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik von SDNN und RMSSD

EKG-Segment	N	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
24-h-SDNN (spontan)	172	131,74	35,42	128,00	105,00	152,50
20-min-SDNN (spontan tags)	170	71,88	31,36	65,00	49,00	90,00
20-min-SDNN (spontan nachts)	168	55,80	26,93	52,00	35,00	69,50
5-min-SDNN (spontan tags)	159	48,00	27,82	42,00	27,00	58,00
5-min-SDNN (spontan nachts)	164	49,61	31,60	43,00	26,00	60,50
5-min-SDNN (kontrolliert)	167	30,68	13,98	29,00	20,00	38,00
20-min-SDNN (kontrolliert)	159	35,86	15,67	33,00	25,00	43,00
24-h-RMSSD (spontan)	172	27,58	13,03	24,00	18,00	33,50
20-min-RMSSD (spontan tags)	170	23,89	14,30	20,00	13,00	33,00
20-min-RMSSD (spontan nachts)	168	29,05	19,82	24,00	16,50	33,00
5-min-RMSSD (spontan tags)	159	34,87	31,05	25,00	18,00	42,00
5-min-RMSSD (spontan nachts)	164	36,88	29,06	28,00	21,00	43,00
5-min-RMSSD (kontrolliert)	167	22,19	15,85	18,00	13,00	27,00
20-min-RMSSD (kontrolliert)	159	24,08	19,20	20,00	13,00	29,00

Mit Blick auf die SDNN ist ersichtlich, dass der Zentralwert mit zunehmender Aufzeichnungsdauer steigt. Der geringste Wert zeigt sich somit bei dem kontrollierten 5-min-Segment mit 29,00 ms, gefolgt von der kontrollierten 20-min-Aufzeichnung und anschließend den LZ-EKG-Segmenten in steigender Aufzeichnungslänge. Im Gegensatz dazu finden sich bei der RMSSD Median-Werte, die scheinbar in keinem Zusammenhang mit der Dauer der Registrierung stehen. So ergibt sich nur eine Schwankungsbreite von 18,00 bis 28,00 bei allen sieben EKG-Segmenten. Der höchste Wert findet sich hier bei der 5-min-RMSSD (spontan nachts), der niedrigste bei der 5-min-RMSSD (kontrolliert). Der 24-h-Median reiht sich im mittleren Bereich bei

24,00 ein. Somit können die Werte der RMSSD als registrierungs- beziehungsweise zeitunabhängiges Maß angesehen werden. Die SDNN steigt mit zunehmender Registrierungslänge und ist im Gegensatz zur RMSSD als aufzeichnungsdauerabhängiges Maß zu werten.

Die Erklärung hierfür ist, dass der RMSSD aus der Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen berechnet wird. Die gesamtliche Varianz wird dabei – wie schon bei der SDNN – nicht berücksichtigt.

In Abbildung 9 sind die Zeitbereichsparameter für Männer und Frauen getrennt aufgeführt. Damit sollte eine mögliche Beeinflussung durch das Geschlecht sichtbar gemacht werden. Die Darstellung zeigt, dass es zwar geschlechtsspezifische Unterschiede in der untersuchten Population gibt, diese aber als gering einzuschätzen sind und deshalb vernachlässigt werden können. Was sich aber zeigt, ist ein Zusammenhang von SDNN-Werten und Aufzeichnungslänge, wohingegen der RMSSD wie erwartet unabhängig von der EKG-Aufzeichnungsdauer ist.

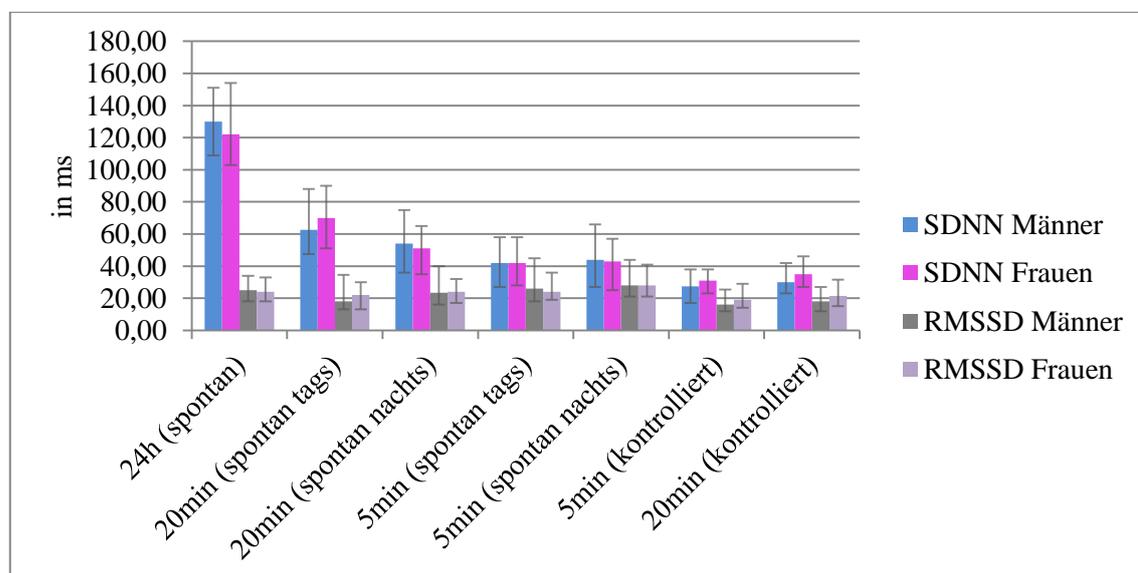


Abbildung 9: Geschlechtsspezifische Darstellung der Zeitbereichsparameter (Median mit Interquartilsabstand)

Um die Schiefe der Verteilung weiter zu eruieren, erfolgte im Anschluss die Darstellung in Boxplots. Wie zu erwarten liegen bei der SDNN die Werte aus den kontrollierten Aufzeichnungen eng beisammen, sodass sich im Vergleich zu den unkontrollierten Aufzeichnungsbedingungen eine wesentlich geringere Streubreite des Zeitbereichsparameters ergibt.

Die 24-h-SDNN ist ungefähr dreimal größer als die SDNN der standardisierten Registrierung von fünf beziehungsweise 20 Minuten Länge. Gleichzeitig vergrößern sich die Interquartilsabstände. Es wird also deutlich, dass die Standardabweichung der NN-Intervalle mit Zunahme der Aufzeichnungslänge steigt. Die Boxplot-Abbildungen verdeutlichen außerdem, dass es aufgrund der Ausschläge in den oberen Bereichen zu einer Verschiebung des Mittelwertes im Vergleich zum Median kommt, wie dies typisch für nicht normal verteilte Parameter ist.

Abbildung 10 veranschaulicht zudem den zeitlichen Zusammenhang der Aufzeichnungslänge und Registrierungsmethode der SDNN.

Die RMSSD hingegen erweist sich als unabhängig von der Aufzeichnungslänge. Das bedeutet: Alle Mittelwerte/Mediane befinden sich auf einem ähnlich hohen Skalenniveau (s. Abb. 11). Interessant sind die großen Maxima der spontanen 5-min-Segmente. Diese sind als zufällig zu werten; eine fundierte Erklärung konnte aus den vorliegenden Daten auch nach mehrfacher Re-analyse nicht gewonnen werden.

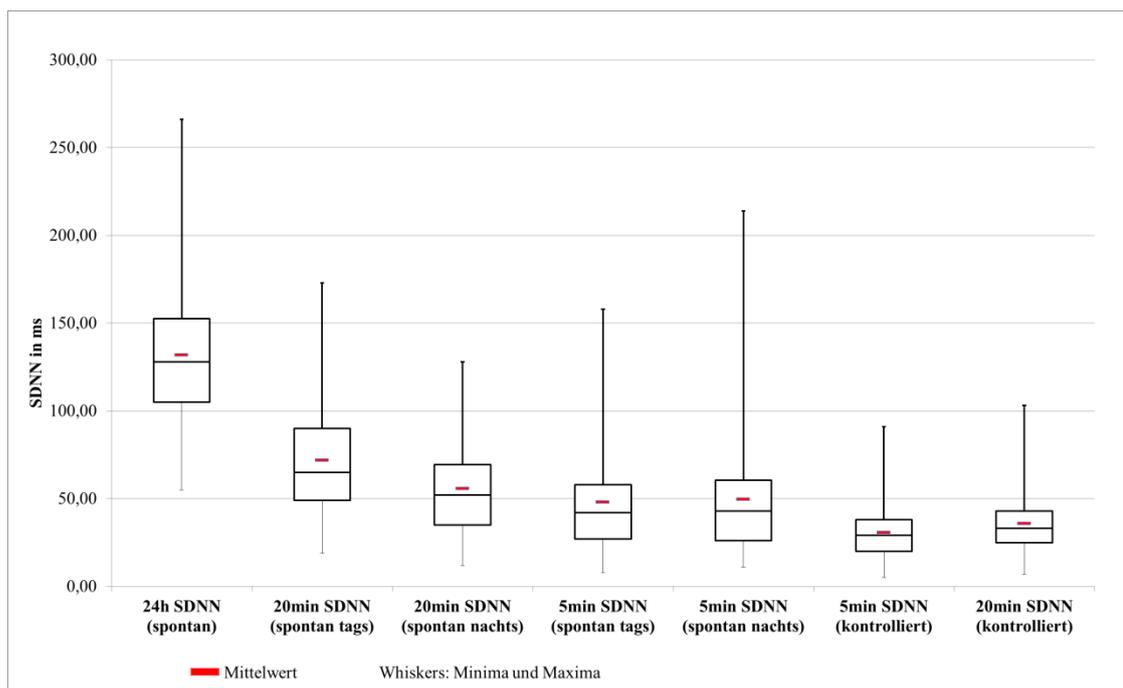


Abbildung 10: SDNN-Boxplot verschiedener Aufzeichnungsmethoden

Die 24-h-RMSSD und die kontrollierten Aufzeichnungssegmente von fünf beziehungsweise 20 Minuten besitzen einen ähnlichen Interquartilsabstand (Q1–Q3) bei nur gering erhöhtem Median und Mittelwert zugunsten der Langzeitaufzeichnung. Der geringe Zusammenhang mit der Zeit der RMSSD lässt sich aus deren Berechnung erklären.

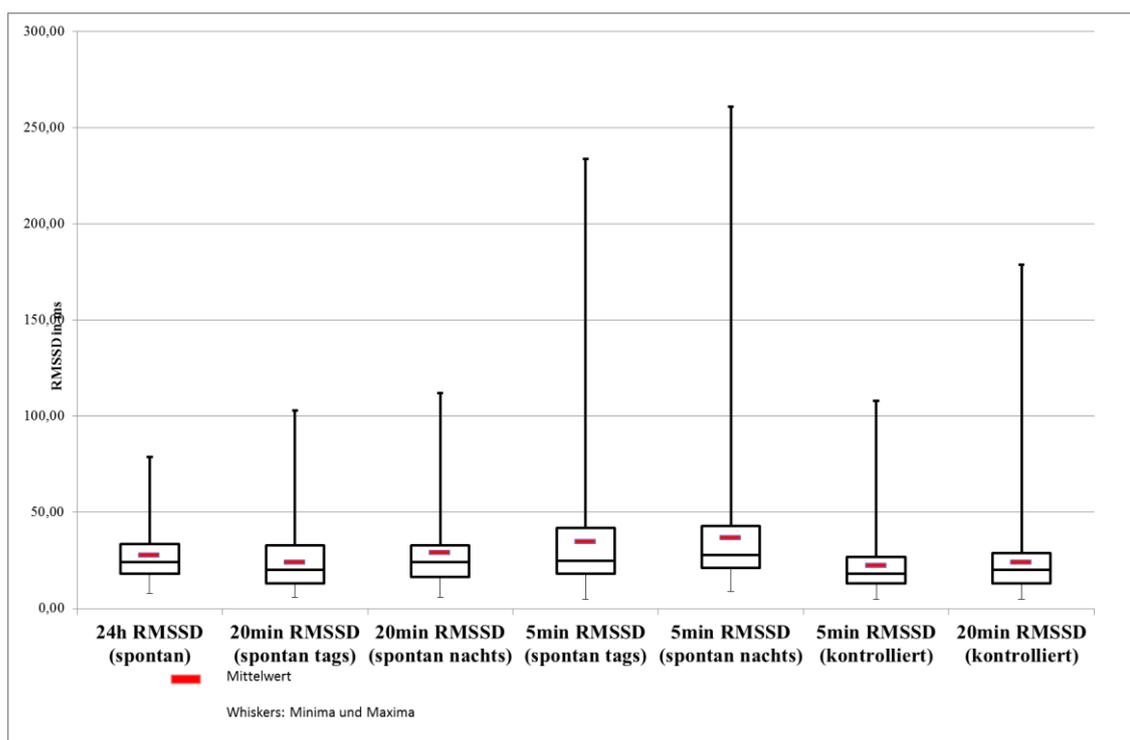


Abbildung 11: RMSSD-Boxplot verschiedener Aufzeichnungsmethoden

4.2 Analyse der Abhängigkeit verschiedener HRV-Parameter von der Aufzeichnungsmethodik

4.2.1 Korrelation der HRV-Parameter

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den möglichen linearen Zusammenhang zweier Merkmale. Zur Überprüfung erfolgte der Vergleich aller EKG-Segmente untereinander. Tabelle 5 liefert einen Überblick über die berechneten Korrelationskoeffizienten samt dazugehöriger Konfidenzintervalle (CI 95 %). Ein globales Signifikanzniveau von unter 0,05 wurde stets erreicht. Dies bedeutet, dass sich der Zusammenhang signifikant von null unterscheidet.

Der stärkste Bezug besteht zwischen den 5-min-SDNN (kontrolliert) und den 20-min-SDNN (kontrolliert) mit einem Korrelationskoeffizienten (r) von 0,84 (0,78; 0,88). Ein solcher Zusammenhang wurde erwartet, da das 5-min-Segment aus dem 20-minütigen selektiert wurde. Dies trifft analog bei den spontanen SDNN-Aufzeichnungen zu. Dort ergeben sich jeweils für das extrahierte 5-min-Segment aus dem 20-min-Segment (nachts bzw. tags) 0,76 (CI 0,69; 0,82) beziehungsweise 0,56 (CI 0,44; 0,66). Die eben genannten Korrelationswerte stellen die größten Zusammenhänge innerhalb der Kreuztabelle 5 dar.

Eine weitere positive Beziehung findet sich zwischen der 20-min-SDNN (spontan nachts) und der 24-h-SDNN (spontan); dort beträgt $r = 0,40$ (0,27; 0,52). Diese Korrelation ist die stärkste im Vergleich der 24-h-SDNN (spontan) zu allen anderen Segmenten und auch die klinisch inte-

ressanteste. Der geringste Zusammenhang mit der 24-h-Registrierung findet sich bei den kontrollierten Aufzeichnungen mit einem Pearson-Koeffizienten von 0,22 (0,07; 0,36) für 5-min-SDNN (kontrolliert) und von 0,20 (0,04; 0,34) für 20-min-SDNN (kontrolliert).

Bei der RMSSD zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Die größte Korrelation findet sich erneut zwischen der 5-min-RMSSD (kontrolliert) und der 20-min-RMSSD (kontrolliert) mit 0,85 (0,80; 0,89). Der zweitstärkste Zusammenhang besteht mit 0,80 (0,73; 0,85) zwischen der spontanen 20-min-Nachtaufzeichnung (20-min-RMSSD [spontan nachts]) und der 24-h-Aufzeichnung.

Im Vergleich der Korrelation aus den 20-min-RMSSD-Segmenten und den extrahierten 5-min-Segmenten ergibt sich, anders als bei der SDNN-Korrelation, keine stärkere Kohärenz. Zwischen der 5-min-RMSSD (spontan nachts) und der 20-min-RMSSD (spontan nachts) besteht ein Korrelationskoeffizient von 0,64 (0,53; 0,72). Bei der Gegenüberstellung der spontanen Tagesaufzeichnungen wurde ein geringerer Wert von 0,60 (0,49; 0,69) erreicht.

Der kleinste Zusammenhang mit 0,22 (0,07; 0,37) besteht zwischen der 5-min-RMSSD (spontan nachts) und der 5-min-RMSSD (kontrolliert). Der r-Wert ist bei Berücksichtigung der 24-h-Registrierung am geringsten bei der 20-min-RMSSD (kontrolliert) mit 0,38 (CI 0,24; 0,51) sowie bei der 5-min-RMSSD (spontan tags) mit 0,40 (0,26; 0,52).

Daraus ergibt sich, dass der 24-h-RMSSD-Wert am ehesten durch eine nächtliche 20-min-Aufzeichnung vorhergesagt/abgeschätzt werden kann, da bei dieser Paarung die größte Korrelation ($r = 0,79$) gegeben ist. Der 24-h-SDNN-Wert korreliert hingegen mit 0,40 mit der nächtlichen 20-minütigen Registrierung.

Tab. 5: Pearson-Korrelationskoeffizienten von SDNN und RMSSD mit Konfidenzintervallen.
SDNN-Werte sind grau hinterlegt. Die größten Korrelationskoeffizienten sind fett markiert.

	LZ-EKG-24	LZ-EKG-20-Tag	LZ-EKG-20-Nacht	LZ-EKG-5-Tag	LZ-EKG-5-Nacht	KZ-EKG-5	KZ-EKG-20
LZ-EKG-24		0,30 (0,16-0,43)	0,40 (0,27-0,52)	0,35 (0,21-0,48)	0,37 (0,23-0,50)	0,22 (0,07-0,36)	0,20 (0,04-0,34)
LZ-EKG-20-Tag	0,63 (0,53-0,71)		0,31 (0,16-0,44)	0,56 (0,44-0,66)	0,21 (0,06-0,35)	0,19 (0,04-0,34)	0,23 (0,07-0,37)
LZ-EKG-20-Nacht	0,80 (0,73-0,85)	0,44 (0,31-0,56)		0,38 (0,23-0,51)	0,76 (0,69-0,82)	0,27 (0,12-0,41)	0,30 (0,15-0,44)
LZ-EKG-5-Tag	0,40 (0,26-0,52)	0,60 (0,49-0,69)	0,29 (0,14-0,43)		0,35 (0,20-0,48)	0,30 (0,15-0,44)	0,39 (0,25-0,52)
LZ-EKG-5-Nacht	0,55 (0,44-0,65)	0,29 (0,14-0,43)	0,64 (0,53-0,72)	0,25 (0,09-0,39)		0,29 (0,14-0,43)	0,35 (0,20-0,48)
KZ-EKG-5	0,45 (0,32-0,56)	0,34 (0,19-0,47)	0,38 (0,24-0,51)	0,24 (0,09-0,39)	0,23 (0,07-0,37)		0,84 (0,78-0,88)
KZ-EKG-20	0,38 (0,24-0,51)	0,46 (0,33-0,58)	0,31 (0,16-0,45)	0,52 (0,39-0,63)	0,29 (0,14-0,43)	0,85 (0,80-0,89)	

4.2.2 Regressionsanalyse

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den 24-h-Aufzeichnungen und den weiteren sechs EKG-Segmenten von SDNN und RMSSD wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Auf der y-Achse befindet sich die jeweilige 24-h-Variable, die als abhängig definiert wurde.

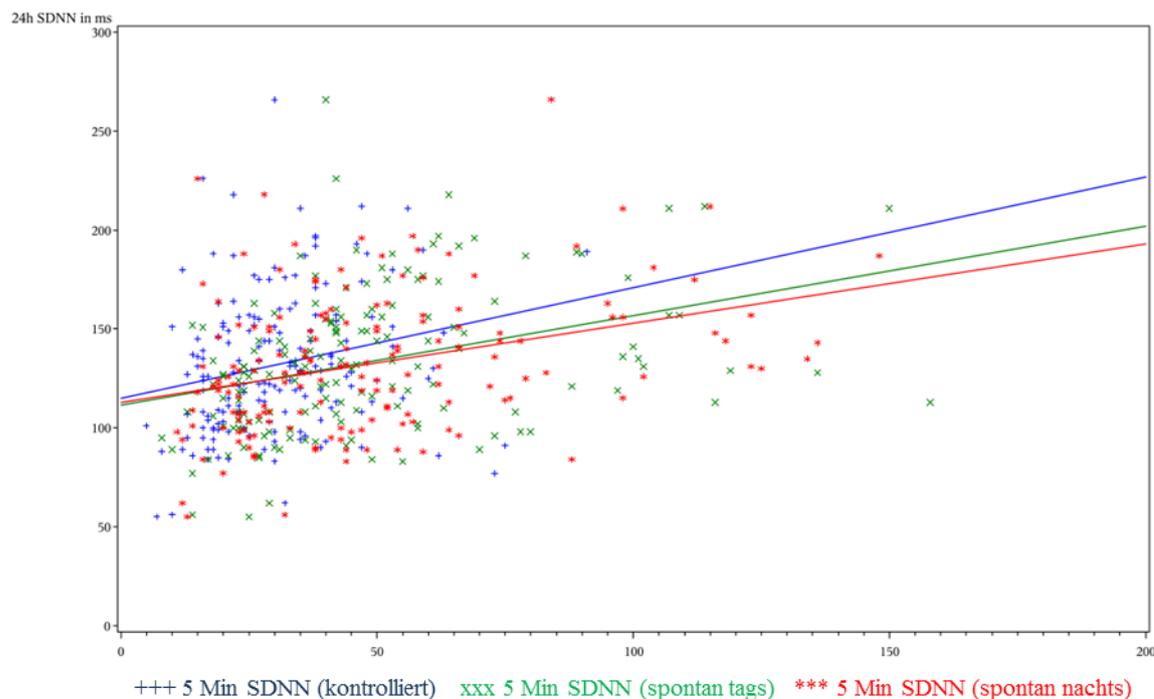


Abbildung 12: Zusammenhang von 24-h-SDNN und 5-min-SDNN

In den Abbildungen 12 und 13 der SDNN ist ein stärkerer Zusammenhang zwischen den extrahierten Segmenten aus dem LZ-EKG als bei den kontrollierten Aufzeichnungen zu erkennen. Die Regressionsgeraden von 5-min-SDNN (spontan tags) beziehungsweise 5-min-SDNN (spontan nachts) haben einen ähnlichen Anstieg mit 0,45 beziehungsweise 0,40, wohingegen die 5-min-SDNN (kontrolliert) einen Anstieg von 0,56 zeigt. Im Vergleich dazu ergibt sich für die 20-min-SDNN (spontan tags) 0,34, für die 20-min-SDNN (spontan nachts) 0,53 und für die 20-min-SDNN (kontrolliert) 0,49. Demzufolge ist sowohl für die 5- als auch für die 20-min-Segmente ein gleichbleibender Zusammenhang/Anstieg unabhängig von der Aufzeichnungsdauer festzustellen. Die Streuung der einzelnen Werte ist relativ hoch, die Stärke des Zusammenhangs insgesamt gering.

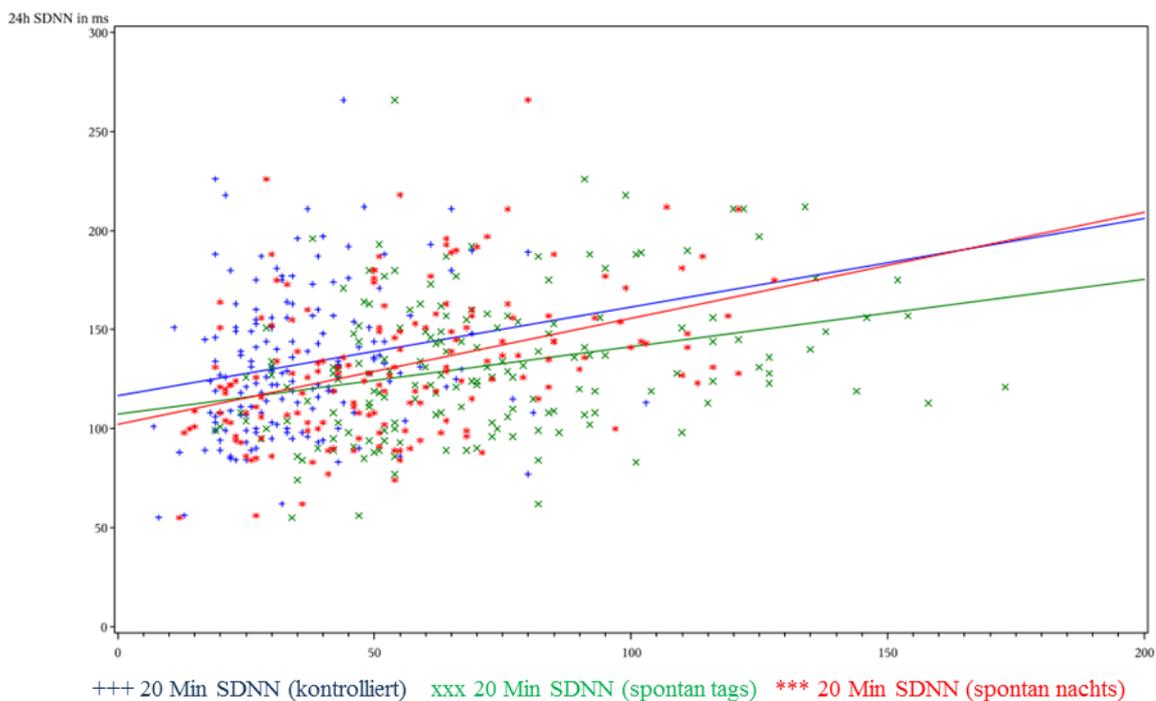


Abbildung 13: Zusammenhang von 24-h-SDNN und 20-min-SDNN

Verglichen mit der 24-h-RMSSD weist die 5-min-RMSSD (kontrolliert) einen Anstieg von 0,36, die 5-min-RMSSD (spontan tags) einen Anstieg von 0,35 und die 5-min-RMSSD (spontan nachts) einen Anstieg von 0,40 auf. Der 5-min-RMSSD (kontrolliert) entspricht einem 1,5-fach geringeren Wert im Vergleich mit der 5-min-SDNN (kontrolliert). Bei Betrachtung der spontanen Aufzeichnungen – dies sowohl bei den 5-min- als auch bei den 20-min-Abschnitten – zeigen sich im Vergleich zur SDNN indifferente größere und kleinere Anstiege, ohne jedoch einen eindeutigen Trend aufzuweisen (s. Abb. 14 & 15 und Tab. 6). Der Anstieg des nächtlichen 5-min-Segments ist interessanterweise bei SDNN und RMSSD nahezu gleich.

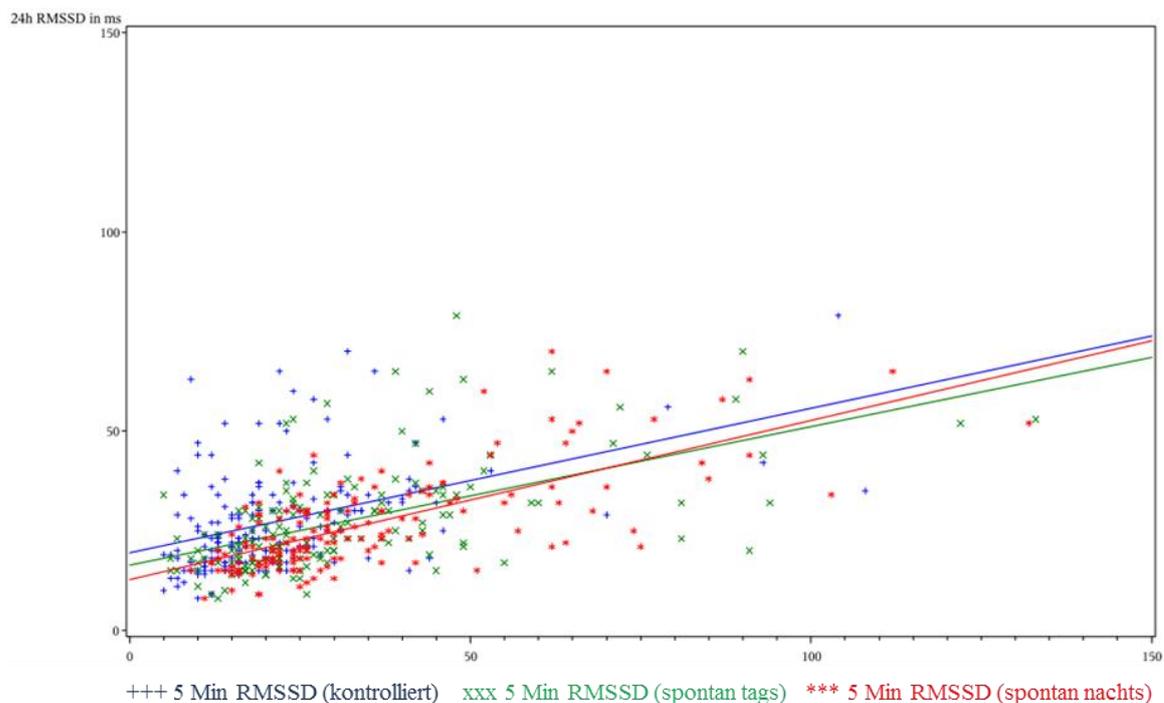


Abbildung 14: Zusammenhang von 24-h-RMSSD und 5-min-RMSSD

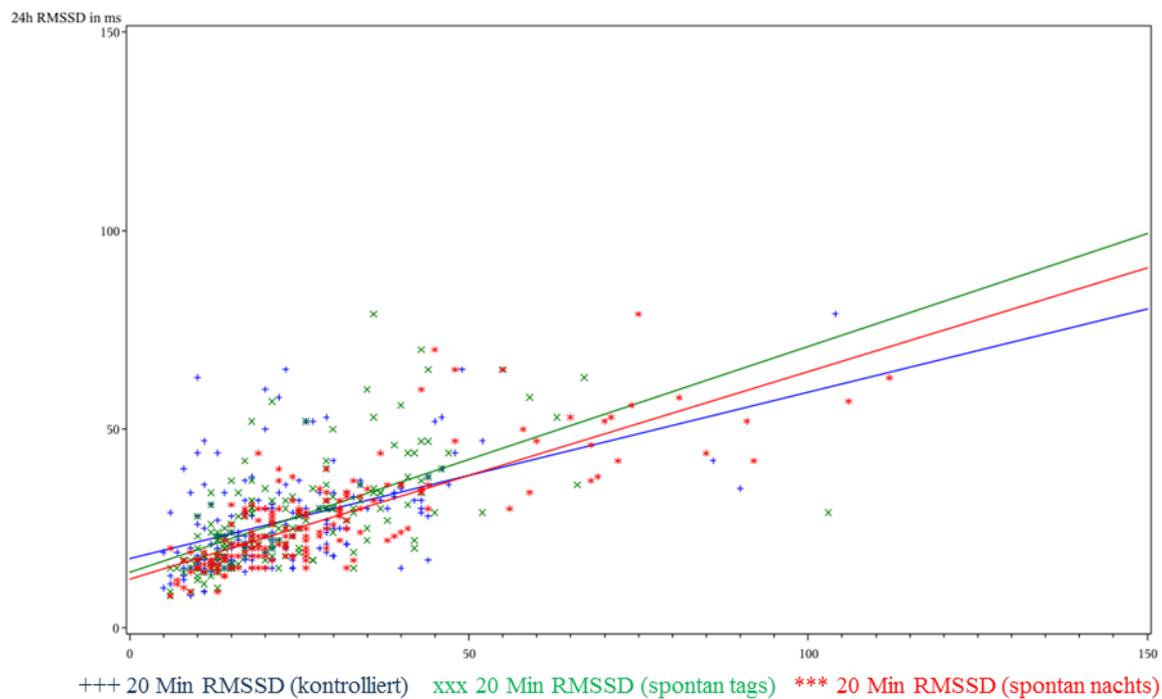


Abbildung 15: Zusammenhang von 24-h-RMSSD und 20-min-RMSSD

Die Verteilung der einzelnen Wertepaare erscheint bis auf wenige Ausreißer deutlich kompakter als bei der SDNN. Mithilfe der angegebenen Regressionsgleichungen (s. Tab. 6) wäre eine Schätzung der einzelnen Zeitbereichsparameter möglich.

Tabelle 6: Regressionsgleichungen von SDNN und RMSSD

Regressionsgleichung	
24-h-SDNN (spontan) =	
5 min (kontrolliert)	$114.7571 + 0.560524 * 5\text{-min-SDNN (kontrolliert)}$
5 min (spontan tags)	$111.3641 + 0.453369 * 5\text{-min-SDNN (spontan tags)}$
5 min (spontan nachts)	$112.7663 + 0.400795 * 5\text{-min-SDNN (spontan nachts)}$
20 min (kontrolliert)	$116.5846 + 0.448175 * 20\text{-min-SDNN (kontrolliert)}$
20 min (spontan tags)	$107.2826 + 0.340013 * 20\text{-min-SDNN (spontan tags)}$
20 min (spontan nachts)	$102.2789 + 0.534686 * 20\text{-min-SDNN (spontan nachts)}$
24-h-RMSSD (spontan) =	
5 min (kontrolliert)	$19.3705 + 0.363597 * 5\text{-min-RMSSD (kontrolliert)}$
5 min (spontan tags)	$16.26348 + 0.34869 * 5\text{-min-RMSSD (spontan tags)}$
5 min (spontan nachts)	$12.68291 + 0.400314 * 5\text{-min-RMSSD (spontan nachts)}$
20 min (kontrolliert)	$17.38834 + 0.419195 * 20\text{-min-RMSSD (kontrolliert)}$
20 min (spontan tags)	$13.85183 + 0.569611 * 20\text{-min-RMSSD (spontan tags)}$
20 min (spontan nachts)	$12.26299 + 0.522094 * 20\text{-min-RMSSD (spontan nachts)}$

4.2.3 Bland-Altman-Plots

Zur Visualisierung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den verschiedenen Aufzeichnungsmethoden und -längen erfolgt die Darstellung in Bland-Altman-Plots. Mit diesen Graphen lassen sich die individuellen, absoluten Abweichungen sowie eine mögliche Abhängigkeit der Differenzen von der Ausprägung des HRV-Parameters darstellen. Wie bereits oben aufgezeigt steigt der Mittelwert der SDNN-Aufzeichnung mit der Aufzeichnungslänge; dies spiegelt sich im Mittelwert der Differenz wider. Dieser liegt bei der SDNN stets weit über null. Eine geringe Streubreite findet sich beim Vergleich der 24-h-Registrierung und den kontrollierten Aufzeichnungen.

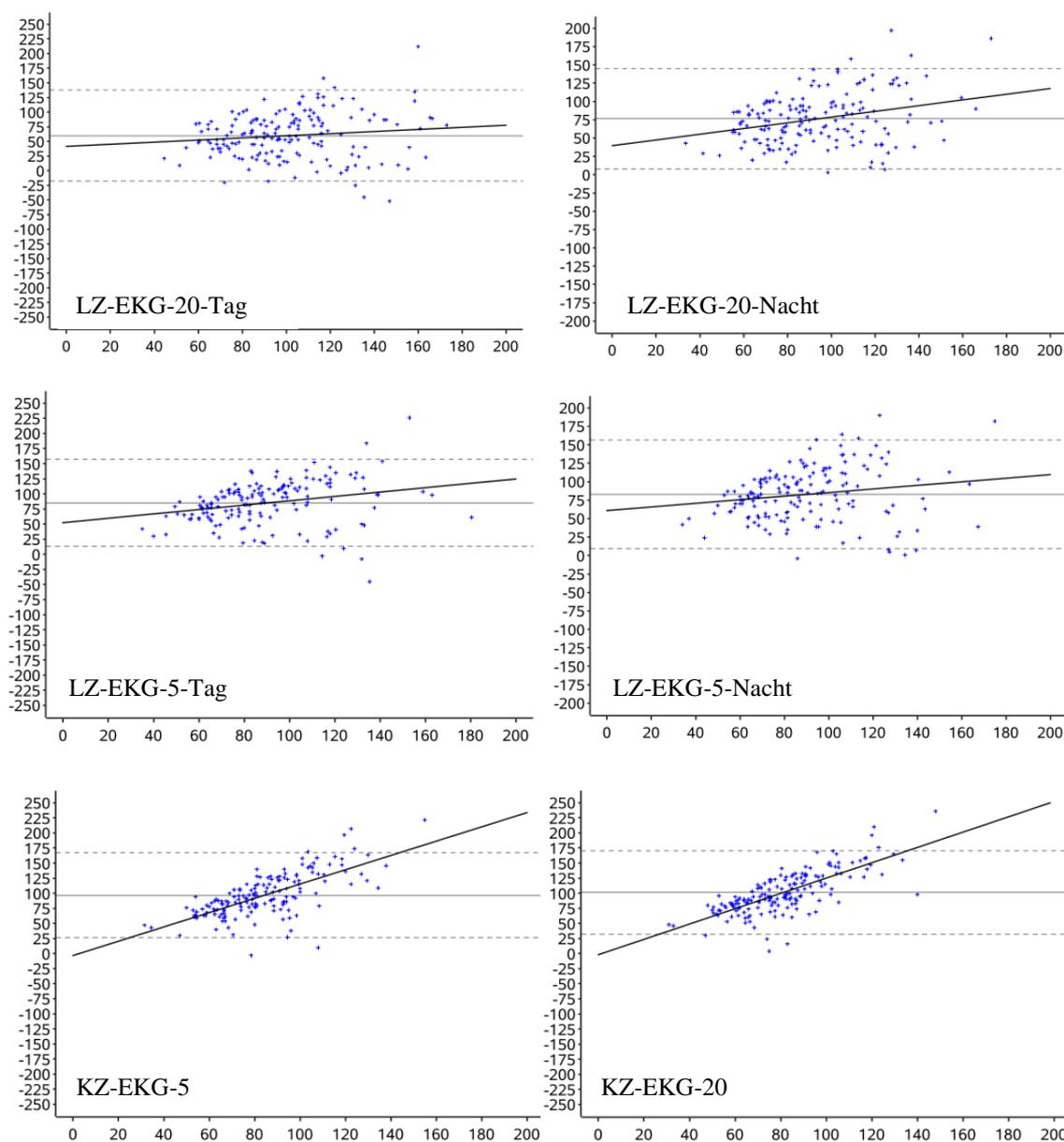


Abbildung 16: SDNN Bland-Altman-Plots; y-Achse: Differenz zwischen 24-h-SDNN und dem jeweiligen anderen Segment; x-Achse ist der Mittelwert beider HRV

Bei der RMSSD ergibt sich ein Mittelwert der Differenz, der stets um die Null liegt. Dies bedeutet, dass sich die Mittelwerte der Kurz- und Langzeitaufzeichnungen und der unterschiedlichen Registrierungsmethoden nur unwesentlich voneinander unterscheiden. Dabei ist im Vergleich der 24-h-RMSSD und der nächtlichen 20-minütigen Aufzeichnung ein negativer Trend der Differenz ab einem Mittelwert von ca. 50 zu sehen. Zeitgleich nimmt die Streuung zu. Einzelne Werte befinden sich nun nicht mehr in der Spannungsbreite der zweifachen Standardabweichung.

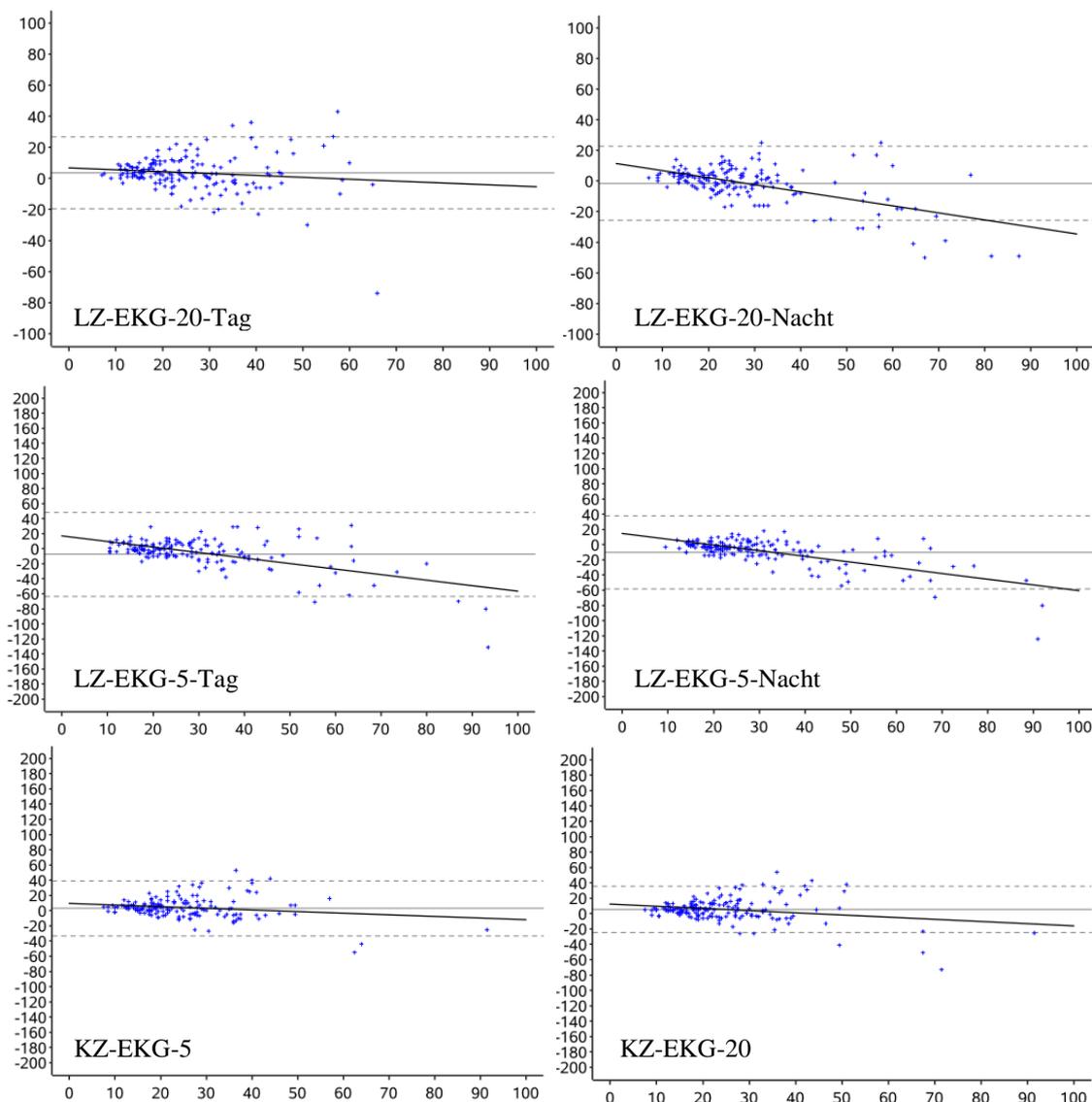


Abbildung 17: RMSSD Bland-Altman-Plots; y-Achse: Differenz zwischen 24-h-RMSSD und dem jeweiligen anderen Segment; x-Achse ist der Mittelwert beider HRV

In Abbildung 18 ist der Bland-Altman-Plot der kontrollierten 20 Minuten und der fünf Minuten einzeln dargestellt. Es zeigt sich, dass bei kleineren SDNN-Werten sich die Differenz zwischen -10 und +20 konzentriert und dass diese Werte sich bis zu einer mittleren HRV von 40 erstrecken. Danach nimmt die Streuung der Punktwolke zur positiven Differenz zu.

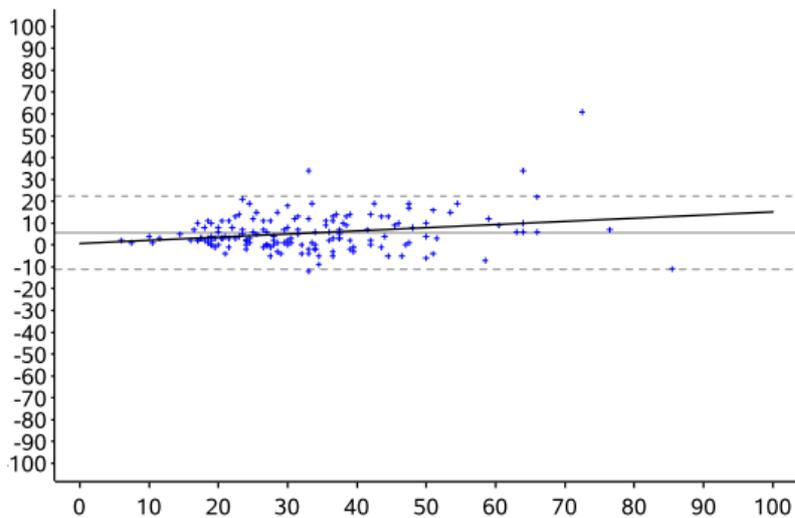


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot; y-Achse: SDNN-Differenz zwischen der kontrollierten 20- und 5-min-Aufzeichnung; x-Achse: Mittelwert der HRV

5 Diskussion

Die vorliegende Dissertation will aufzeigen, welchen Einfluss verschiedene elektrokardiografische Aufzeichnungslängen und Aufzeichnungsmethoden auf die Ausprägung der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich haben. Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse lassen sich dabei nur im Kontext der ihnen zugrunde liegenden Daten bewerten. Für eine abschließende Bewertung ist es deshalb unabdingbar, das Studiendesign, die Gesamtpopulation und die angewandten Methoden zu kennen.

Methodendiskussion

Die CARLA-Studie, welche die Grundlage der für diese Dissertation erhobenen Daten bildet, ist als prospektive populationsbasierte Kohortenstudie angelegt. Die Kohorte setzt sich aus 1.779 zufällig bestimmten Studienteilnehmern (812 Frauen und 967 Männer im Alter zwischen 45 und 83 Jahren) zusammen. Insgesamt konnte eine bereinigte Response von 64,1 % (59,5 % Frauen und 68,6 % Männer) erreicht werden (Greiser et al., 2005, 2009). Dieses Studiendesign sowie die streng protokollierte EKG-Aufzeichnung sind als hochwertiges Güterkriterium für die zu beantwortenden Hypothesen einzustufen.

Das gewählte Probandenkollektiv aus dieser Studienpopulation wurde für die gegebene Untersuchung in der Basisuntersuchung und im Follow-Up konsekutiv gebeten, sich für die ambulante 24-h-EKG-Registrierung zur Verfügung zu stellen. Demzufolge fand für die zu untersuchende Studiengruppe keine zufällige Auswahl im engeren Sinne statt; die Auswahl war vielmehr abhängig von der Bereitschaft der Teilnehmer. Jedoch ist die Basispopulation in zufälliger Auswahl bestimmt worden. Eine Verzerrung im Sinne eines *selection bias* wäre somit denkbar, ist allerdings mit Blick auf die Charakteristik der Gesamtpopulation als gering einzuschätzen.

Die epidemiologischen Ergebnisse der Zeitbereichsparameter der Herzfrequenzvariabilität zeigen querschnitts- und bevölkerungsbezogene Werte auf. Dieser heterogene Aspekt der Studienzusammensetzung kann für den Vergleich mit weiteren Studien und Publikationen kontrovers diskutiert werden, da diese häufig eine Selektion der Probanden in gesund und krank vornehmen, um diesbezüglich Vergleichbarkeit zu ermöglichen. In dem hier zugrunde liegenden Kollektiv zeigt sich die Prävalenz von Erkrankungen wie in Tabelle 2 dargestellt.

Im Vergleich zu anderen Populationsstudien, wie zum Beispiel der SHIP- oder KORA-Studie, konnte eine erhöhte Prävalenz für Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas – gemessen an der WHR - in der Stadt Halle festgestellt werden (Greiser et al., 2005; Stang et al., 2010; Haerting et al., 2012). In der bundesweiten Gegenüberstellung ist diese Prävalenz der Hallenser Bevölkerung bezüglich der Hypertension massiv erhöht. So sind 76 % der Männer und 79 % der Frauen Hypertoniker. Dem steht eine bundesweite 12-Monats-Prävalenz von 26,7 % von Männern und Frauen gemeinsam gegenüber (RKI, 2012). Demzufolge muss von einer Veränderung

der SDNN und RMSSD im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe ausgegangen werden, was die Einordnung der Studienergebnisse im Vergleich zu anderen Studien erschwert. Die Prävalenz des Diabetes mellitus, der im vorliegenden Kollektiv überdurchschnittlich vertreten ist, unterliegt einem Nordost-Südwest-Gefälle. Es konnte vielfach nachgewiesen werden, dass auch diese Krankheitsentität eine Veränderung der HRV hervorruft (Schipf et al., 2012; Schunk et al., 2012; Hauner, 2013). Dies gilt es bei der Bewertung der Parametergrößen zu berücksichtigen, da ansonsten eine Über- beziehungsweise Unterschätzung aufgrund der vorliegenden Erkrankungen möglich ist. So zeigten Singh et al. im Rahmen der Framingham Heart Study, dass die HRV-Parameter einer zweistündigen ambulanten Registrierung bei Hypertonikern signifikant unter denen von gesunden Probanden liegen (Singh et al., 1998).

Ebenfalls werden die Zeitbereichsparameter bei koronar herzerkrankten Personen beeinflusst. SDNN und RMSSD sind bei diesen Personen im Vergleich zu Gesunden deutlich reduziert (Känel, 2011). Eine subklinische Hypo- oder Hyperthyreose muss dabei ebenso berücksichtigt werden (Falcone et al., 2014). Dies war in der untersuchten Studienpopulation bei der Berechnung der Parameter nicht der Fall, sodass eine mögliche Beeinflussung durch unentdeckte Schilddrüsenerkrankungen nicht auszuschließen ist. Das Wissen über die Elemente der Studienzusammensetzung und die vorliegenden Krankheitsprävalenzen sind essenziell, um die HRV in ihrer Dimension korrekt einschätzen zu können.

Als weitere Aspekte sind die streng protokollorientierte Durchführung der Untersuchung und die hoch standardisierten Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen zu nennen. Diese sind in populationsbezogenen Studien solcher Größenordnung bisher einzigartig. Aus diesem Grund ist ein Ergebnisvergleich unter Berücksichtigung der in der jeweiligen Studie angewandten Methoden, vor allem hinsichtlich der Kurzzeitregistrierung, deutlich erschwert. Jedoch ist aufgrund der hohen Qualität und Anzahl der EKGs eine ausgezeichnete Vergleichbarkeit innerhalb der zufällig ausgewählten CARLA-Gesamtpopulation gewährleistet.

Die Elektrodenanlage der zugrunde liegenden ambulanten Langzeit-EKG-Registrierung und auch der Kurzzeitregistrierung erfolgte strikt nach dem vorliegenden Studienprotokoll. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass nicht alle Aufzeichnungen zur gleichen Tageszeit begonnen beziehungsweise durchgeführt wurden, sodass als weitere Variable die tageszeitlichen Schwankungen der HRV hinzukommen. Dieser circadiane Einflussfaktor wurde bereits vielfach beschrieben und nachgewiesen, insbesondere in Hinblick auf die sympathovagale Balance und ihren Einfluss auf die HRV (Anders et al., 2010; Boudreau et al., 2012). Dies trifft vor allem auf die 5- und 20-min-Segmente zu, aber auch die Langzeitaufnahme kann bei einer Aufnahmedauer von weniger als 24 Stunden, wenn auch in geringerem Maße, tageszeitlich beeinflusst sein.

Um diesen Aspekt in die Interpretation der HRV mit einfließen zu lassen, wurden personenbezogene Tagesprotokolle an die Studienteilnehmer verteilt. Diese Tagesprotokolle wurden bezüglich der Schlaf- und Wachphasen trotz erläuterter Notwendigkeit leider nur unzureichend

ausgefüllt, sodass eine fiktive Schlafphase von 00:00 Uhr bis 00:20 Uhr festgelegt werden musste. Aber auch unter der Prämisse, eine mögliche Minderung der repräsentativen Zeitbereichsparameter in Kauf zu nehmen, da wahrscheinlich nicht alle Personen zu diesem Zeitpunkt geschlafen haben, ist davon auszugehen, dass ein gewisser Ruhezustand vorgelegen haben muss, da sowohl die Herzfrequenz als auch die SDNN deutlich geringer ausfallen als in der Tagesaufzeichnung bei gleicher Registrierungslänge. Interessanterweise besteht genau zwischen diesem nächtlichen 20-min-EKG-Segment und der 24-h-Aufzeichnung der größte Korrelationskoeffizient. Dies trifft sowohl für die SDNN mit 0,40 (0,27–0,52) als auch die RMSSD mit 0,80 (0,73–0,85) zu. Grundlegend für dieses 20-minütige nächtliche Segment ist jedoch die Langzeitregistrierung, das heißt, es wurde aus diesem extrahiert und dann untereinander verglichen. Erwartet worden war eine höhere Korrelation, was sich auch nachweisen ließ.

Die Registrierung der kontrollierten 20-min- und der 24-h-Aufzeichnung erfolgte mit unterschiedlichen Aufnahmegeräten. Daraus könnte eine eingeschränkte Beurteilbarkeit/Vergleichbarkeit der EKGs untereinander folgen. Allerdings wurden in dieser Arbeit ausschließlich die Zeitbereichsparameter – SDNN und RMSSD – untersucht, die eine sehr große Identifikationsrate/Stabilität aufgrund ihres Bezuges zu den sicher im EKG erkennbaren RR-Intervallen aufweisen (Malik, 1996; Malik und Camm, 2004). Aus diesem Grund sind unterschiedliche Aufnahmegeräte als potenzieller systematischer Fehler auszuschließen.

Alle Langzeit-EKG-Daten wurden zur korrekten RR-Intervall-Bestimmung manuell mit Unterstützung der Holter-Software nacheditiert. Es ist rein theoretisch möglich, dass dabei die RR-Intervalle fehlerhaft festgelegt wurden. Falls ein solcher Effekt bestünde, ist dieser als sehr marginal einzuschätzen.

Auf die Untersuchung von Frequenzbereichsparametern wurde aufgrund der Fehleranfälligkeit und notwendigen/unabdingbaren Stationarität (Kuss et al., 2008) bei der Aufzeichnung in allen EKG-Segmenten verzichtet. Die Einschätzung der HRV beruht somit auf den stabilen, vielfach verwendeten und validen Zeitbereichsparametern SDNN und RMSSD. Auf eine Darstellung des pNN50 und NN50 wurde nicht näher eingegangen, da diese – bezogen auf die RMSSD – eine sehr hohe Korrelation beziehungsweise Proportionalität aufweisen (Malik, 1996).

Ergebnisdiskussion

Insgesamt standen sieben verschiedene EKG-Abschnitte zur statistischen Auswertung zur Verfügung: das Langzeit-EKG, drei 5-min-EKG-Segmente, welche die vorab definierten CARLA-Kriterien erfüllten, und drei 20-min-EKG-Abschnitte. Eines wurde davon unter kontrollierten Bedingungen registriert, die weiteren zwei Ausschnitte (Tag & Nacht) wurden aus dem 24-h-Langzeit-EKG extrahiert.

Vergleicht man die einzelnen EKG-Segmente, die zu unterschiedlichen Zeiten registriert wurden, bezüglich ihrer Reliabilität, so ist die Korrelation insgesamt stark von der Aufzeichnungs-

dauer des EKGs abhängig (Schroeder et al., 2004). Das bedeutet, je länger ein zu untersuchender Abschnitt ist, desto größer ist der Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC). Exemplarisch konnten Schroeder et al. einen ICC von 0,41 (0,22–0,59) der SDNN eines 10-Sekunden-EKGs bestimmen. Hingegen konnten bei EKGs mit 2-min-Registrierungslänge (0,86 [0,80–0,91]) und 6-min-Registrierungslänge (0,87 [0,81–0,92]) deutlich höhere Korrelationskoeffizienten erreicht werden. Bei der RMSSD verifizierten sie geringfügig höhere Werte im Vergleich zum SDNN-ICC bei allen drei EKG-Abschnitten.

Die Betrachtung der Korrelationskoeffizienten der EKG-Segmente in aufsteigender Registrierungslänge von SDNN und RMSSD zeigt, dass der niedrigste zwischen der 10-Sekunden- sowie der 2-min-Aufnahme und der höchste zwischen der 2-min- sowie der 6-min-Registrierung besteht (Schroeder et al., 2004).

Bezogen auf die eigenen Daten kann dieses Ergebnis nur bei den LZ-EKG-Abschnitten der RMSSD Berücksichtigung finden, da in analoger Weise der Korrelationskoeffizient mit EKG-Segmentlänge steigt. In Hinblick auf die SDNN finden sich Korrelationskoeffizienten unterschiedlicher Größe (s. Tab. 5). Die multivariable Beeinflussung der HRV, unter anderem durch vegetative, intraindividuelle oder circadiane Schwankungen, lässt sich als mögliche Ursache ausmachen. Es gilt dabei zu beachten, dass die Korrelation der nächtlichen Registrierungen sowohl von SDNN als auch von RMSSD stets größer ist als die am Tage.

Die von Schroeder et al. beschriebene Reliabilität der HRV lässt sich durch experimentelle Kontrolle der Untersuchungsbedingungen deutlich verbessern. Zu diesem Ergebnis kommen unter anderem auch Pinna et al., die die metronomgestützte, visuell frequenzgesteuerte Atmung mit der spontanen Atmung an zwei unterschiedlichen Tagen von gesunden weiblichen und männlichen Probanden verglichen. Ebenso bestätigten sie die Reproduzierbarkeit der Zeitbereichsparameter unter Berücksichtigung der beeinflussenden intraindividuellen Variationen (Pinna et al., 2007). Sandercock et al. beschrieben vor Veröffentlichung der Studienergebnisse von Pinna et al. eine starke Diskrepanz der Reliabilität bezüglich der HRV-Methoden. Es wurden Variationskoeffizienten von $< 1\%$ bis 100% in diesem Review beschrieben. Die Ursache hierfür wurde in der großen Studienheterogenität, den unterschiedlichen Aufnahmebedingungen und bei den Probanden selbst gesehen. Eine ähnliche Variation ergibt sich bei den Intraclass-Korrelationskoeffizienten (Sandercock et al., 2005). Resümierend können die Parameter der HRV, insbesondere die Zeitbereichsparameter SDNN und RMSSD, differenziert betrachtet als reproduzierbares und valides Messinstrument genutzt werden. Hierzu müssen jedoch die Probandeneigenschaften, die EKG-Aufzeichnungsbedingungen und die Registrierungslängen detailliert in die Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden.

Bei Betrachtung der im Rahmen dieser Dissertation erzielten Ergebnisse konnte wie erwartet gezeigt werden, dass der Median der SDNN mit zunehmender EKG-Aufzeichnungslänge steigt (s. Tab. 4 – Deskriptive Statistik von SDNN und RMSSD), bedingt durch eine immer größer werdende Varianz bei längerer Registrierungsdauer (Malik, 1996; Stein et al., 1997; Malik und Camm 2004). Es ergeben sich somit die größten Werte in der 24-h-Langzeit-Registrierung (SDNN $131,74 \pm 35,42$ ms). Gleiches bestätigt sich bei der 24-h-SDNN-Aufnahme im Rahmen der Cardiovascular Health Study (CHS). Es wurden Mittelwerte der SDNN bei unterschiedlicher Studienzusammensetzung von 122 ± 34 ms registriert; hier sei angemerkt, dass 55 % der Probanden Frauen sind und alle über 65 Jahre alt (Stein et al., 2008). Die Ergebnisse von Sajadieh et al. zeigen bei einem vergleichbaren Studienaufbau 24-h-SDNN Werte von 124 ± 35 ms; nach Geschlecht aufgeschlüsselt betragen die Werte 128 ± 37 ms für Männer und 121 ± 32 ms für Frauen. Die Berechnung der 15-min-EKG-Segmente eines Nachtabschnittes, der zwischen 2:00 Uhr und 2:15 Uhr festgelegt wurde, ergibt für Männer einen SDNN-Wert von 46 ± 24 ms und für Frauen von 37 ± 20 ms (Sajadieh et al., 2004).

Im Vergleich mit der für die vorliegende Arbeit durchgeführten Untersuchung findet sich ein geschlechtsübergreifender 24-h-SDNN-Mittelwert von $131,74 \pm 35,42$ ms und ein nächtlicher 20-min-SDNN-Wert von $55,80 \pm 26,93$ ms. Bei geschlechtsspezifischer Differenzierung ergeben sich für die Männer $133,83 \pm 34,82$ ms in 24 Stunden und $57,32 \pm 27,10$ ms in 20 Minuten bei nächtlicher Registrierung. Die Frauen hingegen weisen geringere Werte mit $129,29 \pm 36,19$ ms in 24 Stunden und $54,04 \pm 26,79$ ms in 20 Minuten nachts auf. Die von der *Task Force of the European Society of Cardiology (ESC)* definierten und oft publizierten „Normalwerte“ – SDNN 141 ± 39 ms und RMSSD 27 ± 12 ms – beruhen auf einer einzigen Studie von Bigger et al. aus dem Jahr 1995. In dieser sollten Normalwerte einer gesunden Populationsgruppe etabliert und in einem zweiten Schritt mit Herzinfarktpatienten verglichen werden. Hierzu wurden insgesamt 274 Probanden (zwischen 44 und 69 Jahren), davon 202 Männer und 72 Frauen, rekrutiert (Bigger et al., 1995). Demzufolge besteht ein überproportionaler Anteil an Männern am Gesamtkollektiv, was letztlich zu einer Verschiebung des SDNN-Wertes in einen höheren Bereich führt. Dies ist sowohl bei Stein et al., Sajadieh et al. als auch bei den eigenen Daten nachzuvollziehen, da die Männer in der 24-h-Registrierung stets höhere Zeitbereichsparameter als die Frauen aufzeigen. Somit sind die „Normalwerte“ der *Task Force* bei nahezu gleicher Anzahl beider Geschlechter als zu hoch einzuschätzen.

Bezüglich der Interpretation der Zeitbereichsparameter, separiert nach den Geschlechtern, ergibt sich ein sehr heterogenes Bild der publizierten Ergebnisse. So beschreiben Sookan und McKune (2012) bei 44 jungen, gesunden Probanden in der Kurzaufzeichnung keinen geschlechtsspezifischen Unterschied der HRV im Zeitbereich. Umetani et al. hingegen wiesen mittels 24-h-Registrierung bei 260 gesunden Probanden, die in 10-Jahres-Altersgruppen aufgeteilt waren, signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern nach. Insbesondere in der Altersgruppe

zwischen zehn und 29 Jahren für SDNN und RMSSD sowie in der zweiten Altersgruppe von 30 bis 49 für SDNN zeigten sich für die Männer signifikant höhere und höher korrelierende Werte. Der Einfluss durch das Geschlecht auf die HRV kann somit als altersabhängig und messwertabhängig gewertet werden (Umetani et al., 1998). Die eigenen Untersuchungsergebnisse liefern ebenfalls ein differenziertes Bild. So ist die 24-h-SDNN bei Männern größer als bei den Frauen. Hingegen sind die Zeitbereichsparameter der Frauen unter kontrollierten Bedingungen sowohl für SDNN als auch RMSSD höher. Eine detaillierte Übersicht liefert Abbildung 9.

Die HRV ist neben dem Alter und dem Geschlecht abhängig von der Körperposition, in der das EKG registriert wurde. Bei der Gegenüberstellung der streng kontrollierten Aufzeichnungen im Liegen und den ambulanten unkontrollierten Aufzeichnungsbedingungen ergeben sich wie erwartet Unterschiede zwischen der stehenden und der liegenden Position (Kowalewski und Urban, 2004). Cooke et al. untersuchten eine kleine, gesunde Studiengruppe mit metronomgestützter Atmung bezüglich der Wechselwirkungen zwischen hämodynamischen und autonomen neuronalen Oszillationen während einer passiven Lage zwischen 0° und 80°. Das dabei gemessene RR-Intervall wird sukzessiv geringer bei zunehmender aufrechter Position, gegensätzlich dazu verhält sich somit die Herzfrequenz (Cooke et al., 1999).

Dementsprechend verändert sich auch die SDNN von liegender zu aufrechter Position, wie das bei den EKG-Abschnitten gleicher Aufzeichnungslängen zu erkennen ist. Dabei steigt die registrierte SDNN von metronomgestützter Aufzeichnung über die nächtliche Registrierung bis hin zur Aufnahme am Tage, wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen. Eine mögliche Begründung dafür liegt unter anderem in den zunehmenden Einflüssen der Regelkreisläufe im Körper (Shaffer et al., 2014). Die RMSSD hingegen weist einen solchen Trend nicht auf.

Im Gegensatz dazu publizierten Sharma et al. signifikant geringere SDNN- und RMSSD-Parameter in 70°-Lage als in supiner beziehungsweise 10°-Position. Anhand von 30 gesunden Männern (18–35 Jahre), die spontan atmeten, wurden in jeder Position 5-min-EKG-Segmente aufgenommen und ausgewertet. Für die supine SDNN wurde $38,13 \pm 10,81$ ms und für 70° $31,13 \pm 8,12$ ms errechnet. Vergleicht man diese Werte mit der 5-min-SDNN (spontan nachts), was der oben aufgeführten Registrierungsmethode am nächsten kommt, mit $49,61 \pm 31,60$ ms, ergibt sich ein höherer Mittelwert mit größerer Streuung. Hingegen ist die 5-min-SDNN (kontrolliert) mit $30,68 \pm 13,98$ ms ähnlich dem Wert der 70°-Position bei deutlich unterschiedlicher Aufzeichnungsmethode. Eine Erklärung, wieso die Varianz in nahezu aufrechter Position abnimmt, liefert die Publikation nicht (Sharma et al., 2009).

Eine mögliche Erklärung könnte man in der autonomen Reaktion des Körpers auf einen Stressreiz beziehungsweise eine akute Belastung sehen, da der Sympathikus in solchen Situationen mehr Einfluss gewinnt. Diese HRV-Reduktion unter Stress und körperlicher Belastung konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden (Berbalk und Neumann, 2002; Prinsloo et al., 2014).

Bezug nehmend auf den Unterschied zwischen der liegenden und der stehenden Position untersuchten Porto und Junqueira nach standardisierten Vorgaben 33 gesunde Probanden zwischen 18 und 42 Jahren. Dabei wurde eine 5-min-SDNN von 61.2 ± 31.2 ms und eine RMSSD von 60.4 ± 35.7 ms in Supine-Position ermittelt. Im Stehen ergab sich eine SDNN von 46.8 ± 12.3 ms und eine RMSSD von 24.5 ± 7.6 ms (Porto und Junqueira, 2009). Ein weiterführender Vergleich ist aufgrund der deutlich unterschiedlichen Studienzusammensetzungen und Registrierungsarten nicht sicher möglich.

Trotz Ausschaltung der atemfrequenzabhängigen HRV-Änderung, des Einflusses der Position und möglicher Baroreflex-Systeme bei der Kurzeitaufnahme kann und wird aufgrund der steigenden Variabilität keine hundertprozentige Übereinstimmung erzielt werden. Es besteht somit weiterhin eine veränderte Herzfrequenzvariabilität, die unter anderem durch das humorale System, das autonome Nervensystem (sympathovagale Balance), die emotionale Komponente (etwa in Form von Stress), intrakardiale Mechanismen und weitere Mechanismen aufrechterhalten beziehungsweise kurzfristig geändert wird (Malik und Camm, 2004; Jänig, 2007; Shaffer et al., 2014). Dies gilt es stets bei der Interpretation der erhobenen Daten zu berücksichtigen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass aufgrund der ausgeprägten Studienheterogenität mit unterschiedlichen Designs und sehr verschiedenen HRV-Registrierungsmethoden und -längen eine Einordnung der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse in die Literatur nur eingeschränkt möglich ist. Es finden sich keine ähnlich groß angelegten populationsbasierten Studien mit einer vergleichbaren Fragestellung und protokollierten EKG-Aufzeichnungen. Die meisten Publikationen basieren entweder auf einer 24-h-Registrierung oder einer Kurzeit-Registrierung, jedoch nicht auf einer Verbindung beider Registrierungsarten. Insofern kommt den vorliegenden populationsbasierten Zeitbereichsparametern der HRV und ihrer Aussagekraft ein Alleinstellungsmerkmal zu.

Bei Betrachtung dieser Studienheterogenität bezogen auf die Herzfrequenzvariabilität und deren ganzheitliche Einordnung muss postuliert werden, dass *die HRV an sich* nicht existiert. Vielmehr zeigt sich ein komplexes Bild der intraindividuellen Modulation am Herzen eines jeden Einzelnen. Deren Implementierung in den Gesamtkontext kann somit nicht als ein „Normal-“ oder „Standardwert“ erfolgen, ohne die wesentlichen individuellen Einflussfaktoren wie zum Beispiel Alter und Geschlecht oder die jeweiligen Aufnahme-modalitäten zu berücksichtigen. Wobei Letztere einen großen Einfluss besitzen und demzufolge für die Zukunft eine nur noch registrierungsspezifische Herzfrequenzvariabilität der Zeitbereichsparameter wünschenswert wäre. Ob es möglich ist, eine Variablenübersicht zu schaffen, die eine prozentuale Berechnung der Beteiligung dieser Variablen an der registrierten HRV ermöglicht, um letztlich Rückschlüsse auf diese komplexen Zusammenhänge ziehen zu können, bedarf noch weiterer Forschungen.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und -Aufzeichnungsdauern auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität aus dem Zeitbereich zu untersuchen. Eine solche Untersuchung und Ergebnisinterpretation ist unter Berücksichtigung aller Einfluss nehmenden Variablen naturgemäß sehr komplex.

Die bevölkerungsbezogene Untersuchung der 172 Personen umfassenden Studiengruppe zeigt, dass Registrierungsmethode und -länge die HRV in signifikantem Maße beeinflussen. Die bereits vermuteten starken Zusammenhänge der kontrollierten standardisierten EKG-Aufzeichnungen unterschiedlicher Aufzeichnungslängen konnten bestätigt werden. Es konnte jedoch keine hohe Korrelation zwischen der intraindividuellen, protokollorientierten Kurzzeitaufzeichnung und der ambulanten Langzeitaufzeichnung festgestellt werden. Hervorzuheben ist dennoch der größte potenzielle Gruppenzusammenhang bei dem nächtlichen 20-min-Langzeit-EKG-Segment und der 24-h-Registrierung. Dies gilt sowohl für die SDNN als auch – und hier ungleich höher – für die RMSSD, wobei zu berücksichtigen ist, dass das 20-min-Segment aus der Langzeitregistrierung extrahiert wurde.

Die RMSSD lässt sich zusammenfassend als weitestgehend unabhängiges Maß der Registrierungslänge beschreiben. Hingegen zeichnet sich die SDNN durch eine deutliche Abhängigkeit in Relation zur Aufzeichnungsdauer aus. Beide Zeitbereichsparameter bestätigen sich in der Analyse weiterhin als reproduzierbare Parameter der Herzfrequenzvariabilität. Resümierend muss postuliert werden, dass *die HRV* nicht existiert, sondern nur unter Kenntnis der verwendeten Registrierungsmethoden interpretiert werden kann.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse ist es mit dem in dieser Arbeit zugrunde gelegten methodischen Aufbau und der streng protokollorientierten EKG-Aufzeichnung möglich gewesen, einen potenziellen Standard zur Messung und Aufnahme der Herzfrequenzvariabilität und deren Parameter für epidemiologische Untersuchungen herbeizuführen.

Daran orientierend wäre beispielhaft ein nationaler und internationaler wissenschaftlicher Korpus an Daten zu schaffen, um eine größtmögliche Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit verschiedener Ergebnisse und Forschungsfragen zu erreichen. Es wäre erstrebenswert, die bereits bestehenden sogenannten Standards der *Task Force* zu überarbeiten und die bereits gewonnenen Erkenntnisse der jüngsten Vergangenheit zu implementieren. So sollten zwingend neue „Normalwerte“ für die Zeitbereichsparameter etabliert werden, die nur unter standardisierter Registrierungsmethode eine größtmögliche Vergleichbarkeit ermöglichen. In Zukunft sollte nur noch von einer registrierungsspezifischen HRV gesprochen werden. Damit könnte ein wichtiger Beitrag zur besseren Vergleichbarkeit zukünftiger Forschungen und für eine erhöhte klinische Relevanz erreicht werden.

Die CARLA-Studie eignet sich aufgrund ihres langen Beobachtungszeitraums vorzüglich, um weitere Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet mithilfe von EKG-Folgeuntersuchungen zu realisieren und damit insbesondere auch zu einem tieferen Verständnis der Rolle der HRV beizutragen.

7 Literaturverzeichnis

Akselrod S (1988) Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *Trends Pharmacol. Sci.* 9:6–9. doi:10.1016/0165-6147(88)90230-1.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science/New Series* 213:220–222.

Anders D, Vollenweider S, Cann J, Hofstetter M, Flammer J, Orgül S, Kräuchi K (2010) Heart-rate variability in women during 40-hour prolonged wakefulness. *Chronobiol. Int.* 27:1609–1628. doi:10.3109/07420528.2010.504317.

Aurich C, Engelhardt W von (Hrsg.): *Physiologie der Haustiere*. 3., vollst. überarb. Aufl. Enke, Stuttgart, 2010.

Batin PD, Nolan J (1996) Assessment of autonomic function: reflex testing or variability analysis. *Journal of Ambulatory Monitoring* 9:255–273.

Beckers F, Verheyden B, Aubert AE (2006) Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290:H2560–70. doi:10.1152/ajpheart.00903.2005.

Behrens K, Hottenrott K, Weippert M, Montanus H, Kreuzfeld S, Rieger A, Lübke J, Werdan K, Stoll R (2015) Individualisierung der Belastungssteuerung in der kardiologischen stationären Rehabilitation. *Herz* 40:61–69. doi:10.1007/s00059-013-4037-2.

Bemmel JH van, Kors JA, Herpen G van (1990): Methodology of the modular ECG analysis system MEANS. *Methods Inf Med* 29, 4:346–353.

Berbalk A, Neumann G: Leistungsdiagnostische Wertigkeit der Herzfrequenzvariabilität bei der Fahrradergometrie. In: Hottenrott K (Hrsg.): *Herzfrequenzvariabilität im Sport*. 1. Aufl. Czwalina, Hamburg, 2002, S. 27–40.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK (1995) RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91:1936–1943. doi:10.1161/01.CIR.91.7.1936.

Bingham S, Riboli E (2004) Diet and cancer – the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Nat. Rev. Cancer* 4:206–215. doi:10.1038/nrc1298.

Bobak M (2004) Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations. *Journal of Epidemiology & Community Health* 58:238–242. doi:10.1136/jech.2003.011825.

Böthig S (1989) WHO MONICA Project: objectives and design. *Int J Epidemiol* 18:29–37.

Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB (2012) A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int* 29:757–768. doi:10.3109/07420528.2012.674592.

Brandes A, Bethge K (2008) Langzeit-Elektrokardiographie. *Herzschr. Elektrophys.* 19:107–129. doi:10.1007/s00399-008-0010-9.

Bruyne MCd, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, Bemmelen JH van, Grobbee DE (1999) Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology* 150:1282–1288. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009959.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Gelder IC van, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 31:2369–2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

Challapalli S, Kadish AH, Horvath G, Goldberger JJ (1999) Differential effects of parasympathetic blockade and parasympathetic withdrawal on heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10:1192–1199.

Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KUO, Eckberg DL (1999) Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *The Journal of Physiology* 517:617–628. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0617t.x.

Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D (1997) Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men; the Zutphen Study. *Am. J. Epidemiol.* 145:899–908.

DiabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht; Diabetes 2013. Kirchheim + Co GmbH, Mainz, 2013.

Eckberg DL, Malik M. (1998) Sympathovagal balance: a critical appraisal response. *Circulation* 98:2643–2644. doi:10.1161/01.CIR.98.23.2643.

Falcone C, Matrone B, Bozzini S, Guasti L, Falcone R, Benzi A, Colonna A, Savulescu I, Vailati A, Pelissero G (2014) Time-domain heart rate variability in coronary artery disease patients affected by thyroid dysfunction. *Int Heart J* 55:33–38.

Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y (2000) Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin. Auton. Res.* 10:123–130.

Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Kors JA, Swenne CA, Kuss O, Werdan K, Haerting J (2005) 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* 5:33. doi:10.1186/1471-2261-5-33.

Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Haerting J, Schmidt H, Thiery J, Werdan K (2009) Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA Study 2002–2006. *Eur J Epidemiol* 24:123–142. doi:10.1007/s10654-009-9317-z.

Haberl R, Steinbigler P (1999) Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik; Risikostratifizierung in der Kardiologie. *Deutsches Ärzteblatt* 96:A-2514–2519.

Haerting J, Kluttig A, Greiser K, Nuding S, Werdan K (2012) Kohortenstudie zu Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Krankheiten in einer urbanen älteren ostdeutschen Allgemeinbevölkerung (CARLA-Studie). *Bundesgesundheitsbl.* 55:795–800. doi:10.1007/s00103-012-1493-4.

Hainsworth R: Physiological Background of Heart Rate Variability. In: Malik M, Camm AJ (Hrsg.): *Dynamic Electrocardiography*. Futura/Blackwell Pub., Elmsford, NY, 2004, pp. 3–12.

Hauner H: Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: *DiabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe* (Hrsg.): *Deutscher Gesundheitsbericht; Diabetes 2013*. Kirchheim + Co GmbH, Mainz, 2013, S. 10–16.

Holter NJ (1961) New method for heart studies. *Science* 134:1214–1220.

Hotta N, Otsuka K, Murakami S, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F (2005) Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people – Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) Study. *Biomed. Pharmacother.* 59 Suppl 1:S45–48.

Hottenrott K (Hrsg.): *Herzfrequenzvariabilität im Sport*. 1. Aufl. Czwalina, Hamburg, 2002.

Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KEJ, Seppanen T, Puukka P, Raiha IJ, Sourander LB (1998) Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 97:2031–2036. doi:10.1161/01.CIR.97.20.2031.

Huikuri HV, Perkiomaki JS, Maestri R, Pinna GD (2009) Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 367:1223–1238. doi:10.1098/rsta.2008.0294.

Jänig W: Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg.): *Physiologie des Menschen; mit Pathophysiologie*. 30., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2007, S. 439–473.

Jarrin DC, McGrath JJ, Poirier P, Séguin L, Tremblay RE, Montplaisir JY, Paradis G, Séguin JR (2015) Short-term heart rate variability in a population-based sample of 10-year-old children. *Pediatr Cardiol* 36:41–48. doi:10.1007/s00246-014-0962-y.

John U, Greiner B, Hensel E, Lüdemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense HW, Haerting J, Willich S, Kessler C (2001) Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Präventivmed* 46:186–194.

Kalusche D, Czapot G: Konventionelle und intrakardiale Elektrokardiographie. In: Roskamm H, Neumann F, Kalusche D, Besthorn H (Hrsg.): *Herzkrankheiten; Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. 5., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Springer, Berlin [u.a.], 2004, S. 157–192.

Känel R von, Carney RM, Zhao S, Whooley MA (2011) Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol* 100:241–247. doi:10.1007/s00392-010-0236-5.

Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, Baig W, Lindsay S, Callahan TS, Shell WE, Eckberg DL, Zaman AG, Williams S, Neilson JM, Nolan J (2002) Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 40:1801–1808. doi:10.1016/S0735-1097(02)02490-7.

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

- Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Schmidt H, Werdan K, Haerting J, Greiser KH (2010) Association of health behaviour with heart rate variability: a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 10:58. doi:10.1186/1471-2261-10-58.
- Kors JA, Crow RS, Hannan PJ, Rautaharju PM, Folsom AR (2000) Comparison of computer-assigned Minnesota Codes with the visual standard method for new coronary heart disease events. *Am. J. Epidemiol.* 151:790–797.
- Kors JA, Herpen G van, Wu J, Zhang Z, Prineas RJ, Bemmels JH van (1996) Validation of a new computer program for Minnesota coding. *J Electrocardiol* 29:83–88.
- Kowalewski MA, Urban M (2004) Short- and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clin. Sci.* 106:61–66. doi:10.1042/CS20030119.
- Kuss O, Schumann B, Kluttig A, Greiser KH, Haerting J (2008) Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. *Journal of Electrocardiology* 41:287–291. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.02.014.
- La Rovere MT (2000) Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. *Z Kardiol* 89 Suppl 3:44–50.
- Lehmann TM: *Handbuch der medizinischen Informatik*. 2., vollst. neu bearb. Aufl. Hanser, München [u.a.], 2005.
- Levy MN, Martin PJ: Neural Control of the Heart. In: Sperlakis N (Hrsg.): *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. Springer US, Boston, MA, 1984, pp. 337–354.
- Lévy S: Monitoring after Cardioversion of Atrial Fibrillation. In: Malik M, Camm AJ (Hrsg.): *Dynamic Electrocardiography*. Futura/Blackwell Pub., Elmsford, NY, 2004, pp. 506–510.
- Lewalter T, Lüderitz B (Hrsg.): *Herzrhythmusstörungen; Diagnostik und Therapie*. 6., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2010.
- Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, Rautaharju P, Heiss G (1997) 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.* 145:696–706.
- Libby DJ, Worhunsky PD, Pilver CE, Brewer JA (2012) Meditation-induced changes in high-frequency heart rate variability predict smoking outcomes. *Front. Hum. Neurosci.* 6:54. doi:10.3389/fnhum.2012.00054.
- Löwel H, Döring A, Schneider A, Heier M, Thorand B, Meisinger C (2005) The MONICA Augsburg surveys; basis for prospective cohort studies. *Gesundheitswesen* 67 Suppl 1:S13–18. doi:10.1055/s-2005-858234.
- Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ (2001) Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 37:1395–1402. doi:10.1016/S0735-1097(01)01171-8.
- Malik M (1996) 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. *Circulation* 93:1043–1065.

- Malik M, Camm AJ (Hrsg.): *Dynamic Electrocardiography*. Futura/Blackwell Pub., Elmsford, NY, 2004.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84:482–492.
- Meinertz T, Rösen P., Schömig A, Tschöpe D, Ziegler D (Hrsg.): *Diabetes und Herz*. Steinkopff, Darmstadt, 2005.
- Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. (Hrsg.): *Kardiologie compact; alles für Station und Facharztprüfung*. 2., unv. Aufl. Thieme, Stuttgart [u.a.], 2006.
- Möller H, Laux G, Kapfhammer H (Hrsg.): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4., erw. und vollst. neu bearb. Aufl. Springer, Berlin [u.a.], 2011.
- Moore R, Nolan J: Heart Rate Variability in Heart Failure. In: Malik M, Camm AJ (Hrsg.): *Dynamic Electrocardiography*. Futura/Blackwell Pub., Elmsford, NY, 2004, pp. 122–132.
- Moore RK, Groves DG, Barlow PE, Fox KA, Shah A, Nolan J, Kearney MT (2006) Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 8:585–590. doi:10.1016/j.ejheart.2005.11.012.
- MTM multitechmed GmbH (Hrsg.): *Elektroden-Anlageschema nach HL Kennedy; DMS 300-9 Recorder für HRV-Aufnahme und Analyse*. o.J.
- Nicolini P, Ciulla M, Asmundis C, Magrini F, Brugada P (2012) The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 35:621–637. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03335.x.
- Nolan J: *Studies of a parasympathetic nervous system in chronic heart failure*. MD thesis, University of Leeds, 1996.
- Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA (1998) 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* 98:1510–1516. doi:10.1161/01.CIR.98.15.1510.
- Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, Liberati D, Cerutti S, Vaitl D, Tavazzi L, Malliani A (1991) Sympathovagal interaction during mental stress; a study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. *Circulation* 83:II43–51.
- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G (2001) Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 940:469–487.
- Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczak G (2007) Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin. Sci.* 113:131–140. doi:10.1042/CS20070055.
- Piper HM: Herzerregung. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg.): *Physiologie des Menschen; mit Pathophysiologie*. 30., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2007, S. 565–588.

Porto LGG, Junqueira LF (2009) Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol* 32:43–51. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02175.x.

Prinsloo GE, Rauch HGL, Derman WE (2014) A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports, exercise, and rehabilitation medicine. *Phys Sportsmed* 42:88–99. doi:10.3810/psm.2014.05.2061.

Pumpf J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J (2002) Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology* 84:1–14. doi:10.1016/S0167-5273(02)00057-8.

Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS (2011) Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res* 21:133–141. doi:10.1007/s10286-010-0098-y.

Robert Koch-Institut (Hrsg.): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“; Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, 2012.

Robert Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland; Gesundheitsberichterstattung des Bundes; gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin, 2015.

Roskamm H, Neumann F, Kalusche D, Bestehorn H (Hrsg.): Herzkrankheiten; Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. 5., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Springer, Berlin [u.a.], 2004.

Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF (2004) Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *European Heart Journal* 25:363–370. doi:10.1016/j.ehj.2003.12.003.

Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF (2006) C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med* 260:377–387. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01701.x.

Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA (2005) The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International Journal of Cardiology* 103:238–247. doi:10.1016/j.ijcard.2004.09.013.

Sauer G, Andresen D, Cierpka R, Lemke B, Mibach F, Perings C, Vaerst R (2005) Positionspapier zur Durchführung von Qualitätskontrollen bei Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG. *ZS Kardiologie* 94:844–857. doi:10.1007/s00392-005-0320-4.

Schiff S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, Meisinger C, Thorand B, Berger K, Mueller G, Moebus S, Bokhof B, Kluttig A, Greiser KH, Neuhauser H, Ellert U, Icks A, Rathmann W, Völzke H (2012) Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabetic Medicine* 29:e88. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03578.x.

Schmidt RF, Lang F (Hrsg.): Physiologie des Menschen; mit Pathophysiologie. 30., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2007.

Schroeder EB, Whitsel EA, Evans GW, Prineas RJ, Chambless LE, Heiss G (2004) Repeatability of heart rate variability measures. *Journal of Electrocardiology* 37:163–172. doi:10.1016/j.jelectrocard.2004.04.004.

Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Völzke H, Meisinger C, Thorand B, Kluttig A, Greiser K, Berger K, Müller G, Ellert U, Neuhauser H, Tamayo T, Rathmann W, Holle R (2012) Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabetic Medicine* 29:646–653. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03465.x.

Schuster H, Trappe H: EKG-Kurs für Isabel; Lernprogramm zur EKG-Befundung. 4., überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart [u.a.], 2009.

Schwab J: Oberflächen-EKG. In: Lewalter T, Lüderitz B (Hrsg.): *Herzrhythmusstörungen; Diagnostik und Therapie*. 6., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2010, S. 63–70.

Seipel L (2004) Klinische Bedeutung der Langzeit-Elektrokardiographie. *Internist* 45. doi:10.1007/s00108-004-1252-1.

Shaffer F, McCraty R, Zerr CL (2014) A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front. Psychol.* 5:1040. doi:10.3389/fpsyg.2014.01040.

Sharma P, Paudel BH, Singh PN, Limbu P (2009) Heart rate variability: response to graded head up tilt in healthy men. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 7:252–257.

Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D (1998) Reduced heart rate variability and new-onset hypertension; insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 32:293–297. doi:10.1161/01.HYP.32.2.293.

Sookan T, McKune AJ (2012) Heart rate variability in physically active individuals: reliability and gender characteristics. *Cardiovasc J Afr* 23:67–72. doi:10.5830/CVJA-2011.108.

Sperelakis N (Hrsg): *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. Springer US, Boston, MA, 1984.

Stang A, Döring A, Völzke H, Moebus S, Greiser KH, Werdan K, Berger K, Ellert U, Neuhauser H (2010) Regional differences in body fat distributions among people with comparable body mass index: a comparison across six German population-based surveys. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*:1. doi:10.1097/HJR.0b013e32833b3305.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Gesundheit; Krankheitskosten* [Fachserie 12 Reihe 7.2]. Wiesbaden, 2010. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf> (10.10.2015).

Stein PK, Barzilay JI, Chaves PHM, Domitrovich PP, Gottdiener JS (2008) Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age and Ageing* 38:212–218. doi:10.1093/ageing/afn292.

Stein PK, Barzilay JI (2010) Relationship of abnormal heart rate turbulence and elevated CRP to cardiac mortality in low, intermediate, and high-risk older adults. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*:no. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01967.x.

Stein PK, Barzilay JI, Chaves PHM, Mistretta SQ, Domitrovich PP, Gottdiener JS, Rich MW, Kleiger RE (2008) 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.* 19:1169–1174. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01232.x.

Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM (1994) Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal* 127:1376–1381. doi:10.1016/0002-8703(94)90059-0.

Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN (1997) Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *The American Journal of Cardiology* 80:302–305. doi:10.1016/S0002-9149(97)00350-0.

Trebsdorf M: *Biologie, Anatomie, Physiologie; Lehrbuch und Atlas*. 9. überarb. Aufl. Verl. Europa-Lehrmittel, Haan-Gruiten, 2006.

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D (1994) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 94:2850–2855. doi:10.1161/01.CIR.94.11.2850.

Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M (1998) Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31:593–601.

Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG (1978) Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med. J. Aust.* 2:52–53.

Zilles K, Tillmann B: *Anatomie*. Springer Medizin Verl., Heidelberg, 2010.

Quellennachweise Abbildungen

Abbildung 1: AQSCS (2014). Online verfügbar unter <http://aqscs.com/images/ecg.jpg> (22.10.2014).

Abbildung 2: Schuster und Trappe, 2009, S. 3.

Abbildung 3: Thakre TP, Smith ML (2006) Loss of lag-response curvilinearity of indices of heart rate variability in congestive heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 6:27. doi:10.1186/1471-2261-6-27.

Abbildung 4: Pubmed. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=HRV> (10.05.2014).

Abbildung 6: Perz S: KORA – Survey 2000. Die elektrokardiographische Untersuchung. EKG-Untersucher-Handbuch. GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit/medis Institut für Informatik und Systemforschung, 1999, S. 7. Online verfügbar unter http://www.p3gobservatory.org/download/sop/kora/KORA_S4_SOP_Elektrokardiographie.pdf;jsessionid=17D22DDAA70D7B94CA6857700568EF59 (10.05.2014).

Abbildung 7: Perz S: KORA – Survey 2000. Die elektrokardiographische Untersuchung. EKG-Untersucher-Handbuch. GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit/medis Institut für Informatik und Systemforschung, 1999, S. 8. Online verfügbar unter http://www.p3gobservatory.org/download/sop/kora/KORA_S4_SOP_Elektrokardiographie.pdf;jsessionid=17D22DDAA70D7B94CA6857700568EF59 (10.05.2014).

Abbildung 8: MTM multitechmed GmbH. o.J.

8 Thesen

1. Das Ziel der Dissertation war es, den Einfluss verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und -Aufzeichnungsdauern auf die Zeitbereichsparameter der methodisch sensiblen Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu untersuchen.
2. Die Ergebnisse resultieren aus einer Studiengruppe von 172 Probanden der populationsbasierten, zufällig ausgewählten CARLA-Studie, die insgesamt 1.779 Probanden im Alter von 45 bis 83 Jahren umfasst.
3. Die EKG-Aufzeichnungsbedingungen wie Probandenlage, Atemfrequenz, Tageszeit und Aufzeichnungslänge haben einen starken Einfluss auf die HRV.
4. Der Median der SDNN steigt mit der Aufzeichnungslänge, wohingegen der Median der RMSSD als unabhängig von der Registrierungslänge zu werten ist.
5. Die protokollierten, hoch standardisierten EKG-Aufzeichnungen von 20 beziehungsweise fünf Minuten Registrierungslänge zeigen untereinander sowohl für die SDNN als auch die RMMSD die maximale Korrelation.
6. Unter ambulanten Bedingungen besteht eine starke Korrelation der HRV Parameter SDNN und RMMSD aus der nächtlichen 20-Minuten-Aufnahme und der gesamt 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung. Dies könnte für einen stärkeren Einfluss der Ruhephase im Vergleich zur Aktivitätsphase auf die 24h-HRV sprechen.
7. Die Korrelationen zwischen den Zeitbereichsparametern der HRV, SDNN und RMSSD, aus den standardisierten EKG-Registrierungen und den Segmenten aus dem ambulanten Langzeit-EKG sind insgesamt als schwach zu bewerten. Dieser geringe Zusammenhang zwischen der HRV aus beiden Aufzeichnungsmethoden spricht für eine differenzierte Betrachtung der HRV in Abhängigkeit der Aufzeichnungsmethode.

9 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Matthias Peter Engelmann, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Untersuchung des Einflusses verschiedener EKG-Aufzeichnungsmethoden und -Aufzeichnungsdauern auf die Parameter der Herzfrequenzvariabilität aus dem Zeitbereich anhand einer Stichprobe der CARLA-Studie“ ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Köthen, den 26.07.2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Engelmann', written in a cursive style.

Matthias Peter Engelmann

10 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit versichere ich, Matthias Peter Engelmann, dass diese Arbeit weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Köthen, den 26.07.2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Engelmann', written in a cursive style.

Matthias Peter Engelmann

11 Danksagung

Mit dieser Dissertation möchte ich meiner lieben Ehefrau Christin für ihr allzeitiges Verständnis, die unermüdliche Motivation und ihre grenzenlose Liebe danken!

Ebenso möchte ich mich vom ganzen Herzen bei meinen zwei Betreuern Dr. rer. medic. Alexander Kluttig und Dr. med. Sebastian Nuding für die langjährige Unterstützung und Wissensvermittlung danken.